



19



OFICINA ESPAÑOLA DE
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA

11 Número de publicación: **2 364 645**

51 Int. Cl.:

A61K 45/00 (2006.01) **A61K 31/53** (2006.01)
A61P 25/28 (2006.01) **A61P 43/00** (2006.01)
C07D 251/70 (2006.01) **C07D 401/12** (2006.01)
C07D 403/12 (2006.01) **C07D 405/12** (2006.01)
C07D 409/12 (2006.01)

12

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

96 Número de solicitud europea: **03737464 .2**

96 Fecha de presentación : **03.02.2003**

97 Número de publicación de la solicitud: **1479397**

97 Fecha de publicación de la solicitud: **24.11.2004**

54 Título: **Derivado de 2,4,6-triamino-1,3,5-triazina.**

30 Prioridad: **05.02.2002 JP 2002-28844**

45 Fecha de publicación de la mención BOPI:
08.09.2011

45 Fecha de la publicación del folleto de la patente:
08.09.2011

73 Titular/es: **ASTELLAS PHARMA Inc.**
3-11, Nihonbashi-honcho 2-chome
Chuo-ku, Tokyo 103-8411, JP

72 Inventor/es: **Kubota, Hideki;**
Suzuki, Takeshi;
Miura, Masanori;
Nakai, Eiichi;
Yahiro, Kiyoshi;
Miyake, Akira;
Mochizuki, Shinobu y
Nakato, Kazuhiro

74 Agente: **Ungría López, Javier**

ES 2 364 645 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 2,4,6-triamino-1,3,5-triazina

5 Campo técnico

La presente invención se refiere a medicamentos, particularmente a un agente contra la demencia que comprende una sustancia que posee acción inhibitoria del canal de potasio BEC 1 como ingrediente activo. La sustancia que posee acción inhibitoria del canal de potasio BEC 1 es un compuesto 2,4,6-triamino-1,3,5-triazina o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo.

Antecedentes de la Invención

El canal de potasio es una proteína que se distribuye en la membrana plasmática de las células y permite que los iones potasio pasen selectivamente a través de ella y se considera que desempeña una función importante en el control del potencial de membrana de las células. Particularmente, esto contribuye a la neurotransmisión de los nervios central y periférico, al ritmo cardíaco, a la contracción de músculos y similar regulando la frecuencia, perseverancia y el mismo potencial de acción en células nerviosas y musculares.

Dado que la clasificación se basa en el mecanismo de apertura y cierre del canal, hasta ahora se ha identificado un canal de potasio dependiente de voltaje, un canal de potasio rectificador de entrada, un canal de potasio dependiente de calcio, un canal de potasio del tipo acoplamiento a receptor y similar. Entre estos, el canal de potasio dependiente de voltaje tiene una propiedad de abrirlo cuando el potencial de membrana se despolariza. En general, los iones potasio están presentes en un estado de desequilibrio de aproximadamente 5 mM en la fracción extracelular y de aproximadamente 150 mM en la fracción intracelular. Por consiguiente, cuando el canal de potasio dependiente de voltaje se abre debido a la despolarización, los iones potasio fluyen fuera desde la parte intracelular hacia la parte extracelular y como resultado restauran (re-polarización) el potencial de membrana. Por tanto, se induce la reducción de la excitabilidad de las células nerviosas y musculares acompañada por la apertura del canal dependiente de voltaje [referencia 1 no de patente].

Los compuestos que pueden modificar la apertura del canal dependiente de voltaje tienen una posibilidad de regular diversos fenómenos fisiológicos regulando la excitabilidad de las células nerviosas y musculares y por lo tanto se convierten en fármacos terapéuticos de diversas enfermedades.

Por ejemplo, se sabe que la 4-aminopiridina que es un inhibidor del canal de potasio dependiente de voltaje de tipo A encontrado en células nerviosas produce epilepsia aumentando la excitabilidad de nervios [referencia 3 no patente]. Además, la dofetilida que es un inhibidor del canal de potasio HERG que se expresa en el corazón, entre los canales de potasio dependientes de voltaje, se usa como un agente para el tratamiento de arritmia basándose en su propiedad para controlar la excitabilidad de las células musculares cardíacas [referencia 4 no de patente].

El canal de potasio descrito como SEC ID N°: 2 en el Ejemplo 1 de la Patente de Estados Unidos 6.326.168 (correspondiente al documento de publicación de patente internacional WO 99/37677) [referencia 1 de patente] (en lo sucesivo en el presente documento mencionado como BEC 1 o canal de potasio BEC 1) es un canal de potasio dependiente de voltaje que muestra una distribución de expresión localizada en el cerebro. Su expresión es particularmente significativa en el hipocampo y en el córtex cerebral. El hipocampo es una región cuya relación con la memoria y el aprendizaje se sugiere fuertemente [referencia 5 no de patente].

Particularmente, las células granulares de las circunvoluciones dentadas y células piramidales CA 1 y CA 3 en las que se expresa el canal de potasio BEC 1 forman un circuito neural, y se transmite la entrada de diversas memorias desde las células granulares de las circunvoluciones dentadas a la célula piramidal CA 3 a través de la célula piramidal CA 1, mediante una sinapsis excitadora que usa ácido glutámico como neurotransmisor. Se considera que cambios prolongados en la potenciación prolongada, depresión prolongada y la misma eficacia de transmisión sináptica encontrada en sinapsis respectivas están relacionados profundamente con la memoria y el aprendizaje. Estos cambios prolongados se regulan por la frecuencia de excitación y la fuerza de excitación de las células nerviosas. Además, el canal de potasio dependiente de voltaje generalmente tiene una posibilidad de ser capaz de controlar la excitabilidad de las células nerviosas.

Por consiguiente, se considera que BEC 1 está relacionado con la formación de la memoria y el aprendizaje mediante el control de la excitabilidad de las células nerviosas, pero no se ha demostrado de manera ilustrativa.

Actualmente se conoce un gran número de derivados de 2,4,6-triamino-1,3,5-triazina, y sus usos se describen como un agente anti-VIH [referencia 6 no de patente], un antagonista A 3 de adenosina [referencia 2 de patente] y agentes antimicrobianos [referencia 7 no de patente], [referencia 8 no de patente], [referencia 9 no de patente] y [referencia 3 de patente]. Aunque hasta ahora se han descrito muchos inhibidores del canal de potasio y derivados de 2,4,6-triamino-1,3,5-triazina [referencia 3 de patente] y [referencia 10 no patente], no existen informes o sugerencias que afirmen que tengan acción inhibitoria del canal de potasio BEC 1.

El objeto de la presente invención es proporcionar un agente contra la demencia que use una sustancia que posea acción inhibitoria del canal de potasio BEC 1 (denominada en lo sucesivo en el presente documento inhibidor del canal de potasio BEC 1) como ingrediente activo. El inhibidor del canal de potasio BEC 1 es un compuesto 2,4,6-triamino-1,3,5-triazina o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo como se define en la reivindicación 1. En la

- 5 reivindicación 2 se define un medicamento que comprende dicho compuesto novedoso o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo.
- [referencia 1 no de patente]
 - Hille, B. (ed), Ionic Channels of Excitable Membranes (Sinauer Associates, Sunderland, 1992)
 - 10 [referencia 2 no de patente]
 - Catterall, W.A., Chandy, K.G. & Gutman G.A. (eds), The IUPHAR Compendium of Voltage-gated Ion Channels 5 (IUPHAR Media, Leeds, UK, 2002)
 - [referencia 3 no de patente]
 - Yamaguchi, S. and Rogawski, M.A., Epilepsy Res., 11:9 - 16 (1992)
 - 15 [referencia 4 no de patente]
 - Gwilt, M., Arrowsmith, J.E., Blackburn, K.J., Burges, R.A., Cross, P.E., Dalrymple, H.W. y Higgins, A.J., J. Pharmacol. Exp. Ther., 256: 318 - 324 (1991)
 - [referencia 5 no de patente]
 - Levitan, I.B. y Kaczmarek L.K. (1991), The Neuron: Cell and Molecular Biology, Oxford University Press, Nueva York, NY.
 - 20 [referencia 6 no de patente]
 - Bioorg. Med. Chem. Lett., (2001) 11, 2229 - 2234
 - [referencia 7 no de patente]
 - Acta Cienc. Indica. Chem., (1992) 18(4), 405 - 406
 - 25 [referencia 8 no de patente]
 - Acta Cienc. Indica. Chem., (1985) 11(1), 66 - 70
 - [referencia 9 no de patente]
 - J. Indian Chemical Society, (1987) 64(12), 770 - 771
 - [referencia 10 no de patente]
 - 30 • J. Inst. Chem. (India), (1987) 59 (4), 183 - 185
 - [referencia 1 de patente]
 - Patente de Estados Unidos 6.326.168.
 - [referencia 2 de patente]
 - J P-A-11-158073
 - 35 [referencia 3 de patente]
 - Documento de publicación internacional WO 99/1442

Descripción de la invención

40 La invención describe un agente contra la demencia que comprende una sustancia que posee acción inhibitoria del canal de potasio BEC 1 como ingrediente activo.

La sustancia que posee acción inhibitoria del canal de potasio BEC 1 es un compuesto de 2,4,6-triamino-1,3,5-triazina como se define en la reivindicación 1.

45 El "BEC 1" y el "canal de potasio BEC 1" se refiere a la proteína de longitud completa representada por la SEC ID N°: 2, o a un fragmento de dicha proteína que posee la misma función de dicha proteína, o a un fragmento o a una proteína de longitud completa de dicha proteína en la que puede sustituirse, delecionarse o insertarse uno o más aminoácidos.

50 En la Patente de Estados Unidos 6.326.168 se describe un método de exploración típico.

a) Método de exploración que usa el método de fijación de voltaje.

55 Mediante el método de fijación de voltaje de célula completa es posible medir la actividad del canal de la proteína del canal de potasio BEC 1. Mediante el método de fijación de voltaje de célula completa el voltaje de las células que expresan esta proteína de canal se fija y se registra la corriente de la célula completa. Por ejemplo, como solución extracelular se usa una solución que contiene NaCl 145 mM, KCl 5,4 mM, CaCl₂ 2 mM y MgCl₂ 0,8 mM y como solución intracelular se usa una solución que contiene KCl 155 mM (solución de electrodo parche). Comparando

60 corrientes externas generadas por un estímulo de despolarización puede explorarse un compuesto y un péptido capaces de modificar la actividad de la proteína del canal de potasio BEC 1, concretamente cambiando un potencial de membrana desde un potencial de mantenimiento (por ejemplo, -70 mV) a un lado de despolarización (por ejemplo, -80 mV), en presencia y ausencia de cada fármaco a ensayar.

65 b) Método de exploración que usa la liberación del ión Rb⁺

En general, el canal de potasio deja pasar el ion Rb^+ de manera similar al ion K^+ , de manera que la actividad del canal puede medirse usando, como un marcador, la liberación de un radioisótopo $^{86}\text{Rb}^+$. Incubando células que expresan la nueva proteína del canal de potasio junto con $^{86}\text{RbCl}$ (por ejemplo, durante 18 horas a 37°C), puede incorporarse $^{86}\text{Rb}^+$ en las células. Las células se lavan con una solución salina fisiológica de baja concentración en K^+ (por ejemplo, K^+ 4,5 mM) y después se suspenden en la misma solución. Cuando a la suspensión celular se le añade una solución a alta concentración de K^+ (por ejemplo, 100 mM en la concentración final), el potencial de membrana de la células se despolariza y de esta manera el canal de potasio se activa. Como resultado, el $^{86}\text{Rb}^+$ intracelular se libera hacia el interior de la parte extracelular, por lo que la radiactividad de la solución extracelular puede usarse como un marcador de la actividad del canal., Comparando la radiactividad liberada en la parte extracelular, cuando se añade la solución de alta concentración de K^+ en presencia y en ausencia de cada fármaco a ensayar, es posible explorar un compuesto y un péptido capaces de modificar la actividad de la proteína del canal de potasio BEC 1

c) Método de selección que usa un colorante sensible a voltaje o un colorante que detecta K^+ intracelular.

Es posible que un colorante sensible a voltaje o un colorante que detecte K^+ intracelular pueda detectarse ópticamente como un cambio en el potencial o en la concentración intracelular de K^+ acompañado por la apertura del canal de potasio. Como colorante sensible al voltaje, puede usarse RH 155, WW 781, Di-4-ANEPPS, derivados de los mismos y similares. Además, en la detección del potencial de membrana también puede usarse una proteína quimérica en la que se inserta la secuencia de aminoácidos de la proteína verde fluorescente en la región C-terminal intracelular de un canal de potasio dependiente de voltaje de membrana de tipo Shaker (Siegel, M.S. e Isacoff, E.Y. (1997), Neuron, 19, 735 - 741). Como colorante detector de K^+ intracelular, puede usarse isoftalato de benzofurano de unión a K^+ y similares. Usando estos colorantes, la actividad del canal de la proteína del canal de potasio BEC 1 puede medirse y es posible explorar un compuesto y un péptido capaces de modificar la actividad de la proteína del canal de potasio BEC 1 comparando sus cantidades de cambio en presencia y en ausencia del fármaco a ensayar. El método de exploración preferido es un método para medir la actividad inhibitoria de BEC 1 de un compuesto que usa, como índice, la cantidad de liberación del ion ^{86}Rb , que se describe posteriormente.

Dependiendo del tipo de grupos, se presentan isómeros ópticos (sustancias ópticamente activas, diastereómeros y similares) en los compuestos de la invención. Puesto que los compuestos que tienen un enlace amida y un doble enlace están presentes en los compuestos de la invención, también se presentan tautómeros basados en el enlace amida e isómeros geométricos. Las formas separadas o mixtas de estos isómeros están incluidas en la invención.

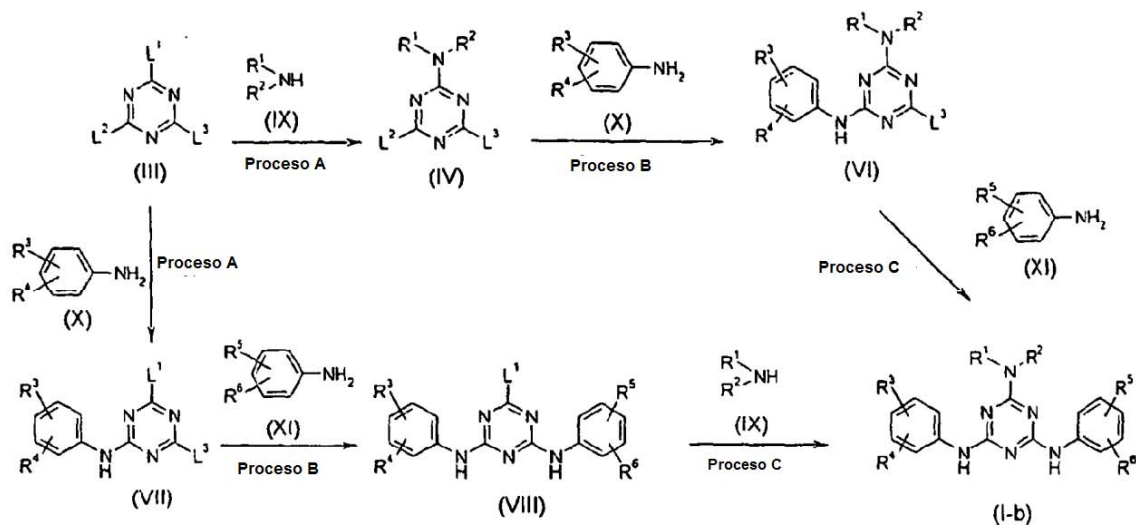
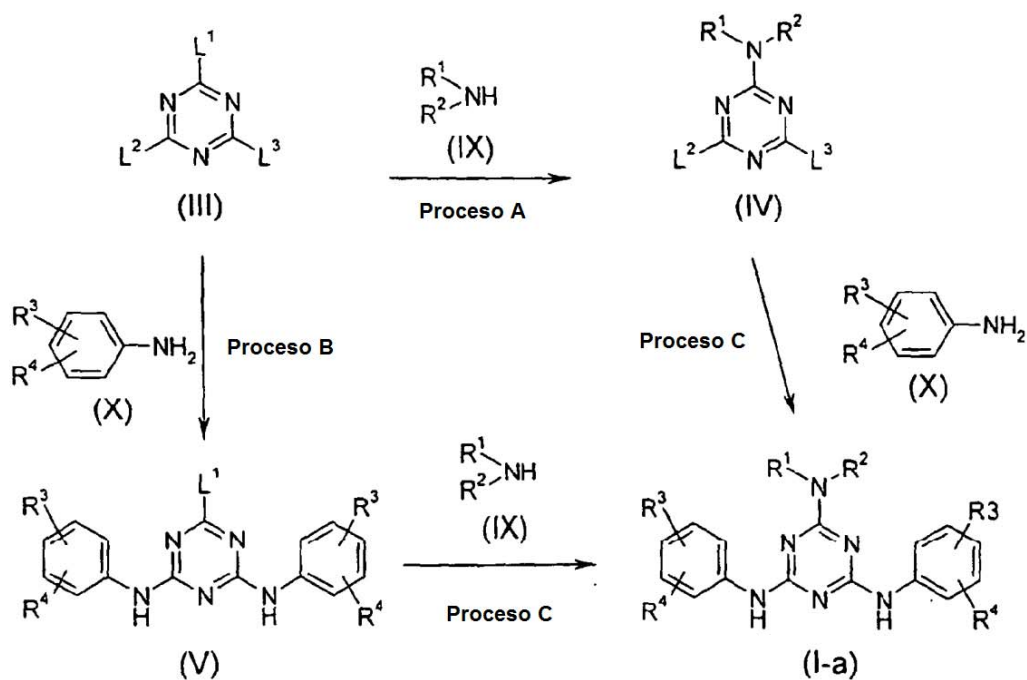
El compuesto de la invención forma una sal con un ácido o una base. Los ejemplos de la sal con un ácido incluyen sales de adición de ácidos con ácidos inorgánicos, tales como ácido clorhídrico, ácido bromhídrico, ácido yodídrico, ácido sulfúrico, ácido nítrico, ácido fosfórico y ácidos minerales similares y con ácidos orgánicos, tales como ácido fórmico, ácido acético, ácido propiónico, ácido oxálico, ácido malónico, ácido succínico, ácido fumárico, ácido maleico, ácido láctico, ácido málico, ácido cítrico, ácido tartárico, ácido carbónico, ácido pícrico, ácido metanosulfónico, ácido etanosulfónico, ácido glutámico y similares.

Los ejemplos de la sal con una base incluyen sales con sodio, potasio, magnesio, calcio, aluminio y las bases inorgánicas similares, metilamina, etilamina, meglumina, etanolamina y bases orgánicas similares, o lisina, arginina, ornitina y los aminoácidos básicos similares, así como una sal de amonio. También, el compuesto de la invención puede formar un hidrato, solvatos con etanol y similares y polimorfismo.

(Métodos de producción)

El compuesto de la invención y una sal farmacéuticamente aceptable del mismo pueden producirse aplicando diversos métodos de síntesis conocidos convencionalmente, haciendo uso de las características basadas en su núcleo básico y clase de grupos de sustituyente. Por ejemplo, pueden realizarse reacciones de oxidación, reducción, aminación, alquilación, amidación, sulfonamidación, esterificación, formación de urea y similares consultando las condiciones descritas en las referencias, tales como "Jikken Kagaku Koza (Experimental Chemistry Series)" 4ª edición, editado por The Chemical Society of Japan (1991) (publicado por Maruzen). En ese caso, dependiendo de las clases de grupos funcionales, algunas veces es eficaz en vista de las técnicas de producción reemplazar dichos grupos funcionales por grupos protectores adecuados (grupos que pueden convertirse fácilmente en dichos grupos funcionales) en la etapa del material o un intermedio. Los ejemplos de dichos grupos funcionales incluyen grupo amino, OH (grupo hidroxilo), COOH (carboxi) y similares, y los ejemplos de sus grupos protectores incluyen los grupos protectores descritos en "Protective Groups in Organic Synthesis (3ª edición)" editado por Greene y Wuts, que pueden seleccionarse opcionalmente en respuesta a las condiciones de reacción. En dicho método el compuesto de interés puede obtenerse eliminando el grupo protector cuando la ocasión lo requiera, después de realizar la reacción, introduciendo dicho grupo protector.

A continuación, se describen con detalle materiales de los compuestos de la invención y métodos de producción de los compuestos de la invención. Aunque los compuestos de la invención pueden producirse por métodos convencionalmente conocidos, tales como los métodos descritos en Bull. Soc. Chim. Fr., 6, 2112 (1973) y similares, o métodos modificados de los mismos, a continuación se muestran métodos de producción típicos.



(En las fórmulas, L¹, L² y L³ indican grupos salientes).

- 5 Como grupo saliente pueden ilustrarse (i) un halógeno, (ii) metilsulfanilo, (iii) metilsulfinilo, (iv) un grupo alcanosulfoniloxi C₁₋₆ que puede estar sustituido con 1 a 3 halógenos (por ejemplo, metanosulfoniloxi, trifluorometanosulfoniloxi o similares), o (v) un grupo alquenosulfoniloxi C₆₋₁₀ que puede estar sustituido con 1 a 4 de alquilo C₁₋₆ o halógeno (por ejemplo, p-toluenosulfoniloxi, p-bromobenzenosulfoniloxi o similares).

Proceso A

- 10 El compuesto material (IV) o (VII) del compuesto de la invención puede sintetizarse por métodos convencionalmente conocidos descritos en Agric. Biol. Chem., 51, 9, 2563 (1989) y J. Am. Chem. Soc, 116,4326 (1994) o métodos modificados de los mismos.

15 Proceso B

- El compuesto material (V), (VI) o (VIII) del compuesto de la invención puede sintetizarse por métodos convencionalmente conocidos descritos en J. Am. Chem. Soc, 116, 2382 (1994), Patente de Estados Unidos Nº 2.476.548, J. Chem. Soc, 561 (1948) y Yuki Gosei Kagaku Kyokaiishi (Journal of the Society of Synthetic Organic

Chemistry), vol. 18, p. 332 (1960) o métodos modificados de los mismos.

Proceso C

5 Este proceso es un método en el que el compuesto (1-a) o (1-b) de la invención se obtiene permitiendo que un compuesto (IV), (V), (VI) o (VIII) reaccione con un compuesto de amina (IX) o un compuesto de anilina (X) o (XI). La reacción se realiza de refrigeración a calentamiento a reflujo usando el compuesto (IV), (V), (VI) o (VIII) y el compuesto (IX), (X) o (XI) a una proporción molar equivalente, o uno de ellos en una cantidad excesiva, sin un disolvente o en un disolvente inerte para la reacción, tal como benceno, tolueno, xileno o hidrocarburos aromáticos similares, éter dietílico, tetrahidrofurano (THF), dioxano o el éter similar, diclorometano, 1,2-dicloroetano, cloroformo o los hidrocarburos halogenados similares, *N,N*-dimetilformamida (DMF), *N,N*-dimetilacetamida (DMA), *N*-metilpirrolidona, acetato de etilo o acetonitrilo. La temperatura de reacción puede ajustarse opcionalmente en respuesta a los compuestos. Dependiendo de los compuestos, es deseable en algunos casos realizar la reacción en presencia de una base orgánica (preferiblemente diisopropiletilamina, *N*-metilmorfolina, piridina o 4-(*N,N*-dimetilamino)piridina) o una base de sal metálica (preferiblemente hidruro sódico, carbonato potásico, carbonato sódico, bicarbonato sódico, hidróxido sódico o hidróxido potásico). Además, dependiendo de los compuestos, es ventajoso en algunos casos realizar la reacción en ausencia de una base, para realizar una reacción suave.

20 El compuesto (I) de la invención puede aislarse y purificarse por técnicas convencionalmente conocidas, tales como extracción del disolvente, conversión líquida, reparto de disolvente, cristalización, recristalización, cromatografía y similares. Además, el compuesto material del compuesto (III), (IV), (V), (VI), (VII) o (VIII) o una sal farmacéuticamente aceptable de los mismos puede aislarse y purificarse por las mismas técnicas convencionalmente conocidas que se han descrito anteriormente, pero pueden usarse directamente como el material de la etapa posterior en forma de una mezcla de reacción sin aislamiento.

25 En esta conexión, los Procesos mencionados anteriormente no se limitan a los grupos sustituyentes en las fórmulas y pueden aplicarse ampliamente a los casos en los que los compuestos de la invención tienen grupos sustituyentes similares.

30 El compuesto de la invención producido de dicha manera se aísla y purifica en su forma libre o en forma de una sal farmacéuticamente aceptable del mismo.

El aislamiento y la purificación se realizan empleando operaciones químicas usuales, tales como extracción, concentración, evaporación, cristalización, filtración, recristalización, diversos tipos de cromatografía y similares.

35 Pueden separarse diversos isómeros seleccionando un compuesto material adecuado o haciendo uso de las diferencias en cuanto a propiedades físicas entre los isómeros. Por ejemplo pueden convertirse isómeros ópticos en un isómero estereoquímicamente puro seleccionando un material adecuado o sometiénolo a resolución óptica del compuesto racémico (por ejemplo un método en el que la resolución óptica se realiza después de convertirlo en sales diastéricas con una base generalmente óptimamente activa).

Aplicabilidad Industrial

45 La invención se refiere a un agente contra la demencia que usa un inhibidor del canal de potasio BEC 1 como ingrediente activo.

50 Cuando se preparó un ratón transgénico en el que el canal de potasio BEC 1 se expresaba frecuentemente en el hipocampo y córtex cerebral y se analizó su comportamiento, se descubrió que el rendimiento del aprendizaje de dicho ratón se reducía en un ensayo de aprendizaje de laberinto en agua de Morris, en una tarea de evitación pasiva y en un acondicionamiento del miedo, que se describe posteriormente. Además, la detección inmunohistoquímica del canal de potasio BEC 1 usando el cerebro de pacientes con Alzheimer sugiere que su expresión aumenta en células nerviosas del hipocampo y del córtex cerebral. Los resultados anteriores sugieren la posibilidad de que el aumento de la expresión del canal de potasio BEC 1 en el hipocampo y en el córtex cerebral de los pacientes con Alzheimer es la de inhibir una transmisión neural relacionada con la memoria y el aprendizaje por reducción de la excitabilidad de las células nerviosas.

55 Como resultado de estudios exhaustivos realizados posteriormente, se confirmó que un inhibidor del canal de potasio BEC 1 o un compuesto mostrado en la invención en el Ejemplo 744 como un compuesto típico, posee una acción para mejorar una amnesia inducida por choque electroconvulsivo (ECS, siglas en inglés) en una tarea de evitación pasiva en ratones.

60 Basándose en lo anterior, se comprobó que el inhibidor del canal de potasio BEC 1 posee una acción para mejorar trastornos de aprendizaje y es útil como un agente preventivo o terapéutico para una enfermedad en la que se considera que está relacionada el canal de potasio BEC 1, preferiblemente demencia.

65 La composición farmacéutica que contiene uno o dos o más de los inhibidores del canal de potasio BEC 1 o sus

sales farmacéuticamente aceptables como el ingrediente activo se preparó usando vehículos, cargas y otros aditivos farmacéuticos generalmente usados.

5 Los vehículos y cargas farmacéuticos pueden estar en forma sólida o líquida, y sus ejemplos incluyen lactosa, estearato de magnesio, almidón, talco, gelatina, agar, pectina, goma arábiga, aceite de oliva, aceite de sésamo, manteca de coco, etilenglicol y similares y otras sustancias generalmente usadas.

10 La administración puede efectuarse en forma de administración oral por comprimidos, píldoras, cápsulas, gránulos, polvos, soluciones o similares o administración parenteral por inyecciones para inyección intravenosa, inyección intramuscular o similar, supositorios, preparaciones percutáneas y similares.

