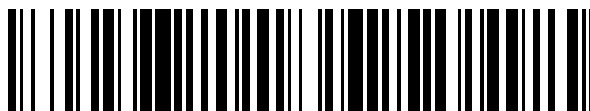


19



OFICINA ESPAÑOLA DE
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA



11 Número de publicación: **2 528 674**

51 Int. Cl.:

C07D 401/12 (2006.01)

A61K 31/4545 (2006.01)

A61K 31/4709 (2006.01)

A61K 31/44 (2006.01)

12

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

96 Fecha de presentación y número de la solicitud europea: **16.02.2006 E 13160373 (0)**

97 Fecha y número de publicación de la concesión europea: **31.12.2014 EP 2607362**

54 Título: **Piperidina y carboxilatos de piperacina como inhibidores de FAAH**

30 Prioridad:

17.02.2005 JP 2005040197

18.10.2005 JP 2005303065

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

11.02.2015

73 Titular/es:

**ASTELLAS PHARMA INC. (100.0%)
3-11, Nihonbashi-Honcho 2-chome
Chuo-ku, Tokyo 103-8411, JP**

72 Inventor/es:

**ISHII, TAKAHIRO;
SUGANE, TAKASHI;
MAEDA, JUN;
NARAZAKI, FUMIE;
KAKEFUDA, AKIO;
SATO, KENTARO;
TAKAHASHI, TATSUHISA;
KANAYAMA, TAKATOSHI;
SAITOH, CHIKASHI;
SUZUKI, JOTARO y
KANAI, CHISATO**

74 Agente/Representante:

UNGRÍA LÓPEZ, Javier

ES 2 528 674 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

Piperidina y carboxilatos de piperacina como inhibidores de FAAH

5 Campo técnico

La presente invención se refiere a un derivado de 1-carboxilato heterocíclico que contiene nitrógeno no aromático piridílico o su sal farmacéuticamente aceptable, que actúa como una medicina, especialmente como un remedio para la frecuencia urinaria e incontinencia urinaria, un remedio para la vejiga hiperactiva y/o un remedio para el dolor que tiene una actividad inhibidora de ácido graso amida hidrolasa (en lo sucesivo en el presente documento denominada FAAH).

Antecedentes de la técnica

Se sabe que el ácido graso amida hidrolasa (FAAH) hidroliza endocannabinoides para inactivarlo (véase referencias no de patente 1 a 4). El endocanabinoide es un término genérico para una sustancia biológica que actúa en un receptor cannabinoide para mostrar su actividad fisiológica. Los endocannabinoides típicos son anandamida, palmitoil etanolamida, oleamida, 2-araquidonoil glicerol; y se sabe que se hidrolizan por FAAH para perder su actividad. Se sabe que Δ^9 -tetrahidrocannabinol que se considera como el principio activo del *Cannabis* (marihuana) activa un receptor cannabinoide (véase referencia no de patente 5). En mamíferos, se han conocido hasta la fecha dos tipos de receptores cannabinoides CB1 y CB2. CB1 se expresa en los sistemas nerviosos central y periférico, y cuando se activa muestra su acción mental y acción analgésica. CB2 se expresa en sistemas inmunitarios y cuando se activa muestra su acción inflamatoria y acción analgésica (y antiinflamatoria). Por otro lado, en un modelo de rata cistítica, un agonista del receptor cannabinoide aumenta la capacidad de la vejiga y el umbral de micción (referencia no de patente 6 y referencia no de patente 7); y los efectos secundarios de alucinación, delirio, taquicardia, hipotensión ortostática que se observan en la administración de un agonista del receptor cannabinoide a animales no se observa cuando se administra al mismo un inhibidor de FAAH (referencia no de patente 8). A partir de esto, se espera que el inhibidor de FAAH sea un remedio para la frecuencia urinaria e incontinencia urinaria, un remedio para vejiga hiperactiva y/o un remedio para el dolor.

Como compuestos que tienen una actividad inhibidora de FAAH, se conocen compuestos capaces de actuar como agente analgésico, antiansiedad, antiepiléptico, antidepresivo, antiemético, cardiovascular o agente antiglaucomatosa [derivados de éster aromático policíclico o alquilo C1-4 de ácidos alifáticos hidrocarburo-carbámicos sustituidos con fenilo o anillo aromático (referencia de patente 1) y fenil ciclohexilcarbamato (referencia de patente 2)]. Los derivados de dioxano-2-alquilcarbamato, que son compuestos que tienen una actividad inhibidora de FAAH, se describen como un remedio para la incontinencia urinaria, una realización de un gran número de trastornos enumerados en la misma (referencia de patente 3). Sin embargo, la referencia de patente 3 no divulga resultados experimentales para apoyar el efecto de remedio para el tratamiento de frecuencia urinaria e incontinencia urinaria y/o para el tratamiento de vejiga hiperactiva, sin divulgar ninguna sugerencia de ello. 4-aminopiridil piperidin-1-carboxilato, un tipo de carboxilato 1 heterocíclico que contiene nitrógeno no aromático piridílico, se describe como un inhibidor de acetilcolina esterasa (referencia no de patente 9); sin embargo, la referencia no describe nada acerca de que el compuesto sea un remedio para la frecuencia urinaria e incontinencia urinaria y/o un remedio para vejiga hiperactiva.

Referencia de Patente 1: WO2003/065989

Referencia de Patente 2: WO2004/033422

Referencia de Patente 3: JP-A 2003-192659

Referencia no de Patente 1: Prostaglandins Leukotrienes and Essential Fatty Acids, (Inglaterra), 2002, vol. 66, páginas 143-160

Referencia no de Patente 2: British Journal of Pharmacology (Inglaterra), 2004, vol. 141, páginas 253-262

Referencia no de Patente 3: Nature (Inglaterra), 1996, vol. 384, páginas 83-87

Referencia no de Patente 4: Biochemical Pharmacology, (Estados Unidos), 2001, vol. 62, páginas 517-526

Referencia no de Patente 5: Current Medicinal Chemistry (Estados Unidos), 1999, vol. 6, páginas 635-664

Referencia no de Patente 6: The Journal of Neuroscience, 2002, vol. 22, páginas 7.147-7.153

Referencia no de Patente 7: Pain, 1998, vol. 76, páginas 189-199

Referencia no de Patente 8: Nature Medicine, (Inglaterra), 2003, vol. 9, páginas 76-81

Referencia no de Patente 9: Journal of Pharmaceutical Science, 1992, vol. 81, páginas 380-385

Divulgación de la invención

Problemas para resolver por la invención

- 5 Un objeto de la presente invención es proporcionar un remedio para la frecuencia urinaria e incontinencia urinaria, un remedio para la vejiga hiperactiva y/o un remedio para el dolor, que están sin o se liberan de efectos secundarios de tipo cannabinoide y un problema de adicción.

Medios para resolver los problemas

- 10 Los presentes inventores han estudiado asiduamente para producir un compuesto que tenga actividad inhibidora de FAAH, y como resultado han descubierto nuevos derivados de carboxilato 1 heterocíclico que contiene nitrógeno piridílico.
- 15 Además, los presentes inventores han descubierto por primera vez que, cuando un compuesto que tiene una actividad inhibidora de FAAH se administra a una rata que padece frecuencia urinaria inducida por ciclofosfamida, entonces la capacidad efectiva de la vejiga de la rata aumenta, y se ha descubierto además que el compuesto que tiene actividad inhibidora de FAAH tiene un excelente efecto terapéutico en una rata de modelo de dolor, proporcionando de este modo un método de exploración para un remedio para frecuencia urinaria e incontinencia
- 20 urinaria, un remedio para vejiga hiperactiva y/o un remedio para el dolor seleccionando un inhibidor de FAAH, y han completado de este modo la presente invención.

Específicamente, la presente invención se refiere a lo siguiente:

- 25 1] A Un compuesto seleccionado entre el siguiente grupo, o su sal farmacéuticamente aceptable:

4-{4-(3-fluorobencil)oxi}fenoxi}piperidino-1-carboxilato de piridin-3-ilo,
 4-(2E)-3-fenilprop-2-enoil}piperazino-1-carboxilato de piridin-3-ilo,
 4-(anilino-carbonil)piperidino-1-carboxilato de piridin-3-ilo,
 30 4-(2-feniletíl)piperazino-1-carboxilato de piridin-3-ilo y
 4-(2-feniletíl)piperazino-1-carboxilato de 5-(metoxicarbonil)piridin-3-ilo.

2] Una composición farmacéutica que comprende un compuesto de acuerdo con [1] anterior, o su sal farmacéuticamente aceptable, como un ingrediente activo de la misma.

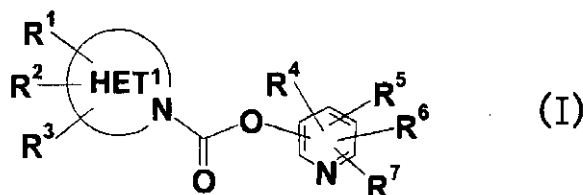
- 35 3] La composición farmacéutica de acuerdo con [2] anteriormente, para uso en un método de tratamiento de la frecuencia urinaria, incontinencia urinaria, vejiga hiperactiva y / o dolor.

4] El uso del compuesto de acuerdo con [1] anterior, o su sal farmacéuticamente aceptable, para la elaboración de un medicamento para el tratamiento de la frecuencia urinaria, incontinencia urinaria, vejiga hiperactiva y / o dolor.

- 40 La presente invención fue realizada en el contexto de una investigación más amplia de derivados 1-carboxilato heterocíclicos que contienen nitrógeno no aromático de piridilo que tienen actividad inhibitoria de FAAH. Se ha de entender que el alcance de protección de la presente invención está definido por las reivindicaciones. Sin embargo, se realiza aquí una divulgación más amplia de derivados 1-carboxilato heterocíclicos que contienen nitrógeno no aromático de piridilo con el fin de proporcionar información sobre antecedentes relativa a la invención que el lector podría encontrar de utilidad.

- 45 Se describen aquí derivados 1-carboxilato heterocíclicos que contienen nitrógeno no aromático de piridilo de fórmula general (I) y sus sales farmacéuticamente aceptables.

[Formula Quimica I]



50

[los símbolos en la fórmula (I) tienen los siguientes significados:

- 55 HET¹ representa un anillo hetero que contiene nitrógeno no aromático de 5 a 7 miembros, R¹, R² y R³ son iguales o diferentes, representando cada uno

- (1) H,
 (2) OH,
 (3) carboxilo opcionalmente esterificado
 5 (4) ciano,
 (5) alquilo inferior-CO-,
 (6) oxo (=O),
 (7) una fórmula $[R^{101}-(O) m1] m2$ -[ALK¹ opcionalmente sustituido con OH]- (O) n1-,
 10 (m1 y n1 son iguales o diferentes, indicando cada uno 0 o 1,
 m2 es de 1 a 5,
 ALK¹ representa alquileo inferior, alquenileo inferior o alquinileo inferior,
 R¹⁰¹ representa
- (i) H,
 15 (ii) Ar^{1a} opcionalmente sustituido con al menos un sustituyente seleccionado entre el grupo que consiste en:
- (a) H₂N-,
 20 (b) halo,
 (c) ciano,
 (d) carboxilo opcionalmente esterificado,
 (e) un grupo R^{1011a}R^{102a}N-CO-,
 (f) HET²,
 25 (g) Ar^{1a} opcionalmente sustituido con halo, ciano, OH, alquilo inferior-O- o alquilo inferior, Ar^{1a} representa arilo,
 (h) alquilo inferior,
 (j) OH,
 (k) alquilo inferior-O- opcionalmente sustituido con Ar^{1a} o halo-Ar^{1a},
 30 (l) HET²-CO- opcionalmente sustituido con halo, Ar^{1a} o HETAr^{1a},
 HET² representa anillo hetero que contiene nitrógeno,
 HETAr^{1a} representa heteroarilo que contiene nitrógeno,
 (s) HET²-CONR^{1011a}-,
 (t) H₂NCONH-, y
 35 (u) carboxilo opcionalmente esterificado-ALK^{2a},
 ALK^{2a} representa alquilo inferior o alquenilo inferior,
- (iii) ALK^{2a} opcionalmente sustituido con un grupo R^{1011a}R^{1012a}N o Ar^{1a},
 R^{1011a} y R^{1012a} son iguales o diferentes, representando cada uno
- (a) H,
 40 (b) cALK,
 cALK representa un cicloalquilo,
 (c) ALK^{2a} opcionalmente sustituido con halo, cALK, OH, alquilo inferior-O- o Ar^{1a}, o
 45 (d) Ar^{1a}-SO₂- opcionalmente sustituido con halo,
- (iv) HET² opcionalmente sustituido con al menos un sustituyente seleccionado entre el grupo que consiste en
- (a) ALK^{2a} opcionalmente sustituido con Ar^{1a} o halo-Ar^{1a},
 50 (b) Ar^{1a},
 (c) HETAr^{1a} opcionalmente sustituido con alquilo inferior,
 (d) Ar^{1a}-CO- o halo-Ar^{1a}-CO-,
 55 (v) cALK opcionalmente sustituido con ALK^{2a},
 o
 (vi) carboxilo opcionalmente esterificado,
 (en este caso, cuando m2 es de 2 a 5, entonces los $[R^{101}-(O) m1]$ pueden ser iguales o diferentes),
 60 (8) un grupo R¹⁰²-ALK¹-N (R¹⁰³)-CO-,
 (R¹⁰² representa
- (i) H,
 (ii) cALK,
 (iii) HETAr^{1a}, o
 65 (iv) Ar^{1a} opcionalmente sustituido con al menos un sustituyente seleccionado entre el grupo que consiste en

- (a) HO,
(b) $\text{ALK}^{2a}\text{-O-}$,
(c) $\text{cALK-ALK}^1\text{-O-}$,
5 (d) $\text{cALK-Ar}^{1a}\text{-ALK}^1\text{-O-}$, y
(e) $\text{Ar}^{1a}\text{-ALK}^1\text{-O-}$,
- R^{103} representa
- 10 (i) H,
(ii) cALK,
(iii) ALK^{2a} opcionalmente sustituido con al menos un sustituyente seleccionado entre el grupo que consiste en
- 15 (a) HET^2 ,
(b) Ar^{1a} , y
(c) halo-Ar^{1a} ,
- (iv) HETAr^{1a} , o
20 (v) $\text{Ar}^{1a}\text{-[CO] m1}$ opcionalmente sustituido con al menos un sustituyente seleccionado entre el grupo que consiste en
- (a) cALK,
(b) H_2N ,
25 (c) un grupo $\text{R}^{1011a}\text{R}^{1012a}\text{N-CO-}$, o
(d) ALK^{2a} ,
- (9) un grupo $\text{R}^{104a}\text{R}^{105a}\text{N-[CO] m1-ALK}^1\text{-}$,
(R^{104a} y R^{105a} son iguales o diferentes, representando cada uno un grupo R^{103}),
30 (10) un grupo $\text{R}^{106}\text{-ALK}^3\text{-L}^1\text{-}$,
(R^{106} representa
- (i) un grupo $\text{R}^{101}\text{-(O) m1-}$,
(ii) un grupo $\text{R}^{104a}\text{R}^{105a}\text{N-}$,
35 (iii) un grupo $\text{ALK}^{2a}\text{-CONH-}$, o
(iv) un grupo $\text{Ar}^{1a}\text{-CONH-}$,
- ALK^3 representa alquilenio inferior, alquenileno inferior o cicloalquilenio,
 L^1 representa -C(=O)- o $\text{-SO}_2\text{-}$,
40 (11) $\text{ALK}^{2a}\text{-CONH-}$ opcionalmente sustituido con Ar^{1a} ,
(12) Ar^{1a} sustituido con halo,
(13) un grupo $[\text{R}^{107}\text{-(O) m1}] \text{m2-Ar}^2\text{-(O) n1-}$,
(Ar^2 representa arileno,
45 R^{107} representa
- (i) H,
(ii) halo,
(iii) ALK^{2a} opcionalmente sustituido con al menos un sustituyente seleccionado entre el grupo que consiste en
- 50 (a) HO,
(b) cALK,
(c) HET^2 ,
(d) Ar^{1a} opcionalmente sustituido con halo, alquilo inferior, alquilo inferior- O-, un grupo $\text{R}^{1011a}\text{R}^{1012a}\text{N-}$
55 [CO] p-, ciano o carboxilo opcionalmente esterificado,
(e) carboxilo opcionalmente esterificado,
(f) $\text{HET}^2\text{-[CO] p-}$ opcionalmente sustituido con un grupo $\text{R}^{1011a}\text{R}^{1012a}\text{N-[CO] p-}$, y
(g) un grupo $\text{R}^{1011a}\text{R}^{1012a}\text{N-[CO] p-}$,
60 p indica 0 o 1,
- (iv) un grupo $\text{R}^{1011a}\text{R}^{1012a}\text{N-[CO] p-}$, o
(v) un grupo $\text{R}^{1011a}\text{R}^{1012a}\text{N-[CO] p-Ar}^{1a}$,
- en este caso, cuando m2 es de 2 a 5, entonces los $[\text{R}^{107}\text{-(O) m1}]$ pueden ser iguales o diferentes, y
65 adicionalmente el grupo $[\text{R}^{107}\text{-(O) m1}] \text{m2}$ puede ser metilendioxi para formar un anillo),
(14) un grupo $[\text{R}^{107}\text{-(O) m1}] \text{m2-Ar}^2\text{N (R}^{103}\text{)-CO-}$,

(en este caso, cuando m2 es de 2 a 5, entonces los $[R^{107} - (O) m1]$ pueden ser iguales o diferentes),

(15) un grupo $[R^{1011a} R^{1012a} N - [CO] m1] m2 - Ar^2 - (O) n1 -$,

(en este caso, cuando m2 es de 2 a 5, entonces los $[R^{1011a} R^{1012a} N - [CO] m1]$ pueden ser iguales o diferentes),

(16) un grupo $[R^{108}] m2 - Ar^2 - L^2 -$,

$[R^{108}]$ representa

(i) H,

(ii) halo,

(iii) HO,

(iv) cALK-O-,

(v) un grupo $R^{109} - ALK^1 - (O) m1 -$,

(R^{109}) representa

(a) H,

(b) cALK,

(c) Ar^{1a} opcionalmente sustituido con al menos un sustituyente seleccionado entre el grupo que consiste en

(1') halo,

(2') ciano,

(3') NO_2 ,

(4') ALK^{2a} opcionalmente sustituido con halo,

(5') HO,

(6') $ALK^{2a} - O -$ opcionalmente sustituido con halo,

(7') carboxilo opcionalmente esterificado, o

(8') un grupo $R^{104a} R^{105a} N -$,

(d) $HETAr^{1a}$, o

(e) un grupo $R^{104a} R^{105a} N - [CO] m1 -$,

(vi) un grupo $R^{1013} R^{1014} N -$,

R^{1013} y R^{1014} son iguales o diferentes, representando cada uno

(i) H,

(ii) ALK^{2a} ,

(iii) cALK- $ALK^1 -$, o

(iv) $Ar^{1a} - ALK^1 -$ opcionalmente sustituido con al menos un sustituyente seleccionado entre el grupo que consiste en

(1') halo,

(2') ciano,

(3') ALK^{2a} opcionalmente sustituido con halo,

(4') $ALK^{2a} - O -$ opcionalmente sustituido con halo,

(vii) $HET^2 - (O) m1 -$ opcionalmente sustituido con alquilo inferior,

L^2 representa -CO- o -S(O) q-,

q indica 0, 1 o 2,

en este caso, cuando m2 es de 2 a 5, entonces los $[R^{108}]$'s pueden ser iguales o diferentes],

(17) un grupo $[R^{101}] m2 - Ar^2 - CONH -$,

(en este caso, cuando m2 es de 2 a 5, entonces los $[R^{101}]$ pueden ser iguales o diferentes),

(18) un grupo $[R^{111}] m2 - HETAr^2 - (O) m1 -$,

(R^{111}) representa

(i) H,

(ii) halo,

(iii) oxo (=O), o

(iv) un grupo $R^{103a} - (O) n1 -$,

R^{103a} representa

(i) H,

(ii) cALK,

(iii) ALK^{2a} opcionalmente sustituido con al menos un sustituyente seleccionado entre el grupo que consiste en

(a) HET^2 ,

- (b) Ar^{1a} ,
- (c) cALK y
- (d) halo- Ar^{1a} ,

5 (iv) $HETAr^{1a}$, o
 (v) Ar^{1a} opcionalmente sustituido con al menos un sustituyente seleccionado entre el grupo que consiste en
 (a) cALK, (b) H_2N , y (c) un grupo $R^{1011a}R^{1012a}N-CO-$,
 10 $HETAr^2$ representa heteroarileno que contiene nitrógeno,
 en este caso, cuando m_2 es de 2 a 5, entonces los $[R^{111}]$'s pueden ser iguales o diferentes),

(19) una fórmula $[R^{112}] m_2-HETAr^2-N(R^{103})-CO-$,
 (R^{112} representa

15 (i) H,
 (ii) cALK,
 (iii) ALK^{2a} , o
 (iv) Ar^{1a} opcionalmente sustituido con al menos un sustituyente seleccionado entre el grupo que consiste en

20 (a) halo,
 (b) HO,
 (c) $ALK^{2a}-O-$, y
 (d) $Ar^{1a}-ALK^1-O-$,
 25 en este caso, cuando m_2 es de 2 a 5, entonces los $[R^{112}]$'s pueden ser iguales o diferentes,

(20) una fórmula $[R^{108}]m_2-HETAr^2-L^2-$

(en este caso, cuando m_2 es de 2 a 5, entonces los $[R^{108}]$'s pueden ser iguales o diferentes),
 30 con la condición de que, cuando uno cualquiera del grupo de R^1 , R^2 y R^3 es un grupo $[R^{111}]m_2-HETAr^2(O)$
 m_1- y cuando m_1 es 0, entonces los restantes grupos de R^1 , R^2 y R^3 son H;

R^4 , R^5 , R^6 y R^7 son iguales o diferentes, representando cada uno

35 (1) H,
 (2) halo,
 (3) carboxilo opcionalmente esterificado,
 (4) HO,
 (5) un grupo $R^{113}-ALK^4(O) m_3-$,
 40 (ALK^4 representa alquileo inferior, alquenileno inferior, o alquinileno inferior,
 m_3 indica 0 o 1,
 R^{113} representa

45 (i) H,
 (ii) HO,
 (iii) alquilo inferior-O- opcionalmente sustituido con carboxilo opcionalmente esterificado,
 (iv) carboxilo opcionalmente esterificado,
 (v) alquilo inferior-CO-O-, o
 50 (vi) un grupo $R^{104b}R^{105b}N-[CO] m_3-$ (R^{104b} y R^{105b} son iguales o diferentes, representando cada uno un grupo R^{103}),

(6) $R^{114}R^{115}N$ (R^{114} y R^{115} son iguales o diferentes, representando cada uno

55 (i) H, o
 (ii) ALK^{2b} opcionalmente sustituido con un grupo $R^{104b}R^{105b}N$, ALK^{2b} representa alquilo inferior o alquenilo inferior),

(7) un grupo $R^{116}-(ALK^4) n_2-N(R^{117})-CO-$,
 (n2 indica 0 o 1,
 60 R^{116} representa

(i) H,
 (ii) HO,
 (iii) alquilo inferior-O-,
 65 (iv) carboxilo opcionalmente esterificado,
 (v) un grupo $R^{104b}R^{105b}N-[CO] m_3-$,

(vi) Ar^{1b} opcionalmente sustituido con (a) OH o (b) $ALK^{2b}-O-$,

Ar^{1b} representa arilo,

(vii) HET^3 opcionalmente sustituido con un grupo $R^{104b}R^{105b}N-[CO] m3$ o carboxilo opcionalmente esterificado,

HET^3 representa anillo hetero que contiene nitrógeno,

(viii) Ar^{1b} opcionalmente sustituido con un grupo $R^{104b}R^{105b}N-[CO] m3-$, o

(ix) SO_3H ,

R^{117} representa (i) H o (ii) ALK^{2b} opcionalmente sustituido con Ar^{1b} ,

(8) Ar^{1b} opcionalmente sustituido con al menos un sustituyente seleccionado entre el grupo que consiste en carboxilo opcionalmente esterificado y un grupo $R^{1011b}R^{1012b}N-[(CO)]m3-$,

R^{1011b} y R^{1012b} son iguales o diferentes, representando cada uno

(i) H,

(ii) $cALK$,

(iii) ALK^{2b} opcionalmente sustituido con halo, $cALK$, OH, alquilo inferior-O- o Ar^{1b} , o

(iv) $Ar^{1b}-SO_2$ opcionalmente sustituido con halo,

(9) HET^3 opcionalmente sustituido con carboxilo opcionalmente esterificado,

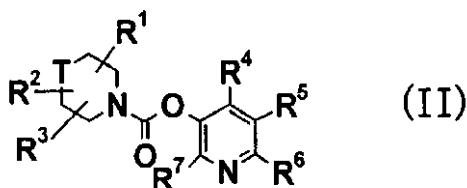
(10) HET^3-CO- opcionalmente sustituido con al menos un sustituyente seleccionado entre el grupo que consiste en ALK^{2b} y un grupo $R^{104b}R^{105b}N-[CO] m3-$, o

(11) ciano,

con la condición de que se excluya piperidin-1-carboxilato de 4-aminopiridin-3-ilo, lo mismo se aplicará a continuación en el presente documento).

También se describe compuestos de acuerdo con la fórmula (i) representado por una fórmula general (II):

Fórmula Química 2



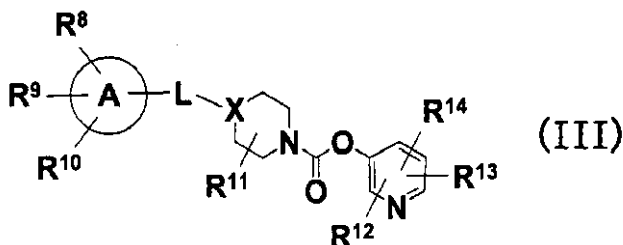
[en la fórmula (II), de R^1 a R^7 tienen los mismos significados que en [1],

T representa CH_2 , NH, $NHCH_2$ u O, y esto incluye un caso donde el hidrógeno en T está sustituido con R^1 a R^3 - lo mismo se aplicará a continuación en el presente documento].

También se describe aquí este

Derivado de piridil 1-carboxilato heterocíclico que contiene nitrógeno no aromático de fórmula general (III) o sus sales farmacéuticamente aceptables:

Fórmula Química 3



[los símbolos en la fórmula (III) tienen los siguientes significados:

anillo A representa anillo de benceno, anillo de ciclopentano, anillo de ciclohexano, anillo de cicloheptano, o anillo hetero que contiene nitrógeno de 5 a 7 miembros;

L representa enlace sencillo, alquileo inferior, alquilenilo inferior, $-N(R^{15})-C(=O)-$, $-C(=O)-N(R^{15})-$, $-(alquilenilo$

inferior)-C(=O)-, -O-, o -C(=O)-,

R¹⁵ representa H, o alquilo inferior,

X representa CH, o N

R⁸ a R¹⁰ son iguales o diferentes, representando cada uno

un grupo seleccionado entre el siguiente grupo G,

arilo opcionalmente sustituido con los mismos o diferentes grupos seleccionados entre el siguiente grupo G,

heteroarilo que contiene nitrógeno opcionalmente sustituido con los mismos o diferentes grupos seleccionados entre el siguiente grupo G,

R¹⁶-(alquileo inferior)- O-,

R¹⁶-(alquileo inferior)- N (R¹⁵) -, o

R¹⁷R¹⁸N-C(=O)-,

R¹⁶ representa

arilo opcionalmente sustituido con los mismos o diferentes grupos seleccionados entre el siguiente grupo G,

heteroarilo que contiene nitrógeno opcionalmente sustituido con los mismos o diferentes grupos seleccionados entre el siguiente grupo G, o

cicloalquilo de 3 a 8 miembros,

R¹⁷ y R¹⁸ son iguales o diferentes, representando cada uno H, alquilo inferior, o cicloalquilo de 3 a 8 miembros,

(adicionalmente, R¹⁷ y R¹⁸ pueden formar, junto con el átomo de N que los une, un anillo hetero de 3 a 8 miembros que contiene nitrógeno),

el grupo G incluye H, halo, -CN, -CF₃, alquilo inferior, o -O-alquilo inferior,

R¹¹ representa H, alquilo inferior, u oxo (=O),

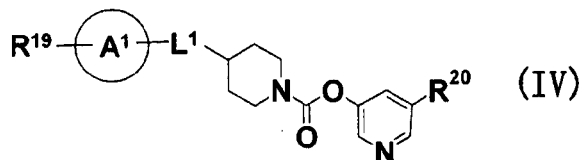
R¹² a R¹⁴ son iguales o diferentes, representando cada uno H, alquilo inferior, -C(=O)-O-(alquilo inferior), -CO₂H, o -CONH₂,

[5] El compuesto de [4], donde el anillo A es un anillo de benceno, anillo de ciclohexano, anillo de piperidina, o anillo de piperazina.

[6] El compuesto de acuerdo con [5] donde R⁹, R¹⁰, R¹¹, R¹² y R¹³ son H.

También se describe aquí piridilo no aromáticos que contienen nitrógeno heterocíclicos-1-carboxilatos de una

fórmula general (IV), o sus sales farmacéuticamente aceptable:



[los símbolos en la fórmula (IV) tienen los siguientes significados:

anillo A¹ representa anillo de benceno, anillo de piperidina o anillo de piperazina;

L¹ representa alquileo inferior, alquilenilo inferior, -N(R¹⁵)-C(=O)-, o -O-,

R¹⁵ representa H, o alquilo inferior,

R¹⁹ representa

un grupo seleccionado entre el siguiente grupo G,

heteroarilo que contiene nitrógeno opcionalmente sustituido con los mismos o diferentes grupos seleccionados entre el siguiente grupo G,

R¹⁶-(alquileo inferior)- O-, o R¹⁷R¹⁸N-C(=O)-,

R¹⁶ representa

arilo opcionalmente sustituido con los mismos o diferentes grupos seleccionados entre el siguiente grupo G,

heteroarilo que contiene nitrógeno opcionalmente sustituido con los mismos o diferentes grupos seleccionados entre el siguiente grupo G, o

cicloalquilo de 3 a 8 miembros,

R¹⁷ y R¹⁸ son iguales o diferentes, representando cada uno H, o alquilo inferior,

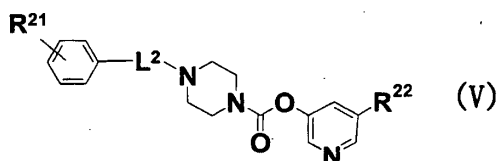
(adicionalmente, R¹⁷ y R¹⁸ pueden formar, junto con el átomo de N que los une, anillo hetero que contiene nitrógeno de 5 o 6 miembros.

el grupo G incluye H, halo, -CN, -CF₃, alquilo inferior, o -O-alquilo inferior,

R²⁰ representa H -C(=O)-O-(alquilo inferior), -CO₂H, o -CONH₂].

0015] También se describe aquí piridilo heterocíclico no aromático-1-carboxilatos de la fórmula general (V) y sus sales farmacéuticamente aceptables:

Formula Quimica 5



los símbolos en la fórmula (V) tienen los siguientes significados:

L^2 representa alquileo inferior, alquileo inferior, o - (alquileo inferior) -C(=O)-, R^{21} representa H, halo, -CN, -CF₃, alquilo inferior, o -O-alquilo inferior, R^{22} representa H, -C(=O)-O- (alquilo inferior), -CO²H o -CONH²].

También se describe aquí un

Un método de exploración para un remedio para frecuencia urinaria e incontinencia urinaria, un remedio para vejiga hiperactiva y/o un remedio para el dolor, que comprende (1) una etapa de poner en contacto una sustancia de ensayo con un polipéptido, que contiene (a) una secuencia de aminoácidos representada por SEC ID N° 2, SEC ID N° 4, SEC ID N° 6 o SEC ID N° 8, (b) una secuencia de aminoácidos derivada de la secuencia de aminoácidos representada por SEC ID N° 2, SEC ID N° 4, SEC ID N° 6 o SEC ID N° 8 mediante delección, sustitución y/o inserción de 1 a 10 aminoácidos en la misma, (c) una secuencia de aminoácidos que tenga una homología de al menos 70% con la secuencia de aminoácidos representada por SEC ID N° 2, SEC ID N° 4, SEC ID N° 6 o SEC ID N° 8, o (d) una secuencia de aminoácidos de la secuencia de aminoácidos completa codificada por un polinucleótido representado por SEC ID N° 1, SEC ID N° 3, SEC ID N° 5 o SEC ID N° 7 o por un polinucleótido capaz de hibridar con su secuencia complementaria en condiciones rigurosas, o parte de él que no tiene al menos la región amino terminal que contiene región transmembrana del mismo, y que puede hidrolizar un sustrato, (2) una etapa de analizar el polipéptido con respecto a su cambio de actividad y (3) una etapa de seleccionar una sustancia capaz de inhibir la actividad polipeptídica, (en el que el "sustrato" con el que FAAH o FAAH funcional entran en contacto puede ser todos y cada uno de los endocannabinoides que pueden hidrolizarse por FAAH o FAAH funcional; y concretamente incluye anandamida, palmitoiletanolamida, 2-araquidonoil glicerol y oleamida; y puede usarse el sustrato marcado con ³H o ¹⁴C, así como una mezcla del sustrato marcado y el sustrato no marcado, lo mismo se aplicará a continuación en el presente documento).

Se describe en el presente documento un método de exploración adicional para un remedio para frecuencia urinaria e incontinencia urinaria, un remedio para vejiga hiperactiva y/o un remedio para el dolor, que comprende (1) una etapa de poner en contacto una sustancia de ensayo con un polipéptido, que contiene (a) una secuencia de aminoácidos representada por SEC ID N° 2, SEC ID N° 4, SEC ID N° 6 o SEC ID N° 8, (b) una secuencia de aminoácidos derivada de la secuencia de aminoácidos representada por SEC ID N° 2, SEC ID N° 4, SEC ID N° 6 o SEC ID N° 8 mediante delección, sustitución y/o inserción de 1 a 10 aminoácidos en la misma, (c) una secuencia de aminoácidos que tiene una homología de al menos el 70% con la secuencia de aminoácidos representada por SEC ID N° 2, SEC ID N° 4, SEC ID N° 6 o SEC ID N° 8 o (d) una secuencia de aminoácidos de la secuencia de aminoácidos completa codificada por un polinucleótido representado por SEC ID N° 1, SEC ID N° 3, SEC ID N° 5 o SEC ID N° 7 o por un polinucleótido capaz de hibridar con su secuencia complementaria en condiciones rigurosas, o parte de él que no tiene al menos la región amino terminal que contiene región transmembrana del mismo, y que puede hidrolizar un sustrato, en presencia de un sustrato del polipéptido, (2) una etapa de medir la cantidad del producto hidrolizado convertido a partir del sustrato, y (3) una etapa de seleccionar una sustancia capaz de inhibir la hidrólisis del sustrato.

Se describe en el presente documento un método de exploración adicional para un remedio para frecuencia urinaria e incontinencia urinaria, un remedio para vejiga hiperactiva y/o un remedio para el dolor, que comprende (1) una etapa de poner en contacto una sustancia de ensayo con una célula o un tejido que expresa un polipéptido, que contiene (a) una secuencia de aminoácidos representada por SEC ID N° 2, SEC ID N° 4, SEC ID N° 6 o SEC ID N° 8, (b) una secuencia de aminoácidos derivada de la secuencia de aminoácidos representada por SEC ID N° 2, SEC ID N° 4, SEC ID N° 6 o SEC ID N° 8 mediante eliminación, sustitución y/o inserción de 1 a 10 aminoácidos en la misma, (c) una secuencia de aminoácidos que tiene una homología de al menos el 70% con la secuencia de aminoácidos representada por SEC ID N° 2, SEC ID N° 4, SEC ID N° 6 o SEC ID N° 8, o (d) una secuencia de aminoácidos de la secuencia de aminoácidos completa codificada por un polinucleótido representado por SEC ID N° 1, SEC ID N° 3, SEC ID N° 5 o SEC ID N° 7 o por un polinucleótido capaz de hibridar con su secuencia complementaria en condiciones rigurosas, o parte de él que no tiene al menos la región amino terminal que contiene región transmembrana del mismo, y que puede hidrolizar un sustrato, o con un lisado o un homogeneizado de la célula o el tejido, en presencia de un sustrato del polipéptido, (2) una etapa de medir la cantidad del producto hidrolizado convertido a partir del sustrato, y (3) una etapa de seleccionar una sustancia capaz de inhibir la hidrólisis del sustrato.

Finalmente, se describe en el presente documento un método de exploración adicional para un remedio para frecuencia urinaria e incontinencia urinaria, un remedio para vejiga hiperactiva y/o un remedio para el dolor, que comprende (1) una etapa de poner en contacto una sustancia de ensayo con una ácido graso amida hidrolasa, (2) una etapa de analizar la enzima con respecto a su cambio de actividad y (3) una etapa de seleccionar una sustancia capaz de inhibir la actividad de la enzima.

Resultados de la invención

Los ensayos farmacológicos de los Ejemplos 438 a Ejemplo 442 han confirmado la eficacia de los compuestos de la presente invención. Por ejemplo, los compuestos típicos mostrados en la Tabla 64 tienen un excelente efecto inhibidor de FAAH; los compuestos típicos mostrados en el Ejemplo 441 son útiles como un remedio para frecuencia urinaria e incontinencia urinaria, y un remedio para vejiga hiperactiva; y los compuestos típicos mostrados en el Ejemplo 442 son útiles como un remedio para el dolor. Además, los compuestos de la presente invención son altamente estables en soluciones acuosas, y tienen excelentes propiedades como medicinas.

La invención descrita en la referencia de patente 2 es útil como agente analgésico, antiansiedad, antiepiléptico, antidepresivo, antiemético, cardiovascular o agente antiglaucomatoso; sin embargo, los presentes inventores han descubierto que la presente invención es útil para un remedio para frecuencia urinaria e incontinencia urinaria y/o un remedio para vejiga hiperactiva, que difiere de la referencia de patente 2. Además, los compuestos de la presente invención tienen un excelente efecto inhibidor de FAAH, y son por lo tanto útiles como remedios para (1) trastornos neuropsiquiátricos (por ejemplo, ansiedad, depresión, epilepsia), (2) trastornos cerebrales, trastornos neurodegenerativos (por ejemplo, lesión craneal, isquemia cerebral, demencia), (3) enfermedades inmunológicas e inflamatorias, (4) vómitos, (5) trastornos de la alimentación, (6) síndrome del intestino irritable, colitis ulcerosa, (7) hipertensión, (8) glaucoma o (9) trastornos del sueño. Además, los compuestos están sin o se han liberado de efectos secundarios de tipo cannabinoide y un problema de adicción.

Además, de acuerdo con el método de exploración de la presente invención, se puede seleccionar un remedio para frecuencia urinaria e incontinencia urinaria, un remedio para vejiga hiperactiva y/o un remedio para el dolor que esté sin o se haya liberado de efectos secundarios de tipo cannabinoide y un problema de adicción basándose en la inhibición de la actividad de FAAH. Las sustancias obtenidas de acuerdo con el método de exploración y las sustancias inhibidoras de la actividad de FAAH pueden producir composiciones farmacéuticas útiles para el tratamiento de frecuencia urinaria e incontinencia urinaria, para el tratamiento de vejiga hiperactiva y/o para el tratamiento del dolor.

Mejor modo para realizar la invención

La presente invención se describe con detalle en lo sucesivo en este documento.

Muchos de los compuestos se describen en detalle en lo sucesivo en este documento, pero sólo aquellos compuestos que se definen en las reivindicaciones son parte de la presente invención.

[Definiciones]

A menos que se indique específicamente de otra manera, el término "inferior" en la definición de las fórmulas estructurales en esta descripción significa una cadena de carbono lineal o ramificada que tiene de 1 a 6 átomos de carbono.

"Alquilo inferior" incluye, por ejemplo, metilo, etilo, propilo, isopropilo, butilo, isobutilo, sec-butilo, ter-butilo, pentilo, isopentilo, neopentilo, ter-pentilo, hexilo, isohexilo; preferentemente metilo, etilo, propilo, butilo, ter-butilo.

"Alqueno inferior" significa un grupo hidrocarburo alifático que tiene al menos un doble enlace, incluyendo, por ejemplo, vinilo, propenilo, alilo, isopropenilo, 1,3-butadienilo, hexenilo.

"Cicloalquilo" significa un grupo de anillo de hidrocarburo saturado alifático de mono- a tri-cíclico que tiene de 3 a 14 átomos de carbono, incluyendo, por ejemplo, ciclopropilo, ciclobutilo, ciclopentilo, ciclohexilo, cicloheptilo, ciclooctilo, bicicloheptilo, biciclooctilo, triciclododecanilo, biciclo [2.2.1] heptilo, biciclo [2.2.2] octilo, preferentemente ciclopropilo, ciclobutilo, ciclopentilo, ciclohexilo, cicloheptilo, ciclooctilo.

"Ariilo" significa un grupo de anillo de hidrocarburo aromático de mono- a tri-cíclico que tiene de 6 a 14 átomos de carbono, en el que el fenilo se puede condensar con cicloalquilo. Por ejemplo, incluye fenilo, indenilo, naftilo, antrilo, fenantrilo, indanilo, tetrahidronaftilo, preferentemente fenilo, naftilo.

