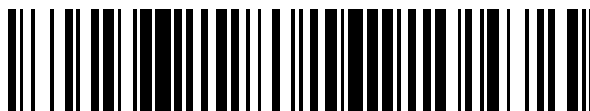


19



OFICINA ESPAÑOLA DE
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA



11 Número de publicación: **2 738 148**

51 Int. Cl.:

C07C 259/06	(2006.01) A61K 31/40	(2006.01)
A61K 31/166	(2006.01) A61K 31/4015	(2006.01)
A61K 31/337	(2006.01) A61K 31/402	(2006.01)
A61K 31/341	(2006.01) A61K 31/403	(2006.01)
A61K 31/343	(2006.01) A61K 31/4035	(2006.01)
A61K 31/351	(2006.01) A61K 31/404	(2006.01)
A61K 31/357	(2006.01) A61K 31/4045	(2006.01)
A61K 31/36	(2006.01) A61K 31/407	(2006.01)
A61K 31/381	(2006.01) A61K 31/415	(2006.01)
A61K 31/397	(2006.01) A61K 31/416	(2006.01)

12

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

86 Fecha de presentación y número de la solicitud internacional: **20.04.2011** **PCT/JP2011/059737**

87 Fecha y número de publicación internacional: **27.10.2011** **WO11132712**

96 Fecha de presentación y número de la solicitud europea: **20.04.2011** **E 11772045 (8)**

97 Fecha y número de publicación de la concesión europea: **05.06.2019** **EP 2562155**

54 Título: **Derivado de ácido hidroxámico**

30 Prioridad:

20.04.2010 JP 2010096852

45 Fecha de publicación y mención en BOPI de la traducción de la patente:

20.01.2020

73 Titular/es:

TAISHO PHARMACEUTICAL CO., LTD. (50.0%)
24-1, Takada 3-chome Toshima-ku
Tokyo 170-8633, JP y
FUJIFILM TOYAMA CHEMICAL CO., LTD. (50.0%)

72 Inventor/es:

TAKASHIMA, HAJIME;
TSURUTA, RISA;
YABUUCHI, TETSUYA;
OKA, YUSUKE;
URABE, HIROKI;
SUGA, YOICHIRO;
TAKAHASHI, MASATO;
UNEUCHI, FUMITO;
KOTSUBO, HIRONORI;
SHOJI, MUNEO y
KAWAGUCHI, YASUKO

74 Agente/Representante:

UNGRÍA LÓPEZ, Javier

ES 2 738 148 T3

Aviso: En el plazo de nueve meses a contar desde la fecha de publicación en el Boletín Europeo de Patentes, de la mención de concesión de la patente europea, cualquier persona podrá oponerse ante la Oficina Europea de Patentes a la patente concedida. La oposición deberá formularse por escrito y estar motivada; sólo se considerará como formulada una vez que se haya realizado el pago de la tasa de oposición (art. 99.1 del Convenio sobre Concesión de Patentes Europeas).

DESCRIPCIÓN

Derivado de ácido hidroxámico

5 **Campo técnico**

Esta invención se refiere a nuevos derivados de ácido hidroxámico o sales de los mismos, que exhiben actividad para inhibir la uridildifosfo(UDP)-3-O-acil-N-acetilglucosamina desacetilasa (LpxC) y productos farmacéuticos antimicrobianos que comprenden los mismos.

10 **Técnica anterior**

Las bacterias gramnegativas tienen una membrana externa compuesta de una bicapa lipídica inexistente en las bacterias grampositivas y, por lo tanto, tienden a ser más resistentes a los fármacos, en comparación con las bacterias grampositivas, debido al problema de la permeabilidad al medicamento. También se sabe que las bacterias gramnegativas tienen una pluralidad de proteínas de descarga de fármacos, que se sabe que están implicadas en la resistencia a fármacos (Documento No Relacionado con Patentes 1). Además, el lipopolisacárido (LPS), uno de los principales constituyentes de la membrana externa, participa en gran medida en la toxicidad una endotoxina.

Entre las bacterias gramnegativas, se sabe que *Pseudomonas aeruginosa*, en particular, tiene una fuerte tendencia a mostrar resistencia natural a diversos agentes antimicrobianos. *Pseudomonas aeruginosa* es una especie bacteriana débilmente tóxica que se encuentra comúnmente en el medio natural y en el medio vital, pero normalmente no es patógena para personas sanas. Sin embargo, *Pseudomonas aeruginosa* es un microorganismo patógeno que causa una infección aguda grave, tal como sepsis, en pacientes con enfermedades subyacentes graves; pacientes, denominados anfitriones comprometidos, que utilizan inmunosupresores debido a un trasplante o similares; o pacientes sometidos a atención médica, tal como cateterización médica, intubación endotraqueal u operación quirúrgica. Por lo tanto, *Pseudomonas aeruginosa* es uno de los microorganismos importantes que causan infecciones oportunistas o infecciones nosocomiales. En los últimos años, *Pseudomonas aeruginosa*, que ha adquirido resistencia a los fármacos de carbapenemo, quinolonas o aminoglucósidos que se esperaba que fueran esencialmente efectivos contra *Pseudomonas aeruginosa*, se ha aislado clínicamente en entornos médicos (Documento No Relacionado con Patentes 2). Además, se ha aislado *Pseudomonas aeruginosa* resistente a múltiples fármacos que ha obtenido resistencia a estos tres tipos de fármacos (Documento No Relacionado con Patentes 3). Las infecciones por *Pseudomonas aeruginosa* resistente a múltiples fármacos han planteado problemas importantes en todo el mundo tales como enfermedades infecciosas intratables, debido a que ha habido pocos fármacos terapéuticos útiles. Por lo tanto, existe una gran demanda para el desarrollo de un medicamento que tenga un mecanismo de acción novedoso.

La UDP-3-O-acil-N-acetilglucosamina desacetilasa (LpxC) es una enzima encargada de la síntesis de lípido A (ancla hidrófoba de LPS, que es el componente de la membrana externa). La biosíntesis del lípido A consiste en reacciones en 10 etapas, y LpxC cataliza la segunda etapa de las reacciones de biosíntesis para eliminar el grupo acetilo de la UDP-3-O-acil-N-acetilglucosamina (Documento No Relacionado con Patentes 4). El lípido A es un componente esencial para la formación de la membrana externa y, por lo tanto, es indispensable para la supervivencia de bacterias gramnegativas (Documento No Relacionado con Patentes 5). LpxC es una de las enzimas importantes que determinan la velocidad durante el proceso de biosíntesis de lípido A, y es una enzima indispensable para la biosíntesis de lípido A. Por lo tanto, se espera que un fármaco que inhiba la actividad de LpxC sea capaz de convertirse en un agente antimicrobiano eficaz contra las bacterias gramnegativas, incluida la *Pseudomonas aeruginosa*, particularmente contra la *Pseudomonas aeruginosa* resistente a fármacos, debido a que dicho fármaco tiene un mecanismo de acción diferente al de los fármacos convencionales.

Los inhibidores de LpxC hasta ahora se conocían a partir de los Documentos Relacionados con Patentes 1 a 4 y los Documentos No Relacionados con Patentes 6 a 10 que ilustran inhibidores con estructuras de amida, el Documento Relacionado con Patentes 5 que ilustra un inhibidor con una estructura de urea, y el Documento Relacionado con Patentes 6 que ilustra un inhibidor con una estructura de éter. Sin embargo, no se sabe que el compuesto de la presente invención tenga actividad inhibidora de LpxC.

El documento US 2007/0066646 A1 se refiere a inhibidores de amina oxidasa que contiene cobre y su uso terapéutico en enfermedades inflamatorias, diabetes y sus complicaciones asociadas, aterosclerosis, enfermedades neurodegenerativas, obesidad, hipertensión y cáncer.

Los inhibidores de metaloproteinasas de matriz, TNF- α y agreganasa se describen en el documento WO 00/59874.

Lista de referencias

Documentos relacionados con patentes

Documento Relacionado con Patentes 1: folleto de la Publicación Internacional	04/062601
Documento Relacionado con Patentes 2: folleto de la Publicación Internacional	07/069020
Documento Relacionado con Patentes 3: folleto de la Publicación Internacional	08/154642
Documento Relacionado con Patentes 4: folleto de la Publicación Internacional	10/031750
Documento Relacionado con Patentes 5: folleto de la Publicación Internacional	10/017060
Documento Relacionado con Patentes 6: folleto de la Publicación Internacional	10/032147

Documentos no relacionados con patentes

Documentos No Relacionados con Patentes 1: Antimicrobial Resistance (2002) Mar 1, 34, pág. 634-640.
 Documentos No Relacionados con Patentes 2: J. Antimicrob. Chemother. (2003) Jan 14, 51, pág. 347-352.
 Documentos No Relacionados con Patentes 3: Jpn. J. Antibiotics (2006), 59(5), pág. 355-363.
 Documentos No Relacionados con Patentes 4: J. Biol. Chem. (1995) 22 de dic , 270, pág. 30384-30391.
 Documentos No Relacionados con Patentes 5: J. Bacteriol. (1987), 169, pág. 5408-5415.
 Documentos No Relacionados con Patentes 6: J. Med. Chem. (2002), 45, pág. 3112-3129.
 Documentos No Relacionados con Patentes 7: Proc. Natl. Acad. Sci. USA (2007), 104, pág. 18433-18438.
 Documentos No Relacionados con Patentes 8: Chem. Biol. (2011), 18, pág. 38-47.
 Documentos No Relacionados con Patentes 9: Bioorg. Med. Chem. (2011), 19, pág. 852-860.
 Documentos No Relacionados con Patentes 10: Bioorg. Med. Chem. Lett. (2011), 21, pág. 1155-1161.

Compendio de la invención

Problemas técnicos

Un objeto de la presente invención es proporcionar un nuevo compuesto que exhiba una potente actividad antimicrobiana contra bacterias gramnegativas, incluyendo *Pseudomonas aeruginosa*, y sus cepas resistentes a fármacos mediante la inhibición de LpxC, y que sea útil como fármaco.

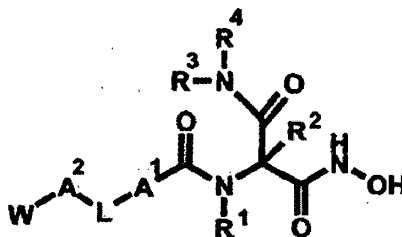
Solución a los problemas

Los autores de la presente invención han realizado estudios en profundidad en un intento de descubrir un compuesto que tenga actividad inhibidora de LpxC. Como resultado, han encontrado que un compuesto representado por la siguiente fórmula general [1] o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo logra el objetivo anterior. En base a este hallazgo, han logrado la presente invención. La presente invención se describirá a continuación.

La presente invención proporciona

(1) un compuesto representado por la siguiente fórmula general [1] o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo:

[Fórmula química 1]



en donde

R¹ representa un grupo alquilo C₁-C₆, en donde el grupo alquilo C₁-C₆ puede estar sustituido con 1 a 3 átomos de halógeno que son iguales o diferentes,
R² representa un átomo de hidrógeno, o un grupo metilo,
R³ representa un átomo de hidrógeno,
R⁴ representa un grupo metilo,
A¹ representa un grupo fenileno,
L representa -C≡C-, -C≡C-C≡C-, -CH=CH-, -CH=CH-C≡C-, -C≡CH=CH-, un grupo etileno, o un enlace,
P¹ representa un grupo arilo divalente, un grupo heterocíclico divalente, un grupo anular hidrocarbonado policíclico fusionado parcialmente saturado divalente, un grupo cicloalquileo C₃-C₈, un grupo

cicloalquilenilo C₃-C₈, un grupo alquilenilo C₁-C₄, o un grupo alquilenilo C₂-C₄, en donde el grupo arilo divalente, el grupo heterocíclico divalente, el grupo anular hidrocarbonado policíclico fusionado parcialmente saturado divalente, el grupo cicloalquilenilo C₃-C₈, el grupo cicloalquilenilo C₃-C₈, el grupo alquilenilo C₁-C₄, y el grupo alquilenilo C₂-C₄ pueden estar sustituidos con 1 a 4 sustituyentes que son iguales o diferentes y se seleccionan del siguiente grupo de sustituyentes, R^b: el grupo de sustituyentes, R^b, consiste en un átomo de halógeno, un grupo hidroxil protegido opcionalmente, un grupo mercapto, un grupo ciano, un grupo nitro, un grupo amino protegido opcionalmente, un grupo formilo protegido opcionalmente, un grupo carboxi protegido opcionalmente, un grupo carbamoilo, un grupo sulfo, un grupo ureido, un grupo guanidino, un grupo alquilo C₁-C₆, un grupo cicloalquilo C₃-C₈, un grupo haloalquilo C₁-C₆, un grupo hidroxialquilo C₁-C₆, un grupo alcoxi C₁-C₆, un grupo alquil(C₁-C₆)amino, un grupo di(alquil C₁-C₆)amino, un grupo alcoxi(C₁-C₆)carbonilo, un grupo alcanilo C₂-C₆, y un grupo arilo,

W representa R⁶-X¹-, o Q-X¹-Y²-X³-, Y² representa -O-, -NR⁷-, -CO-, -NR⁷CO-, -CONR⁷-, -S(O)_n-, -OCO-, -COO-, -NR⁷SO₂-, -SO₂-NR⁷-, -OCOO-, -CONR⁷-, -NR⁷CONR⁸-, o un enlace,

X¹ y X³ son iguales o diferentes y cada uno representa un grupo alquilenilo C₁-C₁₀, un grupo alquilenilo C₂-C₁₀, un grupo alquilenilo C₂-C₁₀, un grupo cicloalquilenilo C₃-C₈, -alquilenilo(C₁-C₆)-cicloalquilenilo(C₃-C₈)-alquilenilo(C₁-C₆)-, o un enlace, en donde el grupo alquilenilo C₁-C₁₀, el grupo alquilenilo C₂-C₁₀, el grupo alquilenilo C₂-C₁₀, el grupo cicloalquilenilo C₃-C₈, y el -alquilenilo(C₁-C₆)-cicloalquilenilo(C₃-C₈)-alquilenilo(C₁-C₆)- pueden estar sustituidos con 1 a 4 sustituyentes que son iguales o diferentes y se seleccionan de un grupo de sustituyentes, R^c, que se mostrará más abajo,

Q representa un grupo cicloalquilo C₃-C₈, un grupo arilo, o un grupo heterocíclico, en donde el grupo cicloalquilo C₃-C₈, el grupo arilo y el grupo heterocíclico pueden estar sustituidos con 1 a 4 sustituyentes que son iguales o diferentes y se seleccionan del grupo de sustituyentes, R^c, que se mostrará más abajo, y el grupo heterocíclico puede tener los diferentes átomos de carbono en el anillo unidos mediante puentes con un grupo alquilenilo C₁-C₆ o -alquilenilo(C₁-C₆)-O-alquilenilo(C₁-C₆)-,

R⁶ representa un átomo de hidrógeno, un átomo de halógeno, un grupo hidroxil protegido opcionalmente, un grupo mercapto, un grupo ciano, un grupo nitro, un grupo amino protegido opcionalmente, un grupo formilo protegido opcionalmente, un grupo carboxi protegido opcionalmente, un grupo carbamoilo, un grupo sulfo, un grupo fosfato protegido opcionalmente, un grupo ureido, un grupo guanidino, R⁷-O-NR⁸-CO-, R⁸-ON=CR⁹-, R⁸-ON=CR⁹-NH-, R⁷-O-NR⁸-CH=N-, (R⁷)(R⁸)N=N=CH-, R⁸-O-NR⁸-, N≡C-NR⁸- o un grupo alcoxi C₁-C₆, en donde el grupo alcoxi puede estar sustituido con 1 a 3 grupos hidroxil,

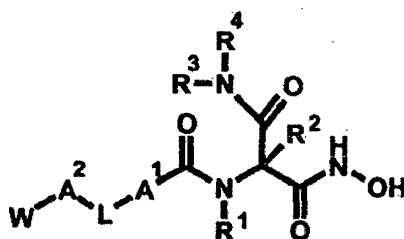
R⁷ y R⁸ son iguales o diferentes y cada uno representa un átomo de hidrógeno, un grupo alquilo C₁-C₆, un grupo cicloalquilo C₃-C₈, un grupo arilo, o un grupo heterocíclico, en donde el grupo alquilo C₁-C₆, el grupo cicloalquilo C₃-C₈, el grupo arilo y el grupo heterocíclico pueden estar sustituidos con 1 a 4 sustituyentes que son iguales o diferentes y se seleccionan del grupo de sustituyentes, R^c, que se mostrará más abajo,

R⁹ representa un átomo de hidrógeno, un grupo alquilo C₁-C₆, un grupo cicloalquilo C₃-C₈, un grupo amino, o un grupo alquil(C₁-C₆)amino, y

el grupo de sustituyentes, R^c, consiste en un átomo de halógeno, un grupo hidroxil, un grupo ciano, un grupo nitro, un grupo amino, un grupo carboxi, un grupo carbamoilo, un grupo ureido, un grupo guanidino, un grupo alquilo C₁-C₆, un grupo hidroxialquilo C₁-C₆, un grupo haloalquilo C₁-C₆, un grupo cicloalquilo C₃-C₈, un grupo alcoxi C₁-C₆, un grupo cicloalcoxi C₃-C₈, un grupo alcoxi(C₁-C₆)carbonilo, un grupo alcoxi(C₁-C₆)carbonilamino, un grupo alcanilo C₂-C₆, un grupo alquil(C₁-C₆)sulfonilo, un grupo alquil(C₁-C₆)tio, un grupo arilo, un grupo heterocíclico, un grupo alquilideno C₁-C₆, un grupo cicloalquilideno C₃-C₈, un grupo heterociclideno saturado monocíclico y un grupo hidroxiaminocarbonilo; en donde el grupo amino puede estar sustituido con un grupo alcanilo C₂-C₆ o uno o dos grupos alquilo C₁-C₆; el grupo alquilo C₁-C₆ puede estar sustituido con un grupo heterocíclico; el grupo alcoxi puede estar sustituido con 1 a 3 sustituyentes que son iguales o diferentes y se seleccionan entre un grupo hidroxil, un átomo de halógeno, un grupo cicloalquilo C₃-C₈, un grupo alcoxi C₁-C₆, un grupo arilo y un grupo heterocíclico; el grupo arilo y el grupo heterocíclico pueden estar sustituidos con 1 a 4 sustituyentes que son iguales o diferentes y se seleccionan entre un átomo de halógeno, un grupo hidroxil, un grupo ciano, un grupo nitro, un grupo amino, un grupo carboxi y un grupo alquilo C₁-C₆; el grupo alquilideno C₁-C₆ puede estar sustituido con un grupo alcoxi C₁-C₆; el grupo heterociclideno saturado heterocíclico puede estar sustituido con 1 a 2 grupos alquilo C₁-C₆;

(2) el compuesto representado por la siguiente fórmula general [1] o su sal farmacéuticamente aceptable, de acuerdo con el apartado (1) anterior:

[Fórmula química 2]



en donde

R¹ representa un grupo metilo,

R² representa un átomo de hidrógeno, o un grupo metilo,

R³ representa un átomo de hidrógeno,

R⁴ representa un grupo metilo,

A¹ representa un grupo fenileno,

L representa -C≡C-, -C≡C-C≡C-, o un enlace,

A² representa un grupo arilo divalente, un grupo heterocíclico divalente, un grupo anular hidrocarbonado policíclico fusionado parcialmente saturado divalente, un grupo cicloalquileno C₃-C₈, un grupo alquileno C₁-C₄, o un grupo alquenileno C₂-C₄, en donde el grupo arilo divalente, el grupo heterocíclico divalente, el grupo anular hidrocarbonado policíclico fusionado parcialmente saturado divalente, el grupo cicloalquileno C₃-C₈, el grupo alquileno C₁-C₄, y el grupo alquenileno C₂-C₄ pueden estar sustituidos con 1 a 4 sustituyentes que son iguales o diferentes y se seleccionan del siguiente grupo de sustituyentes, R^b:

el grupo de sustituyentes, R^b, consiste en un átomo de halógeno, un grupo hidroxil protegido opcionalmente, un grupo mercapto, un grupo ciano, un grupo nitro, un grupo amino protegido opcionalmente, un grupo formilo protegido opcionalmente, un grupo carboxi protegido opcionalmente, un grupo carbamoilo, un grupo sulfo, un grupo ureido, un grupo guanidino, un grupo alquilo C₁-C₆, un grupo cicloalquilo C₃-C₈, un grupo haloalquilo C₁-C₆, un grupo hidroxialquilo C₁-C₆, un grupo alcoxi C₁-C₆, un grupo alquil(C₁-C₆)amino, un grupo di(alquil C₁-C₆)amino, un grupo alcoxi(C₁-C₆)carbonilo, un grupo alcanilo C₂-C₆, y un grupo arilo,

W representa R⁶-X¹-,

X¹ representa un grupo alquileno C₁-C₁₀, un grupo alquenileno C₂-C₁₀, un grupo alquinileno C₂-C₁₀, un grupo cicloalquileno C₃-C₈, -alquileno(C₁-C₆)-cicloalquileno(C₃-C₈)-alquileno(C₁-C₆)- o un enlace, en donde el grupo alquileno C₁-C₁₀, el grupo alquenileno C₂-C₁₀, el grupo alquinileno C₂-C₁₀, el grupo cicloalquileno C₃-C₈, y el -alquileno(C₁-C₆)-cicloalquileno(C₃-C₈)-alquileno(C₁-C₆)- pueden estar sustituidos con 1 a 4 sustituyentes que son iguales o diferentes y se seleccionan de un grupo de sustituyentes, R^c, que se mostrará más abajo,

R⁶ representa un átomo de hidrógeno, un átomo de halógeno, un grupo hidroxil protegido opcionalmente, un grupo mercapto, un grupo ciano, un grupo nitro, un grupo amino protegido opcionalmente, un grupo formilo protegido opcionalmente, un grupo carboxi protegido opcionalmente, un grupo carbamoilo, un grupo sulfo, un grupo fosfato protegido opcionalmente, un grupo ureido, un grupo guanidino, R⁷-O-NR⁸-CO-, R⁸-ON=CR⁹-, R⁸-ON=CR⁹-NH-, R⁷-O-NR⁸-CR=N-, (R⁷)(R⁸)N=N=CH-, R⁸-O-NR⁸-, N≡C-NR⁸- o un grupo alcoxi C₁-C₆, en donde el grupo alcoxi puede estar sustituido con 1 a 3 grupos hidroxil,

R⁷ y R⁸ son iguales o diferentes y cada uno representa un átomo de hidrógeno, un grupo alquilo C₁-C₆, un grupo cicloalquilo C₃-C₈, un grupo arilo, o un grupo heterocíclico, en donde el grupo alquilo C₁-C₆, el grupo cicloalquilo C₃-C₈, el grupo arilo y el grupo heterocíclico pueden estar sustituidos con 1 a 4 sustituyentes que son iguales o diferentes y se seleccionan del grupo de sustituyentes, R^c, que se mostrará más abajo,

R⁹ representa un átomo de hidrógeno, un grupo alquilo C₁-C₆, un grupo cicloalquilo C₃-C₈, un grupo amino, o un grupo alquil(C₁-C₆)amino, y

el grupo de sustituyentes, R^c, consiste en un átomo de halógeno, un grupo hidroxil, un grupo ciano, un grupo nitro, un grupo amino, un grupo carboxi, un grupo carbamoilo, un grupo ureido, un grupo guanidino, un grupo alquilo C₁-C₆, un grupo hidroxialquilo C₁-C₆, un grupo haloalquilo C₁-C₆, un grupo cicloalquilo C₃-C₈, un grupo alcoxi C₁-C₆, un grupo cicloalcoxi C₃-C₈, un grupo alcoxi(C₁-C₆)carbonilo, un grupo alcoxi(C₁-C₆)carbonilamino, un grupo alcanilo C₂-C₆, un grupo alquil(C₁-C₆)sulfonilo, un grupo alquil(C₁-C₆)tio, un grupo arilo, un grupo heterocíclico, un grupo alquilideno C₁-C₆, un grupo cicloalquilideno C₃-C₈, un grupo heterociclideno saturado monocíclico y un grupo hidroxiaminocarbonilo; en donde el grupo amino puede estar sustituido con un grupo alcanilo C₂-C₆ o uno o dos grupos alquilo C₁-C₆; grupo heterocíclico; el grupo alcoxi puede estar sustituido con 1 a 3 sustituyentes que son iguales o diferentes y se seleccionan entre un grupo hidroxil, un átomo de halógeno, un grupo cicloalquilo C₃-C₈, un grupo alcoxi C₁-C₄, un grupo arilo y un grupo heterocíclico; el grupo arilo y el grupo heterocíclico pueden estar sustituidos con 1 a 4 sustituyentes que son iguales o diferentes y se seleccionan entre un átomo de halógeno, un grupo hidroxil, un grupo ciano, un grupo nitro, un grupo amino, un grupo carboxi y un grupo alquilo C₁-C₆; el grupo alquilideno C₁-C₆ puede estar sustituido con un grupo alcoxi C₁-C₆; el grupo

heterociclideno saturado heterocíclico puede estar sustituido con 1 a 2 grupos alquilo C₁-C₆;

(3) el compuesto o su sal farmacéuticamente aceptable, de acuerdo con el apartado (1) o (2) anteriores, en donde

W es R⁶-X¹-,

X¹ es un grupo metileno o un enlace,

R⁶ es un átomo de hidrógeno, un grupo hidroxil protegido opcionalmente, o R⁸-ON=CR⁹-,

R⁸ es un átomo de hidrógeno o un grupo alquilo C₁-C₆, en donde el grupo alquilo C₁-C₆ pueden estar sustituidos con 1 a 4 sustituyentes que son iguales o diferentes y se seleccionan de un grupo de sustituyentes, R^c, que se mostrará más abajo,

R⁹ es un átomo de hidrógeno, un grupo alquilo C₁-C₆, un grupo cicloalquilo C₃-C₈, un grupo amino, o un grupo alquil(C₁-C₆)amino, y el grupo de sustituyentes, R^c, consiste en un átomo de halógeno y un grupo hidroxil;

(4) el compuesto o su sal farmacéuticamente aceptable, de acuerdo con el apartado (1) anterior, en donde

W es Q-X¹-Y²-X³-,

Y² es -O-, -NR⁷-, o un enlace,

X¹ es un grupo alquileo C₁-C₄ o un enlace, en donde el grupo alquileo C₁-C₄ puede estar sustituido con 1 a 4 sustituyentes que son iguales o diferentes y se seleccionan de un grupo de sustituyentes, R^c, que se mostrará más abajo,

X¹ es un grupo metileno, un grupo etileno, un grupo cicloalquileo C₃-C₈, o un enlace, en donde el grupo metileno y el grupo etileno pueden estar sustituidos con 1 a 2 grupos metilo,

Q es un grupo cicloalquilo C₃-C₈, un grupo arilo, o un grupo heterocíclico, en donde el grupo cicloalquilo C₃-C₈, el grupo arilo, o el grupo heterocíclico pueden estar sustituidos con 1 a 4 sustituyentes que son iguales o diferentes y se seleccionan del grupo de sustituyentes, R^c, mostrado más abajo

R⁷ es un átomo de hidrógeno, un grupo alquilo C₁-C₆ o un grupo cicloalquilo C₃-C₈, en donde el grupo alquilo C₁-C₆ y el grupo cicloalquilo C₃-C₈ pueden estar sustituidos con 1 a 4 sustituyentes que son iguales o diferentes y se seleccionan del siguiente grupo de sustituyentes, R^c, y

el grupo de sustituyentes, R^c, consiste en un átomo de halógeno, un grupo hidroxil, un grupo alquilo C₁-C₆, un grupo hidroxialquilo C₁-C₆, un grupo haloalquilo C₁-C₆, un grupo cicloalquilo C₃-C₈, un grupo alcoxi C₁-C₆, un grupo cicloalcoxi C₃-C₈, un grupo alcanilo C₂-C₆, un grupo alquilideno C₁-C₆ y un grupo hidroxiaminocarbonilo; en donde el grupo alcoxi puede estar sustituido con 1 a 3 grupos hidroxil o átomos de halógeno; el grupo alquilideno C₁-C₆ puede estar sustituido con un grupo alcoxi C₁-C₆.

(5) el compuesto o su sal farmacéuticamente aceptable, de acuerdo con el apartado (1) o (2) anterior, en donde

W es un átomo de hidrógeno, un átomo de halógeno, un grupo alquilo C₁-C₆, un grupo alcoxi C₁-C₆, o un grupo alquil(C₁-C₆)amino, en donde el grupo alquilo C₁-C₆, el grupo alcoxi y el grupo alquil(1-C₆)amino pueden estar sustituidos con 1 a 3 sustituyentes que son iguales o diferentes y se seleccionan del grupo que consiste en un átomo de halógeno, un grupo hidroxil, un grupo alcoxi C₁-C₆ y un grupo morfolino;

(6) el compuesto o su sal farmacéuticamente aceptable, de acuerdo con uno cualquiera de los apartados (1) a (5) anteriores, en donde R² es un átomo de hidrógeno;

(7) el compuesto o su sal farmacéuticamente aceptable, de acuerdo con uno cualquiera de los apartados (1) a (5) anteriores, en donde R² es un grupo metilo;

(8) el compuesto o su sal farmacéuticamente aceptable, de acuerdo con uno cualquiera de los apartados (1) a (7) anteriores, en donde L es un enlace o -C≡C-;

(9) el compuesto o su sal farmacéuticamente aceptable, de acuerdo con el apartado (8) anterior, en donde L es un enlace;

(10) el compuesto o su sal farmacéuticamente aceptable, de acuerdo con el apartado (8) anterior, en donde L es -C≡C-;

(11) una composición farmacéutica que comprende el compuesto o su sal farmacéuticamente aceptable de acuerdo con uno cualquiera de los apartados (1) a (10) anteriores;

(12) un inhibidor de LpxC que comprende el compuesto o su sal farmacéuticamente aceptable de acuerdo con uno cualquiera de los apartados (1) a (10) anteriores; y

(13) un agente antimicrobiano que comprende el compuesto o su sal farmacéuticamente aceptable de acuerdo con uno cualquiera de los apartados (1) a (10) anteriores.

Efectos ventajosos de la invención

El compuesto o la sal farmacéuticamente aceptable del mismo de acuerdo con la presente invención tienen una fuerte acción inhibidora de LpxC, y muestra una potente actividad antimicrobiana contra bacterias gramnegativas, incluyendo *Pseudomonas aeruginosa*. Por lo tanto, el compuesto o su sal farmacéuticamente aceptable son útiles

como una composición farmacéutica y como un agente antimicrobiano contra estas bacterias como bacterias causantes.

Descripción de la realización

- 5 La presente invención se describirá con más detalle a continuación.
- Primero se explicarán los términos y frases utilizados en este documento.
- 10 En la presente invención, "n-" significa normal, "i-" iso, "s-" secundario, "t-" terciario, "c-" ciclo, "o-" orto, "m-" meta, y "p-" para.
- El "átomo de halógeno" significa un átomo de flúor, un átomo de cloro, un átomo de bromo y un átomo de yodo.
- 15 El "grupo alquilo C₁-C₆" se refiere a un grupo alquilo de cadena lineal o cadena ramificada que tiene de 1 a 6 átomos de carbono. Sus ejemplos son un grupo metilo, un grupo etilo, un grupo n-propilo, un grupo n-butilo, un grupo n-pentilo, un grupo n-hexilo, un grupo isopropilo, un grupo isobutilo, un grupo t-butilo, un grupo s-butilo, un grupo isopentilo, un grupo neopentilo, un grupo t-pentilo y un grupo 1,2-dimetilpropilo.
- 20 El "grupo hidroxialquilo C₁-C₆" se refiere a un grupo alquilo en el que uno o más de los átomos de hidrógeno del "grupo alquilo C₁-C₆" anteriormente mencionado ha sido o han sido sustituidos con un grupo hidroxilo o varios grupos hidroxilo. Sus ejemplos son un grupo hidroximetilo, un grupo 1-hidroxiethyl, un grupo 2-hidroxiethyl, un grupo 2-hidroxiisopropilo, un grupo 3-hidroxiisopropilo, un grupo hidroxibutilo, un grupo 2-hidroxibutilo, un grupo 3-hidroxibutilo, un grupo 4-hidroxibutilo, un grupo 1-hidroxipentilo, un grupo 5-hidroxipentilo, un grupo 1-hidroxihexilo, un grupo 6-
- 25 hidroxihexilo, un grupo 2-hidroximetil-1-hidroxipropilo, un grupo 2,2-dihidroximetil-1-hidroxipropilo, y un grupo 2-hidroximetil-1-hidroxipentilo.
- El "grupo haloalquilo C₁-C₆" se refiere a un grupo alquilo en el que uno o más de los átomos de hidrógeno del "grupo alquilo C₁-C₆" ha sido o han sido sustituidos con un átomo de halógeno o varios átomos de halógeno. Sus ejemplos son un grupo fluorometilo, un grupo difluorometilo, un grupo trifluorometilo, un grupo 2,2,2-trifluoroethyl, un grupo 2,2,2-tricloroethyl, un grupo pentafluoroethyl, un grupo 3,3,3-trifluoropropilo, un grupo perfluoropropilo, un grupo 4-fluorobutilo, un grupo 4-clorobutilo y un grupo 4-bromobutilo.
- 30 El "grupo cicloalquilo C₃-C₈" se refiere a un grupo cicloalquilo que tiene de 3 a 8 átomos de carbono. Sus ejemplos son un grupo c-propilo, un grupo c-butilo, un grupo c-pentilo, un grupo c-hexilo, un grupo c-heptilo y un grupo c-octilo.
- El "grupo alcoxi C₁-C₆" se refiere a un grupo alcoxi de cadena lineal o cadena ramificada que tiene de 1 a 6 átomos de carbono. Sus ejemplos son un grupo metoxi, un grupo etoxi, un grupo 1-propoxi, un grupo isopropoxi, un grupo 1-butoxi, un grupo 1-metil-1-propoxi, un grupo t-butoxi y un grupo 1-pentiloxi.
- 40 El "grupo cicloalcoxi C₃-C₈" se refiere a un grupo cicloalcoxi que tiene de 3 a 8 átomos de carbono. Sus ejemplos son un grupo c-propiloxi, un grupo c-butiloxi, un grupo c-pentiloxi y un grupo c-hexiloxi.
- 45 El "grupo alquil(C₁-C₆)tio" se refiere a un grupo alquiltio de cadena lineal o ramificada que tiene de 1 a 6 átomos de carbono. Sus ejemplos son un grupo metiltio, un grupo etiltio, un grupo n-propiltio, un grupo isopropiltio, un grupo n-butiltio, un grupo s-butiltio, un grupo t-butiltio, un grupo 1,1-dimetilpropiltio, un grupo n-pentiltio, un grupo isopentiltio y un grupo n-hexiltio.
- 50 El "grupo alquil(C₁-C₆)amino" se refiere a un grupo alquilamino de cadena lineal o de cadena ramificada que tiene de 1 a 6 átomos de carbono. Sus ejemplos son un grupo metilamino, un grupo etilamino, un grupo n-propilamino, un grupo isopropilamino, un grupo n-butilamino, un grupo s-butilamino, un grupo t-butilamino, un grupo 1,1-dimetilpropilamino, un grupo n-pentilamino, un grupo isopentilamino y un grupo n-hexilamino.
- 55 El "grupo di(alquil C₁-C₆)amino" se refiere a un grupo dialquilamino que tiene dos grupos alquilo de cadena lineal o ramificada que tienen cada uno de 1 a 6 átomos de carbono. Sus ejemplos son un grupo dimetilamino, un grupo dietilamino, un grupo di(n-propil)amino, un grupo diisopropilamino, un grupo di(n-butil)amino, un grupo di(s-butil)amino, un grupo di(t-butil)amino, un grupo di(1,1-dimetiletil)amino, un grupo di(n-pentil)amino, un grupo diisopentilamino y un grupo di(n-hexil)amino.
- 60 El "grupo alcanilo C₂-C₆" se refiere a un grupo alcanilo de cadena lineal o cadena ramificada que tiene de 2 a 6 átomos de carbono. Sus ejemplos son un grupo acetilo, un grupo propionilo, un grupo butirilo y un grupo pivalilo.
- El "grupo alcoxi(C₁-C₆)carbonilo" se refiere a un grupo carbonilo que tiene un grupo alcoxi de cadena lineal o cadena

ramificada que tiene de 1 a 6 átomos de carbono. Sus ejemplos son un grupo metoxycarbonilo, un grupo etoxycarbonilo y un grupo isopropoxycarbonilo.

5 El "grupo alcoxi(C₁-C₆)carbonilamino" se refiere a un grupo amino que tiene un grupo alcoxi(C₁-C₆)carbonilo. Sus ejemplos son un grupo metoxycarbonilamino, un grupo etoxycarbonilamino, un grupo n-propoxycarbonilamino, un grupo isopropoxycarbonilamino y un grupo t-butoxycarbonilamino.

10 El "grupo alquil(C₁-C₆)sulfonilo" se refiere a un grupo alquilsulfonilo de cadena lineal o cadena ramificada que tiene de 1 a 6 átomos de carbono. Sus ejemplos son un grupo metilsulfonilo, un grupo etilsulfonilo y un grupo propilsulfonilo.

15 El "grupo arilo" se refiere a un grupo carbocíclico aromático monocíclico a tetracíclico compuesto de 6 a 18 átomos de carbono. Sus ejemplos son un grupo fenilo, un grupo naftilo, un grupo antrilo, un grupo fenantrenilo, un grupo tetracenilo y un grupo pirenilo.

20 El "grupo anular hidrocarbonado policíclico fusionado" se refiere a un grupo carbocíclico bicíclico a tetracíclico que tiene de 6 a 18 átomos de carbono, e incluye, por ejemplo, no solo un arilo grupo bicíclico a tetracíclico, tal como un grupo naftilo, un grupo antracilo, un grupo fenantenilo, un grupo tetracenilo, o un grupo pirenilo, sino también un grupo fluorenilo, un grupo indenilo y un grupo acenaftenilo.

El "grupo anular hidrocarbonado policíclico fusionado parcialmente saturado" se refiere a un grupo anular hidrocarbonado policíclico fusionado que tiene una porción hidrogenada. Sus ejemplos son un grupo indanilo y un grupo acenaftenilo.

25 El "grupo heterocíclico" se refiere a un "grupo heterocíclico monocíclico", un "grupo heterocíclico de anillo fusionado", o un "grupo de anillo espiroheterocíclico" que contiene, como átomo o átomos constitutivos del anillo, cualquiera de 1 a 5 átomos seleccionados entre un átomo de nitrógeno, un átomo de oxígeno y un átomo de azufre. Si el heteroátomo es un átomo de azufre, también se incluye un compuesto dióxido en la presente invención.

30 El "grupo heterocíclico monocíclico" se refiere a un grupo heterocíclico de tipo monocíclico, en el que el número de átomos en el anillo es de 3 a 8, entre los "grupos heterocíclicos" mencionados anteriormente. El grupo heterocíclico monocíclico incluye un "grupo heterocíclico saturado monocíclico", un "grupo heterocíclico aromático monocíclico" y un "grupo heterocíclico aromático monocíclico parcialmente saturado".

35 El "grupo alquileo C₁-C₄" se refiere a un grupo alquileo de cadena lineal o cadena ramificada que tiene de 1 a 4 átomos de carbono. Sus ejemplos son -CH₂-, -(CH₂)₂-, -(CH₂)₃-, -CH₂-CH(CH₃)-, -C(CH₃)₂-, -(CH₂)₄-, -(CH₂)₂-CH(CH₃)-, -CH₂-CH(CH₃)-CH₂-, y -CH(CH₃)-(CH₂)₂-.

40 El "grupo alquileo C₁-C₆" se refiere a un grupo alquileo de cadena lineal o cadena ramificada que tiene de 1 a 6 átomos de carbono. Sus ejemplos son -(CH₂)₅-, -(CH₂)₃-CH(CH₃)-, -(CH₂)₂-CH(C₂H₅)-, -(CH₂)₆-, -(CH₂)₃-CH(CH₃)-CH₂-, y -CH₂-CH(CH₃)-(CH₂)₃-, además de los ejemplos antes mencionados del "grupo alquileo C₁-C₄".

45 El "grupo alquileo C₁-C₁₀" se refiere a un grupo alquileo de cadena lineal o cadena ramificada que tiene de 1 a 10 átomos de carbono. Sus ejemplos son -(CH₂)₇-, -(CH₂)₅-CH(CH₃)-, -(CH₂)₄-CH(C₂H₅)-, -(CH₂)₈-, -(CH₂)₆-CH(CH₃)-CH₂-, y -CH₂-CH(CH₃)-(CH₂)₇-, además de los ejemplos antes mencionados del "grupo alquileo C₁-C₆".

50 El "grupo cicloalquileo C₃-C₈" se refiere a un grupo divalente formado eliminando dos átomos de hidrógeno de un cicloalcano que tiene 3 a 8 átomos de carbono. Sus ejemplos son un grupo 1,1-c-propileno, un grupo 1,2-c-propileno, un grupo 1,1-c-butileno, un grupo 1,2-c-butileno, un grupo 1,3-c-butileno, un grupo 1,2-c-pentileno, un grupo 1,1-c-hexileno, un grupo 1,2-c-hexileno, un grupo 1,3-c-hexileno, un grupo 1,4-c-hexileno y un grupo 1,3-c-heptileno.

55 El "grupo alquilenilo C₂-C₄" se refiere a un grupo alquilenilo de cadena lineal o de cadena ramificada que tiene 2 a 4 átomos de carbono que tiene uno o más enlaces dobles en la cadena. Sus ejemplos son -CH=CH-, -CH=CH-CH₂-, -CH₂-CH=CH-, -CH=C(CH₃)-, -(CH₂)₂-CH=CH-, -CH(CH₃)-CH=CH-, -CH₂-CH=CH-CH₂-, y -CH=CH-CH=CH-.

60 El "grupo alquilenilo C₂-C₁₀" se refiere a un grupo alquilenilo de cadena lineal o cadena ramificada que tiene 2 a 10 átomos de carbono que tiene uno o más enlaces dobles en la cadena. Sus ejemplos son -(CH₂)₅-CH=CH-, -(CH₂)₅-CH=C(CH₃)-, -(CH₂)₆-CH=CH-, y -(CH₂)₆-CH=C(C₂H₅)-, además de los ejemplos del "grupo alquilenilo C₂-C₆" mencionado anteriormente.

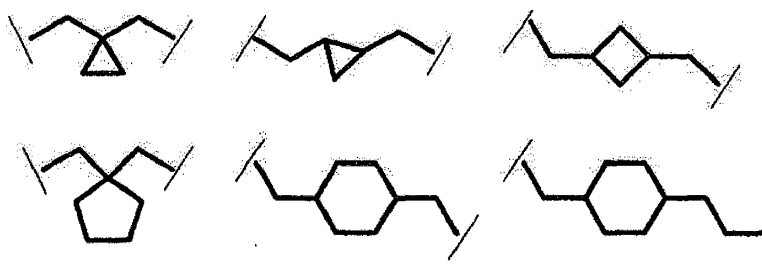
El "grupo cicloalquilenilo C₃-C₈" se refiere a un grupo cicloalquilenilo que tiene 3 a 8 átomos de carbono que tiene uno o más enlaces dobles en cualquier posición o posiciones del "grupo cicloalquilenilo C₃-C₈" mencionado anteriormente. Sus ejemplos son un grupo c-butenileno, un grupo c-pentenileno, un grupo c-hexenileno, un grupo c-

hexadienileno, un grupo c-heptenileno y un grupo c-octenileno.

El "grupo alquinileno C₂-C₁₀" se refiere a un grupo alquinileno de cadena lineal o cadena ramificada que tiene de 2 a 10 átomos de carbono que tiene uno o más enlaces triples en la cadena. Su ejemplo es un grupo divalente que tiene un enlace triple formado al eliminar adicionalmente un átomo de hidrógeno del átomo de carbono en el radical de doble enlace del "grupo alquenileno C₂-C₁₀" mencionado anteriormente.

El "-alquileno(C₁-C₆)-cicloalquileno(C₃-C₈)-alquileno(C₁-C₆)-" se refiere a un grupo divalente compuesto por un grupo alquileno C₁-C₆, un grupo cicloalquileno C₃-C₈, y un grupo alquileno C₁-C₆ unidos entre sí. Sus ejemplos son los grupos divalentes representados por la siguiente fórmula [3]:

[Fórmula Química 3]



El "grupo alquilideno C₁-C₆" se refiere a un grupo alquilideno de cadena lineal o ramificada que tiene de 1 a 6 átomos de carbono, e incluye, por ejemplo, un grupo metilideno, un grupo etilideno, un grupo n-propilideno, un grupo n-butilideno, un isopropilideno grupo, un grupo n-pentilideno, y un grupo n-hexilideno.

El "grupo cicloalquilideno C₃-C₈" se refiere a un grupo cicloalquilideno que tiene 3 a 8 átomos de carbono, e incluye, por ejemplo, un grupo ciclopropilideno, un grupo ciclobutilideno, un grupo ciclopentilideno, un grupo ciclohexilideno, un grupo cicloheptilideno y un grupo ciclooctilideno.

El "grupo heterociclideno saturado monocíclico" se refiere a un grupo divalente formado eliminando adicionalmente un átomo de hidrógeno, que se ha unido a un átomo de carbono que proporciona una valencia libre, de un grupo heterocíclico saturado monocíclico. Sus ejemplos son un grupo azetidín-3-ilideno, un grupo pirrolidín-3-ilideno, un grupo piperidín-3-ilideno, un grupo piperidín-4-ilideno, un grupo homopiperidín-4-ilideno, un grupo tetrahidrofuran-3-ilideno, y un grupo tetrahidropiran-4-ilideno.

El "grupo arilo divalente" se refiere a un grupo divalente formado eliminando dos átomos de hidrógeno de un grupo carbocíclico aromático monocíclico, bicíclico, tricíclico o tetracíclico compuesto de 6 a 18 átomos de carbono. Sus ejemplos son grupos divalentes formados eliminando dos átomos de hidrógeno cualquiera del benceno, naftaleno, azuleno, fluoreno, fenantreno, antraceno y pireno.

El "grupo anular hidrocarbonado policíclico fusionado parcialmente saturado divalente" se refiere a un grupo divalente formado eliminando adicionalmente cualquier átomo de hidrógeno del grupo anular hidrocarbonado policíclico fusionado parcialmente saturado mencionado anteriormente. Sus ejemplos son grupos divalentes formados eliminando cualquier átomo de hidrógeno de un grupo indanilo y un grupo acenaftenilo.

El "grupo heterocíclico divalente" se refiere a un grupo divalente formado eliminando adicionalmente cualquier átomo de hidrógeno del "grupo heterocíclico" mencionado anteriormente. Sus ejemplos incluyen un "grupo heterocíclico monocíclico divalente", un "grupo heterocíclico de anillo fusionado divalente" y un "grupo de anillo espiroheterocíclico divalente".

El "grupo hidroxí opcionalmente protegido" significa un grupo hidroxí no protegido o protegido.

El "grupo hidroxí protegido" significa un grupo hidroxí protegido con un "grupo protector para un grupo hidroxí".

El "grupo protector para un grupo hidroxí" incluye todos los grupos utilizables usualmente como grupos protectores para un grupo hidroxí, e incluye, por ejemplo, los grupos descritos por P.G.M. Wuts et al., en Protective Groups in Organic Synthesis, 4ª edición, 2006, John Wiley & Sons, Inc. Sus ejemplos son un grupo alquilo C₁-C₆ opcionalmente sustituido con un grupo alcoxi C₁-C₆ (por ejemplo, un grupo metilo, un grupo metoximetilo, un grupo t-butoximetilo), un grupo benciloximetilo, un grupo tetrahidropiranilo, un grupo tetrahidrofuranilo, un grupo bencilo opcionalmente sustituido con un sustituyente seleccionado entre "un átomo de halógeno, a grupo alcoxi C₁-C₆ y un grupo nitro" (p. ej., un grupo bencilo, un grupo p-metoxibencilo, un grupo p-nitrobencilo y un grupo p-clorobencilo), un

grupo alcoxi(C₁-C₆)carbonilo opcionalmente sustituido con 1 a 3 sustituyentes seleccionados entre "un átomo de halógeno y un grupo arilo" (p. ej., un grupo metoxycarbonilo, un grupo t-butoxicarbonilo, un grupo 2,2,2-tricloroetoxycarbonilo, un grupo benciloxycarbonilo y un grupo 9-fluorenilmtoxycarbonilo), un grupo benzoilo, un grupo alcanoilo C₂-C₆ opcionalmente sustituido con 1 a 3 átomos de halógeno (p. ej., un grupo acetilo, un grupo cloroacetilo, un grupo tricloroacetilo, un grupo trifluoroacetilo y un grupo pivaloilo) y un grupo sililo que tiene 3 sustituyentes que son iguales o diferentes y se seleccionan entre "un grupo alquilo C₁-C₆ y un grupo arilo" (p. ej., un grupo trimetilsililo, un grupo trietilsililo, un grupo t-butildimetilsililo y un grupo t-butildifenilsililo).

El "grupo amino opcionalmente protegido" significa un grupo amino no protegido o protegido.

El "grupo amino protegido" significa un grupo amino protegido con un "grupo protector para un grupo amino".

El "grupo protector para un grupo amino" incluye todos los grupos utilizables usualmente como grupos protectores para un grupo amino, e incluye, por ejemplo, los grupos descritos por P.G.M. Wuts et al., en Protective Groups in Organic Synthesis, 4ª edición, 2006, John Wiley & Sons, Inc. Sus ejemplos son un grupo bencilo opcionalmente sustituido con un sustituyente seleccionado entre "un átomo de halógeno, un grupo alcoxi C₁-C₆ y un grupo nitro" (p. ej., un grupo bencilo, un grupo p-metoxibencilo, un grupo p-nitrobencilo y un grupo p-clorobencilo), un grupo alcoxi(C₁-C₆)carbonilo opcionalmente sustituido con 1 a 3 sustituyentes seleccionados entre "un átomo de halógeno y un grupo arilo" (p. ej., un grupo metoxycarbonilo, un grupo t-butoxicarbonilo, un grupo 2,2,2-tricloroetoxycarbonilo, un grupo benciloxycarbonilo y un grupo 9-fluorenilmtoxycarbonilo), un grupo arilo, un grupo dialquilaminoalquilideno (p. ej., un grupo N,N-dimetilaminometileno y un grupo N,N-dietilaminometileno), un grupo formilo, un grupo alcanoilo C₂-C₆ opcionalmente sustituido con 1 a 3 átomos de halógeno (p. ej., un grupo acetilo, un grupo cloroacetilo, un grupo tricloroacetilo, un grupo trifluoroacetilo y un grupo pivaloilo) y un grupo benzoilo.

El "grupo carboxi opcionalmente protegido" significa un grupo carboxi desprotegido o protegido.

El "grupo carboxi protegido" significa un grupo carboxi protegido con un "grupo protector para un grupo carboxi".

El "grupo protector para un grupo carboxi" incluye todos los grupos utilizables usualmente como grupos protectores para un grupo carboxi, e incluye, por ejemplo, los grupos descritos por P.G.M. Wuts et al., en Protective Groups in Organic Synthesis, 4ª edición, 2006, John Wiley & Sons, Inc. Sus ejemplos son un grupo alquilo C₁-C₆ opcionalmente sustituido con un grupo alcoxi C₁-C₆ (p. ej., un grupo metilo, un grupo etilo, un grupo t-butilo, un grupo metoximetilo y un grupo t-butoximetilo) y un grupo bencilo opcionalmente sustituido con un sustituyente seleccionado entre "un átomo de halógeno, un grupo alcoxi C₁-C₆ y un grupo nitro" (p. ej., un grupo bencilo, un grupo p-metoxibencilo, un grupo p-nitrobencilo y un grupo p-clorobencilo).

El "grupo fosfato opcionalmente protegido" significa un grupo fosfato no protegido o protegido.

El "grupo fosfato protegido" significa un grupo fosfato protegido con un "grupo protector para un grupo fosfato".

El "grupo protector para un grupo fosfato" incluye todos los grupos utilizables generalmente como grupos protectores para un grupo fosfato, e incluye, por ejemplo, los grupos descritos por P.G.M. Wuts et al., en Protective Groups in Organic Synthesis, 4ª edición, 2006, John Wiley & Sons, Inc. Sus ejemplos son un grupo alquilo C₁-C₆ opcionalmente sustituido con un grupo ciano (p. ej., un grupo metilo, un grupo etilo, un grupo t-butilo y un grupo 2-cianoetilo) y un grupo bencilo opcionalmente sustituido con un sustituyente seleccionado entre "un átomo de halógeno y un grupo nitro" (p. ej., un grupo bencilo, un grupo p-clorobencilo y un grupo p-nitrobencilo).

El "grupo formilo opcionalmente protegido" significa un grupo formilo desprotegido o protegido.

El "grupo formilo protegido" incluye un grupo formilo protegido con cualquiera de los grupos utilizables como grupos protectores de formilo habituales, y pueden nombrarse los grupos descritos por P.G.M. Wuts et al., en Protective Groups in Organic Synthesis, 4ª edición, 2006, John Wiley & Sons, Inc. Sus ejemplos son un grupo 1,1-dimetoximetilo, un grupo 1,1-dietoximetilo, un grupo 1,3-dioxanilo, un grupo 1,3-dioxolanilo, un grupo 1,3-ditianilo y un grupo 1,3-ditolanilo.

El "grupo protector para un grupo acetileno" incluye todos los grupos utilizables usualmente como grupos protectores para un grupo acetileno, e incluye, por ejemplo, los grupos descritos por P.G.M. Wuts et al., en Protective Groups in Organic Synthesis, 4ª edición, 2006, John Wiley & Sons, Inc. Su ejemplo es un grupo sililo que tiene 3 sustituyentes que son iguales o diferentes y se seleccionan entre "un grupo alquilo C₁-C₆ y un grupo arilo" (p. ej., un grupo trimetilsililo, un grupo trietilsililo, un grupo triisopropilsililo, un grupo t-butildimetilsililo y un grupo t-butildifenilsililo).

El "grupo eliminable" incluye, por ejemplo, un átomo de halógeno, un grupo metilsulfonilo, un grupo trifluorometilsulfonilo y un grupo p-toluenosulfonilo.

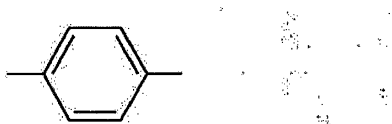
El "agente antimicrobiano" se refiere a una sustancia que tiene la capacidad de actuar sobre las bacterias, tales como las bacterias grampositivas o las bacterias gramnegativas, suprimiendo así su crecimiento o destruyéndolas. El agente antimicrobiano puede ser uno que mantenga baja la propagación de bacterias, o que destruya algunas bacterias para disminuir su recuento. Los ejemplos de bacterias grampositivas son el género *Staphylococcus* (p. ej., *Staphylococcus aureus*, *Staphylococcus epidermidis*), el género *Streptococcus* (p. ej., *Streptococcus pyogenes*, *Streptococcus agalactiae*, *Streptococcus pneumoniae*), y el género *Enterococcus* (p. ej. *Enterococcus faecalis*, *Enterococcus faecium*). Los ejemplos de bacterias gram-negativas son el género *Pseudomonas* (p. ej. *Pseudomonas aeruginosa*), el género *Escherichia* (p. ej. *Escherichia coli*), el género *Klebsiella* (p. ej. *Klebsiella pneumoniae*, *Klebsiella oxytoca*), el género *Haemophilus* (p. ej. *Haemophilus influenzae*, *Haemophilus parainfluenzae*), el género *Bordetella* (p. ej. *Bordetella pertussis*, *Bordetella bronchiseptica*), el género *Serratia* (p. ej. *Serratia marcescens*), el género *Proteus* (p. ej. *Proteus mirabilis*), el género *Enterobacter* (p. ej. *Enterobacter cloacae*), el género *Campylobacter* (p. ej. *Campylobacter jejuni*), el género *Citrobacter*, el género *Vibrio* (p. ej. *Vibrio parahaemolyticus*, *Vibrio cholerae*), el género *Morganella* (p. ej. *Morganella morganii*), el género *Salmonella* (p. ej. *Salmonella typhi*, *Salmonella paratyphi*), el género *Shigella* (p. ej. *Shigella dysenteriae*), el género *Acinetobacter* (p. ej. *Acinetobacter baumannii*, *Acinetobacter calcoaceticus*), el género *Legionella* (p. ej. *Legionella pneumophila*), el género *Bacteroides* (p. ej. *Bacteroides fragilis*), el género *Neisseria* (p. ej. *Neisseria gonorrhoeae*, *Neisseria meningitidis*), el género *Moraxella* (p. ej. *Moraxella catarrhalis*), el género *Chlamydia* (p. ej. *Chlamydia trachomatis*, *Chlamydia psittaci*), y el género *Helicobacter* (p. ej. *Helicobacter pylori*).

Las realizaciones del compuesto de acuerdo con la presente invención son las siguientes:

R^1 es un grupo alquilo C_1-C_6 (el grupo alquilo C_1-C_6 puede estar sustituido con el mismo o diferente 1 a 3 átomos de halógeno),
y se puede esperar que mejore la actividad antibacteriana in vitro o in vivo y aumente la solubilidad en agua.
El R^1 preferido es un grupo metilo o un grupo etilo, y el R^1 más preferido es un grupo metilo.
 R^2 es un átomo de hidrógeno o un grupo metilo, y el R^2 preferido es un grupo metilo.
 R^3 es un átomo de hidrógeno.
 R^4 es un grupo metilo.

A^1 es un grupo fenileno. El A^1 más preferido es un grupo fenileno, siempre que el grupo fenileno esté unido preferiblemente como en la siguiente fórmula [4]:

[Fórmula Química 4]



L es $-C\equiv C-$, $-C\equiv CC\equiv C-$, $-CH=CH-$, $-CH=CH-C\equiv C-$, $-C\equiv C-CH=CH-$, un grupo de etileno, o un enlace, y el L preferido es $-C\equiv C-$ o un enlace.

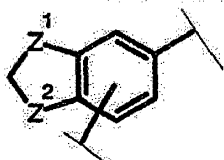
A^2 es un grupo arilo divalente, un grupo heterocíclico divalente, un grupo anular hidrocarbonado policíclico fusionado parcialmente saturado divalente, un grupo cicloalquileo C_3-C_8 , un grupo cicloalquilenilo C_3-C_8 , un grupo alquileo C_1-C_4 , o un grupo alquilenilo C_2-C_4 , en donde el grupo arilo divalente, el grupo heterocíclico divalente, el grupo anular hidrocarbonado policíclico fusionado parcialmente saturado divalente, el grupo cicloalquilenilo C_3-C_8 , el grupo cicloalquileo C_3-C_8 , el grupo alquileo C_1-C_4 , y el grupo alquilenilo C_2-C_4 pueden estar sustituidos con 1 a 4 sustituyentes que son iguales o diferentes y se seleccionan del siguiente grupo de sustituyentes, R^b : el grupo de sustituyentes, R^b , consta de un átomo de halógeno, un grupo hidroxilo opcionalmente protegido, un grupo mercapto, un grupo ciano, un grupo nitro, un grupo amino opcionalmente protegido, un grupo formilo opcionalmente protegido, un grupo carboxi opcionalmente protegido, un grupo carbamilo, un grupo sulfo, un grupo ureido, un grupo guanidido, un grupo alquilo C_1-C_6 , un grupo cicloalquilo C_3-C_8 , un grupo haloalquilo C_1-C_6 , un grupo hidroxialquilo C_1-C_6 , un grupo alcoxi C_1-C_6 , un grupo alquil(C_1-C_6)amino, un grupo di(alquil C_1-C_6)amino, un grupo alcoxi(C_1-C_6)carbonilo, un grupo alcanilo C_2-C_6 , y un grupo arilo.

El A^2 preferido es un grupo arilo divalente (el grupo arilo divalente puede estar sustituido con 1 a 4 sustituyentes que son iguales o diferentes y se seleccionan entre "un átomo de halógeno, un grupo hidroxilo, un grupo amino y un grupo alquilo C_1-C_6 "), un grupo heterocíclico aromático monocíclico divalente (el grupo heterocíclico aromático monocíclico divalente contiene, como átomo o átomos constitutivos, cualquiera de 1 a 3 átomos seleccionados entre un átomo de nitrógeno, un átomo de oxígeno y un átomo de azufre, y pueden estar sustituidos con 1 a 4 sustituyentes que son iguales o diferentes y se seleccionan entre "un átomo de halógeno, un grupo hidroxilo, un grupo amino y un grupo alquilo C_1-C_6 "), un grupo heterocíclico aromático con anillo fusionado divalente, o un grupo heterocíclico con anillo fusionado divalente que tiene un monociclo parcialmente saturado (el grupo heterocíclico aromático con anillo fusionado divalente, y el grupo heterocíclico con anillo fusionado divalente que tiene un monociclo parcialmente

saturado contienen, como átomo que constituye el anillo, de 1 a 4 átomos seleccionados entre un átomo de nitrógeno, un átomo de oxígeno y un átomo de azufre, tienen un anillo de benceno o un anillo de piridina como al menos uno de los anillos que constituyen el anillo fusionado, y pueden estar sustituidos con 1 a 4 sustituyentes que son iguales o diferentes y se seleccionan entre "un átomo de halógeno, un grupo hidroxilo, un grupo amino y un grupo alquilo C₁-C₆").

Una realización más preferida de A² es un grupo fenileno o un grupo funcional divalente representado por la siguiente fórmula [5]

[Fórmula Química 5]



donde Z¹ y Z² son iguales o diferentes y cada uno representa -CH₂-, -O-, -NH-, -N(CH₃)-, o -S-, con la excepción de un caso donde Z¹ y Z² representan ambos -CH₂-.

Otra realización más preferida de A² es un grupo fenileno, un grupo piridindiilo, un grupo pirimidindiilo, un grupo 2,4-furandiilo, un grupo pirazoldiilo, un grupo pirroldiilo, un "grupo heterocíclico aromático de anillo fusionado divalente compuesto de un anillo de 5 miembros y un anillo de 6 miembros", o un "grupo heterocíclico de anillo fusionado divalente que tiene un monociclo parcialmente saturado, que está compuesto por un anillo de 5 miembros y un anillo de 6 miembros" (el grupo fenileno, el grupo piridindiilo, el grupo pirimidindiilo, el grupo 2,4-furandiilo, el grupo pirazoldiilo, el grupo pirroldiilo, el "grupo heterocíclico aromático de anillo fusionado divalente compuesto por un anillo de 5 miembros y un anillo de 6 miembros", y el "grupo heterocíclico anillo de fusión fusionado divalente que tiene un monociclo parcialmente saturado, que está compuesto de un anillo de 5 miembros y un anillo de 6 miembros" puede estar sustituido con 1 a 4 sustituyentes que son iguales o diferentes y se seleccionan entre "un átomo de halógeno, un grupo hidroxilo, un grupo amino y un grupo alquilo C₁-C₆"). El A² más preferido es un grupo fenileno o un grupo 2,4-furandiilo.

W es R⁶-X¹-, o Q-X¹-Y²-X³-,

Y² representa -O-, -NR⁷-, -CO-, -NR⁷CO-, -CONR⁷-, -(SO)_n-, -OCO-, -COO-, -NR⁷SO₂-, -SO₂-NR⁷-, -OCOO-, -OCONR⁷-, -NR⁷CONR⁸-, o un enlace,

X¹ y X³ son iguales o diferentes y cada uno representa un grupo alquileo C₁-C₁₀, un grupo alquilenilo C₂-C₁₀, un grupo alquilinilo C₂-C₁₀, un grupo cicloalquileno C₃-C₈, -alquileno(C₁-C₆)-cicloalquileno(C₃-C₈)-alquileno(C₁-C₆)-, o un enlace, en donde el grupo alquileno C₁-C₁₀, el grupo alquilenilo C₂-C₁₀, el grupo alquilinilo C₂-C₁₀, el grupo cicloalquileno C₃-C₈, y el -alquileno(C₁-C₆)-cicloalquileno(C₃-C₈)-alquileno(C₁-C₆)- pueden estar sustituidos con 1 a 4 sustituyentes que son iguales o diferentes y se seleccionan entre un grupo de sustituyentes, R^c, que se mostrará más abajo,

Q representa un grupo cicloalquilo C₃-C₈, un grupo arilo, o un grupo heterocíclico, en donde el grupo cicloalquilo C₃-C₈, el grupo arilo y el grupo heterocíclico pueden estar sustituidos con 1 a 4 sustituyentes que son iguales o diferentes y se seleccionan del grupo de sustituyentes, R^c, que se mostrará más abajo, y el grupo heterocíclico puede tener los diferentes átomos de carbono en el anillo puenteado con un grupo alquileno C₁-C₆ o -alquileno(C₁-C₆)-O-alquileno(C₁-C₆)-,

R⁶ representa un átomo de hidrógeno, un átomo de halógeno, un grupo hidroxilo opcionalmente protegido, un grupo mercapto, un grupo ciano, un grupo nitro, un grupo amino opcionalmente protegido, un grupo formilo opcionalmente protegido, un grupo carboxi opcionalmente protegido, un grupo carbamoilo, un grupo sulfo, un grupo fosfato opcionalmente protegido, un grupo ureido, un grupo guanidido, R⁷-O-NR⁸-CO-, R⁸-ON=CR⁹-, R⁸-ON=CR⁹-NH-, R⁷-O-NR⁸-CH = N-, (R⁷) (R⁸) N-N=CH-, R⁸O-NR⁸-, N≡C-NR⁸- o un grupo alcoxi C₁-C₆, en donde el grupo alcoxi C₁-C₆ puede estar sustituido con 1 a 3 grupos hidroxilo,

R⁷ y R⁸ son iguales o diferentes y cada uno representa un átomo de hidrógeno, un grupo alquilo C₁-C₆, un grupo cicloalquilo C₃-C₈, un grupo arilo, o un grupo heterocíclico, en donde el grupo alquilo C₁-C₆, el grupo cicloalquilo C₃-C₈, el grupo arilo y el grupo heterocíclico pueden estar sustituidos con 1 a 4 sustituyentes que son iguales o diferentes y se seleccionan del grupo de sustituyentes, R^c, que se mostrará más abajo,

R⁹ representa un átomo de hidrógeno, un grupo alquilo C₁-C₆, un grupo cicloalquilo C₃-C₈, un grupo amino o un grupo alquil(C₁-C₆)amino, y

el grupo de sustituyentes, R^c, consta de un átomo de halógeno, un grupo hidroxilo, un grupo ciano, un grupo nitro, un grupo amino, un grupo carboxi, un grupo carbamoilo, un grupo ureido, un grupo guanidido, un grupo alquilo C₁-C₆, un grupo hidroxialquilo C₁-C₆, un grupo haloalquilo C₁-C₆, un grupo cicloalquilo C₃-C₈, un grupo alcoxi C₁-C₆, un grupo cicloalcoxi C₃-C₈, un grupo alcoxi(C₁-C₆)carbonilo, un grupo alcoxi(C₁-C₆)carbonilamino, un grupo alcanilo C₂-C₆, un grupo alquil(C₁-C₆)sulfonilo, un grupo alquil(C₁-C₆)tio, un grupo arilo, un grupo heterocíclico, un grupo alquilideno C₁-C₆, un grupo cicloalquilideno C₃-C₈, un grupo heterociclideno monocíclico saturado y un grupo hidroxiaminocarbonilo; en donde el grupo amino puede estar sustituido con un grupo alcanilo C₂-C₆ o uno o dos

grupos alquilo C₁-C₆; el grupo alquilo C₁-C₆ puede estar sustituido con un grupo heterocíclico; el grupo alcoxi C₁-C₆ puede estar sustituido con 1 a 3 sustituyentes que son iguales o diferentes y se seleccionan entre un grupo hidroxilo, un átomo de halógeno, un grupo cicloalquilo C₃-C₈, un grupo alcoxi C₁-C₆, un grupo arilo y un grupo heterocíclico; el grupo arilo y el grupo heterocíclico pueden estar sustituidos con 1 a 4 sustituyentes que son iguales o diferentes y se seleccionan entre un átomo de halógeno, un grupo hidroxilo, un grupo ciano, un grupo nitro, un grupo amino, un grupo carboxi y un grupo alquilo C₁-C₆; el grupo alquilideno C₁-C₆ puede estar sustituido con un grupo alcoxi C₁-C₆; el grupo heterociclideno saturado monocíclico puede estar sustituido con 1 a 2 grupos alquilo C₁-C₆.

Una realización preferida de W es un átomo de hidrógeno, un átomo de halógeno, un grupo alquilo C₁-C₆, un grupo alcoxi C₁-C₆, un grupo alquil(C₁-C₆)amino (el grupo alquilo C₁-C₆, el grupo alcoxi C₁-C₆, y el grupo alquil(C₁-C₆)amino pueden estar sustituidos con 1 a 3 sustituyentes que son iguales o diferentes y se seleccionan entre "un átomo de halógeno, un grupo hidroxilo, un grupo alcoxi C₁-C₆, y un grupo morfolino").

Otra realización preferida de W es R⁶-X¹-
dónde

X¹ representa un grupo metileno o un enlace,

R⁶ representa un átomo de hidrógeno, un grupo hidroxilo opcionalmente protegido o R⁸-ON=CR⁹-,

R⁸ representa un átomo de hidrógeno o un grupo alquilo C₁-C₆ (el grupo alquilo C₁-C₆ puede estar sustituido con 1 a 4 sustituyentes que son iguales o diferentes y se seleccionan entre un grupo de sustituyentes, R^c, que se mostrará más abajo),

R⁹ representa un átomo de hidrógeno, un grupo alquilo C₁-C₆, un grupo cicloalquilo C₃-C₈, un grupo amino o un grupo alquil(C₁-C₆)amino, y el grupo de sustituyentes, R^c, consiste en un átomo de halógeno y un grupo hidroxilo.

Otra realización preferida de W es Q-X¹-Y²-X³-,
dónde

Y² representa -O-, -NR⁷-, o un enlace,

X¹ representa un grupo alquileno C₁-C₄ (el grupo alquileno C₁-C₄ puede estar sustituido con 1 a 4 sustituyentes que son iguales o diferentes y se seleccionan entre un grupo de sustituyentes, R^c, que se mostrará más abajo), o un enlace,

X³ representa un grupo metileno, un grupo etileno (el grupo metileno y el grupo etileno pueden estar sustituidos con 1 a 2 grupos metilo), un grupo ciclopropileno o un enlace,

Q representa un grupo cicloalquilo C₃-C₈, un grupo arilo, o un grupo heterocíclico (el grupo cicloalquilo C₃-C₈, el grupo arilo y el grupo heterocíclico pueden estar sustituidos con 1 a 4 sustituyentes que son iguales o diferentes y se seleccionan del grupo de sustituyentes, R^c, mostrado a continuación,

R⁷ representa un átomo de hidrógeno, un grupo alquilo C₁-C₆ o un grupo cicloalquilo C₃-C₈ (el grupo alquilo C₁-C₆ y el grupo cicloalquilo C₃-C₈ pueden estar sustituidos con 1 a 4 sustituyentes que son iguales o diferentes y se seleccionan del siguiente grupo de sustituyentes, R^c), y

el grupo de sustituyentes, R^c, consiste en un átomo de halógeno, un grupo hidroxilo, un grupo alquilo C₁-C₆, un grupo hidroxialquilo C₁-C₆, un grupo haloalquilo C₁-C₆, un grupo cicloalquilo C₃-C₈, un grupo alcoxi C₁-C₆ (el grupo alcoxi C₁-C₆ puede estar sustituido con 1 a 3 grupos hidroxilo o átomos de halógeno), un grupo cicloalcoxi C₃-C₈, un grupo alcanilo C₂-C₆, un grupo alquilideno C₁-C₆ (el grupo alquilideno C₁-C₆ puede estar sustituido con un grupo alcoxi C₁-C₆), y un grupo hidroxiaminocarbonilo.

Cuando W es Q-X¹-Y²-X³-, otra realización preferida es una en la que

Y² es un enlace,

X¹ es un enlace,

X³ es un grupo metileno, un grupo etileno (el grupo metileno y el grupo etileno pueden estar sustituidos con 1 a 2 grupos metilo), un grupo ciclopropileno o un enlace,

Q es un grupo heterocíclico (el grupo heterocíclico puede estar sustituido con 1 a 4 sustituyentes que son iguales o diferentes y se seleccionan del grupo de sustituyentes, R^c, mostrado abajo), y

el grupo de sustituyentes, R^c, consiste en un átomo de halógeno, un grupo hidroxilo, un grupo alquilo C₁-C₆, un grupo hidroxialquilo C₁-C₆, un grupo haloalquilo C₁-C₆, un grupo cicloalquilo C₃-C₈, un grupo alcoxi C₁-C₆ (el grupo alcoxi C₁-C₆ puede estar sustituido con 1 a 3 grupos hidroxilo o átomos de halógeno), un grupo cicloalcoxi C₃-C₈, un grupo alcanilo C₂-C₆, un grupo alquilideno C₁-C₆ (el grupo alquilideno C₁-C₆ puede estar sustituido con un grupo alcoxi C₁-C₆), y un grupo hidroxiaminocarbonilo, siempre que el grupo heterocíclico sea

un grupo heterocíclico saturado que contiene nitrógeno de 4 a 7 miembros representado por la siguiente fórmula [6]

[Fórmula Química 6]



donde n_1 denota 0, 1, 2, 3 o 4, y R^c se define como antes, o un grupo de anillo espiro saturado que contiene nitrógeno representado por la siguiente fórmula [7]:

[Fórmula Química 7]



Cuando W es $Q-X^1-Y^2-X^3$, otra realización preferida es una en la que Y^2 representa $-NR^7$,

X^1 representa un grupo alquileo C_1-C_4 (el grupo alquileo C_1-C_4 puede estar sustituido con 1 a 4 sustituyentes que son iguales o diferentes y se seleccionan entre un grupo de sustituyentes, R^c , que se mostrará más abajo), o un enlace,

X^3 representa un grupo metileno, un grupo etileno (el grupo metileno y el grupo etileno pueden estar sustituidos con 1 a 2 grupos metilo), un grupo ciclopropileno o un enlace,

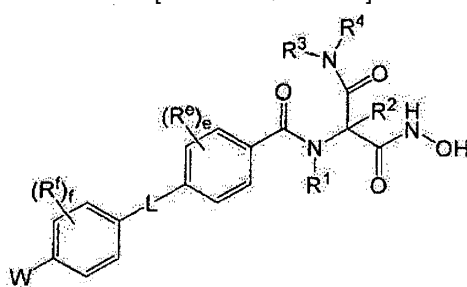
Q representa un grupo cicloalquilo C_3-C_8 , un grupo fenilo, un grupo piridilo, un grupo pirimidilo, un grupo pirazinilo, un grupo furanilo, un grupo oxazolilo o un grupo isoxazolilo (el grupo cicloalquilo C_3-C_8 , el grupo fenilo, el grupo piridilo, el grupo pirimidilo, el grupo pirazinilo, el grupo furanilo, el grupo oxazolilo y el grupo isoxazolilo pueden estar sustituidos con 1 a 4 sustituyentes que son iguales o diferentes y se seleccionan entre grupo de sustituyentes, R^c , mostrado a continuación),

R^7 representa un átomo de hidrógeno, un grupo alquilo C_1-C_6 o un grupo cicloalquilo C_3-C_8 (el grupo alquilo C_1-C_6 y el grupo cicloalquilo C_3-C_8 pueden estar sustituidos con 1 a 4 sustituyentes que son iguales o diferentes y se seleccionan del siguiente grupo de sustituyentes, R^c), y

el grupo de sustituyentes, R^c , consiste en un átomo de halógeno, un grupo hidroxilo, un grupo alquilo C_1-C_6 , un grupo hidroxialquilo C_1-C_6 , un grupo haloalquilo C_1-C_6 , un grupo cicloalquilo C_3-C_8 , un grupo alcoxi C_1-C_6 (el grupo alcoxi C_1-C_6 puede estar sustituido con 1 a 3 grupos hidroxilo o átomos de halógeno), un grupo cicloalcoxi C_3-C_8 , un grupo alcanilo C_2-C_6 , un grupo alquilideno C_1-C_6 (el grupo alquilideno C_1-C_6 puede estar sustituido con un grupo alcoxi C_1-C_6), y un grupo hidroxiaminocarbonilo.

Una realización preferida del compuesto de acuerdo con la presente invención es la siguiente:

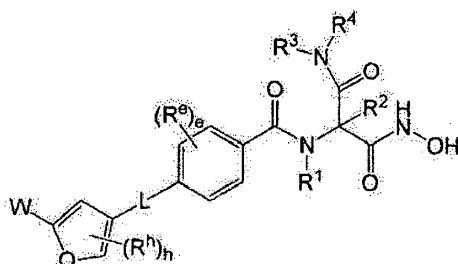
[Fórmula Química 8]



donde las definiciones y la realización preferida de R^1 , R^2 , R^3 , R^4 , L, R^e , R^f , e, f y W se describen como antes.

Otra forma preferida del compuesto de acuerdo con la presente invención es la siguiente:

[Fórmula Química 9]



dónde

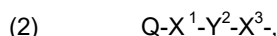
las definiciones y formas preferidas de R^1 , R^2 , R^3 , R^4 , L , R^e , e , y W se describen como antes,
 R^h representa un átomo de halógeno, un grupo hidroxilo, un grupo amino o un grupo alquilo C_1-C_6 , y
 h denota 0, 1, 2 o 3.

En la fórmula [9], el W particularmente preferido representa



dónde

X^1 representa un grupo metileno o un enlace,
 R^6 representa un átomo de hidrógeno, un grupo hidroxilo opcionalmente protegido o $R^8-ON=CH-$,
 R^8 representa un átomo de hidrógeno o un grupo alquilo C_1-C_6 (el grupo alquilo C_1-C_6 puede estar sustituido
con 1 a 4 sustituyentes que son iguales o diferentes y se seleccionan del siguiente grupo de sustituyentes,
 R^c), y
el grupo de sustituyentes, R^c , consiste en un átomo de halógeno y un grupo hidroxilo;



donde

Y^2 representa $-O-$ o $-NH-$,
 X^1 representa un grupo alquileo C_1-C_4 o un enlace,
 X^3 representa un grupo metileno, un grupo etileno (el grupo metileno y el grupo etileno pueden estar
sustituidos con 1 a 2 grupos metilo), un grupo ciclopropileno o un enlace,
 Q representa un grupo cicloalquilo C_3-C_8 (el grupo cicloalquilo C_3-C_8 puede estar sustituido con 1 a 4
sustituyentes que son iguales o diferentes y se seleccionan del siguiente grupo de sustituyentes, R^c), y
el grupo de sustituyentes, R^c , consiste en un átomo de halógeno, un grupo hidroxilo, un grupo alquilo
 C_1-C_6 , un grupo hidroxialquilo C_1-C_6 , un grupo haloalquilo C_1-C_6 , un grupo cicloalquilo C_3-C_8 , un grupo alcoxi
 C_1-C_6 (el grupo alcoxi C_1-C_6 puede estar sustituido con 1 a 3 grupos hidroxilo o átomos de halógeno), un
grupo cicloalcoxi C_3-C_8 , un grupo alcanilo C_2-C_6 , un grupo alquilideno C_1-C_6 (el grupo alquilideno C_1-C_6
puede estar sustituido con un grupo alcoxi C_1-C_6), y un grupo hidroxiaminocarbonilo; o



dónde

Y^2 es un enlace,
 X^1 es un enlace,
 X^3 es un grupo metileno, un grupo etileno (el grupo metileno y el grupo etileno pueden estar
sustituidos con 1 a 2 grupos metilo), un grupo ciclopropileno o un enlace,
 Q es un grupo heterocíclico (el grupo heterocíclico puede estar sustituido con 1 a 4 sustituyentes que
son iguales o diferentes y se seleccionan del siguiente grupo de sustituyentes, R^c), y
el grupo de sustituyentes, R^c , consiste en un átomo de halógeno, un grupo hidroxilo, un grupo alquilo
 C_1-C_6 , un grupo hidroxialquilo C_1-C_6 , un grupo haloalquilo C_1-C_6 , un grupo cicloalquilo C_3-C_8 , un
grupo alcoxi C_1-C_6 (el grupo alcoxi C_1-C_6 puede estar sustituido con 1 a 3 grupos hidroxilo o átomos de
halógeno), un grupo cicloalcoxi C_3-C_8 , un grupo alcanilo C_2-C_6 , un grupo alquilideno C_1-C_6 (el grupo
alquilideno C_1-C_6 puede estar sustituido con un grupo alcoxi C_1-C_6), y un grupo
hidroxiaminocarbonilo, siempre que
el grupo heterocíclico sea
un grupo heterocíclico saturado que contiene nitrógeno de 4 a 7 miembros representado por la
siguiente fórmula [6]

[Fórmula Química 6]



5 donde n_1 denota 0, 1, 2, 3 o 4, y R^c se define como antes.

Ejemplos de los compuestos preferidos en la presente invención son los siguientes:

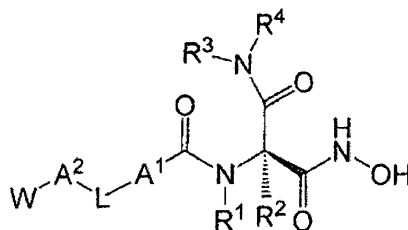
(2S)-N-hidroxi-N',2-dimetil-2-{metil[4-{[4-(1,4-oxazepan-4-ilmetil)fenil]etnil}fenil]carbonil]amino}propanodiamida,
 (2S)-N-hidroxi-N',2-dimetil-2-{metil[4-{[4-{[oxetan-3-ilamino]metil}fenil]etnil}fenil]carbonil]amino}propanodiamida,
 10 (2S)-N-hidroxi-N',2-dimetil-2-{metil[4-{[4-(2-oxa-6-azaespiro[3,3]hept-6-ilmetil)fenil]etnil}fenil]carbonil]amino}propanodiamida,
 (2S)-N-hidroxi-2-{[4-{[5-(metoximetil) furan-3-il]etnil}fenil]carbonil}(metil) amino]-N',2-dimetilpropanodiamida,
 (2S)-2-{[4-{[4-{[3-etoxiazetidin-1-il]metil}fenil]etnil}fenil]carbonil}(metil)amino]-N-hidroxi-N',2-dimetilpropanodiamida ,
 15 (2S)-N-hidroxi-2-{[4-{[4-{[3-metoxiazetidin-1-il]metil}fenil]etnil}fenil]carbonil}(metil)amino]-N',2-dimetilpropanodiamida
 y
 (2S)-2-{[4-{[5-{[ciclopropilamino]metil}furan-3-il]etnil}fenil]carbonil}(metil)amino]-N-hidroxi-N',2-dimetilpropanodiamida.

20 Los compuestos representados por la fórmula [1] de la presente invención tienen carbono asimétrico. Los compuestos de la presente invención se pueden utilizar en forma racémica o como un enantiómero específico.

Como enantiómero específico, se prefieren los compuestos representados por la siguiente fórmula [10]:

[Fórmula Química 10]

25



donde las definiciones y formas preferidas de R^1 , R^2 , R^3 , R^4 , A^1 , A^2 , L y W se describen como antes.

30 Los compuestos de la presente invención pueden existir como tautómeros, estereoisómeros tales como isómeros geométricos e isómeros ópticos, y la presente invención los incluye. La presente invención también incluye diversos hidratos, solvatos y sustancias polimórficas de los compuestos de la invención y sus sales.

En la presente invención, las sales farmacéuticamente aceptables se refieren a sales que se utilizan en
 35 quimioterapia y prevención de infecciones bacterianas. Sus ejemplos son sales con ácidos tales como ácido acético, ácido propiónico, ácido butírico, ácido fórmico, ácido trifluoroacético, ácido maleico, ácido tartárico, ácido cítrico, ácido esteárico, ácido succínico, ácido etilsuccínico, ácido malónico, ácido lactobiónico, ácido glucónico, ácido glucoheptónico, ácido benzoico, ácido metanosulfónico, ácido etanosulfónico, ácido 2-hidroxietanosulfónico, ácido bencenosulfónico, ácido p-toluenosulfónico (ácido tósico), ácido laurilsulfúrico, ácido málico, ácido aspártico, ácido
 40 glutámico, ácido adípico, cisteína, N-acetilisina, ácido clorhídrico, ácido bromhídrico, ácido fosfórico, ácido sulfúrico, ácido yodhídrico, ácido nicotínico, ácido oxálico, ácido pícrico, ácido tiociánico, ácido undecanoico, polímero acrílico y polímero carboxivinílico; sales con bases inorgánicas tales como sal de litio, sal de sodio, sal de potasio, sal de magnesio y sal de calcio; sales con aminas orgánicas tales como morfina y piperidina; y sales con aminoácidos.

45 Entre los compuestos de la presente invención se encuentran compuestos que funcionan como profármacos cuando se administran. Los compuestos preferidos que funcionan como profármacos son aquellos que tienen un grupo fosfato como R^6 . Se prefiere que un grupo de los compuestos, que funcionan como profármacos, tenga las siguientes características:

50 (1) El propio compuesto profármaco puede tener actividad inhibidora de la enzima LpxC o actividad antimicrobiana, pero dicha actividad no es esencial.
 (2) Después de que se administra el compuesto, un grupo funcional que funciona como un profármaco se corta con una enzima adecuada in vivo y, por lo tanto, se convierte en un compuesto que exhibe la actividad farmacológica deseada. Si, en esta ocasión, el propio profármaco tiene actividad antimicrobiana, puede

mostrar un efecto farmacológico en la forma de profármaco, sin sufrir escisión por la enzima in vivo. Además, el compuesto profármaco y el compuesto formado mediante corte con la enzima in vivo pueden ser coexistentes.

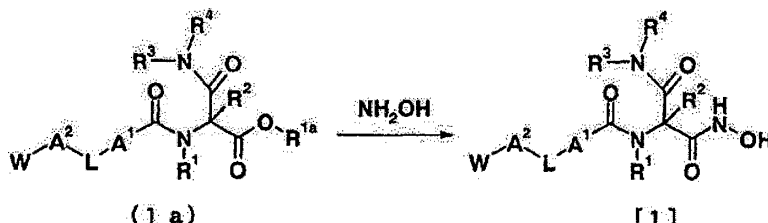
(3) Se puede esperar que la provisión como profármaco aumente la solubilidad en agua, aumente y prolongue la eficacia del fármaco, reduzca las reacciones adversas y la toxicidad, y mejore la estabilidad. De manera particularmente preferible, se puede esperar un aumento de la solubilidad en agua. Si el profármaco se utiliza como inyección o infusión por goteo, por ejemplo, es posible lograr mejoras en las condiciones de administración, tal como una disminución en la cantidad del líquido administrado, esperando así una mayor eficacia atribuida a un aumento de la cantidad de ingrediente activo y un aumento de su nivel en sangre.

El compuesto de la presente invención se puede preparar en una preparación medicinal combinada con uno o más portadores, excipientes o diluyentes farmacéuticamente aceptables. Los ejemplos de tales portadores, excipientes y diluyentes incluyen agua, lactosa, dextrosa, fructosa, sacarosa, sorbitol, manitol, polietilenglicol, propilenglicol, almidón, goma, gelatina, alginato, silicato de calcio, fosfato de calcio, celulosa, jarabe acuoso, metilcelulosa, polivinilpirrolidona, alquilparahidroxibenzosorbato, talco, estearato de magnesio, ácido esteárico, glicerina, aceite de sésamo, aceite de oliva, aceite de soja y otros aceites de semillas. Además, los portadores, excipientes o diluyentes anteriores se pueden mezclar, según sea necesario, con aditivos de uso común tales como espesantes, aglutinantes, disgregantes, reguladores de pH y disolventes, y se pueden preparar como un fármaco oral o parenteral, tal como comprimidos, píldoras, cápsulas, gránulos, polvos, líquidos, emulsiones, suspensiones, pomadas, inyecciones o parches para la piel, por medio de una tecnología farmacéutica habitual.

El compuesto de la presente invención se puede administrar por vía oral o parenteral a un paciente adulto a una dosis de 1 a 5.000 mg como dosis diaria única o como porciones divididas por día. Esta dosis se puede aumentar o disminuir, según corresponda, de acuerdo con, p. ej. el tipo de enfermedad que se vaya a tratar, o la edad, el peso corporal, los síntomas del paciente. El compuesto de la presente invención también se puede utilizar combinado con otros fármacos.

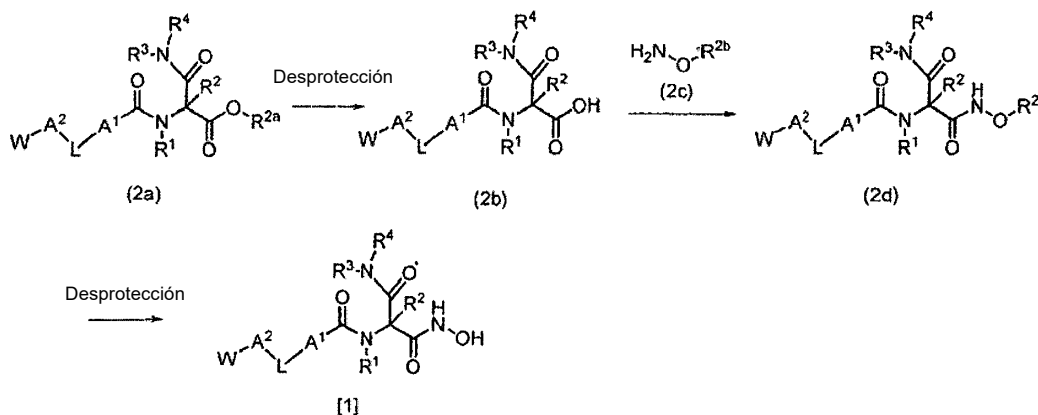
El compuesto de la presente invención se puede sintetizar, por ejemplo, mediante los métodos que se muestran a continuación, pero la presente invención no está limitada de ninguna manera a estos métodos de fabricación del compuesto.

(Esquema 1)



Un compuesto representado por la fórmula general (1a) (donde R^{1a} es un grupo protector para un grupo carboxi, y los otros símbolos se definen como antes) se hacen reaccionar con hidroxilamina en presencia o ausencia de una base, tal como metóxido de sodio, por medio de lo cual se puede obtener el compuesto representado por la fórmula general [1].

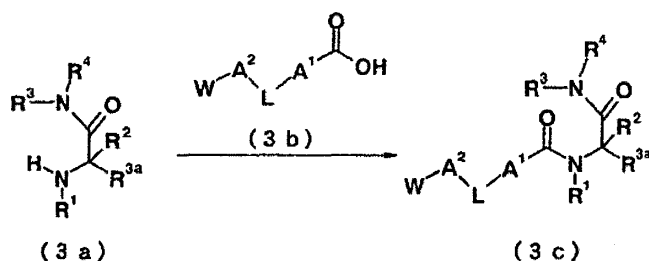
(Esquema 2)



Un compuesto representado por la fórmula general (2a) (donde R^{2a} es un grupo protector para un grupo carboxi, y los otros símbolos se definen como antes) se somete a una reacción de desprotección en condiciones apropiadas de acuerdo con el tipo del grupo protector para el grupo carboxi, por medio de lo cual se puede obtener un compuesto representado por la fórmula general (2b) (donde los símbolos se definen como antes). A continuación, el compuesto de fórmula general (2b) se hace reaccionar con un compuesto de hidroxilamina representado por la fórmula general (2c) (donde R^{2b} es un grupo protector para un grupo hidroxil o un átomo de hidrógeno), en presencia de un agente de condensación y en presencia o ausencia de una base, por medio de lo cual se puede obtener un compuesto representado por la fórmula general (2d) (donde los símbolos se definen como antes). Alternativamente, un cloruro de ácido o un anhídrido de ácido del compuesto representado por la fórmula general (2b) se hace reaccionar con el compuesto de hidroxilamina representado por la fórmula general (2c) en presencia o ausencia de una base, por medio de lo cual se puede obtener un compuesto representado por la fórmula general (2d). Además, cuando R^{2b} es el grupo protector para un grupo hidroxil, se realiza una reacción de desprotección en condiciones apropiadas de acuerdo con el tipo de este grupo protector, con lo cual se puede obtener el compuesto representado por la fórmula general [1].

Los compuestos representados por las fórmulas generales (1a), (2a) y (2d) se pueden obtener, por ejemplo, mediante el método descrito en el Esquema 3, 4a, 4b, 5a, 5b, 6 o 7.

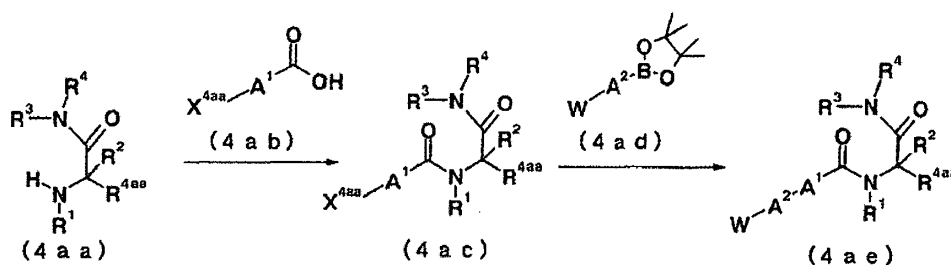
(Esquema 3)



Un compuesto representado por la fórmula general (3a) (donde R^{3a} es un grupo carboxi protegido, o $-\text{CONH-OR}^{3b}$ (donde R^{3b} es un grupo protector para un grupo hidroxil), y los otros símbolos se definen como antes), y un compuesto representado por la fórmula general (3b) (donde los símbolos se definen como antes) se hacen reaccionar en presencia de un agente de condensación y en presencia o ausencia de una base, por medio de lo cual se puede obtener un compuesto representado por la fórmula general (3c) (donde los símbolos son como se han definido anteriormente). Alternativamente, un cloruro de ácido o un anhídrido de ácido del compuesto representado por la fórmula general (3b) se hace reaccionar con el compuesto representado por la fórmula general (3a) en presencia o ausencia de una base, por medio de lo cual se puede obtener el compuesto representado por la fórmula general (3c).

A partir del compuesto representado por la fórmula general (3c), se puede obtener el compuesto representado por la fórmula general [1] de acuerdo con el método del Esquema 1 o 2.

(Esquema 4a)

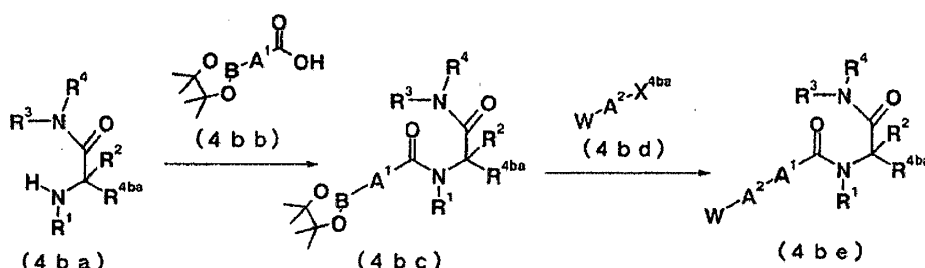


Un compuesto representado por la fórmula general (4aa) (donde R^{4aa} es un grupo carboxi protegido, o $-\text{CONH-OR}^{4ab}$ (donde R^{4ab} es un grupo protector para un grupo hidroxil), y los otros símbolos se definen como antes), y un compuesto representado por la fórmula general (4ab) (donde X^{4aa} es un grupo eliminable, y los otros símbolos se definen como antes) se hacen reaccionar en presencia de un agente de condensación y en presencia o ausencia de una base, por medio de lo cual se puede obtener un compuesto representado por la fórmula general (4ac) (donde los símbolos se definen como antes). Alternativamente, se hacen reaccionar un cloruro de ácido o un anhídrido de ácido del compuesto representado por la fórmula general (4ab) con el compuesto representado por la fórmula

general (4aa) en presencia o ausencia de una base, por medio de lo cual se puede obtener el compuesto representado por la fórmula general (4ac). A continuación, el compuesto de fórmula general (4ac) se somete a una reacción de acoplamiento con un compuesto representado por la fórmula general (4ad) (donde los símbolos se definen como antes) en presencia de un catalizador, tal como tetrakis(trifenilfosfina)paladio o dicloruro de (1,3-bis(2,6-diisopropilfenil)imidazoliden)(3-cloropiridil)paladio(II), en presencia o ausencia de una base, y en presencia o ausencia de un ligando, por medio de lo cual se puede obtener un compuesto representado por la fórmula general (4ae) (donde los símbolos se definen como antes).

A partir del compuesto representado por la fórmula general (4ae), se puede obtener el compuesto representado por la fórmula general [1] de acuerdo con el método del Esquema 1 o 2.

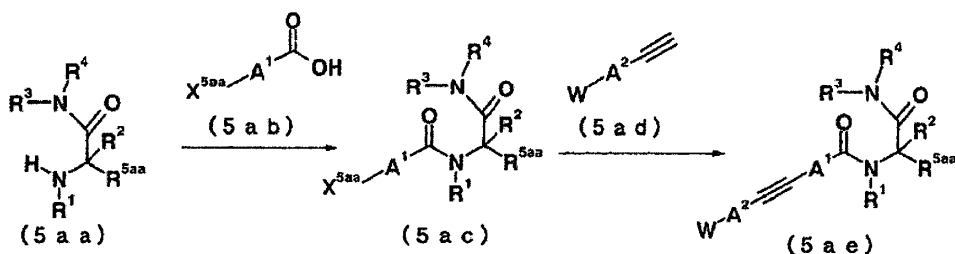
(Esquema 4b)



Un compuesto representado por la fórmula general (4ba) (donde R^{4ba} es un grupo carboxi protegido, o $-CONH-OR^{4bb}$ (donde R^{4bb} es un grupo protector para un grupo hidroxilo), y los otros símbolos se definen como antes), y un compuesto representado por la fórmula general (4bb) (donde los símbolos se definen como antes) se hacen reaccionar en presencia de un agente de condensación y en presencia o ausencia de una base, por medio de lo cual se puede obtener un compuesto representado por la fórmula general (4bc) (donde los símbolos se definen como antes). Alternativamente, el compuesto representado por la fórmula general (4ac) que se muestra en el Esquema 4a se somete a una reacción de acoplamiento con un compuesto de diboro, tal como bis(pinacolato)diboro, en presencia de un catalizador, tal como dicloruro de bistetrakis(trifenilfosfina)paladio(II), en presencia o ausencia de una base, y en presencia o ausencia de un ligando, por medio de lo cual se puede obtener el compuesto representado por la fórmula general (4bc). El compuesto de fórmula general (4bc) se somete a una reacción de acoplamiento con un compuesto representado por la fórmula general (4bd) (donde X^{4ba} es un grupo eliminable, y los otros símbolos se definen como antes) en presencia de un catalizador, tal como tetrakis(trifenilfosfina)paladio o dicloruro (1,3-bis(2,6-diisopropilfenil)imidazoliden)(3-cloropiridil)paladio(II), en presencia o ausencia de una base, y en presencia o ausencia de un ligando, por medio de lo cual se puede obtener un compuesto representado por la fórmula general (4be) (donde los símbolos se definen como antes).

A partir del compuesto representado por la fórmula general (4be), se puede obtener el compuesto representado por la fórmula general [1] de acuerdo con el método del Esquema 1 o 2.

(Esquema 5a)

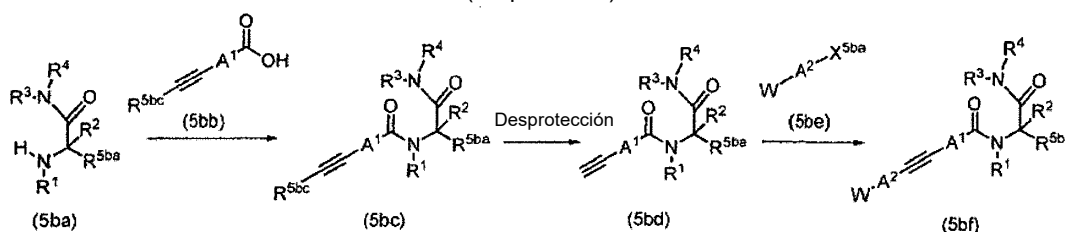


Un compuesto representado por la fórmula general (5aa) (donde R^{5aa} es un grupo carboxi protegido, o $-CONH-OR^{5ab}$ (donde R^{5ab} es un grupo protector para un grupo hidroxilo), y los otros símbolos se definen como antes) y un compuesto representado por la fórmula general (5ab) (donde X^{5aa} es un grupo eliminable, y los otros símbolos se definen como antes) se hacen reaccionar en presencia de un agente de condensación y en presencia o ausencia de una base, por medio de lo cual se puede obtener un compuesto representado por la fórmula general (5ac) (donde los símbolos se definen como antes). Alternativamente, se hace reaccionar un cloruro de ácido o un anhídrido de ácido del compuesto representado por la fórmula general (5ab) con el compuesto representado por la fórmula general (5aa) en presencia o ausencia de una base, por medio de lo cual se puede obtener el compuesto representado por la fórmula general (5ac). A continuación, el compuesto de fórmula general (5ac) se somete a una

reacción de acoplamiento con un compuesto representado por la fórmula general (5ad) (donde los símbolos se definen como antes) en presencia de un catalizador, tal como bis(trifenilfosfina), dicloropaladio y yoduro de cobre, en presencia o ausencia de una base, y en presencia o ausencia de un ligando, por medio de lo cual se puede obtener un compuesto representado por la fórmula general (5ae) (donde los símbolos se definen como antes).

A partir del compuesto representado por la fórmula general (5ae), el compuesto representado por la fórmula general [1] se puede obtener de acuerdo con el método del Esquema 1 o 2.

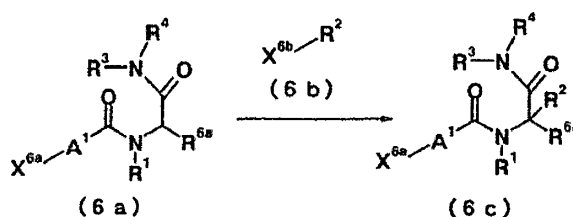
(Esquema 5b)



Un compuesto representado por la fórmula general (5ba) (donde R^{5ba} es un grupo carboxi protegido, o $-\text{CONH-OR}^{5bb}$ (donde R^{5bb} es un grupo protector para un grupo hidroxilo), y los otros símbolos se definen como antes) y un compuesto representado por la fórmula general (5bb) (donde R^{5bc} es un grupo protector para un grupo acetileno, y los otros símbolos se definen como antes) se hacen reaccionar en presencia de un agente de condensación y en presencia o ausencia de una base, por medio de lo cual se puede obtener un compuesto representado por la fórmula general (5bc) (donde los símbolos se definen como antes). Alternativamente, un cloruro de ácido o un anhídrido de ácido del compuesto representado por la fórmula general (5bb) se hacen reaccionar con el compuesto representado por la fórmula general (5ba) en presencia o ausencia de una base, por medio de lo cual se puede obtener el compuesto representado por la fórmula general (5bc) (donde los símbolos se definen como antes). Alternativamente, el compuesto representado por la fórmula general (5ac) que se muestra en el Esquema 5a se hace reaccionar con R^{5bc} -acetileno protegido en presencia de un catalizador, tal como bis(trifenilfosfina)dicloropaladio y yoduro de cobre, en presencia o ausencia de una base, y en presencia o ausencia de un ligando, por medio de lo cual se puede obtener el compuesto representado por la fórmula general (5bc). El compuesto de fórmula general (5bc) se somete a una reacción de desprotección en condiciones apropiadas según el tipo de grupo protector R^{5bc} , por medio de lo cual se puede obtener un compuesto representado por la fórmula general (5bd) (donde los símbolos se definen como antes). Además, el compuesto de fórmula general (5bd) se somete a una reacción de acoplamiento con un compuesto representado por la fórmula general (5be) (donde X^{5ba} es un grupo eliminable, y los otros símbolos se definen como antes) en presencia de un catalizador, tal como bis(trifenilfosfina)dicloropaladio y yoduro de cobre, en presencia o ausencia de una base, y en presencia o ausencia de un ligando, por medio de lo cual se puede obtener un compuesto representado por la fórmula general (5bf) (donde los símbolos se definen como antes).

A partir del compuesto representado por la fórmula general (5bf), se puede obtener el compuesto representado por la fórmula general [1] de acuerdo con el método del Esquema 1 o 2.

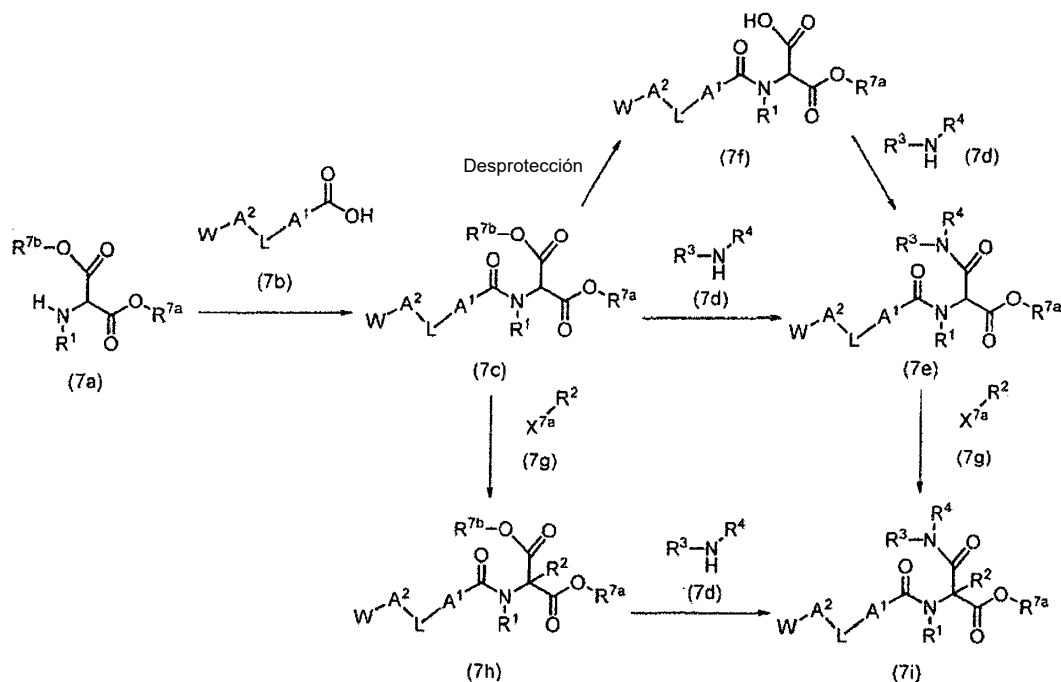
(Esquema 6)



Un compuesto representado por la fórmula general (6a) (donde X^{6a} es un grupo eliminable, R^{6a} es un grupo carboxi protegido, o $-\text{CONH-OR}^{6b}$ (donde R^{6b} es un grupo protector para un grupo hidroxilo), y los otros símbolos se definen como antes, y un compuesto representado por la fórmula general (6b) (donde X^{6b} es un grupo eliminable, y los otros símbolos se definen como antes) se hacen reaccionar en presencia de una base, por medio de lo cual se puede obtener un compuesto representado por la fórmula general (6c).

A partir del compuesto representado por la fórmula general (6c), se puede obtener el compuesto representado por la fórmula general [1] de acuerdo con el método del Esquema 4a o 5a.

(Esquema 7)



- 5 Un compuesto representado por la fórmula general (7a) (donde R^{7a} y R^{7b} son los mismos o diferentes grupos protectores para un grupo carboxi, y los otros símbolos se definen como antes), y un compuesto representado por la fórmula general (7b) (donde los símbolos se definen como antes) se hacen reaccionar en presencia de un agente de condensación y en presencia o ausencia de una base, por medio de lo cual se puede obtener un compuesto representado por la fórmula general (7c) (donde los símbolos se definen como antes). El compuesto de fórmula general (7c) se hace reaccionar con un compuesto representado por la fórmula general (7d) (donde los símbolos se definen como antes) en presencia o ausencia de una base, por medio de lo cual se puede obtener un compuesto representado por la fórmula general (7e). Cuando R^{7a} y R^{7b} son ambos grupos etilo, por ejemplo, solo se puede eliminar R^{7b} para la desprotección realizando la reacción en etanol absoluto disolvente con el uso de un equivalente de hidróxido de potasio, como se describe en la bibliografía (Bioorg. Med. Chem. (2007), 15, pág. 63-76.).

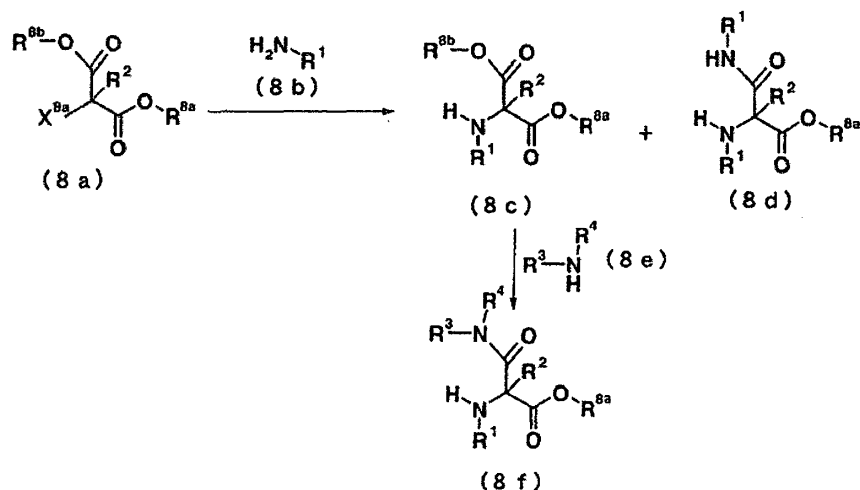
Por otro lado, el compuesto representado por la fórmula general (7c) y un compuesto representado por la fórmula general (7g) (donde X^{7a} es un grupo eliminable, y los otros símbolos se definen como antes) se hacen reaccionar en presencia de una base, por medio de lo cual se puede obtener un compuesto representado por la fórmula general (7h) (donde los símbolos se definen como antes). El compuesto de la fórmula general (7h) se hace reaccionar con el compuesto de la fórmula general (7d) en presencia o ausencia de una base, por medio de lo cual se puede obtener un compuesto representado por la fórmula general (7i) (donde los símbolos se definen como antes). El compuesto de la fórmula general (7h) se somete a una reacción de desprotección, en la que solo se elimina R^{7b}, en condiciones apropiadas de acuerdo con los tipos de los dos grupos protectores R^{7a} y R^{7b} para un grupo carboxi, para formar un compuesto ácido monocarboxílico. A continuación, este compuesto ácido monocarboxílico se hace reaccionar con el compuesto de fórmula general (7d) en presencia de un agente de condensación y en presencia o ausencia de una base, por medio de lo cual se puede obtener el compuesto representado por la fórmula general (7i). Alternativamente, el compuesto representado por la fórmula general (7e) se hace reaccionar con el compuesto representado por la fórmula general (7g) en presencia de una base, por medio de lo cual se puede obtener el compuesto representado por la fórmula general (7i).

A partir del compuesto representado por la fórmula general (7e) o (7i), el compuesto representado por la fórmula general [1] se puede obtener de acuerdo con el método del Esquema 1 o 2.

Los compuestos representados por las fórmulas generales (3a), (4aa), (4ba), (5aa), (5ba) y (7a) se pueden obtener,

por ejemplo, mediante el método descrito en el Esquema 8, 9, 10 o 11.

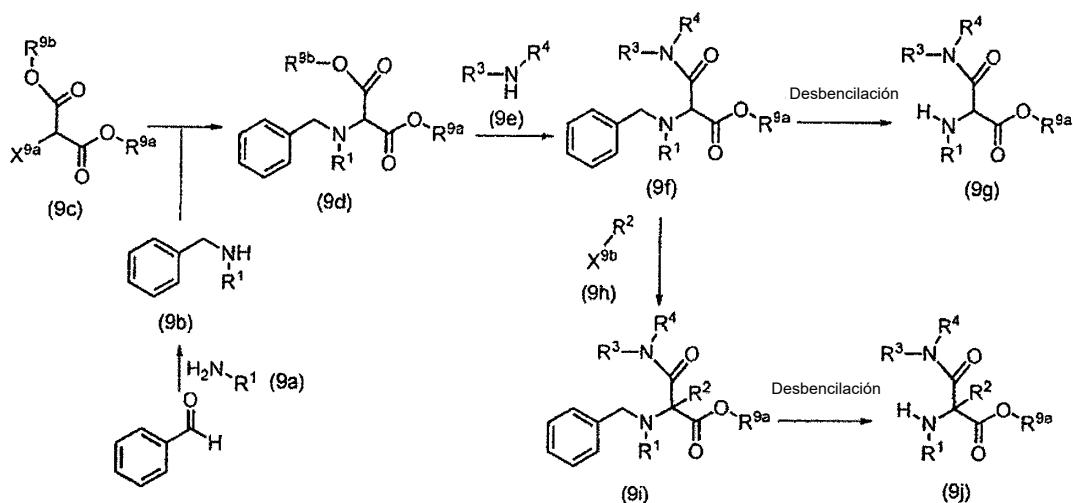
(Esquema 8)



Un compuesto representado por la fórmula general (8a) (donde X^{8a} es un grupo eliminable, y R^{8a} y R^{8b} son grupos protectores iguales o diferentes para un grupo carboxi), y un compuesto representado por la fórmula general (8b) reacciona en presencia o ausencia de una base, por medio de lo cual se pueden obtener un compuesto representado por la fórmula general (8c) (donde los símbolos se definen como antes) y un compuesto representado por la fórmula general (8d) (donde los símbolos se definen como antes). El compuesto de la fórmula general (8c) se hace reaccionar con un compuesto representado por la fórmula general (8e) en presencia o ausencia de una base, por medio de lo cual se puede obtener un compuesto representado por la fórmula general (8f) (donde los símbolos se definen como antes). Alternativamente, el compuesto de fórmula general (8a) se somete a una reacción de desprotección, en la que solo se elimina R^{8b}, en condiciones apropiadas de acuerdo con los tipos de los dos grupos protectores R^{8a} y R^{8b} para un grupo carboxi, para formar un compuesto ácido monocarboxílico. A continuación, el compuesto ácido monocarboxílico se hace reaccionar con el compuesto de fórmula general (8e) en presencia de un agente de condensación y en presencia o ausencia de una base, por medio de lo cual se puede obtener el compuesto representado por la fórmula general (8f).

A partir del compuesto representado por la fórmula general (8d) o (8f), se puede obtener el compuesto representado por la fórmula general [1] de acuerdo con el método del Esquema 3, 4a, 4b, 5a o 5b.

(Esquema 9)



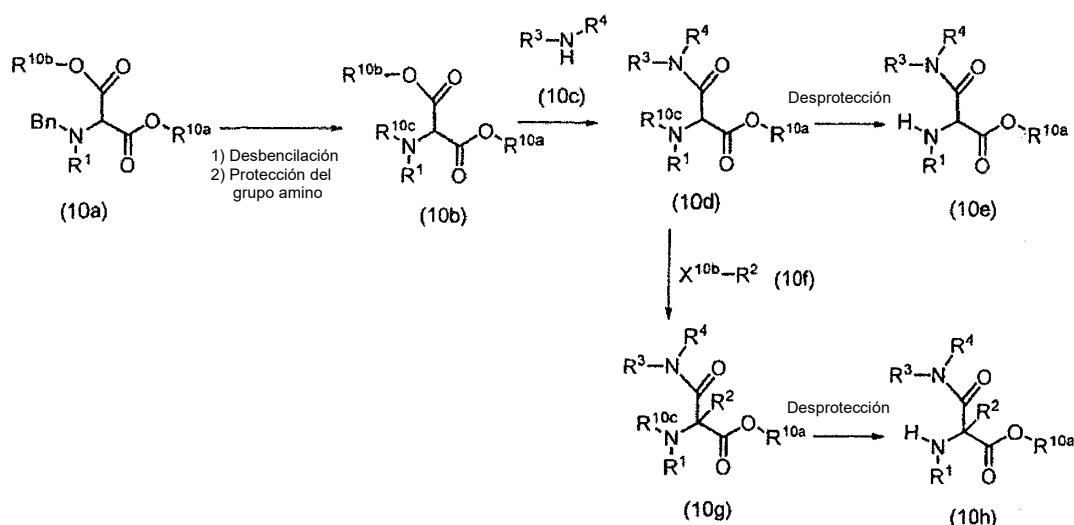
Un compuesto representado por la fórmula general (9a) (donde los símbolos se definen como antes), y el benzaldehído se hacen reaccionar en presencia de un agente reductor, tal como triacetoxiborohidruro de sodio,

cianoborohidruro de sodio o borohidruro de sodio, en presencia o ausencia de un sal metálica, tal como cloruro de zinc, por medio de lo cual se puede obtener un compuesto representado por la fórmula general (9b) (donde los símbolos se definen como antes). A continuación, el compuesto de fórmula general (9b) se hace reaccionar con un compuesto representado por la fórmula general (9c) (donde X^{9a} es un grupo eliminable, y R^{9a} y R^{9b} son grupos protectores iguales o diferentes para un grupo carboxi) en presencia o ausencia de una base, por medio de lo cual se puede obtener un compuesto representado por la fórmula general (9d) (donde los símbolos se definen como antes). El compuesto de la fórmula general (9d) se hace reaccionar con un compuesto representado por la fórmula general (9e) (donde los símbolos se definen como antes) en presencia o ausencia de una base, por medio de lo cual se puede obtener un compuesto representado por la fórmula general (9f) (donde los símbolos se definen como antes). Alternativamente, el compuesto de fórmula general (9d) se somete a una reacción de desprotección, en la que solo se elimina R^{9b} , en condiciones apropiadas de acuerdo con los tipos de los dos grupos protectores R^{9a} y R^{9b} para un grupo carboxi, para formar un compuesto ácido monocarboxílico. A continuación, el compuesto ácido monocarboxílico se hace reaccionar con un compuesto representado por la fórmula general (9h) en presencia de un agente de condensación y en presencia o ausencia de una base, por medio de lo cual se puede obtener el compuesto representado por la fórmula general (9f). El compuesto de fórmula general (9f) se desbencila en presencia de un catalizador, tal como paladio sobre carbono o hidróxido de paladio, y en presencia de hidrógeno o ácido fórmico, por medio de lo cual se puede obtener un compuesto representado por la fórmula general (9g) (donde los símbolos se definen como antes).

Por otro lado, el compuesto de fórmula general (9f) reacciona con el compuesto representado por la fórmula general (9h) (donde X^{9b} es un grupo eliminable, y los otros símbolos se definen como antes) en presencia de una base, por medio de lo cual se puede obtener un compuesto representado por la fórmula general (9i) (donde los símbolos se definen como antes). El compuesto de fórmula general (9i) se desbencila en presencia de un catalizador, tal como paladio sobre carbono o hidróxido de paladio, y en presencia de hidrógeno o ácido fórmico, por medio de lo cual se puede obtener un compuesto representado por la fórmula general (9j) (donde los símbolos se definen como antes).

A partir del compuesto representado por la fórmula general (9g) o (9j), el compuesto representado por la fórmula general [1] se puede obtener de acuerdo con el método del Esquema 3, 4a, 4b, 5a o 5b.

(Esquema 10)



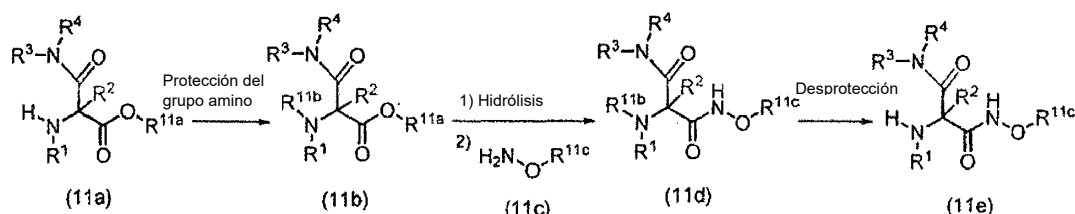
Un compuesto representado por la fórmula general (10a) (donde R^{10a} y R^{10b} son los mismos o diferentes grupos protectores para un grupo carboxi, Bn es un grupo bencilo, y los otros símbolos se definen como antes), que se ha obtenido de acuerdo con el método del Esquema 9, se desbencila en presencia de un catalizador, tal como paladio sobre carbono o hidróxido de paladio, y en presencia de hidrógeno o ácido fórmico. A continuación, se lleva a cabo una reacción de protección para un grupo amino en condiciones apropiadas según el tipo de grupo protector para un grupo amino (p. ej., un grupo t-butoxicarbonilo). Como resultado, se puede obtener un compuesto representado por la fórmula general (10b) (donde R^{10c} es un grupo protector para un grupo amino, y los otros símbolos se definen como antes). El compuesto de fórmula general (10b) se hace reaccionar con un compuesto representado por la fórmula general (10c) (donde los símbolos se definen como antes) en presencia o ausencia de una base, por medio de lo cual se puede obtener un compuesto representado por la fórmula general (10d) (donde los símbolos se definen como antes). Alternativamente, el compuesto de fórmula general (10b) se somete a una reacción de desprotección, en la que solo se elimina R^{10b} , en condiciones apropiadas de acuerdo con los tipos de los dos grupos protectores R^{10a} y R^{10b} para un grupo carboxi, para formar un compuesto ácido monocarboxílico. A continuación, el compuesto

ácido monocarboxílico se hace reaccionar con el compuesto representado por la fórmula general (10c) en presencia de un agente de condensación y en presencia o ausencia de una base, por medio de lo cual se puede obtener el compuesto representado por la fórmula general (10d). El compuesto de fórmula general (10d) se somete a una reacción de desprotección en condiciones apropiadas de acuerdo con el tipo de grupo protector para un grupo amino, por medio de lo cual se puede obtener un compuesto representado por la fórmula general (10e) (donde los símbolos se definen como antes).

El compuesto de fórmula general (10d) se hace reaccionar con un compuesto representado por la fórmula general (10f) (donde X^{10b} es un grupo eliminable, y los otros símbolos se definen como antes) en presencia de una base, por medio de lo cual se puede obtener un compuesto representado por la fórmula general (10g) (donde los símbolos se definen como antes). El compuesto de la fórmula general (10g) se somete a una reacción de desprotección en condiciones apropiadas según el tipo del grupo protector para un grupo amino, por medio de lo cual se puede obtener un compuesto representado por la fórmula general (10h) (donde los símbolos se definen como antes)).

A partir del compuesto representado por la fórmula general (10e) o (10h), se puede obtener el compuesto representado por la fórmula general [1] de acuerdo con el método del Esquema 3, 4a, 5b, 5a o 5b.

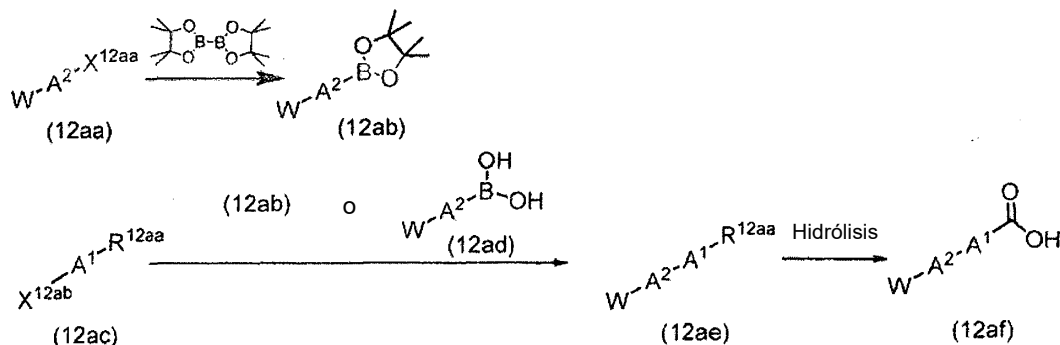
(Esquema 11)



Un compuesto representado por la fórmula general (11a) (donde R^{11a} es un grupo protector para un grupo carboxi, y los otros símbolos se definen como antes), que se ha obtenido de acuerdo con el método del Esquema 8, 9 o 10, se somete a una reacción para la protección de un grupo amino en condiciones apropiadas según el tipo de grupo protector para un grupo amino. Como resultado, se puede obtener un compuesto representado por la fórmula general (11b) (donde R^{11b} es un grupo protector para un grupo amino, y los otros símbolos se definen como antes). El compuesto de fórmula general (11b) se puede someter a una reacción de desprotección en condiciones apropiadas según el tipo de grupo protector para el grupo carboxi, y a continuación se hace reaccionar con un compuesto representado por la fórmula general (11c) (donde R^{11c} es un grupo protector para un grupo hidroxilo) en presencia de un agente de condensación y en presencia o ausencia de una base, por medio de lo cual se puede obtener un compuesto representado por la fórmula general (11d) (donde los símbolos se definen como antes). A continuación, el compuesto de fórmula general (11d) se somete a una reacción de desprotección en condiciones apropiadas según el tipo del grupo protector para el grupo amino, por medio de lo cual se puede obtener un compuesto representado por la fórmula general (11e) (donde los símbolos son los siguientes) definido anteriormente). A partir del compuesto representado por la fórmula general (11e), se puede obtener el compuesto representado por la fórmula general [1] de acuerdo con el método del Esquema 3, 4a, 4b, 5a o 5b.

Los compuestos representados por las fórmulas generales (3b), (4ad), (4bb), (5ad) y (7b) se pueden obtener, por ejemplo, mediante el método descrito en el Esquema 12a o 12b.

(Esquema 12a)

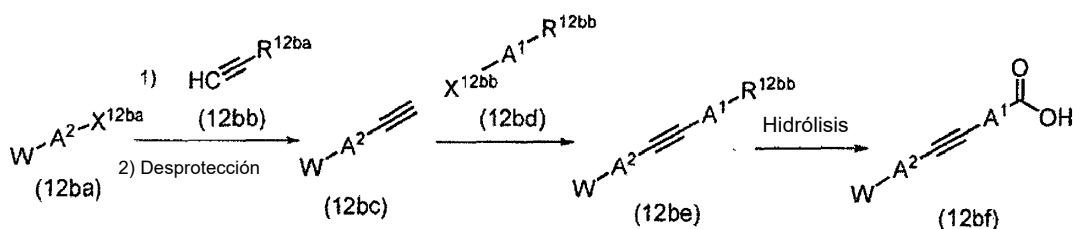


Un compuesto representado por la fórmula general (12aa) (donde X^{12aa} es un grupo eliminable, y los otros símbolos

se definen como antes) se hace reaccionar con un compuesto diboro, como bis(pinacolato) diboro, en presencia de un catalizador, tal como 1,1'-bis(difenilfosfina)ferrocenodichloropalladio, en la presencia o ausencia de una base, y en presencia o ausencia de un ligando, por medio de lo cual se puede obtener un compuesto representado por la fórmula general (12ab) (donde los símbolos se definen como antes). A continuación, un compuesto representado por la fórmula general (12ac) (donde X^{12ab} es un grupo eliminable, R^{12a} es un grupo carboxi, un grupo carboxi protegido o un grupo ciano, y los otros símbolos se definen como antes) se somete a una reacción de acoplamiento con el compuesto de la fórmula general (12ab) o un compuesto representado por la fórmula general (12ad) (donde los símbolos se definen como antes) en presencia de un catalizador, tal como tetrakis(trifenilfosfina)palladio, en presencia o ausencia de una base, y en presencia o ausencia de un ligando, por medio de lo cual se puede obtener un compuesto representado por la fórmula general (12ae) (donde los símbolos se definen como antes). Además, cuando R^{12AA} del compuesto de fórmula general (12ae) es un grupo protector para el grupo carboxi o es un grupo ciano, este compuesto se hidroliza en condiciones alcalinas o ácidas, por medio de lo cual se puede obtener un compuesto representado por la fórmula general (12af) (donde los símbolos son como se define arriba) se puede obtener. Las reacciones pueden intercambiarse y su secuencia puede cambiarse de manera que el compuesto de fórmula general (12ac) se convierta en un éster de ácido borónico, que a continuación reacciona con el compuesto de fórmula de generación (12aa), con lo que el compuesto del compuesto Puede obtenerse la fórmula general (12af).

A partir del compuesto representado por la fórmula general (12ab) o (12af), el compuesto representado por la fórmula general [1] se puede obtener de acuerdo con el método del Esquema 3, 4a, 4b o 7.

(Esquema 12b)

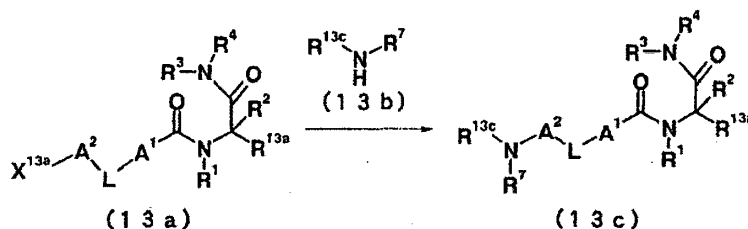


Un compuesto representado por la fórmula general (12ba) (donde X^{12ba} es un grupo eliminable, y los otros símbolos se definen como antes) se somete a una reacción de acoplamiento con un compuesto representado por la fórmula general (12bb) (donde R^{12ba} es un grupo protector para un grupo acetileno), en presencia de un catalizador, tal como bis(trifenilfosfina)dichloropalladio y yoduro de cobre, en presencia o ausencia de una base, y en presencia o ausencia de un ligando. A continuación, el producto de reacción se somete a una reacción de desprotección en condiciones apropiadas de acuerdo con el tipo de grupo protector R^{12ba} , por medio de lo cual se puede obtener un compuesto representado por la fórmula general (12bc) (donde los símbolos se definen como antes). Además, el compuesto de fórmula general (12bc) se somete a una reacción de acoplamiento con un compuesto representado por la fórmula general (12bd) (donde X^{12bb} es un grupo eliminable, R^{12bb} es un grupo carboxi, un grupo carboxi protegido o un grupo ciano, y los otros símbolos se definen como antes) en presencia de un catalizador, tal como bis(trifenilfosfina)dichloropalladio y yoduro de cobre, en presencia o ausencia de una base, y en presencia o ausencia de un ligando, por medio de lo cual se puede obtener un compuesto representado por la fórmula general (12be) (donde los símbolos se definen como antes). Además, cuando R^{12bb} del compuesto representado por la fórmula general (12be) es un grupo protector para el grupo carboxi o es un grupo ciano, este compuesto se hidroliza en condiciones alcalinas o ácidas, por medio de lo cual se puede obtener un compuesto representado por la fórmula general (12bf) (donde los símbolos son como se define arriba). La secuencia de las reacciones se puede cambiar de modo que el compuesto de fórmula general (12bd) se convierta en un compuesto de acetileno, que a continuación reacciona con el compuesto de fórmula de generación (12ba), por medio de lo cual se puede obtener el compuesto de fórmula general (12bf).

A partir del compuesto representado por la fórmula general (12bc) o (12bf), se puede obtener el compuesto representado por la fórmula general [1] de acuerdo con el método del Esquema 3, 5a, 5b o 7.

Los compuestos descritos en los Esquemas 1 a 12 también se pueden obtener, por ejemplo, mediante los métodos descritos en los Esquemas 13 a 23.

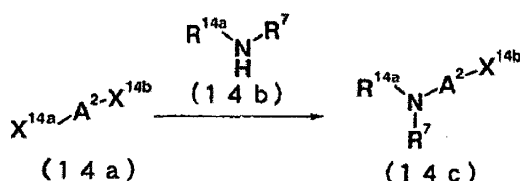
(Esquema 13)



Un compuesto representado por la fórmula general (13a) (donde X^{13a} es un grupo eliminable, R^{13a} es un grupo carboxi, un grupo carboxi protegido o $-\text{CONH-OR}^{13b}$ (donde R^{13b} es un grupo protector para un grupo hidroxilo, y los otros símbolos se definen como antes), que se ha obtenido de acuerdo con el método del Esquema 2, 3, 4a, 4b, 5a, 5b o 7, se hace reaccionar con un compuesto representado por la fórmula general (13b) (donde R^{13c} es R^9-X^2 , $R^9-X^4-Y^1-X^2$, $Q-X^1$ o $Q-X^1-Y^1-X^2$, y los otros símbolos se definen como antes), en presencia o ausencia de un catalizador, en presencia o ausencia de una base, y en presencia o ausencia de un ligando, por medio de lo cual se puede obtener un compuesto representado por la fórmula general (13c) (donde los símbolos se definen como antes).

A partir del compuesto representado por la fórmula general (13c), se puede obtener el compuesto representado por la fórmula general [1] de acuerdo con el método del Esquema 1 o 2.

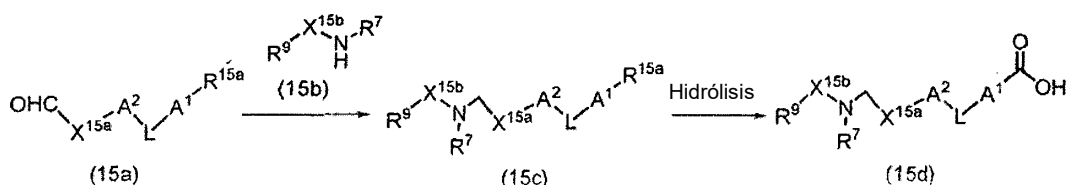
(Esquema 14)



Un compuesto representado por la fórmula general (14a) (donde X^{14a} y X^{14b} son grupos que se deben eliminar y los otros símbolos se definen como antes) se hace reaccionar con un compuesto representado por la fórmula general (14b) (donde R^{14a} es R^9-X^2 , $R^9-X^4-Y^1-X^2$, $Q-X^1$ o $Q-X^1-Y^1-X^2$, y los otros símbolos se definen como antes), en presencia o ausencia de un catalizador, en presencia o ausencia de una base, y en presencia o ausencia de un ligando, por medio de lo cual se puede obtener un compuesto representado por la fórmula general (14c) (donde los símbolos se definen como antes).

A partir del compuesto representado por la fórmula general (14c), se puede obtener el compuesto representado por la fórmula general [1] de acuerdo con el método del Esquema 4b, 5b, 12a o 12b.

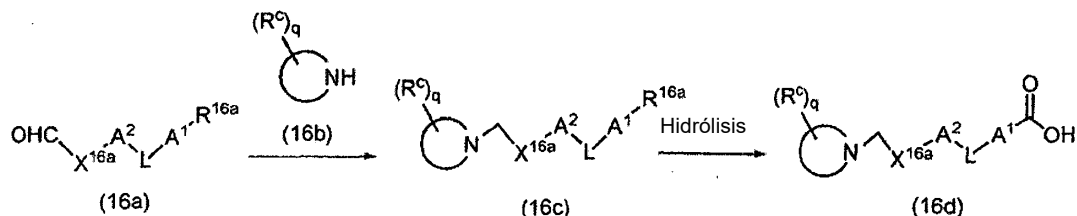
(Esquema 15)



Un compuesto representado por la fórmula general (15a) (donde X^{15a} es un grupo que, junto con un grupo metileno adyacente, forma $-X^1$ o $-X^2-Y^3-X^3$, R^{15a} es un grupo carboxi protegido o un grupo ciano, y los otros símbolos se definen como antes), que se han obtenido de acuerdo con el método del Esquema 12a o 12b, se hacen reaccionar con un compuesto representado por la fórmula general (15b) (donde X^{15b} es $-X^2$ o $-X^4$, y los otros símbolos se definen como antes), en presencia de un agente reductor, tal como triacetoxiborohidruro de sodio, cianoborohidruro de sodio o borohidruro de sodio, y en presencia o ausencia de una sal metálica, como cloruro de zinc, por medio de lo cual se puede obtener un compuesto representado por la fórmula general (15c) (donde los símbolos se definen como antes). A continuación, el compuesto de fórmula general (15c) se hidroliza en condiciones alcalinas o ácidas, por medio de lo cual se puede obtener un compuesto representado por la fórmula general (15d) (donde los símbolos se definen como antes).

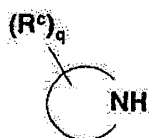
A partir del compuesto representado por la fórmula general (15d), se puede obtener el compuesto representado por la fórmula general [1] de acuerdo con el método del Esquema 3 o 7.

(Esquema 16)



Un compuesto representado por la fórmula general (16a) (donde X^{16a} es un grupo que, junto con un grupo metileno adyacente, forma $-X^1-$ o $-X^2-Y^3-X^3-$, R^{16a} es un grupo carboxi protegido o un grupo ciano, y los otros símbolos se definen como antes), que se ha obtenido de acuerdo con el método del Esquema 12a o 12b, se hace reaccionar con un compuesto representado por la fórmula general (16b) (donde los símbolos se definen como antes), en presencia de un agente reductor, tal como triacetoxiborohidruro de sodio, cianoborohidruro de sodio o borohidruro de sodio, y en presencia o ausencia de una sal metálica, como cloruro de zinc, por medio de lo cual se puede obtener un compuesto representado por la fórmula (16c) (donde los símbolos se definen como antes). Aquí, la fórmula (16b)

[Fórmula Química 16b]

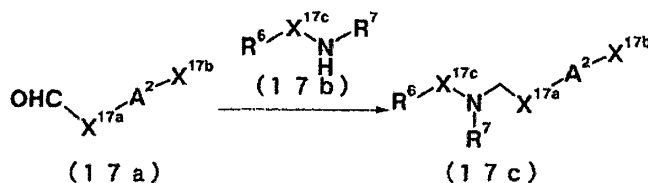


(16b)

representa un grupo heterocíclico saturado que contiene nitrógeno de 4 a 7 miembros (en donde q denota 0, 1, 2, 3 o 4, y los otros símbolos se definen como antes). A continuación, el compuesto de la fórmula general (16c) se hidroliza en condiciones alcalinas o ácidas, por medio de lo cual se puede obtener un compuesto representado por la fórmula general (16d) (donde los símbolos se definen como antes).

A partir del compuesto representado por la fórmula general (16d), se puede obtener el compuesto representado por la fórmula general [1] de acuerdo con el método del Esquema 3 o 7.