15 La dosis se decide opcionalmente en respuesta a cada caso teniendo en cuenta los síntomas y la edad, el sexo y similar de cada paciente a tratar, pero normalmente está en el intervalo de 1 a 1.000 mg, preferentemente de 50 a 200 mg, por adulto al día por administración oral o dividiendo la dosis diaria en varias dosis al día, o de 1 a 500 mg por administración parenteral, por día por adulto, dividiendo la dosis diaria de 1 a varias dosis al día o en el intervalo de 1 hora a 24 horas al día por administración intravenosa continuada. Dado que la dosis varía conforme diversas condiciones, como se ha descrito anteriormente, en algunos casos puede ser suficiente una dosis más pequeña que la del intervalo mencionado anteriormente.

20 La composición sólida para su uso en la administración oral de acuerdo con la presente invención se usa en forma de comprimidos, polvos, gránulos y similares. En dicha composición sólida, una o más sustancias activas se mezclan al menos con un diluyente inerte tal como lactosa, manitol, glucosa, hidroxipropil celulosa, celulosa microcristalina, almidón, polivinilpirrolidona o silicato de aluminio de magnesio. En el modo habitual, la composición puede contener otros aditivos distintos al diluyente inerte, tales como estearato de magnesio o lubricante similar, glicolato de celulosa de calcio o agente disgregante similar, lactosa o agente estabilizante similar y ácido glutámico, ácido aspártico o agente de solubilización auxiliar similar.

30 Si fuera necesario, los comprimidos o píldoras pueden recubrirse con una capa de azúcar o una película de una sustancia gástrica o entérica tal como sacarosa, gelatina, hidroxipropil celulosa, ftalato de hidroxipropilmetil celulosa o similar.

35 La composición líquida para administración oral incluye emulsiones, soluciones, suspensiones, jarabes, elixires y similares farmacéuticamente aceptables y contiene un diluyente inerte generalmente usado tal como agua purificada o etilenglicol. Además del diluyente inerte, esta composición también puede contener un agente humectante, un agente de suspensión y también agentes auxiliares, así como edulcorantes, saporíferos, aromatizantes y antisépticos.

40 Las inyecciones para administración parenteral incluyen soluciones, suspensiones y emulsiones asépticas acuosas o no acuosas. Los ejemplos del diluyente para su uso en las soluciones y suspensiones acuosas incluyen agua destilada para inyección y solución salina fisiológica. Los ejemplos del diluyente para su uso en las soluciones y suspensiones no acuosas incluyen propilenglicol, polietilenglicol, aceite de oliva o aceites vegetales similares, etanol o alcohol similar, polisorbato 80 y similar. Dicha composición puede contener adicionalmente agentes aditivos tales como un antiséptico, un agente humectante, un agente emulsionante, un agente dispersante, un agente estabilizante (por ejemplo, lactosa) y un agente de solubilización auxiliar (por ejemplo, ácido glutámico o ácido aspártico). Estas composiciones se esterilizan por filtración, a través de un filtro separador de bacterias, en combinación con un germicida o por radiación. Como alternativa, estas pueden usarse en primer lugar convirtiéndolas en composiciones sólidas estériles y después disolviéndolas en agua estéril o en un disolvente estéril para uso en inyección antes de su uso.

50 **Mejor Modo de Realizar la Invención**

(Ejemplos)

55 A continuación, la invención se describe adicionalmente en detalle basándose en ejemplos. En esta conexión, se describen métodos de producción para los compuestos de partida que van a usarse en los Ejemplos de la Invención como Ejemplos de Referencia. A menos que se indique lo contrario, la denominación % como se usa a continuación significa porcentaje en peso. Otras abreviaturas que se usan en el presente documento significan lo que se indica a continuación.

60 Los símbolos en las tablas son como se indica a continuación.

Ej: Número de Ejemplo de la Invención

65 Ref: Número de Ejemplo de Referencia F: flúor, Cl: cloro, NO₂: nitro, OH: hidroxilo, CN: ciano, Me: metilo, Et: etilo, Ph: fenilo, Py: piridina, Py-2-ilCH₂NH: piridin-2-ilmetilamino, Py-3-ilCH₂NH: piridin-3-ilmetilamino, Py-4-ilCH₂NH: piridin-4-ilmetilamino, CF₃: trifluorometilo, iPr: isopropilo, Pen: pentilo, cPr: ciclopropilo, cHex: ciclohexilo, Bzl: bencilo, Bz: benzoílo, diMePhNH: dimetilfenilamino, diMeOPhNH: dimetoxifenilamino, diClPhNH: diclorofenilamino, diCF₃PhNH:

ditrifluorometilfenilamino, Ac: acetilo, AcOEt: acetato de etilo, libre: forma libre, RMN: espectro de resonancia magnética nuclear (medido con tetramesililano (TMS) patrón interno (indicado en ppm))

5 El espectro de ^1H RMN se expresa por un valor de desplazamiento químico cuando TMS se usa como patrón interno, y la señales se indican mediante las siguientes abreviaturas, s: singlete, d: doblete, t: triplete, q: cuartete, a: ancho, m: multiplete, p.f.: punto de fusión [°C] (El punto de fusión se midió usando un aparato de medida de punto de fusión Yanako MP-S3 fabricado por Yanagimoto y se muestra por un valor sin corregir.)

MS: FAB-MS, MASA: ESI-MS, HPLC tr: tiempo de retención de HPLC

Aparato de medida: HPLC: módulo de separación 2790 fabricado por WATERS; MS: ZMD fabricado por Micromass

10 Detector de PDA: Un detector de alineación de fotodiodo 996 fabricado por WATERS

Condiciones de medición: Columna, WAKOSIL-2 5C18AR, 2,0 mm I.D. x 30 mm

Temperatura de la columna: 35 °C

Solución de fase móvil A = solución acuosa 5 mM de ácido trifluoroacético, solución B = metanol

Longitud de onda de detección: 254 nm o 210 nm

15 Introducción de muestra: 5 μl

Caudal: 1,2 ml/min

20 En esta conexión, en relación a la proporción de mezclado de la fase móvil, la condición de disolvente de la etapa inicial se usó como una fase móvil B al 10% y se aumentó la misma a fase B móvil al 100% con un gradiente lineal que duró 4 minutos, y los 0,5 minutos posteriores se usaron como una fase móvil de B al 100%.

Los compuestos materiales se muestran en los Ejemplos de Referencia.

25 Ejemplo de Referencia 1

Una porción de 2,41 g de 2,4-dicloro-6-anilino-1,3,5-triazina se disolvió en 20 ml de acetonitrilo, se añadieron a la misma 2,09 ml de diisopropiletilamina y 1,23 g de p-fluoroanilina y se agitó durante una noche a temperatura ambiente. La solución de reacción se mezcló con agua, se extrajo con acetato de etilo y la capa orgánica se lavó con ácido clorhídrico 1 M y salmuera saturada, y después se secó usando sulfato de magnesio anhidro.

30 El disolvente se evaporó a presión reducida, el residuo obtenido de esta manera se aplicó a una cromatografía en columna sobre gel de sílice y se eluyó con acetato de etilo:n-hexano (1:9), y después el producto obtenido de esta forma se cristalizó en benceno, obteniendo de esta manera 2,25 g de 6-cloro-*N*-(4-fluorofenil)-*N'*-fenil-1,3,5-triazina-2,4-diamina en forma de un sólido de color blanco.

35 Los compuestos de los Ejemplos de Referencia 2 a 5 mostrados en la siguiente Tabla 4 se sintetizaron de la misma manera que en el Ejemplo de Referencia 1.

40 Ejemplo de Referencia 6

Una porción de 2,59 g de 4,6-dicloro-*N*-(4-fluorofenil)-1,3,5-triazina se disolvió en 20 ml de acetonitrilo y 2,09 ml de diisopropiletilamina, se añadieron 1,18 g de p-toluidina a los mismos y se agitó durante una noche a temperatura ambiente. La solución de reacción se mezcló con agua, se extrajo con acetato de etilo y la capa orgánica se lavó con ácido clorhídrico 1 M y salmuera saturada, y después se secó usando sulfato de magnesio anhidro. El disolvente se evaporó a presión reducida, el residuo obtenido de esta manera se aplicó a una cromatografía en columna sobre gel de sílice, eluyendo con acetato de etilo:n-hexano (1:9), y después el producto en bruto obtenido de esta forma se cristalizó en benceno, obteniendo de esta manera 2,74 g de 6-cloro-*N*-(4-fluorofenil)-*N'*-(4-metilfenil)-1,3,5-triazina-2,4-diamina en forma de un sólido de color blanco.

50 Los compuestos de los Ejemplos de Referencia 7 a 12 que se muestran a continuación en la Tabla 4 se sintetizaron de la misma manera que en el Ejemplo de Referencia 6.

Ejemplo de la Invención 1

55 Una porción de 200 mg de 6-cloro-*N,N'*-difetil-1,3,5-triazina-2,4-diamina se disolvió en 10,0 ml de acetonitrilo, se añadieron a los mismos 145 mg de 4-(aminometil)piridina y 0,585 ml de diisopropiletilamina y se agitó durante una noche a 80 °C. La solución de reacción se enfrió a temperatura ambiente y después se mezcló con agua y se extrajo con cloroformo. La capa orgánica se lavó con ácido cítrico al 5% y salmuera saturada y después se secó usando sulfato de magnesio anhidro. El disolvente se evaporó a presión reducida, el residuo obtenido de esta manera se aplicó a una cromatografía en columna sobre gel de sílice, eluyendo con acetato de etilo:n-hexano (2:1) y después el producto en bruto obtenido de esta forma se cristalizó en acetato de etilo/n-hexano, obteniendo de esta manera 107 mg de *N,N'*-difetil-*N''*-(4-piridilmetil)-1,3,5-triazina-2,4,6-triamina en forma de cristales de color ligeramente rojo.

65 Los compuestos de la Invención y los Ejemplos de Referencia 2 a 38 y los compuestos de la invención y los Ejemplos de Referencia 740 a 815 que se muestran más adelante en las Tablas 5 a 7 y en las siguientes Tablas 28 a 35 se sintetizaron de la misma manera que en Ejemplo de la Invención 1.

Ejemplo de Referencia 39

Una porción de 207 mg de (4,6-dicloro-1,3,5-triazin-2-il)isopropilamina se disolvió en 10,0 ml de acetonitrilo, se añadieron 369 mg de 4-metoxianilina a los mismos y se agitó a 80 °C durante 3 días. La solución de reacción se enfrió a temperatura ambiente y después se mezcló con agua y se extrajo con acetato de etilo. La capa orgánica se lavó con una solución acuosa 1 M de ácido clorhídrico y salmuera saturada y después se secó usando sulfato de magnesio anhidro. El disolvente se evaporó a presión reducida y el residuo obtenido de esta manera se aplicó a una cromatografía en columna sobre gel de sílice, eluyendo con acetato de etilo:n-hexano (2:1) para obtener un producto en bruto. Este producto en bruto se disolvió en acetato de etilo y se mezcló con una solución 4 M de ácido clorhídrico y acetato de etilo, el disolvente se evaporó a presión reducida y el residuo obtenido de esta manera se cristalizó en acetato de etilo, obteniendo de esta forma 332 mg de clorhidrato de *N*-isopropil-*N*',*N*'-bis(4-metoxifenil)-1,3,5-triazina-1,3,5-triamina en forma de cristales incoloros.

Los compuestos de los Ejemplos de Referencia 40 a 44 que se muestran en la Tabla 7 siguiente se sintetizaron de la misma manera que en Ejemplo de Referencia 39.

Ejemplo de Referencia 45

Una porción de 316 mg de la 6-cloro-*N*-(4-fluorofenil)-*N*'-fenil-1,3,5-triazina-2,4-diamina se disolvió en 10,0 ml de acetonitrilo, se añadieron 0,523 ml de diisopropiletilamina y 0,170 ml de isopropilamina a la misma y se agitó durante una noche a 80 °C. La solución de reacción se enfrió a temperatura ambiente, después se mezcló con agua y se extrajo con acetato de etilo. La capa orgánica se lavó con una solución acuosa al 5% de ácido cítrico y salmuera saturada y después se secó usando sulfato de magnesio anhidro. El disolvente se evaporó a presión reducida y el residuo obtenido de esta manera se aplicó a una cromatografía en columna sobre gel de sílice, eluyendo con acetato de etilo:n-hexano (2:1) para obtener un producto en bruto. Este producto en bruto se disolvió en acetato de etilo y se mezcló con una solución 4 M de ácido clorhídrico y acetato de etilo, el disolvente se evaporó a presión reducida y el residuo obtenido de esta manera se cristalizó en acetato de etilo, obteniendo de esta manera 327 mg de clorhidrato de *N*-(4-fluorofenil)-*N*'-isopropil-*N*'-fenil-1,3,5-triazina-2,4,6-triamina en forma de cristales incoloros.

Los compuestos de los Ejemplos de Referencia 46 a 50 que se muestran más adelante en la Tabla 8 se sintetizaron de la misma manera que en Ejemplo de Referencia 45.

Ejemplo de Referencia 51 (Un ejemplo de síntesis por química combinatoria)

Una porción de 7,5 mg (60 μmol) de *p*-fluorobencilamina y 52 μl de diisopropiletilamina se añadieron a una solución mixta de 400 μl de acetonitrilo y 120 μl de *N*-metilpirrolidona que contenía 8,9 mg (30 μmol) de 6-cloro-*N*,*N*'-difeníl-1,3,5-triazina-2,4-diamina y se agitó a 80 °C durante 3 horas. La solución de reacción se filtró y después se inyectó en un aparato de LC-MS fraccional para recoger una fracción que contenía el preso molecular deseado. Por evaporación se obtuvo el disolvente, 6,1 mg (rendimiento del 45%) de *N*,*N*'-difeníl-*N*'-(4-fluorobencil)-1,3,5-triazina-2,4,6-triamina. Un tiempo de retención de 2,77 minutos y una pureza del 93% se determinaron por una LC-MS analítica.

Los compuestos de los Ejemplos de Referencia 52 a 418 mostrados más adelante en las Tablas 9 a 18 se sintetizaron de la misma manera que en el Ejemplo de Referencia 51.

Ejemplo de Referencia 419

Una porción de 6,7 mg (60 μmol) de 2-fluoroanilina se añadió a una solución mixta de 400 μl de acetonitrilo y 120 μl de *N*-metilpirrolidona que contenía 8,9 mg (30 μmol) de 6-cloro-*N*,*N*'-difeníl-1,3,5-triazina-2,4-diamina y se agitó a 80 °C durante 3 horas. La solución de reacción se filtró y después se inyectó en un aparato de LC-MS fraccional para recoger una fracción que contenía el peso molecular deseado.

Mediante la evaporación del disolvente, se obtuvieron 6,0 mg (rendimiento del 54%) de *N*,*N*'-difeníl-*N*'-(2-fluorofenil)-1,3,5-triazina-2,4,6-triamina. Se determinaron un tiempo de retención de 3,01 minutos y una pureza del 94% por una LC-MS analítica.

Los compuestos de los Ejemplos de Referencia 420 a 583 que se muestran más adelante en las Tablas 19 a 22 se sintetizaron de la misma manera que en el Ejemplo de Referencia 419.

Ejemplo de Referencia 584

Una porción de 10 mg de 2,6-dicloro-*N*-isopropil-1,3,5-triazina-4-amina se disolvió en 600 μl de *N*-metil-2-pirrolidona y 400 μl de una solución 0,5 mM de 2-fluoroanilina *N*,*N*-dimetilformamida, se añadieron 26 μl de diisopropiletilamina a la misma y se agitó a 120 °C durante 3 días. La solución de reacción se mezcló con 50 mg (4,27 mmol/g) de PS-trisamina fabricada por Algonote y se agitó a 120 °C durante 7 horas. Después de enfriar a 50 °C, la solución de

reacción se mezcló con 50 mg (1,53 mmol/g) de PS-benzaldehído fabricado por Algonote y se agitó adicionalmente a 50 °C durante 16 horas. La solución de reacción se enfrió a temperatura ambiente y después se mezcló con una solución acuosa saturada de bicarbonato sódico y cloroformo y se agitó.

- 5 Después de la filtración de la solución, la capa orgánica se secó usando sulfato sódico anhidro, y después el disolvente se evaporó a presión reducida para obtener 7 mg de *N,N'*-di-(2-fluorofenil)-*N''*-isopropil-1,3,5-triazina-2,4,6-triamina en forma de una sustancia resinosa de color pardo.

10 Los compuestos de los Ejemplos de Referencia 585 a 636 que se muestran más adelante en las Tablas 23 y 24 se sintetizaron de la misma manera que en Ejemplo de Referencia 584.

Ejemplo de Referencia 637

15 Una porción de 14 mg de 6-cloro-*N*-isopropil-*N'*-fenil-1,3,5-triazina-2,4-diamina se disolvió en 800 µl de *N*-metil-2-pirrolidona y 200 µl de una solución 0,5 mM de 2-fluoroanilina y *N,N*-dimetilformamida, se añadieron a la misma 50 µl de ácido clorhídrico 4 M/dioxano y se agitó a 80 °C durante 7 horas. Después de enfriar la solución de reacción a 60 °C, se añadieron 50 mg (4,27 mmol/g) de PS-trisamina y 50 mg (1,53 mmol/g) de PS-benzaldehído ambos fabricados por Algonote a la solución de reacción y se agitó adicionalmente a 60 °C durante 16 horas. La solución de reacción se enfrió a temperatura ambiente, después se mezcló con una solución acuosa saturada de bicarbonato sódico y cloroformo y se agitó. Después de la filtración de la solución, la capa orgánica se secó usando sulfato sódico anhidro y después el disolvente se evaporó a presión reducida para obtener 13 mg de *N*-(2-fluorofenil)-*N'*-isopropil-*N''*-fenil-1,3,5-triazina-2,4,6-triamina en forma de una sustancia resinosa de color pardo.

20

25 Los compuestos de los Ejemplos de Referencia 638 a 739 que se muestran más adelante en las Tablas 24 a 27 se sintetizaron de la misma manera que en Ejemplo de Referencia 637.

Ejemplo de Referencia 816

30 Una porción de 565 mg del clorhidrato de *N*-(4-fluorofenil)-*N'*-[6-metoxipiridin-3-il)metil]-*N''*-fenil-1,3,5-triazina-2,4,6-triamina sintetizado en el Ejemplo de Referencia 753 se mezcló con 5 ml de una solución al 25% de ácido bromhídrico, ácido acético y 1 ml de una solución acuosa al 48% de ácido bromhídrico y se agitó a 80 °C durante 6 horas. Después de la evaporación de la solución de reacción a presión reducida, el residuo se mezcló con acetato de etilo y una solución acuosa saturada de bicarbonato sódico en ese orden y se extrajo con acetato de etilo. La capa orgánica se lavó con salmuera saturada y se secó usando sulfato de magnesio anhidro. El disolvente se evaporó a presión reducida y el residuo obtenido de esta manera se aplicó a una cromatografía en columna sobre gel de sílice y se eluyó con cloroformo:metanol (99:1) para obtener un producto en bruto. Este producto en bruto se disolvió en acetato de etilo y se mezcló con una solución 4 M de ácido clorhídrico y acetato de etilo, y los cristales obtenidos de esta manera se recogieron por filtración y se secaron para obtener 195 mg de clorhidrato de 5-[[4-anilino-6-[(4-fluorofenil) amino]-1,3,5-triazin-2-il)amino]metil]piridina-2(1H)-ona en forma de cristales incoloros.

35

40

Los compuestos de los Ejemplos de Referencia 817 y 818 que se muestran a continuación en la Tabla 35 se sintetizaron de la misma manera que en Ejemplo de Referencia 816.

Ejemplo de Referencia 819

45 Una porción de 250 mg del clorhidrato de {6-[[4-anilino-6-[(4-fluorofenil)amino]-1,3,5-triazin-2-il)-]amino]metil]piridin-2-il)carbamato de terc-butilo sintetizado en el Ejemplo de Referencia 758 se disolvió en 10,0 ml de acetato de etilo y se añadieron 10,0 ml de una solución 4 M de ácido clorhídrico y acetato de etilo y se agitó a temperatura ambiente durante 4 horas. Los cristales de color amarillo pálido obtenidos de esta manera se recogieron por filtración y se secaron para obtener 190 mg de clorhidrato de *N*-[(6-aminopiridin-2-il)metil]-*N'*-(4-fluorofenil)-*N''*-fenil-1,3,5-triazina-2,4,6-triamina en forma de cristales de color amarillo pálido.

50

Ejemplos de Referencia 820

55 Una porción de 360 mg del clorhidrato de *N*-(4-fluorofenil)-*N'*-[[1-(4-metoxibencil)-1H-1,2,4-triazol-5-il]metil]-*N''*-fenil-1,3,5-triazina-2,4,6-triamina sintetizado en el en Ejemplo de Referencia 767 se disolvió en 5 ml de ácido trifluoroacético y se agitó a 70 °C durante una noche. Después de la evaporación de la solución de reacción a presión reducida, el residuo se mezcló con acetato de etilo y una solución acuosa de bicarbonato sódico en ese orden y se extrajo con acetato de etilo. La capa orgánica se lavó con salmuera saturada y se secó usando sulfato de magnesio anhidro. El disolvente se evaporó a presión reducida y el residuo obtenido de esta manera se aplicó a una cromatografía en columna sobre gel de sílice, eluyendo con cloroformo:metanol (92:8) para obtener un producto en bruto. Este producto en bruto se disolvió en acetato de etilo y se mezcló con una solución 4 M de ácido clorhídrico y acetato de etilo y los cristales formados de esta manera se recogieron por filtración y se secaron para obtener 268 mg de clorhidrato de *N*-(4-fluorofenil)-*N'*-fenil-*N''*-(1H-1,2,4-triazol-3-il)-1,3,5-triazina-2,4,6-triamina en forma de cristales incoloros.

60

65

Ejemplo de Referencia 821

Una porción de 678 mg de [(1-tritil-1H-imidazol-4-il)metil]amina se disolvió en 10,0 ml de acetonitrilo, se añadieron 0,52 ml de diisopropiletilamina y 316 mg de la 6-cloro-*N*-(4-fluorofenil)-*N'*-fenil-1,3,5-triazina-2,4-diamina sintetizada en el Ejemplo de Referencia 1 y se agitó a 80 °C durante 3 días. Después de enfriar a temperatura ambiente, la solución de reacción se mezcló con agua y se extrajo con acetato de etilo. La capa orgánica se lavó con una solución acuosa de ácido cítrico y salmuera saturada y se secó usando sulfato de magnesio anhidro. El disolvente se evaporó a presión reducida y el residuo obtenido de esta manera se aplicó a una cromatografía en columna sobre gel de sílice y se eluyó con cloroformo:metanol (99:1) para obtener un producto en bruto. Este producto en bruto se disolvió en 9 ml de ácido acético y 1 ml de agua y se agitó a 70 °C durante 2 horas. Después de la evaporación de la solución de reacción a presión reducida, el residuo se mezcló con acetato de etilo y solución acuosa saturada de bicarbonato sódico en ese orden y se extrajo con acetato de etilo. La capa orgánica se lavó con salmuera saturada y se secó usando sulfato de magnesio anhidro. El disolvente se evaporó a presión reducida y el residuo obtenido de esta manera se aplicó a una cromatografía en columna sobre gel de sílice, eluyendo con cloroformo:metanol (90:10) para obtener un producto en bruto. Este producto en bruto se disolvió en acetato de etilo y se mezcló con una solución 4 M de ácido clorhídrico y acetato de etilo, y los cristales obtenidos de esta manera se recogieron por filtración y se secaron para obtener 306 mg de clorhidrato de *N*-(4-fluorofenil)-*N'*-(1H-imidazol-4-ilmetil)-*N''*-fenil-1,3,5-triazina-2,4,6-triamina en forma de cristales incoloros.

A continuación, las estructuras y los valores de propiedades físicas de los compuestos de los Ejemplos de Referencia y los Ejemplos de la Invención se muestran en Tablas 4 a 35.

Además, los compuestos que se muestran más adelante en las Tablas 36 a 39 también pueden sinterizarse de la misma manera que en los Ejemplos de la Invención. El signo "N°" en las tablas indica el número de compuesto.

Ejemplo 822 de la Invención

(Método de ensayo)

Método para medir la actividad inhibitoria de BEC 1 de compuestos usando como índice cantidades de iones ⁸⁶Rb liberadas.

La actividad del canal de BEC 1 se midió de acuerdo con el método descrito en el documento WO 99/37677, usando como índice la cantidad de un ion radioisótopo ⁸⁶Rb liberado de una célula que expresa BEC 1. Es decir, cuando una célula que expresaba BEC 1 en la que se incorporó un ion ⁸⁶Rb se estimuló con KCl 100 mM la radioactividad liberada de la célula se usó como la actividad del canal de BEC 1. Los iones ⁸⁶Rb se incorporaron en una célula que expresaba de manera estable BEC 1 cultivando la célula (3 horas, 37 °C) en presencia de ⁸⁶RbCl (0,5 μCi/ml), y los iones ⁸⁶Rb no incorporados se eliminaron por lavado tres veces con solución salina tamponada con HEPES (pH 7,4, KCl 2,5 mM). Las células se incubaron con solución salina tamponada con HEPES que contenía un compuesto a ensayar, a temperatura ambiente durante 15 minutos y después se incubaron adicionalmente con solución salina tamponada con HEPES que contenía KCl 100 mM (pH 7,4) que contenía el compuesto a ensayar, a temperatura ambiente durante 5 minutos. El medio extracelular se recuperó y después las células restantes se sometieron a lisis con NaOH 0,1 N y se recuperaron.

La radioactividad Cerenkov del medio extracelular y del lisado celular se midieron respectivamente y su total se usó como la radioactividad total. La cantidad de iones ⁸⁶Rb liberados se expresó por el porcentaje de radioactividad en el medio extracelular basándose en la radioactividad total. El valor obtenido en presencia del compuesto se usó como un valor de ensayo, el valor obtenido en ausencia del compuesto se usó como un valor de control y el valor obtenido cuando no se estimuló con KCl 100 mM se usó como un valor de blanco. La acción inhibitoria de cada compuesto se expresó en % de inhibición, concretamente (valor de control - valor de ensayo) x 100/(valor de control - valor de blanco) o por un valor de Cl₅₀ calculado a partir del % de inhibición. Como se muestra en las siguientes Tablas 2 y 3 los resultados del ensayo de compuestos típicos confirmaron que dichos compuestos poseían acción inhibitoria del canal de potasio BEC 1.