"Heterocíclico" significa un anillo saturado o insaturado, monocíclico, bicíclico o tricíclico, de 4 a 16 miembros, que tiene de 1 a 4 heteroátomos seleccionados entre N, S y O. El grupo heterocíclico puede estar reticulado o espiro-estructurado. El anillo insaturado incluye un anillo aromático (heteroarilo) y un anillo no aromático. El grupo monocíclico incluye azetidino, oxetanilo, pirrolidinilo, 1,3-dioxolanilo, pirazolidinilo, piperazinilo, piperidilo,

- 5 piperazinilo, morfolinilo, tiomorfolinilo, furilo, tienilo, pirrolilo, imidazolilo, pirazolilo, tiazolilo, oxazolilo, piridilo, pirazinilo, pirimidinilo, triazolilo, tiadiazolilo, piridazinilo, oxadiazolilo, tetrazolilo; el grupo bicíclico incluye indolilo, isoindolilo, 3,4-metilenodioxifenilo, 3,4-etilenodioxifenilo, benzofuranilo, benzotienilo, benzotiadiazolilo, benzotiazolilo, benzoimidazolilo, indolilo, isoindolilo, quinolilo, isoquinolilo, 1,2,3,4-tetrahidroquinolilo, 1,2,3,4-tetrahidroisoquinolilo, decahidroisoquinolilo, quinoxalinilo; el grupo tricíclico incluye carbazolilo, acridinilo, fenotiazinilo. El grupo heterocíclico reticulado incluye quinuclidinilo, 2,5-diazabicyclo [2.2.1]heptilo, 8-azabicyclo [3.2.1]octilo, 7-azabicyclo [2.2.1] heptilo. El grupo heterocíclico espiro-estructurado incluye 1,4-dioxa-8-azaespiro [4,5]decanilo.
- 10 "Heteroarilo que contiene nitrógeno" significa un de 4 a 10 miembros, heteroarilo aromático que contiene nitrógeno mono- o bi-cíclico, que tiene de 1 a 4 átomos de nitrógeno del grupo heterocíclico mencionado anteriormente. Este incluye, por ejemplo, pirrolilo, imidazolilo, tiazolilo, pirazolilo, triazolilo, tetrazolilo, piridilo, piridazinilo, pirimidinilo, pirazinilo, indolilo, isoindolilo, benzoimidazolilo, benzopirazolilo, quinolilo, isoquinolilo, quinoxalinilo, preferentemente imidazolilo, tiazolilo, piridilo, benzoimidazolilo, quinolilo.
- 15 "Grupo heterocíclico saturado que contiene nitrógeno" significa un grupo heterocicloalquilo que contiene nitrógeno mono- o bi- cíclico de 3 a 10 miembros, que tiene de 1 a 3 átomos de nitrógeno del grupo heterocíclico mencionado anteriormente. Este incluye, por ejemplo, aziridinilo, azetidino, pirrolidinilo, piperidilo, piperazinilo, morfolinilo, hexahidroazepinilo, 1,4-diazepinilo, 1,4-oxazepinilo, quinuclidinilo, 2,5-diazabicyclo [2.2.1]heptilo, azabicyclooctilo (por ejemplo, azabicyclo[3.2.1]octilo), diazabicyclooctilo, azabicyclononilo, azabicyclodecanilo, 1,4-dioxa-8-azaespiro [4,5] decanilo, preferentemente pirrolidinilo, piperidilo, piperazinilo, morfolinilo, hexahidroazepinilo, 1,4-diazepinilo, 1,4-oxazepinilo, quinuclidinilo, 2,5-diazabicyclo [2.2.1]heptilo, azabicyclo [3.2.1]octilo.
- 20 "Anillo hetero que contiene nitrógeno " significa el grupo heteroarilo que contiene nitrógeno mencionado anteriormente, el grupo heterocíclico saturado que contiene nitrógeno mencionado anteriormente, o un grupo condensado de heteroarilo que contiene nitrógeno y heterocicloalquilo que contiene nitrógeno. Preferentemente, este es pirrolidinilo, piperidilo, piperazinilo, morfolinilo, hexahidroazepinilo, azabicyclo[3.2.1]octilo, 1,4-dioxa-8-azaespiro[4,5]decanilo, imidazolilo, piridilo, quinolilo.
- 25 "Anillo hetero que contiene nitrógeno no aromático" significa un grupo heterocíclico saturado que contiene nitrógeno y un grupo heterocíclico insaturado que contiene nitrógeno excepto el heteroarilo que contiene nitrógeno del grupo heterocíclico que contiene nitrógeno mencionado anteriormente. Preferentemente, este es un grupo heterocíclico que contiene nitrógeno no aromático de 5 a 7 miembros.
- 30 "Alquileno inferior", "alquenileno inferior", "cicloalquileno", "arileno" y "heteroarileno que contiene nitrógeno" son grupos divalentes derivados del alquilo inferior, alqueno inferior, cicloalquilo, arilo y heteroarilo que contiene nitrógeno mencionados anteriormente, retirando un átomo de hidrógeno cualquiera de los mismos.
- 35 "Alquileno inferior", "alquenileno inferior", "cicloalquileno", "arileno" y "heteroarileno que contiene nitrógeno" son grupos divalentes derivados del alquilo inferior, alqueno inferior, cicloalquilo, arilo y heteroarilo que contiene nitrógeno mencionados anteriormente, retirando un átomo de hidrógeno cualquiera de los mismos.
- 40 "Carboxilo esterificado" significa alquilo inferior-O-CO-, aril-alquilo inferior-O-CO-, o H₂N-CO-aril-alquilo inferior-O-CO-.
- "Halo" significa un grupo halógeno, concretamente incluyendo flúor, cloro, bromo, yodo, preferentemente flúor, cloro.
- "Opcionalmente sustituido" significa "no sustituido" o "sustituido con los mismos o diferentes, 1 a 5 sustituyentes".
- 45 Dependiendo del tipo del sustituyente en su interior, el compuesto (I) de la presente invención puede tener isómeros ópticos (isómeros ópticamente activos, diastereómeros) o isómeros geométricos. Por consiguiente, el compuesto (I) de la presente invención incluye mezclas o compuestos aislados de estos isómeros ópticos o isómeros geométricos.
- 50 El compuesto (I) de la presente invención puede formar sales farmacéuticamente aceptables tales como sales de adición de ácidos o sales con bases. Por ejemplo, las sales incluyen sales de adición de ácidos con un ácido inorgánico tal como ácido clorhídrico, ácido bromhídrico, ácido yodhídrico, ácido sulfúrico, ácido nítrico, ácido fosfórico; o un ácido orgánico tal 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; así como sales con una base inorgánica tales como sodio, potasio, magnesio, calcio, aluminio; o una base orgánica tal como metilamina, etilamina, monoetanolamina, dietanolamina, trietanolamina, ciclohexilamina, lisina, ornitina. Además, el compuesto (I) o su sal farmacéuticamente aceptable de la presente invención pueden formar hidratos, solvatos con etanol o similares, y polimorfos cristalinos.
- 55 El compuesto (I) de la presente invención puede formar sales farmacéuticamente aceptables tales como sales de adición de ácidos o sales con bases. Por ejemplo, las sales incluyen sales de adición de ácidos con un ácido inorgánico tal como ácido clorhídrico, ácido bromhídrico, ácido yodhídrico, ácido sulfúrico, ácido nítrico, ácido fosfórico; o un ácido orgánico tal 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; así como sales con una base inorgánica tales como sodio, potasio, magnesio, calcio, aluminio; o una base orgánica tal como metilamina, etilamina, monoetanolamina, dietanolamina, trietanolamina, ciclohexilamina, lisina, ornitina. Además, el compuesto (I) o su sal farmacéuticamente aceptable de la presente invención pueden formar hidratos, solvatos con etanol o similares, y polimorfos cristalinos.
- 60 Además, el compuesto (I) de la presente invención incluye todos los compuestos que pueden ser metabolizados en cuerpos vivos para convertirse en el compuesto (I) o su sal farmacéuticamente aceptable de la presente invención, es decir, profármacos. El grupo para formar profármacos del compuesto (I) de la presente invención incluye aquellos descritos en Prog. Med., 5:2157-2161 (1985), y aquellos descritos en "PHARMACEUTICAL RESEARCH AND DEVELOPMENT", VOLUMEN 7 Drug Design, pág. 163-198 de Hirokawa Publishing, 1990. En concreto, son grupos que pueden convertirse en amina primaria o amina secundaria, o HO-, HO- CO- o similares en la presente invención
- 65

mediante hidrólisis o solvólisis o bajo una condición fisiológica. Los profármacos de HO- son, por ejemplo, alquilo inferior opcionalmente sustituido-CO-O-, -arilo opcionalmente sustituido-CO-O-, heteroarilo opcionalmente sustituido-CO-O-, RO-CO-alquilenilo inferior opcionalmente sustituido-CO-O- (R significa H- o alquilo inferior- esto mismo se aplicará en lo sucesivo en este documento), RO-CO-alquilenilo inferior opcionalmente sustituido-CO-O-, RO-CO-alquilenilo inferior-O-alquilenilo inferior-CO-O-, RO-COCO-O-, ROS(=O)₂-alquilenilo inferior opcionalmente sustituido-CO-O-, ftalidil-O-, 5-metil-1,3-dioxolen-2-on-4-il-metiloxi.

"Frecuencia urinaria" como se indica en la presente descripción indica una afección en la que la frecuencia urinaria ha aumentado por encima de un intervalo normal. "Incontinencia urinaria" significa una micción involuntaria que es problemática en una vida social e higiénica.

"Vejiga hiperactiva" como se denomina en la presente descripción indica un síndrome que se diagnostica por un síntoma subjetivo tal como frecuencia o urgencia urinaria (Neurourology and Urodynamics, Estados Unidos, 2002, vol. 21, páginas 167-178). La causa patógena incluye, por ejemplo, neuropatía (por ejemplo, provocada por vejiga neurogénica, infarto cerebral), obstrucción del tracto urinario inferior (por ejemplo, hipertrofia prostática benigna) y envejecimiento; y como el mecanismo patógeno común a éstos, hiperactividad de neurona aferente sensible a capsaicina.

Se puede tratar la vejiga hiperactiva aliviando la afección de frecuencia urinaria, incontinencia urinaria y urgencia. Esto resulta obvio, por ejemplo, a partir del hecho de que la administración de un agente anticolinérgico, clorhidrato de oxibutinina (Número de clasificación de producto convencional de Japón 87259; de Aventis Pharma) a un paciente que padece vejiga hiperactiva, a una dosis de 2 a 3 mg/una vez y tres veces al día puede aliviar la afección de frecuencia urinaria, incontinencia y urgencia urinaria, y la administración es por lo tanto eficaz para el tratamiento de vejiga hiperactiva.

La presencia del efecto para el tratamiento de frecuencia urinaria e incontinencia urinaria y/o el efecto para el tratamiento de vejiga hiperactiva puede confirmarse por métodos conocidos por los expertos en la materia o por métodos modificados a partir de ellos. Por ejemplo, se usa frecuentemente en este campo técnico un modelo patológico inducido por administración de 50 a 200 mg de ciclofosfamida (CPA) a rata, cobaya, perro o similares (Ozawa *et al.*, The Journal of Urology, vol. 162, páginas 2211-2216, 1999; Boucher *et al.*, The Journal of Urology, vol. 164, páginas 203-208, 2000). Este es un modelo patológico que acompaña a cistitis hemorrágica, y puesto que la neurona aferente sensible a capsaicina participa en el mecanismo patógeno de la frecuencia urinaria, puede considerarse que este modelo puede ser un modelo patológico adecuado para diversos tipos de vejiga hiperactiva incluyendo vejiga neuropática (Carlo Alberto Maggi *et al.*, Journal of the Autonomic Nervous System, vol. 38, páginas 201-208, 1992). Puede confirmarse una afección de frecuencia urinaria por la reducción de la capacidad efectiva de la vejiga. Se administra al animal de modelo patológico, una dosis eficaz de una composición farmacéutica por vía oral, vía intraperitoneal o vía intravenosa, una vez o múltiples veces; y cuando la capacidad efectiva de la vejiga del animal ha aumentado, se puede confirmar entonces el efecto de la composición farmacéutica para el tratamiento de frecuencia urinaria e incontinencia urinaria y/o para el tratamiento de vejiga hiperactiva.

"Dolor" como se denomina en la presente descripción es un término genérico para dolor neuropático, dolor nociceptivo y dolor inflamatorio, de los que "dolor neuropático" significa dolor provocado por disfunción del sistema nervioso central o periférico e incluye dolor neuropático diabético, dolor de cáncer, neuralgia del trigémino, dolor fantasma, dolor post-herpético y dolor talámico. El síntoma clínico esencial del dolor neuropático incluye dolor como de agarre, dolor como de quemadura, hiperalgesia y alodinia.

Se sabe que los fármacos antiinflamatorios no esteroideos y analgésicos narcóticos tales como morfina que son analgésicos corrientes son débilmente eficaces para el dolor neuropático. En un sitio médico, se usa para el alivio del dolor un antiepiléptico tal como gabapentina, y un antiarrítmico tal como mexiletina, pero su potencia analgésica no es suficiente.

Se puede confirmar la presencia del efecto para el tratamiento del dolor neuropático por métodos conocidos por los expertos en la materia o por métodos modificados a partir de ellos. Por ejemplo, usando una rata con el nervio raquídeo L5/L6 ligado que se produce de acuerdo con modificación parcial de un método de Kim y Chung (Pain, Vol. 50, páginas 355-363, 1992), se evalúa el efecto de alivio de un compuesto para reducción significativa en el umbral de respuesta a estimulación táctil (alodinia) y basándose en él, puede confirmarse el efecto del compuesto ensayado para el tratamiento del dolor neuropático.

El compuesto de la presente invención incluye los eficaces para frecuencia urinaria e incontinencia urinaria así como vejiga hiperactiva; los eficaces para el dolor, especialmente para el dolor neuropático; y los eficaces para ambos.

[Métodos de Producción]

Se puede producir el compuesto y su sal farmacéuticamente aceptable de la presente invención aplicando diversos métodos de producción conocidos, utilizando las características basadas en su esqueleto básico del compuesto o el tipo del sustituyente en su interior.

Dependiendo del tipo de grupo funcional en el compuesto, puede ser eficaz para su tecnología de producción sustituir el grupo funcional con un grupo protector adecuado (que pueda convertirse fácilmente en el grupo funcional) en una fase de su material de partida o intermedio. El grupo funcional incluye, por ejemplo, un grupo amino, un grupo hidroxilo y un grupo carboxilo; y sus grupos protectores son, por ejemplo, aquellos descrito en "Protective Groups in Organic Synthesis (2ª Ed)" de Greene & Wuts. Estos pueden seleccionarse adecuadamente y usarse dependiendo de las condiciones de reacción.

En este método, se retiran los grupos protectores si fuera necesario después de haberlos introducido y se realiza la reacción, para producir el compuesto deseado.

Los métodos de producción típicos para los compuestos de la presente invención y sus intermedios se describen a continuación.

(Las abreviaturas dadas en la siguiente descripción son las siguientes:

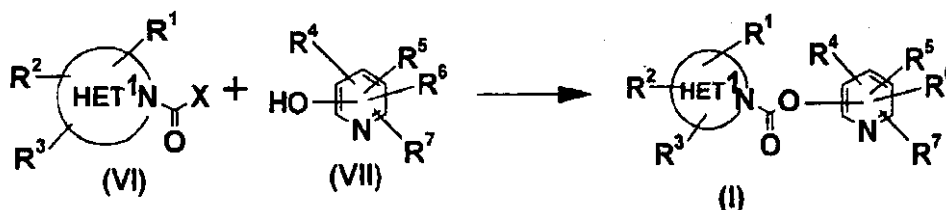
DMF: N,N-dimetilformamida,
DMSO: dimetilsulfóxido,
THF: tetrahidrofurano,
TFA: ácido trifluoroacético,
Tol: tolueno,
EtOAc: acetato de etilo,
DCE: 1,2-dicloroetano,
TEA: trietilamina)

Se describen a continuación métodos de producción típicos para los compuestos de la presente invención y los otros compuestos descritos en el presente documento.

En el caso de que exista un sustituyente similar en un sitio del compuesto de la presente invención excepto que en la fórmula de reacción en el método de producción para el compuesto, se puede producir el compuesto que está abarcado dentro del alcance de la presente invención fácilmente mediante modificación de sustituyentes.

Método de Producción 1 (Formación de carbamato):

[Fórmula Química 6]

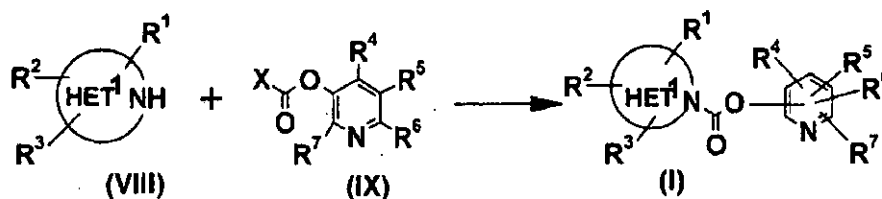


(En la fórmula, X representa un grupo saliente ventajoso para la reacción, y esto mismo se aplicará en lo sucesivo en este documento.)

Esta reacción es para la esterificación de un derivado de cetona de fórmula general (VI) y una cantidad correspondiente a la reacción de un derivado de hidroxipiridina de fórmula general (VII), en un disolvente inerte para la reacción, con agitación con enfriamiento o a temperatura ambiente o con calentamiento. El grupo saliente X incluye, por ejemplo, un átomo de halógeno, un grupo alcoxi inferior, un grupo fenoxi, un grupo imidazolilo. El disolvente inerte incluye, por ejemplo, DMF, dimetilacetamida, THF, dioxano, dimetoxietano, dietoxietano, benceno, Tol, xileno y sus disolventes mezclados. Para promover la reacción, preferentemente se añade una base (por ejemplo, sodio, hidruro sódico, metóxido sódico, etóxido sódico) a la mezcla de reacción.

Método de Producción 2 (Formación de carbamato):

[Fórmula Química 7]

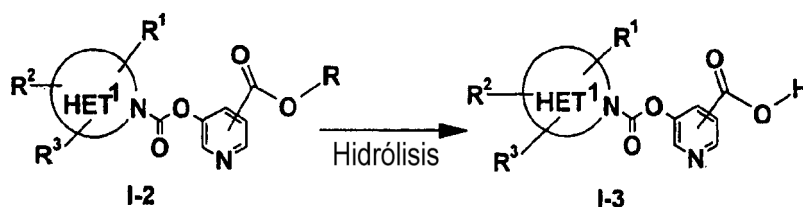


Se realiza esta reacción agitando un compuesto heterocíclico que contiene nitrógeno de fórmula general (VIII) y una cantidad correspondiente a la reacción de un derivado de piridina de fórmula general (IX) en un disolvente inerte para la reacción, con enfriamiento o a temperatura ambiente o con calentamiento. Para promover la reacción, se añade preferentemente una base (por ejemplo, sodio, hidruro sódico, metóxido sódico, etóxido sódico, TEA, piridina) a la mezcla de reacción.

Método de Producción 3 (Hidrólisis):

Puede obtenerse un compuesto (1-3) de la presente invención que tiene un grupo carboxilo mediante hidrólisis del compuesto que tiene un grupo carboxilo esterificado correspondiente, por ejemplo, de acuerdo con la desprotección descrita en "Protective Groups in Organic Synthesis (2ª Ed)" de Greene & Wuts.

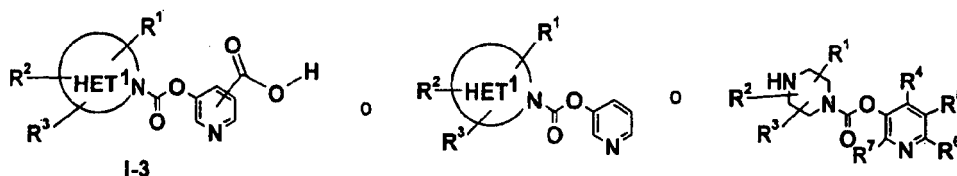
[Fórmula Química 8]



(En la fórmula, el grupo ROCO- significa un grupo carboxilo esterificado, y esto mismo se aplicará en lo sucesivo en este documento).

Método de Producción 4 (Amidación):

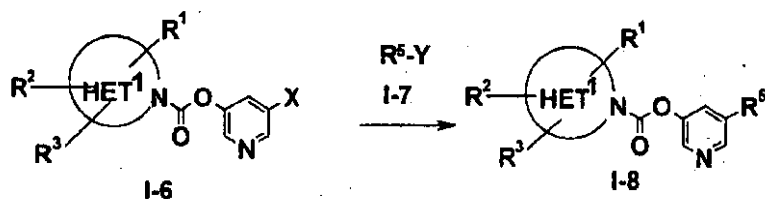
[Fórmula Química 9]



El compuesto (1-3) o el compuesto donde R¹ es un ácido carboxílico puede reaccionar con una amina, y el compuesto donde R¹ es una amina puede reaccionar con un ácido carboxílico, de manera que pueden obtenerse diversos compuestos de amida. Cuando el compuesto heterocíclico que contiene nitrógeno es piperidina, entonces puede hacerse reaccionar con un compuesto de ácido carboxílico o ácido sulfónico o su derivado reactivo para producir diversos tipos de compuestos de amida. La reacción se puede realizar en presencia de un agente de condensación (por ejemplo, dicitohexilcarbodiimida (DCC), diisopropilcarbodiimida (DIPC), 1-etil-3-(3-dimetilaminopropil)carbodiimida (WSC), 1,1'-carbonilbis-1H-imidazol (CDI)) y opcionalmente adicionalmente en presencia de un aditivo (por ejemplo, N-hidroxisuccinimida (HONSu), 1-hidroxibenzotriazol (HOBt), dimetilaminopiridina (DMAP)). El derivado reactivo del compuesto de ácido carboxílico o ácido sulfónico incluye haluros de ácido, anhídridos de ácido, ésteres activos. También se puede realizar la reacción, por ejemplo, de acuerdo con los métodos descritos en "Jikken Kagaku koza (Courses in Experimental Chemistry, 4ª Ed)", Vol. 22, editado por la Chemical Society of Japan, Maruzen, 1992.

Método de Producción 5 (Reacción de Acoplamiento):

[Fórmula Química 10]



(En la fórmula, los símbolos tienen los siguientes significados. X representa halógeno o -O-SO₂CF₃, e Y representa -B(OH)₂, dialquilboro, dialcoxiboro o trialquilestaño. X puede ser -B(OH)₂, dialquilboro, dialcoxiboro o trialquilestaño, e Y puede ser halógeno o -O-SO₂CF₃).

Dos anillos aromáticos, o es decir, una combinación de un compuesto (I-6) y un compuesto (I-7), se hacen reaccionar preferentemente en presencia de un catalizador de metal de transición y un aditivo adecuado, produciendo de esta manera un compuesto de biarilo (I-8). Se describen los métodos típicos para esto en "Jikken Kagaku koza (Courses in Experimental Chemistry, 4^a Ed)", Vol. 25, Organic Synthesis VII, pág. 353-366, pág. 396-427, 1991 (Maruzen). El catalizador de metal de transición preferido para su uso en este documento incluye diversos complejos de paladio tales como tetraquis(trifenilfosfina)paladio, y diversos complejo de níquel tales como dibromobis(trifenilfosfina)níquel. El aditivo preferido también para su uso en este documento incluye trifenilfosfina, carbonato sódico, cinc; y se pueden seleccionar estos adecuadamente dependiendo del método al que se aplican. En general, la se realiza reacción en un disolvente a temperatura ambiente o con calentamiento. Aparte de la reacción descrita en este documento, se usa también preferentemente una reacción para la formación de la estructura de biarilo, por ejemplo, una reacción de un compuesto de arilo halogenado con un reactivo de aril-Grignard en presencia de un catalizador de metal de transición adecuado.

(Métodos de Producción para los Compuestos de Partida)

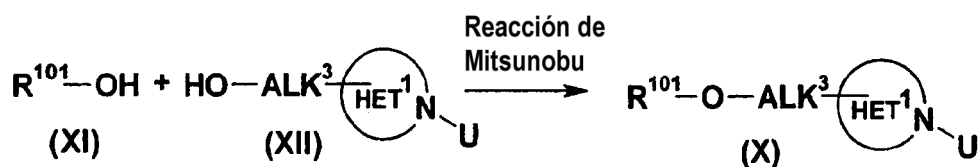
Los compuestos de partida que se usarán para producir los compuestos de la presente invención pueden ser compuestos conocidos o pueden producirse tratando opcionalmente compuestos conocidos de acuerdo con los métodos de producción mencionados anteriormente, o de acuerdo con métodos bien conocidos por los expertos en la materia (J. March, ADVANCED ORGANIC CHEMISTRY (John WILEY & SONS (1992)) (por ejemplo, acilación, alquilación, formación de urea, oxidación, reducción (preferentemente, COMPREHENSIVE ORGANIC SYNTHESIS & REDUCTION (Pergamon Press) (1991)), halogenación).

Método de Producción (i):

Reacción de Mitsunobu:

Puede producirse un compuesto de partida (X) mediante una reacción de Mitsunobu de alcoholes de fórmulas generales (XI) y (XII). Se realiza esta reacción agitando los compuestos (XI) y (XII) en presencia de una cantidad equivalente o cantidad excesiva de trifenilfosfina y azodicarboxilato de dietilo, en un disolvente inerte como en el método de producción 1, en condiciones de enfriamiento a calentamiento.

[Fórmula Química 11]



(En la fórmula, los símbolos tienen los siguientes significados:

U representa un grupo protector de amino,
ALK³ representa ALK¹ opcionalmente sustituido con HO, y esto mismo se aplicará en lo sucesivo en este documento.)

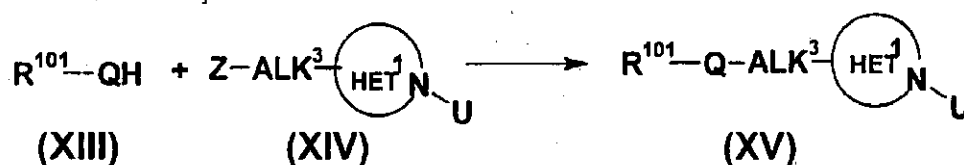
Método de Producción (ii):

Reacción de Sustitución:

Esta reacción es una alquilación. Se hace reaccionar una amina primaria, una amina secundaria, un alcohol, un tiol, una amida primaria o una amida secundaria con una cantidad de reacción correspondiente de un compuesto que

tiene un grupo saliente, en un disolvente inerte para la reacción, en una relación equivalente de los dos, o en una relación tal que uno cualquiera de los dos esté en exceso, con agitación en condiciones de enfriamiento a calentamiento. Según sea el caso, se puede realizar la reacción ventajosamente en presencia de una base (por ejemplo, una base inorgánica tal como carbonato potásico, carbonato sódico, carbonato de cesio; una base orgánica tal como TEA, diisopropiletilamina; un alcóxido metálico tal como terc-butóxido potásico, terc-butóxido sódico; hidruro sódico, hidruro de litio) y un aditivo (yoduro de tetra-n-butilamonio, yoduro potásico, yoduro sódico) para promover suavemente la reacción. El disolvente inerte para la reacción incluye, por ejemplo, diclorometano, DCE, cloroformo, benceno, Tol, xileno, éter, THF, dioxano, EtOAc, etanol, metanol, 2-propanol, acetonitrilo, DMF, N,N-dimetilacetamida, N-metilpirrolidona, dimetilimidazolidinona, DMSO, acetona, metil etil cetona, agua, así como sus disolventes mixtos homogéneos o heterogéneos. Se puede seleccionar el disolvente adecuadamente dependiendo de las diversas condiciones de reacción empleadas.

[Fórmula Química 12]



[En la fórmula, los símbolos tienen los siguientes significados:

Q representa O, S o NH,

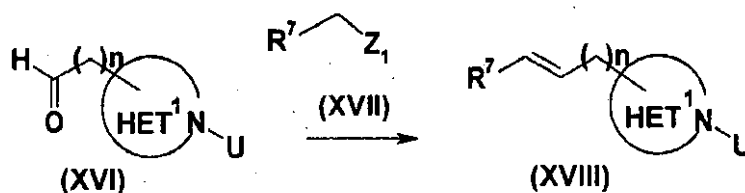
Z representa un grupo saliente (por ejemplo, Cl, Br, I, o OM_s).]

Método de Producción (iii):

Este método de producción comprende hacer reaccionar un aldehído o cetona de fórmula general (XVI) con un reactivo de Wittig o un reactivo de Horner-Emmons de fórmula general (XVII), produciendo de esta manera un compuesto (XVIII).

Se realiza esta reacción en presencia de una cantidad equivalente o una cantidad excesiva de una base (por ejemplo, una base orgánica tal como TEA, diisopropiletilamina; una base inorgánica tal como carbonato potásico, carbonato sódico, carbonato de cesio), agitando el compuesto (XVI) y el compuesto (XVII) en el disolvente inerte mencionado anteriormente, en una relación equivalente de los dos, o en una relación tal que uno cualquiera de los dos esté en exceso, en condiciones de enfriamiento a calentamiento. Según sea el caso, puede añadirse ventajosamente un aditivo (por ejemplo, yoduro de tetra-n-butilamonio, yoduro potásico) al sistema para promover suavemente la reacción.

[Fórmula Química 13]



Z₁ representa un grupo usado en un reactivo de Wittig o un reactivo de Horner-Emmons (por ejemplo, sal de fosfonio, o diéster de fósforo),
n indica 0 o 1.

[1] Método de exploración:

La ácido graso amida hidrolasa (en lo sucesivo en el presente documento esta puede denominarse FAAH) incluye enzimas que tienen una actividad de hidrolizar anandamida, palmitoiletanolamida, oleamida y/o 2-araquidonil glicerol, y en la medida en que se identifican como las de la misma especie de molécula, pueden derivar de cualquier especie, por ejemplo, de mamíferos tales como ser humano (número de referencia de GenBank NM_001441), ratón (número de referencia de GenBank NM_010173), rata (número de referencia de GenBank NM_024132), cerdo (número de referencia de GenBank AB027132), conejo, oveja, pollo, perro, gato, hámster, ardilla, oso, ciervo, mono. Además, no se limita a un polipéptido natural, sino que puede incluir mutantes producidos artificialmente.

Con respecto a (a) un polipéptido que contiene una secuencia de aminoácidos de la secuencia de aminoácidos completa representada por SEC ID N° 2, SEC ID N° 4, SEC ID N° 6 o SEC ID N° 8 o una parte de la secuencia de aminoácidos que no tiene al menos la región amino terminal que contiene región transmembrana del mismo, y que pueden hidrolizar anandamida, palmitoiletanolamida, oleamida y/o 2-araquidonoil glicerol;

(b) un polipéptido que contiene una secuencia de aminoácidos de la secuencia de aminoácidos completa derivada de la secuencia de aminoácidos representada por SEC ID N° 2, SEC ID N° 4, SEC ID N° 6 o SEC ID N° 8 y/o mediante eliminación, sustitución y/o inserción de 1 a 10, preferentemente de 1 a 7, más preferentemente de 1 a 5 aminoácidos en la misma, o una parte de la secuencia de aminoácidos que no tiene al menos la región amino terminal que contiene región transmembrana de la misma, y que puede hidrolizar anandamida, palmitoiletanolamida, oleamida y/o 2-araquidonoil glicerol;

(c) un polipéptido que contiene una secuencia de aminoácidos que tiene una homología de al menos el 70%, preferentemente al menos el 80%, más preferentemente al menos el 90%, más preferentemente al menos el 95%, con la secuencia de aminoácidos representada por SEC ID N° 2, SEC ID N° 4, SEC ID N° 6 o SEC ID N° 8, y que puede hidrolizar anandamida, palmitoiletanolamida, oleamida y/o 2-araquidonoil glicerol;

(d) un polipéptido que contiene una secuencia de aminoácidos de la secuencia de aminoácidos completa codificada por un polinucleótido representado por SEC ID N° 1, SEC ID N° 3, SEC ID N° 5 o SEC ID N° 7 o por un polinucleótido capaz de hibridar con su secuencia complementaria en condiciones rigurosas, o parte de él que no tiene al menos la región amino terminal que contiene región transmembrana del mismo, y que puede hidrolizar anandamida, palmitoiletanolamida, oleamida y/o 2-araquidonoil glicerol;

los anteriores (a) a (d) se denominan de forma genérica como una expresión genérica "FAAH funcional".

La "región amino terminal que contienen región transmembrana" anteriormente mencionada como se denomina en la presente descripción significa una región amino terminal que incluye la región extracelular en un extremo amino terminal, y una región transmembrana internada en la membrana celular intercalada entre la región extracelular y la región intracelular. La existencia y el sitio de la región transmembrana pueden predecirse a partir de la secuencia de aminoácidos de la proteína, usando un programa de predicción de estructura de membrana proteica, TMPred, PSORT, SOSUI. Concretamente, la "región amino terminal de que contiene región transmembrana" es, por ejemplo, la región del primero al 30° en SEC ID N° 2, y la región del primero al 29° en SEC ID N° 6. Se sabe que el polipéptido representado por los aminoácidos 30° a 579° en SEC ID N° 6 excluyendo la región del 1° al 29° en SEC ID N° 6 también tiene la misma actividad enzimática que el polipéptido del que no se excluye la región (Matthew *et al.*, Biochemistry, vol. 37, páginas 15177-15178, 1998).

La "homología" como se denomina en la presente descripción significa las identidades de valores obtenidas mediante el uso de los parámetros preparados por defecto mediante búsqueda con el programa Clustal V (Higgins y Sharp, Gene, vol. 73, páginas 237-244, 1998; Thompson *et al.*, Nucleic Acid Res., Vol. 22, páginas 4673-7680, 1994). Los parámetros son los siguientes:

Como parámetros de alineamiento por pares,
K tuple 1
Penalización por hueco 3
Ventana 5
Diagonales salvadas 5.

La "condición rigurosa" anteriormente mencionada para hibridación como se denomina en la presente descripción significa una condición que no provoca ninguna unión no específica. Concretamente, por ejemplo, se efectúa la hibridación en una solución que comprende formamida al 50 %, SSC 5 x (NaCl 0,75 M, citrato sódico 0,075 M, pH 7), solución de Denhardt 5 x (Ficoll 400 0,1 %, polivinilpirrolidona 0,1 %, BSA 0,1 %), ADN de esperma de salmón modificado (50 g/ml), SDS al 0,1% y dextrán sulfato 10%, en una condición de temperatura de 37-42 °C durante aproximadamente 12 a 18 horas, y después opcionalmente después del prelavado, esta se lava con una solución de lavado (SSC 0,2 x, SDS 0,1%) en una condición de temperatura de 50 a 60 °C.

La "hidrólisis de anandamida, palmitoil etanolamida, oleamida y/o 2-araquidonoil glicerol" anteriormente mencionada como se denomina en la presente descripción significa concretamente que, de acuerdo con el método descrito en los Ejemplos 1 a 4, se descompone la anandamida (N-araquidonoil etanolamina) en ácido araquidónico y etanolamina; palmitoil etanolamida (N-palmitoil etanolamina) en ácido palmítico y etanolamina; oleamida (cis-9,10-octadecenamida) en ácido oleico y amoníaco, y 2-araquidonoil glicerol en ácido araquidónico y glicerol, mediante la hidrólisis en un tampón que tiene un pH de 7 a 9 de 4 °C a 37 °C durante 30 minutos a 90 minutos.

El método de exploración incluye un método de exploración con respecto a un remedio para frecuencia urinaria e incontinencia urinaria, un remedio para vejiga hiperactiva y/o un remedio para el dolor, que comprende (1) una etapa de poner en contacto una sustancia de ensayo con FAAH o FAAH funcional, (2) una etapa de analizarlo con respecto a la actividad de FAAH o FAAH funcional y (3) una etapa de seleccionar una sustancia que inhibe la actividad de FAAH o FAAH funcional.

(1) Etapa de poner en contacto la sustancia de ensayo con FAAH o FAAH funcional:

Para poner en contacto una sustancia de ensayo con FAAH o FAAH funcional, se puede añadir la sustancia de ensayo a cualquiera de los siguientes:

- 5 a) una célula o un tejido que expresa FAAH o FAAH funcional,
- b) un transformante transformado con un vector de expresión que contiene un polinucleótido que codifica FAAH o FAAH funcional,
- c) un lisado o un homogeneizado de a) o b),
- 10 d) un producto purificado de FAAH o FAAH funcional purificado de c), e incubado durante un periodo de tiempo predeterminado; o
- e) sepuede usar un homogeneizado tisular o sangre de un animal de ensayo al que se ha administrado la sustancia de ensayo.

15 a) Célula o tejido que expresa FAAH o FAAH funcional:

Concretamente, la célula que expresa FAAH o FAAH funcional incluye neuronas, células gliales, células epiteliales, células endoteliales, linfocitos, macrófagos, plaquetas, mastocitos, monocitos, células dendríticas, hepatocitos, células renales, enterocitos, células pancreáticas, células uterinas, células placentarias, células de vejiga, células prostáticas, células de queratinización y células musculares. En la medida en que expresen FAAH o FAAH funcional, estas células pueden derivar de cualquier especie; y, por ejemplo, en el presente documento se pueden emplear células derivadas de mamíferos tales como ser humano, ratón, rata, cerdo, conejo, oveja, pollo, perro, gato, hámster, ardilla, oso, ciervo, mono.

25 Para las células, pueden utilizarse líneas celulares establecidas; y también pueden usarse células desprendidas de o aisladas de tejidos animales. Las líneas celulares establecidas que pueden usarse en el presente documento incluyen células de la línea celular derivada de cáncer epitelial de vejiga humana 5673, células de la línea celular derivada de cáncer prostático humano PC-3, células de la línea celular de leucemia basófila de rata RBL-2H3, células de la línea celular de neuroblastoma de rata N18TG2, células de la línea celular de glioma de rata C6,

30 células de la línea celular de macrófagos de rata J774, células de la línea celular de feocromocitoma derivado de médula adrenal de rata PC-12, células de la línea celular monocítica humana U937, células de la línea celular de cáncer de mama humano MFC-7, células de la línea celular de cáncer de mama humano EFM-19, células de la línea celular derivada de cáncer de colon humano CaCo-2 (estas líneas celulares están disponibles de la Colección Americana de Cultivos Tipo (ATCC)), células de la línea celular de queratinocitos epidérmicos humanos HaCaT, y

35 células de la línea celular de neuroblastoma humano CHP100. Se prefieren células de la línea celular derivada de cáncer epitelial de vejiga humano 5673, y células de la línea celular de leucemia basófila de ratas RBL-2H3.

El tejido que expresa FAAH o FAAH funcional incluye concretamente cerebro, vejiga, próstata, riñón, hígado, testículo, músculo, vaso, páncreas, tubo digestivo, pulmón, útero, placenta, piel, linfocito, plaqueta, macrófago, monocito, mastocito y próstata. Preferentemente se usan cerebro, hígado y monocito. En la medida en que expresen FAAH o FAAH funcional, estos tejidos pueden derivar de cualquier especie. Por ejemplo, pueden usarse tejidos derivados de mamíferos tales como ser humano, ratón, rata, cerdo, conejo, oveja, pollo, perro, gato, hámster, ardilla, oso, ciervo, mono.

45 Para determinar si una célula o un tejido expresa o no FAAH o FAAH funcional, puede usarse un extracto celular o tisular y analizarse mediante transferencia de Western, usando un anticuerpo capaz de detectar el polipéptido pretendido, o mediante PCR (reacción en cadena de la polimerasa) usando cebadores capaces de detectar específicamente un polinucleótido que codifique el polipéptido pretendido. Además, se hace reaccionar un lisado o un homogeneizado de una célula o un tejido con un sustrato tal como anandamida, palmitoil etanolamida, oleamida

50 y/o 2-araquidonoil glicerol en un tampón que tenga un pH de 7 a 9 de 4 °C a 37 °C durante 30 minutos a 90 minutos, tras lo cual se determina el sistema si el sustrato está hidrolizado o no para la determinación pretendida.

b) Transformante transformado con vector de expresión que contiene polinucleótido que codifica FAAH o FAAH funcional:

55 Puede aislarse un polinucleótido que codifica FAAH o FAAH funcional de una biblioteca de ADNc mediante exploración por PCR o hibridación, usando cebadores y una sonda planeados y sintetizados basándose en la información de secuencias de aminoácidos y secuencias de bases conocidas.

60 El fragmento que contiene el polinucleótido aislado se inserta en un vector de expresión adecuado, y puede transfectarse en una célula huesped eucariota o procariota; y en la célula huesped, el polipéptido codificado por el polinucleótido transfectado puede expresarse de este modo. El vector de expresión puede ser cualquiera conocido seleccionado adecuadamente dependiendo de la célula huesped, para lo cual, además, también puede utilizarse un vector plasmídico seleccionado adecuadamente dependiendo de la célula huesped y que tenga un promotor adecuado y una secuencia relacionada con la expresión del fenotipo introducida en el mismo. También puede

65 utilizarse un vector de expresión con una secuencia específica introducida en el mismo de tal manera que el

polipéptido codificado por el polinucleótido insertado pueda expresarse fusionado con glutatión-S-transferasa (GST) o con un marcador tal como Flag o His. En el caso en que se transforme en una célula con algunos tipos diferentes de polinucleótidos a la vez, entonces se puede planear la utilización de un vector de expresión de tal modo que incluya tales tipos de polinucleótidos diferentes, o los polinucleótidos pueden estar por separado en diferentes vectores de expresión. Como alternativa, puede producirse y puede usarse una célula con un ADN cromosómico que tenga la constitución del tipo.

Se puede proporcionar el vector de expresión con un polinucleótido deseado introducido en el mismo a una célula huésped de acuerdo con un método de DEAE-dextrano (Luthman *et al.*, Nucleic Acids Res., Vol. 11, páginas 1295-1308, 1983), un método de coprecipitación de fosfato cálcico-ADN (Graham *et al.*, Virology, vol. 52, páginas 456-457, 1973), un método para usar un reactivo de transfección disponible en el mercado, Lipofectamine 2000 (de Invitrogen) o FeGENE 6 (por Roche Molecular Biochemicals), o un método de electroporación (Neumann *et al.*, EMBO J., vol. 1, páginas 841-845, 1982) para transformación pretendida. En el caso en que se use *E. coli* como la célula huésped, se forma una célula competente de *E. coli* con coexistencia con CaCl_2 , MgCl_2 o RbCl de acuerdo con un método de Hanahan (Hanahan *et al.*, Mol. Biol. Vol. 166, páginas 557-580, 1983), y se proporciona a la misma un vector de expresión con el polinucleótido deseado introducido en el mismo para transformación de la célula.

c) Lisado u homogeneizado de a) o b):

Puede prepararse un homogeneizado celular lavando una célula varias veces con un tampón, y después homogeneizarse usando un homogeneizador Potter-Elvehjem o similares proporcionando de este modo una solución uniforme. Puede prepararse un homogeneizado tisular añadiendo un tampón enfriado con hielo a un tejido en una cantidad de 5 a 10 veces en volumen del peso del tejido, homogeneizándolo usando un homogeneizador Potter-Elvehjem en hielo proporcionando de este modo una solución uniforme y, homogeneizándola después adicionalmente por ultrasonidos durante varios segundos. El tampón puede ser tampón Tris (Tris-HCl 50 mM (pH 8,0), EDTA 1 mM) o tampón Hepes (EDTA 1 mM, NaCl 100 mM, Hepes 12,5 mM, pH 8,0). Por ejemplo, los métodos de ensayo del Ejemplo 438 y el Ejemplo 439 son aplicables al caso. Puede prepararse un lisado de *E. coli* transformado con un vector de expresión que contiene un polinucleótido que codifica FAAH o FAAH funcional recogiendo células de *E. coli* mediante centrifugación y disolviéndolas después en un tampón de lisis (por ejemplo, Tris-HCl 20 mM (pH 8,0), NaCl 500 mM, glicerol 10 %, EDTA 0,2 mM, DTT 0,5 mM, imidazol 10 mM, n-octil- β -D-glucopiranosido 1 %).

d) Producto purificado de FAAH o FAAH funcional purificado a partir de c):

Puede prepararse un producto purificado de FAAH o FAAH funcional a partir de a) una célula o tejido que expresa FAAH o FAAH funcional o b) un lisado o un homogeneizado de un transformante transformado con un vector de expresión que contiene un polinucleótido que codifica FAAH o FAAH funcional, de acuerdo con un método de purificación habitual de cromatografía de afinidad, electrocromatografía, cromatografía de filtración en gel, cromatografía de intercambio iónico o cromatografía de partición.

Concretamente, la purificación es como sigue: Se homogeneiza una célula o tejido que expresa FAAH o FAAH funcional en un disolvente que contiene sacarosa, y después se somete a centrifugación y centrifugación de velocidad ultra rápida para obtener una fracción microsómica, a continuación esta se disuelve en un disolvente que contiene Triton-X y se centrifuga adicionalmente para retirar el depósito y el lisado de proteína resultante se procesa en un sistema de cromatografía líquida de proteínas de alto rendimiento (FPLC) (de Pharmacia) (Ueda *et al.*, J. Biol. Chem., Vol. 270, páginas 23.813-23.827, 1995).