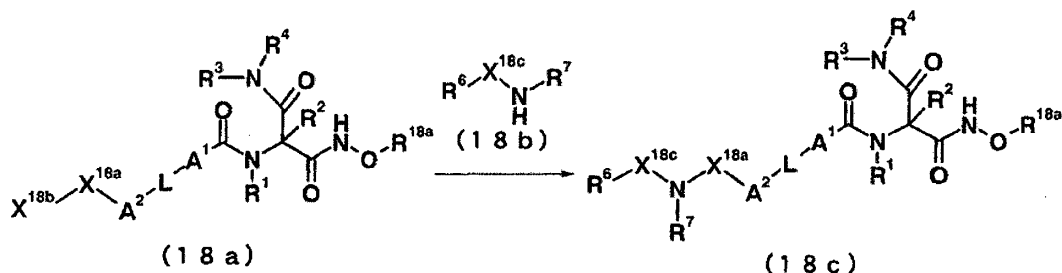
(Esquema 17)



Un compuesto representado por la fórmula general (17a) (donde X^{17a} es un grupo que, junto con un grupo metileno adyacente, forma $-X^1-$ o $-X^2-Y^3-X^3-$, X^{17b} es un grupo eliminable, y los otros símbolos se definen como antes) se hace reaccionar con un compuesto representado por la fórmula general (17b) (X^{17c} es $-X^2-$ o $-X^4-$, y los otros símbolos se definen como antes), en presencia de un agente reductor, tal como triacetoxiborohidruro de sodio, cianoborohidruro de sodio o borohidruro de sodio, y en presencia o ausencia de una sal metálica, como cloruro de zinc, por medio de lo cual se puede obtener un compuesto representado por la fórmula general (17c) (donde los símbolos se definen como antes).

A partir del compuesto representado por la fórmula general (17c), se puede obtener el compuesto representado por la fórmula general [1] de acuerdo con el método del Esquema 4b, 5b, 12a o 12b.

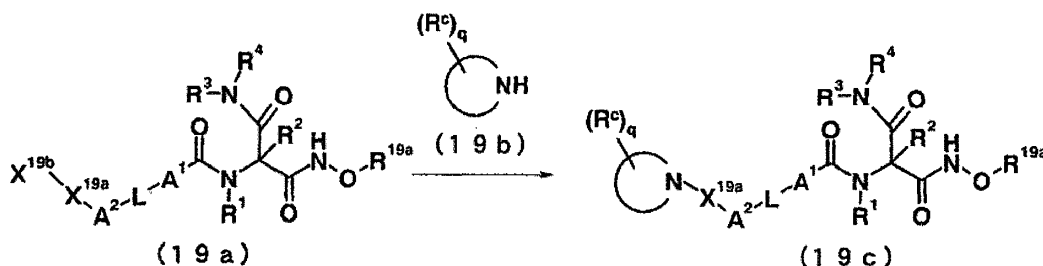
(Esquema 18)



Un compuesto representado por la fórmula general (18a) (donde X^{18a} es $-X^1-$ o $-X^2-Y^3-X^3-$, X^{18b} es un grupo eliminable, R^{18a} es un grupo protector para un grupo hidroxilo, y los otros símbolos se definen como antes), que se ha obtenido de acuerdo con el método del Esquema 2, 3, 4a, 4b, 5a, 5b o 7, se hace reaccionar con un compuesto representado por la fórmula general (18b) (donde X^{18c} es $-X^2-$ o $-X^4-$, y los otros símbolos se definen como antes), en presencia o ausencia de una base, por medio de lo cual se puede obtener un compuesto representado por la fórmula general (18c) (donde los símbolos se definen como antes).

A partir del compuesto representado por la fórmula general (18c), se puede obtener el compuesto representado por la fórmula general [1] de acuerdo con el método del Esquema 2.

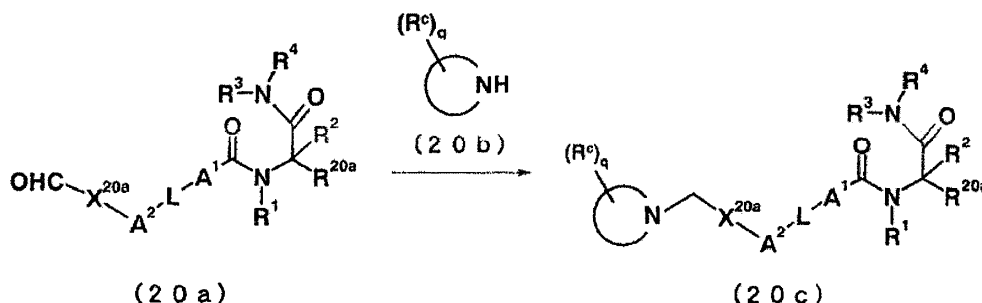
(Esquema 19)



Un compuesto representado por la fórmula general (19a) (donde X^{19a} es $-X^1-Y^2-X^3-$ o $-X^1-Y^1-X^2-Y^3-X^3-$, X^{19b} es un grupo eliminable, R^{19a} es un grupo protector para un grupo hidroxilo, y los otros símbolos se definen como antes), que se ha obtenido de acuerdo con el método del Esquema 2, 3, 4a, 4b, 5a, 5b o 7, se hace reaccionar con un compuesto representado por la fórmula general (19b) (donde los símbolos se definen como antes), en presencia o ausencia de una base, por medio de lo cual se puede obtener un compuesto representado por la fórmula general (19c) (donde los símbolos se definen como antes).

A partir del compuesto representado por la fórmula general (19c), se puede obtener el compuesto representado por la fórmula general [1] de acuerdo con el método del Esquema 2.

(Esquema 20)

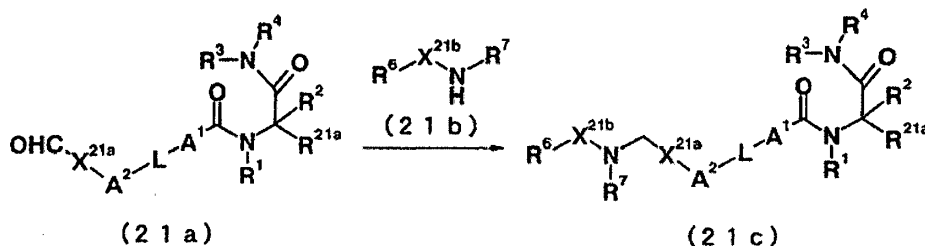


Un compuesto representado por la fórmula general (20a) (donde X^{20a} es un grupo que, junto con un grupo metileno adyacente, forma $-X^1-$ o $-X^2-Y^3-X^3-$, R^{20a} es un grupo carboxi, un grupo carboxi protegido o $-CONH-OR^{20b}$ (donde R^{20b} es un grupo protector para un grupo hidroxilo, y los otros símbolos se definen como antes), que se ha obtenido de acuerdo con el método del Esquema 2, 3, 4a, 4b, 5a, 5b o 7, se hace reaccionar con un compuesto representado por la fórmula general (20b) (donde los símbolos se definen como antes), en presencia de un agente reductor, tal como

triacetoxiborohidruro de sodio, cianoborohidruro de sodio o borohidruro de sodio, y en presencia o ausencia de una sal metálica, como cloruro de zinc, por medio de lo cual se puede obtener un compuesto representado por la fórmula general (20c) (donde los símbolos se definen como antes).

- 5 A partir del compuesto representado por la fórmula general (20c), se puede obtener el compuesto representado por la fórmula general [1] de acuerdo con el método del Esquema 1 o 2.

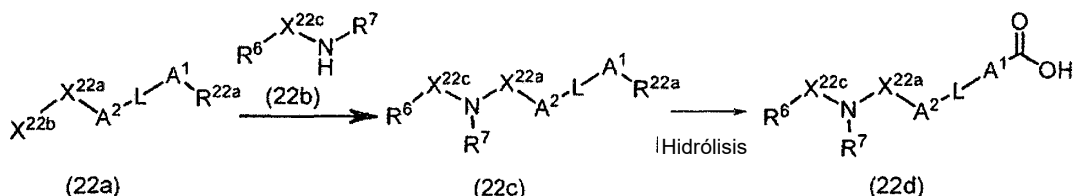
(Esquema 21)



- 10 Un compuesto representado por la fórmula general (21a) (donde X^{21a} es un grupo que, junto con un grupo metileno adyacente, forma $-X^1-$ o $-X^2-Y^3-X^3-$, R^{21a} es un grupo carboxi, un grupo carboxi protegido o $-\text{CONH}-\text{OR}^{21b}$ (donde R^{21b} es un grupo protector para un grupo hidroxilo, y los otros símbolos se definen como antes), que se ha obtenido de acuerdo con el método del Esquema 2, 3, 4a, 4b, 5a, 5b o 7, se hace reaccionar con un compuesto representado por la fórmula general (21b) (donde X^{21b} es $-X^2-$ o $-X^4-$, y los otros símbolos se definen como antes), en presencia de un agente reductor, tal como triacetoxiborohidruro de sodio, cianoborohidruro de sodio o borohidruro de sodio, y en presencia o ausencia de una sal metálica, como cloruro de zinc, por medio de lo cual se puede obtener un compuesto representado por la fórmula general (21c) (donde los símbolos se definen como antes).

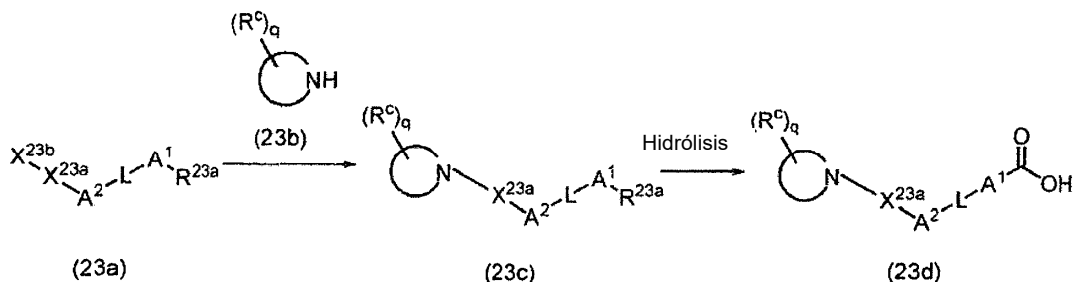
- 20 A partir del compuesto representado por la fórmula general (21c), se puede obtener el compuesto representado por la fórmula general [1] de acuerdo con el método del Esquema 1 o 2.

(Esquema 22)



- 25 Un compuesto representado por la fórmula general (22a) (donde X^{22a} es $-X^1-$ o $-X^2-Y^3-X^3-$, X^{22b} es un grupo eliminable, R^{22a} es un grupo carboxi protegido o un grupo ciano, y los otros símbolos se definen como antes), que se han obtenido de acuerdo con el método del Esquema 12a o 12b, se hace reaccionar con un compuesto representado por la fórmula general (22b) (donde X^{22c} es $-X^2-$ o $-X^4-$, y los otros símbolos se definen como antes), en presencia o ausencia de una base, por medio de lo cual se puede obtener un compuesto representado por la fórmula general (22c) (donde los símbolos se definen como antes). A continuación, el compuesto de fórmula general (22c) se hidroliza en condiciones alcalinas o ácidas, por medio de lo cual se puede obtener un compuesto representado por la fórmula general (22d) (donde los símbolos se definen como antes).
- 30
- 35 A partir del compuesto representado por la fórmula general (22d), se puede obtener el compuesto representado por la fórmula general [1] de acuerdo con el método del Esquema 3 o 7.

(Esquema 23)



Un compuesto representado por la fórmula general (23a) (donde X^{23a} es $-X^1-Y^2-X^3-$ o $-X^1-Y^1-X^2-Y^3-X^3-$, X^{23b} es un grupo eliminable, R^{23a} es un grupo carboxi protegido o un grupo ciano, y los otros símbolos se definen como antes), que se han obtenido de acuerdo con el método del Esquema 12a o 12b, se hacen reaccionar con un compuesto representado por la fórmula general (23b) (donde los símbolos se definen como antes), en presencia o ausencia de una base, por medio de lo cual se puede obtener un compuesto representado por la fórmula general (23c) (donde los símbolos se definen como antes). A continuación, el compuesto de fórmula general (23c) se hidroliza en condiciones alcalinas o ácidas, por medio de lo cual se puede obtener un compuesto representado por la fórmula general (23d) (donde los símbolos se definen como antes).

A partir del compuesto representado por la fórmula general (23d), se puede obtener el compuesto representado por la fórmula general [1] de acuerdo con el método del Esquema 3 o 7.

En los métodos de síntesis que se muestran más arriba, la secuencia de las etapas de reacción se puede cambiar según sea necesario. Si están presentes un grupo amino, un grupo hidroxilo, un grupo formilo y un grupo carboxi en los compuestos obtenidos en las respectivas etapas de reacción y sus intermedios, las reacciones se pueden realizar, eliminándose los grupos protectores para los mismos para la desprotección o utilizándose en combinaciones apropiadamente cambiadas.

A menos que se especifique lo contrario, los ejemplos de la base utilizada en cualquiera de las reacciones anteriores son carbonato de sodio, carbonato de potasio, carbonato de cesio, hidrogenocarbonato de sodio, hidrogenocarbonato de potasio, acetato de sodio, acetato de potasio, hidróxido de potasio, hidróxido de sodio, hidróxido de litio, amidiuro de sodio, metóxido de sodio, t-butoxido de potasio, hidruro de sodio, hidruro de litio, trietilamina, diisopropiletilamina, dimetilnilina, dietilnilina, piridina, pirrolidina y N-metilmorfolina.

Los ejemplos del ácido son ácidos inorgánicos tales como ácido clorhídrico, ácido bromhídrico, ácido sulfúrico, ácido nítrico, ácido fosfórico y ácido polifosfórico, y ácidos orgánicos tales como ácido p-toluenosulfónico, ácido metanosulfónico, ácido trifluoroacético, ácido fórmico y ácido acético.

Los ejemplos del agente de condensación son hexafluorofosfato de o-(7-azabenzotriazol-1-il)-N,N,N',N'-tetrametiluronio, hidrocloreto de 1-(3-dimetilaminopropil)-3-etilcarbodiimida, dicitclohexilcarbodiimida carbonildimidazol, yoduro de 2-cloro-1-metilpiridinio, cloruro de 4-(4,6-dimetoxi-1,3,5-triazin-2-il)-4-metilmorfolina, hexafluorofosfato de o-(7-azabenzotriazol-1-il)-N,N,N',N'-tetrametiluronio y hexafluorofosfato de benzotriazol-1-il-oxi-tris-pirrolidino-fosfonio.

Los ejemplos del activador utilizado en el empleo del método llevado a cabo a través de un cloruro de ácido o un anhídrido de ácido son cloruro de tionilo, cloruro de oxalilo, cloruro de fosforilo, anhídrido acético y ésteres clorofórmicos.

Los ejemplos del catalizador son acetato de paladio, cloruro de paladio, dicloruro de bis(trifenilfosfina)paladio(II), tetrakis(trifenilfosfina)paladio, bis(acetonitrilo)dicloropaladio, bis(benzonitrilo)dicloropaladio, tris(dibencilidenacetona)paladio, 1,1'-bis(difenilfosfina)ferrocenodicloropaladio, bis(triciclohexilfosfina)dicloropaladio, bis(tri-o-tolilfosfina)dicloropaladio, bis(tri-t-butilfosfina)dicloropaladio, dicloruro de (1,3-bis(2,6-diisopropilfenil)imidazolideno)(3-cloropiridil)paladio(II), paladio sobre carbono, hidróxido de paladio y yoduro de cobre.

Los ejemplos de ligando son tri-t-butilfosfina, triciclohexilfosfina, trifenilfosfina, tritolilfosfina, tributilfosfita, triciclohexilfosfita, trifenilfosfita, 1,1'-bis(difenilfosfina)ferroceno, 2,2-bis(difenilfosfina)-1,1'-binaftilo, 2-diciclohexilfosfina-2',6'-dimetoxibifenilo, 2-diciclohexilfosfina-2',4',6'-triisopropilbifenilo, 2-(di-t-butilfosfina)-2',4',6'-triisopropilbifenilo y 2-(di-t-butilfosfina)bifenilo.

Los ejemplos de agentes oxidantes son los peróxidos orgánicos e inorgánicos, como el permanganato de potasio, el óxido de cromo, el dicromato de potasio, el peróxido de hidrógeno, el ácido m-cloroperbenzoico, el aducto de peróxido de hidrógeno de urea / anhídrido ftálico, el hidroperóxido de t-butilo y el hidroperóxido de cumeno, el dióxido de selenio, el plomo. (IV) acetato, hipoclorito de t-butilo, hipoclorito de sodio y 1,1,1-triacetoxi-1,1-dihidro-1,2-benziodoxol-3(1H)-ona.

Los ejemplos de agente reductor son compuestos complejos hidrogenados tales como hidruro de litio y aluminio, triacetoxiborohidruro de sodio, cianoborohidruro de sodio, borohidruro de sodio, borohidruro de litio e hidruro de diisobutilaluminio, boranos, sodio y amalgama de sodio.

Los ejemplos de la sal metálica son cloruro de zinc, cloruro de circonio, cloruro de indio y cloruro de magnesio.

El disolvente no está limitado, si es estable en las condiciones de reacción en cuestión, es inerte y no impide la reacción. Los ejemplos del disolvente son disolventes polares (p. ej., agua y disolventes alcohólicos tales como metanol, etanol e isopropanol), disolventes inertes (p. ej., disolventes basados en hidrocarburos halogenados tales como cloroformo, cloruro de metileno, dicloroetano y tetracloruro de carbono, disolventes basados en éteres tales como dietiléter, diisopropiléter, tetrahidrofurano, 1,4-dioxano, y dimetoxietano, disolventes apróticos tales como dimetilformamida, dimetilsulfóxido, acetato de etilo, acetato de t-butilo, acetonitrilo y propionitrilo, aromaticos tales como benceno, tolueno y anisol, o hidrocarburos tales como ciclohexano), y mezclas de estos disolventes.

La reacción se puede realizar a una temperatura apropiada seleccionada de un intervalo de -78°C hasta el punto de ebullición del disolvente utilizado en la reacción, a presión normal o bajo condiciones presurizadas, y bajo, p. ej. irradiación de microondas.

A continuación, la presente invención se describirá con más detalle mediante ejemplos de síntesis de intermedios, Ejemplos y Ejemplos de Ensayo. Los compuestos de la presente invención no están limitados de ninguna manera a los compuestos descritos en los Ejemplos presentados a continuación. Los ejemplos 9 a 14, 109 a 152, 155, 158, 160, 164 y 186 no están dentro del alcance de las reivindicaciones.

A menos que se describa lo contrario, el soporte utilizado en la cromatografía en gel de sílice fue Silica Gel 60N producida por KANTO CHEMICAL CO., INC., El soporte utilizado en la cromatografía en gel de sílice de tipo NH fue Chromatorex NH-DM1020 producido por FUJI SILYSIA CHEMICAL LTD., y el soporte utilizado en la cromatografía en gel de sílice de fase inversa fue ODS-A-AA12S50 de YMC CO., LTD. La cromatografía en capa fina de gel de sílice preparativa utilizó PLC Plate Silicica Gel 60F₂₅₄ producido por Merck Ltd. Cellpure utilizado fue un producto de Advanced Minerals Corporation, un separador de fase utilizado fue un producto de Biotage Ltd. El espectro de RMN se mostró mediante RMN de protón, en los cuales se utilizó tetrametilsilano como un patrón interno, y el valor de δ se mostró en ppm.

En LC-MS, la HPLC se realizó con Agilent 1100 y la MS (ESI) se realizó utilizando MicroMass Platform LC. Se utilizaron la siguiente columna, disolvente y condiciones de medición:

Columna: Waters, SunFire™ C₁₈, 2,5 μ m, columna de 4,6x50 mm
 Disolvente: CH₃CN (CF₃COOH al 0,10%), H₂O (CF₃COOH al 0,10%)
 Condiciones de medición: elución en gradiente de 0 a 0,5 min (10% CH₃CN) → 5,5 min (CH₃CN al 80%) → 6,0 a 6,3 min (99% CH₃CN)

El procedimiento de LC preparativa utilizó el sistema GILSON Preparative HPLC. La columna, el disolvente y las condiciones de medición utilizadas en el procedimiento de preparación de la CL fueron los siguientes:

Columna: Waters, SunFire™ Prep C₁₈, OBD™ 5,0 μ m, Columna 30x50 mm
 Disolvente: CH₃CN (CF₃COOH al 0,1%), H₂O (CF₃COOH al 0,1%)
 Condiciones de medición: elución en gradiente de 0 a 2 min (CH₃CN al 10%) → 11 min (CH₃CN al 80%) → 13,5 min (CH₃CN al 95%)

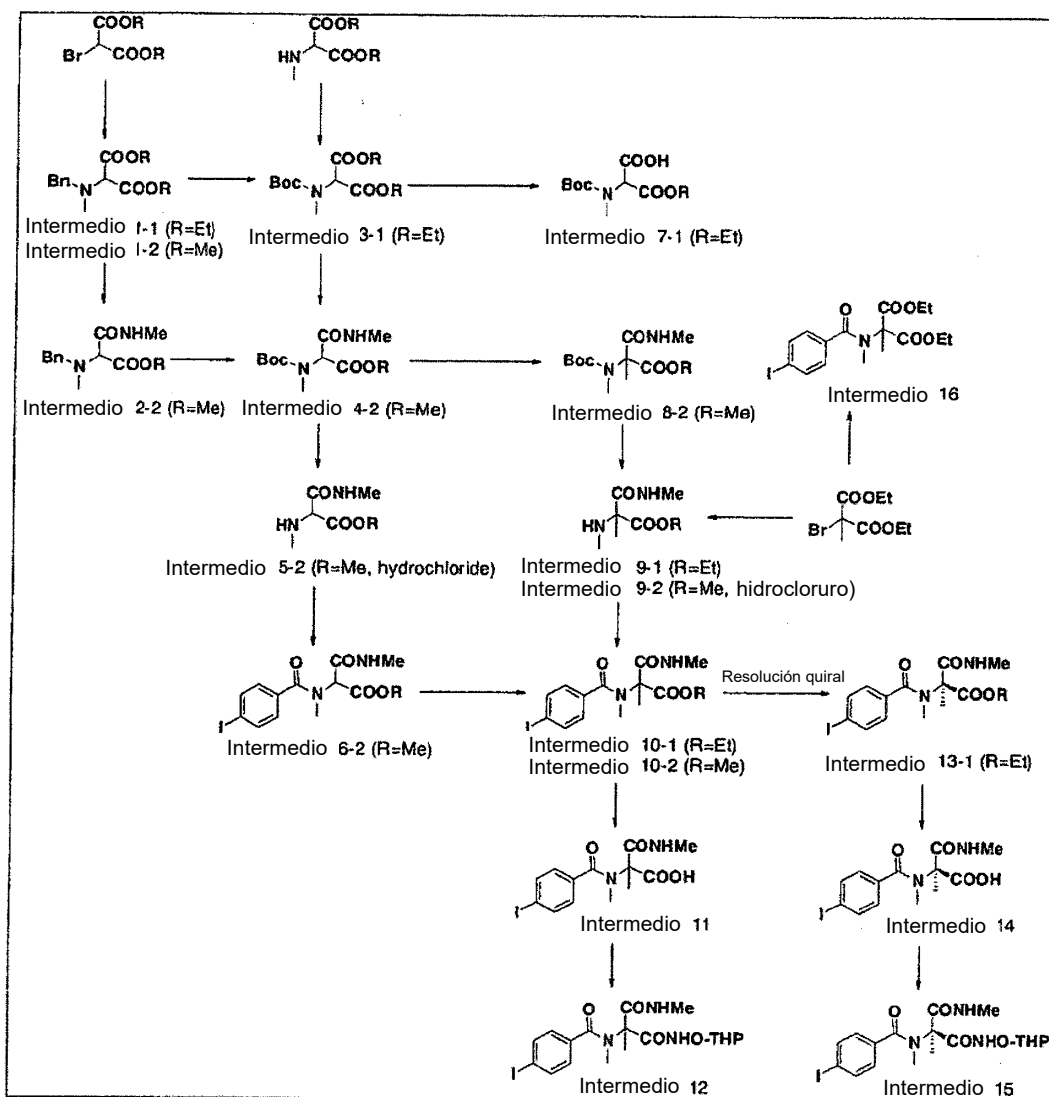
Las abreviaturas utilizadas en los ejemplos se muestran a continuación.

(+)-CSA: Ácido (+)-10-canforsulfónico
 AcOEt: Acetato de etilo
 AcOBu: Acetato de n-butilo
 APCI: Ionización química a presión atmosférica
 ac.: Solución acuosa
 Boc: t-Butoxicarbonilo
 Bn: Bencilo
 Bu: Butilo

	DEAD: Azodicarboxilato de dietilo
	DIPEA: N,N-diisopropiletilamina
	DMF: N,N-dimetilformamida
	DMSO-d ₆ : Dimetilsulfóxido hexadeuterado
5	ESI: Ionización por electropulverización
	Et: Etilo
	HATU: Hexafluorofosfato de O-(7-azabenzotriazol-1-il)-N,N,N',N'-tetrametiluronio
	HOBT · H ₂ O: Monohidrato de 1-hidroxibenzotriazol
	IPA: Alcohol isopropílico
10	IPE: Diisopropil éter
	LC: Cromatografía líquida
	LDA: Diisopropilamiduro de litio
	Me: Metilo
	NMP: 1-Metil-2-pirrolidona
15	PEPPSI: Dicloruro de (1,3-bis(2,6-diisopropilfenil)imidazolideno)(3-cloropiridil)paladio(II)
	PdCl ₂ (dppf) · CH ₂ Cl ₂ : Complejo de diclorometano-cloruro de 1,1'-bis(difenilfosfino)ferrocenopaladio(II)
	PdCl ₂ (PPh ₃) ₂ : Dicloruro de bis(trifenilfosfina)paladio(II)
	PPTS: 4-Metilbencenosulfonato de piridina
	(p-Tol) ₃ P: Tri(4-metilfenil)fosfina
20	p-TsOH · H ₂ O: monohidrato de ácido p-toluenosulfónico
	TBAF: Fluoruro de tetra-n-butilamonio
	TEA: Trietilamina
	AGT: Ácido trifluoroacético
	THF: Tetrahidrofurano
25	THP: Tetrahidropiranilo
	TMS: Trimetilsililo
	TIPS: Triisopropilsililo
	TsCl: Cloruro de 4-metilbencenosulfonilo
	WSC · HCl: Hidrocloruro de 1-etil-3-(3-dimetilaminopropil)carbodiimida
30	s: Singlete
	br.s.: Singlete ancho
	d: Doblete
	dd: Doblete doble
	dt: Triplete doble
35	m: Multiplete
	t: Triplete
	td: Doblete triple
	tt: Triplete triple
	q: Cuarteto
40	quin: Quinteto

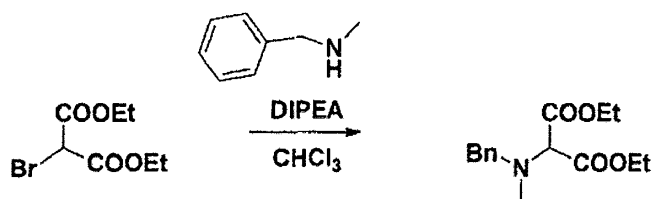
Primero, se presentará una descripción de los métodos para sintetizar intermedios compartidos utilizados al sintetizar los compuestos de la presente invención. Los esquemas para la síntesis de los intermedios se muestran a continuación.

45



Síntesis del intermedio 1-1

- 5 [Bencil(metil)amino]propanodioato de dietilo



- 10 Utilizando bromopropanodioato de dietilo (8,5 g), se realizó el mismo procedimiento que en el método descrito en la bibliografía (Tetrahedron, 2005, vol. 61, pág. 8722-8739) para obtener [bencil(metil)amino]propanodioato de dietilo (Intermedio 1-1, aceite incoloro) (6,7 g, 67%).

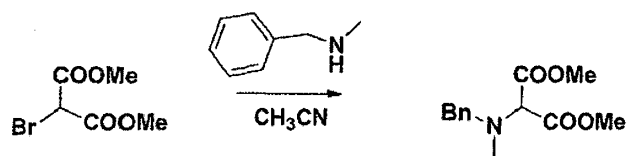
MS (ESI): 280 ($\text{M} + \text{H}$)⁺

RMN ^1H (600 MHz, $\text{ClO}_2\text{FORMO-d}$) δ ppm 1,25 - 1,35 (6 H, m), 2,46 (3 H, s), 3,82 (2 H, s), 4,16 (1 H, s), 4,21 - 4,31 (4 H, m), 7,22 - 7,41 (5 H, m)

15

Síntesis del Intermedio 1-2

[Bencil(metil)amino]propanodioato de dimetilo

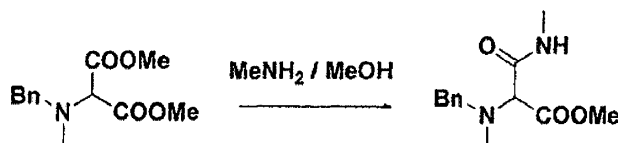


A una solución en acetonitrilo (60 mL) de N-metilbencilamina (15 mL), se le añadió gota a gota una solución en acetonitrilo (10 mL) de bromomalonato de dimetilo (12 g) a temperatura ambiente, y la mezcla se agitó durante 6 horas a temperatura ambiente. Se añadió tolueno (0,20 L), la materia insoluble se separó mediante filtración y el producto filtrado se concentró a presión reducida. Al residuo, se le añadieron tolueno (0,10 L) y gel de sílice de tipo OH (6,0 g), y la mezcla se agitó durante 20 minutos a temperatura ambiente y a continuación se filtró. El producto filtrado se concentró a presión reducida para obtener [bencil(metil)amino]propanodioato de dimetilo (aceite de color amarillo pálido) (14 g, 96%).

RMN ^1H (400 MHz, CLOROFORMO-d) δ ppm 2,46 (3 H, s), 3,60 - 4,00 (2 H, m), 3,79 (6 H, br. s.), 4,20 (1 H, s), 7,20 - 7,50 (5 H, m)

Síntesis del intermedio 2-2

{{[1-Metoxi-3-(metilamino)-1,3-dioxopropan-2-il]}(metil)amino}metil}benceno

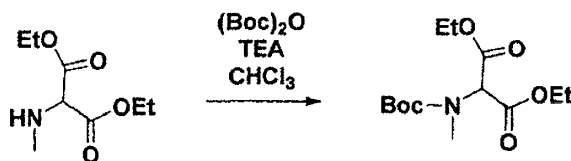


A una solución metanólica (39 mL) de [bencil(metil)amino]propanodioato de dimetilo (Intermedio 1-2, 13 g), se le añadió una solución de 9 moles/L-metilamina-metanol (14 mL) a temperatura ambiente, seguido de agitación de la mezcla durante 26 horas a temperatura ambiente. La mezcla de reacción se concentró a presión reducida, después de lo cual se añadieron acetato de etilo y agua al residuo resultante para aislar la capa orgánica. El extracto se lavó con salmuera y se secó sobre sulfato de sodio anhidro. A continuación, el desecante se filtró y el disolvente se eliminó por destilación a presión reducida. El residuo resultante se purificó mediante cromatografía en columna de gel sílice de tipo OH (hexano/acetato de etilo = 50/50 $\rightarrow$ cloroformo/acetona = 95/5) para obtener {[1-metoxi-3-(metilamino)-1,3-dioxopropano-2-il]}(metil)amino}metil}benceno (aceite de color amarillo pálido) (7,1 g, 56%).

RMN ^1H (400 MHz, CLOROFORMO-d) δ ppm 2,37 (3 H, s), 2,87 (3 H, d, J=5,1 Hz), 3,60 - 3,85 (2 H, m), 3,81 (3 H, s), 3,98 (1 H, s), 6,90 - 7,00 (1 H, m), 7,20 - 7,40 (5 H, m)

Síntesis (1) del intermedio 3-1

[(t-Butoxicarbonil)(metil)amino]propanodioato de dietilo

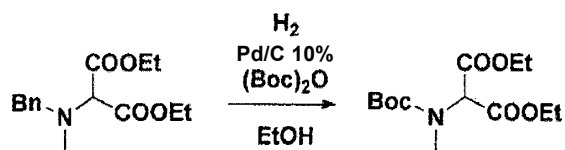


El (metilamino)propanodioato de dietilo se obtuvo por medio del mismo método que el método de síntesis descrito en la bibliografía (Tetrahedron, 2005, vol. 61, pág. 8722-8739). A una solución de cloroformo (1,7 L) de este (metilamino)propanodioato de dietilo (0,17 kg), se le añadieron TEA (0,25 L) y dicarbonato de di-terc-butilo (0,18 kg). Después de agitar la mezcla durante 14 horas a temperatura ambiente, la mezcla de reacción se concentró. El residuo resultante se purificó por cromatografía en columna de gel sílice de tipo OH (elución en gradiente con hexano/acetato de etilo = 97/3 $\rightarrow$ 80/20) para obtener [(t-butoxicarbonil)(metil)amino]propanodioato de dietilo (Intermedio 3-1, aceite de color amarillo) (0,21 kg, 82%). MS (ESI): 312 (M + Na) $^+$

RMN ^1H (600 MHz, CLOROFORMO-d) δ ppm 1,27 - 1,34 (6 H, m), [1,44], 1,48 (9 H, s), 2,95 (3 H, s), 4,23 - 4,31 (4 H, m), [5,11], 5,51 (1 H, s)

Síntesis (2) del intermedio 3-1

[(t-Butoxicarbonil)(metil)amino]propanodioato de dietilo



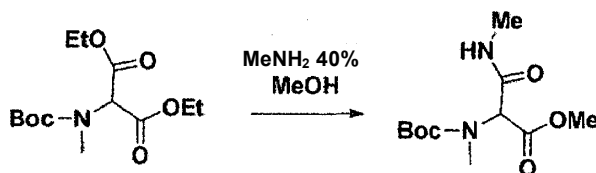
Se añadieron Pd-C al 10% (0,16 kg) y dicarbonato de di-*t*-butilo (0,42 kg) a una solución etanólica (5,3 L) de [bencil(metil)amino]propanodioato de dietilo (Intermedio 1-1, 0,55 kg), y la mezcla se agitó en una atmósfera de hidrógeno durante 24 horas a temperatura ambiente. A continuación, la mezcla de reacción se filtró a través de Celite, y el disolvente se eliminó por destilación a presión reducida. Se añadió Pd-C al 10% (71 g) a una solución etanólica (3,5 L) del residuo resultante, y la mezcla se agitó nuevamente en una atmósfera de hidrógeno durante 6 horas a temperatura ambiente. A continuación, la mezcla de reacción se filtró a través de Celite, y el disolvente se eliminó por destilación a presión reducida. El residuo resultante se purificó mediante cromatografía en columna de gel sílice de tipo OH (elución en gradiente con hexano/acetato de etilo = 98/2 → 60/40) para obtener [(*t*-butoxicarbonil)(metil)amino]propanodioato de dietilo (Intermedio 3-1, aceite incoloro) (0,42 kg, 74%).

MS (ESI): 312 (M + Na)⁺, 288 (M-H)⁻

¹H RMN(600 MHz, CLOROFORMO-*d*) δ ppm 1,27 - 1,34 (6 H, m), [1,44], 1,48 (9 H, s), 2,95 (3 H, s), 4,19 - 4,32 (4 H, m), [5,11], 5,51 (1 H, s)

Síntesis del intermedio 4-2

*N*²-(*t*-butoxicarbonil)-*N*,*N*²,*O*-trimetil-3-oxoserinamida



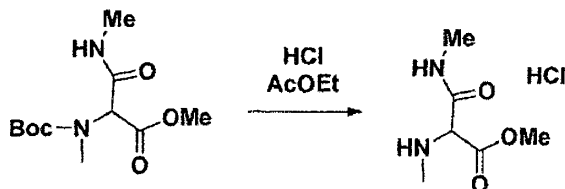
Se añadió una solución de metilamina-metanol al 40% (67 mL) a una solución metanólica (2,1 L) de [(*t*-butoxicarbonil)(metil)amino]propanodioato de dietilo (Intermedio 3-1, 0,21 kg) y la mezcla se agitó, durante 19 horas a temperatura ambiente. Adicionalmente, se añadió una solución de metilamina-metanol al 40% (23 mL) y la mezcla se agitó durante 4 días a la misma temperatura. A continuación, se añadió acetato de etilo (0,30 L) y se añadió lentamente monohidrato de ácido cítrico (81 g) enfriando con hielo, seguido de agitación de la mezcla durante 30 minutos enfriando con hielo. El sólido precipitado se filtró y el disolvente se eliminó por destilación a presión reducida. El residuo resultante se purificó mediante cromatografía en columna de gel sílice de tipo OH (elución en gradiente con hexano/acetato de etilo = 75/25 → 15/85) para obtener *N*²-(*t*-butoxicarbonil)-*N*,*N*²,*O*-trimetil-3-oxoserinamida (Intermedio 4-2, aceite de color amarillo) (63 g, 34%).

MS (ESI): 283 (M + Na)⁺

RMN ¹H (600 MHz, CLOROFORMO-*d*) δ ppm 1,44 (9 H, br. s.), 2,86 (3 H, br. s.), 2,99 (3 H, br. s.), 3,80 (3 H, s), [4,64], 5,11 (1 H, br. s.), [6,85], 7,13 (1 H, br. s.)

Síntesis (1) del Intermedio 5-2

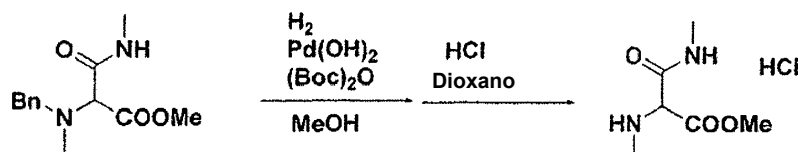
Hidrocloreto de *N*,*N*²,*O*-trimetil-3-oxoserinamida



Se añadió una solución de 4,0 moles/L de ácido clorhídrico-acetato de etilo (0,13 L) a una solución en acetato de etilo (0,19 L) de *N*²-(*t*-butoxicarbonil)-*N*,*N*²,*O*-trimetil-3-oxoserinamida (Intermedio 4-2, 62 g), y la mezcla se agitó durante 24 horas a temperatura ambiente. El sólido precipitado se separó mediante filtración y se lavó con acetato de etilo para obtener hidrocloreto de *N*,*N*²,*O*-trimetil-3-oxoserinamida (Intermedio 5-2, sólido de color blanco) (39 g, 84%). MS (ESI): 161 (M + H)⁺

RMN ¹H (600 MHz, DMSO-*d*₆) δ ppm 2,71 (3 H, d, J=4,58 Hz), 3,34 (3 H, s), 3,79 (3 H, s), 4,81 (1 H, s), 8,97 (1 H, br. s.), 9,69 (1 H, br. s.)

Síntesis (2) del intermedio 5-2

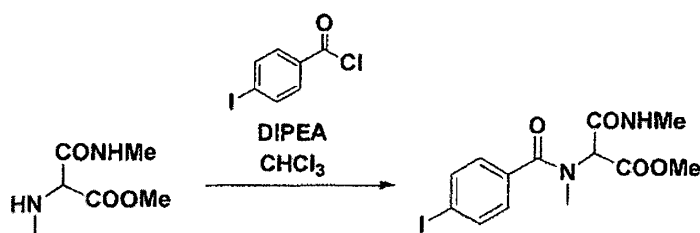
Hidrocloreto de N,N²,O-trimetil-3-oxoserinamida

Se añadieron dicarbonato de di-t-butilo (19 mL) e hidróxido de paladio al 20% (1,4 g) a una solución metanólica (50 mL) de ([1-metoxi-3-(metilamino)-1,3-dioxopropan-2-il](metil)amino)metil)benceno (Intermedio 2-2, 7.1 g), y la mezcla se agitó en una atmósfera de hidrógeno durante 3.5 horas a temperatura ambiente. La mezcla de reacción se filtró a través de Celite y el disolvente se concentró a presión reducida. A una solución en THF (20 mL) del residuo resultante, se le añadió gota a gota una solución de ácido clorhídrico-1,4-dioxano de 5,7 moles/L (50 mL) enfriando con agua, y la mezcla se agitó durante 1 hora y 15 minutos a temperatura ambiente. Se añadió IPE (0,15 L) y la mezcla se agitó durante 15 minutos enfriando con hielo. El sólido precipitado se separó mediante filtración y se lavó con una mezcla disolvente de acetato de etilo-IPE (1:2) para obtener hidrocloreto de N,N²,O-trimetil-3-oxoserinamida (sólido de color naranja pálido) (4,9 g, 88%).

RMN ¹H (400 MHz, D₂O) δ ppm 2,63 (3 H, s), 2,70 (3 H, s), 3,75 (3 H, s)

Síntesis del intermedio 6-2

1-Yodo-4-[[1-metoxi-3-(metilamino)-1,3-dioxopropan-2-il](metil)carbamoil)benceno

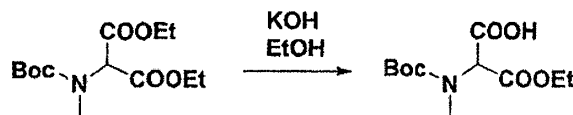


Se añadió DIPEA (27 mL) a una suspensión en cloroformo (0,20 L) de cloruro de 4-yodobenzoilo (13 g) e hidrocloreto de N,N²,O-trimetil-3-oxoserinamida (Intermedio 5-2, 10 g) enfriando con hielo, y la mezcla se agitó durante 4 horas a temperatura ambiente, después de lo cual la mezcla de reacción se concentró. El residuo resultante se purificó mediante cromatografía en columna de gel sílice de tipo OH (elución en gradiente con hexano/acetato de etilo = 70/30 → 0/100) para obtener 1-yodo-4-[[1-metoxi-3-(metilamino)-1,3-dioxopropan-2-il](metil)carbamoil)benceno (Intermedio 6-2, sólido de color blanco) (14 g, 68%).

MS (ESI): 391 (M + H)⁺, 389 (M-H)⁻ RMN ¹H (200 MHz, CLOROFORMO-d) δ ppm 2,88 (3 H, d, J=4,8 Hz), 3,11 (3 H, s), 3,84 (3 H, s), 5,45 (1 H, br. s), 7,16 - 7,34 (3 H, m), 7,71 - 7,86 (2 H, m)

Síntesis del Intermedio 7-1

N-(t-butoxicarbonil)-O-etil-N-metil-3-oxoserina

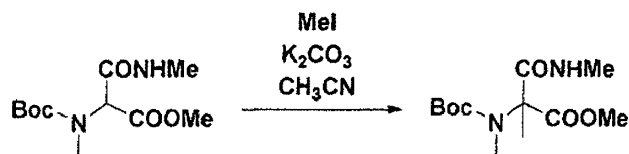


Se añadió una solución etanólica (4,0 mL) de hidróxido de potasio (0,19 g) preparada enfriando con hielo a una solución etanólica (2,0 mL) de [(t-butoxicarbonil)(metil)amino]propanodioato de dietilo (Intermedio 3-1, 1,0 g), y la mezcla se agitó durante 23 horas a temperatura ambiente. La mezcla de reacción se concentró a presión reducida y se añadió una solución acuosa de hidrógeno carbonato de sodio 1,0 moles/L, seguido de extracción de la mezcla con acetato de etilo. La capa acuosa se enfrió con agua helada y se añadió hidrogenosulfato de potasio para ajustarla a pH 2, y a continuación se extrajo la mezcla con cloroformo. El extracto se secó sobre sulfato de sodio anhidro y el desecante se filtró. A continuación, el disolvente se eliminó por destilación a presión reducida para obtener N-(t-butoxicarbonil)-O-etil-N-metil-3-oxoserina (Intermedio 7-1, aceite de color amarillo claro) (0,26 g, 29%).

MS (ESI): 284 (M + Na)⁺, 260 (M-H)⁻ RMN ¹H (600 MHz, DMSO-d₆) δ ppm 1,18 - 1,23 (3 H, m), [1,35], 1,42 (9 H, s), [2,81], 2,84 (3 H, s), 4,14 - 4,20 (2 H, m), [5,01], 5,23 (1 H, s)

Síntesis del intermedio 8-2

N²-(t-butoxicarbonil)-N,N²,O,2-tetrametil-3-oxoserinamida



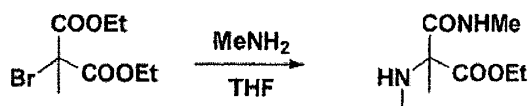
Se añadieron yodometano (1,4 mL) y carbonato de potasio (1,6 g) a una solución en acetonitrilo (5,0 mL) de N²-(t-butoxicarbonil)-N,N²,O-trimetil-3-oxoserinamida (Intermedio 4-2, 2,0 g), y la mezcla se agitó durante 20 horas a temperatura ambiente en condiciones cerradas. Se añadió yodometano (2,8 mL) y la mezcla se agitó durante 3 días a temperatura ambiente en condiciones cerradas. Adicionalmente, se añadió yodometano (2,8 mL) y la mezcla se agitó durante 1 día a temperatura ambiente en condiciones cerradas, y a continuación se agitó durante 9 horas a 50°C. Después de agitar la mezcla de reacción durante 14 horas a temperatura ambiente, se eliminó mediante filtración el carbonato de potasio. A continuación, el sistema se lavó con acetato de etilo y la mezcla de reacción se concentró. El residuo resultante se purificó mediante cromatografía en columna de gel sílice de tipo OH (elución en gradiente con hexano/acetato de etilo = 70/30 → 100/0) para obtener N²-(t-butoxicarbonil)-N,N²,O,2-tetrametil-3-oxoserinamida (Intermedio 8-2, aceite de color amarillo) (1,5 g, 78%).

MS (ESI): 275 (M + H)⁺, 297 (M + Na)⁺

RMN ¹H (200 MHz, CLOROFORMO-d) δ ppm 1,40 (9 H, s), 1,64 (3 H, s), 2,85 (3 H, d, J=4,8 Hz), 3,04 (3 H, s), 3,74 (3 H, s) 8,02 (1 H, br. s.)

Síntesis del intermedio 9-1

O-etil-N,N²,2-trimetil-3-oxoserinamida



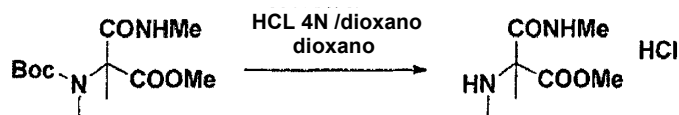
Se añadió una solución de 2,0 moles/L de metilamina-THF (21 mL) a una solución en THF (9,0 mL) de bromo(metil)propanodioato de dietilo (3,0 g) enfriando con hielo, y la mezcla se agitó durante 16 horas a temperatura ambiente bajo condiciones cerradas. El sólido precipitado se separó mediante filtración y el producto filtrado se concentró. El residuo resultante se purificó mediante cromatografía en columna de gel sílice de tipo OH (elución en gradiente con cloroformo/metanol = 100/0 → 93/7) para obtener O-etil-N,N²,2-trimetil-3-oxoserinamida (Intermedio 9-1, aceite de color amarillo) (2,0 g, 89%).

MS (ESI): 189 (M + H)⁺

RMN ¹H (600 MHz, CLOROFORMO-d) δ ppm 1,27 - 1,32 (3 H, m), 1,51 (3 H, s), 2,30 (3 H, s), 2,82 (3 H, d, J=5,0 Hz), 4,13 - 4,33 (2 H, m), 7,17 - 7,25 (1 H, m)

Síntesis del intermedio 9-2

Hidrocloruro de N,N²,O,2-tetrametil-3-oxoserinamida



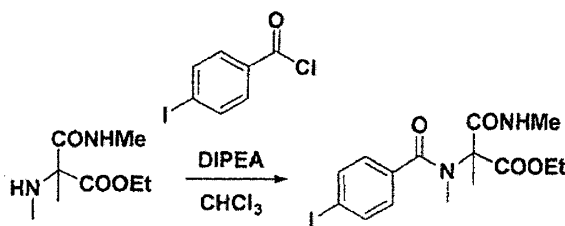
Se añadió una solución de 4,0 moles/L de ácido clorhídrico-dioxano (5,0 mL) a una solución en dioxano (5,0 mL) de N²-(t-butoxicarbonil)-N,N²,O,2-tetrametil-3-oxoserinamida (Intermedio 8-2, 1,5 g) enfriando con hielo, y la mezcla se agitó durante 18 horas a temperatura ambiente. A continuación, la mezcla de reacción se concentró para obtener N,N²,O,2-tetrametil-3-oxoserinamida hidrocloruro (Intermedio 9-2, sólido de color blanco) (1,1 g, 98%).

MS (ESI): 175 (M + H)⁺

RMN ¹H (200 MHz, CLOROFORMO-d) δ ppm 1,75 (3 H, s), 2,46 (3 H, s), 2,68 (3 H, d, J=4,4 Hz), 3,80 (3 H, s) 8,60 - 8,67 (1 H, m), 9,85 (1 H, br. s.)

Síntesis del intermedio 10-1

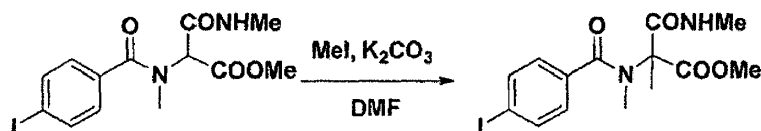
1-[[1-etoxi-2-metil-3-(metilamino)-1,3-dioxopropan-2-il](metil)carbamoil]-4-yodobenceno



Se añadieron DIPEA (0,34 mL) y cloruro de 4-yodobenzoilo (0,13 g) a una solución en cloroformo (2,3 mL) de O-etil-N,N²,2-trimetil-3-oxoserinamida (Intermedio 9-1, 0,25 g) enfriando con hielo, y la mezcla se agitó durante 40 minutos a temperatura ambiente, después de lo cual la mezcla de reacción se concentró, el residuo resultante se purificó mediante cromatografía en columna de gel de sílice de tipo NH (elución en gradiente con hexano/acetato de etilo = 70/30 → 35/65) para obtener 1-[[1-etoxy-2-metil-3-(metilamino)-1,3-dioxopropan-2-il](metil)carbamoil]-4-yodobenceno (Intermedio 10-1, aceite de color amarillo) (0,20 g, 72%). MS (ESI): 419 (M + H)⁺, 417 (M + H)⁻. RMN H¹ (600 MHz, CLOROFORMO-d) δ ppm 1,21 - 1,28 (3 H, m), 1,75 (3 H, s), 2,88 (3 H, d, J=4,5 Hz), 3,13 (3 H, s), 4,13 - 4,29 (2 H, m), 7,18 - 7,24 (2 H, m), 7,72 - 7,81 (2 H, m), 8,09 - 8,23 (1 H, m)

Síntesis del intermedio 10-2

1-[[1-Metoxi-2-metil-3-(metilamino)-3,3-dioxopropan-2-il](metil)carbamoil]-4-yodobenceno



Se añadió yodometano (1,7 mL) a una solución en DMF (25 mL) de 1-yodo-4-[[1-metoxi-3-(metilamino)-1,3-dioxopropan-2-il](metil)carbamoil]benceno (Intermedio 6-2, 2,6 g). Se añadió carbonato de potasio (1,4 g) enfriando con agua y la mezcla se agitó durante 1,5 horas a temperatura ambiente. Se añadieron yodometano (0,40 mL) y carbonato de potasio (0,46 g), y la mezcla se agitó durante 1 hora a temperatura ambiente. Se añadió acetato de etilo, y la materia insoluble se separó mediante filtración. Se añadió agua al producto filtrado, y la mezcla se ajustó a pH 5 utilizando 1 mol/L de ácido clorhídrico, de modo que la capa orgánica se aisló. El extracto se lavó sucesivamente con agua y salmuera y se secó sobre sulfato de magnesio anhidro. A continuación, el desecante se filtró y el disolvente se eliminó por destilación a presión reducida. El residuo resultante se purificó mediante cromatografía en columna de gel sílice de tipo OH (elución en gradiente con cloroformo/acetona = 100/0 → 80/20) y se purificó adicionalmente mediante cromatografía en columna en gel sílice de tipo OH (elución en gradiente con cloroformo/acetona = 196/4 → 175/25) para obtener 1-[[1-metoxi-2-metil-3-(metilamino)-1,3-dioxopropan-2-il](metil)carbamoil]-4-yodobenceno (aceite incoloro) (2,3 g, 82%). RMN H¹ (400 MHz, CLOROFORMO-d) δ ppm 1,75 (3 H, s), 2,88 (3 H, d, J=4,9 Hz), 3,13 (3 H, s), 3,75 (3 H, s), 7,21 - 7,25 (2 H, m), 7,74 - 7,80 (2 H, m), 8,09 - 8,19 (1 H, m)

Síntesis del intermedio 11

1-[[2-carboxi-1-(metilamino)-1-oxopropan-2-il](metil)carbamoil]-4-yodobenceno



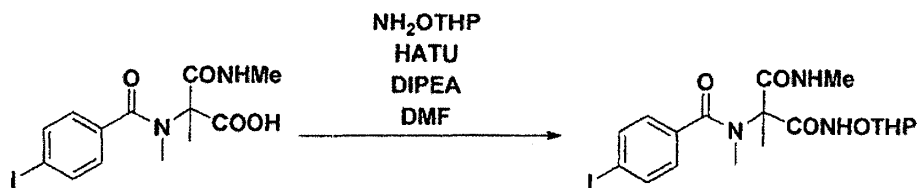
Se añadió una solución acuosa de hidróxido de potasio de 1,7 moles/L (0,55 mL) a una solución en THF (1,0 mL)-MeOH (1,0 mL) de 1-[[1-metoxi-2-metil-3-(metilamino)-1,3-dioxopropan-2-il](metil)carbamoil]-4-yodobenceno (Intermedio 10-2, 0,12 g), y la mezcla se agitó durante 3 horas a temperatura ambiente. La mezcla de reacción se ajustó a pH 5 con una solución acuosa al 10% de ácido cítrico y se extrajo con una mezcla de cloroformo-metanol. La capa orgánica se lavó con salmuera y se secó sobre sulfato de sodio anhidro. El desecante se filtró y a continuación el disolvente se eliminó por destilación a presión reducida para obtener 1-[[2-carboxi-1-(metilamino)-1-oxopropan-2-il](metil)carbamoil]-4-yodobenceno (Intermedio 11, sólido de color naranja) (91 mg, 80%).

MS (ESI): 413 (M + Na)⁺

RMN H¹ (200 MHz, CLOROFORMO-d) δ ppm 1,80 (3 H, s), 2,84 (3 H, d, J=4,8 Hz), 3,22 (3 H, s), 7,12 - 7,37 (3 H, m), 7,69 - 7,82 (2 H, m)

Síntesis del Intermedio 12

2-[(4-yodobenzoil)(metil)amino]-N,2-dimetil-N'-(tetrahydro-2H-piran-2-iloxi)propanodiamida



Se añadieron DIPEA (0,11 mL) y O-(tetrahydro-2H-piran-2-il)hidroxilamina (24 mg) a una solución en DMF (5,0 mL) de 1-[[2-carboxi-1-(metilamino)-1-oxopropan-2-il](metil)carbamoi]l]-4-yodobenceno (Intermedio 11, 81 mg) y HATU (120 mg) enfriando con hielo, y la mezcla se agitó durante 2 horas a temperatura ambiente. Se añadió agua y la mezcla se extrajo con cloroformo. A continuación, la capa orgánica se lavó con salmuera y se secó sobre sulfato de magnesio. El desecante se retiró mediante filtración y a continuación el disolvente se eliminó por destilación a presión reducida. El residuo resultante se purificó mediante cromatografía en columna de gel de sílice de tipo NH (elución en gradiente con cloroformo/metanol = 100/0 → 95/5) para obtener 2-[(4-yodobenzoil)(metil)amino]-N,2-dimetil-N'-(tetrahydro-2H-piran-2-iloxi)propanodiamida (Intermedio 12, aceite de color amarillo claro) (59 mg, 57%).

MS (ESI): 512 (M + Na)⁺, 488 (M-H)⁻
 RMN ¹H (600 MHz, CLOROFORMO-d) δ ppm 1,50 - 1,99 (6 H, m), [1,80], 1,81 (3 H, s), 2,76 - 2,92 (3 H, m), [3,14], 3,17 (3 H, s), 3,51 - 3,70 (1 H, m), 3,80 - 4,06 (1 H, m), 4,89 - 5,03 (1 H, m), 7,18 - 7,31 (2 H, m), [6,97], 7,61 (1 H, br. s.), 7,72 - 7,83 (2 H, m), [10,04], 10,46 (1 H, s)

Aislamiento del Intermedio 13-1.

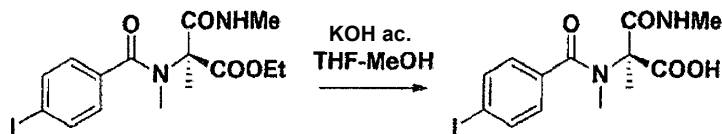
1-[[[(2S)-1-etoxi-2-metil-3-(metilamino)-1,3-dioxopropan-2-il](metil)carbamoi]l]-4-yodobenceno



Se aisló 1- [[1-etoxi-2-metil-3-(metilamino)-1,3-dioxopropan-2-il](metil)carbamoi]l]-4-yodobenceno (Intermedio 10-1, 0,26 kg) y se purificó mediante cromatografía de fluidos supercríticos (SFC). La purificación se realizó en las siguientes condiciones: (Condiciones de aislamiento: columna: CHIRALCEL OZ-H, tamaño de columna: 3 cm D.I.x25 cm L, fase móvil: CO₂/etanol/acetonitrilo = 80/16/4 <v/v/v>, velocidad de flujo: 85 mL/min, temperatura de columna: 25°C, longitud de onda de detección: 240 nm). Como resultado, se obtuvo 1-[[[(2S)-1-etoxi-2-metil-3-(metilamino)-1,3-dioxopropan-2-il](metil)carbamoi]l]-4-yodobenceno (Intermedio 13-1 aceite de color amarillo claro (0,12 kg).
 [α]_D: -37,4 (C: 0,10, cloroformo)

Síntesis del Intermedio 14

1-[[[(2S)-2-carboxi-1-(metilamino)-1-oxopropan-2-il](metil)carbamoi]l]-4-yodobenceno

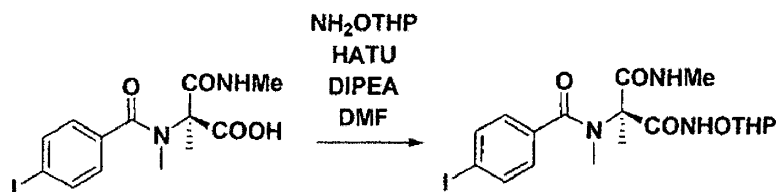


Se añadió gota a gota una solución de hidróxido de potasio (15 g) en agua (54 mL) a una solución en THF (72 mL)-metanol (36 mL) de 1-[[[(2S)-1-etoxi-2-metil-3-(metilamino)-1,3-dioxopropan-2-il](metil)carbamoi]l]-4-yodobenceno (Intermedio 13-1, 36 g) a temperatura ambiente, y la mezcla se agitó durante 30 minutos a temperatura ambiente. La mezcla de reacción se añadió gota a gota a una mezcla de agua (0,36 L) y 12 moles/L de ácido clorhídrico (36 mL) a temperatura ambiente, y la mezcla se agitó durante 30 minutos enfriando con hielo. El precipitado se separó mediante filtración y se lavó con agua enfriada con hielo. Una suspensión de los sólidos resultantes en acetato de etilo (75 mL) y agua (25 mL) se agitó durante 30 minutos, a continuación se separó mediante filtración y se lavó con acetato de etilo para obtener 1-[[[(2S)-2-carboxi-1-(metilamino)-1-oxopropan-2-il](metil)carbamoi]l]-4-yodobenceno (Intermedio 14, sólido de color blanco) (21 g, 62%).

MS (ESI): 413 (M + Na)⁺, 389 (M-H)⁻
 RMN ¹H (400 MHz, CLOROFORMO-d) δ ppm 1,82 (3 H, s), 2,87 (3 H, d, J=4,9 Hz), 3,26 (3 H, s), 6,70 - 6,85 (1 H, m), 7,22 - 7,26 (2 H, m), 7,76 - 7,82 (2 H, m)

Síntesis del intermedio 15

(2S)-2-[(4-yodobenzoil)(metil)amino]-N,2-dimetil-N'-(tetrahydro-2H-piran-2-iloxi)propanodiamida



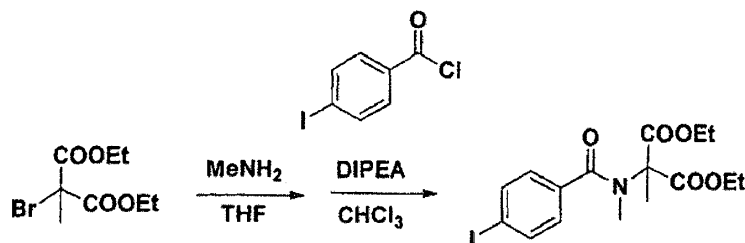
Se añadió DIPEA (5,3 mL) a una solución en DMF (16 mL) de 1-[(2S)-2-carboxi-1-(metilamino)-1-oxopropan-2-il]-(metil)carbamoil]-4-yodobenceno (Intermedio 14, 4,0 g) y O-(tetrahidropiran-2-il)hidroxilamina (1,6 g) y se añadió HATU (5,9 g) enfriando con agua. La mezcla se agitó durante 2 horas enfriando con hielo y a continuación se agitó durante 1 hora a temperatura ambiente. Se añadieron sucesivamente agua y acetato de etilo, y se aisló la capa orgánica. El extracto se lavó sucesivamente con agua y salmuera y se secó sobre sulfato de sodio anhidro. Se añadió gel sílice de tipo OH (4,0 g) y la mezcla se filtró durante 10 minutos a temperatura ambiente. A continuación, el gel de sílice se filtró y el disolvente se eliminó por destilación a presión reducida. Se añadió una mezcla disolvente (IPE:acetato de etilo = 10:1) al residuo resultante y se eliminó el sobrenadante. Este procedimiento se repitió dos veces, y a continuación se añadió una mezcla disolvente de acetato de etilo (6,0 mL) e IPA (6,0 mL) al residuo resultante. Los sólidos se recogieron mediante filtración para obtener (2S)-2-[(4-yodobenzoil)(metil)amino]-N,2-dimetil-N'-(tetrahydro-2H-piran-2-iloxi)propanodiamida (Intermedio 15, sólido de color blanco) (1,3 g, 26%). Adicionalmente, el residuo obtenido a partir del producto filtrado se purificó mediante cromatografía en columna de gel sílice de tipo OH (acetato de etilo/hexano = 50/50 → gradiente de elución con cloroformo/acetona = 100/0 → 85/15) para obtener (2S)-2-[(4-yodobenzoil)(metil)amino]-N,2-dimetil-N'-(tetrahydro-2H-piran-2-iloxi)propanodiamida (Intermedio 15, sólido de color blanco) (1,7 g, 34%).

MS (ESI): 512 (M + Na)⁺, 488 (M-H)⁻

RMN ¹H (400 MHz, CLOROFORMO-d) δ ppm 1,50 - 2,00 (6 H, m), [1,83], 1,84 (3 H, s), 2,85 - 2,90 (3 H, m), [3,18], 3,20 (3 H, s), 3,55 - 3,72 (1 H, m), 3,85 - 4,10 (1 H, m), 4,95 - 5,05 (1 H, m), [7,01], 7,66 (1 H, br. s.), 7,25 - 7,32 (2 H, m), 7,81 (2 H, d, J=8,3 Hz), [10,10], 10,52 (1 H, s)

Síntesis del intermedio 16

[(4-Yodobenzoil)(metil)amino](metil)propanodioato de dietilo



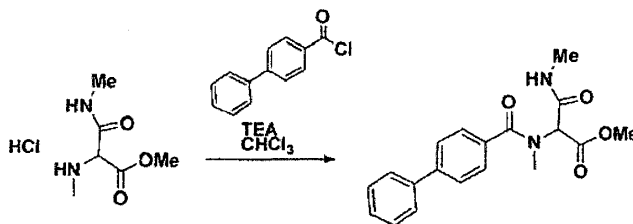
Se añadió una solución de 2,0 moles/L de metilamina-THF (0,51 L) a una solución en THF (0,23 L) de bromo(metil)propanodioato de dietilo (81 g) enfriando con hielo, y la mezcla se agitó durante 16 horas a temperatura ambiente bajo condiciones cerradas. El sólido precipitado se separó mediante filtración y el producto filtrado se concentró. El residuo resultante se purificó mediante cromatografía en columna de gel sílice de tipo OH (elución en gradiente con cloroformo/metanol = 100/0 → 92/8) para obtener un aceite de color amarillo (38 g). Se añadieron DIPEA (86 mL) y cloruro de 4-yodobenzoilo (53 g) a una solución de cloroformo (0,53 L) del aceite de color amarillo (38 g) enfriando con hielo, y la mezcla se agitó durante 1 hora a temperatura ambiente, después de lo cual la mezcla de reacción se concentró. El residuo resultante se purificó mediante cromatografía en columna de gel sílice de tipo NH (elución en gradiente con hexano/acetato de etilo = 30/70 → 0/100). Tras la adición de IPE, el sólido precipitado se recogió mediante filtración y se purificó mediante cromatografía en columna de gel sílice de tipo OH (elución en gradiente con cloroformo/metanol = 100/0 → 95/5) para obtener [(4-yodobenzoil)(metil)amino](metil)propanodioato de dietilo (Intermedio 16-1, sólido de color blanco) (3,3 g, rendimiento después de las 2 etapas: 1.1%).

RMN ¹H (600 MHz, CLOROFORMO-d) δ ppm 1,30 (6 H, t, J=7,0 Hz), 1,81 (3 H, s), 2,93 (3 H, s), 4,17 - 4,36 (4 H, m), 7,20 - 7,28 (2 H, m), 7,71 - 7,81 (2 H, m)

A continuación, el procedimiento para preparar el compuesto de la presente invención se describirá en detalle con referencia a los Ejemplos.

Ejemplo 1

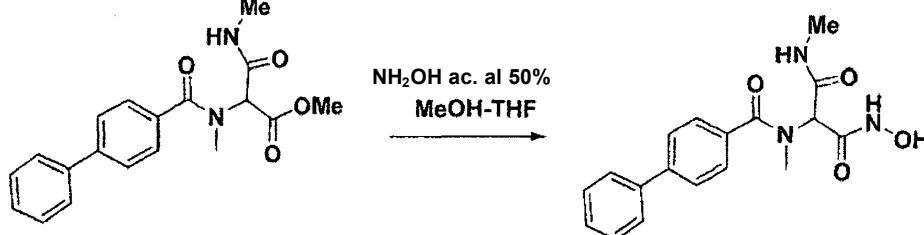
2-[(Bifenil-4-ilcarbonil)(metil)amino]-N-hidroxi-N'-metilpropanodiamida (Compuesto 1)



(1) Se añadió poco a poco cloruro de 4-fenilbenzoilo (2,23 g) a una solución en cloroformo (20 mL) de hidrocloreto de N,N',O-trimetil-3-oxoserinamida (Intermedio 5-2, 2,02 g) y trietilamina (2,18 g) enfriando con hielo, y la mezcla se agitó durante 30 minutos a la misma temperatura y durante 1 hora, elevando la temperatura a temperatura ambiente. Se añadió agua a la mezcla de reacción y el sistema se extrajo con cloroformo. El extracto se secó sobre sulfato de magnesio anhidro y el desecante se filtró, después de lo cual el disolvente se eliminó por destilación a presión reducida. El residuo resultante se purificó mediante cromatografía en columna de gel sílice de tipo OH (elución en gradiente con cloroformo/metanol = 98/2 → 90/10) para obtener 4-[[1-metoxi-3-(metilamino)-1,3-dioxopropan-2-il](metil)carbamoil]bifenilo (sólido de color amarillo) (3,0 g, 86%).

MS (ESI): 363 (M + Na)⁺, 339 (M-H)⁻

RMN H¹ (600 MHz, CLOROFORMO-d) δ ppm 2,90 (3 H, d, J=4,58 Hz), 3,20 (3 H, s), 3,85 (3 H, s), [5,14], 5,50 (1 H, br. s.), 7,18 - 7,23 (1 H, m), 7,39 (1 H, d, J=7,34 Hz), 7,46 (2 H, t, J=7,79 Hz), 7,55 - 7,69 (6 H, m)



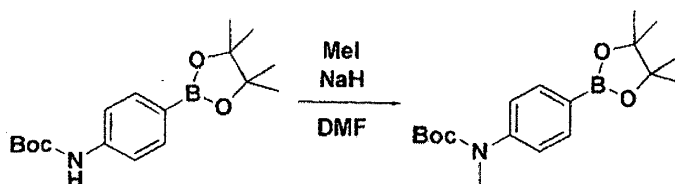
(2) Se añadió una solución acuosa al 50% (0,20 mL) de hidroxilamina a una solución en THF (0,25 mL)-etanol (0,20 mL) de 4-[[1-metoxi-3-(metilamino)-1,3-dioxopropan-2-il](metil)carbamoil]bifenilo (30 mg) tal como se obtuvo en el Ejemplo 1-(1), y la mezcla se agitó durante 4 horas a temperatura ambiente. Los disolventes se eliminaron por destilación a presión reducida, y el residuo resultante se purificó mediante cromatografía preparativa en capa fina de gel de sílice (cloroformo/metanol = 8/1). Tras la adición de IPE, el sólido precipitado se separó mediante filtración y se secó para obtener 2-[(bifenil-4-ilcarbonil)(metil)amino]-N-hidroxi-N'-metilpropanodiamida (Compuesto 1, sólido de color amarillo claro) (17 mg, 59%).

MS (ESI): 364 (M + Na)⁺, 340 (M-H)⁻

RMN H¹ (600 MHz, CLOROFORMO-d) δ ppm 2,88 (3 H, br. s.), 3,06 (3 H, br. s.), [5,16], 5,59 (1 H, br. s.), 7,30 - 7,73 (9 H, m), 10,87 (1 H, br. s.)

Ejemplo 2

N-hidroxi-N'-metil-2-(metil[[4'-(metilamino)bifenil-4-il]carbonil]amino)propanodiamida (Compuesto 2)

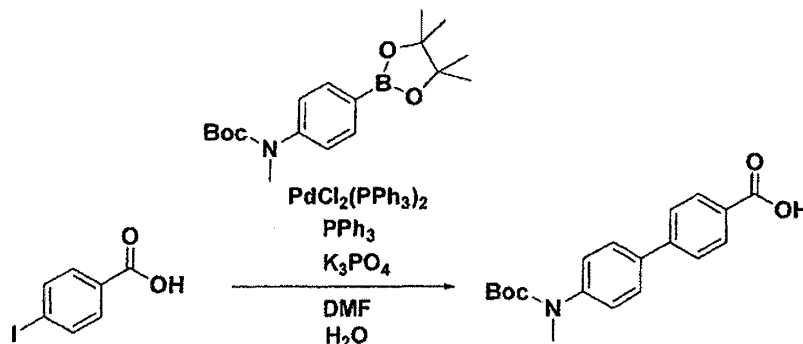


(1) Se añadieron hidruro de sodio al 60% (0,55 g) y yoduro de metilo (1,2 mL) a una solución en DMF (6,0 mL) de (4-(4-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)fenil)carbamoil]de t-butilo (2,0 g) y la mezcla se agitó durante 18 horas a temperatura ambiente. Se añadieron acetato de etilo y agua a la mezcla de reacción, y se aisló la capa orgánica. El extracto se lavó sucesivamente con agua y salmuera y se secó sobre sulfato de sodio anhidro. A continuación, el desecante se retiró mediante filtración, después de lo cual el disolvente se eliminó por destilación a presión reducida. Se añadió hexano al residuo y el sólido precipitado se recogió mediante

filtración para obtener (4-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)fenil)carbamato de t-butilo = metilo (sólido de color blanco) (1,46 g, 70%).

RMN ^1H (400 MHz, CLOROFORMO- d) δ ppm 1,34 (12H, s), 1,45 (9H, s), 3,27 (3H, s), 7,24 (2H, d, $J=8,4$ Hz), 7,76 (2H, d, $J=8,4$ Hz)

5



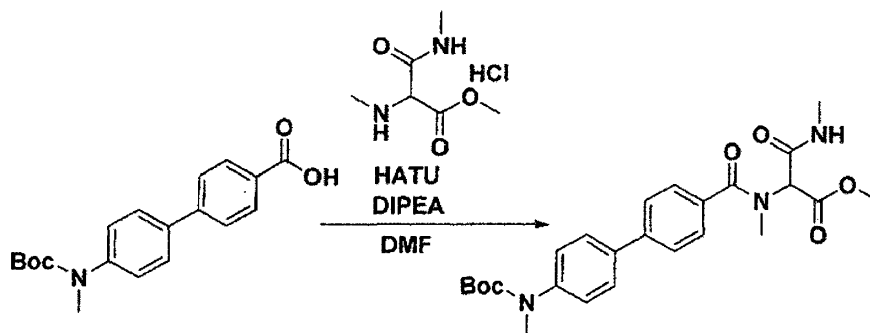
(2) Se añadieron $\text{PdCl}_2(\text{PPh}_3)_2$ (119 mg), trifenilfosfina (89 mg), fosfato de potasio (1,44 g) y agua (1,7 mL) a una solución en DMF (17 mL) de (4-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)fenil)carbamato de t-butilo = metilo (846 mg), como se obtuvo en el Ejemplo 2-(1), y ácido 4-yodobenzoico (420 mg), y la mezcla se agitó en una atmósfera de nitrógeno durante 3,5 horas a 90°C . Después de dejar enfriar la mezcla de reacción, se añadieron acetato de etilo y agua, y la mezcla se ajustó a pH 3 con 1 mol/L de ácido clorhídrico. La capa orgánica se aisló y el extracto se lavó sucesivamente con agua y salmuera. El sistema se secó sobre sulfato de magnesio anhidro y, después de la adición de gel de sílice (10,0 g), la mezcla se agitó durante 15 minutos a temperatura ambiente. El desecante y el gel de sílice se filtraron y a continuación el disolvente se eliminó por destilación a presión reducida. Se añadió hexano al residuo, y el sólido precipitado se recogió mediante filtración y se lavó con una mezcla de disolvente IPE/hexano = 1/1. Se añadió IPE al sólido resultante, y la mezcla se agitó durante 15 minutos a temperatura ambiente. A continuación, el sólido restante se recogió mediante filtración para obtener ácido 4'-((t-butoxicarbonil)(metil)amino)bifenil-4-carboxílico (sólido de color pardo claro) (396 mg, 71%).

10

15

20

RMN ^1H (400 MHz, $\text{DMSO}-d_6$) δ ppm 1,42 (9H, s), 3,23 (3H, s), 7,41 (2H, d, $J=8,5$ Hz), 7,72 (2H, d, $J=8,5$ Hz), 7,80 (2H, d, $J=8,3$ Hz), 8,01 (2H, d, $J=8,3$ Hz), 12,80 - 13,14 (1H, br. s.)



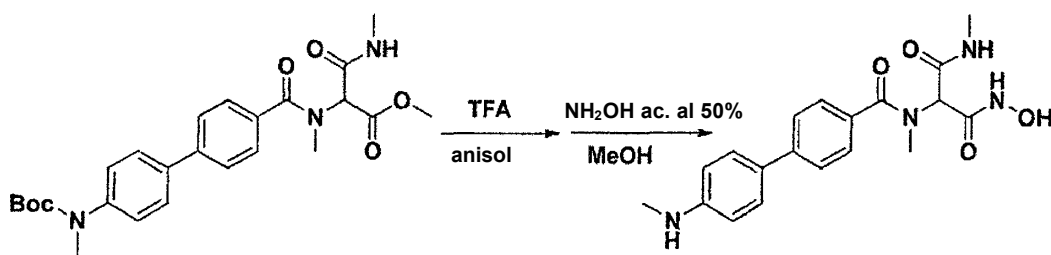
25

(3) Se añadieron hidrocloreto de $\text{N,N}'$ -trimetil-3-oxoserinamida (Intermedio 5-2, 90 mg), HATU (0,17 g) y DIPEA (0,16 mL) a una solución en DMF (2,0 mL) de ácido 4'-((t-butoxicarbonil)(metil)amino)bifenil-4-carboxílico (0,10 g), como se obtuvo en el Ejemplo 2-(2), y la mezcla se agitó durante 16 horas a temperatura ambiente. Se añadieron acetato de etilo y agua a la mezcla de reacción para aislar la capa orgánica, y el extracto se lavó sucesivamente con agua y salmuera. El sistema se secó sobre sulfato de sodio anhidro y, después de la separación del desecante mediante filtración, el disolvente se eliminó por destilación a presión reducida. El residuo se purificó mediante cromatografía en columna de gel de sílice (hexano/acetato de etilo = 1/3) para obtener 4'-((t-butoxicarbonil)(metil)amino)-4'-(((2-metoxi-1-((metilamino))carbonil)-2-oxoetil)(metil)amino)carbonil)bifenilo (espuma de color blanco) (73 mg, 51%).

30

35

RMN ^1H (400 MHz, CLOROFORMO- d) δ ppm 1,48 (9H, s), 2,90 (3H, d, $J=4,9$ Hz), 3,20 (3H, s), 3,31 (3H, s), 3,85 (3H, s), 5,49 (1H, s), 7,16 - 7,23 (1H, m), 7,34 (2H, d, $J=8,3$ Hz), 7,52 - 7,67 (6H, m)



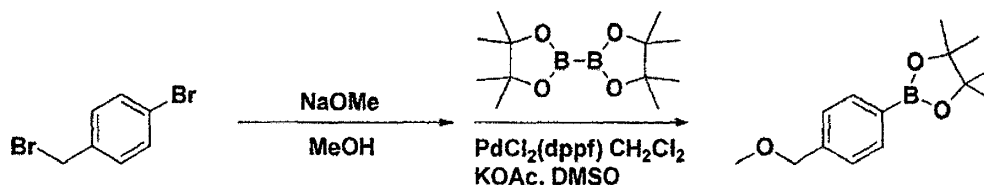
(4) Se añadió TFA (1,0 mL) a una solución en anisole (1,0 mL) de 4-((t-butoxicarbonil)(metil)amino)-4'-(((2-metoxi-1-((metilamino)carbonilo)-2-oxoetil)(metil)amino)carbonil)bifenilo (60 mg), como se obtuvo en el Ejemplo 2-(3), y la mezcla se agitó durante 1 hora a temperatura ambiente. Se añadió IPE a la mezcla de reacción y se eliminó el sobrenadante. Se añadió una solución acuosa al 50% (1,5 mL) de hidroxilamina a una solución metanólica (2,0 mL) del residuo resultante, y la mezcla se agitó durante 1 hora a temperatura ambiente. Se añadió agua a la mezcla de reacción y la mezcla se ajustó a pH 6 con 6 moles/L de ácido clorhídrico. A continuación, se añadió acetato de etilo para aislar la capa orgánica, y la capa acuosa se extrajo con acetato de etilo. El extracto se secó sobre sulfato de sodio anhidro y, después de la separación del desecante mediante filtración, el disolvente se eliminó por destilación a presión reducida. El residuo resultante se purificó mediante cromatografía preparativa de gel de sílice en capa fina (cloroformo/metanol = 5/1) para obtener N-hidroxi-N'-metil-2-(metil[[4'-(metilamino)bifenil-4-il]carbonil]amino)propanodiamida (Compuesto 2, sólido de color amarillo claro) (20 mg, 42%).

MS (ESI): 393 (M + Na)⁺, 369 (M-H)⁻

RMN H¹ (400 MHz, CD₃OD) δ ppm 2,80 (6H, br. s.), 3,12 (3H, s), 6,69 (2H, d, J=8,6 Hz), 7,35 - 7,69 (6H, m)

Ejemplo 3

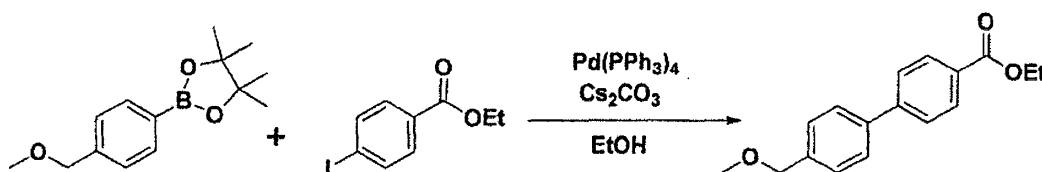
N-hidroxi-2-[[[4'-(metoximetil)bifenil-4-il]carbonil](metil)amino]-N'-metilpropanodiamida (Compuesto 4)



(1) Se añadió una solución al 28% de metóxido de sodio-metanol (5,0 g) a una solución metanólica (40 mL) de 1-bromo-4-(bromometil)benceno (5,0 g) a temperatura ambiente, y la mezcla se agitó durante 21 horas a temperatura ambiente. Se añadió agua a la mezcla de reacción, y la mezcla se extrajo con éter dietílico, después de lo cual la capa orgánica se secó sobre sulfato de magnesio anhidro. El desecante se retiró mediante filtración y el producto filtrado se concentró a presión reducida. A una solución en DMSO (40 mL) del residuo resultante, se le añadieron 4,4,4',4',5,5,5',5'-octametil-2,2'-bi-1,3,2-dioxaborolano (7,6 g), PdCl₂(dppf) · CH₂Cl₂ (0,82 g), y acetato de potasio (5,9 g), seguido de agitación de la mezcla durante 4 horas a 100°C. Después de dejar enfriar el sistema, se le añadieron agua (0,10 L) y acetato de etilo (0,10 L) y la materia insoluble precipitada se filtró. El producto filtrado se extrajo con acetato de etilo y la capa orgánica se lavó con salmuera y se secó sobre sulfato de magnesio anhidro. El desecante se filtró y el disolvente se eliminó por destilación a presión reducida. El residuo resultante se purificó mediante cromatografía en gel sílice de tipo OH (elución en gradiente con hexano/acetato de etilo = 90/10 → 80/20) para obtener 2-[4-(metoximetil)fenil]-4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolano (sólido de color verde claro) (4,1 g, 82%).

MS (ESI): 249 (M + H)⁺

RMN H¹ (200 MHz, CLOROFORMO-d) δ ppm 1,34 (12 H, s), 3,38 (3 H, s), 4,48 (2 H, s), 7,30 - 7,38 (2 H, m), 7,76 - 7,83 (2 H, m)

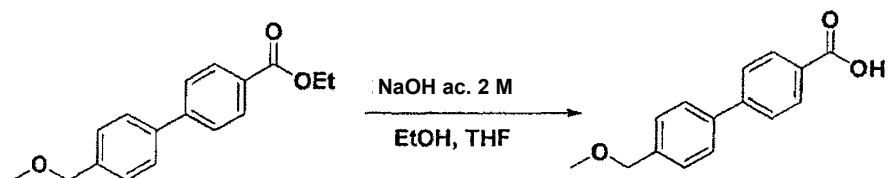


(2) Se añadieron 4-yodobenzoato de etilo (5,5 g), tetrakis(trifenilfosfina)paladio (1,2 g) y carbonato de cesio (9,8 g) a una solución etanólica (0,10 L) de 2-[4-(metoximetil)fenil]-4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolano (4,1 g), tal como se obtuvo en el Ejemplo 3-(1). La mezcla se agitó durante 30 minutos a 80°C y a continuación el

disolvente se eliminó por destilación a presión reducida. El residuo resultante se purificó mediante cromatografía en gel sílice de tipo OH (hexano/acetato de etilo = 85/15) para obtener 4'-(metoximetil)bifenil-4-carboxilato de etilo (sólido de color amarillo claro) (3,5 g, 80%).

MS (ESI/APCI Dual): 271 (M + H)⁺

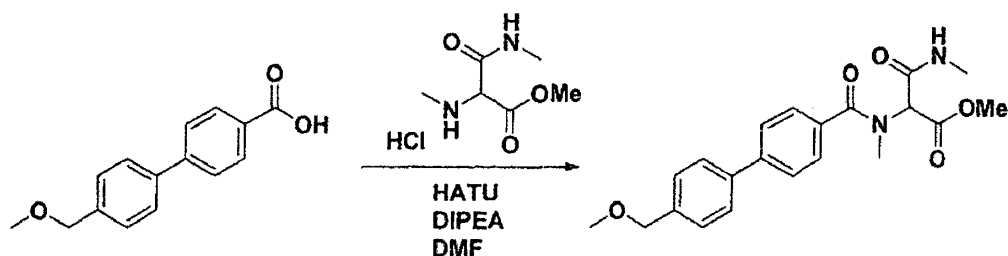
RMN H¹ (200 MHz, CLOROFORMO-d) δ ppm 1,43 (3 H, t, J=7,0 Hz), 3,43 (3 H, s), 4,42 (2 H, q, J=7,0 Hz), 4,51 (2 H, s), 7,41 - 7,45 (2 H, m), 7,57 - 7,70 (4 H, m), 8,06 - 8,15 (2 H, m)



(3) Se añadieron etanol (20 mL) y una solución acuosa de 2,0 moles/L (10 mL) de hidróxido de sodio a una solución en THF (20 mL) de 4'-(metoximetil)bifenil-4-carboxilato de etilo (3,5 g) tal como se obtuvo en Ejemplo 3-(2), y la mezcla se agitó durante 1 hora a 80°C. Se añadió agua a la mezcla de reacción y la mezcla se neutralizó con una solución acuosa de ácido clorhídrico. A continuación, el precipitado se recogió mediante filtración para obtener ácido 4'-(metoximetil)bifenil-4-carboxílico (sólido de color gris) (3,0 g, 96%).

MS (ESI/APCI Dual): 241 (M-H)⁻

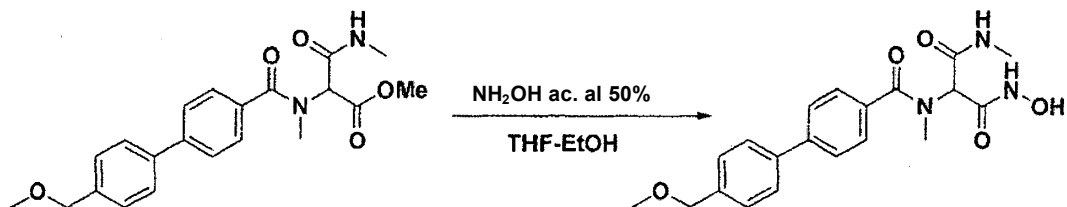
RMN H¹ (600 MHz, DMSO-d₆) δ ppm 3,32 (3 H, s), 4,46 (2 H, s), 7,41 - 7,43 (2 H, m), 7,69 - 7,72 (4 H, m), 7,97 - 8,01 (2 H, m)



(4) Se le añadieron el intermedio 5-2 (0,39 g), HATU (0,57 g) y DIPEA (0,80 mL) a una solución en DMF (6,0 mL) de ácido 4-(metoximetil)bifenil-4-carboxílico (0,36 g) tal como se obtuvo en el Ejemplo 3-(3), y la mezcla se agitó durante 30 minutos a 80°C. A continuación, se añadió salmuera a la mezcla de reacción, la mezcla se extrajo con acetato de etilo y la capa orgánica se secó sobre sulfato de magnesio anhidro. El desecante se retiró mediante filtración y el producto filtrado se concentró a presión reducida. El residuo resultante se purificó mediante cromatografía en gel de sílice de tipo NH (elución en gradiente con hexano/acetato de etilo = 50/50 → 0/100) para obtener 4-(metoximetil)-4'-[[1-metoxi-3-(metilamino)-1,3-dioxopropan-2-il](metil)carbamoyl]bifenilo (aceite de color amarillo) (0,40 g, 69%).

MS (ESI/APCI Dual): 385 (M + H)⁺, 407 (M + Na)⁺, 383 (M-H)⁻

RMN H¹ (600 MHz, CLOROFORMO-d) δ ppm 2,88 (3 H, d, J=4,6 Hz), 3,19 (3 H, s), 3,43 (3 H, s), 3,84 (3 H, s), 4,51 (2 H, s), 5,52 (1 H, s), 7,27 (1 H, br. s.), 7,43 - 7,44 (2 H, m), 7,56 - 7,67 (6 H, m)



(5) Se añadieron etanol (5,0 mL) y una solución acuosa al 50% (5,0 mL) de hidroxilamina a una solución de tetrahydrofurano (5,0 mL) de 4-(metoximetil)-4'-[[1-metoxi-3-(metilamino)-1,3-dioxopropan-2-il](metil)carbamoyl]bifenilo (0,40 g) tal como se obtuvo en el Ejemplo 3-(4), y la mezcla se agitó durante 2 horas a temperatura ambiente. A continuación, la mezcla de reacción se concentró a presión reducida y se purificó mediante cromatografía preparativa de gel de sílice en capa fina (cloroformo/metanol = 85/15). Se añadió IPE, y el sólido precipitado se separó mediante filtración y se secó para obtener N-hidroxi-2-[[4'-(metoximetil)bifenil-4-il]carbonil](metil)amino]-N'-metilpropanodiamida (Compuesto 4, sólido de color rosa) (0,18 g, 46%).

MS (ESI/APCI Dual): 408 (M + Na)⁺, 384 (M-H)⁻

RMN H¹ (600 MHz, CD₃OD) δ ppm 2,83 (3 H, br. s.), 3,12 (3 H, s), 3,40 (3 H, s), 4,51 (2 H, s), 7,44 (2 H, d,

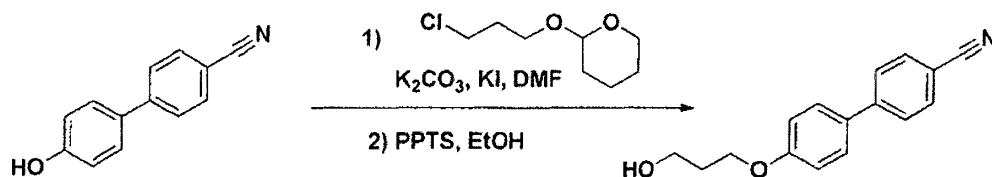
J=8,25 Hz), 7,57 - 7,78 (6 H, m)

Los Compuestos 3, 5, 6, 8, 40, 43, 52, 56, 58, 61, 94, 112, 114, 115, 153, 165, 169, 176, 179 a 185, 187 a 192, 195 a 197, 199 a 203, 208, 211 a 216, 220, 222 a 224, 226 a 231, 233, 236 a 241, 243, 244, 246 a 248, 251 a 262, 265, 266, 269 a 271, 278, 279, 281, 282, 285 a 287, 290, 291, 298, 299, 308 a 312, 344, 347, 352, 442 a 452, 456 a 460, 462, 463, 467 a 470, 474, 475, 479, 480, 499, 502 y 519 se sintetizaron por medio de los mismos métodos que en el Ejemplo 3 con el uso de los materiales correspondientes.

Ejemplo 4

N-hidroxi-N'-metil-2-[metil({4'-[3-(morfolin-4-il)propoxi]bifenil-4-il}carbonil)amino]propanodiamida (Compuesto 7)

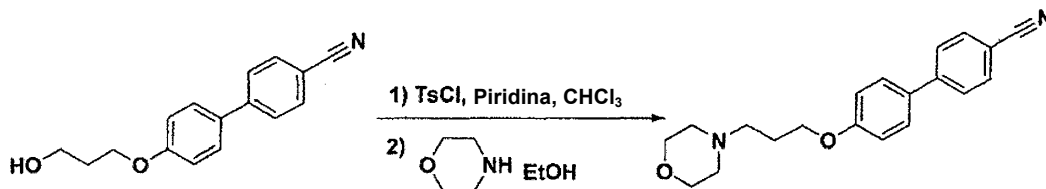
4-metilbencenosulfonato de N-hidroxi-N'-metil-2-[metil({4'-[3-(morfolin-4-il)propoxi]bifenil-4-il}carbonil)amino]propanodiamida (Compuesto 7b)



(1) Se añadieron 2-(3-cloropropoxi)tetrahidro-2H-pirano (11 g), carbonato de potasio (11 g) y yoduro de potasio (4,4 g) a una solución en DMF (0,10 L) de 4'-hidroxibifenil-4-carbonitrilo (10 g), y la mezcla se agitó durante 5 horas a 100°C. Se añadió agua a la mezcla de reacción y la mezcla se extrajo con acetato de etilo. A continuación, la capa orgánica se lavó con salmuera y se secó sobre sulfato de magnesio anhidro. El desecante se filtró y el disolvente se eliminó mediante destilación a presión reducida. Se añadió PPTS (1,3 g) a una solución etanólica (0,10 L) del residuo resultante, y la mezcla se agitó durante 1 hora a 60°C. El disolvente se eliminó mediante destilación a presión reducida, y el residuo resultante se purificó mediante cromatografía en gel sílice de tipo OH (gradiente de elución con hexano/acetato de etilo = 80/20 → 20/80) para obtener 4'-[3-(3-hidroxipropoxi)bifenil-4-carbonitrilo (sólido de color blanco) (12 g, 88%).

MS (ESI/APCI Dual): 434 (M + H)⁺, 456 (M + Na)⁺, 432 (M-H)⁻

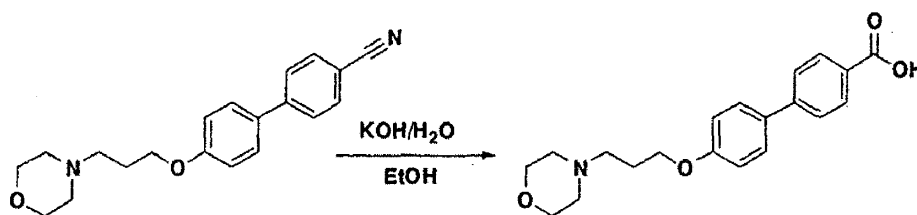
RMN ¹H (600 MHz, CLOROFORMO-d) δ ppm 2,09 (2 H, quin, J=6,0 Hz), 3,87 - 3,91 (2 H, m), 4,19 (2 H, t, J=6,0 Hz), 7,00 - 7,03 (2 H, m), 7,52 - 7,55 (2 H, m), 7,63 - 7,65 (2 H, m), 7,68 - 7,70 (2 H, m)



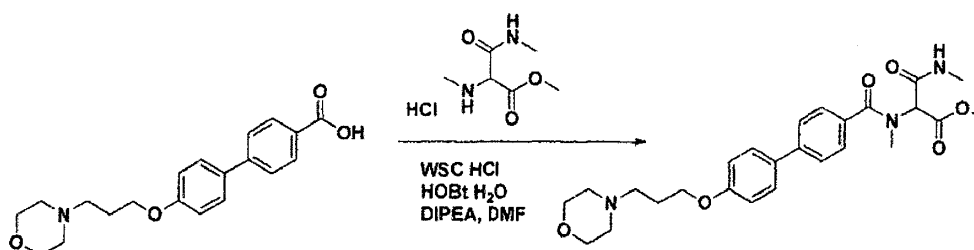
(2) Se añadieron TsCl (12 g) y piridina (10 mL) a una solución en cloroformo (0,1 L) de 4'-[3-(3-hidroxipropoxi)bifenil-4-carbonitrilo (5,1 g) tal como se obtuvo en el Ejemplo 4-(1), y la mezcla se agitó durante la noche a temperatura ambiente. Se añadió cloroformo a la mezcla de reacción y la mezcla se lavó con una solución acuosa de ácido clorhídrico de 1,0 moles/L y una solución acuosa de hidrogenocarbonato de sodio de 1,0 moles/L. Después de secar la capa orgánica sobre sulfato de magnesio anhidro, el desecante se separó mediante filtración y el disolvente se eliminó mediante destilación a presión reducida. Se añadió IPE al residuo resultante, y el sólido precipitado se recogió mediante filtración. A continuación, se le añadieron etanol (40 mL) y morfolina (8,8 mL) y la mezcla se agitó durante 1 hora a 80°C. La mezcla de reacción se destiló a presión reducida, y el residuo resultante se purificó mediante cromatografía en gel sílice de tipo OH (elución en gradiente con hexano/acetato de etilo = 50/50 → 90/10) para obtener 4'-[3-(morfolin-4-il)propoxi]bifenil-4-carbonitrilo (sólido de color pardo claro) (5,1 g, 79%).

MS (ESI/APCI Dual): 323 (M + H)⁺

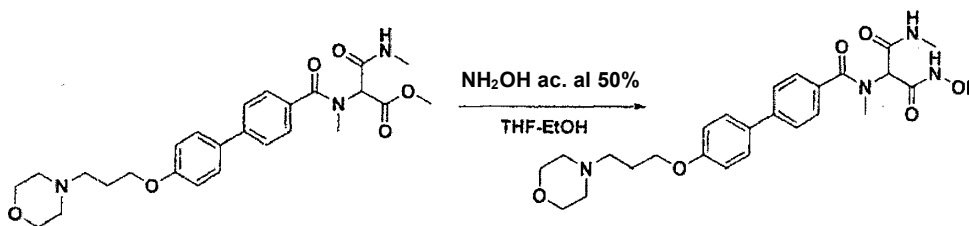
RMN ¹H (200 MHz, CLOROFORMO-d) δ ppm 1,93 - 2,07 (2 H, m), 2,44 - 2,59 (6 H, m), 3,69 - 3,76 (4 H, m), 4,08 (2 H, t, J=6,7 Hz), 6,95 - 7,04 (2 H, m), 7,48 - 7,57 (2 H, m), 7,60 - 7,72 (4 H, m)



(3) Se añadió una solución acuosa (40 mL) de 8,0 moles/L de hidróxido de potasio a una solución etanólica (0,12 L) de 4'-[3-(morpholin-4-il)propoxi]bifenil-4-carbonitrilo (5,1 g) tal como se obtuvo en el Ejemplo 4-(2), y la mezcla se sometió a reflujo durante 12 horas. El disolvente se eliminó mediante destilación a presión reducida y se añadió agua (0,20 L) al residuo resultante. Enfriando con hielo, se añadieron ácido clorhídrico concentrado (25 mL) y una solución acuosa de hidrógeno/sulfato de potasio de 1,0 moles/L (30 mL) para neutralizar la mezcla. El sólido precipitado se separó mediante filtración y a continuación se lavó con agua para obtener ácido 4'-[3-(morpholin-4-il)propoxi]bifenil-4-carboxílico (sólido de color blanco) (5,5 g, 100%). MS (ESI/APCI Dual): 283 (M-H)⁻ RMN H¹ (600 MHz, DMSO-d₆) δ ppm 2,12 - 2,24 (2 H, m), 2,91 - 3,61 (6 H, m), 3,75 - 4,04 (4 H, m), 4,13 (2 H, t, J=6,0 Hz), 7,05 - 7,09 (2 H, m), 7,69 - 7,72 (2 H, m), 7,74 - 7,77 (2 H, m), 7,98 - 8,00 (2 H, m)

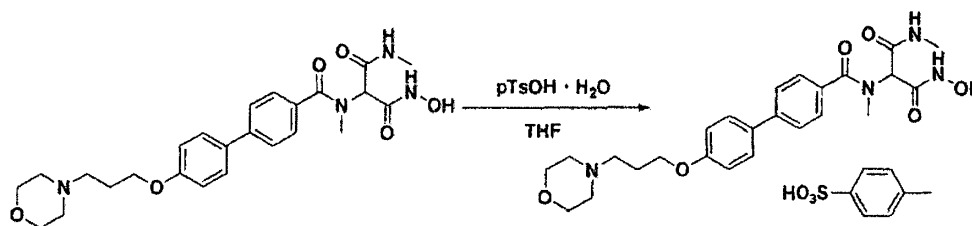


(4) Se añadieron el intermedio 5-2 (0,24 g), WSC • HCl (0,29 g), HOBT • H₂O (0,20 g) y DIPEA (0,27 mL) a una solución en DMF (5,0 mL) de ácido 4'-[3-(morpholin-4-il)propoxi]bifenil-4-carboxílico (0,34 g) tal como se obtuvo en el Ejemplo 4-(3), y la mezcla se agitó durante 2 horas a temperatura ambiente. A continuación, se añadió una solución acuosa de hidrogenocarbonato de sodio a la mezcla de reacción, y la mezcla se extrajo con acetato de etilo. La capa orgánica se lavó con salmuera y se secó sobre sulfato de magnesio anhidro. A continuación, el desecante se filtró y el disolvente se eliminó mediante destilación a presión reducida. El residuo resultante se purificó mediante cromatografía en gel de sílice de tipo NH (elución en gradiente con hexano/acetato de etilo = 50/50 → 0/100) para obtener 4-{3-[(4'-[1-metoxi-3-(metilamino))-1,3-dioxopropan-2-il](metil)carbamoil]bifenil-4-il}oxi]propil]morfolina (aceite incoloro) (0,11 g, 23%). MS (ESI/APCI Dual): 484 (M + H)⁺, 506 (M + Na)⁺, 482 (M-H)⁻ RMN H¹ (600 MHz, CLOROFORMO-d) δ ppm 2,01 (2 H, quin, J=6,8 Hz), 2,48 - 2,50 (4H, m), 2,55 (2H, t, J=6,8 Hz), 2,91 (3 H, d, J=5,0 Hz), 3,20 (3 H, br. s.), 3,73 - 3,75 (4 H, m), 3,85 (3 H, s), 4,09 (2 H, t, J=6,8 Hz), 5,48 (1 H, s), 6,99 - 7,00 (2 H, m), 7,17 - 7,18 (1 H, m), 7,53 - 7,63 (6 H, m)



(5) Se añadieron etanol (1,0 mL) y una solución acuosa al 50% (1,0 mL) de hidroxilamina a una solución en THF (1,0 mL) de 4-{3-[(4'-[1-metoxi-3-(metilamino))-1,3-dioxopropan-2-il](metil)carbamoil]bifenil-4-il}oxi]propil]morfolina (0,11 g) tal como se obtuvo en el Ejemplo 4-(4), y la mezcla se agitó durante 2 horas a temperatura ambiente. A continuación, la mezcla de reacción se concentró a presión reducida. El residuo resultante se purificó mediante cromatografía preparativa de gel de sílice en capa fina (cloroformo/metanol = 90/10) y a continuación se recrystalizó en acetato de etilo/hexano para obtener N-hidroxi-N'-metil-2-[metil(4'-[3-(morpholin-4-il)propoxi]bifenil-4-il)carbonil]amino]propanodiamida (Compuesto 7, sólido de color pardo claro) (43 mg, 39%). MS (ESI/APCI Dual): 485 (M + H)⁺, 507 (M + Na)⁺, 483 (M-H)⁻ RMN H¹ (600 MHz, DMSO-d₆) δ ppm 1,84 - 1,92 (2 H, m), 2,33 - 2,40 (4 H, m), 2,41 - 2,46 (2 H, m), 2,67 (3 H,

br. s.), 2,98 (3 H, s), 3,54 - 3,61 (4 H, m), 4,03 - 4,10 (2 H, m), 5,36, [5,84] (1 H, br. s.), 7,01 - 7,06 (2 H, m), 7,32 - 7,74 (6 H, m), 8,14 (1 H, br. s.), 9,04 (1 H, br. s.), 10,85 (1 H, br. s.)



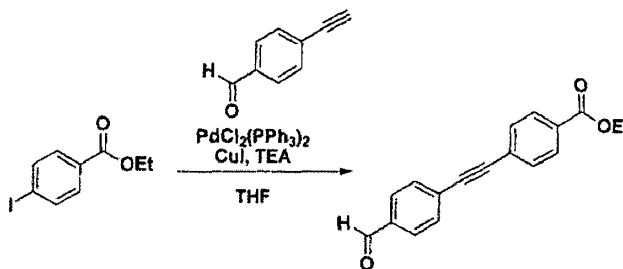
(6) A una suspensión en THF (1,0 mL) de N-hidroxi-N'-metil-2-[metil({4'-[3-(morfolin-4-il)propoxi]bifenil-4-il}carbonil)amino]propanodiamida (Compuesto 7, 24 mg) tal como se obtuvo en el Ejemplo 4-(5), se le añadió p-TsOH · H₂O (9,5 mg) y la mezcla se agitó durante 10 minutos a temperatura ambiente. El precipitado se recogió mediante filtración para obtener 4-metilbencenosulfonato de N-hidroxi-N'-metil-2-[metil({4'-[3-(morfolin-4-il)propoxi]bifenil-4-il}carbonil)amino]propanodiamida (Compuesto 7b, sólido de color blanco) (26 mg, 79%).

MS (ESI/APCI Dual): 485 (M + H)⁺, 483 (M-H)⁻

RMN H¹ (600 MHz, CD₃OD) δ ppm 2,18 - 2,29 (2H, m), 2,36 (3H, s), 2,83 (3H, br. s.), 3,12 (3H, br. s.), 3,17 - 3,40 (8H, m), 3,90 (2H, br. s.), 4,12 - 4,19 (2H, m), 7,04 (2H, d, J=8,7 Hz), 7,22 (2H, d, J=8,3 Hz), 7,54 - 7,77 (8H, m)

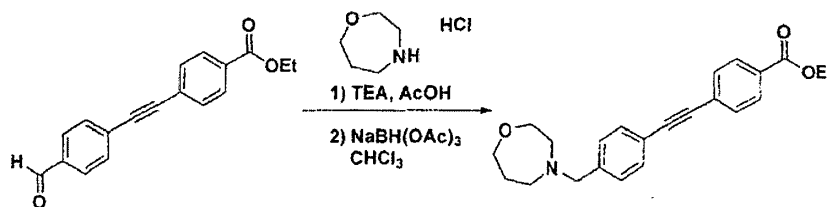
Ejemplo 5

N-hidroxi-N'-metil-2-[metil(4-[[4-(1,4-oxazepan-4-ilmetil)fenil]etinil]benzoil)amino]propanodiamida (Compuesto 168)



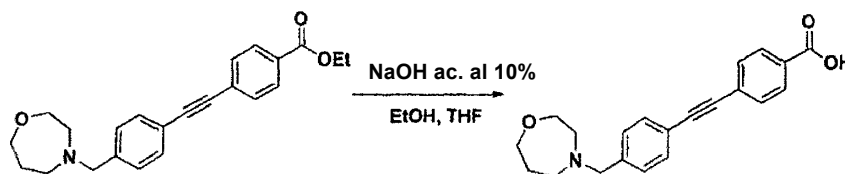
(1) Se añadieron 4-etinilbenzaldehído (10 g) obtenido por medio del mismo método que el método de síntesis descrito en la bibliografía (Tetrahedron Letters, 2007, vol. 48(33), pág. 5817-5820), PdCl₂(PPh₃)₂ (3,4 g), CuI (1,5 g) y trietilamina (32 mL) a una solución en THF (0,25 L) de 4-yodobenzoato de etilo (20 g). La mezcla se agitó durante 3 horas a temperatura ambiente y la mezcla de reacción se concentró. El residuo resultante se purificó mediante cromatografía en gel sílice de tipo OH (elución en gradiente con hexano/cloroformo = 80/20 → 0/100) para obtener 4-[(4-formilfenil)etinil]benzoato de etilo (sólido de color amarillo) (16 g, 69%).

RMN H¹ (600 MHz, CLOROFORMO-d) δ ppm 1,41 (3 H, t, J=7,3 Hz), 4,40 (2 H, q, J=7,3 Hz), 7,62 (2 H, d, J=8,7 Hz), 7,70 (2 H, d, J=7,8 Hz), 7,89 (2 H, d, J=7,8 Hz), 8,05 (2 H, d, J=8,7 Hz), 10,04 (1 H, s)



(2) Se añadieron hidrocloreto de 1,4-oxazepano (1,6 g) y ácido acético (0,90 mL) a una solución en cloroformo (20 mL) de 4-[(4-formilfenil)etinil]benzoato de etilo (2,1 g) tal como se obtuvo en el Ejemplo 5-(1), y la mezcla se agitó durante 3,5 horas a temperatura ambiente, y a continuación durante 2 horas a 60°C. A continuación, se añadió triacetoxiborohidruro de sodio (2,7 g) y la mezcla se agitó durante 16 horas a temperatura ambiente. Se añadió una solución acuosa saturada de hidrogenocarbonato de sodio a la mezcla de reacción, y la mezcla se extrajo con cloroformo. La capa orgánica se lavó con salmuera y se secó sobre sulfato de sodio anhidro. A continuación, el desecante se filtró y el disolvente se eliminó mediante destilación a presión reducida. El residuo resultante se purificó mediante cromatografía en gel sílice de tipo OH (elución en gradiente con cloroformo/metanol = 100/0 → 93/7) para obtener 4-[[4-(1,4-oxazepan-4-ilmetil)fenil]etinil]benzoato de etilo (sólido de color amarillo) (1,5 g, 52%). MS (ESI): 364 (M + H)⁺

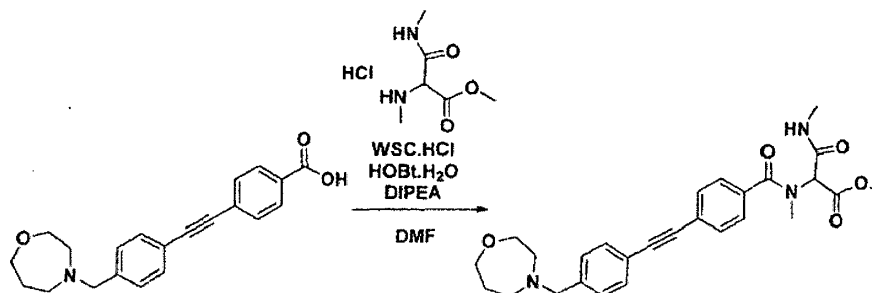
RMN H^1 (600 MHz, CLOROFORMO-d) δ ppm 1,41 (3 H, t, $J=6,9$ Hz), 1,85 - 1,94 (2 H, m), 2,64 - 2,75 (4 H, m), 3,67 (2 H, s), 3,70 - 3,75 (2 H, m), 3,80 - 3,86 (2 H, m), 4,39 (2 H, q, $J=6,9$ Hz), 7,36 (2 H, d, $J=7,8$ Hz), 7,45 - 7,61 (4 H, m), 7,99 - 8,05 (2 H, m)



(3) Se añadió una solución acuosa al 10% (6,6 mL) de hidróxido de sodio a una solución, en THF (15 mL), etanol (15 mL) y agua (10 mL), de 4-([4-(1,4-oxazepan-4-ylmethyl)fenil]etinitil}benzoato de etilo (1,5 g) tal como se obtuvo en el Ejemplo 5-(2). La mezcla se agitó durante 3 horas a temperatura ambiente, y a continuación la mezcla de reacción se neutralizó con ácido acético (5,0 mL). La mezcla de reacción se concentró y se añadió agua. El sólido precipitado se separó mediante filtración y se secó para obtener ácido 4-([4-(1,4-oxazepan-4-ylmethyl)fenil]etinitil}benzoico (sólido de color blanco) (0,92 g, 67%).

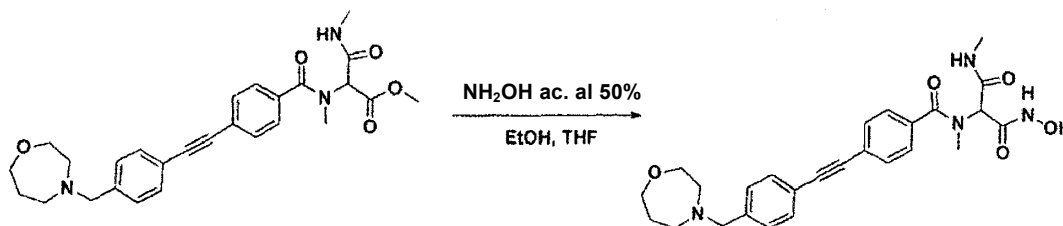
MS (ESI): 336 ($M + H$)⁺, 334 ($M + H$)⁻

RMN H^1 (600 MHz, DMSO-d₆) δ ppm 1,77 - 1,84 (2 H, m), 2,58 - 2,67 (4 H, m), 3,58 - 3,73 (6 H, m), 7,40 (2 H, d, $J=8,3$ Hz), 7,54 (2 H, d, $J=8,3$ Hz), 7,63 (2 H, d, $J=8,3$ Hz), 7,95 (2 H, d, $J=8,3$ Hz)



(4) Se realizó la misma reacción que en el Ejemplo 4-(4) utilizando ácido 4-([4-(1,4-oxazepan-4-ylmethyl)fenil]etinitil}benzoico (0,25 g) tal como se obtuvo en el Ejemplo 5-(3) e hidrocloreto de N,N²,O-trimetil-3-oxoserinamida (Intermedio 5-2, 0,18 g), para obtener 4-([4-(4-([1-metoxi-3-(metilamino)-1,3-dioxopropan-2-il](metil)carbamoil}fenil]etinitil}bencil)-1,4-oxazepano (sólido de color blanco) (0,11 g, 30%). MS (ESI): 478 ($M + H$)⁺, 476 ($M + H$)⁻

RMN H^1 (600 MHz, CLOROFORMO-d) δ ppm 1,85 - 1,97 (2 H, m), 2,64 - 2,77 (4 H, m), 2,90 (3 H, d, $J=4,6$ Hz), 3,12 - 3,18 (3 H, m), 3,66 - 3,78 (4 H, m), 3,80 - 3,87 (5 H, m), 5,46 (1 H, s), 7,12 - 7,22 (1 H, m), 7,36 (2 H, d, $J=6,9$ Hz), 7,41 - 7,67 (6 H, m)



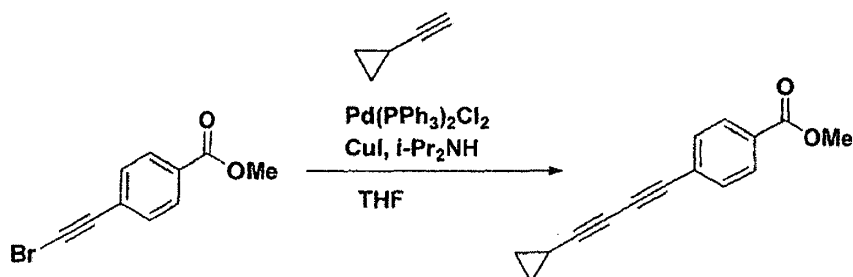
(5) Se realizó el mismo procedimiento que en el Ejemplo 4-(5) utilizando 4-([4-(4-([1-metoxi-3-(metilamino)-1,3-dioxopropan-2-il](metil)carbamoil}fenil]etinitil}bencil)-1,4-oxazepano (0,11 g) tal como se obtuvo en el Ejemplo 5-(4), para obtener N-hidroxi-N'-metil-2-[metil](4-([4-(1,4-oxazepan-4-ylmethyl)fenil]etinitil}benzoil)amino]propanodiamida (Compuesto 168, sólido de color blanco) (40 mg, 37%).

MS (ESI): 479 ($M + H$)⁺, 477 ($M-H$)⁻

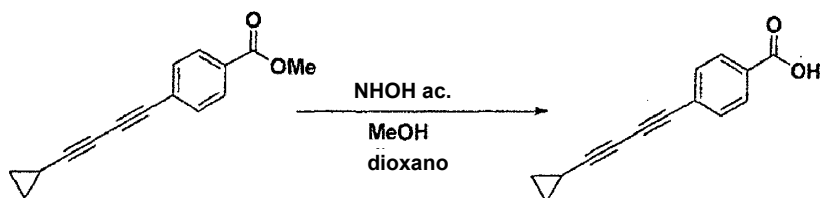
RMN H^1 (600 MHz, CLOROFORMO-d) δ ppm 1,90 - 1,99 (2 H, m), 2,65 - 2,81 (4 H, m), 2,90 (3 H, d, $J=5,0$ Hz), 3,01 (3 H, s), 3,68 - 3,78 (4 H, m), 3,81 - 3,86 (2 H, m), 5,58 (1 H, br. s.), 7,38 (2 H, d, $J=7,3$ Hz), 7,50 (2 H, d, $J=7,8$ Hz), 7,53 - 7,63 (4 H, m)

Ejemplo 6

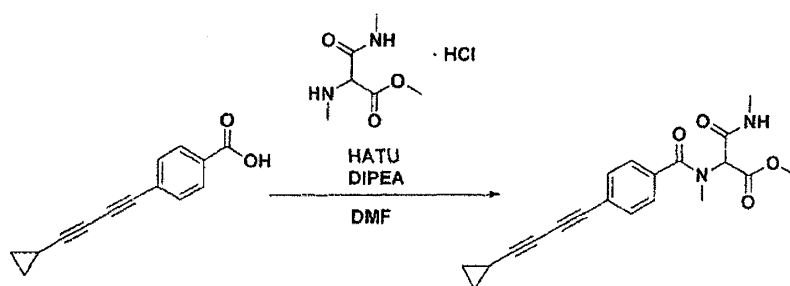
2-([4-(4-(4-Ciclopropilbuta-1,3-diin-1-il)fenil]carbonil}(metil)amino)-N-hidroxi-N'-metilpropanodiamida (Compuesto 507)



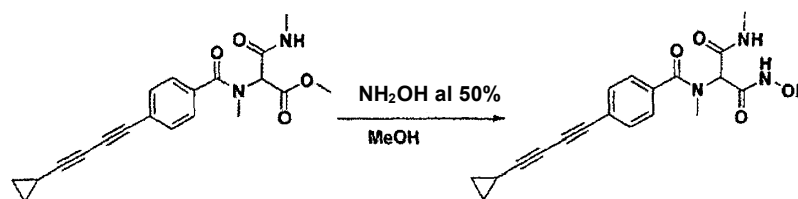
(1) A una solución en THF (6,5 mL) de éster metílico del ácido 4-(bromoetnil)benzoico (0,65 g) tal como se obtuvo por medio del método descrito en la patente (WO2008/154642), se le añadieron $\text{PdCl}_2(\text{PPh}_3)_2$ (95 mg), CuI (52 mg), diisopropilamina (1,5 mL) y etinilciclopropano (0,30 mL) en una atmósfera de nitrógeno enfriando con agua, seguido de agitación de la mezcla durante 1,5 horas. Se añadieron acetato de etilo y agua, y la mezcla se ajustó a pH 5 con 6 moles/L de ácido clorhídrico para aislar la capa orgánica. El extracto se secó sobre sulfato de magnesio anhidro, y a continuación el desecante se filtró. El disolvente se eliminó mediante destilación a presión reducida, y el residuo resultante se purificó mediante cromatografía en columna de gel de sílice de tipo OH (elución en gradiente con hexano/acetato de etilo = 95/5 $\rightarrow$ 92/8). Se añadió hexano al sólido resultante, que se filtró para obtener el éster metílico de ácido 4-(4-ciclopropilbuta-1,3-diin-1-il)benzoico (sólido de color pardo claro) (0,31 g, 51%). RMN ^1H (400 MHz, CLOROFORMO-d) δ ppm 0,82 - 0,95 (4 H, m), 1,37 - 1,47 (1 H, m), 3,91 (3 H, s), 7,51 (2 H, d, J=8,2 Hz), 7,96 (2 H, d, J=8,2 Hz)



(2) Se añadieron metanol (3,0 mL), 1,4-dioxano (3,0 mL) y una solución acuosa al 20% (1,5 mL) de hidróxido de sodio a éster metílico de ácido 4-(4-ciclopropilbuta-1,3-diin-1-il)benzoico (0,31 g) obtenido en el Ejemplo 6-(1), después de lo cual la mezcla se agitó durante 2,5 horas a temperatura ambiente. Se añadieron acetato de etilo y agua, y la mezcla se ajustó a pH 3 con 6 moles/L de ácido clorhídrico para aislar la capa orgánica. El extracto se secó sobre sulfato de magnesio anhidro, y a continuación el desecante se filtró. El disolvente se eliminó mediante destilación a presión reducida para obtener ácido 4-(4-ciclopropilbuta-1,3-diin-1-il)benzoico (sólido de color pardo oscuro) (0,28 g, 94%). RMN ^1H (400 MHz, DMSO- d_6) δ ppm 0,70 - 1,05 (4 H, m), 1,50 - 1,65 (1 H, m), 7,63 (2 H, d, J=8,3 Hz), 7,92 (2 H, d, J=8,3 Hz), 13,21 (1 H, br. s.)



(3) Se añadieron HATU (1,1 g) y DIPEA (1,0 mL) a una solución en DMF (4,0 mL) de ácido 4-(4-ciclopropilbuta-1,3-diin-1-il)benzoico (0,42 g) tal como se obtuvo en el Ejemplo 6-(2), después de lo cual la mezcla se agitó durante 2,5 horas a temperatura ambiente. A continuación, Se añadió hidrocloreto de N,N',O-trimetil-3-oxoserinamida (Intermedio 5-2, 0,59 g) y la mezcla se agitó durante 40 minutos a una temperatura de 70 a 80°C. La mezcla de reacción se enfrió a temperatura ambiente y se añadieron acetato de etilo y agua para aislar la capa orgánica. El extracto se lavó sucesivamente con agua y salmuera y se secó sobre sulfato de magnesio anhidro. El desecante se retiró mediante filtración y a continuación el disolvente se separó mediante destilación a presión reducida para obtener 1-(4-(4-ciclopropilbuta-1,3-diin-1-il)-4-[[1-metoxi-3-(metilamino)-1,3-dioxopropil-2-il](metil)carbamoil]benceno (aceite de color pardo) (0,81 g). RMN ^1H (400 MHz, CLOROFORMO-d) δ ppm 0,81 - 0,95 (4 H, m), 1,37 - 1,51 (1 H, m), 2,88 (3 H, d, J=4,8 Hz), 3,11 (3 H, s), 3,83 (3 H, s), 5,44 (1 H, s), 7,15 - 7,35 (1 H, m), 7,35 - 7,57 (4 H, m)

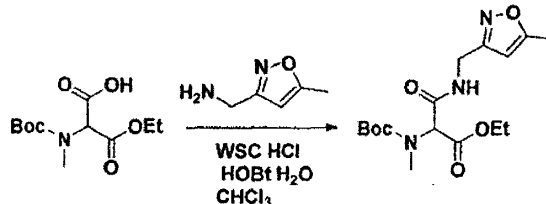


(4) A una solución metanólica (2,0 mL) de 1-(4-ciclopropilbuta-1,3-diin-1-il)-4-[[1-metoxi-3-(metilamino)-1,3-dioxoprapan-2-il](metil)carbamoil]benceno (0,81 g) obtenido en el Ejemplo 6-(3), se le añadió una solución acuosa al 50% (1,0 mL) de hidroxilamina enfriando con hielo. Después de agitar la mezcla durante 30 minutos enfriando con hielo, se agitó durante 2,5 horas enfriando con agua. Se añadió una solución acuosa al 50% (1,0 mL) de hidroxilamina, después de lo cual la mezcla se agitó durante 30 minutos enfriando con agua. Se añadieron acetato de etilo y agua a la mezcla de reacción, y la mezcla se ajustó a pH 5 con 6 moles/L de ácido clorhídrico, después de lo cual se aisló la capa orgánica. El extracto se lavó sucesivamente con agua y salmuera y se secó sobre sulfato de magnesio anhidro. A continuación, el desecante se filtró y el disolvente se eliminó mediante destilación a presión reducida. Se añadieron cloroformo e IPE al residuo resultante, y la mezcla se filtró. El sólido resultante se purificó mediante cromatografía en columna de gel sílice de tipo OH (cloroformo/metanol = 10/1) para obtener 2-([4-(4-ciclopropilbuta-1,3-diin-1-il)fenil]carbonyl)(metil)amino)-N-hidroxi-N'-metilpropanodiamida (Compuesto 507, sólido de color blanco) (0,16 g, rendimiento después de las 2 etapas: 20%). MS (ESI): 376 ($\text{M} + \text{Na}^+$), 352 ($\text{M}-\text{H}^-$)
 RMN ^1H (400 MHz, CD_3OD) δ ppm 0,73 - 0,80 (2 H, m), 0,87 - 0,95 (2 H, m), 1,41 - 1,50 (1 H, m), 2,80 (3 H, s), 3,04 (3 H, s), 7,30 - 7,57 (4 H, m)

Los compuestos 476, 484, 492, 493, 500, 509, 511 y 529 se sintetizaron por medio de los mismos métodos que en el Ejemplo 3 con el uso de los materiales correspondientes.

Ejemplo 7

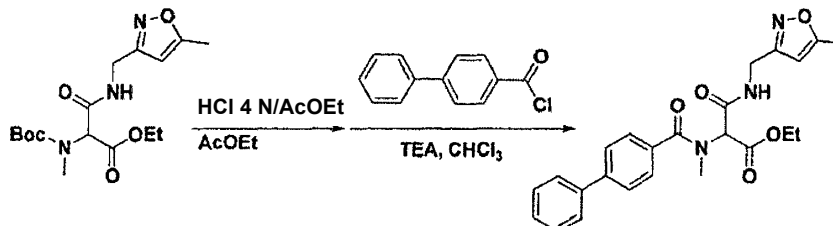
2-[(Bifenil-4-ilcarbonyl)(metil)amino]-N-hidroxi-N'-[(5-metil-1,2-oxazol-3-il)metil]propanodiamida (Compuesto 172)



(1) La N-(t-butoxicarbonil)-O-etil-N-metil-3-oxoserina (Intermedio 7-1, 2,3 g), 1-(5-metil-1,2-oxazol-3-il)metanamina (1,0 g), $\text{WSC} \cdot \text{HCl}$ (2,4 g), $\text{HOBT} \cdot \text{H}_2\text{O}$ (1,9 g) y cloroformo (24 mL) se agitaron durante la noche a temperatura ambiente. Se añadió una solución acuosa saturada de hidrogenocarbonato de sodio a la mezcla de reacción, y la mezcla se extrajo con cloroformo. El extracto se secó sobre sulfato de magnesio anhidro y el desecante se filtró. A continuación, el disolvente se eliminó mediante destilación a presión reducida, y el residuo resultante se purificó mediante cromatografía en columna de gel sílice de tipo OH (elución en gradiente con cloroformo/metanol = 98/2 $\rightarrow$ 92/8) para obtener 3-([N-(t-butoxicarbonil)-O-etil-N-metil-3-oxoseril]amino)metil-5-metil-1,2-oxazol (aceite de color amarillo pálido) (2,1 g, 67%).

MS (ESI): 378 ($\text{M} + \text{Na}^+$), 354 ($\text{M}-\text{H}^-$)

RMN ^1H (600 MHz, $\text{CLOROFORMO}-d$) δ ppm 1,24 - 1,34 (3 H, m), [1,38], 1,48 (9 H, br. s.), 2,39 (3 H, s), 2,96 - 3,06 (3 H, m), 4,21 - 4,30 (2 H, m), 4,44 - 4,57 (2 H, m), [4,63], 5,01 (1 H, br. s.), 6,00 (1 H, s), 7,57, [7,81] (1 H, br. s.)

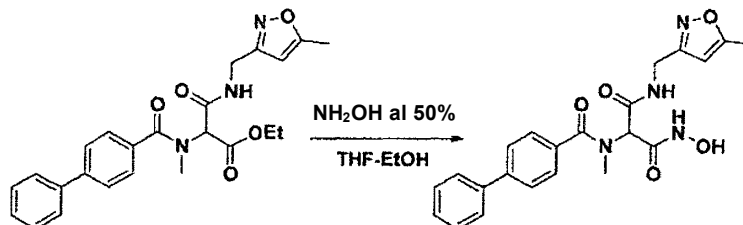


(2) Se añadió ácido clorhídrico-acetato de etilo de 4,0 moles/L (1,0 mL) a una solución en acetato de etilo (2,0 mL) de 3-([N-(t-butoxicarbonil)-O-etil-N-metil-3-oxoseril]amino)metil-5-metil-1,2-oxazol (0,30 g) obtenido en el Ejemplo 7-(1), y la mezcla se agitó durante la noche a temperatura ambiente. La mezcla de reacción se

concentró a presión reducida y se añadieron cloroformo (2,0 mL), TEA (0,27 g) y cloruro de 4-fenilbenzoilo (0,18 g) al residuo resultante enfriando con agua helada, después de lo cual la mezcla se agitó durante la noche a temperatura ambiente. La mezcla de reacción se purificó mediante cromatografía en columna de gel sílice de tipo OH (elución en gradiente con cloroformo/metanol = 98/2 → 96/4) para obtener 3-([N-(bifenil-4-ilcarbonil)-O-etil-N-metil-3-oxoseril]amino)metil-5-metil-1,2-oxazol (aceite incoloro) (0,15 g, 40%).

MS (ESI): 458 (M + Na)⁺, 434 (M-H)⁻

RMN H¹ (600 MHz, DMSO-d₆) δ ppm 1,22 - 1,30 (m, 3 H), 2,39 (3 H, s), 2,97 - 3,04 (3 H, m), 4,17 - 4,24 (2 H, m), 4,38 (2 H, d, J=5,0 Hz), [5,01], 5,64 (1 H, br. s), 6,10 - 6,18 (1 H, m); 7,36 - 7,82 (10 H, m)



(3) Utilizando 3-([N-(bifenil-4-ilcarbonil)-O-etil-N-metil-3-oxoseril]amino)metil-5-metil-1,2-oxazol (0,15 g) tal como se obtuvo en el Ejemplo 7-(2), se realizó el mismo procedimiento que en el Ejemplo 4-(5) para obtener 2-[(bifenil-4-ilcarbonil)(metil)amino]-N-hidroxi-N'-[(5-metil-1,2-oxazol-3-il)metil]propanodiamida (Compuesto 172, sólido de color blanco) (63 mg, 45%).

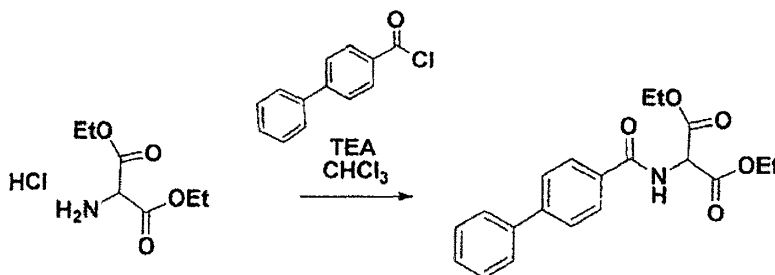
MS (ESI): 445 (M + Na)⁺, 421 (M-H)⁻

RMN H¹ (600 MHz, DMSO-d₆) δ ppm 2,38 (3 H, s), 3,00 (3 H, s), 4,35 (2 H, br. s.) [4,75], 5,45 (1 H, br. s.), 6,19 (1 H, br. s.), 7,36 - 7,61 (5 H, m), 7,67 - 7,80 (4 H, m), 8,85 (1 H, br. s.), 9,10 (1 H, br. s.), 10,93 (1 H, br. s.)

Los compuestos 116, 118 a 126, 128 a 147, 149 a 152, 155 a 158, 170 a 173, 175, 177 y 178 se sintetizaron por medio de los mismos métodos que en el Ejemplo 7 con el uso de los materiales correspondientes.

Ejemplo 8

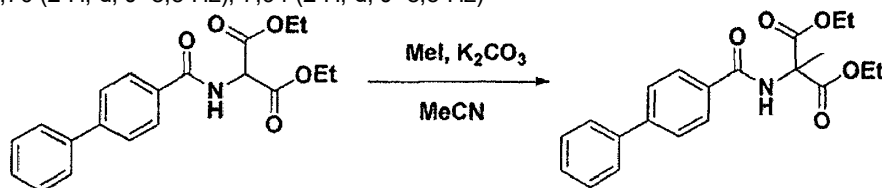
2-[(Bifenil-4-ilcarbonil)amino]-N-hidroxi-N',2-dimetilpropanodiamida (Compuesto 164)



(1) Se añadió poco a poco cloruro de 4-fenilbenzoilo (4,3 g) a una solución en cloroformo (80 mL) de hidrocloreto de aminopropanodioato de dietilo (4,3 g) y TEA (8,4 mL) enfriando con hielo, y la mezcla se agitó durante 3 horas a la misma temperatura. Se añadió una solución acuosa saturada de hidrogenocarbonato de sodio a la mezcla de reacción, y la mezcla se extrajo con cloroformo. El extracto se secó sobre sulfato de magnesio anhidro y el desecante se filtró. A continuación, el disolvente se eliminó mediante destilación a presión reducida y el residuo resultante se purificó mediante cromatografía en columna de gel sílice de tipo OH (cloroformo/metanol = 20/1) para obtener [(bifenil-4-ilcarbonil)amino]propanodioato de dietilo (sólido de color blanco) (6,7 g, 95%).

MS (ESI): 356 (M + H)⁺, 378 (M + Na)⁺

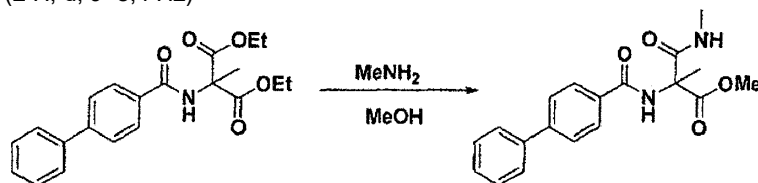
RMN H¹ (600 MHz, CLOROFORMO-d) δ ppm 1,35 (6 H, t, J=7,2 Hz), 4,28 - 4,39 (4 H, m), 5,38 (1 H, d, J=6,6 Hz), 7,16 (1 H, d, J=6,6 Hz), 7,41 (1 H, tt, J=7,5, 1,3 Hz), 7,48 (2 H, t, J=7,5 Hz), 7,63 (2 H, dd, J=7,5, 1,3 Hz), 7,70 (2 H, d, J=8,5 Hz), 7,94 (2 H, d, J=8,5 Hz)



(2) Se añadió yoduro de metilo (0,18 g) a una suspensión en acetonitrilo (5,0 mL) de ((bifenil-4-ilcarbonil)amino)propanodioato de dietilo (0,36 g) tal como se obtuvo en el Ejemplo 8-(1) y carbonato de potasio (0,20 g). La mezcla se agitó durante 14 horas a temperatura ambiente en condiciones cerradas. Se añadió agua a la mezcla de reacción y la mezcla se extrajo con cloroformo. El extracto se secó sobre sulfato de magnesio anhidro y el desecante se filtró. A continuación, el disolvente se eliminó mediante destilación a presión reducida, y el residuo resultante se purificó mediante cromatografía en columna de gel sílice de tipo OH (gradiente de elución con hexano/acetato de etilo = 80/20 → 50/50) para obtener [(bifenil-4-ilcarbonil)amino](metil)propanodioato de dietilo (sólido de color blanco) (0,24 g, 66%).

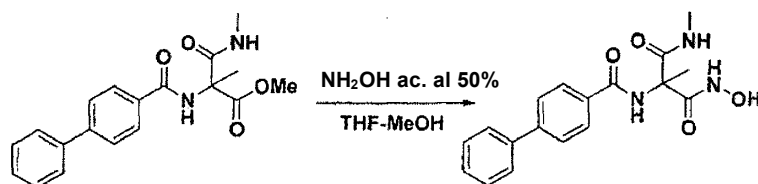
MS (ESI): 370 (M + H)⁺

RMN ¹H (600 MHz, CLOROFORMO-d) δ ppm 1,27 (6 H, t, J=7,1 Hz), 1,88 (3 H, s), 4,24 - 4,33 (4 H, m), 7,38 (1 H, tt, J=7,7, 1,2 Hz), 7,46 (2 H, t, J=7,7 Hz), 7,58 (1 H, br. s), 7,61 (2 H, dd, J=7,7, 1,2 Hz), 7,67 (2 H, d, J=8,4 Hz), 7,89 (2 H, d, J=8,4 Hz)



(3) Se añadió una solución de metilamina-metanol al 40% (61 mg) a una solución metanólica (3,0 mL) de [(bifenil-4-ilcarbonil)amino](metil)propanodioato de dietilo (0,24 g) tal como se obtuvo en el Ejemplo 8-(2), y la mezcla se agitó durante la noche a temperatura ambiente en condiciones cerradas. La mezcla de reacción se concentró a presión reducida y el residuo resultante se purificó mediante cromatografía en columna sobre gel de sílice (elución en gradiente con hexano/acetato de etilo = 50/50 → 30/70) para obtener 4-[[1-metoxi-2-metil-3-(metilamino)-1,3-dioxopropan-2-il]carbamoil]bifenilo (sólido de color blanco) (70 mg, 31%). MS (ESI): 341 (M + Na)⁺, 375 (M + Cl)⁻

RMN ¹H (600 MHz, CLOROFORMO-d) δ ppm 1,92 (3 H, s), 2,89 - 2,92 (3 H, m), 3,79 (3 H, s), 6,34 - 6,39 (1 H, m), 7,37 - 7,41 (1 H, m), 7,45 - 7,49 (2 H, m), 7,60 - 7,64 (2 H, m), 7,66 - 7,70 (2 H, m), 7,89 (1 H, br. s), 7,91 - 7,94 (2 H, m)



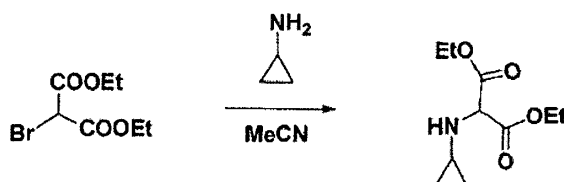
(4) Utilizando 4-[[1-metoxi-2-metil-3-(metilamino)-1,3-dioxopropan-2-il]carbamoil]bifenilo (70 mg) tal como se obtuvo en el Ejemplo 8-(3), se realizó el mismo procedimiento que en el Ejemplo 4-(5) para obtener 2-[(bifenil-4-ilcarbonil)amino]-N-hidroxi-N',2-dimetilpropanodiamida (Compuesto 164, sólido de color blanco) (10 mg, 15%).

MS (ESI): 364 (M + Na)⁺ 340 (M-H)⁻

RMN ¹H (600 MHz, DMSO-d₆) δ ppm 1,66 (3 H, s), 2,63 (3 H, d, J=4,6 Hz), 7,40 - 7,44 (1 H, m), 7,48 - 7,54 (2 H, m), 7,75 (2 H, d, J=8,7 Hz), 7,80 (2 H, d, J=8,3 Hz), 7,96 (2 H, d, J=8,3 Hz), 8,16 (1 H, br. s.), 8,90 (1 H, br. s.), 10,89 (1 H, br. s.)

Ejemplo 9

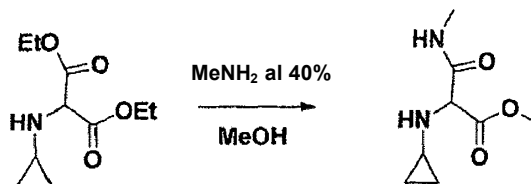
2-[(Bifenil-4-ilcarbonil)(ciclopropil)amino]-N-hidroxi-N'-metilpropanodiamida (Compuesto 127)



(1) Se añadió ciclopropilamina (0,30 mL) a una solución en acetonitrilo (10 mL) de bromopropanodioato de dietilo (1,0 g) y la mezcla se agitó durante 16 horas a temperatura ambiente. El sólido precipitado se retiró mediante filtración y el producto filtrado se concentró a presión reducida. A continuación, el residuo resultante se purificó mediante cromatografía en columna de gel sílice de tipo OH (elución en gradiente con hexano/acetato de etilo = 90/10 → 70/30) para obtener (ciclopropilamino)propanodioato de dietilo (aceite incoloro) (0,57 g, 63%).