En este sentido, como célula que expresaba BEC 1, se usó una célula que expresaba de manera estable BEC 1 preparada de acuerdo con el método descrito en el documento WO 99/37677 usando una célula de ovario de hámster chino de una cepa carente de dihidrofolato reductasa (dhfr)

Tabla 2

Resultados del ensayo									
Ej	Cl ₅₀ de BEC1 (μM)	Ej	Cl ₅₀ de BEC1 (μM)	Ej	Cl ₅₀ de BEC1 (μM)	Ej	Cl ₅₀ de BEC1 (μM)	Ej	Cl ₅₀ de BEC1 (μM)
1*	0,084	20	0,32	36	0,48	741	0,52	779	0.70
4*	0,079	21	0,59	37	0,26	742	1,4	780	0.34
7	0,39	22	0,19	38	0,18	743*	0,10	789	9.5
8	0,29	23	0,24	39	0,66	744*	0,085	790	4.7
9	0,052	24	0,48	40	0,63	747	3,6	791	2.2
11	0,43	32	0,24	41	0,40	764	0,047	794	3.1
12	0,29	33	0,97	45	0,22	771	0,25	795*	0.24
13	0,18	35	0,24	46	0,49	773	1,5	796*	0.17
14	0,39	25	0,11	47	0,72	774	0,55	797*	0.65
16	0,36	28	0,39	48	0,29	775	0,11	801*	0.25
17	0,29	29	0,35	49	0,14	776	0,14	808	0.42
18	1,1	30	0,073	50	0,49	777	0,21	819	1.4
19	1,3	31	0,49	740	4,9	778	0,45		

* compuesto reivindicado

Tabla 3 (todos los compuestos únicamente con propósitos de referencia)

Proporción de inhibición cuando la concentración del compuesto de ensayo es 3 μM											
Ej	%	Ej	%	Ej	%	Ej	%	Ej	%	Ej	%
52	31	83	23	134	51	187	31	432	40	609	10
53	59	95	10	167	29	200	50	449	12	623	11
54	64	96	23	169	33	213	59	495	37	671	25
62	44	99	36	176	34	215	29	500	31	673	27
64	19	123	44	182	45	227	33	504	22	723	40
66	34	130	22	183	33	247	10	531	15	725	18
76	49	132	21	185	35	428	17	602	11		

5 Ejemplo 823 de la Invención

Evaluación de la actividad inhibidora de corriente de BEC 1 mediante un compuesto usando una técnica electrofisiológica.

10 Se fijó el voltaje de células que expresaban BEC 1 y la corriente de la célula completa se registró mediante el método de fijación de voltaje de célula completa. Como solución extracelular se usó una solución que contenía NaCl 140 mM, KCl 5,4 mM, CaCl₂ 2 mM, MgCl₂ 0,8 mM, glucosa 15 mM y HEPES 10 mM (pH = 7,4 añadiendo NaOH) y como solución intracelular (solución de electrodo parche) se usó una solución que contenía KCl 125 mM, CaCl₂ 1 mM, MgCl₂ 2 mM, EGTA 11 mM y HEPES 10 mM (pH = 7,2 añadiendo KOH).

15 Se indujo una corriente externa continua por despolarización del potencial de membrana de -90 mV a 0 mV. Comparando la amplitud de esta corriente externa en ausencia de un agente (valor de control) con la amplitud de corriente en el momento de la administración de un compuesto a ensayar (valor de ensayo), se calculó el % de inhibición [(valor de ensayo/valor de control) x 100].

20 Resultados del ensayo

Como resultado, en el caso del compuesto del Ejemplo de Referencia 13, este mostró un 50% o más de inhibición a una concentración de 1 μM.

Ejemplo 824 de la Invención

Preparación de ratones transgénicos

5 <Construcción de un transgen para la preparación de un ratón transgénico que sobreexpresa BEC 1>

Para la producción de un ratón transgénico que sobreexpresa BEC 1 el transgen que tiene la secuencia de aminoácidos descrita en la SEC ID N°: 2 comprende un gen en el que un ADNc de BEC 1 (SEC ID N°: 1) con un intrón 5' y una señal de adición de poli(A) se une aguas abajo a la región promotora del gen quinasa II dependiente de α -calcio-calmodulina. La región promotora de la quinasa II dependiente de α -calcio-calmodulina se obtuvo por PCT como dos fragmentos que tenían una región mutuamente solapante, usando como molde un ADN genómico de ratón C57BL/6. El ADN genómico de ratón C57BL/6 se purificó de una muestra de sangre del mismo ratón usando un kit de extracción de ADN genómico (QIAamp DNA Blood Midi Kit, mfd. de QIAGEN). Los cebadores se diseñaron basándose en la secuencia registrada en una base de datos de genes GenBank (Número de Acceso AJ222796). Se obtuvo un fragmento génico de 4,6 kb usando un oligonucleótido que comprendía la secuencia de nucleótidos representada por la SEC ID N°: 3 como el cebador directo y usando un oligonucleótido que comprendía la secuencia de nucleótidos representada por la SEC ID N°: 4 como el cebador inverso. En el lado 5' terminal del cebador directo mencionado anteriormente se añadió una secuencia de reconocimiento AatII. Además, se obtuvo un fragmento génico de 3,7 kb usando un oligonucleótido que comprendía la secuencia de nucleótidos representada por la SEC ID N°: 5 como el cebador directo y usando un oligonucleótido que comprendía la secuencia de nucleótidos representada por la SEC ID N°: 6 como el cebador inverso. En el lado 5' terminal del cebador inverso mencionado anteriormente se añadió una secuencia de reconocimiento *Sa*II. Cada PCR se realizó usando una ADN polimerasa (Pfu Turbo mfd. de Stratagene) empleando una desnaturalización térmica a 99 °C (1 minuto) y posterior repetición de 45 ciclos comprendiendo cada uno 99 °C (15 segundos), 58 °C (15 segundos) y 75 °C (10 minutos), o una desnaturalización térmica a 95 °C (1 minuto) y posterior repetición de 40 ciclos comprendiendo cada uno 95 °C (15 segundos), 62 °C (15 segundos) y 75 °C (8 minutos), y el fragmento génico obtenido de esta manera se clonó en un vector de clonación (plásmido pCR-XL-TOPO, mfd. de Invitrogen). En la región solapante del fragmento de 4,6 kb y del fragmento 3,7 kb existe una secuencia de reconocimiento endógena *Xma*I. El fragmento 4,6 kb se digirió con las enzimas de restricción *Aat*II y *Xma*I y el fragmento de 3,7 kb se digirió con las enzimas de restricción *Xma*I y *Sa*II. Los fragmentos respectivos obtenidos de esta manera se ligaron y se clonaron en un plásmido pUC18 (mfd. de Toyobo) aprovechando las secuencias de reconocimiento *Aat*II y *Sa*II. La región promotora quinasa II dependiente de α -calcio-calmodulina de interés se obtuvo mediante la operación anterior.

Por otro lado, el ADNc de BEC 1 (SEC ID N°: 1) se obtuvo por PCR como un fragmento que contenía un intrón 5' y una señal de adición poli(A) usando como molde un vector de expresión del canal de potasio pME-E1 (descrito en el documento WO 99/37667). Como cebador interno, se diseñó un oligonucleótido que comprendía la secuencia de nucleótidos representada por la SEC ID N°: 7 y como cebador inverso un oligonucleótido que comprendía la secuencia de nucleótidos representada por la SEC ID N°: 8, respectivamente desde la secuencia aguas arriba del intrón 5' y la secuencia aguas abajo de la señal de adición de poli(A).

Al cebador directo mencionado anteriormente se le añadió la secuencia de reconocimiento *Sa*II y al cebador inverso las secuencias *Kpn*I y *Not*I de reconocimiento. La PCR se realizó usando una ADN polimerasa (Pfu Turbo, mfd. por Stratagene) usando una desnaturalización térmica a 96 °C (1 minuto) y posterior repetición de 30 ciclos comprendiendo cada uno 96 °C (15 segundos), 60 °C (15 segundos) y 75 °C (8 minutos). El fragmento de 3,7 kb obtenido de esta manera se clonó en un vector de clonación (plásmido pCR-XL-TOPO, mfd por Invitrogen). Este fragmento se subclonó en un plásmido pUC18 (mfd. por Toyobo) aprovechando la secuencia de reconocimiento *Spe*I, la secuencia de reconocimiento *Kpn*I y la región promotora quinasa II dependiente de α -calcio-calmodulina se subclonó posteriormente aguas arriba aprovechando su secuencia de reconocimiento *Aat*II y secuencia de reconocimiento *Sa*II. Finalmente se obtuvo un plásmido (denominado plásmido pCM-E1) que tenía un transgen (12 kb) para su uso en la preparación de un ratón transgénico que sobreexpresaba BEC 1 mediante la operación anterior.

<Preparación e identificación de un ratón transgénico que sobreexpresa BEC 1>

Para la producción de un ratón transgénico que sobreexpresa BEC, se cortó el transgen (12 kb) de pCM-E1 usando las enzimas de restricción *Aat*II y *Not*I y después se aisló y se purificó. El gen obtenido de esta manera se microinyectó en 283 huevos fertilizados de ratones C57BL/6 y ratones DBA2 híbridos F1 y después los huevos fertilizados resultantes se transplantaron en oviductos de ratones de madres adoptivas ICR (Hogan, B y col. (1986), Manipulating the mouse embryo: a laboratory manual, Plainview, Nueva York; Cold Harbor Press). Se permitió que los ratones preñados experimentasen parto espontáneo y los 81 ratones descendientes obtenidos se sometieron a la identificación de ratones transgénicos.

Para identificar ratones transgénicos, se realizó PCR usando como molde ADN genómico aislado de la cola de cada ratón descendiente. El ADN genómico se purificó de la cola de cada ratón usando un kit de extracción de ADN genómico (MagExtractor -Genome-, mfd. de Toyobo). Como cebador directo se diseñó un oligonucleótido que comprendía la secuencia de nucleótidos representada por la SEC ID N°: 9 y como cebador inverso un

oligonucleótido que comprendía la secuencia de nucleótidos representada por la SEC ID N°: 10, procedente del ADNc de BEC 1 (SEC ID N°: 1) y la PCR se realizó usándolos, se amplificó un fragmento de 245 pb del transgen y un fragmento de 338 pb que contenía un intrón de 93 pb de BEC 1 de ratón procedente del ADN genómico de ratón. La PCR se realizó usando estos cebadores sobre las preparaciones de ADN genómico de crías de ratón obtenidas de esta manera.

La PCR se realizó usando una ADN polimerasa (AmpliTaQ, mfd. de Roche) empleando una desnaturalización térmica a 94 °C (1 minuto) y posterior repetición de 35 ciclos comprendiendo cada uno 45 °C (15 segundos), 60 °C (15 segundos) y 72 °C (30 segundos). Como resultado, se identificó que de las 81 crías de ratones 16 eran ratones transgénicos.

<Determinación del ARNm de BEC 1>

Para confirmar que el gen introducido era realmente funcional y que el ARNm de BEC 1 se sobreexpresaba, se analizó la expresión del ARNm de BEC 1 en el cerebro de un ratón transgénico. Para obtener ratones F1 para su uso en extracción cerebral, se cruzaron 11 animales entre los 16 ratones transgénicos con ratones C57BL/6. Como resultado, se confirmó la transferencia del transgen a ratones F1 en 5 ratones transgénicos. Para aislar el ARN respectivo se tomaron muestras del prosencéfalo y cerebelo de cada uno de los ratones transgénicos F1 obtenidos de esta manera (4 semanas de edad).

Cada ARN se digirió con una DNasa (mfd. de Promega) con objeto de evitar la contaminación de ADN genómico. El número de copias de ARNm de BEC 1 en el ARN obtenido de esta manera se determinó mediante una PCR en tiempo real usando PRISM 7700 (mfd. de ABI) y un reactivo fluorescente SYBR Verde (mfd. de Molecular Probe). Como molde de la PCR en tiempo real, se usó un ADNc monocatenario de cada ARN usando un kit para reacción en cadena de polimerasa por transcriptasa inversa (kit Advantage para PCR en TR, mfd. de Clontech). Como cebador directo se diseñó un oligonucleótido que comprendía la secuencia de nucleótidos representada por la SEC ID N°: 1 y como cebador inverso un oligonucleótido que comprendía la secuencia de nucleótidos representada por la SEC ID N°: 12, de una secuencia común para el transgen, BEC 1 humano y BEC 1 de rata y de ratón.

Como resultado de la PCR en tiempo real, en 3 líneas (n° 6-5, n° 7-7 y n° 9-5) entre las 5 líneas de ratones transgénicos se encontró sobreexpresión de ARNm de BEC 1 selectiva en prosencéfalo aproximadamente 10 veces mayor que en las del tipo silvestre. Seleccionando la línea n° 9-5, se compararon cantidades de ARNm de BEC 1 expresadas en regiones respectivas del cerebro (córtex cerebral, hipocampo, cuerpo estriado, hipotálamo, tálamo, mesencéfalo, tronco cerebral, cerebelo) de ratones de tipo silvestre con las de ratones transgénicos. Como resultado, se confirmó que la sobreexpresión de ARNm de BEC 1 en los ratones transgénicos es significativa en el córtex cerebral, hipocampo y cuerpo estriado y que en el tipo silvestre también se encontró expresión.

Ejemplo 825 de la Invención

<Análisis de aprendizaje y memoria de ratones transgénicos que sobreexpresan BEC 1 en un laberinto de agua de Morris>

Para analizar la acción de la sobreexpresión de BEC 1 sobre el conocimiento, el aprendizaje y la memoria se compararon ratones transgénicos de la línea n° 9-5 con ratones de tipo silvestre en un laberinto de agua de Morris.

Se usaron ratones transgénicos macho de 10 semanas de edad (12 animales) y ratones de tipo silvestre (15 animales). Se llenó una piscina circular de 10 cm de diámetro con agua que se había enturbiado usando pinturas y se colocó una plataforma circular de 10 cm de diámetro a 5 mm por debajo del agua. La temperatura ambiente y la temperatura del agua en el momento del ensayo eran de 23 °C. Se registró el patrón de nado de cada ratón introducido en la piscina y se analizó mediante un analizador de imágenes para laberinto de agua (NIH image, mfd. de O'Hara & CO.) y se midió la latencia de escape de la plataforma y el tiempo de estancia en cada cuadrante de la piscina. La duración máxima del experimento fue de 70 segundos, y el aprendizaje se realizó en 3 experimentos al día durante 5 días. La latencia de escape de la plataforma el primer día del aprendizaje fue casi el mismo valor en ambos grupos, pero la latencia de escape se prolongó en los ratones transgénicos en comparación con la de los ratones de tipo silvestre y después del 3^{er} día del inicio del aprendizaje. El último día del aprendizaje, la latencia de escape de la plataforma (valor promedio \pm desviación típica) fue $6,9 \pm 1,0$ segundos en el tipo silvestre y $18,1 \pm 6,4$ segundos en los ratones transgénicos, mostrando de esta manera una diferencia estadísticamente significativa ($p < 0,05$: análisis de varianza de distribución de dos vías).

Después de completar el aprendizaje, cada ratón se sometió a un solo ensayo de 40 segundos sin la plataforma, que se había retirado, y se midió el tiempo de estancia del ratón en el cuadrante con plataforma. Como resultado, el tiempo de estancia en el cuadrante con plataforma de los ratones transgénicos era significativamente menor que el de los ratones de tipo silvestre ($p < 0,01$: ensayo de t de Student).

Los resultados anteriores muestran que en los ratones transgénicos el aprendizaje y la memoria se reducen en la posición de la plataforma.

Ejemplo 826 de la Invención

<Análisis de aprendizaje y memoria de ratones transgénicos que sobreexpresan BEC 1 en un ensayo de evitación pasiva>

5 Se usaron ratones transgénicos hembra de la línea nº 9-5 (6 animales) y ratones de tipo silvestre (8 animales), de 8 semanas de edad. Cada ratón se colocó en el compartimento con luz de un aparato de ensayo luz y oscuridad para ratones (mfd. de O'Hara & CO.) y cuando el ratón entraba en el compartimento oscuro se le aplicaba un choque de 60 V durante 2 segundos. El ratón se colocó de nuevo en el , con luz 24 horas después de esto y se midió la latencia de entrada en el , oscuro en este momento.

15 Como resultado, la latencia de entrada de los ratones transgénicos fue de 167 segundos (valor medio) que fue significativamente menor en comparación con los 600 segundos (valor medio) de los ratones de tipo silvestre ($p < 0,05$: ensayo de suma de rangos de Wilcoxon).

Se demostró que la capacidad para aprender que el choque eléctrico estaba relacionado con el , oscuro se redujo en los ratones transgénicos.

Ejemplo 827 de la Invención

20 <Trastorno de aprendizaje inducido por choque electroconvulsivo (ECS) (ensayo de reacción de evitación pasiva en ratón)

25 La evaluación se realizó de la siguiente manera en relación con un documento (Eur. J. Pharmacology, 321; 273 - 278, 1997).

Animales; se usaron ratones macho ddy (SLC, de cinco semanas de edad en el momento del aprendizaje). Dispuestos en 31 ó 32 animales por grupo.

30 <Procedimiento del ensayo>

Preparación del fármaco

35 En una solución preparada disolviendo metil celulosa en solución salina fisiológica a una concentración de 0,5% (en lo sucesivo en el presente documento, solución de metil celulosa al 0,5%) se suspendió un compuesto a evaluar. El volumen de administración se ajustó a 10 ml por 1 kg de peso corporal. Como un placebo del compuesto a evaluar, se administraron 10 ml de la solución de metil celulosa al 0,5% por 1 kg de peso corporal (en lo sucesivo en el presente documento, vehículo). Aprendizaje

40 (1) El primer día del ensayo se dejó que los ratones permaneciesen en el laboratorio durante 1 hora o más.
 (2) Cada ratón se colocó en el , con luz de un aparato de tarea de evitación pasiva y se dejó que permaneciesen durante 30 segundos. Después de esto, se abrió la puerta de tipo guillotina. Cuando el ratón recibió un choque eléctrico (intensidad de 60 V, retraso 1 segundo, duración 3 segundos) al entrar en el , oscuro y después regresó al , con luz, la puerta de tipo guillotina se cerró dejando que el ratón permaneciese durante 30 segundos en el , con luz.
 45 (3) El ratón se retiró y se acopló con un electrodo de córnea rápidamente (en 1 minuto) y después se aplicó un choque electroconvulsivo (ECS, 50 Hz, intervalo 20 ms, duración 10 ms, amplitud 20 mA, entrada 1 segundo).
 (4) El compuesto se administró por vía intraperitoneal.
 (5) Se introdujo de nuevo a la jaula vivienda.
 50 (6) Después de completar el aprendizaje, se les permitió permanecer en laboratorio durante 60 minutos o más y después regresaron a la sala de aprendizaje.

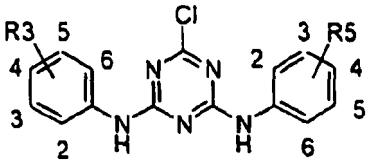
Ensayo (24 horas después del aprendizaje)

55 (1) Se dejó que los animales permaneciesen en el laboratorio durante 1 hora o más
 (2) Cada ratón se colocó en el , con luz y se dejó que permaneciesen durante 30 segundos y después se abrió la puerta de tipo guillotina.
 (3) Se registró un periodo de tiempo hasta que el ratón atravesó un detector en el , oscuro después de abrir la puerta de tipo guillotina (latencia a través de etapas). El tiempo máximo de medición se estableció a 600 segundos.
 60 (4) La latencia por etapas se empleó como el índice de la formación del aprendizaje. El efecto del compuesto sobre la amnesia inducida por ECS se evaluó por comparación entre una latencia por etapas de grupo (ECS + administración de vehículo) y una de este grupo (ECS + administración del compuesto de evaluación). Los datos se analizaron usando un ensayo de acero de doble cola. Una $P < 0,05$ se consideró significativa. Cuando el compuesto descrito en el Ejemplo 744 de la invención se administró por vía intraperitoneal, su dosis mínima eficaz era de 3 mg/kg.

Como resultado de lo anterior, se confirmó que el compuesto descrito en el Ejemplo 744 de la invención, como un compuesto típico, posee la actividad inhibitora del canal de potasio BEC 1 y muestra el efecto mejorado sobre amnesia inducida por choque electroconvulsivo (ECS) en la tarea de evitación pasiva de ratón.

5

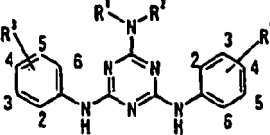
Tabla 4

			
(Los números 2 a 6 en la fórmula anterior representan las posiciones de enlace reactivas de R ³ y R ⁵)			
Ref	R ³	R ⁵	DATOS:(MS)
1	H	4-F	316(M ⁺ +1)
2	H	4-CF ₃	366(M ⁺⁺ +1)
3	H	3-F	316(M ⁺⁺ +1)
4	H	3,4-diF	334(M ⁺⁺ +1)
5	H	4-F, 3-Me	330(M ⁺⁺ +1)
6	4-Me	4-F	330(M ⁺⁺ +1)
7	4-MeO	4-F	346(M ⁺ +1)
8	4-Cl	4-F	350(M ⁺⁺ +1)
9	4-CF ₃	4-F	384(M ⁺⁺ +1)
10	3-F	4-F	334(M ⁺⁺ +1)
11	3-Me	4-F	330(M ⁺⁺ +1)
12	3-MeO	4-F	346(M ⁺⁺ +1)

En las siguientes Tablas 5 a 38, se reivindican los compuestos marcados con un asterisco (*). Todos los otros compuestos se mantienen en la descripción únicamente para propósitos de referencia.

10

Tabla 5

					
(Los números 2 a 6 en la fórmula anterior representan las posiciones de enlace respectivas de R ³ y R ⁵)					
Ej	R ¹ -N-R ²	R ³	R ⁵	Sal/Solvato	DATOS
1*	Py-4-ilCH ₂ NH-		H	libre	p.f.: 159-160 ¹ H RMN: 4,64(2H, d, J = 6,4 Hz), 5,50-5,60 (1H m), 6,93 (2H s), 7,02-7,10 (2H, m), 7,24-7,35 (6H, m), 7,40-7,61 (4H, m), 8,55-8,58 (2H, m) / CDCh
2*	Py-3-ilCH ₂ NH-	H	H	1,9 HCl 0,7 H ₂ O	p.f.: 180-182 ¹ H RMN: 4,75 (2H, d, J = 4,4 Hz), 7,04-7,20 (2H, m), 7,23-7,42 (4H, m), 7,43-7,80 (4H, m), 8,05 (1H, dd, J = 5,9 Hz, 7,8 Hz), 8,33-8,67 (1H, m), 8,85 (1H, d, J = 5,4 Hz), 8,90-9,20 (2H, m) / DMSO-d ₆
3*	Py-2-ilCH ₂ NH-		H	libre	p.f.: 125-127 ¹ H RMN: 4,75 (2H, d, J = 5,9 Hz) 7,04 (2H, t, J = 7,5 Hz), 7,14-7,16 (2H, m), 7,25-7,31 (4H, m), 7,36 (1H, d, J = 7,5 Hz), 7,50-7,58 (4H, m), 7,60-7,64 (1H, m), 8,02(1H, s a), 8,51(1H, d, J=4,8 Hz)/CDCl ₃
4*	2-FPy-4-ilCH ₂ NH-	H	H	HCl	p.f.: 202-203 ¹ H RMN: 4,63 (2H, s), 6,98-7,40 (8H m), 7,45-7,60 (2H, m), 7,61-7,78 (2H, m), 8,21 (1H, d, J = 5,4 Hz), 8,75 (1H, s a), 10,02 (1H, s a), 10,20 (1H, s a)/DMSO-d ₅

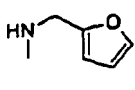
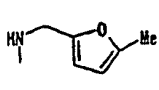
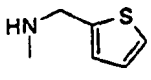
Ej	R^1-N-R^2	R^3	R^5	Sal/Solvato	DATOS
5*	2-CIPy-4-ilCH ₂ NH-	H	H	HCl 0,1 H ₂ O	p.f.: 201-204 ¹ H RMN: 4,61 (2H, s), 7,02-7,19 (2H, m), 7,26 (2H, t, J = 7,4 Hz), 7,26-9,80 (8H, m), 8,38 (1H, d, J = 5,4 Hz), 8,96 (1H, s a), 10,21 (1H, s a), 10,46 (1H, s a) / DMSO-d ₆
6*	2-iPrPy-4-ilCH ₂ NH-	H	H	2HCl	p.f.: 185-187 1,34 (6H, d, J = 6,8 Hz), 3,32-3,50 (1H, m), 4,73-7,87 (2H, m), 6,80-7,15 (2H, m), 7,16-7,28 (2H, m), 7,30-7,40 (4H, m), 7,41-7,57 (2H, m), 7,61-7,78 (2H, m), 7,85 (1H, d, J = 5,9 Hz), 8,93 (1H, s a), 10,09 (1H, s a), 10,34 (1H, s a) / DMSO-d ₆
7	BzINH-	H	H	HCl 0,2H ₂ O	p.f.: 178-180 ¹ H RMN: 4,60 (2H, s a), 7,05-7,10 (2H, m), 7,25-7,43 (8H, m), 7,53-7,75 (4H, m), 9,15 (1H, s a), 10,39 (1H, s a), 10,64 (1H, s a)/DMSO-d ₅
8	4-FPhCH ₂ NH-	H	H	HCl	p.f.: 188-190 ¹ H RMN: 4,57 (2H, s a), 7,09-7,22 (4H, m), 7,25-7,50 (6H, m), 7,52-7,75 (4H, m), 9,14 (1H, s a), 10,40 (1H, s a), 10,64 (1H, s a)/DMSO-d ₆
9		H	H	0,4 AcOEt	p.f.: 81-83 ¹ H-RMN:4,63(2H, d, J = 5,9 Hz), 5,47-5,55 (1H, m), 6,25 (1H, dd, J = 1,1 Hz, 3,2 Hz), 6,32 (1H, dd, J = 1,6 Hz, 3,2 Hz), 6,97 (2H, s a), 7,05 (2H, t, J = 7,5 Hz), 7,27-7,34 (4H, m), 7,36-7,37 (1H, m), 7,50-7,62 (4H, m)/CDCl ₃
10		H	H	HCl	p.f.: 165-167 ¹ H RMN: 2,25 (3H, s), 4,51 (2H, s), 6,02 (1H, d, J = 2,0 Hz), 6,15-6,35 (1H, m), 7,05-7,20 (2H, m), 7,25-7,45 (4H, m), 7,55-7,80 (4H, m), 8,87 (1H, s a), 10,10-10,70 (2H, m)/DMSO-d ₆
11		H	H	HCl	p.f.: 188-190 ¹ H RMN:4,75 (2H, s a), 6,97-7,02 (1H, m) 7,05-7,40 (3H, m), 7,44 (1H, d, J=4,9 Hz), 7,58-7,78 (4H, m), 9,12 (1H, s a), 10,40 (1H, s a), 10,58 (1H, s a)/DMSO-d ₆

Tabla 6 (continúa de la Tabla 5)

12	Py-4-il(CH ₂) ₂ NH-	H	H	libre	p.f.: 228-229 ¹ H RMN: 2,93 (2H, t, J = 7 Hz), 3,69-3,74 (2H, m), 5,10 (1H, s a), 6,79 (1H, s a), 6,88 (1H, s a), 7,07 (2H, t, J = 7,5 Hz), 7,16 (2H, d, J = 5,9 Hz), 7,30-7,34 (4H, m). 7,50-7,65 (4H, m), 8,53,8,54 (2H, m)/CDCl ₃
13	iPrNH-	H	H		compuesto conocido
14	PenNH-	H	H	libre	p.f.: 78-81 ¹ H RMN: 0,91 (3H, t, J = 7 Hz), 1,31 -1,40 (4H, m), 1,56-1,63 (2H, m), 3,41 (2H, c, J = 7 Hz), 5,10-5,18 (1H, m), 7,02-7,07 (4H, m), 7,28-7,32 (4H, m), 7,53-7,65 (4H,m)/CDCl ₃
15	cPrCH ₂ NH-	H	H	HCl	p.f.: 197-199 ¹ H RMN: 0,26-0,32 (2H, m), 0,44-0,54 (2H, m), 1,04-1,16 (1H, m), 3,22-3,32 (2H, m), 7,07-7,21 (2H, m), 7,28-7,43 (4H, m), 7,50-7,80 (4H, m), 8,73 (1H, s a), 10,10-10,90 (2H, m) / DMSO-d ₆
16	HCCCH ₂ NH-	H	H	HCl	p.f.: 195-197 ¹ H RMN: 3,25 (1H, s), 4,16 (2H, s), 7,05-7,17 (2H, m), 7,28-7,40 (4H, m), 7,60-7,80 (4H, m), 8,65 (1H, s a), 10,10-10,45 (2H, m) / DMSO-d ₆