Como alternativa, se disuelve *E. coli* transformada para expresar una FAAH o FAAH funcional fusionada con marcador His en un tampón de lisis, después se procesa por ultrasonidos y se centrifuga (por ejemplo, a $10.000 \times g$ durante 20 minutos), y se mezcla el sobrenadante resultante con una resina previamente equilibrada con el tampón de lisis y que tiene una alta afinidad con marcador His, a una temperatura baja durante al menos 12 horas. Después la resina se lava, y se libera la FAAH o FAAH funcional fusionada con marcador His de la resina para obtener su producto purificado.

Para poner en contacto una sustancia de ensayo con la célula o tejido mencionado anteriormente, o el lisado u homogeneizado celular o tisular preparado como anteriormente, o el producto de FAAH o FAAH funcional purificado, puede emplearse un método de incubación durante un periodo de tiempo predeterminado, añadiendo o sin añadir una sustancia de ensayo a ellos. Concretamente, se disuelve una sustancia de ensayo en una solución seleccionada adecuadamente dependiendo de su solubilidad en la misma, tal como agua destilada o dimetil sulfoxido (DMSO) y se añade a la célula o tejido mencionado anteriormente, o el lisado u homogeneizado celular o tisular, o el producto de FAAH o FAAH funcional purificado para que sea de 0,003 nM a 10 μM . Se incuba la muestra celular o tisular en un incubador de CO_2 a 37 °C durante 30 a 60 minutos; y las otras están de 4 °C a 37 °C durante 30 a 90 minutos, obteniendo de este modo el contacto pretendido con la sustancia de ensayo.

e) Homogeneizado tisular o sangre de animal de ensayo al que se administra la sustancia de ensayo:

Quando se administra una sustancia de ensayo a un animal de ensayo, entonces la sustancia de ensayo se puede poner en contacto con el FAAH o FAAH funcional existente en el tejido o la sangre del animal de ensayo. El animal de ensayo incluye, por ejemplo, mamíferos tales como ratón, rata, perro. Se puede administrar una sustancia de ensayo al animal de ensayo como sigue: se suspende o disuelve una sustancia de ensayo en un vehículo generalmente usado de acuerdo con la propiedad de la sustancia de ensayo, tal como solución salina fisiológica, agua, solución de dimetilformamida o solución de metil celulosa al 10 %, y puede administrarse a un animal de ensayo por vía oral, vía subcutánea, vía intraperitoneal o vía intravenosa. Después de la administración, el tejido se retira, y el tejido se homogeneiza de acuerdo con el método descrito en la c) anterior, preparando de este modo un homogeneizado tisular. Concretamente, por ejemplo, de 1 a 3 mg/kg de una sustancia de ensayo se administran por vía oral a una rata de 9 semanas de edad, y se extraen su cerebro, hígado o monocitos después de 30 minutos se homogeneizan para preparar el homogeneizado tisular. Como alternativa, se administran por vía intravenosa de 0,3 a 3 mg/kg de una sustancia de ensayo a un perro de 13 a 18 meses de edad, y se extraen su cerebro, hígado o monocito después de 30 minutos se homogeneizan para preparar el homogeneizado tisular. Más concretamente, por ejemplo, el homogeneizado tisular puede prepararse de acuerdo con el método descrito en el Ejemplo 440. Puede recogerse sangre del corazón o la aorta descendiente de un animal de ensayo al que se ha administrado la sustancia de ensayo.

(2) Etapa de analizar el cambio de la actividad de FAAH o FAAH funcional:

Para analizar el cambio de la actividad de FAAH o FAAH funcional, se puede emplear un método para determinar el cambio en la actividad enzimática de FAAH o FAAH funcional basándose en la presencia o ausencia de contacto con una sustancia de ensayo. La actividad enzimática de FAAH o FAAH funcional se puede determinar poniendo en contacto FAAH o FAAH funcional con un sustrato durante un periodo de tiempo predeterminado, y midiendo la cantidad del producto descompuesto del sustrato. Como alternativa, también puede determinarse midiendo la cantidad de endocannabinoides que es un sustrato endógeno para FAAH contenido en un tejido o sangre de un animal de ensayo.

Para analizar el cambio de actividad enzimática dependiente de sustancia de ensayo, se pone en contacto un sustrato con FAAH o FAAH funcional durante un periodo de tiempo predeterminado en presencia o ausencia de una sustancia de ensayo, y se obtiene la relación de la cantidad del producto descompuesto del sustrato en presencia de la sustancia de ensayo y la cantidad del producto descompuesto del sustrato en ausencia de la sustancia de ensayo para el análisis pretendido.

Como alternativa, FAAH o FAAH funcional previamente puesto en contacto con una sustancia de ensayo, y FAAH o FAAH funcional no puesto en contacto con una sustancia de ensayo se pone en contacto por separado con un sustrato durante un periodo de tiempo predeterminado, y se obtiene la relación de la cantidad del producto descompuesto del sustrato por la FAAH o FAAH funcional previamente puesta en contacto con la sustancia de ensayo y la cantidad del producto descompuesto del sustrato por la FAAH o FAAH funcional no puesta en contacto con la sustancia de ensayo por lo que puede determinarse el cambio de actividad enzimática dependiente de sustancia de ensayo.

Además, el cambio de actividad enzimática dependiente de sustancia de ensayo también puede determinarse midiendo la cantidad de endocannabinoides en el tejido o sangre de un animal de ensayo antes y después de la administración de una sustancia de ensayo al animal de ensayo, a continuación de obtener la relación de la cantidad de endocannabinoides después de la administración de la sustancia de ensayo y la cantidad de endocannabinoides antes de la administración de sustancia de ensayo; o midiendo la cantidad de endocannabinoides en el tejido o sangre de un animal de ensayo al que se ha administrado o no se ha administrado una sustancia de ensayo, a continuación de obtener la relación de la cantidad de endocannabinoides en el tejido o sangre del animal de ensayo al que se ha administra la sustancia de ensayo y la cantidad de endocannabinoides en el tejido o sangre del animal de ensayo al que no se ha administrado la sustancia de ensayo, por lo que puede determinarse el cambio de actividad enzimática dependiente de sustancia de ensayo.

Se puede poner FAAH y FAAH funcional en contacto con un sustrato en las condiciones mencionadas posteriormente, de acuerdo con las condiciones de la FAAH o FAAH funcional.

Para poner en contacto la FAAH o FAAH funcional expresada en la célula o tejido de a) o b) en el 1) anterior con un sustrato, se puede emplear un método para añadir el sustrato a la célula o tejido cultivado en un tampón que tiene un pH de 7 a 9, y hacerlos reaccionar en un incubador de CO₂ a 37 °C o temperatura ambiente preferentemente durante 30 a 60 minutos. Se puede detener la reacción transfiriendo la célula o tejido a hielo para enfriarlo rápidamente, tras lo cual puede ponerse en contacto un inhibidor de FAAH con él a su concentración suficiente; o añadiendo una solución 1:1 (en volumen) de cloroformo y metanol a la misma. La célula o tejido se lisa o se homogeneiza de acuerdo con el método descrito en el (1) c) anterior, produciendo de este modo un lisado o un homogeneizado del mismo.

Para poner en contacto FAAH o FAAH funcional en el lisado u homogeneizado de una célula o tejido en c) o e) en el (1) anterior, con un sustrato, puede emplearse un método de añadir el sustrato al lisado u homogeneizado que se ha

diluido con un tampón que tiene un pH de 7 a 9 para tener una concentración proteica preferentemente de 10 a 100 µg/ml, y hacerlos reaccionar a una condición de temperatura de 4 °C a 37 °C. El tiempo de reacción puede definirse de forma adecuada dependiendo de la condición tal como la cantidad de enzima añadida, la cantidad de sustrato añadido y la temperatura de reacción. Por ejemplo, cuando se hacen reaccionar a temperatura ambiente, el tiempo de reacción puede ser de 30 a 90 minutos.

Para poner la FAAH o FAAH funcional purificada en el (1) d) anterior en contacto con un sustrato, puede emplearse un método de añadir el sustrato a un lisado o un homogeneizado que se ha diluido con un tampón que tiene un pH de 7 a 9, y hacerlos reaccionar a una condición de temperatura de 4 °C a 37 °C. Se puede definir el tiempo de reacción de forma adecuada dependiendo de la condición tal como la cantidad de la enzima añadida, la cantidad del sustrato añadido y la temperatura de reacción. Por ejemplo, cuando se hacen reaccionar a temperatura ambiente, el tiempo de reacción puede ser de 30 a 90 minutos.

Para medir la cantidad del producto descompuesto de un sustrato, el sustrato no reaccionado y el producto descompuesto en la solución de reacción enzimática se separan entre sí y puede medirse la cantidad del producto descompuesto. Para separar el sustrato no reaccionado del producto descompuesto, puede utilizarse la solubilidad en agua del producto descompuesto, etanolamina. Por ejemplo, se añade una solución 1:1 (en volumen) de cloroformo y metanol a la solución de reacción enzimática en una cantidad de 2 veces la solución de reacción, seguido de agitación, y después se centrifuga, de modo que el producto descompuesto contenido en la capa superior, capa de agua/etanol, puede separarse del sustrato no reaccionado contenido en la capa inferior, capa de cloroformo. Como alternativa, el sistema puede mezclarse con un agente de cóctel de centelleo líquido sin capacidad de absorción en agua de modo que el sustrato radiactivo no reaccionado soluble en grasa pueda captarse en el agente del cóctel y el producto descompuesto pueda de este modo separarse del sustrato no reaccionado. Como alternativa además, el sustrato no reaccionado se puede separar del producto descompuesto mediante cromatografía de capa fina o cromatografía líquida de alto rendimiento.

En el caso en que se use un sustrato marcado con ^3H o ^{14}C , o una mezcla de un sustrato marcado y un sustrato no marcado, la cantidad del producto descompuesto o la cantidad del sustrato no reaccionado se puede medir con un contador de centelleo líquido, o se puede registrar como una imagen latente de rayos X en una placa de captura de imágenes y se puede medir con un lector de placa de imágenes.

En el caso en que se use un sustrato no marcado, la absorbancia a 205 nm del sistema se puede controlar mediante cromatografía líquida de alto rendimiento, y la cantidad del producto descompuesto o la cantidad del sustrato no reaccionado se puede medir de este modo (Lang *et al.*, Anal. Biochem., Vol. 238, páginas 40-45, 1996).

Cuando se mide la cantidad del sustrato no reaccionado, entonces se puede restar la cantidad del sustrato no reaccionado de la cantidad del sustrato añadido antes de la reacción, y se puede obtener de este modo la cantidad del producto descompuesto. Como alternativa, la cantidad del producto descompuesto del sustrato medido en un tampón solamente que no contiene FAAH o FAAH funcional, como un control, se puede restar de la cantidad del producto descompuesto del sustrato con FAAH o funcional FAAH, por lo que puede obtenerse la cantidad neta del producto descompuesto del sustrato con FAAH o FAAH funcional.

La cantidad de endocannabinoides en un homogeneizado tisular se puede medir, por ejemplo, homogeneizando un tejido de muestra con una solución 2:1:1 (en volumen) de cloroformo; metanol y Tris 50 mM (pH 8,0), seguido de medir la cantidad del endocannabinoides contenido en la capa orgánica (capa de cloroformo) mediante cromatografía líquida/espectrometría de masas de dilución de isótopos (Cravatt *et al.*, Proc., Natl. Acad. Sci. USA., vol. 98, páginas 9371-9376, 2001).

La cantidad de endocannabinoides en sangre se puede medir, por ejemplo, como sigue: Se separa plasma de una muestra de sangre, y la proteína en el plasma se retira mediante centrifugación junto con la misma cantidad de acetona (-20 °C) añadida al mismo. La acetona se evapora mediante un chorro de nitrógeno aplicado al sistema, y se añade al mismo una solución 1:2 (en volumen) de metanol y cloroformo, y la cantidad de endocannabinoides contenida en la capa orgánica (capa de cloroformo) se mide mediante cromatografía líquida/espectrometría de masas de dilución de isótopos (Giuffrida *et al.*, Eur. J. Pharmacol., Vol. 408, páginas 161-168, 2000).

(3) Etapa de seleccionar sustancia que inhibe la actividad de FAAH o FAAH funcional:

Una sustancia que inhibe la actividad de FAAH o FAAH funcional se puede seleccionar como sigue: Se pone en contacto una sustancia de ensayo con FAAH o FAAH funcional, esta se compara con un caso en el que no ha entrado en contacto con la sustancia de ensayo, y se puede seleccionar una sustancia que reduzca la cantidad del producto descompuesto del sustrato.

Concretamente, se pone en contacto una sustancia de ensayo con FAAH o FAAH funcional, y esta se compara con un caso en el que no entra en contacto con una sustancia de ensayo. En este, la sustancia con la que la cantidad del producto descompuesto de la enzima se reduce preferentemente a 1/2 o menos se puede explorar con respecto a un remedio para frecuencia urinaria e incontinencia urinaria, un remedio para vejiga hiperactiva y/o un remedio para

el dolor.

Como alternativa, se pone en contacto una sustancia de ensayo que tiene una concentración diferente con FAAH o FAAH funcional; y basándose en la cantidad del producto descompuesto del sustrato que no ha entrado en contacto con la sustancia de ensayo, como 100 %, se obtiene el valor relativo (%) del producto descompuesto del sustrato que ha entrado en contacto con la sustancia de ensayo que tiene una concentración diferente; o basándose en la cantidad del producto descompuesto del sustrato que no ha entrado en contacto con la sustancia de ensayo, como 100 %, y basándose en la cantidad del producto descompuesto del sustrato en un caso en el que un inhibidor de FAAH conocido que tiene una concentración suficiente se pone en contacto con FAAH o FAAH funcional durante un periodo de tiempo suficiente, como 0 %, se obtiene el valor relativo (%) de la cantidad del producto descompuesto del sustrato que ha entrado en contacto con la sustancia de ensayo que tiene una concentración diferente. En una curva de inhibición dibujada en una gráfica en la que el valor relativo (%) del producto descompuesto del sustrato está en el eje vertical y la concentración de la sustancia de ensayo está en el eje horizontal, se calcula la concentración de la sustancia de ensayo que proporciona un valor relativo, 50 %, del producto descompuesto del sustrato (valor de CI_{50}); y la sustancia de la que el valor de CI_{50} es preferentemente como máximo 1 μ M, más preferentemente como máximo 100 nM, se explora con respecto a un remedio para frecuencia urinaria e incontinencia urinaria, un remedio para vejiga hiperactiva y/o un remedio para el dolor. Por ejemplo, se hace referencia a los ensayos del Ejemplo 438 al Ejemplo 440.

Como alternativa adicional, se administra una sustancia de ensayo a un animal de ensayo, y se compara la cantidad de endocannabinoides en el tejido o sangre del animal entre sí antes y después de la administración de la sustancia de ensayo; y la sustancia que aumenta la cantidad preferentemente a 1,5 veces se puede seleccionar para una sustancia que inhiba la actividad de FAAH o FAAH funcional, es decir, la sustancia se puede explorar con respecto a un remedio para frecuencia urinaria e incontinencia urinaria, un remedio para vejiga hiperactiva y/o un remedio para el dolor.

Sustancia de ensayo:

[2] No definida específicamente, la sustancia de ensayo para uso en el método de exploración incluye, por ejemplo, productos disponibles en el mercado (incluyendo péptidos), diversos compuestos conocidos registrados en Chemical File (incluyendo péptidos), grupos de compuesto obtenidos de acuerdo con la tecnología química combinatoria (Terrett *et al.*, J. Steele. Tetrahedron, vol. 51, páginas 8.135-8.173, 1995), sobrenadantes de cultivo derivados de microorganismos, componentes naturales derivados de vida marina o vegetal, extractos de tejidos animales, así como compuestos (incluyendo péptidos) producidos mediante modificación química o biológica de los compuestos (incluyendo péptidos) seleccionados de acuerdo con el método de exploración.

Composición farmacéutica para el tratamiento de frecuencia urinaria e incontinencia urinaria, para el tratamiento de vejiga hiperactiva y/o para el tratamiento del dolor:

[3] Como el principio activo de la composición farmacéutica de la presente invención, puede utilizarse uno de los compuestos o sales farmacéuticas como se define en la reivindicación 1.

Se puede confirmar el efecto para el tratamiento de frecuencia urinaria e incontinencia urinaria, el efecto para el tratamiento de vejiga hiperactiva y/o el efecto para el tratamiento del dolor de la manera anterior.

Se puede preparar la composición que contiene, como el principio activo de la misma, una sustancia que inhibe la actividad de FAAH o FAAH funcional, por ejemplo, ADN, proteína (incluyendo anticuerpo o fragmento de anticuerpo), péptido o cualquier otro compuesto como una composición farmacéutica usando un vehículo, excipiente y/o cualquier otro aditivo farmacéuticamente aceptable usado generalmente en la preparación de composiciones farmacéuticas, dependiendo del tipo de principio activo de la misma.

La administración de la composición puede acompañarse de, por ejemplo, administración oral mediante comprimidos, píldoras, cápsulas, gránulos, gránulos finos, polvos o líquidos orales; o administración parenteral mediante inyecciones tales como inyecciones intravenosas, intramusculares o intraarticulares, supositorios, preparaciones intradérmicas o preparaciones intramucosas. Especialmente para péptidos que se digieren en el estómago, se prefiere la administración parenteral tal como inyección intravenosa.

La composición sólida para administración oral puede comprender una mezcla de al menos uno o más principios activos y al menos un diluyente inerte, por ejemplo, lactosa, manitol, glucosa, celulosa microcristalina, hidroxipropilcelulosa, almidón, polivinilpirrolidona o aluminometasilicato de magnesio. Además de diluyentes inertes, la composición sólida puede contener otros aditivos, de una manera habitual, por ejemplo, lubricantes, disgregantes, estabilizadores, solubilizadores o agentes auxiliares de solubilización. Los comprimidos y píldoras se pueden recubrir aparte opcionalmente con azúcar o con película de recubrimiento gástrico o entérico. La composición líquida para administración oral incluye, por ejemplo, emulsiones, soluciones, suspensiones, jarabes y elixires, y puede contener diluyentes inertes habituales, por ejemplo, agua purificada o etanol. Además de diluyentes inertes, la

composición líquida puede contener también, por ejemplo, agentes humectantes, agentes de suspensión, edulcorantes, aromáticos o antisépticos.

Las inyecciones para administración parenteral incluyen soluciones, suspensiones o emulsiones asépticas acuosas o no acuosas. Las soluciones o suspensiones acuosas pueden contener, por ejemplo, agua destilada para inyección o solución salina fisiológica, como un diluyente. Los diluyentes para las soluciones o suspensiones no acuosas incluyen, por ejemplo, propilenglicol, polietilenglicol, aceite vegetal (por ejemplo, aceite de oliva), alcoholes (por ejemplo, etanol) o polisorbato 80. Dichas composiciones pueden contener además agentes humectantes, emulsionantes, dispersantes, estabilizadores, solubilizantes o agentes auxiliares de solubilización, o antisépticos. Se pueden esterilizar dichas composiciones, por ejemplo, mediante filtración a través de un filtro de retención de bacterias, o mediante la adición de un germicida a las mismas, o mediante irradiación. Si se desea, puede prepararse una composición sólida sin gérmenes, y antes de su uso se puede disolver en agua sin gérmenes o en cualquier otro medio sin gérmenes para inyección.

Se puede determinar la dosis de la composición de forma adecuada dependiendo de la intensidad de la actividad del principio activo, es decir, la sustancia obtenida de acuerdo con el método de exploración, y del síntoma, la edad y el sexo del sujeto para su administración.

Por ejemplo, en administración oral, la dosis puede ser generalmente de aproximadamente 0,1 a 100 mg/día, preferentemente de 0,1 a 50 mg/día para un adulto (peso corporal de 60 kg). En la administración parenteral, la dosis de inyección puede ser de 0,01 a 50 mg/día, preferentemente de 0,01 a 10 mg/día.

Ejemplos

La presente invención se describe con más detalle con referencia a los siguientes Ejemplos. Los compuestos de la presente invención se definen por las reivindicaciones. Otros compuestos descritos en este documento son para fines de referencia. Se muestran los métodos de producción de los compuestos de partida en los Ejemplos de Referencia. Algunos compuestos pueden ser también compuestos de partida para otros; y por conveniencia, se pueden dar sus métodos de producción en este documento como Ejemplos de Referencia. Se muestran las fórmulas químicas estructurales y las propiedades fisicoquímicas de los compuestos obtenidos en los Ejemplos de Referencia en las Tablas 1 a 15. Se muestran las fórmulas químicas estructurales de los compuestos obtenidos en los Ejemplos en la Tabla 16 a Tabla 34; y las propiedades fisicoquímicas de los mismos en las Tablas 35 a 63. Se muestran las estructuras de otros compuestos en las Tablas 65 a 73. Se pueden producir estos compuestos fácilmente de acuerdo con los métodos de producción mencionados anteriormente o los métodos descritos en los siguientes Ejemplos de Referencia y Ejemplos, o de acuerdo con métodos obvios por sí mismos para los expertos en la materia, o de acuerdo con modificaciones de estos métodos.

Cuando se usan kits disponibles en el mercado, se puede hacer referencia a las instrucciones escritas adjuntas a los mismos. Las abreviaturas dadas en estas descripciones son las siguientes:

EjR: Ejemplo de Referencia

Ej: Ejemplo

Estr: fórmula estructural

DAT: propiedades fisicoquímicas

RMN de ^1H δ (ppm), disolvente: espectro de resonancia magnética nuclear,

En los datos fisicoquímicos de los compuestos de los Ejemplos;

DMSO: DMSO-d₆

EM *m/z*: datos espectrales de masa

Comp.: compuesto

NC: ciano

Ph: fenilo

Me: metilo

diMe: dimetilo

Et: etilo

Pr: propilo

iPr: isopropilo

Bu: butilo

tBu: terc-butilo

iBu: isobutilo

Pen: pentilo

Hex: hexilo

Hep: heptilo

Oct: octilo

cPr: ciclopropilo

cPen: ciclopentilo

cHex: ciclohexilo

cHep: cicloheptilo

	cOct: ciclooctilo
	Ac: acetilo
	Cl: cloro
	diCl: dicloro
5	CN: ciano
	F: fluoro
	diF: difluoro
	FPh fluorofenilo
	NPh: cianofenilo
10	diFPh: difluorofenilo
	O ₂ N: nitro
	MeO: metoxi
	diMeO: dimetoxi
	Br: bromo diBr: dibromo
15	BrPh: bromofenilo
	F ₃ C: trifluorometilo
	AcO: acetoxi
	MeOCO o COOMe: metoxycarbonilo
	tBuOCO o COOtBu: terc-butoxicarbonilo
20	HO: hidroxí
	HOPh: hidroxifenilo
	H ₂ N: amino
	PhCONH: benzoilamino
	EtCONH: etilcarbonilamino
25	Me ₂ N: dimetilamino
	Et ₂ N: dietilamino
	BIP2: 2-bifenilo
	BIP3: 3-bifenilo
	BIP4: 4-bifenilo
30	BIP5: 5-bifenilo
	BIP6: 6-bifenilo
	Tiop2: tiofen-2-ilo
	Tiop3: tiofen-3-ilo
	Tiop4: tiofen-4-ilo
35	Tiop5: tiofen-5-ilo
	PYRR1: pirrolidin-1-ilo
	PYRR2: pirrolidin-2-ilo
	PYRR3: pirrolidin-3-ilo
	PYRR4: pirrolidin-4-ilo
40	PYRR5: pirrolidin-5-ilo
	Py2: piridin-2-ilo
	Py3: piridin-3-ilo
	Py4: piridin-4-ilo
	Py5: piridin-5-ilo
45	IM1: imidazol-1-ilo
	IM2: imidazol-2-ilo
	IM3: imidazol-3-ilo
	IM4: imidazol-4-ilo
	BenzIMV: benzoimidazol-1-ilo
50	BenzIM2: benzoimidazol-2-ilo
	BenzIM3: benzoimidazol-3-ilo
	BenzIM4: benzoimidazol-4-ilo
	BenzIM5: benzoimidazol-5-ilo
	BenzIM6: benzoimidazol-6-ilo
55	Pirazi1: pirazin-1-ilo
	Pirazi2: pirazin-2-ilo
	Pirazi3: pirazin-3-ilo
	Pirazi4: pirazin-4-ilo
	Pirazi5: pirazin-5-ilo
60	Pirazi6: pirazin-6-ilo
	PIPE1: piperidin-1-ilo
	PIPE2: piperidin-2-ilo
	PIPE3: piperidin-3-ilo
	PIPE4: piperidin-4-ilo
65	PIPE5: piperidin-5-ilo
	PIPE6: piperidin-6-ilo

	PIPERA: piperazina
	PIPERA1: piperazin-1-ilo
	PIPERA2: piperazin-2-ilo
	PIPERA3: piperazin-3-ilo
5	PIPERA4: piperazin-4-ilo
	PIPERA5: piperazin-5-ilo
	Pirazol: pirazol-1-ilo
	Pirazo2: pirazol-2-ilo
	Pirazo3: pirazol-3-ilo
10	Pirazo4: pirazol-4-ilo
	Pirazo5: pirazol-5-ilo
	Mo: morfolina
	Mo2: morfolin-2-ilo
	Mo3: morfolin-3-ilo
15	Mo4: morfolin-4-ilo
	Mo5: morfolin-5-ilo
	Azep: hexahidroazepina
	Azep1: hexahidroazepin-1-ilo
	Azep2: hexahidroazepin-2-ilo
20	Azep3: hexahidroazepin-3-ilo
	Azep4: hexahidroazepin-4-ilo
	Tiaz2: tiazol-2-ilo
	Tiaz3: tiazol-3-ilo
	Tiaz4: tiazol-4-ilo
25	Tiaz5: tiazol-5-ilo
	QUI1: quinolin-1-ilo
	QUI2: quinolin-2-ilo
	QUI3: quinolin-3-ilo
	QUI4: quinolin-4-ilo
30	QUI5: quinolin-5-il
	QUI6: quinolin-6-ilo
	QUI7: quinolin-7-ilo
	QUI8: quinolin-8-ilo
	ISOQUI2: isoquinolin-2-ilo
35	ISOQUI3: isoquinolin-3-ilo
	ISOQUI4: isoquinolin-4-ilo
	ISOQUI5: isoquinolin-5-ilo
	ISOQUI6: isoquinolin-6-ilo
	ISOQUI7: isoquinolin-7-ilo
40	ISOQUI8: isoquinolin-8-ilo
	NAPH1: naftalen-1-ilo
	NAPH ₂ : naftalen-2-ilo
	NAPH3: naftalen-3-ilo
	NAPH4: naftalen-4-ilo
45	NAPH5: naftalen-5-ilo
	TEA: trietilamina
	Sal: sal de adición
	HCl: clorhidrato
	oxal: oxalato
50	fum: fumarato
	p-tol: p-toluenosulfonato

55

Ejemplo de Referencia 1:

Una solución de THF (10 ml) que contenía fenol (471 mg) y azodicarboxilato de dietilo (2,83 g, solución en Tol al 40 %) se añadió gota a gota a una solución de THF (15 ml) que contenía 4-(hidroximetil)piperidin-1-carboxilato de terc-butilo (1,57 g) y trifenilfosfina (1,70 g), a 0 °C, seguido de agitación a temperatura ambiente durante 24 horas. Se añadió agua (40 ml) a la solución de reacción, seguido de la extracción con EtOAc. La capa orgánica se lavó con una solución acuosa de hidróxido sódico 1 M y salmuera saturada en ese orden, y después se secó sobre sulfato de magnesio anhidro. El disolvente se evaporó a presión reducida, y el residuo se purificó por cromatografía en columna sobre gel de sílice (eluyente; hexano: EtOAc = 4: 1 (v/v)) para obtener un aceite incoloro (1,14 g). El compuesto resultante se disolvió en EtOAc, se añadió una solución de cloruro de hidrógeno 4 M/ EtOAc (9,6 ml) al

mismo, seguido de agitación a temperatura ambiente durante 5 horas para obtener clorhidrato de 4-(fenoximetil)piperidina (680 mg) en forma de un polvo incoloro.

De la misma manera que en el Ejemplo de Referencia 1, se obtuvieron los compuestos de los Ejemplos de Referencia 2 a 27.

Ejemplo de Referencia 28:

Se añadieron agua (10 ml), carbonato sódico (4,76 g) y tetraquistrifenilfosfina paladio (866 mg) en ese orden a una solución de dimetoxietano (50 ml) que contenía 3-bromobenzamida (3,0 g) y ácido (3-hidroxifenil)borónico (2,27 g), seguido de agitación a 60 °C durante 24 horas. La solución de reacción se enfrió, se diluyó con EtOAc, y la capa orgánica se lavó con agua y se secó sobre sulfato de magnesio anhidro. El disolvente se evaporó a presión reducida, y el residuo se purificó por cromatografía en columna sobre gel de sílice (eluyente: EtOAc) para obtener un polvo de color amarillo pálido (2,74 g). Usando el compuesto resultante y de la misma manera que en el Ejemplo de Referencia 1, se obtuvo el compuesto del Ejemplo de Referencia 28.

Ejemplo de Referencia 29:

Una solución de THF (80 ml) que contenía 4-(benciloxi)fenol (8,0 g) y azodicarboxilato de dietilo (26 ml, solución en Tol al 40 %) se añadió gota a gota a una solución de THF (80 ml) que contenía 4-hidroxipiperidin-1-carboxilato de terc-butilo (12 g) y trifenilfosfina (16 g) a 0 °C, seguido de agitación a temperatura ambiente durante 24 horas. Se añadió agua (40 ml) a la solución de reacción, seguido de la extracción con EtOAc. La capa orgánica se lavó con una solución acuosa de hidróxido sódico 1 M y salmuera saturada en ese orden, y se secó sobre sulfato de magnesio anhidro. El disolvente se evaporó a presión reducida, y el residuo se purificó por cromatografía en columna sobre gel de sílice (eluyente: hexano: EtOAc = 8: 1 (v/v)) para obtener un aceite incoloro (12,4 g).

Se añadió paladio al 10 % sobre carbono (cantidad catalítica) a una solución de etanol (100 ml) que contenía el compuesto resultante (5,18 g), seguido de agitación en una atmósfera de gas hidrógeno a temperatura ambiente a presión normal durante 16 horas. El catalizador se retiró por filtración, y el filtrado resultante se concentró a presión reducida para obtener un sólido de color pardo pálido (4,0 g).

Se añadieron 1-(bromometil)-3-fluorobenceno (2,5 ml) y carbonato potásico (2,8 g) a una solución de acetonitrilo (100 ml) que contenía el compuesto resultante (4,0 g), seguido de calentamiento a 80 °C durante 22 horas. La materia sólida se retiró por filtración, el filtrado resultante se concentró a presión reducida, y el residuo se purificó por cromatografía en columna sobre gel de sílice (eluyente: hexano: EtOAc = 8: 1 (v/v)) para obtener un sólido incoloro (5,15 g).

El compuesto resultante (5,15 g) se disolvió en EtOAc (20 ml), se añadió una solución de cloruro de hidrógeno 4 M/EtOAc (20 ml) al mismo, seguido de agitación a temperatura ambiente durante 5 horas. Después, el disolvente se evaporó a presión reducida. El residuo se disolvió en agua, se neutralizó con una solución acuosa de hidróxido sódico 1 M, y el sólido formado se secó para obtener 4-{4-[(3-fluorobencil)oxi]fenoxi}piperidina (3,70 g).

De la misma manera que en el Ejemplo de Referencia 29, se obtuvieron los compuestos de los Ejemplos de Referencia 30 a 36.

Ejemplo de Referencia 37:

Se añadió azodicarboxilato de dietilo (11 ml, solución en Tol al 40 %) gota a gota a una solución de THF (30 ml) que contenía 4-hidroxipiperidin-1-carboxilato de terc-butilo (4,6 g), trifenilfosfina (6,1 g) y 6-cloro-2-piridinol (2,0 g) a 0 °C, seguido de agitación a temperatura ambiente durante 24 horas. A la solución de reacción se le añadió agua, seguido de la extracción con EtOAc. La capa orgánica se lavó con una solución acuosa de hidróxido sódico 1 M, y se secó sobre sulfato de magnesio anhidro. El disolvente se evaporó a presión reducida, y el residuo se purificó por cromatografía en columna sobre gel de sílice (eluyente: hexano: EtOAc = 10: 1 (v/v)) para obtener 4-[(6-cloro-2-piridinil)oxi]-1-piperidincarboxilato de terc-butilo (3,8 g).

Se añadieron (3-fluorofenil)metanol (220 mg) y terc-butoxido potásico (200 mg) a una solución de DMF (5 ml) que contenía 4-[(6-cloro-2-piridinil)oxi]-1-piperidincarboxilato de terc-butilo (500 mg), seguido de calentamiento a 100 °C durante 30 minutos. Después, se añadieron (3-fluorofenil)metanol (220 mg) y terc-butoxido potásico (200 mg) a la misma, seguido de calentamiento a 110 °C durante 30 minutos. A la solución de reacción se le añadió agua, seguido de extracción con EtOAc. La capa orgánica se lavó con una solución acuosa saturada de hidrogenocarbonato sódico, y se secó sobre sulfato de magnesio anhidro. El disolvente se evaporó a presión reducida, y el residuo se purificó por cromatografía en columna sobre gel de sílice (eluyente: hexano: EtOAc = 10:1 (v/v)) para obtener un sólido de color blanco (420 mg).

El compuesto resultante (400 mg) se disolvió en EtOAc (5 ml), se añadió una solución de cloruro de hidrógeno 4 M/EtOAc (3 ml) al mismo, seguido de agitación durante una noche a temperatura ambiente. El sólido precipitado se

recogió por filtración, se lavó con EtOAc, y se secó a presión reducida para obtener clorhidrato de 2-[(3-fluorobencil)oxi]-6-(4-piperidinoxi)piridina (310 mg).

De la misma manera que en el Ejemplo de Referencia 37, se obtuvo el compuesto del Ejemplo de Referencia 38.

5

Ejemplo de Referencia 39:

Se añadieron agua (4 ml), carbonato sódico (610 mg) y tetraquistrifenilfosfina paladio (110 mg) en ese orden a una solución de Tol (10 ml) que contenía 4-[(6-cloro-2-piridinil)oxi]-1-piperidincarboxilato de terc-butilo (500 mg) y ácido [3-(aminocarbonil)fenil] borónico (320 mg), seguido de calentamiento durante una noche a 100 °C. La solución de reacción se enfrió y se diluyó con EtOAc. La capa orgánica se lavó con una solución acuosa de hidrogenocarbonato sódico anhidro, y se secó sobre sulfato de magnesio anhidro. El disolvente se evaporó a presión reducida, y el residuo se purificó por cromatografía en columna sobre gel de sílice (eluyente: hexano: EtOAc = 1:2 (v/v)) para obtener un polvo de color amarillo pálido (590 mg).

15

El compuesto resultante (590 mg) se disolvió en EtOAc (5 ml), y se añadió una solución de cloruro de hidrógeno 4 M/EtOAc (5 ml) al mismo, seguido de agitación durante una noche a temperatura ambiente. El sólido precipitado se recogió por filtración, se lavó con EtOAc, y se secó a presión reducida para obtener clorhidrato de 3-[6-(4-piperidiniloxi)-2-piridinil]benzamida (440 mg).

20

Ejemplo de Referencia 40:

Se añadieron TEA (4,6 ml) y cloruro de metanosulfonilo (2,0 ml) gota a gota a una solución de cloruro de metileno (80 ml) que contenía 4-(2-hidroxietil)piperidin-1-carboxilato de terc-butilo (5,0 g) a 0 °C, seguido de agitación a temperatura ambiente durante 3 horas. Se añadieron una solución acuosa de hidrogenocarbonato sódico y metanol a la solución de reacción, seguido de agitación a temperatura ambiente durante 30 minutos. Esta se extrajo con cloroformo, y la capa orgánica se lavó con salmuera saturada, y se secó sobre sulfato de magnesio anhidro. El disolvente se evaporó a presión reducida, y el residuo se purificó por cromatografía en columna sobre gel de sílice (eluyente: cloroformo: metanol = 10: 1 (v/v)) para obtener un sólido incoloro (6,1 g).

30

Se añadió hidruro sódico (541 mg, 60 % en aceite) a una solución de DMF (80 ml) que contenía el compuesto resultante (2,0 g) y fenilpropanol (1,3 g) a 0 °C, seguido de calentamiento a 100 °C durante 20 horas. La solución de reacción se enfrió, se añadió agua a la misma, seguido de la extracción con EtOAc. Esta se lavó con una solución acuosa 1 M de ácido clorhídrico, una solución acuosa saturada de hidrogenocarbonato sódico y salmuera saturada en ese orden, y se secó sobre sulfato de magnesio anhidro. El disolvente se evaporó a presión reducida, y el residuo se purificó por cromatografía en columna sobre gel de sílice (eluyente: cloroformo:metanol = 20:1 (v/v)) para obtener un aceite de color amarillo (1,96 g).

35

El compuesto resultante (1,96 g) se disolvió en EtOAc (5 ml), y se añadió una solución de cloruro de hidrógeno 4 M/EtOAc (10 ml) al mismo, seguido de agitación a temperatura ambiente durante 2 horas. El sólido formado se recogió por filtración y se secó para obtener clorhidrato de 4-[2-(3-fenilpropoxi) etil]piperidina (1,55 g).

40

Ejemplo de Referencia 41:

Se añadieron TEA (2,30 ml) y cloruro de metanosulfonilo (1,22 ml) gota a gota a una solución de THF (40 ml) que contenía 4-hidroxipiperidin-1-carboxilato de terc-butilo (3,02 g) a 0 °C, seguido de agitación a temperatura ambiente durante 1 hora. Se añadieron EtOAc (50 ml) y agua (50 ml) a la solución de reacción. La capa orgánica se lavó con solución acuosa al 5 % de ácido cítrico, una solución acuosa saturada de hidrogenocarbonato sódico y salmuera saturada en ese orden, y se secó sobre sulfato sódico anhidro. El disolvente se evaporó a presión reducida para obtener un aceite de color naranja pálido. El aceite resultante se disolvió en DMA (25 ml), y se añadieron carbonato de cesio (5,38 g) y 4-sulfanilfenol (1,89 g) a la misma, seguido de calentamiento a 50 °C durante 2 horas. La solución de reacción se enfrió, se añadió agua a la misma, seguido de la extracción con EtOAc. La capa orgánica se lavó con una solución acuosa 1 M de ácido clorhídrico y salmuera saturada en ese orden, y se secó sobre sulfato sódico anhidro. El disolvente se evaporó a presión reducida, y el residuo se purificó por cromatografía en columna sobre gel de sílice (eluyente: hexano: EtOAc = 4: 1 (v/v)) para obtener 4-[(4-hidroxifenil)sulfanil]piperidin-1-carboxilato de terc-butilo (3,40 g) en forma de un polvo incoloro.

55

Se añadieron 1-(bromometil)-3-fluorobenceno (0,436 ml) y carbonato potásico (670 mg) a una solución de acetonitrilo (15 ml) que contenía 4-[(4-hidroxifenil)sulfanil]piperidin-1-carboxilato de terc-butilo (1,00 g), seguido de calentamiento a 80 °C durante 2 horas. La solución de reacción se enfrió, se añadió salmuera saturada a la misma, seguido de la extracción con cloroformo. La capa orgánica se secó sobre sulfato sódico anhidro, el disolvente se evaporó a presión reducida, y el residuo resultante se purificó por cromatografía en columna sobre gel de sílice (eluyente: hexano: EtOAc = 8: 1 (v/v)) para obtener 4-[(4-[(3-fluorobencil)oxi]fenil)sulfanil]piperidin-1-carboxilato de terc-butilo (1,50 g) en forma de un polvo incoloro.

65

Se disolvió 4-[(4-[(3-fluorobencil)oxi]fenil)sulfanil]piperidin-1-carboxilato de terc-butilo (501 mg) en EtOAc (5 ml), y se

añadió una solución de cloruro de hidrógeno 4 M/EtOAc (3 ml) al mismo, seguido de agitación a temperatura ambiente durante 3 horas. Después, el disolvente se evaporó a presión reducida. El residuo se disolvió en agua, se neutralizó con una solución acuosa de hidróxido sódico 1 M, seguido de la extracción con cloroformo. La capa orgánica se lavó con salmuera saturada, se secó sobre sulfato sódico anhidro, y el disolvente se evaporó a presión reducida para obtener 4-({4-[(3-fluorobencil)oxi]fenil}sulfanil)piperidina (328 mg).

De la misma manera que en el Ejemplo de Referencia 41, se obtuvo el compuesto del Ejemplo de Referencia 42.

Ejemplo de Referencia 43:

Se añadió mCPBA (1,64 g) a una solución de cloroformo (20 ml) que contenía 4-({4-[(3-fluorobencil)oxi]fenil}sulfanil)piperidin-1-carboxilato de terc-butilo (1,50 g) obtenida con el método del Ejemplo de Referencia 41, a 0 °C, seguido de agitación a temperatura ambiente durante 17 horas. El sólido se retiró por filtración, y se añadió una solución acuosa al 10 % de sulfato sódico al filtrado, seguido de la extracción con cloroformo. La capa orgánica se lavó con una solución acuosa saturada de hidrogenocarbonato sódico, y se secó sobre sulfato sódico anhidro. El disolvente se evaporó a presión reducida, y el residuo se purificó por cromatografía en columna sobre gel de sílice (eluyente: hexano: EtOAc = 2: 1 (v/v)) para obtener un polvo incoloro (1,58 g). El polvo resultante (1,56 g) se disolvió en EtOAc (10 ml), se añadió una solución de cloruro de hidrógeno 4 M/EtOAc (8 ml) al mismo, seguido de agitación a temperatura ambiente durante 2 horas. Después, el sólido se recogió por filtración y se lavó con EtOAc para obtener clorhidrato de 4-({4-[(3-fluorobencil)oxi]fenil}sulfonil)piperidina (1,13 g) en forma de un polvo incoloro.

De la misma manera que en el Ejemplo de Referencia 43, se obtuvieron los compuestos de los Ejemplos de Referencia 44 a 46.

Ejemplo de Referencia 47:

Una solución de THF (5 ml) de 4-[(4-hidroxifenil)sulfanil]piperidin-1-carboxilato de terc-butilo (495 mg) obtenida con el método del Ejemplo de Referencia 41 y azodicarboxilato de dietilo (1,04 g, solución en Tol al 40 %) se añadieron gota a gota a una solución de THF (5 ml) que contenía ciclohexilmetanol y trifenilfosfina (629 mg), a 0 °C, seguido de agitación a temperatura ambiente durante 24 horas. Se añadió agua (40 ml) a la solución de reacción, seguido de la extracción con EtOAc. La capa orgánica se lavó con una solución acuosa de hidróxido sódico 1 M y salmuera saturada en ese orden, y se secó sobre sulfato de magnesio anhidro. El disolvente se evaporó a presión reducida, y el residuo se purificó por cromatografía en columna sobre gel de sílice (eluyente: hexano: EtOAc = 9:1 (v/v)) para obtener 4-[(4-(ciclohexilmetoxi)fenil)sulfonil]piperidin-1-carboxilato de terc-butilo (744 mg) en forma de un aceite de color amarillo pálido.

El 4-[(4-(ciclohexilmetoxi)fenil)sulfonil]piperidin-1-carboxilato de terc-butilo resultante (635 mg) se disolvió en EtOAc (7 ml), y se añadió una solución de cloruro de hidrógeno 4 M/EtOAc (3,6 ml) al mismo, seguido de agitación a temperatura ambiente durante 6 horas. El sólido se recogió por filtración y se lavó con EtOAc para obtener clorhidrato de 4-[(4-(ciclohexilmetoxi)fenil)sulfonil]piperidina (485 mg) en forma de un polvo incoloro.