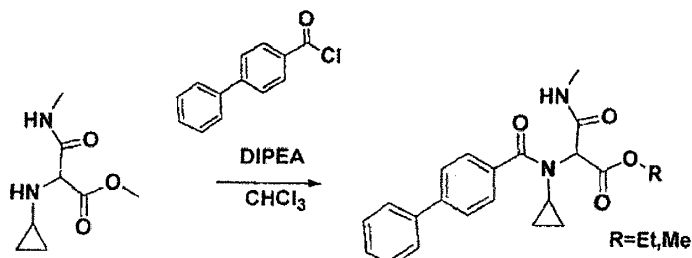
MS (ESI): 216 (M + H)⁺, 214 (M + H)⁻

RMN H¹ (600 MHz, CLOROFORMO-d) δ ppm 0,37 - 0,52 (4 H, m), 1,22 - 1,34 (6 H, m), 2,15 - 2,22 (1 H, m), 4,17 - 4,28 (4 H, m), 4,82 (1 H, s)



(2) Se añadió una solución de metilamina-metanol al 40% (86 µL) a una solución metanólica (2,0 mL) de (ciclopropilamino)propanodioato de dietilo (0,20 g) tal como se obtuvo en el Ejemplo 9-(1), y la mezcla se agitó durante 5 días a temperatura ambiente, después de lo cual la mezcla de reacción se concentró. El residuo resultante se purificó dos veces mediante cromatografía en columna de gel sílice de tipo OH (elución en gradiente con cloroformo/metanol = 100/0 → 95/5) para obtener N²-ciclopropil-N,O-dimetil-3-oxoseramida (aceite incoloro) (58 mg, 31%). MS (ESI): 201 (M + H)⁺

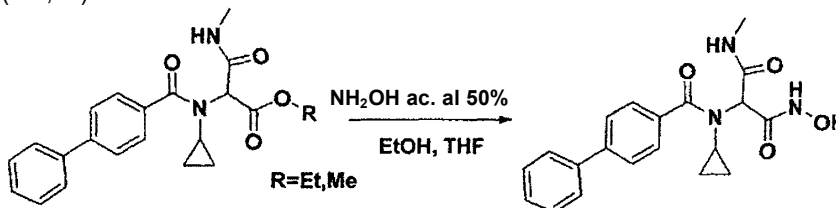
RMN H¹ (600 MHz, CLOROFORMO-d) δ ppm 0,29 - 0,34 (1 H, m), 0,42 - 0,53 (3 H, m), 2,14 - 2,20 (1 H, m), 2,80 - 2,83 (3 H, m), 3,83 (3 H, s), 4,00 (1 H, s), 6,94 (1 H, br. s.)



(3) Enfriando con hielo, se añadieron DIPEA (0,11 mL) y cloruro de 4-fenilbenzoilo (78 mg) a una solución en cloroformo (0,70 mL) de N²-ciclopropil-N,O-dimetil-3-oxoseramida (70 mg) tal como se obtuvo en el Ejemplo 9-(2). La mezcla se agitó durante 15 horas a temperatura ambiente y durante 4,5 horas enfriando con hielo, después de lo cual la mezcla de reacción se concentró. El residuo resultante se purificó dos veces mediante cromatografía en columna de gel sílice de tipo OH (elución en gradiente con cloroformo/metanol = 100/0 → 95/5) para obtener una mezcla de 4-{ciclopropil[1-etoxi-3-(metilamino)-1,3-dioxopropan-2-il]carbamoil}bifenilo y 4-{ciclopropil[11-metoxi-3-(metilamino)-1,3-dioxopropan-2-il]carbamoil}bifenilo (aceite de color amarillo) (34 mg, 26 %).

MS (ESI): 403 (M + Na)⁺, 379 (M-H)⁻, 389 ((M + Na)⁺, 365 (M-H)⁻

RMN H¹ (600 MHz, CLOROFORMO-d) δ ppm 0,41 - 0,70 (4 H, m), 1,24 - 1,36 (3 H, m), 2,13 - 2,21 (1 H, m), [2,80], 2,89(3 H, d, J=5,0 Hz), [3,81, [3,82]] (3 H, s), 4,21 - 4,33 (2 H, m), 4,61, [4,65] (1 H, s), 7,35 - 7,49 (3 H, m), 7,58 - 7,95 (7 H, m)



(4) Utilizando la mezcla (34 mg) de 4-{ciclopropil[1-etoxi-3-(metilamino)-1,3-dioxopropan-2-il]carbamoil}bifenilo y 4-{ciclopropil[11-metoxi-3-(metilamino)-1,3-dioxopropan-2-il]carbamoil}bifenilo obtenido en el Ejemplo 9-(3), se realizó el mismo procedimiento que en el Ejemplo 4-(5) para obtener 2-[(bifenil-4-ilcarbonyl)(ciclopropil)amino]-N-hidroxi-N'-metilpropanodiamida (Compuesto 127, sólido de color blanco) (3,2 mg, 10%).

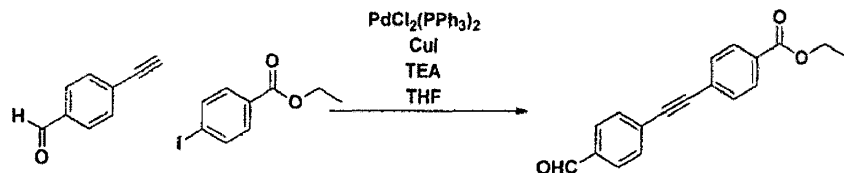
MS (ESI): 390 (M + Na)⁺, 366 (M-H)⁻

RMN H¹ (600 MHz, CLOROFORMO-d) δ ppm 0,44 - 0,69 (4 H, m), 2,88 (3 H, d, J=4,6 Hz), 3,07 - 3,13 (1 H, m), 5,18 (1 H, s), 7,02 - 7,19 (1 H, m), 7,36 - 7,42 (1 H, m), 7,44 - 7,50 (2 H, m), 7,60 - 7,70 (4 H, m), 7,76 (2 H, d, J=8,3 Hz), 10,92 (1 H, br. s.)

Los compuestos 154 y 198 se sintetizaron por medio de los mismos métodos que en el Ejemplo 9 con el uso de los materiales correspondientes.

Ejemplo 10

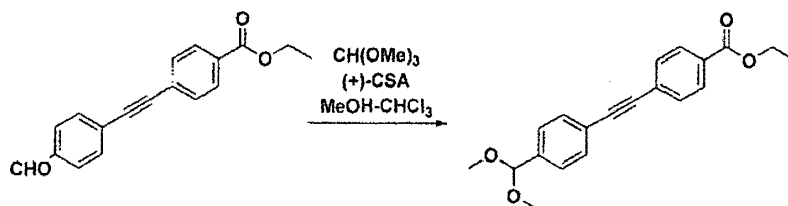
2-[[[4-({4-[(ciclopropilamino)metil]fenil}etnil)fenil]carbonil](metil)amino]-n-hidroxi-n'-metilpropanodiamida (Compuesto 301)



(1) Se añadió TEA (46 mL) a una suspensión en THF (0,40 L) de 4-yodobenzoato de etilo (30 g), 4-etinilbenzaldehído (14 g) obtenido por medio del método de síntesis descrito en la bibliografía (Tetrahedron Letters, 2007, vol. 48(33), pág. 5817-5820), $\text{PdCl}_2(\text{PPh}_3)_2$ (3,9 g) y CuI (2,1 g), y la mezcla se agitó durante 4 horas a 45°C. Después de dejar enfriar la mezcla de reacción, se añadió agua y la mezcla se extrajo con acetato de etilo. La capa orgánica se lavó con salmuera y se secó sobre sulfato de sodio anhidro. El desecante se filtró y el disolvente se eliminó mediante destilación a presión reducida. Se añadió hexano/acetato de etilo (1:1 (v/v)) al residuo resultante, la mezcla se agitó, y a continuación el precipitado se filtró y se secó. El producto filtrado se concentró, y a continuación se realizó el mismo procedimiento. Como resultado, se obtuvo 4-[(4-formilfenil]etnil]benzoato de etilo (sólido de color amarillo) (27 g, 88%).

ME (ESI/APCI Dual): 279 (M + H)⁺

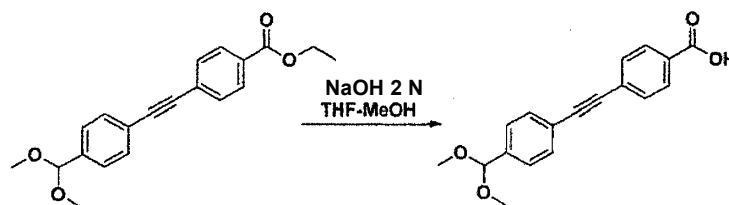
RMN ^1H (200 MHz, $\text{ClO}_2\text{FORMO-d}$) δ ppm 1,41 (3 H, t, J=7,3 Hz), 4,40 (2 H, q, J=7,3 Hz), 7,52 - 7,78 (4 H, m), 7,81 - 8,18 (4 H, m), 10,04 (1 H, s)



(2) Se añadió ortoformiato de trimetilo (51 g) y (+)-CSA (2,3 g) a una mezcla disolvente de metanol (0,40 L)-cloroformo (0,10 L) de 4-[(4-formilfenil]etnil]benzoato de etilo (27 g) tal como se obtuvo en el Ejemplo 10-(1), y la mezcla se agitó durante 3 horas a temperatura ambiente. Se añadió una solución acuosa saturada de hidrogenocarbonato de sodio a la mezcla de reacción, y la mezcla se extrajo con cloroformo. La capa orgánica se secó sobre sulfato de magnesio anhidro, y a continuación el desecante se filtró. A continuación, el disolvente se eliminó mediante destilación a presión reducida y el residuo resultante se purificó mediante cromatografía en gel sílice de tipo OH (elución en gradiente con hexano/acetato de etilo = 95/5 $\rightarrow$ 80/20) para obtener 4-[(4-(4 dimetoximetil)fenil]etnil]benzoato de etilo (sólido de color blanco) (21 g, 67%).

MS (ESI/APCI Dual): 325 (M + H)⁺

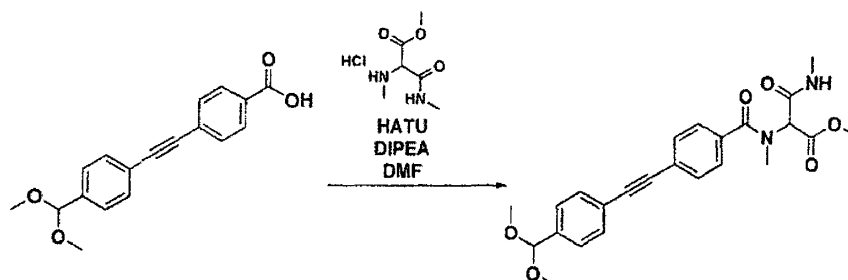
RMN ^1H (200 MHz, DMSO-d_6) δ ppm 1,33 (3 H, t, J=7,2 Hz), 3,26 (6 H, s), 4,33 (2 H, q, J=7,2 Hz), 5,43 (1 H, s), 7,36 - 7,78 (6 H, m), 7,91 - 8,07 (2 H, m)



(3) Se añadió una solución acuosa de hidróxido de sodio de 2,0 moles/L (0,10 L) a una solución en THF (0,25 L)-metanol (0,25 L) de 4-[(4-(dimetoximetil)fenil]etnil]benzoato de etilo (21 g) tal como se obtuvo en el Ejemplo 10-(2), y la mezcla se agitó durante 3 horas a temperatura ambiente. El disolvente se eliminó mediante destilación y a continuación se le añadieron agua y ácido acético al residuo para ajustarlo a pH 4. El precipitado se filtró y se secó. Se añadió hexano/acetato de etilo (3:1 (v/v)), y la mezcla se agitó durante un tiempo. El precipitado se separó mediante filtración y se secó para obtener ácido 4-[(4-(dimetoximetil)fenil]etnil]benzoico (sólido de color blanco) (15 g, 75%).

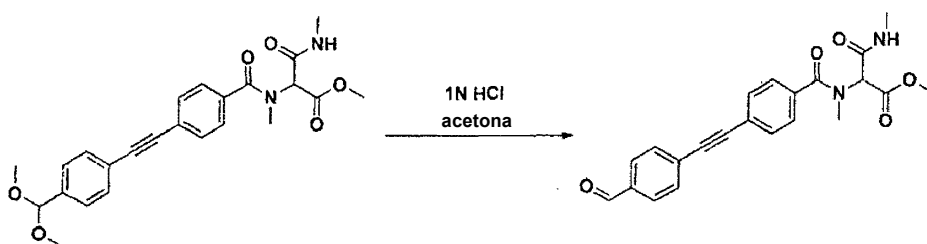
MS (ESI/APCI Dual): 295 (M-H)⁻

RMN ^1H (200 MHz, DMSO-d_6) δ ppm 3,26 (6 H, s), 5,43 (1 H, s), 7,36 - 7,67 (6 H, m), 7,85 - 8,00 (2 H, m)



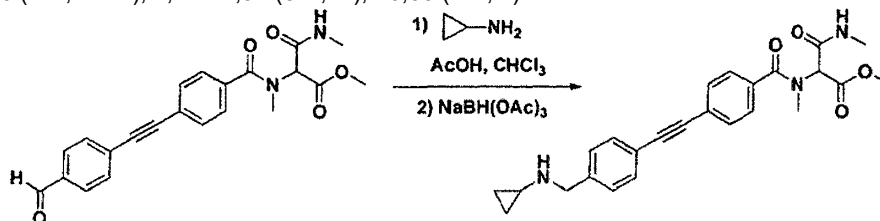
(4) Se añadieron DIPEA (8,8 mL) e hidrocloreto de N,N²,O-trimetil-3-oxoserinamida (Intermedio 5-2, 3,3 g) a una solución en DMF (50 mL) de ácido 4-[[4-(dimetoximetil)fenil]etnil]benzoico (5,0 g) tal como se obtuvo en el Ejemplo 10-(3) y HATU (9,6 g), y la mezcla se agitó durante 2 horas a 80°C. Se añadió una solución acuosa saturada de hidrogenocarbonato de sodio a la mezcla de reacción, y la mezcla se extrajo con acetato de etilo. La capa orgánica se lavó con salmuera y se secó sobre sulfato de magnesio anhidro. El desecante se filtró y el disolvente se eliminó mediante destilación a presión reducida. El residuo resultante se purificó mediante cromatografía en gel de sílice de tipo NH (gradiente de elución con hexano/acetato de etilo = 50/50 → 0/100) para obtener 1-(dimetoximetil)-4-[[4-[(1-metoxi-3-(metilamino)-1,3-dioxopropan-2-il](metil)carbamoil}fenil]etnil]benceno (aceite de color amarillo) (6,6 g, 89%).

MS (ESI/APCI Dual): 439 (M + H)⁺, 461 (M + Na)⁺, 437 (M-H)⁻
 RMN H¹ (200 MHz, DMSO-d₆) δ ppm 2,69 (3 H, d, J=4,4 Hz), 2,93 (3 H, s), 3,26 (6 H, s), 3,72 (3 H, s), 5,43 (1 H, s), 5,58 (1 H, s), 7,24 - 7,73 (8 H, m), 8,50 (1 H, br. d, J=4,4 Hz)



(5) Enfriando con hielo, se añadió una solución acuosa de ácido clorhídrico de 1,0 moles/L (4,0 mL) a una solución de acetona (50 mL) de 1-(dimetoximetil)-4-[[4-[(1-metoxi-3-(metilamino)-1,3-dioxopropan-2-il](metil)carbamoil}fenil]etnil]benceno (6,5 g) tal como se obtuvo en el Ejemplo 10-(4), y la mezcla se agitó durante 15 horas a temperatura ambiente. El disolvente se eliminó mediante destilación y a continuación se añadió hexano/AcOEt (20:1 (v/v)) al residuo, después de lo cual la mezcla se agitó por un tiempo. A continuación, el precipitado se filtró y se secó para obtener 1-formil-4-[[4-[(1-metoxi-3-(metilamino)-1,3-dioxopropan-2-il](metil)carbamoil}fenil]etnil]benceno (sólido de color blanco) (4,6 g, 79%).

MS (ESI/APCI Dual): 393 (M + H)⁺, 415 (M + Na)⁺, 391 (M-H)⁻
 RMN H¹ (200 MHz, CLOROFORMO-d) δ ppm 2,90 (3 H, d, J=4,8 Hz), 3,15 (3 H, s), 3,86 (3 H, s), 5,47 (1 H, br. s), 7,20 (1 H, br. s.), 7,44 - 7,97 (8 H, m), 10,03 (1 H, s)

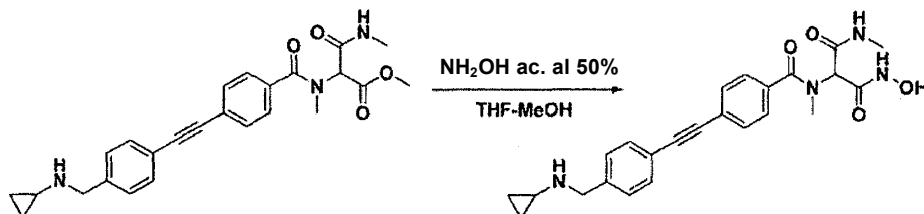


(6) Se añadieron ciclopropilamina (0,15 g) y ácido acético (0,16 g) a una solución en cloroformo (20 mL) de 1-formil-4-[[4-[(1-metoxi-3-(metilamino)-1,3-dioxopropan-2-il](metil)carbamoil}fenil]etnil]benceno (1,0 g) tal como se obtuvo en el Ejemplo 10-(5), y la mezcla se agitó durante 2,5 horas a temperatura ambiente. A continuación, se añadió triacetoxiborohidruro de sodio (0,89 g) y la mezcla se agitó durante 15 horas a temperatura ambiente. Se añadió una solución acuosa saturada de hidrogenocarbonato de sodio a la mezcla de reacción, y a continuación la mezcla se extrajo con cloroformo. La capa orgánica se lavó con salmuera y se secó sobre sulfato de sodio anhidro. A continuación, el desecante se filtró y el disolvente se eliminó mediante destilación a presión reducida. El residuo resultante se purificó mediante cromatografía en gel sílice de tipo OH (elución en gradiente con hexano/acetato de etilo = 34/66 → 1/100) para obtener 1-(ciclopropilamino)-4-[[4-[(1-metoxi-3-(metilamino)-1,3-dioxopropan-2-il](metil)carbamoil}fenil]etnil]benceno.

il](metil)carbamoil]fenil]etinil]benceno (espuma incolora) (0,84 g, 74%).

MS (ESI/APCI Dual): 434 (M + H)⁺, 456 (M + Na)⁺ 432 (M-H)⁻

RMN H¹ (200 MHz, CLOROFORMO-d) δ ppm 0,34 - 0,49 (4 H, m), 2,10 - 2,20 (1 H, m), 2,89 (3 H, d, J=4,8 Hz), 3,14 (3 H, s), 3,84 (3 H, s), 3,86 (2 H, s), 5,48 (1 H, s), 7,23 - 7,34 (3 H, m), 7,48 - 7,60 (6 H, m)



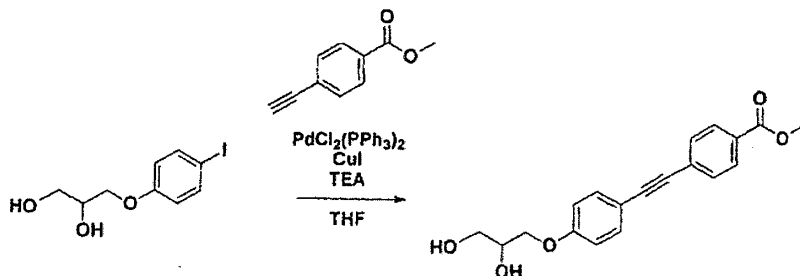
(7) Utilizando 1-[(ciclopropilamino)metil]-4-[[4-[[1-metoxi-3-(metilamino)-1,3-dioxopropan-2-il](metil)carbamoil]fenil]etinil]benceno (0,84 g) tal como se obtuvo en el Ejemplo 10-(6), se realizó el mismo procedimiento que en el Ejemplo 4-(5) para obtener 2-[[4-[[4-[(ciclopropilamino)metil]fenil]etinil]fenil]carbonil](metil)amino]-N-hidroxi-N'-metilpropanodiamida (Compuesto 301, sólido de color blanco) (0,56 g, 84%).

MS (ESI/APCI Dual): 435 (M + H)⁺, 457 (M + Na)⁺, 433 (M-H)⁻ RMN H¹ (600 MHz, CD₃OD) δ ppm 0,38 - 0,41 (2 H, m), 0,46 - 0,49 (2 H, m), 2,14 (1 H, tt, J=6,9, 3,6 Hz), 2,82 (3 H, br. s.), 3,08 (3 H, s), 3,83 (2 H, s), 7,38 - 7,39 (2 H, m), 7,42 - 7,64 (6 H, m)

Los compuestos 300, 302 a 305, 313 a 318, 321 a 323, 325 a 334, 336, 337, 353 a 356, 359 a 363, 365, 366, 368 a 374, 378, 383, 384, 386 a 388, 391 a 393, 482, 485, 486, 489, 490, 494, 495, 497, 505, 510, 512, 513, 515, 522, 525, 527, 530, 532, 533, 535, 537 a 540, 542, 543, 546, 551 y 552 se sintetizaron por medio de los mismos métodos que en el Ejemplo 10 con el uso de los materiales correspondientes.

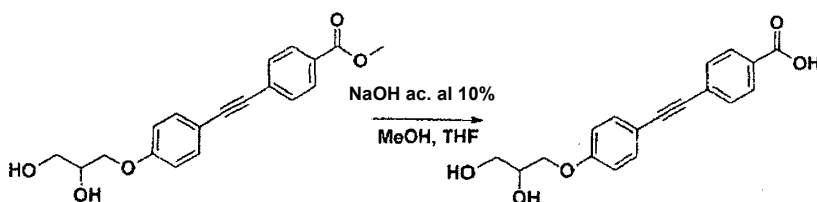
Ejemplo 11

2-[[4-[[4-(2,3-dihidroxipropoxi)fenil]etinil]fenil]carbonil](metil)amino]-N-hidroxi-N'-metilpropanodiamida (Compuesto 320)



(1) Se añadieron 4-etinilbenzoato de metilo (0,95 g) obtenido por medio del mismo método que el método de síntesis descrito en la bibliografía (Journal of the American Chemical Society, 2010, vol. 132(30), pág. 10391-10397), PdCl₂(PPh₃)₂ (0,21 g), CuI (0,11 g) y TEA (2,5 mL) a una solución en THF (35 mL) de 3-(4-yodofenoxi)propano-1,2-diol (1,8 g) obtenido por medio del mismo método que el Método de síntesis descrito en la bibliografía (Russian Journal of Organic Chemistry (Traducción de Zhurnal Organicheskoi Khimii), 2002, vol. 38(2), pág. 213-219), y la mezcla se agitó durante 2 horas a temperatura ambiente. La mezcla de reacción se concentró y se añadió acetato de etilo-cloroformo. El sólido precipitado se separó mediante filtración y se secó para obtener 4-[[4-(2,3-dihidroxipropoxi)fenil]etinil]benzoato de metilo (sólido de color naranja) (0,92 g, 47%).

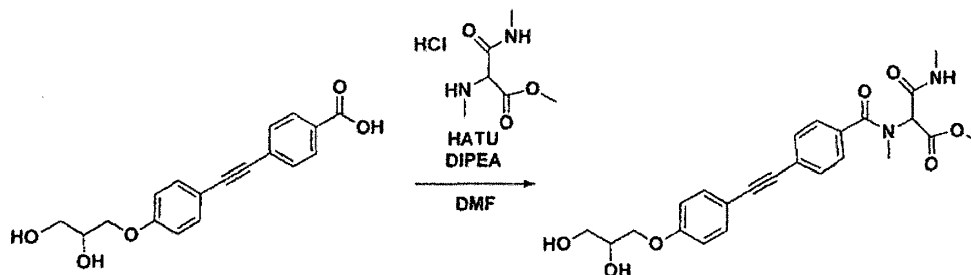
MS (ESI): 349 (M + Na)⁺, 361 (M + Cl)⁻ RMN H¹ (200 MHz, DMSO-d₆) δ ppm 3,45 (2 H, t, J=5,7 Hz), 3,73 - 4,14 (6 H, m), 4,62 - 4,74 (1 H, m), 4,98 (1 H, d, J=4,8 Hz), 7,01 (2 H, d, J=8,8 Hz), 7,44 - 7,72 (4 H, m), 7,98 (2 H, d, J=8,8 Hz)



(2) Se añadió una solución acuosa al 10% (5,5 mL) de hidróxido de sodio a una solución en THF (25 mL)-MeOH (15 mL) de 4-[[4-(2,3-dihidroxiopropoxi)fenil]etnil]benzoato de metilo (0,92 g) tal como se obtuvo en el Ejemplo 11-(1), y la mezcla se agitó durante 3,5 horas a temperatura ambiente. A continuación, se añadió ácido acético (1,2 mL) para la neutralización. La mezcla de reacción se concentró y se añadió agua. El sólido precipitado se separó mediante filtración y se secó para obtener ácido 4-[[4-(2,3-

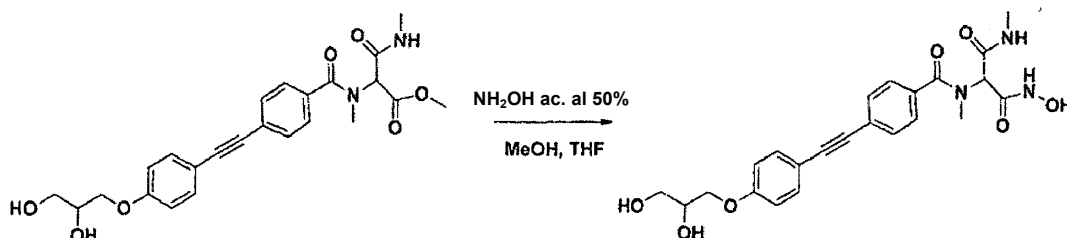
MS (ESI): 335 (M + Na)⁺, 311 (M-H)⁻

RMN H¹ (200 MHz, DMSO-d₆) δ ppm 3,42 - 3,53 (3 H, m), 3,65 - 4,17 (4 H, m), 6,80 - 7,98 (8 H, m)



(3) Se añadió hidrocloreuro de N,N²,O-trimetil-3-oxoserinamida (Intermedio 5-2, 0,13 g), HATU (0,17 g) y DIPEA (0,33 mL) a una solución en DMF (2,0 mL) de ácido 4-[[4-(2,3-dihidroxiopropoxi)fenil]etnil]benzoico (0,20 g) obtenido en el Ejemplo 11-(2), y la mezcla se agitó durante 1 hora a 80°C. Se añadió una solución acuosa saturada de hidrogenocarbonato de sodio a la mezcla de reacción, y la mezcla se extrajo con cloroformo. La capa orgánica se lavó con salmuera y se secó sobre sulfato de magnesio anhidro. El desecante se filtró y el disolvente se eliminó mediante destilación a presión reducida. El residuo resultante se purificó mediante cromatografía en columna de gel de sílice de tipo NH (elución en gradiente con acetato de etilo/metanol = 99/1 → 88/12) para obtener 1-(2,3-dihidroxiopropoxi)-4-[[4-[[1-metoxi-3-(metilamino)-1,3-

MS (ESI): 477 (M + Na)⁺, 453 (M-H)⁻ RMN H¹ (600 MHz, CLOROFORMO-d) δ ppm 2,86 - 2,93 (3 H, m), 3,15 (3 H, s), 3,83 (3 H, br. s.), 4,01 - 4,18 (5 H, m), 5,45 (1 H, s), 6,85 - 6,95 (2 H, m), 7,17 - 7,23 (1 H, m), 7,42 - 7,59 (6 H, m)



(4) Utilizando 1-(2,3-dihidroxiopropoxi)-4-[[4-[[1-metoxi-3-(metilamino)-1,3-dioxopropan-2-il](metil)carbamoi]fenil]etnil]benceno (23 mg) tal como se obtuvo en el Ejemplo 11-(3), se realizó el mismo procedimiento que en el Ejemplo 4-(5) para obtener 2-[[4-[[4-(2,3-dihidroxiopropoxi)fenil]etnil]fenil]carbonil](metil)amino]-N-hidroxi-N'-metilpropanodiamida (Compuesto 320, sólido de color blanco) (3,0 mg, 14%).

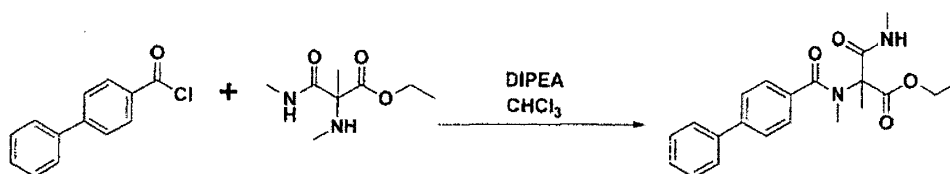
MS (ESI): 478 (M + Na)⁺, 454 (M-H)⁻

RMN H¹ (600 MHz, CD₃OD) δ ppm 2,82 (3 H, br. s.), 3,08 (3 H, s), 3,61 - 3,73 (2 H, m), 3,93 - 4,05 (2 H, m), 4,06 - 4,14 (1 H, m), 6,98 (2 H, d, J=9,2 Hz), 7,40 - 7,65 (6 H, m)

El compuesto 335 se sintetizó mediante los mismos métodos que en el Ejemplo 11 utilizando los materiales correspondientes.

Ejemplo 12

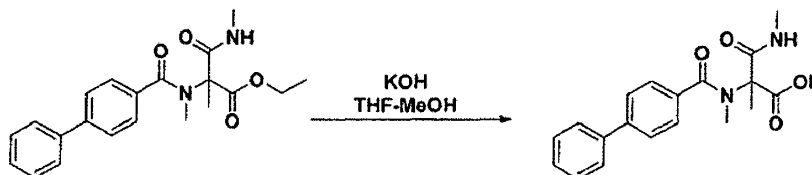
2-[[Bifenil-4-ilcarbonil](metil)amino]-N-hidroxi-N',2-dimetilpropanodiamida (Compuesto 324)



(1) Se añadieron DIPEA (1,0 mL) y cloruro de 4-fenilbenzoilo (0,50 g) en este orden a una solución en cloroformo (10 mL) de O-etil-N,N²,2-trimetil-3-oxoserinamida (Intermedio 9-1, 0,69 g), y la mezcla se agitó durante 5 horas a temperatura ambiente. Se añadió una solución acuosa saturada de hidrogenocarbonato de sodio a la mezcla de reacción, y la mezcla se extrajo con cloroformo. La capa orgánica se secó sobre sulfato de magnesio anhidro, después de lo cual se filtró el desecante y el disolvente se eliminó mediante destilación a presión reducida. El residuo resultante se purificó mediante cromatografía en gel sílice de tipo OH (elución en gradiente con hexano/acetato de etilo = 60/40 → 25/75) para obtener 4-[[1-etoxi-2-metil-3-(metilamino)-1,3-dioxopropan-2-il](metil)carbamoil]bifenilo (aceite incoloro) (0,79 g, 66%).

MS (ESI/APCI Dual): 391 (M + Na)⁺

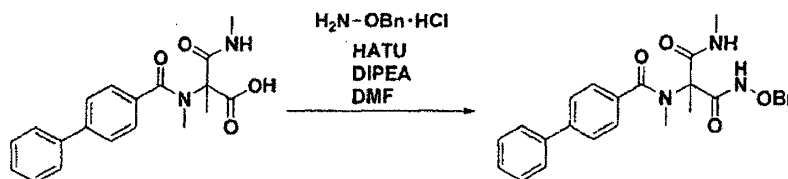
RMN H¹ (600 MHz, CLOROFORMO-d) δ ppm 1,28 (3 H, t, J=7,1 Hz), 1,78 (3 H, s), 2,90 (3 H, d, J=5,0 Hz), 3,19 (3 H, s), 4,13 - 4,32 (2 H, m), 7,33 - 7,50 (3 H, m), 7,52 - 7,70 (6 H, m), 8,14 - 8,24 (1 H, m)



(2) Se añadió una solución acuosa de hidróxido de potasio de 0,84 moles/L (3,0 mL) a una solución en etanol (3,0 mL)-THF (3,0 mL) de 4-[[1-etoxi-2-metil-3-(metilamino)-1,3-dioxopropan-2-il](metil)carbamoil]bifenilo (0,30 g) tal como se obtuvo en el Ejemplo 12-(1), y la mezcla se agitó durante 4,5 horas a temperatura ambiente. Enfriando con hielo, se le añadieron agua y una solución acuosa de hidrógeno sulfato de potasio 2,0 moles/L para ajustar la mezcla a pH 7, y a continuación se extrajo la mezcla con cloroformo. La capa orgánica se secó sobre sulfato de magnesio anhidro, y a continuación el desecante se filtró. El disolvente se eliminó mediante destilación a presión reducida para obtener 4-[[2-carboxi-1-(metilamino)-1-oxopropan-2-il](metil)carbamoil]bifenilo (sólido de color naranja) (0,29 g, 82%).

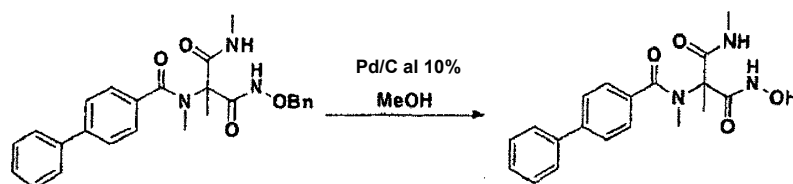
MS (ESI/APCI Dual): 363 (M + Na)⁺, 295 (M-CO₂-H)⁻

RMN H¹ (600 MHz, CLOROFORMO-d) δ ppm 1,85 (3 H, s), 2,89 (3 H, d, J=4,6 Hz), 3,34 (3 H, s), 6,68 (1 H, br. s.), 7,34 - 7,51 (3 H, m), 7,53 - 7,70 (6 H, m)



(3) Se añadieron DIPEA (0,30 mL), HATU (0,35 g) e hidrocloreto de O-bencilhidroxilamina (0,14 g) en este orden, enfriando con hielo, a una solución en DMF (5,0 mL) de 4-[[2-carboxi-1-(metilamino)-1-oxopropan-2-il](metil)carbamoil]bifenilo (0,23 g) tal como se obtuvo en el Ejemplo 12-(2), y la mezcla se agitó durante 1 hora enfriando con hielo y durante 3 horas a temperatura ambiente. Se añadió una solución acuosa saturada de hidrogenocarbonato de sodio a la mezcla de reacción, y la mezcla se extrajo con acetato de etilo. La capa orgánica se secó sobre sulfato de magnesio anhidro, después de lo cual se filtró el desecante y el disolvente se eliminó mediante destilación a presión reducida. El residuo resultante se purificó mediante cromatografía en gel sílice de tipo OH (elución en gradiente con hexano/acetato de etilo = 70/30 → 0/100) y (elución en gradiente con cloroformo/metanol = 98/2 → 95/5) para obtener N-(benciloxi)-2-[(bifenil-4-ilcarbonyl)(metil)amino]-N',2-dimetilpropanodiamida (aceite de color pardo claro) (0,22 g, 75%). MS (ESI/APCI Dual): 468 (M + Na)⁺, 444 (M-H)⁻

RMN H¹ (600 MHz, CLOROFORMO-d) δ ppm 1,78 (3 H, s), 2,84 (3 H, d, J=4,6 Hz), 3,21 (3 H, s), [4,84], 4,94 (2 H, s), 7,14 - 7,23 (1 H, m), 7,28 - 7,54 (10 H, m), 7,57 - 7,66 (4 H, m), 10,14 (1 H, s)



(4) Se añadió Pd-C al 10% (36 mg) a una solución metanólica (3,0 mL) de N-(benciloxy)-2-[(bifenil-4-ilcarbonil)(metil)amino]-N',2-dimetilpropanodiamida (0,10 g) tal como se obtuvo en el Ejemplo 12-(3), y la mezcla se agitó en una atmósfera de hidrógeno durante 4 horas a temperatura ambiente. La mezcla de reacción se filtró a través de Celite y el disolvente se eliminó por destilación. El residuo se purificó mediante cromatografía preparativa de gel de sílice en capa fina (cloroformo/metanol = 14/1) para obtener 2-[(bifenil-4-ilcarbonil)(metil)amino]-N-hidroxi-N',2-dimetilpropanodiamida (Compuesto 324, sólido de color amarillo) (38 mg, 48%).

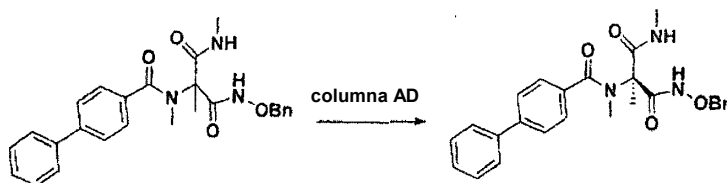
MS (ESI/APCI Dual): 378 (M + Na)⁺, 394 (M + K)⁺, 354 (M-H)⁻

RMN H¹ (600 MHz, CD₃OD) δ ppm 1,76 (3 H, s), 2,78 (3 H, s), 3,20 (3 H, s), 7,33 - 7,38 (1 H, m), 7,42 - 7,47 (2 H, m), 7,59 - 7,66 (4 H, m), 7,71 (2 H, d, J=8,7 Hz)

Los compuestos 342, 348 a 350 y 521 se sintetizaron por medio de los mismos métodos que en el Ejemplo 12 utilizando los materiales correspondientes.

Ejemplo 13

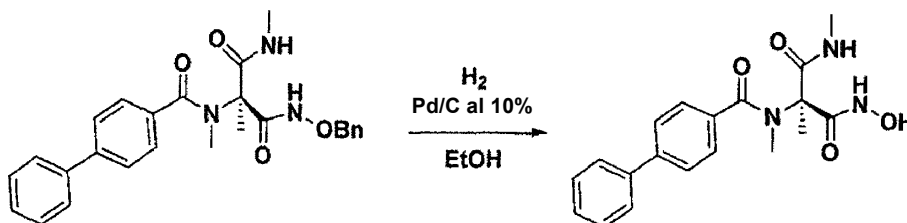
(2S)-2-[(bifenil-4-ilcarbonil)(metil)amino]-N-hidroxi-N',2-dimetilpropanodiamida (Compuesto 341)



(1) La N-(benciloxy)-2-[(bifenil-4-ilcarbonil)(metil)amino]-N',2-dimetilpropanodiamida (80 mg) tal como se obtuvo en el Ejemplo 12-(3) se aisló y se purificó utilizando una columna quiral. (Condiciones de aislamiento: columna: CHIRALPAK AD, tamaño de columna: 2 cm DIx25 cm L, fase móvil: hexano/IPA = 50/50 <v/v>, velocidad de flujo: 10 mL/min, temperatura de la columna: 25°C, longitud de onda de detección: 254 nm). La purificación en estas condiciones obtuvo (2S)-N-(benciloxy)-2-[(bifenil-4-ilcarbonil)(metil)amino]-N',2-dimetilpropanodiamida (sólido de color blanco) (29 mg, 36%).

[α]_D; +26,8 (C: 0,10, cloroformo)

RMN H¹ (600 MHz, CLOROFORMO-d) δ ppm 1,78 (3 H, s), 2,84 (3 H, d, J=4,6 Hz), 3,21 (3 H, s), [4,84], 4,94 (2 H, s), 7,16 - 7,23 (1 H, m), 7,28 - 7,67 (14 H, m), 10,10 - 10,17 (1 H, m)



(2) 10% Se añadió Pd-C (7,0 mg) a una solución metanólica (2,6 mL) de (2S)-N-(benciloxy)-2-[(bifenil-4-ilcarbonil)(metil)amino]-N',2-dimetilpropanodiamida (21 mg) tal como se obtuvo en el Ejemplo 13-(1), y la mezcla se agitó en una atmósfera de hidrógeno durante 6 horas a temperatura ambiente. La mezcla de reacción se filtró a través de Celite y el disolvente se eliminó mediante destilación a presión reducida. El residuo resultante se purificó mediante cromatografía preparativa de gel de sílice en capa fina (cloroformo/metanol = 6/1) para obtener (2S)-2-[(bifenil-4-ilcarbonil)(metil)amino]-N-hidroxi-N',2-dimetilpropanodiamida (Compuesto 341, sólido de color blanco) (4,2 mg, 27%).

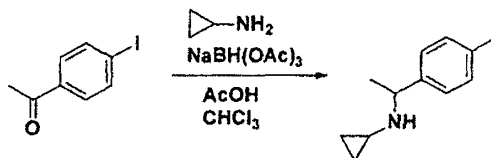
[α]_D; +8,3 (C: 0,17, metanol)

MS (ESI): 378 (M + Na)⁺, 354 (M-H)⁻

RMN H¹ (600 MHz, CLOROFORMO-d) δ ppm 1,84 (3 H, s), 2,86 (3 H, d, J=5,0 Hz), 3,27 (3 H, s), 6,72 - 6,77 (1 H, m), 7,36 - 7,42 (1 H, m), 7,44 - 7,50 (2 H, m), 7,58 - 7,63 (4 H, m), 7,63 - 7,68 (2 H, m), 10,56 - 10,67 (1 H, m)

Ejemplo 14

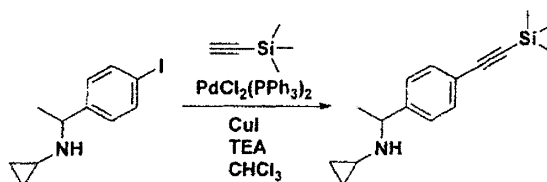
2-[[[4-({4-[1-(ciclopropilamino)etil]fenil]etnil}fenil)carbonil](metil)amino]-N-hidroxi-N'-metilpropanodiamida (Compuesto 357)



(1) Se añadieron ciclopropilamina (0,85 g), ácido acético (0,89 g) y triacetoxiborohidruro de sodio (3,2 g) a una solución en cloroformo (20 mL) de 1-(4-yodofenil)etanona (1,2 g) y la mezcla se agitó en una atmósfera de nitrógeno durante 24 horas a temperatura ambiente. Se añadió una solución acuosa saturada de hidrogenocarbonato de sodio a la mezcla de reacción, y a continuación la mezcla se extrajo con cloroformo. A continuación, la capa orgánica se lavó con salmuera y se secó sobre sulfato de magnesio anhidro. A continuación, el desecante se filtró y el disolvente se eliminó mediante destilación a presión reducida. El residuo resultante se purificó mediante cromatografía en gel sílice de tipo OH (hexano/acetato de etilo = 80/20) para obtener N-[1-(4-yodofenil)etil]ciclopropilamina (aceite incoloro) (1,3 g, 95%).

MS (ESI/APCI Dual): 288 (M + H)⁺

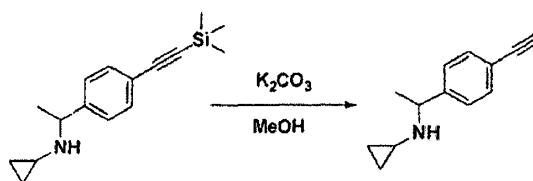
RMN ¹H (200 MHz, CLOROFORMO-d) δ ppm 0,22 - 0,41 (4 H, m), 1,34 (3 H, d, J=6,6 Hz), 1,88 - 2,00 (1 H, m), 3,82 (1 H, q, J=6,6 Hz), 7,03 - 7,12 (2 H, m), 7,59 - 7,68 (2 H, m)



(2) Se añadieron etnil(trimetil)silano (80 mg), PdCl₂(PPh₃)₂ (29 mg), CuI (16 mg) y TEA (0,25 g) a una solución en cloroformo (5,0 mL) de N-[1-(4-yodofenil)etil]ciclopropilamina (0,23 g) tal como se obtuvo en el Ejemplo 14-(1), y la mezcla se agitó en una atmósfera de nitrógeno durante 24 horas a temperatura ambiente. Adicionalmente, la agitación se continuó durante 2 horas a 45°C, y a continuación se añadió PdCl₂(PPh₃)₂ (29 mg). Después de que el sistema se sometió a reflujo en una atmósfera de nitrógeno durante 5 horas, la mezcla de reacción se concentró. El residuo resultante se purificó mediante cromatografía en gel sílice de tipo OH (hexano/acetato de etilo = 85/15) para obtener N-(1-{4-[(trimetilsilil)etnil]fenil}etil)ciclopropilamina (aceite de color pardo) (0,14 g, 66%).

MS (ESI/APCI Dual): 258 (M + H)⁺

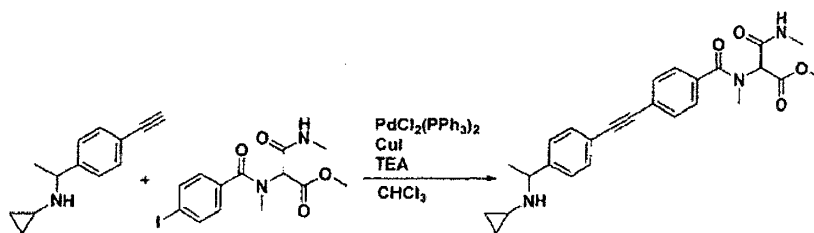
RMN ¹H (600 MHz, CLOROFORMO-d) δ ppm 0,21 - 0,39 (4 H, m), 0,25 (9 H, s), 1,34 (3 H, d, J=6,9 Hz), 1,91 - 1,94 (1 H, m), 3,84 (1 H, q, J=6,9 Hz), 7,24 - 7,25 (2 H, m), 7,41 - 7,43 (2 H, m)



(3) Se añadió carbonato de potasio (96 mg) a una solución metanólica (3,0 mL) de N-(1-{4-[(trimetilsilil)etnil]fenil}etil)ciclopropilamina (0,12 g) tal como se obtuvo en el Ejemplo 14-(2), y la mezcla se agitó en una atmósfera de nitrógeno durante 30 minutos a temperatura ambiente. Después de que el sólido se separó mediante filtración, la mezcla de reacción se concentró. El residuo resultante se purificó mediante cromatografía en gel sílice de tipo OH (hexano/acetato de etilo = 95/5) para obtener N-[1-(4-etnilfenil)etil]ciclopropilamina (aceite incoloro) (85 mg, 100%).

MS (ESI/APCI Dual): 186 (M + H)⁺

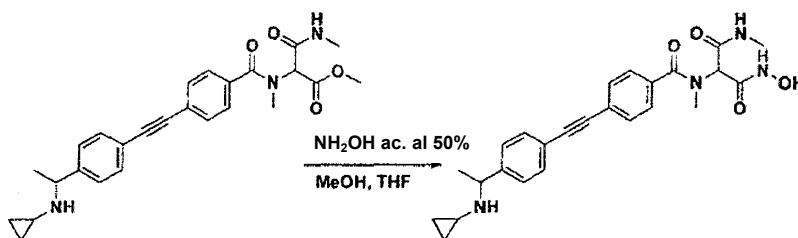
RMN ¹H (200 MHz, CLOROFORMO-d) δ ppm 0,20 - 0,42 (4 H, m), 1,36 (3 H, d, J=6,9 Hz), 1,88 - 2,00 (1 H, m), 3,04 (1 H, s), 3,85 (1 H, q, J=6,9 Hz), 7,23 - 7,30 (2 H, m), 7,42 - 7,49 (2 H, m)



(4) Se añadieron el intermedio 6-2 (0,11 g), $\text{PdCl}_2(\text{PPh}_3)_2$ (10 mg), CuI (5,0 mg) y TEA (28 mg) a una solución en cloroformo (5,0 mL) de N-[1-(4-etinilfenil)etil]ciclopropilamina (51 mg) tal como se obtuvo en el Ejemplo 14-(3), y la mezcla se agitó en una atmósfera de nitrógeno durante 2 horas a temperatura ambiente, después de lo cual la mezcla de reacción se concentró. El residuo resultante se purificó mediante cromatografía en gel sílice de tipo OH (acetato de etilo) para obtener 1-[1-(ciclopropilamino)etil]-4-[[[1-metoxi-3-(metilamino)-1,3-dioxopropan-2-il](metil)carbamoil]fenil]etinil]benceno (espuma de color amarillo claro) (0,10 g, 85%).

MS (ESI/APCI Dual): 448 ($\text{M} + \text{H}^+$), 470 ($\text{M} + \text{Na}^+$), 446 ($\text{M} - \text{H}^-$)

RMN ^1H (200 MHz, $\text{ClO}_2\text{FORMO-d}$) δ ppm 0,25 - 0,42 (4 H, m), 1,38 (3 H, d, $\text{J}=6,6$ Hz), 1,90 - 2,02 (1 H, m), 2,89 (3 H, d, $\text{J}=4,8$ Hz), 3,14 (3 H, br. s), 3,84 (3 H, s), 3,88 (1 H, q, $\text{J}=6,6$ Hz), 5,48 (1 H, br. s), 7,24 - 7,36 (3 H, m), 7,48 - 7,60 (6 H, m)



(5) Utilizando 1-[1-(ciclopropilamino)etil]-4-[[[1-metoxi-3-(metilamino)-1,3-dioxopropan-2-il](metil)carbamoil]fenil]etinil]benceno (98 mg) tal como se obtuvo en el Ejemplo 14-(4), se realizó el mismo procedimiento que en el Ejemplo 4-(5) para obtener 2-[[[4-[[1-(ciclopropilamino)etil]fenil]etinil]fenil]carbonil](metil)amino]-N'-hidroxi-N'-metilpropanodiamida (Compuesto 357, sólido de color blanco) (42 mg, 89%).

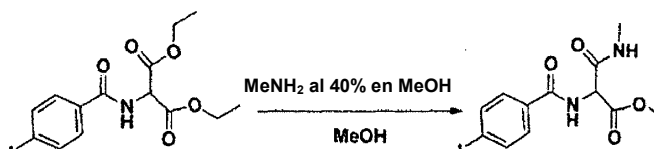
MS (ESI/APCI Dual): 449 ($\text{M} + \text{H}^+$), 471 ($\text{M} + \text{Na}^+$), 447 ($\text{M} - \text{H}^-$)

RMN ^1H (600 MHz, CD_3OD) δ ppm 0,31 - 0,42 (4 H, m), 1,39 (3 H, d, $\text{J}=6,9$ Hz), 1,96 (1 H, m), 2,82 (3 H, br. s.), 3,08 (3 H, s), 3,90 (1 H, q, $\text{J}=6,9$ Hz), 7,39 - 7,62 (8 H, m)

Los compuestos 358, 367, 375, 379, 381, 382, 385, 407, 455, 461, 464, 465, 471 a 473, 483, 487, 488, 491, 496, 498, 501, 503, 504, 506, 506, 508, 514, 516 a 518, 523, 536, 544, 545, 547, 562 a 564, 568, 572 a 574 y 579 a 582 se sintetizaron por medio de los mismos métodos que en el Ejemplo 14 utilizando los materiales correspondientes.

Ejemplo 15

N'-hidroxi-N',2-dimetil-2-[[[4-[[4-(1,4-oxazepan-4-ilmetil)fenil]etinil]fenil]carbonil]amino]propanodiamida (Compuesto 380)

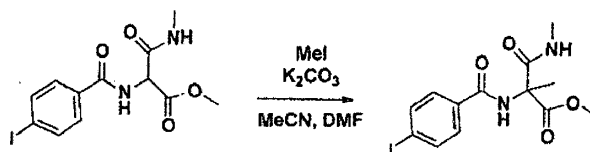


(1) Se añadió una solución de metilamina-metanol al 40% (0,80 mL) a una solución metanólica (90 mL) de [[4-(4-yodofenil)carbonil]amino]propanodioato de dietilo (4,1 g) obtenido por medio del mismo método que el método de síntesis descrito en la bibliografía (Organic & Biomolecular Chemistry, 2005, vol. 3(19), pág. 3531-3539), y la mezcla se agitó durante 19 horas a temperatura ambiente. Adicionalmente, se añadió una solución de metilamina-metanol al 40% (0,24 mL) y la mezcla se agitó durante 19 horas a la misma temperatura, seguido de concentración de la mezcla de reacción. El residuo resultante se purificó mediante cromatografía en columna de gel sílice de tipo OH (elución en gradiente con cloroformo/etanol = 95/5 $\rightarrow$ 90/10) para obtener 1-yodo-4-[[1-metoxi-3-(metilamino)-1,3-dioxopropan-2-il]carbamoil]benceno (sólido de color blanco) (1,5 g, 39%).

MS (ESI): 377 ($\text{M} + \text{H}^+$), 411 ($\text{M} + \text{Cl}^-$)

RMN ^1H (600 MHz, $\text{ClO}_2\text{FORMO-d}$) δ ppm 2,90 (3 H, d, $\text{J}=5,2$ Hz), 3,84 (3 H, s), 5,19 (1 H, d, $\text{J}=6,2$ Hz),

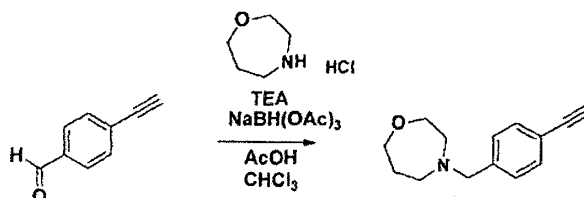
6,44 - 6,50 (1 H, m), 7,38 - 7,44 (1 H, m), 7,58 (2 H, d, J=8,7 Hz), 7,82 (2 H, d, J=8,7 Hz)



(2) Se añadió yoduro de metilo (0,35 mL) a un acetonitrilo (40 mL)-DMF (16 mL) suspensión de 1-yodo-4-[[1-metoxi-3-(metilamino)-1,3-dioxopropan-2-il]carbamoil]benceno (1,5 g) tal como se obtuvo en el Ejemplo 15-(1) y carbonato de potasio (0,81 g), y la mezcla se agitó durante 4 días a temperatura ambiente en condiciones cerradas. Se añadió agua a la mezcla de reacción y la mezcla se extrajo con cloroformo. El extracto se secó sobre sulfato de magnesio anhidro y el desecante se filtró, después de lo cual el disolvente se eliminó mediante destilación a presión reducida. El residuo resultante se purificó mediante cromatografía en columna de gel sílice de tipo OH (elución en gradiente con hexano/acetato de etilo = 45/55 → 14/86) para obtener 1-yodo-4-[[1-metoxi-2-metil-3-(metilamino)-1,3-dioxopropan-2-il]carbamoil]benceno (aceite incoloro) (1,3 g, 82%).

MS (ESI): 391 (M + H)⁺, 425 (M + Cl)⁻

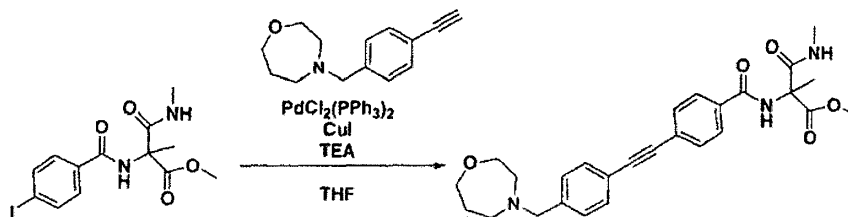
RMN ¹H (600 MHz, CLOROFORMO-d) δ ppm 1,89 (3 H, s), 2,96 (3 H, s), 3,77 (3 H, s), 6,34 (1 H, br. s.), 7,53 - 7,59 (2 H, m), 7,78 - 7,83 (2 H, m), 7,85 (1 H, s)



(3) Se añadieron hidrocloreto de 1,4-oxazepano (1,0 g) y TEA (1,1 mL) a una solución en cloroformo (20 mL) de 4-etinilbenzaldeído (1,0 g) obtenida por medio del mismo método que el método de síntesis descrito en la bibliografía (Tetrahedron Letters, 2007, vol. 48 (33), pág. 5817-5820). La mezcla se agitó durante 30 minutos a temperatura ambiente y se añadió ácido acético (0,45 mL), seguido de agitación de la mezcla durante 1 hora a temperatura ambiente. A continuación, se añadió triacetoxiborohidruro de sodio (2,4 g) y la mezcla se agitó durante 15 horas a temperatura ambiente. Se añadió una solución acuosa saturada de hidrogenocarbonato de sodio a la mezcla de reacción, y a continuación la mezcla se extrajo con cloroformo. La capa orgánica se lavó con salmuera y se secó sobre sulfato de sodio anhidro. A continuación, el desecante se filtró y el disolvente se eliminó mediante destilación a presión reducida. El residuo resultante se purificó mediante cromatografía en gel de sílice de tipo NH (elución en gradiente con hexano/acetato de etilo = 90/10 → 60/40) para obtener 4-(4-etinilbencil)-1,4-oxazepano (sólido de color amarillo) (1,4 g, 87%).

MS (ESI): 216 (M + H)⁺

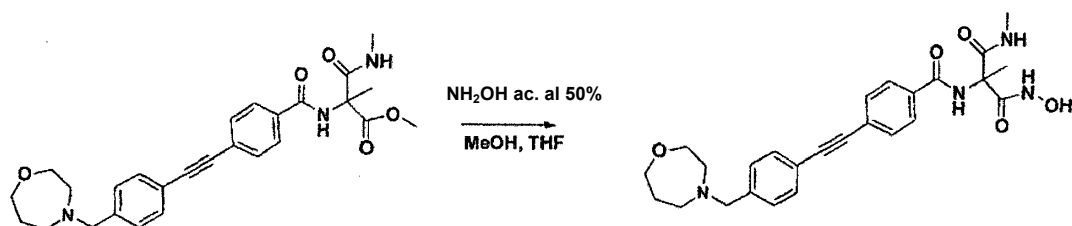
RMN ¹H (200 MHz, CLOROFORMO-d) δ ppm 1,78 - 1,99 (2 H, m), 2,58 - 2,75 (4 H, m), 3,05 (1 H, s), 3,60 - 3,75 (4 H, m), 3,77 - 3,91 (2 H, m), 7,26 - 7,50 (4 H, m)



(4) Se añadieron 4-(4-etinilbencil)-1,4-oxazepano (79 mg) obtenido en el Ejemplo 15-(3), PdCl₂(PPh₃)₂ (14 mg), CuI (9,0 mg) y TEA (0,16 mL) a una solución en THF (2,0 mL) de 1-yodo-4-[[1-metoxi-2-metil-3-(metilamino)-1,3-dioxopropan-2-il]carbamoil]benceno (0,16 g) tal como se obtuvo en el Ejemplo 15-(2). La mezcla se agitó durante 2 horas a temperatura ambiente y a continuación la mezcla de reacción se concentró. El residuo resultante se purificó mediante cromatografía en gel sílice de tipo OH (elución en gradiente con hexano/acetato de etilo = 57/43 → 3/97) para obtener 4-{4-[[1-metoxi-2-metil-3-(metilamino)-1,3-dioxopropan-2-il]carbamoil]fenil}etinil]bencil]-1,4-oxazepano (espuma de color amarillo) (0,12 g, 65%).

MS (ESI): 478 (M + H)⁺, 512 (M + Cl)⁻

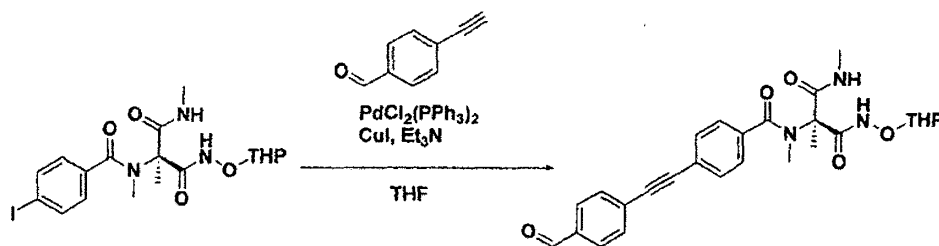
RMN ¹H (600 MHz, CLOROFORMO-d) δ ppm 1,56 (3 H, s), 1,87 - 1,93 (2 H, m), 2,66 - 2,74 (4 H, m), 2,90 (3 H, d, J=4,5 Hz), 3,67 (2 H, s), 3,70 - 3,74 (2 H, m), 3,77 (3 H, s), 3,80 - 3,88 (2 H, m), 6,32 (1 H, d, J=4,5 Hz), 7,36 (2 H, d, J=7,8 Hz), 7,50 (2 H, d, J=7,8 Hz), 7,60 (2 H, d, J=8,3 Hz), 7,83 (2 H, d, J=8,3 Hz)



(5) Utilizando 4-{4-[[4-[[1-metoxi-2-metil-3-(metilamino)-1,3-dioxopropan-2-il]carbamoil]fenil]etinil]bencil}-1,4-oxazepano (74 mg) tal como se obtuvo en el Ejemplo 15-(4), se realizó el mismo procedimiento que en el Ejemplo 4-(5) para obtener N-hidroxi-N',2-dimetil-2-[[4-[[4-(1,4-oxazepan-4-ilmetil)fenil]etinil]fenil]carbonil]amino]propanodiamida (Compuesto 380, sólido de color blanco) (6,2 mg, 8,0%). MS (ESI): 479 (M + H)⁺, 477 (M-H)⁻. RMN H¹ (600 MHz, CD₃OD) δ ppm 1,77 (3 H, s), 1,88 - 1,95 (2 H, m), 2,68 - 2,75 (4 H, m), 2,77 (3 H, s), 3,69 - 3,75 (4 H, m), 3,79 - 3,84 (2 H, m), 7,41 (2 H, d, J=8,3 Hz), 7,51 (2 H, d, J=8,3 Hz), 7,62 (2 H, d, J=8,7 Hz), 7,92 (2 H, d, J=8,7 Hz).

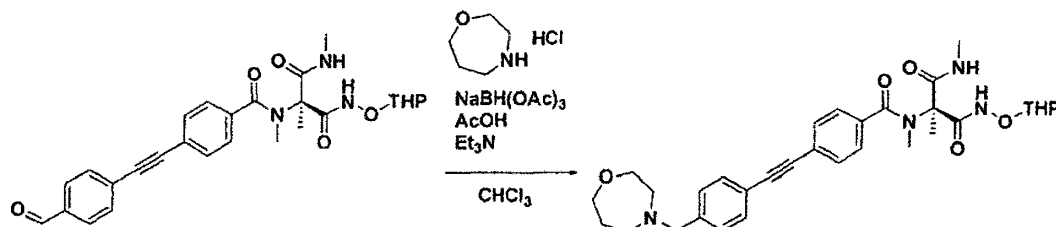
Ejemplo 16

(2S)-N-hidroxi-N',2-dimetil-2-[dimetil(4-[[4-(1,4-oxazepan-4-ilmetil)fenil]etinil]benzoil)amino]propanodiamida (Compuesto 376)



(1) Se añadió gota a gota TEA (10 mL) a una mezcla de (2S)-2-[[4-yodobenzoil](metil)amino]-N,2-dimetil-N'-(tetrahydro-2H-piran-2-iloxi)propanodiamida (Intermedio 15, 12 g), 4-etinilbenzaldehído (4,1 g), PdCl₂(PPh₃)₂ (0,85 g), CuI (0,46 g) y THF (60 mL) a temperatura ambiente en una atmósfera de nitrógeno, y la mezcla se agitó durante 2 horas y 15 minutos a temperatura ambiente. Se añadieron acetato de etilo (0,20 L), gel sílice de tipo OH (12 g), celulosa (5,9 g) y carbón activado (0,60 g), la materia insoluble se filtró y el producto filtrado se concentró a presión reducida. El residuo resultante se purificó mediante cromatografía en columna de gel de sílice de tipo OH (acetato de etilo/hexano = 50/50, seguido de elución en gradiente con cloroformo/acetona = 100/0 → 80/20). A continuación, se añadieron acetato de etilo e IPE al sólido resultante, y el sólido se filtró y se lavó con IPE para obtener (2S)-2-[[4-[[4-formilfenil]etinil]benzoil](metil)amino]-N,2-dimetil-N'-(tetrahydro-2H-piran-2-iloxi)propanodiamida (sólido de color pardo amarillo) (9,0 g, 76%).

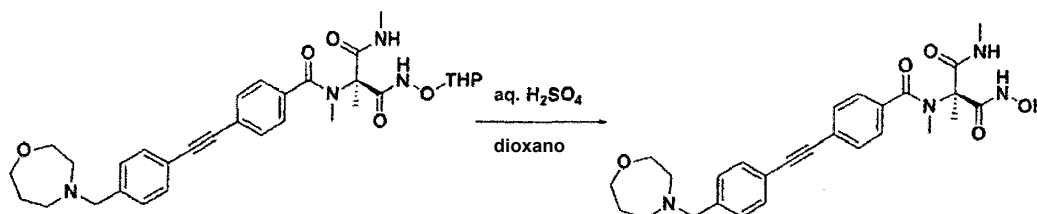
MS (ESI): 514 (M + Na)⁺, 490 (M-H)⁻. RMN H¹ (400 MHz, CLOROFORMO-d) δ ppm 1,50 - 2,00 (6 H, m), [1,82], 1,83 (3 H, s), 2,84 - 2,90 (3 H, m), [3,17], 3,20 (3 H, s), 3,52 - 3,70 (1 H, m), 3,80 - 4,10 (1 H, m), 4,94 - 5,02 (1 H, m), [6,95 - 7,05], 7,47 - 7,57 (1 H, m), 7,52 - 7,58 (2 H, m), 7,58 - 7,64 (2 H, m), 7,69 (2 H, d, J=8,0 Hz), 7,89 (2 H, d, J=8,1 Hz), 10,03 (1 H, s), [10,07], 10,49 (1 H, s).



(2) Se añadieron TEA (1,6 mL) y ácido acético (0,8 mL) a una solución en cloroformo (13 mL) de (2S)-2-[[4-[[4-formilfenil]etinil]benzoil](metil)amino]-N,2-dimetil-N'-(tetrahydro-2H-piran-2-iloxi)propanodiamida (3,7 g) tal como se obtuvo en el Ejemplo 16-(1) e hidrocloreto de homomorfolina (1,6 g). Enfriando con hielo, se añadió triacetoxiborohidruro de sodio (2,6 g) en porciones divididas en una atmósfera de nitrógeno, y la mezcla se agitó durante 3,5 horas a temperatura ambiente. Se añadieron agua y acetato de etilo, la mezcla se ajustó a

pH 7,5 con una solución acuosa de hidróxido de sodio de 1 mol/L, y a continuación se aisló la capa orgánica. El extracto se lavó con salmuera y se secó sobre sulfato de sodio anhidro. A continuación, el desecante se filtró y el disolvente se eliminó mediante destilación a presión reducida. El residuo resultante se purificó mediante cromatografía en columna de gel sílice de tipo OH (elución en gradiente con cloroformo/acetona = 100/0 → 60/40, seguido de cloroformo/metanol = 90/10) para obtener (2S)-N,2-dimetil-2-[metil(4-[[4-(1,4-oxazepan-4-ilmetil)fenil]etnil]benzoi)amino]-N'-(tetrahydro-2H-piran-2-iloxi)propanodiamida (sólido de color amarillo claro) (3,0 g, 69%).

RMN ^1H (400 MHz, CLOROFORMO- d) δ ppm 1,50 - 2,00 (S H, m), [1,81], 1,82 (3 H, s), 2,66 - 2,74 (4 H, m), 2,83 - 2,89 (3 H, m), [3,17], 3,20 (3 H, s), 3,50 - 4,10 (8 H, m), 4,93 - 5,03 (1 H, m), [6,95 - 7,05], 7,60 - 7,70 (1 H, m), 7,35 (2 H, d, $J=8,0$ Hz), 7,46 - 7,55 (4 H, m), 7,57 (2 H, d, $J=8,0$ Hz), [10,09], 10,50 (1 H, s)



(3) Se añadió gota a gota una solución acuosa de 1 mol/L de ácido sulfúrico (16 mL), enfriando con agua, a una suspensión en 1,4-dioxano (6,0 mL) de (2S)-N,2-dimetil-2-[metil(4-[[4-(1,4-oxazepan-4-ilmetil)fenil]etnil]benzoi)amino]-N'-(tetrahydro-2H-piran-2-iloxi)propanodiamida (3,0 g) tal como se obtuvo en el Ejemplo 16-(2), y la mezcla se agitó durante 2 horas y 50 minutos a temperatura ambiente. Se añadieron agua y acetato de etilo, y la capa acuosa se aisló. El producto aislado se ajustó a pH 7 con hidróxido de sodio al 20% y una solución acuosa saturada de hidrogenocarbonato de sodio, y a continuación se añadieron acetato de etilo y cloruro de sodio, seguido de aislamiento de la capa orgánica. El extracto se lavó con salmuera y se secó sobre sulfato de sodio anhidro. A continuación, el desecante se filtró y el disolvente se eliminó mediante destilación a presión reducida. El residuo resultante se purificó mediante cromatografía en columna de gel sílice de tipo OH (elución en gradiente con cloroformo/acetona = 100/0 → 60/40, seguida de elución en gradiente con cloroformo/metanol = 98/2 → 90/10) para obtener (2S)-N-hidroxi-N',2-dimetil-2-[metil(4-[[4-(1,4-oxazepan-4-ilmetil)fenil]etnil]benzoi)amino]propanodiamida (Compuesto 376, sólido de color amarillo pálido) (1,7 g, 65%).

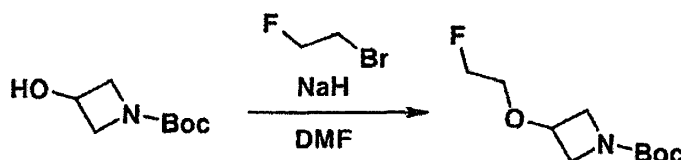
MS (ESI): 493 ($M + H$) $^+$, 491 ($M - H$) $^-$

RMN ^1H (600 MHz, CD_3OD) δ ppm 1,77 (3 H, s), 1,89 - 1,95 (2 H, m), 2,69 - 2,76 (4 H, m), 2,79 (3 H, s), 3,17 (3 H, s), 3,71 (2 H, s), 3,71 - 3,75 (2 H, m), 3,81 (2 H, t, $J=6,0$ Hz), 7,36 - 7,62 (8 H, m)

Los compuestos 396, 397, 409, 414, 416, 417, 419, 421, 427, 429 a 432, 439 a 441, 531, 534, 541, 548, 549, 553 a 561, 565 a 567, 569 a 571, 577 a 578, 587, 591, 594, 598, 607, 610, 611, 613 a 615, 617 a 620, 625, 631 y 634 se sintetizaron por medio de los mismos métodos que en el Ejemplo 16 con el uso de los materiales correspondientes.

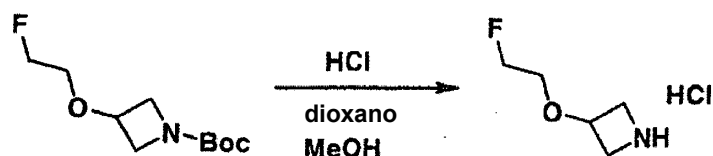
Ejemplo 16-1

(2S)-2-[[[4-[[3-(2-fluoroetoxi)azetidín-1-il]metil]fenil]etnil]fenil]carbonil)(metil)amino]-N-hidroxi-N',2-dimetilpropanodiamida (Compuesto 559)

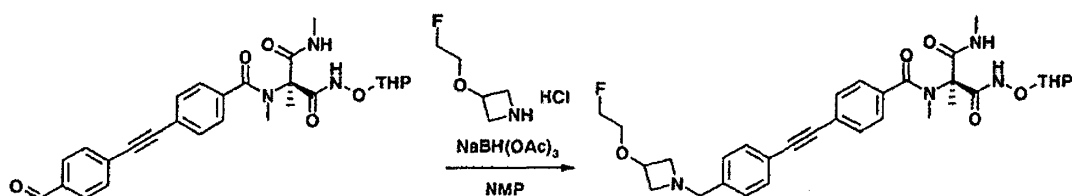


(1) Se añadió hidruro de sodio al 60% (0,18 g) a una solución en DMF (5,0 mL) de éster t-butilico de ácido 3-hidroxiacetidin-1-carboxílico (0,52 g) enfriando con hielo, y la mezcla se agitó durante 30 minutos a temperatura ambiente. Se añadió 1-bromo-2-fluoroetano (0,45 mL) enfriando con hielo, y la mezcla se agitó durante 2 horas a temperatura ambiente, a continuación durante 1,5 horas a 50°C, y adicionalmente durante 1,5 horas a 70°C. La mezcla de reacción se enfrió a temperatura ambiente, y se añadieron acetato de etilo y una solución acuosa saturada de cloruro de amonio, después de lo cual se aisló la capa orgánica. El extracto se lavó con agua y salmuera en este orden y se secó sobre sulfato de sodio anhidro. A continuación, el desecante se filtró y el disolvente se eliminó mediante destilación a presión reducida. El residuo resultante se purificó mediante cromatografía en columna de gel sílice de tipo OH (elución en gradiente con hexano/acetato de etilo = 80/20 → 70/30) para obtener el éster t-butilico del ácido 3-(2-fluoroetoxi)azetidín-1-carboxílico (aceite incoloro) (0,30 g, 46%).

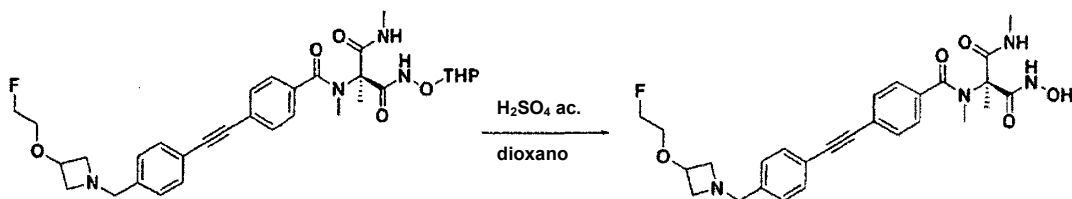
RMN H^1 (400 MHz, CLOROFORMO- d) δ ppm 1,44 (9 H, s), 3,58 - 3,64 (1 H, m), 3,65 - 3,72 (1 H, m), 3,82 - 3,92 (2 H, m), 4,03 - 4,14 (2 H, m), 4,24 - 4,33 (1 H, m), 4,46 - 4,53 (1 H, m), 4,59 - 4,65 (1 H, m)



(2) A una solución en 1,4-dioxano (0,9 mL) de éster t-butilico del ácido 3-(2-fluoroetoxi)azetidín-1-carboxílico (0,30 g) tal como se obtuvo en el Ejemplo 16-1-(1), se le añadió metanol (0,15 mL) y a continuación se añadió una solución de 4,0 moles/L de HCl-1,4-dioxano (1,7 mL) y la mezcla se agitó durante 3 horas a temperatura ambiente. Se añadió IPE (10 mL) a la mezcla de reacción y se eliminó el sobrenadante. Este procedimiento se repitió 3 veces para obtener hidrocloreto de 3-(2-fluoroetoxi)azetidina (aceite incoloro) (0,20 g, 94%).
RMN H^1 (600 MHz, D_2O) δ ppm 3,58 - 3,63 (1 H, m), 3,67 - 3,71 (1 H, m), 3,90 - 3,98 (2 H, m), 4,17 - 4,25 (2 H, m), 4,40 - 4,50 (2 H, m), 4,52 - 4,56 (1 H, m)



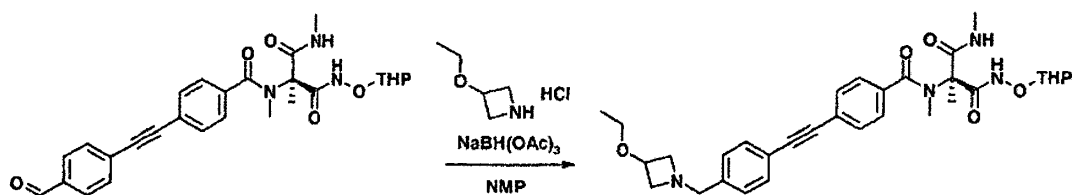
(3) Se añadió triacetoxiborohidruro de sodio (0,10 g) a una solución en NMP (1,5 mL) de (2S)-2-[[4-[(4-formilfenil)etnil]benzoil](metil)amino]-N,2-dimetil-N'-(tetrahidro-2H-piran-2-iloxi)propanodiamida (0,15 g) tal como se obtuvo en el Ejemplo 16-1) e hidrocloreto de 3-(2-fluoroetoxi) azetidina (63 mg) tal como se obtuvo en el Ejemplo 16-1-(2), enfriando con hielo en atmósfera de nitrógeno. La mezcla se agitó durante 40 minutos a temperatura ambiente. Se añadieron agua y acetato de etilo, y la mezcla se ajustó a pH 7,5 con una solución acuosa saturada de hidrogenocarbonato de sodio, después de lo cual se aisló la capa orgánica. El extracto se lavó con salmuera y se secó sobre sulfato de sodio anhidro. A continuación, el desecante se filtró y el disolvente se eliminó mediante destilación a presión reducida. El residuo resultante se purificó mediante cromatografía en columna de gel sílice de tipo OH (elución en gradiente con cloroformo/acetona = 80/20 $\rightarrow$ 50/50) para obtener (2S)-2-[[4-[(4-[[3-(2-fluoroetoxi)azetidín-1-il]metil]fenil)etnil]benzoil](metil)amino]-N,2-dimetil-N'-(tetrahidro-2H-piran-2-iloxi)propanodiamida (aceite de color amarillo) (0,14 g, 81%).
RMN H^1 (400 MHz, CLOROFORMO- d) δ ppm 1,40 - 1,95 (6 H, m), [1,81], 1,82 (3 H, s), 2,80 - 2,90 (3 H, m), 2,95 - 3,05 (2 H, m), [3,17], 3,20 (3 H, s), 3,50 - 3,80 (7 H, m), 3,80 - 4,10 (1 H, m), 4,15 - 4,25 (1 H, m), 4,45 - 4,65 (2 H, m), 4,90 - 5,05 (1 H, m), [6,95 - 7,05], 7,60 - 7,70 (1 H, m), 7,25 - 7,40 (2 H, m), 7,45 - 7,60 (6 H, m), [10,09], 10,50 (1 H, br. s.)



(4) A partir de (2S)-2-[[4-[(4-[[3-(2-fluoroetoxi)azetidín-1-il]metil]fenil)etnil]benzoil](metil)amino]-N,2-dimetil-N'-(tetrahidro-2H-piran-2-iloxi)propanodiamida (0,14 g) tal como se obtuvo en el Ejemplo 16-1-(3), se obtuvo (2S)-2-[[4-[(4-[[3-(2-fluoroetoxi)azetidín-1-il]metil]fenil)etnil]fenil]carbonil](metil)amino]-N-hidroxi-N',2-dimetilpropanodiamida (Compuesto 559, sólido de color amarillo) (77 mg, 60%) de la misma manera que en el Ejemplo 16-(3).
MS (ESI): 512 ($M + H^+$), 510 ($M - H^-$)
RMN H^1 (400 MHz, CD_3OD) δ ppm 1,77 (3 H, s), 2,79 (3 H, s), 3,08 - 3,14 (2 H, m), 3,16 (3 H, s), 3,56 - 3,74 (4 H, m), 3,70 (2 H, s); 4,16 - 4,25 (1 H, m), 4,40 - 4,45 (1 H, m), 4,52 - 4,57 (1 H, m), 7,25 - 7,40 (2 H, m), 7,45 - 7,65 (6 H, m)

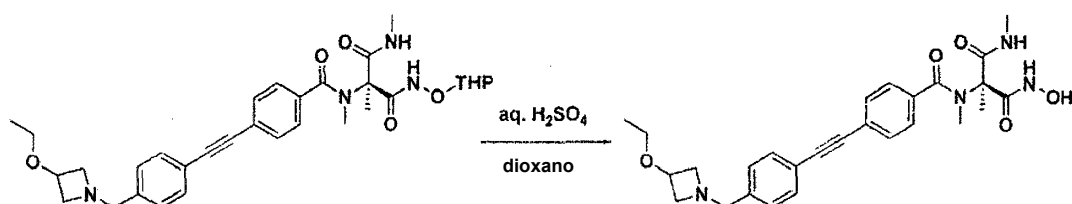
Ejemplo 16-2

(2S)-2-[[4-[(4-[[3-etoxiazetidín-1-il]metil]fenil)etnil]fenil]carbonil](metil)amino]-N-hidroxi-N',2-dimetilpropanodiamida (Compuesto 557)



(1) A partir de (2S)-2-[[4-[(4-formilfenil)etnil]benzoil](metil)amino]-N,2-dimetil-N'-(tetrahidro-2H-piran-2-iloxi)propanodiamida (0,30 g) tal como se obtuvo en el Ejemplo 16-(1) e hidrocloreto de 3-etoxiazetidina (0,11 g), se obtuvo (2S)-2-[[4-[(3-etoxiazetidina-1-il)metil]fenil]etnil]benzoil](metil)amino]-N,2-dimetil-N'-(tetrahidro-2H-piran-2-iloxi)propanodiamida (sólido de color amarillo) (0,26 g, 74%) de la misma manera que en Ejemplo 16-1-(3).

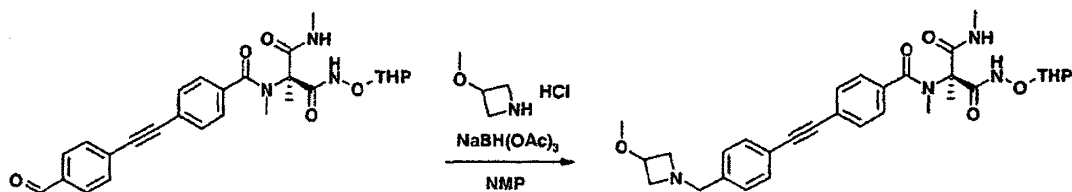
RMN H^1 (400 MHz, CLOROFORMO-d) δ ppm 1,20 (3 H, t, J=7,1 Hz), 1,35 - 1,95 (6 H, m), [1,81], 1,82 (3 H, s), 2,80 - 2,90 (3 H, m), 2,95 - 3,00 (2 H, m), [3,17], 3,20 (3 H, s), 3,40 - 3,45 (2 H, m), 3,49 (2 H, s), 3,50 - 3,70 (3 H, m), 3,80 - 4,05 (1 H, m), 4,10 - 4,20 (1 H, m), 4,90 - 5,05 (1 H, m), [6,95 - 7,05], 7,60 - 7,70 (1 H, m), 7,25 - 7,35 (2 H, m), 7,45 - 7,60 (6 H, m), [10,08], 1,0,49 (1 H, br. s.)



(2) A partir de (2S)-2-[[4-[(3-etoxiazetidina-1-il)metil]fenil]etnil]benzoil](metil)amino]-N,2-dimetil-N'-(tetrahidro-2H-piran-2-iloxi)propanodiamida (0,26 g) tal como se obtuvo en el Ejemplo 16-2-(1), se obtuvo (2S)-2-[[4-[(3-etoxiazetidina-1-il)metil]fenil]etnil]fenil]carbonil](metil)amino]-N-hidroxi-N',2-dimetilpropanodiamida (Compuesto 557, sólido de color amarillo) (0,14 g, 62%) de la misma manera que en el Ejemplo 16-(3). MS (ESI): 493 (M + H)⁺, 491 (M-H)⁻ RMN H^1 (400 MHz, CD₃OD) δ ppm 1,16 (3 H, t, J=7,0 Hz), 1,77 (3 H, s), 2,79 (3 H, s), 3,06 - 3,12 (2 H, m), 3,16 (3 H, s), 3,35 - 3,50 (2 H, m), 3,58 - 3,76 (4 H, m), 4,08 - 4,20 (1 H, m), 7,25 - 7,40 (2 H, m), 7,45 - 7,70 (6 H, m)

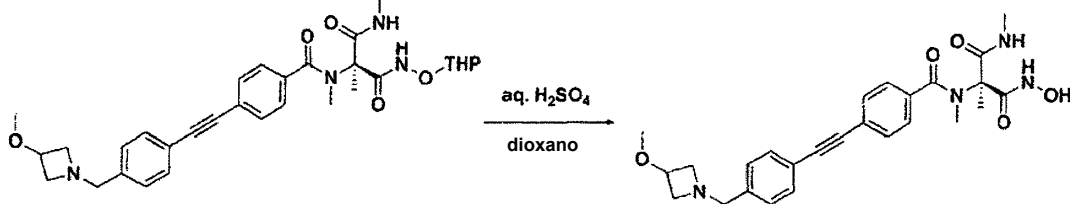
Ejemplo 16-3

(2S)-N-hidroxi-2-[[4-[(3-metoxiazetidina-1-il)metil]fenil]etnil]fenil]carbonil](metil)amino]-N',2-dimetilpropanodiamida (Compuesto 567)



(1) A partir de (2S)-2-[[4-[(4-formilfenil)etnil]benzoil](metil)amino]-N,2-dimetil-N'-(tetrahidro-2H-piran-2-iloxi)propanodiamida (0,50 g) tal como se obtuvo en el Ejemplo 16-(1) e hidrocloreto de 3-metoxiazetidina (0,16 g), se obtuvo (2S)-2-[[4-[(3-metoxiazetidina-1-il)metil]fenil]etnil]benzoil](metil)amino]-N,2-dimetil-N'-(tetrahidro-2H-piran-2-iloxi)propanodiamida (sólido de color amarillo) (0,39 g, 68%) de la misma manera que en Ejemplo 16-1-(3).

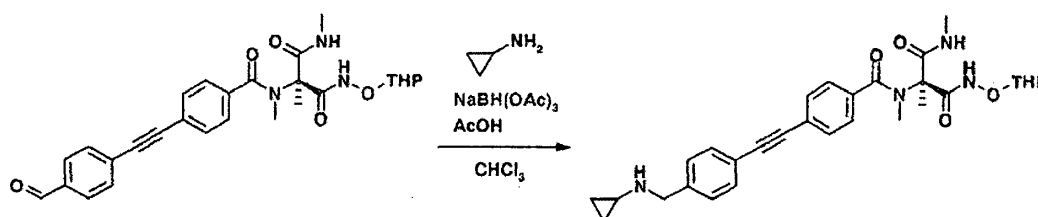
RMN H^1 (400 MHz, CLOROFORMO-d) δ ppm 1,55 - 1,95 (6 H, m), [1,81], 1,82 (3 H, s), 2,80 - 2,90 (3 H, m), 2,90 - 3,00 (2 H, m), [3,17], 3,20 (3 H, s), 3,26 (3 H, s), 3,50 - 3,70 (5 H, m), 3,80 - 4,15 (2 H, m), 4,90 - 5,05 (1 H, m), [6,95 - 7,05], 7,60 - 7,70 (1 H, m), 7,20 - 7,30 (2 H, m), 7,45 - 7,60 (6 H, m), [10,08], 10,49 (1 H, br. s.)



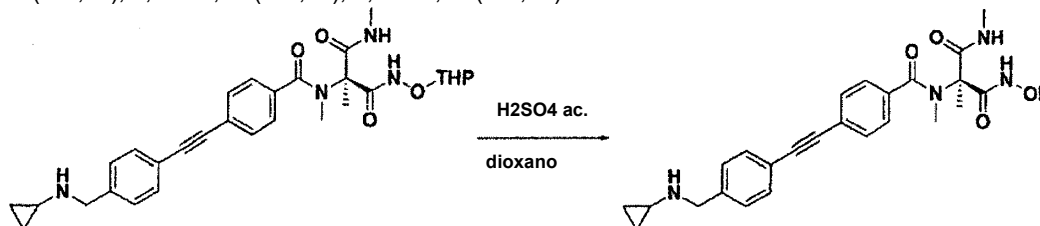
(2) A partir de (2S)-2-[[4-({4-[(3-metoxiazetidín-1-il)metil]fenil}etnil)benzoil](metil)amino]-N,2-dimetil-N'-(tetrahidro-2H-piran-2-iloxi)propanodiamida (0,39 g) tal como se obtuvo en el Ejemplo 16-3-(1), se obtuvo (2S)-N-hidroxi-2-[[4-({4-[(3-metoxiazetidín-1-il)metil]fenil}etnil)fenil]carbonil](metil)amino]-N',2-dimetilpropanodiamida (Compuesto 567, sólido de color blanco) (0,26 g, 79%) de la misma manera que en el Ejemplo 16-(3). MS (ESI): 479 (M + H)⁺, 477 (M-H)⁻ RMN H¹ (400 MHz, CD₃OD) δ ppm 1,77 (3 H, s), 2,79 (3 H, s), 3,02 - 3,12 (2 H, m), 3,16 (3 H, s), 3,25 (3 H, s), 3,56 - 3,64 (2 H, m), 3,69 (2 H, s), 4,02 - 4,13 (1 H, m), 7,32 (2 H, d, J=8,3 Hz), 7,45 - 7,65 (6 H, m)

Ejemplo 16-4

(2S)-2-[[4-({4-[(ciclopropilamino)metil]fenil}etnil)fenil]carbonil](metil)amino]-N-hidroxi-N',2-dimetilpropanodiamida (Compuesto 553)



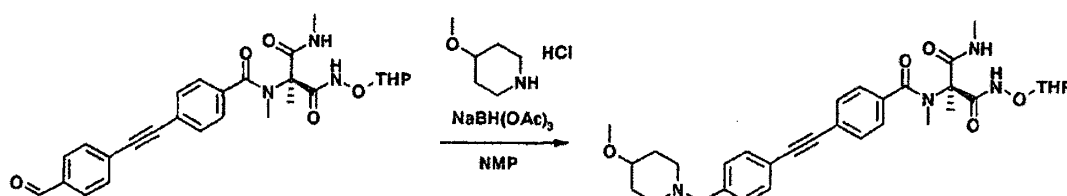
(1) A partir de (2S)-2-[[4-({4-[(4-formilfenil]etnil)benzoil](metil)amino]-N,2-dimetil-N'-(tetrahidro-2H-piran-2-iloxi)propanodiamida (0,30 g) tal como se obtuvo en el Ejemplo 16-(1) y ciclopropilamina (0,19 mL), se obtuvo (2S)-2-[[4-({4-[(ciclopropilamino)metil]fenil}etnil)benzoil](metil)amino]-N,2-dimetil-N'-(tetrahidro-2H-piran-2-iloxi)propanodiamida (sólido de color blanco) (0,20 g, 62%) de la misma manera que en el Ejemplo 16-(2). RMN H¹ (400 MHz, CLOROFORMO-d) δ ppm 0,35 - 0,40 (4 H, m), 1,40 - 1,95 (6 H, m), (1,82), 1,83 (3 H, s), 2,10 - 2,20 (1 H, m), 2,80 - 2,90 (3 H, m), [3,17], 3,20 (3 H, s), 3,86 (2 H, br. s.), 3,90 - 4,15 (2 H, m), 4,90 - 5,05 (1 H, m), 7,20 - 7,35 (2 H, m), 7,40 - 7,60 (6 H, m)



(2) A partir de (2S)-2-[[4-({4-[(ciclopropilamino)metil]fenil}etnil)benzoil](metil)amino]-N,2-dimetil-N'-(tetrahidro-2H-piran-2-iloxi)propanodiamida (0,20 g) tal como se obtuvo en el Ejemplo 16-4-(1), se obtuvo (2S)-2-[[4-({4-[(ciclopropilamino)metil]fenil}etnil)fenil]carbonil](metil)amino]-N-hidroxi-N',2-dimetilpropanodiamida (Compuesto 553, sólido de color amarillo) (0,11 g, 68%) de la misma manera que en el Ejemplo 16-(3). MS (ESI): 450 (M + H)⁺, 448 (M-H)⁻ RMN H¹ (400 MHz, CD₃OD) δ ppm 0,35 - 0,50 (4 H, m), 1,77 (3 H, s), 2,08 - 2,17 (1 H, m), 2,79 (3 H, s), 3,17 (3 H, s), 3,82 (2 H, s), 7,38 (2 H, d, J=8,5 Hz), 7,46 - 7,61 (6 H, m)

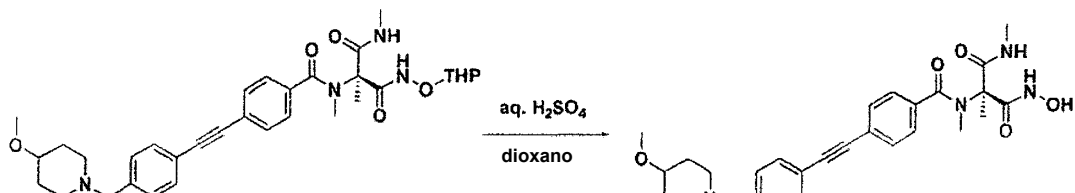
Ejemplo 16-5

(2S)-N-hidroxi-2-[[4-({4-[(4-metoxipiperidin-1-il)metil]fenil}etnil)fenil]carbonil](metil)amino]-N',2-dimetilpropanodiamida (Compuesto 565)



(1) A partir de (2S)-2-[[4-({4-[(4-formilfenil]etnil)benzoil](metil)amino]-N,2-dimetil-N'-(tetrahidro-2H-piran-2-iloxi)propanodiamida (0,15 g) tal como se obtuvo en el Ejemplo 16-(1) e hidrocloreto de 4-metoxipiperidina (60 mg), se obtuvo (2S)-2-[[4-({4-[(4-metoxipiperidin-1-il)metil]fenil}etnil)benzoil](metil)amino]-N,2-dimetil-N'-(tetrahidro-2H-piran-2-iloxi)propanodiamida (sólido de color amarillo) (0,13 g, 74%) de la misma manera que en Ejemplo 16-1-(3). RMN H¹ (400 MHz, CLOROFORMO-d) δ ppm 1,50 - 1,95 (10 H, m), [1,81], 1,82 (3 H, s), 2,05 - 2,20 (2 H, m),

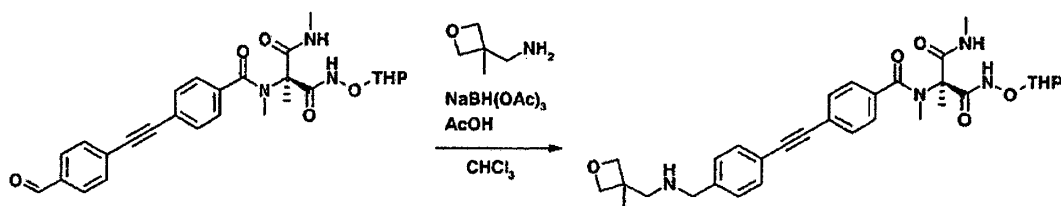
2,65 - 2,75 (2 H, m), 2,80 - 2,90 (3 H, m), 3,15 - 3,25 (1 H, m), [3,17], 3,20 (3 H, s), 3,34 (3 H, br. s.), 3,45 - 3,75 (3 H, m), 3,80 - 4,10 (1 H, m), 4,90 - 5,05 (1 H, m), [6,95 - 7,05], 7,60 - 7,70 (1 H, m), 7,30 - 7,35 (2 H, m), 7,45 - 7,60 (6 H, m), [10,08], 10,50 (1 H, br. s.)



(2) A partir de (2S)-2-[[4-[(4-metoxipiperidin-1-il)metil]fenil]etnil]benzoil(metil)amino]-N',2-dimetil-N'-(tetrahidro-2H-piran-2-iloxi)propanodiamida (0,13 g) tal como se obtuvo en el Ejemplo 16-5-(1), se obtuvo (2S)-N-hidroxi-2-[[4-[(4-metoxipiperidin-1-il)metil]fenil]etnil]fenil]carbonil(metil)amino]-N',2-dimetilpropanodiamida (Compuesto 565, sólido de color amarillo) (49 mg, 42%) de la misma manera que en el Ejemplo 16-(3). MS (ESI): 507 (M + H)⁺, 505 (M-H)⁻ RMN H¹ (400 MHz, CD₃OD) δ ppm 1,51 - 1,64 (2 H, m), 1,77 (3 H, s), 1,86 - 1,96 (2 H, m), 2,18 - 2,32 (2 H, m), 2,65 - 2,85 (2 H, m), 2,79 (3 H, s), 3,17 (3 H, s), 3,20 - 3,35 (1 H, m), 3,28 (3 H, s), 3,56 (2 H, s), 7,35 - 7,40 (2 H, m), 7,45 - 7,65 (6 H, m)

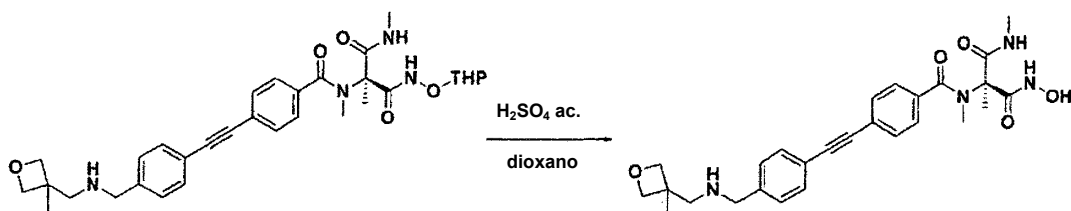
Ejemplo 16-6

(2S)-N-hidroxi-N',2-dimetil-2-{metil[[4-[(3-metiloxetan-3-il)metil]amino]metil]fenil]etnil]fenil]carbonil]amino}propanodiamida (Compuesto 578)



(1) A partir de (2S)-2-[[4-[(4-formilfenil)etnil]benzoil(metil)amino]-N',2-dimetil-N'-(tetrahidro-2H-piran-2-iloxi)propanodiamida (0,15 g) tal como se obtuvo en el Ejemplo 16-(1) y [(3-metiloxetan-3-il)metil]amina (63 mg), se obtuvo (2S)-N,2-dimetil-2-{metil[[4-[(3-metiloxetan-3-il)metil]amino]metil]fenil]etnil]benzoil(metil)amino]-N'-(tetrahidro-2H-piran-2-iloxi)propanodiamida (sólido de color amarillo) (0,13 g, 73%) de la misma manera que en el Ejemplo 16-(2).

RMN H¹ (400 MHz, CLOROFORMO-d) δ ppm 1,32 (3 H, s), 1,40 - 1,95 (9 H, m), 2,63 (2 H, s), 2,80 - 2,90 (3 H, m), [3,17], 3,20 (3 H, s), 3,50 - 3,70 (1 H, m), 3,80 - 4,10 (1 H, m), 3,85 (2 H, s), 4,30 - 4,60 (4 H, m), 4,90 - 5,05 (1 H, m), 7,15 - 7,40 (2 H, m), 7,45 - 7,70 (6 H, m)

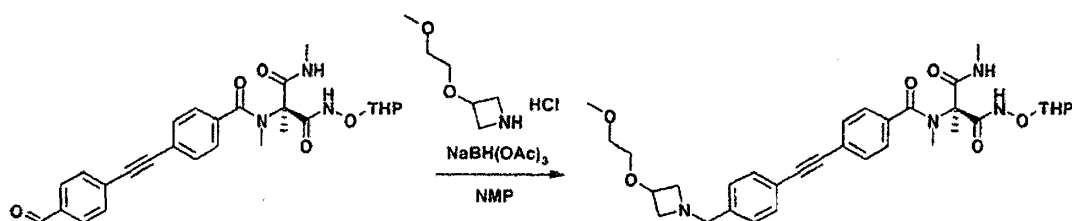


(2) A partir de (2S)-N,2-dimetil-2-{metil[[4-[(3-metiloxetan-3-il)metil]amino]metil]fenil]etnil]benzoil(metil)amino]-N'-(tetrahidro-2H-piran-2-iloxi)propanodiamida (0,13 g) tal como se obtuvo en el Ejemplo 16-6-(1), se obtuvo (2S)-N-hidroxi-N',2-dimetil-2-{metil[[4-[(3-metiloxetan-3-il)metil]amino]metil]fenil]etnil]fenil]carbonil]amino}propanodiamida (Compuesto 578, sólido de color amarillo) de la misma manera que en el Ejemplo 16-(3) (62 mg, 55%).

MS (ESI): 493 (M + H)⁺, 491 (M-H)⁻ RMN H¹ (400 MHz, CD₃OD) δ ppm 1,32 (3 H, s), 1,77 (3 H, s), 2,77 (2 H, s), 2,79 (3 H, s), 3,17 (3 H, s), 3,83 (2 H, s), 4,33 (2 H, d, J=5,9 Hz), 4,45 (2 H, d, J=5,9 Hz), 7,35 - 7,45 (2 H, m), 7,45 - 7,65 (6 H, m)

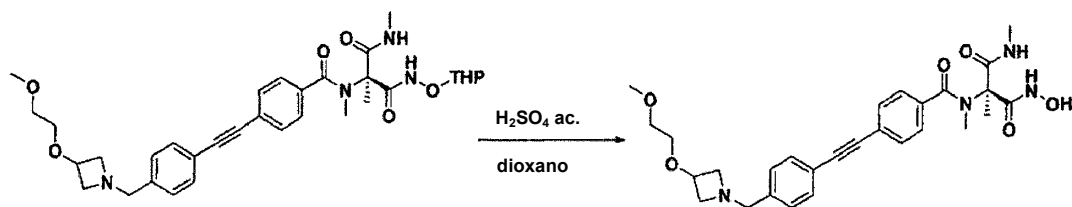
Ejemplo 16-7

(2S)-N-hidroxi-2-[[4-[(4-[(3-(2-metoxietoxi)azetidín-1-il)metil]fenil]etnil]fenil]carbonil(metil)amino]-N',2-dimetilpropanodiamida (Compuesto 577)



(1) A partir de (2S)-2-[[4-[(4-formilfenil)etnil]benzoil](metil)amino]-N,2-dimetil-N'-(tetrahidro-2H-piran-2-iloxi)propanodiamida (0,12 g) tal como se obtuvo en el Ejemplo 16-(1) e hidrocloreto de 3-(2-metoxietoxi)azetidina (60 mg), se obtuvo (2S)-2-[[4-[(3-(2-metoxietoxi)azetidin-1-il)metil]fenil]etnil]benzoil](metil)amino)-N,2-dimetil-N'-(tetrahidro-2H-piran-2-iloxi)propanodiamida (aceite de color amarillo) (0,10 g, 69%) de la misma manera que en el Ejemplo 16-1-(3).

RMN H^1 (400 MHz, CLOROFORMO-d) δ ppm 1,40 - 1,95 (6 H, m), [1,81], 1,82 (3 H, s), 2,80 - 2,90 (3 H, m), 2,95 - 3,05 (2 H, m), [3,17], 3,20 (3 H, s), 3,35 (3 H, s), 3,45 - 3,70 (9 H, m), 3,75 - 4,10 (1 H, m), 4,15 - 4,25 (1 H, m), 4,90 - 5,05 (1 H, m), [6,95 - 7,05], 7,60 - 7,70 (1 H, m), 7,20 - 7,30 (2 H, m), 7,45 - 7,60 (6 H, m), [10,10], 10,51 (1 H, br. s.)



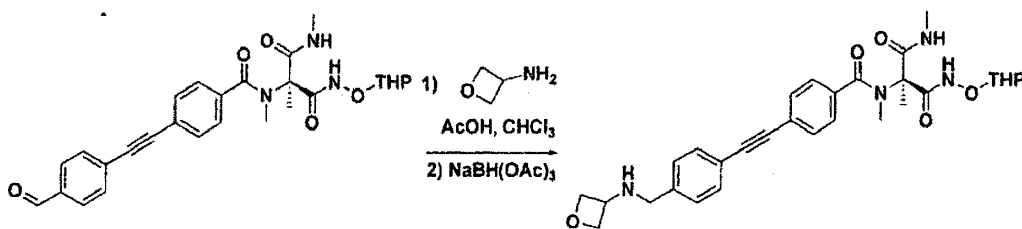
(2) A partir de (2S)-2-[[4-[(3-(2-metoxietoxi)azetidin-1-il)metil]fenil]etnil]benzoil](metil)amino)-N,2-dimetil-N'-(tetrahidro-2H-piran-2-iloxi)propanodiamida (0,10 g) tal como se obtuvo en el Ejemplo 16-7-(1), se obtuvo (2S)-N-hidroxi-2-[[4-[(3-(2-metiletoxi)azetidin-1-il)metil]fenil]etnil]fenil]carbonil](metil)amino)-N',2-dimetilpropanodiamida (Compuesto 577, sólido de color amarillo) (61 mg, 69%) de la misma manera que en el Ejemplo 16-(3).

MS (ESI): 523 (M + H)⁺, 521 (M-H)⁻

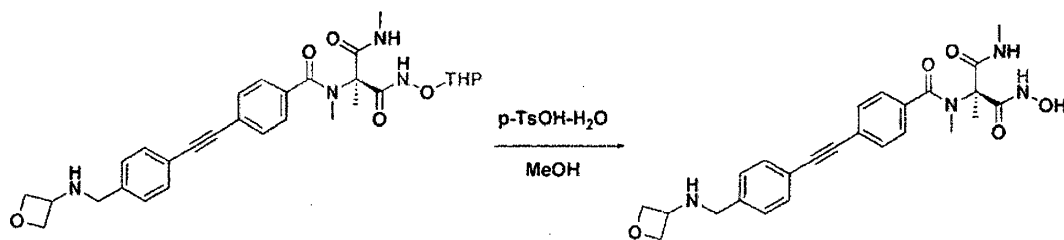
RMN H^1 (400 MHz, CD₃OD) δ ppm 1,77 (3 H, s), 2,79 (3 H, s), 3,16 (3 H, s), 3,35 (3 H, s), 3,44 - 3,62 (6 H, m), 3,88 - 3,96 (2 H, m), 4,00 (2 H, s), 4,24 - 4,32 (1 H, m), 7,39 (2 H, d, J=8,3 Hz), 7,52 - 7,65 (6 H, m)

Ejemplo 16-8

(2S)-N-hidroxi-N',2-dimetil-2-(metil[[4-[(4-[(oxetan-3-ilamino)metil]fenil]etnil]fenil]carbonil]amino)propanodiamida (Compuesto 396))



(1) Se realizó el mismo procedimiento que en el Ejemplo 16-(2) utilizando (2S)-2-[[4-[(4-formilfenil)etnil]benzoil](metil)amino]-N,2-dimetil-N'-(tetrahidro-2H-piran-2-iloxi)propanodiamida (0,25 g) tal como se obtuvo en el Ejemplo 16-(1) y oxetan-3-amina (44 mg), con lo que se obtuvo (2S)-N,2-dimetil-2-{metil[4-[(4-[(oxetan-3-ilamino)metil]fenil]etnil]benzoil]amino}-N'-(tetrahidro-2H-piran-2-iloxi)propanodiamida (espuma de color amarillo claro) (0,24 g, 85%). MS (ESI): 549 (M + H)⁺, 547 (M-H)⁻ RMN H^1 (600 MHz, CLOROFORMO-d) δ ppm 1,56 - 1,91 (9 H, m), 2,82 - 2,89 (3 H, m), [3,17], 3,20 (3 H, s), 3,53 - 3,70 (1 H, m), 3,77 (2 H, s), 3,83 - 4,05 (2 H, m), 4,39 - 4,45 (2 H, m), 4,79 (2 H, t, J=6,8 Hz), 4,92 - 5,03 (1 H, m), 6,99 (1 H, br. s.), 7,31 (2 H, d, J=8,3 Hz), 7,46 - 7,60 (6 H, m), 7,60 - 7,66 (1 H, m)



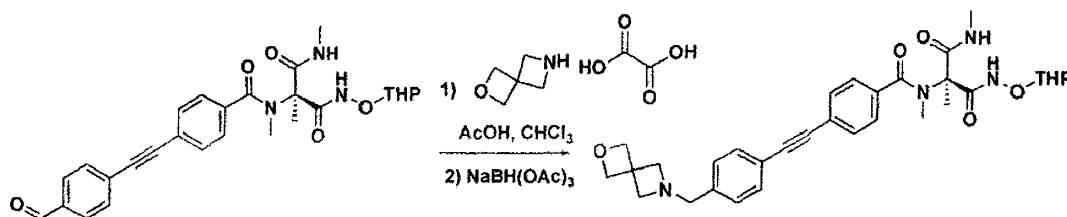
(2) A una solución metanólica (2,0 mL) de (2S)-N,2-dimetil-2-{metil[4-({4-[(oxetan-3-ilamino)metil]fenil}etilil)benzoil]amino}-N'-(tetrahidro-2H-piran-2-iloxi)propanodiamida (97 mg) tal como se obtuvo en el Ejemplo 16-8-(1), se le añadió p-TsOH · H₂O (43 mg) y la mezcla se agitó durante 1,5 horas a temperatura ambiente. Después de añadir una solución acuosa saturada de hidrogenocarbonato de sodio a la mezcla de reacción, el sistema se extrajo con cloroformo. La capa orgánica se secó sobre sulfato de sodio anhidro, después de lo cual se filtró el desecante y el disolvente se eliminó mediante destilación a presión reducida. El residuo resultante se purificó mediante cromatografía en gel sílice de tipo OH (elución en gradiente con cloroformo/metanol = 98/2 → 86/14). A continuación, se añadió IPE, y el sólido precipitado se separó mediante filtración y se secó para obtener (2S)-N-hidroxi-N',2-dimetil-2-{metil[4-({4-[(oxetan-3-ilamino)metil]fenil}etilil)fenil]carbonil}amino)propanodiamida (Compuesto 396, sólido de color amarillo claro) (45 mg, 55%).

MS (ESI): 465 (M + H)⁺ 463 (M-H)⁻

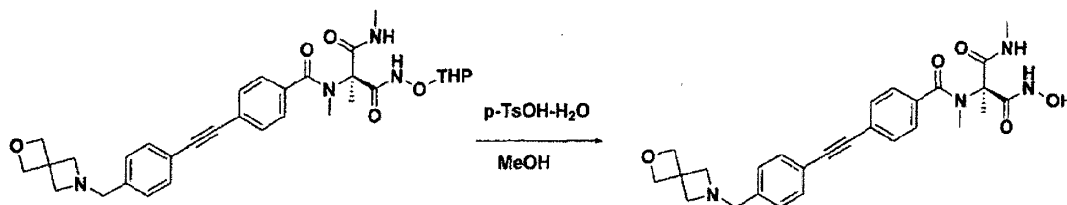
RMN H¹ (600 MHz, CD₃OD) δ ppm 1,77 (3 H, s), 2,79 (3 H, s), 3,14 - 3,19 (3 H, m), 3,72 (2 H, s), 3,95 - 4,04 (1 H, m), 4,39 - 4,48 (2 H, m), 4,66 - 4,73 (2 H, m), 7,37 (2 H, d, J=8,3 Hz), 7,51 (2 H, d, J=8,3 Hz), 7,54 - 7,64 (4 H, m)

Ejemplo 16-9

(2S)-N-hidroxi-N',2-dimetil-2-{metil[4-({4-(2-oxa-6-azaespiro[3,3]hept-6-ilmetil)fenil}etilil)fenil]carbonil}amino}propanodiamida (Compuesto 416)



(1) Se realizó el mismo procedimiento que en el Ejemplo 16-(2) utilizando (2S)-2-{[4-({4-formilfenil}etilil)benzoil](metil)amino}-N,2-dimetil-N'-(tetrahidro-2H-piran-2-iloxi)propanodiamida (0,12 g) tal como se obtuvo en el Ejemplo 16-(1) y una sal de ácido oxálico (71 mg) de 2-oxa-6-azaespiro[3,3]heptano, con lo que se obtuvo (2S)-N,2-dimetil-2-{metil[4-({4-(2-oxa-6-azaespiro[3,3]hept-6-ilmetil)fenil}etilil)benzoil]amino}-N'-(tetrahidro-2H-piran-2-iloxi)propanodiamida (aceite de color amarillo) (95 mg, 68%). MS (ESI): 575 (M + H)⁺, 573 (M-H)⁻ RMN H¹ (600 MHz, CLOROFORMO-d) δ ppm 1,61 - 1,90 (9 H, m), 2,84 - 2,87 (3 H, m), [3,17], 3,20 (3 H, s), 3,36 - 3,39 (4 H, m), 3,51 - 3,70 (3 H, m), 3,83 - 4,07 (1 H, m), 4,72 - 4,77 (4 H, m), 4,93 - 5,01 (1 H, m), 6,96 - 7,03 (1 H, m), 7,24 (2 H, d, J=7,8 Hz), 7,44 - 7,59 (6 H, m), 7,62 (1 H, br. s.)

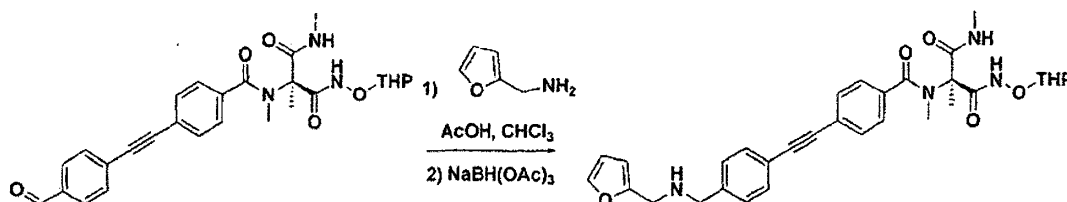


(2) Se realizó el mismo procedimiento que en el Ejemplo 16-8-(2) utilizando (2S)-N,2-dimetil-2-{metil[4-({4-(2-oxa-6-azaespiro[3,3]hept-6-ilmetil)fenil}etilil)benzoil]amino}-N'-(tetrahidro-2H-piran-2-iloxi)propanodiamida (95 mg) tal como se obtuvo en el Ejemplo 16-9-(1), con lo que se obtuvo (2S)-N-hidroxi-N',2-dimetil-2-{metil[4-({4-(2-oxa-6-azaespiro[3,3]hept-6-ilmetil)fenil}etilil)fenil]carbonil}amino}propanodiamida (Compuesto 416, sólido de color amarillo claro) (23 mg, 28%). MS (ESI): 491 (M + H)⁺, 489 (M-H)⁻ RMN H¹ (600 MHz, CD₃OD) δ ppm 1,77 (3 H, s), 2,79 (3 H, s), 3,17 (3 H, s), 3,43 - 3,50 (4 H, m), 3,61 (2 H, s), 4,71 - 4,75 (4 H, m), 7,31 (2 H, d,

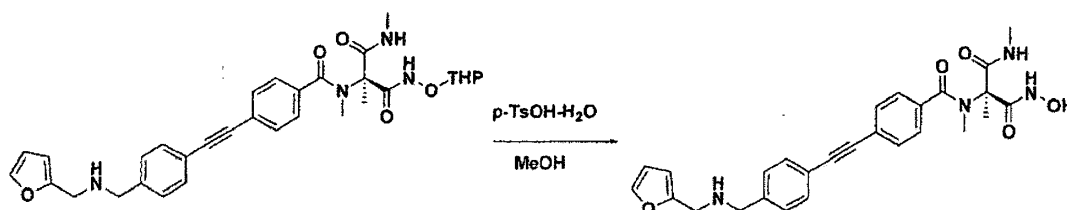
J=8,3 Hz), 7,50 (2 H, d, J=8,3 Hz), 7,54 - 7,63 (4 H, m)

Ejemplo 16-10

- 5 (2S)-2-[[[4-[[4-[[[furan-2-ilmetil]amino]metil]fenil]etnil]fenil]carbonil](metil)amino]-N-hidroxi-N',2-dimetilpropanodiamida (Compuesto 417)



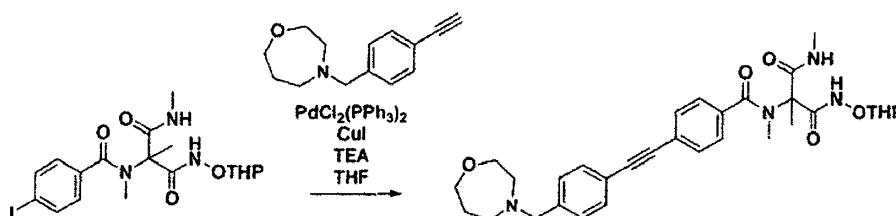
- 10 (1) Se realizó el mismo procedimiento que en el Ejemplo 16-(2) utilizando (2S)-2-[[[4-[[4-[[[furan-2-ilmetil]amino]metil]fenil]etnil]benzoi](metil)amino]-N,2-dimetil-N'-(tetrahydro-2H-piran-2-iloxi)propanodiamida (0,12 g) obtenida en el Ejemplo 16-(1) y 1-(furan-2-il)metanamina (34 mg), con lo que se obtuvo (2S)-2-[[[4-[[4-[[[furan-2-ilmetil]amino]metil]fenil]etnil]benzoi](metil)amino]-N,2-dimetil-N'-(tetrahydro-2H-piran-2-iloxi)propanodiamida (aceite de color amarillo) (93 mg, 67%). MS (ESI): 573 (M + H)⁺, 571 (M-H)⁻ RMN ¹H (600 MHz, CLOROFORMO-d) δ ppm 1,57 - 1,91 (9 H, m), 2,83 - 2,88 (3 H, m), [3,17], 3,20 (3 H, s), 3,53 - 3,68 (1 H, m), 3,77 - 4,04 (5 H, m), 4,92 - 5,03 (1 H, m), 6,17 - 6,21 (1 H, m), 6,30 - 6,36 (1 H, m), 6,99 (1 H, br. s.), 7,31 - 7,40 (3 H, m), 7,46 - 7,60 (6 H, m), 7,61 - 7,67 (1 H, m)



- 20 (2) Se realizó el mismo procedimiento que en el Ejemplo 16-8-(2) utilizando (2S)-2-[[[4-[[4-[[[furan-2-ilmetil]amino]metil]fenil]etnil]benzoi](metil)amino]-N,2-dimetil-N'-(tetrahydro-2H-piran-2-iloxi)propanodiamida (93 mg) tal como se obtuvo en el Ejemplo 16-10-(1), con lo que se obtuvo (2S)-2-[[[4-[[4-[[[furan-2-ilmetil]amino]metil]fenil]etnil]fenil]carbonil](metil)amino]-N-hidroxi-N',2-dimetilpropanodiamida (Compuesto 417, sólido de color amarillo claro) (26 mg, 33%). MS (ESI): 489 (M + H)⁺ 487 (M-H)⁻ RMN ¹H (600 MHz, CD₃OD) δ ppm 1,77 (3 H, s), 2,79 (3 H, s), 3,17 (3 H, s), 3,71 - 3,83 (4 H, m), 6,23 - 6,41 (2 H, m), 7,37 (2 H, d, J=7,8 Hz), 7,43 - 7,68 (7 H, m)

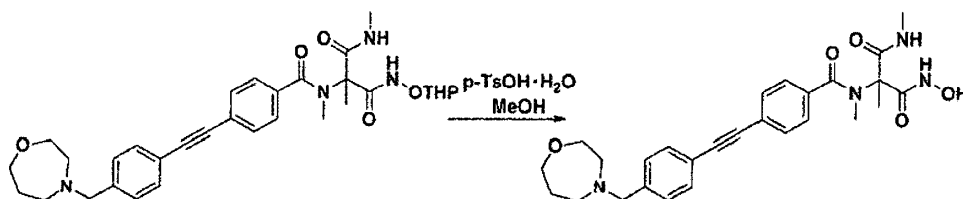
Ejemplo 17

- (2S)-N-hidroxi-N',2-dimetil-2-{metil[[4-[[4-(1,4-oxazepan-4-ilmetil)fenil]etnil]fenil]carbonil]amino}propanodiamida (Compuesto 376)

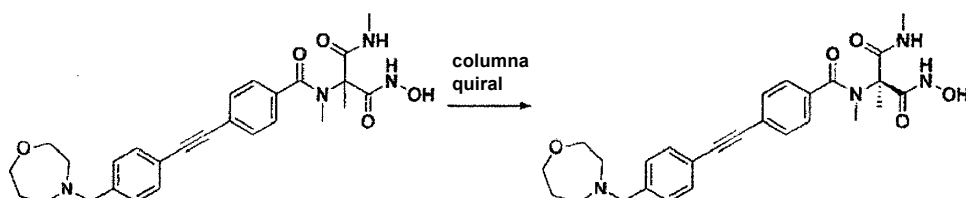


- 35 (1) Se añadieron TEA (0,87 mL) y una solución en THF (5,0 mL) de 4-(4-etnilbencil)-1,4-oxazepano (0,45 g) obtenida en el Ejemplo 15-(3) a una suspensión en THF (50 mL) de 2-[[[4-yodobenzoi](metil)amino]-N,2-dimetil-N'-(tetrahydro-2H-piran-2-iloxi)propanodiamida (Intermedio 12, 1,0 g), PdCl₂(PPh₃)₂ (73 mg) y CuI (40 mg) enfriando con hielo, y la mezcla se agitó durante 2 horas. Se añadieron PdCl₂(PPh₃)₂ (73 mg), CuI (40 mg) y TEA (0,87 mL) y se añadió adicionalmente a 60°C una solución en THF (5,0 mL) de 4-(4-etnilbencil)-1,4-oxazepano (0,45 g) tal como se obtuvo en el Ejemplo 15-(3). La mezcla se agitó durante 1,5 horas y a continuación la mezcla de reacción se concentró. El residuo resultante se purificó mediante cromatografía en gel de sílice de tipo NH (elución en gradiente con acetato de etilo → cloroformo/metanol = 100/0 → - 95/5)

para obtener N,2-dimetil-2-{metil[(4-{[4-(1,4-oxazepan-4-ilmetil)fenil]etinil}fenil)carbonil]amino}-N'-(tetrahidro-2H-piran-2-iloxi)propanodiamida (espuma de color pardo claro) (1,1 g, 93%).
MS (ESI/APCI Dual): 577 (M + H)⁺, 599 (M + Na)⁺, 575 (M-H)⁻



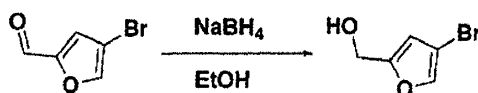
(2) A una solución en metanol (10 mL) de N,2-dimetil-2-{metil[(4-{[4-(1,4-oxazepan-4-ilmetil)fenil]etinil}fenil)carbonil]amino}-N'-(tetrahidro-2H-piran-2-iloxi)propanodiamida (0,80 g) tal como se obtuvo en el Ejemplo 17-(1), se le añadió p-TsOH · H₂O (0,32 g) y la mezcla se agitó durante 4 horas a temperatura ambiente. Después de concentrar la mezcla de reacción, se añadió una solución acuosa saturada de hidrogenocarbonato de sodio y la mezcla se extrajo con cloroformo. La capa orgánica se separó utilizando un separador de fase y se destiló a presión reducida. El residuo resultante se purificó mediante cromatografía en gel de sílice de tipo NH (elución en gradiente con cloroformo/metanol = 100/2 → 90/10) para obtener N-hidroxi-N',2-dimetil-2-{metil[(4-{[4-(1,4-oxazepan-4-ilmetil)fenil]etinil}fenil)carbonil]amino}propanodiamida (sólido de color amarillo) (0,48 g, 71%).
MS (ESI/APCI Dual): 493 (M + H)⁺, 491 (M-H)⁻



(3) N-hidroxi-N',2-dimetil-2-{metil[(4-{[4-(1,4-oxazepan-4-ilmetil)fenil]etinil}fenil)carbonil]amino}propanodiamida (0,39 g) tal como se obtuvo en el Ejemplo 17-(2) se aisló y se purificó utilizando una columna quiral. (Condiciones de aislamiento: columna: CHIRALPAKAD-H, tamaño de columna: 2 cm DIx25 cm L, fase móvil: hexano/alcohol isopropílico = 60/40 <v/v>, velocidad de flujo: 10 mL/min, temperatura de la columna: 40°C, longitud de onda de detección: 254 nm.) Los cristales brutos resultantes se lavaron con IPE y a continuación se secaron para obtener (2S)-N-hidroxi-N',2-dimetil-2-{metil[(4-{[4-(1,4-oxazepan-4-ilmetil)fenil]etinil}fenil)carbonil]amino}propanodiamida (Compuesto 376, sólido de color amarillo) (0,13 g).
[α]_D²⁰: +6,2 (C: 0,10, metanol)
MS (ESI/APCI Dual): 493 (M + H)⁺, 491 (M-H)⁻
RMN ¹H (600 MHz, CD₃OD) δ ppm 1,77 (3 H, s), 1,89 - 1,95 (2 H, m), 2,69 - 2,76 (4 H, m), 2,79 (3 H, s), 3,17 (3 H, s), 3,71 (2 H, s), 3,71 - 3,75 (2 H, m), 3,81 (2 H, t, J=6,0 Hz), 7,36 - 7,62 (8 H, m)

Ejemplo 18

(2S)-N-hidroxi-2-[[4-{[5-(metoximetil)furan-3-il]etinil}fenil]carbonil](metil)amino}-N',2-dimetilpropanodiamida (Compuesto 550)

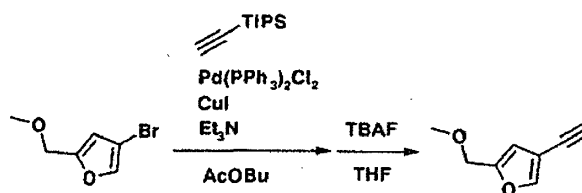


(1) Se añadió borohidruro de sodio (0,32 g) en porciones divididas a una solución etanólica (15 mL) de 4-bromofuran-2-carbaldehído (3,0 g) enfriando con hielo, y la mezcla se agitó durante 1 hora a temperatura ambiente. Se añadieron sucesivamente acetona, acetato de etilo y agua, y los disolventes se eliminaron mediante destilación a presión reducida. Se añadió acetato de etilo al residuo resultante y se aisló la capa orgánica. El extracto se lavó con agua y salmuera sucesivamente y se secó sobre sulfato de magnesio anhidro. A continuación, el desecante se filtró y el disolvente se eliminó mediante destilación a presión reducida para obtener (4-bromofuran-2-il)metanol (aceite de color pardo) (3,1 g, 100%).
RMN ¹H (400 MHz, CLOROFORMO-d) δ ppm 1,80 - 1,87 (1 H, m), 4,58 (2 H, d, J=5,4 Hz), 6,36 (1 H, s), 7,40 (1 H, br. s.)



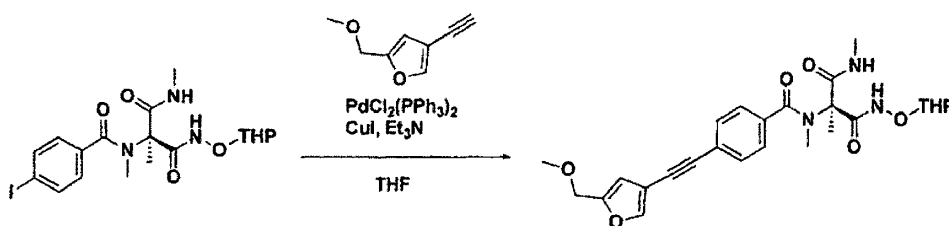
(2) Se añadió yodometano (1,6 mL) a una solución en DMF (15 mL) de (4-bromofuran-2-il)metanol (3,0 g) tal como se obtuvo en el Ejemplo 18-(1). Enfriando con hielo, se añadió hidruro de sodio al 60% (0,82 g) en porciones divididas, y la mezcla se agitó durante 1 hora y 40 minutos a temperatura ambiente. Se añadieron acetato de etilo y agua, y se aisló la capa orgánica. El extracto se lavó con agua y salmuera sucesivamente y se secó sobre sulfato de magnesio anhidro. A continuación, el desecante se retiró mediante filtración y el disolvente se eliminó mediante destilación a presión reducida para obtener 4-bromo-2-(metoximetil)furano (aceite de color amarillo) parcialmente purificado (3,9 g).

RMN H^1 (400 MHz, CLOROFORMO- d) δ ppm 3,36 (3 H, s), 4,36 (2 H, s), 6,38 (1 H, s), 7,39 - 7,43 (1 H, m)



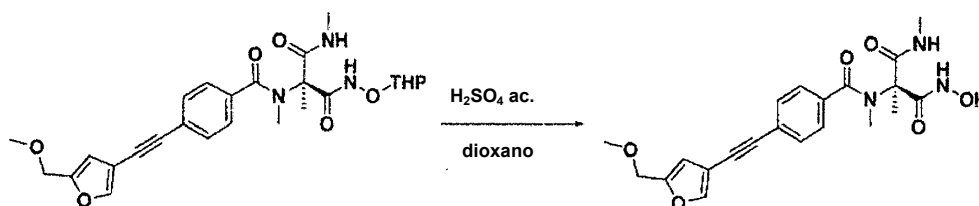
(3) Una mezcla de 4-bromo-2-(metoximetil)furano parcialmente purificado (1,9 g) tal como se obtuvo en el Ejemplo 18-(2), AcOBu (16 mL), CuI (0,33 g), $PdCl_2(PPh_3)_2$ (0,60 g), se agitó triisopropilsilacetileno (9,6 mL) y TEA (12 mL) en una atmósfera de nitrógeno durante 7,5 horas a 110°C. Después de dejar enfriar la mezcla de reacción, se añadieron acetato de etilo (0,10 L), gel sílice de tipo OH (1,9 g), cellpure (0,95 g) y carbón activado (10 mg). La materia insoluble se filtró y el producto filtrado se concentró a presión reducida. El residuo resultante se purificó mediante cromatografía en columna de gel sílice de tipo OH (elución en gradiente con hexano/acetato de etilo = 100/0 $\rightarrow$ 80/20) para obtener un aceite de color amarillo (1,7 g). Se añadió THF (4,0 mL) a este aceite (0,80 g) y se añadió gota a gota una solución de 1 mol/L de TBAF-THF (4,1 mL) a la mezcla enfriando con hielo. La mezcla se agitó durante 30 minutos enfriando con hielo, y a continuación se agitó durante 30 minutos a temperatura ambiente. La mezcla de reacción se concentró a presión reducida y el residuo resultante se purificó mediante cromatografía en columna de gel sílice de tipo OH (elución en gradiente con hexano/acetato de etilo = 100/0 $\rightarrow$ 90/10) para obtener 4-etinil-2-(metoximetil)furano (aceite de color amarillo) (0,24 g).

RMN H^1 (400 MHz, CLOROFORMO- d) δ ppm 3,04 (1 H, s), 3,36 (3 H, s), 4,37 (2 H, s), 6,40 (1 H, s), 7,63 (1 H, s)



(4) Se añadieron $PdCl_2(PPh_3)_2$ (70 mg), CuI (38 mg) y TEA (1,5 mL) a una solución en THF (7,0 mL) de 4-etinil-2-(metoximetil)furano (0,24 g) tal como se obtuvo en el Ejemplo 18-(3) y (2S)-2-[(4-yodobenzoil)(metil)amino]-N,2-dimetil-N'-(tetrahydro-2H-piran-2-iloxi)propanodiamida (Intermedio 15, 0,51 g), y la mezcla se agitó durante 5,5 horas a temperatura ambiente en una atmósfera de nitrógeno. Se añadieron acetato de etilo (30 mL), gel sílice de tipo OH (1,9 g), cellpure (0,95 g) y carbón activado (50 mg), la materia insoluble se eliminó mediante filtración y el producto filtrado se concentró a presión reducida. El residuo resultante se purificó mediante cromatografía en columna de gel sílice de tipo OH (elución en gradiente con acetato de etilo/hexano = 75/25 $\rightarrow$ 100/0, seguida de elución en gradiente con cloroformo/acetona = 100/0 $\rightarrow$ 70/30) para obtener (2S)-2-[(4-[(5-(metoximetil)furan-3-il]etinil]benzoil)(metil)amino]-N,2-dimetil-N'-(tetrahydro-2H-piran-2-iloxi)propanodiamida (sólido de color amarillo) (0,43 g, 84%).

RMN H^1 (400 MHz, CLOROFORMO- d) δ ppm 1,50 - 1,95 (6 H, m), [1,81], 1,82 (3 H, s), 2,82 - 2,88 (3 H, m), [3,17], 3,20 (3 H, s), 3,38 (3 H, s), 3,51 - 3,70 (1 H, m), 3,80 - 4,08 (1 H, m), 4,40 (2 H, s), 4,93 - 5,03 (1 H, m), 6,46 (1 H, d, J=0,5 Hz), [7,00], 7,63 (1 H, br. s.), 7,46 - 7,56 (4 H, m), 7,66 - 7,70 (1 H, m), [10,10], 10,51 (1 H, br. s.)



(5) Se añadió gota a gota una solución acuosa de ácido sulfúrico de 1 mol/L (2,6 mL), enfriando con agua, a una solución en 1,4-dioxano (4,0 mL) de (2S)-2-[(4-[[5-(metoximetil)furan-3-il]etnil]benzoil)(metil)amino]-N,2-dimetil-N'-(tetrahidro-2H-piran-2-iloxi)propanodiamida (0,43 g) tal como se obtuvo en el Ejemplo 18-(4), y la mezcla se agitó durante 3 horas y 45 minutos a temperatura ambiente. Se añadieron acetato de etilo y agua, y la mezcla se ajustó a pH 6 con una solución acuosa saturada de hidrogenocarbonato de sodio. A continuación, se añadió cloruro de sodio, y la capa orgánica se aisló. El extracto se lavó con salmuera y se secó sobre sulfato de sodio anhidro. A continuación, el desecante se filtró y el disolvente se eliminó mediante destilación a presión reducida. El residuo resultante se purificó mediante cromatografía en columna de gel sílice de tipo OH (elución en gradiente con cloroformo/metanol = 100/0 → 80/20) para obtener (2S)-N-hidroxi-2-[(4-[[5-(metoximetil)furan-3-il]etnil]fenil)carbonil](metil)amino)-N',2-dimetilpropanodiamida (Compuesto 550, sólido de color blanco) (0,25 g, 68%).

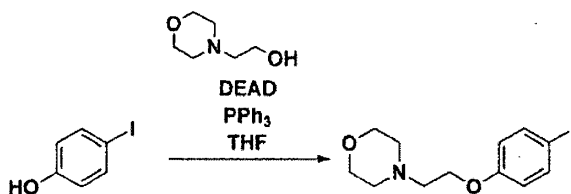
MS (ESI): 436 (M + Na)⁺, 412 (M-H)⁻

RMN H¹ (400 MHz, CLOROFORMO-d) δ ppm 1,80 (3 H, s), 2,83 (3 H, d, J=4,6 Hz), 3,17 (3 H, s), 3,38 (3 H, s), 4,39 (2 H, s), 6,45 (1 H, s), 6,80 - 7,00 (1 H, m), 7,30 - 7,60 (5 H, m), 7,68 (1 H, br. s.), 10,54 (1 H, br. s.)

Los compuestos 403, 410, 418, 420, 422, 424, 428, 433, 435, 436, 438, 528, 575, 576, 588, 589, 593, 599, 600, 602 a 605, 609, 612, 616, 622, 630 y 633 se sintetizaron por medio de los mismos métodos que en el Ejemplo 18 con el uso de los materiales correspondientes.

Ejemplo 19

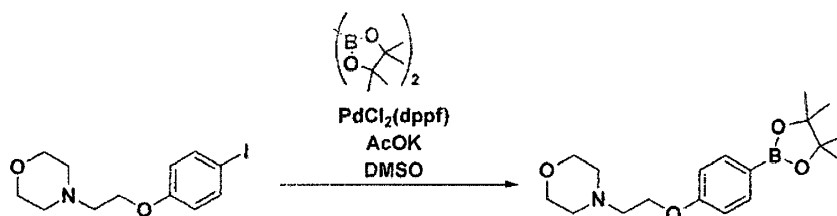
(2S)-N-hidroxi-N',2-dimetil-2-[metil({4'-[2-(morfolin-4-il)etoxi]bifenil-4-il}carbonil)amino]propanodiamida (Compuesto 437)



(1) Se añadió DEAD/tolueno al 40% (2,5 mL) a una solución en THF (30 mL) de 4-yodofenol (1,0 g), 2-morfolinoetanol (0,72 g) y trifetilfosfina (1,4 g) enfriando con hielo, y la mezcla se agitó durante 17 Horas a temperatura ambiente. Después de que los disolventes se eliminaron por destilación, el residuo resultante se purificó mediante cromatografía en gel de sílice de tipo NH (gradiente de elución con hexano/acetato de etilo = 90/0 → 60/40) para obtener 4-[2-(4-yodofenoxi)etil]morfolina (aceite incoloro) (1,4 g, 93%).

MS (ESI/APCI Dual): 334 (M + H)⁺

RMN H¹ (200 MHz, CLOROFORMO-d) δ ppm 2,47 - 2,64 (4 H, m), 2,79 (2 H, t, J=5,7 Hz), 3,64 - 3,81 (4 H, m), 4,07 (2 H, t, J=5,7 Hz), 6,59 - 6,77 (2 H, m), 7,46 - 7,63 (2 H, m)

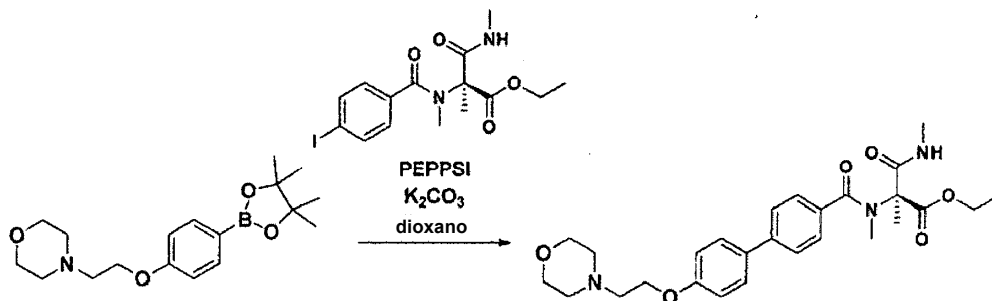


(2) Una suspensión en ADMSO (5,0 mL) de 4-[2-(4-yodofenoxi)etil]morfolina (0,49 g) tal como se obtuvo en el Ejemplo 19-(1), 4,4,4',4',5,5,5'-octametil-2,2'-bi-1,3,2-dioxaborolano (0,56 g), PdCl₂(dppf) • CH₂Cl₂ (0,12 g), y acetato de potasio (0,43 g) se agitó durante 4 horas a 90°C. Se añadió agua y la mezcla se extrajo con acetato de etilo. La capa orgánica se lavó con salmuera y se secó sobre sulfato de magnesio anhidro. A continuación, el desecante se filtró y el disolvente se eliminó mediante destilación a presión reducida. El residuo resultante se purificó mediante cromatografía en gel de sílice de tipo NH (elución en gradiente con hexano/acetato de etilo = 90/10 → - 70/30) para obtener 4-[2-[4-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-

il)fenoxi)etil}morfolina (espuma incolora) (0,63 g).