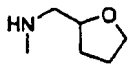
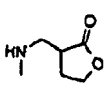
17	MeO(CH ₂) ₂ NH-	H	H	libre	p.f.: 128-129 ¹ H RMN: 3,39 (3H, s), 3,59 (2H, t, J = 4,3), 3,63-3,67 (2H, m), 6,18 (1H, s a), 7,01 -7,07 (3H, m), 7,19 (1H, s a), 7,29-7,33 (4H, m), 7,51-7,64 (4H, m) /CDCl ₃
18	MeO(CH ₂) ₃ NH-	H	H	HCl	p.f.: 154-155 ¹ H RMN: 1,76-1,87 (2H, m), 3,25 (3H, s), 3,37-3,45 (4H, m), 7,05-7,20 (2H, m), 7,27-7,42 (4H, m), 7,50-7,80 (4H, m), 8,50 (1H, s), 10,10-10,64 (2H, m)/DMSO-d ₆
19	MeS(CH ₂) ₃ NH-	H	H	HCl	p.f.: 162-163 1 -79-1,90 (2H, m), 2,06 (3H, s), 2,55 (2H, t, J = 7,3 Hz), 3,38-3,52 (2H, m), 7,06-7,20 (2H, m), 7,26-7,44 (4H, m), 7,53-7,82(4H, m),8,66(1 H, s a), 10,10-10,80(2H,m)/DMSO-d ₆
20		H	H	libre	p.f.: 149-150 ¹ H RMN: 1,62-1,71 (1H, m), 1,86-2,04 (3H, m), 3,47-3,54 (1H, m), 3,66-3,72 (1H, m), 3,74-3,80 (1H, m), 3,88-3,94 (1H, m), 4,08-4,14 (1H, m), 6,28 (1H, s a), 7,03-7,08 (3H, m), 7,28-7,37 (5H, m), 7,50-7,63 (4H,m)/CDCl ₃
21	HO(CH ₂) ₃ NH-	H	H	HCl	p.f.: 191-192 ¹ H RMN: 1,69-1,79 (2H, m), 3,38-3,55 (4H, m), 7,07-7,20 (2H, m), 7,26-7,43 (4H, m), 7,50-7,85 (4H, m),8,60(1H, s a), 10, 10-10,75 (2H, m) / DMSO-d ₆
22	HO(CH ₂) ₅ NH-	H	H	libre	p.f.: 118-119 ¹ H RMN: 1,42,1,49 (2H, m), 1,58-1,67 (6H, m), 3,40-3,46 (2H, m), 3,65 (2H, t, J = 6,4), 5,16 (1H, s), 6,98-7,07 (4H, m), 7,29-7,33 (4H, m), 7,50-7,64 (4H, m)/CDCl ₃
23	HO(CH ₂) ₂ O(CH ₂) ₂ NH-	H	H	HCl	p.f.: 167-169 ¹ H RMN: 3,46-3,62 (8H, m), 7,09-7,17 (2H, m), 7,30-7,40 (4H, m), 7,60-7,75 (4H, m), 8,47 (1H, s a), 10,15-10,70 (2H, m) / DMSO-d ₆
24		H	H	HCl H ₂ O	p.f.: 138-140 ¹ H RMN: 4,24-4,30 (1H, m), 4,33-4,45 (1H, m), 4,50-5,00 (4H, m), 7,03-7,10 (2H, m), 7,25-7,35 (4H, m), 7,60-7,75 (4H, m), 8,17 (1H, s a), 9,70-9,95 (2H,m)/DMSO-d ₆
25*	Py-4-ilCH ₂ NH-	4-F	4-F	1,8HCl H ₂ O	p.f.: 191-193 ¹ H-NM R: 4,80 (2H, s), 6,98-7,30 (6H, m), 7,31 -7,95 (6H, m), 8,03 (2H, d, J = 5,9 Hz), 8,70-9,00 (3H, m), 9,75-10,95 (2H, m) / DMSO-d ₆
26*	Py-3-ilCH ₂ NH-	4-F	4-F	1,8 HCl 0,8 H ₂ O	p.f.: 208-210 ¹ H RMN: 4,624,84 (2H, m), 4,05-7,28 (4H, m), 7,33-7,83 (4H, m), 8,06 (1H, dd, J = 5,8 Hz, 7,9 Hz), 8,57 (1H, s a), 8,85(1H, d, J = 5,9 Hz),8,96(1 H, s a),9,77-10,85(2H, m)/DMSO-d ₆

Tabla 7 (continúa de la Tabla 6)

27*	Py-2-ilCH ₂ NH-	4-F	4-F	2 HCl	p.f.: 175-176 ¹ H RMN: 4,88 (2H, d, J = 4,9 Hz), 7,00-7,29 (4H, m), 7,30-7,98 (6H, m), 8,43 (1H, t, J = 7,8 Hz), 8,62 (1H, s a), 8,82 (1H, d, J = 5,4 Hz), 9,70-10,40 (2H, m) / DMSO-d ₆
28	BzINH-	4-F	4-F	HCl 0,7 H ₂ O	p.f.: 176-178 ¹ H RMN: 4,57 (2H, s a), 7,08-7,31 (5H, m), 7,32-7,42 (4H, m), 7,46-7,77 (4H, m), 9,06 (1H, s a), 10,33 (1H, s a), 10,59 (1H, s a) /DMSO-d ₆
29	4-FPhCH ₂ NH-	4-F	4-F	HCl	p.f.: 166-167 ¹ H RMN: 4,54 (2H, s a), 7,08-7,26 (6H, m), 7,32-7,48 (2H, m),7,50-7,80(4H, m),8,92(1 H, s a),9,85-10,75(2H,m)/DMSO-d ₆

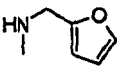
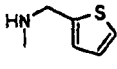
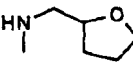
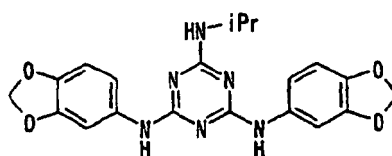
30		4-F	4-F	HCl	p.f.: 179-180 ¹ H RMN: 4,55 (2H, s), 6,26-6,47 (2H, m), 7,10-7,24 (4H, m), 7,51-7,79(5H, m),8,65(1H, s a), 9,80,10,55 (2H, m)/DMSO-d ₆
31		4-F	4-F	HCl	p.f.: 180-182 ¹ H RMN: 4,73 (2H, s a), 6,94-7,02 (1H, m), 7,05-7,26 (5H, m), 7,43 (1H, d, J = 4,9 Hz), 7,52-7,78 (4H, m), 8,97 (1H, s a), 10,10-10,72 (2H, m)/DMSO-d ₆
32	iPrNH-	4-F	4-F	HCl	p.f.: 186-188 ¹ H RMN: 1,21 (6H, d, J = 6,4 Hz), 3,97-4,33 (1H, m), 7,10-7,30 (4H, m), 7,43-7,87 (4H, m), 8,58 (1H, s a), 9,98-11,03 (2H, m) / DMSO-d ₆
33	PenNH-	4-F	4-F	HCl H ₂ O	p.f.: 170-171 ¹ H RMN:0,88(3H, t, J = 6,9 Hz),1,20-1,40(4H, m),1,45-1,65(2H, m),3,34(2H, s),7,08-7,30 (4H, m),7,45-7,85(4H, m),8,61 (1 H, s a), 9,90-11,00(2H,m)/DMSO-d ₆
34	cPrCH ₂ NH-	4-F	4-F	HCl 0,7 H ₂ O	p.f.: 184-186 ¹ H RMN: 0,20-0,36 (2H, m), 0,40-0,57 (2H, m), 0,98-1,21 (1H, m), 3,36 (2H, s), 7,07-7,30 (4H, m), 7,35-7,85 (4H, m),8,79(1 H, s a),10,45 (1H, s a), 10,71 (1H, s a)/DMSO-d ₆
35	MeO(CH ₂) ₂ NH-	4-F	4-F	HCl	p.f.: 175-176 ¹ H RMN:3,29(3H, s), 3,48-3,56 (4H, m), 7,11-7,26 (4H, m),7,46-7,78(4H, m),8,54(1H, s a),10,20-10,80(2H,m)/ DMSO-d ₆
36		4-F	4-F	HCl 1,4 H ₂ O	p.f.: 171-174 ¹ H RMN -1,51-1,65 (1H, m), 1,73-2,04 (3H, m), 3,30-3,52 (2H, m), 3,58-3,80 (1H, m), 3,82-3,87 (1H, m), 3,95-4,07 (1H, m), 7,09-7,28 (4H, m), 7,46-7,81 (4H, m), 8,60 (1H, s a), 9,95-11,00 (2H, m) / DMSO-d ₆
37	HO(CH ₂) ₅ NH-	4-F	4-F	HCl	p.f.: 162-163 ¹ H RMN: 1,29-1,40 (2H, m), 1,40-1,50 (2H, m), 1,51-1,63 (2H, m), 3,29-3,44 (4H, m), 7,03-7,27 (4H, m), 7,52-7,79 (4H, m), 8,62 (1H, s a), 10,20,10,76 (2H, m) / DMSO-d ₆
38	HO(CH ₂) ₂ O(CH ₂) ₂ NH	4-F	4-F	HCl	p.f.: 151-152 ¹ H RMN: 3,40-3,67 (8H, m), 7,10-7,28 (4H, m), 7,36-7,90 (4H, m), 8,65 (1H, s a), 9,95-11,05 (2H,m)/DMSO-d ₆
39	iPrNH-	4-MeO	4-MeO	HCl	p.f.: 188-190 ¹ H RMN: 1,21 (6H, d, J = 5,8 Hz), 3,75 (6H, s), 6,77-7,05 (4H, m), 7,30-7,67 (4H, m), 8,70 (1H, s a), 9,75-11,15 (2H, m) / DMSO-d ₆
40	iPrNH-	3-MeO	3-MeO	HCl	p.f.: 180-182 ¹ H RMN, 1,23 (6H, d, J = 6,8 Hz), 3,74 (6H, s),4,10-4,23 (1H, m), 6,64-6,81 (2H, m), 7,10-7,52 (6H, m), 8,65 (1H, s a), 10,00-11,05 (2H, m)/DMSO-d ₆

Tabla 8 (continúa de la Tabla 7)

42	iPrNH-	4-NO ₂	4-NO ₂	01 AcOEt	p.f.: 287-288 ¹ H RMN: 1,22 (6H, d, J = 6,9 Hz), 4,144,26 (1H, m), 7,48 (1H, d, J = 7,8 Hz),8,06-8,23(8H, m),9,88(1 H, s),10,00(1 H, s)/ DMSO-d ₆
43	iPrNH-	4-CF ₃	4-CF ₃	ACOEt	p.f.: 176-177 ¹ H RMN: 1,20 (6H, d, J = 6,9 Hz), 4,12-4,23 (1H, m), 7,23 (1H, d, J = 7,9 Hz), 7,55-7,65 (4H, m), 8,05 (4H, d, J-7,8 Hz), 9,45 (1H, s), 9,59 (1H, s) I DMSO-d ₆

44	iPrNH-	4-CN	4-CN	0,4 AcOEt	p.f.: 241-242 ¹ H RMN: 1,20 (6H, d, J = 6,8 Hz), 4,11-4,24 (1H, m), 7,36 (1H, d, J = 8,3 Hz), 7,66-7,76 (4H, m), 7,98-8,10 (4H, m), 9,62 (1H, s), 9,73(1H, s)/DMSO-d ₆
45	iPrNH-	H	4-F	HCl	p.f.: 205-206 ¹ H RMN: 1,22 (6H, d, J = 6,4 Hz), 4,02-4,28 (1H, m), 7,07-7,27 (3H, m), 7,29-7,45 (2H, m), 7,46-7,85 (4H, m), 8,75 (1H, s a), 10,10-11,25 (2H, m) / DMSO-d ₆
46	iPrNH-	H	4-Cl	HCl	p.f.: 201-203 ¹ H RMN: 1,22 (6H, d, J = 6,4 Hz), 4,00-4,30 (1H, m), 7,08-7,23 (1H, m), 7,32-7,47 (4H, m), 7,52-7,85 (4H, m), 8,69 (1H, s a), 10,15-11,15 (2H, m)/DMSO-d ₆
47	iPrNH-	H	4-Me	1,5HCl	p.f.: 194-195 ¹ H RMN: 1,22 (6H, d, J = 6,4 Hz), 2,30 (3H, s), 4,00-4,32 (1H, m), 7,05-7,26 (3H, m), 7,27-7,84 (6H, m), 8,82 (1H, s a), 10,55 (1H, s a), 10,94 (1H, s a) / DMSO-d ₆
48	iPrNH-	H	4-MeO	1,2 HCl 0,2 H ₂ O	p.f.: 174-177 ¹ H RMN: 1,22 (6H, d, J = 6,3 Hz), 3,76 (3H, s), 4,00-4,25 (1H, m), 6,85-7,05 (2H, m), 7,06-7,22 (1H, m), 7,25-7,80 (6H, m), 8,77 (1H, s a), 9,90-11,20 (2H, m) / DMSO-d ₆
49	iPrNH-	H	4-CF ₃	HCl	p.f.: 198-200 ¹ H RMN: 1,24 (6H, d, J = 6,3 Hz), 4,05-4,25 (1H, m), 7,07-7,22 (1H, m), 7,32-7,45 (2H, m), 7,69 (4H, d, J = 8,3 Hz), 7,85-8,04 (2H, m), 8,63 (1H, s a), 10,17-11,15 (2H, m) /DMSO-d ₆
50	iPrNH-	H	3-Me	HCl 0,1 H ₂ O	p.f.: 182-184 MS:335(M ⁺ +1) ¹ H RMN: 1,23 (6H, d, J = 6,3 Hz), 2,31 (3H, s), 4,00-4,30 (1H, m), 6,88-7,05 (1H, m), 7,05-7,80 (8H, m), 8,61 (1H, s a), 9,90-11,05 (2H, m) / DMSO-d ₆

Compuesto del Ejemplo de Referencia 41



5 DATOS

1 HCl

p.f.: 184-186

¹H RMN: 1,20 (6H, d, J = 6,8 Hz), 3,85-4,40 (1H, m), 6,02 (4H, s), 6,77-7,07 (4H, m), 7,10-7,55 (2H, m), 8,55 (1H, s a), 9,85-10,85 (2H, m) / DMSO-d₆

10

Tabla 9

Ej	R ¹	MASA	tr de HPLC (min)	Ej	R ¹	MASA	tr de HPLC (min)
51	4-FPhCH ₂ -	387	2,77	67		455	3,16
52	Me	293	2,26	68		416	2,16

Ej	R ¹	MASA	tr de HPLC (min)	Ej	R ¹	MASA	tr de HPLC (min)
53	Et	307	2,40	69		430	2,20
54	Pr	321	2,57	70		445	2,15
55	iPr	321	2,56	71		432	2,10
56	Bu	335	2,75	72		363	2,17
57	iBu	349	2,91	73		438	2,38
58	Pen	349	2,93	74		438	2,38
59	1-Me-Hex	377	3,18	75		527	2,93
60	1-Pr-Bu	377	3,12	76		395	2,63
61	Tetradecilo	475	4,02	77		418	1,99
62	cPr	319	2,41	78		432	2,09
63		424	2,13	79		447	1,99
64	cPen	347	2,76	80		434	1,99
65		390	2,12	81	cHex	361	2,91
66		393	2,84	82		404	2,27

Tabla 10 (continúa de la Tabla 9)

Ej	R ¹	MASA	tr de HPLC (min)	Ej	R ¹	MASA	tr de HPLC (min)
83	2-HIOcHex	377	2,55	100		389	3,15
84		430	2,27	101		364	2,01
85		444	2,35	102		390	2,00
86		459	2,30	103		438	2,26
87		446	2,28	104		404	2,08

Ej	R ¹	MASA	tr de HPLC (min)	Ej	R ¹	MASA	tr de HPLC (min)
88		377	2,35	105		452	2,37
89		417	3,42	106		419	1,98
90		403	3,31	107		481	2,48
91		402	2,25	108		499	2,55
92		452	2,25	109		482	2,09
93		434	2,74	110		495	2,34
94	cHep	375	3,03	111		406	2,00
95		390	2,37	112		337	224
96		390	2,36	113		420	2,09
97	cOct	389	3,16	114		421	3,13
98		350	2,09	115		392	2,69
99	EtO-CO(Me)CH-	379	2,66	116	(HOCH ₂) ₂ CH-	353	201

Tabla 11 (continúa de Tabla 10)

Ej	R ¹	MASA	tr de HPLC (min)	Ej	R ¹	MASA	tr de HPLC (min)
117		381	2,27	136		363	2,43
118		456	2,63	137		415	3,34
119		496	2,65	138		486	2,39
120		511	2,54	139	Et ₂ N(CH ₂) ₂ -	378	1,91

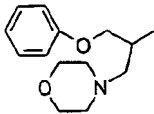
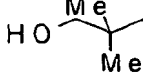
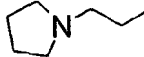
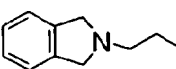
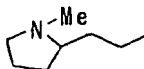
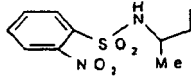
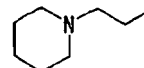
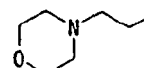
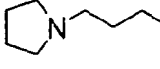
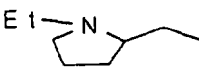
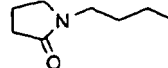
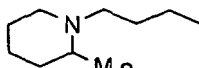
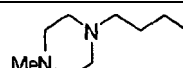
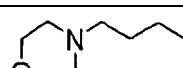
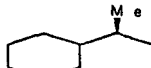
Ej	R ¹	MASA	tr de HPLC (min)	Ej	R ¹	MASA	tr de HPLC (min)
121		498	2,60	140	iPr ₂ N(CH ₂) ₂ -	406	2,06
122		351	2,39	141		376	1,88
123	H ₂ C=CHCH ₂ -	319	2,48	142		424	2,16
124	HC=CCH ₂ -	317	2,39	143		390	1,88
125		521	2,59	144		390	1,97
126	2-HOPr	337	2,22	145		392	1,86
127	HOCH ₂ (HO)CHCH ₂	353	2,06	146	AcNH(CH ₂) ₂ -	364	2,15
128	Me ₂ NCH ₂ (Me) ₂ CCH ₂ -	392	1,97	147	Et(3-MePh)N(CH ₂) ₂ -	440	2,65
129	HOCH ₂ (Me) ₂ CCH ₂ -	365	2,45	148	MeO(CH ₂) ₂ -	337	2,32
130	H ₂ NCOCH ₂ -	336	2,01	149	HO(CH ₂) ₂ O(CH ₂) ₂ -	367	2,18
131	4-NCPH ₂ COCH ₂ -	437	2,50	150	EtO ₂ C(CH ₂) ₃ -	393	2,62
132	EtO ₂ CCH ₂ -	365	2,50	151	Me ₂ N(CH ₂) ₃ -	364	1,84
133	tBuO ₂ CCH ₂ -	393	2,80	152	Et ₂ N(CH ₂) ₃ -	392	1,91
134	cPr-CH ₂ -	333	2,60	153		390	1,93
135		390	1,95	154		404	2,29

Tabla 12 (continúa de la Tabla 11)

Ej	R ¹	MASA	tr de HPLC (min)	Ej	R ¹	MASA	tr de HPLC (min)
155		418	2,02	179	3-O ₂ NPhCH ₂ -	414	2,71
156		419	1,83	180	3-CF ₃ PhCH ₂ -	437	3,03
157		406	1,89	181	3-MeOPhCH ₂ -	399	2,71
158	HO(CH ₂) ₃ -	337	2,18	182	4-ClPhCH ₂ -	403	2,94
159	MeO(CH ₂) ₃ -	351	2,43	183	4-BrPhCH ₂ -	448	2,99
160	MeS(CH ₂) ₃ -	367	2,65	184	4-CF ₃ PhCH ₂ -	437	3,04
161	HO(CH ₂) ₅ -	365	2,36	185	4-MePhCH ₂ -	383	2,86
162	iBu	335	2,73	186	4-tBuPhCH ₂ -	425	3,21
163	2-MecHex	375	3,01	187	4-MeOPhCH ₂ -	399	2,67
164		389	3,15	188	2,3-diMeOPhCH ₂ -	429	2,67
165	Me ₂ N(CH ₂) ₂ -	350	1,85	189	2,4-diMeOPhCH ₂ -	429	2,73
166	PhSO ₂ (CH ₂) ₂ -	447	2,53	190	2,6-diFPhCH ₂ -	405	2,76
167	EtO ₂ C(CH ₂) ₃ -	393	2,65	191	3,4-diClPhCH ₂ -	438	3,14
168	Bzl	369	2,70	192	2,6-diHOPhCH ₂ -	401	2,24

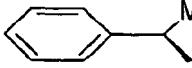
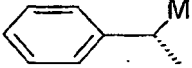
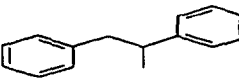
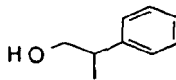
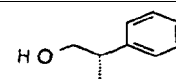
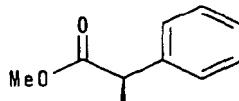
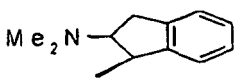
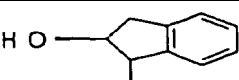
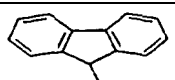
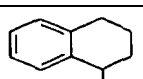
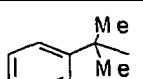
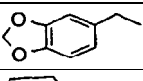
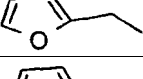
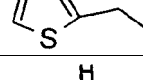
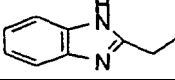
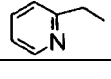
Ej	R ¹	MASA	tr de HPLC (min)	Ej	R ¹	MASA	tr de HPLC (min)
169	2-FPhCH ₂ -	387	2,75	193	3,5-diMeOPhCH ₂ -	429	2,73
170	2-ClPhCH ₂ -	403	2,90	194	2,4,6-triMeOPhCH ₂ -	459	2,83
171	2-BrPhCH ₂ -	448	2,95	195		383	2,81
172	2-CF ₃ PhCH ₂ -	437	3,02	196		383	2,80
173	2-MePhCH ₂ -	383	2,85	197	Ph ₂ CH-	445	3,14
174	2-MeOPhCH ₂ -	399	2,74	198		459	3,15
175	2-(2-HOCH ₂ PhS) PhCH ₂ -	507	2,92	199		399	2,54
176	3-FPhCH ₂ -	387	2,78	200		399	2,54
177	3-ClPhCH ₂ -	403	2,94	201		427	2,85
178	3-IPhCH ₂ -	495	3,03	202	4-MeOPh(cPr)CH-	439	2,89

Tabla 13 (continúa de la Tabla 12)

Ej	R ¹	MASA	tr de HPLC (min)	Ej	R ¹	MASA	tr de HPLC (min)
203		438	2,46	221	3-ClPh(CH ₂) ₂	417	3,00
204		411	2,66	222	3-MePh(CH ₂) ₂ -	397	2,95
205		443	3,23	223	3-HOPh(CH ₂) ₂ -	399	2,48
206		409	3,02	224	3-MeOPh(CH ₂) ₂ -	413	2,77
207		397	2,86	225	4-FPh(CH ₂) ₂ -	401	2,85
208		413	2,66	226	4-ClPh(CH ₂) ₂ -	417	3,01
209		359	2,54	227	4-O ₂ NPh(CH ₂) ₂ -	428	2,76
210		375	2,66	228	4-MePh(CH ₂) ₂ -	397	2,97
211		409	2,19	229	4-HOPh(CH ₂) ₂ -	399	2,41
212		370	2,00	230	4-MeOPh(CH ₂) ₂ -	413	2,76

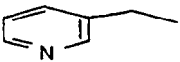
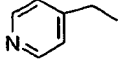
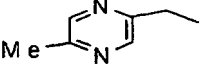

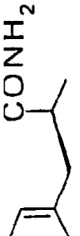

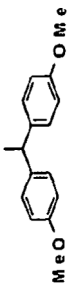

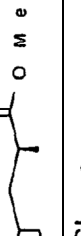

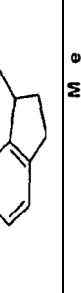

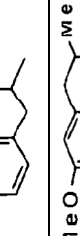

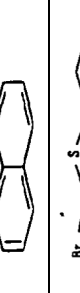

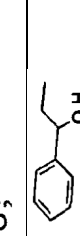

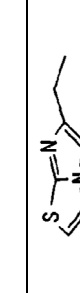

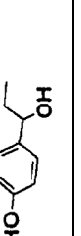

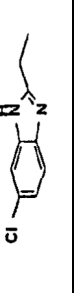



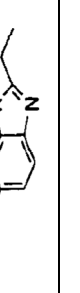



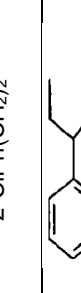



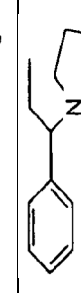








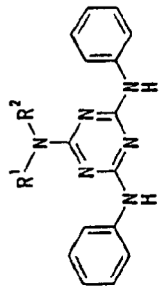
Ej	R ¹	MASA	tr de HPLC (min)	Ej	R ¹	MASA	tr de HPLC (min)
213		370	1,89	231	4-PhOPh(CH ₂) ₂ -	475	3,18
214		370	1,82	232	4-H ₂ NSO ₂ Ph(CH ₂) ₂ -	462	2,25
215		385	2,28	233	2,4-di-ClPh(CH ₂) ₂ -	452	3,19
216	Ph(CH ₂) ₂ -	383	2,81	234	2,5-di-MeOPh(CH ₂) ₂ -	443	2,79
217	2-FPh(CH ₂) ₂ -	401	2,82	235	3,4-di-ClPh(CH ₂) ₂ -	452	3,17
218	2-MePh(CH ₂) ₂ -	397	2,93	236	3-Br-4-MeOPh	492	2,90
219	2-MeOPh(CH ₂) ₂	413	2,84	237	4-HO-3-MeOPh	429	2,43
220	3-FPh(CH ₂) ₂	401	2,85	238	3,4-di-MeOPh	443	2,59

Tabla 14

Ej	R	R ¹	²	MASA	tr de HPLC (min)	Ej	R	R ¹	²	MASA	tr de HPLC (min)
239			H	426	2,60	257			H	505	3,08
240			H	441	2,86	258			H	395	2,92
241			H	431	3,07	259			H	433	3,05
242			H	506	2,34	260			H	454	3,00
243			H	399	2,57	261			H	415	2,08
244			H	415	2,18	262			H	443	2,57
245			H	395	2,94	263			H	439	2,36
246			H	386	2,58	264			H	417	2,95
247			H	389	2,74	265			H	426	2,18
248			H	422	2,68	266			H	452	2,16








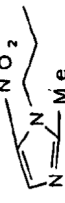


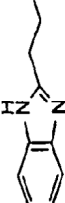
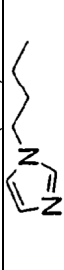
Ej	R	R ¹	²	MASA	tr de HPLC (min)	Ej	R	R ¹	²	MASA	tr de HPLC (min)
249			H	384	1,81	267			H	468	2,15
250			H	384	1,85	268			H	432	2,33
251			H	494	2,95	269			H	423	2,20
252		Ph(CH ₂) ₃ -	H	397	2,92	270		Me	Me	307	2,41
253		Ph ₂ CH(CH ₂) ₂ -	H	473	3,16	271		Bzl	Me	383	3,08
254			H	387	1,78	272		NCCH ₂ -	Me	332	2,59
255		Ph(CH ₂) ₄ -	H	411	3,05	273		EtO ₂ CCH ₂ -	Me	379	2,72
256		3-PhOPhCH ₂ -	H	461	3,13	274		Ph(CH ₂) ₂ -	Me	397	3,14