De la misma manera que en el Ejemplo de Referencia 47, se obtuvo el compuesto del Ejemplo de Referencia 48.

Ejemplo de Referencia 49:

Se añadieron hidruro sódico (355 mg, 60 % en aceite) y bromuro de bencilo (1,0 ml) a una solución de THF (40 ml) que contenía 4-hidroxipiperidin-1-carboxilato de terc-butilo (1,5 g), seguido de calentamiento a 60 °C durante 13 horas. La solución de reacción se enfrió, se añadió agua a la misma, seguido de la extracción con EtOAc. Esta se lavó con una solución acuosa 1 M de ácido clorhídrico, una solución acuosa saturada de hidrogenocarbonato sódico y salmuera saturada en ese orden, y se secó sobre sulfato de magnesio anhidro. El disolvente se evaporó a presión reducida, y el residuo se purificó por cromatografía en columna sobre gel de sílice (eluyente: hexano: EtOAc = 10:1 (v/v)) para obtener un aceite incoloro (1,91 g).

El compuesto resultante (1,8 g) se disolvió en EtOAc (5 ml), y se añadió una solución de cloruro de hidrógeno 4 M/EtOAc (15 ml) al mismo, seguido de agitación a temperatura ambiente durante 3 horas. La solución de reacción se diluyó con éter isopropílico, y el sólido formado se recogió por filtración y se secó para obtener clorhidrato de 4-(benciloxi)piperidina (1,32 g).

De la misma manera que en el Ejemplo de Referencia 49, se obtuvieron los compuestos de los Ejemplos de Referencia 50 a 53.

Ejemplo de Referencia 54:

Se añadió azodicarboxilato de dietilo (2,6 ml, solución en Tol al 40 %) gota a gota a una solución de THF (10 ml) que contenía (3-fluorofenil)metanol (730 mg), trifenilfosfina (1,5 g) y 6-cloro-3-piridinol (500 mg) a 0 °C, seguido de agitación a temperatura ambiente durante 24 horas. La solución de reacción se diluyó con EtOAc. La capa orgánica

se lavó con una solución acuosa saturada de hidrogenocarbonato sódico y se secó sobre sulfato de magnesio anhidro. El disolvente se evaporó a presión reducida, y el residuo se purificó por cromatografía en columna sobre gel de sílice (eluyente: hexano: EtOAc = 8: 1 (v/v)) para obtener un sólido de color blanco (810 mg).

- 5 Se añadieron 4-hidroxipiperidin-1-carboxilato de terc-butilo (1,0 g) y terc-butóxido potásico (570 mg) a una solución de DMF (10 ml) que contenía el sólido blanco resultante (800 mg), seguido de calentamiento a 130 °C durante 1 hora. Después, se añadió terc-butóxido potásico (400 mg) a la misma, seguido de calentamiento adicional a 130 °C durante 1 hora. La solución de reacción se enfrió a temperatura ambiente, se diluyó con EtOAc, se lavó con una solución acuosa saturada de hidrogenocarbonato sódico, y se secó sobre sulfato de magnesio anhidro. El disolvente se evaporó a presión reducida, y el residuo se purificó por cromatografía en columna sobre gel de sílice (eluyente: hexano: EtOAc = 7: 1 (v/v)) para obtener un sólido de color blanco (350 mg).

- 15 El compuesto resultante (345 mg) se disolvió en EtOAc (3 ml), y se añadió una solución de cloruro de hidrógeno 4 M/EtOAc (2 ml) al mismo, seguido de agitación durante una noche a temperatura ambiente. El sólido precipitado se recogió por filtración, se lavó con EtOAc, y se secó a presión reducida para obtener clorhidrato de 6-[(3-fluorobencil)oxi]-2-(4-piperidinoxi)piridina (260 mg).

Ejemplo de Referencia 55:

- 20 Se disolvió ácido [1-(terc-butoxicarbonil)piperidin-4-il]acético (0,60 g) en dimetilformamida (12 ml), y se añadieron clorhidrato de 1-[3-(dimetilamino)propil]-3-etilcarbodiimida (0,89 g), 1-hidroxibenzotriazol (0,50 g) y bencilamina (0,40 g) al mismo, seguido de agitación a temperatura ambiente durante 15 horas. Se añadió agua a la solución de reacción y se agitó durante 1 hora. Después, se añadió solución de hidrogenocarbonato sódico a la misma, seguido de la extracción con EtOAc. La capa orgánica se lavó con ácido clorhídrico 0,5 M y salmuera saturada en ese orden.
- 25 La capa orgánica se secó sobre sulfato de magnesio anhidro, el disolvente se evaporó a presión reducida, y el residuo se purificó por cromatografía en columna sobre gel de sílice (eluyente: hexano: EtOAc = 1:2 (v/v)) para obtener un polvo incoloro (0,69 g).

- 30 El compuesto resultante (0,69 g) se disolvió en EtOAc (10 ml), y se añadió una solución de cloruro de hidrógeno 4 M/EtOAc (2,2 ml) al mismo, seguido de agitación a temperatura ambiente durante 20 horas. La solución de reacción se concentró en un sólido seco para obtener clorhidrato de N-bencil-2-piperidin-4-ilacetamida (0,62 g).

Ejemplo de Referencia 56:

- 35 Se calentaron ácido fosfórico (7 ml) y pentóxido de difósforo (14 g) a 150 °C durante 30 minutos, se añadieron N-metil-benceno-1,2-diamina (1,3 g) y clorhidrato del ácido 4-piperidin-4-ilbutanoico (1,5 g) a los mismos, seguido de calentamiento a 120 °C durante 3 horas. La solución de reacción se vertió en agua, se neutralizó con solución acuosa de hidróxido sódico, y después se extrajo con cloroformo. La capa orgánica se secó sobre sulfato de magnesio anhidro, el disolvente se evaporó a presión reducida, y el residuo se purificó por cromatografía en columna sobre gel de sílice (eluyente: cloroformo: metanol: amoniacoso = 10: 1: 0,1 (v/v/v)) para obtener 1-metil-2-(3-piperidin-4-ilpropil)-1H-benzoimidazol (1,61 g).
- 40

Ejemplo de Referencia 57 y Ejemplo de Referencia 58:

- 45 Se añadió terc-butóxido potásico (1,72 g) a una solución de THF (30 ml) que contenía bromuro de [4-(metoxycarbonil)bencil](trifenil)fosfonio (7,51 g) a 0 °C, seguido de agitación durante 1 hora. Se añadió una solución de THF (20 ml) que contenía 4-formilpiperidin-1-carboxilato de terc-butilo (N° de Registro Beilstein 7704210, 2,96 g) gota a gota a la solución de reacción a 0 °C, seguido de agitación durante 14 horas. A la solución de reacción se le añadió agua, seguido de la extracción con EtOAc. La capa orgánica se lavó con salmuera saturada, y se secó sobre sulfato sódico anhidro. El disolvente se evaporó a presión reducida, y el residuo se purificó por cromatografía en columna sobre gel de sílice (eluyente: hexano: EtOAc = 9: 1 (v/v)) para obtener un aceite de color amarillo (3,77 g).
- 50

- 55 El compuesto resultante (3,75 g) se disolvió en metanol (20 ml) y THF (10 ml), y se añadió una solución acuosa de hidróxido sódico 1 M (16,3 ml) al mismo, seguido de agitación a 50 °C durante 4 horas. La solución de reacción se enfrió, y el disolvente se evaporó a presión reducida. Esta se hizo ácida añadiendo ácido clorhídrico 1 M, y el sólido precipitado se recogió por filtración y se lavó con agua para obtener un polvo de color pardo pálido (2,82 g).

- 60 Se añadieron cloruro de amonio (2,26 g), clorhidrato de 1-etil-3-(dimetilaminopropil)carbodiimida (3,24 g), 1-hidroxibenzotriazol (1,14 g) y TEA (5,88 ml) a una solución de DMF (30 ml) que contenía el compuesto resultante (2,80 g), seguido de agitación a temperatura ambiente durante 32 horas. A la solución de reacción se le añadió agua, y el sólido precipitado se recogió por filtración y se lavó con agua para obtener un polvo de color pardo pálido (2,61 g).

- 65 El compuesto resultante (2,58 g) se disolvió en EtOAc (15 ml), y se añadió una solución de cloruro de hidrógeno 4 M/EtOAc (15 ml) al mismo, seguido de agitación a temperatura ambiente durante 8 horas. El sólido formado se recogió por filtración, se lavó con EtOAc, y se secó para obtener clorhidrato de 4-[(E)-2-piperidin-4-ilvinil]benzamida

(1,92 g) (Ejemplo de Referencia 57).

Se añadió paladio al 10% sobre carbono (cantidad catalítica) a una solución de metanol (15 ml) / agua (5 ml) que contenía clorhidrato de 4-[(E)-2-piperidin-4-ilvinil]benzamida (800 mg), seguido de agitación en una atmósfera de gas hidrógeno a temperatura ambiente a presión normal durante 4 horas. El catalizador se retiró por filtración, y el filtrado resultante se concentró a presión reducida. El sólido resultante se recrystalizó en etanol/acetronitrilo para obtener clorhidrato de 4-(2-piperidin-4-iletil)benzamida (451 mg) (Ejemplo de Referencia 58).

Ejemplo de Referencia 59:

Se añadió triacetoxiborohidruro sódico (2,2 g) a una solución de diclorometano (30 ml) que contenía 4-(4-aminofenoxi)-1-piperidincarbonato de terc-butilo (2,0 g, N° de Registro Beilstein 9262581), ciclohexanocarbaldehído (770 mg) y ácido acético (1,25 g), a 0 °C, seguido de agitación a temperatura ambiente durante 2 horas. Se añadió una solución acuosa saturada de hidrogenocarbonato sódico a la solución de reacción, seguido de la extracción con cloroformo. La capa orgánica se lavó con una solución acuosa saturada de hidrogenocarbonato sódico, y se secó sobre sulfato de magnesio anhidro. El disolvente se evaporó a presión reducida, y el sólido resultante se recrystalizó en EtOAc/hexano para obtener un cristal de color pardo pálido (2,0 g).

Se añadió triacetoxiborohidruro sódico (1:1 g) a una solución de diclorometano (20 ml) que contenía el cristal resultante (970 mg), una solución acuosa al 37 % de formaldehído (0,94 ml) y ácido acético (0,75 g), a 0 °C, seguido de agitación a temperatura ambiente durante 2 horas. Se añadió una solución acuosa saturada de hidrogenocarbonato sódico a la solución de reacción, seguido de la extracción con cloroformo. La capa orgánica se lavó con una solución acuosa saturada de hidrogenocarbonato sódico, y se secó sobre sulfato de magnesio anhidro. El disolvente se evaporó a presión reducida, y el aceite resultante se disolvió en EtOAc (15 ml). Se añadió una solución de cloruro de hidrógeno 4 M/EtOAc (5 ml) a la misma, seguido de agitación durante una noche a temperatura ambiente. El sólido precipitado se recogió por filtración, se lavó con EtOAc, y se secó a presión reducida para obtener clorhidrato de N-(ciclohexilmetil)-N-metil-4-(4-piperidiniloxi)anilina (820 mg).

Ejemplo de Referencia 60:

En una atmósfera de argón, se añadió tris(dibencilidenoacetona)dipaladio (95 mg) a una solución de Tol (10 ml) que contenía bencil 3-yodofenil éter (1,1 g), 1-piperazincarbonato de terc-butilo (640 mg), terc-butóxido sódico (500 mg) y 2-bifenilil(diciclohexil)fosfina (70 mg), seguido de calentamiento a 80 °C durante 1 hora. La solución de reacción se enfrió, se diluyó con EtOAc, y la capa orgánica se lavó con salmuera saturada y se secó sobre sulfato de magnesio anhidro. El disolvente se evaporó a presión reducida, y el residuo se purificó por cromatografía en columna sobre gel de sílice (eluyente: hexano: EtOAc = 5: 1 (v/v)) para obtener un sólido de color pardo (950 mg).

El sólido resultante (940 mg) se disolvió en EtOAc (5 ml), y se añadió una solución de cloruro de hidrógeno 4 M/EtOAc (5 ml) al mismo, seguido de agitación durante una noche a temperatura ambiente. El sólido precipitado se recogió por filtración, se lavó con EtOAc, y se secó a presión reducida para obtener diclorhidrato de 1-[3-(benciloxi)fenil]piperazina (840 mg).

Ejemplo de Referencia 61:

Se añadió dietil azodicarbonato (4,8 ml, solución en Tol al 40 %) gota a gota a una solución de THF (60 ml) que contenía 4-(benciloxi)-2-clorofenol (1,7 g, N° de Registro Beilstein 6582932), trifenilfosfina (2,8 g) y 4-hidroxipiperidin-1-carbonato de terc-butilo (2,1 g) a 0 °C, seguido de agitación a temperatura ambiente durante 24 horas. La solución de reacción se diluyó con EtOAc. La capa orgánica se lavó con solución acuosa saturada de hidrogenocarbonato sódico, y se secó sobre sulfato de magnesio anhidro. El disolvente se evaporó a presión reducida, y el residuo se purificó por cromatografía en columna sobre gel de sílice (eluyente: hexano: EtOAc = 5:1 (v/v)) para obtener un sólido de color blanco (2,3 g).

El compuesto resultante (1,0 g) se disolvió en EtOAc (10 ml), y se añadió una solución de cloruro de hidrógeno 4 M/EtOAc (10 ml) al mismo, seguido de agitación durante una noche a temperatura ambiente. El sólido precipitado se recogió por filtración, se lavó con EtOAc, y se secó a presión reducida para obtener clorhidrato de 4-[4-(benciloxi)-2-clorofenoxi]piperidina (690 mg).

Ejemplo de Referencia 62:

Se añadió cloruro de tionilo (10 ml) gota a gota a una solución de DMF (5 ml) de 4-hidroxibencenosulfonato sódico (1,00 g), seguido de calentamiento a 65 °C durante 3 horas. La solución de reacción se enfrió y se añadió Tol (10 ml) a la misma. El disolvente se evaporó a presión reducida, se añadió agua, seguido de la extracción con cloroformo. La capa orgánica se lavó con salmuera acuosa saturada, y se secó sobre sulfato de magnesio anhidro. El disolvente se evaporó a presión reducida para obtener un sólido incoloro (587 mg).

A 0 °C, se añadió una solución en acetronitrilo (10 ml) del compuesto obtenido previamente (579 mg) a una solución

en acetonitrilo (10 ml) que contenía 1-terc-butoxicarbonilpiperazina (672 mg) y piridina (0,58 ml), seguido de agitación a temperatura ambiente durante 2 horas. El disolvente se evaporó a presión reducida, se añadió Tol (10 ml) a la misma y se formó un azeótropo. Después, se añadió agua, seguido de la extracción con EtOAc. La capa orgánica se lavó con salmuera saturada y se secó sobre sulfato de magnesio anhidro. El disolvente se evaporó a presión reducida para obtener un sólido incoloro (0,41 g).

Se añadió carbonato potásico (248 mg) a una solución en acetonitrilo (20 ml) que contenía el compuesto resultante (0,41 g) y 1-(bromometil)-3-fluorobenceno (340 mg), seguido de calentamiento a 80 °C durante 3 horas. El sólido se retiró por filtración, el filtrado resultante se concentró a presión reducida, y el residuo se purificó por cromatografía en columna sobre gel de sílice (eluyente: hexano: EtOAc = 5: 1 (v/v)) para obtener un sólido incoloro (469 mg).

El compuesto resultante (460 mg) se disolvió en una solución mixta de EtOAc (5 ml) y THF (5 ml), y se añadió una solución de cloruro de hidrógeno 4 M/EtOAc (20 ml) a la misma, seguido de agitación a 70 °C durante 3 horas. Después, el disolvente se evaporó a presión reducida. El residuo se disolvió en agua, se neutralizó con una solución acuosa de hidróxido sódico 1 M, y el sólido formado se secó para obtener 4-{4-[(3-fluorobencil)oxi]bencenosulfonil}piperazina (304 mg).

Ejemplo de Referencia 63

Se añadió dietil azodicarboxilato (3,3 ml, solución en Tol al 40 %) gota a gota a una solución de THF (30 ml) que contenía 4-(benciloxi)-3-clorofenol (1,2 g, N° de Registro Beilstein 5527577), trifenilfosfina (1,9 g) y 4-hidroxipiperidin-1-carboxilato de terc-butilo (1,5 g) a 0 °C, seguido de agitación a temperatura ambiente durante 24 horas. La solución de reacción se diluyó con EtOAc, y la capa orgánica se lavó con una solución acuosa saturada de hidrogenocarbonato sódico y se secó sobre sulfato de magnesio anhidro. El disolvente se evaporó a presión reducida, y el residuo se purificó por cromatografía en columna sobre gel de sílice (eluyente: hexano: EtOAc = 5:1 (v/v)) para obtener un sólido de color blanco (1,7 g).

El compuesto resultante (1,6 g) se disolvió en EtOAc (20 ml), y se añadió una solución de cloruro de hidrógeno 4 M/EtOAc (15 ml) al mismo, seguido de agitación durante una noche a temperatura ambiente. El sólido precipitado se recogió por filtración, se lavó con EtOAc, y se secó a presión reducida para obtener clorhidrato de 4-[4-(benciloxi)-3-clorofenoxi]piperidina (1,3 g).

Ejemplo de Referencia 64:

Se añadió cloruro de 3-fluorobencenosulfonilo (3,2 g) a una solución de piridina (30 ml) que contenía 4-(4-aminofenoxi)-1-piperidincarboxilato de terc-butilo (4,0 g, N° de Registro Beilstein 9262581) a 0 °C, seguido de agitación durante una noche a temperatura ambiente. El disolvente se evaporó a presión reducida, y se diluyó con cloroformo. La capa orgánica se lavó con una solución acuosa al 10 % de ácido cítrico, agua y salmuera saturada en ese orden, y se secó sobre sulfato sódico anhidro. El disolvente se evaporó a presión reducida, y el residuo se purificó por cromatografía en columna sobre gel de sílice (eluyente: cloroformo: metanol = 60: 1 (v/v)) para obtener un sólido de color blanco (5,3 g).

Se añadieron carbonato potásico (280 mg) y yoduro de metilo (0,28 ml) a una solución en acetonitrilo (10 ml) que contenía el compuesto resultante (700 mg), seguido de agitación a 50 °C durante 3 horas. La solución de reacción se diluyó con EtOAc, la capa orgánica se lavó con agua y salmuera saturada; y se secó sobre sulfato de magnesio anhidro. El disolvente se evaporó a presión reducida, y el residuo se purificó por cromatografía en columna sobre gel de sílice (eluyente: hexano:EtOAc = 3:1 (v/v)) para obtener un aceite incoloro (700 mg).

El aceite resultante (700 mg) se disolvió en EtOAc (10 ml), y se añadió una solución de cloruro de hidrógeno 4 M/EtOAc (5 ml) al mismo, seguido de agitación durante una noche a temperatura ambiente. El sólido precipitado se recogió por filtración, se lavó con EtOAc, y se secó a presión reducida para obtener clorhidrato de 3-fluoro-N-metil-N-[4-(4-piperidiniloxi)fenil]bencenosulfonamida (480 mg).

Ejemplo de Referencia 65:

Se añadieron clorhidrato de 1-etil-3-(dimetilaminopropil)carbodiimida (630 mg) y 1-hidroxibenzotriazol (440 mg) a una solución de DMF (10 ml) que contenía ácido 1-[(benciloxi)carbonil]-4-(terc-butoxicarbonil)-2-piperidincarboxílico (1,0 g), seguido de agitación a temperatura ambiente durante 1 hora. Después, se añadió amoníaco acuoso concentrado (2 ml) a la misma, seguido de agitación a temperatura ambiente durante 3 horas. A la solución de reacción se le añadió agua, y el sólido precipitado se recogió por filtración, se lavó con agua y se secó a presión reducida para obtener un sólido incoloro (870 mg).

El sólido resultante (860 mg) se disolvió en EtOAc (10 ml), y se añadió una solución de cloruro de hidrógeno 4 M/EtOAc (5 ml) al mismo, seguido de agitación durante una noche a temperatura ambiente. El sólido precipitado se recogió por filtración, se lavó con EtOAc y se secó a presión reducida para obtener clorhidrato de bencil-2-(aminocarbonil)-1-piperazincarboxilato (700 mg).

Ejemplo de Referencia 66:

Se añadieron piridina (1,62 ml) y clorocarbonato de 4-nitrofenilo (2,22 g) a una solución en acetonitrilo (20 ml) que contenía 4-(hidroximetil)benzoato de metilo a 0 °C, seguido de agitación a temperatura ambiente durante 2 horas. Se añadió una solución acuosa al 5 % de ácido cítrico a la solución de reacción, seguido de extracción con EtOAc. La capa orgánica se lavó con una solución acuosa saturada de hidrogenocarbonato y salmuera saturada, y se secó sobre sulfato sódico anhidro. El disolvente se evaporó a presión reducida, y el residuo se purificó por cromatografía en columna sobre gel de sílice (eluyente: hexano: EtOAc = 4: 1 (v/v)) para obtener un polvo de color pardo pálido (2,39 g).

Se añadió piperazin-1-carboxilato de terc-butilo (1,47 g) a una solución de acetonitrilo (30 ml) que contenía el compuesto resultante (2,37 g), seguido de agitación a temperatura ambiente durante 8 horas. La solución de reacción se diluyó con EtOAc y se lavó con una solución acuosa 0,5 M de hidróxido sódico. La capa orgánica se lavó con salmuera saturada, se secó sobre sulfato sódico anhidro, y el disolvente se evaporó a presión reducida. El residuo resultante se purificó por cromatografía en columna sobre gel de sílice (eluyente: hexano: EtOAc = 2:1 (v/v)) para obtener un sólido incoloro (3,32 g).

Se añadieron metanol (0,34 ml) y una solución acuosa de hidróxido sódico 1 M (8,52 ml) a una solución de THF (30 ml) que contenía el compuesto resultante (3,30 g), seguido de agitación a temperatura ambiente durante 26 horas. El disolvente se evaporó a presión reducida, se añadió una solución acuosa 1 M de ácido clorhídrico al residuo, seguido de la extracción con cloroformo. La capa orgánica se lavó con salmuera saturada, y se secó sobre sulfato sódico anhidro, y el disolvente se evaporó a presión reducida. El residuo resultante se recrystalizó en hexano/ EtOAc para obtener un polvo incoloro (2,37 g).

Se añadieron cloruro de amonio (321 mg), clorhidrato de 1-etil-3-(dimetilaminopropil)carbodiimida (767 mg), 1-hidroxibenzotriazol (270 mg) y TEA (0,83 ml) a una solución de DMF (10 ml) que contenía el compuesto resultante (729 mg), seguido de agitación a temperatura ambiente durante 3 horas. A la solución de reacción se le añadió agua, y el sólido precipitado se recogió por filtración, y se lavó con agua para obtener un polvo de color pardo pálido (722 mg).

El compuesto resultante (700 mg) se disolvió en EtOAc (6 ml), se añadió una solución de cloruro de hidrógeno 4 M/EtOAc (4,8 ml) al mismo, seguido de agitación a temperatura ambiente durante 3 horas. El sólido formado se recogió por filtración, se lavó con EtOAc, y se secó para obtener clorhidrato de 4-(aminocarbonil)encil piperazin-1-carboxilato (541 mg).

Ejemplo de Referencia 67:

Una solución de THF (5 ml) que contenía 4-hidroxibenzoato de metilo (460 mg) y azodicarboxilato de dietilo (0,71 ml) se añadió gota a gota a una solución de THF (5 ml) que contenía ciclohexilmetanol (510 mg) y trifenilfosfina (1,18 g) a 0 °C, seguido de agitación a temperatura ambiente durante 24 horas. Se añadió una solución acuosa 1 M de hidróxido sódico (40 ml) a la solución de reacción, seguido de la extracción con EtOAc. La capa orgánica se lavó con salmuera saturada y se secó sobre sulfato sódico anhidro. El disolvente se evaporó a presión reducida, y el residuo se purificó por cromatografía en columna sobre gel de sílice (eluyente: hexano:EtOAc = 4:1 (v/v)) para obtener un sólido incoloro (930 mg).

Se añadió una solución acuosa 1 M de hidróxido sódico (4,4 ml) a una solución de metanol (5 ml)/THF (3 ml) que contenía el compuesto resultante (920 mg), seguido de agitación a 50 °C durante 6 horas. Esta se enfrió a temperatura ambiente, y se añadieron EtOAc (40 ml) y agua (30 ml) a la misma, seguido de agitación. La capa orgánica se extrajo con una solución acuosa de hidróxido sódico 1 M. Las capas acuosas se combinaron y se hizo que tuvieran un pH de 1 con ácido clorhídrico concentrado. Después, la capa acuosa se extrajo con cloroformo, y después se secó sobre sulfato sódico anhidro. El disolvente se evaporó a presión reducida, y el residuo se recrystalizó en hexano/ EtOAc para obtener ácido 4-(ciclohexilmetoxi)benzoico (600 mg).

Se añadieron clorhidrato de 1-etil-3-(dimetilaminopropil)carbodiimida (359 mg) y 1-hidroxibenzotriazol (254 mg) a una solución de DMF (10 ml) que contenía el compuesto resultante (370 mg) y 1-piperazincarboxilato de terc-butilo (350 mg), seguido de agitación a temperatura ambiente durante 12 horas. A la solución de reacción se le añadió agua, y el sólido precipitado se recogió por filtración, se lavó con agua y se secó a presión reducida para obtener un sólido incoloro (610 mg).

El compuesto resultante (600 mg) se disolvió en EtOAc (6 ml), y se añadió una solución de cloruro de hidrógeno 4 M/EtOAc (4 ml) al mismo, seguido de agitación durante una noche a temperatura ambiente. El sólido precipitado se recogió por filtración, se lavó con EtOAc y se secó a presión reducida para obtener clorhidrato de 1-[4-(ciclohexilmetoxi)benzoil]piperazina (580 mg).

De la misma manera que en el Ejemplo de Referencia 67, se obtuvieron los compuestos de los Ejemplos de Referencia 68 a 72.

Ejemplo de Referencia 73:

- 5 A -70 °C, se añadió una solución 1,59 M normal de butillitio/THF (14,6 ml) a una solución 2 M de dimetilamina/THF (11,6 ml), seguido de agitación durante 10 minutos. Esta se calentó a 0 °C, y se añadió 3-cloro-5-hidroxipiridina (1,00 g) a la misma, seguido de agitación durante una noche a temperatura ambiente. Se añadió etanol (15 ml), y el disolvente se evaporó a presión reducida. Se añadió agua al residuo, seguido de la extracción con cloroformo. La capa orgánica se lavó con salmuera saturada, y se secó sobre sulfato de magnesio anhidro. El disolvente se evaporó a presión reducida, y el residuo se purificó por cromatografía en columna sobre gel de sílice (eluyente: cloroformo: metanol = 10: 1 (v/v)) para obtener 3-dimetilamino-5-hidroxipiridina (176 mg).

Ejemplo de Referencia 74:

- 15 Se añadieron tris-dibencilidenacetona paladio (21 mg), 2,2'-bis(difenilfosfino)-1,1'-binaftilo (124 mg) y terc-butóxido sódico (160 mg) en ese orden a una solución de Tol (10 ml) que contenía 3-benciloxi-5-bromopiridina (400 mg) y morfolina (158 mg), seguido de calentamiento a 85 °C durante 4 horas. El disolvente se evaporó a presión reducida, y el residuo se purificó por cromatografía en columna sobre gel de sílice (eluyente: cloroformo: metanol = 20:1 (v/v)) para obtener un aceite incoloro (372 mg).
- 20 Se añadió paladio al 10% sobre carbono (cantidad catalítica) a una solución de etanol (20 ml) que contenía el compuesto resultante (370 mg), y en una atmósfera de gas hidrógeno, esta se agitó a temperatura ambiente y a presión normal durante 1,5 horas. El catalizador se retiró por filtración, y el filtrado resultante se concentró a presión reducida para obtener 5-hidroxi-3-morfolinilpiridina (248 mg).
- 25 De la misma manera que en el Ejemplo de Referencia 74, se obtuvieron los compuestos de los Ejemplos de Referencia 75 y 76.

Ejemplo de Referencia 77:

- 30 Se añadió metóxido sódico (393 mg) a una solución de metanol (20 ml) que contenía 5-(bencenosulfoniloxi)-2-(bromometil)piridina (N° de Registro Beilstein 7430370, 800 mg), seguido de agitación a temperatura ambiente durante 4 horas. A la solución de reacción se le añadió agua, seguido de la extracción con EtOAc. La capa orgánica se lavó con salmuera saturada, y se secó sobre sulfato de magnesio anhidro. El disolvente se evaporó a presión reducida, y el residuo se purificó por cromatografía en columna sobre gel de sílice (eluyente: EtOAc) para obtener 6-(metoximetil)piridin-3-ol (200 mg).

Ejemplo de Referencia 78:

- 40 Se añadieron TEA (0,21 ml) y dicarbonato de di-terc-butilo (463 mg) en ese orden a una solución de THF (10 ml) de 3-benciloxi-5-aminopiridina (250 mg), seguido de calentamiento a 60 °C durante 3 horas. El disolvente se evaporó a presión reducida, se añadió agua a la misma, seguido de la extracción con EtOAc. La capa orgánica se lavó con una solución acuosa saturada de hidrogenocarbonato sódico y salmuera saturada, y después se secó sobre sulfato de magnesio anhidro. El disolvente se evaporó a presión reducida, y el residuo se purificó por cromatografía en columna sobre gel de sílice (eluyente: hexano: EtOAc =1:1 (v/v)) para obtener un sólido incoloro (153 mg).
- 45 Se añadió paladio al 10% sobre carbono (cantidad catalítica) a una solución de etanol (20 ml) que contenía el compuesto resultante (240 mg), y en una atmósfera de gas hidrógeno, esta se agitó a temperatura ambiente a presión normal durante 1,5 horas. El catalizador se retiró por filtración, y el filtrado resultante se concentró a presión reducida para obtener (5-hidroxipiridin-3-il)carbamato de terc-butilo (167 mg).

Ejemplo de Referencia 79:

- 55 A 0 °C, una suspensión en THF (10 ml) de hidruro sódico (mezcla oleosa al 60 %, 139 mg) se añadió a una solución de THF (10 ml) de dietilfosfonoacetato de metilo (732 mg), seguido de agitación durante 15 minutos. Después, se añadió 5-(benciloxi)nicotinaldehído (495 mg), seguido de agitación a temperatura ambiente durante 4 horas. A la solución de reacción se le añadió agua, seguido de la extracción con EtOAc. La capa orgánica se lavó con salmuera saturada, y se secó sobre sulfato de magnesio anhidro. El disolvente se evaporó a presión reducida para obtener un sólido incoloro (680 mg).
- 60 Se añadió paladio al 10% sobre carbono (cantidad catalítica) a una solución de etanol (20 ml) que contenía el compuesto resultante (330 mg), y en una atmósfera de gas hidrógeno, esta se agitó a temperatura ambiente a presión normal durante 2 horas. El catalizador se retiró por filtración, y el filtrado resultante se concentró a presión reducida para obtener 3-(5-hidroxipiridin-3-il)propanoato de metilo (150 mg).

- 65 Ejemplo de Referencia 80:

A -78 °C, se añadió una solución de THF (30 ml) de 5-(benciloxi)nicotinato de metilo (3,52 g) a una suspensión en THF (100 ml) de hidruro de litio y aluminio (1,49 g), seguido de agitación durante 15 minutos y después agitación a temperatura ambiente durante 2 horas. La solución de reacción se enfrió a 0 °C, y después se añadieron agua (1,49 ml), una solución acuosa al 15 % de hidróxido sódico (1,49 ml) y agua (4,47 ml) a la misma ese orden. El sólido se retiró por filtración, y el filtrado resultante se concentró a presión reducida. El residuo se purificó por cromatografía en columna sobre gel de sílice (eluyente: cloroformo: metanol = 10: 1 (v/v)) para obtener un sólido incoloro (1,41 g).

Se añadieron bromoacetato de terc-butilo (609 mg), hidrogenosulfato de tetrabutilamonio (35 mg) y una solución acuosa al 50 % de hidróxido sódico (2 ml) en ese orden a una solución de benceno (20 ml) que contenía el compuesto resultante (450 mg), seguido de agitación durante una noche a temperatura ambiente. Esta se neutralizó con ácido clorhídrico acuoso 1 M, seguido de la extracción con EtOAc. La capa orgánica se lavó con salmuera saturada, y se secó sobre sulfato de magnesio anhidro. El disolvente se evaporó a presión reducida, y el residuo se purificó por cromatografía en columna sobre gel de sílice (eluyente: hexano: EtOAc = 6: 4 (v/v)) para obtener un aceite incoloro (576 mg).

Se añadió paladio al 10 % sobre carbono (cantidad catalítica) a una solución de etanol (20 ml) que contenía el compuesto resultante (570 mg), y en una atmósfera de gas hidrógeno, esta se agitó a temperatura ambiente a presión normal durante 1 hora. El catalizador se retiró por filtración, y el filtrado resultante se concentró a presión reducida. El residuo se purificó por cromatografía en columna sobre gel de sílice (eluyente: cloroformo: metanol = 15:1 (v/v)) para obtener [(5-hidroxipiridin-3-il)metoxi]acetato de terc-butilo (400 mg).

Ejemplo de Referencia 81:

Se añadió pentametilbenceno (826 mg) a una solución de TFA (10 ml) que contenía (2E)-3-[5-(benciloxi)piridin-3-il]acrilato de metilo (300 mg), seguido de agitación durante una noche a 60 °C. El disolvente se evaporó a presión reducida, y el residuo se purificó por cromatografía en columna sobre gel de sílice (eluyente: cloroformo: metanol = 10:1 (v/v)) para obtener (5-hidroxipiridin-3-il)acetato de terc-butilo (180 mg).

Ejemplo de Referencia 82:

Se añadieron diisopropiletilamina (2,05 ml) y cloruro de metoximetilo (0,89 ml) en ese orden a una solución en THF (60 ml) de 3-hidroxinicotinato de metilo (1,50 g), y después se agitó durante una noche a temperatura ambiente. El disolvente se evaporó a presión reducida, se añadió agua a la misma, seguido de la extracción con cloroformo. La capa orgánica se lavó con salmuera saturada y se secó sobre sulfato de magnesio anhidro. El disolvente se evaporó a presión reducida para obtener un aceite incoloro (2,01 g).

A -78 °C, se añadió una solución de THF (20 ml) del compuesto resultante (1,98 g) a una suspensión en THF (50 ml) de hidruro de litio y aluminio (838 mg), seguido de agitación durante 30 minutos y después agitación a temperatura ambiente durante 2 horas. La solución de reacción se enfrió a 0 °C, y se añadieron agua (0,84 ml), una solución acuosa al 15 % de hidróxido sódico (0,84 ml) y agua (2,52 ml) a la misma en ese orden. El sólido se retiró por filtración, y el filtrado resultante se concentró a presión reducida, y el residuo se purificó por cromatografía en columna sobre gel de sílice (eluyente: EtOAc) para obtener un aceite incoloro (838 mg).

Se añadió anhídrido acético (1,39 ml) a una solución de piridina (10 ml) que contenía el compuesto resultante (828 mg), seguido de agitación a temperatura ambiente durante 1,5 horas. El disolvente se evaporó a presión reducida, se añadió Tol (10 ml) a la misma y se formó un azeótropo para obtener un aceite incoloro (1,01 g).

Se añadió una solución de cloruro de hidrógeno 4 M/dioxano (3,58 ml) a una solución en dioxano (10 ml) del compuesto resultante (1,01 g), seguido de agitación a temperatura ambiente durante 1 hora. El disolvente se evaporó a presión reducida para obtener clorhidrato de (5-hidroxipiridin-3-il)acetato de metilo (973 mg).

Ejemplo de Referencia 95:

Se añadió trifenilfosfina (2,8 g) a una solución en Tol (50 ml) de bromuro de 3-cianobencilo (2,0 g), seguido de agitación a 80 °C durante 5 horas. Esta se enfrió a temperatura ambiente, y el sólido precipitado se recogió por filtración, y se lavó con Tol. Esta se secó a presión reducida para obtener bromuro de (3-cianobencil)(trifenil)fosfonio (3,4 g).

Con enfriamiento con hielo, se añadió hidruro sódico (60 % aceite, 141 mg) a una solución en DMF (20 ml) de bromuro de (3-cianobencil)(trifenil)fosfonio (1,6 g) y 4-formil-1-piperidincarboxilato de terc-butilo (0,75 g), seguido de agitación durante una noche a temperatura ambiente. El líquido de reacción se diluyó con EtOAc, se lavó con agua, y se secó sobre sulfato de magnesio anhidro. El disolvente se evaporó, y el residuo resultante se purificó por cromatografía en columna sobre gel de sílice (eluyente: hexano: EtOAc = 6:1 (v/v)) para obtener un aceite. Se añadió paladio al 10% sobre carbono (100 mg) a una solución en EtOAc (30 ml) del aceite resultante, seguido de agitación en una atmósfera de corriente de hidrógeno durante 2 horas. El catalizador se retiró con Celite, y el disolvente se concentró para obtener un aceite. El aceite resultante se disolvió en EtOAc (10 ml), y se añadió una

solución de cloruro de hidrógeno 4 M/EtOAc (5 ml) a la misma, después se agitó a temperatura ambiente durante 6 horas, y después se concentró. El sólido resultante se lavó con éter y se secó a presión reducida para obtener clorhidrato de 3-[2-(4-piperidinil)etil]benzonitrilo (506 mg).

- 5 De la misma manera que en el Ejemplo de Referencia 95, se obtuvieron los compuestos de los Ejemplos de Referencia 96 a 101.

Ejemplo de Referencia 102:

- 10 Se añadió trifenilfosfina (85,8 g) a una solución en Tol (400 ml) de 3-bromometilbenzoato de metilo (50,0 g), seguido de agitación a 80 °C durante 10 horas. Después de esto se enfrió a temperatura ambiente, el cristal precipitado se recogió por filtración y se lavó con Tol. Este se secó a presión reducida para obtener bromuro de (3-metoxycarbonilbencil)(trifenil)fosfonio (107,6 g).
- 15 Con enfriamiento con hielo, se añadió terc-butoxido potásico (22,5 g) a una solución en DMF (250 ml) de bromuro de (3-metoxycarbonilbencil)(trifenil)fosfonio (84,6 g), seguido de agitación a temperatura ambiente durante 30 minutos. Después, se añadió una solución en DMF (50 ml) de 4-formil-1-piperidincarboxilato de terc-butilo (30,6 g) a la misma con enfriamiento con hielo, y después se agitó durante una noche a temperatura ambiente. Se añadió ácido acético (11,5 ml) al líquido de reacción, seguido de agitación a temperatura ambiente durante 1 hora. Después, esta se diluyó con EtOAc, se lavó con agua y salmuera saturada, y se secó sobre sulfato sódico anhidro. El disolvente se evaporó a presión reducida, y el residuo resultante se purificó por cromatografía en columna sobre gel de sílice (eluyente: hexano: EtOAc = 7:1 (v/v)). El residuo se disolvió en EtOAc, se añadió carbón activado al mismo, seguido de agitación a temperatura ambiente durante 2 horas. El carbón activado se retiró con Celite, y el disolvente se evaporó a presión reducida para obtener un aceite incoloro.
- 25 Se añadió paladio al 10% sobre carbono (4,58 g) a una solución en EtOAc (400 ml) del aceite resultante, seguido de agitación en una atmósfera de corriente de hidrógeno durante 2 horas. El catalizador se retiró con Celite, y el disolvente se concentró para obtener 4-{2-[3-(metoxycarbonil)fenil]etil}-1-piperidincarboxilato de terc-butilo (45,4 g).
- 30 De la misma manera que en el Ejemplo de Referencia 102, se obtuvo el compuesto del Ejemplo de Referencia 103.

Ejemplo de Referencia 104:

- 35 Se añadió una solución acuosa 1 M de hidróxido sódico (196 ml) a una solución mixta de THF (200 ml) / metanol (50 ml) de 4-{2-[3-(metoxycarbonil)fenil]etil}-1-piperidin carboxilato de terc-butilo (45,4 g), seguido de agitación a 60 °C durante 2 horas. El disolvente orgánico se evaporó a presión reducida, y con enfriamiento con hielo, se añadió ácido clorhídrico 0,5 M (400 ml) al residuo. El líquido de reacción se diluyó con EtOAc, se lavó con agua y salmuera saturada, y se secó sobre sulfato sódico anhidro. El disolvente se evaporó para obtener ácido 3-{2-[1-(terc-butoxicarbonil)-4-piperidinil]etil}benzoico (43,5 g).
- 40 De la misma manera que en el Ejemplo de Referencia 104, se obtuvo el compuesto del Ejemplo de Referencia 105.

Ejemplo de Referencia 106:

- 45 Se disolvió ácido 3-{2-[1-(terc-butoxicarbonil)-4-piperidinil]etil}benzoico (17,8 g) en DMF (200 ml), y se añadieron clorhidrato de 1-[3-(dimetilamino)propil]-3-etilcarbodiimida (15,4 g) y 1-hidroxibenzotriazol (10,8 g) al mismo, seguido de agitación a temperatura ambiente durante 2 horas. Se añadieron cloruro de amonio (8,57 g) y TEA (22,3 ml) al líquido de reacción, seguido de agitación durante una noche a temperatura ambiente. Se añadió una solución acuosa saturada de hidrogenocarbonato sódico al líquido de reacción, y el cristal precipitado se recogió por filtración y se secó para obtener 4-{2-[3-(aminocarbonil)fenil]etil}-1-piperidin carboxilato de terc-butilo (10,8 g).
- 50 De la misma manera que en el Ejemplo de Referencia 106, se obtuvieron los compuestos de los Ejemplos de Referencia 107 a 118.

- 55 Ejemplo de Referencia 119:

- Se disolvieron 4-[2-(4-[(2-hidroxietil)amino]carbonil)fenil]etil]piperidin-1-carboxilato de terc-butilo (280 mg), tetrabromuro de carbono (247 mg) y 2,6-lutidina (103 µl) en diclorometano (5,6 ml), y con enfriamiento con hielo, se añadió trifenilfosfina (195 mg) a los mismos, seguido de agitación a temperatura ambiente durante 3 horas. El disolvente se evaporó, y el residuo se purificó por cromatografía en columna sobre gel de sílice (eluyente: hexano: EtOAc = 3: 7 (v/v)) para obtener 4-{2-[4-(1-aziridinilcarbonil)fenil]etil}-1-piperidincarboxilato de terc-butilo (136 mg) en forma de un aceite incoloro.
- 60 Ejemplo de Referencia 120:

- 65 Se disolvió 4-{2-[3-(aminocarbonil)fenil]etil}-1-piperidin carboxilato de terc-butilo (13,8 g) en EtOAc (200 ml), y se

añadió una solución de cloruro de hidrógeno 4 M/EtOAc (130 ml) al mismo, seguido de agitación a temperatura ambiente durante 4 horas, y después se concentró. Se añadió acetonitrilo al residuo resultante, seguido de calentamiento, y el cristal precipitado se recogió por filtración, se lavó con EtOAc, y se secó a presión reducida para obtener clorhidrato de 3-[2-(4-piperidinil)etil]benzamida (11,2 g).