MS (ESI/APCI Dual): 334 (M + H)⁺

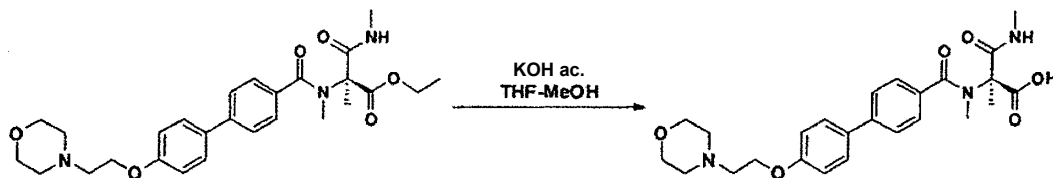
RMN ¹H (200 MHz, CLOROFORMO-d) δ ppm 1,33 (12 H, s), 2,50 - 2,65 (4 H, m), 2,80 (2 H, t, J=5,7 Hz), 3,65 - 3,80 (4 H, m), 4,14 (2 H, t, J=5,7 Hz), 6,83 - 6,95 (2 H, m), 7,67 - 7,81 (2 H, m)



(3) Una suspensión en dioxano (3,0 mL) de 4-{2-[4-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)fenoxi]etil}morfolina (0,55 g) tal como se obtuvo en el Ejemplo 19-(2), 1-[[[(2S)-1-etoxi-2-metil-3-(metilamino)-1,3-dioxopropan-2-il](metil)carbamoil]-4-yodobenceno (Intermedio 13-1, 0,43 g), PEPPSI (83 mg) y carbonato de potasio (0,51 g) se agitó durante 8 horas a 90°C. Se añadió PEPPSI (83 mg) y la mezcla se agitó durante 2 horas a 110°C. Se añadió agua y la mezcla se extrajo con cloroformo. La capa orgánica se separó utilizando un separador de fase y el disolvente se eliminó mediante destilación a presión reducida. El residuo resultante se purificó mediante cromatografía en gel de sílice de tipo NH (elución en gradiente con hexano/acetato de etilo = 50/50 → 0/100) para obtener 4-{2-[[[(2S)-1-etoxi-2-metil-3-(metilamino)-1,3-dioxopropan-2-il](metil)carbamoil]bifenil-4-il]oxi]etil}morfolina (aceite de color amarillo claro) (96 mg, rendimiento después de las 2 etapas) : 19%.

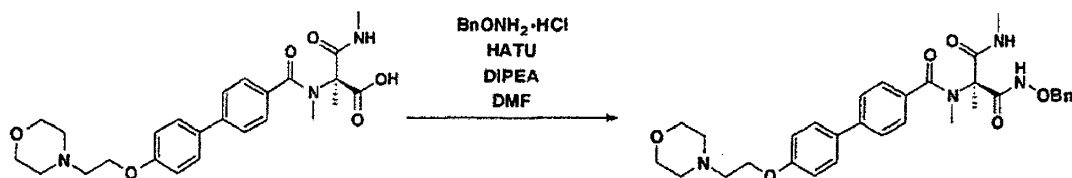
MS (ESI/APCI Dual): 498 (M + H)⁺, 520 (M + Na)⁺

RMN ¹H (200 MHz, CLOROFORMO-d) δ ppm 1,17 - 1,38 (3 H, m), 1,78 (3 H, s), 2,52 - 2,68 (4 H, m), 2,76 - 2,96 (5 H, m), 3,19 (3 H, s), 3,65 - 3,83 (4 H, m), 4,05 - 4,35 (4 H, m), 6,90 - 7,07 (2 H, m), 7,44 - 7,66 (6 H, m), 8,07 - 8,29 (1 H, m)



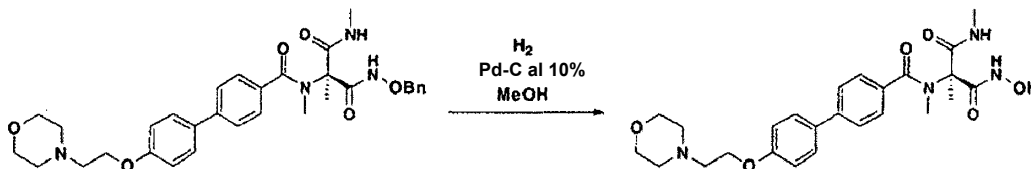
(4) Se añadió una solución acuosa (2,0 mL) de hidróxido de potasio (0,11 g) a una solución en THF (2,0 mL)-metanol (2,0 mL) de 4-{2-[[[(2S)-1-etoxi-2-metil-3-(metilamino)-1,3-dioxopropan-2-il](metil)carbamoil]bifenil-4-il]oxi]etil}morfolina (93 mg) tal como se obtuvo en el Ejemplo 19-(3), y la mezcla se agitó durante 16 horas a temperatura ambiente. La mezcla de reacción se ajustó a pH 6 con una solución acuosa al 10% de ácido cítrico y se extrajo con cloroformo. La capa orgánica se separó utilizando un separador de fase, y el disolvente se eliminó mediante destilación a presión reducida para obtener 4-{2-[[[(2S)-2-carboxi-1-(metilamino)-1-oxopropan-2-il](metil)carbamoil]bifenil-4-il]oxi]etil}morfolina (aceite de color pardo claro) (58 mg, 65%). MS (ESI/APCI Dual): 470 (M + H)⁺, 492 (M + Na)⁺

RMN ¹H (200 MHz, DMSO-d₆) δ ppm 1,64 (3 H, s), 2,44 - 2,56 (4 H, m), 2,59 - 2,80 (5 H, m), 3,05 (3 H, s), 3,49 - 3,66 (4 H, m), 4,15 (2 H, t, J=5,7 Hz), 6,95 - 7,15 (2 H, m), 7,46 - 7,79 (6 H, m)



(5) Se añadieron DIPEA (84 µL) e hidrocloreto de O-bencilhidroxilamina (23 mg) a una solución en DMF (3,0 mL) de 4-{2-[[[(2S)-2-carboxi-1-(metilamino)-1-oxopropan-2-il](metil)carbamoil]bifenil-4-il]oxi]etil}morfolina (56 mg) tal como se obtuvo en el Ejemplo 19-(4) y HATU (68 mg) enfriando con hielo, y la mezcla se agitó durante 13 horas a temperatura ambiente, seguido de agitación durante 3 horas a 80°C. Se añadió agua y la mezcla se extrajo con cloroformo. La capa orgánica se lavó con salmuera y la capa orgánica se separó

utilizando un separador de fase, después de lo cual el disolvente se eliminó mediante destilación a presión reducida. El residuo resultante se purificó mediante cromatografía en gel de sílice de tipo NH (elución en gradiente con cloroformo/metanol = 100/0 → 95/5) para obtener (2S)-N-(benciloxi)-N',2-dimetil-2-[metil(4'-[2-(morfolin-4-il)etoxi]bifenil-4-il)carbonil]amino]propanodiamida (sólido de color amarillo claro) (35 mg, 51%). MS (ESI/APCI Dual): 575 (M + H)⁺, 597 (M + Na)⁺, 573 (M-H)⁻. RMN H¹ (600 MHz, CLOROFORMO-d) δ ppm 1,77 (3 H, s), 2,56 - 2,64 (4 H, m), 2,81 - 2,87 (5 H, m), 3,20 (3 H, s), 3,73 - 3,78 (4 H, m), 4,17 (2 H, t, J=5,8 Hz), 4,91 - 4,97 (2 H, m), 6,95 - 7,05 (2 H, m), 7,13 - 7,22 (1 H, m), 7,28 - 7,62 (11 H, m), 10,14 (1 H, s).

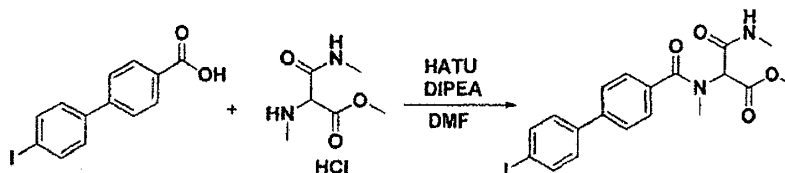


(6) Se añadió Pd-C al 10% (5,0 mg) a una solución metanólica (3,0 mL) de (2S)-N-(benciloxi)-N',2-dimetil-2-[metil(4'-[2-(morfolin-4-il)etoxi]bifenil-4-il)carbonil]amino]propanodiamida (27 mg) tal como se obtuvo en el Ejemplo 19-(5), y la mezcla se agitó en una atmósfera de hidrógeno durante 6 horas a temperatura ambiente. La mezcla de reacción se filtró a través de Celite y el disolvente se eliminó mediante destilación a presión reducida. El residuo se sometió a aislamiento y purificación por LC para obtener (2S)-N-hidroxi-N',2-dimetil-2-[metil(4'-[2-(morfolin-4-il)etoxi]bifenil-4-il)carbonil]amino]propanodiamida (Compuesto 437, sólido de color amarillo claro) (8,0 mg, 35%). MS (ESI/APCI Dual): 485 (M + H)⁺, 483 (M-H)⁻. RMN H¹ (600 MHz, CD₃OD) δ ppm 1,78 (3 H, s), 2,56 - 2,67 (4 H, m), 2,77 - 2,86 (5 H, m), 3,21 (3 H, s), 3,69 - 3,76 (4 H, m), 4,20 (2 H, t, J=5,6 Hz), 6,98 - 7,10 (2 H, m), 7,54 - 7,73 (6 H, m).

Los compuestos 399, 401, 402, 406, 408, 411 a 413, 415, 423, 426, 624, 624, 626 y 629 se sintetizaron por medio de los mismos métodos que en el Ejemplo 19 con el uso de los materiales correspondientes.

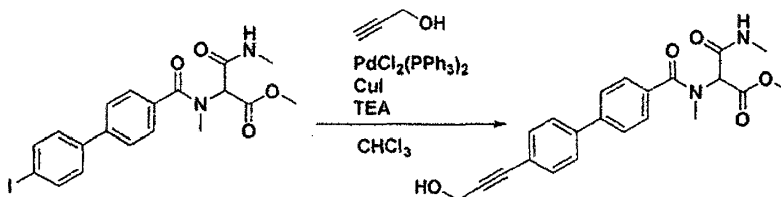
Ejemplo 20

N-hidroxi-N'-metil-2-[metil(4'-[3-(morfolin-4-il)prop-1-in-1-il]bifenil-4-il)carbonil]amino]propanodiamida (Compuesto 390)



(1) Utilizando ácido 4'-yodobifenil-4-carboxílico (1,8 g) obtenido por medio del mismo método que el método de síntesis descrito en la bibliografía (Zhurnal Organicheskoi Khimii, 1981, vol. 17 (12), pág. 2598-2601) e hidrocloreto de N,N²,O-trimetil-3-oxoserinamida (Intermedio 5-2, 1,1 g), se realizó el mismo procedimiento que en el Ejemplo 4-(4) para obtener 4-yodo-4'-[1-metoxi-3-(metilamino)-1,3-dioxopropan-2-il](metil)carbamoylbifenilo (sólido de color amarillo claro) (1,5 g, 58%).

MS (ESI/APCI Dual): 467 (M + H)⁺, 489 (M + Na)⁺, 465 (M-H)⁻. RMN H¹ (200 MHz, CLOROFORMO-d) δ ppm 2,91 (3 H, d, J=4,8 Hz), 3,18 (3 H, br. s.), 3,85 (3 H, s), 5,49 (1 H, s), 7,20 (1 H, m), 7,31 - 7,35 (2 H, m), 7,56 - 7,63 (4 H, m), 7,76 - 7,82 (2 H, m).

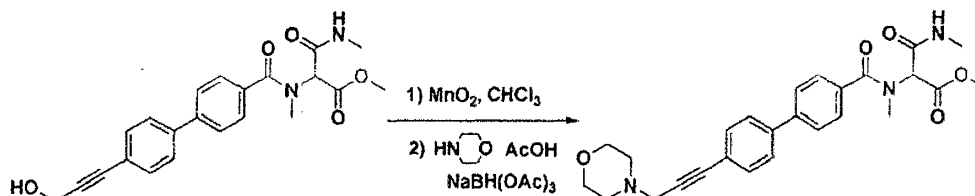


(2) Se añadieron prop-2-in-1-ol (0,19 g), PdCl₂(PPh₃)₂ (39 mg), CuI (21 mg) y TEA (0,17 g) a una solución en cloroformo (10 mL) de 4-yodo-4'-[1-metoxi-3-(metilamino)-1,3-dioxopropan-2-il](metil)carbamoylbifenilo (0,52 g) tal como se obtuvo en el Ejemplo 20-(1). La mezcla se agitó durante 3 horas a temperatura ambiente en una atmósfera de nitrógeno, y a continuación la mezcla de reacción se concentró. El residuo resultante se

purificó mediante cromatografía en gel sílice de tipo OH (elución en gradiente con hexano/acetato de etilo = 50/50 → 0/100) para obtener 4-(3-hidroxiprop-1-in-1-il)-4'-[[1-metoxi-3-(metilamino)-1,3-dioxopropan-2-il](metil)carbamoil]bifenilo (sólido de color blanco) (0,28 g, 63%).

MS (ESI/APCI Dual): 395 (M + H)⁺, 417 (M + Na)⁺, 393 (M-H)⁻

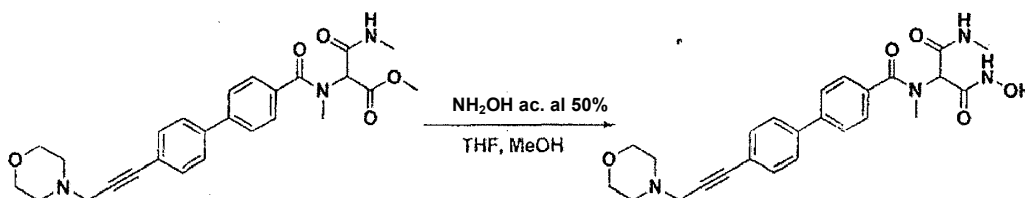
RMN ¹H (200 MHz, CLOROFORMO-d) δ ppm 1,83 (1 H, t, J=6,2 Hz), 2,91 (3 H, d, J=4,8 Hz), 3,19 (3 H, s), 3,85 (3 H, s), 4,51 (2 H, d, J=6,2 Hz), 5,49 (1 H, s), 7,19 - 7,28 (1 H, m), 7,48 - 7,66 (8 H, m)



(3) Se añadió dióxido de manganeso (0,19 g) a una solución en cloroformo (15 mL) de 4-(3-hidroxiprop-1-in-1-il)-4'-[[1-metoxi-3-(metilamino)-1,3-dioxopropan-2-il](metil)carbamoil]bifenilo (85 mg) tal como se obtuvo en el Ejemplo 20-(2), y la mezcla se agitó durante 2 horas a temperatura ambiente en una atmósfera de nitrógeno. A continuación, la mezcla de reacción se filtró y el disolvente se eliminó mediante destilación a presión reducida. Se añadieron morfolina (23 mg) y ácido acético a una solución en cloroformo (5,0 mL) del residuo resultante, y la mezcla se agitó durante 30 minutos a temperatura ambiente en una atmósfera de nitrógeno. A continuación, se añadió triacetoxiborohidruro de sodio (73 mg) y la mezcla se agitó durante 4 horas a temperatura ambiente en una atmósfera de nitrógeno. Se añadió una solución acuosa saturada de hidrogenocarbonato de sodio a la mezcla de reacción, y la mezcla se extrajo con cloroformo, después de lo cual la capa orgánica se lavó con salmuera. La capa orgánica se secó sobre sulfato de magnesio anhidro. A continuación, el desecante se filtró y el disolvente se eliminó mediante destilación a presión reducida. El residuo resultante se purificó mediante cromatografía en gel sílice de tipo OH (elución en gradiente con cloroformo/metanol = 100/0 → 90/10) para obtener 4-[3-(4'-[[1-metoxi-3-(metilamino)-1,3-dioxopropan-2-il](metil)carbamoil]bifenil-4-il)prop-2-in-1-il]morfolina (espuma de color amarillo claro) (75 mg, 75%).

MS (ESI/APCI Dual): 464 (M + H)⁺, 486 (M + Na)⁺, 462 (M-H)⁻

RMN ¹H (200 MHz, CLOROFORMO-d) δ ppm 2,63 - 2,70 (4 H, m), 2,91 (3 H, d, J=4,8 Hz), 3,18 (3 H, br. s.), 3,54 (2 H, s), 3,76 - 3,82 (4 H, m), 3,85 (3 H, s), 5,48 (1 H, s), 7,14 - 7,24 (1 H, m), 7,49 - 7,67 (8 H, m)



(4) Utilizando 4-[3-(4'-[[1-metoxi-3-(metilamino)-1,3-dioxopropan-2-il](metil)carbamoil]bifenil-4-il)prop-2-in-1-il]morfolina (75 mg) tal como se obtuvo en el Ejemplo 20-(3), se realizó el mismo procedimiento que en el Ejemplo 4-(5) para obtener N-hidroxi-N'-metil-2-[metil(4'-[3-(morfolin-4-il)prop-1-in-1-il]bifenil-4-il)carbonil]amino]propanodiamida (Compuesto 390, sólido de color blanco) (19 mg, 25%).

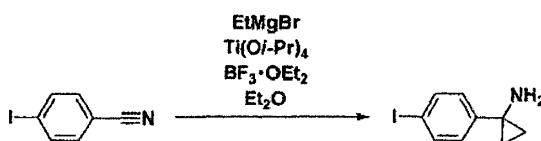
MS (ESI/APCI Dual): 465 (M + H)⁺, 487 (M + Na)⁺, 463 (M-H)⁻

RMN ¹H (600 MHz, CD₃OD) δ ppm 2,65 - 2,72 (4 H, m), 2,83 (3 H, br. s.), 3,11 (3 H, s), 3,57 (2 H, s), 3,74 - 3,76 (4 H, m), 7,51 - 7,55 (2 H, m), 7,61 - 7,67 (4 H, m), 7,74 - 7,76 (2 H, m)

Los compuestos 389, 398, 400 y 405 se sintetizaron por medio de los mismos métodos que en el Ejemplo 20 con el uso de los materiales correspondientes.

Ejemplo 21

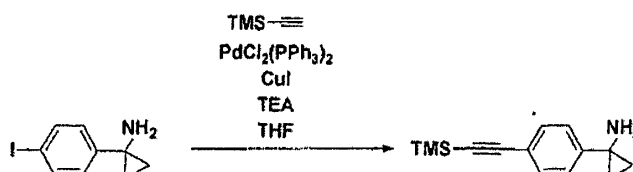
(2S)-2-[[[4-[(1-aminociclopropil)fenil]etil]fenil]carbonil](metil)amino]-N-hidroxi-N',2-dimetilpropanodiamida (Compuesto 404)



(1) Se añadió isopropóxido de titanio (IV) (7,1 mL) a una solución en dietil éter (0,14 L) de 4-yodobenzonitrilo (5,0 g) y, manteniendo la temperatura interna a -60°C o menos, se añadió gota a gota una solución en THF (53 mL) de bromuro de etilmagnesio a 0,90 moles/L. Después de agitar la mezcla durante 1 hora a temperatura ambiente, se añadió dietileterato de trifluoruro de boro (5,4 mL) y la mezcla se agitó durante 3 horas a temperatura ambiente. Tras la adición de 1,0 moles/L de ácido clorhídrico (65 mL), la capa acuosa se lavó con éter dietílico. Se añadió una solución acuosa de hidróxido de sodio de 1,0 moles/L a la capa acuosa lavada para llevarla a pH 9. El precipitado se filtró utilizando Celite y el producto filtrado se extrajo con acetato de etilo. El extracto se secó sobre sulfato de magnesio, después de lo cual se filtró el desecante y el disolvente se eliminó mediante destilación a presión reducida. El residuo resultante se purificó mediante cromatografía en gel sílice de tipo OH (elución en gradiente con hexano/acetato de etilo = 50/50 $\rightarrow$ 1/99) para obtener 1-(4-yodofenil)ciclopropilamina (sólido de color amarillo claro) (1,3 g, 23%).

MS (ESI/APCI Dual): 260 ($M + H$)⁺

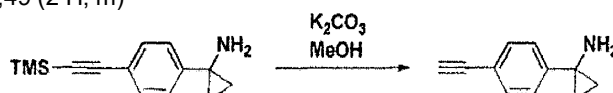
RMN ^1H (200 MHz, CLOROFORMO- d) δ ppm 0,87 - 1,00 (2 H, m), 1,01 - 1,15 (2 H, m), 6,96 - 7,11 (2 H, m), 7,54 - 7,68 (2 H, m)



(2) Se añadió TEA (0,64 mL) a una suspensión en THF (10 mL) de 1-(4-yodofenil)ciclopropilamina (0,40 g) tal como se obtuvo en el Ejemplo 21-(1), $\text{PdCl}_2(\text{PPh}_3)_2$ (54 mg) y CuI (29 mg), y la mezcla se agitó durante 3 horas a temperatura ambiente. Después de que el disolvente se eliminó mediante destilación a presión reducida, el residuo resultante se purificó mediante cromatografía en gel sílice de tipo OH (gradiente de elución con hexano/acetato de etilo = 70/30 $\rightarrow$ 30/70) para obtener 1-{4-[(trimetilsilil)etnil]fenil}ciclopropilamina (aceite de color pardo) (0,39 g, 100%).

MS (ESI/APCI Dual): 230 ($M + H$)⁺

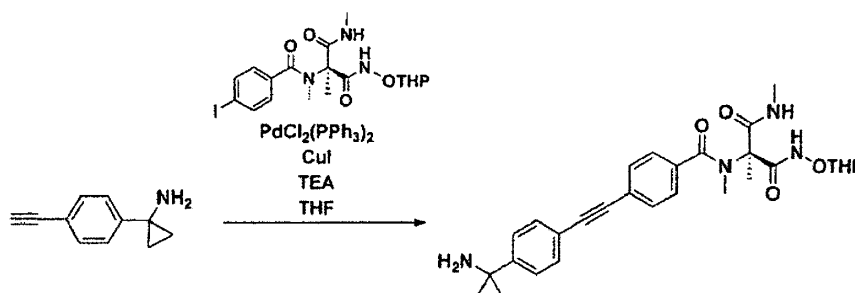
RMN ^1H (200 MHz, CLOROFORMO- d) δ ppm 0,24 (9 H, s), 0,90 - 1,04 (2 H, m), 1,05 - 1,18 (2 H, m), 7,13 - 7,29 (2 H, m), 7,32 - 7,49 (2 H, m)



(3) Se añadió carbonato de potasio (0,33 g) a una solución metanólica (10 mL) de 1-{4-[(trimetilsilil)etnil]fenil}ciclopropilamina (0,37 g) tal como se obtuvo en el Ejemplo 21-(2), y la mezcla se agitó durante 1 hora a temperatura ambiente. Después de que el carbonato de potasio se separó mediante filtración y se lavó con cloroformo, el disolvente se eliminó mediante destilación a presión reducida. El residuo resultante se purificó mediante cromatografía en gel sílice de tipo OH (elución en gradiente con hexano/AcOEt = 70/30 $\rightarrow$ 30/70) para obtener 1-(4-etnilfenil)ciclopropilamina (Compuesto 404, sólido de color amarillo) (0,19 g, 76%).

MS (ESI/APCI Dual): 158 ($M + H$)⁺

RMN ^1H (200 MHz, CLOROFORMO- d) δ ppm 0,90 - 1,05 (2 H, m), 1,06 - 1,18 (2H, m), 3,05 (1 H, s), 7,14 - 7,32 (2 H, m), 7,35 - 7,52 (2 H, m)

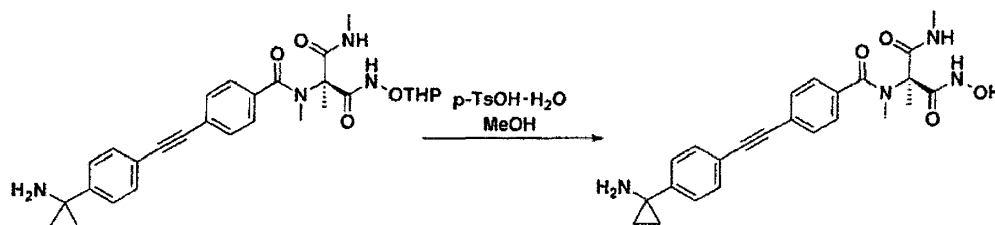


(4) Se le añadieron TEA (84 μL) y una solución en THF (1,0 mL) de 1-(4-etnilfenil)ciclopropilamina (32 mg) tal como se obtuvo en el Ejemplo 21-(3) a una suspensión en THF (3,0 mL) del Intermedio 15 (0,10 g), $\text{PdCl}_2(\text{PPh}_3)_2$ (7,0 mg) y CuI (4,0 mg), y la mezcla se agitó durante 2,5 horas a temperatura ambiente. Después de que el disolvente se eliminó mediante destilación a presión reducida, el residuo resultante se purificó mediante cromatografía en gel sílice de tipo OH (elución en gradiente con cloroformo/metanol = 100/0

→ - 95/5) para obtener (2S)-2-[[[4-[[4-(1-aminociclopropil)fenil]etinil]fenil]carbonil](metil)amino]-N,2-dimetil-N'-(tetrahydro-2H-piran-2-iloxi)propanodiamida (sólido de color amarillo claro) (54 mg, 52%).

MS (ESI/APCI Dual): 519 (M + H)⁺, 517 (M-H)⁻

RMN ¹H (600 MHz, CLOROFORMO-d) δ ppm 0,94 - 1,07 (2 H, m), 1,08 - 1,18 (2 H, m), [1,80], 1,82 (3 H, s), 1,41 - 2,21 (6 H, m), 2,77 - 2,91 (3 H, m), [3,17], 3,19 (3 H, s), 3,50 - 3,70 (1 H, m), 3,81 - 4,08 (1 H, m), 4,93 - 5,02 (1 H, m), 6,96 - 7,71 (9 H, m)



(5) A una solución metanólica (3,0 mL) de (2S)-2-[[[4-[[4-(1-aminociclopropil)fenil]etinil]fenil]carbonil](metil)amino]-N,2-dimetil-N'-(tetrahydro-2H-piran-2-iloxi)propanodiamida (34 mg) tal como se obtuvo en el Ejemplo 21-(4), se le añadió p-TsOH · H₂O (15 mg) y la mezcla se agitó durante 5,5 horas a temperatura ambiente. Enfriando con agua, el disolvente se eliminó mediante destilación a presión reducida, después de lo cual se aisló el residuo resultante y se purificó por LC para obtener (2S)-2-[[[4-[[4-(1-aminociclopropil)fenil]etinil]fenil]carbonil](metil)amino]-N-hidroxi-N',2-dimetilpropanodiamida (Compuesto 404, sólido de color blanco) (1,8 mg, 6,0%).

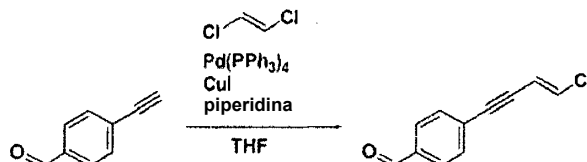
MS (ESI/APCI Dual): 435 (M + H)⁺ 433 (M-H)⁻

RMN ¹H (600 MHz, CD₃OD) δ ppm 1,00 - 1,05 (2 H, m), 1,07 - 1,13 (2 H, m), 1,77 (3 H, s), 2,79 (3 H, s), 3,17 (3 H, s), 7,32 - 7,39 (2 H, m), 7,43 - 7,63 (6 H, m)

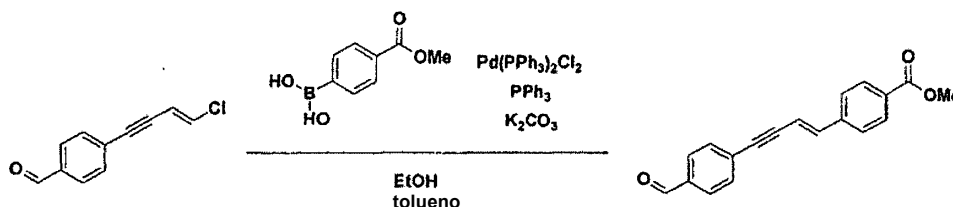
El Compuesto 394 se sintetizó mediante los mismos métodos que en el Ejemplo 21 con el uso de los materiales correspondientes.

Ejemplo 22

2-[[[4-[(1E)-4-{4-[(ciclopropilamino)metil]fenil]but-1-en-3-in-1-il]fenil]carbonil](metil)amino]-N-hidroxi-N'-metilpropanodiamida (Compuesto 477)

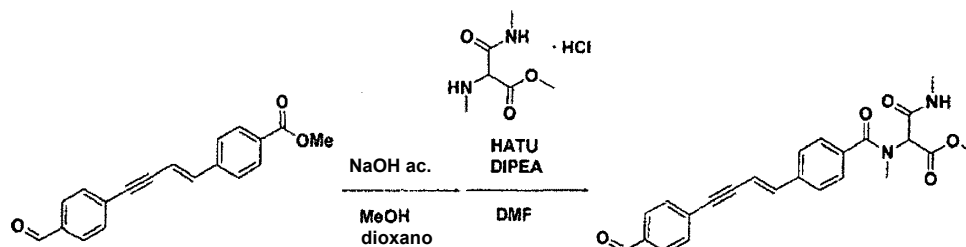


(1) Se añadieron 1,2-dicloroetileno (3,0 mL), tetrakis(trifenilfosfina)paladio (0,44 g), CuI (73 mg) y piperidina (1,1 mL) a una solución en THF (20 mL) de 4-etinilbenzaldehído (1,0 g) y la mezcla se agitó durante 22,5 horas a temperatura ambiente en una atmósfera de nitrógeno. Se añadió IPE, la materia insoluble se separó mediante filtración y el producto filtrado se concentró a presión reducida. El residuo resultante se purificó mediante cromatografía en columna de gel sílice de tipo OH (hexano/acetato de etilo/cloroformo = 9/1/1) para obtener 4-[(E)-4-clorobut-3-en-1-in-1-il]benzaldehído (sólido de color pardo claro) (0,87 g, 59%). RMN ¹H (400 MHz, CLOROFORMO-d) δ ppm 6,18 (1 H, d, J=13,7 Hz), 6,71 (1 H, d, J=13,7 Hz), 7,58 (2 H, d, J=8,3 Hz), 7,60 - 7,80 (2 H, m), 10,01 (1 H, s)



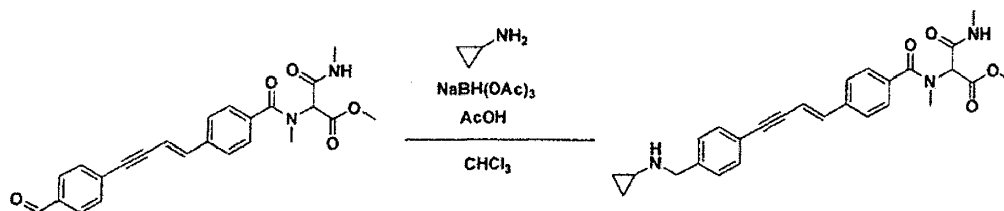
(2) Se añadieron ácido 4-metoxicarbonilfenilborónico (1,0 g), PdCl₂(PPh₃)₂ (0,18 g), trifenilfosfina (0,13 g) y carbonato de potasio (1,4 g) a una solución en tolueno (5,0 mL)-etanol (2,5 mL) de 4-[(E)-4-clorobut-3-en-1-in-1-il]benzaldehído (0,97 g) obtenido en el Ejemplo 22-(1), y la mezcla se calentó y se calentó a reflujo durante 3 horas en una atmósfera de nitrógeno. Después de enfriar la mezcla de reacción a temperatura ambiente, se añadió acetato de etilo, la materia insoluble se separó mediante filtración y el producto filtrado se

concentró a presión reducida. Se añadió IPE al residuo resultante, y los sólidos se filtraron, después de lo cual se añadieron cloroformo y gel de sílice de tipo OH (10 g). La materia insoluble se filtró y el producto filtrado se concentró a presión reducida para obtener el éster metílico del ácido 4-[(1E)-4-(4-formilfenil)but-1-en-3-in-1-il]benzoico (sólido de color pardo claro) (1,2 g, 78%). RMN ^1H (400 MHz, CLOROFORMO-d) δ ppm 3,93 (3 H, s), 6,51 (1 H, d, J=16,2 Hz), 7,13 (1 H, d, J=16,2 Hz), 7,50 (2 H, d, J=8,3 Hz), 7,63 (2 H, d, J=8,3 Hz), 7,83 - 7,90 (2 H, m), 8,00 - 8,06 (2 H, m), 10,02 (1 H, s)



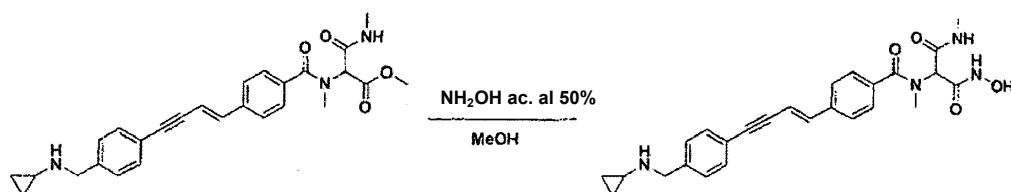
(3) Se añadió una solución acuosa al 20% (3,0 mL) de hidróxido de sodio a una solución en metanol (40 mL)-1,4-dioxano (40 mL) de éster metílico de ácido 4-[(1E)-4-(4-formilfenil)but-1-en-3-in-1-il]benzoico (1,2 g) tal como se obtuvo en el Ejemplo 22-(2), y a continuación la mezcla se agitó durante 3 horas a temperatura ambiente. Se añadió una solución acuosa al 20% (3,0 mL) de hidróxido de sodio, la mezcla se agitó durante 30 minutos a temperatura ambiente y se añadió una solución acuosa al 20% (3,0 mL) de hidróxido de sodio, después de lo cual la mezcla se agitó durante 25 horas a temperatura ambiente. Se añadió agua y, enfriando con hielo, la mezcla se ajustó a pH 3 con 12 moles/L de ácido clorhídrico. El precipitado se separó mediante filtración y se lavó con agua e IPE para obtener un sólido de color pardo (1,0 g). Se añadieron DMF (10 mL), HATU (2,8 g) y DIPEA (2,5 mL) al sólido resultante, y la mezcla se agitó durante 1 hora a temperatura ambiente. Se añadió hidrocloreuro de N,N²,O-trimetil-3-oxoserinamida (Intermedio 5-2, 1,4 g) y la mezcla se agitó durante 1 hora a 80°C. La mezcla de reacción se enfrió a temperatura ambiente y se añadieron acetato de etilo y agua para aislar la capa orgánica. El extracto se lavó sucesivamente con agua y salmuera y se secó sobre sulfato de magnesio anhidro. El desecante se retiró mediante filtración y a continuación el disolvente se eliminó mediante destilación a presión reducida. El residuo resultante se purificó mediante cromatografía en columna de gel sílice de tipo OH (elución en gradiente con cloroformo/metanol = 50/1 $\rightarrow$ 10/1) para obtener 1-formil-4-[(3E)-4-(4-[(1-metoxi-3-(metilamino)-1,3-dioxopropan-2-il](metil)carbamoi]fenil)but-3-en-1-in-1-il]benceno (aceite de color amarillo) (0,47 g, 28%).

RMN ^1H (400 MHz, CLOROFORMO-d) δ ppm 2,90 (3 H, d, J=4,6 Hz), 3,16 (3 H, s), 3,85 (3 H, s), 5,47 (1 H, s), 6,47 (1 H, d, J=16,2 Hz), 7,11 (1 H, d, J=16,2 Hz), 7,17 - 7,27 (1 H, m), 7,40 - 7,59 (4 H, m), 7,62 (2 H, d, J=8,3 Hz), 7,83 - 7,90 (2 H, m), 10,02 (1 H, s)



(4) Se añadieron ciclopropilamina (99 μL), ácido acético (27 μL) y triacetoxiborohidruro de sodio (0,10 g) a una suspensión en cloroformo (4,0 mL) de 1-formil-4-[(3E)-4-(4-[(1-metoxi-3-(metilamino)-1,3-dioxopropan-2-il](metil)carbamoi]fenil)but-3-en-1-in-1-il]benceno (0,20 g) tal como se obtuvo en el Ejemplo 22-(3), y la mezcla se agitó durante 1 hora y 15 minutos a temperatura ambiente. Se añadió triacetoxiborohidruro de sodio (0,10 g) y la mezcla se agitó durante 1,5 horas a temperatura ambiente. Se añadieron agua y cloroformo, y se aisló la capa orgánica. El extracto se secó sobre sulfato de sodio anhidro y el desecante se filtró. El disolvente se eliminó mediante destilación a presión reducida para obtener 1-[(ciclopropilamino)metil]-4-[(3E)-4-(4-[(1-metoxi-3-(metilamino)-1,3-dioxopropan-2-il](metil)carbamoi]fenil)but-3-en-1-in-1-il]benceno (aceite de color naranja) (0,20 g, 91%). MS (ESI): 460 ($\text{M} + \text{H}^+$), 458 ($\text{M} - \text{H}^-$)

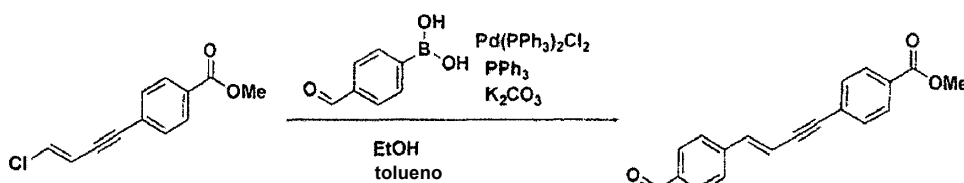
RMN ^1H (400 MHz, CLOROFORMO-d) δ ppm 0,35 - 0,60 (4 H, m), 2,10 - 2,25 (1 H, m), 2,88 (3 H, d, J=4,9 Hz), 3,16 (3 H, s), 3,84 (3 H, s), 3,87 (2 H, br. s.), 5,49 (1 H, s), 6,45 (1 H, d, J=16,2 Hz), 7,03 (1 H, d, J=16,2 Hz), 7,24 - 7,59 (9 H, m)



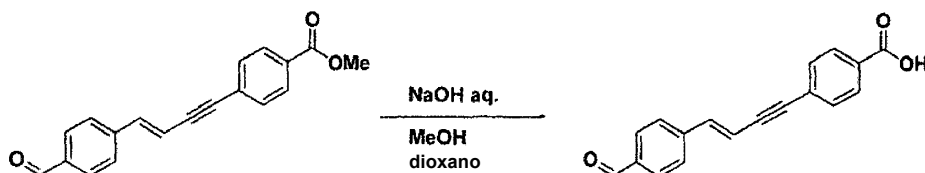
(5) Se añadió una solución acuosa al 50% (2,0 mL) de hidroxilamina, enfriando con hielo, a una solución metanólica (4,0 mL) de 1-[(ciclopropilamino)metil]-4-[(3E)-4-(4-[(1-metoxi-3-(metilamino)-1,3-dioxopropan-2-il](metil)carbamoyl)fenil)but-3-en-1-in-1-il]benceno (0,20 g) tal como se obtuvo en el Ejemplo 22-(4), y la mezcla se agitó durante 30 minutos enfriando con hielo y a continuación se agitó durante 2 horas enfriando con agua. Se añadieron acetato de etilo y agua a la mezcla de reacción para aislar la capa orgánica, y el extracto se lavó sucesivamente con agua y salmuera. El precipitado se disolvió con metanol y agua, y la capa orgánica se aisló. Se añadieron cloroformo, metanol y sulfato de sodio anhidro al extracto, y el desecante se retiró mediante filtración, después de lo cual los disolventes se eliminaron mediante destilación a presión reducida. El residuo resultante se purificó mediante cromatografía en columna de gel sílice de tipo OH (elución en gradiente con cloroformo/metanol = 20/1 $\rightarrow$ 10/1) y se purificó adicionalmente mediante cromatografía preparativa de gel de sílice en capa fina (cloroformo/metanol = 10/1) para obtener 2-[[4-[(1E)-4-{4-[(ciclopropilamino)metil]fenil}but-1-en-3-in-1-il]fenil]carbonil](metil)amino]-N-hidroxi-N'-metilpropanodiamida (Compuesto 477, sólido de color amarillo claro) (51 mg, 25%). MS (ESI): 461 (M + H)⁺, 459 (M-H)⁻. RMN ¹H (400 MHz, CD₃OD) δ ppm 0,39 - 0,55 (4 H, m), 2,12 - 2,20 (1 H, m), 2,85 (3 H, s), 3,12 (3 H, s), 3,85 (2 H, s), 6,64 (1 H, d, J=16,3 Hz), 7,10 (1 H, d, J=16,3 Hz), 7,35 - 7,70 (8 H, m)

Ejemplo 23

2-[[4-[(3E)-4-{4-[(ciclopropilamino)metil]fenil}but-3-en-1-in-1-il]fenil]carbonil](metil)amino]-N-hidroxi-N'-metilpropanodiamida (Compuesto 481)



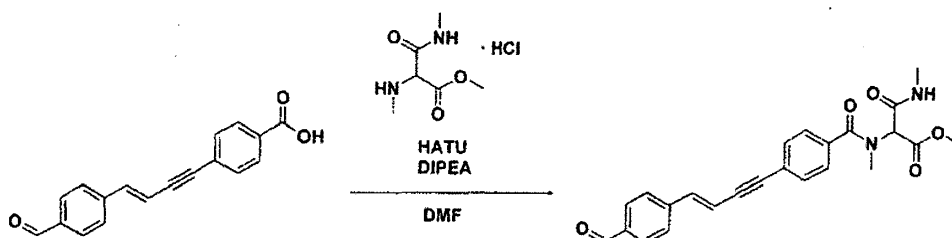
(1) Se añadieron ácido 4-formilfenilborónico (0,49 g), PdCl₂(PPh₃)₂ (0,11 g), trifenilfosfina (78 mg) y carbonato de potasio (0,82 g) a una solución en tolueno (3,5 mL)-etanol (1,8 mL) de éster metílico de ácido 4-[(E)-4-(4-clorobut-3-en-1-in-1-il)benzoico (0,70 g) obtenido por medio del método descrito en la patente (WO2008/154642), y la mezcla se calentó y se sometió a reflujo durante 3 horas en una atmósfera de nitrógeno. Después de enfriar la mezcla de reacción a temperatura ambiente, se añadió acetato de etilo, la materia insoluble se separó mediante filtración y el producto filtrado se concentró a presión reducida. Se añadieron IPE e IPA al residuo resultante, y los sólidos se eliminaron mediante filtración, después de lo cual se añadieron cloroformo y gel de sílice de tipo OH (10 g). La materia insoluble se filtró y el producto filtrado se concentró a presión reducida para obtener el éster metílico del ácido 4-[(E)-4-(4-formilfenil)but-3-en-1-in-1-il]benzoico (sólido de color naranja) (0,59 g, 69%). RMN ¹H (400 MHz, CLOROFORMO-d) δ ppm 3,93 (3 H, s), 6,55 (1 H, d, J=16,2 Hz), 7,12 (1 H, d, J=16,2 Hz), 7,51 - 7,62 (2 H, m), 7,59 (2 H, d, J=8,3 Hz), 7,87 (2 H, d, J=8,3 Hz), 7,98 - 8,06 (2 H, m), 10,01 (1 H, s)



(2) Se añadió una solución acuosa al 20% (1,5 mL) de hidróxido de sodio a una solución en metanol (20 mL)-1,4-dioxano (20 mL) de éster metílico de ácido 4-[(E)-4-(4-formilfenil)but-3-en-1-in-1-il]benzoico (0,59 g) obtenido en el Ejemplo 23-(1), y a continuación la mezcla se agitó durante 3 horas a temperatura ambiente. Se añadió una solución acuosa al 20% (1,5 mL) de hidróxido de sodio y la mezcla se agitó durante 30 minutos a temperatura ambiente. Se añadió agua y la mezcla se ajustó a pH 3 con 12 moles/L de ácido clorhídrico. El precipitado se separó mediante filtración para obtener ácido 4-[(E)-4-(4-formilfenil)but-3-en-1-in-1-il]benzoico

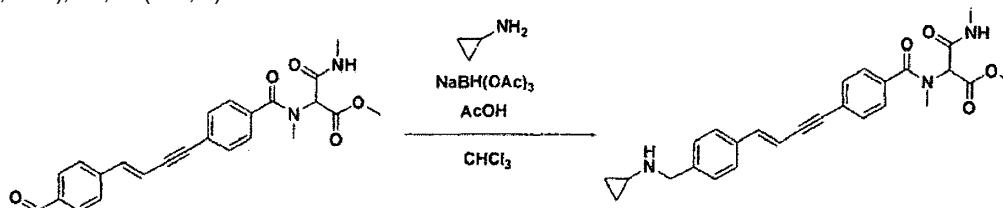
(sólido de color naranja) (0,55 g, 98%).

RMN ^1H (400 MHz, DMSO- d_6) δ ppm 6,91 (1 H, d, $J=16,3$ Hz), 7,26 (1 H, d, $J=16,3$ Hz), 7,52 (2 H, d, $J=8,3$ Hz), 7,82 (2 H, d, $J=8,3$ Hz), 7,88 - 7,95 (4 H, m), 10,00 (1 H, s)



(3) Se añadieron HATU (1,1 g) y DIPEA (1,0 mL) a una solución en DMF (5,0 mL) de ácido 4-[(E-4-(4-formilfenil)but-3-en-1-in-1-il)benzoico (0,54 g) tal como se obtuvo en el Ejemplo 23-(2), y la mezcla se agitó durante 2 horas y 20 minutos a temperatura ambiente. Se añadió HATU (1,1 g) y la mezcla se agitó durante 40 minutos a temperatura ambiente. Se añadió hidrocloreto de N,N,O-trimetil-3-oxoserinamida (Intermedio 5-2, 0,57 g) y la mezcla se agitó durante 20 minutos a 80°C. La mezcla de reacción se enfrió a temperatura ambiente y se añadieron acetato de etilo y agua para aislar la capa orgánica. El extracto se lavó sucesivamente con agua y salmuera y se secó sobre sulfato de magnesio anhidro. El desecante se retiró mediante filtración y a continuación el disolvente se eliminó mediante destilación a presión reducida. Se añadieron cloroformo, IPE y acetato de etilo al residuo resultante, la materia insoluble se retiró mediante filtración y el producto filtrado se concentró a presión reducida. El residuo resultante se purificó mediante cromatografía en columna de gel sílice de tipo OH (elución en gradiente con cloroformo/metanol = 100/0 $\rightarrow$ 10/1) para obtener 1-formil-4-[(1E)-4-(4-[[1-metoxi-3-(metilamino)-1,3-dioxopropan-2-il](metil)carbamoi]fenil)but-1-en-3-in-1-il]benceno (aceite de naranja) (0,61 g, 74%).

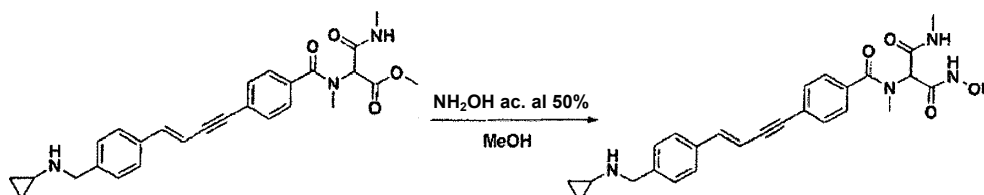
RMN ^1H (400 MHz, CLOROFORMO- d) δ ppm 2,90 (3 H, d, $J=4,9$ Hz), 3,14 (3 H, s), 3,85 (3 H, s), 5,47 (1 H, s), 6,54 (1 H, d, $J=16,2$ Hz), 7,10 (1 H, d, $J=16,2$ Hz), 7,19 - 7,31 (1 H, m), 7,46 - 7,62 (6 H, m), 7,87 (2 H, d, $J=8,3$ Hz), 10,01 (1 H, s)



(4) Se añadieron ciclopropilamina (99 μL), ácido acético (27 μL) y triacetoxiborohidruro de sodio (0,10 g) a una suspensión en cloroformo (4,0 mL) de 1-formil-4-[(1E)-4-(4-[[1-metoxi-3-(metilamino)-1,3-dioxopropan-2-il](metil)carbamoi]fenil)but-1-en-3-in-1-il]benceno (0,20 g) tal como se obtuvo en el Ejemplo 23 (3), y la mezcla se agitó durante 1 hora y 10 minutos a temperatura ambiente.

Se añadió triacetoxiborohidruro de sodio (0,10 g) y la mezcla se agitó durante 1 hora y 15 minutos a temperatura ambiente. Adicionalmente, se añadió triacetoxiborohidruro de sodio (0,10 g) y la mezcla se agitó durante 1 hora y 15 minutos a temperatura ambiente. Se añadieron agua y cloroformo para aislar la capa orgánica, y el extracto se lavó con agua y salmuera sucesivamente. El extracto lavado se secó sobre sulfato de sodio anhidro y el desecante se filtró. A continuación, el disolvente se eliminó mediante destilación a presión reducida. El residuo resultante se purificó mediante cromatografía en columna de gel sílice de tipo OH (elución en gradiente con cloroformo/metanol = 50/1 $\rightarrow$ 10/1) para obtener 1-[(ciclopropilamino)metil]-4-[(1E)-4-(4-[[1-metoxi-3-(metilamino)-1,3-dioxopropan-2-il](metil)carbamoi]fenil)but-1-en-3-in-1-il]benceno (aceite de color naranja) (0,18 g, 83%).

RMN ^1H (400 MHz, CLOROFORMO- d) δ ppm 0,42 - 0,61 (4 H, m), 2,10 - 2,25 (1 H, m), 2,89 (3 H, d, $J=4,9$ Hz), 3,15 (3 H, s), 3,85 (3 H, s), 3,89 (2 H, br. s.), 5,47 (1 H, s), 6,37 (1 H, d, $J=16,1$ Hz), 7,06 (1 H, d, $J=16,1$ Hz), 7,20 - 7,60 (5 H, m), 7,32 (2 H, d, $J=8,3$ Hz), 7,40 (2 H, d, $J=8,0$ Hz)



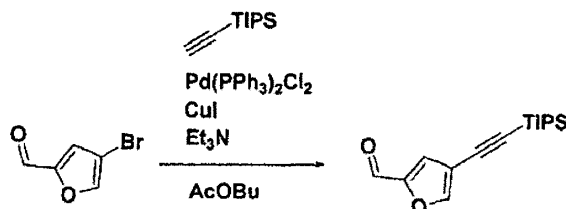
(5) Se añadió una solución acuosa al 50% (2,0 mL) de hidroxilamina, enfriando con hielo, a una solución metanólica (4,0 mL) de 1-[(ciclopropilamino)metil]-4-[(1E)-4-(4-[[1-metoxi-3-(metilamino)-1,3-dioxopropan-2-il](metil)carbamoil]fenil)but-1-en-3-in-1-il]benceno (0,18 g) tal como se obtuvo en el Ejemplo 23-(4), y la mezcla se agitó durante 25 minutos enfriando con hielo y a continuación se agitó durante 1,5 horas enfriando con agua. Se añadieron acetato de etilo y agua a la mezcla de reacción para aislar la capa orgánica, y el extracto se lavó con agua. El extracto lavado se secó sobre sulfato de sodio anhidro, el desecante se filtró y el disolvente se eliminó mediante destilación a presión reducida. El residuo resultante se purificó mediante cromatografía en columna de gel sílice de tipo OH (elución en gradiente con cloroformo/metanol = 50/1 → 10/1) y se purificó adicionalmente mediante cromatografía preparativa de gel de sílice en capa fina (cloroformo/metanol = 10/1) para obtener 2-[[[4-[(3E)-4-{4-[(ciclopropilamino)metil]fenil]}but-3-en-1-in-1-il]fenil]carbonil](metil)amino]-N-hidroxi-N'-metilpropanodiamida (Compuesto 481, sólido de color amarillo claro) (41 mg, 23%).

MS (ESI): 461 (M + H)⁺, 459 (M-H)⁻

RMN ¹H (400 MHz, CD₃ OD) δ ppm 0,47 - 0,63 (4 H, m), 2,21 - 2,30 (1 H, m), 2,91 (3 H, s), 3,17 (3 H, s), 3,92 (2 H, s), 6,58 (1 H, d, J=16,2 Hz), 7,17 (1 H, d, J=16,2 Hz), 7,45 (2 H, d, J=8,0 Hz), 7,54 - 7,68 (6 H, m)

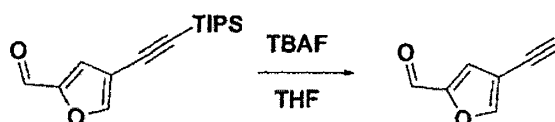
Ejemplo 24

(2S)-2-[[[4-{(5-[(ciclopropilamino)metil]furan-3-il)etinil]fenil]carbonil](metil)amino]-N-hidroxi-N',2'-dimetilpropanodiamida (Compuesto 585)



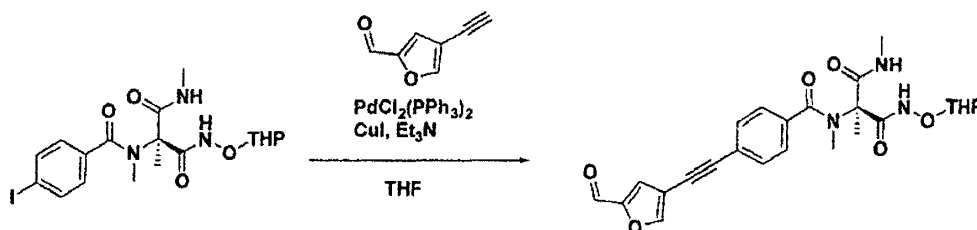
(1) Se añadió gota a gota triisopropilsilacetileno (9,0 mL) a una mezcla de 4-bromofuran-2-carbaldehído (2,0 g), PdCl₂(PPh₃)₂ (0,40 g), CuI (0,22 g), TEA (7,9 mL) y AcOBu (20 mL) a una temperatura de 110 a 120°C en el transcurso de 6 horas en una atmósfera de nitrógeno, y a continuación la mezcla se agitó durante 2 horas. Después de dejar enfriar la mezcla de reacción, se añadieron acetato de etilo (50 mL), gel sílice de tipo OH (1,0 g), celpure (1,2 g) y carbón activado (20 mg). La materia insoluble se filtró y el producto filtrado se concentró a presión reducida. El residuo resultante se purificó mediante cromatografía en columna de gel sílice de tipo OH (elución en gradiente con hexano/acetato de etilo = 100/0 → 65/35) para obtener 4-[(triisopropilsilanil)etinil]furan-2-carbaldehído (aceite de color negro) (2,3 g, 72%).

RMN ¹H (400 MHz, CLOROFORMO-d) δ ppm 0,95 - 1,15 (21 H, m), 7,26 (1 H, br. s.), 7,83 (1 H, d, J=0,7 Hz), 9,63 (1 H, s)



(2) Se añadió gota a gota una solución de 1 mol/L de TBAF-THF (3,4 mL), enfriando con hielo, a una mezcla de 4-[(triisopropilsilanil)etinil]furan-2-carbaldehído (0,63 g) tal como se obtuvo en el Ejemplo 24-(1), THF (3,0 mL) y ácido acético (0,20 mL) en el transcurso de 1,5 horas. Se añadieron éter dietílico y agua a la mezcla de reacción, y la mezcla se ajustó a pH 5 con una solución acuosa saturada de cloruro de amonio para aislar la capa orgánica. El extracto se lavó con salmuera y el disolvente se eliminó mediante destilación a presión reducida. El residuo resultante se purificó mediante cromatografía en columna de gel sílice de tipo OH (elución en gradiente con hexano/acetato de etilo = 100/0 → 80/20) para obtener 4-etinilfuran-2-carbaldehído (sólido de color pardo) (0,22 g, 80%).

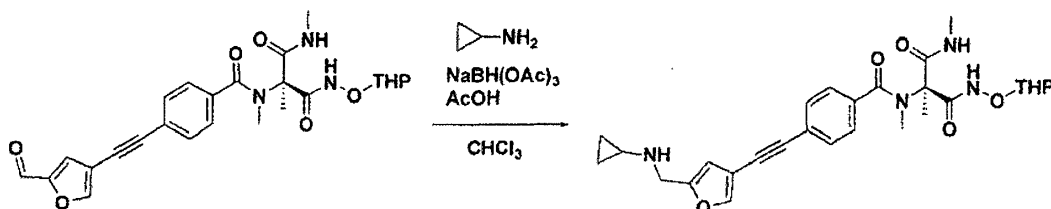
RMN ¹H (400 MHz, CLOROFORMO-d) δ ppm 3,14 (1 H, s), 7,27 (1 H, s), 7,86 (1 H, s), 9,65 (1 H, s)



(3) A partir de 4-etinilfuran-2-carbaldehído (0,21 g) obtenido en el Ejemplo 24-(2) y (2S)-2-[(4-yodobenzoyl)(metil)amino]-N,2-dimetil-N'-(tetrahydro-2H-piran-2-iloxi)propanodiamida (Intermedio 15, 0,60 g), se obtuvo (2S)-2-[[4-[(5-formilfuran-3-il)etinil]benzoyl](metil)amino]-N,2-dimetil-N'-(tetrahydro-2H-piran-2-iloxi)propanodiamida (sólido de color pardo) (0,46 g, 78%) de la misma manera que en el Ejemplo 16-(1).

MS (ESI): 505 (M + Na)⁺, 481 (M-H)⁻

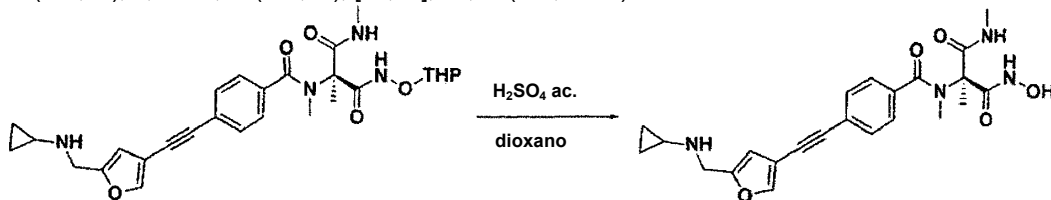
RMN H¹ (400 MHz, CLOROFORMO-d) δ ppm 1,40 - 1,92 (9 H, m), 2,82 - 2,92 (3 H, m), 3,13 - 3,25 (3 H, m), 3,45 - 4,20 (2 H, m), 4,93 - 5,05 (1 H, m), 6,95 - 7,85 (5 H, m), 7,33 (1 H, s), 7,92 (1 H, s), 9,68 (1 H, s), [10,02], 10,70 (1 H, br. s.)



(4) A partir de (2S)-2-[[4-[(5-formilfuran-3-il)etinil]benzoyl](metil)amino]-N,2-dimetil-N'-(tetrahydro-2H-piran-2-iloxi)propanodiamida (0,11 g) obtenida en el Ejemplo 24-(3) y ciclopropilamina (24 μL), se obtuvo (2S)-2-[[4-[(5-[(ciclopropilamino)metil]furan-3-il)etinil]benzoyl](metil)amino]-N,2-dimetil-N'-(tetrahydro-2H-piran-2-iloxi)propanodiamida (sólido de color amarillo) (62 mg, 52%) de la misma manera que en el Ejemplo 16-(2).

MS (ESI): 523 (M + H)⁺, 521 (M-H)⁻

RMN H¹ (400 MHz, CLOROFORMO-d) δ ppm 0,35 - 0,50 (4 H, m), 1,45 - 2,00 (6 H, m), [1,81], 1,82 (3 H, s), 2,10 - 2,20 (1 H, m), 2,80 - 2,90 (3 H, m), [3,16], 3,19 (3 H, s), 3,52 - 4,06 (4 H, m), 4,92 - 5,04 (1 H, m), 6,29 - 6,35 (1 H, m), 6,94 - 7,69 (6 H, m), [10,12], 10,52 (1 H, br. s.)



(5) A partir de (2S)-2-[[4-[(5-[(ciclopropilamino)metil]furan-3-il)etinil]benzoyl](metil)amino]-N,2-dimetil-N'-(tetrahydro-2H-piran-2-iloxi)propanodiamida (62 mg) tal como se obtuvo en el Ejemplo 24-(4), se obtuvo (2S)-2-[[4-[(5-[(ciclopropilamino)metil]furan-3-il)etinil]fenil]carbonil](metil)amino)-N-hidroxi-N',2-dimetilpropanodiamida (Compuesto 585, sólido de color blanco) (18 mg, 34%) de la misma manera que en el Ejemplo 16-(3).

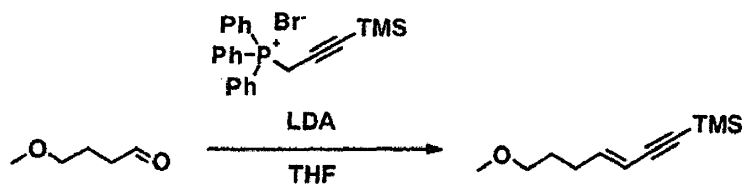
MS (ESI): 439 (M + H)⁺, 437 (M-H)⁻

RMN H¹ (400 MHz, CD₃OD) δ ppm - 0,03 - 0,02 (2 H, m), 0,08 - 0,13 (2 H, m), 1,39 (3 H, s), 1,75 - 1,83 (1 H, m), 2,41 (3 H, s), 2,78 (3 H, s), 3,43 (2 H, s), 6,05 (1 H, s), 7,12 - 7,20 (4 H, m), 7,41 (1 H, s)

Los compuestos 583, 584 y 592 se sintetizaron por medio de los mismos métodos que en el Ejemplo 24 con el uso de los materiales correspondientes.

Ejemplo 25

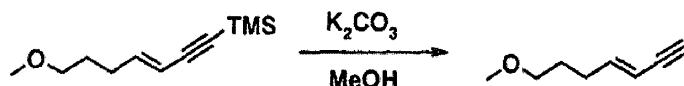
(2S)-N-hidroxi-2-[[4-[(3E)-7-metoxihept-3-en-1-in-1-il]benzoyl](metil)amino]-N',2-dimetilpropanodiamida (Compuesto 597)



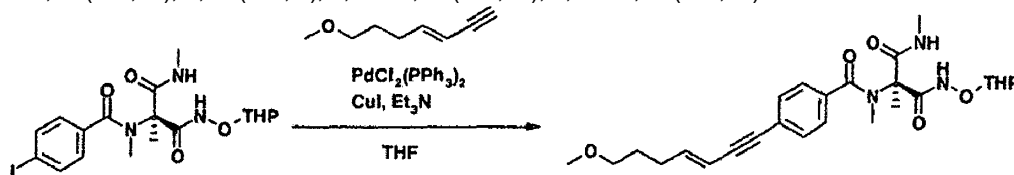
(1) Se añadió gota a gota una solución 1,1 M de LDA-THF/hexano (6,5 mL) a una suspensión en THF (15 mL) de bromuro de (3-trimetilsilil-2-propinil)trifenilfosfonio (2,7 g) enfriando con hielo, y a continuación la mezcla se agitó durante 40 minutos. La mezcla de reacción se enfrió a -70°C y se añadió gota a gota una solución en

THF (5,0 mL) de 4-metoxibutiraldehído (0,51 g) obtenida por los métodos descritos en una patente (WO2009/7814A1). La mezcla se calentó a temperatura ambiente y a continuación se agitó durante 30 minutos. La mezcla de reacción se enfrió a -60°C y se añadió una solución acuosa saturada de cloruro de amonio y éter dietílico para aislar la capa orgánica. El extracto se lavó con salmuera y se secó sobre sulfato de magnesio anhidro. A continuación, el desecante se filtró y el disolvente se eliminó mediante destilación a presión reducida. El residuo resultante se purificó mediante cromatografía en columna de gel sílice de tipo OH (elución en gradiente con hexano/éter dietílico = 96/4 $\rightarrow$ 94/6) para obtener ((E)-7-metoxihept-3-en-1-in-1-il)trimetilsilano (aceite de color amarillo) (0,74 g, 76%).

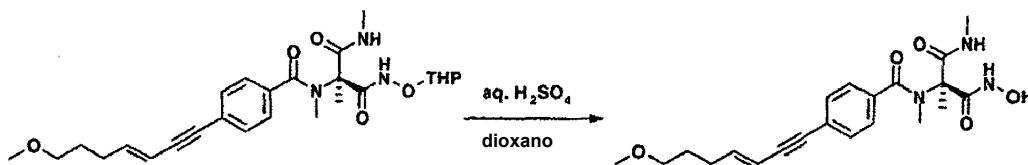
RMN ^1H (400 MHz, CLOROFORMO- d) δ ppm 0,17 (9 H, s), 1,62 - 1,74 (2 H, m), 2,14 - 2,20 (2 H, m), 3,27 - 3,44 (2 H, m), 3,32 (3 H, s), 5,48 - 5,57 (1 H, m), 6,16 - 6,27 (1 H, m)



(2) Se añadió carbonato de potasio (0,10 g), enfriando con hielo, a una solución metanólica (3,7 mL) de ((E)-7-metoxihept-3-en-1-in-1-il)trimetilsilano (0,74 g) tal como se obtuvo en el Ejemplo 25-(1), y la mezcla se agitó durante 45 minutos a temperatura ambiente. Se añadieron éter dietílico y una solución acuosa de cloruro de amonio para aislar la capa orgánica. El extracto se lavó con salmuera y se secó sobre sulfato de magnesio anhidro. A continuación, el desecante se retiró mediante filtración y el disolvente se eliminó mediante destilación a presión reducida para obtener (E)-7-metoxihept-3-en-1-in (aceite de color amarillo pálido) (0,34 g, 73%). RMN ^1H (400 MHz, CLOROFORMO- d) δ ppm 1,57 - 1,78 (2 H, m), 2,14 - 2,29 (2 H, m), 2,79 (1 H, s), 3,27 - 3,45 (2 H, m), 3,33 (3 H, s), 5,44 - 5,56 (1 H, m), 6,20 - 6,33 (1 H, m)



(3) A partir de (E)-7-metoxihept-3-en-1-in (0,11 g) tal como se obtuvo en el Ejemplo 25-(2) y (2S)-2-[(4-yodobenzoyl)(metil)amino]-N,2-dimetil-N'-(tetrahydro-2H-piran-2-iloxi)propanodiamida (Intermedio 15, 0,15 g), se obtuvo (2S)-2-[[4-[(3E)-7-metoxihept-3-en-1-in-1-il]benzoyl](metil)amino]-N,2-dimetil-N'-(tetrahydro-2H-piran-2-iloxi)propanodiamida (espuma de color pardo) (0,15 g, 100%) de la misma manera que en el Ejemplo 18-(4). RMN ^1H (400 MHz, CLOROFORMO- d) δ ppm 1,41 - 1,90 (11 H, m), 2,20 - 2,32 (2 H, m), 2,77 - 2,88 (3 H, m), [3,16], 3,18 (3 H, s), 3,28 - 3,45 (2 H, m), 3,35 (3 H, s), 3,50 - 3,70 (1 H, m), 3,80 - 4,07 (1 H, m), 4,90 - 5,00 (1 H, m), 5,67 - 5,76 (1 H, m), 6,23 - 6,34 (1 H, m), [6,93 - 7,03], 7,57 - 7,70 (1 H, m), 7,35 - 7,52 (4 H, m), [10,07], 10,49 (1 H, s)



(4) A partir de (2S)-2-[[4-[(3E)-7-metoxihept-3-en-1-in-1-il]benzoyl](metil)amino]-N,2-dimetil-N'-(tetrahydro-2H-piran-2-iloxi)propanodiamida (0,15 g) tal como se obtuvo en el Ejemplo 25-(3), se obtuvo (2S)-N-hidroxi-2-[[4-[(3E)-7-metoxihept-3-en-1-in-1-il]benzoyl](metil)amino]-N',2-dimetilpropanodiamida (Compuesto 597, sólido de color amarillo claro) (54 mg, 45%) de la misma manera que en el Ejemplo 18 (5).

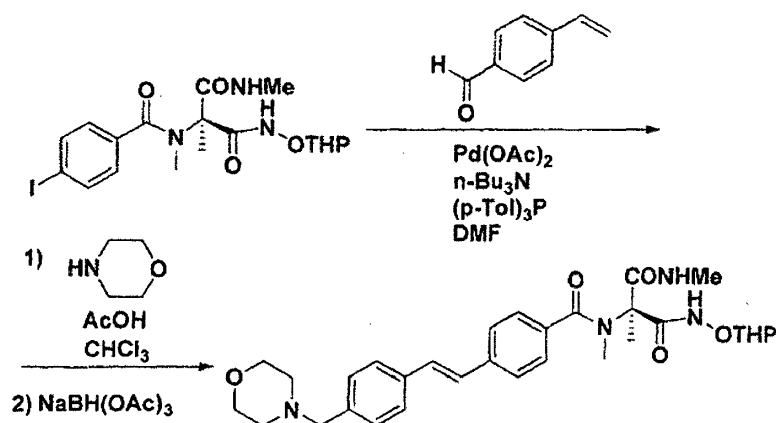
MS (ESI): 401 (M-H) $^{-}$

RMN ^1H (400 MHz, CD_3OD) δ ppm 1,65 - 1,73 (2 H, m), 1,75 (3 H, s), 2,20 - 2,29 (2 H, m), 2,78 (3 H, s), 3,15 (3 H, s), 3,33 (3 H, s), 3,38 - 3,44 (2 H, m), 5,71 - 5,79 (1 H, m), 6,22 - 6,32 (1 H, m), 7,44 - 7,55 (4 H, m)

Los compuestos 590, 595, 596 y 606 se sintetizaron por medio de los mismos métodos que en el Ejemplo 25 con el uso de los materiales correspondientes.

Ejemplo 26

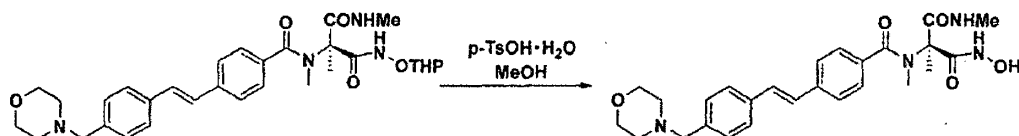
(2S)-N-hidroxi-N',2-dimetil-2-{metil[[4-[(E)-2-[4-(morfolin-4-ilmetil)fenil]etenil]fenil]carbonil]amino}propanodiamida (Compuesto 434)



(1) Se añadió acetato de paladio (12 mg), tris(4-metilfenil)fosfina (24 mg), tri-n-butilamina (0,25 mL) a una solución en DMF (1,2 mL) de (2S)-2-[(4-yodobenzoil)(metil)amino]-N,2-dimetil-N'-(tetrahidro-2H-piran-2-iloxi)propanodiamida (Intermedio 15, 90 mg) y 4-etenilbenzaldehído (98 mg) obtenido por medio del mismo método que el método de síntesis descrito en la bibliografía (Journal of Electroanalytical Chemistry, 2002, vol. 529(1), pág. 43-50), y la mezcla se agitó durante la noche a 80°C. El disolvente se eliminó mediante destilación a presión reducida, y el residuo resultante se purificó mediante cromatografía en gel sílice de tipo OH (elución en gradiente con cloroformo/metanol = 100/0 → 94/6) para obtener un producto bruto. Se añadieron morfolina (30 µl) y ácido acético (20 µl) a una solución en cloroformo (1,0 mL) del producto bruto resultante, y la mezcla se agitó durante 2,5 horas a temperatura ambiente. Adicionalmente, se añadió triacetoxiborohidruro de sodio (62 mg) y la mezcla se agitó durante la noche a temperatura ambiente. Se añadió una solución acuosa saturada de hidrogenocarbonato de sodio a la mezcla de reacción, la mezcla se extrajo con cloroformo y la capa orgánica se concentró a presión reducida. El residuo resultante se purificó mediante cromatografía en gel de sílice de tipo NH (elución en gradiente con cloroformo/metanol = 100/0 → 94/6) para obtener (2S)-N,2-dimetil-2-{metil[4-[(E)-2-[4-(morfolin-4-ilmetil)fenil]etenil]fenil]carbonil]amino}-N'-(tetrahidro-2H-piran-2-iloxi)propanodiamida (aceite incoloro) (32 mg, 31%).

MS (ESI): 565 (M + H)⁺, 563 (M-H)⁻

RMN H¹ (600 MHz, CLOROFORMO-d) δ ppm 1,61 - 1,69 (3 H, m), 1,73 - 1,91 (6 H, m), 2,41 - 2,50 (4 H, m), 2,81 - 2,89 (3 H, m), [3,20], 3,23 (3 H, s), 3,51 (2 H, s), 3,54 - 3,76 (5 H, m), 3,83 - 4,06 (1 H, m), 4,95 - 5,03 (1 H, m), 7,01 (1 H, br. s.), 7,05 - 7,20 (2 H, m), 7,34 (2 H, d, J=8,3 Hz), 7,44 - 7,67 (7 H, m)



(2) Utilizando (2S)-N,2-dimetil-2-{metil[4-[(E)-2-[4-(morfolin-4-ilmetil)fenil]etenil]fenil]carbonil]amino}-N'-(tetrahidro-2H-piran-2-iloxi)propanodiamida (32 mg) tal como se obtuvo en el Ejemplo 26-(1), se realizó el mismo procedimiento que en el Ejemplo 16-8-(2) para obtener (2S)-N-hidroxi-N',2-dimetil-2-{metil[4-[(E)-2-[4-(morfolin-4-ilmetil)fenil]etenil]fenil]carbonil]amino}propanodiamida (Compuesto 434, sólido de color amarillo claro) (16 mg, 61%).

MS (ESI/APCI Dual): MS (ESI): 481 (M + H)⁺, 479 (M-H)⁻

RMN H¹ (600 MHz, CD₃OD) δ ppm 1,77 (3 H, s), 2,41 - 2,53 (4 H, m), 2,79 (3 H, s), 3,20 (3 H, s), 3,53 (2 H, s), 3,64 - 3,73 (4 H, m), 7,17 - 7,32 (2 H, m), 7,35 (2 H, d, J=7,8 Hz), 7,51 - 7,60 (4 H, m), 7,66 (2 H, d, J=8,3 Hz)

Los compuestos 621, 627 y 628 se sintetizaron por medio de los mismos métodos que en el Ejemplo 26 con el uso de los materiales correspondientes.

Ensayos

Los siguientes ensayos farmacológicos se realizaron para verificar la acción de los compuestos de la invención.

Ensayo 1: Evaluación de la actividad inhibitoria sobre la enzima LpxC de *Pseudomonas aeruginosa*

Para someter a ensayo la actividad de la enzima LpxC de *Pseudomonas aeruginosa*, LpxC se hizo reaccionar con su sustrato UDP-3-O-(R-3-hidroxicaproyl)-N-acetilglucosamina y la cantidad del producto de reacción se determinó cuantificando los grupos amino presentes en el mismo.

Específicamente, se mezclaron 12,5 ng de la enzima LpxC de *Pseudomonas aeruginosa* (adquirida mediante la preparación de ADN cromosómico a partir de *Pseudomonas aeruginosa*, sometiendo el ADN a PCR (reacción en cadena de la polimerasa) utilizando cebadores específicos de LpxC para adquirir los genes LpxC de *Pseudomonas aeruginosa*, que incorporan los genes a un vector y expresan los mismos con *E. coli*) con 80 μ moles/L de UDP-3-O-(R-3-hidroxidecanoil)-N-acetilglucosamina (Wako Pure Chemical Industries, Ltd.) y la mezcla se incubó a temperatura ambiente durante 40 minutos. La reacción se realizó en 40 mmoles/L de solución de tampón Hepes (pH 8,0) complementada con Bridge 35 al 0,02% y 80 μ moles/L de ditiotritol. Para terminar la reacción, se añadieron 0,2 moles/L de bórax a la mezcla de reacción; después de eso, se añadieron 0,5 mg/ml de fluorescamina disuelta en dioxano anhidro y la cantidad del producto de reacción se midió a longitudes de onda de excitación y fluorescencia de 390 nm y 495 nm, respectivamente. Se construyó una curva de inhibición para cada compuesto de ensayo realizando la reacción mencionada anteriormente a concentraciones variables del compuesto de ensayo. A partir de esta curva de inhibición, la concentración del compuesto de ensayo a la que se eliminó la formación del producto de reacción en un 50% se determinó como la CI_{50} del compuesto de ensayo, que fue un índice de la actividad inhibidora sobre la enzima LpxC de *Pseudomonas aeruginosa*. Los resultados para diversos compuestos de ensayo se muestran en las Tablas 1 a 4. Como se muestra, los compuestos de ensayo mostraron al menos 25% de inhibición de la enzima LpxC de *Pseudomonas aeruginosa* a una concentración de 1000 nM.

Prueba 2: Evaluación de la actividad inhibidora sobre la enzima Lpxc de *E. coli*

Para someter a ensayo la actividad de la enzima LpxC de *E. coli*, LpxC se hizo reaccionar con su sustrato UDP-3-O-(R-3-hidroxitetradecanoil)-N-acetilglucosamina y la cantidad del producto de reacción se determinó mediante la cuantificación de los grupos amino presentes en el mismo.

Específicamente, se mezclaron 12,5 ng de la enzima LpxC de *E. coli* (adquirida al preparar ADN cromosómico de *E. coli*, sometiendo el ADN a PCR (reacción en cadena de la polimerasa) utilizando cebadores específicos de LpxC para adquirir los genes LpxC de *E. coli*, que incorporan los genes a un vector, y expresan los mismos con *E. coli*) con 20 μ moles/L de UDP-3-O-(R-3-hidroxitetradecanoil)-N-acetilglucosamina (Wako Pure Chemical Industries, Ltd.) y la mezcla se incubó a temperatura ambiente durante 120 minutos. La reacción se realizó en 40 mmoles/L de solución de tampón de ácido 2-morfolinoetanosulfónico (pH 6,5) complementada con Bridge 35 al 0,02% y 80 μ moles/L de ditiotritol. Para terminar la reacción, se añadieron 0,2 moles/L de bórax a la mezcla de reacción; posteriormente, se le añadieron 0,5 mg/ml de fluorescamina disuelta en dioxano anhidro y la cantidad del producto de reacción se midió a longitudes de onda de excitación y fluorescencia de 390 nm y 495 nm, respectivamente. Se construyó una curva de inhibición para cada compuesto de ensayo realizando la reacción mencionada anteriormente a concentraciones variables del compuesto de ensayo. A partir de esta curva de inhibición, la concentración del compuesto de ensayo a la que se eliminó la formación del producto de reacción en 50% se determinó como la CI_{50} del compuesto de ensayo, que fue un índice de la actividad inhibidora sobre la enzima LpxC de *E. coli*. Los resultados del ensayo para compuestos representativos se muestran en la Tabla 4.

Prueba 3: Evaluación de la actividad antimicrobiana.

Para la medición de la concentración inhibidora mínima (CIM), se aplicó el siguiente método de microdilución en caldo, adaptado del procedimiento convencional recomendado por el CLSI (Clinical and Laboratory Standards Institute).

Las bacterias utilizadas fueron *Pseudomonas aeruginosa* cepa TS88 (producto aislado clínico), *E. coli* cepa ATCC₂₅₉₂₂, y *Klebsiella pneumoniae* cepa ATCC₁₃₈₈₃. Después de cultivar durante la noche en un medio de agar de infusión de corazón, las células de una bacteria sometida a ensayo se rasparon y se suspendieron para proporcionar una turbidez de nivel 0,5 en la escala de McFarland; la suspensión se diluyó a continuación 10 veces para preparar una solución de inóculo. Se inoculó una alícuota de 0,005 mL de la solución de inóculo en un medio de caldo Mueller-Hinton con ajuste de cationes que contenía un compuesto de ensayo y se cultivó a 35°C durante 18 horas. Una concentración mínima de fármaco a la que no se observaba ningún crecimiento celular a simple vista se designó como MIC. Los resultados de los ensayos para los compuestos representativos se muestran en las Tablas 1 y 4.

En las Tablas 1 a 4, NT significa que no se realizó ningún ensayo.

En las Tablas 2 y 3, los resultados de la prueba de actividad inhibidora sobre la enzima LpxC de *Pseudomonas aeruginosa* se indica de acuerdo con los siguientes criterios.

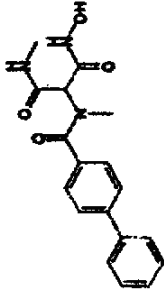
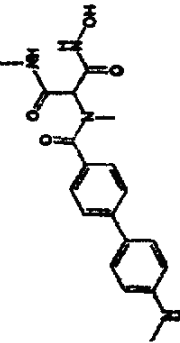
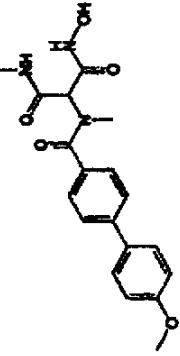
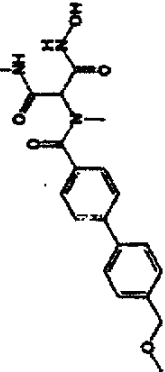
- A: CI_{50} de menos de 10 nM;
- B: CI_{50} de al menos 10 nM pero menos de 100 nM;
- C: CI_{50} de al menos 100 nM y 25% o más de inhibición a 1000 nM.

En la Tabla 2, los datos en la columna MS (ESI) acompañados por la indicación de los tiempos de retención de LC-

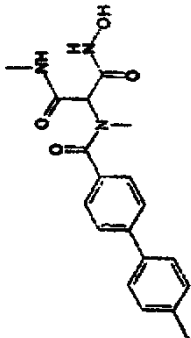
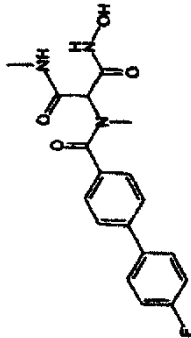
MS se refieren a los valores detectados en LC-MS ($[M+H]^+$).

* Ejemplos de referencia que no entran dentro del alcance de las reivindicaciones.

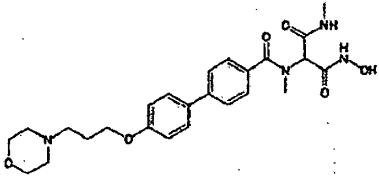
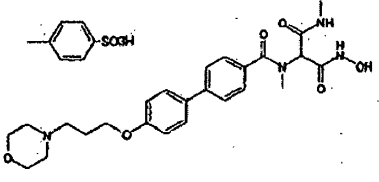
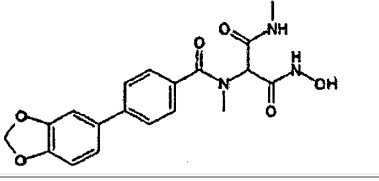
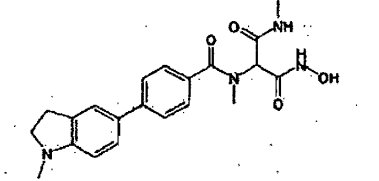
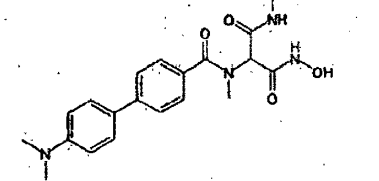
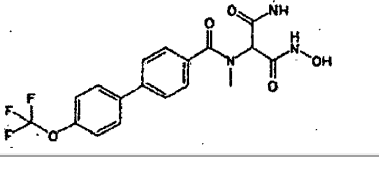
Tabla 1-1

Fórmulas estructurales de los compuestos representativos, así como sus datos espectrales, actividad inhibidora contra la enzima LpxC de <i>Pseudomonas aeruginosa</i> , y actividad antimicrobiana						
Núm. de Compuesto	Fórmulas estructurales	MS(ESI)	RMN ¹ H	LpxC de <i>Pseudomonas aeruginosa</i> Cl ₅₀ (mmoles/L)	CIM (μg/mL) <i>Pseudomonas aeruginosa</i> cepa TS88	
1		364 [M+Na] ⁺ 340[M-H] ⁻	¹ H NMR (600 MHz, CHLOROFORM- <i>d</i>) δ ppm 2.88 (3 H, br. s.), 3.06 (3 H, br. s.), [5.16], 5.59 (1 H, br. s.), 7.30 - 7.73 (9 H, m), 10.87 (1 H, br. s.)	7.7	0.5	
2		393 [M+Na] ⁺ 369[M-H] ⁻	¹ H NMR (400 MHz, CD ₃ OD) δ ppm 2.80 (6H, br. s.), 3.12 (3H, s), 6.69 (2H, d, J=8.6 Hz), 7.35 - 7.69 (6H, m)	7.1	0.5	
3		494 [M+Na] ⁺ 370[M-H] ⁻	¹ H NMR (600 MHz, DMSO- <i>d</i> ₆) δ ppm 2.66 (3 H, br. s.), 2.98 (3 H, s), 3.81 (3 H, s), 5.38, [5.84] (1H, br. s), 7.05 (2H, d, J=8.71 Hz), 7.33 - 7.74 (6 H, m), 8.16 (1 H, br. s.), 9.03 (1 H, br. s.), 10.83 (1 H, br. s.)	3.3	0.5	
4		425[M-H] ⁻	¹ H NMR (600 MHz, CD ₃ OD) δ ppm 2.83 (3 H, br. s.), 3.12 (3 H, s), 3.40 (3 H, s), 4.51 (2 H, s), 7.44 (2 H, d, J=8.25 Hz), 7.57 - 7.78 (6 H, m)	6.1	1	

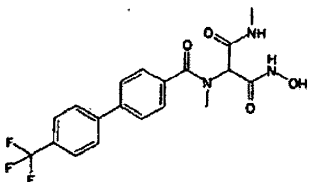
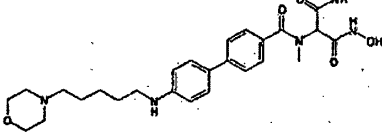
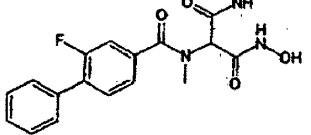
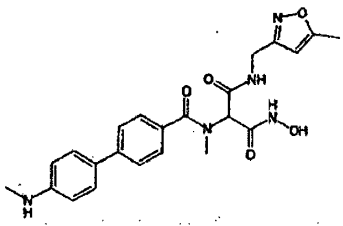
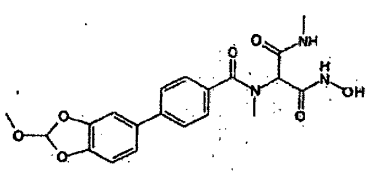
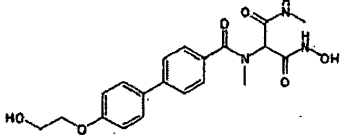
(continuación)

Fórmulas estructurales de los compuestos representativos, así como sus datos espectrales, actividad inhibidora contra la enzima LpxC de <i>Pseudomonas aeruginosa</i> , y actividad antimicrobiana						
Núm. de Compuesto	Fórmulas estructurales	MS(ESI)	RMN ^1H	LpxC de <i>Pseudomonas aeruginosa</i> Cl_{50} (nmoles/L)	CIM ($\mu\text{g/mL}$) <i>Pseudomonas aeruginosa</i> Cepa TS88	
5		378 [M+Na] ⁺ 354[M-H] ⁻	$^1\text{H NMR}$ (400 MHz, CD_3OD) δ ppm 2.38 (3H, s), 2.82 (3H, s), 3.11 (3H, s), 5.50 (1H, s), 7.27 (2H, d, J=8.0 Hz), 7.40 - 7.76 (6H, m)	37	0.25	
6		382 [M+Na] ⁺ 358[M-H] ⁻	$^1\text{H NMR}$ (400 MHz, CD_3OD) δ ppm 2.73 (3H, s), 3.02 (3H, s), 5.42 (1H, s), 7.06 - 7.15 (2H, m), 7.33 - 7.67 (6H, m)	7.1	1	

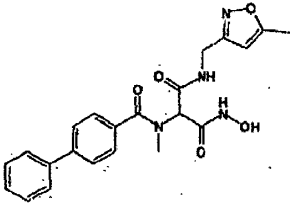
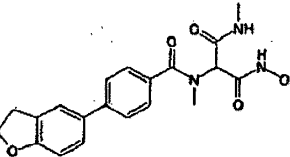
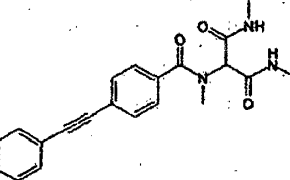
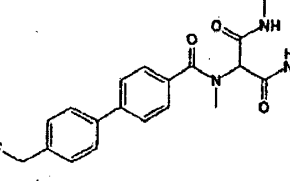
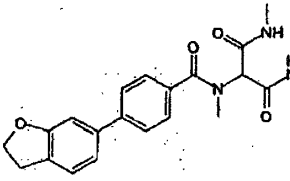
[Tabla 1-2]

7		486[M+H] ⁺ 484[M-H] ⁻	RMN ¹ H (600 MHz, DMSO- <i>d</i> ₆) δ ppm 1,84 - 1,92 (2 H, m). 2,33 - 2,40 (4 H, m), 2,41 - 2,46 (2 H, m), 2,67 (3 H, br. s.), 2,98 (3 H, s), 3,54 - 3,61 (4H, m), 4,03 - 4,10 (2H,m), 5,36, [5,84] (1 H, br. s.), 7,01 - 7,06 (2 H, m), 7,32 - 7,74 (6 H, m), 8,14 (1 H, br. s.), 9,04 (1 H, br. s.), 10,85 (1 H, br. s.)	6,7	2
7b		486[M+H] ⁺ 484[M-H] ⁻	RMN ¹ H (600 MHz, CD ₃ OD) δ ppm 2,18 - 2,29 (2H, m), 2,36 (3H, s), 2,83 (3H, br. s.), 3,12 (3H, br. s.), 3,17 - 3,40 (8H, m), 3,90 (2H, br. s.), 4,12 - 4,19 (2H, m), 7,04 (2H, d, J=8,7 Hz), 7,22 (2H, d, J=8,3 Hz), 7,54 - 7,77 (8H, m)	NT	2
8		386[M+H] ⁺ 408[M+Na] ⁺ 384[M-H] ⁻	RMN ¹ H (400 MHz, CD ₃ OD) δ ppm 2,82 (3H, s), 3,10 (3H, s), 5,50 (1H, s), 5,99 (2H, s), 6,88 - 6,93 (1H, m), 7,11 - 7,19 (2H, m), 7,39 - 7,69 (4H, m)	5,0	0,5
40		397[M+H] ⁺	RMN ¹ H (400 MHz, CD ₃ OD) δ ppm 2,78 (3H, s), 2,81 (3H, s), 2,93 - 3,01 (2H, m), 3,11 (3H, s), 3,22 - 3,37 (2H, m), 5,45 - 5,55 (1H, br), 6,55 - 6,61 (1H, m), 7,34 - 7,66 (6H, m)	4,7	1
43		385[M+H] ⁺	RMN ¹ H (400 MHz, CD ₃ OD) δ ppm 2,82 (3H, s), 2,98 (6H, s), 3,12 (3H, s), 5,45, 5,54 (1H, br), 6,84 (2H, d, J=8,8 Hz), 7,39 - 7,80 (6H, m)	7,2	1
52*		426[M+H] ⁺	RMN ¹ H (400 MHz, CD ₃ OD) δ ppm 2,82 (3H, s), 3,10, (3H, s) 5,51 (1H, s), 7,37 (2H, d, J=8,3 Hz), 7,40 - 7,60 (6H, m)	4,6	1

[Tabla 1-3]

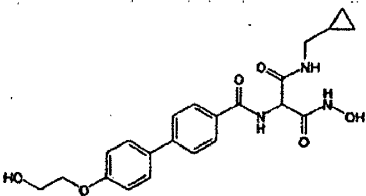
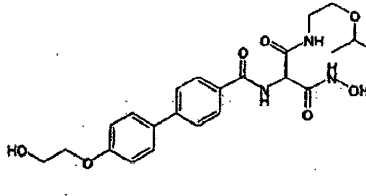
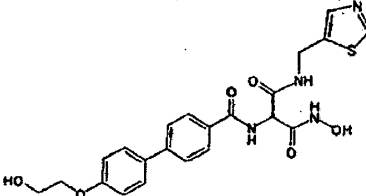
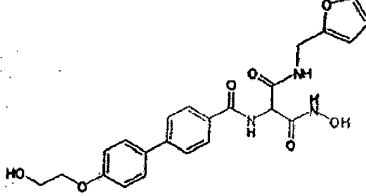
56		410[M+H] ⁺	RMN ¹ H (400 MHz, CD ₃ OD) δ ppm 2,82 (3H, s), 3,11 (3H, s), 5,52 (1H, s), 7,50 - 8,00 (8H, m)	6,7	1
58		512[M+H] ⁺	RMN ¹ H (400 MHz, CD ₃ OD) δ ppm 1,30 - 1,40 (2H, m), 1,45-1,65 (4H, m), 2,25-2,35 (2H, m), 2,41 (4H, br. s.), 2,72 (3H, s), 2,95 - 3,10 (5H, m), 3,55 - 3,65 (4H, m), 5,40 (1H, s), 6,61 (2H, d, J=8,5 Hz), 7,30-7,60 (6H, m)	8,3	4
* 61		360[M+H] ⁺	RMN ¹ H (400 MHz, CLOROFORMO- <i>d</i>) δ ppm 2,90 (3H, d, J=4,1 Hz), 3,07 (3H, s), 5,59 (1H, s), 7,22 - 7,59 (8H, m), 10,84 (1H, s)	9,2	2
77 *		452[M+H] ⁺	RMN ¹ H (400 MHz, CD ₃ OD) δ ppm 2,39 (3H, s), 2,80 (3H, s), 3,14 (3H, s), 4,47 (2H, s), 5,50 - 5,55 (1H, br), 6,17 (1H, s), 6,69 (2H, d, J=8,8 Hz), 7,42 - 7,67 (6H, m)	7,5	4
94		416[M+H] ⁺	RMN ¹ H (400 MHz, CD ₃ OD) δ ppm 2,82 (3H, s), 3,11 (3H, s), 3,40 (3H, s), 5,45 - (5,55 (1H, br), 6,95 (1H, s), 6,98 (1H, d, J=8,0 Hz), 7,15 - 7,25 (2H, m), 7,40 - 7,65 (2H, m), 7,67 (2H, d, J=8,0 Hz)	5,6	2
153		424[M+H] ⁺ 400[M-H] ⁻	RMN ¹ H (600 MHz, DMSO- <i>d</i> ₆ +D ₂ O) δ ppm 2,66 (3 H, br. s.), 2,98 (3 H, s), 3,73 (2 H, t, J=4,8 Hz), 4,04 (2 H, t, J=4,8 Hz), 7,05 (2 H, d, J=8,7 Hz), 7,55 (2 H, br. s.), 7,62 - 7,75 (4 H, m)	5,7	2

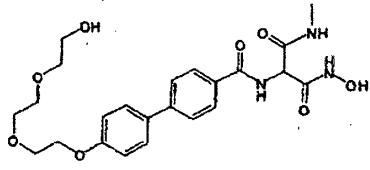
[Tabla 1-4]

172*		445[M+Na]+ 421[M-H]-	RMN H^1 (600 MHz, DMSO- d_6) δ ppm 2,38 (3 H, s), 3,00 (3 H, s), 4,35 (2 H, br. s.) [4,75], 5,45 (1 H, br. s.), 6,19 (1 H, br. s.), 7,36 - 7,61 (5 H, m), 7,67 - 7,80 (4 H, m), 8,85 (1 H, br. s.), 9,10 (1 H, br. s.), 10,93 (1 H, br. s.)	7,1	2
188		406[M+Na]+ 382[M-H]-	RMN H^1 (600 MHz, DMSO- d_6 +D $_2$ O) δ ppm 2,66 (3 H, s), 2,99 (3 H, s), 3,25 (2 H, t, J=8,7 Hz), 4,58 (2 H, t, J=8,7 Hz), 5,37 (1 H, s), 6,86 (1 H, d, J=7,8 Hz), 7,35 - 7,47 (2 H, m), 7,48 - 7,56 (1 H, m), 7,57 - 7,62 (1 H, m), 7,68 (2 H, m)	5,0	0,5
218		388[M+Na]+ 364[M-H]-	RMN H^1 (600 MHz, DMSO- d_6) δ ppm 2,59 - 2,69 (3 H, m), 2,91 - 3,01 (3 H, m), 5,36 (1 H, s), 7,33 - 7,68 (9 H, m), 8,15 (1 H, m), 9,05 (1 H, br. s.), 10,84 (1 H, br. s.),	7,2	1
237		396[M+Na]+ 372[M-H]-	RMN H^1 (600 MHz, CD $_3$ OD) δ ppm 2,83 (3 H, br. s.), 3,12 (3 H, s), 5,42 (2 H, d, J=48,0 Hz), 7,50 (2 H, d, J=6,9 Hz), 7,60 - 7,67 (2 H, m), 7,71 (2 H, d, J=7,3 Hz), 7,76 (2 H, d, J=7,3 Hz)	4,5	0,5
271		406[M+Na]+ 382[M-H]-	RMN H^1 (600 MHz, DMSO- d_6) δ ppm 2,66 (3 H, br. s.), 2,97 (3 H, s), 3,22 (2 H, t, J=8,7 Hz), 4,57 (2 H, t, J=8,7 Hz), 5,37 (1 H, br. s.), 7,09 (1 H, s), 7,17 (1 H, d, J=7,3 Hz), 7,32 (1 H, d, J=7,3 Hz), 7,40 (1 H, br. s.), 7,54 (2 H, d, J=7,3 Hz), 7,71 (2 H, d, J=7,3 Hz), 8,13 (1 H, br. s.), 9,04 (1 H, br. s.)	5,0	0,5

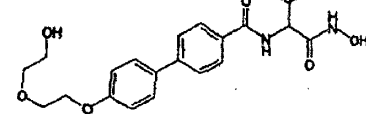
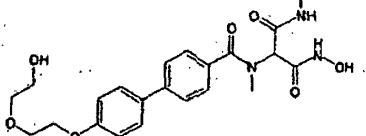
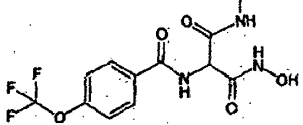
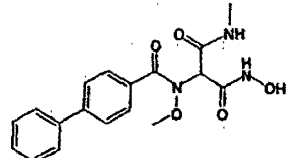
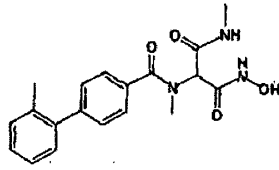
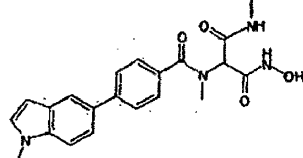
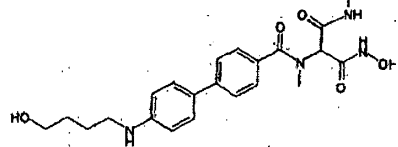
[Tabla 2-1]

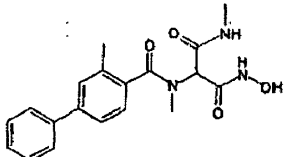
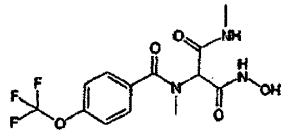
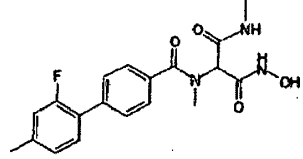
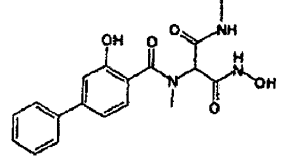
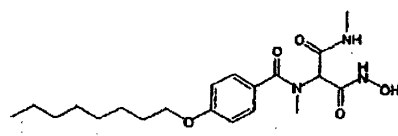
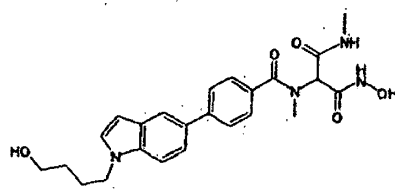
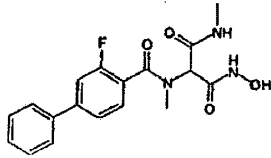
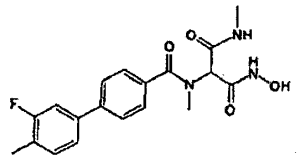
Fórmulas estructurales de los compuestos, así como sus datos espectrales y actividad inhibidora sobre la enzima LpxC de *Pseudomonas aeruginosa*

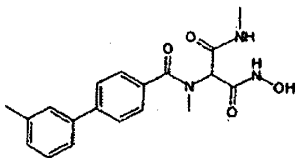
Núm. de Compuesto	Fórmulas Estructurales	LC-MS tiempo de retención (分)	MS(ESI)	RMN H ¹	Actividad inhibidora de la enzima
9 *		3,53	428[M+M] ⁺	RMN H ¹ 1400 MHz, DMSO-d ₆) δ ppm 0,15 - 0,25 (2H, m), 0,35 - 0,50 (2H, m), 0,85 - 1,00 (1H, m), 2,95 - 3,10 (2H, m), 3,70 - 3,85 (2H, m), 4,00 - 4,10 (2H, m), 7,00 - 7,15 (2H, m), 7,65-7,85 (4H, m), 7,90 - 8,10 (2H, m)	B
* 10		3,55	460[M+H] ⁺	RMN H ¹ (400 MHz, DMSO-d ₆) δ ppm 1,06 (6H, dd, J=6,1, 2,2 Hz), 3,15 - 3,25 (2H, m), 3,25 - 3,45 (2H, m), 3,49 - 3,58 (1H, m), 3,70 - 3,80 (2H, m), 4,04 (2H, t, J=4,9 Hz), 4,85 - 4,93 (1H, m), 5,09 (1H, d, J=8,3 Hz), 7,06 (2H, d, J=8,8 Hz), 7,65-7,81 (4H, m), 7,97 (2H, d, J=8,3 Hz), 8,04 - 8,12 (1H, m), 8,44 (1H, d, J=8,3 Hz), 9,09 (1H, s), 10,81 (1H, s)	B
11 *		3,10	471[M+H] ⁺	RMN H ¹ (400 MHz, CD ₃ OD) δ ppm 3,91 (2H, t, J=4,7 Hz), 4,11 (2H, t, J=4,7 Hz), 4,58-4,71 (2H, m), 7,03 - 7,11 (2H, m), 7,58 - 7,69 (2H, m), 7,69 - 7,77 (2H, m), 7,85 (1H, s), 7,94 - 8,01 (2H, m), 8,91 (1H, s)	A
* 12		3,64	454[M+H] ⁺	RMN H ¹ (400 MHz, DMSO-d ₆) δ ppm 3,71 - 3,77 (2H, m), 4,04 (2H, t, J=4,9 Hz), 4,31 (2H, d, J=5,6 Hz), 4,90 (1H, t, J=5,5 Hz), 5,12 (1H, d, J=8,3 Hz), 6,27 (1H, d, J=2,9 Hz), 6,38 - 6,41 (1H, m), 7,06 (2H, d, J=8,8 Hz), 7,56 - 7,59 (1H, m), 7,69 (2H, d, J=8,8 Hz), 7,75 (2H, d, J=8,5 Hz), 7,98 (2H, d, J=8,5 Hz), 8,50 (1H, d, J=8,5 Hz), 8,57-8,62 (1H, m), 9,13 (1H, s), 10,91 (1H, s)	A

* 13		NT	476[M+H] ⁺ 498[M+Na] ⁺ 474[M-H] ⁻	RMN ¹ H (400 MHz, CD ₃ OD) δ ppm 2,70 (3H, s), 3,45 - 3,60 (6H, m), 3,60 - 3,65 (2H, m), 3,75 - 3,80 (2H, m), 4,05 - 4,15 (2H, m), 5,06 (1H, s), 6,96 (2H, d, J=8,9 Hz), 7,54 (2H, d, J=8,9 Hz), 7,62 (2H, d, J=8,5 Hz), 7,87 (2H, d, J=8,5 Hz)	B
------	---	----	--	---	---

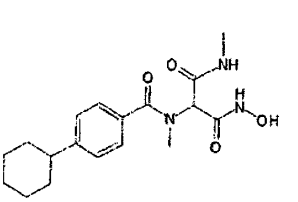
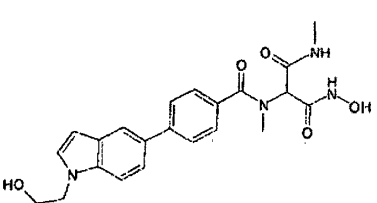
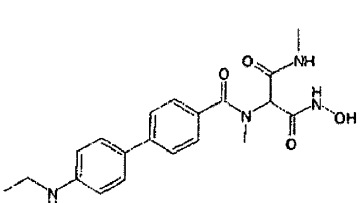
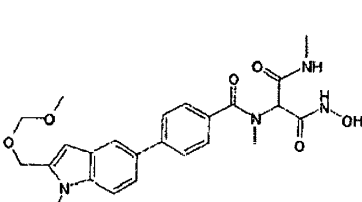
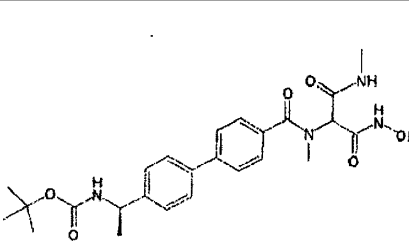
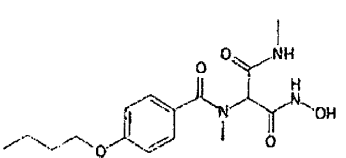
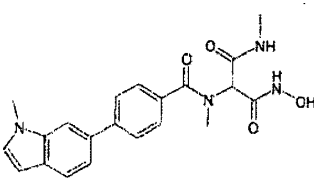
[Tabla 2-2]

14 *		3,33	432[M+H] ⁺	RMN ¹ H (400 MHz, CD ₃ OD) δ ppm 2,79 (3H, s), 3,60 - 3,75 (4H, m), 3,80 - 3,95 (2H, m), 4,19 (2H, t, J=4,6 Hz), 5,15 (1H, s), 7,00 - 7,10 (2H, m), 7,60 - 7,70 (2H, m), 7,71 (2H, d, J=8,4 Hz), 7,96 (2H, d, J=8,4 Hz),	A
15		3,25	446[M+H] ⁺	RMN ¹ H (400 MHz, CD ₃ OD) δ ppm 2,82 (3H, s), 3,11 (3H, s), 3,60 - 3,75 (4H, m), 3,80 - 3,90 (2H, m), 4,15 - 4,25 (2H, m), 5,45 - 5,55 (1H, br), 7,04 (2H, d, J=8,5 Hz), 7,40 - 7,75 (6H, m)	B
16 *		3,74	336[M+H] ⁺	RMN ¹ H (400 MHz, DMSO-d ₆) δ ppm 2,62 (3H, d, J=4,6 Hz), 5,2 (1H, d, J=8,0 Hz), 7,48 (2H, d, J=8,1 Hz), 8,00 - 8,10 (3H, m), 8,63 (1H, d, J=8,0 Hz), 9,08 (1H, s), 10,85 (1H, s),	C
17 *		4,51	358[M+H] ⁺	RMN ¹ H (400 MHz, CD ₃ OD) δ ppm 2,72 (3H, s), 3,71 (3H, s), 5,28 (1H, s), 7,25 - 7,31 (1H, m), 7,32 - 7,41 (2H, m), 7,52 - 7,65 (4H, m), 7,89 - 7,94 (2H, m)	B
18		4,14	356[M+H] ⁺	RMN ¹ H (400 MHz, CD ₃ OD) δ ppm 2,25 (3H, s), 2,82 (3H, s), 3,12 (3H, s), 5,50 - 5,55 (1H, br), 7,16 - 7,31 (4H, m), 7,42 (2H, d, J=8,0 Hz), 7,46 - 7,66 (2H, m)	B
19		4,09	395[M+M] ⁺	RMN ¹ H (400 MHz, CD ₃ OD) δ ppm 2,82 (3H, s), 3,14 (3H, s), 3,83 (3H, s), 6,49 (1H, d, J=2,9 Hz), 7,19 (1H, d, J=2,9 Hz), 7,42 - 7,52 (2H, m), 7,54 - 7,66 (2H, m), 7,75 (2H, d, J=8,0 Hz), 7,84 (1H, s)	A
20 *		2,42	429[M+H] ⁺	RMN ¹ H (400 MHz, CD ₃ OD) δ ppm 1,40 - 1,70 (4H, m), 2,73 (3H, s), 2,95 - 3,15 (2H, m), 3,03 (3H, s), 3,45 - 3,60 (2H, m), 5,35 - 5,45 (1H, br), 6,61 (2H, d, J=8,6 Hz), 7,25 - 7,70 (6H, m)	B

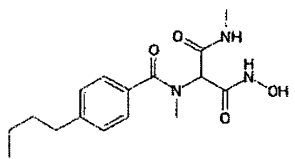
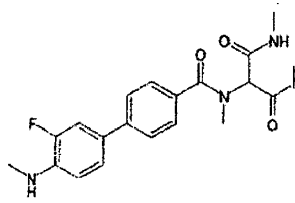
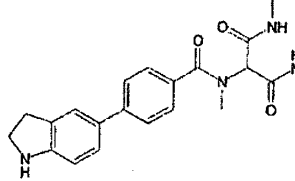
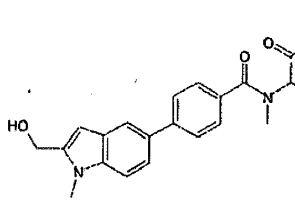
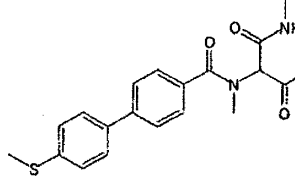
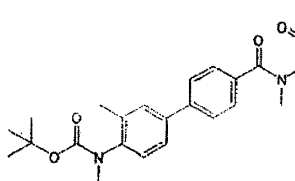
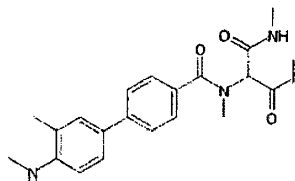
21 *		4,15	356[M+H] ⁺	RMN H ¹ (400 MHz, CD ₃ OD) δ ppm 2,39 (3H, s), 2,83 (3H, s), 2,97 (3H, s), 5,63 (1H, s), 7,32 - 7,48 (4H, m), 7,53 (1H, d, J=8,3 Hz), 7,55 (1H, s), 7,59-7,67 (2H, m)	C
[Tabla 2-3]					
22 *		3,64	350[M+H] ⁺	RMN H ¹ (400 MHz, DMSO- <i>d</i> ₆) δ ppm 2,65 (3H, br. s.), 2,92 (3H, s), 5,35 (1H, s), 7,35 - 7,75 (4H, m), 8,10 - 8,30 (1H, m), 9,06 (1H, s), 10,88 (1H, s),	C
23		4,08	374[M+H] ⁺	RMN H ¹ (400 MHz, CD ₃ OD) δ ppm 2,39 (3H, s), 2,82 (3H, s), (3,11 (3H, s), 5,51 (1H, s), 7,04 (1H, d, J=11,7 Hz), 7,09 (1H, d, J=8,1 Hz), 7,35 - 7,43 (1H, m), 7,45 - 7,67 (4H, m)	A
24 *		3,55	358[M+H] ⁺	RMN H ¹ (400 MHz, CD ₃ OD) δ ppm 2,83 (3H, s), 3,09 (3H, s), 5,59 (1H, s), 7,14 (1H, s), 7,22 (1H, d, J=7,8 Hz), 7,33 - 7,48 (4H, m), 7,60 (2H, d, J=7,3 Hz)	C
25		5,28	394[M+H] ⁺	RMN H ¹ (400 MHz, DMSO- <i>d</i> ₆) δ ppm 0,80 - 0,95 (3H, m), 1,15 - 1,50 (8H, m), 1,60 - 1,80 (2H, m), 2,05 - 2,15 (2H, m), 2,60 - 2,75 (3H, m), 2,96 (3H, s), 3,95 - 4,10 (2H, m), 5,30 (1H, s), 6,90 - 7,05 (2H, m), 7,20 - 7,55 (2H, m), 8,00 - 8,20 (1H, m), 9,03 (1H, s), 10,82 (1H, s),	B
26		3,59	453[M+H] ⁺	RMN H ¹ (400 MHz, CD ₃ OD) δ ppm 1,35 - 1,50 (2H, m), 1,75 - 1,90 (2H, m), 2,73 (3H, s), 3,04 (3H, s), 3,45 (2H, t, J=6,5 Hz), 4,13 (2H, t, J=7,1 Hz), 5,35 - 5,45 (1H, br), 6,41 (1H, d, J=3,0 Hz), 7,16 (1H, d, J=3,0 Hz), 7,30 - 7,55 (4H, m), 7,65 (2H, d, J=8,3 Hz), 7,74 (1H, s)	A
27 *		3,84	260[M+H] ⁺	RMN H ¹ (400 MHz, CD ₃ OD) δ ppm 2,82 (3H, s), 3,08 (3H, s), 5,59 (1H, s), 7,37 - 7,43 (1H, m), 7,44 - 7,52 (3H, m), 7,35 - 7,60 (2H, m), 7,64 - 7,69 (2H, m)	B
28		4,16	374[M+H] ⁺	RMN H ¹ (400 MHz, CD ₃ OD) δ ppm 2,30 (3H, s), 2,82 (3H, s), 3,10 (3H, s), 5,50 (1H, s), 7,28 - 7,42 (3H, m), 7,45 - 7,66 (2H, m), 7,72 (2H, d, J=8,3 Hz)	A

29		4,05	356[M+H] ⁺	RMN ¹ H (400 MHz, CD ₃ OD) δ ppm 2,41 (3H, s), 2,82 (3H, s), 3,11 (3H, s), 5,51 (1H, s), 7,20 (1H, d, J=7,3 Hz), 7,30 - 7,37 (1H, m), 7,41 - 7,66 (4H, m), 7,71 (2H, d, J=8,3Hz)	A
----	---	------	-----------------------	--	---

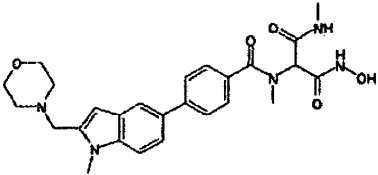
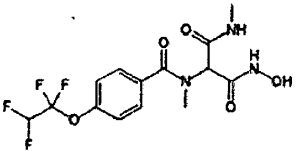
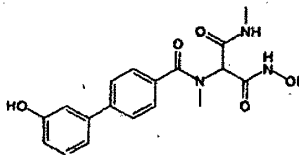
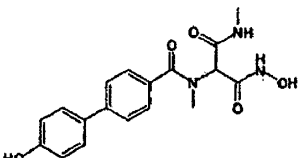
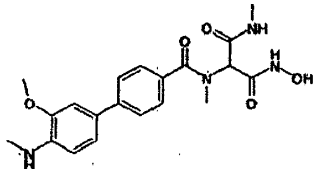
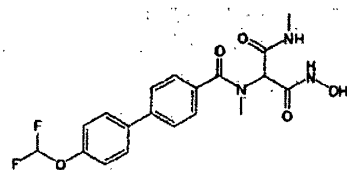
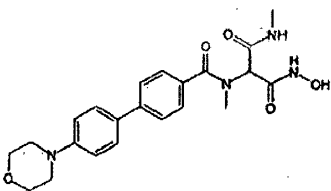
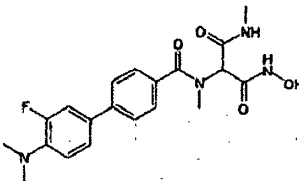
[Tabla 2-4]

30		4,30	348[M+H] ⁺	RMN ¹ H (400 MHz, DMSO- <i>d</i> ₆) δ ppm 1,15-1,50 (5H, m), 1,65 - 1,90 (5H, m), 2,45 - 2,60 (1H, m), 2,65 (3H, d, J=3,9 Hz), 2,94 (3H, s), 5,34 (1H, s), 7,15 - 7,50 (4H, m), 8,10 (1H, s), 9,04 (1H, s), 10,86 (1H, s)	B
31		3,27	426[M+H] ⁺	RMN ¹ H (400 MHz, DMSO- <i>d</i> ₆) δ ppm 2,60 - 2,70 (3H, m), 3,00 (3H, s), 3,70 - 3,80 (2H, m), 4,20 - 4,30 (2H, m), 4,90 (1H, t, J=5,1 Hz), 5,30-5,40 (1H, br), 6,49 (1H, d, J=3,2 Hz), 7,30 - 7,65 (4H, m), 7,70 - 7,80 (2H, m), 7,88 (1H, s), 8,15 (1H, s), 9,04 (1H, s), 10,75 - 11,00 (1H, br)	A
32		NT	407[M+Na] ⁺ 383[M-H] ⁻	RMN ¹ H (400 MHz, CD ₃ OD) δ ppm 1,25 (3H, t, J=7,1 Hz), 2,81 (3H, s), 3,11 (3H, s), 3,16 (2H, q, J=7,1 Hz), 5,49 (1H, s), 6,71 (2H, d, J=8,4 Hz), 7,46 (2H, d, J=8,0 Hz), 7,30 - 7,60 (2H, m), 7,64 (2H, d, J=8,4 Hz)	A
33		4,00	469[M+H] ⁺	RMN ¹ H (400 MHz, DMSO- <i>d</i> ₆) δ ppm 2,67 (3H, d, J=4,2 Hz), 3,00 (3H, s), 3,20 - 3,40 (3H, m), 3,78 (3H, s), 4,67 (2H, s), 4,73 (2H, s), 5,38 (1H, s), 6,56 (1H, s), 7,30 - 7,60 (4H, m), 7,77 (2H, d, J=7,6 Hz), 7,88 (1H, s), 8,15 (1H, s), 9,06 (1H, s), 10,87 (1H, s)	A
34		4,28	485[M+H] ⁺	RMN ¹ H (400 MHz, DMSO- <i>d</i> ₆) δ ppm 1,33 (3H, d, J=7,1 Hz), 1,38 (9H, s), 2,67 (3H, d, J=4,2 Hz), 2,98 (3H, s), 4,60 - 4,75 (1H, m), 5,38 (1H, s), 7,30 - 7,60 (5H, m), 7,66 (2H, d, J=7,3 Hz), 7,70 - 7,80 (2H, m), 8,15 (1H, s), 9,06 (1H, s), 10,87 (1H, s)	B
35		3,84	338[M+H] ⁺	RMN ¹ H (400 MHz, DMSO- <i>d</i> ₆) δ ppm 0,94 (3H, t, J=7,1 Hz), 1,35 - 1,55 (2H, m), 1,60 - 1,80 (2H, m), 2,65 (3H, d, J=3,0 Hz), 2,96 (3H, s), 4,01 (2H, br. s.), 5,30 (1H, s), 6,98 (2H, d, J=7,8 Hz), 7,20 - 7,60 (2H, m), 8,10 (1H, s), 8,70 - 9,35 (1H, br), 10,83 (1H, s)	B
36		4,07	395[M+H] ⁺	RMN ¹ H (400 MHz, CD ₃ OD) δ ppm 2,83 (3H, s), 3,14 (3H, s), 3,86 (3H, s), 6,44 (1H, dd, J=3,1, 0,9 Hz), 7,20 (1H, d, J=3,1 Hz), 7,35 - 7,40 (1H, m), 7,55 - 7,70 (4H, m), 7,75 - 7,85 (2H, m)	A

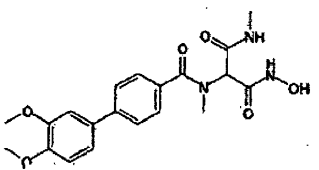
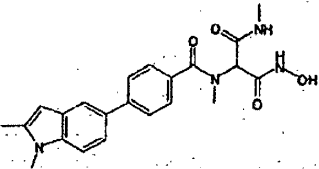
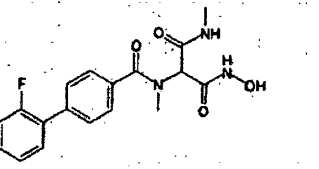
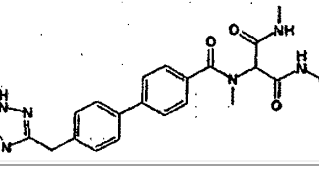
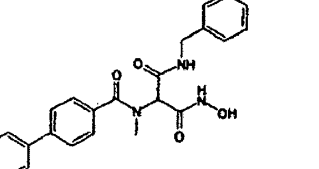
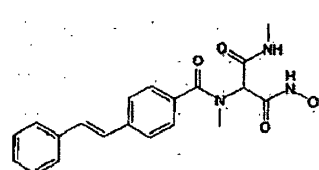
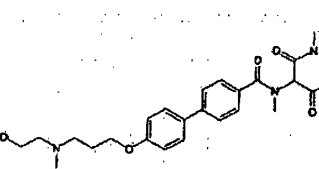
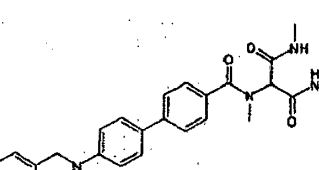
[Tabla 2-5]

37		4,00	322[M+H] ⁺	RMN H ¹ (400 MHz, CLOROFORMO- <i>d</i>) δ ppm 0,93 (3H, t, J=7,3 Hz), 1,30 -1,40 (2H, m), 1,55 - 1,65 (2H, m), 2,56 - 2,67 (2H, m) 2,82 (3H, s), 3,01 (3H, s), 5,58 (1H, s), 7,22 (2H, d. J=7,1 Hz), 7,40 - 7,50 (3H, m)	B
38		3,36	389[M+H] ⁺	RMN H ¹ (400 MHz, CD ₃ OD) δ ppm 2,82 (3H, s), 2,86 (3H, s), 3,11 (3H, s), 5,49 (1H, s), 6,74 - 6,82 (1H, m), 7,28 - 7,40 (2H, m), 7,40 - 7,69 (4H, m)	A
39		NT	381[M-H] ⁻	RMN H ¹ (400 MHz, CD ₃ OD) δ ppm 2,83 (3H, s), 3,05 (2H, t, J=8,3 Hz), 3,11 (3H, s), 3,49 - 3,57 (2H, m), 5,45 - 5,55 (1H, br), 6,71 (1H, d, J=8,1 Hz), 7,39 - 7,66 (6H, m)	B
41		3,31	425[M+H] ⁺	RMN H ¹ (400 MHz, CD ₃ OD) δ ppm 2,82 (3H, s), 3,14 (3H, s), 3,83 (3H, s), 4,77 (2H, s), 5,45 - 5,65 (1H, br), 6,49 (1H, s), 7,40 - 7,70 (4H, m), 7,75 (2H, d, J=8,3 Hz), 7,81 (1H, s)	A
42		4,13	388[M+H] ⁺	RMN H ¹ (400 MHz, DMSO- <i>d</i> ₆) δ ppm 2,53 (3H, s), 2,60 - 2,72 (3H, m), 2,98 (3H, s), 5,37 (1H, s), 7,37 (2H, m), 7,68 (2H, d, -7,60 (2H, m), 7,68 (2H, d, J=8,5 Hz), 7,71 - 7,78 (2H, m), 8,15 (1H, s), 9,07 (1H, s), 10,89 (1H, s)	A
44		4,50	485[M+H] ⁺	RMN H ¹ (400 MHz, CD ₃ OD) δ ppm 1,28 - 1,60 (9H, m), 2,28 (3H, s), 2,82 (3H, s), 3,11 (3H, s), 3,14 (3H, s), 5,45 - 5,55 (1H, br), 7,17 - 7,43 (2H, m), 7,45 - 7,80 (5H, m)	B
45		2,42	385[M+H] ⁺	RMN H ¹ (400 MHz, CD ₃ OD) δ ppm 2,19 (3H, s), 2,81 (3H, s), 2,87 (3H, s), 3,12 (3H, s), 6,65 (1H, d, J=8,6 Hz), 7,35 (1H, s), 7,42 (1H, d, J=8,6 Hz), 7,50 - 7,60 (2H, m), 7,64 (2H, d, J=8,1 Hz)	A

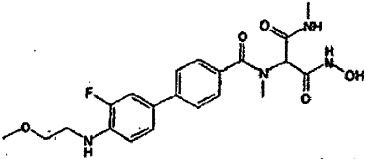
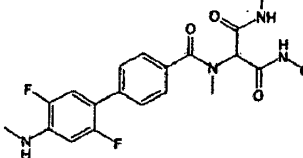
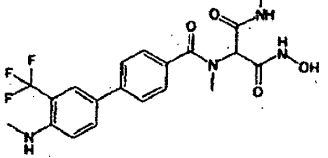
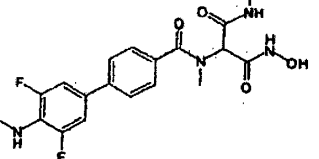
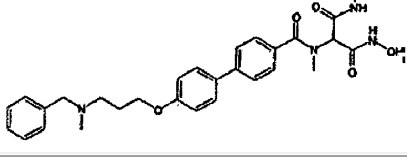
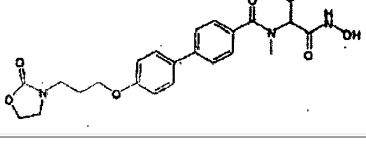
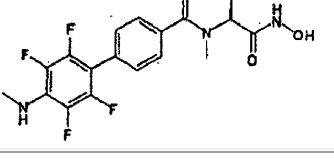
[Tabla 2-6]

46		2,68	494[M+H] ⁺	RMN H ¹ (400 MHz, CD ₃ OD) δ ppm 2,42 (4H, br, s.), 2,73 (3H, s), 3,04 (3H, s), 3,50 - 3,65 (6H, m), 3,75 (3H, s), 5,35 - 5,45 (1H, br), 6,35 (1H, s), 7,30 - 7,40 (2H, m), 7,40 - 7,60 (2H, m), 7,65 (2H, d, J=8,3 Hz), 7,70 (1H, s)	B
47*		3,64	382[M+H] ⁺	RMN H ¹ (400 MHz, DMSO-d ₆) δ ppm 2,65 (3H, s), 2,93 (3H, s), 5,35 (1H, s), 6,83 (1H, t, J=51,8 Hz), 7,30 - 7,65 (4H, m), 8,10 - 8,20 (1H, m), 9,07 (1H, s), 10,89 (1H, s)	C
48		3,19	358[M+H] ⁺	RMN H ¹ (400 MHz, CD ₃ OD) δ ppm 2,82 (3H, s), 3,11 (3H, s), 5,51 (1H, s), 6,77 - 6,83 (1H, m), 7,02 - 7,15 (2H, m), 7,22 - 7,31 (1H, m), 7,41 - 7,74 (4H, m)	B
49		3,08	358[M+H] ⁺	RMN H ¹ (400 MHz, CD ₃ OD) δ ppm 2,82 (3H, s), 3,11 (3H, s), 5,45 - 5,55 (1H, br), 6,87 (2H, d, J=8,8 Hz), 7,40 - 7,70 (6H, m)	B
50		2,41	401[M+H] ⁺	RMN H ¹ (400 MHz, CD ₃ OD) δ ppm 2,82 (3H, s), 2,86 (3H, s), 3,12 (3H, s), 3,92 (3H, s), 5,50 (1H, s), 6,69 (1H, d, J=8,7 Hz), 7,13 (1H, s), 7,20 (1H, d, J=8,7 Hz), 7,35 - 7,65 (2H, m), 7,68 (2H, d, J=8,0 Hz)	B
51*		4,14	408[M+H] ⁺	RMN H ¹ (400 MHz, CD ₃ OD) δ ppm 2,82 (3H, s), 3,11 (3H, s), 5,51 (1H, s), 6,87 (1H, t, J=74,0 Hz), 7,24 (2H, d, J=8,8 Hz), 7,40 - 7,80 (6H, m)	A
53		3,02	427[M+H] ⁺	RMN H ¹ (400 MHz, CD ₃ OD) δ ppm 2,82 (3H, s), 3,11 (3H, s), 3,16 - 3,22 (4H, m), 3,81 - 3,87 (4H, m), 5,50 (1H, m), 7,05 (2H, d, J=8,8 Hz), 7,35 - 7,63 (4H, m), 7,68 (2H, d, J=8,0 Hz)	B
54		2,66	403[M+H] ⁺	RMN H ¹ (400 MHz, CD ₃ OD) δ ppm 2,82 (3H, s), 2,87 (6H, s), 3,10 (3H, s), 5,50 (1H, s), 7,02 - 7,09 (1H, m), 7,34 - 7,43 (2H, m), 7,45 - 7,64 (2H, m), 7,69 (2H, d, J=8,3 Hz)	B

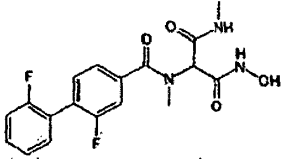
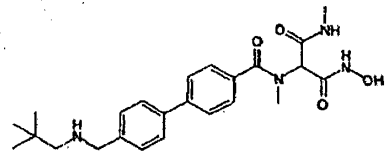
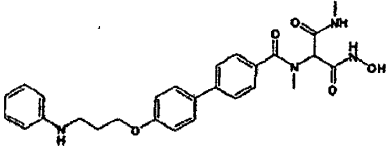
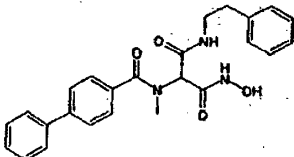
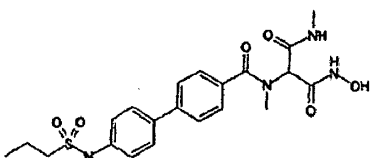
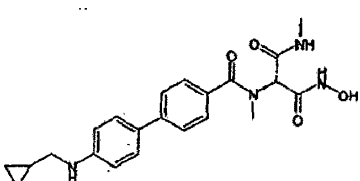
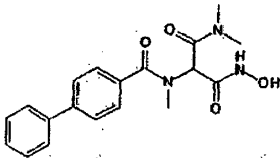
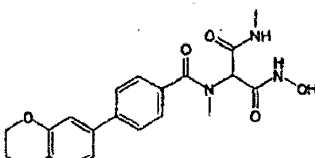
[Tabla 2-7]

55		3,39	402[M+H] ⁺	RMN ¹ H (400 MHz, CD ₃ OD) δ ppm 2,82 (3H, s), 3,11 (3H, s), 3,87 (3H, s), 3,90 (3H, s), 5,45 - 5,55 (1H, br), 7,04 (1H, d, J=8,8 Hz), 7,20 - 7,30 (2H, m), 7,40 - 7,65 (2H, m), 7,70 (2H, d, J=7,8 Hz)	B
57		4,15	409[M+H] ⁺	RMN ¹ H (400 MHz, CD ₃ OD) δ ppm 2,43 (3H, s), 2,82 (3H, s), 3,13 (3H, s), 3,70 (3H, s), 5,50 (1H, s), 7,30 - 7,80 (8H, m)	A
59		3,76	360[M+H] ⁺	RMN ¹ H (400 MHz, CLOROFORMO- <i>d</i>) δ ppm 2,90 (3H, d, J=4,6 Hz), 3,06 (3H, s), 5,62 (1H, s), 7,13 - 7,48 (4H, m), 7,53 - 7,69 (4H, br), 10,88 (1H, s)	A
60		2,87	424[M+H] ⁺	RMN ¹ H (400 MHz, CD ₃ OD) δ ppm 2,82 (3H, s), 3,10 (3H, s), 4,35 (2H, s), 5,48 - 4,52 (1H, br), 7,38 (2H, d, J=8,5 Hz), 7,45 - 7,75 (6H, m)	C
62*		4,63	418[M+H] ⁺	RMN ¹ H (400 MHz, CD ₃ OD) δ ppm 3,13 (3H, s), 4,49 (2H, s), 5,56 (1H, s), 7,21 - 7,28 (1H, m), 7,29 - 7,40 (5H, m), 7,42-7,50 (2H, m), 7,56 - 7,77 (6H, m)	C
63		4,19	368[M+H] ⁺	RMN ¹ H (400 MHz, DMSO- <i>d</i> ₆) δ ppm 2,66 (3H, d, J=3,9 Hz), 2,97 (3H, s), 5,36, (1H, s), 7,26 - 7,53 (7H, m), 7,59 - 7,73 (4H, m), 8,09 - 8,15 (1H, m), 9,04 - 9,07 (1H, m), 10,87 (1H, s)	B
64*		2,70	487[M+H] ⁺	RMN ¹ H (400 MHz, CD ₃ OD) δ ppm 1,95 - 2,10 (2H, m), 2,51 (3H, s), 2,73 (3H, s), 2,85 - 2,95 (4H, m), 3,02 (3H, s), 3,27 (3H, s), 3,52 (2H, t, J=5,4 Hz), 4,02 (2H, t, J=5,9 Hz), 6,93 (2H, d, J=8,8 Hz), 7,30 - 7,60 (6H, m)	B
65		2,45	448[M+H] ⁺	RMN ¹ H (400 MHz, CD ₃ OD) δ ppm 2,81 (3H, s), 3,10 (3H, s), 4,44 (2H, s), 5,48 (1H, s), 6,70 (2H, d, J=8,6 Hz), 7,35 - 7,65 (7H, m), 7,86 (1H, d, J=8,0 Hz), 8,40 (1H, d, J=4,0 Hz), 8,56 (1H, s)	A

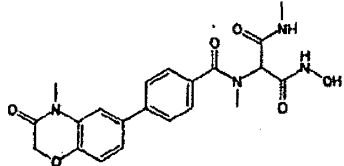
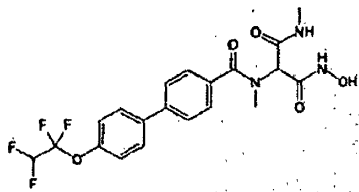
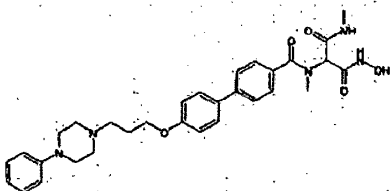
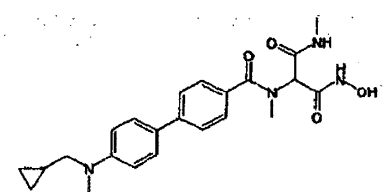
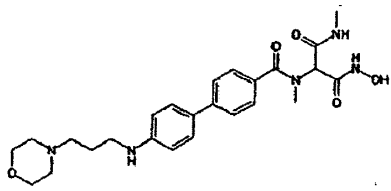
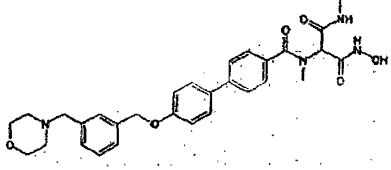
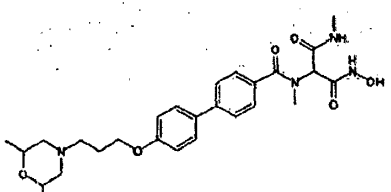
[Tabla 2-8]

66*		3,69	433[M+H] ⁺	RMN ¹ H (400 MHz, CD ₃ OD) δ ppm 2,81 (3H, s), 3,11 (3H, s), 3,34 - 3,40 (2H, m), 3,39 (3H, s), 3,58 - 3,64 (2H, m), 5,49 (1H, s), 6,80 - 6,90 (1H, m), 7,28 - 7,38 (2H, m), 7,42 - 7,80 (2H, m), 7,65 (2H, d, J=8,0 Hz)	A
67		3,87	407[M+H] ⁺	RMN ¹ H (400 MHz, CD ₃ OD) δ ppm 2,82 (3H, s), 2,84 (3H, s), 3,11 (3H, s), 5,50 (1H, s), 5,49 (1H, dd, J=13,0, 7,4 Hz), 7,13 (1H, dd, J=12,4, 7,1 Hz), 7,35 - 7,65 (4H, m)	A
68		4,19	439[M+H] ⁺	RMN ¹ H (400 MHz, CD ₃ OD) δ ppm 2,82 (3H, s), 2,90 (3H, s), 3,11 (3H, s), 5,50 (1H, s), 6,88 (1H, d, J=8,0 Hz), 7,40 - 7,80 (6H, m)	A
69		3,73	407[M+H] ⁺	RMN ¹ H (400 MHz, CD ₃ OD) δ ppm 2,82 (3H, s), 3,01 (3H, t, J=2,2 Hz), 3,10 (3H, s), 7,18 - 7,24 (2H, m), 7,40 - 7,70 (4H, m)	A
70		3,19	519[M+H] ⁺	RMN ¹ H (400 MHz, CD ₃ OD) δ ppm 1,88 - 1,98 (2H, m), 2,18 (3H, s), 2,54 (2H, t, J=7,4 Hz), 2,73 (3H, s), 3,02 (3H, s), 3,50 (2H, s), 3,98 (2H, t, J=6,1 Hz), 6,89 (2H, d, J=8,8 Hz), 7,12 - 7,26 (5H, m), 7,30 - 7,54 (4H, m), 7,59 (2H, d, J=8,1 Hz)	A
71		3,50	485[M+H] ⁺	RMN ¹ H (400 MHz, CD ₃ OD) δ ppm 1,90 - 2,05 (2H, m), 2,73 (3H, s), 3,02 (3H, s), 3,39 (2H, t, J=6,8 Hz), 3,50 - 3,65 (2H, m), 4,00 (2H, t, J=6,0 Hz), 4,26 (2H, t, J=8,0 Hz), 5,41 (1H, s), 6,94 (2H, d, J=8,8 Hz), 7,25 - 7,65 (6H, m)	A
72		4,11	443[M+H] ⁺	RMN ¹ H (400 MHz, CD ₃ OD) δ ppm 2,82 (3H, s), 3,05 - 3,13 (3H, m), 3,11 (3H, s), 5,51 (1H, s), 7,45 - 7,68 (4H, m)	A

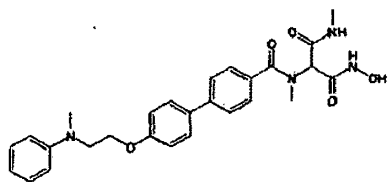
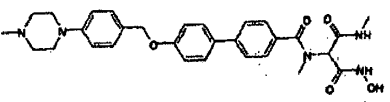
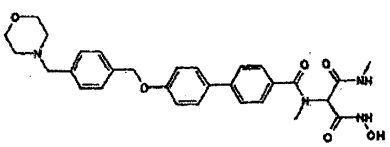
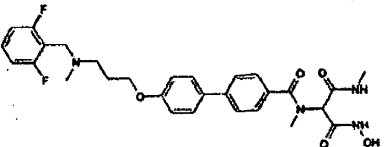
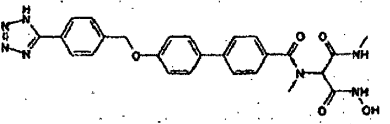
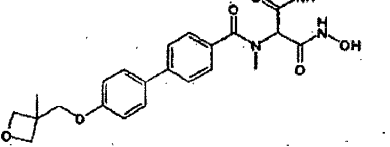
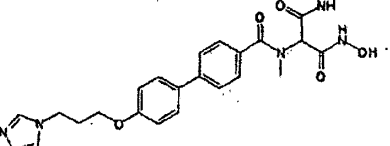
[Tabla 2-9]