Tabla 15 (continuación de la Tabla 14)

REj	R ¹	Z	MASA	tr de HPLC (min)	REj	R ¹	Z	MASA	tr de HPLC (min)
275		Me	457	2,84	295	MeO(CH ₂) ₂ -		451	3,13
276	Me	Et ₂ N(CH ₂) ₂ -	392	1,87	296	MeO(CH ₂) ₂ -		462	2,48
277	Me		464	2,28	297	Bu	Bu	391	3,45
278	Me		409	2,81	298	cHex	cHex	443	3,71
279	cHex	Me	375	3,19	299	EtO ₂ CCH ₂ -	EtO ₂ CCH ₂ -	451	2,92
280	Me		444	2,38	300	Bzl	NC(CH ₂) ₃ -	422	3,06
281	Me		460	2,35	301	Bzl	HO(CH ₂) ₂ -	413	2,80
282	Me		416	2,33	302	Bzl	EtO ₂ CCH ₂ -	455	3,28
283		Me	390	1,84	303	Bzl	EtO ₂ C(CH ₂) ₂ -	469	3,28
284	Et	Et	335	2,87	304	Bzl	Bzl	459	3,55
285	iPr	Et	349	2,92	305		cHep	523	3,55
286	Bzl	Et	397	3,21	306	Me	Pr	335	2,84
287	Et ₂ N(CH ₂) ₂ -	Et	406	2,06	307		Me	403	3,17
288	HO(CH ₂) ₂ -	Et	351	2,31	308			492	2,59
289	cHex	Et	389	3,34	309	secBu	secBu	391	3,43

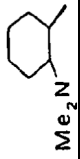
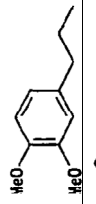
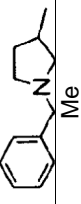


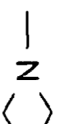

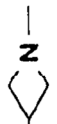
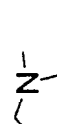

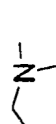

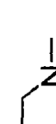


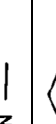
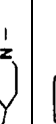
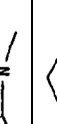
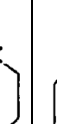
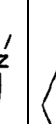
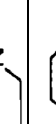
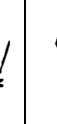

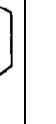

REj	R ¹	Z	MASA	tr de HPLC (min)	REj	R ¹	Z	MASA	tr de HPLC (min)
290	H ₂ G=GHGH ₂ -		444	2,60	310	Pr	Pr	363	3,17
291	Bzl	iPr	411	3,28	311	Pr	Et	349	2,98
292	MeO(CH ₂)-	iPr	379	2,84	312		Me	457	2,84
293	HO(CH ₂) ₂ -	HO(CH ₂) ₂ -	367	1,98	313		Me	452	0,80
294	Meo(CH ₂) ₂ -	MeO(CH ₂) ₂ -	395	2,61	314	Me	Me ₂ N(CH ₂) ₂ -	364	1,40

Tabla 16

Ej		MASA	tr de HPLC (min)	Ej		MASA	tr de HPLC (min)
315		335	2,22	333		419	2,99
316		402	2,11	334		363	2,38
317		417	2,08	335		377	2,46
318		447	2,04	336		361	3,12
319		404	2,12	337		390	2,18
320		333	2,63	338		419	2,95
321		377	2,71	339		390	1,98
322		391	2,71	340		363	2,32
323		390	2,23	341		437	3,50
324		448	2,88	342		538	2,21

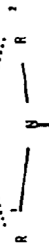
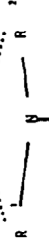




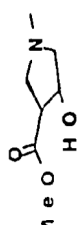


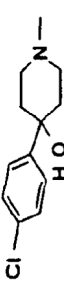

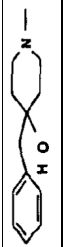
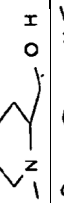
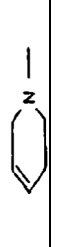
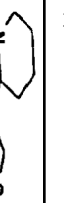

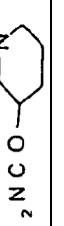
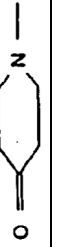
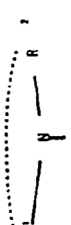
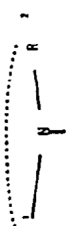
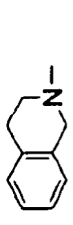

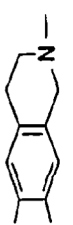
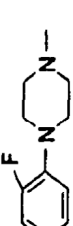

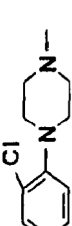
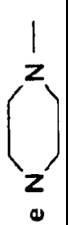


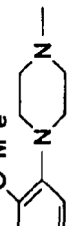

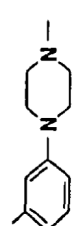

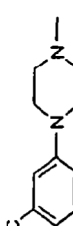
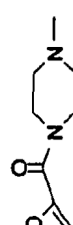
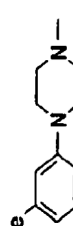
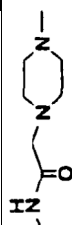
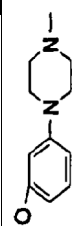



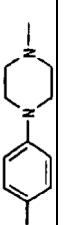
Ej		MASA	tr de HPLC (min)	Ej		MASA	tr de HPLC (min)
325		349	2,22	343		379	2,47
326		349	2,23	344		448	3,28
327		407	2,27	345		439	2,93
328		381	3,35	346		473	3,16
329		347	2,90	347		453	3,01
330		377	2,57	348		345	2,93
331		391	2,68	349		421	3,50
332		390	2,29	350		361	2,46

Tabla 17 (continúa de la Tabla 15)

Ej		MASA	tr de HPLC (min)	Ej		MASA	tr de HPLC (min)
351		395	3,35	368		424	3,27
352		439	3,31	369		439	3,39
353		455	3,02	370		458	3,57
354		362	2,00	371		438	3,58
355		390	2,08	372		454	3,09
356		376	2,36	373		458	3,57
357		420	2,95	374		492	3,57
358		442	2,76	375		438	3,37
359		447	2,25	376		454	3,26
360		406	2,10	377		442	3,29
361		436	2,03	378		454	3,01

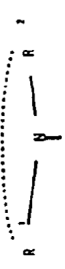
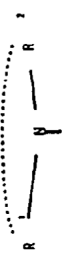

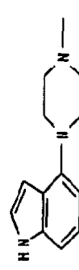
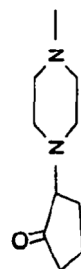

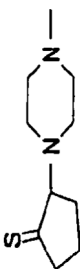
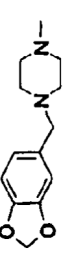

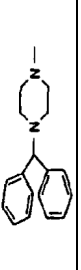
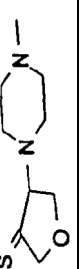
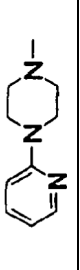
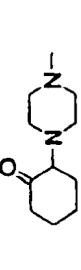
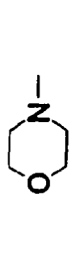
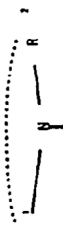
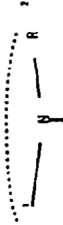

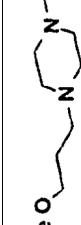
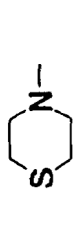
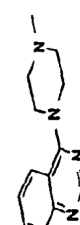


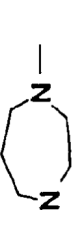
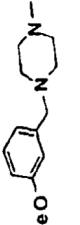

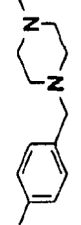



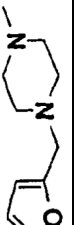
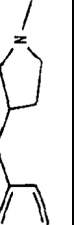
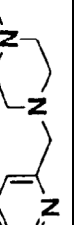
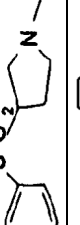
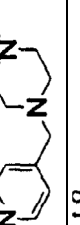
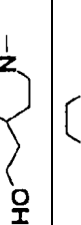
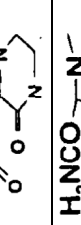
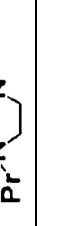

Ej		MASA	tr de HPLC (min)	Ej		MASA	tr de HPLC (min)
362		406	2,02	379		663	2,91
363		432	2,12	380		438	2,37
364		462	2,41	381		482	2,36
365		461	2,02	382		514	2,99
366		464	2,33	383		425	2,23
367		446	2,24	384		349	2,56

Tabla 18 (continúa de la Tabla 17)

Ej		MASA	tr de HPLC (min)	Ej		MASA	tr de HPLC (min)
385		377	3,00	402		420	2,11
386		665	2,97	403		476	2,37
387		361	3,04	404		468	2,42
388		376	1,97	405		668	2,46
389		409	3,15	406		472	2,58
390		423	3,30	407		468	2,40
391		409	3,22	408		428	2,30
392		423	3,26	409		439	2,18
393		473	2,71	410		439	2,05
394		391	2,56	411		448	2,75
395		390	2,13	412		376	2,09

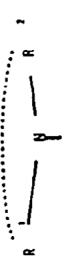
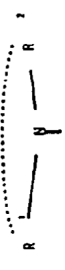
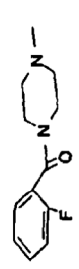

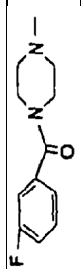

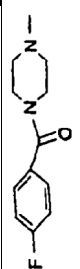

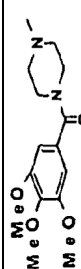

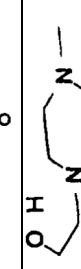

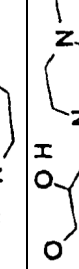

Ej		MASA	tr de HPLC (min)	Ej		MASA	tr de HPLC (min)
396		470	2,95	413		376	2,04
397		470	2,97	414		406	2,10
398		470	2,95	415		406	2,01
399		542	2,84	416		391	2,55
400		392	2,01	417		425	3,00
401		422	1,98	418		3,77	2,41

Tabla 19

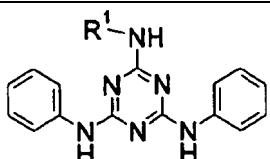
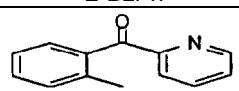
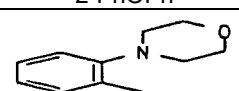
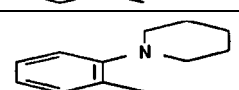
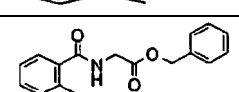
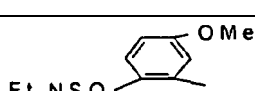
							
Ej	R ¹	MASA	tr de HPLC (min)	Ej	R ¹	MASA	tr de HPLC (min)
419	FPh	373	3,01	450	3-AcPh	397	2,89
420	Ph	355	2,86	451	3-NCPh	380	2,93
421	2-ClPh	389	3,23	452	3-CF ₃ Ph	423	3,34
422	2-BrPh	434	3,25	453	3-HOPh	371	2,52
423	2-MeOPh	385	2,93	454	3-H ₂ NCOPh	398	2,49
424	2-MePh	369	2,84	455	3-MeO ₂ CPh	413	3,05
425	2-EtPh	383	2,98	456	3-HOCH ₂ Ph	385	2,53
426	2-PrPh	397	3,15	457	3-PhOPh	447	3,41
427	2-iPrPh	397	3,08	458	3-BzPh	459	3,25
428	2-MeSPh	401	3,08	459	3-PhCH ₂ OPh	461	3,37
429	2-NCPh	380	2,84	460	4-Ph	373	2,94
430	2-H ₂ NCOPh	398	2,83	461	4-ClPh	389	3,24
431	2-HOPh	371	2,64	462	4-BrPh	434	3,31
432	2-HO(CH ₂) ₂ Ph	399	2,59	463	4-MeOPh	385	2,74
433	2-EtOPh	399	3,12	464	4-F ₃ CPh	423	3,38
434	2-AcPh	397	3,22	465	4-AcPh	397	2,92
435	2-EtO ₂ CPh	427	3,54	466	4-MeO ₂ CPh	413	3,08
436	2-PhPh	431	3,22	467	4-BuO ₂ CPh	455	3,50
437	2-BzPh	459	3,39	468	4-O ₂ NPh	400	3,20
438		460	2,85	469	4-HzNSO ₂ Ph	434	2,50
439	2-PhOPh	447	3,39	410	4-PrPh	397	3,30
440		440	3,10	471	4-iPrPh	397	3,27
441		438	2,84	472	4-tBuPh	411	3,38
442		546	3,15	473	4-Me ₂ NPh	398	2,25
443	3-FPh	373	3,09	474	4-Et ₂ NPh	426	2,31
444	3-ClPh	389	3,25	475	4-MeSPh	401	3,09
445	3-BrPh	434	3,30	476	4-HepPh	453	3,83
446	3-EtO ₂ CPh	427	3,18	477	4-HOPh	371	2,37
447	3-MeOPh	385	2,91	478	4-H ₂ NCOPh	398	2,51
448	3-MeSPh	401	3,12	479	4-NCPh	380	3,01
449	3-O ₂ NPh	400	3,12	480	4-AcNHPh	412	2,46

Tabla 20 (continúa de la Tabla 19)

Ej	R ¹	MASA	tr de HPLC (min)	Ej	R ¹	MASA	tr de HPLC (min)
481	4-EtO ₂ CPh	427	3,22	502		520	3,20
482	4-EtO ₂ CCH ₂ Ph	441	2,97	503	2,5-di-MePh	383	3,00
483	4-NCCH ₂ Ph	394	2,67	504	2-Me-5-O ₂ NPh	414	3,05
484	4-HexPh	439	3,72	505	2-HO-5-tPenPh	441	3,30
485	4-secBuPh	411	3,42	506	3,4-di-ClPh	424	3,51
486	4-PhOPh	447	3,33	507	3-HO-4-O ₂ NPh	416	2,95
487	4-BzPh	459	3,29	508	3-F-4-MePh	387	3,21

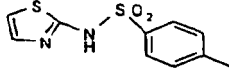
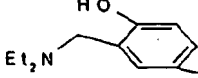
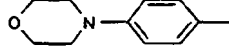
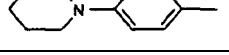
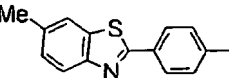
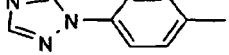
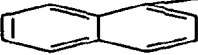
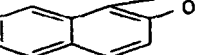
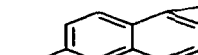
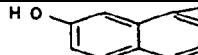
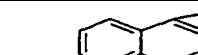
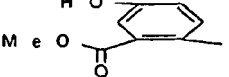
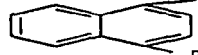
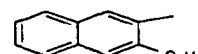
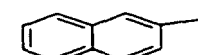
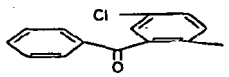
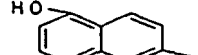
Ej	R ¹	MASA	tr de HPLC (min)	Ej	R ¹	MASA	tr de HPLC (min)
488		517	2,58	509		456	2,08
489		440	2,61	510	4-F-3-O ₂ NPh	418	3,13
490		438	2,30	511	3-Cl-4-HOPh	405	2,63
491	4-cHexPh	437	3,61	512	3,5-di-F ₃ CPh	491	3,70
492		502	3,82	513	3,5-diMeOPh	415	2,96
493		422	2,75	514		405	3,00
494	2,3-di-FPh	391	3,15	515		421	2,83
495	3-HO-2-MePh	385	2,46	516		421	2,63
496	2,4-di-ClPh	424	3,58	517		421	2,70
497	4-HO-2-O ₂ NPh	416	2,83	518		484	2,45
498		429	2,83	519		484	3,40
499	3-Cl-5-MePh	403	3,19	520		421	3,10
500	4-HO-2-MePh	385	2,43	521		421	3,13
501		493	3,65	522		421	2,85

Tabla 21 (continuación de la tabla 20)

Ej	R ¹	MASA	tr de HPLC (min)	Ej	R ¹	MASA	tr de HPLC (min)
523		406	3,24	540		474	3,20
524		422	2,18	541		346	2,83
525		426	2,98	542		360	2,41
526		394	2,53	543		402	2,70
527		395	2,64	544		419	3,39
528		413	3,43	545		459	3,72
529		396	2,57	546		487	4,01
530		399	2,78	547		362	2,49
531		413	2,73	548		395	2,83
532		427	2,83	549		363	2,40
533		395	3,17	550		423	2,69
534		409	3,15	551		417	3,27


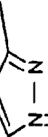
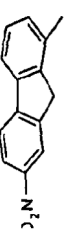





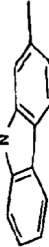

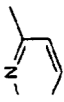







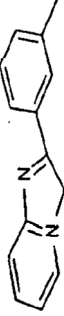




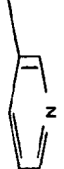



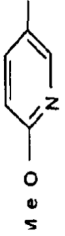

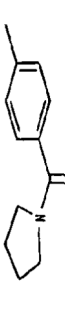



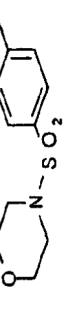

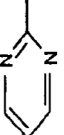

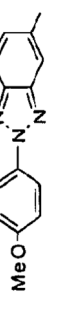

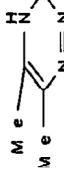

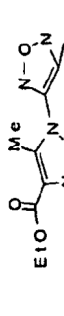




Ej	R ¹	MASA	tr de HPLC (min)	Ej	R ¹	MASA	tr de HPLC (min)
535		443	3,42	552		345	2,36
536		488	3,43	553		370	2,86
537		443	3,49	554		427	2,98
538		522	3,82	555		411	2,86
539		472	3,26				

Tabla 22

Ej	R	R ¹	Z	MASA	tr de HPLC (min)	Ej	R	R ¹	Z	MASA	tr de HPLC (min)
556			H	356	2,42	570		3-MePh	H	369	3,10
557			H	442	2,91	571		3-MeSO ₂ Ph	H	433	2,79
558			H	372	2,51	572			H	471	2,52
559			H	462	2,79	573		4-MeSO ₂ Ph	H	433	2,80
560			H	356	2,35	574			H	424	2,86
561			H	386	2,76	575			H	452	2,91
562			H	356	2,41	576			H	504	2,96
563			H	357	2,28	577			H	502	3,68
564			H	386	2,33	578			H	500	1,82
565			H	406	2,93	579			H	452	2,99

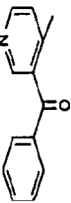
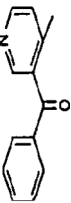

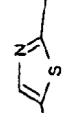
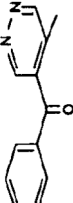
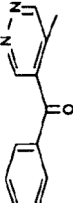
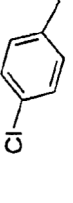
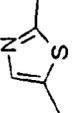

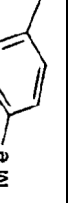
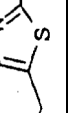
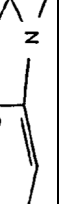
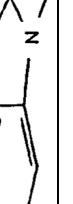

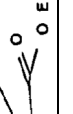
Ej	R	R ¹	²	MASA	tr de HPLC (min)	Ej	R	R ¹	²	MASA	tr de HPLC (min)
566			H	460	2,69	580			H	487	3,07
567			H	461	2,57	581			H	487	3,10
568		3-MePh	Me	383	3,19	582				H 466	3,09
569			H	381	3,56	583			H	501	2,08

Tabla 23

Ej			MASA	tr de HPLC (min)	Ej		MASA	tr de HPLC (min)	Ej		MASA	tr de HPLC (min)
584	2-FPhNH-	2-FPhNH-	357	2,68	604	4-PrPhNH-	405	3,32	604	4-PrPhNH-	405	3,32
585	2-EtPhNH-	2-EtPhNH-	377	2,85	605	4-iPrPhNH-	405	3,25	605	4-iPrPhNH-	405	3,25
586	2-PrPhNH-	2-PrPhNH-	405	3,06	606	4-tBuPhNH-	433	3,43	606	4-tBuPhNH-	433	3,43
587	2-MeSPhNH-	2-MeSPhNH-	413	2,88	607	4-Me2NPhNH-	407	1,45	607	4-Me2NPhNH-	407	1,45
588	2-HO(CH2)2PhNH	2-HO(CH2)2PhNH	409	2,13	608	4-Et2NPhNH-	463	1,58	608	4-Et2NPhNH-	463	1,58
589	2-PhPhH	2-PhPhH	473	3,1	609	4-MeSPhNH-	413	2,9	609	4-MeSPhNH-	413	2,9
590			451	2,88	610	4-PhOPhNH-	505	3,31	610	4-PhOPhNH-	505	3,31
591			491	2,84	611		491	2,18	611		491	2,18
592	3-FPhNH-	3-FPhNH-	357	2,84	612		487	1,59	612		487	1,59
593	3-BrPhNH-	3-BrPhNH-	479	2,84	613	4-cHexPhNH-	485	3,71	613	4-cHexPhNH-	485	3,71
594	3-MeOPhNH-	3-MeOPhNH-	381	2,61	614	2,5-diMePhNH-	377	2,9	614	2,5-diMePhNH-	377	2,9
595	3-MeSPhNH-	3-MeSPhNH-	413	2,93	615	3,4-diMeOPhNH	441	2,16	615	3,4-diMeOPhNH	441	2,16
596	3-AcPhNH-	3-AcPhNH-	405	2,41	616	3-F-4-MePhNH-	385	3,1	616	3-F-4-MePhNH-	385	3,1
597	3-PhOPh	3-PhOPh	505	3,47	617	3,5-diMeOPhNH	441	2,68	617	3,5-diMeOPhNH	441	2,68
598	3-BzPhNH-	3-BzPhNH-	529	3,22	618		421	2,86	618		421	2,86
599	3-BzIOPhNH-	3-BzIOPhNH-	533	3,38	619		423	1,76	619		423	1,76

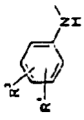
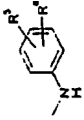
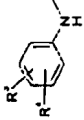
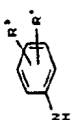
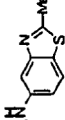

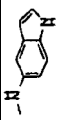
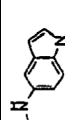
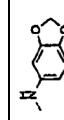
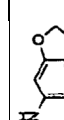
Ej			MASA	tr de HPLC(min)	Ej			MASA	tr de HPLC (min)
600	4-FPhNH-	4-FPhNH-	357	2,62	620			463	2,68
601	4-ClPhNH-	4-ClPhNH-	389	3,15	621			399	2,26
602	4-BrPhNH-	4-BrPhNH-	479	3,26	622			409	2,37
603	4-MeOPhNH-	4-MeOPhNH-	381	2,42					

Tabla 24 (continúa de la Tabla 23)

Ej			MASA	tr de HPLC (min)	Ej	2-NO ₂ PhNH-	2-MeOPhNH-	2-MePhNH-	2-EtPhNH-	2-PrPhNH-	2-iPrPhNH-	2-tBuPhNH-	2-MeSPhNH-	2-HO(CH ₂) ₂ PhNH-	2-AcPhNH-	2-PhPhNH-	2-BzPhNH-	MASA	tr de HPLC (min)
623			437	2,35	640	PhNH-												366	2,88
624			465	2,48	641	PhNH-												351	2,54
625			401	3,11	642	PhNH-												335	2,54
626			429	3,12	643	PhNH-												349	2,66
627			405	3,42	644	PhNH-												363	2,83
628			497	3,5	645	PhNH-												363	2,8
629			497	3,61	646	PhNH-												377	2,86
630			555	3,38	647	PhNH-												367	2,62
631			615	3,83	648	PhNH-												365	2,31
632	3-MePhNH-	3-MePhNH-	349	2,89	649	PhNH-												363	2,69
633			553	1,87	650	PhNH-												397	2,83
634			619	2,57	651	PhNH-												425	2,91

Ej			MASA	tr de HPLC(min)	Ej		MASA	tr de HPLC(min)	Ej		MASA	tr de HPLC (min)
635			458	3,11	652	PhNH-	426	2,41				
636			515	2,37	653	2-H ₂ NCOPhNH-	413	2,99				
637	2-FPhNH-		339	2,54	654		436	2,85				
638	2-ClPhNH-		355	2,72	655		386	2,72				
639	2-BrPhNH-	PhNH-	399	2,74								

Tabla 25

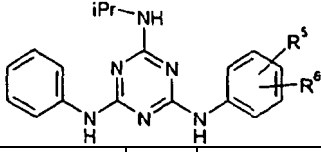
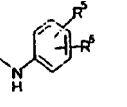
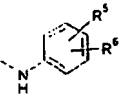
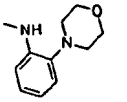
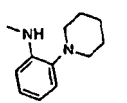
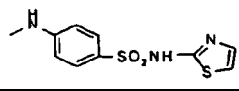
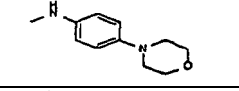
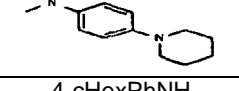
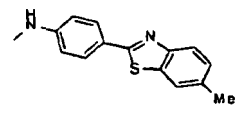
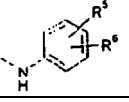
							
Ej		MASA	tr de HPLC (min)	Ej		MASA	tr de HPLC (min)
656		406	2,68	677	4-NO ₂ PhNH-	366	2,82
657		404	2,8	678	4-H ₂ NSO ₂ PhNH-	400	2,04
658	3-FPhNH-	339	2,68	679	4-PrPhNH-	363	3
659	3-ClPhNH-	355	2,85	680	4-iPrPhNH-	363	2,97
660	3-BrPhNH-	399	2,9	681	4-tBuPhNH-	377	3,07
661	3-MeOPhNH-	351	2,54	682	4-Me ₂ NPhNH-	364	1,94
662	3-MeSPhNH-	367	2,74	683	4-Et ₂ NPhNH-	392	1,96
663	3-NO ₂ PhNH-	366	2,7	684	4-MeSPhNH-	367	2,72
664	3-AcPhNH-	363	2,44	685	4-H ₂ NCOPhNH-	364	2,07
665	3-CNPhNH-	345	2,5	686	4-CNPhNH-	346	2,59
666	3-CF ₃ PhNH-	389	2,98	687	4-AcNHPhNH-	378	2,16
667	3-H ₂ NCOPhNH-	364	2,08	688	4-CNCH ₂ PhNH-	360	2,29
668	3-PhOPhNH-	413	3,05	689	4-PhOPhNH-	413	3,02
669	3-BzPhNH-	425	2,86	690	4-BzPhNH-	425	2,95
670	3-BzlOPhNH-	427	3,03	691		483	2,17
671	4-FPhNH-	339	2,59	692		406	2,34
672	4-ClPhNH-	355	2,83	693		404	1,95
673	4-BrPhNH-	399	2,89	694	4-cHexPhNH-	403	3,3
674	4-MeOPhNH-	351	2,47	695		468	3,47
675	4-CFgPhNH-	389	3,05	696		388	2,33
676	4-AcPhNH-	363	2,5				