De la misma manera que en el Ejemplo de Referencia 120, se obtuvieron los compuestos de los Ejemplos de Referencia 121 a 139.

Ejemplo de Referencia 140:

En una atmósfera de argón, se añadieron carbonato sódico (0,43 g) y tetraquis(trifenilfosfina)paladio (80 mg) a una solución en Tol (6 ml)/agua (2 ml) de 4-[2-(3-bromofenil)etil]-1-piperidincarboxilato de terc-butilo (0,50 g) y ácido fenilborónico (0,20 g), seguido de calentamiento con agitación a 100 °C durante 7 horas. Esta se enfrió a temperatura ambiente, se diluyó con EtOAc, y se lavó con solución acuosa saturada de hidrogenocarbonato sódico. Esta se secó sobre sulfato de magnesio anhidro, después el disolvente se evaporó, y el residuo resultante se purificó por cromatografía en columna sobre gel de sílice (eluyente: hexano: EtOAc = 10: 1 (v/v)) para obtener 4-[2-(3-bifenil)etil]-1-piperidincarboxilato de terc-butilo (0,41 g).

Se añadió cloruro de hidrógeno 4 M/EtOAc (1,5 ml) a una solución en EtOAc (4 ml) de 4-[2-(3-bifenil)etil]-1-piperidincarboxilato de terc-butilo (0,41 g), seguido de agitación durante una noche a temperatura ambiente. El cristal precipitado se recogió por filtración, se lavó con EtOAc/hexano y se secó a presión reducida para obtener clorhidrato de 4-[2-(3-bifenil)etil]piperidina (0,31 g).

De la misma manera que en el Ejemplo de Referencia 140, se obtuvieron los compuestos de los Ejemplos de Referencia 141 y 142.

Ejemplo de Referencia 143:

Con enfriamiento con hielo, se añadió dicarbonato de di-terc-butilo (2,6 g) a una solución en diclorometano (50 ml) de 4,4'-(1,3-propano-diil)dipiperidina (5,0 g), seguido de agitación durante una noche a temperatura ambiente. El líquido de reacción se diluyó con cloroformo, se lavó con salmuera saturada, y se secó sobre sulfato de magnesio anhidro. El disolvente se evaporó, y el residuo resultante se purificó por cromatografía en columna sobre gel de sílice (eluyente: cloroformo: metanol: amoniaco acuoso concentrado = 4:1:0,1 (v/v)) para obtener 4-[3-(4-piperidinil)propil]-1-piperidincarboxilato de terc-butilo (2,2 g).

En una atmósfera de argón, se añadieron terc-butoxido sódico, (0,52 g), tris(dibencilidenoacetona)dipaladio (100 mg) y 2-(diciclohexilfosfino)bifenilo (76 mg) a una solución en Tol (22 ml) de 2-cloro-6-metilpiridina (0,56 g) y 4-[3-(4-piperidinil)propil]-1-piperidincarboxilato de terc-butilo (1,1 g), seguido de calentamiento con agitación a 100 °C durante 1 hora. Esta se enfrió a temperatura ambiente, se diluyó con EtOAc, y se lavó con solución acuosa saturada de hidrogenocarbonato sódico. Esta se secó sobre sulfato de magnesio anhidro, el disolvente se evaporó, y el residuo resultante se purificó por cromatografía en columna sobre gel de sílice (eluyente: hexano: EtOAc = 10:1 (v/v)) para obtener 4-{3-[1-(6-metil-2-piridinil)-4-piperidil]propil}-1-piperidin carboxilato de terc-butilo (1,3 g).

Se añadió cloruro de hidrógeno 4 M/EtOAc (10 ml) una solución en EtOAc (25 ml) de 4-{3-[1-(6-metil-2-piridinil)-4-piperidinil]propil}-1-piperidin carboxilato de terc-butilo (1,3 g), seguido de agitación durante una noche a temperatura ambiente. El líquido de reacción se concentró, después se añadió 2-propanol/éter dietílico al mismo, seguido de agitación. El sólido precipitado se recogió por filtración, y se secó a presión reducida para obtener diclorhidrato de 2-metil-6- {4-[3-(4-piperidinil)propil]-1-piperidil}piridina (1,1 g).

De la misma manera que en el Ejemplo de Referencia 143, se obtuvieron los compuestos de los Ejemplos de Referencia 144 y 145.

Ejemplo de Referencia 146:

Se añadió cloruro de metanosulfonilo (2,7 ml) gota a gota a una solución en cloruro de metileno (200 ml) de 4-(3-hidroxipropil)piperidin-1-carboxilato de terc-butilo (8,00 g) y TEA (4,8 ml) a 0 °C, seguido de agitación durante una noche a temperatura ambiente. El líquido de reacción se lavó con solución acuosa saturada de hidrogenocarbonato sódico y salmuera saturada, después se secó sobre sulfato de magnesio anhidro, y el disolvente se evaporó. El residuo se purificó por cromatografía en columna sobre gel de sílice (eluyente: EtOAc: hexano = 1:3 (v/v)) para obtener 4-{3-[(metilsulfonil)oxi]propil}piperidin-1-carboxilato de terc-butilo (10,1 g).

Una suspensión en DMI (20 ml) de 4-{3-[(metilsulfonil)oxi]propil}piperidin-1-carboxilato de terc-butilo (1,00 g), diclorhidrato de 1-piperazin-1-il-isoquinolina (980 mg), carbonato de cesio (1,02 g) y yoduro sódico (467 mg) se agitó a 140 °C durante 1 hora. Se añadió EtOAc al líquido de reacción, se lavó con agua y solución acuosa saturada de hidrogenocarbonato sódico en ese orden, después se secó sobre sulfato de magnesio anhidro, y el disolvente se evaporó. El residuo se purificó por cromatografía en columna sobre gel de sílice (eluyente: hexano: EtOAc = 1:1

(v/v)) para obtener 4-[3-(4-isoquinolin-1-il)piperazin-1-il]propil]piperidin-1-carboxilato de terc-butilo (1,07 g) en forma de un aceite de color amarillo pálido.

Se añadió una solución de cloruro de hidrógeno 4 M/EtOAc (5,0 ml) gota a gota a una solución en EtOAc (15 ml) de 4-[3-(4-isoquinolin-1-il)piperazin-1-il]propil]piperidin-1-carboxilato de terc-butilo (1,44 g), seguido de agitación durante una noche. El disolvente se evaporó, el sólido se lavó con EtOAc y se recogió por filtración para obtener diclorhidrato de 1-[4-(3-piperidin-4-ilpropil)piperazin-1-il]isoquinolina (1,32 g) en forma de un sólido de color blanco.

De la misma manera que en el Ejemplo de Referencia 146, se obtuvo el compuesto del Ejemplo de Referencia 154.

Ejemplo de Referencia 147:

Se añadió cloroformiato de 4-nitrofenilo (7,0 g) a una solución en diclorometano (100 ml) de 5-hidroxin-nicotinato de metilo (5,3 g) y diisopropiletilamina (6,1 ml), seguido de agitación a temperatura ambiente durante 1 hora. El líquido de reacción se lavó con agua, y se secó sobre sulfato de magnesio anhidro. El disolvente se evaporó, y el sólido resultante se lavó con EtOAc/ hexano y se secó a presión reducida para obtener 5-[[4-nitrofenoxi]carbonil]oxi]nicotinato de metilo (8,4 g).

De la misma manera que en el Ejemplo de Referencia 147, se obtuvo el compuesto del Ejemplo de Referencia 148.

Ejemplo de Referencia 151:

Una solución en DMF (15 ml) de ácido 3-{2-[1-(terc-butoxicarbonil)-4-piperidinil]etil}benzoico (1,25 g), clorhidrato de 1-[3-(dimetilamino)propil]-3-etilcarbodiimida (863 mg) y 1-hidroxibenzotriazol (608 mg) se agitó a temperatura ambiente durante 1 hora, y después se añadió una solución en TEA (1,6 ml) de bromhidrato de 2-bromoetilamina (2,30 g) a la misma, seguido de agitación durante una noche. Se añadió una solución acuosa saturada de hidrogenocarbonato sódico al líquido de reacción, seguido de la extracción con EtOAc, después se lavó con salmuera saturada, y se secó sobre sulfato de magnesio anhidro, y el disolvente se evaporó para obtener un producto en bruto de 4-[2-(3-[(2-bromoetil)amino]carbonil]fenil)etil]piperidin-1-carboxilato de terc-butilo.

Se añadió una solución de cloruro de hidrógeno 4 M/EtOAc (5 ml) a una solución en EtOAc (15 ml) del 4-[2-(3-[(2-bromoetil)amino]carbonil]fenil)etil]piperidin-1-carboxilato de terc-butilo en bruto a temperatura ambiente, seguido de agitación durante una noche. El disolvente se evaporó a presión reducida para obtener clorhidrato de N-(2-bromoetil)-3-(2-piperidin-4-iletil)benzamida (1,27 g) en forma de un sólido de color blanco.

Se añadió TEA (0,90 ml) gota a gota a una suspensión en acetonitrilo (30 ml) de clorhidrato de N-(2-bromoetil)-3-(2-piperidin-4-iletil)benzamida (1,20 g) y 5-[[4-nitrofenoxi]carbonil]oxi]nicotinato de metilo (1,02 g), seguido de agitación durante una noche a temperatura ambiente. El disolvente de reacción se evaporó a presión reducida, después se añadió una solución acuosa saturada de hidrogenocarbonato sódico al mismo, se extrajo con EtOAc, y se secó sobre sulfato de magnesio anhidro. Esto se filtró, el disolvente se evaporó, y el residuo se purificó dos veces mediante cromatografía en columna de gel de sílice (sílice básica con eluyente: hexano: EtOAc = 1:2 (v/v), a continuación sílice neutra con eluyente: cloroformo: metanol = 19: 1 (v/v)) para obtener 5-[[4-[2-(3-[(2-bromoetil)amino]carbonil]fenil)etil]piperidin-1-il]carbonil]oxi]nicotinato de metilo (762 mg) en forma de un polvo de color blanco.

Una suspensión en DMF (10 ml) de 5-[[4-[2-(3-[(2-bromoetil)amino]carbonil]fenil)etil]piperidin-1-il]carbonil]oxi]nicotinato de metilo (750 mg), carbonato potásico (300 mg) y yoduro potásico (361 mg) se agitó a 80 °C durante 1 hora. El líquido de reacción se dejó enfriar, después se añadió EtOAc al mismo, se lavó con solución acuosa saturada de hidrogenocarbonato sódico y salmuera saturada en ese orden, se secó sobre sulfato de magnesio anhidro, y el disolvente se evaporó a presión reducida. El residuo se purificó por cromatografía en columna sobre gel de sílice (eluyente: cloroformo: metanol = 20: 1 (v/v)) para obtener 5-[[4-[2-(3-[aziridin-1-il]carbonil]fenil)etil]piperidin-1-il]carbonil]oxi]nicotinato de metilo (630 mg) en forma de un aceite incoloro.

Ejemplo de Referencia 152:

Con enfriamiento con hielo, se añadió difenilfosforilazida (540 mg) a una solución en Tol (10 ml) de ácido 3-{2-[1-(terc-butoxicarbonil)-4-piperidinil]etil}benzoico (600 mg) y TEA (0,3 ml), seguido de agitación a temperatura ambiente durante 2 horas. Se añadió EtOAc a la solución de reacción, se lavó con solución acuosa saturada de hidrogenocarbonato sódico y salmuera saturada, y se secó sobre sulfato de magnesio anhidro. El disolvente se evaporó a presión reducida para obtener un aceite incoloro (630 mg). Una solución en Tol (10 ml) del aceite resultante (400 mg) se agitó a 110 °C durante 1 hora. Esta se enfrió a temperatura ambiente, y se añadió una solución acuosa al 30 % de amoniaco (0,2 ml) a la misma, seguido de agitación a temperatura ambiente durante 15 horas. Se añadió EtOAc a la solución de reacción, después se lavó con solución acuosa 1 N de ácido clorhídrico y salmuera saturada en ese orden, y se secó sobre sulfato de magnesio anhidro. El disolvente se evaporó a presión reducida, y el residuo resultante se purificó por cromatografía en columna sobre gel de sílice (eluyente: cloroformo: metanol = 95: 5 (v/v)) para obtener 4-(2-{3-[(aminocarbonil) amino]fenil}etil)-1-piperidincarboxilato de terc-butilo (227

mg).

Se añadió cloruro de hidrógeno 4 M/ EtOAc (4 ml) a una solución en EtOAc (9 ml) de 4-(2-{3-
5 [(aminocarbonil)amino]fenil}etil)-1-piperidincarboxilato de terc-butilo (227 mg), seguido de agitación a temperatura ambiente durante 3 horas. El disolvente se evaporó a presión reducida para obtener clorhidrato 1-{3-[2-(4-piperidil)etil]fenil}urea (185 mg).

Se añadió 5-{{[(4-nitrofenoxi)carbonil]oxi}nicotinato de metilo (228 mg) a una solución en acetonitrilo (5 ml) de
10 clorhidrato de 1-{3-[2-(4-piperidil)etil]fenil}urea (185 mg) y TEA (0,2 ml), seguido de agitación durante una noche a temperatura ambiente. El líquido de reacción se diluyó con EtOAc, se lavó con solución acuosa saturada de hidrogenocarbonato sódico y salmuera saturada en ese orden, y se secó sobre sulfato de magnesio anhidro. El disolvente se evaporó, y el residuo resultante se purificó por cromatografía en columna sobre gel de sílice (eluyente: cloroformo: metanol = 10: 1 (v/v)) para obtener 5-{{[4-(2-{3-[(aminocarbonil)amino]fenil}etil)-1-piperidil]carbonil]oxi} nicotinato de metilo (183 mg).

De la misma manera que en el Ejemplo de Referencia 152, se obtuvo el compuesto del Ejemplo de Referencia 153.

Ejemplo de Referencia 155:

Se disolvió 4-etinilpiperidin-1-carboxilato de terc-butilo (12,5 g) y yodobenceno (12,8 g) en THF: TEA = 1:1 (v/v)
20 como disolvente mixto (125 ml), después a temperatura ambiente, se añadieron yoduro de cobre (455 mg) y complejo de tetraquistrifenil paladio - fosfina (1,38 g) al mismo en ese orden, seguido de agitación durante una noche a temperatura ambiente. El disolvente se evaporó, se añadió EtOAc al mismo, y se lavó con solución acuosa 1 M de ácido clorhídrico, agua y salmuera saturada en ese orden. Esto se secó sobre sulfato de magnesio, y el
25 disolvente se evaporó para obtener un aceite de color pardo claro. Este se purificó por cromatografía en columna sobre gel de sílice (eluyente: hexano: EtOAc = 19: 1 (v/v)) para obtener 4-(feniletinil)piperidin-1-carboxilato de terc-butilo (15,5 g) en forma de un aceite de color pardo claro.

Se añadió una solución de cloruro de hidrógeno 4 M/EtOAc (70 ml) a 4-(feniletinil)piperidin-1-carboxilato de terc-
30 butilo (7,0 g), seguido de agitación a temperatura ambiente durante 30 minutos. El disolvente se evaporó para obtener clorhidrato de 4-(feniletinil)piperidina (5,4 g) en forma de un polvo de color blanco.

Ejemplo 1:

Se añadieron 3-hidroxipiridina (400 mg), TEA (1,17 ml) y DMAP (cantidad catalítica) en ese orden a una solución de
35 THF (10 ml) que contenía cloruro de piperidin-1-carbonilo (745 mg), y después se calentó a 60 °C durante 5 horas. La solución de reacción se enfrió, después se añadió agua (3 ml) a la misma, y se extrajo con EtOAc. El extracto se lavó con agua, y después se secó sobre sulfato de magnesio anhidro. El disolvente se evaporó a presión reducida, y el residuo se purificó por cromatografía en columna sobre gel de sílice (eluyente: hexano: EtOAc = 1:1 (v/v)) para
40 obtener un aceite incoloro. El aceite resultante se disolvió en etanol, y se añadió una solución en etanol de ácido oxálico (378 mg) al mismo para obtener un polvo incoloro. Este se recristalizó en hexano/etanol para obtener (piridin-3-il)piperidin-1-carboxilato oxalato (761 mg).

Ejemplo 2:

Una solución de cloruro de metileno (20 ml) que contenía 3-hidroxipiridina (568 mg) y piridina (724 µl) se añadió gota
45 a gota a una solución de cloruro de metileno (25 ml) que contenía trifosgeno (590 mg), seguido de agitación a temperatura ambiente durante 1 hora. El disolvente se evaporó a presión reducida, el residuo se disolvió en piridina (30 ml), después el compuesto (1,2 g) obtenido en el Ejemplo de Referencia 22 se añadió al mismo, seguido de calentamiento a 70 °C durante 4 horas. La solución de reacción se concentró a presión reducida, después se añadió
50 cloroformo y solución acuosa de hidrogenocarbonato sódico a la misma, y la capa orgánica se secó sobre sulfato de magnesio anhidro. El disolvente se evaporó a presión reducida, y el residuo se purificó por cromatografía en columna sobre gel de sílice (eluyente: hexano: EtOAc = 1:2 (v/v)) para obtener un polvo incoloro. Este se recristalizó en hexano/ EtOAc para obtener (piridin-3-il) 4-{4-[(3-fluorobencil)oxi]fenoxi}piperidin-1-carboxilato (861 mg).

De la misma manera que en el Ejemplo 2, se obtuvieron los compuestos de los Ejemplos 3 a 118, 389 a 391, 416 y
417 y los Ejemplos de Referencia 83 a 93.

Ejemplo 119:

Una solución de cloruro de metileno (20 ml) que contenía 3-hidroxipiridina (1,43 g) y piridina (1,46 ml) se añadió gota
60 a gota a una solución de cloruro de metileno (30 ml) que contenía trifosgeno (1,48 g), seguido de agitación a temperatura ambiente durante 1 hora. Una solución de cloruro de metileno (5 ml) que contenía 1-piperazincarboxilato de terc-butilo (2,0 g) y piridina (0,97 ml) se añadió gota a gota a la solución de reacción, después se añadió piridina (20 ml) a la misma, seguido de calentamiento a 70 °C durante 4 horas. La solución de
65 reacción se concentró a presión reducida, se diluyó con EtOAc, y la capa orgánica se lavó con solución acuosa

saturada de hidrogenocarbonato sódico, y después se secó sobre sulfato de magnesio anhidro. El disolvente se evaporó a presión reducida, y el residuo se purificó por cromatografía básica en columna sobre gel de sílice (eluyente: hexano:EtOAc = 4:1 (v/v)) para obtener un sólido incoloro (3,0 g).

- 5 El compuesto resultante (3,0 g) se disolvió en EtOAc (20 ml)/2-propanol (10 ml), después se añadió una solución de cloruro de hidrógeno 4 M/EtOAc (10 ml) al mismo, seguido de agitación durante una noche a temperatura ambiente. La solución de reacción se concentró a presión reducida, y el sólido resultante se lavó con EtOAc y se secó a presión reducida para obtener diclorhidrato de 3-piridil 1-piperazincarboxilato (2,66 g).
- 10 Se añadieron clorhidrato de 1-etil-3-(dimetilaminopropil)carbodiimida (150 mg), 1-hidroxibenzotriazol (110 mg) y diisopropiletilamina (0,23 ml) a una solución de DMF (5 ml) que contenía el compuesto resultante (190 mg) y ácido 4-(ciclooctilmetoxi)benzoico (176 mg) preparado a partir de ciclooctilmetanol con referencia al Ejemplo de Referencia 70, seguido de agitación durante una noche a temperatura ambiente. La solución de reacción se diluyó con EtOAc, la capa orgánica se lavó con solución acuosa saturada de hidrogenocarbonato sódico, y se secó sobre sulfato sódico anhidro. El disolvente se evaporó a presión reducida, y el residuo se recrystalizó en EtOAc/ hexano para obtener 4-[4-(ciclooctilmetoxi)benzoil]-1-piperazincarboxilato de 3-piridilo (240 mg).
- 15

De la misma manera que en el Ejemplo 119, se obtuvieron los compuestos de los Ejemplos 120 a 136.

20 Ejemplo 137:

- Se añadió terc-butóxido potásico (810 mg) a una solución de DMF (10 ml) que contenía 6-cloronicotinonitrilo (1,0 g) y alcohol 3-clorobencílico (1,0 g), seguido de agitación durante una noche a temperatura ambiente. A la solución de reacción se le añadió agua, y el sólido precipitado se recogió por filtración, se lavó con agua y hexano en ese orden, y se secó a presión reducida para obtener un sólido de color pardo (1,3 g).
- 25

- Se añadió una solución acuosa 5 M de hidróxido sódico (10 ml) a una solución de etanol (10 ml) que contenía el compuesto resultante (1,3 g), seguido de agitación a 100 °C durante 4 horas. Después de que esta se enfriara a temperatura ambiente, se añadió ácido clorhídrico 1 N (56 ml) a la misma, y el sólido precipitado se recogió por filtración, se lavó con agua y se secó a presión reducida para obtener un sólido incoloro (0,82 g).
- 30

- Se añadieron clorhidrato de 1-etil-3-(dimetilaminopropil)carbodiimida (150 mg), 1-hidroxibenzotriazol (110 mg) y diisopropiletilamina (0,23 ml) a una solución de DMF (5 ml) que contenía el compuesto resultante (176 mg) y diclorhidrato de 3-piridil 1-piperazincarboxilato (166 mg), seguido de agitación durante una noche a temperatura ambiente. La solución de reacción se diluyó con EtOAc, la capa orgánica se lavó con solución acuosa saturada de hidrogenocarbonato sódico, y se secó sobre sulfato de magnesio anhidro. El disolvente se evaporó a presión reducida, y el residuo se purificó por cromatografía básica en columna sobre gel de sílice (eluyente: hexano: EtOAc =1:2 (v/v)) para obtener un aceite incoloro (140 mg).
- 35

- Se añadió ácido oxálico (35 mg) a una solución de 2-propanol que contenía el compuesto resultante (140 mg), seguido de agitación durante 30 minutos. El sólido precipitado se recogió por filtración, se lavó con 2-propanol/ hexano, y se secó a presión reducida para obtener 4-({6-[(3-clorobencil)oxi]-3-piridil}carbonil)-1-piperazincarboxilato 0,5-oxalato de 3-piridilo (120 mg).
- 40

- De la misma manera que en el Ejemplo 137, se obtuvo el compuesto del Ejemplo 138.
- 45

Ejemplo 139:

- Se añadieron carbonato potásico (1,04 g) y bromoacetato de etilo (0,610 ml) a una solución de acetonitrilo (15 ml) que contenía 4-hidroxibenzamida (686 mg), seguido de calentamiento a 80 °C durante 2 horas. La solución de reacción se enfrió, se añadió agua (45 ml) a la misma, y el sólido precipitado se recogió por filtración, se lavó con agua y se secó para obtener [4-(aminocarbonil)fenoxi]acetato de etilo (893 mg) en forma de un polvo de color pardo pálido.
- 50

- El compuesto resultante (870 mg) se disolvió en THF (10 ml), y se añadieron etanol (0,274 ml) y una solución acuosa de hidróxido sódico 1 M (4,68 ml) al mismo, seguido de agitación a temperatura ambiente durante 4 horas. La solución de reacción se concentró a presión reducida, se acidificó con una solución acuosa 1 M de ácido clorhídrico, y el sólido precipitado se recogió por filtración y se secó para obtener un polvo de color pardo pálido de ácido [4-(aminocarbonil)fenoxi]acético (714 mg).
- 55

- Se añadieron TEA (0,251 ml), clorhidrato de 1-[3-(dimetilamino) propil]-3-etilcarbodiimida (259 mg), 1-hidroxibenzotriazol (122 mg) y el compuesto producido anteriormente ácido [4-(aminocarbonil)fenoxi]acético (184 mg) a una solución de DMF (5 ml) que contenía diclorhidrato de 3-piridil 1-piperidincarboxilato (252 mg) obtenido en el método del Ejemplo 121, seguido de agitación a temperatura ambiente durante 5 horas. Se añadió una solución acuosa saturada de hidrogenocarbonato sódico a la solución de reacción, seguido de la extracción con cloroformo. La capa orgánica se secó sobre sulfato de magnesio anhidro. El disolvente se evaporó a presión reducida, el residuo
- 60
- 65

se purificó por cromatografía en columna sobre gel de sílice (eluyente: cloroformo: metanol = 95: 5 (v/v)), y el sólido resultante se recrystalizó en EtOAc/ acetonitrilo para obtener piridin-3-il 4-[[4-(aminocarbonil)fenoxi]acetil]piperidin-1-carboxilato (274 mg).

- 5 De la misma manera que en el Ejemplo 139, se obtuvieron los compuestos de los Ejemplos 140 y 141.

Ejemplo 142:

- 10 Se añadieron TEA (0,23 ml) y cloruro de bencenosulfonilo (0,075 ml) a una solución de diclorometano (5 ml) que contenía diclorhidrato de 3-piridil 1-piperazincarboxilato (150 mg), seguido de agitación durante una noche a temperatura ambiente. La solución de reacción se diluyó con cloroformo, la capa orgánica se lavó con solución acuosa saturada de hidrogenocarbonato sódico, y se secó sobre sulfato de magnesio anhidro. El disolvente se evaporó a presión reducida, el residuo se purificó por cromatografía en columna sobre gel de sílice (eluyente: cloroformo), y el sólido resultante se recrystalizó en 2-propanol para obtener 4-(fenilsulfonil)-1-piperazincarboxilato de 3-piridilo (130 mg).

De la misma manera que en el Ejemplo 142, se obtuvo el compuesto del Ejemplo 143.

Ejemplo 144:

- 20 Se añadió cloroformiato de bencilo (91 mg) a una solución de piridina (3 ml) que contenía diclorhidrato de 3-piridil 1-piperazincarboxilato (150 mg), seguido de agitación a temperatura ambiente durante 12 horas. La solución de reacción se concentró a presión reducida, se diluyó con EtOAc, y la capa orgánica se lavó con solución acuosa saturada de hidrogenocarbonato sódico, y se secó sobre sulfato de magnesio anhidro. El disolvente se evaporó a presión reducida, el residuo se diluyó con 2-propanol (3 ml), y se añadió ácido toluenosulfónico hidrato (100 mg) al mismo, seguido de agitación. El cristal precipitado se recogió por filtración y se recrystalizó en 2-propanol para obtener bencil 3-piridil 1,4-piperazindicarboxilato tosiloato (98 mg).

De la misma manera que en el Ejemplo 144, se obtuvieron los compuestos de los Ejemplos 145 y 146.

- 30 Ejemplo 147:

- Se añadió paladio al 10% sobre carbono (cantidad catalítica) a una solución de THF (20 ml)/2-propanol (20 ml) que contenía 4-[(4-benciloxi)benzoil]-1-piperazincarboxilato de 3-piridilo (1,3 g), y en una atmósfera de gas hidrógeno, esta se agitó a temperatura ambiente a presión normal durante 12 horas. El catalizador se retiró por filtración, el filtrado se concentró a presión reducida, y el sólido resultante se recrystalizó en EtOAc/ hexano para obtener 4-(4-hidroxibenzoil)-1-piperazincarboxilato de 3-piridilo (950 mg).

- Una solución de THF (5 ml) que contenía 4-(4-hidroxibenzoil)-1-piperazincarboxilato de 3-piridilo (300 mg) y azodicarboxilato de dietilo (0,62 ml, solución en Tol al 40 %) se añadió gota a gota a una solución de THF (5 ml) que contenía alcohol 3-clorobencilico (200 mg) y trifenilfosfina (360 mg), a 0 °C, seguido de agitación a temperatura ambiente durante 3 días. La solución de reacción se diluyó con cloroformo, se lavó con una solución acuosa saturada de hidrogenocarbonato sódico, y se secó sobre sulfato de magnesio anhidro. El disolvente se evaporó a presión reducida, y el residuo se purificó por cromatografía en columna sobre gel de sílice (eluyente: cloroformo: metanol = 95: 5 (v/v)), y el sólido resultante se recrystalizó en 2-propanol para obtener 4-{4-[(3-clorobenzoil)oxi]bencil}-1-piperazincarboxilato de 3-piridilo (260 mg).

De la misma manera que en el Ejemplo 147, se obtuvieron los compuestos de los Ejemplos 148 a 166.

Ejemplo 167:

- 50 Se añadió carbonato potásico (270 mg) a una solución en acetonitrilo (10 ml) que contenía 4-(4-hidroxibenzoil)-1-piperazincarboxilato de 3-piridilo (530 mg) y 3-(bromometil) de metilo (450 mg), seguido de agitación a 80 °C durante 1 hora. A la solución de reacción se le añadió agua, seguido de la extracción con EtOAc. La capa orgánica se lavó con agua y se secó sobre sulfato de magnesio anhidro. El disolvente se evaporó a presión reducida, y el residuo se purificó por cromatografía en columna sobre gel de sílice (eluyente: hexano: EtOAc = 1:4 (v/v)) para obtener un sólido incoloro (470 mg).

El sólido resultante (100 mg) se recrystalizó en EtOAc para obtener 4-(4-[[3-(metoxicarbonil)bencil]oxi] benzoil)-1-piperazincarboxilato de 3-piridilo (88 mg).

60

Ejemplo 168:

- Se disolvió 4-etil 1-piridin-3-il piperidin-1,4-dicarboxilato (0,732 g) en THF (15 ml) y etanol (8,0 ml), y con enfriamiento con hielo, se añadió una solución acuosa de hidróxido sódico 1 M (3,9 ml) gota a gota al mismo. Esta se agitó a temperatura ambiente durante 2 horas, y se neutralizó con ácido clorhídrico 1 M (0,5 ml). El líquido de reacción se concentró a presión reducida, se añadió metanol al residuo, y la sal precipitada se retiró mediante filtración por

65

succión. El filtrado se concentró para obtener ácido 1-[(piridin-3-iloxi)carbonil]piperidin-4-carboxílico (0,727 g) en forma de un sólido incoloro.

El compuesto resultante (0,60 g) se disolvió en dimetilformamida (10 ml), y se añadieron clorhidrato de 1-[3-(dimetilamino) propil]-3-etilcarbodiimida (0,93 g), 1-hidroxibenzotriazol (0,51 g) y ciclohexanometilamina (0,43 g) al mismo, seguido de agitación a temperatura ambiente durante 15 horas. A la solución de reacción se le añadió agua, seguido de agitación adicional durante 1 hora. Después, se añadió una solución de hidrogenocarbonato sódico a la misma, seguido de extracción con EtOAc. La capa orgánica se lavó con ácido clorhídrico 0,5 M y salmuera saturada en ese orden. La capa orgánica se secó sobre sulfato de magnesio anhidro, el disolvente se evaporó a presión reducida, y el residuo se purificó por cromatografía en columna sobre gel de sílice (eluyente: hexano: EtOAc = 1:4 (v/v)) para obtener un polvo incoloro (0,69 g). Este se recrystalizó en etanol y hexano para obtener (piridin-3-il) 4-[[ciclohexil-metil]amino]carbonil]piperidin-1-carboxilato (261 mg).

De la misma manera que en el Ejemplo 168, se obtuvieron los compuestos de los Ejemplos 169 a 192, 383 a 388 y el Ejemplo de Referencia 94.

Ejemplo 193:

Se añadió clorocarbonato de 3-piridinilo (330 mg) a una solución de piridina (10 ml) que contenía 2-metil-1,2-piperazindicarboxilato de 1-bencilo (660 mg, N° de Registro Beilstein 4236331), seguido de agitación a 80 °C durante 7 horas. La solución de reacción se concentró a presión reducida, se diluyó con cloroformo, y la capa orgánica se lavó con solución acuosa saturada de hidrogenocarbonato sódico y se secó sobre sulfato de magnesio anhidro. El disolvente se evaporó a presión reducida, y el residuo se purificó por cromatografía básica en columna sobre gel de sílice (eluyente: hexano: EtOAc = 1:1 (v/v)) para obtener un aceite incoloro (700 mg).

Se añadió una solución acuosa 1 M de hidróxido sódico (1,2 ml) a una solución de THF (5 ml) que contenía el compuesto resultante (430 mg), seguido de agitación a 50 °C durante 3 horas. Se añadió solución acuosa 1 M de hidróxido sódico (0,8 ml) a la misma, y se calentó adicionalmente a 50 °C durante 1 hora, después se enfrió a temperatura ambiente, y se añadió ácido clorhídrico 1 N (2 ml) a la misma. La solución de reacción se extrajo con EtOAc, la capa orgánica se lavó con salmuera saturada, y se secó sobre sulfato de magnesio anhidro. El disolvente se evaporó a presión reducida, y el sólido precipitado se lavó con EtOAc/ hexano, y se secó a presión reducida para obtener ácido 1-[(benciloxi)carbonil]-4-[(3-piridiloxi)carbonil]-2-piperadinecarboxílico (140 mg).

De la misma manera que en el Ejemplo 193, se obtuvieron los compuestos de los Ejemplos 194 y 195.

Ejemplo 196:

Se disolvió 4-([2-(metilamino)fenil]amino)carbonil]piperidin-1-carboxilato de piridin-3-ilo (0,41 g) en ácido acético (10 ml), seguido de calentamiento a reflujo durante 2 horas. El disolvente se evaporó, y el residuo se recrystalizó en metanol y éter dietílico para obtener 4-(1-metil-1H-benzimidazol-2-il)piperidin-1-carboxilato de (piridin-3-ilo) (307 mg).

Ejemplo 197:

Se disolvió 4-[(terc-butoxicarbonil)amino]piperidin-1-carboxilato de piridin-3-ilo (0,249 g) en THF (5,0 ml), y con enfriamiento con hielo, se añadió una solución de cloruro de hidrógeno 4 M/EtOAc (2,10 ml) al mismo, seguido de agitación a temperatura ambiente durante 24 horas. La solución de reacción se concentró a sequedad para obtener diclorhidrato de piridin-3-il 4-aminopiperidin-1-carboxilato (0,280 g).

El compuesto resultante (0,28 g) se disolvió en dimetilformamida (10 ml), y se añadieron clorhidrato de 1-[3-(dimetilamino)propil]-3-etilcarbodiimida (0,28 g), 1-hidroxibenzotriazol (0,16 g), TEA (0,54 ml) y ácido 6-fenilhexanoico (0,18 g) al mismo, seguido de agitación a temperatura ambiente durante 15 horas. Se añadió agua a la solución de reacción y se agitó adicionalmente durante 1 hora. Después, se añadió una solución de hidrogenocarbonato sódico a la misma, seguido de la extracción con EtOAc. La capa orgánica se lavó con salmuera saturada. La capa orgánica se secó sobre sulfato de magnesio anhidro, el disolvente se evaporó a presión reducida, y el residuo se purificó por cromatografía en columna sobre gel de sílice (eluyente: EtOAc) para obtener un polvo incoloro. Este se recrystalizó en metanol y éter dietílico para obtener 4-[(6-fenilhexanoil)amino]piperidin-1-carboxilato de (piridin-3-ilo) (108 mg).

Ejemplo 198:

Se añadió paladio al 10% sobre carbono (cantidad catalítica) a una solución de THF (75 ml)/2-propanol (75 ml) que contenía 4-[3-(benciloxi)fenoxi]-1-piperidincarboxilato de 3-piridilo (4,0 g), y en una atmósfera de gas hidrógeno, esta se agitó a temperatura ambiente a presión normal durante 24 horas. El catalizador se retiró por filtración, y el filtrado se concentró a presión reducida, y el sólido resultante se lavó con EtOAc/ hexano, y se secó a presión reducida para obtener 4-(3-hidroxifenoxi)-1-piperidincarboxilato de 3-piridilo (2,2 g).

Ejemplo 199:

Se añadió paladio al 10% sobre carbono (cantidad catalítica) a una solución de THF (75 ml)/2-propanol (75 ml) que contenía 4-[4-(benciloxi)fenoxi]-1-piperidincarboxilato de 3-piridilo (3,7 g), y en una atmósfera de gas hidrógeno, esta se agitó a temperatura ambiente a presión normal durante 24 horas. El catalizador se retiró por filtración, y el filtrado se concentró a presión reducida, y el sólido resultante se lavó con EtOAc/ hexano, y se secó a presión reducida para obtener 4-(4-hidroxifenoxi)-1-piperidincarboxilato de 3-piridilo (2,4 g).

Ejemplo 200:

Se añadió azodicarboxilato de dietilo (0,35 ml, solución en Tol al 40 %) gota a gota a una solución de THF (5 ml) que contenía 4-(3-hidroxifenoxi)-1-piperidincarboxilato de 3-piridilo (160 mg), ciclohexilmetanol (87 mg) y trifetilfosfina (200 mg) a 0 °C, seguido de agitación a temperatura ambiente durante 24 horas. La solución de reacción se diluyó con cloroformo, se lavó con solución acuosa saturada de hidrogenocarbonato sódico, y se secó sobre sulfato de magnesio anhidro. El disolvente se evaporó a presión reducida, y el residuo se purificó por cromatografía en columna sobre gel de sílice (eluyente: hexano: EtOAc = 1:1 (v/v)). El aceite resultante se disolvió en EtOAc (5 ml), se añadió una solución de cloruro de hidrógeno 4 M/ EtOAc (1 ml) al mismo, seguido de agitación a temperatura ambiente. El disolvente se evaporó a presión reducida, y el sólido precipitado se lavó con EtOAc/ 2-propanol y se secó a presión reducida para obtener clorhidrato de 3-piridil 4-[3-(ciclohexilmetoxi)fenoxi]-1-piperidincarboxilato (94 mg).

De la misma manera que en el Ejemplo 200, se obtuvieron los compuestos de los Ejemplos 201 a 205.

Ejemplo 206:

Se añadió azodicarboxilato de dietilo (0,35 ml, solución en Tol al 40 %) gota a gota a una solución de THF (5 ml) que contenía 4-(4-hidroxifenoxi)-1-piperidincarboxilato de 3-piridilo (160 mg), alcohol 3-clorobencílico (110 mg) y trifetilfosfina (200 mg) a 0 °C, seguido de agitación a temperatura ambiente durante 24 horas. La solución de reacción se diluyó con cloroformo, se lavó con solución acuosa saturada de hidrogenocarbonato sódico, y se secó sobre sulfato de magnesio anhidro. El disolvente se evaporó a presión reducida, y el residuo se purificó por cromatografía en columna sobre gel de sílice (eluyente: hexano: EtOAc = 1:3 (v/v)). El aceite resultante se disolvió en EtOAc (5 ml), y se añadió una solución de cloruro de hidrógeno 4 M/ EtOAc (1 ml) al mismo, seguido de agitación a temperatura ambiente. El disolvente se evaporó a presión reducida, y el sólido precipitado se recristalizó en EtOAc/ 2-propanol para obtener clorhidrato de 3-piridil 4-[4-[(3-clorobencil)oxi]fenoxi]-1-piperidincarboxilato (45 mg).

De la misma manera que en el Ejemplo 206, se obtuvieron los compuestos de los Ejemplos 207 a 212.

Ejemplo 213:

Se añadió paladio al 10% sobre carbono (cantidad catalítica) a una solución de etanol (100 ml) que contenía 5-[(4-[4-(benciloxi)fenoxi]piperidin-1-il)carbonil)oxi]nicotinato de metilo, y en una atmósfera de gas hidrógeno, esta se agitó durante una noche a temperatura ambiente a presión normal. El catalizador se retiró por filtración, el filtrado resultante se concentró a presión reducida, y el residuo se purificó por cromatografía en columna sobre gel de sílice (eluyente: cloroformo: metanol = 15: 1 (v/v)) para obtener un aceite incoloro (1,08 g).

Se añadieron azodicarboxilato de dietilo 2,2 M (1,01 ml) y trifetilfosfina (581 mg) a una solución de THF (20 ml) que contenía el compuesto resultante (450 mg) y 3-ciclohexil-1-propanol (315 mg), seguido de calentamiento a 50 °C durante 22 horas. A la solución de reacción se le añadió agua, seguido de extracción con cloroformo. La capa orgánica se lavó con salmuera saturada y se secó sobre sulfato de magnesio anhidro. El disolvente se evaporó a presión reducida, y el residuo se purificó por cromatografía en columna sobre gel de sílice (eluyente: hexano: EtOAc = 2: 1 (v/v)) para obtener 5-[(4-[4-(3-ciclohexilpropoxi)fenoxi]piperidin-1-il)carbonil)oxi]nicotinato de metilo (242 mg).

De la misma manera que en el Ejemplo 213, se obtuvieron los compuestos de los Ejemplos 214 a 216.

Ejemplo 217:

Se añadió paladio al 10% sobre carbono (cantidad catalítica) a una solución de THF (10 ml) que contenía ácido 5-[(4-[4-(benciloxi)fenoxi]piperidin-1-il)carbonil)oxi]nicotínico (200 mg), y en una atmósfera de gas hidrógeno, esta se agitó a temperatura ambiente a presión normal durante 3 horas. El catalizador se retiró por filtración, y el filtrado resultante se concentró a presión reducida para obtener ácido 5-[(4-[4-(hidroxifenoxi)fenoxi]piperidin-1-il)carbonil)oxi]nicotínico (55 mg).

Ejemplo 218:

El compuesto (4,0 g) del Ejemplo 29, obtenido con el mismo método que en el Ejemplo 2, se disolvió en THF (30 ml)

y metanol (15 ml), y con enfriamiento con hielo, se añadió una solución acuosa de hidróxido sódico 1 M (12 ml) gota a gota al mismo. Esta se agitó a temperatura ambiente durante 30 minutos, y después con enfriamiento con hielo, esta se neutralizó con ácido clorhídrico 1 M (12 ml). El sólido incoloro precipitado se recogió por filtración para obtener ácido 5-[[4-{4-[(3-fluorobencil)oxi]fenoxi}piperidin-1-il]carbonil]oxi]nicotínico (3,52 g).

De la misma manera que en el Ejemplo 218, se obtuvieron los compuestos de los Ejemplos 219 a 224 y los Ejemplos 226 a 243.

Ejemplo 225:

Una solución de cloruro de metileno (30 ml) que contenía 5-hidroxinicotinato de metilo (2,20 g) y piridina (4 ml) se añadió gota a gota a una solución de cloruro de metileno (50 ml) que contenía trifosgeno (1,56 g), seguido de agitación a temperatura ambiente durante 1 hora. El disolvente se evaporó a presión reducida, el residuo se disolvió en piridina (50 ml), y se añadió clorhidrato de 4-(2-feniletil)piperidina (2,70 g) al mismo, seguido de calentamiento durante una noche a 80 °C. La solución de reacción se concentró a presión reducida, después se añadieron EtOAc y una solución acuosa de hidrogenocarbonato sódico a la misma. La capa orgánica se secó sobre sulfato de magnesio anhidro. El disolvente se evaporó a presión reducida, y el residuo se purificó por cromatografía en columna sobre gel de sílice (eluyente: hexano: EtOAc = 1: 1 (v/v)) para obtener un polvo incoloro. Este se recrystalizó en hexano/ EtOAc para obtener 5-[[4-(2-feniletil)piperidin-1-il]carbonil]oxi]nicotinato de metilo (3,95 g).