73*		3,90	378[M+H] ⁺	RMN ¹ H (400 MHz, CLOROFORMO-d) δ ppm 2,88 (3H, s), 3,07 (3H, s), 5,59 (1H, s), 7,13 - 7,53 (8H, m), 10,55 - 11,10 (1H, br)	A
74		2,81	441[M+H] ⁺	RMN ¹ H (400 MHz, CD ₃ OD) δ ppm 1,04 (9H, s), 2,83 (3H, s), 2,85 (2H, s), 3,11 (3H, s), 4,31 (2H, s), 5,52 (1H, s), 7,45 - 7,70 (4H, m), 7,70 - 7,85 (4H, m)	C
75		3,31	491[M+H] ⁺	RMN ¹ H (400 MHz, δ ppm 2,04 - 2,13 (2H, m), 2,82 (3H, s), 3,11 (3H, s), 3,20 - 3,38 (2H, m), 4,15 (2H, t, J=6,1 Hz), 5,50 (1H, s), 6,56 - 6,83 (1H, m), 6,63 - 6,68 (2H, m), 6,98 - 7,06 (2H, m), 7,06 - 7,12 (2H, m), 7,40 - 7,64 (4H, m), 7,64 - 7,72 (2H, m)	A
76*		4,78	432[M+H] ⁺	RMN ¹ H (400 MHz, CD ₃ OD) δ ppm 2,81 - 2,90 (2H, m), 3,02 (3H, s), 3,45 - 3,61 (2H, m), 5,45 - 5,50 (1H, br), 7,15 - 7,32 (5H, m), 7,35 - 7,40 (1H, m), 7,43 - 7,50 (2H, m), 7,50 - 7,77 (6H, m)	C
78*		3,55	463[M+H] ⁺	RMN ¹ H (400 MHz, CD ₃ OD) δ ppm 1,01 (3H, t, J=7,4 Hz), 1,75 - 1,87 (2H, m), 2,82 (3H, s), 3,04 - 3,15 (2H, m), 3,11 (3H, s), 5,51 (1H, s), 7,34 (2H, d, J=8,5 Hz), 7,39 - 7,88 (6H, m)	B
79		2,67	411[M+H] ⁺	RMN ¹ H (400 MHz, CD ₃ OD) δ ppm 0,22 - 0,28 (2H, m), 0,50 - 0,56 (2H, m), 1,04 - 1,14 (1H, m), 2,81 (3H, s), 2,98 (2H, d, J=6,6 Hz), 3,12 (3H, s), 5,48 (1H, s), 6,72 (2H, d, J=8,8 Hz), 7,40 - 7,66 (6H, m)	A
80*		NT	378[M+Na] ⁺ 354[M-H] ⁻	RMN ¹ H (400 MHz, CD ₃ OD) δ ppm 3,10 (3H, s), 3,20 - 3,40 (6H, m), 7,35 - 7,40 (1H, m), 7,40 - 7,50 (2H, m), 7,55 - 7,75 (6H, m)	C
81		3,68	400[M+H] ⁺	RMN ¹ H (400 MHz, DD ₃ OD) δ ppm 2,82 (3H, s), 3,10 (3H, s), 4,27 (4H, s), 6,91 (1H, d, J=8,5 Hz), 7,05 - 7,20 (2H, m), 7,35 - 7,75 (4H, m)	A

[Tabla 2-10]

82		3,49	427[M+H] ⁺	RMN ¹ H (400 MHz, CD ₃ OD) δ ppm 2,82(3H, s), 3,11 (3H, s), 3,44 (3H,s), 4,65 (2H, s), 5,45 - 5,55 (1H, br), 7,08 (1H, d, J=8,3 Hz), 7,30 - 7,85 (6H, m)	A
83*		4,40	458[M+H] ⁺	RMN ¹ H (400 MHz, CD ₃ OD) δ ppm 2,82 (3H, s), 3,11 (3H,s), 6,15 - 6,50 (1H, m), 7,34 (2H, d, J=8,3 Hz), 7,45 - 7,70 (2H, m), 7,70-7,85 (4H, m)	A
84		3,39	560(M+H) ⁺	RMN ¹ H (400 MHz, CD ₃ OD) δ ppm 1,99-2,11 (2H, m), 2,61 - 2,73 (6H, m), 2,82 (3H, s), 3,11 (3H, s), 3,16-3,24 (4H, m), 4,11 (2H, t, J=6,2 Hz), 6,80 - (1H, m), 6,94 - 7,00 (2H, m), 7,00-7,06 (2H, m), 7,18 - 7,26 (2H, m), 7,40 - 7,64 (4H, m), 7,64 - 7,72 (2H, m)	A
85		2,70	425[M+H] ⁺	RMN ¹ H (400 MHz, CD ₃ OD) δ ppm 0,22 -0,28 (2H, m), 0,46 - 0,54 (2H, m), 1,00 - 1,08 (1H, m), 2,81 (3H, s), 3,01 (3H,s), 3,12 (3H, s), 3,25 - 3,34 (2H, m), 5,45 - 5,50 (1H, br), 6,86 (2H, d, J=9,0 Hz), 7,34 -7,60 (4H, m), 7,66 (2H, d, J=8,3 Hz)	A
86		2,26	484[M+H] ⁺	RMN ¹ H (400 MHz, CD ₃ OD) δ ppm 1,78 - 1,88 (2H, m), 2,46 - 2,54 (6H, m), 2,81 (3H, s), 3,12 (3H, br. s.), 3,19 (2H, t, J=6,8 Hz), 3,66 - 3,74 (4H, m), 6,71 (2H, d, J=8,5 Hz), 7,40 - 7,66 (6H, m)	B
87*		3,15	547[M+H] ⁺	RMN ¹ H (400 MHz, CD ₃ OD) δ ppm 2,25 - 2,40 (4H, br), 2,73 (3H, s), 3,02 (3H, s), 3,44 (2H, s), 3,50 - 3,65 (4H, m), 5,06 2D, s), 5,35 -5,45 (1H, br), 6,99 (2H, d, J=8,8 Hz), 7,15-7,30 (3H, m), 7,30 - 7,65 (7H, m)	A
88		2,89	513[M+H] ⁺	RMN ¹ H (400 MHz, CD ₃ OD) δ ppm 1,14 (6H, d, J=6,3 Hz), 1,74 - 1,88 (2H, m), 1,97 - 2,11 (2H, m), 2,55 - 2,67 (2H, m), 2,82 (3H, s), 2,86 - 2,97 (2H, m), 3,11 (3H, s), 3,64 - 3,77 (2H, m), 4,08 (2H, t, J=6,1 Hz), 5,44 - 5,57 (1H, br), 7,01 (2H, d, J=8,8 Hz), 7,38 - 7,74 (6H, m)	A

[Tabla 2-11]

89		3,41	491[M+H] ⁺	RMN ¹ H (400 MHz, CD ₃ OD) δ ppm 2,82 (3H, s), 3,03 (3H, s), 3,11 (3H, s), 3,76 (2H, t, J=5,6 Hz), 4,20(2H, t, J=5,6 Hz), 5,50 (1H, s), 6,62 - 6,68 (1H, m), 6,80 (2H, d, J=8,0 Hz), 6,99 (2H, d, J=8,8 Hz), 7,14 - 7,21 (2H, m), 7,40 - 7,70 (6H, m)	A
90		3,21	546[M+H] ⁺	RMN ¹ H (400 MHz, CD ₃ OD) δ ppm 2,36 (3H, s), 2,60 - 2,68 (4H, m), 2,83 (3H, s), 3,12 (3H, s), 3,19 - 3,25 (4H, m), 5,04 (2H, s), 7,00 (2H, d, J=8,8 Hz), 7,08 (2H, d, J=8,8 Hz), 7,35 (2H, d, J=8,8 Hz), 7,45 - 7,65 (4H, m), 7,69 (2H, d, J=8,0 Hz)	A
91*		3,07	547[M+H] ⁺	RMN ¹ H (400 MHz, CD ₃ OD) δ ppm 2,46 (4H, br. s.), 2,82 (3H, s), 3,11 (3H, s), 3,53 (2H, s), 3,65 - 3,75 (4H, m), 5,13 (2H, s), 5,45 - 5,55 (1H, br), 7,08 (2H, d, J=8,8 Hz), 7,37 (2H, d, J=8,0 Hz), 7,43 (2H, d, J=8,4 Hz), 7,50 - 7,65 (4H, m), 7,68 (2H, d, J=8,0 Hz),	A
92		3,21	555[M+H] ⁺	RMN ¹ H (400 MHz, CD ₃ OD) δ ppm 1,90 - 2,10 (2H, m), 2,26 (3H, s), 2,62 (2H, t, J=7,2 Hz), 2,82 (3H, s), 3,11 (3H, s), 3,60 (2H, s), 4,06 (2H, t, J=5,8 Hz), 5,45 - 5,55 (1H, br), 6,80 - 7,05 (2H, m), 6,97 (2H, d, J=8,4 Hz), 7,30 - 7,65 (5H, m), 7,68 (2H, d, J=8,0 Hz),	A
93		3,82	516[M+H] ⁺	RMN ¹ H (400 MHz, CD ₃ OD) δ ppm 2,82 (3H, s), 3,11 (3H, s), 5,26 (2H, s), 5,45 - 5,55 (1H, br), 7,12 (2H, d, J=8,4 Hz), 7,43 - 7,73 (8H, m), 8,05 (2H, d, J=8,4 Hz)	B
95		3,82	442[M+H] ⁺	RMN ¹ H (400 MHz, CD ₃ OD) δ ppm 1,45 (3H, s), 2,82 (3H, s), 3,11 (3H, s), 4,09 (2H, s), 4,46 (2H, d, J=5,9 Hz), 4,68 (2H, d, J=5,9 Hz), 5,51 (1H, s), 7,08 (2H, d, J=8,8 Hz), 7,39 - 7,73 (6H, m)	A
96		2,69	466[M+H] ⁺	RMN ¹ H (400 MHz, CD ₃ OD) δ ppm 2,22 - 2,32 (2H, m), 2,82 (3H, s), 3,11 (3H, s), 3,97 (2H, t, J=5,7 Hz), 4,27 (2H, t, J=6,8 Hz), 5,45 - 5,55 (1H, br), 6,95 - 6,98 (1H, m), 7,01 (2H, d, J=8,8 Hz), 7,13 - 7,16 (1H, m), 7,40 - 7,63 (4H, m), 7,63 - 7,71 (3H, m)	A

[Tabla 2-12]

97*		2,86	518[M+H] ⁺	RMN H ¹ (400 MHz, CD ₃ OD) δ ppm 1,80 - 1,95 (2H, m), 2,28 (3H, s), 2,50 - 2,65 (2H, m), 2,81 (3H, s), 3,12 (3H, s), 3,05 - 3,20 (2H, m), 3,61 (2H, s), 6,68 (2H, d, J=8,4 Hz), 7,20 - 7,40 (5H, m), 7,46 (2H, d, J=8,0 Hz), 7,50 - 7,60 (2H, m), 7,63 (2H, d, J=8,0 Hz)	B
98		3,92	492[M+H] ⁺	RMN H ¹ (400 MHz, CD ₃ OD) δ ppm 2,82 (3H, s), 3,11 (3H, s), 5,22 (2H, s), 5,45 - 5,55 (1H, br), 7,10(2H, d, J=8,4 Hz), 7,40 - 7,73 (8H, m), 8,03 (2H, d, J=8,4 Hz)	B
99		3,68	453[M+H] ⁺	RMN H ¹ (400 MHz, CD ₃ OD) δ ppm 2,46 (3H, s), 2,82 (3H, s), 3,11 (3H, s), 5,00 (2H, s), 5,45 - 5,55 (1H, br), 7,09 (2H, d, J=8,8 Hz), 7,43 - 7,65 (4H, m), 7,69 (2H, d, J=8,0 Hz), 7,87 (1H, s)	A
100*		2,93	490[M+H] ⁺	RMN H ¹ (400 MHz, CD ₃ OD) δ ppm 1,87 - 1,98 (2H, m), 2,81 (3H, s), 3,12 (3H, s), 3,17 - 3,38 (4H, m), 5,49 (1H, s), 6,56 - 6,68 (3H, m), 6,72 (2H, d, J=8,6 Hz), 7,04 - 7,12 (2H, m), 7,33 - 7,59 (4H, m), 7,63 (2H, d, J=8,3 Hz)	A
* 101		1,79	400[M+H] ⁺	RMN H ¹ (400 MHz, CD ₃ OD) δ ppm 2,65 - 2,90 (9H, m), 3,10 (3H, s), 5,50 (1 H, s), 6,60 - 6,90 (4H, m), 7,00 - 7,10 (1H, m), 7,10 - 7,25 (2H, m),	C
102		2,89	511[M+H] ⁺	RMN H ¹ (400 MHz, CD ₃ OD) δ ppm 0,46 - 0,51 (2H, m), 0,65 - 0,70 (2H, m), 2,42 (2H, s), 2,46 - 2,56 (4H, br), 2,83 (3H, s), 3,12 (3H, s), 3,69 (4H, t, J=4,6 Hz), 3,97 (2H, s), 5,45 - 5,55 (1 H, br), 7,03 (2H, d, J=8,8 Hz), 7,40 - 7,65 (4H, m). 7,69 (2H, d, J=8,0 Hz)	B
103*		2,61	516[M+H] ⁺	RMN H ¹ (400 MHz, CD ₃ OD) δ ppm 0,55 - 0,70 (2H, m), 1,00 - 1,20 (2H, m), 2,82 (3H, s), 2,95 - 3,45 (4H, m), 3,12 (3H, s), 5,45 - 5,55 (1H, br), 6,70 - 6,85 (2H, m), 6,90 - 7,05 (3H, m), 7,20 - 7,35 (2H, m), 7,35 - 7,75 6H, m),	A

[Tabla 2-13]

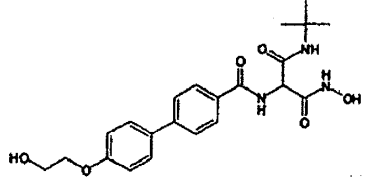
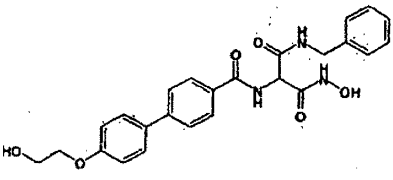
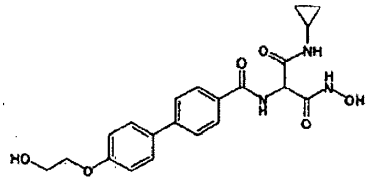
104*		NT	561[M+Na] ⁺ 537[M-H] ⁻	RMN H ¹ (400 MHz, CD ₃ OD) δ ppm 2,83 (3H, s), 3,11 (3H, s), 3,35 (3H, s), 4,09 - 4,17 (2H, m), 4,29 - 4,36 (2H, m), 5,51 (1H, s), 7,42 (2H, d, J=8,4 Hz), 7,39 - 7,71 (4H, m), 7,74 (2H, d, J=8,0 Hz)	NT
105		NT	354[M+Na] ⁺ 330[M-H] ⁻	RMN H ¹ (400 MHz, CD ₃ OD) δ ppm 2,81 (3H, s), 3,10 (3H, s), 5,49(1H, s), 6,85 (1H, s), 7,39 - 7,61 (3H, m), 7,66 (2H, d, J=8,3 Hz), 7,99 (1H, s)	C
106		NT	549[M+H] ⁺	RMN H ¹ (400 MHz, CD ₃ OD) δ ppm 1,85 - 2,15 (2H, m), 2,28 (3H, s), 2,50 - 2,95 (2H, m), 2,73 (3H, s), 2,82 (3H, s), 3,12 (3H, s), 3,61 (2H, s), 3,90 - 4,15 (2H, m), 6,05 - 6,45 (2H, m), 6,80 - 7,05 (1H, m), 7,15 - 7,75 (9H, m)	B
107		NT	383[M+NA] ⁺ 359[M-H] ⁻	RMN H ¹ (400 MHz, CD ₃ OD) δ ppm 2,74 (3H, s), 3,02 (3H, s), 5,43 (1H, s), 7,35 - 7,75 (4H, m), 7,80 - 8,05 (2H, m), 8,42 (1 H, d, J=4,4 Hz)	C
108		NT	383[M+Na] ⁺ 359[M-H] ⁻	RMN H ¹ (400 MHz, CD ₃ OD) δ ppm 2,73 (3H, s), 3,01 (3H, s), 5,35 - 5,45 (1H, br), 7,35 - 7,65 (3H, m), 7,80 - 7,95 (1H, m), 7,95 - 8,05 (2H, m), 8,46 (1H, d, J=2,7 Hz)	C
109*		NT	328[M-H] ⁻	RMN H ¹ (600 MHz, DMSO- <i>d</i> ₆) δ ppm 5,06 (1 H, d, J=8,5 Hz), 7,40 - 7,44 (1 H, m), 7,47 - 7,53 (2 H, m), 7,74 (2 H, d, J=7,3 Hz), 7,79 (2 H, d, J=8,3 Hz), 8,01 (2 H, d, J=8,3 Hz), 8,41 (1 H, d, J=8,5 Hz)	B
110*		NT	326[M-H] ⁻	RMN H ¹ (600 MHz, DMSO- <i>d</i> ₆) δ ppm 2,63 (3 H, d, J=4,6 Hz), 5,05 (1 H, d, J=8,3 Hz), 7,42 (1 H, t, J=8,0 Hz), 7,48 - 7,53 (2 H, m), 7,74 (2 H, d, J=7,3 Hz), 7,80 (2 H, d, J=8,3 Hz), 8,01 (2 H, d, J=8,3 Hz), 8,03 - 8,00 (1 H, m), 8,44 (1 H, d, J=8,3 Hz), 9,05 (1 H, br. s.), 10,87 (1H, br. s.)	B
111*		NT	312[M-H] ⁻	RMN H ¹ (600 MHz, DMSO- <i>d</i> ₆) δ ppm 5,02(1 H, d, J=8,3 Hz), 7,39 - 7,45 (2 H, m), 7,48 - 7,53 (3 H, m), 7,74 (2 H, d, J=9,2 Hz), 7,80 (2 H, d, J=8,7 Hz), 8,00 (2 H, d, J=8,7 Hz), 8,39 (1 H, d, J=8,3 Hz), 9,08 (1 H, s), 10,84 (1 H, s)	B

[Tabla 2-14]

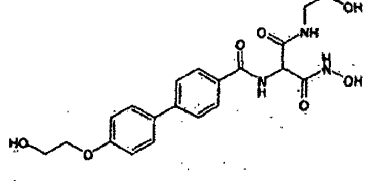
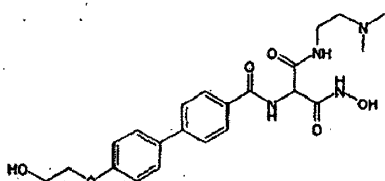
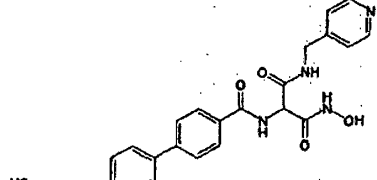
112*		NT	485[M+H] ⁺ 483[M-H] ⁻	RMN H ¹ (600 MHz, DMSO- <i>d</i> ₆) δ ppm 1,76 - 1,82 (2H, m), 1,85 - 1,90 (2H, m), 2,57 - 2,68 (9H, m), 3,58 - 3,63 (2H, m), 3,67 (2H, t, J=6,0 Hz), 4,07 (2H, t, J=6,4 Hz), 5,05 (1H, d, J=8,3 Hz), 7,04 (2H, d, J=8,7 Hz), 7,68 (2H, d, J=8,7 Hz), 7,74 (2H, d, J=8,7 Hz), 7,97 (2H, d, J=8,7 Hz), 8,01 - 8,07 (1H, m), 8,39 (1H, d, J=8,3 Hz), 9,07 (1H, br, s.)	A
113*		NT	410[M+Na] ⁺ 386[M-H] ⁻	RMN H ¹ (600 MHz, DMSO- <i>d</i> ₆) δ ppm 2,64 (3 H, s), 3,72 - 3,76 (2 H, m), 4,05 (2 H, t, J=5,0 Hz), 4,88 (1 H, t, J=5,5 Hz), 5,05 (1 H, d, J=8,3 Hz), 6,39 (1 H, s), 7,06 (2 H, d, J=8,7 Hz), 7,69 (2 H, d, J=8,7 Hz), 7,75 (2 H, d, J=8,3 Hz), 7,97 (2 H, d, J=8,3 Hz), 8,04 (1 H, d, J=4,6 Hz), 8,40 (1H, d, J=8,3 Hz), 9,08 (1 H, br. s.)	A
114*		NT	387[M+H] ⁺ 385[M-H] ⁻	RMN H ¹ (600 MHz, DMSO- <i>d</i> ₆) δ ppm 2,60 (3 H, d, J=4,1 Hz), 3,12 - 3,16 (2 H, m), 3,57 (2 H, t, J=6,2 Hz), 4,71 (1 H, br. s.), 4,86 (1 H, d, J=5,0 Hz), 5,18 (1 H, br. s.), 5,83 (1 H, t, J=5,7 Hz), 6,40 (1 H, br. s.), 6,69 (2 H, d, J=8,7 Hz), 7,51 (2 H, d, J=8,7 Hz), 7,67 (2 H, d, J=8,3 Hz), 7,87 (2 H, d, J=8,3 Hz), 7,99 (1 H, d, J=4,1 Hz), 8,08 (1 H, br. s.)	B
115*		NT	432[M+Na] ⁺ 409[M-H] ⁻	RMN H ¹ (600 MHz, DMSO- <i>d</i> ₆) δ ppm 2,63 (3 H, d, J=4,6 Hz), 3,11 - 3,17 (2 H, m), 3,52 - 3,59 (2 H, m), 4,69 - 4,76 (1 H, m), 5,02 (1 H, d, J=7,8 Hz), 6,11 - 6,17 (1 H, m), 6,61 (2 H, d, J=8,7 Hz), 7,28 (2 H, d, J=8,7 Hz), 7,55 (2 H, d, J=8,3 Hz), 7,91 (2 H, d, J=8,3 Hz), 8,04 (1 H, d, J=5,0 Hz), 8,46 (1 H, d, J=7,8 Hz), 9,04 (1 H, br. s.)	A
116*		NT	451[M+H] ⁺ 449[M-H] ⁻	RMN H ¹ (600 MHz, DMSO- <i>d</i> ₆) δ ppm 3,69 - 3,77 (2 H, m), 4,05 (2 H, t, J=5,0 Hz), 4,84 - 4,92 (1 H, m), 5,30 (1 H, d, J=7,8 Hz), 6,40 (1 H, br. s.), 7,06 (2 H, d, J=8,7 Hz), 7,38 (1 H, dd, J=8,3, 4,6 Hz), 7,70 (2 H, d, J=8,7 Hz), 7,76 (2 H, d, J=8,3 Hz), 8,00 - 8,07 (3 H, m), 8,30 (1 H, dd, J=4,6, 1,4 Hz), 8,75 - 8,83 (2 H, m), 9,13 (1 H, br. s.), 10,41 (1 H, br. s.)	B

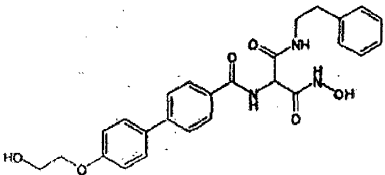
[Tabla 2-15]

117*		NT	465[M+H] ⁺ 463[M-H] ⁻	RMN H ¹ (600 MHz, DMSO- <i>d</i> ₆) δ ppm 1,78 - 1,83 (2 H, m), 2,59 - 2,64 (7 H, m), 3,60 - 3,62 (2 H, m), 3,67 (2 H, s), 3,70 (2 H, t, J=6,0 Hz), 5,03 (1 H, d, J=8,3 Hz), 7,40 (2 H, d, J=8,3 Hz), 7,54 (2 H, d, J=8,3 Hz), 7,65 (2 H, d, J=8,7 Hz), 7,96 (2 H, d, J=8,7 Hz), 8,03 - 8,07 (1 H, m), 8,54 (1 H, d, J=8,3 Hz), 9,07 (1 H, s), 10,86 (1 H, br. s.)	A
118*		NT	400[M-H] ⁻	RMN H ¹ (600 MHz, DMSO- <i>d</i> ₆) δ ppm 2,88 (3 H, s), 3,09 (3 H, s), 3,71 - 3,76 (2 H, m), 4,04 (2 H, t, J=5,0 Hz), 4,88 (1 H, t, J=5,7 Hz), 5,44 - 5,49 (1 H, m), 7,05 (2H, d, J=8,7 Hz), 7,69 (2 H, d, J=8,7 Hz), 7,74 (2 H, d, J=8,5 Hz), 7,96 (2 H, d, J=8,5 Hz), 8,48 - 8,55 (1 H, m), 8,97 (1 H, br. s.)	C

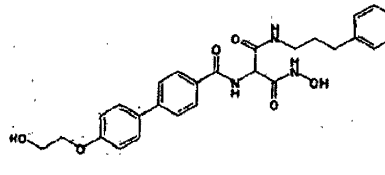
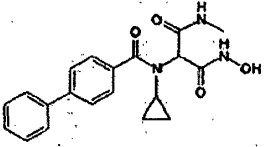
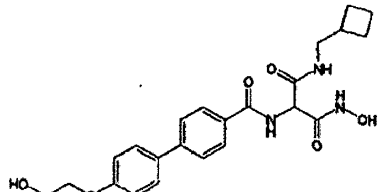
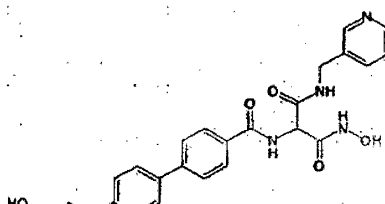
119*		NT	452[M+Na] ⁺ 428[M-H] ⁻	RMN H ¹ (600 MHz, DMSO-d ₆) δ ppm 1,28 (9 H, s), 3,72 - 3,76 (2 H, m), 4,05 (2 H, t, J=4,8 Hz), 4,88 (1 H, t, J=5,7 Hz), 5,02 (1 H, d, J=8,3 Hz), 7,06 (2 H, d, J=8,7 Hz), 7,63 (1 H, br. s.), 7,69 (2 H, d, J=8,7 Hz), 7,75 (2 H, d, J=8,7 Hz), 7,95 (2 H, d, J=8,7 Hz), 8,27 (1 H, d, J=8,3 Hz), 9,01 (1 H, br. s.), 10,80 (1 H, s)	C
120*		NT	464[M+H] ⁺ 462[M-H] ⁻	RMN H ¹ (600 MHz, DMSO-d ₆) δ ppm 3,72 - 3,76 (2 H, m), 4,04 (2 H, t, J=5,0 Hz), 4,33 (2 H, d, J=6,0 Hz), 4,88 (1 H, t, J=5,5 Hz), 5,12 (1 H, d, J=7,3 Hz), 6,39 (1 H, s), 7,05 (2 H, d, J=8,7 Hz), 7,20 - 7,34 (5 H, m), 7,69 (2 H, d, J=8,7 Hz), 7,75 (2 H, d, J=8,7 Hz), 7,98 (3 H, d, J=8,7 Hz), 8,45 (1 H, d, J=7,3 Hz), 8,62 (1 H, t, J=6,0 Hz), 9,02 (1 H, s)	A
121*		NT	412[M-H] ⁻	RMN H ¹ (600 MHz, DMSO-d ₆) δ ppm 0,42 - 0,48 (2 H, m), 0,60 - 0,67 (2 H, m), 2,64 - 2,69 (1 H, m), 3,72 - 3,76 (2 H, m), 4,05 (2 H, t, J=5,0 Hz), 4,88 (1 H, t, J=5,7 Hz), 5,02 (1 H, d, J=8,5 Hz), 7,06 (2 H, d, J=9,2 Hz), 7,69 (2 H, d, J=9,2 Hz), 7,75 (2 H, d, J=8,5 Hz), 7,96 (2 H, d, J=8,5 Hz), 8,17 (1 H, d, J=4,1 Hz), 8,36 (1 H, d, J=8,5 Hz), 9,07 (1 H, s), 10,83 (1 H, br. s.)	B

[Tabla 2-16]

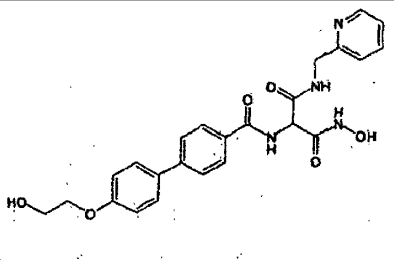
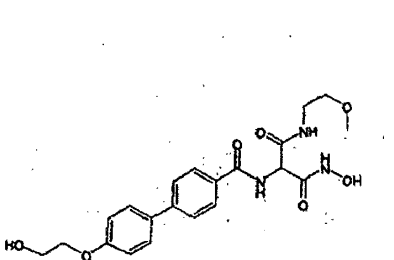
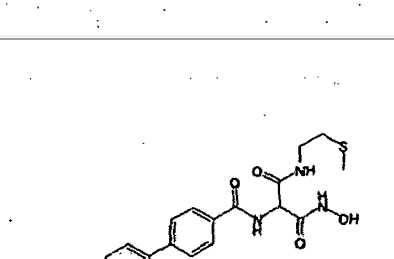
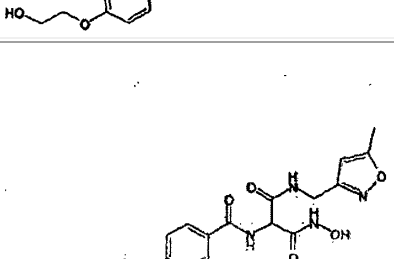
122*		NT	416[M-H] ⁻	RMN H ¹ (600 MHz, DMSO-d ₆) δ ppm 3,11 - 3,24 (2 H, m), 3,40 - 3,45 (2 H, m), 3,71 - 3,76 (2 H, m), 4,05 (2 H, t, J=5,0 Hz), 4,67 - 4,71 (1 H, m), 4,86 - 4,90 (1 H, m), 5,09 (1 H, d, J=8,3 Hz), 7,06 (2 H, d, J=8,7 Hz), 7,69 (2 H, d, J=8,7 Hz), 7,75 (2 H, d, J=8,5 Hz), 7,97 (2 H, d, J=8,5 Hz), 8,06 (1 H, t, J=5,5 Hz), 8,44 (1 H, d, J=8,3 Hz), 9,08 (1 H, br. s.)	B
123*		NT	445[M+H] ⁺ 443[M-H] ⁻	RMN H ¹ (600 MHz, DMSO-d ₆) δ ppm 2,21 (6 H, br. s.), 2,37 - 2,49 (2 H, m), 3,20 - 3,26 (2 H, m), 3,72 - 3,77 (2 H, m), 4,05 (2 H, t, J=5,0 Hz), 4,88 (1 H, t, J=5,5 Hz), 5,07 (1 H, d, J=8,3 Hz), 7,06 (2 H, d, J=8,7 Hz), 7,69 (2 H, d, J=8,7 Hz), 7,75 (2 H, d, J=8,3 Hz), 7,97 (2 H, d, J=8,3 Hz), 8,05 - 8,11 (1 H, m), 8,44 (1 H, d, J=8,3 Hz), 9,09 (1 H, br. s.), 10,95 (1 H, br. s.)	C
124*		NT	463[M-H] ⁻	RMN H ¹ (600 MHz, DMSO-d ₆) δ ppm 3,17 (2H, d, J=5,0 Hz), 3,71 - 3,77 (2H, m), 4,04 (2H, t, J=5,0 Hz), 4,36 (2H, d, J=6,0 Hz), 4,85 - 4,91 (1H, m), 5,16 (1H, d, J=8,3 Hz), 7,02 - 7,09 (2H, m), 7,29 (2H, d, J=6,0 Hz), 7,66 - 7,71 (2H, m), 7,75 (2H, d, J=8,7 Hz), 8,00 (2H, d, J=8,3 Hz), 8,46 - 8,51 (2H, m), 8,58 (1H, d, J=8,3 Hz), 8,74 (1H, t, J=6,2 Hz)	A

125*		NT	478[M+H] ⁺ 476[M-H] ⁻	RMN H ¹ (600 MHz, DMSO-d ₆) δ ppm 2,72 (2 H, t, J=7,6 Hz), 3,28 - 3,29 (1 H, m), 3,34 - 3,37 (1 H, m), 3,72 - 3,77 (2 H, m), 4,05 (2 H, t, J=5,0 Hz), 4,88 (1 H, t, J=5,5 Hz), 5,05 (1 H, d, J=8,3 Hz), 7,06 (2 H, d, J=8,7 Hz), 7,16 - 7,23 (3 H, m), 7,24 - 7,28 (2 H, m), 7,68 - 7,71 (2 H, m), 7,76 (2 H, d, J=8,3 Hz), 7,97 (2 H, d, J=8,7 Hz), 8,19 (1 H, t, J=5,5 Hz), 8,38 (1 H, d, J=8,3 Hz), 9,03 (1 H, br. s.), 10,76 (1 H, s)	B
------	---	----	--	--	---

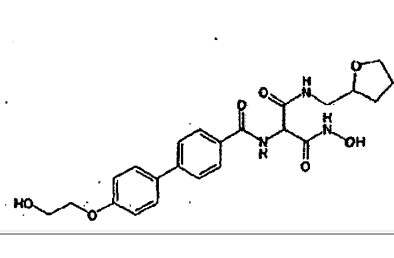
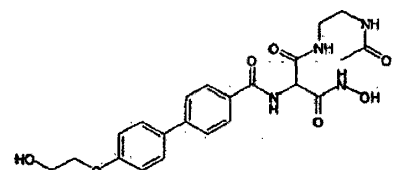
[Tabla 2-17]

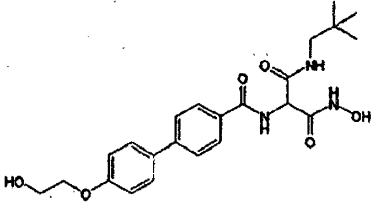
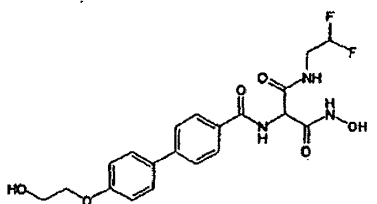
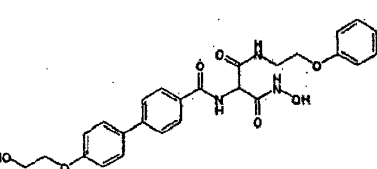
126*		NT	514[M+Na] ⁺ 490[M-H] ⁻	RMN H ¹ (600 MHz, DMSO-d ₆) δ ppm 1,67 - 1,76 (2 H, m), 2,55 - 2,60 (2 H, m), 3,08 - 3,14 (2 H, m), 3,72 - 3,77 (2 H, m), 4,05 (2 H, t, J=5,0 Hz), 4,88 (1 H, t, J=5,5 Hz), 5,07 (1 H, d, J=8,3 Hz), 6,40 (1 H, s), 7,06 (2 H, d, J=8,7 Hz), 7,14 - 7,29 (5 H, m), 7,69 (2 H, d, J=8,7 Hz), 7,75 (2 H, d, J=8,7 Hz), 7,97 (2 H, d, J=8,7 Hz), 8,14 (1 H, t, J=5,5 Hz), 8,40 (1 H, d, J=8,3 Hz), 9,09 (1 H, br. s.)	A
127*		NT	390[M+Na] ⁺ 366[M-H] ⁻	RMN H ¹ (600 MHz, CLOROFORMO-d) δ ppm 0,44 - 0,69 (4 H, m), 2,88 (3 H, d, J=4,6 Hz), 3,07 - 3,13 (1 H, m), 5,18 (1 H, s), 7,02 - 7,19 (1 H, m), 7,36 - 7,42 (1 H, m), 7,44 - 7,50 (2 H, m), 7,60 - 7,70 (4 H, m), 7,76 (2 H, d, J=8,3 Hz), 10,92 (1 H, br. s.)	A
128*		NT	464[M+Na] ⁺ 440[M-H] ⁻	RMN H ¹ (600 MHz, DMSO-d ₆) δ ppm 1,61 - 1,69 (2 H, m), 1,74 - 1,82 (2 H, m), 1,89 - 1,97 (2 H, m), 2,37 - 2,44 (1 H, m), 3,08 - 3,19 (2 H, m), 3,72 - 3,76 (2 H, m), 4,05 (2 H, t, J=5,0 Hz), 4,88 (1 H, t, J=5,5 Hz), 5,06 (1 H, d, J=8,5 Hz), 7,06 (2 H, d, J=8,7 Hz), 7,69 (2 H, d, J=8,7 Hz), 7,75 (2 H, d, J=8,5 Hz), 7,96 (2 H, d, J=8,5 Hz), 8,05 (1 H, t, J=5,7 Hz), 8,36 (1 H, d, J=8,5 Hz), 9,06 (1 H, br. s.), 10,82 (1 H, br. s.)	A
129*		NT	463[M-H] ⁻	RMN H ¹ (600 MHz, DMSO-d ₆) δ ppm 3,70 - 3,78 (2H, m), 4,04 (2H, t, J=5,0 Hz), 4,36 (2H, d, J=6,0 Hz), 4,88 (1H, t, J=5,5 Hz), 5,13 (1H, d, J=8,3 Hz), 7,05 (2H, d, J=8,7 Hz), 7,30 - 7,38 (1H, m), 7,64 - 7,72 (3H, m), 7,75 (2H, d, J=8,7 Hz), 7,99 (2H, d, J=8,7 Hz), 8,42 - 8,52 (2H, m), 8,55 (1H, d, J=8,3 Hz), 8,70 (1H, t, J=6,0 Hz), 9,11 (1 H, br. s.)	A

[Tabla 2-18]

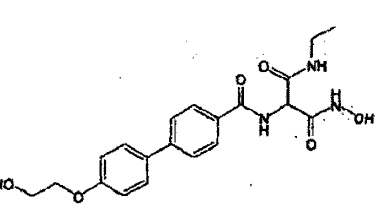
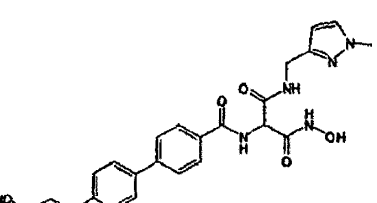
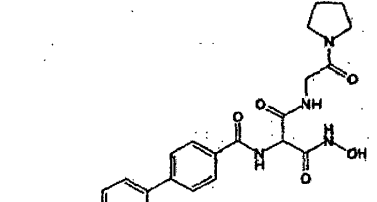
130*		NT	463[M-H] ⁻	RMN H ¹ (600 MHz, DMSO- <i>d</i> ₆) δ ppm 3,70 - 3,78 (2H, m), 4,04 (2H, t, J=5,0 Hz), 4,37 - 4,48 (2H, m), 4,85 - 4,92 (1H, m), 5,17 (1H, d, J=8,1 Hz), 7,01- 7,10 (2H, m), 7,24 - 7,29 (1H, m), 7,36 (1H, d, J=7,8 Hz), 7,66 - 7,71 (2H, m), 7,72 - 7,78 (3H, m), 7,99 (2H, d, J=8,1 Hz), 8,49 (1H, d, J=4,6 Hz), 8,55 (1H, d, J=6,1 Hz), 8,76 (1H, t, J=6,0 Hz), 9,12 (1H, br. s.)	A
131*		NT	45A[M+Na] ⁺ 430[M-H] ⁻	RMN H ¹ (600 MHz, DMSO- <i>d</i> ₆) δ ppm 3,25 (3 H, s), 3,27 - 3,30 (2 H, m), 3,34 - 3,38 (2 H, m), 3,72 - 3,76 (2 H, m), 4,05 (2 H, t, J=5,0 Hz), 4,88 (1 H, t, J=5,5 Hz), 5,08 (1 H, d, J=8,3 Hz), 7,06 (2H, d, J=8,7 Hz), 7,69 (2 H, d, J=8,7 Hz), 7,75 (2 H, d, J=8,3 Hz), 7,96 (2 H, d, J=8,3 Hz), 8,15 (1H, t, J=5,5 Hz), 8,41 (1 H, d, J=8,3 Hz), 9,06 (1 H, br. s.), 10,85 (1 H, br. s.)	B
132*		NT	470[M+Na] ⁺ 446[M-H] ⁻	RMN H ¹ (600 MHz, DMSO- <i>d</i> ₆) δ ppm 2,07 (3 H, s), 2,46 - 2,55 (2H, m), 3,27 - 3,33 (2 H, m), 3,72 - 3,76 (2 H, m), 4,05 (2 H, t, J=5,0 Hz), 4,87 - 4,90 (1 H, m), 5,05 (1 H, d, J=8,3 Hz), 7,06 (2H, d, J=8,7 Hz), 7,69 (2 H, d, J=8,7 Hz), 7,75 (2 H, d, J=8,5 Hz), 7,97 (2 H, d, J=8,5 Hz), 8,23 - 8,26 (1 H, m), 8,41 (1 H, d, J=8,3 Hz), 9,02 (1 H, br. s.)	A
133*		NT	491[M+Na] ⁺ 467[M-H] ⁻	RMN H ¹ (600 MHz, DMSO- <i>d</i> ₆) δ ppm 2,37 (3 H, s), 3,72 - 3,77 (2 H, m), 4,04 - 4,07 (2 H, m), 4,30 (2 H, d, J=5,0 Hz), 4,88 (1 H, t, J=55 Hz), 5,11 (1 H, d, J=8,3 Hz), 6,12 (1 H, s, d, s), 6,39 (1H, s), 7,06 (1H, d, J=8,7 Hz), 7,69 (2 H, d, J=8,7 Hz), 7,75 (2 H, d, J=8,3 Hz), 7,98 (2 H, d, J=8,3-Hz), 8,51 (1 H, d, J=8,3 Hz), 8,70 (1 H, t, J=5,5 Hz), 9,08 (1 H, br. s.)	A

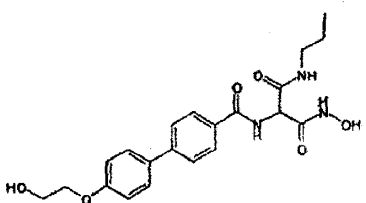
[Tabla 2-19]

134*		NT	480[M+Na] ⁺ 459[M-H] ⁻	RMN H ¹ (600 MHz, DMSO- <i>d</i> ₆) δ ppm 1,47 - 1,56 (1 H, m), 1,73-1,90 (3 H, m), 3,15 - 3,21 (2 H, m), 3,57 - 3,64 (1 H, m), 3,70 - 3,78 (3 H, m), 3,83 - 3,89 (1 H, m), 4,05 (2 H, t, J=5,5 Hz), 4,88 (1 H, t, J=5,5 Hz), 5,07 (1 H, d, J=8,3 Hz), 7,06 (2 H, d, J=8,7 Hz), 7,67 - 7,71 (3 H, m), 7,75 (2 H, d, J=8,7 Hz), 7,96 (2 H, d, J=7,8 Hz), 8,05 - 8,14 (1 H, m), 8,39 (1 H, br. s.), 9,06 (1 H, br. s.)	A
135*		NT	457[M-H] ⁻	RMN H ¹ (600 MHz, DMSO- <i>d</i> ₆) δ ppm 1,79 (3 H, s), 3,07 - 3,19 (4 H, m), 3,74 (2 H, t, J=5,0 Hz), 4,05 (2 H, t, J=5,0 Hz), 4,88 (1 H, br. s.), 5,05 (1 H, d, J=8,3 Hz), 6,40 (1 H, br. s.), 7,06 (2 H, d, J=8,7 Hz), 7,69 (2 H, d, J=8,7 Hz), 7,75 (2 H, d, J=8,7 Hz), 7,99 (2 H, d, J=8,7 Hz), 8,14 - 8,19 (1 H, m), 8,45 (1H, d, J=83 Hz)	A

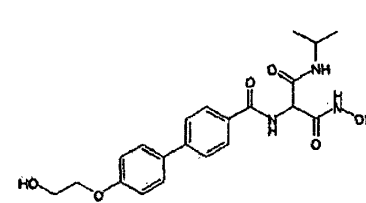
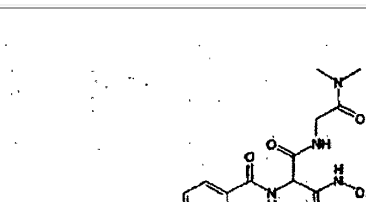
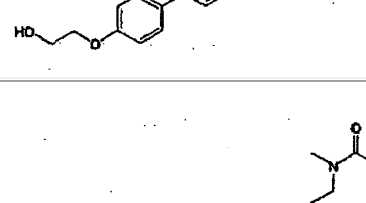
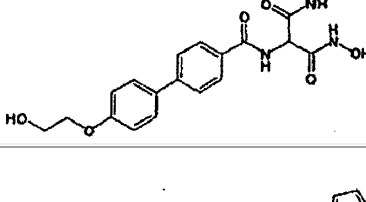
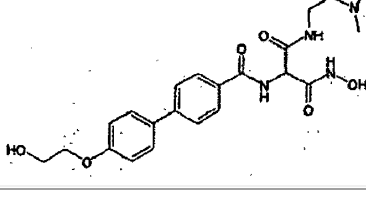
136*		NT	442[M-H] ⁻	RMN ¹ H (600 MHz, DMSO- <i>d</i> ₆) δ ppm 0,84 (9H, s), 2,80 - 2,87 (1H, m), 3,01 - 3,09 (1H, m), 3,71 - 3,77 (2H, m), 4,05 (2H, t, J=5,0 Hz), 4,88 (1H, t, J=5,7 Hz), 5,11 (1H, d, J=8,3 Hz), 7,06 (2H, d, J=8,7 Hz), 7,69 (2H, d, J=8,7 Hz), 7,75 (2H, d, J=8,3 Hz), 7,91 - 8,00 (3H, m), 8,36 (1H, d, J=8,3 Hz), 9,07 (1H, br. s.)	B
137*		NT	460[M+Na] ⁺ 436[M-H] ⁻	RMN ¹ H (600 MHz, DMSO- <i>d</i> ₆) δ ppm 3,48 - 3,59 (1H, m), 3,74, (2H, t, J=5,0 Hz), 4,05 (2H, t, J=5,0 Hz), 4,88 (1H, br. s.), 5,01 - 5,19 (1H, m), 5,88 - 6,13 (1H, m), 6,40 (1H, br. s.), 7,06 (2H, d, J=8,7 Hz), 7,69 (2H, d, J=8,7 Hz), 7,72 - 7,78 (2H, m), 7,97 (2H, t, J=9,2 Hz), 8,31 - 8,60 (2H, m)	B
138*		NT	516[M+Na] ⁺ 492[M-H] ⁻	RMN ¹ H (600 MHz, DMSO- <i>d</i> ₆) δ ppm 3,42 - 3,54 (2 H, m), 3,71 - 3,78 (2 H, m), 3,98 - 4,07 (4 H, m), 4,88 (1 H, t, J=5,5 Hz), 5,11 (1 H, d, J=8,3 Hz), 6,90 - 6,96 (3 H, m), 7,06 (2 H, d, J=8,7 Hz), 7,25 - 7,31 (2 H, m), 7,69 (2 H, d, J=8,7 Hz), 7,75 (2 H, d, J=8,7 Hz), 7,97 (2 H, d, J=8,7 Hz), 8,35 (1 H, t, J=5,5 Hz), 8,48 (1 H, d, J=8,3 Hz), 9,06 (1 H, br. s.)	A

[Tabla 2-20]

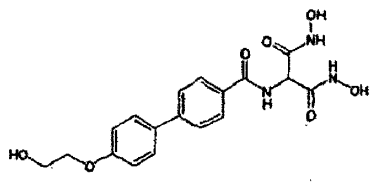
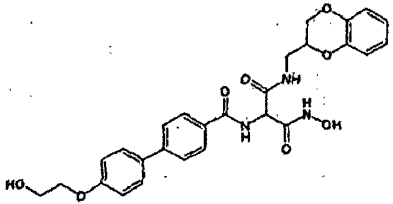
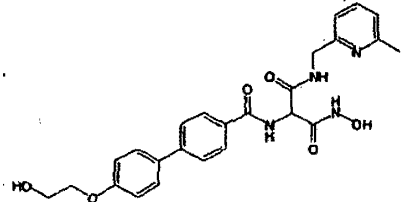
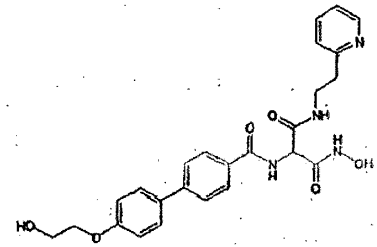
139*		NT	424[M+Na] ⁺ 400[M-H] ⁻	RMN ¹ H (600 MHz, DMSO- <i>d</i> ₆) δ ppm 1,03 (3 H, t, J=7,1 Hz), 3,07 - 3,17 (2 H, m), 3,72 - 3,76 (2 H, m), 4,05 (2 H, t, J=5,0 Hz), 4,88 (1 H, t, J=5,5 Hz), 5,03 (1 H, d, J=8,3 Hz), 7,06 (2 H, d, J=8,7 Hz), 7,69 (2H, d, J=8,7 Hz), 7,75 (2 H, d, J=8,5 Hz), 7,96 (2 H, d, J=8,5 Hz), 8,07 - 8,11 (1 H, m), 8,36 (1 H, d, J=8,3 Hz), 9,02 (1 H, br. s.), 10,88 (1 H, br. s.)	B
140*		NT	468[M+H] ⁺ 466[M-H] ⁻	RMN ¹ H (600 MHz, DMSO- <i>d</i> ₆) δ ppm 3,70 - 3,80 (5H, m), 4,05 (2H, t, J=5,0 Hz), 4,19 - 4,30 (2H, m), 4,83 - 4,93 (1H, m), 5,11 (1H, d, J=8,3 Hz), 6,07 - 6,15 (1H, m), 7,06 (2H, d, J=8,7 Hz), 7,54 - 7,61 (1H, m), 7,65 - 7,71 (2H, m), 7,75 (2H, d, J=8,7 Hz), 7,96 (2H, d, J=8,7 Hz), 8,38 - 8,52 (2H, m), 9,09 (1H, br. s.)	A
141*		NT	485[M+H] ⁺ 483[M-H] ⁻	RMN ¹ H (600 MHz, DMSO- <i>d</i> ₆) δ ppm 1,74 - 1,80 (2 H, m), 1,85 - 1,92 (2 H, m), 3,27 - 3,34 (2 H, m), 3,41 (2 H, t, J=6,9 Hz), 3,71 - 3,76 (2 H, m), 3,89 - 3,98 (2 H, m), 4,05 (2 H, t, J=5,0 Hz), 4,86 - 4,90 (1 H, m), 5,19 (1 H, d, J=8,3 Hz), 7,06 (2 H, d, J=8,7 Hz), 7,69 (2 H, d, J=8,7 Hz), 7,75 (2 H, d, J=8,7 Hz), 7,97 (2 H, d, J=8,7 Hz), 8,23 - 8,27 (1 H, m), 8,55 (1 H, d, J=8,3 Hz), 9,11 (1 H, br. s.)	A

142*		NT	438[M+Na] ⁺ 414[M-H] ⁻	RMN ¹ H (600 MHz, DMSO- <i>d</i> ₆) δ ppm 0,84 (3 H, t, J=7,6 Hz), 1,38 - 1,47 (2 H, m), 3,02 - 3,09 (2 H, m), 3,72 - 3,76 (2 H, m), 4,06 (2 H, t, J=5,0 Hz), 4,88 (1 H, t, J=5,5 Hz), 5,05 (1 H, d, J=8,3 Hz), 7,06 (2 H, d, J=8,7 Hz), 7,69 (2 H, d, J=8,7 Hz), 7,75 (2 H, d, J=8,5 Hz), 7,96 (2 H, d, J=8,5 Hz), 8,04 - 8,09 (1 H, m), 8,36 (1 H, d, J=8,3 Hz), 9,06 (1 H, br. s.), 10,84 (1H, br. s.)	B
------	---	----	---	--	---

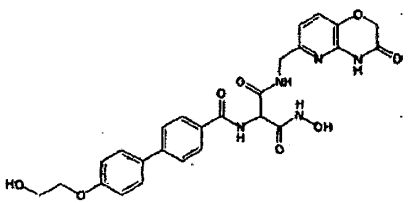
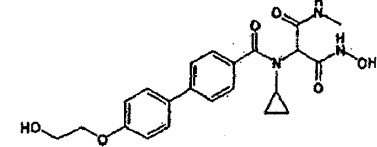
[Tabla 2-21]

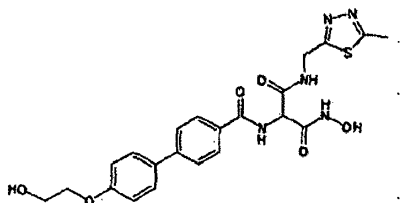
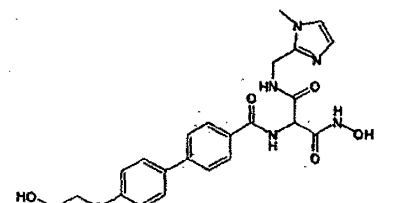
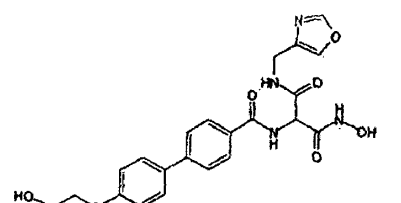
143*		NT	438[M+Na] ⁺ 414[M-H] ⁻	RMN ¹ H (600 MHz, DMSO- <i>d</i> ₆) δ ppm 1,06 (3 H, d, J=64 Hz), 1,09 (3 H, d, J=6,4 Hz), 3,72-3,77 (2 H, m), 3,81 - 3,89 (1 H, m), 4,05 (2 H, t, J=5,0 Hz), 4,88 (1 H, t, J=5,5 Hz), 5,04 (1 H, d, J=8,3 Hz), 7,06 (2 H, d, J=8,7 Hz), 7,69 (2 H, d, J=8,7 Hz), 7,75 (2 H, d, J=8,3 Hz), 7,93 (1 H, d, J=7,3 Hz), 7,96 (2 H, d, J=8,3 Hz), 8,36 (1 H, d, J=8,3 Hz)	B
144*		NT	481[M+Na] ⁺	RMN ¹ H (600 MHz, DMSO- <i>d</i> ₆) δ ppm 2,85 (3 H, s), 2,96 (3 H, s), 3,72 - 3,76 (2 H, m), 3,98 - 4,03 (2 H, m), 4,05 (2 H, t, J=5,0 Hz), 4,88 (1 H, t, J=5,5 Hz), 5,19 (1 H, d, J=7,8 Hz), 7,06 (2H, d, J=8,7 Hz), 7,69 (2 H, d, J=8,7 Hz), 7,75 (2 H, d, J=8,3 Hz), 7,97 (2 H, d, J=8,3 Hz), 8,21 (1H, t, J=5,0 Hz), 8,56 (1 H, d, J=7,8 Hz), 9,12 (1 H, br. s.)	A
145*		NT	473[M+H] ⁺ 471[M-H] ⁻	RMN ¹ H (600 MHz, DMSO- <i>d</i> ₆) δ ppm 1,91 - 1,97 (3 H, m), 2,76 - 2,97 (3 H, m), 3,18 - 3,38 (4 H, m), 3,71 - 3,77 (2 H, m), 4,05 (2 H, t, J=5,0 Hz), 4,89 (1 H, br. s.), 5,01 - 5,10 (1 H, m), 7,06 (2 H, d, J=8,7 Hz), 7,69 (2 H, d, J=8,7 Hz), 7,75 (2 H, d, J=8,3 Hz), 7,94 - 8,01 (2 H, m), 8,14 - 8,30 (1 H, m), 8,35 - 8,46 (1 H, m)	B
146*		NT	490[M+Na] ⁺ 466[M-H] ⁻	RMN ¹ H (600 MHz, DMSO- <i>d</i> ₆) δ ppm 3,70 - 3,79 (5H, m), 4,04 (2H, t, J=5,0 Hz), 4,37 (2H, d, J=5,5 Hz), 4,88 (1H, t, J=4,1 Hz), 5,11 (1H, d, J=8,1 Hz), 6,11 - 6,21 (1H, m), 7,05 (2H, d, J=8,7 Hz), 7,24 - 7,32 (1H, m), 7,69 (2H, d, J=8,7 Hz), 7,75 (2H, d, J=8,3 Hz), 7,97 (2H, d, J=8,3 Hz), 8,49 (1H, d, J=8,1 Hz), 8,59 (1H, t, J=5,5 Hz)	A
147*		NT	490[M+Na] ⁺ 468[M-H] ⁻	RMN ¹ H (600 MHz, DMSO- <i>d</i> ₆) δ ppm 3,69 - 3,81 (5H, m), 4,04 (2H, t, J=5,0 Hz), 4,09 - 4,18 (2H, m), 4,88 (1H, br. s.), 5,07 (1H, d, J=8,3 Hz), 7,06 (2H, d, J=9,2 Hz), 7,31 (1H, s), 7,54 (1H, s), 7,69 (2H, d, J=9,2 Hz), 7,75 (2H, d, J=8,3 Hz), 7,96 (2H, d, J=8,3 Hz), 8,34 - 8,45 (2H, m)	A

[Tabla 2-22]

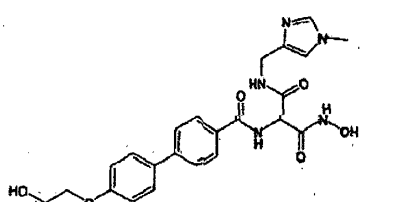
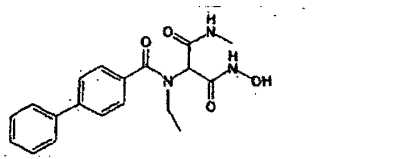
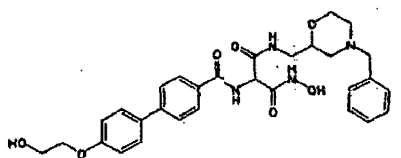
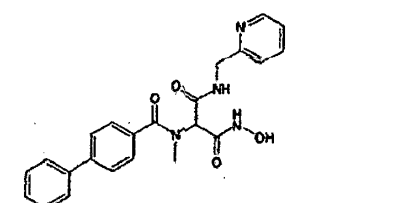
148*		NT	412[M+Na] ⁺ 388[M-H] ⁻	RMN H ¹ (600 MHz, DMSO-d ₆) δ ppm 3,74 (2 H, t, J=5,0 Hz), 4,05 (2 H, t, J=5,0 Hz), 5,05 (1 H, d, J=8,3 Hz), 7,06 (2 H, d, J=8,7 Hz), 7,69 (2 H, d, J=8,3 Hz), 7,74 (2 H, d, J=8,3 Hz), 7,96 (2 H, d, J=8,3 Hz), 8,34 (1 H, d, J=8,3 Hz)	B
149*		NT	522[M+H] ⁺ 520[M-H] ⁻	RMN H ¹ (600 MHz, DMSO-d ₆) δ ppm 3,31 - 3,41 (1H, m), 3,45 - 3,53 (1 H, m), 3,71 - 3,77 (2H, m), 3,89 - 3,95 (1 H, m), 4,05 (2 H, t, J=5,0 Hz), 4,19 - 4,25 (1 H, m), 4,26 - 4,33 (1 H, m), 4,88 (1 H, t, J=5,5 Hz), 5,09 - 5,12 (1 H, m), 6,79 - 6,84 (2 H, m), 6,84 - 6,88 (2 H, m), 7,06 (2 H, d, J=8,7 Hz), 7,69 (2 H, d, J=8,7 Hz), 7,73 - 7,77 (2 H, m), 7,95 - 8,00 (2 H, m), 8,38 - 8,45 (1 H, m), 8,52 - 8,59 (1 H, m)	A
150*		NT	479[M+H] ⁺ 477[M-H] ⁻	RMN H ¹ (600 MHz, DMSO-d ₆) δ ppm 2,43 (3 H, s), 3,72 - 3,76 (2 H, m), 4,04 (2 H, t, J=5,0 Hz), 4,32 - 4,42 (2 H, m), 4,88 (1 H, t, J=5,5 Hz), 5,17 (1 H, d, J=8,3 Hz), 7,06 (2 H, d, J=9,2 Hz), 7,10 - 7,15 (2 H, m), 7,63 (1 H, t, J=7,6 Hz), 7,69 (2 H, d, J=9,2 Hz), 7,75 (2 H, d, J=8,5 Hz), 8,00 (2 H, d, J=8,5 Hz), 8,55 (1 H, d, J=8,3 Hz), 8,72 (1 H, t, J=6,0 Hz), 9,14 (1 H, br. s.)	A
151*		NT	479[M+H] ⁺ 477[M-H] ⁻	RMN H ¹ (600 MHz, DMSO-d ₆) δ ppm 2,89 (2 H, t, J=7,3 Hz), 3,41 - 3,51 (2 H, m), 3,71 - 3,77 (2 H, m), 4,05 (2 H, t, J=5,0 Hz), 4,88 (1 H, t, J=5,3 Hz), 5,06 (1 H, d, J=8,3 Hz), 7,06 (2 H, d, J=8,7 Hz), 7,17 - 7,22 (1 H, m), 7,25 (1 H, d, J=7,8 Hz), 7,64 - 7,68 (1 H, m), 7,70 (2 H, d, J=8,7 Hz), 7,75 (2 H, d, J=8,5 Hz), 7,97 (2 H, d, J=8,5 Hz), 8,24 (1 H, t, J=5,7 Hz), 8,42 (1 H, d, J=8,3 Hz), 8,44 - 8,47 (1 H, m), 9,09 (1 H, br. s.)	A

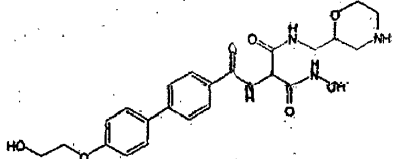
[Tabla 2-23]

152*		NT	558[M+Na] ⁺	RMN H ¹ (600 MHz, DMSO-d ₆) δ ppm 3,72 - 3,76 (2 H, m), 4,04 (2 H, t, J=5,0 Hz), 4,22 - 4,34 (2 H, m), 4,58 (2 H, s), 4,88 (1 H, br. s.), 5,07 - 5,11 (1 H, m), 6,89 - 6,93 (1 H, m), 7,05 (2 H, d, J=8,7 Hz), 7,27 - 7,30 (1 H, m), 7,69 (2 H, d, J=8,7 Hz), 7,75 (2 H, d, J=8,5 Hz), 7,97 (2 H, d, J=8,5 Hz), 8,41 - 8,46 (1 H, m), 8,68 (1 H, t, J=5,7 Hz)	A
154*		NT	426[M-H] ⁻	RMN H ¹ (600 MHz, CLOROFORMO-d) δ ppm 0,44 - 0,66 (4 H, m), 2,89 (3 H, s), 3,07 - 3,13 (1 H, m), 3,98 - 4,03 (2 H, m), 4,15 (2 H, d, J=4,1 Hz), 5,19 (1 H, s), 7,02 (2 H, d, J=8,7 Hz), 7,36 - 7,41 (1 H, m), 7,56 - 7,60 (2 H, m), 7,62 (2 H, d, J=8,7 Hz), 7,74 (2 H, d, J=8,7 Hz), 10,92 (1 H, br. s.)	B

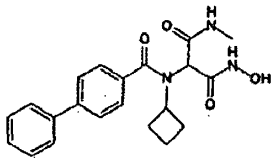
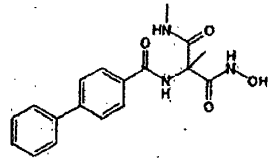
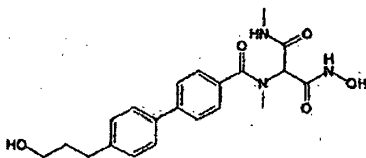
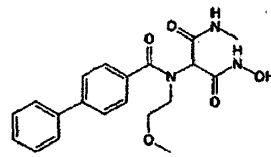
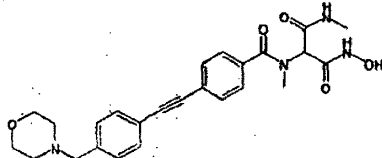
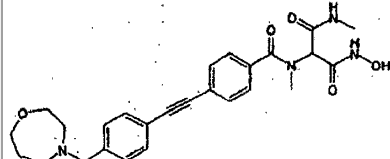
155*		NT	486[M+H] ⁺ 484[M-H] ⁻	RMN ¹ H (600 MHz, DMSO- <i>d</i> ₆) δ ppm 3,39 - 3,49 (1H, m), 3,74 (2H, br. s.), 4,05 (2H, t, J=4,8 Hz), 4,60 - 4,68 (1H, m), 4,88 (1H, br. s.), [5,06], 5,14 (1H, d, J=8,3 Hz), 7,06 (2H, d, J=8,7 Hz), 7,69 (2H, d, J=8,7 Hz), 7,75 (2H, d, J=8,3 Hz), 7,93 - 8,03 (2H, m), 8,33 - 8,59 (1H, m), 9,03 (1H, t, J=6,0 Hz)	A
156*		NT	468[M+H] ⁺ 466[M-H] ⁻	RMN ¹ H (600 MHz, DMSO- <i>d</i> ₆) δ ppm 3,58 (3 H, s), 3,72 - 3,76 (2 H, m), 4,05 (2 H, t, J=5,0 Hz), 4,37 - 4,40 (2 H, m), 4,87 (1 H, t, J=5,3 Hz), 5,14 (1 H, d, J=8,3 Hz), 6,78 (1 H, s), 7,05 (2 H, d, J=6,7 Hz), 7,09 (1 H, s), 7,68 (2 H, d, J=8,7 Hz), 7,74 (2 H, d, J=8,3 Hz), 7,96 (2 H, d, J=8,3 Hz), 8,49 (1 H, d, J=8,3 Hz), 8,62 (1 H, t, J=5,5 Hz), 9,07 (1 H, br. s.), 11,13 (1 H, br. s.)	A
157*		NT	455[M+H] ⁺ 453[M-H] ⁻	RMN ¹ H (600 MHz, DMSO- <i>d</i> ₆) δ ppm 3,71 - 3,77 (2 H, m), 4,05 (2 H, t, J=4,8 Hz), 4,22 (2 H, d, J=5,5 Hz), 4,87 (1 H, t, J=5,5 Hz), 5,11 (1 H, d, J=8,3 Hz), 7,06 (2 H, d, J=8,7 Hz), 7,69 (2 H, d, J=8,7 Hz), 7,75 (2 H, d, J=8,3 Hz), 7,89 (1 H, s), 7,98 (2 H, d, J=8,3 Hz), 8,32 (1 H, s), 8,50 (1 H, d, J=8,3 Hz), 8,56 (1 H, t, J=5,5 Hz), 9,11 (1 H, br. s.)	A

[Tabla 2-24]

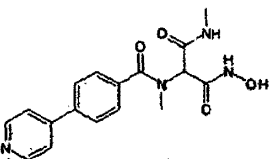
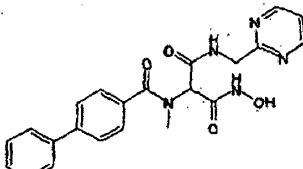
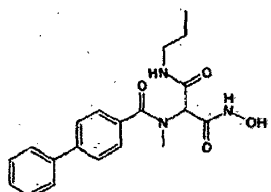
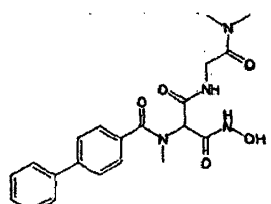
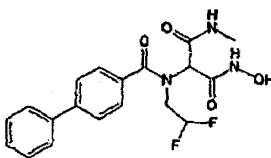
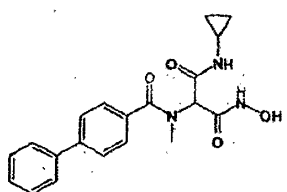
158*		A7	468[M+H] ⁺ 466[M-H] ⁻	RMN ¹ H (600 MHz, DMSO- <i>d</i> ₆) δ ppm 3,59 (3 H, s), 3,72 - 3,76 (2 H, m), 4,05 (2 H, t, J=5,0 Hz), 4,16 (2 H, d, J=5,5 Hz), 4,87 (1 H, t, J=5,4 Hz), 5,10 (1 H, d, J=8,3 Hz), 6,94 (1 H, s), 7,06 (2 H, d, J=8,7 Hz), 7,49 (1 H, s), 7,66 (2 H, d, J=8,7 Hz), 7,75 (2 H, d, J=8,7 Hz), 7,96 (2 H, d, J=8,7 Hz), 8,34 (1 H, t, J=5,5 Hz), 8,40 (1 H, d, J=8,3 Hz), 9,05 (1 H, br. s.)	A
159		NT	378[M+Na] ⁺ 354[M-H] ⁻	RMN ¹ H (600 MHz, CLOROFORMO- <i>d</i>) δ ppm 1,10 - 1,22 (3 H, m), 2,89 (3 H, br. s.), 3,45 - 3,66 (2 H, m), 5,02 (1 H, br. s.), 7,37 - 7,42 (1 H, m), 7,42 - 7,50 (2 H, m), 7,55 - 7,72 (6 H, m)	B
160*		NT	563[M+H] ⁺ 561[M-H] ⁻	RMN ¹ H (600 MHz, DMSO- <i>d</i> ₆) δ ppm 1,79 - 1,85 (1 H, m), 1,97 - 2,05 (1 H, m), 2,68 - 2,77 (2 H, m), 3,08 - 3,20 (3 H, m), 3,41 - 3,55 (3 H, m), 3,71 - 3,79 (3 H, m), 4,05 (2 H, t, J=5,0 Hz), 4,88 (1 H, t, J = 5,7 5,03 - 5,08 (1 H, m) 7,06 (2 H, d, J=8,7 Hz), 7,21 - 7,34 (5 H, m), 7,69 (2 H, d, J=8,7 Hz), 7,75 (2 H, dd, J=8,3, 1,4 Hz), 7,92 - 8,00 (2 H, m), 8,13 - 8,18 (1 H, m) 8,39 (1 H, br. s.)	A
161*		NT	419[M+H] ⁺ 417[M-H] ⁻	RMN ¹ H (600 MHz, CLOROFORMO- <i>d</i>) δ ppm 3,17 (3 H, br. s.), 4,53 - 4,73 (2 H, m), 5,60 (1 H, br. s.), 7,21 - 7,27 (2 H, m), 7,36 - 7,41 (1 H, m), 7,44 - 7,49 (2 H, m), 7,55 - 7,63 (6 H, m), 7,70 (1 H, t, J=7,3 Hz), 8,33 (1 H, br. s.), 8,58 (1 H, d, J=4,1 Hz)	B

162*		NT	473[M+H] ⁺ 471[M-H] ⁻	RMN H ¹ (600 MHz, DMSO-d ₆) δ ppm 2,27 - 2,33 (2 H, m), 2,56 - 2,60 (1 H, m), 2,71 - 2,78 (1 H, m), 3,08 - 3,12 (2 H, m), 3,35 - 3,42 (2 H, m), 3,70 (1 H, d, J=11,0 Hz), 3,72 - 3,77 (2 H, m), 4,02 - 4,07 (2 H, m), 4,88 (1 H, t, J=5,5 Hz), 5,08 (1 H, d, J=8,7 Hz), 7,06 (2 H, d, J=8,7 Hz), 7,69 (2 H, d, J=8,7 Hz), 7,75 (2 H, d, J=8,3 Hz), 7,96 (2 H, d, J=8,3 Hz), 8,08 - 8,15 (1 H, m), 8,41 (1 H, br. s.), 9,08 (1 H, br. s.)	B
------	---	----	--	---	---

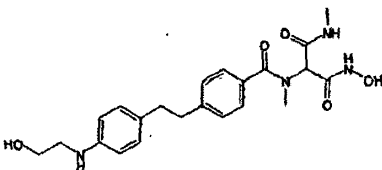
[Tabla 2-25]

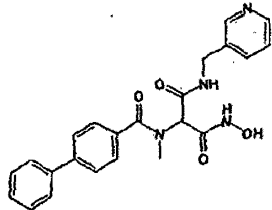
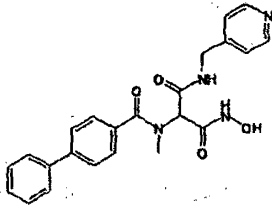
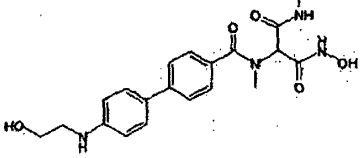
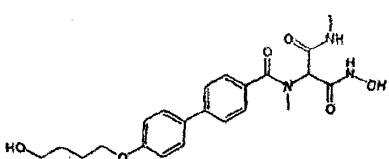
163*		NT	404[M+Na] ⁺ 380[M-H] ⁻	RMN H ¹ (600 MHz, CLOROFORMO-d) δ ppm 1,47 - 1,72 (2 H, m), 2,02 - 2,18 (4 H, m), 2,89 (3 H, d, J=4,6 Hz), 4,42 - 4,50 (1 H, m), 4,86 (1 H, br. s.), 6,97 (1 H, br. s.), 7,37 - 7,41 (1 H, m), 7,47 (2 H, t, J=7,8 Hz), 7,61 (4 H, d, J=7,8 Hz), 7,65 - 7,69 (2 H, m), 10,61 (1H, br. s.)	B
164*		NT	364[M+Na] ⁺ 340[M-H] ⁻	RMN H ¹ (600 MHz, DMSO-d ₆) δ ppm 1,66 (3 H, s), 2,63 (3 H, d, J=4,6 Hz), 7,40 - 7,44 (1 H, m), 7,48 - 7,54 (2 H, m), 7,75 (2 H, d, J=8,7 Hz), 7,80 (2 H, d, J=8,3 Hz), 7,96 (2 H, d, J=8,3 Hz), 8,16 (1 H, br. s.), 8,90 (1 H, br. s.), 10,89 (1 H, br. s.)	C
165		NT	422[M+Na] ⁺ 398[M-H] ⁻	RMN H ¹ (600 MHz, DMSO-d ₆) δ ppm 1,71 - 1,79 (2 H, m), 2,62 - 2,70 (5 H, m), 2,98 (3 H, s), 3,41 - 3,47 (2 H, m), 4,48 (1 H, t, J=5,0 Hz), 5,38, [4,69] (1 H, br. s.), 7,31 (2 H, d, J=7,8 Hz), 7,38-7,59 (2 H, m), 7,63 (2 H, d, J=7,8 Hz), 7,69 - 7,77 (2 H, m), 8,14 (1 H, br. s.), 9,04 (1 H, br. s.), 10,86 (1 H, br. s.)	A
166*		NT	408[M+Na] ⁺	RMN H ¹ (600 MHz, CLOROFORMO-d) δ ppm 2,84 (3 H, br. s), 3,40 - 3,56 (5 H, m), 3,71 - 4,13 (2 H, m), [4,65], 5,18 (1 H, br. s.), 7,36-7,41 (1 H, m), 7,44 - 7,49 (2 H, m), 7,51 - 7,69 (6 H, m), 7,89 (1 H, br. s.), 8,23 (1 H, br. s.)	B
167		NT	465[M+H] ⁺ 463[M-H] ⁻	RMN H ¹ (600 MHz, DMSO-d ₆ +D ₂ O) δ ppm 2,31 - 2,38 (4 H, m), 2,66 (3 H, br. s.), 2,94 (3 H, br. s.), 3,50 (2 H, s), 3,56 - 3,61 (4 H, m), 7,38 (2 H, d, J=8,3 Hz), 7,47 - 7,66 (6 H, m)	A
168		NT	479[M+H] ⁺ 477[M-H] ⁻	RMN H ¹ (600 MHz, CLOROFORMO-d) δ ppm 1,90 - 1,99 (2 H, m), 2,65 - 2,81 (4 H, m), 2,90 (3 H, d, J=5,0 Hz), 3,01 (3 H, s), 3,68 - 3,78 (4 H, m), 3,81 - 3,86 (2 H, m), 5,58 (1 H, br. s.), 7,38 (2 H, d, J=7,3 Hz), 7,50 (2 H, d, J=7,8 Hz), 7,53 - 7,63 (4 H, m)	A

[Tabla 2-26]

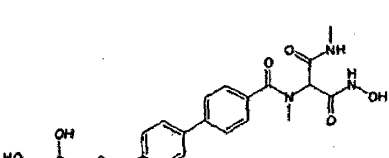
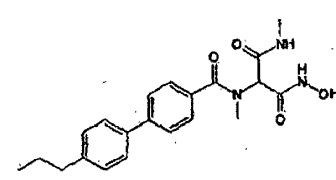
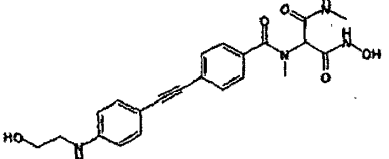
169		NT	343[M+H] ⁺ 341[M-H] ⁻	RMN ¹ H (600 MHz, DMSO- <i>d</i> ₆) δ ppm 2,67 (3H, br. s.), 2,97 (3H, br. s.), 5,39 (1H, br. s.), 7,44 - 7,67 (2H, m), 7,70-7,82 (2H, m), 7,83 - 7,98 (2H, m), 8,17 (1H, br. s.), 8,59 - 8,74 (2H, m), 9,06 (1H, br. s.)	B
170*		NT	420[M+H] ⁺ 418[M+H] ⁻	RMN ¹ H (600 MHz, DMSO- <i>d</i> ₆ +D ₂ O) δ ppm 3,06 (3 H, s), 4,59 (2 H, s), 7,38 - 7,46 (2 H, m), 7,50 (2 H, t, J=7,8 Hz), 7,52 - 7,62 (2 H, m), 7,70 - 7,81 (4 H, m), 8,80 (2 H, d, J=5,0 Hz)	C
171*		NT	392[M+Na] ⁺ 368[M-H] ⁻	RMN ¹ H (600 MHz, DMSO- <i>d</i> ₆) δ ppm 0,80 - 0,93 (3 H, m), 1,46 (2 H, d, J=6,4 Hz), 2,99 (3 H, s), 3,05-3,16 (2 H, m), [4,68], 5,37 (1H, br. s.), 7,35 - 7,61 (5 H, m), 7,66 - 7,80 (4 H, m), 8,23 (1 H, br. s.), 9,04 (1 H, br. s.), 10,85 (1 H, br. s.)	C
173*		NT	435[M+Na] ⁺ 411[M-H] ⁻	RMN ¹ H (600 MHz, DMSO- <i>d</i> ₆) δ ppm 2,87 (3 H, br. s.), 2,99 (3 H, br. s.), 3,02 (3 H, br. s.), 3,85 - 4,16 (2 H, m), 5,60 (1 H, br. s.), 7,38-7,43 (1 H, m), 7,44-7,58 (4 H, m), 7,68 - 7,80 (4 H, m), 8,64 (1 H, br. s.), 9,14 (1 H, br. s.), 11,27 (1 H, br. s.)	C
174		NT	414[M+Na] ⁺ 390[M-H] ⁻	RMN ¹ H (600 MHz, DMSO- <i>d</i> ₆) δ ppm 2,61 (3 H, br. s.), 3,75 - 4,08 (2 H, m), 4,73, [5,19] (1 H, br. s.), 6,05-6,34 (1 H, m), 7,36 - 7,56 (5 H, m), 7,69 - 7,87 (4 H, m), 8,06 - 8,45 (1 H, m), 9,05 (1 H, br. s.), 10,88-11,34 (1 H, m)	A
175*		NT	390[M+Na] ⁺ 366[M-H] ⁻	RMN ¹ H (600 MHz, DMSO- <i>d</i> ₆) δ ppm 0,40-0,55 (2 H, m), 0,58 - 0,74 (2 H, m), 2,64 - 2,75 (1 H, m), 3,01 (3 H, br. s.), [4,63], 5,31 (1 H, s), 7,37 - 7,61 (5 H, m), 7,65 - 7,84 (4 H, m), 8,33 (1 H, br. s.), 9,03 (1 H, br. s.), 10,81 (1 H, br. s.)	C

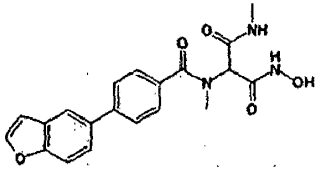
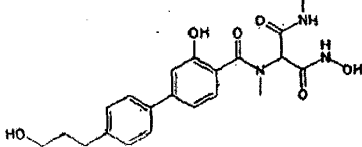
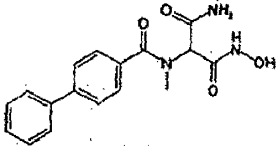
[Tabla 2-27]

176*		NT	429[M+H] ⁺ 427[M-H] ⁻	RMN ¹ H (600 MHz, DMSO- <i>d</i> ₆) δ ppm 2,64 (3 H, br. s.), 2,69 - 2,76 (2 H, m), 2,79 - 2,86 (2 H, m), 2,92 (3H, s), 3,02 - 3,07 (2 H, m), 3,50, 3,55 (2 H, m), 4,61 - 4,65 (1 H, m), 5,24 (1 H, t, J=60 (Hz), 5,34 (1 H, br. s.), 6,49 (2 H, d, J=8,3 Hz), 6,90 - 6,95 (2 H, m), 7,23 - 7,29 (2 H, m), 7,34-7,39 (2 H, m), 8,12 (1 H, br. s.), 8,99 (1 H, s), 10,84 (1H, s)	A
------	---	----	--	--	---

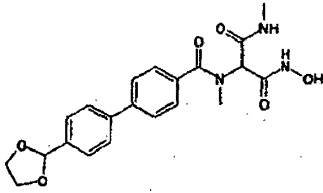
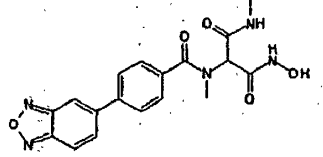
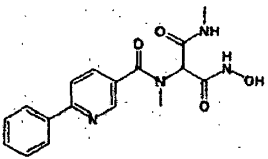
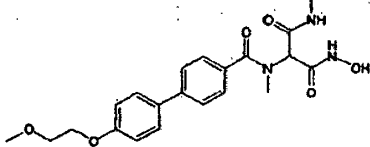
177*		NT	419[M+H] ⁺ 417[M-H] ⁻	RMN H ¹ (600 DMSO- <i>d</i> ₆) δ ppm 3,00 (3 H, s), 4,30 - 4,50 (2 H, m), [4,75], 5,45 (1 H, br. s.), 7,34 - 7,44 (3 H, m), 7,50 (2 H, t, J=7,8 Hz), 7,58 (1 H, d, J=6,9 Hz), 7,64 - 7,81 (5 H, m), 8,46 (1 H, d, J=4,6 Hz), 8,50-8,58 (1 H, m), 8,83 (1 H, br. s.), 9,10 (1 H, br. s.), 10,97 (1 H, br. s.)	B
178*		NT	419[M+H] ⁺ 417[M-H] ⁻	RMN H ¹ (600 MHz, DMSO- <i>d</i> ₆) δ ppm 3,02 (3 H, s), 4,31 - 4,50 (2 H, m), [4,80], 5,48 (1 H, br. s.), 7,25 - 7,43 (4 H, m), 7,50 (2 H, t, J=7,8 Hz), 7,56-7,61 (1 H, m), 7,67 - 7,80 (4 H, m), 8,51 (2 H, d, J=5,5 Hz), 8,86(1 H, br. s.)	C
179*		NT	423[M+Na] ⁺ 399[M-H] ⁻	RMN H ¹ (600 MHz, DMSO- <i>d</i> ₆) δ ppm 2,62 - 2,70 (3H, m), 2,98 (3H, s), 3,14 (2H, q, J=6,0 Hz), 3,57 (2H, q, J=6,0 Hz), 4,70 (1H, 1, J=5,6 Hz), 5,79 (1H, t, J=5,6 Hz), 6,68 (2H, d, J=8,7 Hz), 7,23-7,72 (7H, m), 8,12 (1H, br. s.), 9,02 (1H, br. s.), 10,82 (1H, br. s.)	
180		NT	452[M+Na] ⁺ 428[M-H] ⁻	RMN H ¹ (600 MHz, DMSO- <i>d</i> ₆) δ ppm 1,53-1,63 (2H, m), 1,71 - 1,82 (2H, m), 2,66 (3H, br. s.), 2,98 (3H, s), 3,40 - 3,52 (2H, m), 4,03(2H, 1, J=6,6 Hz), 4,45 (1H, t, J=5,0 Hz), 5,37, [5,84] (1H, br. s.), 6,93 - 7,12 (2H, m), 7,30 - 7,79 (6H, m), 8,00 -8,30 (1H, m), 9,04(1H, br. s.)	A

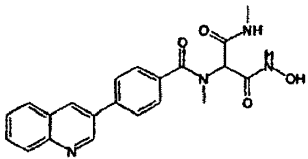
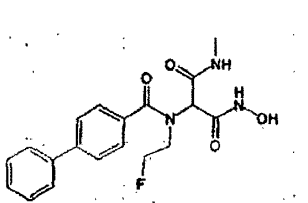
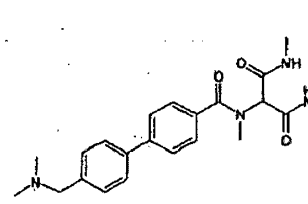
[Tabla 2-28]

181		NT	444[M.H] ⁻	RMN H ¹ (600 MHz, DMSO- <i>d</i> ₆) δ ppm 1,61 - 1,71 (1H, m), 1,89 -201 (1H, m), 2,66 (3H, br. s), 2,98 (3H, br. s.), 3,32 - 3,40 (2H, m), 3,65 (1H, br.s.), 4,06 - 4,22 (2H,m), .4,49 - 4,73 (2H, m), 6,96 - 7,09 (2H, m), 7,31 - 7,77 (6H, m), 8,17 (1 H, br. s.), 9,00 (1H, br. s.), 10,80 (1H, br. s.)	A
182		NT	406[M+Na] ⁺ 382[M-H] ⁻	RMN H ¹ (600 MHz, DMSO- <i>d</i> ₆) δ ppm 0,92 (3 H, t, J=7,3 Hz), 1,56 - 1,70 (2 H, m), 2,58 -2,63 (2 H, m), 2,66 (3 H, br. s.), 2,98 (3 H, s), 5,38 (1 H, br. s.), 7,31 (2 H, d, J=8,3 Hz), 7,34 - 7,80 (6 H, m), 8,02 - 8,27 (1 H, m), 9,05 (1 H, br. s.), 10,86 (1 H, br. s.)	A
183*		NT	447[M+Na] ⁺ 423[M-H] ⁻	RMN H ¹ (600 MHz, DMSO- <i>d</i> ₆) δ ppm 2,67 (3 H, br. s), 2,93 (3 H, br. s.), 3,13 (2 H, q, J=5,7 Hz), 3,55 (2 H, q, J=5,7 Hz), 4,71 (1 H, 1, J=5,7 Hz), 5,35 (1 H, s), 6,09-6,15 (1 H, m), 6,60 (2 H, d, J=8,7 Hz), 7,27 (2 H, d, J=6,7 Hz), 7,41 - 7,56 (4 H, m)	A

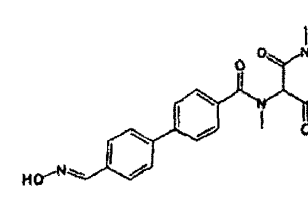
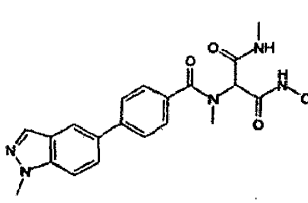
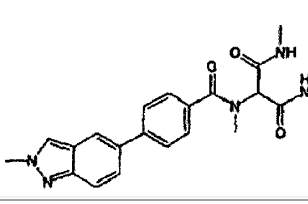
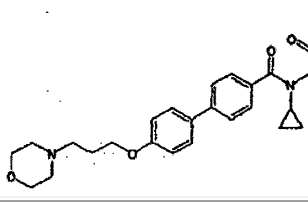
184		NT	404[M+Na]+380[M-H]-	RMN H^1 (600 MHz, DMSO- d_6) δ ppm 2,67 (3 H, br. s.), 2,99 (3 H, s), 4,71 (1 H, br. s.), 5,39 (1 H, br. s.), 7,03 (1 H, d, J=2,3 Hz), 7,40 - 7,48 (1 H, m), 7,58 (1 H, d, J=6,4 Hz), 7,62 - 7,72 (2 H, m), 7,79 (2 H, d, J=7,3 Hz), 7,99 (1 H, s), 8,05 (1 H, d, J=2,3 Hz), 8,15 (1 H, br. s.), 9,04 (1 H, br. s.), 10,87 (1 H, br. s.)	A
185*		NT	438[M+Na]+414[M-H]-	RMN H^1 (600 MHz, DMSO- d_6) δ ppm 1,70 - 1,79 (2 H, m), 2,62 - 2,71 (5 H, m), 2,94 (3 H, br. s.), 3,43 (2 H, t, J=6,4 Hz), 4,47 (1 H, br. s.), 4,64 - 4,69 (1 H, m), 5,48 (1 H, br. s.), 7,05 - 7,19 (2 H, m), 7,24 - 7,33 (3 H, m), 7,53 (2 H, d, J=7,8 Hz), 8,00 (1 H, br. s.), 9,04 (1 H, br. s.)	C
186*		NT	350[M+Na]+326[M-H]-	RMN H^1 (600 MHz, DMSO- d_6) δ ppm 3,00 (3 H, s), [4,68], 5,36 (1H, br.s.), 7,40 (1 H, t, J=7,3 Hz), 7,43 - 7,78 (10 H, m), 9,04 (1 H, br. s.)	B

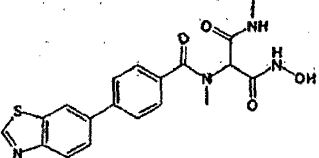
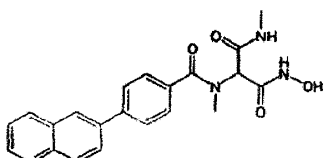
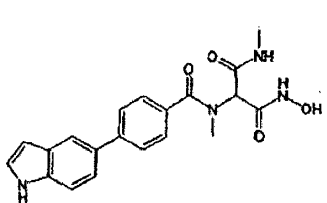
[Tabla 2-29]

187		NT	436[M+Na]+412[M-H]-	RMN H^1 (600 MHz, DMSO- d_6) δ ppm 2,67 (3 H, br. s.), 2,98 (3 H, s), 3,93 - 4,12 (4 H, m), [4,67], 5,38 (1 H, br. s.), 5,79 (1 H, s), 7,45 (1 H, br. s.), 7,50 - 7,63 (4 H, m), 7,68 - 7,82 (4 H, m), 8,16 (1 H, br. s.), 9,04 (1 H, br. s.)	A
189		NT	406[M+Na]+382[M-H]-	RMN H^1 (600 MHz, DMSO- d_6 +D $_2$ O) δ ppm 2,68 (3 H, s), 2,98 (3 H, s), 5,40 (1 H, s), 7,46 - 7,69 (2 H, m), 7,98 (2 H, d, J=7,8 Hz), 8,05 (1 H, d, J=8,7 Hz), 8,19 (1 H, d, J=8,7 Hz), 8,36-8,42 (1 H, m)	B
190*		NT	343[M+H]+341[M-H]-	RMN H^1 (600 MHz, DMSO- d_6) δ ppm 2,67 (3 H, br. s.), 3,02 (3 H, s), [4,69], 5,39 (1 H, br. s.), 7,45 - 7,56 (3H, m), 7,78 - 8,26 (5 H, m), 8,77 (1 H, br. s.), 9,07 (1 H, br. s.), 10,89 (1 H, br. s.)	C
191		NT	414[M-H]-	RMN H^1 (600 MHz, DMSO- d_6) δ ppm 2,66 (3H, br. s.), 2,98 (3H, s), 3,32 (3H, s), 3,62 - 3,75 (2H, m), 4,06 - 4,22 (2H, m), 5,37 (1H, br. s.), 7,05 (2H, d, J=8,7 Hz), 7,29 - 7,78 (6H, m), 8,01 - 8,29 (1H, m), 9,04 (1H, br. s.), 10,85 (1H, br. s.)	A

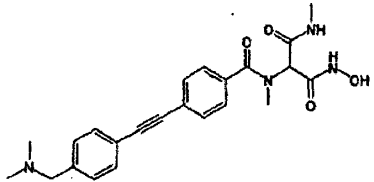
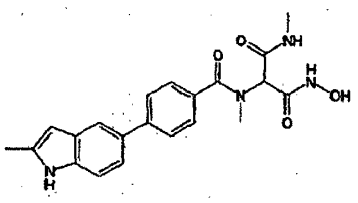
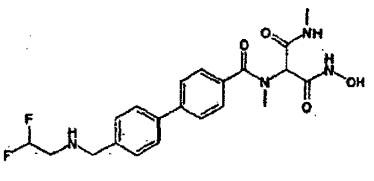
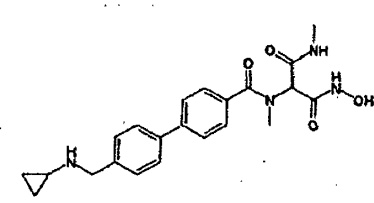
192		NT	393[M+H] ⁺ 391[M-H] ⁻	RMN H ¹ (600 MHz, DMSO- <i>d</i> ₆) δ ppm 2,68 (3 H, br. s.), 3,00 (3 H, s), [4,71], 5,40 (1 H, br. s.), 7,49 - 7,70 (3 H, m), 7,77 - 7,83 (1 H, m), 7,95 - 8,20 (5 H, m), 8,73 (1 H, br. s.), 9,07 (1 H, br. s.), 9,31 (1 H, s). 10,89 (1 H, br. s.)	
193		NT	396[M+Na] ⁺ 372[M-H] ⁻	RMN H ¹ (600 MHz, DMSO- <i>d</i> ₆ +D ₂ O) δ ppm 2,65 (3 H, br. s), 3,65 - 3,92 (2 H, m), 4,36 - 4,68 (2 H, m), 7,35 - 7,59 (5 H, m), 7,72 (2 H, d, J=7,3 Hz), 7,76 (2 H, d, J=8,3 Hz)	A
194		NT	399[M+H] ⁺ 397[M-H] ⁻	RMN H ¹ (600 MHz, DMSO- <i>d</i> ₆ +D ₂ O) δ ppm 2,17 (6 H, s). 2,66 (3 H, br. s.), 2,98 (3 H, s), 3,43 (2 H, s), 7,40 (2 H, d, J=7,3 Hz), 7,68 (2 H, d, J=7,8 Hz), 7,76 (2 H, d, J=7,3 Hz)	C

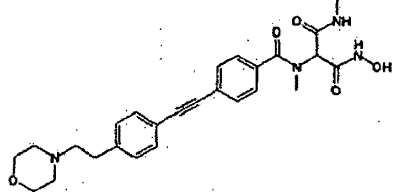
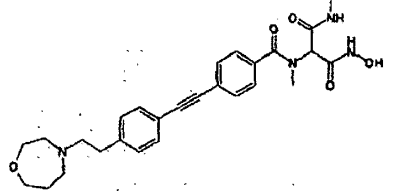
[Tabla 2-30]

195		NT	407[M+Na] ⁺ 483[M-H] ⁻	RMN H ¹ (600 MHz, DMSO- <i>d</i> ₆) δ ppm 2,67 (3 H, br. s.), 2,98 (3 H, s), [4,68], 5,38 (1 H, br. s.), 7,44 (1 H, br. s.), 7,55 - 7,60 (2 H, m), 7,70 (2 H, d, J=8,3 Hz), 7,73-7,84 (4 H, m), 8,16 (1 H, br. s.), 8,20 (1 H, s), 9,04 (1 H, br. s.), 11,31 (1 H, s)	A
196		NT	418[M+Na] ⁺ 394[M-H] ⁻	RMN H ¹ (600 MHz, DMSO- <i>d</i> ₆ +D ₂ O) δ ppm 2,67 (3 H, s), . 3,00 (3 H, s), 4,08 (3 H, s), 5,39 (1 H, s), 7,33 - 7,50 (1 H, m), 7,58 (1 H, m, J=6,9 Hz), 7,71 - 7,86 (4 H, m), 8,05 - 8,16 (2 H, m)	A
197		NT	418[M+Na] ⁺ 394[M-H] ⁻	RMN H ¹ (600 MHz, DMSO- <i>d</i> ₆ +D ₂ O) δ ppm 2,67 (3 H, s), 2,99 (3 H, s), 4,19 (3 H, s), 5,38 (1 H, s), 7,35 - 7,48 (1 H, m), 7,52 - 7,63 (2 H, m), 7,69 (1 H, d, J=9,2 Hz), 7,73 - 7,83 (2 H, m), 8,00 - 8,07 (1 H, m), 8,41 (1 H, s)	B
198*		NT	511[M+M] ⁺ 509[M-H] ⁻	RMN H ¹ (600 MHz, DMSO- <i>d</i> ₆) δ ppm 1,87 - 1,94 (2 H, m), 2,33 - 2,40 (4 H, m). 2,44 (2 H, t, J=7,1 Hz), 2,67 (3 H, d, J=4,6 Hz), 2,90 - 2,98 (1 H, m), 3,54 - 3,60 (4 H, m), 4,03 - 4,09 (2 H, m), 4,92 (1 H, br. s.), 7,03 (2 H, d, J=8,7 Hz), 7,59 - 7,71 (6 H, m)	A
199		NT	397[M-H] ⁻	RMN H ¹ (600 MHz, DMSO- <i>d</i> ₆) δ ppm 2,67 (3H, br. s.), 3,00 (3H, s), 5,39 (1H, br. s.), 7,38 - 7,67 (2H, m), 7,80 - 7,97 (3H, m), 8,09 - 8,27 (2H, m), 8,49 - 8,65 (1H, m), 9,06 (1H, br. s.), 9,44 (1H, s), 10,85 (1H, br. s.)	A

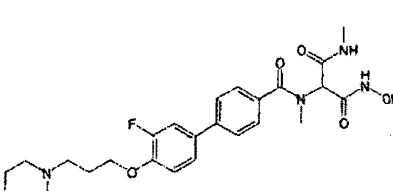
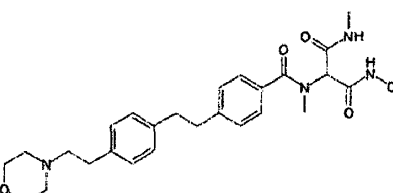
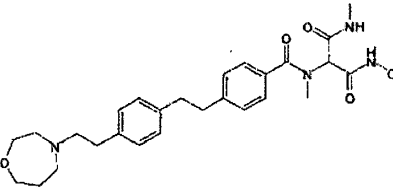
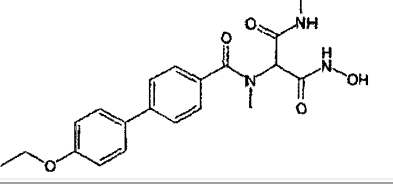
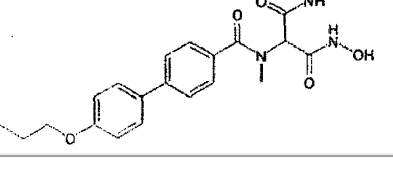
					
200		NT	415[M+Na] ⁺ 391[M-H] ⁻	RMN H ¹ (600 MHz, DMSO- <i>d</i> ₆) δ ppm 2,68 (3H, br. s.), 3,00 (3H, s), 5,40 (1H, br. s.), 7,42 - 7,69 (3H, m), 7,87 - 8,00 (2H, m), 8,05 - 8,30 (3H, m), 8,37 (1H, s), 8,46 (1H, d, J=8,3 Hz), 8,89 - 8,96 (1H, m), 9,06 (1H, br. s.), 10,86 (1H, br. s.)	A
201		NT	403[M+Na] ⁺ 379[M-H] ⁻	RMN H ¹ (600 MHz, DMSO- <i>d</i> ₆) δ ppm 2,67 (3 H, br. s.), 3,00 (3 H, br. s.), [4,74], 5,38 (1 H, br. s.), 6,50 (1 H, br. s.), 7,36 - 7,51 (3 H, m), 7,55 (2 H, d, J=6,0 Hz), 7,76 (2 H, d, J=6,0 Hz), 7,88 (1 H, s), 8,15 (1 H, br. s.), 9,04 (1 H, br. s.), 10,88 (1 H, br. s.), 11,18 (1 H, br. s.)	A

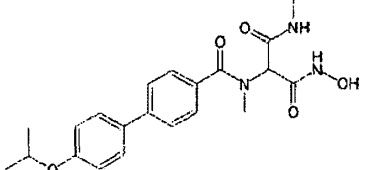
[Tabla 2-31]

202		NT	423[M+H] ⁺ 421[M-H] ⁻	RMN H ¹ (600 MHz, DMSO- <i>d</i> ₆) δ ppm 2,15 (6 H, s), 2,66 (3 H, br. s.), 2,94 (3 H, s), 3,41 (2 H, s), [4,55], 5,36 (1 H, br. s.), 7,35 (2 H, d, J=7,8 Hz), 7,38 - 7,66 (6 H, m), 8,18 (1 H, br. s.)	B
203		NT	417[M+Na] ⁺ 393[M-H] ⁻	RMN H ¹ (600 MHz, DMSO- <i>d</i> ₆) δ ppm 2,40 (3H, s), 2,60 - 2,72 (3H, m), 3,00 (3H, s), (4,74), 5,38 (1H, br. s.), 6,19 (1H, s), 7,24 - 7,62 (4H, m), 7,64 - 7,82 (3H, m), 8,02 - 8,26 (1 H, m), 8,95 - 9,13 (1H, m), 10,86 (1H, br. s.), 11,00 (1H, s)	A
204*		NT	433[M+Na] ⁺ 457[M-H] ⁻	RMN H ¹ (600 MHz, DMSO- <i>d</i> ₆) δ ppm 2,66 (3 H, br. s.), 2,81 - 2,91 (2 H, m), 2,98 (3 H, s), 3,80 (2 H, s), [4,69], 5,38 (1 H, s), 5,91 - 6,14 (1 H, m), 7,44 (2 H, d, J=7,8 Hz), 7,56 (2 H, d, J=7,8 Hz), 7,68 (2 H, d, J=7,8 Hz), 7,76 (2 H, d, J=7,8 Hz), 8,15 (1 H, br. s.), 9,04 (1 H, br. s.), 10,86 (1 H, br. s.)	B
205		NT	411[M+H] ⁺ 409[M-H] ⁻	RMN H ¹ (600 MHz, DMSO- <i>d</i> ₆) δ ppm 0,23 - 0,29 (2 H, m), 0,33 - 0,39 (2 H, m), 2,02 - 2,10 (1 H, m), 2,66 (3 H, br. s.), 2,98 (3H, s), 3,76 (2 H, s), [4,69], 5,38 (1 H, br. s.), 7,43 (2 H, d, J=8,3 Hz), 7,52 - 7,59 (2 H, m), 7,65 (2 H, d, J=7,8 Hz), 7,75 (2 H, d, J=7,0 Hz), 8,14 (1 H, br. s.), 9,05 (1 H, br. s.)	B

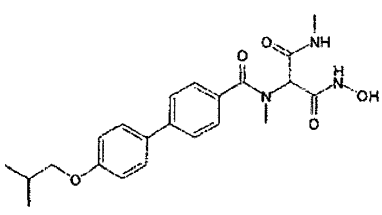
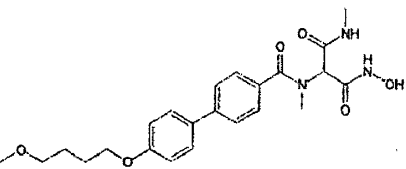
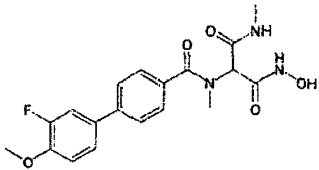
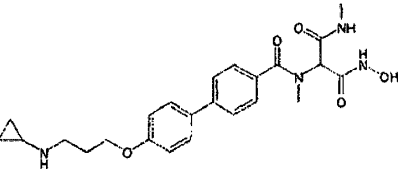
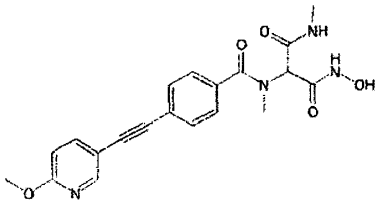
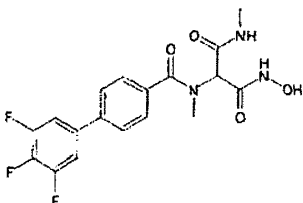
206		NT	479[M+H] ⁺ 477[M-H] ⁻	RMN H ¹ (600 MHz, DMSO- <i>d</i> ₆) δ ppm 2,40 - 2,54 (6 H, m), 2,66 (3 H, br. s.), 2,78 (2 H, t, J=7,6 Hz), 2,94 (3 H, br. s.), 3,57 (4 H, t, J=4,6 Hz), [4,56], 5,36 (1 H, br. s.), 7,31 (2 H, d, J=8,3 Hz), 7,36 - 7,65 (6 H, m), 8,17 (1 H, br. s.), 9,03 (1 H, br. s.), 10,88 (1 H, br. s.)	A
207		NT	493[M+H] ⁺ 491[M-H] ⁻	RMN H ¹ (600 MHz, DMSO- <i>d</i> ₆) δ ppm 1,76 - 1,81 (2 H, m), 2,60 - 2,79 (11 H, m), 2,94 (3 H, br. s.), 3,57 - 3,61 (2 H, m), 3,66 (2 H, t, J=6,0 Hz), [4,56], 5,36 (1 H, br. s.), 7,30 (2 H, d, J=8,3 Hz), 7,35 - 7,65 (6 H, m), 8,17 (1 H, br. s.), 9,03 (1 H, br. s.), 10,87 (1 H, br. s.)	A

[Tabla 2-32]

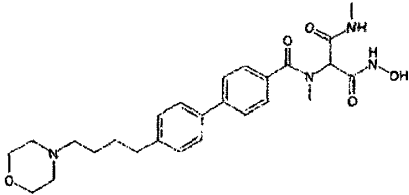
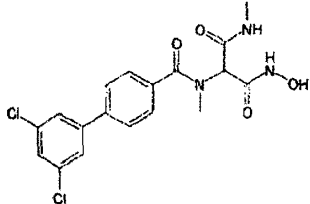
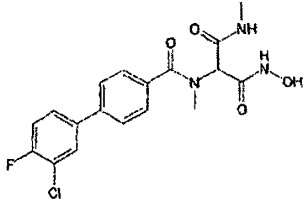
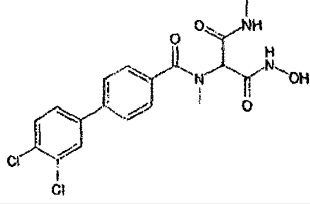
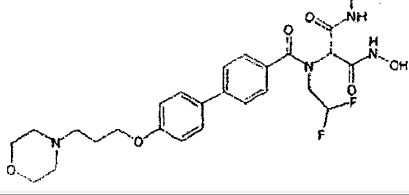
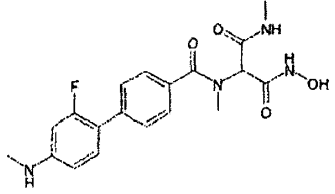
208		NT	503[M+H] ⁺ 501[M-H] ⁻	RMN H ¹ (600 MHz, DMSO- <i>d</i> ₆) δ ppm 1,84 - 1,99 (2H, m), 2,32 - 2,41 (4H, m), 2,44 (2H, t, J=7,1 Hz), 2,66 (3H, br. s.), 2,97 (3H, s), 3,57 (4H, t, J=4 6 Hz), 4,15 (2H, t, J=6,4 Hz), [4,67], 5,37 (1 H, br. s.), 7,23 - 7,31 (1H, m), 7,33 - 7,57 (3H, m), 7,59 - 7,67 (1H, m), 7,68 - 7,81 (2H, m), 8,01 - 8,31 (1H, m), 9,05 (1H, br. s.), 10,86 (1H, br. s.)	A
209		NT	483[M+H] ⁺ 481[M-H] ⁻	RMN H ¹ (600 MHz, DMSO- <i>d</i> ₆) δ ppm 2,35 - 2,54 (6 H, m), 2,62 - 2,71 (5 H, m), 2,81 - 2,91 (4 H, m), 2,93 (3 H, s), 3,57 (4 H, t, J=4,6 Hz), [4,62], 5,34 (1 H, br. s.), 7,09 - 7,16 (4 H, m), 7,23 - 7,33 (2 H, m), 7,34 - 7,42 (2 H, m), 8,11 (1 H, br. s.), 9,02 (1 H, br.s.), 10,84 (1 H, br. s.)	A
210		NT	497[M+H] ⁺ 495[M-H] ⁻	RMN H ¹ (600 MHz, DMSO- <i>d</i> ₆) δ ppm 1,75 - 1,81 (2 H, m), 2,63 - 2,71 (11 H, m), 2,87 (4 H, d, J=11,9 Hz), 2,92 (3 H, s), 3,57 - 3,61 (2 H, m), 3,66 (2 H, t, J=6,0 Hz), [4,60], 5,34 (1 H, br. s.), 7,09 - 7,15 (4 H, m), 7,25 - 7,32 (2 H, m), 7,35 - 7,40 (2 H, m), 8,12 (1 H, br. s.), 9,00 (1 H, br. s.), 10,86 (1 H, br. s.)	B
211		NT	Sin detección	RMN H ¹ (600 MHz, DMSO- <i>d</i> ₆) δ ppm 1,35 (3H, t, J=6,9 Hz), 2,66 (3H, br. s.), 2,98 (3H, s), 3,98 - 4,17 (2H, m), 5,37 (1 H, br.s.), 7,03 (2H, d, J=8,7 Hz), 7,31 - 7,78 (6H, m), 8,01 - 8,29 (1H, m), 9,04 (1H, br. s.), 10,84 (1H, br. s.)	A
212		NT	Sin detección	RMN H ¹ (600 MHz, DMSO- <i>d</i> ₆) δ ppm 1,00 (3H, t, J=7,3 Hz), 1,67 - 1,84 (2H, m), 2,66 (3H, br. s.), 2 98 (3H, s), 3,90 - 4,06 (2H, m), 5,37 (1 H, br. s.), 7,03 (2H, d, J=8,7 Hz), 7,30 - 7,79 (6H, m), 8,00 - 8,33 (1 H, m), 9,03 (1H, br. s.), 10,86 (1H, br. s.)	A

213		NT	Sin detección	RMN H^1 (600 MHz, DMSO- d_6) δ ppm 1,29 (6H, d, J=6,0 Hz), 2,66 (3H, br. s.), 2,98 (3H, s), 4,58 - 4,78 (1H, m), 5,37 (1H, br. s.), 7,02 (2H, d, J=8,7 Hz), 7,28 - 7,78 (6H, m), 8,01 - 8,30 (1H, m), 9,04 (1H, br. s.), 10,86 (1 H, br. s.)	A
-----	---	----	---------------	--	---

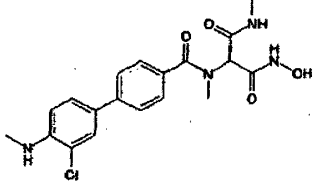
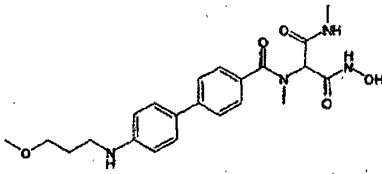
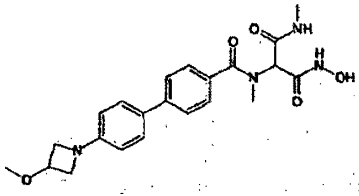
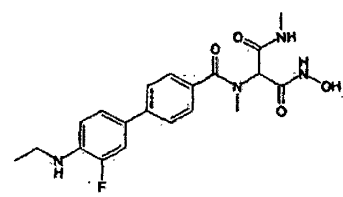
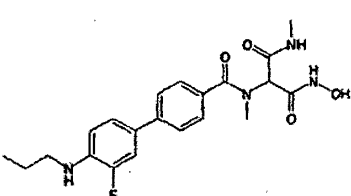
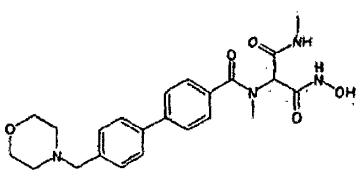
[Tabla 2-33]

214		NT	414[M+H] ⁺ 412[M-H] ⁻	RMN H^1 (600 MHz, DMSO- d_6) δ ppm 1,00 (6H, d, J=6,5 Hz), 1,97 - 2,11 (1H, m), 2,66 (3H, br. s.), 2,98 (3H, s), 3,80 (2H, d, J=6,5 Hz), 5,37 (1H, br. s.), 7,04 (2H, d, J=8,7 Hz), 7,29 - 7,76 (6H, m), 8,01 - 8,28 (1 H, m), 9,04 (1H, br. s.), 10,86 (1H, br. s.)	A
215		NT	Sin detección	RMN H^1 (600 MHz, DMSO- d_6) δ ppm 1,62 - 1,71 (2H, m), 1,72 - 1,81 (2H, m), 2,66 (3H, br. s.), 2,98 (3H, s), 3,32 (3H, s), 3,38 (2H, t, J=6,4 Hz), 4,03 (2H, t, J=6,4 Hz), 5,37 (1H, br. s.), 7,03 (2H, d, J=8,7 Hz), 7,30 - 7,80 (6H, m), 8,02 - 8,28 (1 H, m), 9,04 (1H, br. s.), 10,85 (1H, br. s.)	A
216		NT	388[M-H] ⁻	RMN H^1 (600 MHz, DMSO- d_6) δ ppm 2,66 (3H, br. s.), 2,97 (3H, s), 3,89 (3H, s), 5,37 (1H, br. s.), 7,27 (1H, t, J=8,7 Hz), 7,31 - 7,59 (3H, m), 7,63 (1H, d, J=12,8 Hz), 7,70 - 7,80 (2H, m), 8,02 - 8,29 (1 H, m), 9,05 (1 H, br. s.), 10,86 (1H, br. s.)	A
217		NT	455[M+H] ⁺	RMN H^1 (600 MHz, DMSO- d_6) δ ppm 0,17 - 0,21 (2 H, m), 0,32 - 0,38 (2 H, m), 1,82 - 1,88 (2 H, m), 2,02 - 2,08 (1 H, m), 2,66 (3 H, br. s.), 2,69 - 2,74 (2 H, m), 2,98 (3 H, s), 4,03 - 4,09 (2 H, m), [4,67 - 4,74], 5,37 (1 H, br. s.), 7,03 (2 H, d, J=8,7 Hz), 7,54 (2 H, d, J=6 9 Hz), 7,65 (2 H, d, J=8,7 Hz), 7,71 (2 H, d, J=6,9 Hz), 8,14 (1 H, br. s.), 9,04 (1 H, br. s.)	B
219		NT	419[M+Na] ⁺ 395[M-H] ⁻	RMN H^1 (600 MHz, DMSO- d_6) δ ppm 2,57 - 2,69 (3 H, m), 2,90 - 3,01 (3 H, m), 3,90 (3 H, s), 5,35 (1 H, s), 6,91 (1 H, d, J=8,7 Hz), 7,26 - 7,67 (4 H, m), 7,81 - 7,97 (1 H, m), 8,09 - 8,26 (1 H, m), 8,43 (1 H, s), 9,04 (1 H, br. s.), 10,85 (1 H, br. s.)	A
220		NT	418[M+Na] ⁺ 394[M-H] ⁻	RMN H^1 (600 MHz, DMSO- d_6) δ ppm 2,67 (3 H, br. s.), 2,96 (3 H, s), [4,63], 5,37 (1 H, s), 7 58 (2 H, d, J=7,3 Hz), 7,72 - 7,88 (4 H, m), 8,16 (1 H, br. s.), 9,05 (1 H, br. s.), 10,88 (1 H, br. s.)	B

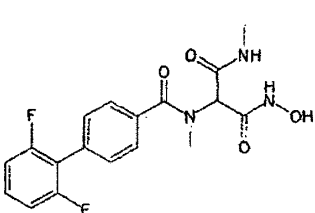
[Tabla 2-34]

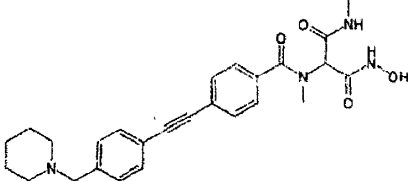
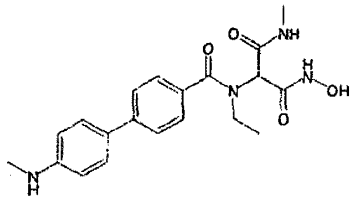
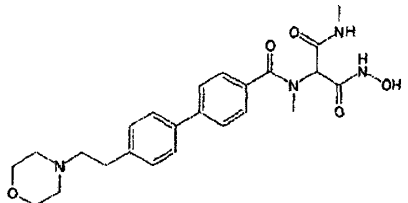
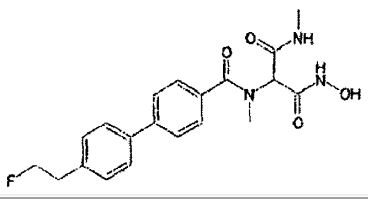
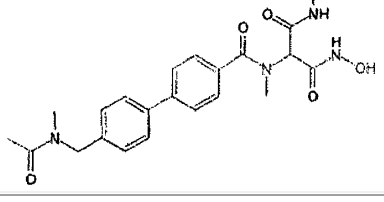
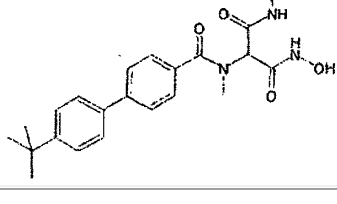
221		NT	483[M+H] ⁺ 481[M-H] ⁻	RMN H ¹ (600 MHz, DMSO- <i>d</i> ₆) δ ppm 1,46 (2 H, quin, J=7,6 Hz), 1,61 (2 H, quin, J=7,6 Hz), 2,25 - 2,35 (6 H, m), 2,60 - 2,71 (5 H, m), 2,98 (3 H, s), 3,51 - 3,57 (4 H, m), [4,68], 5,37 (1 H, br. s.), 7,31 (2 H, d, J=7,8 Hz), 7,56 (2 H, d, J=7,8 Hz), 7,63 (2 H, d, J=7,8 Hz), 7,74 (2 H, d, J=7,8 Hz), 8,15 (1 H, br. s.), 9,05 (1 H, br. s.), 10,86 (1 H, br. s.)	A
222		NT	432[M+Na] ⁺ 408[M-H] ⁻	RMN H ¹ (600 MHz, CLOROFORMO- <i>d</i>) δ ppm 2,87 (3 H, d, J=4,6 Hz), 3,04 (3 H, s), [5,05], 5,61 (1 H, br. s.), 7,33-7,77 (9 H, m), 10,85, [11,06] (1 H, br. s.)	B
223		NT	416[M+Na] ⁺ 392[M-H] ⁻	RMN H ¹ (600 MHz, CLOROFORMO- <i>d</i>) δ ppm 2,87 (3 H, d, J=4,1 Hz), 3,05 (3 H, br. s.), [5,07], 5,61 (1 H, br. s.), 7,22 (1 H, t, J=8,5 Hz), 7,35 - 7,80 (8 H, m), 10,85, [11,07] (1 H, br. s.)	A
224		NT	432[M+Na] ⁺ 408[M-H] ⁻	RMN H ¹ (600 MHz, CLOROFORMO- <i>d</i>) δ ppm 2,91 (3 H, d, J=4,6 Hz), 3,03 (3 H, s), 5,60 (1 H, br. s.), 7,08 (1 H, s), 7,37-7,46 (1 H, m), 7,54 (1 H, d, J=8,7 Hz), 7,56 - 7,72 (5 H, m), 10,84 (1 H, br. s.)	A
225		NT	535[M+H] ⁺ 533[M-H] ⁻	RMN H ¹ (600 MHz, CLOROFORMO- <i>d</i>) δ ppm 1,97 - 2,08 (2 H, m), 2,40 - 2,65 (6 H, m), 2,92 (3 H, d, J=4,6 Hz), 3,70 - 3,81 (4 H, m), 3,91 - 4,02 (2 H, m), 4,08 (2 H, t, J=6,2 Hz), 4,83 (1 H, br. s.), 5,83 - 6,08 (1 H, m), 6,95 - 7,01 (2 H, m), 7,49 - 7,81 (6 H, m)	A
226		NT	411 [M+Na] ⁺ 387[M-H] ⁻	RMN H ¹ (600 MHz, CLOROFORMO- <i>d</i>) δ ppm 2,82 - 2,90 (6 H, m), 3,05 (3 H, br. s.), 3,98 (1 H, br. s.), [5,17], 5,60 (1 H, br. s.), 6,37 (1 H, d, J=12,8 Hz), 6,45 (1 H, d, J=7,8 Hz), 7,20 - 7,28 (1 H, m), 7,57 (6 H, br. s.), 10,88, [11,05] (1 H, br. s.)	A

[Tabla 2-35]

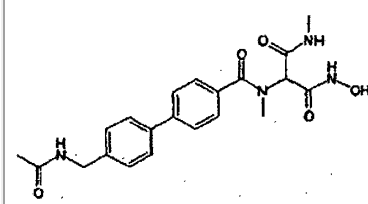
227		NT	427[M+Na] ⁺ 403[M-H] ⁻	RMN ¹ H (600 MHz, CLOROFORMO- <i>d</i>) δ ppm 2,86 (3 H, br. s.), 2,95 (3 H, br. s.), 3,05 (3 H, br. s.), 4,48 (1 H, br. s.), [5,14], 5,60 (1 H, br. s.), 6,71 (1 H, d, <i>J</i> =8,3 Hz), 7,34 - 7,74 (8 H, m), 10,88, [11,06] (1 H, br. s.)	A
228*		NT	429[M+H] ⁺ 427[M-H] ⁻	RMN ¹ H (600 MHz, DMSO- <i>d</i> ₆) δ ppm 1,82 -1,95 (2H, m), 2,82 (3H, br. s.), 3,12 (3H, br. s.), 3,22 (2H, 1, <i>J</i> =6,9 Hz). 3,35 (3H, s), 3,52 (2H, t, <i>J</i> =6,2 Hz), 6,64,6,81 (2H, m), 7,38-7,73 (6H, m)	A
229		NT	449[M+Na] ⁺ 425[M-H] ⁻	RMN ¹ H (600 MHz, CD ₃ OD) δ ppm 2,82 (3H, br. s.), 3,12 (3H, br. s.), 3,35 (3H, s), 3,64 - 3,75 Hz), 4,30,4,44 (1H, m), 6,58 (2H, d, <i>J</i> =8,3 Hz), 7,34 - 7,87 (6H, m)	A
230		NT	425[M+Na] ⁺ 401[M-H] ⁻	RMN ¹ H (600 MHz, DMSO- <i>d</i> ₆) δ ppm 1,19 (3 H, t, <i>J</i> =7,1 Hz), 2,66 (3 H, br. s.), 2,98 (3 H, s), 3,13 - 3,20 (2 H, m), [4,70], 5,36 (1 H, br. s.), 5,61 (1 H, t, <i>J</i> =4,4 Hz), 6,79 (1 H, t, <i>J</i> =8,9 Hz). 7,32 - 7,53 (4 H, m), 7,63 - 7,72 (2 H, m), 8,13 (1 H, br. s.), 9,04 (1 H, br. s.), 10,85 (1 H, br. s.)	A
231		NT	439[M+Na] ⁺ 415[M-H] ⁻	RMN ¹ H (600 MHz, DMSO- <i>d</i> ₆) δ ppm 0,93 (3 H, t, <i>J</i> =7,3 Hz), 1,56-1,63 (2 H, m), 2,66 (3 H, br. s.), 2,98 (3 H, s), 3,07 - 3,12 (2 H, m), 5,36 (1 H, br. s.), 5,63 - 5,70 (1 H, m), 6,79 (1 H, t, <i>J</i> =8,9 Hz), 7,32 - 7,55 (4 H, m), 7,62 - 7,72 (2 H, m), 8,13 (1 H, br. s.), 9,05 (1 H, br. s.), 10,85 (1 H, br. s.)	A
232		NT	441[M+H] ⁺ 439[M-H] ⁻	RMN ¹ H (600 MHz, CLOROFORMO- <i>d</i>) δ ppm 2,44 - 2,52 (4 H, m), 2,89 (3 H, br. s.), 3,04 (3 H, br. s.), 3,53 - 3,58 (2 H, m), 3,70 - 3,76 (4 H, m), 5,62 (1 H, br. s.), 7,41 - 7,45 (2 H, m), 7,53 - 7,58 (2 H, m), 7,61- 7,67 (4 H, m)	B

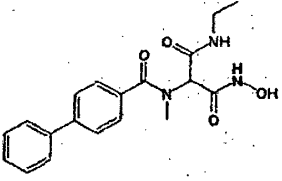
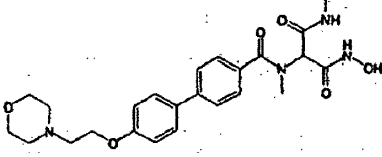
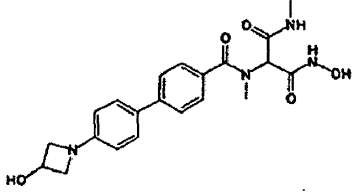
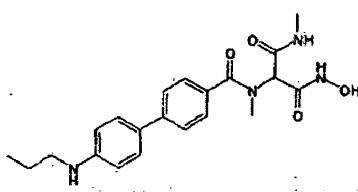
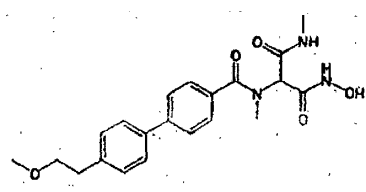
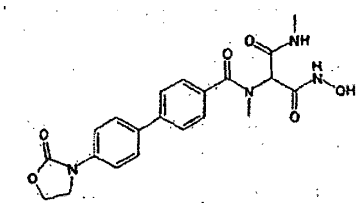
[Tabla 2-36]

233		NT	400[M+Na] ⁺ 376[M-H] ⁻	RMN ¹ H (600 MHz, CLOROFORMO- <i>d</i>) δ ppm 2,90 (3 H, d, <i>J</i> =5,0 Hz), 3,06 (3 H, s), [5,17], 5,62 (1 H, br. s.), 7,01 (2 H, t, <i>J</i> =7,8 Hz), 7,15 (1 H, br. s.), 7,29 - 7,36 (1 H, m), 7,56 (2 H, d, <i>J</i> =7,8 Hz), 7,66 (2 H, d, <i>J</i> =7,8 Hz), 10,86 (1 H, br. s.)	B
-----	---	----	---	--	---

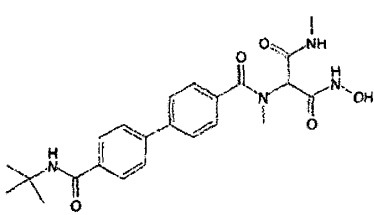
234		NT	463[M+H] ⁺ 461[M-H] ⁻	RMN H ¹ (600 MHz, CD ₃ OD) δ ppm 1,45 -1,51 (2 H, m),, 1,58 -1,64 (4 H, m), 2,43 - 2,51 (4 H, m), 2,82 (3 H, br. s.), 3,08 (3 H, s), 3,56 (2 H, s), 7,38 (2 H, d, J=8,3 Hz), 7,51 (2 H, d, J=7,8 Hz), 7,54 - 7,59 (2 H, m), 7,60 - 7,63 (2 H, m)	A
235		NT	383[M-H] ⁻	RMN H ¹ (600 MHz, CD ₃ OD) δ ppm 1,14 - 1,23 (3 H, m), 2,81 (6 H, s), 3,53 -3,61 Hz), m), 6,70 (2 H, d, J=8,7 Hz) 7,44 - 7,59 (4 H, m), 7,64 (2 H, d, J=8,3 Hz)	A
236		NT	455[M+H] ⁺ 453[M-H] ⁻	RMN H ¹ (600 MHz, CD ₃ OD) δ ppm 2,54 - 2,63 (4 H, m), 2,63 - 2,69 (2 H, m), 2,83 (3 H, br. s.), 2,85 - 2,91 (2 H, m), 3,12 (3 H, br. s.), 3,73 (4 H, t, J=4,8 Hz), 7,34 (2 H, d, J=7,8 Hz), 7,57 - 7,65 (4 H, m), 7,72 (2 H, d, J=7,8 Hz)	A
238		NT	410[M+Na] ⁺ 386[M-H] ⁻	RMN H ¹ (600 MHz, CD ₃ OD) δ ppm 2,83 (3 H, br. s.), 2,98 - 3,08 (2 H, m), 3,12 (3 H, s), 4,57 - 4,70 (2 H, m), 7,37 (2 H, d, J=8,3 Hz). 7,48 - 7,66 (4 H, m), 7,73 (2 H, d, J=7,8 Hz)	A
239		NT	449[M+Na] ⁺ 425[M-H] ⁻	RMN H ¹ (500 MHz, CLOROFORMO- <i>d</i>) δ ppm 2,19 (3 H, s), 2,91 (3 H, d, J=4,6 Hz), 2,98 (3 H, s), 3,05 (3 H, s), [4,59], 4,64 (2 H, s), 5,61 (1 H, br. s.), 7,28 - 7,36 (2 H, m), 7,56 (2 H, d, J=7,3 Hz), 7,58-7,68 (4 H, m), 10,87 (1 H, br. s.)	B
240		NT	420[M+Na] ⁺ 396[M-H] ⁻	RMN H ¹ (600 MHz, CD ₃ OD) δ ppm 1,36 (9 H, s), 2,83 (3 H, br. s.), 3,12 (3 H, br. s.), 7,51 (2 H, d, J=8,3 Hz), 7,57 - 7,64 (4 H, m), 7,72 (2 H, d, J=7,8 Hz)	B

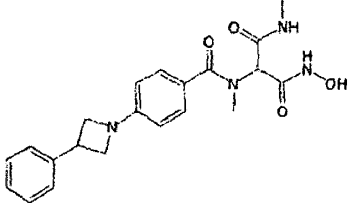
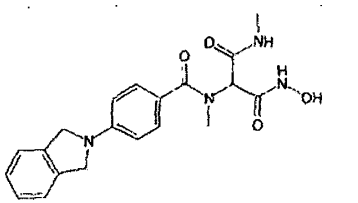
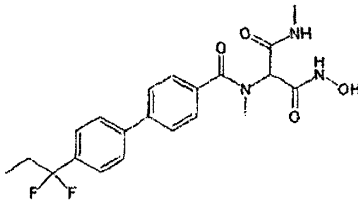
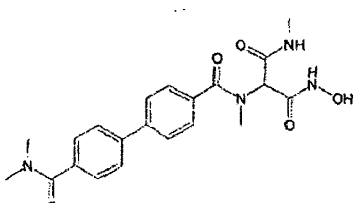
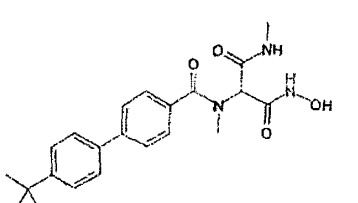
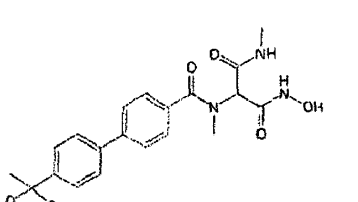
[Tabla 2-37]

241		NT	435[M+Na] ⁺ 4H[M-H] ⁻	RMN H ¹ (600 MHz, CD ₃ OD) δ ppm 2,01 (3 H, s), 2,83 (3 H, br. s.), 3,11 (3 H, s), 4,40 (2 H, s), 7,39 (2 H, d, J=8,3 Hz), 7,59 - 7,66 (4 H, m), 7,73 (2 H, d, J=7,8 Hz)	B
-----	---	----	--	--	---

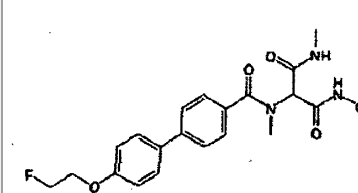
242*		NT	378[M+Na] 354[M-H] ⁻	RMN H ¹ (600 MHz, CD ₃ OD) δ ppm 1,13-1,23 (3 H, m), 3,12 (3 H, s), 3,27 - 3,39 (2 H, m), 7,35 - 7,40 (1 H, m), 7,46 (2 H, t, J=7,6 Hz), 7,60 - 7,69 (4 H, m), 7,73(2 H, d, J=7,3 Hz)	B
243		NT	471[M+H] ⁺ 469[M-H] ⁻	RMN H ¹ (600 MHz, CD ₃ OD) δ ppm 2,62(4 H, br. s.), 2,78 -2,87(5H,m), 3,12(3 H, br. s.) 3,71 - 3,75 (4 H, m), 4,17 -4,22 (2 H, m), 7,04 (2 H, d, J=8,7 Hz), 7,43-7,64 (4 H, m), 7,69 (2 H, d, J=7,8 Hz)	B
244		NT	435[M+Na] ⁺ 411[M-H] ⁻	RMN H ¹ (600 MHz, DMSO- <i>d</i> ₆) δ ppm 266 (3 H, br. s.), 2,97 (3 H, br. s.), 3,52 - 3,57 (2 H, m), 4,11 (2 H, d, J=14,7 Hz), 4,56-4,63 (1H, m), 5,62 (1 H, br. s.), 6,48 - 6,55 (2 H, m), 7,36 -7,70 (6H, m)	B
245		NT	421[M+Na] ⁺ 397[M-H] ⁻	RMN H ¹ (600 MHz, CO ₃ OD) 6 ppm 1,01 (3 H, t, J=7,3 Hz). 1,62 - 1,70 (2 H, m), 2,82 (3 H, br. s.), 3,06- 3,15 (5 H, m). 6,70 (2 H, d, J=8,3 Hz), 7,46 (2 H, d. J=6,3 Hz). 7,51 - 7,58 (2 H, m), 1,64 (2 H, d, J=7,8 Hz)	A
246		NT	422[M+Na] ⁺ 398[M-H] ⁻	RMN H ¹ (600 MHz, CD ₃ OD) δ ppm 2,83 (3H, br. s.), 2,91 (2H, t, J=6,9 Hz), 3,12 (3H, s), 3,35 (3H, s), 365 (2H, t, J=6,9 Hz), 7,34 (2H, d, J=7,8 Hz), 7,43-7,65 (4H, m), 7,72 (2H, d, J=7,8 Hz)	A
247		NT	449[M+Na] ⁺ 425[M-H] ⁻	RMN H ¹ (600 MHz, DMSO- <i>d</i> ₆) δ ppm 2,66 (3H, br. s.), 2,98 (3H, s), 4,12 (2H, t, J=8,3 Hz), 4,47 (2H, m, J=8,3 Hz), 5,38 (1H, br. s.), 7,27 -7,89 (8H, m), 8,03 - 8,35 (1H. m), 9,04 (1H, br. s.), 10,87 (1 H, br. s.)	B

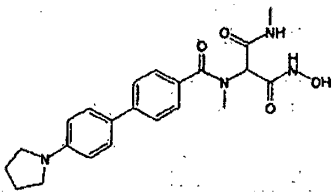
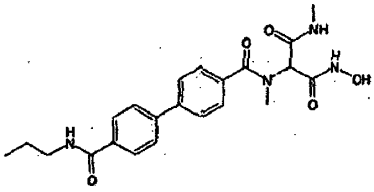
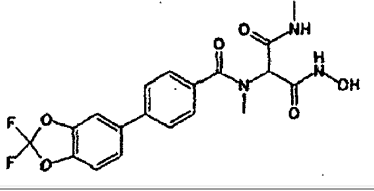
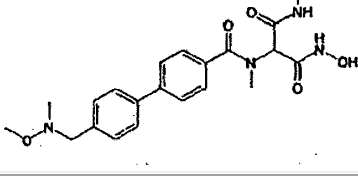
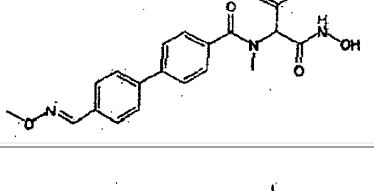
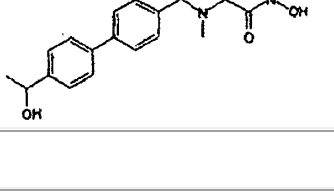
[Tabla 2-38]

248		NT	463[M+Na] ⁺ 439[M-H] ⁻	RMN H ¹ (600 MHz, CLOROFORMO- <i>d</i>) δ ppm 1,50 (9 H, s), 2 90 (3 H, d, J=5,0 Hz), 3,04 (3 H, br. s.), 5,61 (1 H, br. s.), 5,98(1 H, s), 7,16 (1 H, br. s.), 7,30 (1 H, br. s.), 7,58 - 7,71 (6 H, m), 7,81 (2 H, d. J=7,8 Hz), 10,85 (1 H, br. s.)	B
-----	---	----	--	--	---

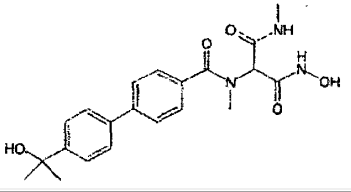
249		NT	419[M+Na] ⁺ 395[M-H] ⁻	RMN ¹ H (600 MHz, CLOROFORMO- <i>d</i>) δ ppm 2,88 (3 H, s), 3,05 (3 H, s), 3,95 - 4,01 (3 H, m), 4,35 - 4,41 (2 H, m), 5,50 (1 H, br. s.), 6,46 (2 H, d, J=8,7 Hz), 7,26 - 7,29 (1 H, m), 7,35 - 7,38 (4 H, m), 7,51 (2 H, d, J=8,3 Hz)	B
250		NT	405[M+Na] ⁺ 381[M-H] ⁻	RMN ¹ H (600 MHz, CD ₃ OD) δ ppm 2,82 (3 H, s), 3,16 (3 H, br. s.), 4,69 (4 H, s), 6,75 (2 H, d, J=8,7 Hz), 7,31 (2 H, dd, J=5,5, 3,2 Hz), 7,38 (2 H, dd, J=5,5, 3,2 Hz), 7,48-7,54 (2 H, m)	B
251		NT	442[M+Na] ⁺ 418[M-H] ⁻	RMN ¹ H (600 MHz, CLOROFORMO- <i>d</i>) δ ppm 1,03 (3 H, t, J=7,6 Hz), 2,13-2,25 (2 H, m), 2,90 (3 H, d, J=5,0 Hz), 3,05 (3 H, br. s.), 5,61 (1 H, br. s.), 7,14 (1 H, br. s.), 7,29 (1 H, br. s.), 7,56 (2 H, d, J=8,3 Hz), 7,61 - 7,73 (6 H, m), 10,85 (1 H, br. s.)	A
252		NT	435[M+Na] ⁺ 411[M-H] ⁻	RMN ¹ H (600 MHz, CLOROFORMO- <i>d</i>) δ ppm 2,91 (3 H, s), 3,05 (6 H, br. s.), 3,14 (3 H, br. s.), 5,61 (1 H, br. s.), 7,08 (1 H, br. s.), 7,30 (1 H, br. s.), 7,52 (2 H, d, J=7,8 Hz), 7,58 - 7,70 (6 H, m), 10,85 (1 H, br. s.)	B
253		NT	428[M+Na] ⁺ 404[M-H]	RMN ¹ H (600 MHz, CLOROFORMO- <i>d</i>) δ ppm 1,97 (3 H, t, J=18,1 Hz), 2,90 (3 H, d, J=4,6 Hz), 3,05 (3 H, s), 5,61 (1 H, br. s.), 7,12 (1 H, br. s.), 7,29 (1 H, br. s.), 7,51 - 7,71 (8 H, m), 10,85 (1 H, br. s.)	A
254		NT	450[M+Na] ⁺ 426[M-H] ⁻	RMN ¹ H (600 MHz, CD ₃ OD) δ ppm 2,64 (3 H, d, J=5,0 Hz), 2,76 (2 H, s), 2,84 (2 H, s), 3,06 (3 H, d, J=10,1 Hz), 7,59 (1 H, d, J=8,3 Hz), 7,69 (1 H, d, J=8,3 Hz), 7,75 (1 H, d, J=8,3 Hz), 7,77 - 7,85 (3 H, m), 8,09 (2 H, t, J=8,7 Hz)	B