Tabla 26

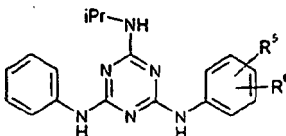
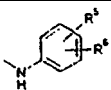
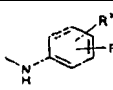
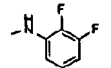
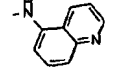
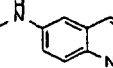
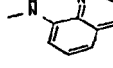
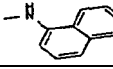
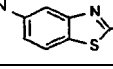
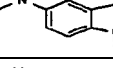
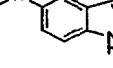
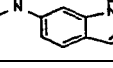
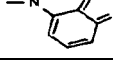
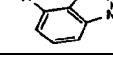
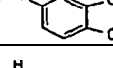
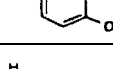
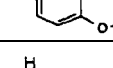
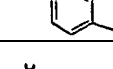
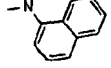
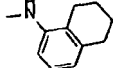
							
Ej		MASA	tr de HPLC (min)	Ej		MASA	tr de HPLC (min)
697		357	2,71	712		372	1,96
698	1,2-diCIPhNH-	389	3,06	713		372	2,06
699	1,4-diCIPhNH-	389	3,15	714		372	2,78
700	4-Cl-2-MePhNH-	369	2,81	715		372	1,85
701	4-CN-2-EtPhNH-	374	2,69	716		392	2,59
702	2-Bz-4-CIPhNH-	459	3,25	717		360	2,38
703	4-Et2NSO2-2-MeOPhNH-	486	2,76	718		361	2,18
704	2,5-diMePhNH-	349	2,69	719		361	2,29
705	2-Cl-5-MePhNH-	369	2,92	720		379	2,95
706	3,4-diMeOPhNH-	381	2,33	721		362	2,17
707	3,4-diCIPhNH-	389	3,15	722		365	2,45
708	3-F-4-MePhNH-	353	2,83	723		379	2,42
709	3,5-diCF3PhNH-	457	3,54	724		393	2,49
710	3,5-diMeOPhNH-	381	2,6	725		361	2,86
711		371	2,68	726		375	2,85

Tabla 27

Ej		MASA	tr de HPLC (min)	Ej		MASA	tr de HPLC (min)
727		390	2,44	734	3-MePhNH-	335	2,61
728		451	3,31	735		437	2,02
729		409	2,98	736		390	2,57
730		409	3,06	737		418	2,37
731		438	2,96	738		434	2,18
732		440	2,67	739		470	2,41
733		468	3,16				

Tabla 28

(Los números 2 a 6 en la fórmula anterior representan las posiciones de enlace respectivas de R ³ y R ⁵)					
Ej		R ³	R ⁵	Sal/Solvato	DATOS
740		H	H	2HCl 0,4 H ₂ O	p.f.: 161-162 ¹ H RMN: 3,00-3,20 (2H, m), 3,60-3,80 (2H, m), 7,13-7,20 (2H, m), 7,30-7,45 (4H, m), 7,55-7,90 (6H, m), 8,35-9,00 (3H, m), 10,45,11,00 (2H, m) /DMSO-d ₆
741		H	H	HCl 0,2 H ₂ O	p.f.: 191-193 ¹ H RMN: 1,15-1,30(2H, m), 1,55-1,75 (2H, m), 1,80-1,95 (1H, m), 3,20-3,35 (4H, m), 3,80-3,92 (2H, m), 7,08-7,22 (2H, m), 7,28-7,44 (4H, m), 7,50-7,85 (4H, m), 8,87 (1H, s a), 10,00-11,05 (2H, m) /DMSO-d ₆
742		H	H	HCl	p.f.: 112-113 ¹ H RMN: 1,06 (6H, S), 1,20 (3H, d, J=6,3 Hz), 1,27-1,65 (6H, m), 3,95-4,25 (1H, m), 7,10-7,21 (2H, m), 7,30-7,48 (4H, m), 7,50-7,80 (4H, m), 8,79 (1H, s), 10,20-11,25 (2H, m) /DMSO-d ₆

Ej	R^1-N-R^2	R^3	R^5	Sal/Solvato	DATOS
743*		4-F	4-F	HCl	p.f.: 191-192 1H RMN: 4,62 (2H, s a), 7,00-7,38 (6H, m), 7,40-7,80 (4H, m), 8,25 (1H, d, J = 4, MHz), 8,82 (1H, s a), 9,95-10,40 (2H, m)/DMSO-d ₆
744*		H	4-F	HCl	p.f.: 175-177 1H -RMN, 4,63 (2H, s a), 7,00-7,40 (7H, m), 7,42-7,80 (4H, m), 8,21 (1H, d, J = 5,6 Hz), 8,77(1 H, s a), 9,84-10,44 (2H, m)/DMSO-d ₆
745		H	4-F	2HCl 1H ₂ O 0,2 AcOEt	p.f.: 175-177 1H RMN: 2,74 (3H, s), 4,76 (2H, s a), 6,96-7,15 (2H, m), 7,15-7,29 (2H, m), 7,36 (1H, t, J = 7,9 Hz), 7,47 (2H, s a), 7,71 (2H, s a), 7,83 (1H, d, J = 6,0 Hz), 7,88 (1H, s), 8,72 (1H, d, J = 6,0 Hz), 8,90 (1H, s a), 10,07 (1H, s a), 10,31 (1H, s a)/DMSO-d ₆
746		H	4-F	2HCl 1H ₂ O 0,1 AcOEt	p.f.: 188-190 1H RMN 4,81 (2H, s a), 4,89 (2H, s), 6,97-7,16 (2H, m), 7,16-7,30 (2H, m), 7,31 -7,40 (1H, m), 7,45 (2H, s a), 7,71 (2H, s a), 7,90 (1H, d, J = 5,9 Hz), 8,00 (1H, s), 8,76 (1H, d, J = 5,9 Hz), 9,06 (1H, s a), 10, 19(11-1, s a), 10,49 (1H, s a) /DMSO-d ₆
747		H	4-F	2,1 HCl 1,5 H ₂ O	p.f.: 164-199 1H RMN: 4,55 (2H, s a), 6,85 (1H, d, J = 6,9 Hz), 6,93 (1H, s), 6,98-7,15 (2H, m), 7,15-7,30 (2H, m), 7,30-7,40 (1H, m), 7,53 (2H, s a), 7,71 (2H, s a), 7,95 (1H, d, J = 6,9 Hz), 8,14 (2H, s a), 8,80 (1H, s a), 10,09 (1H, s a), 10,30 (1H, s a), 13,91 (1H, s a) / DMSO-d ₆

Tabla 29 (continúa de la Tabla 28)

748		H	4-F	1,9 HCl 1,5 H ₂ O	p.f.: 153-155 1H RMN: 2,95 (3H, d, J = 4,4 Hz), 4,55 (2H, s a), 6,84 (1H, d, J = 6,8 Hz), 6,98 (1H, s), 6,92-7,13 (3H, m), 7,13-7,22(1 H, m), 7,22-7,29 (1H, m), 7,29-7,38 (1H, m), 7,56 (2H, s a), 7,72 (2H, s a), 7,99 (1H, d, J = 6,8 Hz), 8,65 (1H, s a), 8,99 (1H, s a), 9,95(1 H, s a). 10,11 (1H, s a),13,60 (1H, s a)/DMSO-d ₆
749		H	4-F	1,9HCl 1,5H ₂ O	p.f.: 149-151 1H RMN: 1,18 (3H, t, J = 7,3 Hz), 3,28-3,46 (2H, m), 4,54 (2H, s a), 6,83 (1H, d, J = 6,3 Hz), 6,90-7,13 (3H, m), 7,13-7,29 (2H, m), 7,29-7,39 (1H, m), 7,56 (2H, s a), 7,72 (2H, s a), 7,87 (1H, d, J = 6,3 Hz), 8,56 (1H, s a), 8,90 (1H, s a), 9,89 (1H, s a), 10,12 (1H, s a), 13,59 (1H, s a)/DMSO-d ₆
750		H	4-F	2 HCl 1,5 H ₂ O	p.f.: 149-150 1H RMN: 0,92 (3H, t, J = 7,4 Hz), 1,50-1,66 (2H, m), 3,23-3,40 (2H, m), 4,54 (2H, s a), 6,82 (1H, d, J = 6,9 Hz), 6,94-7,14 (3H, m), 7,14-7,29 (2H, m), 7,29-7,40(1 H, m), 7,56 (2H, s a), 7,72 (2H, s a), 7,82-7,92 (1H, m), 8,60 (1H, s a), 8,94 (1H, s a), 9,94 (1H, s a), 10,07 (1H, s a),13,62 (1H, s a)/ DMSO-d ₆
751		H	4-F	1,9HCl 0,5H ₂ O	p.f.: 155-157 1H RMN: 1,31 (3H, t, J = 6,8 Hz), 4,31 (2H, q, J = 6,8 Hz), 4,59 (2H, s a), 6,87 (1H, s), 7,03 (1H, d, J = 5,2 Hz), 7,07-7,33 (4H, m), 7,33-7,43 (1H, m), 7,50 (2H, s a), 7,67 (2H, s a), 8,14 (1H, d, J = 5,2 Hz), 9,29 (1H, s a),10,47 (1H, s a),10,83 (1H, s a)/DMSO-d ₆
752		H	4-F	1,9 HCl 1,1 H ₂ O	p.f.: 145-147 1H RMN: 3,87 (3H, s), 4,58 (2H, s a), 6,89 (1H, s a), 6,97-7,34 (5H, m), 7,34-7,43 (1H, m). 7,50 (2H, s a), 7,67 (2H, s a), 8,16 (1H, d, J = 5,4 Hz), 9,32 (1H, s a),10,50 (1H, s a),10,86 (1H, s a)/DMSO-d ₆

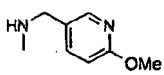
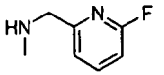
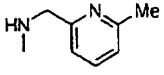
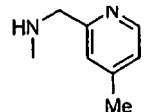
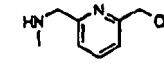
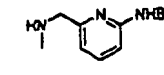
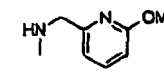
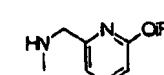
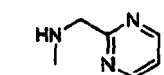
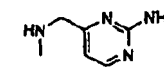
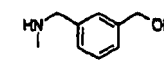
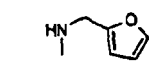
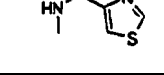
753		H	4-F	libre 0,1 H ₂ O	p.f.: 134-136 ¹ H RMN: 3,82 (3H, s), 4,44 (2H, d, J = 6,3 Hz), 6,79 (1H, d, J = 6,9 Hz), 6,64 (1H, t, J = 7,4 Hz), 7,03-7,18 (2H, m), 7,20-7,30 (2H, m), 7,60 (1H, s a), 7,66-7,87 (6H, m), 8,16 (1H, s), 8,98-9,26 (2H, m) / DMSO-d ₆
754		H	4-F	1,8 HCl 0,4 H ₂ O	p.f.: 112-114 ¹ H RMN: 4,63 (2H, s a), 7,00-7,33 (4H, m), 7,33-7,90 (7H, m), 8,00 (1H, dd, J = 7,8 Hz, 15,6 Hz), 9,36 (1H, s a), 10,52 (1H, s a), 10,97 (1H, s a)/DMSO-d ₆
755		H	4-F	2HCl H ₂ O	p.f.: 139-140 ¹ H RMN: 2,80 (3H, s), 4,96 (2H, d, J = 4,9 Hz), 6,97-7,24 (3H, m), 7,24-7,32 (1H, m), 7,32-7,41 (1H, m), 7,41-7,60 (2H, m), 7,60-7,88 (4H, m), 8,36 (1H, t, J = 6,5 Hz), 8,89 (1H, s a), 10,19 (1H, s a), 10,45 (1H, s a) / DMSO-d ₆
756		H	4-F	2HCl H ₂ O 0,3 AcOEt	p.f.: 147-148 ¹ H RMN: 2,56 (3H, s), 4,90 (2H, d, J = 5,4 Hz), 6,79-7,30 (4H, m), 7,30-7,41 (1H, m), 7,41-7,81 (5H, m), 7,85 (1H, s), 8,71 (1H, d, J = 5,8 Hz), 8,89 (1H, s a), 10,25 (1H, s a), 10,46 (1H, s a) / DMSO-d ₆

Tabla 30 (continúa de la Tabla 29)

757		H	4-F	1,95 HCl	p.f.: 146-148 ¹ H RMN: 4,79 (2H, s), 4,81 (2H, s), 6,90-7,28 (4H, m), 7,28-7,39 (1H, m), 7,40-7,80 (6H, m), 8,15-8,33 (1H, m), 7,95 (1H, s a), 8,48 (1H, s a), 9,85 (1H, s a), 9,98 (1H, s a) / DMSO-d ₆
758		H	4-F	2 HCl 0,5 H ₂ O	p.f.: 160-162 ¹ H RMN: 1,45 (9H, s), 4,57 (2H, s a), 6,96-7,32 (6H, m), 7,32-7,57 (3H, m), 7,67 (2H, d, J = 7,8 Hz), 7,80 (1H, t, J = 7,5 Hz), 9,18 (1H, s a), 9,94 (1H, s a), 10,47 (1H, bis), 10,86 (1H, s a)/DMSO-d ₆
759				1,9 HCl 0,9 H ₂ O 0,1 AcOEt	p.f.: 120-122 ¹ H RMN: 3,87 (3H, s), 4,60 (2H, s a), 6,75 (1H, d, J = 7,8 Hz), 6,90-7,35 (5H, m), 7,40 (1H, t, J = 7,4 Hz), 7,50 (2H, s a), 7,61-7,80 (3H, m), 9,34 (1H, s a), 10,59 (1H, s a), 11,00 (1H, s a)/DMSO-d ₆
760		H	4-F	2,4 HCl H ₂ O	p.f.: 152-154 ¹ H RMN: 1,33 (2H, d, J = 6,3 Hz), 4,60 (2H, s a), 5,23 (1H, hep, J = 6,3 Hz), 6,65 (1H, d, J = 8,3 Hz), 6,95 (1H, d, J = 6,9 Hz), 7,01-7,33 (4H, m), 7,33-7,58 (3H, m), 7,58-7,80 (3H, m), 9,22 (1H, s a), 10,53 (1H, s a), 10,87 (1H, s a) / DMSO-d ₆
761*		H	4-F	2 HCl 0,3 H ₂ O 0,1 AcOEt	p.f.: 161-163 ¹ H RMN: 4,39 (2H, s a), 7,00-7,45 (6H, m), 7,48 (2H, s a), 1,71 (2H, s a), 8,86 (2H, d, J = 4,9 Hz), 9,54 (1H, s a), 10,57 (1H, s a), 11,17 (1H, s a) / DMSO-d ₆
762		H	4-F	1,95 HCl 1,5 H ₂ O	p.f.: 158-160 ¹ H RMN: 4,57 (2H, s a), 6,97 (1H, d, J = 6,4 Hz), 7,01-7,32 (4H, m), 7,32-7,42 (1H, m), 7,71 (2H, s a), 7,95 (2H, s a), 8,41 (1H, d, J = 6,4 Hz), 8,53 (2H, s a), 8,84 (1H, s a), 10,13 (1H, s a), 10,40 (1H, s a)/DMSO-d ₆
763		H	4-F	HCl	p.f.: 140-141 ¹ H RMN: 4,49 (2H, s), 4,58 (2H, s a), 7,04-7,27 (5H, m), 7,27-7,42 (4H, m), 7,59 (2H, s a), 7,66 (2H, s a), 9,00 (1H, s a), 10,30 (1H, s a), 10,52 (1H, s a)/DMSO-d ₆
764		H	4-F	HCl 0,5 H ₂ O	p.f.: 144-148 ¹ H RMN: 4,57 (2H, s a), 6,26-6,48 (2H, m), 7,05-7,20 (3H, m), 7,30-7,40 (2H, m), 7,50-7,80 (5H, m), 8,79 (1H, s a), 9,95-10,70 (2H, m)/DMSO-d ₆
765		H	4-F	1,9HCl H ₂ O	p.f.: 124-125 ¹ H RMN: 4,74 (2H, s a), 7,04-7,28 (3H, m), 7,28-7,45 (2H, m), 7,45-8,00 (5H, m), 9,17 (1H, s), 9,40 (1H, s a), 10,64 (1H, s a), 11,06 (1H, s a)/DMSO-d ₆

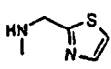
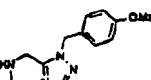
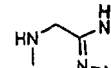
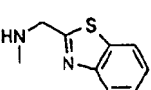
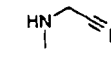
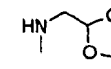
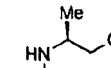
766		H	4-F	2HCl	p.f.: 122-123 ¹ H RMN: 4,86 (2H, s a), 7,00-7,17 (2H, m), 7,17-7,24 (1H, m), 7,24-7,32 (1H, m), 7,32-7,42 (1H, m), 7,57 (2H, s a), 7,62-7,76 (3H, m), 7,80 (1H, d, J = 3,4 Hz), 9,02 (1H, s a), 10,20 (1H, s a), 10,39 (1H, s a) /DMSO-d ₆
767		H	4-F	libre	p.f.: 214-215 ¹ H RMN: 3,69 (3H, s), 4,69 (2H, d, J = 6,4 Hz), 5,35 (2H, s), 6,84 (2H, d, J = 8,5 Hz), 6,90-6,98 (1H, m), 6,98-7,13 (3H, m), 7,18 (2H, d, J = 8,5 Hz), 7,77(2H, s a), 7,87 (1H, s), 9,09 (1H, s), 9,13(1H, s)/DMSO-d ₆

Tabla 31 (continúa de la Tabla 30)

768		H	4-F	HCl	p.f.: 209-211 ¹ H RMN: 4,86 (2H, s a), 6,95-7,17 (3H, m), 7,17-7,30 (2H, m), 7,30-7,40(1 H, m), 7,49 (2H, s a), 7,69 (2H, s a), 8,76 (1H, s a), 10,15 (1H, s a), 10,36 (1H, s a)/DMSO-d ₆
769		H	4-F	1,8 HCl 0,4 H ₂ O	p.f.: 212-214 ¹ H RMN: 4,99 (2H, s a), 6,92-7,33 (4H, m), 7,33-7,47 (2H, m), 7,47-7,60(3H, m), 7,69 (2H, s a), 8,01 (1H, d, J = 7,9 Hz), 8,09 (1H, d, J = 7,9 Hz), 9,38 (1H, s a), 10,38 (1H, s a), 10,68 (1H, s a) / DMSO-d ₆
770		H	4-F	HCl 0,5 H ₂ O	p.f.: 160-162 ¹ H RMN: 4,35 (2H, d, J = 4,9 Hz), 7,02-7,10 (1H, m), 7,16 (2H, t, J = 7,8 Hz), 7,32 (2H, t, J = 7,8 Hz), 7,72 (4H, s a), 8,28 (1H, s a), 9,93 (2H, s a), /DMSO-d ₆
771	MeO(CH ₂) ₂ NH-	H	4-F	HCl	p.f.: 179-181 ¹ H RMN: 3,29 (3H, s), 3,40-3,60 (4H, m), 7,10-7,25 (3H, m), 7,26-7,42 (2H, m), 7,50-7,84 (4H, m), 8,60(1 H, s a), 10,15-11,00 (2H, m)/ DMSO-d ₆
772		H	4-F	1,3 HCl 0,2 H ₂ O	p.f.: 160-162 ¹ H RMN: 3,56 (2H, s), 3,77-3,90 (2H, m), 3,90-4,05 (2H, m), 5,06 (1H, s), 7,07-7,27 (3H, m), 7,27-7,44 (2H, m), 7,64 (4H, s a), 8,73 (1H, s a), 10,47 (1H, s a), 10,77 (1H, s a) / DMSO-d ₆
773	HO(CH ₂) ₂ NH-	H	4-F	HCl	p.f.: 209-211 ¹ H RMN: 3,38-3,48 (2H, m), 3,58 (2H,t, J = 5,4 Hz), 4,16 (1H, s a), 7,05-7,26 (3H, m), 7,27-7,43 (2H, m), 7,48-7,80 (4H, m), 8,45 (1H, s a), 10,05-10,75 (2H,m)/DMSO-d ₆
774	HO(CH ₂) ₃ NH-	H	4-F	HCl 0,1 H ₂ O	p.f.: 188-189 ¹ H RMN: 1,65-1,80 (2H, m), 3,37-3,56 (4H, m), 4,15 (1H, s a), 7,05-7,26 (3H, m), 7,27-7,43 (2H, m), 7,45-7,85 (4H, m), 8,57 (1H, s a), 10,05-10,75 (2H, m) / DMSO-d ₆
775	HO(CH ₂) ₄ NH-	H	4-F	HCl	p.f.: 185-186 ¹ H RMN: 1,43-1,53 (2H, m), 1,55-1,65 (2H, m), 3,30-3,48 (4H, m), 4,04 (1H, s a), 7,05-7,26 (3H, m), 7,27-7,42 (2H, m), 7,50-7,80 (4H, m), 8,58 (1H, s a), 9,95-10,75 (2H, m) / DMSO-d ₆
776	HO(CH ₂) ₅ NH-	H	4-F	HCl	p.f.: 178-180 ¹ H RMN: 1,34-1,50 (4H, m), 1,53-1,60 (2H, m), 3,30-3,42 (4H, m), 4,00 (1H, s a), 7,07-7,24 (3H, m), 7,33-7,40 (2H, m), 7,50-7,80 (4H, m), 8,58 (1H, s a), 10,05-10,75 (2H, m) / DMSO-d ₆
777	HO(CH ₂) ₂ O(CH ₂) ₂ NH-	H	4-F	HCl	p.f.: 141-142 ¹ H RMN: 3,43-3,60 (8H, m), 3,92 (1H, s a), 7,05-7,25 (3H, m), 7,27-7,43 (2H, m), 7,50-7,80 (4H, m), 8,37(1H, s a), 9,95-10,60 (2H,m)/DMSO-d ₆
778		H	4-F	HCl	p.f.: 192-194 ¹ H RMN: 1,17 (3H, d, J = 6,9 Hz), 3,47 (2H, d, J = 5,4 Hz), 4,07 (1H, s a), 7,05-7,28 (3H, m), 7,28-7,45 (2H, m), 7,66 (4H, s a), 8,56(1 H, s a), 10,45 (1H, s a), 10,84 (1H, s a) / DMSO-d ₆

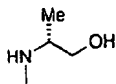
779		H	4-F	HCl	p.f.: 193-195 ¹ H RMN: 1,17 (3H, d, J = 6,9 Hz), 3,47 (2H, d, J = 5,4 Hz), 4,07 (1H, s a), 7,05-7,28 (3H, m), 7,28-7,45 (2H, m), 7,66 (4H, s a), 8,53 (1 H, s a), 10,43 (1H, s a), 10,80 (1H, s a) / DMSO-d ₆
-----	---	---	-----	-----	--

Tabla 32 (continúa de la Tabla 31)

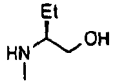
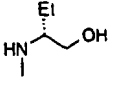
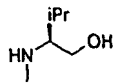
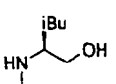
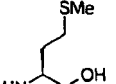
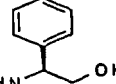
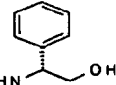
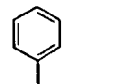
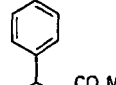
780		H	4-F	HCl	p.f.: 199-201 ¹ H RMN: 0,92 (3H, d, J = 7,2 Hz) 1,42-1,58 (1H, m), 1,58-1,74 (1H, m), 3,50 (2H, d, J = 5,4 Hz), 3,91 (1H, s a), 7,05-7,28 (3H, m), 7,28-7,45 (2H, m), 7,66 (4H, s a), 8,58 (1 H, s a), 10,46 (1H, s a), 10,88 (1H, s a) / DMSO-d ₆
781		H	4-F	HCl	p.f.: 199-201 ¹ H RMN: 0,92 (3H, d, J = 6,8 Hz), 1,41 -1,58 (1H, m), 1,58-1,75 (1H, m), 3,50 (2H, d, J = 4,9 Hz), 3,91 (1H, s a), 7,05-7,29 (3H, m), 7,29-7,47 (2H, m), 7,66 (4H, s a), 8,50 (1 H, s a), 10,41 (1H, s a), 10,77 (1H, s a) / DMSO-d ₆
782		H	4-F	HCl	p.f.: 205-207 ¹ H RMN: 0,95 (6H, d, J = 6,3 Hz), 1,87-2,04 (1H, m), 3,45-3,64 (2H, m), 3,87 (1H, s a), 7,05-7,29 (3H, m), 7,29-7,45 (2H, m), 7,67 (4H, s a), 8,68 (1H, s a), 10,47 (1H, s a), 11,03 (1H, s a) / DMSO-d ₆
783		H	4-F	HCl	p.f.: 185,186 ¹ H RMN: 0,91 (6H, d, J = 6,3 Hz), 1,33-1,54 (2H, m), 1,57-1,73 (1H, m), 3,38-3,55 (2H, m), 4,10 (1H, s a), 7,07-7,28 (3H, m), 7,28-7,45 (2H, m), 7,66 (4H, s a), 8,53 (1H, s a), 10,40 (1H, s a), 10,85 (1H, s a) / DMSO-d ₆
784		H	4-F	HCl	p.f.: 161-162 ¹ H RMN: 1,70-1,83 (1H, m), 1,83-1,95 (1H, m), 2,04 (3H, s), 2,45-2,62 (2H, m), 3,51 (2H, d, J = 4,4 Hz), 4,10 (1H, s a), 7,05-7,27 (3H, m), 7,27-7,44 (2H, m), 7,66 (4H, s a), 8,44 (1H, s a), 10,31 (1H, s a), 10,64 (1H, s a) / DMSO-d ₆
785		H	4-F	HCl	p.f.: 173-174 ¹ H RMN: 3,70 (2H, d, J = 5,8 Hz), 5,06 (1H, s a), 7,04-7,19 (2H, m), 7,19-7,33 (3H, m), 7,33-7,45 (5H, m), 7,51 (2H, s a), 7,67 (2H, s a), 8,92 (1H, s a), 10,18 (1H, s a), 10,50 (1H, s a) / DMSO-d ₆
786		H	4-F	HCl	p.f.: 174-175 ¹ H RMN: 3,71 (2H, d, J = 4,9 Hz), 5,05 (1H, s a), 7,06-7,20 (2H, m), 7,20-7,34 (3H, m), 7,34-7,46 (5H, m), 7,50 (2H, s a), 7,68 (2H, s a), 9,18 (1H, s a), 10,34 (1H, s a), 10,79 (1H, s a) / DMSO-d ₆
787		H	4-F	HCl	p.f.: 179-181 ¹ H RMN: 1,81-1,95 (1H, m), 1,96-2,09 (1H, m), 3,36-3,53 (2H, m), 5,16 (1H, s a), 7,04-7,38 (5H, m), 7,38-7,45 (5H, m), 7,53 (2H, d, J = 5,8 Hz), 7,66 (2H, s a), 9,13 (1H, s a), 10,24 (1H, s a), 10,58 (1H, s a) / DMSO-d ₆
788		H	4-F	HCl	p.f.: 154-156 ¹ H RMN: 2,80-2,97 (1H, m), 3,04 (1H, dd, J = 8,8,16,1 Hz), 3,58 (3H, s), 5,49 (1H, s a), 7,04-7,24 (3H, m), 7,24-7,40 (5H, m), 7,43 (2H, s), 7,58 (2H, d, J = 5,8 Hz), 7,67 (2H, s a), 8,92 (1H, s a), 10,14 (1H, s a), 10,35 (1H, s a) / DMSO-d ₆

Tabla 33 (continúa de la Tabla 32)