Se disolvió 5-[[4-(2-feniletil)piperidin-1-il]carbonil]oxi]nicotinato de metilo (3,95 g) en THF (32 ml) y metanol (16 ml), y con enfriamiento con hielo, se añadió una solución acuosa 1 M de hidróxido sódico (16 ml) gota a gota al mismo. Esta se agitó a temperatura ambiente durante 30 minutos, y con enfriamiento con hielo, esta se neutralizó con ácido clorhídrico 1 M (16 ml). El sólido incoloro precipitado se recogió por filtración, y se recrystalizó en metanol/ agua para obtener ácido 5-[[4-(2-feniletil)piperidin-1-il]carbonil]oxi]nicotínico (3,70 g).

Ejemplo 244:

El compuesto del Ejemplo 219, ácido 5-[[4-{4-[(3-fluorobencil)oxi]fenoxi}piperidin-1-il]carbonil]oxi]nicotínico (0,50 g) se disolvió en DMF (8,0 ml), y se añadieron clorhidrato de 1-[3-(dimetilamino)propil]-3-etilcarbodiimida (0,38 g), 1-hidroxibenzotriazol (0,22 g) y éster terc-butilico de glicina (0,21 g) al mismo, seguido de agitación a temperatura ambiente durante 15 horas. A la solución de reacción se le añadió agua, seguido de agitación durante 1 hora. Después, se añadió una solución de hidrogenocarbonato sódico a la misma, seguido de la extracción con EtOAc. La capa orgánica se lavó con salmuera saturada, y se secó sobre sulfato de magnesio anhidro. El disolvente se evaporó a presión reducida, y el residuo se purificó por cromatografía en columna sobre gel de sílice (eluyente: hexano: EtOAc = 1:1 (v/v)) para obtener un aceite incoloro (0,444 g).

El compuesto resultante (0,444 g) se disolvió en cloruro de metileno (5,0 ml), y con enfriamiento con hielo, se añadió TFA (1,15 ml) al mismo. Esto se agitó a esa temperatura durante 24 horas, y después el líquido de reacción se concentró para obtener un sólido de color amarillo. Este se recrystalizó en etanol y éter dietílico para obtener ácido [[5-[[4-{4-[(3-fluorobencil)oxi]fenoxi}piperidin-1-il]carbonil]oxi]piridin-3-il]carbonil]amino}acético (348 mg).

De acuerdo con la amidación como en el Ejemplo 244, se obtuvieron los compuestos de los Ejemplos 245 a 257.

Ejemplo 258:

Se añadieron agua (4 ml), carbonato sódico (337 mg) y tetraquistrifenilfosfina paladio (115 mg) en ese orden a una solución de dimetoxietano (12 ml) que contenía el compuesto (400 mg) del Ejemplo 54 y ácido [3-(aminocarbonil)fenil]borónico (176 mg), seguido de calentamiento a 80 °C durante 5 horas. La solución de reacción se enfrió y se diluyó con EtOAc. La capa orgánica se lavó con agua y se secó sobre sulfato de magnesio anhidro. El disolvente se evaporó a presión reducida, y el residuo se purificó por cromatografía en columna sobre gel de sílice (eluyente: hexano: EtOAc = 1:5 (v/v)) para obtener 5-[3-(aminocarbonil)fenil] piridin-3-il-4-bencilpiperidin-1-carboxilato (205 mg).

De la misma manera que en el Ejemplo 258, se obtuvieron los compuestos de los Ejemplos 259, 265, 266 y 399.

Ejemplo 260:

Se añadió una solución de cloruro de hidrógeno 4 M/ dioxano (1,8 ml) a una solución de THF (10 ml) que contenía 5-[(terc-butoxicarbonil) amino]piridin-3-il 4-{4-[(3-fluorobencil)oxi]fenoxi}piperidin-1-carboxilato (174 mg), seguido de agitación a 60 °C durante 4 horas. El disolvente se evaporó a presión reducida para obtener clorhidrato de 5-aminopiperidin-3-il 4-{4-[(3-fluorobencil)oxi]fenoxi}piridina-1-carboxilato (74 mg).

Ejemplo 261:

Se añadió una solución acuosa 1 M de hidróxido sódico (3,24 ml) a una solución de THF (10 ml) que contenía 5-[4-

(etoxicarbonil)piperidin-1-il] piridin-3-il 4-{4-[(3-fluorobencil)oxi]fenoxi}piperidin-1-carboxilato oxalato (240 mg), seguido de agitación a 60 °C durante 5 horas. Se añadió ácido clorhídrico 1 M (3,24 ml) a la solución de reacción y el disolvente se evaporó a presión reducida. El residuo se purificó por cromatografía en columna sobre gel de sílice (eluyente: cloroformo: metanol = 10: 1 (v/v)). El aceite resultante se disolvió en etanol/agua, después se añadió ácido oxálico (24 mg) al mismo para cristalización para obtener oxalato del ácido 1-(5-[(4-{4-[(3-fluorobencil)oxi]fenoxi}piperidin-1-il)carbonil]oxi]piridin-3-il)piperidin-4-carboxílico (93 mg).

Ejemplo 262:

Se añadió TFA (1,0 ml) a una solución de cloruro de metileno (10 ml) que contenía 5-[(2-terc-butoxi-2-oxoetoxi)metil]piridin-3-il 4-{4-[(3-(3-fluorobencil)oxi]fenoxi}piperidin-1-carboxilato (333 mg), seguido de agitación durante una noche a temperatura ambiente. El disolvente se evaporó a presión reducida para obtener ácido [(5-[(4-{4-[(3-fluorobencil)oxi]fenoxi}piperidin-1-il)carbonil]oxi]piridin-3-il)metoxi]acético (232 mg).

Ejemplo 263:

Se añadió una solución acuosa 1 M de hidróxido sódico (7,65 ml) a una solución de THF (20 ml) que contenía 5-[(acetoxi)metil] piridin-3-il 4-{4-[(3-fluorobencil)oxi]fenoxi}piperidin-1-carboxilato oxalato (1,10 g), seguido de agitación a 65 °C durante 3 horas. El líquido de reacción se neutralizó con ácido clorhídrico 1 M, seguido de la extracción con cloroformo y secado sobre sulfato de magnesio anhidro. El disolvente se evaporó a presión reducida, y el residuo se purificó por cromatografía en columna sobre gel de sílice (eluyente: cloroformo: metanol = 12: 1 (v/v)) para obtener 5-(hidroximetil)piperidin-3-il 4-{4-[(3-fluorobencil)oxi]fenoxi}piperidin-1-carboxilato (770 mg).

Ejemplo 264:

Se añadió una solución acuosa 1 M de hidróxido sódico (1,11 ml) a una solución de THF (5 ml) que contenía 5-[(1E)-3-metoxi-3-oxoprop-1-en-1-il] piridin-3-il 4-{4-[(3-fluorobencil)oxi]fenoxi}piperidin-1-carboxilato (158 mg), seguido de agitación a 60 °C durante 3 horas. El disolvente se evaporó a presión reducida, y el residuo se purificó por cromatografía en columna sobre gel de sílice (eluyente: cloroformo: metanol = 10:1 (v/v)) para obtener ácido (2E)-3-(5-[(4-{4-[(3-fluorobencil)oxi]fenoxi}piperidin-1-il)carbonil]oxi]piridin-3-il)acrílico (88 mg).

Ejemplo 267:

(a) Se añadió 5-[(4-nitrofenoxi)carbonil]oxi]nicotinato de metilo (723 mg) a una solución en acetonitrilo (10 ml) de clorhidrato de 3-[2-(4-piperidil)etil] benzonitrilo (475 mg) y TEA (0,58 ml), seguido de agitación durante una noche a temperatura ambiente. El líquido de reacción se diluyó con EtOAc, seguido de lavado con una solución acuosa saturada de hidrogenocarbonato sódico y secado sobre sulfato de magnesio anhidro. El disolvente se evaporó, el residuo resultante se sometió a cromatografía básica en columna sobre gel de sílice (eluyente: hexano: EtOAc = 1:1 (v/v)) y se retiró el producto secundario, nitrofenol. Después, este se purificó por cromatografía en columna sobre gel de sílice (eluyente: hexano: EtOAc = 3: 2 (v/v)) para obtener 5-[(4-[2-(3-cianofenil)etil]-1-piperidil]carbonil]oxi]nicotinato de metilo (284 mg).

(b) Se añadió una solución acuosa 1 M de hidróxido sódico (0,69 ml) a una solución de THF (5 ml) / agua (4 ml) de 5-[(4-[2-(3-cianofenil)etil]-1-piperidil]carbonil]oxi]nicotinato de metilo (272 mg), seguido de agitación durante una noche a temperatura ambiente. Se añadió ácido clorhídrico 1 M (0,69 ml) al líquido de reacción, y el cristal precipitado se recogió por filtración. El cristal se lavó con una solución de metanol caliente/ agua, y se secó para obtener ácido 5-[(4-[2-(3-cianofenil)etil]-1-piperidil]carbonil]oxi]nicotínico (240 mg).

De la misma manera que en la etapa (a) en el Ejemplo 267, se obtuvieron los compuestos de los Ejemplos de Referencia 149 a 150, y los Ejemplos 268 a 272, 392, 396, 400, 402, 413, 419, 421 y 422.

De acuerdo con el mismo método que contenía la etapa (b) después de la etapa (a) como en el Ejemplo 267, se obtuvieron los compuestos de los Ejemplos 273 a 317, 393 a 395, 401, 403, 405, 406, 414 y 418.

Ejemplo 318:

Se añadieron clorhidrato de 1-[3-(dimetilamino)propil]-3-etilcarbodiimida (62 mg), 1-hidroxibenzotriazol (43 mg), cloruro de amonio (43 mg) y TEA (0,038 ml) a una solución en DMF (3,0 ml) de ácido 5-[(4-[2-(3-cianofenil)etil]-1-piperidil]carbonil]oxi]nicotínico (102 mg), seguido de agitación durante una noche a temperatura ambiente. Se añadió una solución acuosa saturada de hidrogenocarbonato sódico al líquido de reacción, y el cristal precipitado se recogió por filtración y se secó. El cristal resultante se recrystalizó en EtOAc/ hexano para dar 5-(aminocarbonil)-3-piridil 4-[2-(3-cianofenil)etil]-1-piperidincarboxilato (81 mg).

De la misma manera, se obtuvieron los compuestos de los Ejemplos 319 a 382, 397, 398, 404, 408 a 412, 415, 420 y 423.

Ejemplo 407:

Con enfriamiento con hielo, se añadió terc-butóxido potásico (2,73 g) a una solución en DMF (50 ml) de clorhidrato de cloruro de trifenil (piridin-4-ilmetil)fosfonio (4,75 g) y 4-formilpiperidin-1-carboxilato de terc-butilo (1,91 g), seguido de agitación durante una noche a temperatura ambiente. El líquido de reacción se diluyó con EtOAc, se lavó con agua y salmuera saturada en ese orden, y se secó sobre sulfato de magnesio anhidro. El disolvente se evaporó, y el residuo se purificó por cromatografía en columna sobre gel de sílice (eluyente: hexano: EtOAc = 1:2 (v/v)) para obtener un sólido de color blanco (2,05 g).

El sólido resultante (2,04 g) se disolvió en EtOAc (30 ml), y se añadió paladio al 10 % sobre carbono (200 mg) al mismo, seguido de agitación en presencia de hidrógeno a temperatura ambiente durante 3 horas. El catalizador se retiró por filtración, el disolvente se concentró, y el residuo se purificó por cromatografía en columna sobre gel de sílice (eluyente: hexano: acetato de etilo = 1:1 (v/v)) para obtener 4-[(E)-2-piridin-4-ilvinil]piperidin-1-carboxilato de terc-butilo (1,70 g) en forma de un sólido de color blanco.

Se añadieron una solución de cloruro de hidrógeno 4 M/ EtOAc (0,88 ml) y óxido de platino (100 mg) a una solución en etanol (25 ml) de 4-[(E)-2-piridin-4-ilvinil]piperidin-1-carboxilato de terc-butilo (1,02 g), seguido de agitación en presencia de hidrógeno (3,5 atm) durante 24 horas. Esta se purgó con argón, se diluyó con metanol, se filtró a través de Celite, y se concentró a presión reducida. El sólido precipitado se lavó con EtOAc/ hexano, y se secó a presión reducida para obtener clorhidrato de 4-(2-piperidin-4-ilet)il]piperidin-1-carboxilato de terc-butilo (850 mg) en forma de un sólido de color blanco.

Se añadieron 2-(diciohexilfosfino)bifenilo (71 mg) y (1E,4E)-1,5-difenil-1,4-pentadien-3-ona-paladio (93 mg) a una suspensión en tolueno (10 ml) de clorhidrato de 4-(2-piperidin-4-ilet)il]piperidin-1-carboxilato de terc-butilo (1,13 g), 2-cloro-6-metilpiridina (431 mg) y terc-butóxido sódico (487 mg), seguido de agitación a 120 °C durante 1 hora. El líquido de reacción se dejó enfriar, después se añadió una solución acuosa saturada de carbonato sódico a la misma, seguido de la extracción con EtOAc. La capa orgánica se lavó con salmuera saturada y se secó sobre sulfato de magnesio anhidro. Después, el disolvente se evaporó y el residuo se purificó por cromatografía en columna sobre gel de sílice (eluyente: hexano: EtOAc = 10:1 (v/v)) para obtener 4-{2-[1-(6- metilpiridin-2-il)piperidin-4-il]etil}piperidin-1-carboxilato de terc-butilo (660 mg) en forma de un aceite rojo.

Se añadió una solución de cloruro de hidrógeno 4 M/ EtOAc (2 ml) a una solución en EtOAc (10 ml) de 4-{2-[1-(6- metilpiridin-2-il)piperidin-4-il] etil}piperidin-1-carboxilato de terc-butilo (650 mg), seguido de agitación a temperatura ambiente durante 2 días. El líquido de reacción se concentró para obtener diclorhidrato de 2-metil-6-[4-(2-piperidin-4-ilet)il]piperidin-1-il]piridina (644 mg) en forma de una sustancia amorfa de color amarillo.

Se añadió 5-[(4-nitrofenoxi)carbonil]oxi}nicotinato de metilo (505 mg) a una solución en acetonitrilo (10 ml) de diclorhidrato de 2-metil-6-[4-(2-piperidin-4-ilet)il]piperidin-1-il]piridina (520 mg) y TEA (0,50 ml), seguido de agitación a temperatura ambiente durante 3 horas. El líquido de reacción se diluyó con EtOAc, se lavó con una solución acuosa saturada de hidrogenocarbonato sódico, y se secó sobre sulfato de magnesio anhidro. El disolvente se evaporó, y el residuo resultante se purificó por cromatografía en columna sobre gel de sílice (eluyente: cloroformo: metanol = 98: 2 (v/v)) para obtener 5-[(4-{2-[1-(6-metilpiridin-2-il)piperidin-4-il]etil}piperidin-1-il}carbonil]oxi}nicotinato de metilo (424 mg).

Se añadió una solución acuosa 1 M de hidróxido sódico (0,45 ml) a una solución en THF (5 ml) de 5-[(4-{2-[1-(6- metilpiridin-2-il)piperidin-4-il]etil}piperidin-1-il}carbonil]oxi}nicotinato de metilo (208 mg), seguido de agitación durante una noche a temperatura ambiente. El líquido de reacción se concentró para obtener 5-[(4-{2-[1-(6-metilpiridin-2-il)piperidin-4-il]etil}piperidin-1-il)carbonil]oxi}nicotinato sódico (158 mg).

Se añadieron clorhidrato de 1-[3-(dimetilamino)propil]-3-etilcarbodiimida (103 mg), 1-hidroxibenzotriazol (90 mg) y cloruro de amonio (119 mg) a una solución en DMF (10 ml) de 5-[(4-{2-[1-(6-metilpiridin-2-il)piperidin-4-il]etil}piperidin-1-il)carbonil]oxi}nicotinato sódico (210 mg), seguido de agitación durante una noche a temperatura ambiente.

El líquido de reacción se diluyó con EtOAc, se lavó con una solución acuosa saturada de hidrogenocarbonato sódico y salmuera saturada en ese orden, y se secó sobre sulfato de magnesio anhidro. El disolvente se evaporó a presión reducida, y el residuo resultante se recrystalizó en EtOAc/ hexano para obtener 5-(aminocarbonil)piridin-3-il 4-{2-[1-(6-metilpiridin-2-il)piperidin-4-il] etil}piperidin-1-carboxilato (150 mg).

Ejemplo 438:

Exploración con respecto a la sustancia inhibidora de la actividad de FAAH con homogeneizado de cerebro de rata:

(1) Preparación de homogeneizado de cerebro de rata:

Se cortó la cabeza de una rata macho de línea SD de 10 semanas de edad (Japan SLC), y su cerebro se extrajo y se pesó. Se añadió cinco veces en volumen su peso de un tampón helado (Tris-HCl 50 mM (pH 7,4), sacarosa 0,32

M), y este se homogeneizó con un homogeneizador en hielo para proporcionar una suspensión uniforme. Este se centrifugó (1500 x g, 4 °C, 15 minutos), y el sobrenadante se centrifugó de nuevo (15000 x g, 4 °C, 20 minutos) para obtener un precipitado. Además, usando un generador de ondas ultrasónicas (UR-20P, Tommy Seiko) este se sometió a ultrasonidos (mando de potencia 4) durante 5 segundos. La concentración de proteínas del

(2) Exploración con respecto a la sustancia inhibidora de la actividad de FAAH:

Se preparó una solución de sustrato, que comprendía anandamida radiomarcada 2 $\mu\text{Ci/ml}$ (anandamida [etanolamina $1\text{-}^3\text{H}$] (American Radiolabeled Chemical)), anandamida 8 μM (Funakoshi), Tris-HCl 50 mM (pH 8,0), EDTA 1 mM, BSA 0,1 mg/ml y NaCl 100 mM. Se prepararon soluciones de sustancia de ensayo, se disolvieron en DMSO para tener una concentración de 1 nM a 100 μM . Se añadieron 50 μl de la solución de sustrato y 1 μl de la solución de sustancia de ensayo a 50 μl de la solución enzimática, y se dejó durante 1 hora. Como control, se usó DMSO en lugar de la solución de sustancia de ensayo. A este se añadieron 200 μl de una solución 1:1 (en volumen) de cloroformo/metanol, seguido de agitación vorticial. Esta se centrifugó (15.000 rpm, 2 minutos), de modo que el producto descompuesto etanolamina (etanolamina $1\text{-}^3\text{H}$) se separó en la capa superior (capa de agua/metanol) y la anandamida radiomarcada no reaccionada (anandamida [etanolamina $1\text{-}^3\text{H}$]) estaba en la capa inferior (capa de cloroformo). Se transfirieron 30 μl de la capa superior a una microplaca blanca resistente a disolvente orgánico de 96 pocillos (PicoPlate-96; Perkin Elmer), se añadieron 150 μl de Microscint-20 (Perkin Elmer) a la misma y esta se midió con un contador de centelleo de microplacas (TopCount[™], Beckman). En comparación con el control, la sustancia que proporcionó un valor reducido se seleccionó como una sustancia inhibidora de la actividad de FAAH.

(3) Medición de valor de Cl_{50} de la sustancia inhibidora de la actividad de FAAH:

Se disolvió un compuesto de ensayo en DMSO para tener una concentración variante de 1 nM a 100 μM para preparar soluciones de sustancia de ensayo. De acuerdo con el método mencionado anteriormente, el compuesto se analizó con respecto a su influencia en la actividad de FAAH. Como control, se usó DMSO. De cada valor medido se restó un valor medido de un caso en el que se hizo reaccionar un tampón (Tris-HCl 50 mM (pH 8,0), EDTA 1 mM, BSA 0,1 mg/ml, NaCl 100 mM) en lugar de la solución enzimática. Basándose en el valor medido del control, 100%, se obtuvo el valor de Cl_{50} de la sustancia de ensayo. Por ejemplo, la Cl_{50} de los compuestos de los Ejemplos 2, 151, 225, 228, 273, 324, 325 y 359 fue 0,14 nM, 27 nM, 0,37 nM, 0,19 nM, 0,65 nM, 0,54 nM, 2,5 nM y 1,3 nM, respectivamente.

Los resultados anteriores confirman que, cuando se pone en contacto una sustancia de ensayo con un homogeneizado de un tejido que expresa FAAH o FAAH funcional y cuando se mide el cambio de actividad de FAAH dependiente de sustancia de ensayo, entonces puede explorarse con respecto a una sustancia inhibidora de la actividad de FAAH, es decir, un remedio para frecuencia urinaria e incontinencia urinaria, un remedio para vejiga hiperactiva y/o un remedio para el dolor.

Ejemplo 439:

Exploración con respecto a la sustancia inhibidora de la actividad de FAAH con célula derivada de cáncer epitelial de vejiga humana:

(1) Exploración con respecto a la sustancia inhibidora de la actividad de FAAH:

Se sembraron células de la línea celular derivada de cáncer epitelial de vejiga humana 5678 (HTB-9; ATCC) en una placa de cultivo de células de 48 pocillos en una cantidad de 1×10^5 células/pocillo, usando medio RPMI 1640 que contenía suero bovino fetal al 10 % (HyClone) (Invitrogen). Después de incubar a 37 °C durante al menos 12 horas, las células se lavaron con 400 μl /pocillo de un tampón (solución salina equilibrada de Hank, Hepes 20 mM - NaOH (pH 7,4)). Se añadió una sustancia de ensayo disuelta en DMSO a una solución de sustrato (el tampón anterior que contenía anandamida radiomarcada 3 $\mu\text{Ci/ml}$ (anandamida [etanolamina $1\text{-}^3\text{H}$]) y anandamida 10 μM) para tener una concentración de 0,003 nM a 30 nM. Como control, se añadió solamente DMSO. Se añadieron 100 μl /pocillo de la solución de sustrato a las células anteriores, y se incubaron en un incubador de CO_2 a 37 °C durante 30 minutos. A continuación la placa de cultivo celular se transfirió a hielo, y la solución de sustrato se retiró por succión; y se añadieron a la misma 75 μl /pocillo de una solución citolítica (conteniendo el tampón anterior Triton X-100 0,5 % y 10 μM del compuesto que tiene actividad inhibidora de FAAH, 3'-carbamoilbifenil-3-il ciclohexilcarbamato (URB597; Cayman Chemical; Kathuria *et al.*, Nature Med., Vol. 9, páginas 76-81, 2003)), seguido de agitación. El lisado celular resultante en cada pocillo se transfirió individualmente a un tubo de muestra de 1,5 ml, al que se añadieron 150 μl de solución cloroformo/metanol 1:1 (en volumen), seguido de agitación vorticial. Esta se centrifugó (15.000 rpm, 2 minutos), de modo que el producto descompuesto, etanolamina (etanolamina $1\text{-}^3\text{H}$) se separó en la capa superior (capa de agua/metanol) y la anandamida radiomarcada no reaccionada estaba en la capa inferior (capa de

cloroformo). Se transfirieron 25 µl de la capa superior a una microplaca blanca resistente a disolvente orgánico de 96 pocillos (PicoPlate-96; Perkin Elmer), se añadieron a la misma 150 µl de Microscint-20 (Perkin Elmer), y esta se midió con un contador de centelleo de microplacas (TopCount™, Beckman). En comparación con el control, la sustancia que proporcionó un valor reducido se seleccionó como una sustancia inhibidora de la actividad de FAAH.

(2) Medición del valor de CI_{50} de sustancia la inhibidora de la actividad de FAAH:

Se disolvió un compuesto de ensayo disuelto en DMSO para tener una concentración de 10 mM en la solución del sustrato para tener una concentración variante de 0,003 nM a 30 µM. De acuerdo con el método mencionado anteriormente, el compuesto se analizó con respecto a su influencia en la actividad de FAAH. Como control negativo, se usó DMSO. Como control positivo, se añadió URB597 a la solución de sustrato para tener una concentración de 10 µM. Basándose en el valor medido del control positivo, 0%, y en el valor medido del control negativo, 100%, se obtuvo el valor de CI_{50} de la sustancia de ensayo. Los resultados de ensayo se muestran en la Tabla 64.

Los resultados anteriores confirman la excelente actividad inhibidora de FAAH de compuestos típicos de la presente invención y otros compuestos descritos en este documento. Además, estos indican que, cuando una sustancia de ensayo se pone en contacto con una célula que expresa FAAH o FAAH funcional y cuando se mide el cambio de actividad de FAAH dependiente de sustancia de ensayo, entonces puede explorarse con respecto a una sustancia inhibidora de la actividad de FAAH, es decir, un remedio para frecuencia urinaria e incontinencia urinaria, un remedio para vejiga hiperactiva y/o un remedio para el dolor.

Ejemplo 440:

Exploración con respecto a la sustancia inhibidora de la actividad de FAAH con homogeneizado tisular de rata administrado con sustancia de ensayo:

(1) Administración a rata, y preparación de homogeneizado tisular:

Se administró por vía oral una sustancia de ensayo suspendida en solución de metilcelulosa (MC) al 0,5% a dos ratas macho Wistar de 9 semanas de edad (Japan SLC) a una dosis de 1 a 3 mg/kg. Como control, se administró solución de MC a 0,5% a otras dos ratas. Después de 30 minutos, se recogió la sangre de cada rata con anestesia de éter a través de su aorta. Después se cortó la cabeza de cada rata y se extrajo su cerebro.

Se diluyeron 3 ml de la sangre recogida con la misma cantidad de agua de solución salina fisiológica, y se puso suavemente en 3 ml de agente separador de hemocitos (Nycoprep; AXIS-SHIELD) en un tubo de centrífuga. Este se centrifugó (400 x g, 20 minutos) para recoger la capa monocítica. Los monocitos resultantes se lavaron dos veces con solución salina fisiológica, y se congelaron y almacenaron a -20 °C hasta su uso para medición.

Al cerebro de rata recogido, se añadió cinco veces en volumen su peso de un tampón helado (Tris-HCl 50 mM (pH 8,0), EDTA 1 mM), y este se homogeneizó con un homogeneizador en hielo para proporcionar una suspensión uniforme. Además, usando un generador de ondas ultrasónicas (UR-20P (mando de potencia 4), Tommy Seiko), este se sometió a ultrasonidos durante 5 segundos. A los monocitos congelados anteriores, se añadieron 100 µl de un tampón helado (Tris-HCl 50 mM (pH 8,0), EDTA 1 mM) y usando un generador de onda ultrasónica (UR-20P (mando de potencia 4), Tommy Seiko), este se sometió a ultrasonidos durante 5 segundos. La concentración proteica de cada uno de los homogeneizados de cerebro y monocitos se midió de acuerdo con un método de acoplamiento de colorante (solución CBB de ensayo de proteínas, Nacalai Tesque). Usando un tampón (Tris-HCl 50 mM (pH 8,0), EDTA 1 mM, BSA 0,1 mg/ml, NaCl 100 mM), los homogeneizados de cerebro y monocitos se diluyeron de modo que su concentración proteica pudiera ser de 80 µg/ml y 400 µg/ml preparando de este modo soluciones enzimáticas.

(2) Medición de la actividad de FAAH:

Se hicieron reaccionar 50 µl de la solución enzimática con 50 µl de una solución de sustrato (anandamida radiomarcada 2 µCi/ml (anandamida [etanolamina 1-³H] (American Radiolabeled Chemical)), anandamida 8 µM (Funakoshi), Tris-HCl 50 mM (pH 8,0), EDTA 1 mM) añadida a la misma, a temperatura ambiente durante 1 hora. Se añadieron a ella 200 µl de una solución 1:1 (en volumen) de cloroformo y metanol, seguido de agitación vorticial. Esta se centrifugó (12.000 x g, 2 minutos), de modo que el producto descompuesto, etanolamina (etanolamina 1-³H) se separó en la capa superior (capa de agua/metanol) y la anandamida radiomarcada no reaccionada (anandamida [etanolamina 1-³H]) estaba en la capa inferior (capa de cloroformo). Se transfirieron 25 µl de la capa superior a una microplaca blanca resistente a disolvente orgánico de 96 pocillos (PicoPlate-96; Perkin Elmer), se añadieron 150 µl de Microscint-20 (Perkin Elmer) a la misma, y esta se midió con un contador de centelleo de microplaca (TopCount™, Beckman).

Basándose en la actividad de FAAH del homogeneizado de monocitos o cerebro de rata, sin sustancia de ensayo, de control, 100 %, y en la actividad de FAAH del tampón sin homogeneizado tisular (Tris-HCl 50 mM (pH 8,0), EDTA

1 mM, BSA 0,1 mg/ml, NaCl 100 mM), 0%, se obtuvo el valor relativo (%) de la actividad de FAAH del homogeneizado tisular de la rata a la que se administró la sustancia de ensayo. La sustancia que redujo el valor relativo de la actividad de FAAH se seleccionó como una sustancia inhibidora de la actividad de FAAH.

Los resultados anteriores confirman que, cuando se administra una sustancia de ensayo a un animal de ensayo y cuando se mide el cambio de actividad de FAAH dependiente de sustancia de ensayo en el homogeneizado tisular del animal, entonces puede explorarse con respecto a una sustancia inhibidora de la actividad de FAAH, es decir, un remedio para frecuencia urinaria e incontinencia urinaria, un remedio para vejiga hiperactiva y/o un remedio para el dolor.

Ejemplo 441:

Efecto del compuesto para la frecuencia urinaria inducida por ciclofosfamida (CPA) en rata:

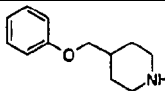
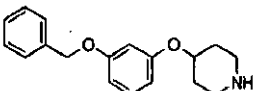
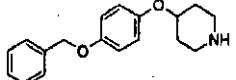
Los compuestos se ensayaron con respecto a su efecto de alivio de irritación de la vejiga, usando modelos patológicos. Se sabe que la administración sistémica de ciclofosfamida (CPA) convierte el compuesto en su metabolito, acroleína y, como existe en la orina, este daña a la mucosa de la vejiga. En ratas, la administración de CPA induce dolor de la vejiga o frecuencia urinaria acompañada de cistitis hemorrágica, y por lo tanto usando dichas ratas, es posible evaluar la potencia del fármaco para estos síntomas. En este experimento, se usaron ratas hembra Wistar de 9 semanas de edad (Charles River). Se administró por vía intraperitoneal a las ratas CPA (100 mg/kg), y después de 2 días, se ensayaron las ratas. Se administró por vía oral un compuesto de ensayo (p.o.) a las ratas; y después de 15 minutos se administró a las mismas por vía oral de forma forzada agua destilada (30 ml/kg). Las ratas se pusieron en una jaula metabólica, y se midió continuamente su orina durante 1 hora. La cantidad de orina global se dividió por la frecuencia de micción global, y se calculó de este modo la capacidad efectiva de la vejiga. Como resultado, en el grupo al que se administró el disolvente, metil celulosa (MC) 0,5%, se redujo la capacidad efectiva de la vejiga, y las ratas mostraron frecuencia urinaria. En la administración oral, la dosis eficaz de compuestos de los Ejemplos 2, 218 y 261 fue de 3 mg/kg; la de los compuestos de los Ejemplos 225, 228, 273, 313, 324, 325 y 359 fue de 1 mg/kg. Estos compuestos aumentaron la capacidad efectiva de la vejiga reducida y aliviaron la afección de frecuencia urinaria.

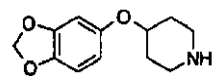
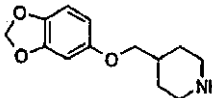
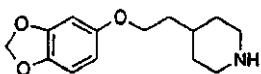
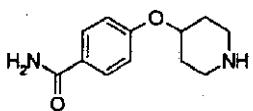
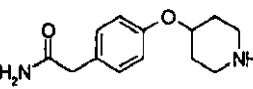
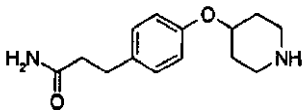
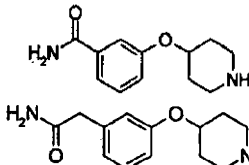
Ejemplo 442:

Efecto anti-alodinia de compuestos para ratas con nervios raquídeos L5/L6 ligados (modelo de dolor neuropático):

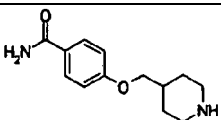
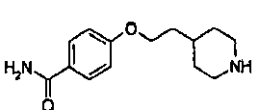
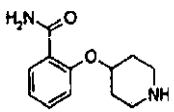
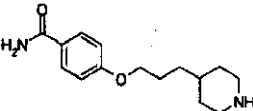
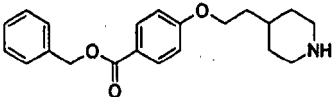
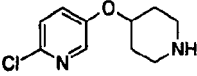
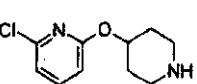
Se sometió una rata SD macho de 5 a 6 semanas de edad a la operación de ligar sus nervios raquídeos del lateral izquierdo L5 y L6 con hilos de seda. Para evaluar el efecto analgésico de una sustancia de ensayo, se empleó un ensayo de pelos de Von Frey. Brevemente, se pinchó la pata trasera del animal con pelo, tras lo cual la fuerza mínima del pelo para respuesta de retirada de la extremidad se denominó el umbral de respuesta (log gram) al estímulo mecánico. En el ensayo preliminar, se confirmó que el umbral de respuesta de la pata operada del animal se reducía notablemente en un periodo de 7 a 14 días después de la operación (con alodinia), y el efecto anti-alodinia del compuesto de ensayo se evaluó cualquier día en un periodo de 7 a 14 días después de la operación. El día antes de la fecha de ensayo, se midió el umbral de respuesta antes de la administración del compuesto de ensayo. Los animales de ensayo se agruparon de tal modo que la diferencia del valor medio y la fluctuación en el umbral antes de la administración del compuesto de ensayo en los grupos podría ser pequeña. En el ensayo de evaluación de los compuestos de ensayo, se midió el valor de umbral de respuesta después de la administración del compuesto de ensayo. El compuesto de ensayo se administró por vía oral 60 minutos antes de la medición del valor de umbral de respuesta. Basándose en los umbrales de respuesta de patas operadas y no operadas en el grupo al que se administró disolvente, 0 % y 100 %, respectivamente, se calculó la potencia del compuesto de ensayo para su efecto anti-alodinia. Como resultado, en administración oral de 10 mg/ kg del compuesto del Ejemplo 126, se mostró una potencia anti-alodinia del 74%.

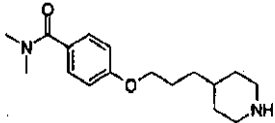
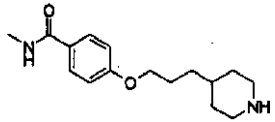
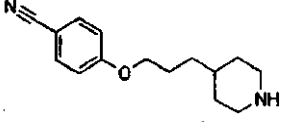
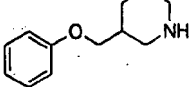
[Tabla 1]

EjR N°	Estr	EM m/z (M+H) ⁺
1		192 : FAB
2		284 : FAB
3		284 : FAB

EjR N°	Estr	EM m/z (M+H) ⁺
4		222 : ESI
5		236 : ESI
6		250 : ESI
7		221 : FAB
8 9		235 : FAB 249 : FAB
10		221 : FAB
11		235 : FAB

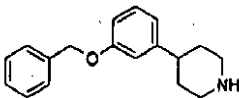
[Tabla 2]

EjR N°	Estr	EM m/z (M+H) ⁺
12		235 : FAB
13		249 : FAB
14		221 : FAB
15		263 : FAB
16		340 : ESI
17		213 : FAB
18		213 : FAB

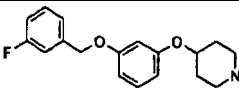
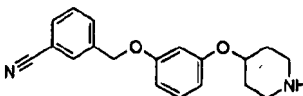
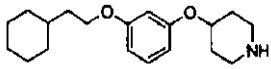
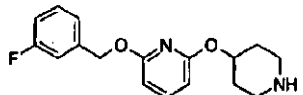
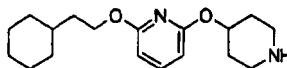
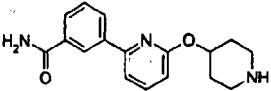
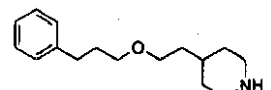
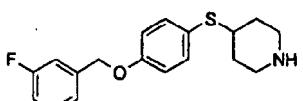
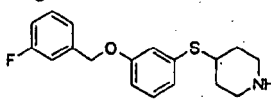
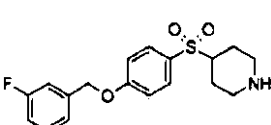
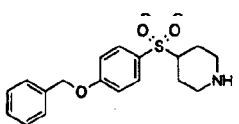
EjR N°	Estr	EM m/z (M+H) ⁺
19		291 : FAB
20		277 : FAB
21		245 : FAB
22		192 : FAB

[Tabla 3]

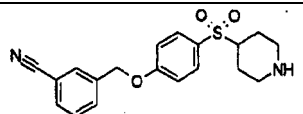
EjR N°	Estr	EM m/z (M+H) ⁺
23		206:FAB
24		296 : ESI
25		220 : FAB
26		263 : FAB
27		263 : FAB
28		297 : FAB
29		302 : FAB
30		314 : FAB
31		290 : FAB
32		264 : ESI

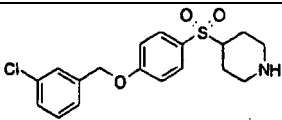
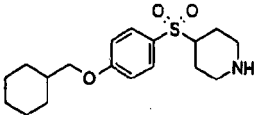
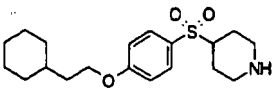
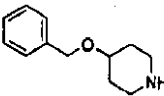
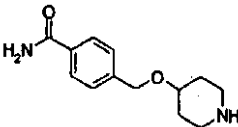
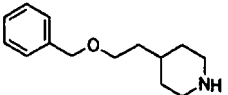
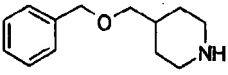
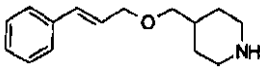
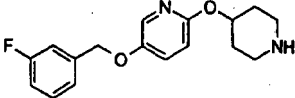
EjR N°	Estr	EM m/z (M+H) ⁺
33		268 : ESI

[Tabla 4]

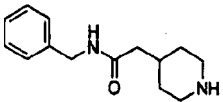
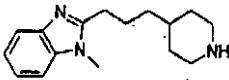
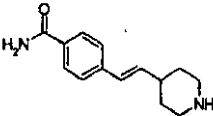
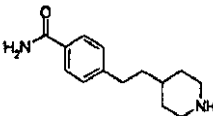
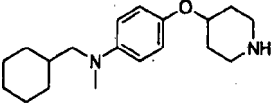
EjR N°	Estr	EM m/z (M+H) ⁺
34		302 : : FAB
35		309 : : FAB
36		304 : : FAB
37		303 : : FAB
38		305 : : FAB
39		298 : : FAB
40		248 : ESI
41		318 : : FAB
42		318 : : FAB
43		350 : : FAB
44		332 : : FAB

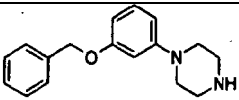
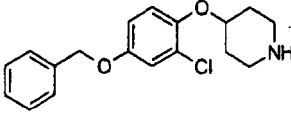
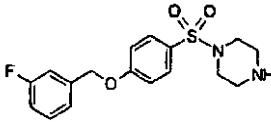
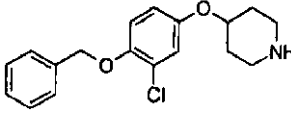
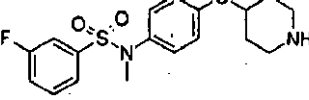
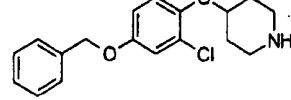
[Tabla 5]

EjR N°	Estr	EM m/z (M+H) ⁺
45		357 : : FAB

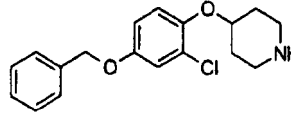
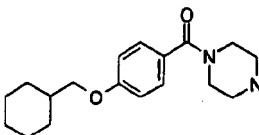
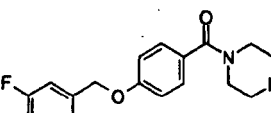
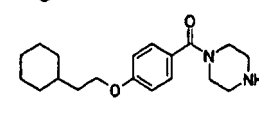
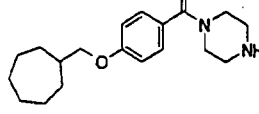
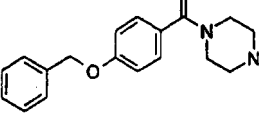
EjR N°	Estr	EM m/z (M+H) ⁺
46		366 : FAB
47		338 : FAB
48		352 : FAB
49		192 : ESI
50		235 : FAB
51		220 : ESI
52		206 : ESI
53		232 : ESI
54		303 : FAB

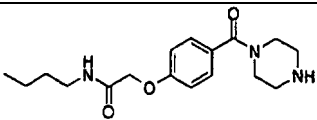
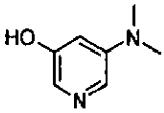
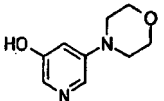
[Tabla 6]

EjR N°	Estr	EM m/z (M+H) ⁺
55		233 : ESI
56		258 : ESI
57		231 : FAB
58		233 : FAB
59		303 : FAB

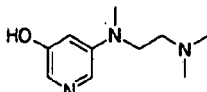
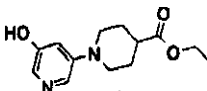
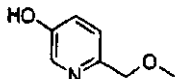
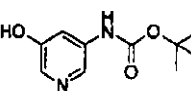
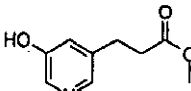
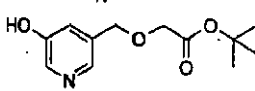
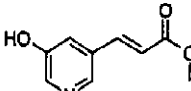
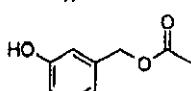
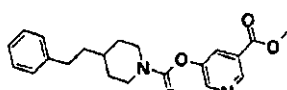
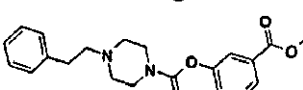
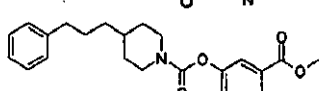
EjR N°	Estr	EM m/z (M+H) ⁺
60		269 : FAB
61		318 : FAB
62		351 : ESI
63		318 : FAB
64		365 : FAB
65		264 : FAB

[Tabla 7]

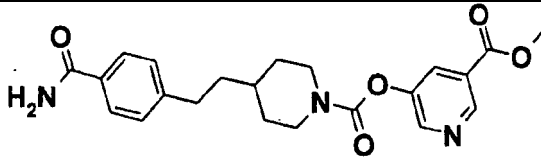
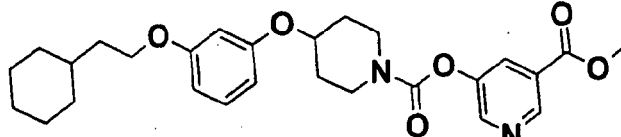
EjR N°	Estr	EM m/z (M+H) ⁺
66		264 : FAB
67		303 : FAB
68		315 : FAB
69		317 : FAB
70		317 : FAB
71		297 : FAB