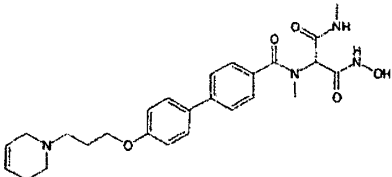
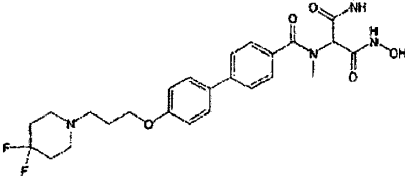
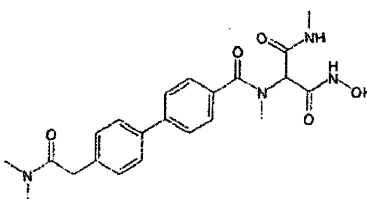
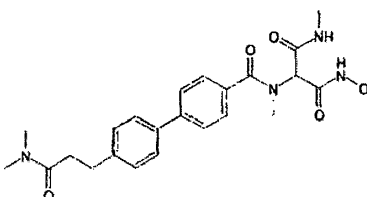
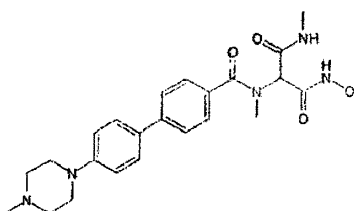
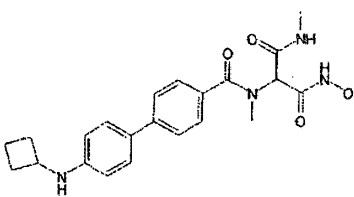
[Tabla 2-39]

255*		NT	426[M+Na] ⁺ 402[M-H] ⁻	RMN ¹ H (600 MHz, CD ₃ OD) δ ppm 2,83 (3 H, br. s.), 3,12 (3 H, br. s.), 4,23 - 4,25 (1 H, m), 4,28 - 4,30 (1 H, m), 4,69 - 4,71 (1 H, m), 4,76 - 4,79 (1 H, m), 7,06 (2 H, d, J=8,7 Hz), 7,57 - 7,63 (4 H, m), 7,69 (2 H, d, J=8,3 Hz)	A
------	---	----	---	---	---

256		NT	433[M+Na] ⁺ 409[M-H] ⁻	RMN H ¹ (600 MHz, CD ₃ OD) δ ppm 1,98 - 2,12 (4H, m), 2,82 (3H, br. s.), 3,13 (3H, br. s.), 6,66 (2H, d, J=8,7 Hz), 7,45 - 7,74 (6H, m)	A
257		NT	449[M+Na] ⁺ 425[M-H] ⁻	RMN H ¹ (600 MHz, DMSO-d ₆) δ ppm 0,85 - 0,95 (3 H, m), 1,50 - 1,61 (2 H, m), 2,67 (3 H, br. s.), 2,98 (3 H, s), 3,24 (2 H, q, J=6,7 Hz), [4,67], 5,38 (1 H, br. s.), 7,41 - 7,64 (2 H, m), 7,76 - 7,88 (4 H, m), 7,96 (2 H, d, J=7,8 Hz), 8,15 (1 H, br. s.), 8,47 - 8,56 (1 H, m), 9,05 (1 H, br. s.), 10,90 (1 H, br. s.)	B
258		NT	444[M+Na] ⁺ 420[M-H] ⁻	RMN H ¹ (600 MHz, DMSO-d ₆) δ ppm 2,66 (3 H, br. s.), 2,97 (3 H, s), 5,38 (1 H, br. s.), 7,39 - 7,62 (4 H, m), 7,70 - 7,86 (3 H, m), 8,15 (1 H, br. s.), 9,04 (1 H, br. s.), 10,85 (1 H, br. s.)	A
259		NT	437[M+Na] ⁺ 413[M-H] ⁻	RMN H ¹ (600 MHz, DMSO-d ₆) δ ppm 2,56 (3 H, s), 2,66 (3 H, br. s.), 2,98 (3 H, s), 3,29 - 3,30 (3 H, m), 3,80 (2 H, s), 5,38 (1 H, br. s.), 7,41 - 7,59 (4H, m), 7,68 (2 H, d, J=7,8 Hz), 7,77 (2 H, d, J=7,8 Hz), 8,14 (1 H, br. s.), 9,04 (1 H, br. s.), 10,86 (1 H, br. s.)	B
260		NT	421[M+Na] ⁺ 397[M-H] ⁻	RMN H ¹ (600 MHz, DMSO-d ₆) δ ppm 2,66 (3 H, br. s.), 2,98 (3 H, s), 3,92 (3 H, s), 5,38 (1 H, br. s.), 7,59 (2 H, d, J=6,4 Hz), 7,72 (2 H, d, J=8,3 Hz), 7,75 - 7,84 (4 H, m), 8,15 (1 H, br. s.), 8,29 (1 H, s), 9,04 (1 H, br. s.), 10,86 (1 H, br. s.)	A
261		NT	408[M+Na] ⁺ 384[M-H] ⁻	RMN H ¹ (600 MHz, CD ₃ OD) δ ppm 1,47 (3H, d, J=6,9 Hz), 2,83 (3H, br. s.), 3,12 (3H, br. s.), 4,85 - 4,92 (1H, m), 7,43 - 7,79 (8H, m)	B

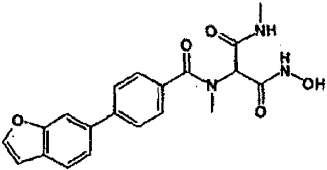
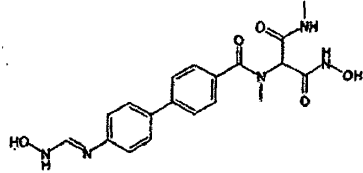
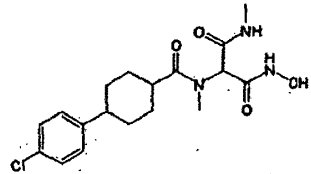
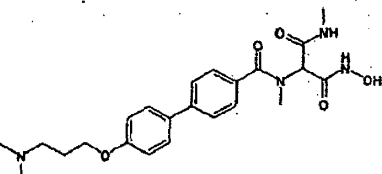
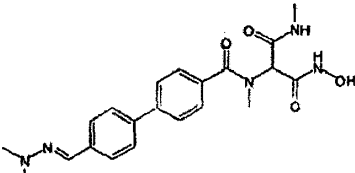
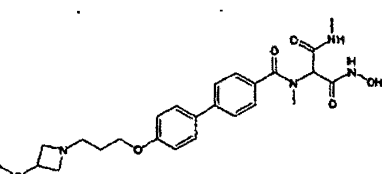
[Tabla 2-40]

262		NT	422[M+Na] ⁺ 398[M-H] ⁻	RMN H ¹ (600 MHz, CD ₃ OD) δ ppm 1,56 (6H, s), 2,83 (3H, br. s.), 3,12 (3H, br. s.), 7,43 - 7,81 (8H, m)	B
-----	---	----	---	--	---

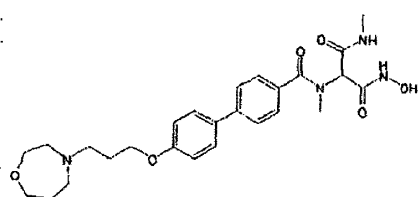
263		NT	481[M+H] ⁺ 479[M-H] ⁻	RMN ¹ H (600 MHz, CD ₃ OD) δ ppm 2,02 - 2,09 (2 H, m), 2,19 - 2,27 (2 H, m), 2,65 - 2,73 (4 H, m), 2,82 (3 H, br. s.), 3,04 - 3,08 (2 H, m), 3,12 (3 H, br. s.), 4,06 - 4,13 (2 H, m), 5,66 - 5,73 (1 H, m), 5,76 - 5,82 (1 H, m), 7,02 (2 H, d, J=8,7 Hz), 7,54 - 7,64 (4 H, m), 7,68 (2 H, d, J=7,8 Hz)	B
264		NT	519[M+H] ⁺ 517[M-H] ⁻	RMN ¹ H (600 MHz, CD ₃ OD) δ ppm 1,96 - 2,07 (6 H, m), 2,58 - 2,67 (6 H, m), 2,83 (3 H, br. s.), 3,12 (3 H, br. s.), 4,05 - 4,13 (2 H, m), 7,02 (2 H, d, J=8,7 Hz), 7,55 - 7,63 (4 H, m), 7,68 (2 H, d, J=8,3 Hz)	A
265		NT	426[M+H] ⁺ 424[M-H] ⁻	RMN ¹ H (600 MHz, CD ₃ OD) δ ppm 2,83 (3 H, br. s.), 2,97 (3 H, s), 3,09 (3 H, s), 3,12 (3 H, br. s.), 3,82 (2 H, s), 7,36 (2 H, d, J=7,8 Hz), 7,59 - 7,67 (4 H, m), 7,73 (2 H, d, J=7,3 Hz)	B
266		NT	463[M+Na] ⁺ 439[M-H] ⁻	RMN ¹ H (600 MHz, CD ₃ OD) δ ppm 2,72 (2 H, t, J=7,7 Hz), 2,83 (3 H, br. s.), 2,93 (3H, s), 2,96 (2 H, t, J=7,7 Hz), 2,99 (3 H, s), 3,12 (3 H, s), J=7,8 Hz), 7,57 - 7,64 (4 H, m), 7,72 (2 H, d, J=7,8 Hz)	B
267		NT	440[M+H] ⁺ 438[M-H] ⁻	RMN ¹ H (600 MHz, CD ₃ OD) δ ppm 2,36 (3H, s), 2,58 - 2,70 (4H, m), 2,82 (3H, br. s.), 3,12 (3H, s), 3,24 - 3,31 (4H, m), 7,06 (2H, d, J=8,7 Hz), 7,41 - 7,76 (6H, m)	B
268		NT	401[M+H] ⁺ 409[M-H] ⁻	RMN ¹ H (600 MHz, CLOROFORMO- <i>d</i>) δ ppm 1,78 - 1,91 (4 H, m), 2,46 (2 H, d, J=8,3 Hz), 2,90 (3 H, d, J=5,0 Hz), 3,04 (3 H, s), 3,48 - 3,50 (1 H, m), 3,94 - 4,01 (1 H, m), 5,61 (1 H, br. s.), 6,62 (2 H, d, J=8,7 Hz), 7,45 (2 H, d, J=8,3 Hz), 7,56 - 7,63 (4 H, m)	A

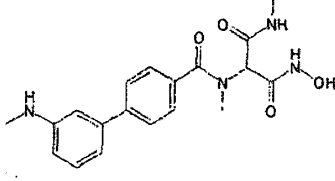
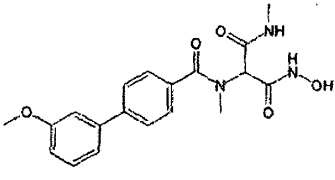
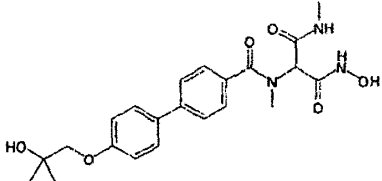
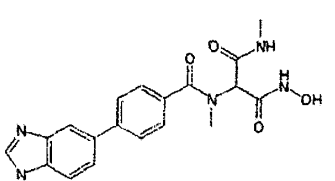
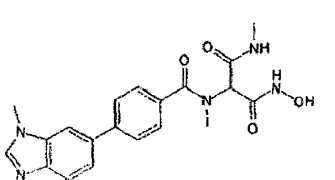
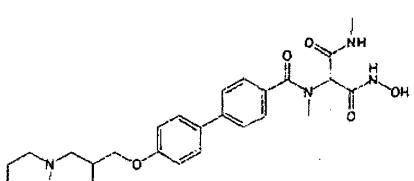
[Tabla 2-41]

269		NT	$436[M+Na]^+$ $412[M-H]^-$	RMN H^1 (600 MHz, CD_3OD) δ ppm 1,68 (6 H, s), 2,82 (3 H, br. s.), 3,11 (3 H, br. s.), 6,81 (1 H, d, $J=7,8$ Hz), 7,05 (1H, s), 7,10 (1 H, d, $J=7,8$ Hz), 7,54 - 7,61 (2 H, m), 7,64 (2 H, d, $J=8,3$ Hz)	A
-----	--	----	-------------------------------	--	---

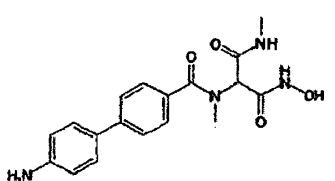
270		NT	404[M+Na] ⁺ 80[M-H] ⁻	RMN H ¹ (600 MHz, DMSO- <i>d</i> ₆) δ ppm 2,67 (3 H, br. s.), 2,99 (3 H, s), 5,39 (1 H, br. s.), 7,01 (1 H, d, J=1,4 Hz), 7,58 (2 H, d, J=7,3 Hz), 7,64 (1 H, d, J=8,3 Hz), 7,76 (1 H, d, J=8,3 Hz), 7,84 (2 H, d, J=7,3 Hz), 7,97 (1 H, s), 8,05 (1 H, d, J=1,4 Hz), 9,05 (1 H, br. s.), 10,87 (1 H, br. s.)	NT
272		NT	422[M+Na] ⁺ 398[M-H] ⁻	RMN H ¹ (600 MHz, DMSO- <i>d</i> ₆) δ ppm 2,66 (3 H, br. s.), 2,98 (3 H, s), 5,37 (1 H, br. s.), 7,27 (2 H, d, J=8,7 Hz), 7,39 (1 H, br. s.), 7,49 - 7,55 (2 H, m), 7,60 (2 H, d, J=8,7 Hz), 7,66 - 7,73 (2 H, m)	A
* 273		NT	404[M+Na] ⁺ 380[M-H] ⁻	RMN H ¹ (600 MHz, CD ₃ OD) δ ppm 1,52 - 1,69 (4 H, m), 1,87 - 2,03 (4 H, m), 2,53 - 2,60 (1 H, m), 2,76 - 2,83 (4 H, m), 3,19 (3 H, s), 5,41 (1 H, s), 7,20 - 7,23 (2 H, m), 7,24 - 7,27 (2 H, m)	C
* 274		NT	443[M+H] ⁺ 441[M-H] ⁻	RMN H ¹ (600 MHz, CD ₃ OD) δ ppm 1,92 - 2,08 (2H, m), 2,32 (6H, s), 2,54 - 2,68 (2H, m), 2,82 (3H, br. s.), 3,12 (3H, br. s.), 4,08 (2H, t, J=6,2 Hz), 7,02 (2H, d, J=8,7 Hz), 7,41 - 7,77 (6H, m)	B
275		NT	434[M+Na] ⁺ 410[M-H] ⁻	RMN H ¹ (600 MHz, DMSO- <i>d</i> ₆) δ ppm 2,66 (3 H, br. s.), 2,94 (6 H, s), 2,98 (3 H, s), 5,38 (1 H, br. s.), 7,53 - 7,60 (2 H, m), 7,63 (2 H, d, J=8,3 Hz), 7,67 - 7,73 (2 H, m), 7,77 (2 H, d, J=8,3 Hz), 8,15 (1 H, br. s.), 9,04 (1 H, br. s.)	
276		NT	485[M+H] ⁺ 483[M-H] ⁻	RMN H ¹ (600 MHz, CD ₃ OD) δ ppm 1,82 - 1,92 (2H, m), 2,68 - 2,76 (2H, m), 2,83 (3H, br. s.), 3,01 - 3,07 (2H, m), 3,12 (3H, br. s.), 3,26 (3H, s), 3,57 - 3,73 (2H, m), 3,96 - 4,14 (3H, m), 7,01 (2H, d, J=8,7 Hz), 7,39 - 7,75 (6H, m)	A

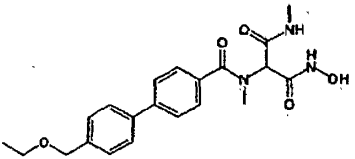
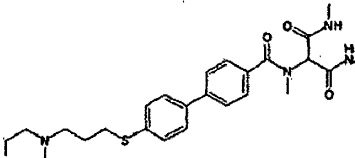
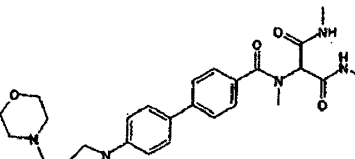
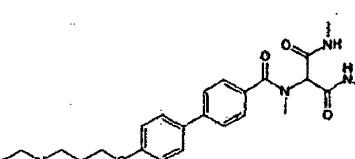
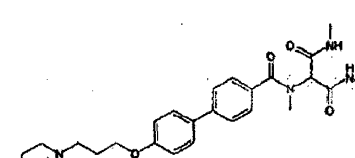
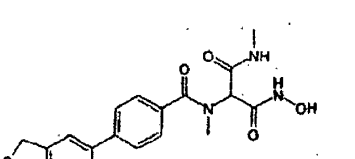
[Tabla 2-42]

277		NT	499[M+H] ⁺ 497[M-H] ⁻	RMN H ¹ (600 MHz, CD ₃ OD) δ ppm 1,94 (4H, d, J=6,0 Hz), 2,71 - 2,91 (9H, m), 3,12 (3H, br. s.), 3,71 - 3,86 (4H, m), 4,04 - 4,15 (2H, m), 7,02 (2H, d, J=8,3 Hz), 7,41 - 7,78 (6H, m)	A
-----	---	----	--	--	---

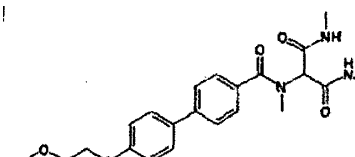
278		NT	393[M+Na] ⁺ 369[M-H] ⁻	RMN H ¹ (600 MHz, CD ₃ OD) δ ppm 2,77 - 2,86 (6 H, m), 3,11 (3 H, s), 6,65 (1 H, dd, J=7,8, 2,1 Hz), 6,84 - 6,89 (1 H, m), 6,91 (1 H, d, J=7,8 Hz), 7,21 (1 H, t, J=7,8 Hz), 7,41 - 7,63 (2 H, m), 7,69 (2 H, d, J=7,8 Hz)	B
279		NT	394[M+Na] ⁺ 370[M-H] ⁻	RMN H ¹ (600 MHz, CD ₃ OD) δ ppm 2,83 (3 H, br. s.), 3,12 (3 H, s), 3,86 (3 H, s), 5,52 (1 H, s), 6,95 (1 H, dd, J=8,0, 2,3 Hz), 7,15 - 7,20 (1 H, m), 7,23 (1 H, d, J=80 Hz), 7,37 (1 H, t, J=8,0 Hz), 7,44 - 7,66 (2 H, m), 7,72 (2 H, d, J=7,8 Hz)	B
280		NT	452[M+Na] ⁺ 428[M-H] ⁻	RMN H ¹ (600 MHz, CD ₃ OD) δ ppm 1,33 (6H, s), 2,83 (3H, br. s.), 3,12 (3H, br. s.), 3,83 (2H, s), 7,05 (2H, d, J=8,7 Hz), 7,60 (6H, br. s.)	A
281		NT	396[M+H] ⁺ 394[M-H] ⁻	RMN H ¹ (600 MHz, CD ₃ OD) δ ppm 2,83 (3 H, br. s.), 3,14 (3 H, br. s.), 3,94 (3 H, s), 7,61 - 7,70 (4 H, m), 7,79 (2 H, d, J=7,8 Hz), 7,94 (1 H, s), 8,17 (1 H, s)	B
282		NT	396[M+H] ⁺ 394[M-H] ⁻	RMN H ¹ (600 MHz, CD ₃ OD) δ ppm 2,84 (3 H, br. s.), 3,14 (3 H, br. s.), 3,96 (3 H, s), 7,50 - 7,95 (7 H, m), 8,17 (1 H, br. s.)	B
283		NT	504[M+H] ⁺ 526[M+Na] ⁺ 502[M-H] ⁻	RMN H ¹ (600 MHz, CD ₃ OD) δ ppm 2,54 - 2,64 (4 H, m), 2,67 - 2,88 (5 H, m), 3,12 (3 H, br. s.), 3,67 - 3,75 (4 H, m), 4,15 - 4,31 (2 H, m), 4,96 - 5,11 (1 H, m), 5,51 (1 H, s), 7,06 (2 H, d, J=8,3 Hz), 7,62 (4 H, d, J=8,3 Hz), 7,66 - 7,73 (2 H, m)	A

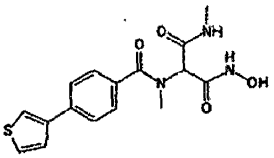
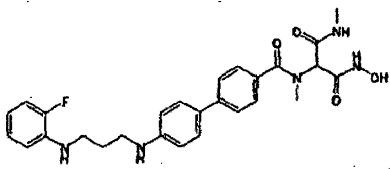
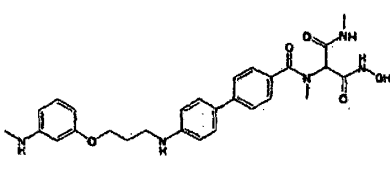
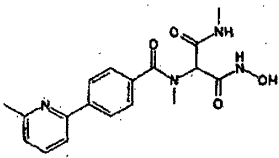
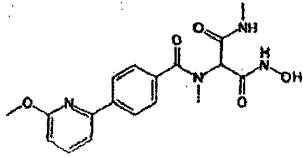
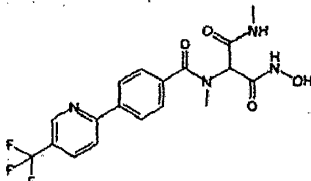
[Tabla 2-43]

284		NT	379[M+Na] ⁺ 355[M-H] ⁻	RMN H ¹ (600 MHz, CD ₃ OD) δ ppm 2,82 (3 H, br. s.), 3,12 (3 H, br. s.), 6,79 (2 H, d, J=8,3 Hz), 7,43 (2 H, d, J=7,8 Hz), 7,51 - 9,59 (2 H, m), 7,64 (2 H, d, J=7,8 Hz)	B
-----	---	----	---	--	---

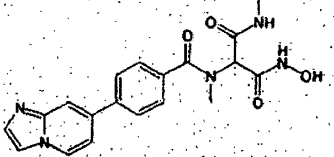
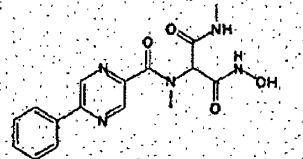
285		NT	422[M+Na] ⁺ 398[M-H] ⁻	RMN H ¹ (600 MHz, CLOROFORMO- <i>d</i>) δ ppm 1,27 (3H, t, J=7,0 Hz), 2,91 (3 H, d, J=5,0 Hz), 3,05 (3 H, s), 3,59 (2 H, s), 5,62 (1H, br. s.), 6,92 (1 H, br. s), 7,45 (2 H, d, J=8,3 Hz), 7,59 (2 H, d, J=78 Hz), 7,62-7,69 (4 H, m), 10,86 (1 H, br. s)	A
* 286		NT	501[M+H] ⁺ 499[M-H] ⁻	RMN H ¹ (600 MHz, CD ₃ OD) δ ppm 1,81 - 1,90 (2H, m), 2,39 - 2,56 (6H, m), 2,83 (3H, br. s.), 3,04 (2H, t, J=7,1 Hz), 3,11 (3H, s), 3,62 - 3,74 (4H, m), 7,44 (2H, d, J=8,3 Hz), 7,49 - 7,78 (6H, m)	A
* 287		NT	510[M+H] ⁺ 508[M-H] ⁻	RMN H ¹ (600 MHz, CD ₃ OD) δ ppm 1,73 - 1,86 (1H, m), 2,13 - 2,26 (1H, m), 2,41 - 2,58 (6H, m), 2,59 - 2,68 (1 H, m), 2,82 (3H, br. s.), 3,03 - 3,17 (4H, m), 3,30 - 3,36 (1H, m), 3,38 - 3,45 (1H, m), 3,46 - 3,53 (1H, m), 3,66 - 3,77 (4H, m), 6,65 (2H, d, J=8,7 Hz), 7,35 - 7,72 (6H, m)	A
288		NT	501[M+H] ⁺ 499[M-H] ⁻	RMN H ¹ (600 MHz, CD ₃ OD) δ ppm 1,97 - 2,03 (2 H, m), 2,58 - 2,62 (2 H, m), 2,67 - 2,70 (4 H, m), 2,76 - 2,80 (4 H, m), 2,83 (3 H, br. s.), 3,12 (3 H, br. s.), 4,08 (2 H, t, J=6,2 Hz), 7,01 (2 H, d, J=8,7 Hz), 7,58 - 7,62 (4 H, m), 7,68 (2 H, d, J=8,3 Hz)	A
289		NT	533[M+H] ⁺ 531[M-H] ⁻	RMN H ¹ (600 MHz, CD ₃ OD) δ ppm 1,95 - 2,04 (2 H, m), 2,74 (2 H, t, J=7,1 Hz), 2,83 (3 H, br. s.), 3,01 - 3,05 (4 H, m), 3,07 - 3,14 (7 H, m), 4,11 (2H, t, J=6,2 Hz), 7,02 (2 H, d, J=8,7 Hz), 7,57 - 7,63 (4 H, m), 7,68 (2 H, d, J=8,3 Hz)	A
290		NT	406[M+Na] ⁺ 382[M-H] ⁻	RMN H ¹ (600 MHz, CLOROFORMO- <i>d</i>) δ ppm 2,90 (3 H, d, J=4,6 Hz), 3,05 (3 H, br. s.), 5,17 (4 H, br. s.), 5,61 (1 H, br. s.), 7,28 - 7,68 (8 H, m), 10,86 (1 H, br. s)	A

[Tabla 2-44]

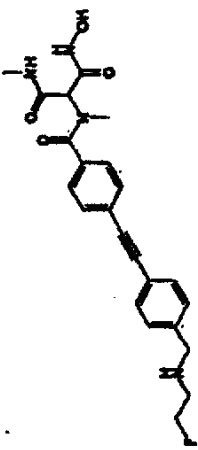
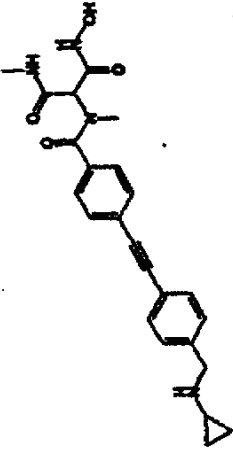
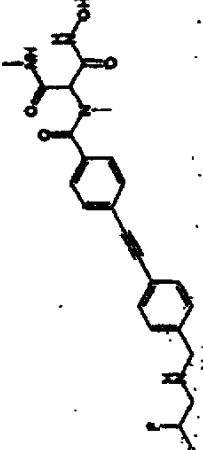
291*		NT	454(M+Na) ⁺ 430(M-H) ⁻	RMN H ¹ (200 MHz, CLOROFORMO- <i>d</i>) δ ppm 2,86 (3 H, d, J=4,4 Hz), 3,05 (s, 3 H) 3,16 (2 H, t, J=7,0 Hz), 3,39 (s, 3 H) 3,62 (2 H, t, J=7,0 Hz), 5,61 (1 H, br. s.), 7,34 - 7,69 (10H, m)	A
------	---	----	---	---	---

292		NT	346[M-H]-	RMN H^1 (400 MHz, DMSO- d_6) δ ppm 2,66 (3H, d, J=3,9 Hz), 2,98 (3H, s), 5,36 (1 H, s), 7,29 - 7,42 (1H,br), 7,47 - 7,56 (1H, m), 7,60 - 7,65 (1H, m), 7,65 - 7,70 (1H, m), 7,81 (2H, d, J=7,6 Hz), 7,96-8,01 (1H, m), 8,10 - 8,18(1H, m), 9,06 (1H, s). 10,74 -10,95 (1H, br)	B
293*		NT	508[M+H]+ 530[M+Na]+ 506[M-H]-	RMN H^1 (400 MHz, CD ₃ OD) δ ppm 1,85 - 2,05 (2H, m), 2,81 (3H, s), 3,11 (3H, s), 3,15 - 3,40 (4H, m), 5,45 - 5,55 (1H, br), 6,50 - 6,65 (1H, m), 6,65 - 6,80 (3H, m), 6,85 - 7,00 (2H, m), 7,35 - 7,70 (6H, m)	NT
294		NT	520[M+H]+ 542[M+Na]+ 518[M-H]-	RMN H^1 (400 MHz, CD ₃ OD) δ ppm 1,90 - 2,05 (2H, m), 2,63 (3H, s), 2,72 (3H, s), 3,02 (3H, s), 3,15 - 3,35 (2H, m), 3,96 (2H, t, J=6,1 Hz), 5,40 (1H, s), 6,05 - 6,20 (3H, m), 6,63 (2H, d, J=8,8 Hz), 6,90 (1H, dd, J=8,0, 8,0 Hz), 7,20 - 7,65 (6H, m)	NT
295		NT	357[M+H]+ 355[M-H]-	RMN H^1 (400 MHz, CD ₃ OD) δ ppm 2,69(3 H, s), 2,82 (3 H, s), 3,11 (3 H, s), 7,25 (1 H, d, J=7,6 Hz), 7,40 - 7,95 (4 H, m), 8,04 (2 H,d, J=7,6 Hz)	C
296		NT	373[M+H]+ 371[M-H]-	RMN H^1 (400 MHz, CD ₃ OD) δ ppm 2,82 (3 H, s), 3,11 (3 H, s), 4,00 (3 H, s), 5,45 - 5,60 (1 H, br.), 6,75 (1 H, d, J=8,0 Hz), 7,40 - 7,80 (4 H, m), 8,17 (2 H, d, J=7,2 Hz)	C
297		NT	409[M-H]-	RMN H^1 (400 MHz, CD ₃ OD) δ ppm 2,83 (3 H, s), 3,10 (3 H, s), 5,53 (1 H, s), 7,50 - 7,80 (2 H, m), 8,10 - 8,40 (4 H, m), 8,96 (1 H, s)	C

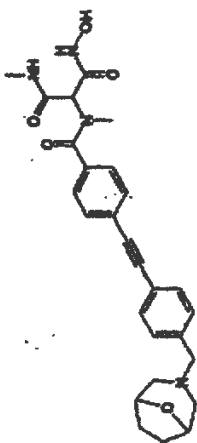
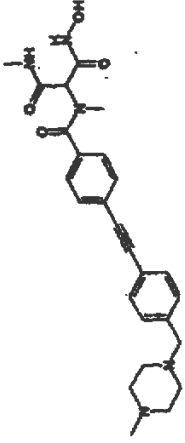
[Tabla 2-45]

298		NT	382[M+H]+ 404[M+Na]+ 380[M-H]-	RMN H^1 (600 MHz, CD ₃ OD) δ ppm 2,83 (3 H, br s), 3,12 (3 H, s), 7,30(1 H, d, J=6,4 Hz), 7,87 (9 H, m), 8,53 (1 H, d, J=6,8 Hz)	NT
299*		NT	366[M+Na]+ 342[M-H]-	RMN H^1 (600 MHz, CD ₃ OD) δ ppm [2,80], 2,83 (3 H, s), [3,15], 3,26 (3 H, s), 7,50 - 7,59 (3 H, m), 8,11 - 8,20 (2 H, m), 8,98, (9,08) (1 H, s), [9,09]; 9,17(1 H,s)	C

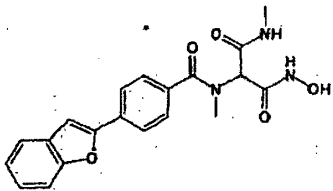
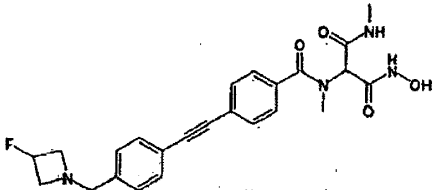
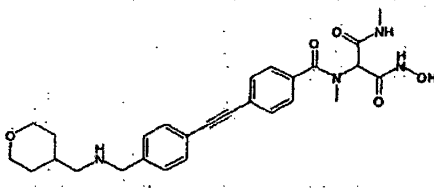
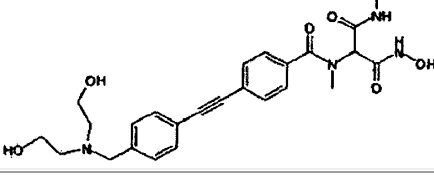
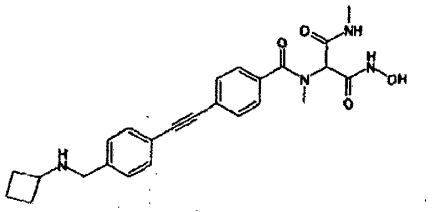
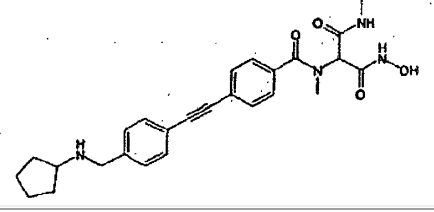
[Tabla 3-1]

Fórmulas estructurales de los compuestos representativos, así como sus datos espectrales, actividad inhibidora contra la enzima LpxC de <i>Pseudomonas aeruginosa</i>					
Núm. de Compuesto	Fórmulas estructurales	Clase de Sal	MS(ESI)	RMN ^1H	Actividad inhibidora de la enzima
300*		Libre	441[M+H] ⁺ + 463 [M+Na] ⁺ 439[M-H] ⁻	^1H NMR (600 MHz, CD_3OD) δ ppm 2.82 (3 H, br. s.), 2.89 (2 H, dt, $J=27.5, 5.0$ Hz), 3.08 (3 H, s), 3.84 (2 H, s), 4.54 (2 H, dt, $J=47.7, 5.0$ Hz), 7.37 - 7.64 (8 H, m)	A
301		Libre	435[M+H] ⁺ 457[M+Na] ⁺ + 433[M-H] ⁻	^1H NMR (600 MHz, CD_3OD) δ ppm 0.38 - 0.41 (2 H, m), 0.46 - 0.49 (2 H, m), 2.14 (1 H, t, $J=6.9, 3.6$ Hz), 2.82 (3 H, br. s.), 3.08 (3 H, s), 3.83 (2 H, s), 7.38 - 7.39 (2 H, m), 7.42 - 7.64 (6 H, m)	A
302*		Libre	459[M+H] ⁺ 481[M+Na] ⁺ + 457[M-H] ⁻	^1H NMR (600 MHz, CD_3OD) δ ppm 2.82 (3 H, br. s.), 2.91 (2 H, td, $J=15, 5, 4.4$ Hz), 3.08 (3 H, s), 3.85 (2 H, s), 5.91 (1 H, tt, $J=56.2, 4.4$ Hz), 7.35 - 7.64 (8 H, m)	NT

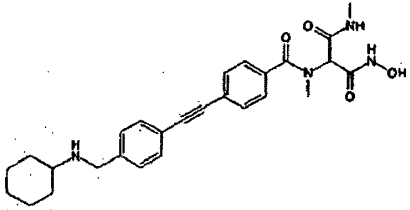
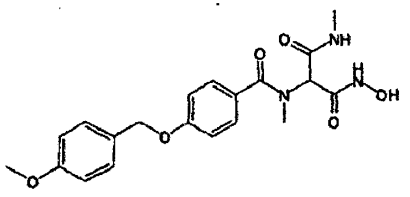
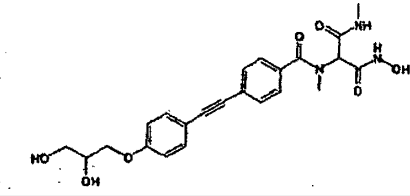
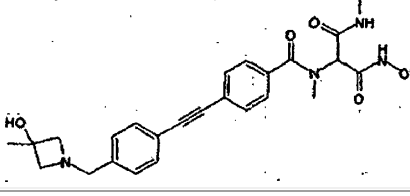
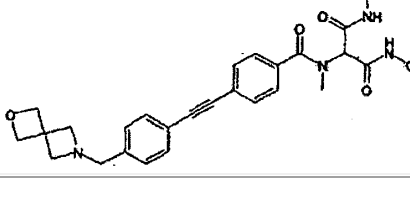
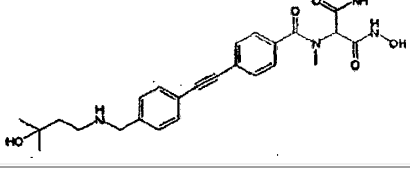
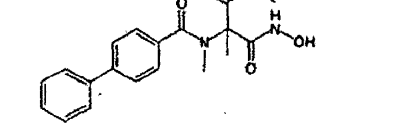
(continuación)

Fórmulas estructurales de los compuestos, así como sus datos espectrales y actividad inhibidora de la enzima LpxC de <i>Pseudomonas aeruginosa</i>					
Núm. de Compuesto	Fórmulas estructurales	Clase de Sal	MS(ESI)	RMN ^1H	Actividad inhibidora de la enzima
303		Libre	491[M+H] ⁺ 513[M+Na] + 489[M-H] ⁻	$^1\text{H NMR}$ (600MHz, CHCl_3) δ ppm 1.84 - 1.88 (2 H, m), 1.97 - 2.00 (2 H, m), 2.33 - 2.38 (2 H, m), 2.51 - 2.55 (2 H, m), 2.88 (3 H, d, J=4.6 Hz), 3.01 (3 H, br. s.), 3.47 (2 H, s), 4.24 - 4.32 (2 H, m), 5.58 (1 H, br. s.), 7.29 - 7.35 (3 H, m), 7.46 - 7.50 (2 H, m), 7.54 - 7.59 (4 H, m)	NT
304		Libre	478[M+H] ⁺ 476[M-H] ⁻	$^1\text{H NMR}$ (600 MHz, $\text{DMSO}-d_6$) δ ppm 2.18 (3 H, s), 2.25 - 2.60 (8 H, m), 2.66 (3 H, s), 2.93 (3 H, s), 3.49 (2 H, s), 7.32 - 7.67 (8 H, m), 8.13 (1 H, br. s.), 9.05 (1 H, br. s.), 10.86 (1 H, br. s.)	A

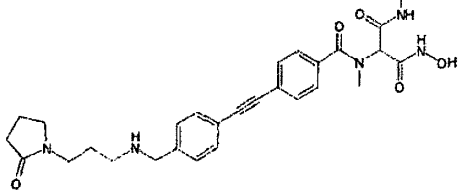
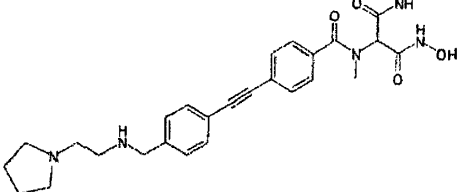
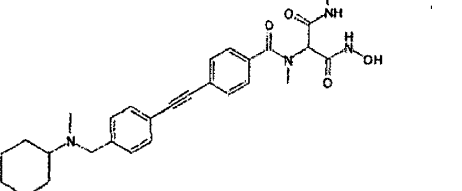
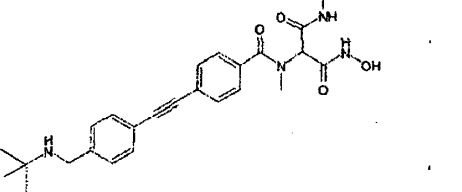
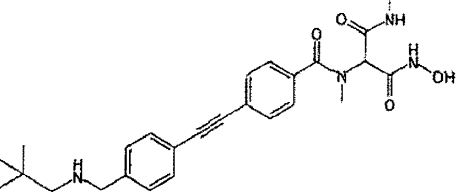
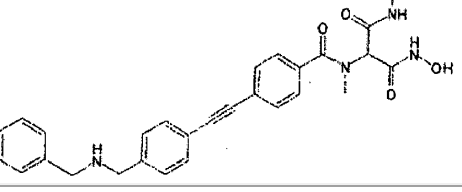
[Tabla 3-3]

312		Libre	404[M+Na] ⁺ 380[M-H] ⁻	RMN ¹ H (600 MHz, DMSO- <i>d</i> ₆) δ ppm 2,67 (3 H, s), 2,99 (3 H, s), 5,38 (1 H, br. s.), 7,27 - 7,31 (1 H, m), 7,35 - 7,37 (1 H, m), 7,55 (1 H, s), 7,58 - 7,64 (1 H, m), 7,66 (1 H, d, J=7,3 Hz), 7,70 (1 H, d, J=7,3 Hz), 8,01 (2 H, m), 8,15 (1 H, m), 9,06 (1 H, s), 10,88 (1 H, br.s.)	A
313		Libre	453[M+H] ⁺ 475[M+Na] ⁺ 451[M-H] ⁻	RMN ¹ H (600 MHz, CD ₃ OD) δ ppm 2,82 (3 H, br. s.), 3,08 (3 H, s), 3,26 - 3,68 (4 H, m), 3,72 (2 H, s), 5,07 - 5,21 (1 H, m), 7,29 - 7,67 (8 H, m)	NT
314		Libre	493[M+H] ⁺ 491[M-H] ⁻	RMN ¹ H (600 MHz, CLOROFORMO- <i>d</i>) δ ppm 1,22 - 1,81 (5 H, m), 2,53 (2 H, d, J=6,4 Hz), 2,90 (3 H, d, J=5,0 Hz), 3,00 (3 H, s), 3,36 - 3,42 (2 H, m), 3,82 (2 H, s), 3,94 - 3,99 (2 H, m), 7,31 - 7,62 (8 H, m)	NT
315*		Libre	483[M+H] ⁺ 505[M+Na] ⁺ 481[M-H] ⁻	RMN ¹ H (600 MHz, CD ₃ OD) δ ppm 2,67 - 2,73 (4 H, m), 2,82 (3 H, br. s.), 3,08 (3 H, s), 3,62 (4 H, s), 3,75 (2 H, s), 7,39 - 7,67 (8 H, m)	A
316		Libre	449[M+H] ⁺ 471[M+Na] ⁺ 447[M-H] ⁻	RMN ¹ H (600 MHz, CD ₃ OD) δ ppm 1,63 - 1,77 (2 H, m), 1,78 - 1,87 (2 H, m), 2,14 - 2,22 (2 H, m), [2,79] 2,80 (3 H, br. s.), 3,08 (3 H, s), 3,27 - 3,33 (1 H, m), 3,70 (2 H, s), 7,35 - 7,66 (8 H, m)	B
317		Libre	463[M+H] ⁺ 485[M+Na] ⁺ 461[M-H] ⁻	RMN ¹ H (600 MHz, CD ₃ OD) δ ppm 1,39 - 1,48 (2 H, m), 1,53 - 1,62 (2 H, m), 1,69 - 1,78 (2 H, m), 1,89 - 1,97 (2 H, m), [2,79] 2,82 (3H, br. s.), 3,08 (3 H, s), 3,11 - 3,14 (1 H, m), 3,81 (2 H, s), 7,37 - 7,64 (8 H, m)	NT

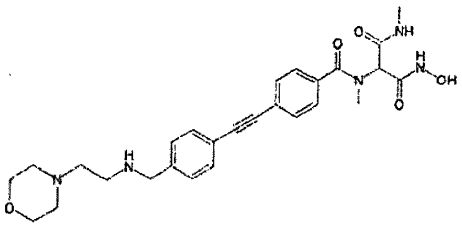
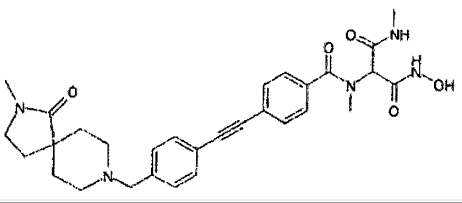
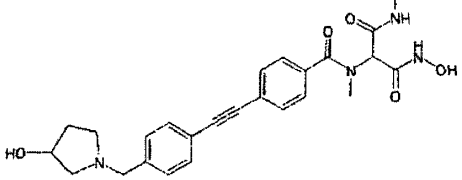
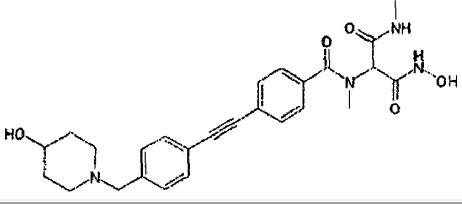
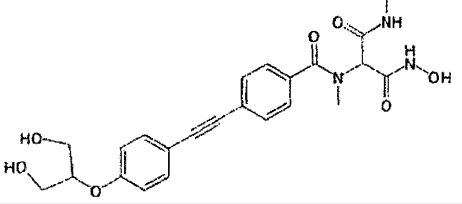
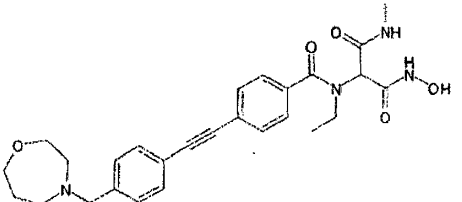
[Tabla 3-4]

318		Libre	477[M+H] ⁺ 499[M+Na] ⁺ 475[M-H] ⁻	RMN ¹ H (600 MHz, CD ₃ OD) δ ppm 1,13 - 1,35 (5 H, m), 1,65 - 1,67 (1 H, m), 1,75 - 1,82 (2 H, m) 1,98 - 2,00 (2 H, m), 2,52 - 2,56 (1 H, m), (2,79) 2,82 (3 H, s), 3,08 (3 H, s), 3,85 (2 H, s), 7,37 - 7,64 (8 H, m)	B
319		Libre	424[M+H] ⁺ 400[M-H] ⁻	RMN ¹ H (600 MHz, CD ₃ OD) δ ppm 2,80 (3 H, s), 3,09 (3 H, br. s.), 3,79 (3 H, s), 5,06 (2 H, s), 6,92 - 6,93 (2 H, m), 7,03 - 7,08 (2 H, m), 7,35 - 7,37 (2 H, m), 7,46 - 7,53 (2 H, m)	B
320		Libre	478[M+Na] ⁺ 454[M-H] ⁻	RMN ¹ H (600 MHz, CD ₃ OD) δ ppm 2,82 (3 H, br. s.), 3,08 (3 H, s), 3,61 - 3,73 (2 H, m), 3,93 - 4,05 (2 H, m), 4,06 - 4,14 (1 H, m), 6,98 (2 H, d, J=9,2 Hz), 7,40 - 7,65 (6 H, m)	A
321		Libre	465[M+H] ⁺ 467[M+Na] ⁺	RMN ¹ H (600 MHz, CD ₃ OD) δ ppm 1,46 (3 H, s), 2,82 (3 H, br. s.), 3,08 (3 H, s), 3,15 (2 H, d, J=8,5 Hz), 3,35 (2 H, d, J=8,5 Hz), 3,72 (2 H, s), 7,31 - 7,65 (8 H, m)	A
322		Libre	477[M+H] ⁺ 475[M-H] ⁻	RMN ¹ H (600 MHz, CD ₃ OD) δ ppm 2,82 (3 H, br. s.), 3,08 (3 H, s), 3,45 (4 H, s), 3,61 (2 H, s), 4,73 (4 H, s), 7,31 (2 H, d, J=8,3 Hz), 7,46 - 7,64 (6 H, m)	A
323*		CF ₃ CO OH	481[M+H] ⁺	RMN ¹ H (600 MHz, CD ₃ OD) δ ppm 1,25 (6 H, s), 1,84 (2 H, t, J=7,5 Hz), 2,82 (3 H, br. s.), 3,07 (3 H, s), 3,21 (2 H, t, J=7,5 Hz), 4,25 (2 H, s), 7,50 - 7,67 (8 H, m)	B
324		Libre	378[M+Na] ⁺ 394[M+K] ⁺ 354[M-H] ⁻	RMN ¹ H (600 MHz, CD ₃ OD) δ ppm 1,76 (3 H, s), 2,78 (3 H, s), 3,20 (3 H, s), 7,33 - 7,38 (1 H, m), 7,42 - 7,47 (2 H, m), 7,59 - 7,66 (4 H, m), 7,71 (2 H, d, J=8,7 Hz)	A

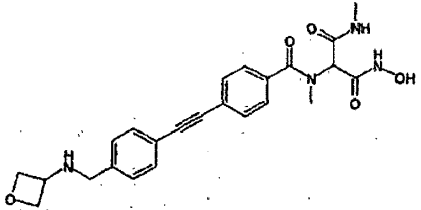
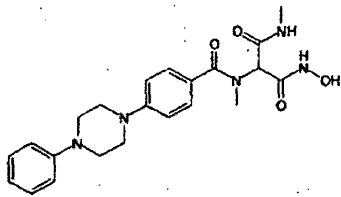
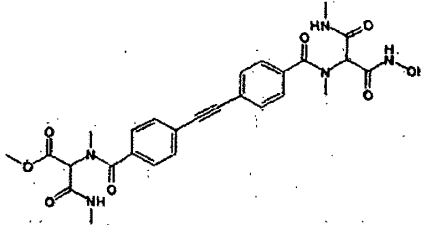
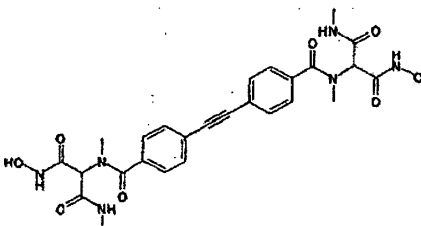
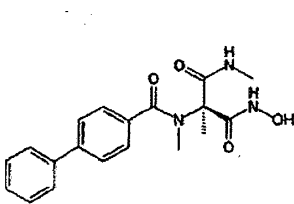
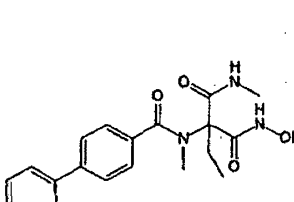
[Tabla 3-5]

325		Libre	520[M+H] ⁺ 518[M-H] ⁻	RMN H ¹ (600 MHz, CD ₃ OD) δ ppm 1,74 1,80 (2 H, m), 1,98 - 2,06 (2 H, m), 2,34 - 2,39 (2 H, m), 2,56 - 2,61 (2 H, m), 2,82 (3 H, br. s.), 3,08 (3 H, s), 3,32 - 3,38 (2 H, m), 3,41 - 3,46 (2 H, m), 3,79 (2 H, s), 7,39 (2 H, d, J=7,8 Hz), 7,49 - 7,64 (6 H, m)	NT
326		CF ₃ CO OH	492[M+H] ⁺ 490[M-H] ⁻	RMN H ¹ (600 MHz, CD ₃ OD) δ ppm 2,05 - br. s.), 3,07 (3 H, s), 3,34 - 3,61 (8 H, m), 4,30 (2 H, s), 7,51 - 7,66 (8 H, m)	NT
327		CF ₃ CO OH	491[M+H] ⁺ 513[M+Na] ⁺ 489[M-H] ⁻	RMN H ¹ (600 MHz, CD ₃ OD) δ ppm 1,21 - 2,19 (10 H, m), 2,70 - br. s.) 3,07 (3 H, s), 4,20 (1 H, d, J:13,1 Hz), 4,53 (1 H, d, J=13,1 Hz), 7,52 - 7,70 (8 H, m)	B
328		Libre	473[M+Na] ⁺ 451[M+H] ⁺ 449[M-H] ⁻	RMN H ¹ (600 MHz, CD ₃ OD) δ ppm 1,24 (9H, s), [2,79] 2,82 (3 H, s), 3,06 (3H, s), 3,80 (2 H, s), 7,38 - 7,63 (8H, m)	B
329		Libre	465[M+H] ⁺ 487[M+Na] ⁺ 463[M-H] ⁻	RMN H ¹ (600 MHz, CD ₃ OD) δ ppm 0,91 (9 H, s), 2,33 (2 H, s), 2,82 (3H, br. s.), 3,08 (3 H, s), 3,81 (2H, s), 7,37 7,40(2 H, m), 7,42 - 7,64 (6 H, m)	A
330		Libre	485[M+H] ⁺ 507[M+Na] ⁺ 483[M-H] ⁻	RMN H ¹ (600 MHz, CD ₃ OD) δ ppm 2,82 (3 H, br s.) 3,08 (3 H, s) 3,75 (2 H, s) 3,77 (2 H, s) 7,23 - 7,64 (8 H, m)	A

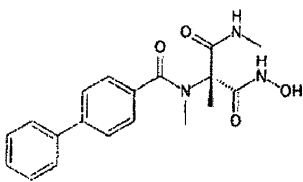
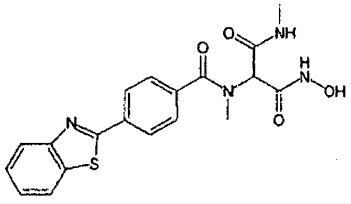
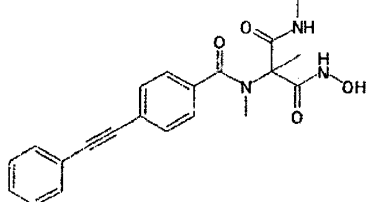
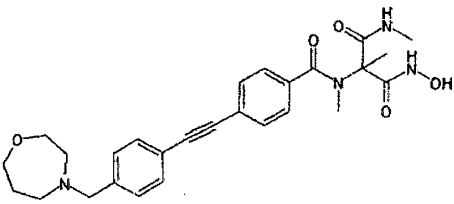
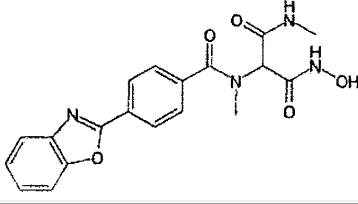
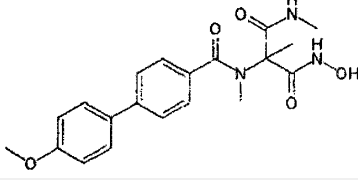
[Tabla 3-6]

331		Libre	508[M+H] ⁺ 506[M-H] ⁻	RMN ¹ H (600 MHz, CD ₃ OD) δ ppm 2,40 - 2,46 (4 H, m), 2,52 (2 H, t, J=6,4 Hz), 2,74 (2 H, t, J=6,4 Hz), 2,82 (3H, br. s.), 3,08 (3 H, s), 3,64 - 3,71 (4 H, m), 3,83 (2 H, s), 7,39 (2 H, d, J=8,3 Hz), 7,48 - 7,67 (6 H, m)	NT
332		Libre	546[M+H] ⁺ 544[M-H] ⁻	RMN ¹ H (600 MHz, CD ₃ OD) δ ppm 1,88 - 1,96 (2 H, m), 1,96 - 2,02 (2 H, m), 2,16 - 2,26 (2 H, m), 2,76 - 2,89 (8 H, m), 3,08 (3 H, s), 3,33 - 3,39 (4 H, m), 3,58 (2 H, s), 7,39 (2 H, d, J=7,8 Hz), 7,47 - 7,65 (6 H, m)	NT
333		Libre	465[M+H] ⁺ 463[M-H] ⁻	RMN ¹ H (600 MHz, CD ₃ OD) δ ppm 1,69 - 1,77 (1 H, m), 2,11 - 2,19 (1 H, m), 2,49 - 2,60 (2 H, m), 2,73 - 2,85 (5 H, m), 3,08 (3 H, s), 3,64 - 3,74 (2 H, m), 4,32 - 4,39 (1 H, m), 7,39 (2 H, d, J=8,3 Hz), 7,47 - 7,65 (6 H, m)	NT
334		Libre	479[M+Na] ⁺ 477[M-H] ⁻	RMN ¹ H (600 MHz, CD ₃ OD) δ ppm 1,62 - 2,20 (4 H, m), 2,82 (3 H, br. s.), 3,08 (3 H, s), 3,25 - 4,12 (4 H, m), 4,31 - 4,39 (3 H, m), 7,50 - 7,70 (8 H, m)	A
335		Libre	478[M+Na] ⁺ 4M[M-H] ⁻	RMN ¹ H (600 MHz, CD ₃ OD) δ ppm 2,82 (3 H, br. s.), 3,08 (3 H, s), 3,71 - 3,82 (4 H, m), 4,39 - 4,45 (1 H, m), 7,04 (2 H, d, J=8,7 Hz), 7,46 (2 H, d, J=8,7 Hz), 7,50 - 7,61 (4 H, m)	NT
336		Libre	493[M+H] ⁺ 515[M+Na] ⁺ 491[M-H] ⁻	RMN ¹ H (600 MHz, CD ₃ OD) δ ppm 1,14 - 1,20 (3 H, m), 1,88 - 1,96 (2 H, m), 2,67 - 2,76 (4 H, m), 2,81 (3 H, br. s.), 3,46 - 3,57 (2 H, m), 3,68 - 3,76 (4 H, m), 3,79 - 3,85 (2 H, m), 7,40 (2 H, d, J=8,3 Hz), 7,50 (2 H, d, J=8,3 Hz), 7,53 - 7,65 (4 H, m)	A

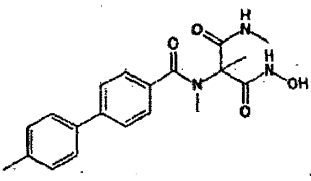
[Tabla 3-7]

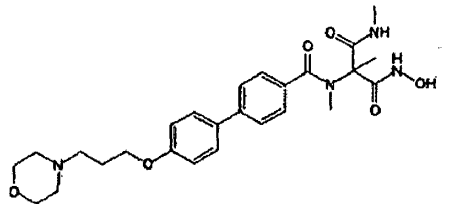
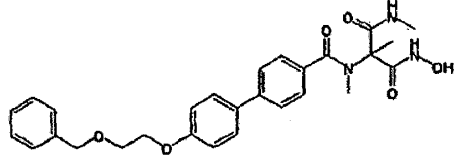
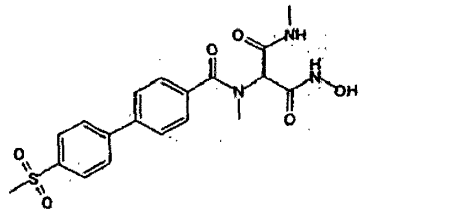
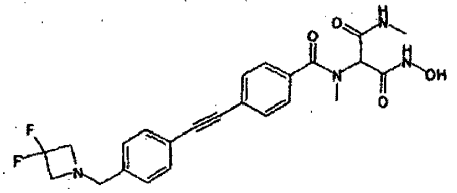
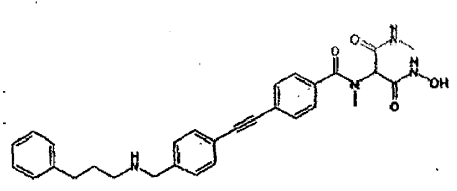
337		Libre	473[M+Na]+ 449[M-H]-	¹ HNMR (600 MHz, CD ₃ OD) δ ppm 2,82 (3 H, br. s.), 3,08 (3 H, s), 3,73 (2 H, s), 3,96 - 4,04 (1 H, m), 4,40 - 4,46 (2 H, m), 4,68 - 4,73 (2 H, m), 7,37 (2 H, d, J=8,3 Hz), 7,50 (2 H, d, J=7,8 Hz), 7,54 - 7,65 (4 H, m)	A
338		Libre	426[M+H]+ 448[M+Na]+ 424[M-H]-	RMN H ¹ (600 MHz, CD ₃ OD) δ ppm 2,81 (3 H, s), 3,12 (3 H, br. s.), 3,25 - 3,47 (8 H, m), 6,83 - 6,89 (1 H, m), 6,98 - 7,08 (4 H, m), 7,22 - 7,29 (2 H, m), 7,36 - 7,57 (2 H, m)	B
339*		Libre	574[M+Na]+ 550[M-H]-	RMN H ¹ (600 MHz, CD ₃ OD) δ ppm 2,71 - 2,88 (6 H, m), 3,07 (6 H, br. s.), 3,81 (3 H, s), 7,35 - 7,72 (8 H, m)	B
340*		Libre	551[M-H]-	RMN H ¹ (600 MHz, CD ₃ OD) δ ppm 2,80 (6 H, br. s.), 3,05 (6 H, br. s.), 7,36 - 7,53 (2 H, m), 7,53 - 7,69 (6 H, m)	B
341		Libre	378[M+Na]+ 354[M-H]-	RMN H ¹ (600 MHz, CLOROFORMO- <i>d</i>) δ ppm 1,84 (3 H, s), 2,86 (3 H, d, J=5,0 Hz), 3,27 (3 H, s), 6,72 - 6,77 (1 H, m), 7,36 - 7,42 (1 H, m), 7,44 - 7,50 (2 H, m), 7,58 - 7,63 (4 H, m), 7,63 - 7,68 (2 H, m), 10,56 - 10,67 (1 H, m)	A
342*		Libre	392[M+Na]+ 368[M-H]-	RMN H ¹ (600 MHz, CLOROFORMO- <i>d</i>) δ ppm 1,07 (3 H, t, J=7,6 Hz), 2,11 - 2,32 (2 H, m), 2,85 (3 H, d, J=5,0 Hz), 3,31 (3 H, s), 6,78 (1 H, br. s.), 7,36 - 7,49 (4 H, m), 7,60 (4 H, d, J=7,8 Hz), 7,63 - 7,67 (2 H, m), 10,87 (1 H, br. s.)	C

[Tabla 3-8]

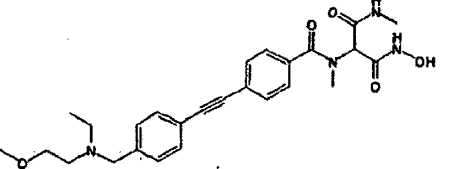
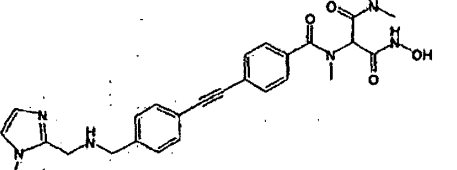
343		Libre	378[M+Na] ⁺ 354[M-H] ⁻	RMN ¹ H (600 MHz, CLOROFORMO- <i>d</i>) δ ppm 1,84 (3 H, s), 2,86 (3 H, d, J=5,0 Hz), 3,28 (3 H, s), 6,66 - 6,75 (1 H, m), 7,37 - 7,42 (1 H, m), 7,47 (2 H, t, J=7,6 Hz), 7,58 - 7,63 (4 H, m), 7,64 - 7,68 (2 H, m), 10,65 (1 H, br. s)	C
344		Libre	399[M+H] ⁺ 421[M+Na] ⁺ 397[M-H] ⁻	RMN ¹ H (600 MHz, CD ₃ OD) δ ppm [2,80] 2,84 (3 H, br. s.), 3,08 (3 H, s), 7,45 - 7,49 (1 H, m), 7,54 - 7,58 (1 H, m), 7,72 - 7,73 (2 H, m), 8,02 - 8,07 (2 H, m), 8,21 - 8,22 (2 H, m)	B
345		Libre	402[M+Na] ⁺ 378[M-H] ⁻	RMN ¹ H (600 MHz, CD ₃ OD) δ ppm 1,77 (3 H, s), 2,79 (3 H, s), 3,17 (3 H, s), 7,35 - 7,42 (3 H, m), 7,50 - 7,65 (6 H, m)	A
346		Libre	493[M+H] ⁺ 491[M-H] ⁻	RMN ¹ H (400 MHz, CD ₃ OD) δ ppm 1,77 (3 H, s), 1,87 - 1,95 (2 H, m), 2,67 - 2,75 (4 H, m), 2,79 (3 H, s), 3,17 (3 H, s), 3,67 - 3,75 (2 H, m), 3,70 (2 H, s), 3,78 - 3,83 (2 H, m), 7,40 (2 H, d, J=8,0 Hz), 7,47 - 7,52 (2 H, m), 7,53 - 7,63 (4 H, m)	A
347		Libre	405[M+Na] ⁺ 381[M-H] ⁻	RMN ¹ H (600 MHz, CD ₃ OD) δ ppm 2,84 (3 H, s), 3,12 (3 H, s), 7,41 - 7,48 (2 H, m), 7,68 - 7,80 (4 H, m), 8,35 - 8,36 (2 H, m)	C
348		Libre	408[M+Na] ⁺ 384[M-H] ⁻	RMN ¹ H (600 MHz, CD ₃ OD) δ ppm 1,78 (3 H, s), 2,80 (3 H, s), 3,21 (3 H, s), 3,84 (3 H, s), 6,97 - 7,05 (2 H, m), 7,55 - 7,71 (6 H, m)	A

[Tabla 3-9]

349		Libre	392[M+Na] ⁺ 368[M-H] ⁻	RMN ¹ H (600 MHz, CD ₃ OD) δ ppm 1,78 (3 H, s), 2,38 (3 H, s), 2,80 (3 H, s), 3,21 (3 H, s), 7,24 - 7,31 (2 H, m), 1,51 - 7,73 (6 H, m)	A
-----	---	-------	---	---	---

350		Libre	499[M+H] ⁺ 521[M+Na] ⁺ 497[M-H] ⁻	RMN H ¹ (600 MHz, CD ₃ OD) δ ppm 1,78 (3 H, s), 1,97 - 2,06 (2 H, m), 2,49 - 2,55 (4 H, m), 2,56 - 2,61 (2 H, m), 2,80 (3 H, s), 3,21 (3 H, s), 3,69 - 3,76 (4 H, m), 4,06 - 4,13 (2 H, m), 7,02 (2 H, d, J=8,7 Hz), 7,57 - 7,63 (4 H, m), 7,68 (2 H, d, J=8,3 Hz)	A
351*		Libre	528[M+Na] ⁺ 504[M-H] ⁻	RMN H ¹ (600 MHz, CD ₃ OD) δ ppm 1,78 (3 H, s), 2,80 (3 H, s), 3,21 (3 H, s), 3,81 - 3,90 (2 H, m), 4,11 - 4,27 (2 H, m), 4,63 (2 H, s), 7,01 - 7,73 (13 H, m)	NT
352		Libre	442[M+Na] ⁺ 418[M-H] ⁻	RMN H ¹ (600 MHz, CD ₃ OD) δ ppm 2,84 (3 H, br. s.), 3,11 (3 H, s), 3,16 (3 H, s), 7,46 - 8,08 (8 H, m)	B
353		Libre	493[M+Na] ⁺ 469[M-H] ⁻	RMN H ¹ (600 MHz, CD ₃ OD) δ ppm 2,82 (3 H, br. s.), 3,08 (3 H, s), 3,59 - 3,67 (4 H, m), 3,79 (2 H, s), 7,36 (2 H, d, J=7,8 Hz), 7,51 (2 H, d, J=7,8 Hz), 7,54 - 7,65 (4 H, m)	NT
354		Libre	513[M+H] ⁺ 511[M-H] ⁻	RMN H ¹ (600 MHz, CO ₃ OD) δ ppm 1,83 - 1,91 (2 H, m), 2,63 - 2,69 (4 H, m), 2,82 (3 H, br. s.), 3,08 (3 H, s), 3,81 (2 H, s), 7,12 - 7,20 (3 H, m), 7,22 - 7,27 (2 H, m), 7,36 (2 H, d, J=8,3 Hz), 7,51 (2 H, d, J=7,8 Hz), 7,53 - 7,64 (4 H, m)	NT

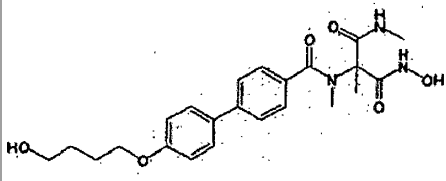
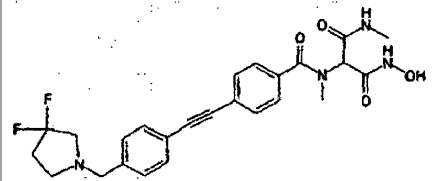
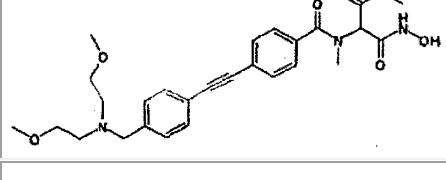
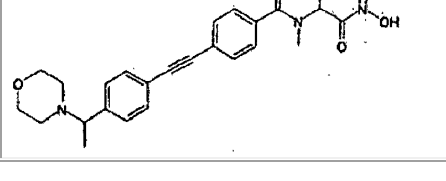
[Tabla 3-10]

355		Libre	481[M+H] ⁺ 503[M+Na] ⁺ 479[M-H] ⁻	RMN H ¹ (600 MHz, CD ₃ OD) δ ppm 1,07 (3 H, t, J=7,0 Hz), 2,59 (2 H, q, J=7,0 Hz), 2,67 (2 H, l, J=6,0 Hz), [2,77], 2,82 (3 H, br. s.), 3,06 (3 H, s), 3,30 (3 H, s), 3,50 (2 H, t, J=6,0 Hz), 3,67 (2 H, s), 7,35 - 7,63 (8 H, m)	NT
356		Libre	489[M+H] ⁺ 501[M+Na] ⁺ 487[M-H] ⁻	RMN H ¹ (600 MHz, CD ₃ OD) δ ppm 2,82 (3 H, br. s.), 3,08 (3 H, s), 3,68 (3 H, s), 3,80 (2 H, s), 3,83 (2 H, s), 6,86 - 7,00 (2 H, m), 7,37 - 7,63 (8 H, m)	NT

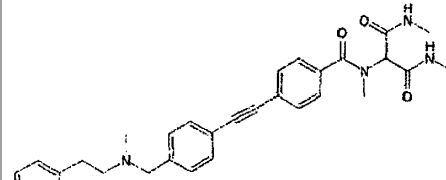
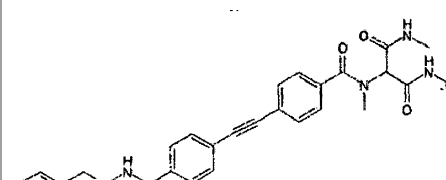
357		Libre	449[M+H] ⁺ 471[M+Na] ⁺ 447[M-H] ⁻	RMN ¹ H (600 MHz, CD ₃ OD) δ ppm 0,31 - 0,42 (4 H, m), 1,39 (3 H, d, J=6,9 Hz), 1,96 (1 H, m), 2,82 (3 H, br. s.), 3,08 (3 H, s), 3,90 (1 H, q, J=6,9 Hz), 7,39 - 7,62 (8 H, m)	NT
358		Libre	409[M+H] ⁺ 407[M-H] ⁻	RMN ¹ H (600 MHz, CD ₃ OD) δ ppm 1,62 (3 H, d, J=6,9 Hz), 2,82 (3 H, br. s.), 3,08(3H, s), 4,45 (1 H, q, J=6,9 Hz), 7,43 - 7,67 (8 H, m)	B
359		Libre	501[M+H] ⁺ 523[M+Na] ⁺ 499[M-H] ⁻	RMN ¹ H (600 MHz, CD ₃ OD) δ ppm 2,54 (3 H, s), 2,82 (3 H, br. s.), 3,08 (3 H, s), 3,84 (2 H, s), 3,91 (2 H, s), 7,39 (2 H, d, J=8,3 Hz), 7,47-7,64 (6 H, m), 8,49 (1 H, s), 8,50 (1 H, s)	NT
360		Libre	487[M+H] ⁺ 509[M+Na] ⁺ 485[M-H] ⁻	RMN ¹ H (600 MHz, CD ₃ OD) δ ppm 2,82 (3 H, br. s.), 3,08 (3 H, s), 3,89 (2 H, s), 4,02 (2 H, s), 7,36 - 7,44 (3 H, m), 7,47 - 7,65 (6 H, m), 8,77 (2 H, d, J=5,0 Hz)	NT

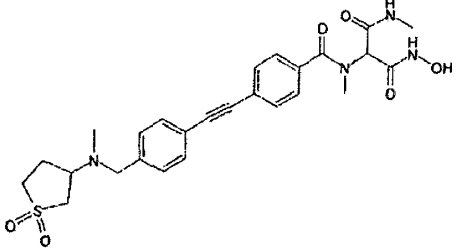
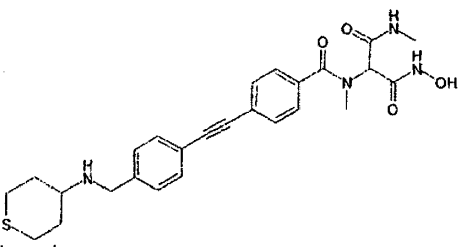
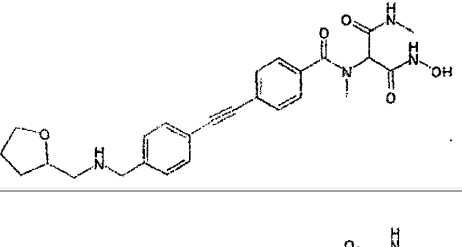
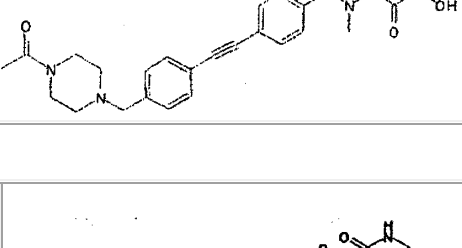
[Tabla 3-11]

361		Libre	505[M+H] ⁺ 527[M+Na] ⁺ 503[M-H] ⁻	RMN ¹ H (600 MHz, CD ₃ OD) δ ppm 1,44 - 1,78 (13 H, m), 2,44 (2 H, d, J=6,9 Hz), [2,79], 2,82 (3 H, br. s.), 3,08 (3 H, s), 3,78 (2 H, s), 7,37 - 7,63 (8 H, m)	NT
362		Libre	491[M+H] ⁺ 513[M+Na] ⁺ 469[M-H] ⁻	RMN ¹ H (600 MHz, CD ₃ OD) δ ppm 0,86 - 1,81 (11 H, m), 2,44 (2 H, d, J=6,4 Hz), 2,82 (3 H, br. s.), 3,08 (3 H, s), 3,79 (2 H, s), 7,37 - 7,62 (8 H, m)	NT
363		Libre	486[M+H] ⁺ 484[M-H] ⁻	RMN ¹ H (600 MHz, CD ₃ OD) δ ppm 2,79 (3 H, br. s.), 3,05 (3 H, s), 3,82 (2 H, s), 3,89 (2 H, s), 7,29 - 7,63 (10 H, m), 7,79 - 7,83 (1 H, m), 8,50 - 8,51 (1 H, m)	NT

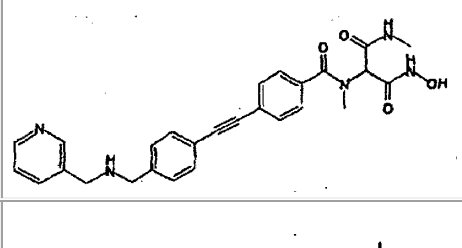
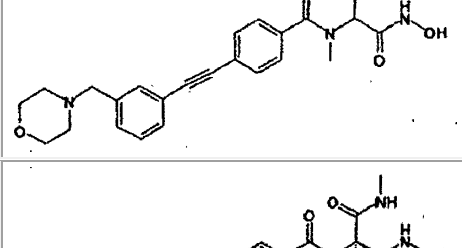
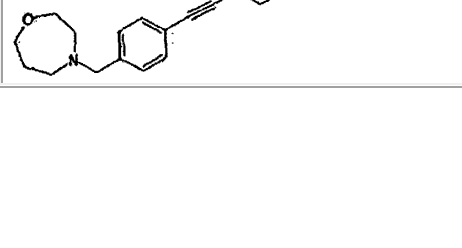
364		Libre	466[M+Na] ⁺ 442[M-H] ⁻	RMN H ¹ (600 MHz, CD ₃ OD) δ ppm 1,67 - 1,74 (2 H, m), 1,76 (3 H, s), 1,82 - 1,89 (2 H, m), 2,78 (3 H, s), 3,20 (3 H, s), 3,62 (2 H, t, J=6,6 Hz), 4,04 (2 H, t, J=6,2 Hz), 6,99 (2 H, d, J=8,7 Hz), 7,54 - 7,60 (4 H, m), 7,66 (2 H, d, J=8,7 Hz)	NT
365		Libre	485[M+H] ⁺ 507[M+Na] ⁺ 483[M-H] ⁻	RMN H ¹ (600 MHz, CD ₃ OD) δ ppm 2,22 2,33 (2 H, m), 2,71 2,92 (7 H, m), 3,08 (3 H, s), 3,67 (2 H, s), 7,38 (2 H, d, J=7,8 Hz), 7,51 (2 H, d, J=7,8 Hz), 7,54 - 7,65 (4 H, m)	NT
366		Libre	511[M+H] ⁺ 509[M- H] ⁻	RMN H ¹ (600 MHz, CD ₃ OD) δ ppm 2,70 - 2,76 (4 H, m), 2,82 (3 H, br. s.), 3,08 (3 H, s), 3,36 (6 H, br. s.), 3,47 - 3,53 (4 H, m), 3,74 (2 H, s), 7,40 (2 H, d, J=7,8 Hz), 7,48 (2 H, d, J=7,8 Hz), 7,52 - 7,65 (4 H, m)	NT
367		Libre	479[M+H] ⁺ 501[M+Na] ⁺ 477[M-H] ⁻	RMN H ¹ (600 MHz, CD ₃ OD) δ ppm 1,38 (3 H, d, J=6,4 Hz), 2,33 - 2,40 (2 H, m), 2,49 - 2,56 (2 H, m), 2,82 (3 H, br. s.), 3,08 (3 H, s), 3,38 (1 H, q, J=6,4 Hz), 3,64 - 3,70 (4 H, m), 7,36 - 7,63 (8 H, m)	A

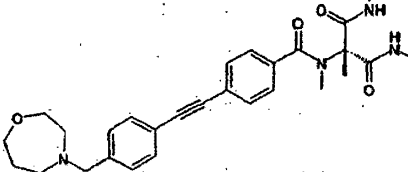
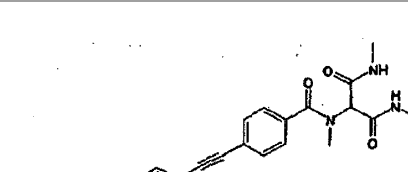
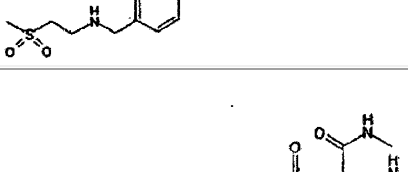
[Tabla 3-12]

368		Libre	513[M+H] ⁺ 511 1M-H] ⁻	RMN H ¹ (600 MHz, CD ₃ OD) δ ppm 2,30 (3 H, s), 2,62 - 2,67 (2 H, m), 2,77 - 2,85 (5 H, m), 3,08 (3 H, s), 3,61 (2 H, s), 7,15 - 7,64 (13 H, m)	NT
369		Libre	500[M+H] ⁺ 498[M-H] ⁻	RMN H ¹ (600 MHz, CD ₃ OD) δ ppm 2,82 (3 H, br. s.), 2,85 - 2,90 (4 H, m), 3,08 (3 H, s), 3,81 (2 H, s), 7,30 - 7,31 (2 H, m), 7,34 - 7,38 (2 H, m), 7,49 - 7,63 (6 H, m), 8,41 - 8,42 (2 H, m)	NT

370		Libre	527[M+H] ⁺ 549[M+Na] ⁺ 525[M-H] ⁻	RMN ¹ H (600 MHz, CD ₃ OD) δ ppm 02,18 - 2,26 (1 H, m), 2,23 (3 H, s), 2,42 - 2,46 (1 H, m), 2,82 (3 H, br. s.), 3,05 - 3,14 (5 H, m), 3,23 - (3,33 (2 H, m), 3,52 - 3,58 (1 H, m), 3,59 - 3,68 (2 H, m), 7,36 - 7,63 (8 H, m)	NT
371		Libre	495[M+H] ⁺ 493[M-H] ⁻	RMN ¹ H (600 MHz, CD ₃ OD) δ ppm 1,51 - 1,62 (2 H, m), 2,22 - 2,29 (2 H, m), 2,51 - 2,59 (1 H, m), 2,61 - 2,68 (4 H, m), 2,82 (3 H, br. s.), 3,08 (3 H, s), 3,86 (2 H, s), 7,40 (2 H, d, J=8,3 Hz), 7,47 - 7,64 (6 H, m)	NT
372		Libre	479[M+H] ⁺ 477[M-H] ⁻	RMN ¹ H (600 MHz, CD ₃ OD) δ ppm 1,50 - 1,60 (1 H, m), 1,86 - 1,94 (2 H, m), 1,98 - 2,06 (1 H, m), 2,60 - 2,72 (2 H, m), 2,82 (3 H, br. s.), 3,08 (3 H, s), 3,70 - 3,78 (1 H, m), 3,80 - 3,88 (3 H, m), 4,00 - 4,07 (1 H, m), 7,39 (2 H, d, J=8,3 Hz), 7,48 - 7,65 (6 H, m)	NT
373		Libre	506[M+H] ⁺ 504[M-H] ⁻	RMN ¹ H (600 MHz, CD ₃ OD) δ ppm 2,08 (3 H, s), 2 40 - 2,52 (4 H, m), 2,82 (3 H, br. s.), 3,08 (3 H, s), 3,52 - 3,62 (6 H, m), 7 36 - 7,64 (8 H, m)	NT

[Tabla 3-13]

374		Libre	486[M+H] ⁺ 484[M-H] ⁻	RMN ¹ H (600 MHz, CD ₃ OD) δ ppm 2,82 (3 H, br. s.), 3,08 (3 H, s), 3,78 - 3,84 (4 H, m), 7,36 - 7,65 (9 H, m), 7,80 - 7,91 (1 H, m), 8,40 - 8,47 (1 H, m), 8,49 - 8,56 (1 H, m)	NT
375		Libre	465[M+H] ⁺ 487[M+Na] ⁺ 463[M-H] ⁻	RMN ¹ H (600 MHz, CD ₃ OD) δ ppm 2,43-2,50 (4 H, m), 2,82 (3 H, br. s.), 3,08 (3 H, s), 3,54 (2 H, s), 3,69 - 3,71 (4 H, m), 7,35 - 7,62 (8 H, m)	8
376		Libre	493[M+H] ⁺ 491[M-H] ⁻	RMN ¹ H (600 MHz, CD ₃ OD) δ ppm 1,77 (3 H, s), 1,89 - 1,95 (2 H, m), 2,69 - 2,76 (4 H, m), 2,79 (3 H, s), 3,17 (3 H, s), 3,71 (2 H, s), 3,71 - 3,75 (2 H, m), 3,81 (2 H, t, J=6,0 Hz), 7,36 - 7,62 (8H, m)	A

377		Libre	493[M+H] ⁺ 491[M-H] ⁻	RMN H ¹ (600 MHz, CD ₃ OD) δ ppm 1,77 (3 H, s), 1,89 - 1,95 (2 H, m), 2,69 - 2,76 (4 H, m), 2,79 (3 H, s), 3,17 (3 H, s), 3,71 (2 H, s), 3,71 - 3,75 (2 H, m), 3,81 (2 H, t, J=6,0 Hz), 7,36 - 7,62 (8 H, m)	A
378*		Libre	501[M+H] ⁺ 523[M+Na] ⁺ 499[M-H] ⁻	RMN H ¹ (600 MHz, CD ₃ OD) δ ppm 2,82 (3 H, br. s.), 3,02 (3 H, s), 3,06 - 3,09 (4 H, m), 3,08 (3 H, s), 3,82 (2 H, s), 7,38 - 7,62 (8 H, m)	A
379		Libre	435[M+H] ⁺ 433[M-H] ⁻	RMN H ¹ (600 MHz, CD ₃ OD) δ ppm 0,38 - 0,47 (4 H, m), 2,20 - 2,22 (1 H, m), 2,80 (3 H, br. s.), 3,15 (3 H, s), 3,80 (2 H, s), 7,33 - 7,60 (8 H, m)	B

[Tabla 3-14]

380*		Libre	479[M+H] ⁺ 477[M-H] ⁻	RMN H ¹ (600 MHz, CD ₃ OD) δ ppm 1,77 (3 H, s), 1,88 - 1,95 (2 H, m), 2,68 - 2,75 (4 H, m), 2,77 (3H, s), 3,69 - 3,75 (4 H, m), 3,79 - 3,84 (2 H, m), 7,41 (2 H, d, J=8,3 Hz), 7,51 (2 H, d, J=8,3 Hz), 7,62 (2 H, d, J=8,7 Hz), 7,92 (2 H, d, J=8,7 Hz)	B
381		Libre	509[M+H] ⁺ 507[M-H] ⁻	RMN H ¹ (600 MHz, CD ₃ OD) δ ppm 1,95 (2 H. quin, J=5,8 Hz), 2,82 (3 H, br. s.), 2,88 - 2,92 (4 H, m), 3,02 (2 H, t, J=5,8 Hz), 3,08 (3 H, s), 3,76 (2 H, m), 3,60 (2 H, 1, J=6,0 Hz), 4,17 (2 H, t, J=5,8 Hz), 6,95 - 6,99 (2 H. m), 7,45 - 7,59 (6 H, m)	A
382		Libre	495[M+H] ⁺ 493[M-H] ⁻	RMN H ¹ (600 MHz, CD ₃ OD) δ ppm 2,59 - 2,61 (4 H, m), 2,81 - 2,83 (5 H, m), 3,08 (3 H, s), 3,68 - 3,73 (4 H, m), 4,18 (2 H, t, J=5,4 Hz), 6,94 - 6,99 (2 H, m), 7,46 - 7,47 (2 H, m), 7,50 - 7,61 (4 H, m)	A
383		Libre	493[M+H] ⁺ 491[M-H] ⁻	RMN H ¹ (600 MHz, CD ₃ OD) δ ppm 1,50 - 1,68 (2 H, m), 1,84 - 1,97 (2 H, m), 2,19-2,34 (2 H, m), 2,68 - 2,88 (5 H, m), 3,08 (3 H, s), 3,21 - 3,36 (4 H, m), 3,57 (2 H, s), 7,32 - 7,66 (8 H, m)	A

384		Libre	493[M+H] ⁺ 491 [M-H] ⁻	RMN ¹ H (600 MHz, CD ₃ OD) δ ppm 1,11 (6 H, d, J=30,6 Hz), 1,77 (2 H, t, J=10,8 Hz), 2,74 (2 H, d, J=10,8 Hz), 2,82 (3 H, br. s.), 3,08 (3 H, s), 3,53 (2 H, s), 3,63 - 3,73 (2H, m), 7,30 - 7,69 (8 H, m)	NT
385		Libre	447[M+H] ⁺ 469[M+Na] ⁺ 445[M-H] ⁻	RMN ¹ H (600 MHz, CD ₃ OD) δ ppm 0,51 - 0,59 (4 H, m), 2,13 (1 H, m), 2,82 (3 H, br. s.), 3,08 (3 H, s), 4,07 - 4,08 (4 H, m), 7,26 - 7,29 (1 H, m), 7,38 - 7,45 (2 H, m), 7,52 - 7,64 (4 H, m), 7,52 - 7,64 (4 H, m)	A

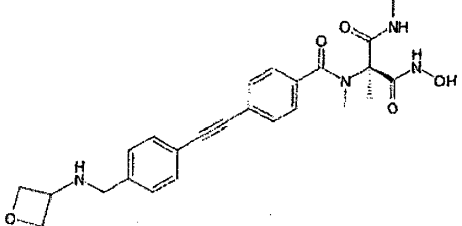
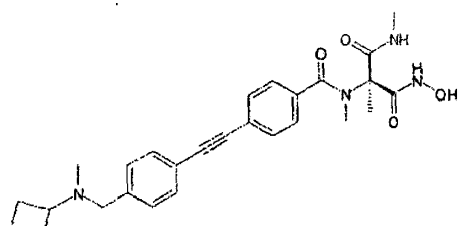
[Tabla 3-15]

386		Libre	531[M+H] ⁺ 529[M-H] ⁻	RMN ¹ H (600 MHz, CD ₃ OD) δ ppm m 1,59 - 1,69 (2 H, m), 1,84 - 1,93 (2 H, m), 2,09 - 2,27 (3 H, m), 2,83 (3 H, br. s.), 3,00 - 3,07 (2 H, m), 3,09 (3 H, s), 3,63 (2 H, s), 7,37 - 7,64 (8 H, m)	NT
387		Libre	531[M+H] ⁺ 553[M+Na] ⁺ 529[M-H] ⁻	RMN ¹ H (600 MHz, CD ₃ OD) δ ppm 1,28 - 1,35 (1 H, m), 1,58 - 1,64 (1 H, m), 1,76 - 1,79 (1 H, m), 1,93 - 2,03 (3 H, m), 2,36 - 2,44 (1 H, m), 2,82 (3 H, br. s.), 2,87 - 2,89 (1 H, m), 3,02 - 3,04 (1 H, m), 3,08 (3 H, s), 3,59 (2 H, s), 7,36 - 7,62 (8 H, m)	NT
388		Libre	493[M+H] ⁺ 491[M-H] ⁻	RMN ¹ H (600 MHz, CD ₃ OD) δ ppm 0,37 - 0,53 (4 H, m), 1,81 - 1,88 (1 H, m), 2,75 (2 H, s), 2,82 (3 H, br. s.), 3,08 (3 H, s), 3,29 (3 H, s), 3,50 - 3,57 (2 H, m), 3,82 (2 H, s), 7,35 (2 H, d, J=8,3 Hz), 7,43 - 7,64 (6 H, m)	NT
389		Libre	396[M+H] ⁺ 418[M+Na] ⁺ 394[M-H] ⁻	RMN ¹ H (600 MHz, CD ₃ OD) δ ppm 2,78 (3 H, br. s.), 3,11 (3H, s), 4,42 (2 H, s), 7,51 - 7,75 (8 H, m)	A

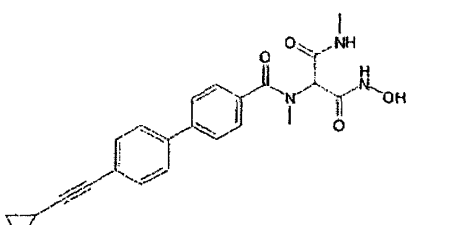
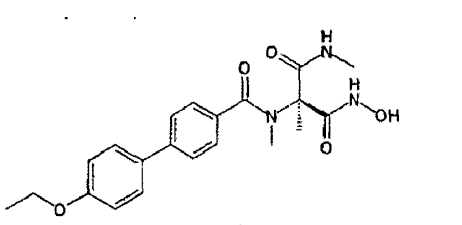
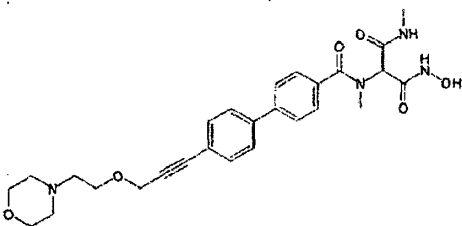
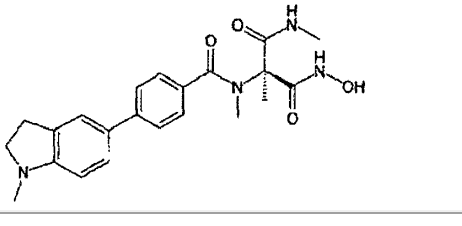
390		Libre	465[M+H] ⁺ 487[M+Na] ⁺ 463[M-H] ⁻	RMN ¹ H (600 MHz, CD ₃ OD) δ ppm 2,65 - 2,72 (4 H, (3 H, br. s.), 3,11 (3 H, s), 3,57 (2 H, s), 3,74 - 3,76 (4 H, m), 7,51 - 7,55 (2 H, m), 7,61 - 7,67 (4 H, m), 7,74 - 7,76 (2 H, m)	A
391		Libre	478[M+H] ⁺ 500[M+Na] ⁺ 476[M-H] ⁻	RMN ¹ H (600 MHz, CD ₃ OD) δ ppm 2,62 - 2,72 (2 H, m), 2,68 (2 H, m), 2,82 (3 H, br. s.), 3,31 - 3,34 (2 H, m), 3,09 (3 H, s), 3,64 (2 H, s), 7,38 - 7,64 (8 H, m)	NT

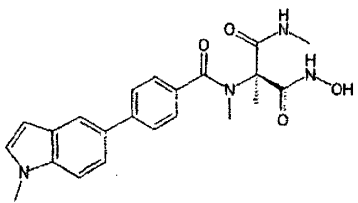
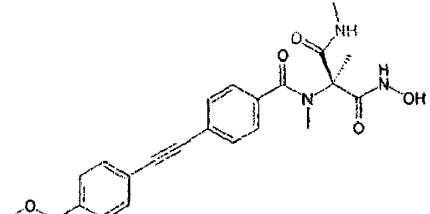
[Tabla 3-16]

392		Libre	521[M+H] ⁺ 519[M-H] ⁻	RMN ¹ H (600 MHz, CD ₃ OD) δ ppm 1,68 - 1,69 (4 H, m), 2,77 (3 H, br. s.), 3,03 (3 H, s), 3,55 (2 H, s), 3,87 (4 H, s), 7,31 - 7,60 (8 H, m)	NT
393		Libre	479[M+H] ⁺ 477[M-H] ⁻	RMN ¹ H (600 MHz, CD ₃ OD) δ ppm 1,75 - 1,86 (1 H, m), 2,05 - 2,15 (1 H, m), 2,48 - 2,67 (2 H, m), 2,68 - 2,77 (2 H, m), 2,82 (3 H, br. s.), 3,08 (3 H, s), 3,26 (3 H, s), 3,60 - 3,75 (2 H, m), 3,93 - 4,00 (1 H, m), 7,34 - 7,67 (8 H, m)	NT
394		Libre	421[M+H] ⁺ 419[M-H] ⁻	RMN ¹ H (600 MHz, CD ₃ OD) δ ppm 0,99 - 1,05 (2 H, m), 1,06 - 1,14 (2 H, m), 2,82 (3 H, br. s.), 3,08 (3 H, s), 7,29 - 7,66 (8 H, m)	B
395		Libre	494[M+H] ⁺	RMN ¹ H (600 MHz, CD ₃ OD) δ ppm 2,82 (3 H, br. s.), 3,06 (4 H, s), 3,53 - 4,05 (6 H, m), 7,33 - 7,66 (8 H, m)	NT

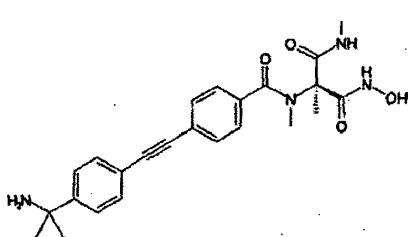
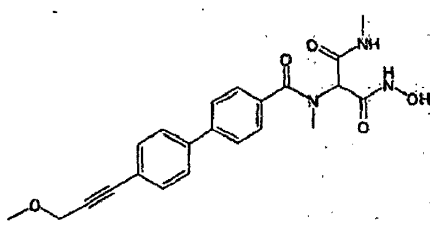
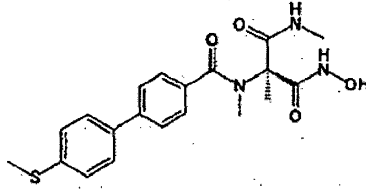
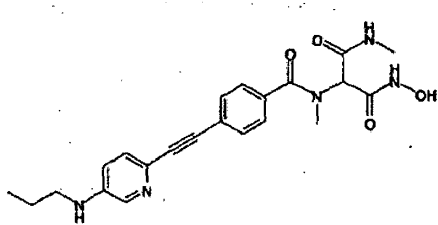
396		Libre	465[M+H] ⁺ 463[M-H] ⁻	RMN ¹ H (600 MHz, CD ₃ OD) δ ppm 1,77 (3 H, s), 2,79 (3 H, s), 3 14 - 3,19 (3 H, m), 3,72 (2 H, s), 3,95 - 4,04 (1 H, m), 4,39 - 4,48 (2 H, m), 4,66 - 4,73 (2 H, m), 7,37 (2 H, d, J=8,3 Hz), 7,51 (2 H, d, J=8,3 Hz), 7,54 - 7,64 (4 H, m)	A
397		Libre	479[M+H] ⁺ 477[M-H] ⁻	RMN ¹ H (600 MHz, CD ₃ OD) δ ppm 1,77 (3 H, s), 2,08 (3 H, s), 2,77 - 2,81 (3 H, m), 3,17 (3 H, s), 3,43 (2 H, s), 3,64 - 3,72 (1 H, m), 4,54 - 4,66 (4 H, m), 7 38 (2 H, d, J=7,8 Hz), 7,48 - 7,64 (6 H, m)	NT

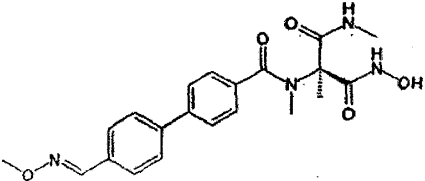
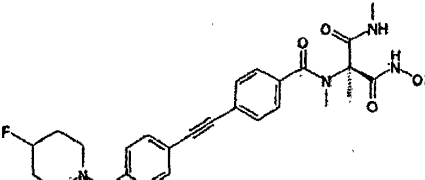
[Tabla 3-17]

398		Libre	428[M+Na] ⁺ 404[M-H] ⁻	RMN ¹ H (600 MHz, CD ₃ OD) δ ppm 0,73 - 0,91 (4 H, m), 1,45 - 1,51, (1 H, m), 2,82 (3 H, br. s.), 3,11 (3 H, s), 7,39 - 7,75 (8 H, m)	NT
399		Libre	422[M+Na] ⁺ 398[M-H] ⁻	RMN ¹ H (600 MHz, CD ₃ OD) δ ppm 1,41 (3 H, t, J=6,9 Hz), 1,78 (3 H, s), 2,80 (3 H, s), 3,21 (3 H, s), 4,08 (2 H, q, J=6,9 Hz), 6,94 - 7,05 (2 H, m), 7,51 - 7,73 (6 H, m)	NT
400		Libre	509[M+H] ⁺ 507[M-H] ⁻	RMN ¹ H (600 MHz, CD ₃ OD) δ ppm 2,43 - 2,51 (4 H, m), 2,53 - 2,61 (2 H, m), 2,74 (3 H, br. s.), 3,02 (3 H, s), 3,57 - 3,65 (4H, m), 3,65 - 3,72 (2 H, m), 4,33 (2 H, s), 7,38 - 7,72 (8 H, m)	NT
401		Libre	433[M+Na] ⁺ 409[M-H] ⁻	RMN ¹ H (600 MHz, CD ₃ OD) δ ppm 1,77 (3 H, s), 2,79 (3 H, s), 2,79 (3 H, s), 2,98 (2 H, t, J=8,1 Hz), 3,22 (3 H, s), 3,33 (2 H, t, J=8,1 Hz), 6,51 - 6,64 (1 H, m), 7,33 - 7,68 (6 H, m)	NT

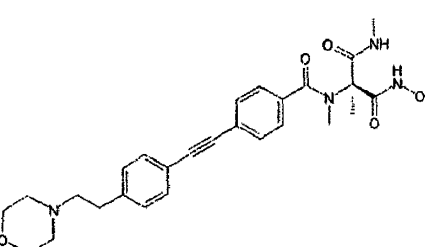
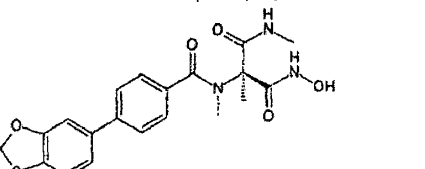
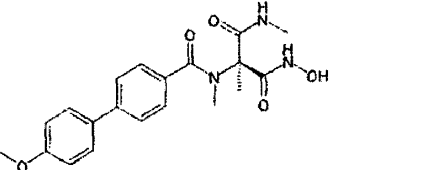
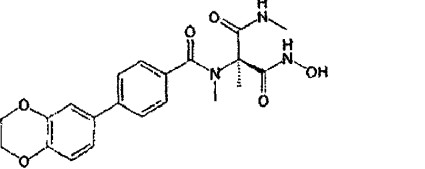
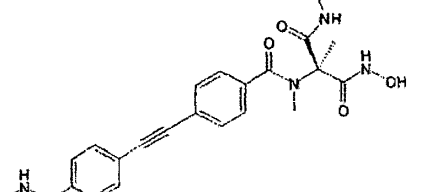
402		Libre	431[M+Na] ⁺ 407[M-H] ⁻	RMN ¹ H (600 MHz, CD ₃ OD) δ ppm 1,79 (3 H, s), 2,81 (3 H, s), 3,24 (3 H, s), 3,84 (3 H, s), 6,50 (1 H, d, J=3,1 Hz), 7,19 (1 H, d, J=3,1 Hz), 7,39 - 7,87 (7 H, m)	NT
403		Libre	446[M+Na] ⁺ 422[M-H] ⁻	RMN ¹ H (600 MHz, CD ₃ OD) δ ppm 1,77 (3 H, s), 2,80 (3 H, br. s.), 3,17 (3H, (2 H, 3,39 (3 H, s), 4,47 (2H, s), 7,36 - 7,37 (2 H, m), 7,52 - 7,53 (2 H, m), 7,55 - 7,58 (2 H, m), 7,59 - 7,62 (2 H, m)	NT

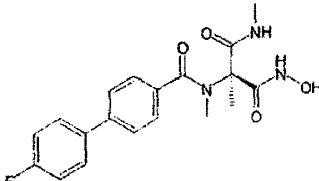
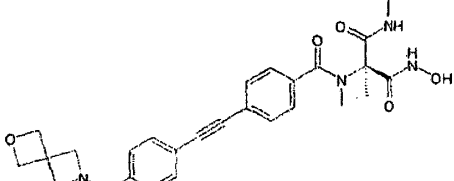
[Tabla 3-18]

404		Libre	435[M+H] ⁺ 433[M-H] ⁻	RMN ¹ H (600 MHz, CD ₃ OD) δ ppm 1,00 - 1,05 (2 H, m), 1,07 - 1,13 (2 H, m), 1,77 (3 H, s), 2,79 (3 H, s), 3,17 (3 H, s), 7,32 - 7,39 (2 H, m), 7,43 - 7,63 (6 H, m)	NT
405		Libre	432[M+Na] ⁺ 408[M-H] ⁻	RMN ¹ H (600 MHz, CD ₃ OD) δ ppm 2,83 (3 H, br. s.), 3,11 (3 H, s), 3,44 (3 H, s), 4,35 (2 H, s), 7,51 - 7,56 (2H, m), 7,61 - 7,68 (4 H, m), 7,75 - 7,76 (2 H, m),	A
406 *		Libre	424[M+Na] ⁺ 400[M-H] ⁻	RMN ¹ H (600 MHz, CD ₃ OD) δ ppm 1,78 (3 H, s), 2,52 (3 H, s), 2,80 (3H,s), 3,21 (3 H, s), 7,31 - 7,39 (2H, m), 7,56 - 7,75 (6 H, m)	NT
407		Libre	424[M+H] ⁺ 422[M-H] ⁻	RMN ¹ H (600 MHz, CD ₃ OD) δ ppm 1,00 (3 H, t, J=7,4 Hz), 1,59 - 1,68 (2 H, m), 2,80 (3 H, s), 3,06 (3 H, s), 3,09 (2 H, t, J=7,0 Hz), 6,95 (1 H, dd, J=8,7, 2,5 Hz), 7,36 (1 H, d, J=8,7 Hz), 7,40 - 7,56 (2 H, m), 7,59 (2 H, d, J=7,4 Hz), 7,89 (1 H, d, J=2,5 Hz)	B

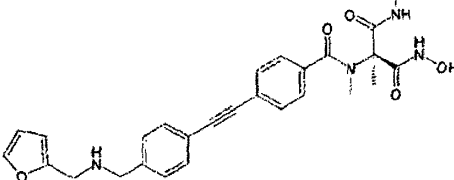
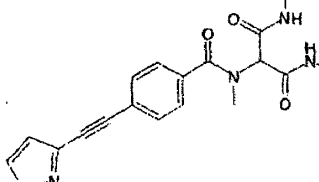
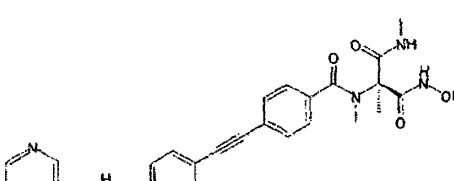
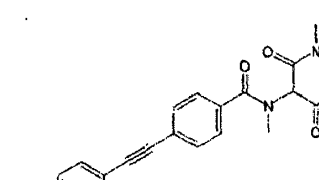
408		Libre	435[M+Na] ⁺ 411[M-H] ⁻	RMN ¹ H (600 MHz, CD ₃ OD) δ ppm 1,78 (3 H, s), 2,80 3,80 (3 H, 3,21 (3H, s), 3,95 (3 H, 3,21 7,63 - 7,74 (6 H, m), 7,77 (2 H, d, J=8,3 Hz), 8,13 (1 H, s)	NT
409		Libre	495[M+H] ⁺ 493[M-H] ⁻	RMN ¹ H (600 MHz, CD ₃ OD) δ ppm 1,77 (3 H, s), 1,79 - 2,00 (4 H, m), 2,38 - 2,45 (2 H, m), 2,57 - 2,65 (2 H, m), 2,79 (3 H, s), 3,17 (3 H, s), 3,56 (2 H, s), 4,58 - 4,72 (1 H, m), 7,38 (2 H, d, J=8,3 Hz), 7,51 (2 H, d, J=8,3 Hz), 7,54 - 7,63 (4 H, m)	NT

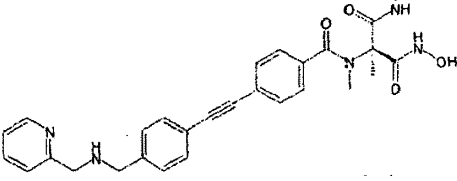
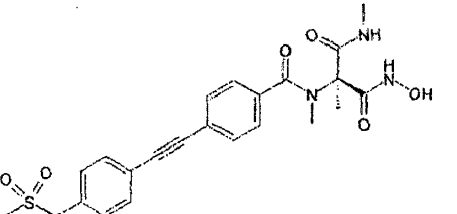
[Tabla 3-19]

410		Libre	493[M+H] ⁺ 491[M-H] ⁻	RMN ¹ H (600 MHz, CD ₃ OD) δ ppm 1,77 (3 H, s), 2,51 - 2,58 (4 H, m), 2,60 - 2,65 (2 H, m), 2,79 (3 H, s), 2,83 - 2,89 (2 H, m), 3,17 (3 H, s), 3,68 - 3,75 (4 H, m), 7,27 (2 H, d, J=8,3 Hz), 7,46 (2 H, d, J=7,8 Hz), 7,52 - 7,62 (4 H, m)	NT
411		Libre	422[M+Na] ⁺ 398[M-H] ⁻	RMN ¹ H (600 MHz, CD ₃ OD) δ ppm 1,78 (3 H, s), 2,79 (3 H, s), 3,20 (3H, s) 5,99 (2 H, s), 6,83 - 6,96 (1 H, 7,05 - 7,27 (2 H, m), 7,51 - 7,70 (4 H, m)	NT
412		Libre	408[M+Na] ⁺ 384[M-H] ⁻	RMN ¹ H (600 MHz, CD ₃ OD) δ ppm 1,78 (3 H, s), 2,80 (3 H, s), 3,21 (3 H, s), 3,84 (3 H, s), 6,97 - 7,06 (2 H, m), 7,56 - 7,72 (6 H, m)	NT
413		Libre	436[M+Na] ⁺ 412[M-H] ⁻	RMN ¹ H (600 MHz, CD ₃ OD) δ ppm 1,78 (3 H, s), 2,80 (3 H, s), 3,21 (3 H, s), 4,28 (4 H, s), 6,87 - 6,95 (1 H, m), 7,09 - 7,18 (2 H, m), 7,54 - 7,69 (4H, m)	NT
414		Libre	423[M+H] ⁺ 421[M-M] ⁻	RMN ¹ H (600 MHz, CD ₃ OD) δ ppm 1,77 (3 H, s), 2,42 (3 H, s), 2,79 -(3 H, s) 3,17 (3 H, s), 3,78 (2 H, s), 7,35 - 7,64 (8 H, m)	NT

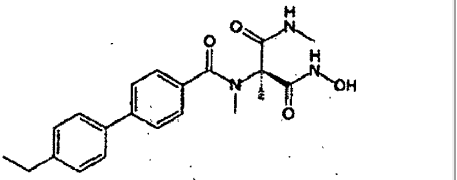
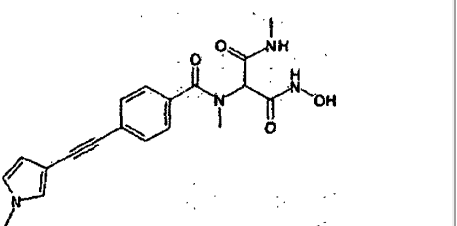
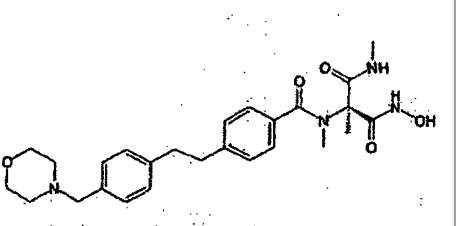
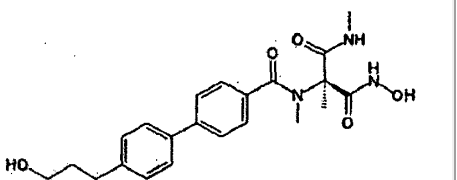
415		Libre	396[M+Na] ⁺ 372[M-H] ⁻	RMN ¹ H (600 MHz, CD ₃ OD) δ ppm 1,77 (3 H, s), 2,80 (3 H, s), 3,21 (3 H, s), 7,13 - 7,74 (8H, m)	NT
416		Libre	491[M+H] ⁺ 489[M-H] ⁻	NMR (600 MHz, CD ₃ OD) δ ppm 1,77 (3 H, s), 2,79 (3 H, s), 3,17 m), 3,61 (2 H, s, 4,71 - 4,75 (4 H, m), 7,31 (2 H, d, J=8,3 Hz), 7,50 (2 H, d, J=8,3 Hz), 7,54 - 7,63 (4 H, m)	NT

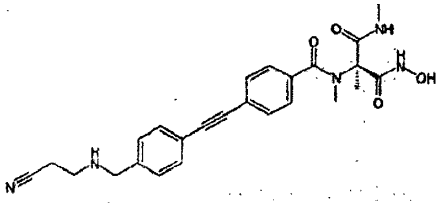
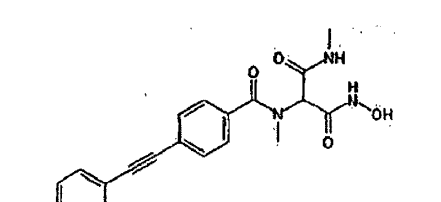
[Tabla 3-20]

417		Libre	489[M+H] ⁺ 487[M-H] ⁻	RMN ¹ H (600 MHz, CD ₃ OD) δ ppm 1,77 (3 H, s), H, 3,71 - 3,83 (4H, m), 6,23 - 6,41 (2 H, m), 7,37 (2 H, d, J=7,8 Hz), 7,43 - 7,68 (7 H, m)	NT
418		Libre	392[M+Na] ⁺ 368[M-H] ⁻	RMN ¹ H (600 MHz, CD ₃ OD) δ ppm 2,82 (3 H, br. s.), 3,08 (3 H, s), 3,91 (3 H, s), 6,49 (1 H, d, J=1,7 Hz), 7,39 - 7,66 (5H, m)	
419		Libre	500[M+H] ⁺ 498[M-H] ⁻	RMN ¹ H (300 MHz, CD ₃ OD) δ ppm 1,77 (3 H, s), 2,79 (3 H, s), 3,17 (3 H, s), 3,78 - 3,83 (4 H, m), 7,36 - 7,45 (3 H, m), 7,49 - 7,64 (6 H, m), 7,83 - 7,89 (1 H, m), 8,44 (1 H, dd, J=5,0, 1,6 Hz), 8,50 - 8,54 (1H, m)	NT
420		Libre	456[M+Na] ⁺ 432[M-H] ⁻	RMN ¹ H (600 MHz, CD ₃ OD) δ ppm 2,82 (3 H, br. s.), 3,08 (3 H, s), 7,54 - 7,75 (8 H, m)	B

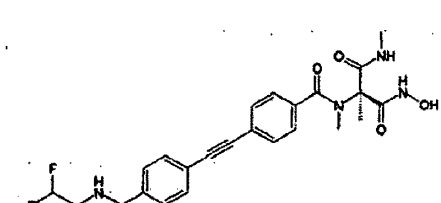
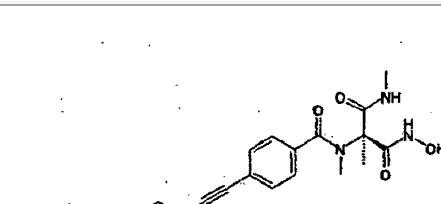
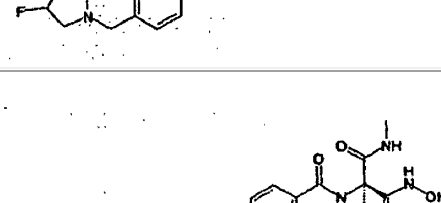
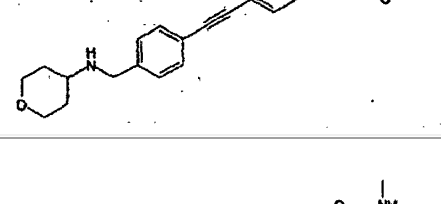
421		Libre	500[M+H] ⁺ 498[M-H] ⁻	RMN H ¹ (600 MHz, CD ₃ OD) δ ppm 1,77 (3 H, s), 2,79 (3 H, s), 3,17 (3 H, s), 3,85 (2 H, s), 3,92 (2 H, s), 7,27 - 7,65 (10 H, m), 7,77 - 7,84 (1 H, m), 8,49 - 8,53 (1 H, m)	NT
422		Libre	494[M+Na] ⁺ 470[M-H] ⁻	RMN H ¹ (600 MHz, CD ₃ OD) δ ppm 177 (3 H, s), 2,79 (3 H, s), 2,88 - 2,92 (3 H, m), 3,17 (3 H, s), 4,47 (2 H, s), 7,49 (2 H, d, J=7,8 Hz), 7,55 - 7,65 (6 H, m)	A

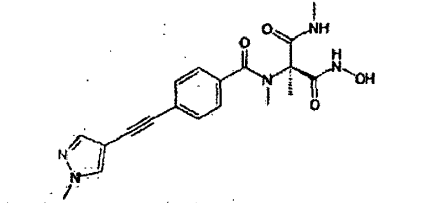
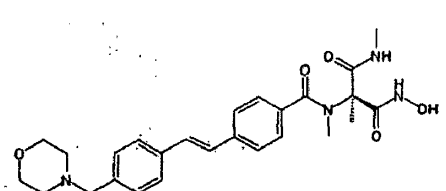
[Tabla 3-21]

423		Libre	406[M+Na] ⁺ 382[M-H] ⁻	RMN H ¹ (300 MHz, CD ₃ OD) δ ppm 1,26 (3 H, t, J=7,6 Hz), 1,78 (3 H, s), 2,69 (2 H, q, J=7,6 Hz), 2,80 (3 H, s), 3,21 (3 H, s), 7,30 (2 H, d, J=8,4 Hz), 7,54 - 7,64 (4 H, m), 7,68 - 7,74 (2 H, m)	NT
424		Libre	391[M+Na] ⁺ 367[M-H] ⁻	RMN H ¹ (600 MHz, CD ₃ OD) δ ppm 2,82 (3 H, br, s), 3,08 (3 H, s), 3,66 (3 H, s), 6,20 - 6,21 (1 H, m), 6,61 - 6,62 (1 H, m), 6,95 - 6,96 (1 H, m), 7,46 - 7,52 (4 H, m)	B
425		Libre	483[M+H] ⁺ 481[M-H] ⁻	RMN H ¹ (600 MHz, CD ₃ OD) δ ppm 1,75 (3 H, s), 2,38 - 2,48 (4H, m), 2,78 (3 H, s), 2,88 - 3,00 (4 H, m), 3,15 (3 H, s), 3,47 (2 H, s), 3,61 - 3,71 (4 H, m), 7,13 (2 H, d, J=7,8 Hz), 7,18 - 7,29 (4 H, m), 7,43 (2 H, d, J=8,3 Hz)	A
426		Libre	436[M+Na] ⁺ 412[M-H] ⁻	RMN H ¹ (600 MHz, CO ₃ OD) δ ppm 1,78 (3 H, s), 1,83 - 1,91 (2 H, m), 2,70 - 2,76 (2 H, m), 2,80 (3 H, s), 3,21 (3 H, s), 3,60 (2 H, t, J=6,6 Hz), 7,32 (2 H, d, J=7,8 Hz), 7,58 (2 H, d, J=7,8 Hz), 7,62 (2 H, d, J=8,3 Hz), 7,71 (2 H, d, J=8,3 Hz)	NT

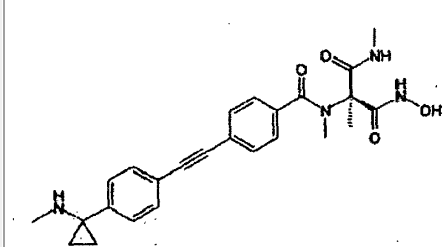
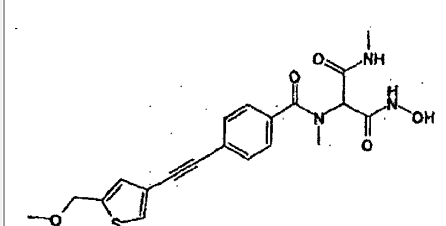
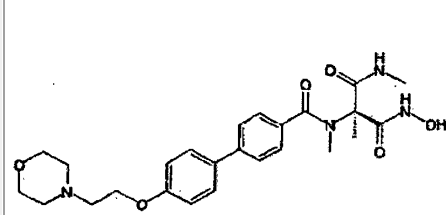
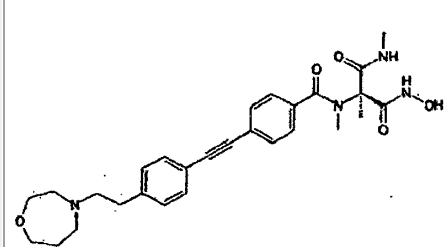
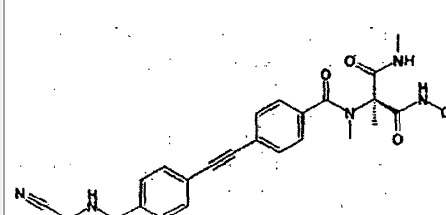
427 *		Libre	462[M+H] ⁺ 460[M-H] ⁻	RMN H ¹ (600 MHz, CD ₃ OD) δ ppm 1,77 (3 H, s), 2,62 (2 H, t; J=6,8 Hz), 2,79 (3 H, s), 2,87 (2 H, t, J=6,8 Hz), 3,17 (3 H, s), 3,83 (2 H, s), 7,36 - 7,63 (8 H, m)	NT
428		Libre	416[M+Na] ⁺ 394[M-H] ⁻	RMN H ¹ (600 MHz, CD ₃ OD) δ ppm 2,75 (3 H, br, s), 3,02 (3 H, s), 3,76 (3 H, s), 6,87 - 6,88 (2H, m), 7,39 - 7,40 (2 H, m), 7,42 - 7,57 (4 H, m)	NT

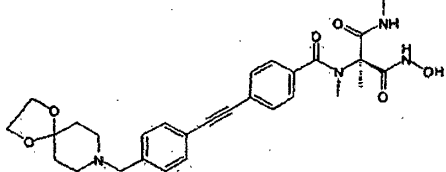
[Tabla 3-22]

429 *		Libre	473[M+H] ⁺ 471[M-H] ⁻	RMN H ¹ (300 MHz, CD ₃ OD) δ ppm 1,77 (3 H, s), 2,79 (3 H, s), 2,91 (2H, td, J=15,5, 4,3 Hz), 3,17 (3 H, s), 3,85 (2 H, s), 5,68 - 6,13 (1 H, m), 7,35-7,43 (2 H, m), 7,47-7,65 (6 H, m)	NT
430		Libre	481[M+H] ⁺ 479[M-H] ⁻	RMN H ¹ (300 MHz, CD ₃ OD) δ ppm 1,77 (3 H, s), 1,88 - 2,35 (2 H, m), 2,40 - 2,51 (1 H, m), 2,59 - 2,68 (1 H, m), 2,69 - 2,97 (2 H, m), 2,79 (3 H, s), 3,17 (3 H, s), 3,61 - 3,77 (2 H, m), 5,03 - 5,31 (1 H, m), 7,35 - 7,43 (2 H, m), 7,46 - 7,65 (6 H, m)	NT
431		Libre	493[M+H] ⁺ 491[M-H] ⁻	RMN H ¹ (300 MHz CD ₃ OD) δ ppm 1,35 - 1,54 (2 H, m), 1,77 (3 H, s), 1,83 - 1,95 (2 H, m), 2,67 - 2,78 (1 H, m), 2,79 (3 H, s), 3,17 (3 H, s), 3,33 - 3,45 (2 H, m), 3,83 (2 H, s), 3,89 - 4,00 (2 H, m), 7,35 - 7,44 (2 H, m), 7,46 - 7,65 (6 H, m)	NT
432		Libre	507[M+H] ⁺ 505[M-H] ⁻	RMN H ¹ (300 MHz, CD ₃ OD) δ ppm 1,16 - 1,34 (2 H, m), 1,63 - 1,82 (6 H, m), 2,48 (2 H, d, J=6,7 Hz), 2,79 (3 H, s), 3,17 (3 H, s), 3,35 - 3,47 (2 H, m), 3,79 (2 H, s), 3,88 - 3,97 (2 H, m), 7,35- 7,42 (2 H, m), 7,47 - 7,64 (6 H, m)	NT

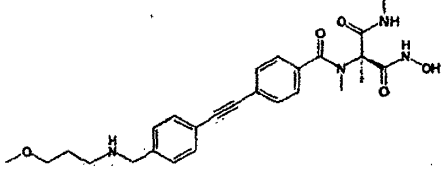
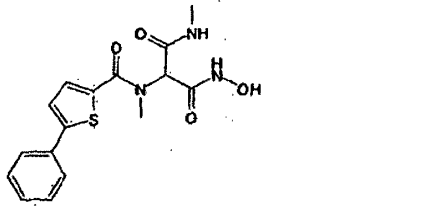
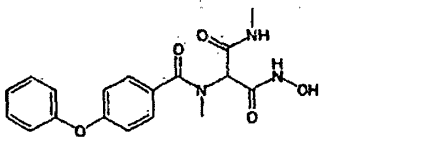
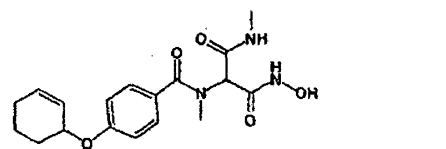
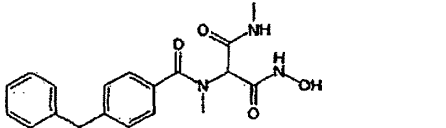
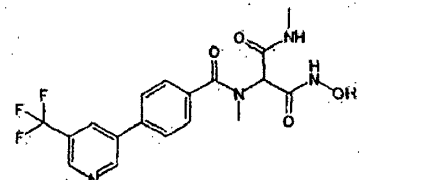
433		Libre	406[M+Na] ⁺ 382[M-H] ⁻	RMN ¹ H (600 MHz, CD ₃ OD) δ ppm 1,77 (3 H, s), 2,79 (3 H, s), 3,16 (3 H, s), 3,90 (3 H, s), 7,50 - 7,55 (4 H, m), 7,64 (1 H, s), 7,86 (1 H, s)	A
434		Libre	481[M+H] ⁺ 479[M-H] ⁻	RMN ¹ H (600 MHz, CD ₃ OD) δ ppm 1,77 (3 H, s), 2,41 - 2,53 (4 H, m), 2,79 (3 H, s), 3,20 (3 H, s), 3,53 (2 H, s), 3,64 - 3,73 (4 H, m), 7,17 - 7,32 (2 H, m), 7,35 (2 H, d, J=7,8 Hz), 7,51 - 7,60 (4 H, m), 7,66 (2 H, d, J=8,3 Hz)	A

[Tabla 3-23]

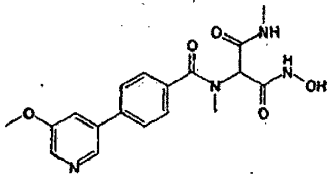
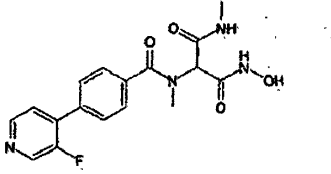
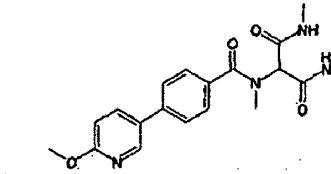
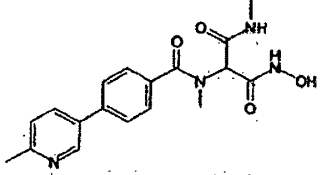
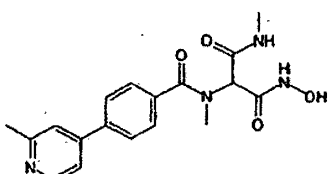
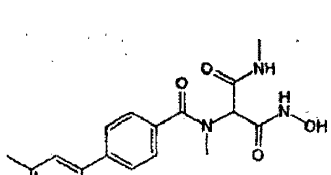
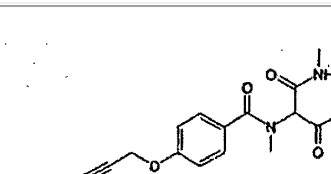
435 *		Libre	449[M+H] ⁺ 447[M-H] ⁻	RMN ¹ H (600 MHz, CD ₃ OD) δ ppm 0,92 - 0,99 (2 H, m), 0,99 - 1,07 (2 H, m), 1,77 (3 H, s), 2,26 (3 H, s), 2,79 (3 H, s), 3,17 (3 H, s), 7,33 - 7,65 (8 H, m)	NT
436		Libre	438[M+Na] ⁺ 414[M-H] ⁻	RMN ¹ H (600 MHz, CD ₃ OD) δ ppm 2,82 (3 H, br. s.), 3,08 (3 H, s), 3,37 (3 H, s), 4,60 (2 H, s), 7,12 (1 H, s), 7,36 - 7,67 (5 H, m)	B
437		Libre	485[M+H] ⁺ 483[M-H] ⁻	RMN ¹ H (600 MHz, CD ₃ OD) δ ppm 1,78 (3 H, s), 2,56 - 2,67 (4 H, s), 3,21 (3 H, s), 3,69-3,76 (4 H, m), 4,20 (2 H, t, J=5,6 Hz), 6,98 - 7,10 (2 H, m), 7,54 - 7,73 (6 H, m)	A
438		Libre	507[M+H] ⁺ 505[M-H] ⁻	RMN ¹ H (600 MHz, CD ₃ OD) δ ppm 1,77 (3 H, s), 1,88 - 1,98 (2 H, m), 2,75 - 2,89 (11 H, m), 3,17 (3 H, s), 3,73 - 3,77 (2 H, m), 3,77 - 3,82 (2 H, m), 7,04 - 7,73 (8 H, m)	A
439*		Libre	470[M+Na] ⁺ 446[M-H] ⁻	RMN ¹ H (600 MHz, CD ₃ OD) δ ppm 1,77 (3 H, s), 2,79 (3 H, s), 3,17 (3 H, s), 3,61 (2 H, s), 3,89 (2 H, s), 7,38 - 7,63 (8 H, m)	NT

440		Libre	535[M+Na] ⁺ 533[M-H] ⁻	RMN H ¹ (600 MHz, CD ₃ OD) δ ppm 1,69 - 1,75 (4 H, m), 1,77 (3 H, s), 2,48 - 2,62 (4 H, m), 2,79 (3 H, s), 3,17 (3 H, s), 3,57 (2 H, s), 3,92 (4 H, s), 7,33 - 7,63 (8 H, m)	NT
-----	---	-------	---	---	----

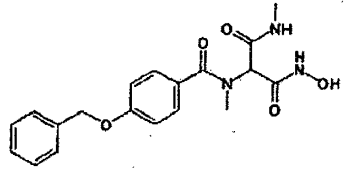
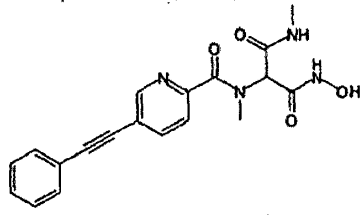
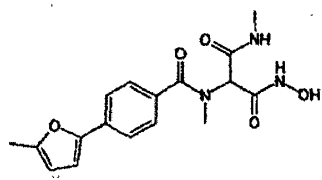
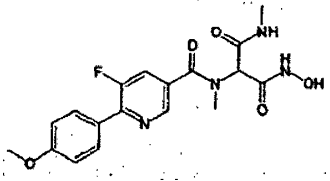
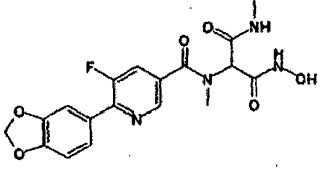
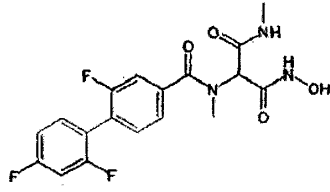
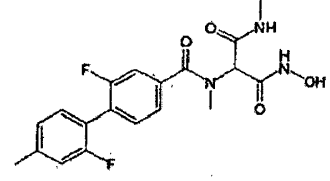
[Tabla 3-24]

441*		Libre	481[M+H] ⁺ 479[M-H] ⁻	RMN H ¹ (600 MHz, CD ₃ OD) δ ppm 1,73 - 1,85 (5 H, m), 2,65 - 2,72 (2 H, m), 2,80 (3 H, s), 3,17 (3 H, s), 3,31 (3 H, s), 3,41 - 3,48 (2 H, m), 3,76 - 3,82 (2 H, m), 7,34 - 7,41 (2 H, m), 7,46 - 7,64 (6 H, m)	NT
442*		Libre	370[M+Na] ⁺ 346[M-H] ⁻	RMN H ¹ (600 MHz, CD ₃ OD) δ ppm 1,50 - 1,59 (1 H, m), 1,78 (3 H, s), 1,86 - 1,93 (2 H, m), 1,98 - 2,05 (1 H, m), 2,60 - 2,69 (2 H, m), 2,80 (3 H, s), 3,17 (3 H, s), 3,74 (1 H, q, J=7,4 Hz), 3,80 - 3,87 (3 H, m), 4,00 - 4,06 (1 H, m), 7,39 (2 H, d, J=8,3 Hz), 7,52 (2 H, d, J=8,3 Hz), 7,55 - 7,63 (4 H, m)	C
443		Libre	380[M+Na] ⁺ 356[M-H] ⁻	RMN H ¹ (600 MHz, CD ₃ OD) δ ppm 1,12 (6 H, d, J=5,8 Hz), 1,78 (3 H, s), 2,80 (3 H, s), 3,00 - 3,05 (2 H, m), 3,17 (3 H, s), 3,59 - 3,65 (3 H, m), 3,68 (2 H, s), 4,17 - 4,23 (1 H, m), 7,33 (2 H, d, J=8,3 Hz), 7,51 (2 H, d, J=8,3 Hz), 7,55 - 7,63 (4 H, m)	C
444		Libre	384[M+Na] ⁺ 360[M-H] ⁻	RMN H ¹ (600 MHz, CD ₃ OD) δ ppm 1,61 - 2,20 (6 H, m), 2,81 (3 H, s), 3,05 - 3,13 (3 H, m), 3,33 - 3,37 (1 H, m), 5,79 - 6,03 (2 H, m), 6,99 (2 H, d, J=8,7 Hz), 7,36 - 7,62 (2 H, m)	B
445		Libre	378[M+Na] ⁺ 354[M-H] ⁻	RMN H ¹ (600 MHz, CD ₃ OD) δ ppm 2,81 (3 H, br. s.), 3,05 (3 H, s), 4,01 (2 H, s), 7,15 - 7,50 (9 H, m)	C
446		Libre	433[M+Na] ⁺ 409[M-H] ⁻	RMN H ¹ (400 MHz, CD ₃ OD) δ ppm 2,83 (3 H, s), 3,10 (3 H, s), 5,52 (1 H, s), 7,50 - 8,00 (4 H, m), 8,42 (1 H, s), 8,90 (1 H, s), 9,13 (1 H, s)	C

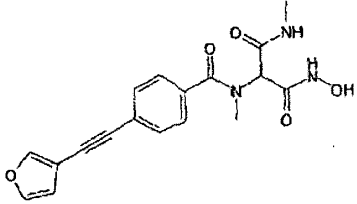
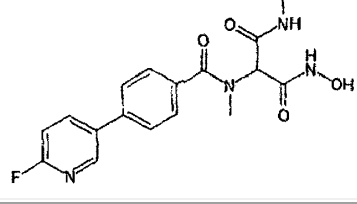
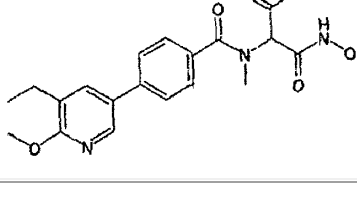
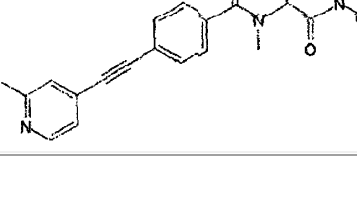
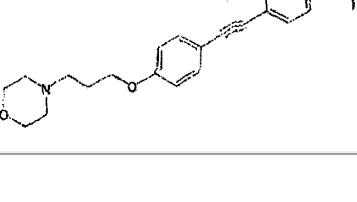
[Tabla 3-25]

447		Libre	395[M+Na] ⁺ 371[M-H] ⁻	RMN ¹ H (400 MHz, CD ₃ OD) δ ppm 2,70 (3 H, s), 3,01 (3 H, s), 3,86 (3 H, s), 7,40 - 7,80 (5 H, m), 8,10 - 8,20 (1 H, m), 8,30 - 8,50 (1 H, m)	C
448		Libre	383[M+Na] ⁺ 359[M-H] ⁻	RMN ¹ H (400 MHz, CD ₃ OD) δ ppm 2,82 (3 H, s), 3,10 (3 H, s), 7,50 - 7,90 (5 H, m), 8,40 - 8,60 (2 H, m)	B
449		Libre	395[M+Na] ⁺ 371[M-H] ⁻	RMN ¹ H (400 MHz, CD ₃ OD) δ ppm 2,82 (3 H, s), 3,10 (3 H, s), 3,95 (3 H, s), 5,51 (1 H, s), 6,90 (1 H, d, J = 8,8 Hz), 7,45 - 7,80 (4 H, m), 7,94 - 8,04 (1 H, m), 8,43 (1 H, s)	B
450		Libre	357[M+H] ⁺ 355[M-H] ⁻	RMN ¹ H (400 MHz, CD ₃ OD) δ ppm 2,49 (3 H, s), 2,73 (3 H, s), 3,01 (3 H, s), 7,32 (1 H, d, J = 7,8 Hz), 7,35 - 7,90 (4 H, m), 7,94 (1 H, d, J = 7,8 Hz), 8,61 (1 H, s)	C
451		Libre	357[M+H] ⁺ 355[M-H] ⁻	RMN ¹ H (400 MHz, DMSO- <i>d</i> ₆) δ ppm 2,55 (3 H, s), 2,66 - 2,67 (3 H, m), 2,91 (3 H, s), 5,38 (1 H, s), 7,35 - 7,70 (2 H, m), 7,84 - 7,87 (2 H, m), 8,15 - 8,17 (1 H, m), 8,53 (1 H, d, J = 5,1 Hz), 9,08 (1 H, s), 10,85 - 11,00 (1 H, m)	B
452		Libre	357[M+H] ⁺ 355[M-H] ⁻	RMN ¹ H (400 MHz, CD ₃ OD) δ ppm 2,46 (3 H, s), 2,83 (3 H, s), 3,10 (3 H, s), 7,20 - 7,30 (1 H, m), 7,45 - 7,70 (2 H, m), 7,76 (1 H, s), 8,00 - 8,10 (2 H, m), 8,45 - 8,50 (1 H, m)	C
453*		Libre	418[M+Na] ⁺ 394[M-H] ⁻	RMN ¹ H (400 MHz, CD ₃ OD) δ ppm 2,80 (3 H, s), 3,09 (3 H, s), 5,02 (2 H, s), 7,13 (2 H, d, J=8,8 Hz), 7,28 - 7,43 (5 H, m), 7,45 - 7,60 (2 H, m)	B

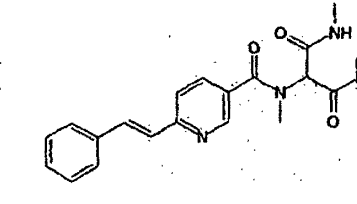
[Tabla 3-26]