789	MeONH-	H	4-F	HCl 0,8 H ₂ O	p.f. : 140-141 ¹ H RMN: 3,78 (3H, s), 7,05-7,28 (3H, m), 7,28-7,43 (2H, m), 7,67 (4H, s a), 10,53 (2H, s a), 11,79 (1H, s a) / DMSO-d ₆
-----	--------	---	-----	-----------------------------	--

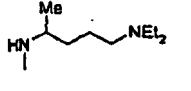
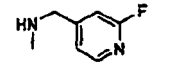
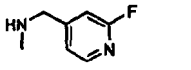
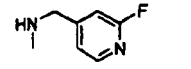
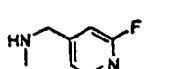
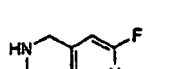
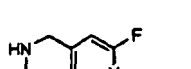
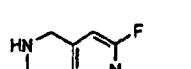
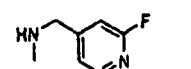

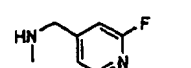
790	EtONH-	H	4-F	HCl 0,3 H ₂ O 0,1 AcOEt	p.f.: 141-143 ¹ H RMN: 1,32 (3H, t, J = 6,9 Hz), 4,01 (2H, c, J=6,9 Hz), 7,06-7,26 (3H, m), 7,29-7,44 (2H, m), 7,68(4H, s a), 10,34 (2H, s a), 11,98 (1H, s a)/DMSO-d ₆
791	Me ₂ NNH-	H	4-F	HCl	p.f.: 154-156 ¹ H RMN: 2,64 (6H, s), 7,10-7,30 (3H, m), 7,30-7,46 (2H, m), 7,52(2H, s a), 7,72(2H, s a), 10,41 (1H, s a), 10,97 (1H, s a), 11,88 (1H, s a)/DMSO-d ₆
792	BuNHNH-	H	4-F	HCl	p.f.: 208-209 ¹ H RMN: 0,91 (3H, s a), 1,23-1,40 (2H, m), 1,60-1,77 (2H, m), 3,76 (2H, s a), 7,05-7,27 (3H, m), 7,27-7,45 (2H, m), 7,45-7,90(5H, m), 9,99-11,20 (3H, m)/ DMSO-d ₆
793	HO(CH ₂) ₂ NHNH-	H	4-F	2,5 HCl 0,6 H ₂ O	p.f.: 208-209 ¹ H RMN: 3,74(1H, t, J = 5,4 Hz), 3,86(4H, s a), 7,05-7,28(3H, m), 7,28-7,45(2H, m), 7,45-7,90 (5H, m), 10,37(2H, s a), 10,99(1 H, s a)/DMSO-d ₆
794		H	4-F	2 HCl 0,5 H ₂ O	p.f.: 184-187 ¹ H RMN: 1,10-1,25 (9H, m), 1,50-1,80 (4H, m), 2,90-3,15 (6H, m), 4,02-4,08 (1H, m), 7,05-7,25 (3H, m), 7,30-7,42(2H, m), 7,50-7,80 (4H, m), 8,59 (1H, s a), 10,05-10,80 (2H, s a) / DMSO-d ₆
795*		4-Me	4-F	HCl	p.f.: 201-204 ¹ H RMN: 2,20-2,35 (3H, m), 4,62 (2H, s a), 5,56 (1H, s a), 6,95-7,80 (10H, m), 8,21 (1H, d, J = 5,4 Hz), 8,86(1 H, s a), 9,80-10,75(2H, m) /DMSO-d ₆
796*		4-MeO	4-F	HCl	p.f.: 212-214 ¹ H RMN: 3,70-3,77 (3H, m), 4,50-4,75 (3H, m), 6,70-6,98 (2H, m), 7,02-7,78 (10H, m), 8,21 (1H, d, J = 4,9 Hz), 8,73(1 H, s a), 9,86-10,38 (2H, m)/DMSO-d ₆
797*		4-Cl	4-F	HCl	p.f.: 214-215 ¹ H RMN: 4,10 (1H, s a), 4,61 (2H, s a), 6,98-7,42 (6H, m), 7,43-7,85 (4H, m), 8,21 (1H, d, J = 5,3 Hz), 8,49 (1H, s a), 9,60-10,50 (2H, m)/DMSO-d ₆
798		4-CF ₃	4-F	HCl 0,2 H ₂ O	p.f.: 210-213 ¹ H RMN: 4,45-5,10 (3H, m), 6,80-7,24 (3H, m), 7,30-7,39 (1H, m), 7,45-7,85 (5H, m), 7,90-8,05 (1H, m), 8,21 (1H, d, J = 5,4 Hz), 8,45-8,72 (1H, m), 9,70-10,50 (2H, m) /DMSO-d ₆
799		3-F	4-F	HCl	p.f.: 213-215 ¹ H RMN: 4,17 (1H, s a), 4,55,4,70 (2H, m), 6,75-6,90 (1H, m), 7,00-7,90 (9H, m), 8,16-8,22 (1H, m), 8,44(1 H, s a), 9,55-10,20 (2H, m)/DMSO-d ₆
800		3-Me	4-F	HCl	p.f.: 195-197 ¹ H RMN: 2,10-2,35 (3H, m), 4,64 (2H, s a), 5,76 (1H, s a), 6,80-7,00 (1H, m), 7,01-7,80 (9H, m), 8,21 (1H, d, J = 4,9 Hz), 8,87 (1H, s a), 9,90-10,65 (2H, m) / DMSO-d ₆
801*		3-MeO	4-F	HCl	p.f.: 174-175 ¹ H RMN: 3,60-3,80 (3H, m), 4,50-4,74 (2H, m), 5,81 (1H, s a), 6,57-6,78 (1H, m), 7,00-7,80 (9H, m), 8,21 (1H, d, J = 3,9 Hz), 8,89 (1H, s a), 9,90-10,70 (2H, m) / DMSO-d ₆

Tabla 34 (continúa de la Tabla 33)

802*		H	4-Cl	HCl	p.f.: 179-181 ¹ H RMN: 4,64 (2H, s a), 6,95-7,42 (1H, m), 7,45-7,85 (4H, m), 8,21 (1H, d, J = 4,9 Hz), 8,40-8,90 (1H, m), 9,70-10,40 (2H, m)/DMSO-d ₆
803		H	4-Cl	HCl	p.f.: 187-188 ¹ H RMN: 4,58 (2H, s a), 6,30-6,50 (2H, m), 7,10-7,18 (1H, m), 7,30-7,44 (4H, m), 7,52-7,80 (5H, m), 8,95 (1H, s a), 10,10-10,80 (2H, m) / DMSO-d ₆
804		H	4-Me	HCl 0,2 H ₂ O	p.f.: 176-177 ¹ H RMN: 1,95 (2H, d, J = 17), 4,62 (2H, s a), 6,98-7,78 (11H, m), 7,42,7,80 (4H, m), 8,21 (1H, d, J = 5,4 Hz), 8,79 (1H, s a), 9,85-10,50 (2H, m) / DMSO-d ₆

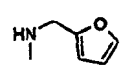
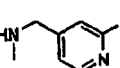
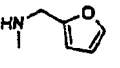
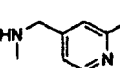
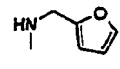
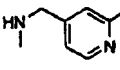
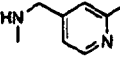
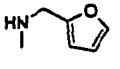
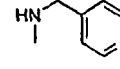
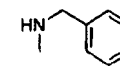
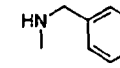
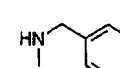
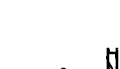
805		H	4-Me	HCl	p.f.: 173,174 ¹ H RMN: 2,29 (3H, d, J = 4,3 Hz), 4,58 (2H, s a), 6,25-6,55 (2H, m), 7,05-7,20 (3H, m), 7,28-7,42 (2H, m), 7,43-7,75 (5H, m), 9,11 (1H, s a), 10,20-11,00 (2H, m)/DMSO-d ₆
806		H	4-MeO	HCl 0,1 H ₂ O	p.f.: 176-177 ¹ H RMN: 3,75 (3H, d, J = 12,7), 4,64 (2H, s a), 6,70-7,00 (2H, m), 7,02-7,78 (9H, m), 8,21 (1H, d, J = 5,3 Hz), 9,08 (1H, s a), 9,95-10,75 (2H, m)/ DMSO-d ₆
807		H	4-MeO	HCl	p.f.: 145-148 ¹ H RMN: 3,76 (3H, d, J = 2,5 Hz), 4,58 (2H, s a), 6,20-6,54 (2H, m), 6,90-6,98 (2H, m), 7,05-7,18 (1H, m), 7,25-7,42 (2H, m), 7,43-7,75 (5H, m), 9,05 (1H, s a). 10,05-10,85 (2H, m) / DMSO-d ₆
808	MeO(CH ₂) ₂ NH-	H	4-MeO	1,4 HCl	p.f.: 169-170 ¹ H RMN: 3,29 (3H, s), 3,45-3,63 (4H, m), 3,73-3,80 (3H, m), 6,85-7,03 (2H, m), 7,05-7,22 (1H, m), 7,25-7,80 (6H, m), 8,83(1 H, s a), 10,15-11,20 (2H, m)/DMSO-d ₆
809		H	4-CF ₃	HCl 0,1 H ₂ O	p.f.: 178-180 ¹ H RMN: 4,64 (2H, s a), 6,98-7,42 (5H, m), 7,45-8,04 (7H, m), 8,21 (1H, d, J = 5,4 Hz), 8,46-8,75(1 H, m), 9,73-10,40(2H,m)/DMSO-d ₆
810		H	4-CF ₃	HCl	p.f.: 157-159 ¹ H RMN: 4,59 (2H, s a), 6,32-6,46 (2H, m), 7,05-7,16 (1H, m), 7,30-7,40 (2H, m), 7,60-7,75 (5H, m), 7,88-8,04 (2H, m), 8,60,9,00 (1 H, m), 10,05-10,70 (2H, m) /DMSO-d ₆
811		H	3-F	HCl	p.f.: 204-206 ¹ H RMN: 4,54-4,70 (2H, m), 5,95 (1H, s a), 6,76-6,92 (1H, m), 6,98-7,95 (10H, m), 8,15-8,25 (1H, m), 8,60 (1H, s a), 9,70-10,40 (2H, m) / DMSO-d ₆
812		H	3-Me	HCl 0,1 H ₂ O	p.f.: 184-185 ¹ H RMN: 2,15-2,35 (3H, m), 4,65 (2H, s a), 6,85-7,00 (2H, m), 7,03-7,80 (9H, m), 8,22 (1H, d, J = 4,8 Hz), 8,99 /1H-s a), 10,05-10,70 (2H, m)/DMSO-d ₆
813		H	3-Me	HCl	p.f.: 144-147 ¹ H RMN: 2,25-2,35 (3H, m), 4,59 (2H, s a), 6,30-6,50 (2H, m), 6,91 -6,98 (1H, m), 7,10-7,25 (2H, m), 7,30-7,75 (7H, m), 8,99 (1H, s a), 10,10-10,75 (2H, m) / DMSO-d ₆

Tabla 35 (continúa de la Tabla 34)

814		H	3,4-diF	HCl	p.f.:199-202 ¹ H RMN: 4,54-4,72 (2H, m), 6,18 (1H, s a), 6,95-8,15 (10H, m), 8,21 (1H, d, J = 4,9 Hz), 8,40-9,00 (1H, m), 9,70-10,50 (2H, m)/DMSO-d ₆
815		H	4-F,3-Me	HCl	p.f.: 190-191 ¹ H RMN: 2,05-2,30 (3H, m), 4,50-4,70 (2H, m), 6,95-7,75 (10H, m), 8,21 (1H, d, J = 4,9 Hz), 8,82 (1H, s a), 9,85-10,50 (2H, m) / DMSO-d ₆
816		H	4-F	0,9 HCl H ₂ O	p.f.: 172-174 ¹ H RMN: 4,39 (2H, s a), 6,61 (1H, d, J = 9,3 Hz), 7,05-7,29 (3H, m), 7,29-7,44 (2H, m), 7,44-7,89 (7H, m), 9,19 (1H, s a), 10,61 (1H, s a), 10,88 (1H, s a) / DMSO-d ₆
817		H	4-F	1,6 HCl 1,5 H ₂ O	p.f.: 157-158 ¹ H RMN: 4,47 (2H, s a), 6,45 (1H, d, J = 6,9 Hz), 6,54 (1H, s), 7,04-7,26 (4H, m), 7,26-7,34 (1H, m), 7,34-7,44 (1H, m), 7,54 (2H, s a), 7,58 (1H, d, J = 6,9 Hz), 7,68 (2H, s a), 9,19 (1H, s a), 10,45 (1H, s a), 10,77(1H, s a)/DMSO-d ₆
818		H	4-F	1,6 HCl 0,5 H ₂ O	p.f.: 157-158 ¹ H RMN: 4,47 (2H, s a), 6,36 (1H, s), 6,44 (1H, d, J = 8,8 Hz), 7,14-7,26 (3H, m), 7,26-7,34 (1H, m), 7,34-7,43 (1H, m), 7,43-7,60 (4H, m), 7,68 (2H, s a), 8,99 (1H, s a), 10,41 (1H, s a), 10,74 (1H, s a) /DMSO-d ₆

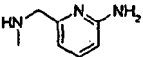
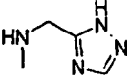
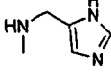
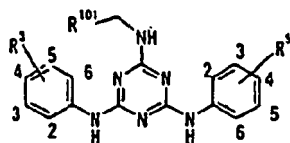
819		H	4-F	2 HCl 0,8 H ₂ O	p.f.: 164-165 ¹ H RMN: 4,60 (2H, d, J = 5,4 Hz), 6,78 (1H, d, J = 6,9 Hz), 6,90 (1H, d, J = 8,8 Hz), 6,95-7,23 (3H, m), 7,23-7,40 (2H, m), 7,57 (2H, s a), 7,70 (2H, s a), 7,82-7,95 (1H, m), 8,19 (2H, s a), 8,55 (1H, s a), 10,11 (2H, s a), 14,24 (1H, s a)/ DMSO-d ₆
820		H	4-F	libre	p.f.: 223-225 ¹ H RMN: 4,74 (2H, s a), 7,00-7,26 (4H, m), 7,26-7,44 (2H, m), 7,54 (2H, s a), 7,68(3H, s a), 8,79 (1H, s), 8,97 (1H, s a), 10,35 (1H, s a), 10,61 (1H, s a)/DMSO-d ₆
821		H	4-F	2 HCl 0,5 H ₂ O	p.f.: 202-203 ¹ H RMN: 4,63 (2H, s a), 7,03-7,26 (3H, m), 7,26-7,45 (2H, m), 7,62 (5H, s a), 8,96(1 H, s a), 9,09 (1H, s), 10,51 (2H, s a), 14,65 (2H, s a)/ DMSO-d ₆

Tabla 36

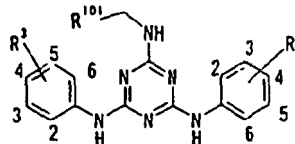


(Los número 2 a 6 en la fórmula anterior representan las posiciones de enlace respectivas de R³ y R⁵)

Nº	R ¹⁰¹	R ³	R ⁵	Nº	R ¹⁰¹	R ³	R ⁵	Nº	R ¹⁰¹	R ³	R ⁵
1	3-FPy-2-ilo	H	H	27	5-FPy2-ilo	H	4-MeO	53	4-FPy-3-ilo	H	4-F
2	3-FPy-2-ilo	H	4,F	28	5-FPy-2-ilo	4-Me	4-F	54	2-FPy-3-ilo	4-F	4-F
3	3-FPy-2-ilo	4-F	4-F	29	5-FPy-2-ilo	4-MeO	4-F	55	2-FPy-3-ilo	H	4-MeO
4	3-FPy-2-ilo	H	4-MeO	30	6-FPy-2-ilo	H	H	56	2-FPy-3-ilo	4-Me	4-F
5	3-FPy-2-ilo	4-Me	4-F	31	6-FPy-2-ilo	4-F	4-F	57	2-FPy-3-ilo	4-MeO	4-F
6	3-FPy-2-ilo	4-MeO	4-F	32	6-FPy-2-ilo	H	4-MeO	58	4-FPy-3-ilo	H	H
7	4-FPy-2-ilo	H	H	33	6FPy2-ilo	4-Me	4-F	59	4,FPy-3-ilo	H	4-F
8	4-FPy-2-ilo	H	4-F	34	6-FPy-2-ilo	4-MeO	4-F	60	4-FPy-3-ilo	4-F	4-F
9	4-FPy-2-ilo	4-F	4-F	35	5-FPy-3-ilo	H	H	61	4-FPy-3-ilo	H	4-MeO
10	4-FPy-2-ilo	H	4-MeO	36	5-FPy-3-ilo	H	4-F	62	4-FPy-3-ilo	4-Me	4-F
11	4-FPy-2-ilo	4-Me	4-F	37	5-FPy-3-ilo	4-F	4-F	63	4-FPy-3-ilo	4-MeO	4-F
12	4-FPy-2-ilo	4-MeO	4-F	38	5-FPy-3-ilo	H	4-MeO	64	6-FPy-3-ilo	H	H
13	5-FPy-2-ilo	H	H	39	5-FPy-3-ilo	4-Me	4-F	65	6-FPy-3-ilo	H	4-F
14	5-FPy-2-ilo	H	4-F	40	5-FPy-3-ilo	4-MeO	4-F	66	6-FPy-3-ilo	4-F	4-F
15	5-FPy-2-ilo	4-F	4-F	41	2-FPy-3-ilo	H	H	67	6-FPy-3-ilo	H	4-MeO
16	3-FPy-4-ilo	4-F	4-F	42	3-FPy-4-ilo	4-MeO	4-F	68	6-FPy-3-ilo	4-Me	4-F
17	3-FPy-4-ilo	H	MeO	43	3-FPy-4-ilo	H	H	69	6-FPy-3-ilo	4-MeO	4-F
18	3-FPy-4-ilo	4-Me	4-F	44	3-FPy-4-ilo	H	4-F	70	2-FPy-4-ilo	H	H
19*		H	H	45		H	H	71*		4-MeO	4-F
20*		4-F	4-F	46*		H	4-F	72		H	H
21		H	4-MeO	47*		4-F	4-F	73		H	4-F
22		4-Me	4-F	48		H	4-MeO	74		4-F	4-F
23		4-MeO	4-F	49		4-Me	4-F	75		H	4-MeO
24		H	4-MeO	50		H	H	76		4-Me	4-F
25		4-Me	4-F	51		H	4-F	11		4-MeO	4-F

Nº	R ¹⁰¹	R ³	R ⁵	Nº	R ¹⁰¹	R ³	R ⁵	Nº	R ¹⁰¹	R ³	R ⁵
26		4-MeO	4-F	52		4-F	4-F	78		H	H

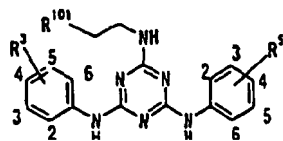
Tabla 37



(Los números 2 a 6 en la fórmula anterior representan las posiciones de enlace respectivas de R³ y R⁵)

Nº	R ¹⁰¹	R ³	R ⁵	Nº	R ¹⁰¹	R ³	R ⁵	Nº	R ¹⁰¹	R ³	R ⁵
79		H	4F	90		H	H	101		H	H
80		4F	4F	91		H	4-F	102		H	4-F
81		H	4MeO	92		4-F	4-F	103		4F	4-F
82		4Me	4F	93		H	4-MeO	104		4-Me	4-F
83		4MeO	4F	94		4-Me	4-F	105		4-MeO	4F
84		H	H	95		4-MeO	4-F	106		H	H
85		H	4-F	96		H	H	107		H	4-F
86		F	F	97		4F	4-F	108		4-F	4-F
87		H	4MeO	98		H	4-MeO	109		H	4-MeO
88		4Me	4F	99		4-Me	4-F	110		4-Me	4-F
89		4-MeO	4-F	100		4-MeO	4F	111		4-MeO	4-F

Tabla 38



(Los números 2 a 6 en la fórmula anterior representan las posiciones de enlace respectivas de R³ y R⁵)

Nº	R ¹⁰¹	R ³	R ⁵	Nº	R ¹⁰¹	R ³	R ⁵	Nº	R ¹⁰¹	R ³	R ⁵
112	3-FPy-2-ilo	H	H	138	5-FPy-2-ilo	H	4-MeO	164	2-FPy-3-ilo	H	4-F
113	3-FPy-2-ilo	H	4-F	139	5-FPy-2-ilo	4-Me	4-F	165	2-FPy-3-ilo	4-F	4-F
114	3-FPy-2-ilo	4-F	4-F	140	5-FPy-2-ilo	4-MeO	4-F	166	2-FPy-3-ilo	H	4-MeO
115	3-FPy-2-ilo	H	4-MeO	141	6-FPy-2-ilo	H	H	167	2-FPy-3-ilo	4-Me	4-F
116	3-FPy-2-ilo	4-Me	4-F	142	6-FPy-2-ilo	4-F	4-F	168	2-FPy-3-ilo	4-MeO	4-F
117	3-FPy-2-ilo	4-MeO	4-F	143	6-FPy-2-ilo	H	4-MeO	169	4-FPy-3-ilo	H	H
118	4-FPy-2-ilo	H	H	144	6-FPy-2-ilo	4-Me	4-F	170	4-FPy-3-ilo	H	4-F
119	4-FPy-2-ilo	H	4-F	145	6-FPy-2-ilo	4-MeO	4-F	171	4-FPy-3-ilo	4-F	4-F
120	4-FPy-2-ilo	4-F	4-F	146	5-FPy-3-ilo	H	H	172	4-FPy-3-ilo	H	4-MeO
121	4-FPy-2-ilo	H	4-MeO	147	5-FPy-3-ilo	H	4-F	173	4-FPy-3-ilo	4-Me	4-F
122	4-FPy-2-ilo	4-Me	4-F	148	5-FPy-3-ilo	4-F	4-F	174	4-FPy-3-ilo	4-MeO	4-F
123	4-FPy-2-ilo	4-MeO	4-F	149	5-FPy-3-ilo	H	4-MeO	175	6-FPy-3-ilo	H	H
124	5-FPy-2-ilo	H	H	150	5-FPy-3-ilo	4-Me	4-F	176	6-FPy-3-ilo	H	4-F
125	5-FPy-2-ilo	H	4-F	151	5-FPy-3-ilo	4-MeO	4-F	177	6-FPy-3-ilo	4-F	4-F
126	5-FPy-2-ilo	4-F	4-F	152	2-FPy-3-ilo	H	H	178	6-FPy-3-ilo	H	4-MeO
127	3-FPy-4-ilo	4-F	4-F	153	3-FPy-4-ilo	4-MeO	4-F	179	6-FPy-3-ilo	4-Me	4-F
128	3-FPy-4-ilo	H	MeO	154	3-FPy-4-ilo	H	H	180	6-FPy-3-ilo	4-MeO	4-F
129	3-FPy-4-ilo	4-Me	4-F	155	3-FPy-4-ilo	H	4-F	181	2-FPy-4-ilo	H	H
130	2-FPy-4-ilo	H	H	156	2-FPy-4-ilo	4-F	4-F	182	2-FPy-4-ilo	4-Me	4-F
131	2-FPy-4-ilo	H	4-F	157	2-FPy-4-ilo	H	4-MeO	183	2-FPy-4-ilo	4-MeO	4-F
132*		H	H	158		H	H	184		4-MeO	4-F
133		4-F	4-F	159		H	4-F	185		H	H
134		H	4-MeO	160		4-F	4-F	186		H	4-F
135		4-Me	4-F	161		H	4-MeO	187		4-F	4-F
136		4-MeO	4-F	162		4-Me	4-F	188		H	4-MeO
137		H	4-MeO	163		H	H	189		4-Me	4-F

Tabla 39

(Los números 2 a 6 en la fórmula anterior representan las posiciones de enlace respectivas de R³ y R⁵)

N ^o	R ¹⁰¹	R ³	R ⁵	N ^o	R ¹⁰¹	R ³	R ⁵	N ^o	R ¹⁰¹	R ³	R ⁵
190		4-Me	4-F	203		H	4-F	216		4-MeO	4-F
191		4-MeO	4-F	204		4-F	4-F	217		H	H
192		H	4-F	205		H	H	218		H	H
193		4-F	4-F	206		H	4-F	219		H	4-F
194		H	4-MeO	207		4-F	4-F	220		4-F	4-F
195		4-Me	4-F	208		H	4-MeO	221		4-Me	4-F
196		4-MeO	4-F	209		4-Me	4-F	222		4-MeO	4-F
197		H	H	210		4-MeO	4-F	223		H	H
198		H	4-F	211		H	H	224		H	4-F
199		F	F	212		4-F	4-F	225		4-F	4-F
200		H	4-MeO	213		H	4-MeO	226		H	4-MeO
201		4-Me	4-F	214		4-Me	4-F	227		4-Me	4-F
202		4-MeO	4-F	215		4-MeO	4-F	228		4-MeO	4-F

5 LISTA DE SECUENCIAS

- <110> Yamanouchi Pharmaceutical Co., Ltd.
- <120> Derivados de 2,4,6,-triamino-1,3,5-triazina
- <130> Y0307-PCT
- 10 <150> JP2002-028844
- <151> 5-2-2002
- <160> 12
- <170> PatentIn version 3.0