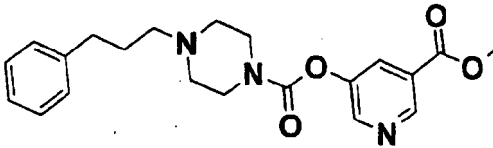
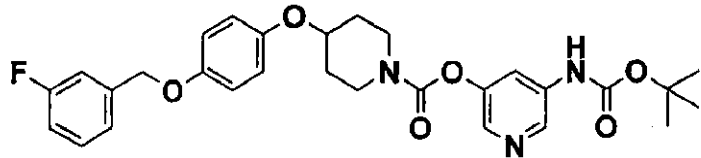
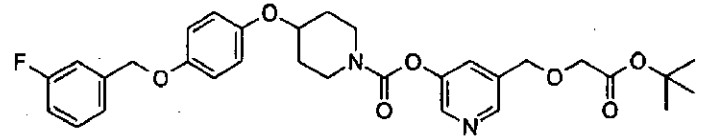
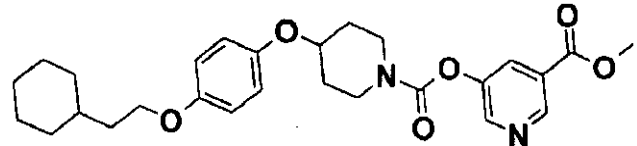
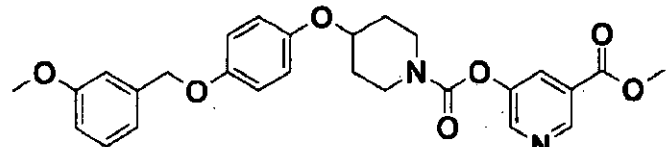
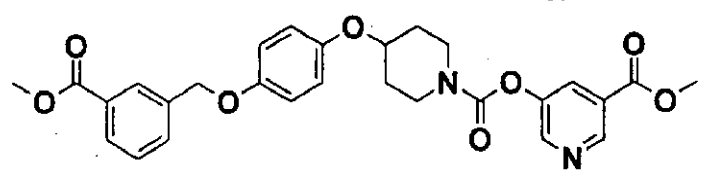
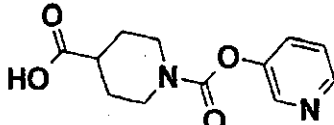
EjR N°	Estr	EM m/z (M+H) ⁺
72		320 : FAB
73		139 : ESI
74		181 : ESI

[Tabla 8]

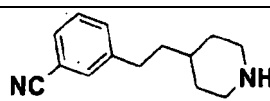
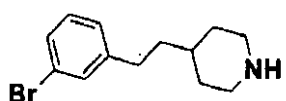
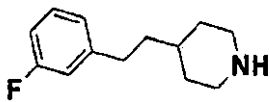
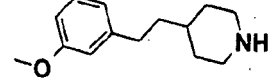
EjR N°	Estr	EM m/z (M+H) ⁺
75		196 : : ESI
76		251 : : ESI
77		140 : : ESI
78		209 : : ESI
79		182 : : ESI
80		240 : : ESI
81		180 : : ESI
82		168 : : ESI
83		369 : : ESI
84		370 : FAB
85		383 : : ESI

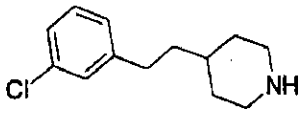
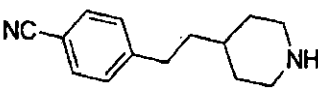
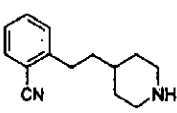
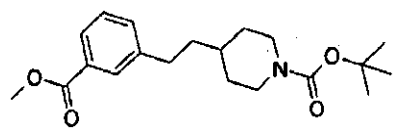
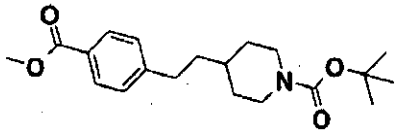
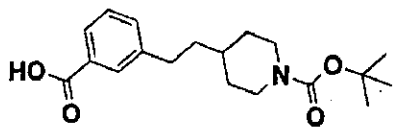
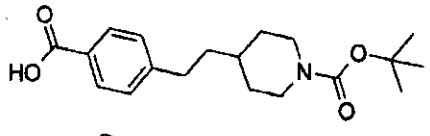
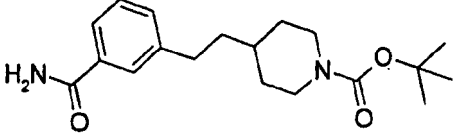
[Tabla 9]

EjR N°	Estr	EM m/z (M+H) ⁺
86		412 : FAB
87		483 : FAB

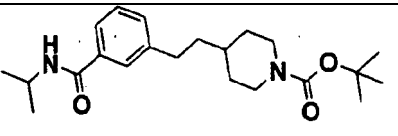
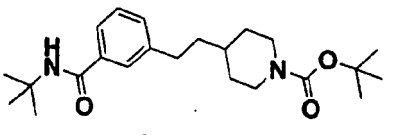
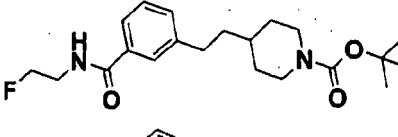
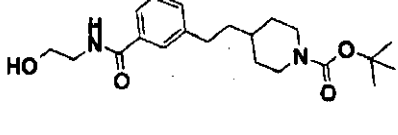
EjR N°	Estr	EM m/z (M+H) ⁺
88		384 : FAB
89		538 : ESI
90		567 : ESI
91		483 : ESI
92		493 : ESI
93		522 : ESI
94		251 : ESI

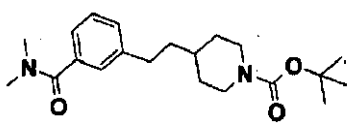
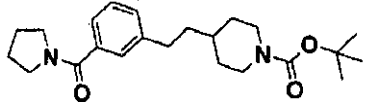
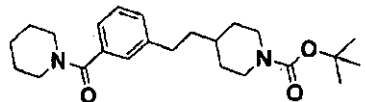
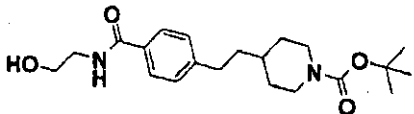
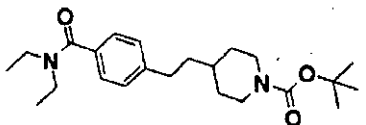
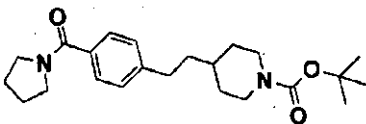
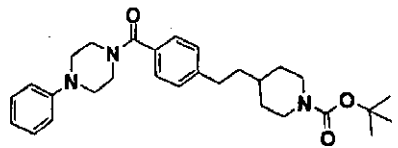
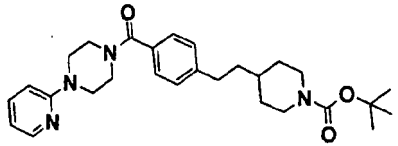
[Tabla 10]

EjR N°	Estr	EM m/z (M+H) ⁺ o (M-H) ⁻ o (M) ⁺ FAB o ESI o EI
95		215(M+H) ⁺ FAB
96		268, 270(M+H) ⁺ FAB
97		208(M+H) ⁺ FAB
98		220(M+H) ⁺ FAB

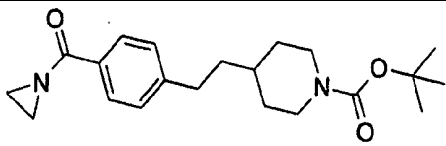
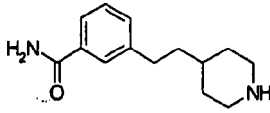
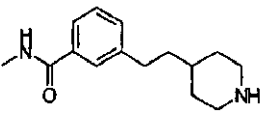
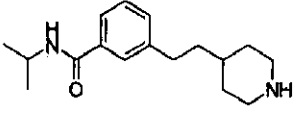
EjR N°	Estr	EM m/z (M+H) ⁺ o (M-H) ⁻ o (M) ⁺ FAB o ESI o EI
99		224(M+H) ⁺ FAB
100		215(M+H) ⁺ FAB
101		215(M+H) ⁺ FAB
102		348(M+H) ⁺ FAB
103		348(M+H) ⁺ ESI
104		332(M-H) ⁻ ESI
105		332(M-H) ⁻ ESI
106		333(M+H) ⁻ ESI

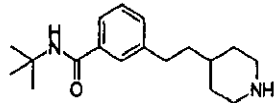
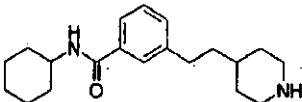
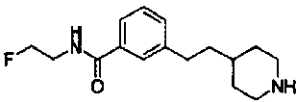
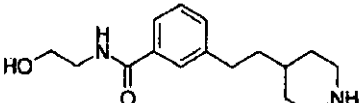
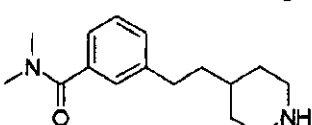
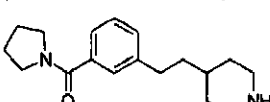
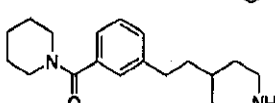
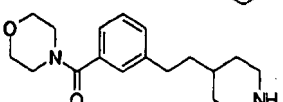
[Tabla 11]

EjR N°	Estr	EM m/z (M+H) ⁺ o (M-H) ⁻ o (M) ⁺ FAB o ESI o EI
107		375(M+H) ⁺ ESI
108		389(M+H) ⁺ ESI
109		377(M-H) ⁻ API
110		375(M-H) ⁻ API

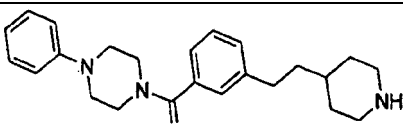
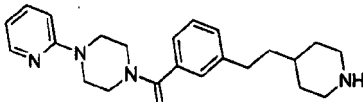
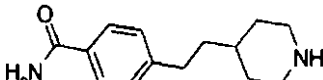
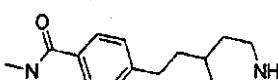
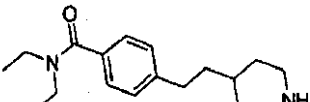
EjR N°	Estr	EM m/z (M+H) ⁺ o (M-H) ⁻ o (M) ⁺ FAB o ESI o EI
111		361(M+H) ⁺ ESI
112		387(M+H) ⁺ FAB
113		401(M+H) ⁺ FAB
114		377(M+H) ⁺ ESI
115		389(M+H) ⁺ ESI
116		387(M+H) ⁺ ESI
117		478(M+H) ⁺ ESI
118		479(M+H) ⁺ FAB

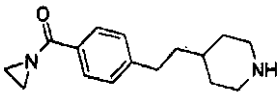
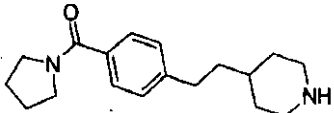
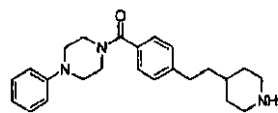
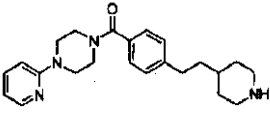
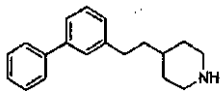
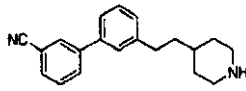
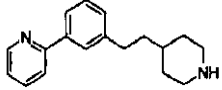
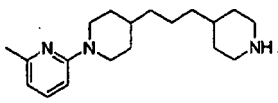
[Tabla 12]

EjR N°	Estr	EM m/z (M+H) ⁺ o (M-H) ⁻ o (M) ⁺ FAB o ESI o EI
119		359(M+H) ⁺ ESI
120		233(M+H) ⁺ FAB
121		247(M+H) ⁺ FAB
122		275(M+H) ⁺ ESI

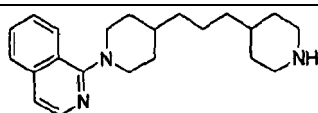
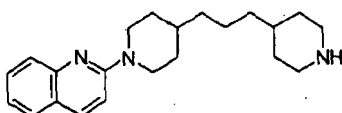
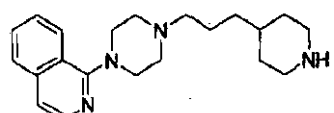
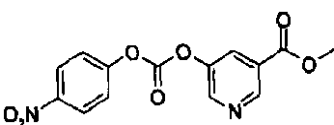
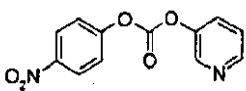
EjR N°	Estr	EM m/z (M+H) ⁺ o (M-H) ⁻ o (M) ⁺ FAB o ESI o EI
123		289(M+H) ⁺ ESI
124		315(M+H) ⁺ FAB
125		279(M+H) ⁺ ESI
126		277(M+H) ⁺ ESI
127		261(M+H) ⁺ FAB
128		287(M+H) ⁺ ESI
129		301(M+H) ⁺ ESI
130		303(M+H) ⁺ ESI

[Tabla 13]

EjR N°	Estr	EM m/z (M+H) ⁺ o (M-H) ⁻ o (M) ⁺ FAB o ESI o EI
131		378(M+H) ⁺ ESI
132		379(M+H) ⁺ ESI
133		233(M+H) ⁺ ESI
134		260(M) ⁺ ESI
135		288(M+H) ⁺ ESI

EjR N°	Estr	EM m/z (M+H) ⁺ o (M-H) ⁻ o (M) ⁺ FAB o ESI o EI
136		259(M+H) ⁺ ESI
137		286(M+H) ⁺ ESI
138		378(M+H) ⁺ ESI
139		379(M+H) ⁺ ESI
140		266(M+H) ⁺ FAB
141		291(M+H) ⁺ FAB
142		267(M+H) ⁺ FAB
143		302(M+H) ⁺ FAB

[Tabla 14]

EjR N°	Estr	EM m/z (M+H) ⁺ o (M-H) ⁻ o (M) ⁺ FAB o ESI o EI
144		338(M+H) ⁺ ESI
145		338(M+H) ⁺ FAB
146		339(M+H) ⁺ ESI
147		341(M+Na) ⁺ ESI
148		261(M+H) ⁺ ESI

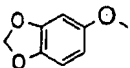
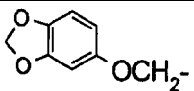
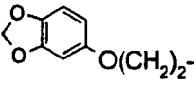
EjR N°	Estr	EM m/z (M+H) ⁺ o (M-H) ⁻ o (M) ⁺ FAB o ESI o EI
149		466(M+H) ⁺ FAB
150		480(M+H) ⁺ ESI
151		438(M+H) ⁺ ESI
152		427(M+H) ⁺ ESI
153		481(M+H) ⁺ FAB

[Tabla 15]

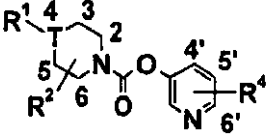
EjR N°	Estr	EM m/z (M+H) ⁺ o (M-H) ⁻ o (M) ⁺ FAB o ESI o EI
154		338(M+H) ⁺ ESI
155		186(M+H) ⁺ ESI

[Tabla 16]

Ej N°	T	R ¹	R ²	R ⁴	Sal
001	CH	H	H	H	oxal
002	CH	4-(3-FPhCH ₂ O)PhO	H	H	libre
003	CH	4-(3-FPhCH ₂ O)PhCO	H	H	libre
004	N	4-(3-FPhCH ₂ O)PhCO	H	H	oxal

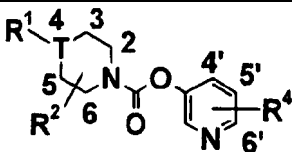
Ej N°	T	R ¹	R ²	R ⁴	Sal
005	N	4-cHexCH ₂ OPhCO	H	H	libre
006	N	4-cHex(CH ₂) ₂ OPhCO	H	H	libre
007	N	4-cHepCH ₂ OPhCO	H	H	libre
008	N	4-PhCH ₂ OPhCO	H	H	libre
009	CH	4-cHexCH ₂ OPh	H	H	libre
010	CH	PhCH ₂	H	H	oxal
011	CH	3-PhCH ₂ OPhO	H	H	libre
012	CH	4-PhCH ₂ OPhO	H	H	libre
013	CH	4-(3-FPhCH ₂ O)PhO	H	6'-Me	HCl
014	CH	PhCO	H	H	libre
015	CH	4-FPh	H	H	libre
016	CH	PhCONH	H	H	libre
017	N	Ph(CH ₂) ₂	H	H	libre
018	CH		H	H	HCl
019	CH		H	H	libre
020	CH		H	H	HCl
021	CH	PhO	H	H	HCl
023	N	Ph	H	H	libre
024	CH	4-H ₂ NCOPhO	H	H	libre

[Tabla 17]

					
Ej N°	T	R ¹	R ²	R ⁴	Sal
025	CH	4-H ₂ NCOCH ₂ PhO	H	H	libre
026	CH	4-H ₂ NCO(CH ₂) ₂ PhO	H	H	libre
027	CH	3-H ₂ NCOPhO	H	H	oxal
028	CH	3-H ₂ NCOCH ₂ PhO	H	H	oxal
029	CH	4-(3-FPhCH ₂ O)PhO	H	5'-COOMe	libre
030	CH	4-(3-FPhCH ₂ O)PhO	H	5'-NMe ₂	HCl
031	CH	4-cHexCH ₂ N(Me)PhO	H	H	2HCl
033	N	Ph(CH ₂) ₅	H	H	2HCl
034	N	4-PhCH ₂ OPh	H	H	libre

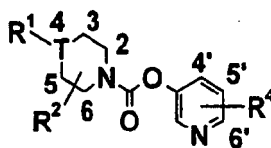
Ej N°	T	R ¹	R ²	R ⁴	Sal
035	CH	Ph(CH ₂) ₂	H	H	HCl
036	CH	PhCH ₂ O	H	H	HCl
037	C	Ph	4-HO	H	HCl
039	C	Ph	4-Ac	H	libre
040	CH	Ph	H	H	HCl
041	CH	4-H ₂ NCOPhOCH ₂	H	H	libre
042	CH	4-(3-FPhCH ₂ O)PhO	H	5'-Cl	libre
043	CH	4-H ₂ NCOPhO(CH ₂) ₂	H	H	libre
044	CH	4-(3-FPhCH ₂ O)PhO	H	5'-Br	libre
045	CH	4-(3-FPhCH ₂ O)PhO	H	5'-Mo4	HCl
046	CH	4-H ₇ NCOPhCH ₂ O	H	H	libre
047	CH	PhCH ₂ NHCO	H	H	libre
048	N	3-PhCH ₂ OPh	H	H	2HCl
049	N	Ph(CH ₂) ₄	H	H	libre
050	N	tBuOCO	H	H	libre
051	CH	2-Cl-4-PhCH ₂ OPhO	H	H	HCl
052	CH	PhCH ₂	H	6'-Me	HCl
053	CH	PhCH ₂ O(CH ₂) ₂	H	H	HCl
054	CH	PhCH ₂	H	5'-Br	libre
055	CH	PhCH ₂	H	6'-CH ₂ OMe	libre
056	CH	4-(3-FPhCH ₂ O)PhO	H	5'-N(Me)(CH ₂) ₂ NMe ₂	2HCl
057	CH	2-H ₂ NCOPhO	H	H	oxal
058	N	4-(3-FPhCH ₂ O)PhSO ₂	H	H	libre
059	CH	Ph ₂ (HO)C	H	H	HCl
060	CH	3-HOPh	H	H	libre
061	CH	4-(3-FPhCH ₂ O)PhO	H	5'-(CH ₂) ₂ COOMe	libre
062	N	Ph(CH ₂) ₂ OCO	H	H	libre
063	CH	4-H ₂ NCOPh(CH ₂) ₂	H	H	libre
064	CH	PhCH ₂ NHCOCH ₂	H	H	HCl

[Tabla 18]

					
Ej N°	T	R ¹	R ²	R ⁴	Sal
066	CH	1-MeBenzIM2(CH ₂) ₃	H	H	libre
067	C	Ph	4-NC	H	HCl

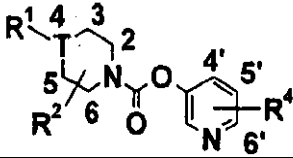
Ej N°	T	R ¹	R ²	R ⁴	Sal
068	CH	2-oxoBenzIM 1	H	H	libre
069	CH	4-H ₂ NCOPhO(CH ₂) ₃	H	H	libre
070	CH	3-Cl-4-PhCH ₂ OPhO	H	H	oxal
071	CH	4-[3-FPhSO ₂ N(Me)]PhO	H	H	HCl
072	N	PhCH ₂ OCO	3-H ₂ NCO	H	HCl
073	CH	4-(3-FPhCH ₂ O)PhO	H	5'-(4-EtOCOPIPE1)-	oxal
074	C	PhCH ₂	4-HO	H	HCl
075	N	4-BuNHCOCH ₂ OPhCO	H	H	p-tol
076	CH	4-(3-FPhCH ₂ O)PhS	H	H	p-tol
077	CH	3-EtOCOCH ₂ OPh	H	H	oxal
078	CH	3-PhCH ₂ OPh	H	H	oxal
079	CH	4-PhCH ₂ OCOPhO(CH ₂) ₂	H	H	libre
080	CH	4-(3-FPhCH ₂ O)PhSO ₂	H	H	libre
081	CH	PhCH ₂ OCH ₂	H	H	oxal
082	CH	4-PhCH ₂ OPhO	H	5'-COOMe	libre
083	CH	3-(3-H ₂ NCOPh)PhO	H	H	HCl
084	N	Ph(CH ₂) ₂	3-oxo	H	libre
085	N	Ph(CH ₂) ₂	H	5'-Cl	libre
086	N	Ph(CH ₂) ₂	H	5'-COOMe	libre
087	CH	6-ClPy30	H	H	libre
088	CH	4-PhCH ₂ OPhSO ₂	H	H	libre
089	CH	4-(3-NCPHCH ₂ O)PhSO ₂	H	H	libre
090	CH	4-cHexCH ₂ OPhSO ₂	H	H	libre
091	CH	4-cHex(CH ₂) ₂ OPhSO ₂	H	H	libre
092	CH	6-ClPy2O	H	H	HCl
093	CH	6-(3-FPhCH ₂ O)Py2O	H	H	oxal
094	CH	6-(3-H ₂ NCOPh)Py2O	H	H	libre
095	CH	4-(3-ClPhCH ₂ O)PhSO ₂	H	H	libre
096	N	4-H ₂ NCOPhCH ₂ OCO	H	H	libre
097	CH	4-(3-FPhCH ₂ O)PhO	H	5'-Me	libre
098	CH	4-Me ₂ NCOPhO(CH ₂) ₃	H	H	p-tol
099	CH	4-MeNHCOPhO(CH ₂) ₃	H	H	libre
100	CH	4-(3-FPhCH ₂ O)PhO	H	5'-CH ₂ OAc	oxal
101	CH	3-(3-FPhCH ₂ O)PhS	H	H	p-tol

[Tabla 19]

					
Ej N°	T	R ¹	R ²	R ⁴	Sal
102	CH	6-[cHex(CH ₂) ₂ O]Py2O	H	H	oxal
103	CH	5-(3-FPhCH ₂ O)Py2O	H	H	oxal
105	CH	3-(3-FPhCH ₂ O)PhSO ₂	H	H	libre
106	CH	4-NCPhO(CH ₂) ₃	H	5'-COOMe	libre
107	CH	H	3-PhOCH ₂	H	p-tol
108	CH	4-NCPhO(CH ₂) ₃	H	H	libre
109	CH	HO	H	H	libre
110	CH	PhOCH ₂	H	H	libre
111	CH	PhO(CH ₂) ₂	H	H	p-tol
112	CH	Ph(CH ₂) ₃ O(CH ₂) ₂	H	H	oxal
113	CH	3-Ph(CH ₂) ₃ OPh	H	H	oxal
114	CH	PhO(CH ₂) ₃	H	H	libre
115	CH	2-H ₂ NCOPhO(CH ₂) ₃	H	H	libre
116	CH	3-H ₂ NCOPhO(CH ₂) ₃	H	H	p-tol
118	CH	4-(3-FPhCH ₂ O)PhO	H	5'-F	HCl
119	N	4-cOctCH ₂ OPhCO	H	H	libre
120	N	4-[3-FPhCH ₂ N(Me)]PhCO	H	H	libre
121	N	4-cHexCH ₂ N(Me)PhCO	H	H	libre
122	N	3-cHexCH ₂ OPhCO	H	H	HCl
123	N	3-cHexCH ₂ N(Me)PhCO	H	H	HBr
124	N	Ph(CH ₂) ₂ CO	H	H	p-tol
125	N	PhCO	H	H	libre
127	N	PhOCH ₂ CO	H	H	p-tol
128	N	PhCH ₂ CO	H	H	p-tol
129	N	PhNHCH ₂ CO	H	H	libre
130	N	Ph(CH ₂) ₃ CO	H	H	p-tol
132	N	PhCONHCH ₂ CO	H	H	oxal
133	N	PhN(Me)CH ₂ CO	H	H	2oxal
134	N	4-HepOPhCO	H	H	p-tol
135	N	4-(3-NCPhCH ₂ O)PhCO	2-Me	H	HCl
136	N	4-(3-NCPhCH ₂ O)PhC	3-Me	H	libre
137	N	6-(3-ClPhCH ₂ O)Py3CO	H	H	oxal
138	N	3-(3-ClPhCH ₂ O)PhCO	H	H	HCl
139	N	4-H ₂ NCOPhOCH ₂ CO	H	H	libre

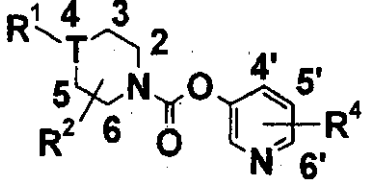
Ej N°	T	R ¹	R ²	R ⁴	Sal
140	N	2-H ₂ NCOPhOCH ₂ CO	H	H	libre
141	N	3-H ₂ NCOPhOCH ₂ CO	H	H	libre
142	N	PhSO ₂	H	H	libre

[Tabla 20]

					
Ej N°	T	R ¹	R ²	R ⁴	Sal
143	N	PhCH ₂ SO ₂	H	H	libre
144	N	PhCH ₂ O-CO	H	H	p-tol
145	N	Py3O-CO	H	H	libre
146	N	PhCH ₂ NHCO	H	H	libre
147	N	4-(3-ClPhCH ₂ O)PhCO	H	H	libre
148	N	4-(3-MePhCH ₂ O)PhCO	H	H	oxal
149	N	4-(3-F ₃ CPhCH ₂ O)PhCO	H	H	libre
150	N	4-(3-MeOPhCH ₂ O)PhCO	H	H	oxal
151	N	4-(3-NCPhCH ₂ O)PhCO	H	H	libre
152	N	4-(3,5-diFPhCH ₂ O)PhCO	H	H	libre
153	N	4-(3-F ₃ COPhCH ₂ O)PhCO	H	H	libre
154	N	4-(3-O ₂ NPhCH ₂ O)PhCO	H	H	libre
155	N	4-(4-FPhCH ₂ O)PhCO	H	H	libre
156	N	4-(2-FPhCH ₂ O)PhCO	H	H	libre
157	N	4-Py2CH ₂ OPhCO	H	H	libre
158	N	4-(1-MeAzep3O)PhCO	H	H	libre
159	N	4-(3-BrPhCH ₂ O)PhCO	H	H	libre
160	N	4-[3-ClPh(CH ₂) ₂ O]PhCO	H	H	libre
161	N	4-(4-NCPhCH ₂ O)PhCO	H	H	libre
162	N	4-(3-IPhCH ₂ O)PhCO	H	H	libre
163	N	4-(3-Me ₂ NPhCH ₂ O)PhCO	H	H	libre
164	N	2-Cl-4-(3-NCPhCH ₂ O)PhCO	H	H	libre
165	N	3-Cl-4-(3-NCPhCH ₂ O)PhCO	H	H	libre
166	N	4-(3-NCPhCH ₂ O)-3-MeO-PhCO	H	H	HCl
167	N	4-(3-MeOCOPhCH ₂ O)PhCO	H	H	libre
168	CH	cHexCH ₂ NHCO	H	H	libre
169	CH	MeOCO(CH ₂) ₃	H	H	oxal
170	CH	H ₂ NCO(CH ₂) ₃	H	H	oxal

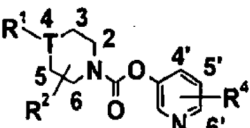
Ej N°	T	R ¹	R ²	R ⁴	Sal
171	CH	PhCH ₂ N(Me)CO	H	H	libre
172	CH	Py3CH ₂ NHCO	H	H	libre
173	CH	PhNHCO	H	H	libre
174	CH	Ph(CH ₂) ₂ NHCO	H	H	libre
175	CH	Ph(CH ₂) ₄ NHCO	H	H	libre
176	CH	4-OctPhNHCO	H	H	libre
177	CH	4-H ₂ NCOPhNHCO(CH ₂) ₃	H	H	libre
178	CH	3-H ₂ NCOPhNHCO(CH ₂) ₃	H	H	libre
179	CH	3-H ₂ NCOCH ₂ OPh	H	H	HCl

[Tabla 21]

					
Ej N°	T	R ¹	R ²	R ⁴	Sal
180	CH	3-(4-H ₂ NCOPIPEICOCH ₂ O)Ph	H	H	HCl
181	CH	2-H ₂ NCOPhNHCO(CH ₂) ₃	H	H	fum
182	CH	4-BuPhNHCO	H	H	libre
183	CH	4-BuOPhNHCO	H	H	libre
184	CH	4-HexOPh(CH ₂) ₂ NHCO	H	H	libre
185	CH	4-Ph(CH ₂) ₄ OPh(CH ₂) ₂ NHCO	H	H	libre
186	CH	4-cPen(CH ₂) ₃ OPh(CH ₂) ₂ NHCO	H	H	libre
187	CH	4-HexPhNHCO	H	H	libre
188	CH	4-[4-MeOCOPh(CH ₂) ₂]PhNHCO	H	H	libre
189	CH	4-HO(CH ₂) ₂ PhNHCO	H	H	libre
190	CH	4-PhCH ₂ OPhNHCO	H	H	libre
191	CH	2-H ₂ NCO(CH ₂) ₂ PhNHCO	H	H	libre
192	CH	4-Ph-1,3-Tiaz2NHCO	H	H	libre
193	N	PhCH ₂ OCO	3-COOH	H	libre
194	CH	4-HOOCPhO(CH ₂) ₂	H	H	libre
195	CH	3-HOOCCH ₂ OPh	H	H	libre
196	CH	1-MeBenzIM2	H	H	libre
197	CH	Ph(CH ₂) ₅ CONH	H	H	libre
198	CH	3-HOPhO	H	H	libre
199	CH	4-HOPhO	H	H	libre
200	CH	3-cHexCH ₂ OPhO	H	H	HCl
201	CH	3-cHex(CH ₂) ₂ OPhO	H	H	HCl

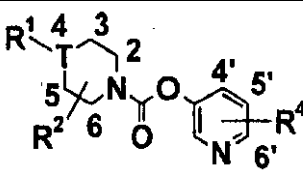
Ej N°	T	R ¹	R ²	R ⁴	Sal
202	CH	3-(3-FPhCH ₂ O)PhO	H	H	HCl
203	CH	3-(2-FPhCH ₂ O)PhO	H	H	HCl
204	CH	3-(4-FPhCH ₂ O)PhO	H	H	HCl
205	CH	3-(3-NCPhCH ₂ O)PhO	H	H	oxal
206	CH	4-(3-ClPhCH ₂ O)PhO	H	H	HCl
207	CH	4-cHex(CH ₂) ₂ OPhO	H	H	HCl
208	CH	4-(2-FPhCH ₂ O)PhO	H	H	HCl
209	CH	4-(4-FPhCH ₂ O)PhO	H	H	HCl
210	CH	4-(3-NCPhCH ₂ O)PhO	H	H	oxal
211	CH	4-(3-MeOCOPhCH ₂ O)PhO	H	H	libre
212	CH	4-(3-H ₂ NCOPhCH ₂ O)PhO	H	H	libre
213	CH	4-cHex(CH ₂) ₃ OPhO	H	5'-COOMe	libre

[Tabla 22]

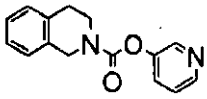
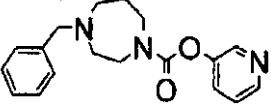
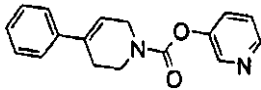
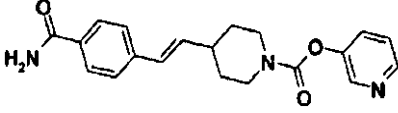
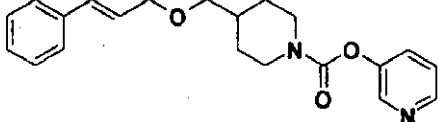
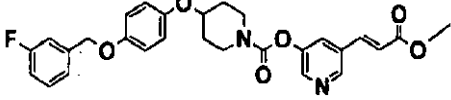
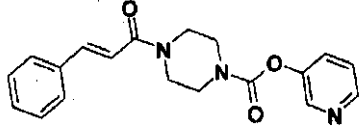
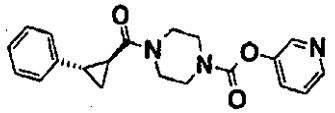
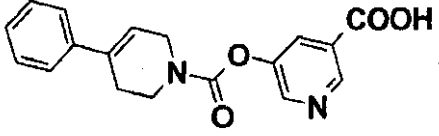
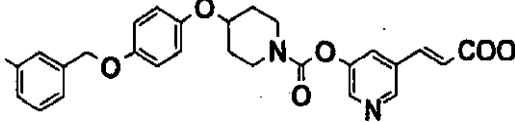
					
Ej N°	T	R ¹	R ²	R ⁴	Sal
214	CH	4-PIPE1(CH ₂) ₂ OPhO	H	5'-COOMe	HCl
215	CH	4-(3-NCPhCH ₂ O)PhO	H	5'-COOMe	oxal
216	CH	4-cHexCH ₂ OPhO	H	5'-COOMe	libre
217	CH	4-HOPhO	H	5'-COOH	libre
218	CH	4-(3-FPhCH ₂ O)PhO	H	5'-COOH	libre
219	CH	PhCH ₂	H	5'-COOH	libre
220	CH	Ph	H	5'-COOH	libre
221	CH	4-PhCH ₂ OPhO	H	5'-COOH	libre
223	CH	PhCO	H	5'-COOH	libre
224	CH	PhCH ₂ O	H	5'-COOH	libre
225	CH	Ph(CH ₂) ₂	H	5'-COOH	libre
226	CH	4-PIPER1(CH ₂) ₂ OPhO	H	5'-COOH	libre
227	CH	4-NCPhO(CH ₂) ₃	H	5'-COOH	libre
228	CH	4-cHex(CH ₂) ₂ OPhO	H	5'-COOH	libre
229	CH	4-cHex(CH ₂) ₃ OPhO	H	5'-COOH	libre
230	CH	4-(3-NCPhCH ₂ O)PhO	H	5'-COOH	libre
231	N	Ph(CH ₂) ₂	H	5'-COOH	2HCl
232	CH	PhCH ₂ OCH ₂	H	5'-COOH	libre
233	CH	4-(3-MeOPhCH ₂ O)PhO	H	5'-COOH	libre
234	CH	3-(3-FPhCH ₂ O)PhO	H	5'-COOH	libre

235	CH	3-(3-NCPHCH ₂ O)PhO	H	5'-COOH	libre
236	CH	4-(3-MeOCOPhCH ₂ O)PhO	H	5'-COOH	libre
237	CH	4-cHexCH ₂ OPhO	H	5'-COOH	libre
238	CH	Ph(CH ₂) ₃	H	5'-COOH	libre
239	CH	PhO(CH ₂) ₃	H	5'-COOH	libre
240	CH	PhO(CH ₂) ₂	H	5'-COOH	libre
241	CH	4-H ₂ NCOPh(CH ₂) ₂	H	5'-COOH	libre
242	CH	3-cHex(CH ₂) ₂ OPhO	H	5'-COOH	libre
243	N	Ph(CH ₂) ₃	H	5'-COONa	libre
244	CH	4-(3-FPhCH ₂ O)PhO	H	5'-CONHCH ₂ COOH	libre
245	CH	4-(3-FPhCH ₂ O)PhO	H	5'-CONH ₂	libre
246	CH	4-PhCH ₂ OPhO	H	5'-CONH ₂	libre
247	CH	PhCH ₂	H	5'-CONHCH ₂ CONH ₂	HCl
248	CH	PhCH ₂	H	5'-(4-H ₂ NCOPIPERI1CO)-	HCl

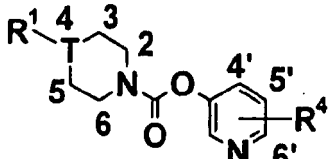
[Tabla 23]

					
Ej N°	T	R ¹	R ²	R ⁴	Sal
249	CH	4-(3-FPhCH ₂ O)PhO	H	5'-CONHCH ₂ CONH ₂	HCl
250	CH	4-(3-FPhCH ₂ O)PhO	H	5'-Mo4(CH ₂) ₂ NHCO-	oxal
251	CH	4-(3-FPhCH ₂ O)PhO	H	5'-CONH(CH ₂) ₂ OMe	oxal
252	CH	4-(3-FPhCH ₂ O)PhO	H	5'-(4-H ₂ NCOPIPE1 CO)-	libre
253	CH	4-(3-FPhCH ₂ O)PhO	H	5'-CONH(CH ₂) ₂ CONH ₂	HCl
254	CH	4-(3-FPhCH ₂ O)PhO	H	5'-PIPE1(CH ₂) ₂ NHCO-	2HCl
255	CH	4-(3-FPhCH ₂ O)PhO	H	5'-CONH(CH ₂) ₂ OH	HCl
256	CH	4-(3-FPhCH ₂ O)PhO	H	5'-(4-HOPh(CH ₂) ₂ NHCO)-	libre
257	CH	4-(3-FPhCH ₂ O)PhO	H	5'-(4-MePIPERA1CO)-	oxal
258	CH	PhCH ₂	H	5'-(3-H ₂ NCOPh)-	libre
259	CH	PhCH ₂	H	5'-Py3	libre
260	CH	4-(3-FPhCH ₂ O)PhO	H	5'-NH ₂	HCl
261	CH	4-(3-FPhCH ₂ O)PhO	H	5'-(4-HOOCPIPE1)-	oxal
262	CH	4-(3-FPhCH ₂ O)PhO	H	5'-CH ₂ OCH ₂ COOH	libre
263	CH	4-(3-FPhCH ₂ O)PhO	H	5'-CH ₂ OH	libre

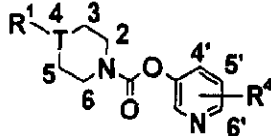
[Tabla 24]

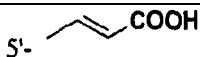
Ej N°	Estr	Sal
022		libre
032		2HCl
038		libre
065		libre
104		fum
117		libre
126		p-tol
131		p-tol
222		libre
264		libre

[Tabla 25]

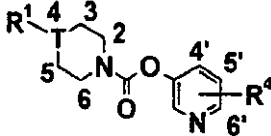
				
Ej N°	T	R ¹	R ⁴	Sal
265	CH	Ph(CH ₂) ₂	5'-(4-MeOCOPh)-	libre
266	CH	Ph(CH ₂) ₂	5'-(3-H ₂ NCOPh)-	libre
267	CH	3-NCPh(CH ₂) ₂	5'-COOH	libre
268	CH		H	libre
269	CH		H	libre
270	CH	Ph(CH ₂) ₂	5'-Br	libre
271	CH	cHex(CH ₂) ₂	H	libre
272	CH	cHex(CH ₂) ₂	5'-COOMe	libre
273	CH		5'-COOH	libre
274	CH	3-ClPh(CH ₂) ₂	5'-COOH	libre
275	CH	4-NCPh(CH ₂) ₂	5'-COOH	libre
276	CH	3-MeOPh(CH ₂) ₂	5'-COOH	libre
277	CH	3-FPh(CH ₂) ₂	5'-COOH	libre
278	CH	2-NCPh(CH ₂) ₂	5'-COOH	libre
279	CH	3-H ₂ NCOPh(CH ₂) ₂	5'-COOH	libre
280	CH	3-Me ₂ NCOPh(CH ₂) ₂	5'-COOH	libre
281	CH	BIP4(CH ₂) ₂	5'-COOH	Na
282	CH	4-FPh(CH ₂) ₂	5'-COOH	libre
283	CH	2-ClPh(CH ₂) ₂	5'-COOH	libre
284	CH	4-ClPh(CH ₂) ₂	5'-COOH	libre
285	CH	4-BrPh(CH ₂) ₂	5'-COOH	libre

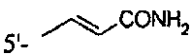
[Tabla 26]

				
Ej N°	T	R ¹	R ⁴	Sal
286	CH	4-MeOPh(CH ₂) ₂	5'-COOH	libre
287	CH	Ph(CH ₂) ₄	5'-COOH	libre
288	CH	2-FPh(CH ₂) ₂	5'-COOH	libre
289	CH	cHex(CH ₂) ₂	5'-COOH	libre

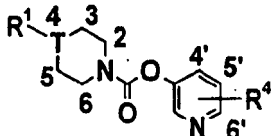
Ej N°	T	R ¹	R ⁴	Sal
290	CH	4-Py2Ph(CH ₂) ₂	5'-COOH	libre
291	CH	Ph(CH ₂) ₂	5'- 	libre
292	CH	3-BrPh(CH ₂) ₂	5'-COOH	libre
293	CH	BIP3(CH ₂) ₂	5'-COOH	libre
294	CH	3'-NCBIP3(CH ₂) ₂	5'-COOH	libre
295	CH	Py4Ph(CH ₂) ₂	5'-COOH	libre
296	CH	Py3Ph(CH ₂) ₂	5'-COOH	libre
297	CH	Py2(CH ₂) ₂	5'-COOH	libre
298	CH	3-Py2Ph(CH ₂) ₂	5'-COOH	Na
299	CH	4'-FBIP4(CH ₂) ₂	5'-COOH	libre
300	CH	4'-MeOBIP4(CH ₂) ₂	5'-COOH	libre
301	CH	4'-NCBIP4(CH ₂) ₂	5'-COOH	libre
302	CH	3'-FBIP4(CH ₂) ₂	5'-COOH	libre
303	CH	3'-MeOBIP4(CH ₂) ₂	5'-COOH	libre
304	CH	2'-FBIP4(CH ₂) ₂	5'-COOH	libre
305	CH	3-cHexNHCOPh(CH ₂) ₂	5'-COOH	Na
306	CH	3-PIPE1COPh(CH ₂) ₂	5'-COOH	Na
307	CH	3-Mo4COPh(CH ₂) ₂	5'-COOH	Na
308	CH	4-PIPE1COPh(CH ₂) ₂	5'-COOH	Na
309	CH	4-Mo4COPh(CH ₂) ₂	5'-COOH	Na
310	CH	3-PYRR1 COPh(CH ₂) ₂	5'-COOH	Na
311	CH	3-(4-Py2PIPERA1 CO)Ph(CH ₂) ₂	5'-COOH	libre

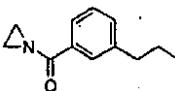
[Tabla 27]