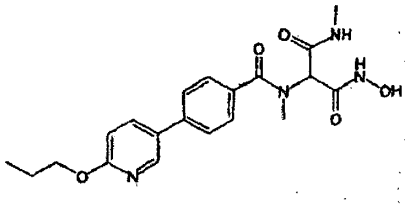
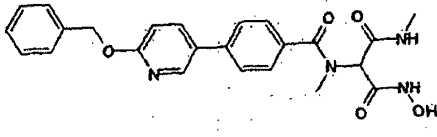
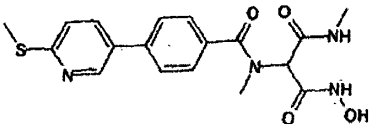
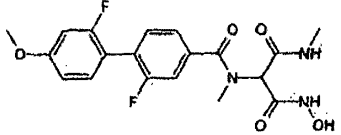
454*		Libre	394[M+Na] ⁺ 370[M-H] ⁻	RMN ¹ H (400 MHz, CD ₃ OD) δ ppm 2,80 (3 H, s), 3,08 (3 H, s), 5,14 (2 H, s), 7,04 - 7,09 (2 H, m), 7,27 - 7,55 (7 H, m)	B
455*		Libre	367[M+H] ⁺ 365[M-H] ⁻	RMN ¹ H (400 MHz, CD ₃ OD) δ ppm 2,73 - 2,88 (3 H, m), 3,12 (3 H, s), 5,54 (1 H, s), 7,34 - 7,48 (3 H, m), 7,51 - 7,64 (2 H, m), 7,70-7,90 (1 H, m), 8,00 - 8,18 (1 H, m), 8,68 - 8,80 (1 H, m)	C
456		Libre	368[M+Na] ⁺ 344[M-H] ⁻	RMN ¹ H (400 MHz, CD ₃ OD) δ ppm 2,36 (3 H, s), 2,81 (3 H, s), 3,10 (3 H, s), 5,48 (1 H, br. s.), 6,13 (1 H, d, J=2,6 Hz), 6,75 (1 H, d, J=2,6 Hz), 7,35 - 7,62 (2 H, m), 7,71 (2 H, d, J=8,0 Hz)	NT
457*		Libre	391[M+H] ⁺ 389[M-H] ⁻	RMN ¹ H (400 MHz, CD ₃ OD) δ ppm 2,82 (3 H, s), 3,14 (3 H, s), 3,86 (3 H, s), 6,90 - 7,15 (2 H, m), 7,75 - 8,00 (3 H, m), 8,62 (1 H, br. s.)	B
458*		Libre	405[M+H] ⁺ 403[M-H] ⁻	RMN ¹ H (400 MHz, CD ₃ OD) δ ppm 2,82 (3 H, s), 3,13 (3 H, s), 6,04 (2 H, s), 6,95 (1 H, d, J=8,0 Hz), 7,45 - 7,65 (2 H, m), 7,83 (1 H, br. s.), 8,61 (1 H, br. s.)	B
459*		Libre	418[M+Na] ⁺ 394[M-H] ⁻	RMN ¹ H (400 MHz, CD ₃ OD) δ ppm 2,82 (3 H, s), 3,10 (3 H, s), 5,50 (1 H, s), 7,00 - 7,15 (2 H, m), 7,20 - 7,60 (4 H, m)	NT
460*		Libre	414[M+Na] ⁺ 390[M-H] ⁻	RMN ¹ H (400 MHz, CD ₃ OD) δ ppm 2,40 (3 H, s), 2,82 (3 H, s), 3,10 (3 H, s), 5,50 (1 H, s), 7,00 - 7,15 (2 H, m), 7,20 - 7,55 (4 H, m)	A

[Tabla 3-27]

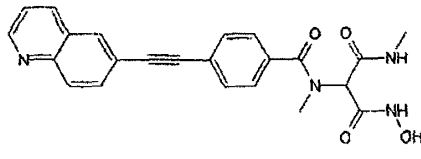
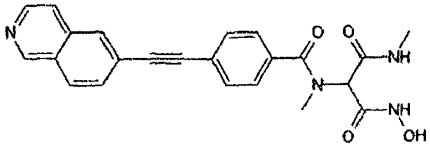
461		Libre	378[M+Na] ⁺ 354[M-H] ⁻	RMN H ¹ (400 MHz, CD ₃ OD) δ ppm 2,81 (3 H, s), 3,07 (3 H, s), 6,56 (1 H, br. s.), 7,35 - 7,59 (5 H, m), 7,84 (1 H, br. s.)	B
462		Libre	383[M+Na] ⁺ 359[M-H] ⁻	RMN H ¹ (400 MHz, DMSO- <i>d</i> ₆) δ ppm 2,67 (3 H, s), 2,98 (3 H, s), 5,38 (1 H, br. s.), 7,30 - 7,35 (1 H, m), 7,35 - 7,65 (2 H, m), 7,83 (2 H, d, J = 7,6 Hz), 8,10 - 8,20 (1 H, m), 8,30 - 8,40 (1 H, m), 8,62 (1 H, s), 9,08 (1 H, s), 10,90 (1 H, br. s.)	NT
463		Libre	401[M+H] ⁺ 399[M-H] ⁻	RMN H ¹ (400 MHz, DMSO- <i>d</i> ₆) δ ppm 1,20 (3 H, t, J = 7,4 Hz), 2,55 - 2,70 (5 H, m), 2,98 (3 H, s), 3,94 (3 H, s), 5,37 (1 H, br. s.), 7,35 - 7,65 (2 H, m), 7,77 (2 H, d, J = 7,3 Hz), 7,90 (1 H, s), 8,16 (1 H, br. s.), 8,37 (1 H, br. s.), 9,07 (1 H, s), 10,89 (1 H, br. s.)	NT
464		Libre	381[M+H] ⁺ 379[M-H] ⁻	RMN H ¹ (400 MHz, CD ₃ OD) δ ppm 2,45 (3 H, s), 2,73 (3 H, s), 3,20 (3 H, s), 7,22 - 7,28 (1 H, m), 7,32 - 7,38 (1 H, m), 7,44 - 8,00 (4 H, m), 8,30 - 8,38 (1 H, m)	B
465		Libre	509[M+H] ⁺ 507[M-H] ⁻	RMN H ¹ (400 MHz, CD ₃ OD) δ ppm 1,87 - 1,95 (2 H, m), 2,40 - 2,52 (6 H, m), 2,72 (3 H, s), 2,99 (3 H, s), 3,58 - 3,65 (4 H, m), 3,98 (2 H, t, J=6,0 Hz), 6,84 (2 H, d, J=8,8 Hz), 7,36 (2 H, d, J=8,8 Hz), 7,40 - 7,50 (4 H, m)	A

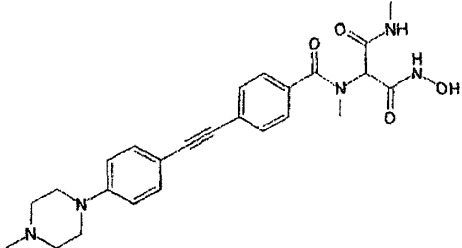
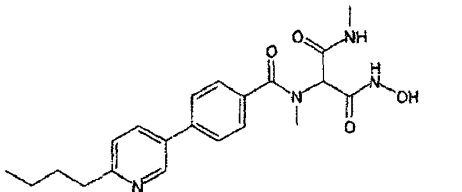
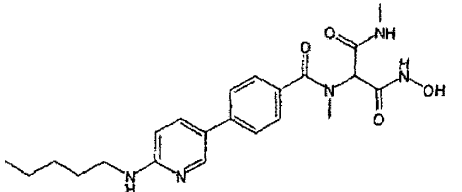
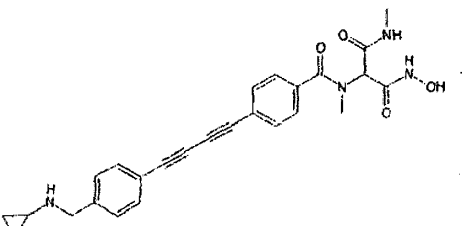
[Tabla 3-28]

466*		Libre	369[M+H] ⁺ 367[M-H] ⁻	RMN H ¹ (400 MHz, DMSO- <i>d</i> ₆) δ ppm 2,66 (3 H, br. s.), 3,01 (3 H, s), 5,37 (1 H, br. s.), 7,30 - 7,50 (4 H, m), 7,55 - 7,80 (3 H, m), 7,76 (1 H, d, J = 15,8 Hz), 7,92 (1 H, br. s.), 8,18 (1 H, br. s.), 8,68 (1 H, br. s.), 9,10 (1 H, s), 10,91 (1 H, br. s.)	NT
------	---	-------	--	--	----

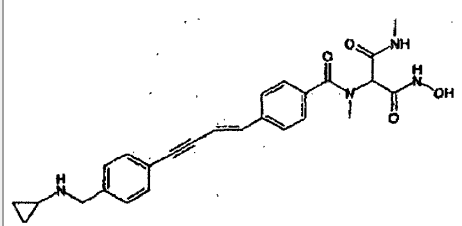
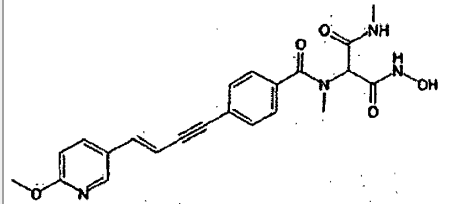
467		Libre	401[M+H] ⁺ +399[M-H] ⁻	RMN ¹ H (400 MHz, DMSO- <i>d</i> ₆) δ ppm 0,98 (3 H, t, J = 7,4 Hz), 1,70 - 1,62 (2 H, m), 2,66 (3 H, br. s.), 2,98 (3 H, s), 4,26 (2 H, t, J = 6,7 Hz), 5,37 (1 H, br. s.), 6,85 - 6,95 (1 H, m), 7,30 - 7,65 (2 H, m), 7,76 (2 H, d, J = 7,6 Hz), 8,00 - 8,10 (1 H, m), 8,10 - 8,20 (1 H, m), 8,50 - 8,55 (1 H, m), 9,07 (1 H, s), 10,89 (1 H, br. s.)	A
468		Libre	449[M+H] ⁺ +447[M-H] ⁻	RMN ¹ H (400 MHz, DMSO- <i>d</i> ₆) δ ppm 2,66 (3 H, s), 2,98 (3 H, s), 5,37 (1 H, s), 5,42 (2 H, s), 7,00 (1 H, d, J = 8,5 Hz), 7,30 - 7,65 (7 H, m), 7,77 (2 H, d, J = 7,3 Hz), 8,09 - 8,16 (2 H, m), 8,56 (1 H, s), 9,07 (1 H, s), 10,89 (1 H, s)	A
469		Libre	389[M+H] ⁺ +387[M-H] ⁻	RMN ¹ H (400 MHz, DMSO- <i>d</i> ₆) δ ppm 2,56 (3 H, s), 2,67 (3 H, s), 2,98 (3 H, s), 5,37 (1 H, s), 7,35 - 7,65 (3 H, m), 7,81 (2 H, d, J = 7,6 Hz), 8,01 (1 H, d, J = 5,9 Hz), 8,16 (1 H, br. s.), 8,82 (1 H, s), 9,07 (1 H, s), 10,89 (1 H, s)	B
470*		Libre	430[M+Na] ⁺ +406[M-H] ⁻	RMN ¹ H (400 MHz, DMSO- <i>d</i> ₆) δ ppm 2,66 (3 H, s), 2,98 (3 H, s), 3,90 (3 H, s), 5,35 (1 H, s), 7,15 - 7,65 (5 H, m), 7,65 - 7,75 (1 H, m), 8,17 (1 H, br. s.), 9,09 (1 H, br. s.), 10,89 (1 H, br. s.)	NT

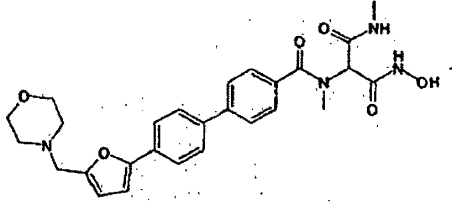
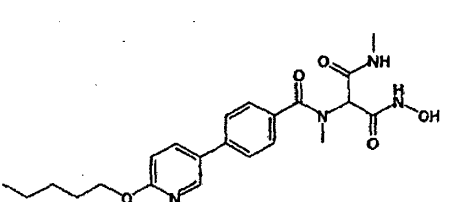
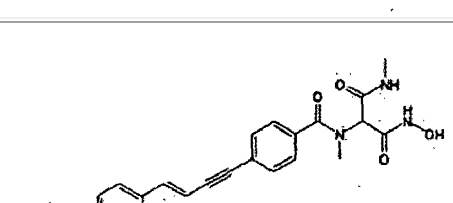
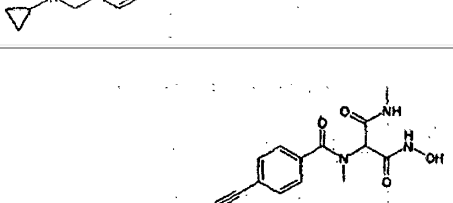
[Tabla 3-29]

471		Libre	417[M+H] ⁺ +415[M-H] ⁻	RMN ¹ H (400 MHz, CD ₃ OD) δ ppm 2,82 (3 H, s), 3,09 (3 H, s), 7,40 - 7,73 (5 H, m), 7,85 - 7,92 (1 H, m), 8,04 (1 H, d, J=8,4 Hz), 8,18 (1 H, br. s.), 8,36 - 8,42 (1 H, m), 8,87 (1 H, dd, J=4,4, 1,6 Hz)	NT
472		Libre	417[M+H] ⁺ +415[M-H] ⁻	RMN ¹ H (400 MHz, CD ₃ OD) δ ppm 2,82 (3 H, s), 3,29 (3 H, s), 5,50 (1 H, s), 7,40 - 7,90 (6 H, m), 8,11 - 8,18 (2 H, m), 8,45 - 8,50 (1 H, m), 9,25 (1 H, s)	NT

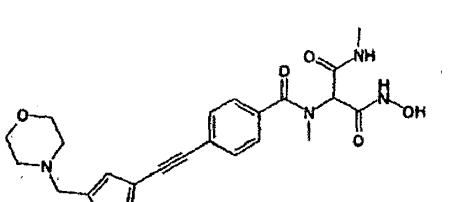
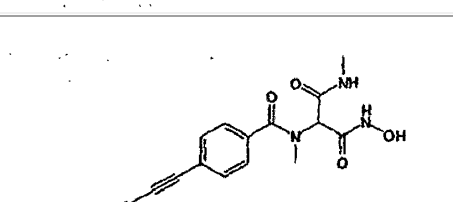
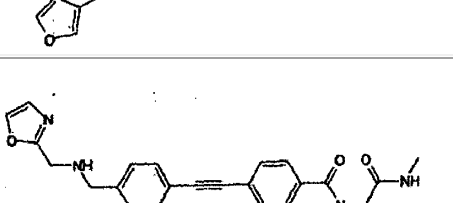
473		Libre	464[M+H] ⁺ 462[M-H] ⁻	RMN ¹ H (400 MHz, CD ₃ OD) δ ppm 2,40 (3 H, s), 2,64 - 2,85 (11 H, m), 3,08 (3 H, s), 6,96 (2 H, d, J=8,4Hz), 7,34 - 7,60 (6 H, m)	B
474		Libre	399[M+H] ⁺ 397[M-H] ⁻	RMN ¹ H (400 MHz, CD ₃ OD) δ ppm 0,97 (3 H, t, J = 7,3 Hz), 1,38 - 1,46 (2 H, m), 1,69 - 1,76 (2 H, m), 2,75 - 2,90 (5 H, m), 3,11 (3 H, s), 7,41 (1 H, d, J = 8,1 Hz), 7,45 - 7,85 (4 H, m), 8,05 (1 H, d, J = 6,6 Hz), 8,72 (1 H, s)	B
475		Libre	429[M+H] ⁺ 427[M-H] ⁻	RMN ¹ H (400 MHz, CD ₃ OD) δ ppm 0,92 - 0,95 (3 H, m), 1,38 - 1,43 (4 H, m), 1,61 - 1,65 (2 H, m), 2,82 (3 H, s), 3,11 (3 H, s), 3,20 - 3,40 (2 H, m), 6,57 - 6,65 (1 H, m), 7,40 - 7,70 (4 H, m), 7,72 - 7,83 (1 H, m), 8,24 (1 H, d, J=1,0 Hz)	B
476		Libre	459[M+H] ⁺ 457[M-H] ⁻	RMN ¹ H (400 MHz, CD ₃ OD) δ ppm 0,39 - 0,54 (4 H, m), 2,12 - 2,20 (1 H, m), 2,85 (3 H, s), 3,10 (3 H, s), 3,86 (2 H, s), 7,42 (2 H, d, J=8,1 Hz), 7,53 - 7,70 (6 H, m)	A

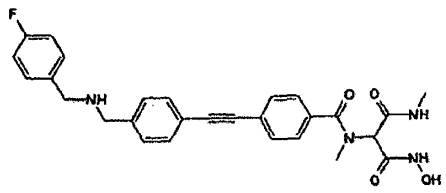
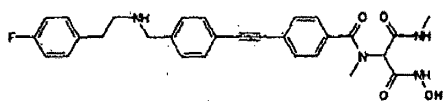
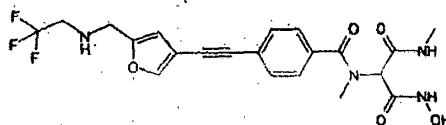
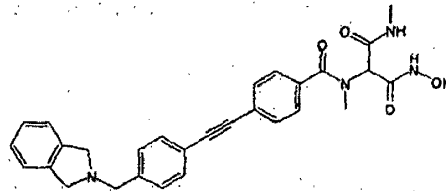
[Tabla 3-30]

477		Libre	461[M+H] ⁺ 459[M-H] ⁻	RMN ¹ H (400 MHz, CD ₃ OD) δ ppm 0,39 - 0,55 (4 H, m), 2,12 - 2,20 (1 H, m), 2,85 (3 H, s), 3,12 (3 H, s), 3,85 (2 H, s), 6,64 (1 H, d, J=16,3 Hz), 7,10 (1 H, d, J=16,3 Hz), 7,35 - 7,70 (8 H, m)	A
478		Libre	423[M+H] ⁺ 421[M-H] ⁻	RMN ¹ H (400 MHz, CD ₃ OD) δ ppm 2,82 (3 H, s), 3,07 (3 H, s), 3,92 (3 H, s), 6,44 (1 H, d, J = 16,3 Hz), 6,80 (1 H, d, J = 8,8 Hz), 7,04 (1 H, d, J = 16,3 Hz), 7,30 - 7,65 (4 H, m), 7,89 - 7,93 (1 H, m), 8,15 - 8,25 (1 H, m)	A

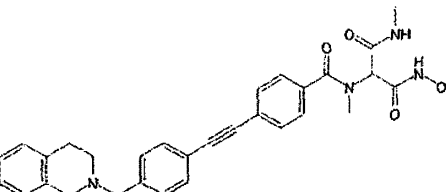
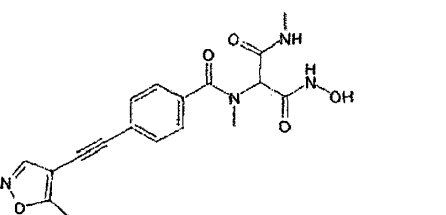
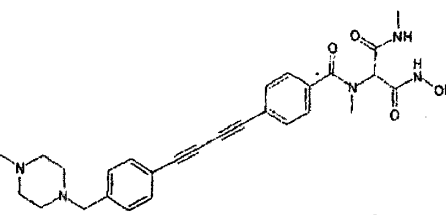
479*		Libre	507[M+H] ⁺ 505[M-H] ⁻	RMN H ¹ (400 MHz, CD ₃ OD) δ ppm 2,49 (4 H, m), 2,73 (3 H, s), 3,03 (3 H, s), 3,53 - 3,65 (6 H, m), 5,42 (1 H, s), 6,34 (1 H, d, J=3,2 Hz), 6,70 (1 H, d, J=32 Hz), 7,35 - 7,75 (8 H, m)	A
480		Libre	429[M+H] ⁺ 427[M-H] ⁻	RMN H ¹ (400 MHz, CD ₃ OD) δ ppm 0,95 (3 H, t, J = 7,1 Hz), 1,38 - 1,50 (4 H, m), 1,76 - 1,83 (2 H, m), 2,82 (3 H, s), 3,11 (3 H, s), 4,30 (2 H, t, J = 6,6 Hz), 6,85 - 6,95 (1 H, m), 7,45 - 7,80 (4 H, m), 7,95 - 8,05 (1 H, m), 8,41 (1 H, s)	NT
481		Libre	461[M+H] ⁺ 458[M-H] ⁻	RMN H ¹ (400 MHz, CD ₃ OD) δ ppm 0,47 - 0,63 (4 H, m), 2,21-2,30(1 H, m), 2,91 (3 H, s), 3,17 (3 H, s), 3,92 (2 H, s), 6,58 (1 H, d, J=16,2 Hz), 7,17 (1 H, d, J=16,2 Hz), 7,45 (2 H, d, J=8,0 Hz), 7,54 - 7,68 (6 H, m)	A
482		Libre	490[M+H] ⁺ 488[M-H] ⁻	RMN H ¹ (400 MHz, CD ₃ OD) δ ppm 2,41 (3 H, s), 2,81 (3H, s), 3,08 (3 H, s), 3,70 - 3,80 (4 H, m), 6,17 (1 H, s), 7,38 (2 H, d, J = 8,3 Hz), 7,40 - 7,65 (6 H, m)	A

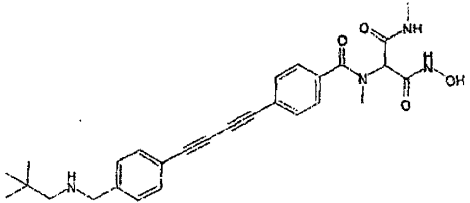
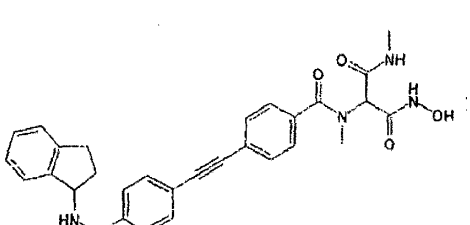
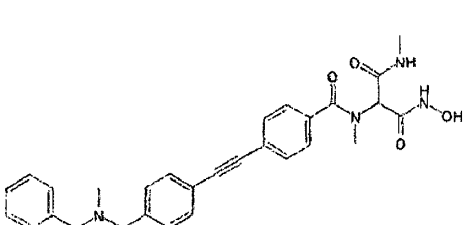
[Tabla 3-31]

483		Libre	455[M+H] ⁺ 453[M-H] ⁻	RMN H ¹ (400MHz, CD ₃ OD) δ ppm 2,46 - 2,53 (4 H, m), 2,81 (3 H, s), 3,07 (3 H, s), 3,57 (2 H, s), 3,66 - 3,72 (4 H, m), 6,47 (1 H, s), 7,35 - 7,62 (4 H, m), 7,81 (1 H, s)	A
484		Libre	402[M+Na] ⁺ 378[M-H] ⁻	RMN H ¹ (400 MHz, CD ₃ OD) δ ppm 2,81 (3 H, s), 3,05 (3 H, s), 5,48 (1 H, br. s.), 6,54 - 6,59 (1 H, m), 7,36 - 7,66 (5 H, m), 7,90 - 7,94 (1 H, m)	A
485		Libre	476[M+H] ⁺ 474[M-H] ⁻	RMN H ¹ (400 MHz, CD ₃ OD) δ ppm 2,81 (3 H, s), 3,08 (3 H, s), 3,80 (2 H, s), 3,89 (2 H, s), 7,13 (1 H, s), 7,35 - 7,65 (8 H, m), 7,88 (1 H, s)	A

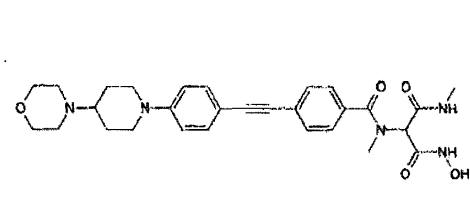
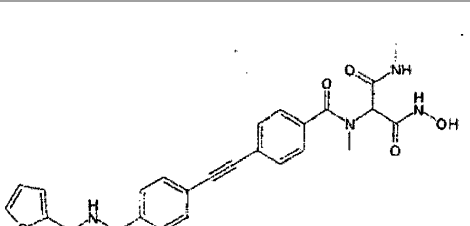
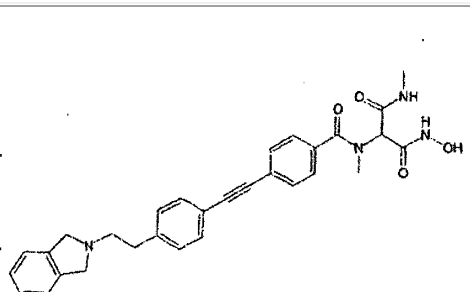
486		Libre	503[M+M] ⁺ 501[M-H] ⁻	RMN ¹ H (400 MHz, CD ₃ OD) δ ppm 2,81 (3 H, s), 3,08 (3H, s), 3,75 - 3,80 (4 H, m) 6,60 (1 H, s), 7,03 - 7,08 (2 H, m), 7,34 - 7,39 (4 H, m), 7,50 - 7,60 (6 H, m)	NT
487		Libre	517[M-H] ⁺ 515[M-H] ⁻	RMN ¹ H (400 MHz, CD ₃ OD) δ ppm 2,75 - 2,90 (4 H, m), 2,81 (3 H, s), 3,08 (3 H, s), 3,85 (2 H, s), 6,98 - 7,03 (2 H, m), 7,20 - 7,23 (2 H, m), 7,36 - 7,38 (2 H, m), 7,40 - 7,62 (6 H, m)	NT
488*		Libre	489[M+Na] ⁺ 465[M-H] ⁻	RMN ¹ H (400 MHz, CD ₃ OD) δ ppm 2,81 (3 H, s), 3,07 (3 H, s), 3,20 (2 H, q, J=9,8 Hz), 3,63 (2 H, s), 6,43 (1 H, s), 7,40 - 7,59 (4 H, m), 7,79 (1 H, s)	A
489		Libre	497[M+H] ⁺ 495[M-H] ⁻	RMN ¹ H (400 MHz, CD ₃ OD) δ ppm 2,82 (3 H, s), 3,08 (3 H, s), 3,90 - 3,95 (6 H, m), 7,15 - 7,25 (4 H, m), 7,35 - 7,70 (8H, m)	A

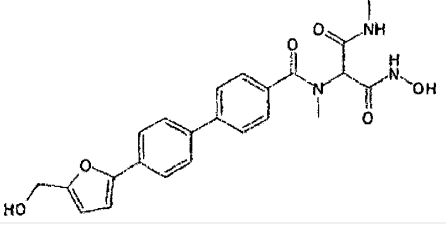
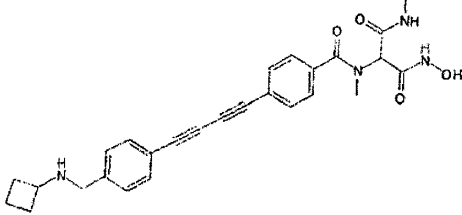
[Tabla 3-32]

490		Libre	511[M+H] ⁺ 509[M-H] ⁻	RMN ¹ H (400 MHz, CD ₃ OD) δ ppm 2,76 - 2,82 (5 H, m), 2,89 - 2,92 (2 H, m), 3,08 (3 H, s), 3,63 (2 H, s), 3,67 - 3,73 (2 H, m), 6,98 - 7,00 (1 H, m), 7,07 - 7,11 (3 H, m), 7,43 - 7,45 (2 H, m), 7,52 - 7,63 (6 H, m)	NT
491		Libre	393[M+Na] ⁺ 369[M-H] ⁻	RMN ¹ H (400 MHz, CD ₃ OD) δ ppm 2,55 (3 H, s), 2,80 (3 H, s), 3,05 (3 H, s), 7,30 - 7,65 (4 H, m), 8,44 (1 H, s)	NT
492		Libre	502[M+H] ⁺ 500[M-H] ⁻	RMN ¹ H (400 MHz, CD ₃ OD) δ ppm 2,35 (3 H, s), 2,40 - 2,74 (8 H, br. s.), 2,85 (3 H, s), 3,10 (3 H, s), 3,60 (2 H, s), 7,41 (2 H, d, J=8,3 Hz), 7,52 - 7,70 (6 H, m)	A

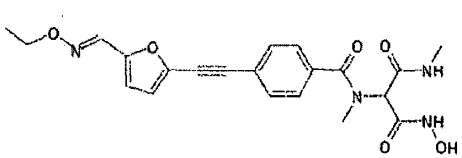
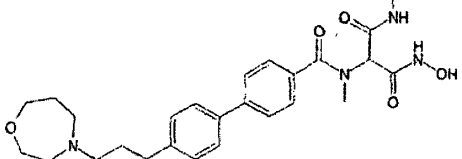
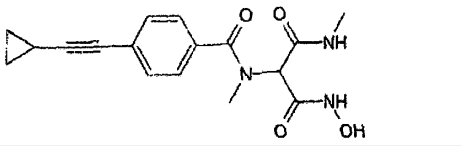
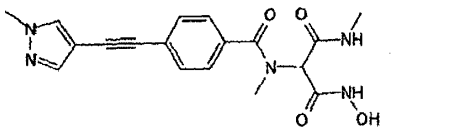
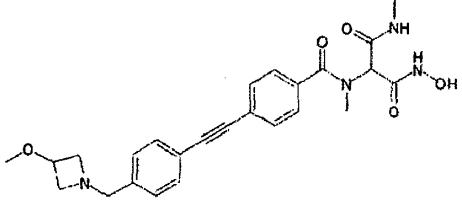
493		Libre	489[M+H] ⁺ 487[M-H] ⁻	RMN ¹ H (400 MHz, CD ₃ OD) δ ppm 0,96 (9 H, s), 2,39 (2 H, m), 2,85 (3 H, s), 3,10 (3 H, s), 3,88 (2 H, s), 7,44 (2 H, d, J=8,1 Hz), 7,53 - 7,70 (6 H, m)	A
494		Libre	511[M+H] ⁺ 509[M-H] ⁻	RMN ¹ H (400 MHz, CD ₃ OD) δ ppm 1,90 - 2,10 (1 H, m), 2,30 - 2,50 (1 H, m), 2,75 - 2,95 (4 H, m), 3,00 - 3,15 (4 H, m), 3,80 - 3,95 (2 H, m), 4,25 - 4,40 (1 H, m), 4,80 - 5,00 (1 H, m), 7,15 - 7,30 (3 H, m), 7,35 - 7,70 (9 H, m)	NT
495		Libre	499[M+H] ⁺ 497[M-H] ⁻	RMN ¹ H (400 MHz, CD ₃ OD) δ ppm 2,17 (3 H, s), 2,81 (3 H, s), 3,08 (3 H, s), 3,45 - 3,60 (4 H, m), 7,20 - 7,65 (13 H, m)	A

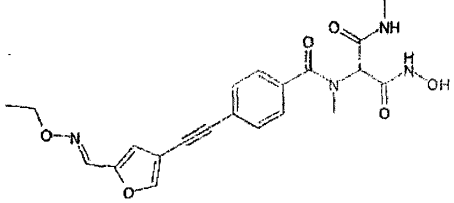
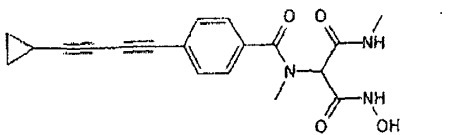
[Tabla 3-33]

496		Libre	534[M+H] ⁺ 532[M-H] ⁻	RMN ¹ H (400 MHz, CD ₃ OD) δ ppm 1,54 - 1,69 (2 H, m), 2,00 - 2,10 (2 H, m), 2,35 - 2,48 (1 H, m), 2,61 - 2,69 (2 H, m), 2,74 - 2,88 (2 H, m), 2,85 (3 H, s), 3,12 (3 H, s), 3,70 - 3,77 (6 H, m), 3,87 - 3,95 (2 H, s), 5,52 (1 H, br. s.), 6,99 (2 H, d, J=9,0 Hz), 7,41 (2 H, d, J=8,8 Hz), 7,51 - 7,62 (4 H, m)	A
497		Libre	475[M+H] ⁺ 473[M-H] ⁻	RMN ¹ H (400 MHz, CD ₃ OD) δ ppm 2,81 (3 H, s), 3,08 (3 H, s), 3,74 - 3,79 (4 H, m), 6,26 - 6,29 (1 H, m), 6,34 - 6,38 (1 H, m), 7,37 (2 H, d, J=8,0 Hz), 7,44 - 7,64 (7 H, m)	NT
498		Libre	511[M+H] ⁺ 509[M-H] ⁻	RMN ¹ H (400 MHz, DMSO-d ₆) δ ppm 2,65 - 2,67 (3 H, m), 2,84 - 2,88 (2 H, m), 2,92 - 2,96 (5 H, m), 3,89 (4 H, s), 7,17 - 7,24 (4 H, m), 7,32 (2 H, d, J = 8,0 Hz), 7,49 - 7,53 (4 H, m), 7,62 - 7,63 (2 H, m), 8,15 (1 H, br. s.), 9,07 (1 H, s), 10,90 (1 H, br. s.)	NT

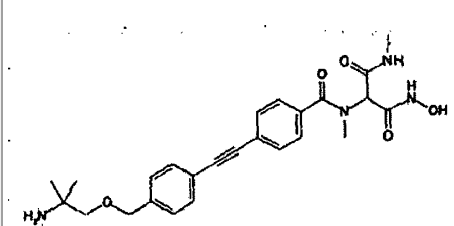
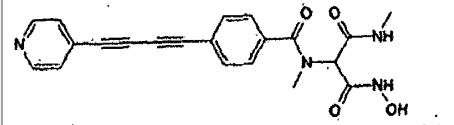
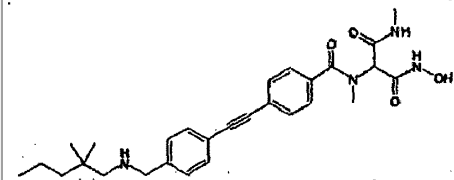
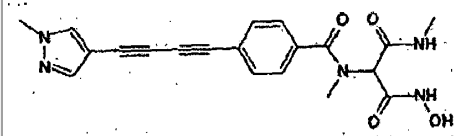
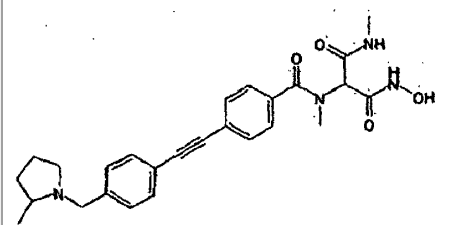
499		Libre	436[M-H]-	RMN H^1 (400 MHz, CD_3OD) δ ppm 2,74 (3 H, s), 3,03 (3 H, s), 4,50 (2 H, s), 5,42 (1 H, br. s.), 6,33 (1H, d, J=3,3 Hz), 6,51 (1 H, s), 6,69 (1 H, d, J=3,3 Hz), 7,35 - 7,90 (6 H, m)	A
500		Libre	473[M+H]+ 471[M-H]-	RMN H^1 (400 MHz, CD_3OD) δ ppm 1,71 - 1,87 (2 H, m), 1,90 - 2,06 (2 H, m), 2,19 - 2,30 (2 H, m), 2,81 (3 H, s), 3,06 (3 H, s), 3,42 - 3,54 (1 H, m), 3,86 (2 H, s), 7,39 - 7,47 (2 H, m), 7,52 - 7,67 (6 H, m)	NT

[Tabla 3-34]

501		Libre	449[M+Na]+ 425[M-H]-	RMN H^1 (400 MHz, CD_3OD) δ ppm [1,29], 1,34 (3 H, t, J=7,1 Hz), 2,81 (3 H, s), 3,07 (3 H, s), [4,19], 4,28 (2 H, q, J=7,1 Hz), [6,76], 6,87 (1 H, d, J=3,6 Hz), [6,83], 7,25 (1 H, d, J=3,6 Hz), 7,38 - 7,69 (4 H, m), [7,43], 7,98 (1 H, s)	A
502		Libre	481[M-H]-	RMN H^1 (400 MHz, CD_3OD) δ ppm 1,77 - 1,84 (4 H, m), 2,48 - 2,53 (2 H, m), 2,58 - 2,62 (2 H, m), 2,67 - 2,73 (7 H, m), 3,02 (3 H, s), 3,61 - 3,69 (4 H, m), 7,22 (2 H, d, J = 8,0 Hz), 7,35 - 7,55 (4 H, m), 7,62 (2 H, d, J = 7,6 Hz)	B
503		Libre	352[M+Na]+ 328[M-H]-	RMN H^1 (400 MHz, CD_3OD) δ ppm 0,80 - 0,90 (2 H, m), 0,95 - 1,05 (2 H, m), 1,53 - 1,62 (1 H, m), 2,90 (3 H, s), 3,15 (3 H, s), 5,56 (1 H, br. s.), 7,35 - 7,61 (4 H, m)	C
504		Libre	392[M+Na]+ 368[M-H]-	RMN H^1 (400 MHz, CD_3OD) δ ppm 2,91 (3 H, s), 3,17 (3 H, s), 4,00 (3 H, s), 5,58 (1 H, br. s.), 7,35 - 7,70 (4 H, m), 7,73 (1 H, s), 7,96 (1 H, s)	B
505		Libre	465[M+H]+ 463[M-H]-	RMN H^1 (400 MHz, CD_3OD) δ ppm 2,81 (3 H, s), 3,02 - 3,15 (2 H, m), 3,08 (3 H, s), 3,25 (3 H, s), 3,54 - 3,64 (2 H, m), 3,69 (2 H, s), 4,02 - 4,09 (1 H, m), 7,32 (2 H, d, J=8,0 Hz), 7,47 - 7,65 (6 H, m)	A

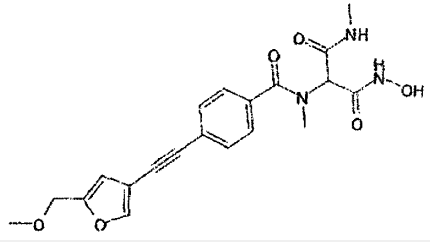
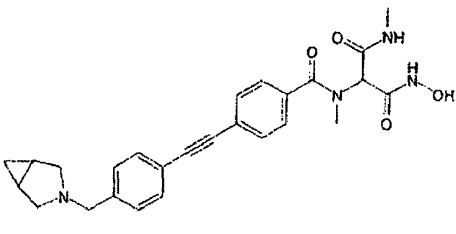
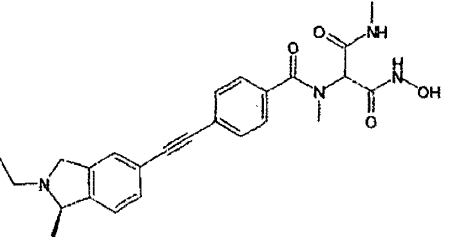
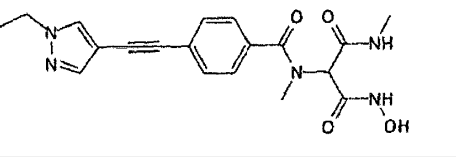
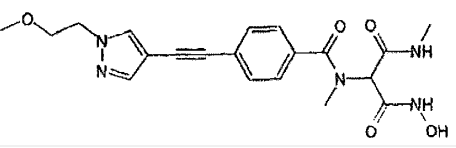
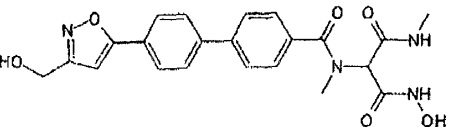
506		Libre	449[M+Na] ⁺ 425[M-H] ⁻	RMN ¹ H (400 MHz, CD ₃ OD) δ ppm [1,21], [1,28], 1,36 (3 H, t, J=7,1 Hz), 2,81 (3 H, s), 3,07 (3 H, s), 3,55 - 4,33 (2 H, m), [5,52], [6,53], 6,82 (1 H, s), 7,26 - 7,62 (5 H, m), [7,82], [7,92], 7,98 (1 H, s)	A
507		Libre	376[M+Na] ⁺ 352[M-H] ⁻	RMN ¹ H (400 MHz, CD ₃ OD) δ ppm 0,73 - 0,80 (2 H, m), 0,87 - 0,95 (2 H, m), 1,41 - 1,50 (1 H, m), 2,80 (3 H, s), 3,04 (3 H, s), 7,30 - 7,57 (4 H, m)	NT

[Tabla 3-35]

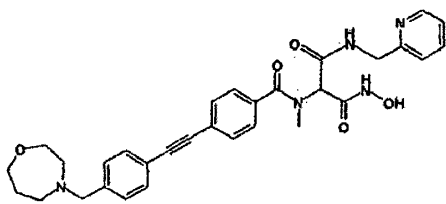
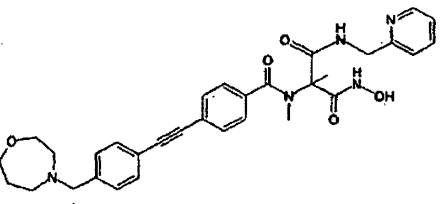
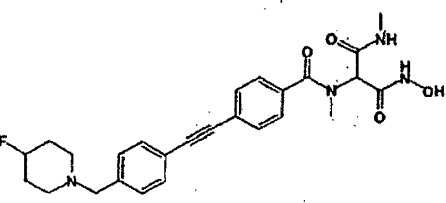
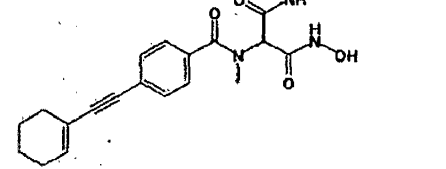
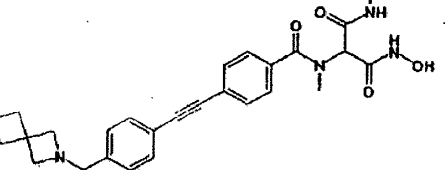
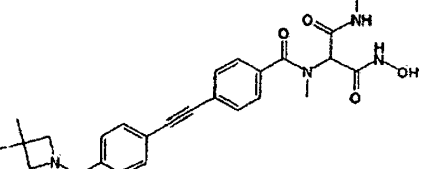
508*		Libre	467[M+H] ⁺ 465[M-H] ⁻	RMN ¹ H (400 MHz, CD ₃ OD) δ ppm 1,27 (6 H, s), 2,81 (3 H, s), 3,08 (3 H, s), 3,39 (2 H, s), 4,61 - 4,62 (2 H, m), 7,40 - 7,42 (2 H, m), 1,48 - 7,58 (6 H, m)	B
509		Libre	413[M+Na] ⁺ 389[M-H] ⁻	RMN ¹ H (400 MHz, CD ₃ OD) δ ppm 2,81 (3 H, m), 3,05 (3 H, s), 5,49 (1 H, s), 7,50 - 7,70 (6 H, m), 8,54 - 8,62 (2 H, m)	NT
510		Libre	493[M+H] ⁺ 491[M-H] ⁻	RMN ¹ H (400 MHz, CD ₃ OD) δ ppm 0,79 (9 H, br. s.), 1,11 - 1,12 (4 H, m), 2,26 (2 H, s), 2,72 (3 H, s), 2,98 (3 H, s), 3,72 (2 H, s), 7,28 - 7,52 (8 H, m)	A
511		Libre	416[M+Na] ⁺ 392[M-H] ⁻	RMN ¹ H (400 MHz, CD ₃ OD) δ ppm 2,81 (3 H, s), 3,05 (3 H, s), 3,89 (3 H, s), 7,35 - 7,63 (4 H, m), 7,66 (1 H, s), 7,91 (1 H, s)	A
512		Libre	463[M+H] ⁺ 461[M-H] ⁻	RMN ¹ H (400 MHz, CD ₃ OD) δ ppm 1,20 (3 H, d, J = 6,1 Hz), 1,45 - 1,52 (1 H, m), 1,68 - 1,76 (2 H, m), 1,98 - 2,05 (1 H, m), 2,23 - 2,29 (1 H, m), 2,52 - 2,53 (1 H, m), 2,81 (3 H, s), 2,88 - 2,93 (1 H, m), 3,08 (3 H, s), 3,20 - 3,40 (1 H, m), 4,07 (1 H, d, J=12,9 Hz), 7,38 (2 H, d, J=8,1 Hz), 7,49 - 7,62 (6 H, m)	NT

513		Libre	$492[M+H]^+$ $490[M-H]^-$	1H NMR (400 MHz, CD_3OD) δ ppm 0,93 (6 H, s), 1,23 - 1,26 (2 H, m), 1,61 - 1,64 (2 H, m), 2,04 (2 H, br. s.), 2,35 - 2,38 (2 H, m), 2,81 (3 H, s), 3,08 (3 H, s), 3,47 (2 H, s), 7,36 (2 H, d, J = 8,1 Hz), 7,46 - 7,62 (6 H, m)	A
-----	--	-------	------------------------------	---	---

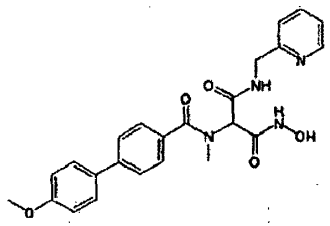
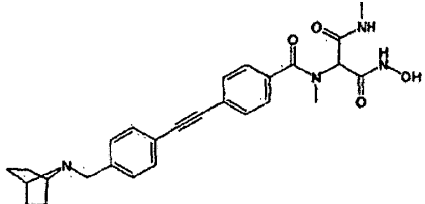
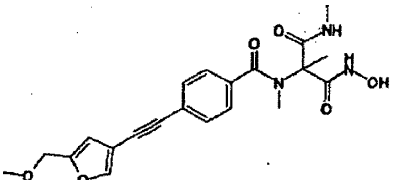
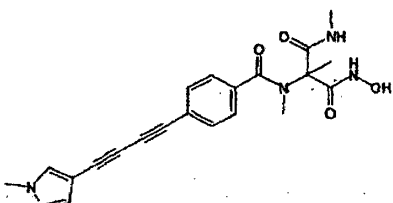
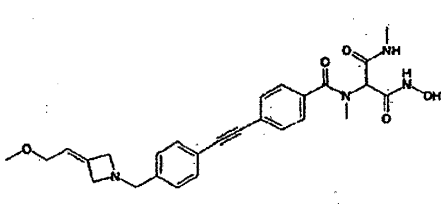
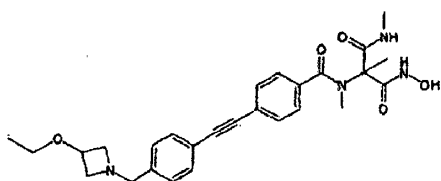
[Tabla 3-36]

514		Libre	422[M+Na] ⁺ 398[M-H] ⁻	RMN H¹ (400 MHz, CD₃OD) δ ppm 2,81 (3 H, s), 3,07 (3 H, s), 3,34 (3 H, s), 4,39 (2 H, s), 6,53 (1 H, s), 7,48 - 7,60 (4 H, m), 7,82 (1 H, s)	A
515		Libre	461[M+H] ⁺ 459[M-H] ⁻	RMN H¹ (400 MHz, CD₃OD) δ ppm 0,33 - 0,42 (1 H, m), 0,70 - 0,78 (1 H, m), 1,35 - 1,43 (2 H, m), 2,37 - 2,47 (2 H, m), 2,81 (3 H, s), 2,87 - 2,97 (2 H, m), 3,08 (3 H, s), 3,62 (2 H, s), 7,32 (2 H, d, J = 8,3 Hz), 7,33 - 7,68 (6 H, m)	A
516		Libre	449[M+H] ⁺ 447[M-H] ⁻	RMN H¹ (400 MHz, CD₃OD) δ ppm 1,11 (3 H, d, J = 6,1 Hz), 1,21 - 1,26 (3 H, m), 2,53 - 2,62 (1 H, m), 2,81 (3 H, s), 3,04 - 3,13 (4 H, m), 3,59 - 3,63 (1 H, m), 3,84 - 3,88 (1 H, m), 4,28 (1 H, d, J=12,9 Hz), 7,21 - 7,25 (1 H, m), 7,39 - 7,61 (6 H, m)	B
517		Libre	406[M+Na] ⁺ 382[M-H] ⁻	RMN H¹ (400 MHz, CD₃OD) δ ppm 1,46 (3 H, t, J=7,3 Hz), 2,81 (3 H, s), 3,07 (3 H, s), 4,19 (2 H, q, J=7,3 Hz), 7,34 - 7,60 (4 H, m), 7,65 (1 H, s), 7,91 (1 H, s)	B
518		Libre	436[M+Na] ⁺ 412[M-H] ⁻	RMN H¹ (400 MHz, CD₃OD) δ ppm 2 81 (3 H, s), 3,07 (3 H, s), 3,34 (3 H, s), 3,73 (2 H, t, J=5,1 Hz), 4,30 (2 H, t, J=5,1 Hz), 7,30 - 7,60 (4 H, m), 7,66 (1 H, s), 7,89 (1 H, s)	B
519		Libre	461[M+Na] ⁺ 437[M-H] ⁻	RMN H¹ (400 MHz, CD₃OD) δ ppm 2,81 (3 H, s), 3,12 (3 H, s), 4,68 - 4,69 (2 H, m), 6,86 (1 H, s), 7,45 - 8,00 (8 H, m)	NT

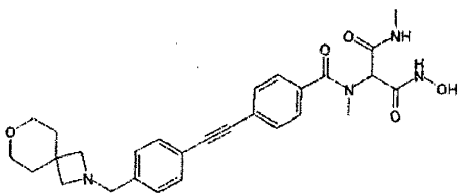
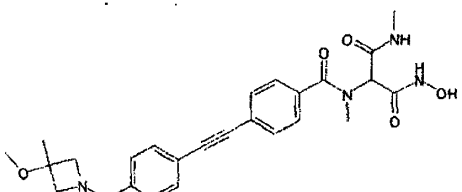
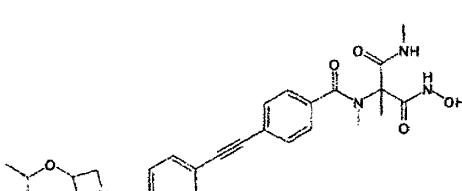
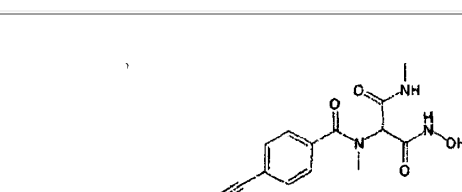
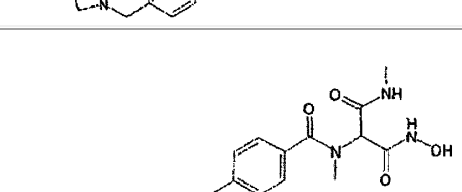
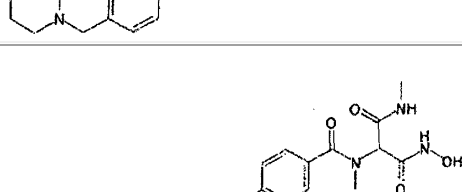
[Tabla 3-37]

520*		Libre	556[M+H] ⁺ 554[M-H] ⁻	RMN H ¹ (400 MHz, CD ₃ OD) δ ppm 1,86 - 1,98 (2 H, m), 2,66 - 2,76 (4 H, m), 3,12 (3 H, s), 3,65 - 3,75 (4 H, m), 3,77 - 3,85 (2 H, m), 4,40 - 4,78 (2 H, m), 7,28 - 7,65 (10 H, m), 7,77 - 7,87 (1 H, m), 8,45 - 8,55 (1 H, m)	A
521*		Libre	570[M+H] ⁺ 568[M-H] ⁻	RMN H ¹ (400 MHz, CD ₃ OD) δ ppm 1,85 (3 H, s), 1,88 - 1,95 (2 H, m), 2,66 - 2,76 (4 H, m), 3,19 (3 H, s), 3,65 - 3,75 (4 H, m), 3,78 - 3,84 (2 H, m), 4,50 - 4,64 (2 H, m), 7,25 - 7,31 (1 H, m), 7,39 (2 H, d, J=8,4 Hz), 7,46 - 7,53 (3 H, m), 7,53 - 7,63 (4 H, m), 7,73 - 7,80 (1 H, m), 8,45 - 8,48 (1 H, m)	A
522		Libre	481[M+H] ⁺ 479[M-H] ⁻	¹ H MHz, CD ₃ OD) δ ppm 1,84 - 1,99 (4 H, m), 2,37 - 2,47 (2 H, m), 2,55 - 2,66 (2 H, m), 2,81 (3 H, s), 3,08 (3 H, s), 3,55 (2 H, s), 4,67 - 4,95 (1 H, m), 7,37 (2 H, d, J=8,1 Hz), 7,47 - 7,64 (6 H, m)	NT
523		Libre	392[M+Na] ⁺ 368[M-H] ⁻	RMN H ¹ (400 MHz, CD ₃ OD) δ ppm 1,62 - 2,20 (4 H, m), 2,81 (3 H, s), 3,05 (3 H, s), 6,20 (1 H, s), 7,30 - 7,55 (4 H, m)	B
524		Libre	475[M+H] ⁺ 473[M-H] ⁻	RMN H ¹ (400 MHz, CD ₃ OD) δ ppm 1,08 - 1,12 (4 H, m), 1,78 - 1,83 (2 H, m), 2,10 - 2,16 (4 H, m), 2,81 (3 H, s), 3,06 (3 H, s), 3,67 (2 H, s), 7,31 - 7,32 (2 H, m), 7,49 - 7,59 (6 H, m)	B
525		Libre	463[M+H] ⁺ 461[M-H] ⁻	RMN H ¹ (400 MHz, CD ₃ OD) δ ppm 1,24 (6 H, s), 2,81 (3 H, s), 3,08 (3 H, s), 3,16 (4 H, s), 3,74 (2 H, s), 7,33 - 7,35 (2 H, m), 7,49 - 7,62 (6 H, m)	B

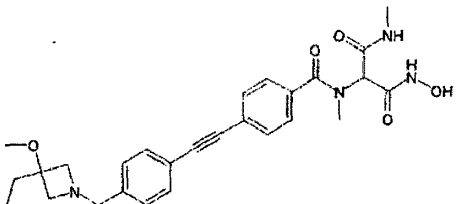
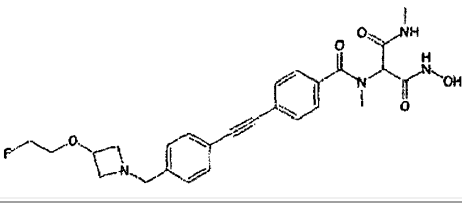
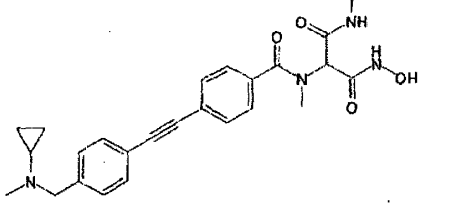
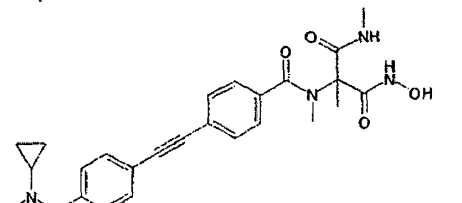
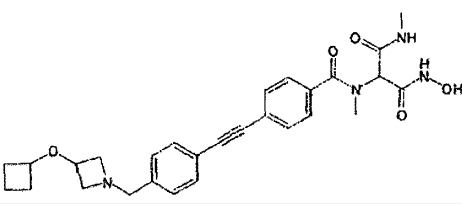
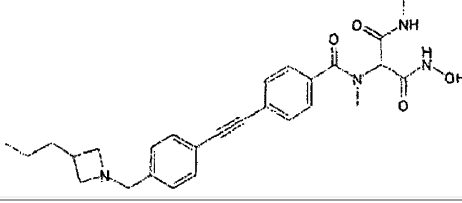
[Tabla 3-38]

526*		Libre	449[M+H] ⁺ 447[M-H] ⁻	RMN H ¹ (400 MHz, CD ₃ OD) δ ppm 3,16 (3 H, s), 3,83 (3 H, s), 4,59 (2 H, s), 7,02 (2 H, d, J=8,3 Hz), 7,27 - 7,35 (1 H, m), 7,37 - 7,75 (7 H, m), 7,77 - 7,85 (1 H, m), 8,45 - 6,53 (1 H, m)	NT
527		Libre	476[M+H] ⁺ 474[M-H] ⁻	RMN H ¹ (400 MHz, CD ₃ OD) δ ppm 1,42 - 1,43 (4 H, m), 1,80 (4 H, br. s.), 2,81 (3 H, s), 3,07 (3 H, s), 3,20 - 3,50 (2 H, m), 3,64 (2 H, s), 7,42 - 7,44 (2 H, m), 7,51 - 7,60 (6 H, m)	B
528		Libre	436[M+Na] ⁺ 412[M-H] ⁻	RMN H ¹ (400 MHz, CD ₃ OD) δ ppm 1,76 (3 H, s), 2,78 (3 H, s), 3,16 (3 H, s), 3,34 (3 H, s), 4,39 (2 H, s), 6,53 (1 H, s), 7,52 - 7,60 (4 H, m), 7,82 (1 H, s)	A
529		Libre	430[M+Na] ⁺ 406[M-H] ⁻	RMN H ¹ (400 MHz, CD ₃ OD) δ ppm 1,76 (3 H, s), 2,78 (3 H, s), 3,14 (3 H, s), 3,89 (3 H, s), 7,66 (1 H, s), 7,49 - 7,63 (4 H, m), 7,91 (1 H, s)	NT
530*		Libre	491[M+H] ⁺ 489[M-H] ⁻	RMN H ¹ (400 MHz, CD ₃ OD) δ ppm 2,81 (3 H, s), 3,08 (3 H, s), 3,28 (3 H, s), 3,80 (2 H, s), 3,83 (2 H, d, J = 6,4 Hz), 3,97 (2 H, s), 4,03 (2 H, s), 6,35 - 5,45 (1 H, m), 7,34 - 7,36 (2 H, m), 7,49 - 7,62 (6 H, m)	A
531		Libre	493[M+H] ⁺ 491[M-H] ⁻	RMN H ¹ (400 MHz, CD ₃ OD) δ ppm 1,16 (3 H, t, J=7,1Hz), 1,77 (3 H, s), 2,79 (3 H, s), 3,02 - 3,09 (2 H, m), 3,16 (3 H, s), 3,43 (2 H, q, J=7,1 Hz), 3,56 - 3,62 (2 H, m), 3,68 (2 H, s), 4,09 - 4,18 (1 H, m), 7,32 (2 H, d, J=8,3 Hz), 7,47 - 7,53 (2 H, m), 7,53 - 7,63 (4 H, m)	NT

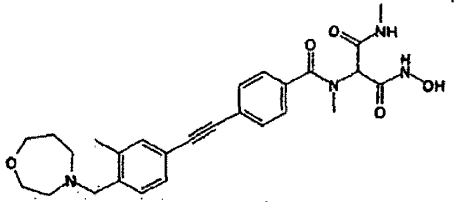
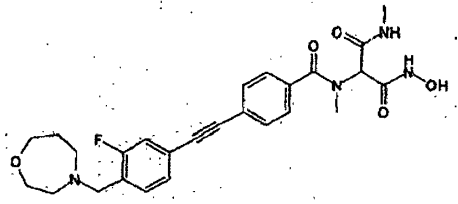
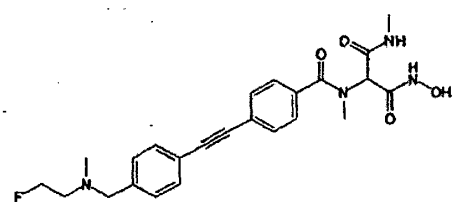
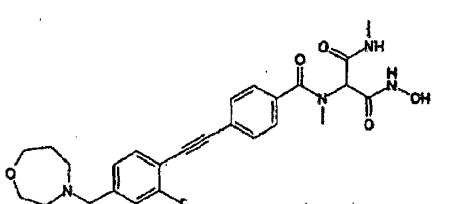
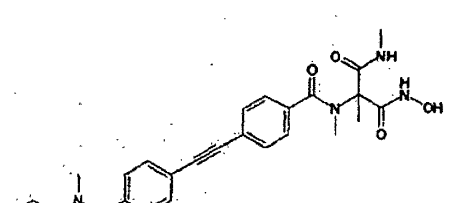
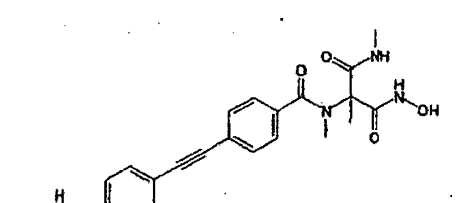
[Tabla 3-39]

532		Libre	506[M+H] ⁺ 504[M-H] ⁻	RMN H ¹ (400 MNz, CD ₃ OD) δ ppm 1,75 - 1,77 (4 H, m), 2,81 (3 H, s), 3,08 (3 H, s), 3,20 (4 H, s), 3,58 (4 H, br. s.), 3,73 (2 H, br. s.), 7,33 - 7,35 (2 H, m), 7,49 - 7,59 (6 H, m)	NT
533		Libre	480[M+H] ⁺ 478[M-H] ⁻	RMN H ¹ (400 MHz, CD ₃ OD) δ ppm 1,45 (3 H, s), 2,81 (3 H, s), 3,08 (3 H, s), 3,19 (3 H, s), 3,22 - 3,26 (4 H, m), 3,72 (2 H, s), 7,33 - 7,35 (2 H, m), 7,49 - 7,61 (6 H, m)	NT
534		Libre	507[M+H] ⁺ 505[M-H] ⁻	RMN H ¹ (400 MHz, CD ₃ OD) δ ppm 1,11 (6 H, d, J=6,1 Hz), 1,77 (3 H, s), 2,79 (3 H, s), 2,99 - 3,06 (2 H, m), 3,16 (3 H, s), 3,56 - 3,66 (3 H, m), 3,68 (2 H, s), 4,15 - 4,24 (1 H, m), 7,32 (2 H, d, J=8,3 Hz), 7,48 - 7,53 (2 H, m), 7,53 - 7,63 (4 H, m)	NT
535		Libre	479[M+H] ⁺ 477[M-H] ⁻	RMN H ¹ (400 MHz, CD ₃ OD) δ ppm 1,16 (3 H, t, J=7,1 Hz), 2,81 (3 H, s), 3,02 - 3,11 (2 H, m), 3,08 (3 H, s), 3,43 (2 H, q, J=7,1 Hz), 3,57 - 3,63 (2 H, m), 3,69 (2 H, s), 4,09 - 4,17 (1 H, m), 7,32 (2 H, d, J=8,3 Hz), 7,47 - 7,64 (6 H, m)	A
536		Libre	483[M+H] ⁺ 481[M-H] ⁻	RMN H ¹ (400 MHz, CD ₃ OD) δ ppm 2,48 - 2,51 (4 H, m), 2,81 (3 H, s), 3,07 (3 H, s), 3,60 (2 H, s), 3,67 - 3,73 (4 H, m), 7,24 - 7,31 (1H, m), 7,31 - 7,38 (1 H, m), 7,43 - 7,49 (2 H, m), 7,52 - 7,66 (3 H, m)	NT
537		Libre	494[M+H] ⁺ 492[M-H] ⁻	RMN H ¹ (400 MHz, CD ₃ OD) δ ppm 1,16 (3 H, t, J=7,0 Hz), 1,46 (3 H, s), 2,82 (3 H, s), 3,08 (3 H, s), 3,15 - 3,42 (6 H, m), 3,71 (2 H, s), 7,30 - 7,65 (8 H, m)	NT

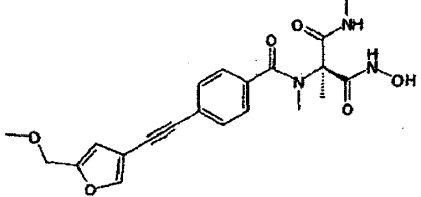
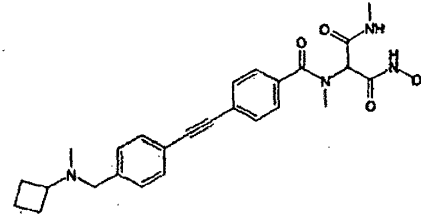
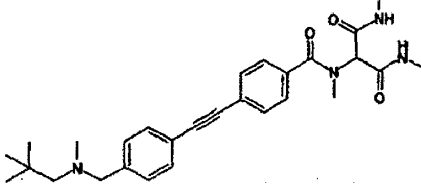
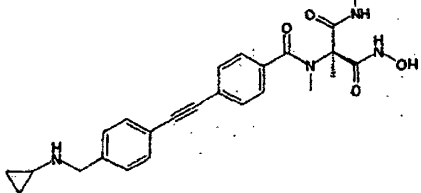
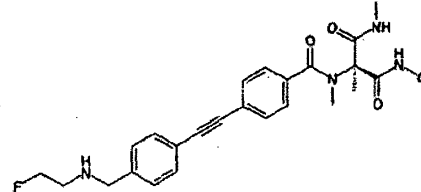
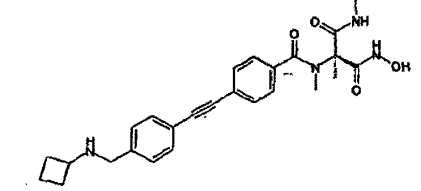
[Tabla 3-40]

538		Libre	493[M+H] ⁺ 491[M-H] ⁻	RMN (400 MHz, CO ₃ OD) δ ppm 0,85 (3 H, t, J=7,3 Hz), 1,80 - 1,88 (2 H, m), 2,81 (3 H, s), 3,08 (3 H, s), 3,15 (3 H, s), 3,17 - 3,26 (4 H, m), 3,72 (2 H, s), 7,30 - 7,70 (8 H, m)	NT
539		Libre	497[M+N] ⁺ 495[M-H] ⁻	RMN H ¹ (400 MHz, CD ₃ OD) δ ppm 2,81 (3 H, s), 3,03 - 3,14 (2 H, m), 3,08 (3 H, s), 3,56 - 3,75 (7 H, m), 4,40 - 4,44 (1 H, m), 4,53 - 4,56 (1 H, m), 7,30 - 7,40 (2 H, m), 7,49 - 7,62 (6 H, m)	NT
540		Libre	449[M+H] ⁺ 447[M-H] ⁻	RMN H ¹ (400 MHz, CD ₃ OD) δ ppm 0,38 - 0,54 (4 H, m), 1,71 - 1,78 (1 H, m), 2,28 (3 H, s), 2,82 (3 H, s), 3,08 (3 H, s), 3,70 (2 H, s), 7,34 (2 H, d, J=8,0 Hz), 7,46 - 7,64 (6 H, m)	NT
541		Libre	464[M+H] ⁺ 462[M-H] ⁻	RMN H ¹ (400 MHz, CD ₃ OD) δ ppm 0,70 - 0,90 (4 H, m), 1,77 (3 H, s), 2,52 (3 H, br. s.), 2,58 - 2,66 (1 H, m), 2,79 (3 H, s), 3,17 (3 H, s), 3,99 (2 H, br. s.), 7,38 - 7,46 (2 H, m), 7,50 - 7,66 (6 H, m)	NT
542		Libre	505[M+H] ⁺ 503[M-H] ⁻	RMN H ¹ (400 MHz, CD ₃ OD) δ ppm 1,45 - 1,57 (1 H, m), 1,60 - 1,74 (1 H, m), 1,84 - 1,98 (2 H, m), 2,10 - 2,24 (2 H, m), 2,81 (3 H, s), 3,03 - 3,14 (2 H, m), 3,08 (3 H, s), 3,56 - 3,76 (4 H, m), 3,86 - 3,98 (1 H, m), 4,06 - 4,18 (1 H, m), 7,28 - 7,36 (2 H, m), 7,46 - 7,66 (6 H, m)	NT
543		Libre	477[M+H] ⁺ 475[M-H] ⁻	RMN H ¹ (400 MHz, CD ₃ OD) δ ppm 0,90 (3 H, t, J=7,3 Hz), 1,20 - 1,29 (2 H, m), 1,48 - 1,56 (2 H, m), 2,46 - 2,56 (1 H, m), 2,81 (3 H, s), 2,90 - 2,96 (2 H, m), 3,08 (3 H, s), 3,40 - 3,54 (2 H, m), 3,60 - 3,73 (2 H, m), 7,32 (2 H, d, J=8,0 Hz), 7,42 - 7,62 (6 H, m)	NT

[Tabla 3-41]

544		Libre	493[M+H] ⁺ 491[M-H] ⁻	RMN H ¹ (400 MHz, CD ₃ OD) δ ppm 1,86 - 1,93 (2 H, m), 2,38 (3 H, s), 2,66 - 2,73 (4 H, m), 2,82 (3 H, s), 3,08 (3 H, s), 3,64 (2 H, s), 3,68 - 3,72 (2 H, m), 3,78 - 3,84 (2 H, m), 7,30 - 7,62 (7 H, m)	NT
545		Libre	497[M+H] ⁺ 495[M-H] ⁻	RMN H ¹ (400 MHz, CD ₃ OD) δ ppm 1,88 - 1,96 (2 H, m), 2,70-2,78 (4 H, m), 2,81 (3 H, s), 3,13 (3 H, s), 3,66 - 3,83 (6 H, m), 7,27 (1 H, d, J=10,0 Hz), 7,34 (1 H, d, J=7,6 Hz), 7,40 - 7,70 (5 H, m)	NT
546*		Libre	455[M+H] ⁺ 453[M-H] ⁻	RMN H ¹ (400 MHz, CD ₃ OD) δ ppm 2,29 (3 H, s), 2,70 (1 H, t, J=4,9 Hz), 2,77 (1 H, t, J=4,9 Hz), 2,82 (3 H, s), 3,08 (3 H, s), 3,62 (2 H, s), 4,50 (1 H, t, J=4,9 Hz), 4,62 (1 H, t, J=4,9 Hz), 7,37 (2 H, d, J=8,0 Hz), 7,47 - 7,66 (6 H, m)	NT
547		Libre	498[M+H] ⁺ 496[M-H] ⁻	RMN H ¹ (400 MHz, CD ₃ OD) δ ppm 1,88 - 1,95 (2 H, m), 2,66 - 2,74 (4 H, m), 2,82 (3 H, s), 3,07 (3 H, s), 3,66 - 3,76 (4 H, m), 3,78-3,84 (2 H, m), 7,18 - 7,26 (2 H, m), 7,35 - 7,65 (5 H, m)	NT
548*		Libre	470[M+H] ⁺ 468[M-H] ⁻	RMN H ¹ (400 MHz, CD ₃ OD) δ ppm 1,68 (3 H, s), 2,21 (3 H, s), 2,58 - 2,76 (2 H, m), 2,70 (3 H, s), 3,08 (3 H, s), 3,54 (2 H, s), 4,42 (1 H, t, J=4,9 Hz), 4,48 - 4,60 (1 H, m), 7,29 (2 H, d, J=8,3 Hz), 7,38 - 7,58 (6 H, m)	NT
549		Libre	450[M+H] ⁺ 448[M-H] ⁻	RMN H ¹ (400 MHz, CD ₃ OD) δ ppm 0,37 - 0,51 (4 H, m), 1,76 (3 H, s), 2,10 - 2,20 (1 H, m), 2,78 (3 H, s), 3,16 (3 H, s), 3,83 (2 H, s), 7,38 (2 H, d, J=8,3 Hz), 7,45 - 7,64 (6 H, m)	NT

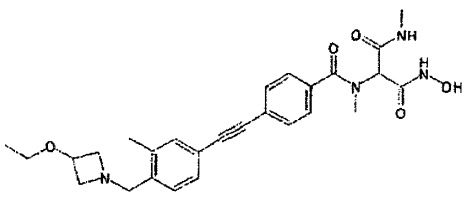
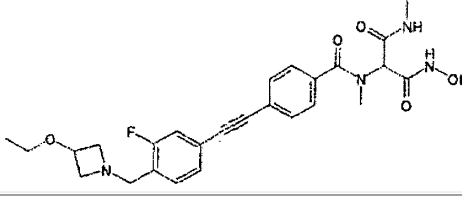
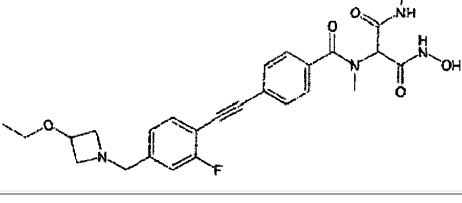
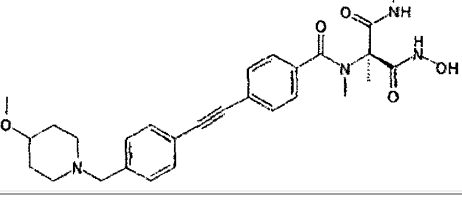
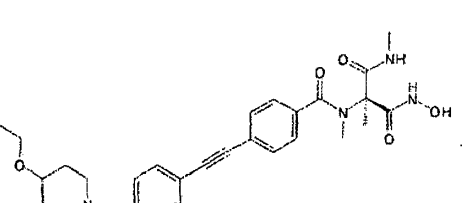
[Tabla 3-42]

550		Libre	436[M+Na] ⁺ 412[M-H] ⁻	RMN H ¹ (400 MHz, CDCl ₃) δ ppm 1,80 (3 H, s), 2,83 (3 H, d, J=4,6 Hz), 3,17 (3 H, s), 3,38 (3 H, s), 4,39 (2 H, s), 6,45 (1 H, s), 6,80 - 7,00 (1 H, m), 7,30 - 7,60 (5 H, m), 7,68 (1 H, br. s.), 10,54 (1 H, br. s.)	A
551		Libre	464[M+H] ⁺ 462[M-H] ⁻	RMN H ¹ (400 MHz, CD ₃ OD) δ ppm 1,70 - 1,75 (2 H, m), 1,93 - 1,98 (2 H, m), 2,04 - 2,08 (5H, m), 2,82 (3 H, s), 2,92 - 2,95 (1 H, m), 3,08 (3 H, s), 3,45 (2 H, s), 7,35 (2 H, d, J=8,1 Hz), 7,50 - 7,62 (6 H, m)	NT
552*		Libre	480[M+H] ⁺ 478[M-H] ⁻	RMN H ¹ (400 MHz, CD ₃ OD) δ ppm 0,91 (9 H, s), 2,23 (3 H, s), 2,25 (2 H, s), 2,81 (3 H, s), 3,08 (3 H, s), 3,59 (2 H, s), 7,40 (2 H, d, J=8,3 Hz), 7,47 - 7,62 (6 H, m)	NT
553		Libre	450[M+H] ⁺ 448[M-H] ⁻	RMN H ¹ (400 MHz, CD ₃ OD) δ ppm 0,35 - 0,50 (4 H, m), 1,77 (3 H, s), 2,08 - 2,17 (1 H, m), 2,79(3 H, s), 3,17 (3 H, s), 3,82 (2 H, s), 7,38 (2 H, d, J=8,5 Hz), 7,46 - 7,61 (6 H, m)	NT
554*		Libre	455[M+H] ⁺ 453[M-H] ⁻	RMN H ¹ (400 MHz, CD ₃ OD) δ ppm 1,73 (3 H, s), 2,75 (3 H, s), 2,86 -3,00 (2 H, m), 3,12 (3 H, s), 3,84 (2 H, s), 4,43 - 4,52 (1 H, m), 4,55 - 4,83 (1 H, m), 7,36 (2 H, d, J=8,3 Hz), 7,44 - 7,63 (6 H, m)	NT
555		Libre	463[M+H] ⁺ 461[M-H] ⁻	RMN H ¹ (400 MHz, CD ₃ OD) δ ppm 1,15 - 1,35 (2 H, m), 1,50 - 2,05 (7 H, m), 2,10 - 2,30 (1 H, m), 2,82 (3 H, s), 3,20 (3 H, s), 3,79 (2 H, s), 7,42 (2 H, d, J=8,5 Hz), 7,47 - 7,70 (6 H, m)	NT

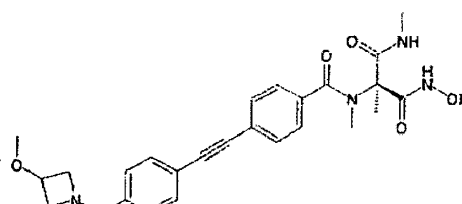
[Tabla 3-43]

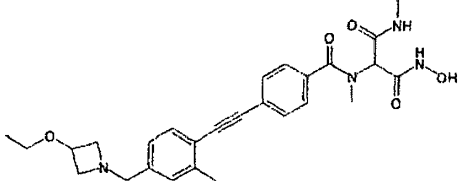
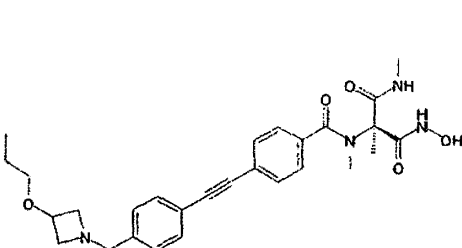
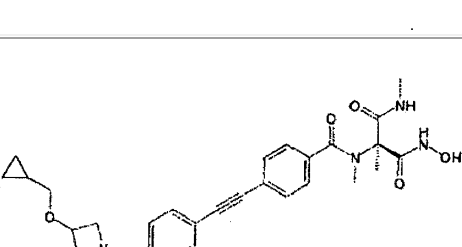
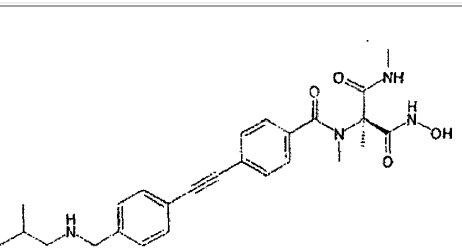
556		Libre	480[M+H] ⁺ 478[M-H] ⁻	RMN H ¹ (400 MHz, CD ₃ OD) δ ppm 0,93 (9 H, s), 1,77 (3 H, s), 2,38 (2 H, s), 2,79 (3 H, s), 3,17 (3 H, s), 3,85 (2 H, s), 7,40 (2 H, d, J=8,3 Hz), 7,48 - 7,63 (6 H, m)	NT
557		Libre	493[M+H] ⁺ 491[M-H] ⁻	RMN H ¹ (400 MHz, CD ₃ OD) δ ppm 1,16 (3 H, t, J=7,0 Hz), 1,77 (3 H, s), 2,79 (3 H, s), 3,06 - 3,12 (2 H, m), 3,16 (3 H, s), 3,35 - 3,50 (2 H, m), 3,58 - 3,76 (4 H, m), 4,08 - 4,20 (1 H, m), 7,25 - 7,40 (2 H, m), 7,45 - 7,70 (6 H, m)	A
558		Libre	493[M+H] ⁺ 492[M-H] ⁻	RMN H ¹ (400 MHz, CD ₃ OD) δ ppm 1,45 (3 H, s), 1,77 (3 H, s), 2,79 (3 H, s), 3,05 - 3,35 (4 H, m), 3,16 (3 H, s), 3,19 (3 H, s), 3,71 (2 H, br. s.), 7,25 - 7,40 (2 H, m), 7,45 - 7,65 (6 H, m)	NT
559		Libre	512[M+H] ⁺ 510[M-H] ⁻	RMN H ¹ (400 MHz, CD ₃ OD) δ ppm 1,77 (3 H, s), 2,79 (3 H, s), 3,08 - 3,14 (2 H, m), 3,16 (3 H, s), 3,56 - 3,74 (4 H, m), 3,70 (2 H, s), 4,16 - 4,25 (1 H, m), 4,40 - 4,45 (1 H, m), 4,52 - 4,57 (1 H, m), 7,25 - 7,40 (2 H, m), 7,45 - 7,65 (6 H, m)	NT
560		Libre	493[M+H] ⁺ + 491[M-H] ⁻	RMN H ¹ (400 MHz, CD ₃ OD) δ ppm 0,98 - 1,04 (3 H, m), 1,68 (3 H, s), 1,70 - 1,80 (1 H, m), 2,00 - 2,15 (1 H, m), 2,67 - 2,70 (2 H, m), 2,70 (3 H, s), 3,07 (3 H, s), 3,44 (2 H, s), 3,48 - 3,66 (2 H, m), 3,68 - 3,76 (1 H, m), 7,28 (2 H, d, J=8,3 Hz), 7,36 - 7,54 (6 H, m)	NT
561		Libre	479[M+H] ⁺ 477[M-H] ⁻	RMN H ¹ (400 MHz, CD ₃ OD) δ ppm 1,77 (3 H, s), 2,40 - 2,50 (4 H, m), 2,79 (3 H, s), 3,17 (3 H, s), 3,54 (2 H, s), 3,65 3,75 (4 H, m), 7,38 (2 H, d, J=8,3 Hz), 7,50 (2 H, d, J=8,1 Hz), 7,56 (2 H, d, J=8,3 Hz), 7,60 (2 H, d, J=8,5 Hz)	NT

[Tabla 3-44]

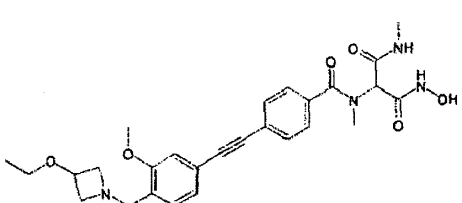
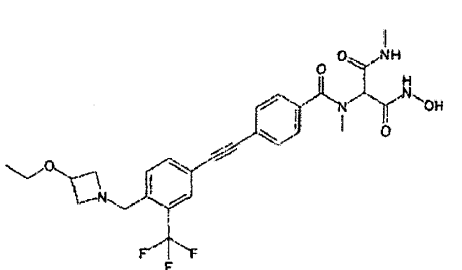
562		Libre	494[M+H] ⁺ 492[M-H] ⁻	RMN ¹ H (400 MHz, CD ₃ OD) δ ppm 1,17 (3 H, t, J=7,1 Hz), 2,33 (3 H, s), 2,81 (3 H, s), 3,05 - 3,15 (5 H, m), 3,44 (2 H, q, J=7,1 Hz), 3,60 - 3,75 (4 H, m), 4,10 - 4,20 (1 H, m), 7,24 - 7,26 (1 H, m), 7,32 - 7,35 (2 H, m), 7,57 - 7,61 (4 H, m)	A
563		Libre	498[M+H] ⁺ 496[M-H] ⁻	RMN ¹ H (400 MHz, CD ₃ OD) δ ppm 1,16 (3 H, t, J=7,1 Hz), 2,81 (3 H, s), 3,00 - 3,15 (5 H, m), 3,39 - 3,51 (2 H, m), 3,61 - 3,72 (4 H, m), 4,08 - 4,14 (1 H, m), 7,25 - 7,70 (7 H, m)	A
564		Libre	498[M+H] ⁺ 496[M-H] ⁻	RMN ¹ H (400 MHz, CD ₃ OD) δ ppm 1,16 (3 H, t, J=7,1 Hz), 2,82 (3 H, s), 3,00 - 3,08 (5 H, m), 3,43 (2 H, q, J=7,1 Hz), 3,55 - 3,75 (4 H, m), 4,10 - 4,20 (1 H, m), 7,13 - 7,25 (2 H, m), 7,35 - 7,70 (5 H, m)	A
565		Libre	507[M+H] ⁺ 505[M-H] ⁻	RMN ¹ H (400 MHz, CD ₃ OD) δ ppm 1,51 - 1,64 (2 H, m), 1,77 (3 H, s), 1,86 - 1,96 (2 H, m), 2,18 - 2,32 (2 H, m), 2,65 - 2,85 (2 H, m), 2,79 (3 H, s), 3,17 (3 H, s), 3,20 - 3,35 (1 H, m), 3,28 (3 H, s), 3,56 (2 H, s), 7,35 - 7,40 (2 H, m), 7,45 - 7,65 (6 H, m)	NT
566		Libre	521[M+H] ⁺ 519[M-H] ⁻	RMN ¹ H (400 MHz, CD ₃ OD) δ ppm 1,18 (3 H, t, J=7,1 Hz), 1,77 (5 H, br. s.), 1,90 - 2,05 (2 H, m), 2,51 - 2,58 (2 H, m), 2,79 (3 H, s), 3,04 (2 H, br. s.), 3,16 (3 H, s), 3,45 - 3,58 (3 H, m), 3,92 (2 H, br. s.), 7,45 (2 H, d, J=8,0 Hz), 7,50 - 7,65 (6 H, m)	NT

[Tabla 3-45]

567		Libre	479[M+H] ⁺ 477[M-H] ⁻	RMN ¹ H (400 MHz, CD ₃ OD) δ ppm 1,77 (3 H, s), 2,79 (3 H, s), 3,02 - 3,12 (2 H, m), 3,16 (3 H, s), 3,25 (3 H, s), 3,56 - 3,64 (2 H, m), 3,69 (2 H, s), 4,02 - 4,13 (1 H, m), 7,32 (2 H, d, J=8,3 Hz), 7,45 - 7,65 (6 H, m)	NT
-----	---	-------	--	---	----

568		Libre	493[M+H] ⁺ 491[M-H] ⁻	RMN ¹ H (400 MHz, CD ₃ OD) δ ppm 1,16 (3 H, t, J=7,1 Hz), 2,50 (3 H, s), 2,77 (3 H, s), 3,00 - 3,10 (5 H, m), 3,40 - 3,46 (2 H, m), 3,50 - 3,75 (4 H, m), 4,05 - 4,15 (1 H, m), 7,11 - 7,15 (1 H, m), 7,22 (1 H, s), 7,40 - 7,70 (5 H, m)	A
569		Libre	507[M+H] ⁺ 505[M-H] ⁻	RMN ¹ H (400 MHz, CD ₃ OD) δ ppm 0,92 (3 H, t, J=7,3 Hz), 1,51 - 1,58 (2 H, m), 1,77 (3 H, s), 2,79 (3 H, s), 3,04 - 3,10 (2 H, m), 3,16 (3 H, s), 3,30 - 3,34 (2 H, m), 3,56 - 3,64 (2 H, m), 3,69 (2 H, s), 4,08 - 4,16 (1 H, m), 7,33 (2 H, d, J=8,3 Hz), 7,49 - 7,62 (6 H, m)	NT
570		Libre	519[M+H] ⁺ 517[M-H] ⁻	RMN ¹ H (400 MHz, CD ₃ OD) δ ppm 0,15 - 0,22 (2 H, m), 0,47 - 0,54 (2 H, m), 0,92 - 1,04 (1 H, m), 1,76 (3 H, s), 2,78 (3 H, s), 3,04 - 3,12 (2 H, m), 3,16 (3 H, s), 3,23 (2 H, d, J=6,8 Hz), 3,58 - 3,66 (2 H, m), 3,69 (2 H, s), 4,12 - 4,22 (1 H, m), 7,33 (2 H, d, J=8,0 Hz), 7,50 (2 H, d, J=8,0 Hz), 7,53 - 7,65 (4 H, m)	NT
571		Libre	465[M+H] ⁺ 463[M-H] ⁻	RMN ¹ H (400 MHz, CD ₃ OD) δ ppm 1,03 (6 H, d, J=6,8 Hz), 1,77 (3 H, s), 1,99 - 2,04 (1 H, m), 2,79 (3 H, s), 2,85 (2 H, d, J=7,3 Hz), 3,16 (3 H, s), 4,19 (2 H, s), 7,50 - 7,68 (8 H, m)	NT

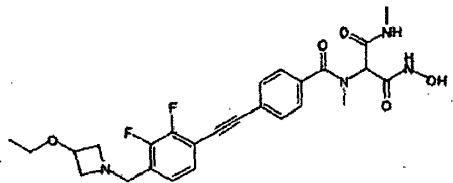
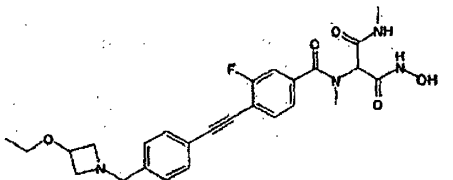
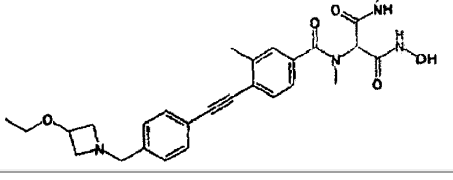
[Tabla 3-46]

572		Libre	509[M+H] ⁺ 507[M-H] ⁻	RMN ¹ H (400 MHz, CD ₃ OD) δ ppm 1,16 (3 H, t, J=7,1 Hz), 2,82 (3 H, s), 3,00 - 3,14 (5 H, m), 3,42 (2 H, q, J=7,1 Hz), 3,61 - 3,73 (4 H, m), 3,87 (3 H, s), 4,05 - 4,20 (1 H, m), 7,05 - 7,15 (2 H, m), 7,22 - 7,25 (1 H, m), 7,35 - 7,65 (4 H, m)	B
573		Libre	547[M+H] ⁺ 545[M-H] ⁻	RMN ¹ H (400 MHz, CD ₃ OD) δ ppm 1,17 (3 H, t, J=7,1 Hz), 2,82 (3 H, s), 3,04 - 3,13 (5 H, m), 3,42 - 3,48 (2 H, m), 3,66 - 3,70 (2 H, m), 3,86 (2 H, s), 4,13 - 4,19 (1 H, m), 7,40 - 7,90 (7 H, m)	A

574		Libre	547[M+M] ⁺ 545[M-H] ⁻	RMN ¹ H (400 MHz, CD ₃ OD) δ ppm 1,16 (3 H, t, J=7,0 Hz), 2,82 (3 H, s), 3,05 - 3,15 (2 H, m), 3,08 (3 H, s), 3,40 - 3,46 (2 H, m), 3,58 - 3,62 (2 H, m), 3,75 (2 H, s), 4,13 - 4,20 (1 H, m), 7,40 - 7,80 (7 H, m)	A
575		Libre	407[M+Na] ⁺ 383[M-H] ⁻	RMN ¹ H (400 MHz, CD ₃ OD) δ ppm 1,76 (3 H, s), 2,47 (3 H, s), 2,78 (3 H, s), 3,15 (3 H, s), 7,54 - 7,64 (4 H, m), 8,10 (1 H, s)	A
576		Libre	407[M+Na] ⁺ 383[M-H] ⁻	RMN ¹ H (400 MHz, CD ₃ OD) δ ppm 1,77 (3 H, s), 2,46 (3 H, s), 2,79 (3 H, s), 3,15 (3 H, s), 6,35 (1 H, s), 7,57 - 7,62 (2 H, m), 7,65 - 7,70 (2 H, m)	A
577		Libre	523[M+H] ⁺ 521[M-H] ⁻	RMN ¹ H (400 MHz, CD ₃ OD) δ ppm 1,77 (3 H, s), 2,79 (3 H, s), 3,16 (3 H, s), 3,35 (3 H, s), 3,44 - 3,62 (6 H, m), 3,88 - 3,96 (2 H, m), 4,00 (2 H, s), 4,24 - 4,32 (1 H, m), 7,39 (2 H, d, J=8,3 Hz), 7,52 - 7,65 (6 H, m)	NT

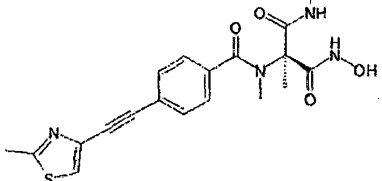
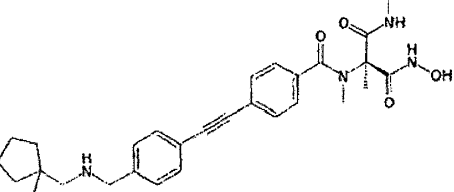
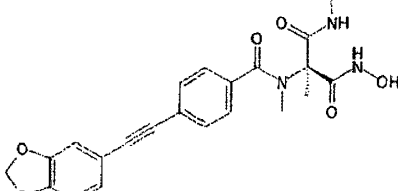
[Tabla 3-47]

578		Libre	493[M+H] ⁺ 491[M-H] ⁻	RMN ¹ H (400 MHz, CD ₃ OD) δ ppm 1,32 (3 H, s), 1,77 (3 H, s), 2,77 (2H, s), 2,79 (3 H, s), 3,17 (3 H, s), 3,83 (2 H, s), 4,33 (2 H, d, J=5,9 Hz), 4,45 (2 H, d, J=5,9 Hz), 7,35 - 7,45 (2 H, m), 7,45 - 7,65 (6 H, m)	NT
579		Libre	513[M+H] ⁺	RMN ¹ H (400 MHz, CD ₃ OD) δ ppm 1,17 (3 H, t, J=7,1 Hz), 2,81 (3 H, s), 3,07 (3 H, s), 3,09 - 3,13 (2 H, m), 3,41 - 3,46 (2 H, m), 3,66 - 3,69 (2 H, m), 3,81 (2 H, s), 4,14 - 4,17 (1 H, m), 7,41- 7,64 (7 H, m)	A

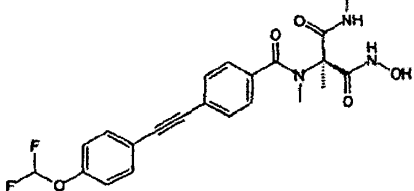
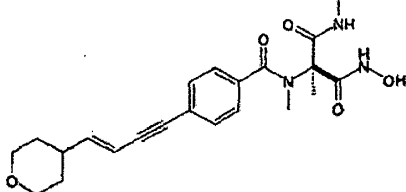
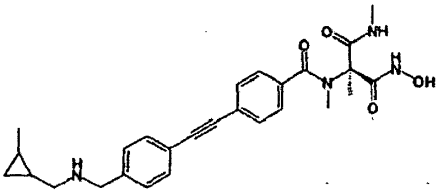
580		Libre	515[M+H] ⁺ 513[M-H] ⁻	RMN ¹ H (400 MHz, CD ₃ OD) δ ppm 1,16 (3 H, t, J=7,1 Hz), 2,81 (3 H, s), 3,07 - 3,13 (5 H, m), 3,40 - 3,46 (2 H, m), 3,61 - 3,65 (2 H, m), 3,75 (2 H, s), 4,11 - 4,14 (1 H, m), 7,16 - 7,20 (1 H, m), 7,32 - 7,35 (1 H, m), 7,45 - 7,68 (4 H, m)	A
581*		Libre	498[M+H] ⁺ 496[M-H] ⁻	RMN ¹ H (400 MHz, CO ₃ OD) δ ppm 1,16 (3 H, t, J=7,1 Hz), 2,81 (3 H, s), 3,03 - 3,13 (5 H, m), 3,43 (2 H, q, J=7,1 Hz), 3,59 - 3,62 (2 H, m), 3,69 (2 H, s), 4,11 - 4,17 (1 H, m), 7,15 - 7,41 (4 H, m), 7,52 (2 H, d, J=8,0 Hz), 7,63 - 7,66 (1 H, m)	A
582*		Libre	494[M+H] ⁺ 492[M-H] ⁻	RMN ¹ H (400 MHz, CD ₃ OD) δ ppm 1,16 (3 H, t, J=7,1 Hz), 2,54 (3 H, s), 2,82 (3 H, s), 3,05 - 3,12 (5 H, m), 3,42 (2 H, q, J=7,1 Hz), 3,58 - 3,62 (2 H, m), 3,69 (2 H, s), 4,12 - 4,15 (1 H, m), 7,32 - 7,34 (3 H, m), 7,46 - 7,56 (4 H, m)	A

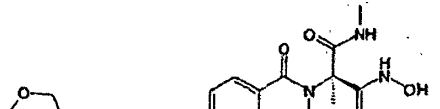
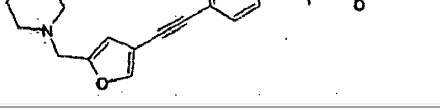
[Tabla 3-48]

583		Libre	483[M+H] ⁺ 481[M-H] ⁻	RMN H ¹ (400 MHz, CD ₃ OD) δ ppm 1,77 (3 H, s), 1,85 - 2,00 (2 H, m), 2,73 - 2,80 (4 H, m), 2,79 (3 H, s), 3,16 (3 H, s), 3,70 - 3,82 (6 H, m), 6,46 (1 H, br. s.), 7,52 - 7,58 (4 H, m), 7,81 (1 H, d, J=1,0 Hz)	A
584		Libre	483[M+H] ⁺ 481[M-H] ⁻	RMN H ¹ (400 MHz, CD ₃ OD) δ ppm 1,16 (3 H, t, J=6,9 Hz), 1,76 (3 H, s), 2,78 (3 H, s), 3,05 - 3,20 (2 H, m), 3,15 (3 H, s), 3,43 (2 H, q, J=6,9 Hz), 3,57 - 3,74 (4 H, m), 4,06 - 4,18 (1 H, m), 6,43 (1 H, s), 7,52 - 7,58 (4 H, m), 7,79 (1 H, s)	A
585		Libre	439[M+H] ⁺ 437[M-H] ⁻	RMN H ¹ (400 MHz, CD ₃ OD) δ ppm - 0,03 - 0,02 (2 H, m), 0,08 - 0,13 (2 H, m), 1,39 (3 H, s), 1,75 - 1,83 (1 H, m), 2,41 (3 H, s), 2,78 (3 H, s), 3,43 (2 H, s), 6,05 (1 H, s), 7,12 - 7,20 (4 H, m), 7,41 (1 H, s)	A

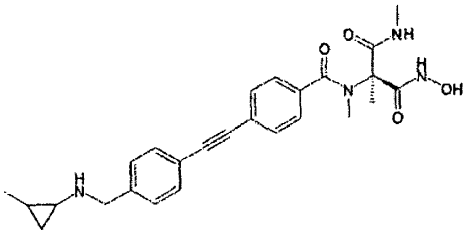
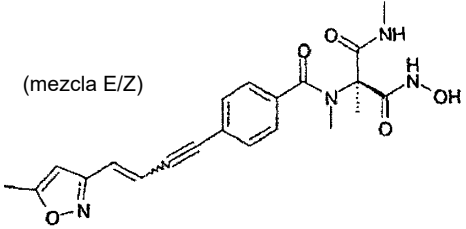
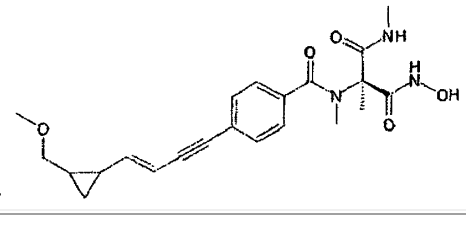
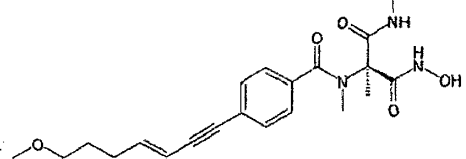
586		Libre	423[M+Na] ⁺ 399[M-H] ⁻	RMN H ¹ (400 MHz, CD ₃ OD) δ ppm 1,77 (3 H, s), 2,72 (3 H, s), 2,79 (3 H, s), 3,16 (3 H, s), 7,55 - 7,60 (2 H, m), 7,62 - 7,65 (2 H, m), 7,70 (1 H, s)	B
587		Libre	505[M+H] ⁺ 503[M-H] ⁻	RMN H ¹ (400 MHz, CD ₃ OD) δ ppm 1,04 (3 H, s), 1,35 - 1,52 (4 H, 1,77 (3 H, s), 2,66 (2 H, br. s.), 2,79 (3 H, s), 3,16 (3 H, s), 4,03 (2 H, br. s.), 7,47 (2 H, d, J=7,8 Hz), 7,50 - 7,65 (6 H, m)	NT
588		Libre	446[M+Na] ⁺ 422[M-H] ⁻	RMN H ¹ (400 MHz, CD ₃ OD) δ ppm 1,77 (3 H, s), 2,79 (3 H, s), 3,16 (3 H, s), 5,99 (2 H, s), 6,84 (1 H, d, J=8,0 Hz), 6,98 (1 H, d, J=1,6 Hz), 7,07 (1 H, dd, J=8,0, 1,6 Hz), 7,52 - 7,59 (4 H, m)	NT

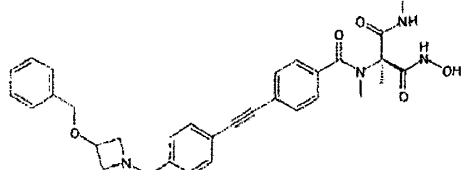
[Tabla 3-49]

589*		Libre	468[M+Na] ⁺ 444[M-H] ⁻	RMN H ¹ (400 MHz, CD ₃ OD) δ ppm 1,77 (3 H, s), 2,79 (3 H, s), 3,16 (3 H, s), 6,89 (1 H, t, J=74,0 Hz), 7,17 (2 H, d, J=8,8 Hz), 7,54 - 7,63 (6 H, m)	NT
590		Libre	437[M+Na] ⁺ 413[M-H] ⁻	RMN H ¹ (400 MHz, CO ₃ OD) δ ppm 1,45 - 1,53 (2 H, m), 1,65 - 1,69 (2 H, m), 1,76 (3 H, s), 2,36 - 2,41 (1 H, m), 2,78 (3 H, s), 3,15 (3 H, s), 3,43 - 3,49 (2 H, m), 3,93 - 3,96 (2 H, m), 5,74 - 5,79 (1 H, m), 6,22 (1 H, dd, J=16,1, 6,8 Hz), 7,47 (2 H, d, J=8,5 Hz), 7,51 (2 H, d, J=8,5 Hz)	A
591		Libre	477[M+H] ⁺ 47,5[M-H] ⁻	RMN H ¹ (400 MHz, CD ₃ OD) δ ppm 0,35 - 0,50 (2 H, m), 0,65 - 0,80 (2 H, m), 1,08 (3 H, d, J=5,8 Hz), 1,77 (3 H, s), 2,70 - 2,85 (2 H, m), 2,79 (3 H, s), 3,17 (3 H, s), 4,06 (2 H, s), 7,47 (2 H, d, J=8,3 Hz), 7,50 - 7,65 (6 H, m)	NT

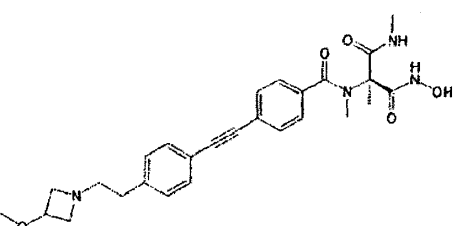
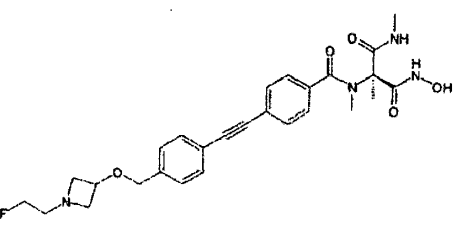
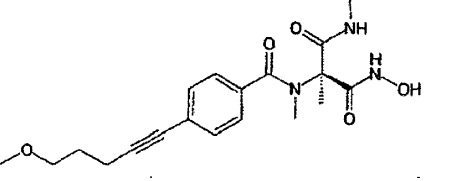
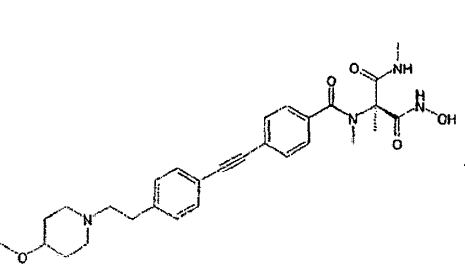
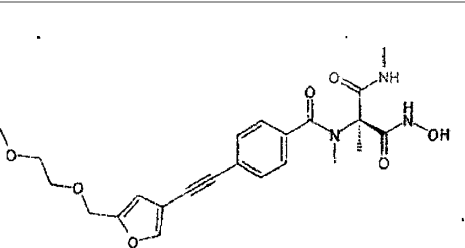
592		Libre	469[M+H] ⁺ 467[M-H] ⁻	RMN ¹ H (400 MHz, CD ₃ OD) δ ppm 1,76 (3 H, s), 2,47 - 2,56 (4 H, m), 2,78 (3 H, s), 3,15 (3 H, s), 3,57 (2 H, s), 3,66 - 3,76 (4 H, m), 6,47 (1 H, s), 7,52 - 7,58 (4 H, m), 7,81(1 H, s)	A
593		Libre	607[M+H] ⁺ 505[M-H] ⁻	RMN ¹ H (400 MHz, CD ₃ OD) δ ppm 1,13 (3 H, d, J=6,4 Hz), 1,77 (3 H, s), 1,84 - 1,92 (1 H, m), 2,10 - 2,25 (1 H, m), 2,58 - 2,66 (2 H, m), 2,75 - 2,95 (4 H, m), 2,79 (3 H, s), 3,17 (3 H, s), 3,60 - 3,75 (2 H, m), 3,82 - 3,90 (1 H, m), 7,26 (2 H, d, J=8,3 Hz), 7,42 - 7,50 (2 H, m), 7,50 - 7,70 (4 H, m)	NT

[Tabla 3-50]

[Tabela 3-56]					
594		Libre	463[M+H] ⁺	RMN ¹ H (400 MHz, CD ₃ OD) δ ppm 0,25 - 0,45 (1 H, m), 0,55 - 0,75 (1 H, m), 0,75 - 0,95 (1 H, m), 0,97 - 1,02 (3 H, m), 1,77 (3 H, s), 1,85 - 2,05 (1 H, m), 2,79 (3 H, s), 3,17 (3 H, s), 3,94 (2 H, br, s.), 7,35 - 7,45 (2 H, m), 7,50 - 7,65 (6 H, m)	NT
595	(mezcla E/Z) 	Libre	433[M+H] ⁺ 409[M-H] ⁻	RMN ¹ H (400 MHz, CD ₃ OD) δ ppm 1,76 (1,5 H, s), 1,77 (1,5 H, s), 2,42 (1,5 H, s), 2,47 (1,5 H, s), 2,78 (1,5 H, s), 2,79 (1,5 H, s), 3,15 (1,5 H, s), 3,16 (1,5 H, s), 6,29 (0,5 H, d, J=11,7 Hz), 6,44 (0,5 H, s), 6,63 (0,5 H, d, J=16,4 Hz), 6,81 (0,5 H, d, J=11,7 Hz), 6,90 (0,5 H, s), 6,97 (0,5 H, d, J=16,4 Hz), 7,53 - 7,65 (4 H, m)	NT
596		Libre	413[M-H] ⁻	RMN ¹ H (400 MHz, DMSO- <i>d</i> ₆) δ ppm 0,75 - 0,83 (2 H, m), 1,22 - 1,33 (1 H, m), 1,48 - 1,56 (1 H, m), 1,61 (3 H, s), 2,63 (3 H, d, J=4,4 Hz), 2,99 (3 H, s), 3,17 (1 H, dd, J=10,5, 7,1 Hz), 3,20 - 3,27 (1 H, m), 3,23 (3 H, s), 5,82 - 5,92 (2 H, m), 7,45 - 7,56 (4 H, m), 8,45 - 8,55 (1 H, m), 8,96 (1 H, s), 10,94 (1 H, s)	A
597		Libre	401[M-H] ⁻	RMN ¹ H (400 MHz, CD ₃ OD) δ ppm 1,65 - 1,73 (2 H, m), 1,75 (3 H, s), 2,20 - 2,29 (2 H, m), 2,78 (3H, s), 3,15 (3 H, s), 3,33 (3 H, s), 3,38 - 3,44 (2 H, m), 5,71 - 5,79 (1 H, m), 6,22 - 6,32 (1 H, m), 7,44 - 7,55 (4 H, m)	A

598		Libre	555[M+H] ⁺ 653[M-H] ⁻	RMN ¹ H (400 MHz, CD ₃ OD) δ ppm 1,77 (3 H, s), 2,79 (3 H, s), 3,05 - 3,12 (2 H, m), 3,16 (3 H, s), 3,52 - 3,60 (2 H, m), 3,67 (2 H, s), 4,18 - 4,28 (1 H, m), 4,45 (2 H, s), 7,25 - 7,40 (7 H, m), 7,45 - 7,65 (6 H, m)	NT
-----	---	-------	--	--	----

[Tabla 3-51]

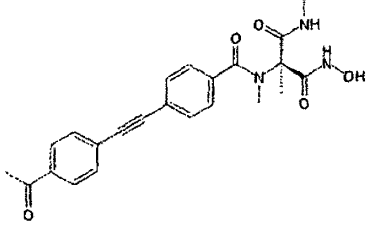
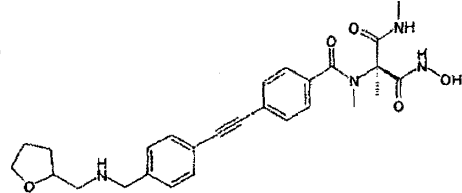
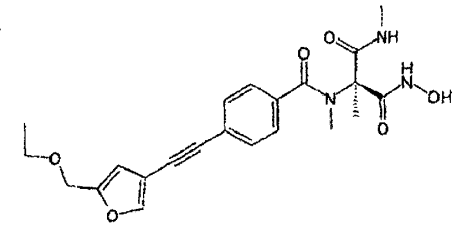
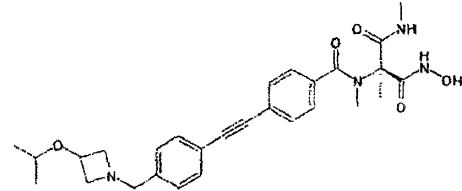
599		Libre	493[M+H] ⁺ 491[M-H] ⁻	RMN ¹ H (400 MHz, CD ₃ OD) δ ppm 1,68 (3 H, s), 2,58 - 2,72 (4 H, m), 2,70 (3 H, s), 2,90 - 2,96 (2 H, m), 3,07 (3 H, s), 3,15 (3 H, s), 3,49 - 3,55 (2 H, m), 3,90 - 3,98 (1 H, m), 7,16 (2 H, d, J=8,0 Hz), 7,37 (2 H, d, J=7, 8 Hz), 7,44 - 7,53 (4H, m)	NT
600		Libre	511[M+H] ⁺ 509[M-H] ⁻	RMN ¹ H (400 MHz, CD ₃ OD) δ ppm 1,77 (3 H, s), 2,73 - 2,80 (1 H, m), 2,79 (3 H, s), 2,80 - 2,85 (1 H, m), 3,08 - 3,15 (2 H, m), 3,17 (3 H, s), 3,62 - 3,70 (2 H, m), 4,20 - 4,28 (1 H, m), 4,35 - 4,40 (1 H, m), 4,45 - 4,52 (1 H, m), 4,48 (2 H, s), 7,38 (2 H, d, J=8,3 Hz), 7,52 (2 H, d, J=8,0 Hz), 7,53 - 7,63 (4 H, m)	NT
601		Libre	398[M+Na] ⁺ 374[M-H] ⁻	RMN ¹ H (400 MHz, CD ₃ OD) δ ppm 1,75 (3 H, s), 1,80 - 1,88 (2 H, m), 2,47 - 2,53 (2 H, m), 2,78 (3 H, s), 3,14 (3 H, s), 3,35 (3 H, s), 3,51 - 3,56 (2 H, m), 7,42 - 7,50 (4 H, m)	NT
602		Libre	521[M+H] ⁺ 519[M-H] ⁻	RMN ¹ H (400 MHz, CD ₃ OD) δ ppm 1,53 - 1,68 (2 H, m), 1,73 (3 H, s), 1,85 - 2,00 (2 H, m), 2,30 - 2,45 (2 H, m), 2,60 - 2,68 (2 H, m), 2,75 (3 H, s), 2,79 - 2,90 (4 H, m), 3,13 (3 H, s), 3,30 (3 H, s), 4,45 - 4,65 (1 H, m), 7,22 (2 H, d, J=7,8 Hz), 7,38 - 7,46 (2 H, m), 7,48 - 7,60 (4 H, m)	NT
603		Libre	480[M+Na] ⁺ 456[M-H] ⁻	RMN ¹ H (400 MHz, CD ₃ OD) δ ppm 1,76 (3 H, s), 2,78 (3 H, s), 3,16 (3 H, s), 3,35 (3 H, s), 3,50 - 3,85 (2 H, m), 3,60 - 3,65 (2 H, m), 4,49 (2 H, s), 6,54 (1 H, s), 7,52 - 7,58 (4 H, m), 7,82 (1 H, s)	NT

[Tabla 3-52]

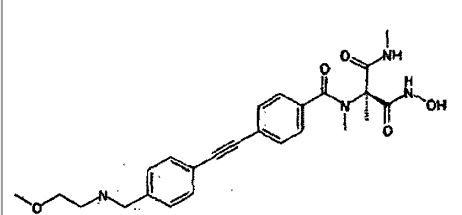
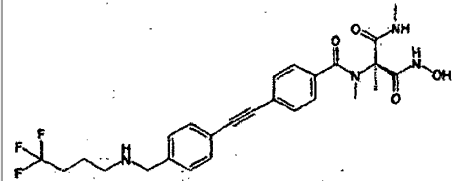
604		Libre	497[M+H] ⁺ 495[M-H] ⁻	RMN ¹ H MHz, CD ₃ OD) δ ppm 1,76 (3 H, s), 2,79 (3 H, s), 2,80 - 2,92 (2 H, m), 3,16 (3 H, s), 3,25 - 3,38 (2 H, m), 3,85 - 3,93 (2 H, m), 4,39 - 4,56 (2 H, m), 4,77 - 4,93 (1 H, m), 6,82 - 6,87 (2 H, m), 7,43 - 7,48 (2 H, m), 7,52 - 7,59 (4 H, m)	NT
605		Libre	450[M+Na] ⁺ 426[M-H] ⁻	RMN ¹ H (400 MHz, CLOROFORMO- <i>d</i>) δ ppm 1,82 (3 H, s), 2,85 (3 H, d, J=4,6 Hz), 2,91 (2 H, t, J=6,5 Hz), 3,21 (3 H, s), 3,37 (3 H, s), 3,65 (2 H, t, J=6,5 Hz), 6,22 (1 H, s), 6,65 - 6,75 (1 H, m), 7,43 - 7,56 (4 H, m), 7,59 (1 H, s), 10,62 (1 H, br. s.)	NT
606		Libre	475[M+H] ⁺ 473[M-H] ⁻	RMN ¹ H (400 MHz, CD ₃ OD) δ ppm 1,75 (3 H, s), 2,78 (3 H, s), 3,07 - 3,17 (2 H, m), 3,14 (3 H, s), 3,23 - 3,38 (1 H, m), 3,52 - 3,58 (2 H, m), 3,64 (2 H, s), 5,79 (1 H, dd, J=15,8, 1,0 Hz), 6,40 (1 H, dd, J=15,8, 8,2 Hz), 7,23 - 7,35 (5 H, m), 7,45 - 7,54 (4 H, m)	NT
607		Libre	545[M+H] ⁺ 543[M-H] ⁻	RMN ¹ H (400 MHz, CO ₃ OD) δ ppm 1,77 (3 H, s), 2,79 (3 H, s), 2,92 - 3,02 (2 H, m), 3,16 (3 H, s), 3,46 - 3,54 (2 H, m), 3,64 (2 H, s), 4,12 - 4,24 (1 H, m), 4,42 (2 H, s), 6,32 - 6,38 (2 H, m), 7,30 (2 H, d, J=8,5 Hz), 7,46 - 7,51 (3 H, m), 7,54 - 7,62 (4 H, m)	NT
608		Libre	507[M+H] ⁺ 505[M-H] ⁻	RMN ¹ H (400 MHz, CD ₃ OD) δ ppm 1,64 - 1,74 (2 H, m), 1,77 (3 H, s), 2,51 - 2,59 (2 H, m), 2,65 (2 H, t, J=7,6 Hz), 2,79 (3 H, s), 2,98 - 3,05 (2 H, m), 3,17 (3 H, s), 3,24 (3 H, s), 3,60 - 3,66 (2 H, m), 4,00 - 4,08 (1 H, m), 7,23 (2 H, d, J=8,3 Hz), 7,45 (2 H, d, J=8,3 Hz), 7,53 - 7,62 (4 H, m)	NT

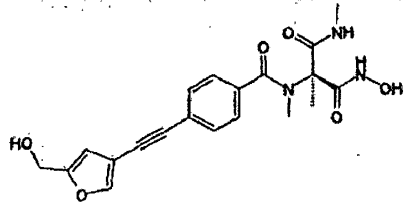
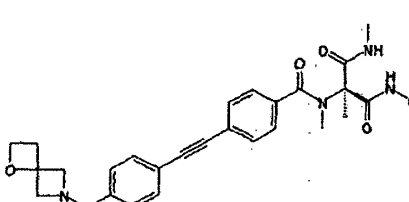
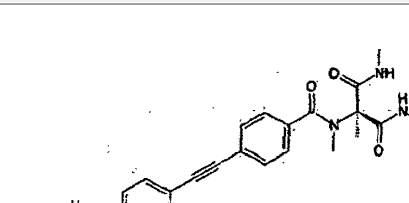
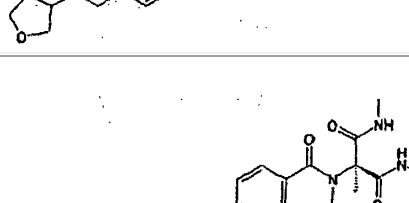
[Tabla 3-53]

609		Libre	450[M+Na] ⁺ 426[M-H] ⁻	RMN ¹ H (600 MHz, CD ₃ OD) δ ppm 1,47 (3 H, d, J=6,6 Hz), 1,77 (3 H, s), 2,79 (3 H, s), 3,16 (3 H, s), 3,27 (3 H, s), 4,32 - 4,44 (1 H, m), 6,48 (1 H, s), 7,43 - 7,59 (4 H, m), 7,81 (1 H, s)	NT
-----	--	-------	---	--	----

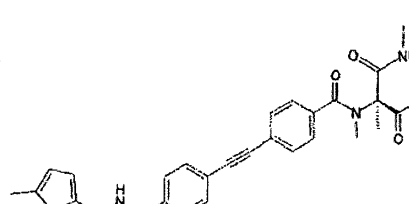
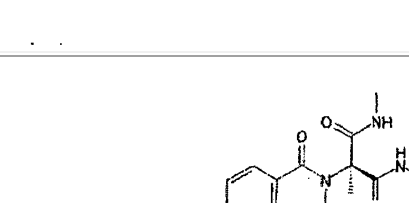
610		Libre	444[M+Na] ⁺ 420[M-H] ⁻	RMN H ¹ (600 MHz, CD ₃ OD) δ ppm 1,77 (3 H, s), 2,61 (3 H, s), 2,79 (3 H, s), 3,18 (3 H, s), 7,57 - 7,66 (6 H, m), 8,00 - 8,04 (2 H, m)	NT
611		Libre	493[M+H] ⁺ 491[M-H] ⁻	RMN H ¹ (600 MHz, CD ₃ OD) δ ppm 1,50 - 1,59 (1 H, m), 1,78 (3 H, s), 1,86 - 1,93 (2 H, m), 1,98 - 2,05 (1 H, m), 2,60 - 2,69 (2 H, m), 2,80 (3 H, s), 3,17 (3 H, s), 3,74 (1 H, q, J=7,4 Hz), 3,80 - 3,87 (3 H, m), 4,00 - 4,06 (1 H, m), 7,39 (2 H, d, J=8,3 Hz), 7,52 (2 H, d, J=8,3 Hz), 7,55 - 7,63 (4 H, m)	NT
612		Libre	450[M+Na] ⁺ 426[M-H] ⁻	RMN H ¹ (600 MHz, CD ₃ OD) δ ppm 1,16 - 1,22 (3 H, m), 1,77 (3 H, s), 2,79 (3 H, s), 3,16 (3 H, s), 3,50 - 3,58 (2 H, m), 4,44 (2 H, s), 6,52 (1 H, s), 7,53 - 7,57 (4 H, m), 7,80 - 7,83 (1 H, m)	A
613		Libre	507[M+H] ⁺ 505[M-H] ⁻	RMN H ¹ (600 MHz, CD ₃ OD) δ ppm 1,12 (6 H, d, J=5,8 Hz), 1,78 (3 H, s), 2,80 (3 H, s), 3,00 - 3,05 (2 H, m), 3,17 (3 H, s), 3,59 - 3,59 (3 H, m), 3,68 (2 H, s), 4,17 - 4,23 (1 H, m), 7,33 (2 H, d, J=8,3 Hz), 7,51 (2 H, d, J=8,3 Hz), 7,55 - 7,63 (4 H, m)	NT

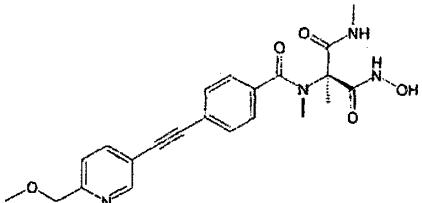
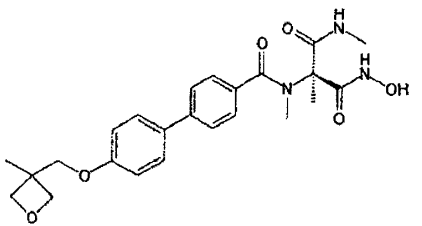
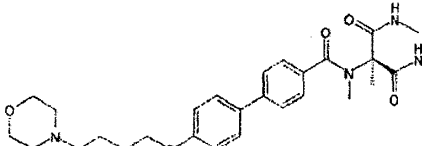
[Tabla 3-54]

614*		Libre	467[M+H] ⁺ 465[M-H] ⁻	RMN H ¹ (600 MHz, CD ₃ OD) δ ppm 1,50 - 1,59 (1 H, m), 1,78 (3 H, s), 1,86 - 1,93 (2 H, m), 1,98 - 2,05 (1 H, m), 2,60 - 2,69 (2 H, m), 2,80 (3 H, s), 3,17 (3 H, s), 3,74 (1 H, q, J=7,4 Hz), 3,80 - 3,87 (3 H, m), 4,00 - 4,06 (1 H, m), 7,39 (2 H, d, J=8,3 Hz), 7,52 (2 H, d, J=8,3 Hz), 7,55 - 7,63 (4 H, m)	NT
615*		Libre	519[M+H] ⁺ 517[M-H] ⁻	RMN H ¹ (600 MHz, CD ₃ OD) δ ppm 1,73 - 1,82 (5 H, m), 2,12 - 2,28 (2 H, m), 2,63 - 2,69 (2 H, m), 2,80 (3 H, s), 3,17 (3 H, s), 3,79 (2 H, br. s), 7,36 - 7,41 (2 H, m), 7,49 - 7,53 (2 H, m), 7,55 - 7,63 (4 H, m)	NT

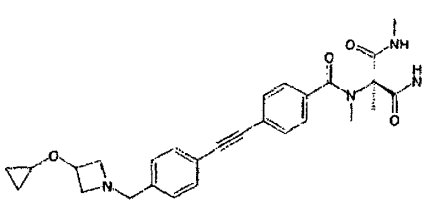
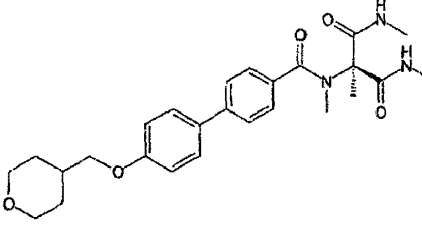
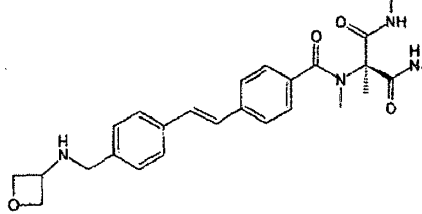
616		Libre	422[M+Na] ⁺ 398[M-H] ⁻	RMN ¹ H (600 MHz, CD ₃ OD) δ ppm 1,77 (3 H, s), 2,79 (3 H, s), 3,16 (3 H, s), 4,51 (2 H, s), 6,45 (1 H, s), 7,47 - 7,60 (4 H, m), 7,79 (1 H, s)	A
617		Libre	491[M+H] ⁺ 489[M-H] ⁻	RMN ¹ H (600 MHz, CD ₃ OD) δ ppm 1,77 (3 H, s), 2,79 (3 H, s), 2,81 - 2,67 (2H, m), 3,17 (3 H, s), 3,26 - 3,34 (2 H, m), 3,57 - 3,62 (2 H, m), 3,64 (2 H, s), 4,46 - 4,52 (2 H, m), 7,28 - 7,63 (8 H, m)	NT
618		Libre	479[M+H] ⁺ 477[M-H] ⁻	RMN ¹ H (600 MHz, CD ₃ OD) δ ppm 1,75 (3 H, s), 1,77 - 1,84 (1 H, m), 2,07 - 2,16 (1 H, m), 2,77 (3 H, s), 3,15 (3 H, s), 3,37 - 3,45 (1 H, m), 3,55 - 3,63 (1 H, m), 3,69 - 3,84 (4 H, m), 3,88 - 3,95 (1 H, m), 7,36 - 7,61 (8 H, m)	NT
619		Libre	467[M+H] ⁺ 465[M-H] ⁻	RMN ¹ H (600 MHz, CD ₃ OD) δ ppm 1,75 (3 H, s), 2,77 (3 H, s), 3,15 (3 H, s), 3,24 - 3,32 (2 H, m), 3,57 - 3,66 (2 H, m), 3,69 (2 H, s), 5,04 - 5,19 (1 H, m), 7,29 - 7,61 (8 H, m)	NT

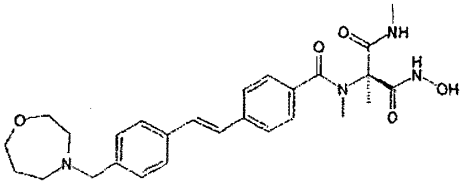
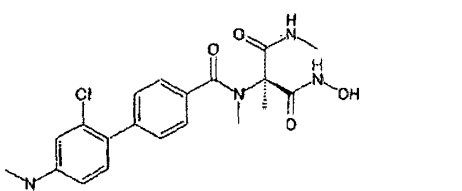
[Tabla 3-55]

620		Libre	503[M+H] ⁺ 501 [M-H] ⁻	RMN ¹ H (600 MHz, CD ₃ OD) δ ppm 1,77 (3 H, s), 2,27 (3 H, s), 2,77 (3 H, s), 3,18 (3 H, s), 3,69 (2 H, s), 3,77 (2 H, s), 5,92 - 5,93 (1 H, d, J=2,9 Hz), 6,12 - 6,13 (1 H, d, J=2,9 Hz) 7,34 - 7,39 (2 H, m), 7,50 - 7,52 (2 H, m), 7,55 - 7,57 (2 H, m), 7,60 - 7,61 (2 H, m)	NT
621		Libre	451[M+H] ⁺ 449[M-H] ⁻	RMN ¹ H (600 MHz, CD ₃ OD) δ ppm 0,35 - 0,51 (4 H, m), 1,77 (3 H, s), 2,10 - 2,19 (1 H, m), 2,79 (3 H, s), 3,20 (3 H, s), 3,81 (2 H, s), 7,15 - 7,32 (2 H, m), 7,36 (2 H, -d, J=7,8 Hz), 7,51 - 7,58 (4 H, m), 7,65 (2 H, d, J=8,3 Hz)	NT

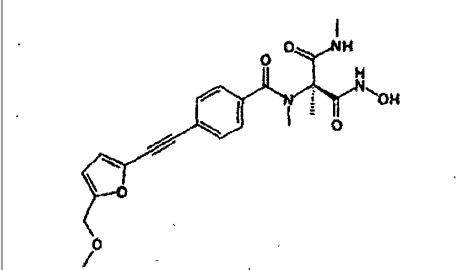
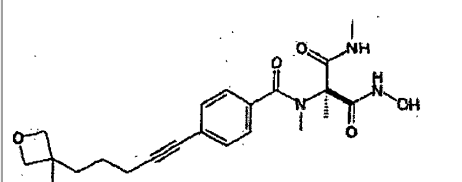
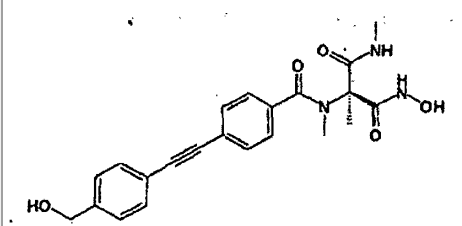
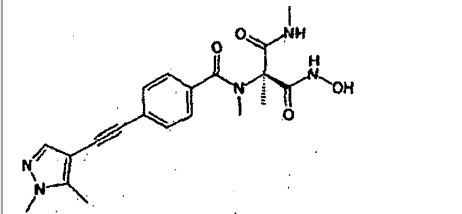
622		Libre	425[M+H] ⁺ 447[M+Na] ⁺ 423[M-H] ⁻	RMN H ¹ (600 MHz, CD ₃ OD) δ ppm 1,80 (3 H, s), 2,78 (3 H, s), 3,20 (3 H, s), 3,44 (3 H, s), 4,57 (2 H, s), 7,52 - 7,55 (1 H, m), 7,57 - 7,60 (2 H, m), 7,65 - 7,67 (2 H, m), 7,97 - 7,99 (1 H, m), 8,65 - 8,66 (1 H, m)	NT
623		Libre	478[M+Na] ⁺ 454[M-H] ⁻	RMN H ¹ (600 MHz, CD ₃ OD) δ ppm 1,45 (3 H, s), 1,78 (3 H, s), 2,80 (3 H, s), 3,22 (3 H, s), 4,10 (2 H, s), 4,46 (2 H, d, J=6,0 Hz), 4,68 (2 H, d, J=6,0 Hz), 7,02 - 7,13 (2 H, m), 7,55 - 7,74 (6 H, m)	NT
624		Libre	513[M+H] ⁺ 511[M-H] ⁻	RMN H ¹ (600 MHz, CD ₃ OD) δ ppm 1,69 - 1,79 (5 H, m), 1,80 - 1,87 (2 H, m), 2,42 - 2,54 (6 H, m), 2,80 (3 H, s), 3,21 (3 H, s), 3,64 - 3,75 (4 H, m), 4,06 (2 H, t, J=6,4 Hz), 6,95 - 7,06 (2 H, m), 7,51 - 7,74 (6 H, m)	NT

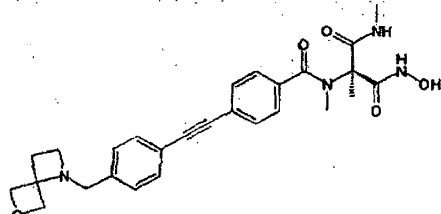
[Tabla 3-56]

625		Libre	505[M+H] ⁺ 503[M-H] ⁻	RMN H ¹ (300 MHz, CD ₃ OD) 5 ppm 0,40 - 0,48 (2 H, m), 0,49 - 0,57 (2 H, m), 1,77 (3 H, s), 2,79 (3 H, s), 3,02 - 3,11 (2 H, m), 3,17 (3 H, s), 3,23 - 3,29 (1 H, m), 3,56 - 3,64 (2 H, m), 3,67 (2 H, s), 4,26 (1 H, quin, J=6,1 Hz), 7,32 (2 H, d, J=8,1 Hz), 7,50 (2 H, d, J=8,1 Hz), 7,53 - 7,65 (4 H, m)	NT
626		Libre	492[M+Na] ⁺ 468[M-H] ⁻	RMN H ¹ (600 MHz, CD ₃ OD) 6 ppm 1,41 - 1,50 (2 H, m), 1,72 - 1,80 (5 H, m), 2,03 - 2,12 (1 H, m), 2,78 (3 H, s), 3,19 (3 H, s), 3,43 - 3,49 (2 H, m), 3,87 (2 H, d, J=6,6 Hz), 3,97 (2 H, dd, J=11, 1, 4,1 Hz), 7,00 (2 H, d, J=8,7 Hz), 7,55 - 7,60 (4 H, m), 7,64 - 7,68 (2 H, m)	NT
627		Libre	467[M+H] ⁺ 465[M-H] ⁻	RMN H ¹ (600 MHz, CD ₃ OD) δ ppm 1,77 (3 H, s), 2,79 (3 H, s), 3,20 (3 H, s), 3,70 (2 H, s), 3,96 - 4,05 (1 H, m), 4,39 - 4,45 (2 H, m), 4,67 - 4,73 (2 H, m), 7,16 - 7,37 (4 H, m), 7,50 - 7,59 (4 H, m), 7,66 (2 H, d, J=8,3 Hz)	NT

628		Libre	495[M+H] ⁺ 493[M-H] ⁻	RMN ¹ H (600 MHz, CD ₃ OD) δ ppm 1,77 (3 H, s), 1,86 - 1,95 (2 H, m), 2,69 - 2,76 (4 H, m), 2,79 (3 H, s), 3,20 (3 H, s), 3,64-3,76 (4 H, m), 3,77 - 3,84 (2 H, m), 7,17 - 7,40 (4 H, m), 7,50 - 7,60 (4 H, m), 7,66 (2 H, d, J=8,3 Hz)	NT
629		Libre	441[M+Na] ⁺ 417[M-H] ⁻	RMN ¹ H (300 MHz, CD ₃ OD) δ ppm 1,78 (3 H, s), 2,75 - 2,84 (6 H, m), 3,22 (3 H, s), 6,61 (1 H, dd, J=8,4, 2,5 Hz), 6,69 (1 H, d, J=2,5 Hz), 7,13 (1 H, d, J=8,4 Hz), 7,45 - 7,61 (4 H, m)	NT

[Tabla 3-57]

630		Libre	436[M+Na] ⁺ 412[M-H] ⁻	RMN ¹ H (600 MHz, CD ₃ OD) δ ppm 1,77 (3 H, s), 2,79 (3 H, s), 3,16 (3H, s), 3,34 (3 H, s), 4,41 (2 H, s), 6,46 (1 H, d, J=2,9 Hz), 6,72 (1 H, d, J=2,9 Hz), 7,50 - 7,64 (4 H, m)	NT
631*		Libre	438[M+Na] ⁺	RMN ¹ H (400 MHz, CD ₃ OD) δ ppm 1,31 (3 H, s), 1,54 - 1,64 (2 H, m), 1,75 (3 H, s), 1,79 - 1,86 (2 H, m), 2,47 (2 H, t, J=7,0 Hz), 2,78 (3 H, s), 3,14 (3 H, s), 4,36 (2 H, d, J=5,6 Hz), 4,47 (2 H, d, J=5,6 Hz), 7,42 - 7,52 (4 H, m)	NT
632		Libre	432[M+Na] ⁺ 408[M-H] ⁻	RMN ¹ H (600 MHz, CD ₃ OD) δ ppm 1,77 (3 H, s), 2,79 (3 H, s), 3,17 (3 H, s), 4,63 (2 H, s), 7,32 - 7,42 (2 H, m), 7,46 - 7,65 (6 H, m)	NT
633		Libre	420[M+Na] ⁺ 396[M-H] ⁻	RMN ¹ H (600 MHz, CD ₃ OD) δ ppm 1,77 (3 H, s), 2,41 (3 H, s), 2,79 (3 H, s), 3,17 (3 H, s), 3,80 (3 H, s), 7,49 - 7,58 (5 H, m)	NT

634		Libre	491[M+H] ⁺ 489[M-H] ⁻	RMN H ¹ (600 MHz, CD ₃ OD) δ ppm 1,77 (3 H, s), 2,38 - 2,42 (2 H, m), 2,79 (3 H, s), 3,09 - 3,13 (2 H, m), 3,17 (3 H, s), 3,88 (2 H, s), 4,62 - 4,66 (2 H, m), 4,98 - 5,02 (2 H, m), 7,35 - 7,66 (8 H, m)	NT
-----	---	-------	--	---	----

[Tabla 4]

Actividad inhibidora sobre enzimas LpxC (3n *Pseudomonas aeruginosa* y *E. coli*) de los compuestos representativos de los compuestos enumerados en la Tabla 3, y su actividad antimicrobiana (contra *Pseudomonas aeruginosa*, *E. coli*, y *Klebsiella pneumoniae*)

Núm. de Compuesto	LpxC de <i>Pseudomonas aeruginosa</i> Cl ₅₀ (nM)	LpxC de <i>E. coli</i> Cl ₅₀ (nM)	<i>Pseudomonas aeruginosa</i> cepa TS88 CIM (μg/mL)	<i>E. coli</i> ATCC cepa 25922 CIM (μg/mL)	<i>Klebsiella pneumoniae</i> cepa ATCC 13883 CIM (μg/mL)
168	4,2	119	0,5	0,5	2
211	3,1	109	0,5	1	8
301	6,1	100	1	1	4
376	2,0	129	0,5	0,25	1
396	3,1	46	2	0,5	2
399	NT	13	0,5	0,125	0,5
402	NT	4,9	1	0,125	1
405	2,9	NT	0,5	0,5	4
406	NT	NT	0,5	0,125	0,5
410	NT	78	1	0,25	1
416	NT	NT	1	0,5	2
417	NT	NT	0,5	0,0625	0,25
425	5,1	121	8	2	8
434	2,8	55	1	0,25	1
435	NT	NT	1	1	2
477	4,3	33	0,5	0,25	1
481	9,1	78	1	0,25	2
507	NT	12	0,25	0,125	1
528	4,8	25	0,5	0,25	2
550	1,6	12	0,5	0,25	1
553	NT	159	0,5	0,25	0,5
554	NT	120	0,5	0,5	1
557	2,3	108	0,5	0,25	1
558	NT	235	1	0,5	2
559	NT	115	1	0,25	1
561	NT	30	0,5	0,125	0,5
563	3,9	NT	1	1	4
565	NT	NT	1	0,5	2
567	NT	177	1	0,5	2

Actividad inhibidora sobre enzimas LpxC (3n *Pseudomonas aeruginosa* y *E. coli*) de los compuestos representativos de los compuestos enumerados en la Tabla 3, y su actividad antimicrobiana (contra *Pseudomonas aeruginosa*, *E. coli*, y *Klebsiella pneumoniae*)

Núm. de Compuesto	LpxC de <i>Pseudomonas aeruginosa</i> CI ₅₀ (nM)	LpxC de <i>E. coli</i> CI ₅₀ (nM)	<i>Pseudomonas aeruginosa</i> cepa TS88 CIM (µg/mL)	<i>E. coli</i> ATCC cepa 25922 CIM (µg/mL)	<i>Klebsiella pneumoniae</i> cepa ATCC 13883 CIM (µg/mL)
585	3,4	88	0,5	0,5	1

Los nombres de los compuestos mostrados en la Tabla 1 son los siguientes:

- 5 Compuesto 1 2-[(bifenil-4-ilcarbonil)(metil)amino]-N-hidroxi-N'-metilpropanodiamida,
 Compuesto 2 N-hidroxi-N'-metil-2-(metil[4'-(metilamino)bifenil-4-il]carbonil)amino)propanodiamida,
 Compuesto 3 2-(bifenil-4-ilmetoxi)-N-hidroxi-N'-metilpropanodiamida,
 Compuesto 4 N-hidroxi-2-[[4'-(metoximetil)bifenil-4-il]carbonil](metil)amino]-N'-metilpropanodiamida,
 10 Compuesto 5 N-hidroxi-N'-metil-2-{metil[4'-(metilbifenil-4-il)carbonil]amino}propanodiamida,
 Compuesto 6 2-[[4'-fluorobifenil-4-il]carbonil](metil)amino)-N-hidroxi-N'-metilpropanodiamida,
 Compuesto 7 N-hidroxi-N'-metil-2-[metil{4'-[3-(morfolin-4-il)propoxi]bifenil-4-il}carbonil]amino)propanodiamida,
 Compuesto 7b tosilato de N-hidroxi-N'-metil-2-[metil{4'-[3-(morfolin-4-il)propoxi]bifenil-4-il}carbonil]amino)propanodiamida,
 15 Compuesto 8 2-{[4-(1,3-benzodioxol-5-il)benzoil](metil)amino}-N-hidroxi-N'-metilpropanodiamida,
 Compuesto 40 N-hidroxi-N'-metil-2-{metil[4-(1-metil-2,3-dihidro-1H-indol-5-il)benzoil]amino}propanodiamida,
 Compuesto 43 2-[[4'-(dimetilamino)bifenil-4-il]carbonil](metil)amino)-N-hidroxi-N'-metilpropanodiamida,
 Compuesto 52 N-hidroxi-N'-metil-2-(metil[4'-(trifluorometoxi)bifenil-4-il]carbonil)amino)propanodiamida,
 Compuesto 56 N-hidroxi-N'-metil-2-(metil[4'-(trifluorometil)bifenil-4-il]carbonil)amino)propanodiamida,
 20 Compuesto 58 N-hidroxi-N'-metil-2-{metil[4'-[5-(morfolin-4-il)pentil]amino]bifenil-4-il}carbonil]amino)propanodiamida,
 Compuesto 61 2-[[4-(2-fluorobifenil-4-il)carbonil](metil)amino]-N-hidroxi-N'-metilpropanodiamida,
 Compuesto 77 N-hidroxi-2-(metil[4'-(metilamino)bifenil-4-il]carbonil)amino)-N'-[(5-metil-1,2-oxazol-3-il)metil]propanodiamida,
 25 Compuesto 94 N-hidroxi-2-[[4-(2-metoxi-1,3-benzodioxo-5-il)benzoil](metil)amino]-N'-metilpropanodiamida,
 Compuesto 153 N-hidroxi-2-[[4'-(2-hidroxietoxi)bifenil-4-il]carbonil](metil)amino)-N'-metilpropanodiamida,
 Compuesto 172 2-[(bifenil-4-ilcarbonil)(metil)amino]-N-hidroxi-N'-[(5-metil-1,2-oxazol-3-il)metil]propanodiamida,
 30 Compuesto 188 2-[[4-(2,3-dihidro-1-benzofuran-5-il)benzoil](metil)amino]-N-hidroxi-N'-metilpropanodiamida,
 Compuesto 218 N-hidroxi-N'-metil-2-{metil[4-(feniletinil)benzoil]amino}propanodiamida,
 Compuesto 237 2-[[4'-(fluorometil)bifenil-4-il]carbonil](metil)amino)-N-hidroxi-N'-metilpropanodiamida,
 Compuesto 271 2-[[4-(2,3-dihidro-1-benzofuran-6-il)benzoil](metil)amino)-N-hidroxi-N'-metilpropanodiamida.