- 15 <210> 1
- <211> 3252
- <212> ADN
- <213> Homo sapiens

- 20 <220>
- <221> CDS
- <222> (1)..(3252)
- <400> 1

atg ccg gcc atg cgg ggc ctc ctg gcg cct cag aac acc ttc ctg gac 48
 Met Pro Ala Met Arg Gly Leu Leu Ala Pro Gln Asn Thr Phe Leu Asp
 1 5 10 15

acc atc gct acg ogc ttc gac ggc acg cac agt aac ttc gtg ctg ggc 96
 Thr Ile Ala Thr Arg Phe Asp Gly Thr His Ser Asn Phe Val Leu Gly
 20 25 30

aac gcc cag gtg gcg ggg ctc ttc ccc gtg gtc tac tgc tct gat ggc 144
 Asn Ala Gln Val Ala Gly Leu Phe Pro Val Val Tyr Cys Ser Asp Gly
 35 40 45

ttc tgt gac ctc acg ggc ttc tcc cgg gct gag gtc atg cag egg ggc 192
 Phe Cys Asp Leu Thr Gly Phe Ser Arg Ala Glu Val Met Gln Arg Gly
 50 55 60

gcc atc cgg aag tgc ccc ttc atc ctg ttg cac tgt ggg gca ctg aga	672
Ala Ile Arg Lys Ser Pro Phe Ile Leu Leu His Cys Gly Ala Leu Arg	
210 215 220	
gcc acc tgg gat ggc ttc atc ctg ctc gcc aca ctc tat gtg gct gtc	720
Ala Thr Trp Asp Gly Phe Ile Leu Leu Ala Thr Leu Tyr Val Ala Val	
225 230 235 240	
act gtg ccc tac agc gtg tgt gtg agc aca gca cgg gag ccc agt gcc	768
Thr Val Pro Tyr Ser Val Cys Val Ser Thr Ala Arg Glu Pro Ser Ala	
245 250 255	
gcc cgc ggc cgg ccc agc gtc tgt gac ctg gcc gtg gag gtc ctc ttc	816
Ala Arg Gly Pro Pro Ser Val Cys Asp Leu Ala Val Glu Val Leu Phe	
260 265 270	
atc ctt gac att gtg ctg aat ttc cgt acc aca ttc gtg tcc aag tgc	864
Ile Leu Asp Ile Val Leu Asn Phe Arg Thr Thr Phe Val Ser Lys Ser	
275 280 285	
ggc cag gtg gtg ttt gcc cca aag tcc att tgc ctc cac tac gtc acc	912
Gly Gln Val Val Phe Ala Pro Lys Ser Ile Cys Leu His Tyr Val Thr	
290 295 300	
acc tgg ttc ctg ctg gat gtc atc gca gcg ctg ccc ttt gac ctg cta	960
Thr Trp Phe Leu Leu Asp Val Ile Ala Ala Leu Pro Phe Asp Leu Leu	
305 310 315 320	
cat gcc ttc aag gtc aac gtg tac ttc ggg gcc cat ctg ctg aag acg	1008
His Ala Phe Lys Val Asn Val Tyr Phe Gly Ala His Leu Leu Lys Thr	
325 330 335	
gtg cgc ctg ctg cgc ctg ctg cgc ctg ctt ccg cgg ctg gac cgg tac	1056
Val Arg Leu Leu Arg Leu Leu Arg Leu Leu Pro Arg Leu Asp Arg Tyr	
340 345 350	

tcg cag tac agc gcc gtg gtg ctg aca ctg ctc atg gcc gtg ttc gcc	1104
Ser Gln Tyr Ser Ala Val Val Leu Thr Leu Leu Met Ala Val Phe Ala	
355 360 365	
ctg ctc gcc cac tgg gtc gcc tgc gtc tgg ttt tac att gcc cag cgg	1152
Leu Leu Ala His Trp Val Ala Cys Val Trp Phe Tyr Ile Gly Gln Arg	
370 375 380	
gag atc gag agc agc gaa tcc gag ctg cct gag att gcc tgg ctg cag	1200
Glu Ile Glu Ser Ser Glu Ser Glu Leu Pro Glu Ile Gly Trp Leu Gln	
385 390 395 400	
gag ctg gcc cgc cga ctg gag aot ccc tac tac ctg gtg gcc cgg agc	1248
Glu Leu Ala Arg Arg Leu Glu Thr Pro Tyr Tyr Leu Val Gly Arg Arg	
405 410 415	
cca gct gga ggg aac agc tcc gcc cag agt gac aac tgc agc agc agc	1296
Pro Ala Gly Gly Asn Ser Ser Gly Gln Ser Asp Asn Cys Ser Ser Ser	
420 425 430	
agc gag gcc aac ggg acg ggg ctg gag ctg ctg gcc gcc ccg tcg ctg	1344
Ser Glu Ala Asn Gly Thr Gly Leu Glu Leu Leu Gly Gly Pro Ser Leu	
435 440 445	
cgc agc gcc tac atc acc tcc ctc tac ttc gca ctc agc agc ctc acc	1392
Arg Ser Ala Tyr Ile Thr Ser Leu Tyr Phe Ala Leu Ser Ser Leu Thr	
450 455 460	
agc gtg gcc ttc gcc aac gtg tcc gcc aac acg gac acc gag aag atc	1440
Ser Val Gly Phe Gly Asn Val Ser Ala Asn Thr Asp Thr Glu Lys Ile	
465 470 475 480	
ttc tcc atc tgc acc atg ctc atc gcc gcc ctg atg cac gcc gtg gtg	1488
Phe Ser Ile Cys Thr Met Leu Ile Gly Ala Leu Met His Ala Val Val	
485 490 495	

ttt ggg aac gtg acg gcc atc atc cag cgc atg tac gcc cgc cgc ttt	1536
Phe Gly Asn Val Thr Ala Ile Ile Gln Arg Met Tyr Ala Arg Arg Phe	
500 505 510	
ctg tac cac agc cgc acg cgc gac ctg cgc gac tac atc cgc atc cac	1584
Leu Tyr His Ser Arg Thr Arg Asp Leu Arg Asp Tyr Ile Arg Ile His	
515 520 525	
cgt atc ccc aag ccc ctc aag cag cgc atg ctg gag tac ttc cag gcc	1632
Arg Ile Pro Lys Pro Leu Lys Gln Arg Met Leu Glu Tyr Phe Gln Ala	
530 535 540	
acc tgg gcg gtg aac aat ggc atc gac acc acc gag ctg ctg cag agc	1680
Thr Trp Ala Val Asn Asn Gly Ile Asp Thr Thr Glu Leu Leu Gln Ser	
545 550 555 560	
ctc cct gac gag ctg cgc gca gac atc gcc atg cac ctg cac aag gag	1728
Leu Pro Asp Glu Leu Arg Ala Asp Ile Ala Met His Leu His Lys Glu	
565 570 575	
gtc ctg cag ctg cca ctg ttt gag gcg gcc agc cgc ggc tgc ctg cgg	1776
Val Leu Gln Leu Pro Leu Phe Glu Ala Ala Ser Arg Gly Cys Leu Arg	
580 585 590	
gca ctg tot ctg gcc ctg cgg ccc gcc ttc tgc acg ccg ggc gag tac	1824
Ala Leu Ser Leu Ala Leu Arg Pro Ala Phe Cys Thr Pro Gly Glu Tyr	
595 600 605	
ctc atc cac caa ggc gat gcc ctg cag gcc ctc tac ttt gtc tgc tct	1872
Leu Ile His Gln Gly Asp Ala Leu Gln Ala Leu Tyr Phe Val Cys Ser	
610 615 620	
ggc tcc atg gag gtg ctc aag ggt ggc acc gtg ctc gcc atc cta ggg	1920
Gly Ser Met Glu Val Leu Lys Gly Gly Thr Val Leu Ala Ile Leu Gly	
625 630 635 640	

aag ggc gac ctg atc ggc tgt gag ctg ccc cgg cgg gag cag gtg gta	1968
Lys Gly Asp Leu Ile Gly Cys Glu Leu Pro Arg Arg Glu Gln Val Val	
645 650 655	
aag gcc aat gcc gac gtg aag ggg ctg acg tac tgc gtc ctg cag tgt	2016
Lys Ala Asn Ala Asp Val Lys Gly Leu Thr Tyr Cys Val Leu Gln Cys	
660 665 670	
ctg cag ctg gct ggc ctg cac gac agc ctt gcg ctg tac ccc gag ttt	2064
Leu Gln Leu Ala Gly Leu His Asp Ser Leu Ala Leu Tyr Pro Glu Phe	
675 680 685	
gcc ccg cgc ttc agt cgt ggc ctc cga ggg gag ctc agc tac aac ctg	2112
Ala Pro Arg Phe Ser Arg Gly Leu Arg Gly Glu Leu Ser Tyr Asn Leu	
690 695 700	
ggt gct ggg gga ggc tct gca gag gtg gac acc agc tcc ctg agc ggc	2160
Gly Ala Gly Gly Gly Ser Ala Glu Val Asp Thr Ser Ser Leu Ser Gly	
705 710 715 720	
gac aat acc ctt atg tcc acg ctg gag gag aag gag aca gat ggg gag	2208
Asp Asn Thr Leu Met Ser Thr Leu Glu Glu Lys Glu Thr Asp Gly Glu	
725 730 735	
cag ggc ccc acg gtc tcc cca gcc cca gct gat gag ccc tcc agc ccc	2256
Gln Gly Pro Thr Val Ser Pro Ala Pro Ala Asp Glu Pro Ser Ser Pro	
740 745 750	
ctg ctg tcc cct ggc tgc acc tcc tca tcc tca gct gcc aag ctg cta	2304
Leu Leu Ser Pro Gly Cys Thr Ser Ser Ser Ser Ala Ala Lys Leu Leu	
755 760 765	
tcc cca cgt cga aca gca ccc cgg cct cgt cta ggt gcc aga ggg agg	2352
Ser Pro Arg Arg Thr Ala Pro Arg Pro Arg Leu Gly Gly Arg Gly Arg	
770 775 780	

cca ggc agg gca ggg gct ttg aag gct gag gct ggc ccc tct gct ccc	2400
Pro Gly Arg Ala Gly Ala Leu Lys Ala Glu Ala Gly Pro Ser Ala Pro	
785 790 795 800	
cca cgg gcc cta gag ggg cta cgg ctg ccc ccc atg cca tgg aat gtg	2448
Pro Arg Ala Leu Glu Gly Leu Arg Leu Pro Pro Met Pro Trp Asn Val	
805 810 815	
ccc cca gat ctg agc ccc agg gta gta gat ggc att gaa gac ggc tgt	2496
Pro Pro Asp Leu Ser Pro Arg Val Val Asp Gly Ile Glu Asp Gly Cys	
820 825 830	
ggc tcg gac cag ccc aag ttc tct ttc cgc gtg ggc cag tct ggc cgg	2544
Gly Ser Asp Gln Pro Lys Phe Ser Phe Arg Val Gly Gln Ser Gly Pro	
835 840 845	
gaa tgt agc agc agc ccc tcc cct gga cca gag agc ggc ctg ctc act	2592
Glu Cys Ser Ser Ser Pro Ser Pro Gly Pro Glu Ser Gly Leu Leu Thr	
850 855 860	
gtt ccc cat ggg ccc agc gag gca agg aac aca gac aca ctg gac aag	2640
Val Pro His Gly Pro Ser Glu Ala Arg Asn Thr Asp Thr Leu Asp Lys	
865 870 875 880	
ctt cgg cag gcg gtg aca gag ctg tca gag cag gtg ctg cag atg cgg	2688
Leu Arg Gln Ala Val Thr Glu Leu Ser Glu Gln Val Leu Gln Met Arg	
885 890 895	
gaa gga ctg cag tca ctt cgc cag gct gtg cag ctt gtc ctg gcg ccc	2736
Glu Gly Leu Gln Ser Leu Arg Gln Ala Val Gln Leu Val Leu Ala Pro	
900 905 910	
cac agg gag ggt ccg tgc cct cgg gca tcg gga gag ggg ccg tgc cca	2784
His Arg Glu Gly Pro Cys Pro Arg Ala Ser Gly Glu Gly Pro Cys Pro	
915 920 925	

gcc agc acc tcc ggg ctt ctg cag cct ctg tgt gtg gac act ggg gca	2832
Ala Ser Thr Ser Gly Leu Leu Gln Pro Leu Cys Val Asp Thr Gly Ala	
930 935 940	
tcc tcc tac tgc ctg cag ccc cca gct ggc tct gtc ttg agt ggg act	2880
Ser Ser Tyr Cys Leu Gln Pro Pro Ala Gly Ser Val Leu Ser Gly Thr	
945 950 955 960	
tgg ccc cac cct cgt ccg ggg cct cct ccc ctc atg gca ccc tgg ccc	2928
Trp Pro His Pro Arg Pro Gly Pro Pro Pro Leu Met Ala Pro Trp Pro	
965 970 975	
tgg ggt ccc cca gcg tct cag agc tcc ccc tgg cct cga gcc aca gct	2976
Trp Gly Pro Pro Ala Ser Gln Ser Ser Pro Trp Pro Arg Ala Thr Ala	
980 985 990	
ttc tgg acc tcc acc tca gac tca gag ccc cct gcc tca gga gac ctc	3024
Phe Trp Thr Ser Thr Ser Asp Ser Glu Pro Pro Ala Ser Gly Asp Leu	
995 1000 1005	
tgc tct gag ccc agc acc cct gcc tcc cct cct cct tct gag gaa	3069
Cys Ser Glu Pro Ser Thr Pro Ala Ser Pro Pro Pro Ser Glu Glu	
1010 1015 1020	
ggg gct agg act ggg ccc gca gag cct gtg agc cag gct gag gct	3114
Gly Ala Arg Thr Gly Pro Ala Glu Pro Val Ser Gln Ala Glu Ala	
1025 1030 1035	
acc agc act gga gag ccc cca cca ggg tca ggg ggc ctg gcc ttg	3159
Thr Ser Thr Gly Glu Pro Pro Pro Gly Ser Gly Gly Leu Ala Leu	
1040 1045 1050	
ccc tgg gac ccc cac agc ctg gag atg gtg ctt att ggc tgc cat	3204
Pro Trp Asp Pro His Ser Leu Glu Met Val Leu Ile Gly Cys His	
1055 1060 1065	

ggc tct ggc aca gtc cag tgg acc cag gaa gaa ggc aca ggg gtc 3249
 Gly Ser Gly Thr Val Gln Trp Thr Gln Glu Glu Gly Thr Gly Val
 1070 1075 1080

tga 3252

<210> 2
 <211> 1083
 <212> PRT
 5 <213> Homo sapiens

<400> 2

Met Pro Ala Met Arg Gly Leu Leu Ala Pro Gln Asn Thr Phe Leu Asp
 1 5 10 15
 Thr Ile Ala Thr Arg Phe Asp Gly Thr His Ser Asn Phe Val Leu Gly
 20 25 30
 Asn Ala Gln Val Ala Gly Leu Phe Pro Val Val Tyr Cys Ser Asp Gly
 35 40 45
 Phe Cys Asp Leu Thr Gly Phe Ser Arg Ala Glu Val Met Gln Arg Gly
 50 55 60
 Cys Ala Cys Ser Phe Leu Tyr Gly Pro Asp Thr Ser Glu Leu Val Arg
 65 70 75 80
 Gln Gln Ile Arg Lys Ala Leu Asp Glu His Lys Glu Phe Lys Ala Glu
 85 90 95
 Leu Ile Leu Tyr Arg Lys Ser Gly Leu Pro Phe Trp Cys Leu Leu Asp
 100 105 110
 Val Ile Pro Ile Lys Asn Glu Lys Gly Glu Val Ala Leu Phe Leu Val

115	120	125
Ser His Lys Asp Ile Ser	Glu Thr Lys Asn Arg	Gly Gly Pro Asp Arg
130	135	140
Trp Lys Glu Thr Gly Gly Gly Arg Arg Arg Tyr Gly Arg Ala Arg Ser		
145	150	155
Lys Gly Phe Asn Ala Asn Arg Arg Arg Ser Arg Ala Val Leu Tyr His		
165	170	175
Leu Ser Gly His Leu Gln Lys Gln Pro Lys Gly Lys His Lys Leu Asn		
180	185	190
Lys Gly Val Phe Gly Glu Lys Pro Asn Leu Pro Glu Tyr Lys Val Ala		
195	200	205
Ala Ile Arg Lys Ser Pro Phe Ile Leu Leu His Cys Gly Ala Leu Arg		
210	215	220
Ala Thr Trp Asp Gly Phe Ile Leu Leu Ala Thr Leu Tyr Val Ala Val		
225	230	235
Thr Val Pro Tyr Ser Val Cys Val Ser Thr Ala Arg Glu Pro Ser Ala		
245	250	255
Ala Arg Gly Pro Pro Ser Val Cys Asp Leu Ala Val Glu Val Leu Phe		
260	265	270
Ile Leu Asp Ile Val Leu Asn Phe Arg Thr Thr Phe Val Ser Lys Ser		
275	280	285
Gly Gln Val Val Phe Ala Pro Lys Ser Ile Cys Leu His Tyr Val Thr		
290	295	300
Thr Trp Phe Leu Leu Asp Val Ile Ala Ala Leu Pro Phe Asp Leu Leu		

305 310 315 320
 His Ala Phe Lys Val Asn Val Tyr Phe Gly Ala His Leu Leu Lys Thr
 325 330 335
 Val Arg Leu Leu Arg Leu Leu Arg Leu Leu Pro Arg Leu Asp Arg Tyr
 340 345 350
 Ser Gln Tyr Ser Ala Val Val Leu Thr Leu Leu Met Ala Val Phe Ala
 355 360 365
 Leu Leu Ala His Trp Val Ala Cys Val Trp Phe Tyr Ile Gly Gln Arg
 370 375 380
 Glu Ile Glu Ser Ser Glu Ser Glu Leu Pro Glu Ile Gly Trp Leu Gln
 385 390 395 400
 Glu Leu Ala Arg Arg Leu Glu Thr Pro Tyr Tyr Leu Val Gly Arg Arg
 405 410 415
 Pro Ala Gly Gly Asn Ser Ser Gly Gln Ser Asp Asn Cys Ser Ser Ser
 420 425 430
 Ser Glu Ala Asn Gly Thr Gly Leu Glu Leu Leu Gly Gly Pro Ser Leu
 435 440 445
 Arg Ser Ala Tyr Ile Thr Ser Leu Tyr Phe Ala Leu Ser Ser Leu Thr
 450 455 460
 Ser Val Gly Phe Gly Asn Val Ser Ala Asn Thr Asp Thr Glu Lys Ile
 465 470 475 480
 Phe Ser Ile Cys Thr Met Leu Ile Gly Ala Leu Met His Ala Val Val
 485 490 495
 Phe Gly Asn Val Thr Ala Ile Ile Gln Arg Met Tyr Ala Arg Arg Phe

	500		505		510														
Leu	Tyr	His	Ser	Arg	Thr	Arg	Asp	Leu	Arg	Asp	Tyr	Ile	Arg	Ile	His				
		515					520					525							
Arg	Ile	Pro	Lys	Pro	Leu	Lys	Gln	Arg	Met	Leu	Glu	Tyr	Phe	Gln	Ala				
		530				535					540								
Thr	Trp	Ala	Val	Asn	Asn	Gly	Ile	Asp	Thr	Thr	Glu	Leu	Leu	Gln	Ser				
545					550					555					560				
Leu	Pro	Asp	Glu	Leu	Arg	Ala	Asp	Ile	Ala	Met	His	Leu	His	Lys	Glu				
				565					570					575					
Val	Leu	Gln	Leu	Pro	Leu	Phe	Glu	Ala	Ala	Ser	Arg	Gly	Cys	Leu	Arg				
			580					585					590						
Ala	Leu	Ser	Leu	Ala	Leu	Arg	Pro	Ala	Phe	Cys	Thr	Pro	Gly	Glu	Tyr				
		595					600					605							
Leu	Ile	His	Gln	Gly	Asp	Ala	Leu	Gln	Ala	Leu	Tyr	Phe	Val	Cys	Ser				
	610					615					620								
Gly	Ser	Met	Glu	Val	Leu	Lys	Gly	Gly	Thr	Val	Leu	Ala	Ile	Leu	Gly				
625					630					635					640				
Lys	Gly	Asp	Leu	Ile	Gly	Cys	Glu	Leu	Pro	Arg	Arg	Glu	Gln	Val	Val				
				645					650					655					
Lys	Ala	Asn	Ala	Asp	Val	Lys	Gly	Leu	Thr	Tyr	Cys	Val	Leu	Gln	Cys				
			660					665					670						
Leu	Gln	Leu	Ala	Gly	Leu	His	Asp	Ser	Leu	Ala	Leu	Tyr	Pro	Glu	Phe				
		675					680					685							

Ala Pro Arg Phe Ser Arg Gly Leu Arg Gly Glu Leu Ser Tyr Asn Leu
 690 695 700

Gly Ala Gly Gly Gly Ser Ala Glu Val Asp Thr Ser Ser Leu Ser Gly
 705 710 715 720

Asp Asn Thr Leu Met Ser Thr Leu Glu Glu Lys Glu Thr Asp Gly Glu
 725 730 735

Gln Gly Pro Thr Val Ser Pro Ala Pro Ala Asp Glu Pro Ser Ser Pro
 740 745 750

Leu Leu Ser Pro Gly Cys Thr Ser Ser Ser Ala Ala Lys Leu Leu
 755 760 765

Ser Pro Arg Arg Thr Ala Pro Arg Pro Arg Leu Gly Gly Arg Gly Arg
 770 775 780

Pro Gly Arg Ala Gly Ala Leu Lys Ala Glu Ala Gly Pro Ser Ala Pro
 785 790 795 800

Pro Arg Ala Leu Glu Gly Leu Arg Leu Pro Pro Met Pro Trp Asn Val
 805 810 815

Pro Pro Asp Leu Ser Pro Arg Val Val Asp Gly Ile Glu Asp Gly Cys
 820 825 830

Gly Ser Asp Gln Pro Lys Phe Ser Phe Arg Val Gly Gln Ser Gly Pro
 835 840 845

Glu Cys Ser Ser Ser Pro Ser Pro Gly Pro Glu Ser Gly Leu Leu Thr
 850 855 860

Val Pro His Gly Pro Ser Glu Ala Arg Asn Thr Asp Thr Leu Asp Lys
 865 870 875 880

Leu Arg Gln Ala Val Thr Glu Leu Ser Glu Gln Val Leu Gln Met Arg
 885 890 895

Glu Gly Leu Gln Ser Leu Arg Gln Ala Val Gln Leu Val Leu Ala Pro
 900 905 910

His Arg Glu Gly Pro Cys Pro Arg Ala Ser Gly Glu Gly Pro Cys Pro
 915 920 925

Ala Ser Thr Ser Gly Leu Leu Gln Pro Leu Cys Val Asp Thr Gly Ala
 930 935 940

Ser Ser Tyr Cys Leu Gln Pro Pro Ala Gly Ser Val Leu Ser Gly Thr
 945 950 955 960

Trp Pro His Pro Arg Pro Gly Pro Pro Pro Leu Met Ala Pro Trp Pro
 965 970 975

Trp Gly Pro Pro Ala Ser Gln Ser Ser Pro Trp Pro Arg Ala Thr Ala
 980 985 990

Phe Trp Thr Ser Thr Ser Asp Ser Glu Pro Pro Ala Ser Gly Asp Le
 995 1000 1005

Cys Ser Glu Pro Ser Thr Pro Ala Ser Pro Pro Pro Ser Glu Glu
 1010 1015 1020

Gly Ala Arg Thr Gly Pro Ala Glu Pro Val Ser Gln Ala Glu Ala
 1025 1030 1035

Thr Ser Thr Gly Glu Pro Pro Pro Gly Ser Gly Gly Leu Ala Leu
 1040 1045 1050

Pro Trp Asp Pro His Ser Leu Glu Met Val Leu Ile Gly Cys His
 1055 1060 1065

Gly Ser Gly Thr Val Gln Trp Thr Gln Glu Glu Gly Thr Gly Val
 1070 1075 1080

<211> 40
 <212> ADN
 <213> Artificial
 <220>
 5 <223> Descripción de secuencia artificial: una secuencia cebadora sintetizada artificialmente

<400> 3
attcgacgtc gatcttttt cggtaaacctc aatccaccggc 40

10 <210> 4
 <211> 20
 <212> ADN.
 <213> Mus sp.

15 <400> 4
gcgggcatca aggagicaag 20

<210> 5
 <211> 20
 <212> ADN
 <213> Mus sp.

20 <400> 5
ctctgtccc tccgttgac 20

25 <210> 6
 <211> 29
 <212> ADN
 <213> Artificial

30 <220>
 <223> Descripción de secuencia artificial: una secuencia cebadora sintetizada artificialmente

<400> 6
acgggtggac cggcccgctgc tctgagtg 29

35 <210> 7
 <211> 29
 <212> ADN
 <213> Artificial

40 <220>
 <223> Descripción de secuencia artificial: una secuencia cebadora sintetizada artificialmente

<400> 7
acgggtggac ccaagctctg aaaaaaccag 29

45 <210> 8
 <211> 36
 <212> ADN
 <213> Artificial

50 <220>
 <223> Descripción de secuencia artificial: una secuencia cebadora sintetizada artificialmente

<400> 8
gggtaccgc ggccgcgggg atccagacat gateag 36

55 <210> 9
 <211> 20
 <212> ADN
 <213> Homo sapiens

60 <400> 9 20
cgaggcaagg aaccacagaca 20

<210> 10
 <211> 18
 <212> ADN
 5 <213> Homo sapiens

 <400> 10 18
ggggctgcag gcagtagg 18

 10 <210> 11
 <211> 20
 <212> ADN
 <213> Homo sapiens

 15 <400> 11 20
agtcacttcg ccaggctgtg 20

 <210> 12
 <211> 18
 20 <212> ADN
 <213> Homo sapiens

 <400> 12 18
ggggctgcag gcagtagg 18
 25

REIVINDICACIONES

1. Un compuesto de 2,4,6-triamino-1,3,5-triazina o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, seleccionado entre el grupo que consiste en:

5

N,N'-difenil-*N''*-(4-piridilmetil)-1,3,5-triazina-2,4,6-triamina,
N,N'-difenil-*N''*-piridin-3-ilmetil)-1,3,5-triazina-2,4,6-triamina,
N,N'-difenil-*N''*-(piridin-2-ilmetil)-1,3,5-triazina-2,4,6-triamina,
N-[(2-fluoropiridin-4-il)metil]-*N'*,*N''*-difenil-1,3,5-triazina-2,4,6-triamina.

10

N-[(2-cloropiridin-4-il)metil]-*N'*,*N''*-difenil-1,3,5-triazina-2,4,6-triamina,
N-[(2-isopropilpiridin-4-il)metil]-*N'*,*N''*-difenil-1,3,5-triazina-2,4,6-triamina,
N,N'-bis(4-fluorofenil)-*N''*-(piridin-4-ilmetil)-1,3,5-triazina-2,4,6-triamina,
N,N'-bis(4-fluorofenil)-*N''*-(piridin-3-ilmetil)-1,3,5-triazina-2,4,6-triamina,

15

N,N'-bis(4-fluorofenil)-*N''*-(piridin-2-ilmetil)-1,3,5-triazina-2,4,6-triamina,
N,N'-bis(4-fluorofenil)-*N''*-[(2-fluoropiridin-4-il)metil]-1,3,5-triazina-2,4,6-triamina,
N-(4-fluorofenil)-*N'*-[(2-fluoropiridin-4-il)metil]-*N''*-fenil-1,3,5-triazina-2,4,6-triamina,
N-(4-fluorofenil)-*N'*-fenil-*N''*-(pirimidin-2-ilmetil)-1,3,5-triazina-2,4,6-triamina,

20

N-(4-fluorofenil)-*N'*-[(2-fluoropiridin-4-il)metil]-*N''*-(4-metilfenil)-1,3,5-triazina-2,4,6-triamina,
N-(4-fluorofenil)-*N'*-[(2-fluoropiridin-4-il)metil]-*N''*-(4-metoxifenil)-1,3,5-triazina-2,4,6-triamina,
N-(4-clorofenil)-*N'*-(4-fluorofenil)-*N''*-[(2-fluoropiridin-4-il)metil]-1,3,5-triazina-2,4,6-triamina,
N-(4-fluorofenil)-*N'*-[(2-fluoropiridin-4-il)metil]-*N''*-(3-metoxifenil)-1,3,5-triazina-2,4,6-triamina,

25

N-(4-clorofenil)-*N'*-[(2-fluoropiridin-4-il)metil]-*N''*-fenil-1,3,5-triazina-2,4,6-triamina,
N-[(2-fluoropiridin-4-il)metil]-*N'*-(4-metoxifenil)-*N''*-fenil-1,3,5-triazina-2,4,6-triamina,
N,N'-difenil-*N''*-(pirimidin-2-ilmetil)-1,3,5-triazina-2,4,6-triamina,
N,N'-bis(4-fluorofenil)-*N''*-(pirimidin-2-ilmetil)-1,3,5-triazina-2,4,6-triamina,

30

N-(4-fluorofenil)-*N'*-(4-metoxifenil)-*N''*-(pirimidin-2-ilmetil)-1,3,5-triazina-2,4,6-triamina,
N-(4-fluorofenil)-*N'*-fenil-*N''*-(pirimidin-4-ilmetil)-1,3,5-triazina-2,4,6-triamina,
N,N'-bis(4-fluorofenil)-*N''*-(pirimidin-4-ilmetil)-1,3,5-triazina-2,4,6-triamina,
N-(4-fluorofenil)-*N'*-(4-metoxifenil)-*N''*-(pirimidin-4-ilmetil)-1,3,5-triazina-2,4,6-triamina, y
N,N'-difenil-*N''*-(2-pirimidin-2-ilmetil)-1,3,5-triazina-2,4,6-triamina.

2. Una composición farmacéutica que comprende una 2,4,6-triamino-1,3,5-triazina de acuerdo con la reivindicación 1, o una sal farmacéuticamente aceptable de la misma.