Los nombres de los compuestos mostrados en la Tabla 2 son los siguientes:

- 35 Compuesto 9 N-(ciclopropilmetil)-N'-hidroxi-2-[[4'-(2-hidroxietoxi)bifenil-4-il]carbonil]amino)propanodiamida,
 Compuesto 10 N-hidroxi-2-[[4'-(2-hidroxietoxi)bifenil-4-il]carbonil]amino)-N'-[2-(propan-2-iloxi)etil]propanodiamida,
 Compuesto 11 N-hidroxi-2-[[4'-(2-hidroxietoxi)bifenil-4-il]carbonil]amino)-N'-(1,3-tiazol-5-ilmetil)propanodiamida,
 40 Compuesto 12 N-(furan-2-ilmetil)-N'-hidroxi-2-[[4'-(2-hidroxietoxi)bifenil-4-il]carbonil]amino)propanodiamida,
 Compuesto 13 N-hidroxi-2-[[4'-[2-(2-hidroxietoxi)etoxi]etoxi]bifenil-4-il]carbonil]amino)-N'-metilpropanodiamida,
 Compuesto 14 N-hidroxi-2-[[4'-[2-(2-hidroxietoxi)etoxi]bifenil-4-il]carbonil]amino)-N'-metilpropanodiamida,
 45 Compuesto 15 N-hidroxi-2-[[4'-[2-(2-hidroxietoxi)etoxi]bifenil-4-il]carbonil](metil)amino)-N'-metilpropanodiamida,
 Compuesto 16 N-hidroxi-N'-metil-2-{[4-(trifluorometoxi)benzoil]amino}propanodiamida,
 Compuesto 17 2-[(bifenil-4-ilcarbonil)(metoxi)amino]-N-hidroxi-N'-metilpropanodiamida,
 Compuesto 18 N-hidroxi-N'-metil-2-{metil[2'-metilbifenil-4-il]carbonil]amino}propanodiamida,
 Compuesto 19 N-hidroxi-N'-metil-2-{metil[4-(1-metil-1H-indol-5-il)benzoil]amino}propanodiamida,
 50 Compuesto 20 N-hidroxi-2-[[4'-[(4-hidroxibutil)amino]bifenil-4-il]carbonil](metil)amino)-N'-metilpropanodiamida,
 Compuesto 21 N-hidroxi-N'-metil-2-{metil[3-metilbifenil-4-il]carbonil]amino}propanodiamida,
 Compuesto 22 N-hidroxi-N'-metil-2-{metil[4-(trifluorometoxi)benzoil]amino}propanodiamida,
 Compuesto 23 2-[[2'-fluoro-4'-metilbifenil-4-il]carbonil](metil)amino)-N-hidroxi-N'-metilpropanodiamida,
 55 Compuesto 24 N-hidroxi-2-[[3-hidroxibifenil-4-il]carbonil](metil)amino)-N'-metilpropanodiamida,

- Compuesto 25 N-hidroxi-N'-metil-2-{metil[4-(octiloxi)benzoil]amino}propanodiamida,
 Compuesto 26 N-hidroxi-2-{[4-[1-(4-hidroxibutil)-1H-indol-5-il]benzoil](metil)amino}-N'-metilpropanodiamida,
 Compuesto 27 2-[[3-(3-fluorobifenil-4-il)carbonil](metil)amino]-N-hidroxi-N'-metilpropanodiamida,
 5 Compuesto 28 2-[[3'-fluoro-4'-metilbifenil-4-il]carbonil](metil)amino]-N-hidroxi-N'-metilpropanodiamida,
 Compuesto 29 N-hidroxi-N'-metil-2-{metil[3'-metilbifenil-4-il]carbonil]amino}propanodiamida,
 Compuesto 30 2-{[4-ciclohexilbenzoil](metil)amino}-N-hidroxi-N'-metilpropanodiamida,
 Compuesto 31 N-hidroxi-2-{[4-[1-(2-hidroxietyl)-1H-indol-5-il]benzoil](metil)amino}-N'-metilpropanodiamida,
 Compuesto 32 2-[[4'-(etilamino)bifenil-4-il]-carbonil](metil)amino]-N-hidroxi-N'-metilpropanodiamida,
 Compuesto 33 N-hidroxi-2-{[4-4-{2-[(metoximetoxi)metil]-1-metil}-1H-indol-5-il]benzoil}(metil)amino]-N'-
 10 metilpropanodiamida,
 Compuesto 34 [(1R)-1-(4'-[1-(hidroxiamino)-3-(metilamino)-1,3-dioxopropan-2-il](metil)carbamoil]bifenil-4-il)etil]carbamato de terc-butilo,
 Compuesto 35 2-{[4-butoxibenzoil](metil)amino}-N-hidroxi-N'-metilpropanodiamida,
 Compuesto 36 N-hidroxi-N'-metil-2-{metil[4-(1-metil-1H-indol-6-il)benzoil]amino}propanodiamida,
 15 Compuesto 37 2-{[4-butilbenzoil](metil)amino}-N-hidroxi-N'-metilpropanodiamida,
 Compuesto 38 2-[[3'-fluoro-4'-(metilamino)bifenil-4-il]carbonil](metil)amino]-N-hidroxi-N'-metilpropanodiamida,
 Compuesto 39 2-{[4-(2,3-dihidro-1H-indol-5-il)benzoil](metil)amino}-N-hidroxi-N'-metilpropanodiamida,
 Compuesto 41 N-hidroxi-2-{[4-[2-(hidroximetil)-1-metil-1H-indol-5-il]benzoil](metil)amino}-N'-
 metilpropanodiamida,
 20 Compuesto 42 N-hidroxi-N'-metil-2-(metil[4'-(metilsulfanil)bifenil-4-il]carbonil]amino)propanodiamida,
 Compuesto 44 (4'-[1-(hidroxiamino)-3-(metilamino)-1,3-dioxopropan-2-il](metil)carbamoil]-3-metilbifenil-4-il)etilcarbamato de terc-butilo,
 Compuesto 45 N-hidroxi-N'-metil-2-(metil[3'-metil-4'-(metilamino)bifenil-4-il]carbonil]amino)propanodiamida,
 Compuesto 46 N-hidroxi-N'-metil-2-(metil[4-[1-metil-2-(morfolin-4-ilmetil)-1H-indol-5-il]benzoil]amino)propanodiamida,
 25 Compuesto 47 N-hidroxi-N'-metil-2-{metil[4-(1,1,2,2-tetrafluoroetoxi)benzoil]amino}propanodiamida,
 Compuesto 48 N-hidroxi-2-[[3'-hidroxibifenil-4-il]carbonil](metil)amino]-N'-metilpropanodiamida,
 Compuesto 49 N-hidroxi-2-[[4'-hidroxibifenil-4-il]carbonil](metil)amino]-N'-metilpropanodiamida,
 Compuesto 50 N-hidroxi-2-[[3'-metoxi-4'-(metilamino)bifenil-4-il]carbonil](metil)amino]-N'-
 30 metilpropanodiamida,
 Compuesto 51 2-[[4'-(difluorometoxi)bifenil-4-il]carbonil](metil)amino)-N-hidroxi-N'-metilpropanodiamida,
 Compuesto 53 N-hidroxi-N'-metil-2-(metil[4'-(morfolin-4-il)bifenil-4-il]carbonil]amino)propanodiamida,
 Compuesto 54 2-[[4'-(dimetilamino)-3'-fluorobifenil-4-il]carbonil](metil)amino]-N-hidroxi-N'-
 metilpropanodiamida,
 35 Compuesto 55 2-[[3',4'-dimetoxibifenil-4-il]carbonil](metil)amino)-N-hidroxi-N'-metilpropanodiamida,
 Compuesto 57 2-[[4-(1,2-dimetil-1H-indol-5-il)benzoil](metil)amino]-N-hidroxi-N'-metilpropanodiamida,
 Compuesto 59 2-[[2'-fluorobifenil-4-il]carbonil](metil)amino)-N-hidroxi-N'-metilpropanodiamida,
 Compuesto 60 N-hidroxi-N'-metil-2-(metil[4'-(2H-tetrazol-5-ilmetil)bifenil-4-il]carbonil]amino)propanodiamida,
 Compuesto 62 N-bencil-2-{[bifenil-4-ilcarbonil](metil)amino}-N'-hidroxipropanodiamida,
 40 Compuesto 63 N-hidroxi-N'-metil-2-(metil[4-(E)-2-feniletetil]benzoil]amino)propanodiamida,
 Compuesto 64 N-hidroxi-2-[[4'-(3-[(2-metoxietil)(metil)amino]propoxi)bifenil-4-il]carbonil](metil)amino]-N'-
 metilpropanodiamida,
 Compuesto 65 N-hidroxi-N'-metil-2-[metil({4'-[(piridin-3-ilmetil)amino]bifenil-4-il}carbonil)amino]propanodiamida,
 45 Compuesto 66 2-[[3'-fluoro-4'-(2-metoxietil)amino]bifenil-4-il]carbonil](metil)amino)-N-hidroxi-N'-
 metilpropanodiamida,
 Compuesto 67 2-[[2',5'-difluoro-4'-(metilamino)bifenil-4-il]carbonil](metil)amino)-N-hidroxi-N'-
 metilpropanodiamida,
 Compuesto 68 N-hidroxi-N'-metil-2-(metil[4'-(metilamino)-3'-(trifluorometil)bifenil-4-il]carbonil]amino)propanodiamida,
 50 Compuesto 69 2-[[3',5'-difluoro-4'-(metilamino)bifenil-4-il]carbonil](metil)amino)-N-hidroxi-N'-
 metilpropanodiamida,
 Compuesto 70 2-[[4'-(3-[bencil(metil)amino]propoxi)bifenil-4-il]carbonil](metil)amino)-N-hidroxi-N'-
 metilpropanodiamida,
 55 Compuesto 71 N-hidroxi-N'-metil-2-[metil({4-[3-(2-oxo-1,3-oxazolidin-3-il)propoxi]bifenil-4-il}carbonil)amino]propanodiamida,
 Compuesto 72 N-hidroxi-N'-metil-2-(metil[2',3',5',6'-tetrafluoro-4'-(metilamino)bifenil-4-il]carbonil]amino)propanodiamida,
 Compuesto 73 2-[[2',2'-difluorobifenil-4-il]carbonil](metil)amino)-N-hidroxi-N'-metilpropanodiamida,
 60 Compuesto 74 2-[[4'-[(2,2-dimetilpropil)amino]metil]bifenil-4-il]carbonil](metil)amino)-N-hidroxi-N'-
 metilpropanodiamida,
 Compuesto 75 N-hidroxi-N'-metil-2-[metil({4'-[3-(fenilamino)propoxi]bifenil-4-il}carbonil)amino]propanodiamida,
 Compuesto 76 2-[[bifenil-4-ilcarbonil](metil)amino]-N-hidroxi-N'-(2-feniletetil)propanodiamida,
 Compuesto 78 N-hidroxi-N'-metil-2-[metil({4'-[(propilsulfonil)amino]bifenil-4-il}carbonil)amino]propanodiamida,

- Compuesto 79 2-[(4'-[(ciclopropilmetil)amino]bifenil-4-il)carbonil](metil)amino]-N-hidroxi-N'-metilpropanodiamida,
- Compuesto 80 2-[(bifenil-4-ilcarbonil)(metil)amino]-N'-hidroxi-N,N-dimetilpropanodiamida,
- Compuesto 81 2-[[4-(2,3-dihidro-1,4-benzodioxin-6-il)benzoil](metil)amino]-N-hidroxi-N'-metilpropanodiamida,
- 5 Compuesto 82 N-hidroxi-N'-metil-2-{metil[4-(4-metil-3-oxo-3,4-dihidro-2H-1,4-benzoxazin-6-il)benzoil]amino}propanodiamida,
- Compuesto 83 N-hidroxi-N'-metil-2-(metil[(4'-(1,1,2,2-tetrafluoroetoxi)bifenil-4-il)carbonil]amino)propanodiamida,
- Compuesto 84 N-hidroxi-N'-metil-2-[metil{(4'-[3-(4-fenilpiperazin-1-il)propoxi]bifenil-4-il)carbonil]amino}propanodiamida,
- 10 Compuesto 85 2-[(4'-[(ciclopropilmetil)(metil)amino]bifenil-4-il)carbonil](metil)amino]-N-hidroxi-N'-metilpropanodiamida,
- Compuesto 86 N-hidroxi-N'-metil-2-{metil[(4'-[3-(morfolin-4-il)propil]amino]bifenil-4-il)carbonil]amino}propanodiamida,
- 15 Compuesto 87 N-hidroxi-N'-metil-2-{metil[(4'-[3-(morfolin-4-ilmetil)bencil]oxi]bifenil-4-il)carbonil]amino}propanodiamida,
- Compuesto 88 2-[(4'-[3-(2,6-dimetilmorfolin-4-il)propoxi]bifenil-4-il)carbonil](metil)amino]-N-hidroxi-N'-metilpropanodiamida,
- Compuesto 89 N-hidroxi-N'-metil-2-{metil[(4'-[2-[metil(fenil)amino]etoxi]bifenil-4-il)carbonil]amino}propanodiamida,
- 20 Compuesto 90 N-hidroxi-N'-metil-2-{metil[(4'-[4-(4-metilpiperazin-1-il)bencil]oxi]bifenil-4-il)carbonil]amino}propanodiamida,
- Compuesto 91 N-hidroxi-N'-metil-2-{metil[(4'-[4-(morfolin-4-ilmetil)bencil]oxi]bifenil-4-il)carbonil]amino}propanodiamida,
- 25 Compuesto 92 2-[(4'-[3-(2,6-difluorobencil)(metil)amino]propoxi]bifenil-4-il)carbonil](metil)amino]-N-hidroxi-N'-metilpropanodiamida,
- Compuesto 93 N-hidroxi-N'-metil-2-{metil[(4'-[4-(1H-tetrazol-5-il)bencil]oxi]bifenil-4-il)carbonil]amino}propanodiamida,
- Compuesto 95 N-hidroxi-N'-metil-2-[metil[(4'-[3-metiloxetan-3-il)metoxi]bifenil-4-il)carbonil]amino}propanodiamida,
- 30 Compuesto 96 N-hidroxi-2-[(4'-[3-(1H-imidazol-1-il)propoxi]bifenil-4-il)carbonil](metil)amino]-N'-metilpropanodiamida,
- Compuesto 97 2-[(4'-[3-[bencil(metil)amino]propil]amino]bifenil-4-il)carbonil](metil)amino]-N-hidroxi-N'-metilpropanodiamida,
- 35 Compuesto 98 4-[(4'-[1-(hidroxiamino)-3-(metilamino)-1,3-dioxopropan-2-il](metil)carbamoil]bifenil-4-il)oxi]metil}benzoato,
- Compuesto 99 N-hidroxi-N'-metil-2-[metil[(4'-[2-metil,3-oxazol-4-il)metoxi]bifenil-4-il)carbonil]amino}propanodiamida,
- Compuesto 100 N-hidroxi-N'-metil-2-{metil[(4'-[3-(fenilamino)propil]amino]bifenil-4-il)carbonil]amino}propanodiamida,
- 40 Compuesto 101 2-[[2,4'-bis(metilamino)bifenil-4-il]carbonil](metil)amino]-N-hidroxi-N'-metilpropanodiamida,
- Compuesto 102 N-hidroxi-N'-metil-2-{metil[(4'-[1-(morfolin-4-ilmetil)ciclopropil]metoxi]bifenil-4-il)carbonil]amino}propanodiamida,
- Compuesto 103 N-hidroxi-N'-metil-2-[metil[(4'-[2-[(fenilamino)metil]ciclopropil]metil)amino]bifenil-4-il)carbonil]amino}propanodiamida,
- 45 Compuesto 104 (4'-[1-(hidroxiamino)-3-(metilamino)-1,3-dioxopropan-2-il](metil)carbamoil]bifenil-4-il)metilcarbamato de 2-(fosfonooxi)etilo,
- Compuesto 105 2-[[4-(furan-3-il)benzoil](metil)amino]-N-hidroxi-N'-metilpropanodiamida,
- Compuesto 106 2-[(4'-[3-[bencil(metil)amino]propoxi]-2'-(metilamino)bifenil-4-il)carbonil](metil)amino]-N-hidroxi-N'-metilpropanodiamida,
- 50 Compuesto 107 2-[[4-(3-fluoropiridin-2-il)benzoil](metil)amino]-N-hidroxi-N'-metilpropanodiamida,
- Compuesto 108 2-[[4-(5-fluoropiridin-2-il)benzoil](metil)amino]-N-hidroxi-N'-metilpropanodiamida,
- Compuesto 109 2-[(bifenil-4-ilcarbonil)amino]-N,N-dihidroxiopropanodiamida,
- Compuesto 110 2-[(bifenil-4-ilcarbonil)amino]-N-hidroxi-N'-metilpropanodiamida,
- 55 Compuesto 111 2-[(bifenil-4-ilcarbonil)amino]-N-hidroxiopropanodiamida,
- Compuesto 112 N-hidroxi-N'-metil-2-[(4'-[3-(1,4-oxazepan-4-il)propoxi]bifenil-4-il)carbonil]amino}propanodiamida,
- Compuesto 113 N-hidroxi-2-[(4'-[2-hidroxi-etoxi]bifenil-4-il)carbonil]amino]-N'-metilpropanodiamida,
- Compuesto 114 N-hidroxi-2-[(4'-[2-hidroxi-etil]amino]bifenil-4-il)carbonil]amino]-N'-metilpropanodiamida,
- 60 Compuesto 115 N-hidroxi-2-[[4-[(2-hidroxi-etil)amino]fenil]etnil]benzoil]amino]-N'-metilpropanodiamida,
- Compuesto 116 N-hidroxi-2-[(4'-[2-hidroxi-etoxi]bifenil-4-il)carbonil]amino]-N'-(piridin-3-il)propanodiamida,
- Compuesto 117 N-hidroxi-N'-metil-2-[[4-[(1,4-oxazepan-4-ilmetil)fenil]etnil]benzoil]amino]propanodiamida,
- Compuesto 118 N-hidroxi-2-[(4'-[2-hidroxi-etoxi]bifenil-4-il)carbonil]amino)-N,N-dimetilpropanodiamida,
- Compuesto 119 N-terc-butil-N'-hidroxi-2-[(4'-[2-hidroxi-etoxi]bifenil-4-il)carbonil]amino}propanodiamida,

- Compuesto 120 N-bencil-N'-hidroxi-2-({[4'-(2-hidroxietoxi)bifenil-4-il]carbonil}amino)propanodiamida,
 Compuesto 121 - N-ciclopropil-N'-hidroxi-2-({[4'-(2-hidroxietoxi)bifenil-4-il]carbonil}amino)propanodiamida,
 Compuesto 122 N-hidroxi-2-({[4'-(2-hidroxietoxi)bifenil-4-il]carbonil}amino)-N'-(2-hidroxietil)propanodiamida,
 Compuesto 123 N-[2-(dimetilamino)etil]-N'-hidroxi-2-({[4'-(2-hidroxietoxi)bifenil-4-il]carbonil}amino)propanodiamida,
 Compuesto 124 N-hidroxi-2-({[4'-(2-hidroxietoxi)bifenil-4-il]carbonil}amino)-N'-(piridin-4-ilmetil)propanodiamida,
 Compuesto 125 N-hidroxi-2-({[4'-(2-hidroxietoxi)bifenil-4-il]carbonil}amino)-N'-(2-feniletil)propanodiamida,
 Compuesto 126 N-hidroxi-2-({[4'-(2-hidroxietoxi)bifenil-4-il]carbonil}amino)-N'-(3-fenilpropil)propanodiamida,
 Compuesto 127 2-[(bifenil-4-ilcarbonil)(ciclopropil)amino]-N-hidroxi-N'-metilpropanodiamida,
 Compuesto 128 N-(ciclobutilmetil)-N'-hidroxi-2-({[4'-(2-hidroxietoxi)bifenil-4-il]carbonil}amino)propanodiamida,
 Compuesto 129 N-hidroxi-2-({[4'-(2-hidroxietoxi)bifenil-4-il]carbonil}amino)-N'-(piridin-3-ilmetil)propanodiamida,
 Compuesto 130 N-hidroxi-2-({[4'-(2-hidroxietoxi)bifenil-4-il]carbonil}amino)-N'-(piridin-2-ilmetil)propanodiamida,
 Compuesto 131 N-hidroxi-2-({[4'-(2-hidroxietoxi)bifenil-4-il]carbonil}amino)-N'-(2-metoxietil)propanodiamida,
 Compuesto 132 N-hidroxi-2-({[4'-(2-hidroxietoxi)bifenil-4-il]carbonil}amino)-N'-[2-(metilsulfanil)etil]propanodiamida,
 Compuesto 133 N-hidroxi-2-({[4'-(2-hidroxietoxi)bifenil-4-il]carbonil}amino)-N'-[(5-metil-1,2-oxazol-3-il)metil]propanodiamida,
 Compuesto 134 N-hidroxi-2-({[4'-(2-hidroxietoxi)bifenil-4-il]carbonil}amino)-N'-(tetrahidrofuran-2-ilmetil)propanodiamida,
 Compuesto 135 N-[2-(acetilamino)etil]-N'-hidroxi-2-({[4'-(2-hidroxietoxi)bifenil-4-il]carbonil}amino)propanodiamida,
 Compuesto 136 N-(2,2-dimetilpropil)-N'-hidroxi-2-({[4'-(2-hidroxietoxi)bifenil-4-il]carbonil}amino)propanodiamida,
 Compuesto 137 N-(2,2-difluoroetil)-N'-hidroxi-2-({[4'-(2-hidroxietoxi)bifenil-4-il]carbonil}amino)propanodiamida,
 Compuesto 138 N-hidroxi-2-({[4'-(2-hidroxietoxi)bifenil-4-il]carbonil}amino)-N'-(2-fenoxietil)propanodiamida,
 Compuesto 139 N-etil-N'-hidroxi-2-({[4'-(2-hidroxietoxi)bifenil-4-il]carbonil}amino)propanodiamida,
 Compuesto 140 N-hidroxi-2-({[4'-(2-hidroxietoxi)bifenil-4-il]carbonil}amino)-N'-[(1-metil-1H-pirazol-3-il)metil]propanodiamida,
 Compuesto 141 N-hidroxi-2-({[4'-(2-hidroxietoxi)bifenil-4-il]carbonil}amino)-N'-[2-oxo-2-(pirrolidin-1-il)etil]propanodiamida,
 Compuesto 142 N-hidroxi-2-({[4'-(2-hidroxietoxi)bifenil-4-il]carbonil}amino)-N'-propilpropanodiamida,
 Compuesto 143 N-hidroxi-2-({[4'-(2-hidroxietoxi)bifenil-4-il]carbonil}amino)-N'-(propan-2-il)propanodiamida,
 Compuesto 144 N-[2-(dimetilamino)-2-oxoetil]-N'-hidroxi-2-({[4'-(2-hidroxietoxi)bifenil-4-il]carbonil}amino)propanodiamida,
 Compuesto 145 N-[2-[acetil(metil)amino]etil]-N'-hidroxi-2-({[4'-(2-hidroxietoxi)bifenil-4-il]carbonil}amino)propanodiamida,
 Compuesto 146 N-hidroxi-2-({[4'-(2-hidroxietoxi)bifenil-4-il]carbonil}amino)-N'-[(1-metil-1H-pirazol-5-il)metil]propanodiamida,
 Compuesto 147 N-hidroxi-2-({[4'-(2-hidroxietoxi)bifenil-4-il]carbonil}amino)-N'-[(1-metil-1H-pirazol-4-il)metil]propanodiamida,
 Compuesto 148 N,N'-dihidroxi-2-({[4'-(2-hidroxietoxi)bifenil-4-il]carbonil}amino)propanodiamida,
 Compuesto 149 N-(2,3-dihidro-1,4-benzodioxin-2-ilmetil)-N'-hidroxi-2-({[4'-(2-hidroxietoxi)bifenil-4-il]carbonil}amino)propanodiamida,
 Compuesto 150 N-hidroxi-2-({[4'-(2-hidroxietoxi)bifenil-4-il]carbonil}amino)-N'-[(6-metilpiridin-2-il)metil]propanodiamida,
 Compuesto 151 N-hidroxi-2-({[4'-(2-hidroxietoxi)bifenil-4-il]carbonil}amino)-N'-[2-(piridin-2-il)etil]propanodiamida,
 Compuesto 152 N-hidroxi-2-({[4'-(2-hidroxietoxi)bifenil-4-il]carbonil}amino)-N'-[(3-oxo-3,4-dihidro-2H-pirido[3,2-b][1,4]oxazin-6-il)metil]propanodiamida,
 Compuesto 154 2-(ciclopropil[4'-(2-hidroxietoxi)bifenil-4-il]carbonil}amino)-N-hidroxi-N'-metilpropanodiamida,
 Compuesto 155 N-hidroxi-2-({[4'-(2-hidroxietoxi)bifenil-4-il]carbonil}amino)-N'-[(5-metil-1,3,4-tiadiazol-2-il)metil]propanodiamida,
 Compuesto 156 N-hidroxi-2-({[4'-(2-hidroxietoxi)bifenil-4-il]carbonil}amino)-N'-[(1-metil-1H-imidazol-2-il)metil]propanodiamida,
 Compuesto 157 N-hidroxi-2-({[4'-(2-hidroxietoxi)bifenil-4-il]carbonil}amino)-N'-(1,3-oxazol-4-ilmetil)propanodiamida,
 Compuesto 158 N-hidroxi-2-({[4'-(2-hidroxietoxi)bifenil-4-il]carbonil}amino)-N'-[(1-metil-1H-imidazol-4-il)metil]propanodiamida,
 Compuesto 159 2-[(bifenil-4-ilcarbonil)(etil)amino]-N-hidroxi-N'-metilpropanodiamida,
 Compuesto 160 N-[(4-bencilmorfolin-2-il)metil]-N'-hidroxi-2-({[4'-(2-hidroxietoxi)bifenil-4-il]carbonil}amino)propanodiamida,
 Compuesto 161 2-[(bifenil-4-ilcarbonil)(metil)amino]-N-hidroxi-N'-(piridin-2-ilmetil)propanodiamida,
 Compuesto 162 N-hidroxi-2-({[4'-(2-hidroxietoxi)bifenil-4-il]carbonil}amino)-N'-(morfolin-2-

- ilmetil)propanodiamida,
 Compuesto 163 2-[(bifenil-4-ilcarbonil)(ciclobutil)amino]-N-hidroxi-N'-metilpropanodiamida,
 Compuesto 164 2-[(bifenil-4-ilcarbonil)amino]-N-hidroxi-N',2-dimetilpropanodiamida,
 Compuesto 165 N-hidroxi-2-[[4'-(3-hidroxiopropil)bifenil-4-il]carbonil](metil)amino]-N'-metilpropanodiamida,
 5 Compuesto 166 2-[(bifenil-4-ilcarbonil)(2-metoxietil)amino]-N-hidroxi-N'-metilpropanodiamida,
 Compuesto 167 N-hidroxi-N'-metil-2-[metil(4-{[4-(morfolin-4-ilmetil)fenil]etinitil}benzoil)amino]propanodiamida,
 Compuesto 168 N-hidroxi-N'-metil-2-[metil(4-{[4-(1,4-oxazepan-4-ilmetil)fenil]etinitil}benzoil)amino]propanodiamida,
 Compuesto 169 N-hidroxi-N'-metil-2-{metil[4-(piridin-4-il)benzoil]amino}propanodiamida,
 10 Compuesto 170 2-[(bifenil-4-ilcarbonil)(metil)amino]-N-hidroxi-N'-(pirimidin-2-ilmetil)propanodiamida,
 Compuesto 171 2-[(bifenil-4-ilcarbonil)(metil)amino]-N-hidroxi-N'-propilpropanodiamida,
 Compuesto 173 2-[(bifenil-4-ilcarbonil)(metil)amino]-N-[2-(dimetilamino)-2-oxoetil]-N'-hidroxipropanodiamida,
 Compuesto 174 2-[(bifenil-4-ilcarbonil)(2,2-difluoroetil)amino]-N-hidroxi-N'-metilpropanodiamida,
 Compuesto 175 2-[(bifenil-4-ilcarbonil)(metil)amino]-N-ciclopropil-N'-hidroxipropanodiamida,
 15 Compuesto 176 N-hidroxi-2-[[4-(2-{[4-(2-hidroxietyl)amino]fenil}etinitil)benzoil](metil)amino]-N'-metilpropanodiamida,
 Compuesto 177 2-[(bifenil-4-ilcarbonil)(metil)amino]-N-hidroxi-N'-(piridin-3-ilmetil)propanodiamida,
 Compuesto 178 2-[(bifenil-4-ilcarbonil)(metil)amino]-N-hidroxi-N'-(piridin-4-ilmetil)propanodiamida,
 Compuesto 179 N-hidroxi-2-[[4'-(2-hidroxietyl)amino]bifenil-4-il]carbonil](metil)amino]-N'-metilpropanodiamida,
 20 Compuesto 180 N-hidroxi-2-[[4'-(4-hidroxiubutoxi)bifenil-4-il]carbonil](metil)amino]-N'-metilpropanodiamida,
 Compuesto 181 2-[[4'-(3,4-dihidroxiubutoxi)bifenil-4-il]carbonil](metil)amino]-N-hidroxi-N'-metilpropanodiamida,
 Compuesto 182 N-hidroxi-N'-metil-2-{metil[4'-propilbifenil-4-il]carbonil]amino}propanodiamida,
 Compuesto 183 N-hidroxi-2-[[4-(4-{[2-hidroxietyl]amino]fenil}etinitil)benzoil](metil)amino]-N'-metilpropanodiamida,
 25 Compuesto 184 2-[[4-(1-benzofuran-5-il)benzoil](metil)amino]-N-hidroxi-N'-metilpropanodiamida,
 Compuesto 185 N-hidroxi-2-[[3-hidroxi-4'-(3-hidroxiopropil)bifenil-4-il]carbonil](metil)amino]-N'-metilpropanodiamida,
 Compuesto 186 2-[(bifenil-4-ilcarbonil)(metil)amino]-N-hidroxipropanodiamida,
 30 Compuesto 187 2-[[4'-(1,3-dioxolan-2-il)bifenil-4-il]carbonil](metil)amino]-N-hidroxi-N'-metilpropanodiamida,
 Compuesto 189 2-[[4-(2,1,3-benzoxadiazol-5-il)benzoil](metil)amino]-N-hidroxi-N'-metilpropanodiamida,
 Compuesto 190 N-hidroxi-N'-metil-2-{metil[(6-fenilpiridin-3-il)carbonil]amino}propanodiamida,
 Compuesto 191 N-hidroxi-2-[[4'-(2-metoxietoxi)bifenil-4-il]carbonil](metil)amino]-N'-metilpropanodiamida,
 Compuesto 192 N-hidroxi-N'-metil-2-{metil[4-(quinolin-3-il)benzoil]amino}propanodiamida,
 35 Compuesto 193 2-[(bifenil-4-ilcarbonil)(2-fluoroetil)amino]-N-hidroxi-N'-metilpropanodiamida,
 Compuesto 194 2-[[4'-(dimetilamino)metil]bifenil-4-il]carbonil](metil)amino]-N-hidroxi-N'-metilpropanodiamida,
 Compuesto 195 N-hidroxi-2-[[4'-(E)-(hidroxiimino)metil]bifenil-4-il]carbonil](metil)amino]-N'-metilpropanodiamida,
 Compuesto 196 N-hidroxi-N'-metil-2-{metil[4-(1-metil-1H-indazol-5-il)benzoil]amino}propanodiamida,
 40 Compuesto 197 N-hidroxi-N'-metil-2-{metil[4-(2-metil-2H-indazol-5-il)benzoil]amino}propanodiamida,
 Compuesto 198 2-[ciclopropil(4-{[3-(morfolin-4-il)propoxi]bifenil-4-il}carbonil)amino]-N-hidroxi-N'-metilpropanodiamida,
 Compuesto 199 2-[[4-(1,3-benzotiazol-6-il)benzoil](metil)amino]-N-hidroxi-N'-metilpropanodiamida,
 Compuesto 200 N-hidroxi-N'-metil-2-{metil[4-(quinolin-6-il)benzoil]amino}propanodiamida,
 45 Compuesto 201 N-hidroxi-2-[[4-(1H-indol-5-il)benzoil](metil)amino]-N'-metilpropanodiamida,
 Compuesto 202 2-[[4-(4-{[dimetilamino]metil]fenil}etinitil)benzoil](metil)amino]-N-hidroxi-N'-metilpropanodiamida,
 Compuesto 203 N-hidroxi-N'-metil-2-{metil[4-(2-metil-1H-indol-5-il)benzoil]amino}propanodiamida,
 Compuesto 204 2-[[4'-(2,2-difluoroetil)amino]metil]bifenil-4-il]carbonil](metil)amino]-N-hidroxi-N'-metilpropanodiamida,
 50 Compuesto 205 2-[[4'-(ciclopropilamino)metil]bifenil-4-il]carbonil](metil)amino]-N-hidroxi-N'-metilpropanodiamida,
 Compuesto 206 N-hidroxi-N'-metil-2-{metil[4-(4-{[2-(morfolin-4-il)etil]fenil}etinitil)benzoil]amino}propanodiamida,
 Compuesto 207 N-hidroxi-N'-metil-2-{metil[4-(4-{[2-(1,4-oxazepan-4-il)etil]fenil}etinitil)benzoil]amino}propanodiamida,
 55 Compuesto 208 2-[[3'-fluoro-4'-[3-(morfolin-4-il)propoxi]bifenil-4-il]carbonil](metil)amino]-N-hidroxi-N'-metilpropanodiamida,
 Compuesto 209 N-hidroxi-N'-metil-2-{metil[4-(2-{[2-(morfolin-4-il)etil]fenil}etinitil)benzoil]amino}propanodiamida,
 Compuesto 210 N-hidroxi-N'-metil-2-{metil[4-(2-{[4-(1,4-oxazepan-4-il)etil]fenil}etinitil)benzoil]amino}propanodiamida,
 60 Compuesto 211 2-[[4'-etoxibifenil-4-il]carbonil](metil)amino]-N-hidroxi-N'-metilpropanodiamida,
 Compuesto 212 N-hidroxi-N'-metil-2-{metil[4-propoxibifenil-4-il]carbonil]amino}propanodiamida,
 Compuesto 213 N-hidroxi-N'-metil-2-(metil[4'-(propan-2-iloxi)bifenil-4-il]carbonil]amino)propanodiamida,
 Compuesto 214 N-hidroxi-N'-metil-2-(metil[4'-(2-metilpropoxi)bifenil-4-il]carbonil]amino)propanodiamida,

- Compuesto 215 N-hidroxi-2-[[4'-(4-metoxibutoxi)bifenil-4-il]carbonil](metil)amino]-N'-metilpropanodiamida,
 Compuesto 216 2-[[[3'-fluoro-4'-metoxibifenil-4-il]carbonil](metil)amino]-N-hidroxi-N'-metilpropanodiamida,
 Compuesto 217 2-[[[4'-[3-(ciclopropilamino)propoxi]bifenil-4-il]carbonil](metil)amino]-N-hidroxi-N'-metilpropanodiamida,
 5 Compuesto 219 N-hidroxi-2-[[4'-[6-metoxipiridin-3-il]etnil]benzoil](metil)amino]-N'-metilpropanodiamida,
 Compuesto 220 N-hidroxi-N'-metil-2-[metil{[3',4',5'-trifluorobifenil-4-il]carbonil}amino]propanodiamida,
 Compuesto 221 N-hidroxi-N'-metil-2-[metil{[4'-[4-(morfolin-4-il)butil]bifenil-4-il]carbonil}amino]propanodiamida,
 Compuesto 222 2-[[[3',5'-diclorobifenil-4-il]carbonil](metil)amino]-N-hidroxi-N'-metilpropanodiamida,
 Compuesto 223 2-[[[3'-cloro-4'-fluorobifenil-4-il]carbonil](metil)amino]-N-hidroxi-N'-metilpropanodiamida,
 10 Compuesto 224 2-[[[3',4'-diclorobifenil-4-il]carbonil](metil)amino]-N-hidroxi-N'-metilpropanodiamida,
 Compuesto 225 2-[[2,2-difluoroetil]{4'-[3-(morfolin-4-il)propoxi]bifenil-4-il]carbonil}amino]-N-hidroxi-N'-metilpropanodiamida,
 Compuesto 226 2-[[[2'-fluoro-4'-(metilamino)bifenil-4-il]carbonil](metil)amino]-N-hidroxi-N'-metilpropanodiamida,
 15 Compuesto 227 2-[[[3'-cloro-4'-(metilamino)bifenil-4-il]carbonil](metil)amino]-N-hidroxi-N'-metilpropanodiamida,
 Compuesto 228 N-hidroxi-2-[[{4'-[3-metoxipropil]amino]bifenil-4-il]carbonil](metil)amino]-N'-metilpropanodiamida,
 Compuesto 229 N-hidroxi-2-[[{4'-[3-metoxiazetidin-1-il]bifenil-4-il]carbonil](metil)amino]-N'-metilpropanodiamida,
 20 Compuesto 230 2-[[[4'-(etilamino)-3'-fluorobifenil-4-il]carbonil](metil)amino]-N-hidroxi-N'-metilpropanodiamida,
 Compuesto 231 2-[[[3'-fluoro-4'-(propilamino)bifenil-4-il]carbonil](metil)amino]-N-hidroxi-N'-metilpropanodiamida,
 Compuesto 232 N-hidroxi-N'-metil-2-(metil{[4'-(morfolin-4-il)metil]bifenil-4-il]carbonil}amino)propanodiamida,
 25 Compuesto 233 2-[[[2',6'-difluorobifenil-4-il]carbonil](metil)amino]-N-hidroxi-N'-metilpropanodiamida,
 Compuesto 234 N-hidroxi-N'-metil-2-[metil{4'-[4-(piperidin-1-il)metil]fenil]etnil]benzoil]amino]propanodiamida,
 Compuesto 235 2-(etil{[4'-(metilamino)bifenil-4-il]carbonil}amino)-N-hidroxi-N'-metilpropanodiamida,
 Compuesto 236 N-hidroxi-N'-metil-2-(metil{[4'-[2-(morfolin-4-il)etil]bifenil-4-il]carbonil}amino]propanodiamida,
 Compuesto 238 2-[[[4'-(2-fluoroetil)bifenil-4-il]carbonil](metil)amino]-N-hidroxi-N'-metilpropanodiamida,
 30 Compuesto 239 2-[[[4'-[acetil(metil)amino]metil]bifenil-4-il]carbonil](metil)amino]-N-hidroxi-N'-metilpropanodiamida,
 Compuesto 240 2-[[[4'-terc-butilbifenil-4-il]carbonil](metil)amino]-N-hidroxi-N'-metilpropanodiamida,
 Compuesto 241 2-[[[4'-[acetilamino]metil]bifenil-4-il]carbonil](metil)amino]-N-hidroxi-N'-metilpropanodiamida,
 Compuesto 242 2-[(bifenil-4-il)carbonil](metil)amino]-N-etil-N'-hidroxipropanodiamida,
 35 Compuesto 243 N-hidroxi-N'-metil-2-[metil{[4'-[2-(morfolin-4-il)etoxi]bifenil-4-il]carbonil}amino]propanodiamida,
 Compuesto 244 N-hidroxi-2-[[[4'-[3-hidroxiazetidin-1-il]bifenil-4-il]carbonil](metil)amino]-N'-metilpropanodiamida,
 Compuesto 245 N-hidroxi-N'-metil-2-(metil{[4'-(propilamino)bifenil-4-il]carbonil}amino)propanodiamida,
 Compuesto 246 N-hidroxi-2-[[[4'-(2-metoxietil)bifenil-4-il]carbonil](metil)amino]-N'-metilpropanodiamida,
 40 Compuesto 247 N-hidroxi-N'-metil-2-(metil{[4'-(2-oxo-1,3-oxazolidin-3-il)bifenil-4-il]carbonil}amino)propanodiamida,
 Compuesto 248 N-terc-butil-N-[1-(hidroxiaminoamino)-1,3-dioxopropan-2-il]-N-metilbifenil-4,4'-dicarboxamida,
 Compuesto 249 N-hidroxi-N'-metil-2-[metil{4'-[3-fenilazetidin-1-il]benzoil]amino]propanodiamida,
 Compuesto 250 2-[[4-(1,3-dihidro-2H-isoindol-2-il)benzoil](metil)amino]-N-hidroxi-N'-metilpropanodiamida,
 45 Compuesto 251 2-[[[4'-(1,1-difluoropropil)bifenil-4-il]carbonil](metil)amino]-N-hidroxi-N'-metilpropanodiamida,
 Compuesto 252 N-[1-(hidroxiamino)-3-(metilamino)-1,3-dioxopropan-2-il]-N,N',N'-trimetilbifenil-4,4'-dicarboxamida,
 Compuesto 253 2-[[[4'-(1,1-difluoroetil)bifenil-4-il]carbonil](metil)amino]-N-hidroxi-N'-metilpropanodiamida,
 Compuesto 254 N-hidroxi-N'-metil-2-(metil{[4'-(2-metil-1,3-dioxolan-2-il)bifenil-4-il]carbonil}amino)propanodiamida,
 50 Compuesto 255 2-[[[4'-(2-fluoroetoxi)bifenil-4-il]carbonil](metil)amino]-N-hidroxi-N'-metilpropanodiamida,
 Compuesto 256 N-hidroxi-N'-metil-2-(metil{[4'-(pirrolidin-1-il)bifenil-4-il]carbonil}amino)propanodiamida,
 Compuesto 257 N-[1-(hidroxiamino)-3-(metilamino)-1,3-dioxopropan-2-il]-N-metil-N'-propilbifenil-4,4'-dicarboxamida,
 55 Compuesto 258 2-[[4-(2,2-difluoro-1,3-benzodioxol-5-il)benzoil](metil)amino]-N-hidroxi-N'-metilpropanodiamida,
 Compuesto 259 N-hidroxi-2-[[[4'-[metoxi(metil)amino]metil]bifenil-4-il]carbonil](metil)amino]-N'-metilpropanodiamida,
 Compuesto 260 N-hidroxi-2-[[[4'-[(E)-(metoxiimino)metil]bifenil-4-il]carbonil](metil)amino]-N'-metilpropanodiamida,
 60 Compuesto 261 N-hidroxi-2-[[[4'-(1-hidroxietil)bifenil-4-il]carbonil](metil)amino]-N'-metilpropanodiamida,
 Compuesto 262 N-hidroxi-2-[[[4'-(2-hidroxipropan-2-il)bifenil-4-il]carbonil](metil)amino]-N'-metilpropanodiamida,
 Compuesto 263 2-[[[4'-[3-(3,6-dihidropiridin-1(2H)-il)propoxi]bifenil-4-il]carbonil](metil)amino]-N-hidroxi-N'-

metilpropanodiamida,

Compuesto 264 2-[[{4'-[3-(4,4-difluoropiperidin-1-il)propoxi]bifenil-4-il}carbonil](metil)amino]-N-hidroxi-N'-metilpropanodiamida,

Compuesto 265 2-[[{4'-[2-(dimetilamino)-2-oxoetil]bifenil-4-il}carbonil](metil)amino]-N-hidroxi-N'-metilpropanodiamida,

Compuesto 266 2-[[{4'-[3-(dimetilamino)-3-oxopropil]bifenil-4-il}carbonil](metil)amino]-N-hidroxi-N'-metilpropanodiamida,

Compuesto 267 N-hidroxi-N'-metil-2-(metil[[4'-(4-metilpiperazin-1-il)bifenil-4-il]carbonil]amino)propanodiamida,

Compuesto 268 2-[[{4'-(ciclobutilamino)bifenil-4-il}carbonil](metil)amino]-N-hidroxi-N'-metilpropanodiamida,

Compuesto 269 2-[[4-(2,2-dimetil-1,3-benzodioxol-5-il)benzoil](metil)amino]-N-hidroxi-N'-metilpropanodiamida,

Compuesto 270 2-[[{4'-(1-benzofuran-6-il)benzoil](metil)amino]-N-hidroxi-N'-metilpropanodiamida,

Compuesto 272 N-hidroxi-2-[[{4'-[(E)-(hidroxiamino)metiliden]amino}bifenil-4-il}carbonil](metil)amino]-N'-metilpropanodiamida,

Compuesto 273 2-[[{4'-(4-clorofenil)ciclohexil}carbonil](metil)amino]-N-hidroxi-N'-metilpropanodiamida,

Compuesto 274 2-[[{4'-[3-(dimetilamino)propoxi]bifenil-4-il}carbonil](metil)amino]-N-hidroxi-N'-metilpropanodiamida,

Compuesto 275 2-[[{4'-[(E)-(dimetilhidraziniliden)metil]bifenil-4-il}carbonil](metil)amino]-N-hidroxi-N'-metilpropanodiamida,

Compuesto 276 N-hidroxi-2-[[{4'-[3-(3-metoxiazetidín-1-il)propoxi]bifenil-4-il}carbonil](metil)amino]-N'-metilpropanodiamida,

Compuesto 277 N-hidroxi-N'-metil-2-[metil({4'-[3-(1,4-oxazepan-4-il)propoxi]bifenil-4-il}carbonil)amino]propanodiamida,

Compuesto 278 N-hidroxi-N'-metil-2-(metil[[3'-(metilamino)bifenil-4-il]carbonil]amino)propanodiamida,

Compuesto 279 N-hidroxi-2-[[{3'-metoxibifenil-4-il}carbonil](metil)amino]-N'-metilpropanodiamida,

Compuesto 280 N-hidroxi-2-[[{4'-(2-hidroxi-2-metilpropoxi)bifenil-4-il}carbonil](metil)amino]-N'-metilpropanodiamida,

Compuesto 281 N-hidroxi-N'-metil-2-{metil[4-(1-metil-1H-benzimidazol-5-il)benzoil]amino}propanodiamida,

Compuesto 282 N-hidroxi-N'-metil-2-{metil[4-(1-metil-1H-benzimidazol-6-il)benzoil]amino}propanodiamida,

Compuesto 283 2-[[{4'-[2-fluoro-3-(morfolín-4-il)propoxi]bifenil-4-il}carbonil](metil)amino]-N-hidroxi-N'-metilpropanodiamida,

Compuesto 284 2-[[{4'-(aminobifenil-4-il)carbonil](metil)amino]-N-hidroxi-N'-metilpropanodiamida,

Compuesto 285 2-[[{4'-(etoximetil)bifenil-4-il}carbonil](metil)amino]-N-hidroxi-N'-metilpropanodiamida,

Compuesto 286 N-hidroxi-N'-metil-2-{metil[4'-[3-(morfolín-4-il)propil]sulfanil]bifenil-4-il}carbonil]amino}propanodiamida,

Compuesto 287 N-hidroxi-N'-metil-2-[metil({4'-[3-(morfolín-4-il)metil]pirrolidin-1-il}bifenil-4-il}carbonil)amino]propanodiamida,

Compuesto 288 N-hidroxi-N'-metil-2-[metil({4'-[3-(tiomorfolín-4-il)propoxi]bifenil-4-il}carbonil)amino]propanodiamida,

Compuesto 289 2-[[{4'-[3-(1,1-dioxidotiomorfolín-4-il)propoxi]bifenil-4-il}carbonil](metil)amino]-N-hidroxi-N'-metilpropanodiamida,

Compuesto 290 2-[[{4'-[1,3-dihidro-2-benzofuran-5-il]fenil]carbonil](metil)amino]-N-hidroxi-N'-metilpropanodiamida,

Compuesto 291 N-hidroxi-2-[[{4'-[(2-metoxietil)sulfanil]bifenil-4-il}carbonil](metil)amino]-N'-metilpropanodiamida,

Compuesto 292 N-hidroxi-N'-metil-2-(metil[[4-(tiofen-3-il)fenil]carbonil]amino)propanodiamida,

Compuesto 293 2-[[{4'-[3-(2-fluorofenil)amino]propil]amino}bifenil-4-il}carbonil](metil)amino]-N-hidroxi-N'-metilpropanodiamida,

Compuesto 294 N-hidroxi-N'-metil-2-(metil[[4'-[3-(3-(metilamino)fenoxi]propil]amino}bifenil-4-il}carbonil]amino)propanodiamida,

Compuesto 295 N-hidroxi-N'-metil-2-(metil[[4-(6-metilpiridin-2-il)fenil]carbonil]amino)propanodiamida,

Compuesto 296 N-hidroxi-2-[[{4-(6-metoxipiridin-2-il)fenil]carbonil](metil)amino]-N'-metilpropanodiamida,

Compuesto 297 N-hidroxi-N'-metil-2-[metil({4-[5-(trifluorometil)piridin-2-il]fenil}carbonil)amino]propanodiamida,

Compuesto 298 N-hidroxi-2-[[{4-(imidazo[1,2-a]piridin-7-il)fenil]carbonil](metil)amino]-N'-metilpropanodiamida,

Compuesto 299 N-hidroxi-N'-metil-2-{metil[(5-fenilpirazin-2-il)carbonil]amino}propanodiamida.

Los nombres de los compuestos mostrados en la Tabla 3 son los siguientes:

Compuesto 300 2-[[{4'-[4-[[{2-fluoroetil}amino]metil]fenil]etnil]fenil]carbonil](metil)amino]-N-hidroxi-N'-metilpropanodiamida,

Compuesto 301 2-[[{4'-[4-[[{ciclopropilamino}metil]fenil]etnil]fenil]carbonil](metil)amino]-N-hidroxi-N'-metilpropanodiamida,

Compuesto 302 2-[[{4'-[4-[[{2,2-difluoroetil}amino]metil]fenil]etnil]fenil]carbonil](metil)amino]-N-hidroxi-N'-metilpropanodiamida,

Compuesto 303 N-hidroxi-N'-metil-2-{metil[4-[[4-(8-oxa-3-azabicyclo[3,2,1]oct-3-

ilmetil}fenil}etinil}fenil}carbonil}amino}propanodiamida,
 Compuesto 304 N-hidroxi-N'-metil-2-(metil{[4-({4-[(4-metilpiperazin-1-il)metil]fenil}etinil}fenil}carbonil}amino}propanodiamida,
 Compuesto 305 2-{{[4-({4-[(1,1-dioxidiotiomorfolin-4-il)metil]fenil}etinil}fenil}carbonil}(metil)amino]-N-hidroxi-N'-metilpropanodiamida,
 Compuesto 306 N-hidroxi-2-{{[4-({4-[(hidroximetil}fenil}etinil}fenil}carbonil}(metil)amino)-N'-metilpropanodiamida,
 Compuesto 307 N-hidroxi-N'-metil-2-(metil{[4-(1H-pirrol-1-il)fenil]carbonil}amino}propanodiamida,
 Compuesto 308 N-hidroxi-N'-metil-2-(metil{[4-(tiofen-2-il)fenil]carbonil}amino}propanodiamida,
 Compuesto 309 N-hidroxi-N'-metil-2-(metil{[4-(pirazin-2-il)fenil]carbonil}amino}propanodiamida,
 Compuesto 310 N-hidroxi-N'-metil-2-(metil{[4-(1,3-oxazol-5-il)fenil]carbonil}amino}propanodiamida,
 Compuesto 311 N-hidroxi-N'-metil-2-(metil{[4-(pirimidin-2-il)fenil]carbonil}amino}propanodiamida,
 Compuesto 312 2-{{[4-({1-benzofuran-2-il})fenil]carbonil}(metil)amino]-N-hidroxi-N'-metilpropanodiamida,
 Compuesto 313 2-{{[4-({4-[(3-fluoroazetidín-1-il)metil]fenil}etinil}fenil}carbonil}(metil)amino]-N-hidroxi-N'-metilpropanodiamida,
 Compuesto 314 N-hidroxi-N'-metil-2-[metil{[4-({4-[(tetrahidro-2H-piran-4-ilmetil)amino]metil}fenil}etinil}fenil}carbonil}amino]propanodiamida,
 Compuesto 315 2-{{[4-({4-[(bis(2-hidroxietil)amino]metil}fenil}etinil}fenil}carbonil}(metil)amino]-N-hidroxi-N'-metilpropanodiamida,
 Compuesto 316 2-{{[4-({4-[(ciclobutilamino)metil]fenil}etinil}fenil}carbonil}(metil)amino]-N-hidroxi-N'-metilpropanodiamida,
 Compuesto 317 2-{{[4-({4-[(ciclopentilamino)metil]fenil}etinil}fenil}carbonil}(metil)amino]-N-hidroxi-N'-metilpropanodiamida,
 Compuesto 318 2-{{[4-({4-[(ciclohexilamino)metil]fenil}etinil}fenil}carbonil}(metil)amino]-N-hidroxi-N'-metilpropanodiamida,
 Compuesto 319 N-hidroxi-2-{{[4-({4-(4-metoxibencil)oxil}fenil}carbonil}(metil)amino]-N'-metilpropanodiamida,
 Compuesto 320 2-{{[4-({4-[(2,3-dihidroxipropoxi)fenil]etinil}fenil}carbonil}(metil)amino]-N-hidroxi-N'-metilpropanodiamida,
 Compuesto 321 N-hidroxi-2-{{[4-({4-[(3-hidroxi-3-metilazetidín-1-il)metil]fenil}etinil}fenil}carbonil}(metil)amino]-N'-metilpropanodiamida,
 Compuesto 322 N-hidroxi-N'-metil-2-{metil{[4-({4-(2-oxa-6-azaespiro[3,3]hept-6-ilmetil}fenil}etinil}fenil}carbonil}amino}propanodiamida,
 Compuesto 323 N-hidroxi-2-{{[4-({4-[(3-hidroxi-3-metilbutil)amino]metil}fenil}etinil}fenil}carbonil}(metil)amino]-N'-metilpropanodiamida,
 Compuesto 324 2-{{[bifenil-4-ilcarbonil}(metil)amino]-N-hidroxi-N',2-dimetilpropanodiamida,
 Compuesto 325 N-hidroxi-N'-metil-2-{metil{[4-({4-[(3-oxopirrolidin-1-il)propil]amino}metil}fenil}etinil}fenil}carbonil}amino}propanodiamida,
 Compuesto 326 N-hidroxi-N-metil-2-{metil{[4-({4-[(2-pirrolidin-1-il)etil]amino}metil}fenil}etinil}fenil}carbonil}amino}propanodiamida,
 Compuesto 327 2-{{[4-({4-[(ciclohexil(metil)amino]metil}fenil}etinil}fenil}carbonil}(metil)amino]-N-hidroxi-N'-metilpropanodiamida,
 Compuesto 328 2-{{[4-({4-[(terc-butilamino)metil]fenil}etinil}fenil}carbonil}(metil)amino]-N-hidroxi-N'-metilpropanodiamida,
 Compuesto 329 2-{{[4-({4-[(2,2-dimetilpropil)amino]metil}fenil}etinil}fenil}carbonil}(metil)amino]-N-hidroxi-N'-metilpropanodiamida,
 Compuesto 330 2-{{[4-({4-[(bencilamino)metil]fenil}etinil}fenil}carbonil}(metil)amino]-N-hidroxi-N'-metilpropanodiamida,
 Compuesto 331 N-hidroxi-N'-metil-2-{metil{[4-({4-[(2-morfolin-4-il)etil]amino}metil}fenil}etinil}fenil}carbonil}amino}propanodiamida,
 Compuesto 332 N-hidroxi-N'-metil-2-(metil{[4-({4-[(2-metil-1-oxo-2,8-diazaespiro[4,5]dec-8-il)metil]fenil}etinil}fenil}carbonil}amino}propanodiamida,
 Compuesto 333 N-hidroxi-2-{{[4-({4-[(3-hidroxipirrolidin-1-il)metil]fenil}etinil}fenil}carbonil}(metil)amino]-N'-metilpropanodiamida,
 Compuesto 334 N-hidroxi-2-{{[4-({4-[(4-hidroxipiperidin-1-il)metil]fenil}etinil}fenil}carbonil}(metil)amino]-N'-metilpropanodiamida,
 Compuesto 335 2-{{[4-({4-[(1,3-dihidroxipropan-2-il)oxil}fenil}etinil}fenil}carbonil}(metil)amino]-N-hidroxi-N'-metilpropanodiamida,
 Compuesto 336 2-{etil{[4-({4-[(1,4-oxazepan-4-ilmetil}fenil}etinil}fenil}carbonil}amino)-N-hidroxi-N'-metilpropanodiamida,
 Compuesto 337 N-hidroxi-N'-metil-2-(metil{[4-({4-[(oxetan-3-ilamino)metil]fenil}etinil}fenil}carbonil}amino}propanodiamida,
 Compuesto 338 N-hidroxi-N'-metil-2-(metil{[4-({4-fenilpiperazin-1-il)fenil]carbonil}amino}propanodiamida,
 Compuesto 339 1-{{[1-(hidroxiamino)-3-(metilamino)-1,3-dioxopropan-2-il](metil)carbamoil}-4-{{[4-{{[1-metoxi-3-(metilamino)-1,3-dioxopropan-2-il](metil)carbamoil}fenil}etinil]benceno},

- Compuesto 340 2,2'-[etino-1,2-diilbis[benceno-4,1-diilcarbonil(metilimino)]]bis(N1-hidroxi-N3-metilpropanodiamida),
- Compuesto 341 (2S)-2-[(bifenil-4-ilcarbonil)(metil)amino]-N-hidroxi-N',2-dimetilpropanodiamida,
- Compuesto 342 2-[(bifenil-4-ilcarbonil)(metil)amino]-2-etil-N-hidroxi-N'-metilpropanodiamida,
- 5 Compuesto 343 (2R)-2-[(bifenil-4-ilcarbonil)(metil)amino]-N-hidroxi-N',2-dimetilpropanodiamida,
- Compuesto 344 2-[[4-(1,3-benzotiazol-2-il)fenil]carbonil](metil)amino]-N-hidroxi-N'-metilpropanodiamida,
- Compuesto 345 N-hidroxi-N',2-dimetil-2-(metil[[4-(feniletinil)fenil]carbonil]amino)propanodiamida,
- Compuesto 346 N-hidroxi-N',2-dimetil-2-[metil[[4-(1,4-oxazepan-4-ilmetil)fenil]etinil]fenil]carbonil]amino]propanodiamida,
- 10 Compuesto 347 2-[[4-(1,3-benzoxazol-2-il)fenil]carbonil](metil)amino]-N-hidroxi-N'-metilpropanodiamida,
- Compuesto 348 N-hidroxi-2-[[4'-metoxibifenil-4-il]carbonil](metil)amino]-N',2-dimetilpropanodiamida,
- Compuesto 349 N-hidroxi-N',2-dimetil-2-[metil[[4'-metilbifenil-4-il]carbonil]amino]propanodiamida,
- Compuesto 350 N-hidroxi-N',2-dimetil-2-[metil[[4'-[3-(morfolin-4-il)propoxi]bifenil-4-il]carbonil]amino]propanodiamida,
- 15 Compuesto 351 2-[[4'-[2-(benciloxi)etoxi]bifenil-4-il]carbonil](metil)amino]-N-hidroxi-N',2-dimetilpropanodiamida,
- Compuesto 352 N-hidroxi-N'-metil-2-(metil[[4'-(metilsulfonil)bifenil-4-il]carbonil]amino)propanodiamida,
- Compuesto 353 2-[[4-([3,3-difluoroazetidín-1-il)metil]fenil]etinil]fenil]carbonil](metil)amino]-N-hidroxi-N'-metilpropanodiamida,
- 20 Compuesto 354 N-hidroxi-N'-metil-2-[metil[[4-([3-fenilpropil]amino)metil]fenil]etinil]fenil]carbonil]amino]propanodiamida,
- Compuesto 355 2-[[4-([4-(2-metoxietil)amino]metil]fenil]etinil]fenil]carbonil](metil)amino]-N-hidroxi-N'-metilpropanodiamida,
- Compuesto 356 N-hidroxi-N'-metil-2-[metil[[4-([1-metil-1H-imidazol-2-il)metil]amino]metil]fenil]etinil]fenil]carbonil]amino]propanodiamida,
- 25 Compuesto 357 2-[[4-([4-([1-(ciclopropilamino)etil]fenil]etinil]fenil]carbonil](metil)amino]-N-hidroxi-N'-metilpropanodiamida,
- Compuesto 358 2-[[4-([4-(1-aminoetil)fenil]etinil]fenil]carbonil](metil)amino)-N-hidroxi-N'-metilpropanodiamida,
- Compuesto 359 N-hidroxi-N'-metil-2-[metil[[4-([5-metilpirazin-2-il)metil]amino]metil]fenil]etinil]fenil]carbonil]amino]propanodiamida,
- 30 Compuesto 360 N-hidroxi-N'-metil-2-[metil[[4-([4-(pirimidin-2-ilmetil)amino]metil]fenil]etinil]fenil]carbonil]amino]propanodiamida,
- Compuesto 361 2-[[4-([4-([cicloheptilmetil]amino)metil]fenil]etinil]fenil]carbonil](metil)amino]-N-hidroxi-N'-metilpropanodiamida,
- 35 Compuesto 362 2-[[4-([4-([ciclohexilmetil]amino)metil]fenil]etinil]fenil]carbonil](metil)amino)-N-hidroxi-N'-metilpropanodiamida,
- Compuesto 363 N-hidroxi-N'-metil-2-[metil[[4-([4-([piridin-2-ilmetil]amino)metil]fenil]etinil]fenil]carbonil]amino]propanodiamida,
- Compuesto 364 N-hidroxi-2-[[4'-[4-hidroxibutoxi]bifenil-4-il]carbonil](metil)amino]-N',2-dimetilpropanodiamida,
- 40 Compuesto 365 2-[[4-([4-([3,3-difluoropirrolidin-1-il)metil]fenil]etinil]fenil]carbonil](metil)amino)-N-hidroxi-N'-metilpropanodiamida,
- Compuesto 366 2-[[4-([4-([bis(2-metoxietil)amino)metil]fenil]etinil]fenil]carbonil](metil)amino)-N-hidroxi-N'-metilpropanodiamida,
- Compuesto 367 N-hidroxi-N'-metil-2-(metil[[4-([4-([1-(morfolin-4-il)etil]fenil]etinil]fenil]carbonil]amino)propanodiamida,
- 45 Compuesto 368 N-hidroxi-N'-metil-2-[metil[[4-([4-([metil(2-feniletil)amino]metil]fenil]etinil]fenil]carbonil]amino]propanodiamida,
- Compuesto 369 N-hidroxi-N'-metil-2-[metil[[4-([4-([2-(piridin-4-il)etil]amino)metil]fenil]etinil]fenil]carbonil]amino]propanodiamida,
- 50 Compuesto 370 2-[[4-([4-([1,1-dioxidotetrahidrotiofen-3-il)(metil)amino]metil]fenil]etinil]fenil]carbonil](metil)amino)-N-hidroxi-N'-metilpropanodiamida,
- Compuesto 371 N-hidroxi-N'-metil-2-(metil[[4-([4-([tetrahydro-2H-tioplan-4-ilamino)metil]fenil]etinil]fenil]carbonil]amino)propanodiamida,
- Compuesto 372 N-hidroxi-N'-metil-2-[metil[[4-([4-([tetrahidrofuran-2-ilmetil]amino)metil]fenil]etinil]fenil]carbonil]amino]propanodiamida,
- 55 Compuesto 373 2-[[4-([4-([4-acetilpiperazin-1-il)metil]fenil]etinil]fenil]carbonil](metil)amino)-N-hidroxi-N'-metilpropanodiamida,
- Compuesto 374 N-hidroxi-N'-metil-2-[metil[[4-([4-([piridin-3-ilmetil]amino)metil]fenil]etinil]fenil]carbonil]amino]propanodiamida,
- 60 Compuesto 375 N-hidroxi-N'-metil-2-[metil[[4-([3-(morfolin-4-ilmetil)fenil]etinil]fenil]carbonil]amino]propanodiamida,
- Compuesto 376 (2S)-N-hidroxi-N',2-dimetil-2-[metil[[4-([4-(1,4-oxazepan-4-ilmetil)fenil]etinil]fenil]carbonil]amino]propanodiamida,
- Compuesto 377 (2R)-N-hidroxi-N',2-dimetil-2-[metil[[4-([4-(1,4-oxazepan-4-

- ilmetil}fenil}etinil}fenil}carbonil}amino}propanodiamida,
 Compuesto 378 N-hidroxi-N'-metil-2-{metil{[4-{[4-{[2-(metilsulfonil)etil]amino}metil}fenil}etinil}fenil}carbonil}amino}propanodiamida,
 Compuesto 379 2-{[4-{[3-{[ciclopropilamino}metil]fenil}etinil}fenil}carbonil}(metil)amino]-N-hidroxi-N'-metilpropanodiamida,
 5 Compuesto 380 N-hidroxi-N',2-dimetil-2-{[4-{[4-{(1,4-oxazepan-4-il)metil}fenil}etinil}fenil}carbonil}amino}propanodiamida,
 Compuesto 381 N-hidroxi-N'-metil-2-(metil{[4-{[4-{2-(1,4-oxazepan-4-il)etoxil}fenil}etinil}fenil}carbonil}amino}propanodiamida,
 10 Compuesto 382 N-hidroxi-N'-metil-2-(metil{[4-{[4-{2-(morfolin-4-il)etoxil}fenil}etinil}fenil}carbonil}amino}propanodiamida,
 Compuesto 383 N-hidroxi-2-{[4-{[4-{(4-metoxipiperidin-1-il)metil}fenil}etinil}fenil}carbonil}(metil)amino]-N'-metilpropanodiamida,
 15 Compuesto 384 2-{[4-{[4-{(2R,6S)-2,6-dimetilmorfolin-4-il]metil}fenil}etinil}fenil}carbonil}(metil)amino]-N-hidroxi-N'-metilpropanodiamida,
 Compuesto 385 2-{[4-{[2-ciclopropil-2,3-dihidro-1H-isoindol-5-il)etinil}fenil}carbonil}(metil)amino]-N-hidroxi-N'-metilpropanodiamida,
 Compuesto 386 N-hidroxi-N'-metil-2-[metil{[4-{[4-{(trifluorometil)piperidin-1-il]metil}fenil}etinil}fenil}carbonil}amino}propanodiamida,
 20 Compuesto 387 N-hidroxi-N'-metil-2-[metil{[4-{[4-{(3-trifluorometil)piperidin-1-il]metil}fenil}etinil}fenil}carbonil}amino}propanodiamida,
 Compuesto 388 2-{[4-{[4-{[ciclopropil(2-metoxietil)amino]metil}fenil}etinil}fenil}carbonil}(metil)amino]-N-hidroxi-N'-metilpropanodiamida,
 Compuesto 389 N-hidroxi-2-{[4-{[3-hidroxi-prop-1-in-1-il]bifenil-4-il]carbonil}(metil)amino]-N'-metilpropanodiamida,
 25 Compuesto 390 N-hidroxi-N'-metil-2-[metil{[4'-[3-(morfolin-4-il)prop-1-in-1-il]bifenil-4-il]carbonil}amino}propanodiamida,
 Compuesto 391 N-hidroxi-N'-metil-2-(metil{[4-{[4-{(3-oxopiperazin-1-il)metil}fenil}etinil}fenil}carbonil}amino}propanodiamida,
 30 Compuesto 392 2-{[4-{[4-{(1,4-dioxo-8-azaespiro[4,5]dec-8-il)metil}fenil}etinil}fenil}carbonil}(metil)amino]-N-hidroxi-N'-metilpropanodiamida,
 Compuesto 393 N-hidroxi-2-{[4-{[4-{(3-metoxipirrolidin-1-il)metil}fenil}etinil}fenil}carbonil}(metil)amino]-N'-metilpropanodiamida,
 Compuesto 394 2-{[4-{[4-{(1-aminociclopropil)fenil}etinil}fenil}carbonil}(metil)amino]-N-hidroxi-N'-metilpropanodiamida,
 35 Compuesto 395 N-hidroxi-2-{[4-{[4-{[3-(hidroxicarbamoil)azetidín-1-y1]metil}fenil}etinil}fenil}carbonil}(metil)amino]-N'-metilpropanodiamida,
 Compuesto 396 (2S)-N-hidroxi-N',2-dimetil-2-(metil{[4-{[4-{(oxetan-3-ilamino)metil}fenil}etinil}fenil}carbonil}amino}propanodiamida,
 40 Compuesto 397 (2S)-N-hidroxi-N',2-dimetil-2-[metil{[4-{[4-{[metil(oxetan-3-il)amino]metil}fenil}etinil}fenil}carbonil}amino}propanodiamida,
 Compuesto 398 2-{[4-{[4-{(ciclopropiletinil)bifenil-4-il]carbonil}(metil)amino]-N-hidroxi-N'-metilpropanodiamida,
 Compuesto 399 (2S)-2-{[4'-etoxibifenil-4-il]carbonil}(metil)amino]-N-hidroxi-N',2-dimetilpropanodiamida,
 Compuesto 400 N-hidroxi-N'-metil-2-{metil{[4'-[3-{2-(morfolin-4-il)etoxil}prop-1-in-1-il]bifenil-4-il]carbonil}amino}propanodiamida,
 45 Compuesto 401 (2S)-N-hidroxi-N',2-dimetil-2-(metil{[4-(1-metil-2,3-dihidro-1H-indol-5-il)fenil]carbonil}amino}propanodiamida,
 Compuesto 402 (2S)-N-hidroxi-N',2-dimetil-2-(metil{[4-(1-metil-1H-indol-5-il)fenil]carbonil}amino}propanodiamida,
 50 Compuesto 403 (2S)-N-hidroxi-2-{[4-{[4-{(metoximetil)fenil}etinil}fenil}carbonil}(metil)amino]-N',2-dimetilpropanodiamida,
 Compuesto 404 (2S)-2-{[4-{[4-{(1-aminociclopropil)fenil}etinil}fenil}carbonil}(metil)amino]-N-hidroxi-N',2-dimetilpropanodiamida,
 Compuesto 405 N-hidroxi-2-{[4'-[3-metoxiprop-1-in-1-il]bifenil-4-il]carbonil}(metil)amino]-N'-metilpropanodiamida,
 55 Compuesto 406 (2S)-N-hidroxi-N',2-dimetil-2-(metil{[4'-(metilsulfanil)bifenil-4-il]carbonil}amino}propanodiamida,
 Compuesto 407 N-hidroxi-N'-metil-2-{metil{[4-{[5-(propilamino)piridin-2-il]etinil}fenil}carbonil}amino}propanodiamida,
 60 Compuesto 408 (2S)-N-hidroxi-2-{[4'-[E)-(metoxiimino)metil]bifenil-4-il]carbonil}(metil)amino]-N',2-dimetilpropanodiamida,
 Compuesto 409 (2S)-2-{[4-{[4-{(4-fluoropiperidin-1-il)metil}fenil}etinil}fenil}carbonil}(metil)amino]-N-hidroxi-N',2-dimetilpropanodiamida,
 Compuesto 410 (2S)-N-hidroxi-N',2-dimetil-2-(metil{[4-{[4-{2-(morfolin-4-

il)etil]fenil]etnil]fenil]carbonil]amino)propanodiamida,
 Compuesto 411 (2S)-2-[[4-(1,3-benzodioxol-5-il)fenil]carbonil](metil)amino]-N-hidroxi-N',2-dimetilpropanodiamida,
 Compuesto 412 (2S)-N-hidroxi-2-[[4-(4'-metoxibifenil-4-il)carbonil](metil)amino]-N',2-dimetilpropanodiamida,
 5 Compuesto 413 (2S)-2-[[4-(2,3-dihidro-1,4-benzodioxin-6-il)fenil]carbonil](metil)amino]-N-hidroxi-N',2-dimetilpropanodiamida,
 Compuesto 414 (2S)-N-hidroxi-N',2-dimetil-2-(metil[[4-((4-
 [(metilamino)metil]fenil]etnil]fenil]carbonil]amino)propanodiamida,
 Compuesto 415 (2S)-2-[[4-(4'-fluorobifenil-4-il)carbonil](metil)amino]-N-hidroxi-N',2-dimetilpropanodiamida,
 10 Compuesto 416 (2S)-N-hidroxi-N',2-dimetil-2-[metil[[4-[[4-(2-oxa-6-azaespiro[3,3]hept-6-ilmetil)fenil]etnil]fonil]carbonil]amino]propanodiamida,
 Compuesto 417 (2S)-2-[[4-[[4-[(furan-2-ilmetil)amino]metil]fonil]etnil]fenil]carbonil](metil)amino]-N-hidroxi-N',2-dimetilpropanodiamida,
 Compuesto 418 N-hidroxi-N'-metil-2-[metil[[4-[[1-metil-1H-pirazol-3-il)etnil]fenil]carbonil]amino]propanodiamida,
 15 Compuesto 419 (2S)-N-hidroxi-N',2-dimetil-2-[metil[[4-[[4-[(piridin-3-ilmetil)amino]metil]fenil]etnil]fenil]carbonil]amino]propanodiamida,
 Compuesto 420 N-hidroxi-N'-metil-2-[metil[[4-[[4-(trifluorometil)fenil]etnil]fenil]carbonil]amino]propanodiamida,
 Compuesto 421 (2S)-N-hidroxi-N',2-dimetil-2-[metil[[4-[[4-[(piridin-2-ilmetil)amino]metil]fenil]etnil]fenil]carbonil]amino]propanodiamida,
 20 Compuesto 422 (2S)-N-hidroxi-N',2-dimetil-2-(metil[[4-((4-
 [(metilsulfonil)metil]fenil]etnil]fenil]carbonil]amino)propanodiamida,
 Compuesto 423 (2S)-2-[[4-(4'-etilbifenil-4-il)carbonil](metil)amino]-N-hidroxi-N',2-dimetilpropanodiamida,
 Compuesto 424 N-hidroxi-N'-metil-2-[metil[[4-[[1-metil-1H-pirrol-3-il)etnil]fenil]carbonil]amino]propanodiamida,
 25 Compuesto 425 (2S)-N-hidroxi-N',2-dimetil-2-[metil[[4-[[2-[4-(morfolin-4-ilmetil)fenil]etnil]fenil]carbonil]amino]propanodiamida,
 Compuesto 426 (2S)-N-hidroxi-2-[[4'-(3-hidroxipropil)bifenil-4-il]carbonil](metil)amino]-N',2-dimetilpropanodiamida,
 30 Compuesto 427 (2S)-2-[[4-[[4-[[2-(cianoetil)amino]metil]fenil]etnil]fenil]carbonil](metil)amino]-N-hidroxi-N',2-dimetilpropanodiamida,
 Compuesto 428 N-hidroxi-2-[[4-[[4-(4-metoxifenil]etnil]fenil]carbonil](metil)amino)-N'-metilpropanodiamida,
 Compuesto 429 (2S)-2-[[4-[[4-[[2,2-difluoroetil]amino]metil]fenil]etnil]fenil]carbonil](metil)amino)-N-hidroxi-N',2-dimetilpropanodiamida,
 35 Compuesto 430 (2S)-2-[[4-[[4-[[3-fluoropirrolidin-1-il)metil]fenil]etnil]benzoil](metil)amino)-N-hidroxi-N',2-dimetilpropanodiamida,
 Compuesto 431 (2S)-N-hidroxi-N',2-dimetil-2-(metil[[4-[[4-[(tetrahidro-2H-piran-4-ilamino)metil]fenil]etnil]fenil]carbonil]amino)propanodiamida,
 Compuesto 432 (2S)-N-hidroxi-N',2-dimetil-2-[metil[[4-[[4-[(tetrahidro-2H-piran-4-ilmetil)amino]metil]fenil]etnil]fenil]carbonil]amino]propanodiamida,
 40 Compuesto 433 (2S)-N-hidroxi-N',2-dimetil-2-[metil[[4-[[1-metil-1H-pirazol-4-il)etnil]fenil]carbonil]amino]propanodiamida,
 Compuesto 434 (2S)-N-hidroxi-N',2-dimetil-2-[metil[[4-((E)-2-[4-(morfolin-4-ilmetil)fenil]etnil]fenil]carbonil]amino]propanodiamida,
 45 Compuesto 435 (2S)-N-hidroxi-N',2-dimetil-2-(metil[[4-[[4-[[1-(metilamino)ciclopropil]fenil]etnil]fenil]carbonil]amino)propanodiamida,
 Compuesto 436 N-hidroxi-2-[[4-[[5-(metoximetil)tiofen-3-il]etnil]benzoil](metil)amino)-N'-metilpropanodiamida,
 Compuesto 437 (2S)-N-hidroxi-N',2-dimetil-2-[metil[[4'-[2-(morfolin-4-il)etoxi]bifenil-4-il]carbonil]amino]propanodiamida,
 50 Compuesto 438 (2S)-N-hidroxi-N',2-dimetil-2-[metil[[4-[[4-[[2-(1,4-oxazepan-4-il)etil]fenil]etnil]benzoil]amino]propanodiamida,
 Compuesto 439 (2S)-2-[[4-[[4-[[4-[(cianometil)amino]metil]fenil]etnil]benzoil](metil)amino]-N-hidroxi-N',2-dimetilpropanodiamida,
 Compuesto 440 (2S)-2-[[4-[[4-[[1,4-dioxa-8-azaespiro[4,5]dec-8-y]metil]fenil]etnil]benzoil](metil)amino)-N-hidroxi-N',2-dimetilpropanodiamida,
 55 Compuesto 441 (2S)-N-hidroxi-2-[[4-[[4-[[3-metoxipropil]amino]metil]fenil]etnil]benzoil](metil)amino)-N',2-dimetilpropanodiamida,
 Compuesto 442 N-hidroxi-N'-metil-2-[metil[[5-feniltiofen-2-il]carbonil]amino]propanodiamida,
 Compuesto 443 N-hidroxi-N'-metil-2-[metil[[4-fenoxifenil]carbonil]amino]propanodiamida,
 60 Compuesto 444 2-[[4-[[4-(ciclohex-2-en-1-iloxi)fenil]carbonil](metil)amino]-N-hidroxi-N'-metilpropanodiamida,
 Compuesto 445 2-[[4-[[4-(bencilfenil)carbonil](metil)amino]-N-hidroxi-N'-metilpropanodiamida,
 Compuesto 446 N-hidroxi-N'-metil-2-[metil[[4-[[5-(trifluorometil)piridin-3-il]fenil]carbonil]amino]propanodiamida,
 Compuesto 447 N-hidroxi-2-[[4-[[4-(5-metoxipiridin-3-il)fenil]carbonil](metil)amino]-N'-metilpropanodiamida,
 Compuesto 448 2-[[4-[[4-(3-fluoropiridin-4-il)fenil]carbonil](metil)amino]-N-hidroxi-N'-metilpropanodiamida,

- Compuesto 449 N-hidroxi-2-[[4-(6-metoxipiridin-3-il)fenil]carbonil](metil)amino]-N'-metilpropanodiamida,
 Compuesto 450 N-hidroxi-N'-metil-2-(metil[[4-(6-metilpiridin-3-il)fenil]carbonil]amino)propanodiamida,
 Compuesto 451 N-hidroxi-N'-metil-2-(metil[[4-(2-metilpiridin-4-il)fenil]carbonil]amino)propanodiamida,
 Compuesto 452 N-hidroxi-N'-metil-2-(metil[[4-(4-metilpiridin-2-il)fenil]carbonil]amino)propanodiamida,
 5 Compuesto 453 N-hidroxi-N'-metil-2-[metil{4-[(3-fenilprop-2-in-1-il)oxi]fenil}carbonil]amino]propanodiamida,
 Compuesto 454 2-[[4-(benciloxi)fenil]carbonil](metil)amino]-N-hidroxi-N'-metilpropanodiamida,
 Compuesto 455 N-hidroxi-N⁵-metil-2-(metil[[5-(feniletinil)piridin-2-il]carbonil]amino)propanodiamida,
 Compuesto 456 N-hidroxi-N'-metil-2-(metil[[4-(5-metilfuran-2-il)fenil]carbonil]amino)propanodiamida,
 Compuesto 457 2-[[5-fluoro-6-(4-metoxifenil)]piridin-3-il]carbonil](metil)amino]-N-hidroxi-N'-
 10 metilpropanodiamida,
 Compuesto 458 2-[[6-(1,3-benzodioxol-5-il)-5-fluoropiridin-3-il]carbonil](metil)amino]-N-hidroxi-N'-
 metilpropanodiamida,
 Compuesto 459 N-hidroxi-N'-metil-2-{metil[(2,2',4'-trifluorobifenil-4-il)carbonil]amino}propanodiamida,
 Compuesto 460 2-[[[2,2'-difluoro-4'-metilbifenil-4-il]carbonil](metil)amino]-N-hidroxi-N'-metilpropanodiamida,
 15 Compuesto 461 2-[[[4-(furan-3-iletinil)fenil]carbonil](metil)amino]-N-hidroxi-N'-metilpropanodiamida,
 Compuesto 462 2-[[4-(6-fluoropiridin-3-il)fenil]carbonil](metil)amino]-N-hidroxi-N'-metilpropanodiamida,
 Compuesto 463 2-[[4-(5-etil-6-metoxipiridin-3-il)fenil]carbonil](metil)amino]-N-hidroxi-N'-metilpropanodiamida,
 Compuesto 464 N-hidroxi-N'-metil-2-[metil{4-[(2-metilpiridin-4-il)etinil]fenil}carbonil]amino]propanodiamida,
 Compuesto 465 N-hidroxi-N'-metil-2-(metil[[4-{4-[3-(morfolin-4-
 20 il)propoxi]fenil}etinil]fenil]carbonil]amino)propanodiamida,
 Compuesto 466 N-hidroxi-N'-metil-2-(metil{6-[(E)-2-feniletinil]piridin-3-il}carbonil]amino)propanodiamida,
 Compuesto 467 N-hidroxi-N'-metil-2-(metil[[4-(6-propoxipiridin-3-il)fenil]carbonil]amino)propanodiamida,
 Compuesto 468 2-[[[4-[6-(benciloxi)piridin-3-il]fenil]carbonil](metil)amino]-N-hidroxi-N'-metilpropanodiamida,
 Compuesto 469 N-hidroxi-N'-metil-2-[metil{4-[6-(metilsulfanil)piridin-3-il]fenil}carbonil]amino]propanodiamida,
 25 Compuesto 470 2-[[[2,2'-difluoro-4'-metoxibifenil-4-il]carbonil](metil)amino]-N-hidroxi-N'-metilpropanodiamida,
 Compuesto 471 N-hidroxi-N'-metil-2-(metil[[4-(quinolin-6-iletinil)fenil]carbonil]amino)propanodiamida,
 Compuesto 472 N-hidroxi-2-[[4-(isoquinolin-6-iletinil)fenil]carbonil](metil)amino]-N'-metilpropanodiamida,
 Compuesto 473 N-hidroxi-N'-metil-2-{metil[[4-{4-(4-metilpiperazin-1-
 30 il)fenil]etinil]fenil]carbonil]amino}propanodiamida,
 Compuesto 474 2-[[[4-(6-butilpiridin-3-il)fenil]carbonil](metil)amino]-N-hidroxi-N'-metilpropanodiamida,
 Compuesto 475 N-hidroxi-N'-metil-2-{metil{4-[6-(pentilamino)piridin-3-il]fenil}carbonil]amino}propanodiamida,
 Compuesto 476 2-[[[4-(4-{4-[(ciclopropilamino)metil]fenil]buta-1,3-diin-1-il)fenil]carbonil](metil)amino]-N-
 hidroxi-N'-metilpropanodiamida,
 Compuesto 477 2-[[[4-[(1E)-4-{4-[(ciclopropilamino)metil]fenil]but-1-en-3-in-1-il]fenil}carbonil](metil)amino]-N-
 35 hidroxi-N'-metilpropanodiamida,
 Compuesto 478 N-hidroxi-2-[[[4-(3E)-4-(6-metoxipiridin-3-il)but-3-en-1-in-1-il]fenil]carbonil](metil)amino]-N'-
 metilpropanodiamida,
 Compuesto 479 N-hidroxi-N'-metil-2-[metil{4-{5-(morfolin-4-ilmetil)furan-2-il]bifenil-4-
 il}carbonil]amino]propanodiamida,
 40 Compuesto 480 N-hidroxi-N'-metil-2-[metil{4-[6-(pentiloxi)piridin-3-il]fenil}carbonil]amino]propanodiamida,
 Compuesto 481 2-[[[4-[(3E)-4-{4-[(ciclopropilamino)metil]fenil]but-3-en-1-in-1-il]fenil}carbonil](metil)amino]-N-
 hidroxi-N'-metilpropanodiamida,
 Compuesto 482 N-hidroxi-N'-metil-2-{metil[[4-{4-[[5-metil-1,2-oxazol-3-
 45 il]metil]amino}metil]fenil]etinil]fenil]carbonil]amino}propanodiamida,
 Compuesto 483 N-hidroxi-N'-metil-2-[metil[[4-{5-(morfolin-4-ilmetil)furan-3-
 il]etinil]fenil]carbonil]amino]propanodiamida,
 Compuesto 484 2-[[[4-{4-(furan-3-il)buta-1,3-diin-1-il]fenil}carbonil](metil)amino]-N-hidroxi-N'-
 metilpropanodiamida,
 Compuesto 485 N-hidroxi-N'-metil-2-[metil{4-{4-[[1,3-oxazol-2-
 50 ilmetil]amino}metil]etinil]fenil]carbonil]amino]propanodiamida, Compuesto 486 2-[[[4-[[4-[[4-
 fluorobencil]amino]metil]fenil]etinil]fenil]carbonil](metil)amino]-N-hidroxi-N'-metilpropanodiamida,
 Compuesto 487 2-[[[4-[[4-[[2-(4-fluorofenil)etil]amino}metil]fenil]etinil]fenil]carbonil](metil)amino)-N-hidroxi-N'-
 metilpropanodiamida,
 Compuesto 488 N-hidroxi-N'-metil-2-[metil{4-[[5-[(2,2,2-trifluoroetil)amino]metil]furan-3-
 55 il]etinil]fenil]carbonil]amino]propanodiamida,
 Compuesto 489 2-[[[4-[[4-(1,3-dihidro-2H-isoindol-2-ilmetil)fenil]etinil]fenil]carbonil](metil)amino]-N-hidroxi-N'-
 metilpropanodiamida,
 Compuesto 490 2-[[[4-[[4-(3,4-dihidroisoquinolin-2(1H)-ilmetil)fenil]etinil]fenil]carbonil](metil)amino]-N-hidroxi-
 N'-metilpropanodiamida,
 60 Compuesto 491 N-hidroxi-N'-metil-2-[metil{4-[[5-metil-1,2-oxazol-4-
 il]etinil]fenil]carbonil]amino]propanodiamida,
 Compuesto 492 N-hidroxi-N'-metil-2-(metil[[4-(4-{4-(4-metilpiperazin-1-il)metil]fenil]buta-1,3-diin-1-
 il]fenil]carbonil]amino)propanodiamida,
 Compuesto 493 2-[[[4-[[4-(4-[[2,2-dimetilpropil]amino]metil]fenil]buta-1,3-diin-1-il]fenil]carbonil](metil)amino]-

- N-hidroxi-N'-metilpropanodiamida,
 Compuesto 494 2-[[4-({4-[(2,3-dihidro-1H-inden-1-ilamino)metil]fenil}etnil)fenil]carbonil](metil)amino]-N-hidroxi-N'-metilpropanodiamida,
 Compuesto 495 2-[[4-({4-([bencil(metil)amino]metil)fenil}etnil)fenil]carbonil](metil)amino)-N-hidroxi-N'-metilpropanodiamida,
 5 Compuesto 496 N-hidroxi-N'-metil-2-(metil{[4-({4-(morfolin-4-il)piperidin-1-il]fenil}etnil)fenil]carbonil}amino)propanodiamida,
 Compuesto 497 2-[[4-({4-([furan-2-ilmetil]amino)metil}fenil}etnil)fenil]carbonil](metil)amino]-N-hidroxi-N'-metilpropanodiamida,
 10 Compuesto 498 2-[[4-({4-[2-(1,3-dihidro-2H-isoindol-2-il)etil]fenil}etnil)fenil]carbonil](metil)amino]-N-hidroxi-N'-metilpropanodiamida,
 Compuesto 499 N-hidroxi-2-[[4'-[5-(hidroximetil)furan-2-il]bifenil-4-il]carbonil](metil)amino]-N'-metilpropanodiamida,
 Compuesto 500 2-[1[4-(4-[(ciclobutilamino)metil]fenil]buta-1,3-diin-1-il)fenil]carbonil](metil)amino]-N-hidroxi-N'-metilpropanodiamida,
 15 Compuesto 501 2-[[4-({5-(E)-(etoxiimino)metil}furan-2-il)etnil)fenil]carbonil](metil)amino]-N-hidroxi-N'-metilpropanodiamida,
 Compuesto 502 N-hidroxi-N'-metil-2-[metil({4'-[3-(1,4-oxazepan-4-il)propil]bifenil-4-il}carbonil)amino]propanodiamida,
 20 Compuesto 503 2-[[4-(ciclopropiletinil)fenil]carbonil](metil)amino)-N-hidroxi-N'-metilpropanodiamida,
 Compuesto 504 N-hidroxi-N'-metil-2-[metil({4-[(1-metil-1H-pirazol-4-il)etnil]fenil]carbonil)amino]propanodiamida,
 Compuesto 505 N-hidroxi-2-[[4-({4-[(3-metoxiazetidín-1-il)metil]fenil}etnil)fenil]carbonil](metil)amino]-N'-metilpropanodiamida,
 25 Compuesto 506 2-[[4-({5-(E)-(etoxiimino)metil}furan-3-il)etnil)fenil]carbonil](metil)amino)-N-hidroxi-N'-metilpropanodiamida,
 Compuesto 507 2-[[4-(4-ciclopropilbuta-1,3-diin-1-il)fenil]carbonil](metil)amino)-N-hidroxi-N'-metilpropanodiamida,
 Compuesto 508 2-[[4-({4-[(2-amino-2-metilpropoxi)metil]fenil}etnil)fenil]carbonil](metil)amino)-N-hidroxi-N'-metilpropanodiamida,
 30 Compuesto 509 N-hidroxi-N'-metil-2-[metil({4-[4-(piridin-4-il)buta-1,3-diin-1-il]fenil]carbonil)amino]propanodiamida,
 Compuesto 510 2-[[4-({4-[(2,2-dimetilpentil)amino]metil}fenil}etnil)fenil]carbonil](metil)amino)-N-hidroxi-N'-metilpropanodiamida,
 35 Compuesto 511 N-hidroxi-N'-metil-2-[metil({4-[4-(1-metil-1H-pirazol-4-il)buta-1,3-diin-1-il]fenil]carbonil)amino]propanodiamida,
 Compuesto 512 N-hidroxi-N'-metil-2-(metil{[4-({4-[(2-metilpirrolidin-1-il)metil]fenil}etnil)fenil]carbonil}amino)propanodiamida,
 Compuesto 513 2-[[4-({4-[(3,3-dimetilpiperidin-1-il)metil]fenil}etnil)fenil]carbonil](metil)amino)-N-hidroxi-N'-metilpropanodiamida,
 40 Compuesto 514 N-hidroxi-2-[[4-({5-(metoximetil)furan-3-il)etnil)fenil]carbonil](metil)amino)-N'-metilpropanodiamida,
 Compuesto 515 2-[[4-({4-[(3-azabicyclo[3,1,0]hex-3-ilmetil)fenil]etnil)fenil]carbonil](metil)amino)-N-hidroxi-N'-metilpropanodiamida,
 45 Compuesto 516 2-1[4-[(1R)-2-etil-1-metil-2,3-dihidro-1H-isoindol-5-il]etnil]fenil]carbonil](metil)amino)-N-hidroxi-N'-metilpropanodiamida,
 Compuesto 517 2-[[4-[(1-etil-1H-pirazol-4-il)etnil]fenil]carbonil](metil)amino)-N-hidroxi-N'-metilpropanodiamida,
 Compuesto 518 N-hidroxi-2-[[4-({1-(2-metoxietil)-1H-pirazol-4-il]etnil)fenil]carbonil](metil)amino)-N'-metilpropanodiamida,
 50 Compuesto 519 N-hidroxi-2-[[4'-[3-(hidroximetil)-1,2-oxazol-5-il]bifenil-4-il]carbonil](metil)amino)-N'-metilpropanodiamida,
 Compuesto 520 N-hidroxi-2-[metil{[4-({4-(1,4-oxazepan-4-ilmetil)fenil}etnil)fenil]carbonil}amino]-N'-(piridin-2-ilmetil)propanodiamida,
 55 Compuesto 521 N-hidroxi-2-metil-2-[metil{[4-({4-(1,4-oxazepan-4-ilmetil)fenil}etnil)fenil]carbonil}amino]-N'-(piridin-2-ilmetil)propanodiamida,
 Compuesto 522 2-[[4-({4-[(4-fluoropiperidin-1-il)metil]fenil}etnil)fenil]carbonil](metil)amino)-N-hidroxi-N'-metilpropanodiamida,
 Compuesto 523 2-[[4-(ciclohex-1-en-1-iletinil)fenil]carbonil](metil)amino)-N-hidroxi-N'-metilpropanodiamida,
 60 Compuesto 524 2-[[4-({4-(2-azaespiro[3,3]hept-2-ilmetil)fenil}etnil)fenil]carbonil](metil)amino)-N-hidroxi-N'-metilpropanodiamida,
 Compuesto 525 2-[[4-({4-(3,3-dimetilazetidín-1-il)metil]fenil}etnil)fenil]carbonil](metil)amino)-N-hidroxi-N'-metilpropanodiamida,
 Compuesto 526 N-hidroxi-2-[[4'-metoxibifenil-4-il]carbonil](metil)amino)-N'-(piridin-2-ilmetil)propanodiamida,

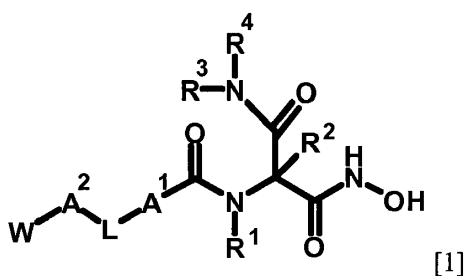
- Compuesto 527 2-[[4-[[4-(7-azabicyclo[2,2,1]hept-7-ilmetil)fenil]etnil]fenil]carbonil](metil)amino]-N-hidroxi-N'-metilpropanodiamida,
- Compuesto 528 N-hidroxi-2-[[4-[[5-(metoximetil)furan-3-il]etnil]fenil]carbonil](metil)amino)-N',2-dimetilpropanodiamida,
- 5 Compuesto 529 N-hidroxi-N',2-dimetil-2-{metil{[4-[4-(1-metil-1H-pirazol-4-il)buta-1,3-diin-1-il]fenil]carbonil}amino]propanodiamida,
- Compuesto 530 N-hidroxi-2-[[4-[[4-[[3-(2-metoxietiliden)azetidin-1-il]metil]fenil]etnil]fenil]carbonil](metil)amino)-N'-metilpropanodiamida,
- Compuesto 531 2-[[4-[[4-[[3-etoxiazetidin-1-il]metil]fenil]etnil]fenil]carbonil](metil)amino)-N-hidroxi-N',2-dimetilpropanodiamida,
- 10 Compuesto 532 N-hidroxi-N'-metil-2-{metil{[4-[[4-(7-oxa-2-azaespiro[3,5]non-2-ilmetil)fenil]etnil]fenil]carbonil}amino]propanodiamida,
- Compuesto 533 N-hidroxi-2-[[4-[[4-[[3-metoxi-3-metilazetidin-1-il]metil]fenil]etnil]fenil]carbonil](metil)amino)-N'-metilpropanodiamida,
- 15 Compuesto 534 N-hidroxi-N',2-dimetil-2-{metil{[4-[[4-[[3-(propan-2-iloxi)azetidin-1-il]metil]fenil]etnil]fenil]carbonil}amino]propanodiamida,
- Compuesto 535 2-[[4-[[4-[[3-etoxiazetidin-1-il]metil]fenil]etnil]fenil]carbonil](metil)amino)-N-hidroxi-N'-metilpropanodiamida,
- Compuesto 536 2-[[4-[[4-[[3-fluoro-4-(morfolin-4-ilmetil)fenil]etnil]fenil]carbonil](metil)amino)-N-hidroxi-N'-metilpropanodiamida,
- 20 Compuesto 537 2-[[4-[[4-[[3-etoxi-3-metilazetidin-1-il]metil]fenil]etnil]fenil]carbonil](metil)amino)-N-hidroxi-N'-metilpropanodiamida,
- Compuesto 538 2-[[4-[[4-[[3-etil-3-metoxiazetidin-1-il]metil]fenil]etnil]fenil]carbonil](metil)amino)-N-hidroxi-N'-metilpropanodiamida,
- 25 Compuesto 539 2-[[4-[[4-[[3-(2-fluoroetoxi)azetidin-1-il]metil]fenil]etnil]fenil]carbonil](metil)amino)-N-hidroxi-N'-metilpropanodiamida,
- Compuesto 540 2-[[4-[[4-[[ciclopropil(metil)amino]metil]fenil]etnil]fenil]carbonil](metil)amino)-N-hidroxi-N'-metilpropanodiamida,
- Compuesto 541 2-[[4-[[4-[[ciclopropil(metil)amino]metil]fenil]etnil]fenil]carbonil](metil)amino)-N-hidroxi-N',2-dimetilpropanodiamida,
- 30 Compuesto 542 2-[[4-[[4-[[3-(ciclobutiloxi)azetidin-1-il]metil]fenil]etnil]fenil]carbonil](metil)amino)-N-hidroxi-N'-metilpropanodiamida,
- Compuesto 543 N-hidroxi-N'-metil-2-(metil{[4-[[4-[[3-propilazetidin-1-il]metil]fenil]etnil]fenil]carbonil}amino)propanodiamida,
- 35 Compuesto 544 N-hidroxi-N'-metil-2-{metil{[4-[[3-metil-4-(1,4-oxazepan-4-ilmetil)fenil]etnil]fenil]carbonil}amino]propanodiamida,
- Compuesto 545 2-[[4-[[4-[[3-fluoro-4-(1,4-oxazepan-4-ilmetil)fenil]etnil]fenil]carbonil](metil)amino)-N-hidroxi-N'-metilpropanodiamida,
- Compuesto 546 2-[[4-[[4-[[2-fluoroetil](metil)amino]metil]fenil]etnil]fenil]carbonil](metil)amino)-N-hidroxi-N'-metilpropanodiamida,
- 40 Compuesto 547 2-[[4-[[4-[[2-fluoro-4-(1,4-oxazepan-4-ilmetil)fenil]etnil]fenil]carbonil](metil)amino)-N-hidroxi-N'-metilpropanodiamida,
- Compuesto 548 2-[[4-[[4-[[2-fluoroetil](metil)amino]metil]fenil]etnil]fenil]carbonil](metil)amino)-N-hidroxi-N',2-dimetilpropanodiamida,
- 45 Compuesto 549 2-[[4-[[4-[[ciclopropilamino]metil]fenil]etnil]fenil]carbonil](metil)amino)-N-hidroxi-N',2-dimetilpropanodiamida,
- Compuesto 550 (2S)-N-hidroxi-2-[[4-[[5-(metoximetil)furan-3-il]etnil]fenil]carbonil](metil)amino)-N',2-dimetilpropanodiamida,
- Compuesto 551 2-[[4-[[4-[[ciclobutil(metil)amino]metil]fenil]etnil]fenil]carbonil](metil)amino)-N-hidroxi-N'-metilpropanodiamida,
- 50 Compuesto 552 2-[[4-[[4-[[2,2-dimetilpropil](metil)amino]metil]fenil]etnil]fenil]carbonil](metil)amino)-N-hidroxi-N'-metilpropanodiamida,
- Compuesto 553 (2S)-2-[[4-[[4-[[ciclopropilamino]metil]fenil]etnil]fenil]carbonil](metil)amino)-N-hidroxi-N',2-dimetilpropanodiamida,
- 55 Compuesto 554 (2S)-2-[[4-[[4-[[2-fluoroetil]amino]metil]fenil]etnil]fenil]carbonil](metil)amino)-N-hidroxi-N',2-dimetilpropanodiamida,
- Compuesto 555 (2S)-2-[[4-[[4-[[ciclobutilamino]metil]fenil]etnil]fenil]carbonil](metil)amino)-N-hidroxi-N',2-dimetilpropanodiamida,
- Compuesto 556 (2S)-2-[[4-[[4-[[2,2-dimetilpropil]amino]metil]fenil]etnil]fenil]carbonil](metil)amino)-N-hidroxi-N',2-dimetilpropanodiamida,
- 60 Compuesto 557 (2S)-2-[[4-[[4-[[3-etoxiazetidin-1-il]metil]fenil]etnil]fenil]carbonil](metil)amino)-N-hidroxi-N',2-dimetilpropanodiamida,
- Compuesto 558 (2S)-N-hidroxi-2-[[4-[[4-[[3-metoxi-3-metilazetidin-1-il]metil]fenil]etnil]fenil]carbonil](metil)amino)-N',2-dimetilpropanodiamida,

- Compuesto 559 (2S)-2-[(4-{[3-(2-fluoroetoxi)azetidín-1-il]metil}fenil)etinil]fenil]carbonil)(metil)amino]-N-hidroxi-N',2-dimetilpropanodiamida,
- Compuesto 560 (2S)-N-hidroxi-N',2-dimetil-2-(metil{[4-{(2-metilmorfolín-4-il)metil}fenil)etinil]fenil}carbonil)amino)propanodiamida,
- 5 Compuesto 561 (2S)-N-hidroxi-N',2-dimetil-2-{metil{[4-{(morfolín-4-ilmetil)fenil]etinil}fenil}carbonil)amino}propanodiamida,
- Compuesto 562 2-[[4-{[3-etoxiazetidín-1-il]metil]-3-metilfenil}etinil]fenil]carbonil)(metil)amino]-N-hidroxi-N'-metilpropanodiamida,
- 10 Compuesto 563 2-[[4-{[3-etoxiazetidín-1-il]metil]-3-fluorofenil}etinil]fenil]carbonil)(metil)amino]-N-hidroxi-N'-metilpropanodiamida,
- Compuesto 564 2-[[4-{[3-etoxiazetidín-1-il]metil]-2-fluorofenil}etinil]fenil]carbonil)(metil)amino]-N-hidroxi-N'-metilpropanodiamida,
- Compuesto 565 (2S)-N-hidroxi-2-[[4-{[4-(4-metoxipiperidín-1-il)metil]fenil}etinil]fenil]carbonil)(metil)amino]-N',2-dimetilpropanodiamida,
- 15 Compuesto 566 (2S)-2-[[4-{[4-(4-etoxipiperidín-1-il)metil]fenil}etinil]fenil]carbonil)(metil)amino]-N-hidroxi-N',2-dimetilpropanodiamida,
- Compuesto 567 (2S)-N-hidroxi-2-[[4-{[4-(3-metoxiazetidín-1-il)metil]fenil}etinil]fenil]carbonil)(metil)amino]-N',2-dimetilpropanodiamida,
- 20 Compuesto 568 2-[[4-{[4-(3-etoxiazetidín-1-il)metil]-2-metilfenil}etinil]fenil]carbonil)(metil)amino]-N-hidroxi-N'-metilpropanodiamida,
- Compuesto 569 (2S)-N-hidroxi-N',2-dimetil-2-(metil{[4-{[3-propoxiazetidín-1-il]metil}fenil)etinil]fenil}carbonil)amino)propanodiamida,
- Compuesto 570 (2S)-2-[(4-{[3-(ciclopropilmetoxi)azetidín-1-il]metil}fenil)etinil]fenil]carbonil)(metil)amino]-N-hidroxi-N',2-dimetilpropanodiamida,
- 25 Compuesto 571 (2S)-N-hidroxi-N',2-dimetil-2-[metil{[4-{[2-metilpropil]amino}metil]fenil}etinil]fenil]carbonil)amino]propanodiamida,
- Compuesto 572 2-[[4-{[4-(3-etoxiazetidín-1-il)metil]-3-metoxifenil}etinil]fenil]carbonil)(metil)amino]-N-hidroxi-N'-metilpropanodiamida,
- 30 Compuesto 573 2-[[4-{[4-(3-etoxiazetidín-1-il)metil]-3-(trifluorometil)fenil}etinil]fenil]carbonil)(metil)amino]-N-hidroxi-N'-metilpropanodiamida,
- Compuesto 574 2-[[4-{[4-(3-etoxiazetidín-1-il)metil]-2-(trifluorometil)fenil}etinil]fenil]carbonil)(metil)amino]-N-hidroxi-N'-metilpropanodiamida,
- Compuesto 575 (2S)-N-hidroxi-N',2-dimetil-2-[metil{[4-{(2-metil-1,3-oxazol-4-il)etinil]fenil}carbonil)amino}propanodiamida,
- 35 Compuesto 576 (2S)-N-hidroxi-N',2-dimetil-2-[metil{[4-{(5-metil-1,2-oxazol-3-il)etinil]fenil}carbonil)amino}propanodiamida,
- Compuesto 577 (2S)-N-hidroxi-2-[[4-{[4-(3-(2-metoxietoxi)azetidín-1-il]metil}fenil)etinil]fenil]carbonil)(metil)amino]-N',2-dimetilpropanodiamida,
- Compuesto 578 (2S)-N-hidroxi-N',2-dimetil-2-[metil{[4-{[3-metiloxetan-3-il]metil]amino}metil}fenil]etinil]fenil]carbonil)amino]propanodiamida,
- 40 Compuesto 579 2-[[4-{[3-cloro-4-{(3-etoxiazetidín-1-il)metil]fenil}etinil]fenil]carbonil)(metil)amino]-N-hidroxi-N'-metilpropanodiamida,
- Compuesto 580 2-[[4-{[4-(3-etoxiazetidín-1-il)metil]-2,3-difluorofenil}etinil]fenil]carbonil)(metil)amino]-N-hidroxi-N'-metilpropanodiamida,
- 45 Compuesto 581 2-[[4-{[4-(3-etoxiazetidín-1-il)metil]fenil}etinil]-3-fluorofenil]carbonil)(metil)amino]-N-hidroxi-N'-metilpropanodiamida,
- Compuesto 582 2-[[4-{[4-(3-etoxiazetidín-1-il)metil]fenil}etinil]-3-metilfenil]carbonil)(metil)amino]-N-hidroxi-N'-metilpropanodiamida,
- Compuesto 583 (2S)-N-hidroxi-N',2-dimetil-2-[metil{[4-{[5-(1,4-oxazepán-4-ilmetil)furan-3-il]etinil]fenil}carbonil]amino}propanodiamida,
- 50 Compuesto 584 (2S)-2-[[4-{[5-{[3-etoxiazetidín-1-il]metil]furan-3-il}etinil]fenil]carbonil)(metil)amino]-N-hidroxi-N',2-dimetilpropanodiamida,
- Compuesto 585 (2S)-2-[[4-{[5-{(ciclopropilamino)metil]furan-3-il}etinil]fenil]carbonil)(metil)amino]-N-hidroxi-N',2-dimetilpropanodiamida,
- 55 Compuesto 586 (2S)-N-hidroxi-N',2-dimetil-2-[metil{[4-{(2-metil-1,3-tiazol-4-il)etinil]fenil}carbonil]amino}propanodiamida,
- Compuesto 587 (2S)-N-hidroxi-N',2-dimetil-2-[metil{[4-{[1-metilciclopentil]amino}metil]fenil}etinil]fenil]carbonil]amino}propanodiamida,
- Compuesto 588 (2S)-2-[[4,{1,3-benzodioxol-5-iletinil]fenil]carbonil)(metil)amino]-N-hidroxi-N',2-dimetilpropanodiamida,
- 60 Compuesto 589 (2S)-2-[[4-{[4-(difluorometoxi)fenil]etinil]fenil]carbonil](metil)amino]-N-hidroxi-N',2-dimetilpropanodiamida,
- Compuesto 590 (2S)-N-hidroxi-N',2-dimetil-2-(metil{4-{(3E)-4-(tetrahidro-2H-piran-4-il)but-3-en-1-il}benzoi]amino}propanodiamida,
- Compuesto 591 (2S)-N-hidroxi-N',2-dimetil-2-[metil{4-{[2-

metilciclopropil)metil]amino}metil]fenil]etnil]benzoi]amino]propanodiamida,
 Compuesto 592 (2S)-N-hidroxi-N',2-dimetil-2-[metil(4-{[5-(morfolin-4-ilmetil)furan-3-il]etnil]benzoi]amino]propanodiamida,
 Compuesto 593 (2S)-N-hidroxi-N',2-dimetil-2-[metil(4-{[4-[2-(2-metilmorfolin-4-il)etil]fenil]etnil]benzoi]amino}propanodiamida,
 5 Compuesto 594 (2S)-N-hidroxi-N',2-dimetil-2-(metil{4-{[4-{[(2-metilciclopropil)amino]metil]fenil]etnil]benzoi]amino}propanodiamida,
 Compuesto 595 a mixture of (2S)-N-hidroxi-N',2-dimetil-2-(metil{4-{[(3E)-4-(5-metil-1,2-oxazol-3-il)but-3-en-1-in-1-il]benzoi]amino}propanodiamida y (2S)-N-hidroxi-N',2-dimetil-2-(metil{4-{[(3Z)-4-(5-metil-1,2-oxazol-3-il)but-3-en-1-in-1-il]benzoi]amino}propanodiamida,
 10 Compuesto 596 (2S)-N-hidroxi-2-[(4-{(3E)-4-[2-(metoximetil)ciclopropil]but-3-en-1-in-1-il]benzoi](metil)amino]-N',2-dimetilpropanodiamida,
 Compuesto 597 (2S)-N-hidroxi-2-[(4-{(3E)-7-metoxihept-3-en-1-in-1-il]benzoi](metil)amino]-N',2-dimetilpropanodiamida,
 15 Compuesto 598 (2S)-2-[(4-{[4-{[3-(benciloxi)azetidin-1-il]metil]fenil]etnil]benzoi](metil)amino]-N-hidroxi-N',2-dimetilpropanodiamida,
 Compuesto 599 (2S)-N-hidroxi-2-[(4-{[4-[2-(3-metoxiazetidin-1-il)etil]fenil]etnil]benzoi](metil)amino]-N',2-dimetilpropanodiamida,
 Compuesto 600 (2S)-2-[(4-{[4-{[1-(2-fluoroetil)azetidin-3-il]oxi}metil]fenil]etnil]benzoi](metil)amino]-N-hidroxi-N',2-dimetilpropanodiamida,
 20 Compuesto 601 (2S)-N-hidroxi-2-[(4-(5-metoxipent-1-in-1-il]benzoi](metil)amino)-N',2-dimetilpropanodiamida,
 Compuesto 602 (2S)-N-hidroxi-2-[(4-{[4-[2-(4-metoxipiperidin-1-il)etil]fenil]etnil]benzoi](metil)amino)-N',2-dimetilpropanodiamida,
 Compuesto 603 (2S)-N-hidroxi-2-[(4-{[5-{(2-metoxietoxi)metil]furan-3-il]etnil]benzoi](metil)amino)-N',2-dimetilpropanodiamida,
 25 Compuesto 604 (2S)-2-[(4-{[4-{[1-(2-fluoroetil)azetidin-3-il]oxi}fenil]etnil]benzoi](metil)amino]-N-hidroxi-N',2-dimetilpropanodiamida,
 Compuesto 605 (2S)-N-hidroxi-2-[(4-{[5-(2-metoxietil)furan-3-il]etnil]benzoi](metil)amino)-N',2-dimetilpropanodiamida,
 30 Compuesto 606 (2S)-2-[(4-{[4-(3E)-4-(1-bencilazetidin-3-il)but-3-en-1-in-1-il]fenil]carbonil}(metil)amino]-N-hidroxi-N',2-dimetilpropanodiamida,
 Compuesto 607 (2S)-2-[(4-{[4-{[3-(furan-2-ilmetoxi)azetidin-1-il]metil]fenil]etnil]fenil]carbonil}(metil)amino]-N-hidroxi-N',2-dimetilpropanodiamida,
 Compuesto 608 (2S)-N-hidroxi-2-[(4-{[4-[3-(3-metoxiazetidin-1-il)propil]fenil]etnil]fenil]carbonil}(metil)amino)-N',2-dimetilpropanodiamida,
 35 Compuesto 609 (2S)-N-hidroxi-2-[(4-{[5-(1-metoxietil)furan-3-il]etnil]fenil]carbonil}(metil)amino)-N',2-dimetilpropanodiamida,
 Compuesto 610 (2S)-2-[(4-{[4-(4-acetilfenil]etnil]fenil]carbonil}(metil)amino)-N-hidroxi-N',2-dimetilpropanodiamida,
 40 Compuesto 611 (2S)-N-hidroxi-N',2-dimetil-2-(metil{4-{[4-{[(tetrahidrofuran-2-ilmetil)amino]metil]fenil]etnil]benzoi]amino}propanodiamida,
 Compuesto 612 (2S)-2-[(4-{[5-(etoximetil)furan-3-il]etnil]benzoi](metil)amino]-N-hidroxi-N',2-dimetilpropanodiamida,
 Compuesto 613 (2S)-N-hidroxi-N',2-dimetil-2-(metil{4-{[4-{[3-(propan-2-iloxi)azetidin-1-il]metil]fenil]etnil]benzoi]amino}propanodiamida,
 45 Compuesto 614 (2S)-N-hidroxi-2-[(4-{[4-{[(2-metoxietil)amino]metil]fenil]etnil]benzoi](metil)amino)-N',2-dimetilpropanodiamida,
 Compuesto 615 (2S)-N-hidroxi-N',2-dimetil-2-(metil{4-{[4-{[(4,4,4-trifluorobutil)amino]metil]fenil]etnil]benzoi]amino}propanodiamida,
 50 Compuesto 616 (2S)-N-hidroxi-2-[(4-{[5-(hidroximetil)furan-3-il]etnil]benzoi](metil)amino)-N',2-dimetilpropanodiamida,
 Compuesto 617 (2S)-N-hidroxi-N',2-dimetil-2-[metil(4-{[4-(1-oxa-6-azaespiro[3,3]hept-6-ilmetil]fenil]etnil]benzoi]amino]propanodiamida,
 Compuesto 618 (2S)-N-hidroxi-N',2-dimetil-2-[metil(4-{[4-{[(tetrahidrofuran-3-ilamino)metil]fenil]etnil]benzoi]amino}propanodiamida,
 55 Compuesto 619 (2S)-2-[(4-{[4-{[3-fluoroazetidin-1-il]metil]fenil]etnil]benzoi](metil)amino)-N-hidroxi-N',2-dimetilpropanodiamida,
 Compuesto 620 (2S)-N-hidroxi-N',2-dimetil-2-[metil{[4-{[4-{[(5-metilfuran-2-il)metil]amino}metil]fenil]etnil]fenil]carbonil]amino}propanodiamida,
 60 Compuesto 621 (2S)-2-[(4-{[4-(E)-2-{4-{[ciclopropilamino]metil]fenil]etnil]fenil]carbonil}(metil)amino]-N-hidroxi-N',2-dimetilpropanodiamida
 Compuesto 622 (2S)-N-hidroxi-2-[(4-{[6-(metoximetil)piridin-3-il]etnil]fenil]carbonil}(metil)amino)-N',2-dimetilpropanodiamida
 Compuesto 623 (2S)-N-hidroxi-N',2-dimetil-2-[metil{[4-{[3-metiloxetan-3-il]metoxi]bifenil-4-

- il}carbonil)amino]propanodiamida,
 Compuesto 624 (2S)-N-hidroxi-N',2-dimetil-2-[metil({4'-[4-(morfolin-4-il)butoxi]bifenil-4-il}carbonil)amino]propanodiamida,
 Compuesto 625 (2S)-2-[[{4-[[4-{[3-(ciclopropiloxi)azetidín-1-il]metil}fenil]etenil}fenil}carbonil)(metil)amino]-N-hidroxi-N',2-dimetilpropanodiamida,
 5 Compuesto 626 (2S)-N-hidroxi-N',2-dimetil-2-(metil{[4'-(tetrahidro-2H-piran-4-ilmetoxi)bifenil-4-il]carbonil}amino)propanodiamida,
 Compuesto 627 (2S)-N-hidroxi-N',2-dimetil-2-[metil({4-[(E)-2-{4-[(oxetan-3-ilamino)metil}fenil]etenil}fenil}carbonil)amino]propanodiamida,
 10 Compuesto 628 (2S)-N-hidroxi-N',2-dimetil-2-{metil[(4-[(E)-2-[4-(1,4-oxazepan-4-ilmetil)fenil]etenil}fenil}carbonil)amino]propanodiamida,
 Compuesto 629 (2S)-2-[[{2'-cloro-4'-(metilamino)bifenil-4-il]carbonil}(metil)amino]-N-hidroxi-N',2-dimetilpropanodiamida,
 15 Compuesto 630 (2S)-N-hidroxi-2-[[{4-[[5-(metoximetil)furan-2-il]etenil}fenil}carbonil](metil)amino)-N',2-dimetilpropanodiamida,
 Compuesto 631 (2S)-N-hidroxi-N',2-dimetil-2-[metil({4-[5-(3-metiloxetan-3-il)pent-1-in-1-il]fenil}carbonil)amino]propanodiamida,
 Compuesto 632 (2S)-N-hidroxi-2-[[{4-[[4-(hidroximetil)fenil]etenil}fenil}carbonil](metil)amino)-N',2-dimetilpropanodiamida,
 20 Compuesto 633 (2S)-2-[[{4-[(1,5-dimetil-1H-pirazol-4-il)etenil}fenil}carbonil)(metil)amino]-N-hidroxi-N',2-dimetilpropanodiamida,
 Compuesto 634 (2S)-N-hidroxi-N',2-dimetil-2-{metil{[4-[[4-(6-oxa-1-azaespiro[3,3]hept-1-ilmetil)fenil]etenil}fenil}carbonil)amino]propanodiamida.
- 25

[Fórmula Química 1]



R¹ representa un grupo alquilo C₁-C₆, en donde el grupo alquilo C₁-C₆ puede estar sustituido con 1 a 3 átomos de halógeno que son iguales o diferentes,
R² representa un átomo de hidrógeno, o un grupo metilo,
R³ representa un átomo de hidrógeno,
R⁴ representa un grupo metilo,
A¹ representa un grupo fenileno,
L representa -C≡C-, -C≡C-C≡C-, -CH=CH-, -CH=CH-C≡C-, -C=C-CH=CH-, un grupo etileno, o un enlace,
A² representa un grupo arilo divalente, un grupo heterocíclico divalente, un grupo anular hidrocarbonado policíclico fusionado parcialmente saturado divalente, un grupo cicloalquileo C₃-C₈, un grupo cicloalquenileno C₃-C₈, un grupo alquileo C₁-C₄, o un grupo alquenileno C₂-C₄, en donde el grupo arilo divalente, el grupo heterocíclico divalente, el grupo anular hidrocarbonado policíclico fusionado parcialmente saturado divalente, el grupo cicloalquenileno C₃-C₈, el grupo cicloalquileo C₃-C₈, el grupo alquileo C₁-C₄, y el grupo alquenileno C₂-C₄ pueden estar sustituidos con 1 a 4 sustituyentes que son iguales o diferentes y se seleccionan del siguiente grupo de sustituyentes, R^b:

el grupo de sustituyentes, R^b , consiste en un átomo de halógeno, un grupo hidroxilo protegido opcionalmente, un grupo mercapto, un grupo ciano, un grupo nitro, un grupo amino protegido opcionalmente, un grupo formilo protegido opcionalmente, un grupo carboxi protegido opcionalmente, un grupo carbamoilo, un grupo sulfo, un grupo ureido, un grupo guanidino, a un grupo alquilo C_1-C_6 , un grupo cicloalquilo C_3-C_8 , un grupo haloalquilo C_1-C_6 , un grupo hidroxialquilo C_1-C_6 , un grupo alcoxi C_1-C_6 , un grupo alquil(C_1-C_6)amino, un grupo di(alquil C_1-C_6)amino, un grupo alcoxi(C_1-C_6)carbonilo, un grupo alcanilo C_2-C_6 , y un grupo arilo, W representa R^b-X^1- , o $Q-X^1.Y^2-X^3-$, Y^2 representa $-O-$, $-NR^7-$, $-CO-$, $-NR^7CO-$, $-CONR^7-$, $-S(O)_n-$, $-OCO-$, $-COO-$, $-NR^7SO_2-$, $-SO_2-NR^7-$, $-OCOO-$, $-OCONR^7-$, $-NR^7CONR^8-$, o un enlace, X^1 y X^3 son iguales o diferentes y cada uno representa un grupo alquileo C_1-C_{10} , un grupo alquenilo C_2-C_{10} , un grupo alquinilo C_2-C_{10} , un grupo cicloalquileo C_3-C_8 , -alquileo(C_1-C_6)-cicloalquileo(C_3-C_8)-alquileo(C_1-C_6)-, o un enlace, en donde el grupo alquileo C_1-C_{10} , el grupo alquenilo C_2-C_{10} , el grupo alquinilo C_2-C_{10} , el grupo cicloalquileo C_3-C_8 , y el -alquileo(C_1-C_6)-cicloalquileo(C_3-C_8)-alquileo(C_1-C_6)- pueden estar sustituidos con 1 a 4 sustituyentes que son iguales o diferentes y se seleccionan de un grupo de sustituyentes, R^c , que se mostrará más abajo, Q representa un grupo cicloalquilo C_3-C_8 , un grupo arilo, o un grupo heterocíclico, en donde el grupo cicloalquilo C_3-C_8 , el grupo arilo y el grupo heterocíclico pueden estar sustituidos con 1 a 4 sustituyentes que son iguales o diferentes y se seleccionan del grupo de sustituyentes, R^c , que se mostrará más abajo, y el grupo heterocíclico puede tener los diferentes átomos de carbono en el anillo unidos mediante puentes con un grupo alquileo C_1-C_6 o -alquileo(C_1-C_6)-O-alquileo(C_1-C_6)-, R^6 representa un átomo de hidrógeno, un átomo de halógeno, un grupo hidroxilo protegido opcionalmente, un grupo mercapto, un grupo ciano, un grupo nitro, un grupo amino protegido opcionalmente, un grupo formilo protegido opcionalmente, un grupo carboxi protegido opcionalmente, un grupo carbamoilo, un grupo sulfo, un grupo fosfato protegido opcionalmente, un grupo ureido, un grupo guanidino, R^7-O-NR^8-CO- , $R^8-ON=CR^9-$, $R^8-ON=CR^9-NH-$, $R^7-O-NR^8-CH=N-$, $(R^7)(R^8)N-N=CH-$, R^8-O-NR^8- , $N\equiv C-NR^8-$ o un

grupo alcoxi C₁-C₆, en donde el grupo alcoxi puede estar sustituido con 1 a 3 grupos hidroxilo,

R⁷ y R⁸ son iguales o diferentes y cada uno representa un átomo de hidrógeno, un grupo alquilo C₁-C₆, un grupo cicloalquilo C₃-C₈, un grupo arilo, o un grupo heterocíclico, en donde el grupo alquilo C₁-C₆, el grupo cicloalquilo C₃-C₈, el grupo arilo y el grupo heterocíclico pueden estar sustituidos con 1 a 4

sustituyentes que son iguales o diferentes y se seleccionan del grupo de sustituyentes, R^c, que se mostrará más abajo,

R⁹ representa un átomo de hidrógeno, un grupo alquilo C₁-C₆, un grupo cicloalquilo C₃-C₈, un grupo

amino, o un grupo alquil(C₁-C₆)amino, y

el grupo de sustituyentes, R^c, consiste en un átomo de halógeno, un grupo hidroxilo, un grupo ciano, un

grupo nitro, un grupo amino, un grupo carboxi, un grupo carbamoilo, un grupo ureido, un grupo guanidino,

un grupo alquilo C₁-C₆, un grupo hidroxialquilo C₁-C₆, un grupo haloalquilo C₁-C₆, un grupo cicloalquilo

C₃-C₈, un grupo alcoxi C₁-C₆, un grupo cicloalcoxi C₃-C₈, un grupo alcoxi(C₁-C₆)carbonilo, un grupo

alcoxi(C₁-C₆)carbonilamino, un grupo alcanilo C₂-C₆, un grupo alquil(C₁-C₆)sulfonilo, un grupo alquil(C₁-

C₆)tio, un grupo arilo, un grupo heterocíclico, un grupo alquilideno C₁-C₆, un grupo cicloalquilideno C₃-C₈,

un grupo heterociclideno saturado monocíclico y un grupo hidroxiaminocarbonilo; en donde el grupo

amino puede estar sustituido con un grupo alcanilo C₂-C₆ o uno o dos grupos alquilo C₁-C₆; el grupo

alquilo C₁-C₆ puede estar sustituido con un grupo heterocíclico; el grupo alcoxi puede estar sustituido con

1 a 3 sustituyentes que son iguales o diferentes y se seleccionan entre un grupo hidroxilo, un átomo de

halógeno, un grupo cicloalquilo C₃-C₈, un grupo alcoxi C₁-C₆, un grupo arilo y un grupo heterocíclico; el

grupo arilo y el grupo heterocíclico pueden estar sustituidos con 1 a 4 sustituyentes que son iguales o

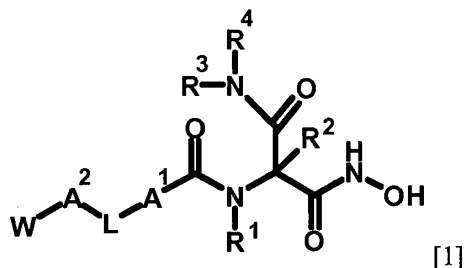
diferentes y se seleccionan entre un átomo de halógeno, un grupo hidroxilo, un grupo ciano, un grupo nitro,

un grupo amino, un grupo carboxi y un grupo alquilo C₁-C₆; el grupo alquilideno C₁-C₆ puede estar

sustituido con un grupo alcoxi C₁-C₆; el grupo heterociclideno saturado heterocíclico puede estar

sustituido con 1 a 2 grupos alquilo C₁-C₆.

2. El compuesto representado por la siguiente fórmula general [1] o su sal farmacéuticamente aceptable, de acuerdo con la reivindicación 1:



[1]

en donde

R¹ representa un grupo metilo,

R² representa un átomo de hidrógeno, o un grupo metilo,

R³ representa un átomo de hidrógeno,

R⁴ representa un grupo metilo,

A¹ representa un grupo fenileno,

L representa -C≡C-, -C≡C-C≡C-, o un enlace,

A² representa un grupo arilo divalente, un grupo heterocíclico divalente, un grupo anular hidrocarbonado

policíclico fusionado parcialmente saturado divalente, un grupo cicloalquileno C₃-C₈, un grupo alquileno C₁-

C₄, o un grupo alquenileno C₂-C₄, en donde el grupo arilo divalente, el grupo heterocíclico divalente, el

grupo anular hidrocarbonado policíclico fusionado parcialmente saturado divalente, el grupo cicloalquileno

C₃-C₈, el grupo alquileno C₁-C₄, y el grupo alquenileno C₂-C₄ pueden estar sustituidos con 1 a 4

sustituyentes que son iguales o diferentes y se seleccionan del siguiente grupo de sustituyentes, R^b:

el grupo de sustituyentes, R^b, consiste en un átomo de halógeno, un grupo hidroxilo protegido

opcionalmente, un grupo mercapto, un grupo ciano, un grupo nitro, un grupo amino protegido

opcionalmente, un grupo formilo protegido opcionalmente, un grupo carboxi protegido opcionalmente, un

grupo carbamoilo, un grupo sulfo, un grupo ureido, un grupo guanidino, un grupo alquilo C₁-C₆, un grupo

cicloalquilo C₃-C₈, un grupo haloalquilo C₁-C₆, un grupo hidroxialquilo C₁-C₆, un grupo alcoxi C₁-C₆, un

grupo alquil(C₁-C₆)amino, un grupo di(alquilC₁-C₆)amino, un grupo alcoxi(C₁-C₆)carbonilo, un grupo

alcanilo C₂-C₆, y un grupo arilo,

W representa R⁶-X¹,

X¹ representa un grupo alquileno C₁-C₁₀, un grupo alquenileno C₂-C₁₀, un grupo alquinileno C₂-C₁₀, un

grupo cicloalquileno C₃-C₈, -alquileno(C₁-C₆)-cicloalquileno(C₃-C₈)-alquileno(C₁-C₆)- o un enlace, en

donde el grupo alquileo C_1-C_{10} , el grupo alquilenilo C_2-C_{10} , el grupo alquinileno C_2-C_{10} , el grupo cicloalquileno C_3-C_8 , y el -alquileo(C_1-C_6)-cicloalquileno(C_3-C_8)-alquileo(C_1-C_6)- pueden estar sustituidos con 1 a 4 sustituyentes que son iguales o diferentes y se seleccionan de un grupo de sustituyentes, R^c , que se mostrará más abajo,

R^6 representa un átomo de hidrógeno, un átomo de halógeno, un grupo hidroxil protegido opcionalmente, un grupo mercapto, un grupo ciano, un grupo nitro, un grupo amino protegido opcionalmente, un grupo formilo protegido opcionalmente, un grupo carboxi protegido opcionalmente, un grupo carbamoilo, un grupo sulfo, un grupo fosfato protegido opcionalmente, un grupo ureido, un grupo guanidino, R^7-O-NR^8-CO- , $R^8-ON=CR^9-$, $R^8-ON=CR^9-NH-$, $R^7-O-NR^8-CH=N-$, $(R^7)(R^8)N=N=CH-$, R^8-O-NR^8- , $N\equiv C-NR^8-$ o un grupo alcoxi C_1-C_6 , en donde el grupo alcoxi puede estar sustituido con 1 a 3 grupos hidroxil,

R^7 y R^8 son iguales o diferentes y cada uno representa un átomo de hidrógeno, un grupo alquilo C_1-C_6 , un grupo cicloalquilo C_3-C_8 , un grupo arilo, o un grupo heterocíclico, en donde el grupo alquilo C_1-C_6 , el grupo cicloalquilo C_3-C_8 , el grupo arilo y el grupo heterocíclico pueden estar sustituidos con 1 a 4 sustituyentes que son iguales o diferentes y se seleccionan del grupo de sustituyentes, R^c , que se mostrará más abajo,

R^9 representa un átomo de hidrógeno, un grupo alquilo C_1-C_6 , un grupo cicloalquilo C_3-C_8 , un grupo amino, o un grupo alquil(C_1-C_6)amino, y

el grupo de sustituyentes, R^c , consiste en un átomo de halógeno, un grupo hidroxil, un grupo ciano, un grupo nitro, un grupo amino, un grupo carboxi, un grupo carbamoilo, un grupo ureido, un grupo guanidino, un grupo alquilo C_1-C_6 , un grupo hidroxialquilo C_1-C_6 , un grupo haloalquilo C_1-C_6 , un grupo cicloalquilo C_3-C_8 , un grupo alcoxi C_1-C_6 , un grupo cicloalcoxi C_3-C_8 , un grupo alcoxi(C_1-C_6)carbonilo, un grupo alcoxi(C_1-C_6)carbonilamino, un grupo alcanilo C_2-C_6 , un grupo alquil(C_1-C_6)sulfonilo, un grupo alquil(C_1-C_6)tio, un grupo arilo, un grupo heterocíclico, un grupo alquilideno C_1-C_6 , un grupo cicloalquilideno C_3-C_8 , un grupo heterociclideno saturado monocíclico y un grupo hidroxiaminocarbonilo; en donde el grupo amino puede estar sustituido con un grupo alcanilo C_2-C_6 o uno o dos grupos alquilo C_1-C_6 ; el grupo alquilo C_1-C_6 puede estar sustituido con un grupo heterocíclico; el grupo alcoxi puede estar sustituido con 1 a 3 sustituyentes que son iguales o diferentes y se seleccionan entre un grupo hidroxil, un átomo de halógeno, un grupo cicloalquilo C_3-C_8 , un grupo alcoxi C_1-C_6 , un grupo arilo y un grupo heterocíclico; el grupo arilo y el grupo heterocíclico pueden estar sustituidos con 1 a 4 sustituyentes que son iguales o diferentes y se seleccionan entre un átomo de halógeno, un grupo hidroxil, un grupo ciano, un grupo nitro, un grupo amino, un grupo carboxi y un grupo alquilo C_1-C_6 ; el grupo alquilideno C_1-C_6 puede estar sustituido con un grupo alcoxi C_1-C_6 ; el grupo heterociclideno saturado heterocíclico puede estar sustituido con 1 a 2 grupos alquilo C_1-C_6 .

3. El compuesto o su sal farmacéuticamente aceptable, de acuerdo con la reivindicación 1 o 2, en donde

W es R^6-X^1- ,

X^1 es un grupo metileno o un enlace,

R^6 es un átomo de hidrógeno, un grupo hidroxil protegido opcionalmente, o $R^8-ON=CR^9-$,

R^8 es un átomo de hidrógeno o un grupo alquilo C_1-C_6 , en donde el grupo alquilo C_1-C_6 pueden estar sustituidos con 1 a 4 sustituyentes que son iguales o diferentes y se seleccionan de un grupo de sustituyentes, R^c , que se mostrará más abajo,

R^9 es un átomo de hidrógeno, un grupo alquilo C_1-C_6 , un grupo cicloalquilo C_3-C_8 , un grupo amino, o un grupo alquil(C_1-C_6)amino, y

el grupo de sustituyentes, R^c , consiste en un átomo de halógeno y un grupo hidroxil.

4. El compuesto o su sal farmacéuticamente aceptable, de acuerdo con la reivindicación 1, en donde

W es $Q-X^1-Y^2-X^3-$,

Y^2 es $-O-$, $-NR^7-$, o un enlace,

X^1 es un grupo alquileo C_1-C_4 o un enlace, en donde el grupo alquileo C_1-C_4 puede estar sustituido con 1 a 4 sustituyentes que son iguales o diferentes y se seleccionan de un grupo de sustituyentes, R^c , que se mostrará más abajo,

X^3 es un grupo metileno, un grupo etileno, un grupo cicloalquileno C_3-C_8 , o un enlace, en donde el grupo metileno y el grupo etileno pueden estar sustituidos con 1 a 2 grupos metilo,

Q es un grupo cicloalquilo C_3-C_8 , un grupo arilo, o un grupo heterocíclico, en donde el grupo cicloalquilo C_3-C_8 , el grupo arilo, o el grupo heterocíclico pueden estar sustituidos con 1 a 4 sustituyentes que son iguales o diferentes y se seleccionan del grupo de sustituyentes, R^c , mostrado más abajo

R^7 es un átomo de hidrógeno, un grupo alquilo C_1-C_6 o un grupo cicloalquilo C_3-C_8 , en donde el grupo alquilo C_1-C_6 y el grupo cicloalquilo C_3-C_8 pueden estar sustituidos con 1 a 4 sustituyentes que son iguales o diferentes y se seleccionan del siguiente grupo de sustituyentes, R^c , y

el grupo de sustituyentes, R^c , consiste en un átomo de halógeno, un grupo hidroxil, un grupo alquilo C_1-C_6 , un grupo hidroxialquilo C_1-C_6 , un grupo haloalquilo C_1-C_6 , un grupo cicloalquilo C_3-C_8 , un grupo alcoxi C_1-C_6

un grupo cicloalcoxi C₃-C₈, un grupo alcanilo C₂-C₆, un grupo alquilideno C₁-C₆ y un grupo hidroxiaminocarbonilo; en donde el grupo alcoxi puede estar sustituido con 1 a 3 grupos hidroxilo o átomos de halógeno; el grupo alquilideno C₁-C₆ puede estar sustituido con un grupo alcoxi C₁-C₆,

- 5 5. El compuesto o su sal farmacéuticamente aceptable, de acuerdo con la reivindicación 1 o 2, en donde W es un átomo de hidrógeno, un átomo de halógeno, un grupo alquilo C₁-C₆, un grupo alcoxi C₁-C₆, o un grupo alquil(C₁-C₆)amino, en donde el grupo alquilo C₁-C₆, el grupo alcoxi y el grupo alquil(C₁-C₆)amino puede estar sustituido con 1 a 3 sustituyentes que son iguales o diferentes y se seleccionan del grupo que consiste en un átomo de halógeno, un grupo hidroxilo, un grupo alcoxi C₁-C₆ y un grupo morfolino.
- 10 6. El compuesto o su sal farmacéuticamente aceptable, de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 5, en donde R² es un átomo de hidrógeno.
- 15 7. El compuesto o su sal farmacéuticamente aceptable, de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 5, en donde R² es un grupo metilo.
8. El compuesto o su sal farmacéuticamente aceptable, de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 7, en donde L es un enlace o -C≡C-.
- 20 9. El compuesto o su sal farmacéuticamente aceptable, de acuerdo con la reivindicación 8, en donde L es un enlace.
10. El compuesto o su sal farmacéuticamente aceptable, de acuerdo con la reivindicación 8, en donde L es -C≡C-.
- 25 11. Una composición farmacéutica que comprende el compuesto o su sal farmacéuticamente aceptable de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 10.
12. Un inhibidor de LpxC que comprende el compuesto o su sal farmacéuticamente aceptable de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 10.
- 30 13. Un agente antimicrobiano que comprende el compuesto o su sal farmacéuticamente aceptable de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 10.