				
Ej N°	T	R ¹	R ⁴	Sal
312	CH	4-Et ₂ NCOPh(CH ₂) ₂	5'-COOH	libre
313	CH	1-(6-MePy2)PIPE4(CH ₂) ₃	5'-COOH	Na
314	CH	1-ISOQUI1PIPE4(CH ₂) ₃	5'-COOH	Na
315	CH	1-QUI2PIPE4(CH ₂) ₃	5'-COOH	Na
316	CH	4-ISOQUI1PIPERA1(CH ₂) ₃	5'-COOH	Na
317	CH	1-NAPH1PIPE4(CH ₂) ₃	5'-COOH	Na
318	CH	3-NCPh(CH ₂) ₂	5'-CONH ₂	libre
319	CH	Ph(CH ₂) ₂	5'-CONH(CH ₂) ₂ OH	oxal
320	CH	Ph(CH ₂) ₂	5'-CONH ₂	libre

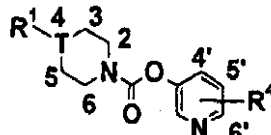
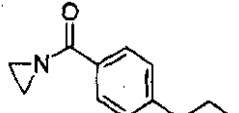
Ej N°	T	R ¹	R ⁴	Sal
321	CH	3-MeOPh(CH ₂) ₂	5'-CONH ₂	libre
322	CH	3-FPh(CH ₂) ₂	5'-CONH ₂	libre
323	CH	2-NCPH(CH ₂) ₂	5'-CONH ₂	libre
324	CH	3-H ₂ NCOPh(CH ₂) ₂	5'-CONH ₂	libre
325	CH	3-Me ₂ NCOPh(CH ₂) ₂	5'-CONH ₂	libre
326	CH	cHex(CH ₂) ₂	5'-CONH ₂	libre
327	CH	3-ClPh(CH ₂) ₂	5'-CONH(CH ₂) ₂ OH	oxal
328	CH	3-MeOPh(CH ₂) ₂	5'-CONH(CH ₂) ₂ OH	oxal
329	CH	3-FPh(CH ₂) ₂	5'-CONH(CH ₂) ₂ OH	oxal
330	CH	3-NCPH(CH ₂) ₂	5'-CONH(CH ₂) ₂ OH	oxal
331	CH	2-NCPH(CH ₂) ₂	5'-CONH(CH ₂) ₂ OH	oxal
332	CH	Ph(CH ₂) ₂	5'-CONH(CH ₂) ₂ SO ₃ H	HCl
333	CH	Ph(CH ₂) ₂	5'-CONH(CH ₂) ₂ CONH ₂	libre
334	CH	2-FPh(CH ₂) ₂	5'-CONH ₂	libre
335	CH	Ph(CH ₂) ₂	5'-  CONH ₂	libre
336	CH	Py4(CH ₂) ₂	5'-CONH ₂	libre

[Tabla 28]

				
Ej N°	T	R ¹	R ⁴	Sal
337	CH	Py3(CH ₂) ₂	5'-CONH ₂	libre
338	CH	4'-FBIP4(CH ₂) ₂	5'-CONH ₂	libre
339	CH	4'-MeOBIP4(CH ₂) ₂	5'-CONH ₂	libre
340	CH	BIP3(CH ₂) ₂	5'-CONH ₂	libre
341	CH	3'-NCBIP3(CH ₂) ₂	5'-CONH ₂	libre
342	CH	Ph(CH ₂) ₂	5'-CONH(CH ₂) ₃ OH	oxal
343	CH	Ph(CH ₂) ₂	5'-CONH(CH ₂) ₃ NMe ₂	oxal
344	CH	4'-NCBIP4(CH ₂) ₂	5'-CONH ₂	libre
345	CH	3'-FBIP4(CH ₂) ₂	5'-CONH ₂	libre
346	CH	2'-FBIP4(CH ₂) ₂	5'-CONH ₂	libre
347	CH	Ph(CH ₂) ₂	5'-CONH(CH ₂) ₂ Py4	oxal
348	CH	Ph(CH ₂) ₂	5'-CONH(CH ₂) ₂ Py3	oxal
349	CH	3-Py2Ph(CH ₂) ₂	5'-CONH ₂	libre
350	CH	2-Me ₂ NCOPh(CH ₂) ₂	5'-CONH ₂	libre
351	CH	3-cHexNHCOPh(CH ₂) ₂	5'-CONH ₂	libre

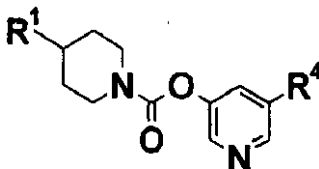
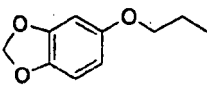
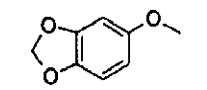
Ej N°	T	R ¹	R ⁴	Sal
352	CH	3-MeNHCOPh(CH ₂) ₂	5'-CONH ₂	libre
353	CH	4-H ₂ NCOPh(CH ₂) ₂	5'-CONH ₂	libre
354	CH	4,Me ₂ NCOPh(CH ₂) ₂	5'-CONH ₂	libre
355	CH	3-PIPE1COPh(CH ₂) ₂	5'-CONH ₂	libre
356	CH	3-Mo4COPh(CH ₂) ₂	5'-CONH ₂	libre
357	CH	4-PIPE1COPh(CH ₂) ₂	5'-CONH ₂	libre
358	CH	4-Mo4COPh(CH ₂) ₂	5'-CONH ₂	libre
359	CH	3-PYRR1 COPh(CH ₂) ₂	5'-CONH ₂	libre
360	CH	3-Et ₂ NCOPh(CH ₂) ₂	5'-CONH ₂	libre
361	CH		5'-CONH ₂	libre

[Tabla 29]

				
Ej N°	T	R ¹	R ⁴	Sal
362	CH	4-Et ₂ NCOPh(CH ₂) ₂	5'-CONH ₂	libre
363	CH	4-PYRR1COPh(CH ₂) ₂	5'-CONH ₂	libre
364	CH		5'-CONH ₂	libre
365	CH	3-(4-Py2PIPERA1CO)Ph(CH ₂) ₂	5'-CONH ₂	libre
366	CH	3-(4-PhPIPERA1CO)Ph(CH ₂) ₂	5'-CONH ₂	libre
367	CH	4-(4-Py2PIPERA1CO)Ph(CH ₂) ₂	5'-CONH ₂	libre
368	CH	4-(4-PhPIPERA1CO)Ph(CH ₂) ₂	5'-CONH ₂	libre
369	CH	3-FCH ₂ CH ₂ NHCOPh(CH ₂) ₂	5'-CONH ₂	HCl
370	CH	3-HO(CH ₂) ₂ NHCOPh(CH ₂) ₂	5'-CONH ₂	libre
371	CH	3-tBuNHCOPh(CH ₂) ₂	5'-CONH ₂	libre
372	CH	3-iPrNHCOPh(CH ₂) ₂	5'-CONH ₂	libre
373	CH	4-(2,2-DIFPYRR1 CO)Ph(CH ₂) ₂	5'-CONH ₂	libre
374	CH	3-H ₂ NCONHPh(CH ₂) ₂	5'-CONH ₂	libre
375	CH	3-PYRR1CONHPh(CH ₂) ₂	5'-CONH ₂	libre
376	CH	3-(2,2-DIFPYRR1CO)Ph(CH ₂) ₂	5'-CONH ₂	libre
377	CH	3-(4-NAPH1PIPERA1CO)Ph(CH ₂) ₂	5'-CONH ₂	libre
378	CH	1-(6-MePy2)PIPE4(CH ₂) ₃	5'-CONH ₂	libre
379	CH	1-ISOQUI1PIPE4(CH ₂) ₃	5'-CONH ₂	libre

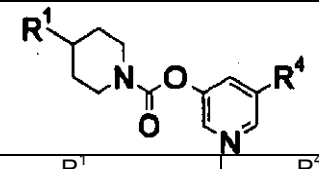
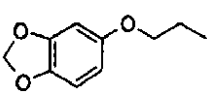
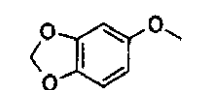
Ej N°	T	R ¹	R ⁴	Sal
380	CH	1-QUI2PIPE4(CH ₂) ₃	5'-CONH ₂	libre
381	CH	4-ISOQUI1PIPERA1(CH ₂) ₃	5'-CONH ₂	libre
382	CH	1-NAPH1PIPE4(CH ₂) ₃	5'-CONH ₂	libre

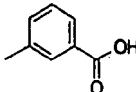
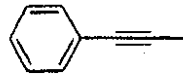
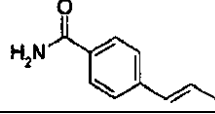
[Tabla 30]

			
Ej N°	R ¹	R ⁴	Sal
383	3-HepOPhNHCO	H	libre
384	4-HepOPhNHCO	H	libre
385	Py2NHCO(CH ₂) ₃	H	2HCl
386	4-OctPhNHCO(CH ₂) ₃	H	oxal
387	Ph (CH ₂) ₄ NHCO(CH ₂) ₃	H	oxal
388	4-HexPhNHCO	CONH ₂	libre
389	4-(3-FPhCH ₂ O)PhO	OAc	oxal
390	4-(3-FPhCH ₂ O)PhO	OH	libre
391	4-(3-FPhCH ₂ O)PhO	CN	libre
392	4-cHex(CH ₂) ₄ OPhO	H	libre
393		CO ₂ H	libre
394		CO ₂ H	libre
395	4-cPen(CH ₂) ₂ OPhO	CO ₂ H	libre
396	4-(3-FPhCH ₂ O)PhOCH ₂	H	libre

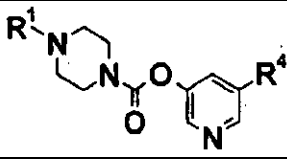
5

[Tabla 31]

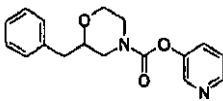
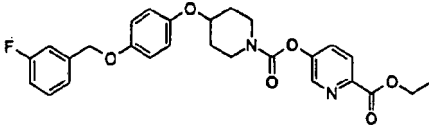
			
Ej N°	R ¹	R ⁴	Sal
397		CONH ₂	libre
398		CONH ₂	libre

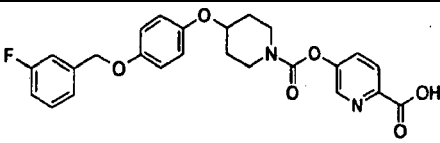
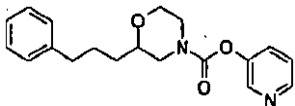
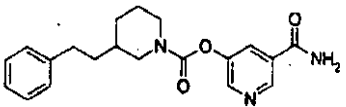
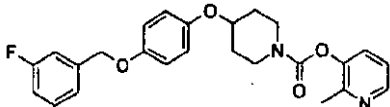
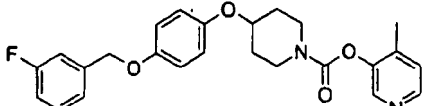
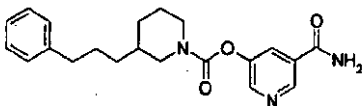
Ej N°	R ¹	R ⁴	Sal
399	Ph(CH ₂) ₂		libre
400	4-(3-FPhCH ₂ O)PhCH ₂	H	HCl
401	4-(3-FPhCH ₂ O)PhCH ₂	CO ₂ H	libre
402	Ph(CH ₂) ₂	OH	libre
403		CO ₂ H	libre
404		CONH ₂	libre
405	4-NAPH1PIPERA1(CH ₂) ₃	CO ₂ H	Na
406	1-(6-MePy2)PIPE4(CH ₂) ₂	CO ₂ H	Na
407	1-(6-MePy2)PIPE4(CH ₂) ₂	CONH ₂	libre
408	4-NAPH1PIPERA1(CH ₂) ₃	CONH ₂	libre

[Tabla 32]

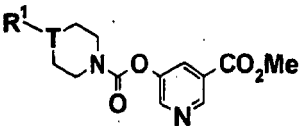
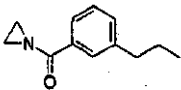
			
Ej N°	R ¹	R ⁴	Sal
409	Ph(CH ₂) ₃	CONH ₂	libre
410	Ph	CONH ₂	libre
411	Ph(CH ₂) ₅	CONH(CH ₂) ₂ OH	2HCl
412	Ph(CH ₂) ₅	CONH ₂	libre
413	4-(3-FPhCH ₂ O)PhCH ₂	H	2HCl
414	BIP4(CH ₂) ₂	CO ₂ H	Na
415	BIP4(CH ₂) ₂	CONH ₂	libre

[Tabla 33]

Ej N°	Estr	Sal
416		p-tol
417		libre

Ej N°	Estr	Sal
418		libre
419		p-tol
420		oxal
421		libre
422		HCl
423		libre

[Tabla 34]

			
Ej N°	T	R¹	Sal
424	CH	Ph(CH₂)₂	libre
425	N	Ph(CH₂)₂	libre
426	CH	Ph(CH₂)₃	libre
427	CH	4-H₂NCOPh(CH₂)₂	libre
428	CH	3-cHex(CH₂)₂OPhO	libre
429	N	Ph(CH₂)₃	libre
430	CH	4-cHex(CH₂)₂OPhO	libre
431	CH	4-(3-MeOPhCH₂O)PhO	libre
432	CH	4-(3-MeOCOPhO)PhO	libre
433	CH	3-PYRR1COPh(CH₂)₂	libre
434	CH	3-PIPE1COPh(CH₂)₂	libre
435	CH		libre
436	CH	3-H₂NCONHPh(CH₂)₂	libre
437	CH	3-PIPE1CONHPh(CH₂)₂	libre

[Tabla 35]

Ej N°	DAT RMN de ^1H δ (ppm), disolvente: EM m/z
001	207(M+H) ⁺ FAB
002	1,59 - 1,74 (2H, a), 1,90 - 2,05 (2H, a), 3,33 - 3,45 (1H, a), 3,45 - 3,55 (1H, a), 3,65 - 3,79 (1H, a), 3,84 - 3,94 (1H, a), 4,45 - 4,55 (1H, m), 5,07 (2H, s), 6,97 (4H, s), 7,15 (1H, dt, J = 2,4, 8,1 Hz), 7,24 - 7,30 (2H, m), 7,40 - 7,47 (2H, m), 7,64 - 7,66 (1H, m), 8,41 - 8,45 (2H, m), DMSO : 423(M+H) ⁺ FAB
003	1,40 - 1,70 (2H, m), 1,85 (2H, d, J = 12,7 Hz), 3,10 (1H, t, J = 12,7 Hz), 3,25 (1H, t, J = 12,2 Hz), 3,65 - 3,75 (1H, m), 4,06 (1H, d, J = 12,2 Hz), 4,23 (1H, d, J = 12,7 Hz), 5,26 (2H, s), 7,14 - 7,22 (3H, m), 7,29 - 7,34 (2H, m), 7,42 - 7,50 (2H, m), 7,64 - 7,67 (1H, m), 8,03 (2H, 6J- 9,3 Hz), 8,44 - 8,45 (2H, m), DMSO : 435 (M+H) ⁺ FAB
004	436(M+H) ⁺ FAB
005	424(M+H) ⁺ FAB
006	438(M+H) ⁺ FAB
007	438(M+H) ⁺ FAB
008	418(M+H) ⁺ FAB
009	411(M+H) ⁺ FAB
010	1,10-1,30 (2H, a), 1,64 (2H, d, J = 12,7 Hz), 1,71 -1,82 (1H, m), 2,56 (2H, d, J = 7,4 Hz), 2,83 (1H, t, J = 11,8 Hz), 2,99 (1H, t, J = 11,8 Hz), 4,00 (1H, d, J = 11,8 Hz), 4,15 (1H, d, J = 11,8 Hz), 7,16 - 7,23 (3H, m), 7,26 - 7,32 (2H, m), 7,44 (1H, dd, J = 4,4, 8,3 Hz), 7,59 - 7,64 (1H, m), 8,40 (1H, d, J = 2,0 Hz), 8,43 (1H, d, J = 4,4 Hz), DMSO : 297(M+H) ⁺ FAB
011	1,59 - 1,75 (2H, a), 1,90 - 2,06 (2H, a), 3,33 - 3,43 (1H, a), 3,45 - 3,55 (1H, a), 3,65 - 3,79 (1H, a), 3,83 - 3,94 (1H, a), 4,60-4,69 (1H, m), 5,09 (2H, s), 6,57 - 6,66 (3H, m), 7,19 (1H, t, J = 8,3 Hz), 7,30 - 7,47 (6H, m), 7,62 - 7,66 (1H, m), 8,41 - 8,45 (2H, m), DMSO : 405(M+H) ⁺ FAB
012	1,59 - 1,74 (2H, a), 1,90 - 2,05 (2H, a), 3,33 - 3,43 (1H, a), 3,45 - 3,55 (1H, a), 3,65 - 3,79 (1H, a), 3,84 - 3,94 (1H, a), 4,47 - 4,55 (1H, m), 5,04 (2H, s), 6,95 (4H, s), 7,30 - 7,46 (6H, m), 7,61 - 7,66 (1H, m), 8,41 - 8,45 (2H, m), DMSO : 405(M+H) ⁺ FAB
013	1,59 - 1,76 (2H, a), 1,90 - 2,05 (2H, a), 2,69 (3H, s), 3,33 - 3,45 (1H, a), 3,45 - 3,60 (1H, a), 3,65 - 3,79 (1H, a), 3,84 - 3,94 (1H, a), 4,48-4,57 (1H, m), 5,07 (2H, s), 6,97 (4H, s), 7,15 (1H, dt, J = 2,4, 8,3 Hz), 7,24 - 7,30 (2H, m), 7,40 - 7,47 (2H, m), 7,81 (1H, d, J = 8,7 Hz), 8,19 (1H, dd, J = 2,5, 8,3 Hz), 8,74 (1H, d, J = 2,4 Hz), DMSO : 437(M+H) ⁺ FAB
014	1,50- 1,70 (2H, a), 1,89 (2H, d, 12,7 Hz), 3,11 (1H, t, 11,7 Hz), 3,27 (1H, t, 11,7 Hz), 3,75 (1H, tt, J = 3,2, 11,3 Hz), 4,07 (1H, d, J = 11,7 Hz), 4,23 (1H, d, J = 11,7 Hz), 7,45 (1H, dd, J = 5,4, 8,3 Hz), 7,57 (2H, t, J = 7,8 Hz), 7,63 - 7,69 (2H, m), 8,03 (2H, dd, J = 1,4, 8,3 Hz), 8,44 (2H, dd, J = 1,4, 4,9 Hz), DMSO : 311(M+H) ⁺ FAB

[Tabla 36]

5

Ej N°	DAT RMN de ^1H δ (ppm), disolvente: EM m/z
015	1,55 - 1,75 (2H, a), 1,83 (2H, d, J = 12,2 Hz), 2,81 (1H, tt, J = 3,4, 12,2 Hz), 4,15 (1H, d, J = 12,2 Hz), 4,31 (1H, d, J = 12,2 Hz), 7,10 - 7,17 (2H, m), 7,31 - 7,37 (2H, m), 7,44 - 7,48 (1H, m), 7,63 - 7,67 (1H, m), 8,43 - 8,46 (2H, m), DMSO : 301(M+H) ⁺ FAB
016	326(M+H) ⁺ FAB
017	2,46 - 2,62 (6H, m), 2,72 - 2,80 (2H, m), 3,40 - 3,50 (2H, a), 3,57 - 3,65 (2H, a), 7,16 - 7,32 (5H, m), 7,45 (1H, dd, J = 4,6, 8,3), 7,61 - 7,65 (1H, m), 8,42 - 8,45 (2H, m), DMSO : 312(M+H) ⁺ FAB

Ej N°	DAT RMN de ^1H δ (ppm), disolvente: EM m/z
018	1,60 - 1,75 (2H, a), 1,95 - 2,10 (2H, a), 3,33 - 3,41 (1H, a), 3,47 - 3,56 (1H, a), 3,69 - 3,78 (1H, a), 3,84 - 4,03 (1H, a), 5,96 (2H, s), 6,46 (1H, dd, J = 2,4, 8,7 Hz), 6,73 (1H, d, J = 2,4 Hz), 6,82 (1H, d, J = 8,7 Hz), 7,74 - 7,78 (1H, m), 8,04 (1H, d, J = 8,3 Hz), 8,62 (1H, d, J = 4,9 Hz), 8,72 (1H, s), DMSO : 343(M+H) ⁺ FAB
019	1,20 - 1,40 (2H, a), 1,79- 1,89 (2H, a), 1,94 - 2,04 (1H, m), 2,94 (1H, t, J = 11,8 Hz), 3,07 (1H, t, J = 11,8 Hz), 3,80 (2H, 6,J= 6,3 Hz), 4,05 (1H, d, J = 11,8 Hz), 4,22 (1H, d, J = 11,8 Hz), 5,95 (2H, s), 6,37 (1H, dd, J = 2,5, 8,3 Hz), 6,64 (1H, d, J = 2,5 Hz), 6,80 (1H, d, J = 8,3 Hz), 7,45 (1H, dd, J = 4,9, 8,3 Hz), 7,630 (1H, d, J = 8,3 Hz), 8,40 - 8,45 (2H, m), DMSO : 357(M+H) ⁺ FAB
020	1,16 - 1,32 (2H, a), 1,64 - 1,82 (3H, m), 2,92 (1H, t, J = 11,7 Hz), 3,06 (1H, t, J = 11,7 Hz), 3,96 (2H, t, J = 6,4 Hz), 4,01 (1H, d, J = 11,7 Hz), 4,17 (1H, d, J = 11,7 Hz), 5,95 (2H, s), 6,37 (1H, dd, J = 2,5, 8,3 Hz), 6,63 (1H, d, J = 2,5 Hz), 6,80 (1H, d, J = 8,3 Hz), 7,74 - 7,80 (1 H, m), 8,02 - 8,07 (1H, m), 8,61 (1H, d, J = 5,4 Hz), 8,71 (1H, s a), DMSO : 371(M+H) ⁺ FAB
021	1,63 - 1,80 (2H, a), 1,97 - 1,99 (2H, a), 3,35 - 3,45 (1H, a), 3,50 - 3,60 (1H, a), 3,71 - 3,79 (1H, a), 3,86 - 3,95 (1H, a), 4,63 - 4,70 (1H, m), 6,94 (1H, t, J = 7,3 Hz), 7,01 (2H, d, J = 8,3 Hz), 7,30 (2H, t, J = 7,3 Hz), 7,76 (1H, dd, J = 4,8, 8,3 Hz), 8,05 (1H, d, J = 8,3 Hz), 8,62 (1H, d, J = 4,8 Hz), 8,73 (1H, s), DMSO : 299 (M+H) ⁺ FAB
022	2,85 - 2,98 (2H, m), 3,68 (1H, t, J = 4,9 Hz), 3,84 (1H, t, J = 5,8 Hz), 4,62 (1H, s), 4,82 (1H, s), 7,20 - 7,28 (4H, m), 7,46 (1H, dd, J = 4,4, 8,3 Hz), 7,65 - 7,69 (1H, m), 8,44 - 8,47 (2H, m), DMSO : 255(M+H) ⁺ FAB
023	3,20 - 3,24 (4H, a), 3,55 - 3,65 (2H, a), 3,72 - 3,80 (2H, a), 6,83 (1H, t, J = 7,1), 7,00 (2H, d, J = 8,3), 7,25 (2H, t, J = 7,3), 7,46 (1H, dd, J = 4,4, 8,3), 7,63 - 7,69 (1H, m), 8,43 - 8,46 (2H, m), DMSO : 284(M+H) ⁺ FAB
024	1,61 - 1,80 (2H, m), 1,97 - 2,12 (2H, m), 3,28-3,62 (2H, m), 3,68-3,99 (2H, m), 4,71 - 4,80 (1H, m), 7,05 (2H, d, J = 8,8 Hz), 7,12 - 7,22 (1H, m), 7,45 (1H, dd, J = 4,9 Hz, 8,3 Hz), 7,61 - 7,68 (1H, m), 7,78 - 7,88 (3H, m), 8,41 - 8,46 (2H, m), DMSO : 342(M+H) ⁺ FAB
025	356(M+H) ⁺ FAB
026	370(M+H) ⁺ FAB
027	342(M+H) ⁺ FAB

[Tabla 37]

Ej N°	DAT RMN de ^1H δ (ppm), disolvente: EM m/z
028	356(M+H) ⁺ FAB
029	481(M+H) ⁺ FAB
030	1,60 - 1,78 (2H, m), 1,93 - 2,06 (2H, m), 3,04 (6H, s), 3,30 - 3,93 (4H, m), 4,49 - 4,56 (1H, m), 5,07 (2H, s), 6,96 (4H, s), 7,12 - 7,18 (1H, m), 7,24 - 7,30 (2H, m), 7,40 - 7,52 (2H, m), 8,05 - 8,08 (2H, m), DMSO : 466(M+H) ⁺ FAB
031	424(M+H) ⁺ FAB
032	2,04 - 2,20 (1H, m), 2,40 - 2,60 (1H, m), 3,10 - 4,10 (8H, m), 4,32 - 4,44 (2H, m), 7,41 - 7,50 (3H, m), 7,66 - 7,82 (2H, m), 8,05 - 8,16 (1H, m), 8,62 (1H, a), 8,80 (1H, d, J = 12,7 Hz), 11,58 (1H, a), DMSO : 312 (M+H) ⁺ FAB
033	1,25 - 1,35 (2H, m), 1,55-1,66 (2H, m), 1,70- 1,83 (2H, m), 2,60 (2H, t, J = 7,3 Hz), 3,00- 3,22 (4H, m), 3,40 - 3,70 (4H, m), 4,00-4,35 (2H, m), 7,15 - 7,33 (5H, m), 7,62 (1H, a), 7,85 (1H, a), 8,50 - 8,65 (2H, m), 10,90- 11,40 (1H, a), DMSO : 354(M+H) ⁺ FAB
034	3,09 (4H, a), 3,50 - 3,80 (4H, m), 5,04 (2H, s), 6,94 (4H, d, J = 1,7 Hz), 7,30 - 7,49 (6H, m), 7,63 - 7,68 (1H, m), 8,43 - 8,46 (2H, m), DMSO : 390(M+H) ⁺ FAB

ES 2 528 674 T3

Ej N°	DAT RMN de ^1H δ (ppm), disolvente: EM m/z
035	1,10-1,32 (2H, m), 1,46- 1,60 (3H, m), 1,80 (2H, d, J = 11,7 Hz), 2,62 (2H, t, J = 7,8 Hz), 2,88 (1H, t, J = 12,2 Hz), 3,03 (1H, t, J = 12,2 Hz), 4,17 (1H, t, J = 12,2 Hz), 7,16 - 7,23 (3H, m), 7,27-7,31 (2H, m), 7,89 (1H, dd, J = 5,3, 8,8 Hz), 8,18 - 8,22 (1H, m), 8,69 (1H, dd, J = 1,0, 5,3 Hz), 8,82 (1H, d, J = 2,5 Hz), DMSO : 311(M+H) ⁺ FAB
036	1,52 - 1,68 (2H, a), 1,88 - 2,01 (2H, a), 3,22 - 3,33 (1H, a), 3,37 - 3,48 (1H, a), 3,65 - 3,75 (2H, m), 3,82 - 3,91 (1H, a), 4,56 (2H, s), 7,26 - 7,32 (1H, m), 7,36 (4H, d, J = 4,4 Hz), 7,70 (1H, dd, J = 4,9, 8,3 Hz), 7,95 (1H, dd, J = 1,0, 8,3 Hz), 8,58 (1H, d, J = 4,9 Hz), 8,66 (1H, s), DMSO : 313(M+H) ⁺ FAB
037	1,69 (2H,d, J = 12,7 Hz), 1,91 -2,11 (2H, m), 3,33 (1H, t, J = 12,7 Hz), 3,47 (1H, t, J = 12,7 Hz), 3,93-4,07 (2H, m), 4,13 (1H, d, J = 12,7 Hz), 7,23 (1H, t, J = 7,4 Hz), 7,35 (2H, t, J = 7,4 Hz), 7,52 - 7,55 (2H, m), 7,81 (1H, dd, J = 5,4, 8,3 Hz), 8,10 - 8,14 (1H, m), 8,63 (1H, d, J = 4,9 Hz), 8,77 (1H, d, J = 2,4 Hz), DMSO : 299 (M+H) ⁺ FAB
038	2,58 (1H, a), 2,64 (1H, a), 3,67 (1H, a), 3,83 (1H, a), 4,13 (1H, s), 4,32 (1H, s), 6,21 (1H, s), 7,29 (1H, t, J = 7,3 Hz), 7,37 (2H, t, J = 7,3 Hz), 7,44 - 7,50 (3H, m), 7,67 (1H, d, J = 8,3 Hz), 8,44 - 8,47 (2H, m), DMSO : 281(M+H) ⁺ FAB
039	1,95 (3H, s), 2,00 - 2,16 (2H, a), 2,39 - 2,47 (2H, a), 3,20 - 3,30 (1H, a), 3,35 - 3,45 (1H, a), 3,63 - 3,73 (1H, a), 3,79 - 3,89 (1H, a), 7,29 - 7,34 (1H, m), 7,37 - 7,46 (5H, m), 7,60 - 7,64 (1H, m), 8,40 - 8,43 (2H, m), DMSO : 325(M+H) ⁺ FAB

[Tabla 38]

Ej N°	DAT RMN de ^1H δ (ppm), disolvente: EM m/z
040	1,61 -1,81 (2H, m), 1,83 (2H, d, J = 12,2 Hz), 2,77 - 2,87 (1H, m), 3,05 (1H, t, J = 12,2 Hz), 3,19 (1H, t, J = 12,2 Hz), 4,16 (1H, d, J = 12,2 Hz), 4,33 (1H, d, J = 12,2 Hz), 7,19 - 7,24 (1H, m), 7,27 - 7,36 (5H, m), 7,91 (1H, dd, J = 5,3,8,3 Hz), 7,36 (1H, d, J = 8,3 Hz), 8,70 (1H, d, J = 4,9 Hz), 8,85 (1H, s), DMSO : 283(M+H) ⁺ FAB
041	35(M+H) ⁺ FAB
042	1,60 - 1,76 (2H, m), 1,92 - 2,05 (2H, m), 3,30 - 3,92 (4H, m), 4,48 - 4,55 (1H, m), 5,07 (2H, s), 6,95 (4H, s), 7,12 - 7,18 (1H, m), 7,23 - 7,30 (2H, m), 7,39 - 7,48 (1H, m), 7,93 - 7,96 (1H, m), 8,44 (1H, d, J = 2,0 Hz), 8,52 (1H, d, J = 2,0 Hz), DMSO : 457(M+H) ⁺ FAB
043	1,14 -1,35 (2H, m), 1,68 - 1,84 (5H, m), 2,89 (1H, t, J = 11,7 Hz), 3,05 (1H, t, J = 11,7 Hz), 3,96-4,21 (4H, m), 6,98 (2H, d, J = 8,8 Hz), 7,16 (1H, s a), 7,44 (1H, dd, J = 4,9, 8,3 Hz), 7,60 -7,65 (1H, m), 7,76 - 7,87 (3H, m), 8,40 - 8,44 (2H, m), DMSO : 370(M+H) ⁺ FAB
044	1,60 - 1,75 (2H, m), 1,92 - 2,05 (2H, m), 3,30 - 3,92 (4H, m), 4,46 - 4,55 (1H, m), 5,07 (2H, s), 6,95 (4H, s), 7,12 - 7,18 (1H, m), 7,24 - 7,29 (2H, m), 7,40 - 7,47 (1H, m), 8,06 - 8,086 (1H, m), 8,47 (1H, d, J = 2,0 Hz), 8,59 (1H, d, J = 2,0 Hz), DMSO : 501(M ⁺)FAB
045	1,60- 1,78 (2H, m), 1,93-2,06 (2H, m), 3,31 - 3,57 (6H, m), 3,70-3,93 (6H, m), 4,49-4,56 (1H, m), 5,07 (2H, s), 6,96 (4H, s), 7,12 - 7,17 (1H, m), 7,24-7,30 (2H, m), 7,41 -7,47(1H, m), 7,78 (1H, s), 8,19-8,22 (1H, m), 8,30 - 8,33 (1H, m), DMSO : 508(M+H) ⁺ FAB
046	1,51-1,70 (2H, m), 1,87-2,02 (2H, m), 3,20-3,31 (1H, m), 3,36-3,47 (1H, m), 3,62-3,72 (1H, m), 3,66-3,77 (1H, m), 3,80-3,93 (1H, m), 4,61 (2H, s), 7,33 (1H, s a), 7,42 (2H, d, J = 8,3 Hz), 7,44 (1H, dd, J = 8,3,4,4 Hz), 7,63 (1H, ddd, J = 8,3, 2,4,1,5 Hz), 7,86 (2H, d, J = 8,3 Hz), 7,94 (1H, s a), 8,42 (1H, s), 8,43 (1H, dd, J = 6,3, 1,5 Hz), DMSO : 356(M+H) ⁺ FAB
047	340 (M+H) ⁺ FAB
048	390(M+H) ⁺ FAB
049	1,40 - 1,52 (2H, m), 1,55 - 1,65 (2H, m), 2,30 - 2,45 (4H, m), 2,60 (2H, t, J = 7,6 Hz), 3,38 - 3,64 (4H, m), 7,12 - 7,22 (3H, m), 7,25 - 7,31 (2H, m), 7,44 (1H, dd, J = 4,8, 7,5 Hz), 7,60 - 7,65 (1H, m), 8,40 - 8,45 (2H, m), DMSO : 340(M+H) ⁺ FAB
050	308(M+H) ⁺ FAB

Ej N°	DAT RMN de ^1H δ (ppm), disolvente: EM m/z
051	1,60 - 1,84 (2H, a), 1,92 - 2,06 (2H, a), 3,40 - 3,52 (1H, a), 3,55 - 3,75 (2H, a), 3,79 - 3,91 (1H, a), 4,59-4,65 (1H, m), 5,08 (2H, s), 6,97 (1H, dd, J = 2,9, 9,3 Hz), 7,15 (1H, d, J = 2,9 Hz), 7,22 (1H, d, J = 8,8 Hz), 7,31 - 7,47 (5H, m), 7,88 (1H, dd, J = 5,4, 8,8 Hz), 8,20 (1H, d, J = 8,3 Hz), 8,68 (1H, d, J = 5,4 Hz), 8,83 (1H, d, J = 1,9 Hz), DMSO : 439(M+H) ⁺ FAB

[Tabla 39]

Ej N°	DAT RMN de ^1H δ (ppm), disolvente: EM m/z
052	311(M+H) ⁺ FAB
053	1,07 - 1,27 (2H, m), 1,53 (2H, c, J = 6,4 Hz), 1,62 - 1,76 (3H, m), 2,90 (1H, t, J = 13,2 Hz), 3,04 (1H, t, J = 13,2 Hz), 3,50 (2H, t, J = 6,4 Hz), 3,99 (1H, d, J = 13,2 Hz), 4,15 (1H, d, J = 13,2 Hz), 4,46 (2H, s), 7,26 - 7,39 (5H, m), 7,73 - 7,78 (1H, m), 8,03 (1H, d, J = 8,3 Hz), 8,62 (1H, d, J = 4,4 Hz), 8,70 (1H, s), DMSO : 341 (M+H) ⁺ FAB
054	374, 376(M+H) ⁺ FAB
055	1,10-1,30 (2H, m), 1,64 (2H, d, J = 13,2 Hz), 1,71 -1,83 (1H, m), 2,56 (2H, d; J = 7,4 Hz), 2,83 (1H, t, J = 12,2 Hz), 2,98 (1H, t, J = 12,2 Hz), 3,36 (3H, s), 3,99 (1H, d, J = 12,2 Hz), 4,15 (1H, d, J = 12,2 Hz), 4,65 (2H, s), 7,17 - 7,22 (3H, m), 7,27 - 7,32 (2H, m), 7,43 (1H, d, J = 8,8 Hz), 7,60 (1H, dd, J = 2,5, 8,8 Hz), 8,33 (1H, d, J = 2,5 Hz), DMSO : 341(M+H) ⁺ FAB
056	523(M+H) ⁺ FAB
057	342(M+H) ⁺ FAB
058	471(M+H) ⁺ FAB
059	389(M+H) ⁺ FAB
060	299(M+H) ⁺ FAB
061	1,58 -1,75 (2H, m), 1,90 - 2,04 (2H, m), 2,69 (2H, t, J = 7,8 Hz), 2,89 (2H, t, J = 7,8 Hz), 3,30 - 3,91 (7H, m), 4,47 - 4,55 (1H, m), 5,07 (2H, s), 6,95 (4H, s), 7,12 - 7,18 (1H, m), 7,23 - 7,30 (2H, m), 7,39 - 7,47 (1H, m), 7,51 - 7,55 (1H, m), 8,24 - 8,27 (1H, m), 8,30 - 8,34 (1H, m), DMSO : 509(M+H) ⁺ FAB
062	356(M+H) ⁺ FAB
063	1,07-1,31 (2H, m), 1,42-1,55 (1H, m), 1,52-1,64 (2H, m), 1,72-1,86 (2H, m), 2,68 (2H, t, J = 7,5 Hz), 2,78-2,91 (1H, m), 2,94-3,07 (1H, m), 3,93-4,07 (1H, m), 4,09-4,23 (1H, m), 7,26 (1H, s a), 7,29 (2H, d, J = 8,6 Hz), 7,44 (1H, dd, J = 8,6, 4,8 Hz), 7,61 (1H, ddd, J = 8,6, 2,7, 1,5 Hz), 7,80 (2H, d, J = 8,0 Hz), 7,89 (1H, s a), 8,41 (1H, d, J = 2,7 Hz), 8,42 (1H, dd, J = 4,8, 1,1 Hz), DMSO : 354(M+H) ⁺ FAB
064	354(M+H) ⁺ FAB
065	1,34-1,57 (2H, m), 1,78-1,90 (2H, m), 2,40-2,48 (1H, m), 2,92-3,08 (1H, m), 3,07-3,23 (1H, m), 3,98-4,13 (1H, m), 4,14-4,28 (1H, m), 6,44(1 H, dd, J = 16,1, 5,9 Hz), 6,50(1 H, d, J = 16,1 Hz), 7,30 (1H, s a), 7,45(1 H, dd, J = 8,3, 4,4 Hz), 7,48 (2H, d, J = 8,3 Hz), 7,63 (1H, ddd, J = 8,3, 2,5, 1,5 Hz), 7,83 (2H, d, J = 8,3 Hz), 7,92 (1H, s a), 8,43 (1H, d, J = 1,9 Hz), 8,43 (1H, dd, J = 4,4, 1,9 Hz), DMSO : 352(M+H) ⁺ FAB
066	1,03 - 1,23 (2H, m), 1,35-1,43 (2H, m), 1,46- 1,62 (1H, m), 1,72 - 1,87 (4H, m), 2,82-2,92 (3H, m), 3,03 (1H, t, J = 11,8 Hz), 3,74 (3H, s), 4,01 (1H, d, J = 11,8 Hz), 4,17 (1H, d, J = 11,8 Hz), 7,11 - 7,21 (2H, m), 7,42 - 7,49 (2H, m), 7,52 - 7,56 (1H, m), 7,59 - 7,63 (1H, m), 8,40 - 8,44 (2H, m), DMSO : 319(M+H) ⁺ ESI

[Tabla 40]

Ej N°	DAT RMN de ^1H δ (ppm), disolvente: EM m/z
067	308(M+H) ⁺ FAB

ES 2 528 674 T3

Ej N°	DAT RMN de ^1H δ (ppm), disolvente: EM m/z
068	339(M+H) ⁺ FAB
069	1,04-1,26 (2H, m), 1,35-1,45 (2H, m), 1,48-1,61 (1H, m), 1,70-1,83 (4H, m), 2,80-2,94 (1H, m), 2,94-3,10 (1H, m), 3,96-4,06 (1H, m), 4,03 (2H, t, J = 6,4 Hz), 4,12-4,22 (1H, m), 6,96 (2H, d, J = 8,8 Hz), 7,15 (1H, s a), 7,44 (1H, dd, J = 8,3, 4,9 Hz), 7,61 (1H, ddd, J = 8,3, 2,9, 1,5 Hz), 7,81 (1H, s a), 7,83 (2H, d, J = 8,8 Hz), 8,41 (1H, d, J = 2,4 Hz), 8,42 (1H, dd, J = 4,9, 1,4 Hz), DMSO : 384(M+H) ⁺ FAB
070	1,57 - 1,75 (2H, a), 1,90 - 2,06 (2H, a), 3,30 - 3,42 (1H, a), 3,45 - 3,56 (1H, a), 3,65 - 3,78 (1H, a), 3,80 - 3,95 (1H, a), 4,55-4,61 (1H, m), 5,14 (2H, s), 6,95 (1H, dd, J = 2,9, 9,3 Hz), 7,14 - 7,18 (2H, m), 7,31 - 7,48 (6H, m), 7,62 - 7,67 (1H, m), 8,42 - 8,45 (2H, m), DMSO : 439(M+H) ⁺ FAB
071	486(M+H) ⁺ FAB
072	385(M+H) ⁺ FAB
073	578(M+H) ⁺ FAB
074	313(M+H) ⁺ FAB
075	441(M+H) ⁺ FAB
076	439(M+H) ⁺ FAB
077	1,21 (3H, t, J = 7,4 Hz), 1,58 - 1,78 (2H, m), 1,83 (2H, d, J = 12,7 Hz), 2,77 (1H, tt, J = 3,8, 12,2 Hz), 2,98 (1H, t, J = 12,2 Hz), 3,14 (1H, t, J = 12,2 Hz), 4,10 - 4,21 (3H, m), 4,31 (1H, d, J = 12,2 Hz), 4,76 (2H, s), 6,76 (1H, dd, J = 2,0, 7,4 Hz), 6,87 (1H, t, J = 2,0 Hz), 6,90 (1H, d, J = 7,4 Hz), 7,23 (1H, t, J = 7,8 Hz), 7,46 (1H, dd, J = 4,9, 8,3 Hz), 7,64 - 7,67 (1H, m), 8,42 - 8,47 (2H, a), DMSO : 385(M+H) ⁺ FAB
078	1,58 - 1,78 (2H, m), 1,83 (2H, d, J = 12,2 Hz), 2,77 (1H, tt, J = 3,4, 12,2 Hz), 2,98 (1H, t, J = 12,2 Hz), 3,14 (1H, t, J = 12,2 Hz), 4,15 (1H, d, J = 12,2 Hz), 4,31 (1H, d, J = 12,2 Hz), 5,10 (2H, s), 6,84 - 6,90 (2H, m), 6,95 (1H, t, J = 2,0 Hz), 7,23 (1H, t, J = 7,8 Hz), 7,31 - 7,48 (6H, m), 7,64 - 7,67 (1H, m), 8,42 - 8,47 (2H, m), DMSO : 389(M+H) ⁺ FAB
079	461(M+H) ⁺ FAB
080	1,40-1,66 (2H, m), 1,88-2,00 (2H, m), 2,82-2,97 (1H, m), 2,97-3,14 (1H, m), 3,47-3,57 (1H, m), 4,01-4,17 (1H, m), 4,18-4,33 (1H, m), 5,26 (2H, s), 7,16-7,23 (1H, m), 7,30 (2H, d, J = 9,0 Hz), 7,30-7,36 (2H, m), 7,41-7,46 (1H, m), 7,45-7,51 (1H, m), 7,62 (1H, ddd, J = 8,3, 2,7, 1,5 Hz), 7,81 (2H, d, J = 8,8 Hz), 8,40 (1H, d, J = 2,4 Hz), 8,42 (1H, dd, J = 4,7, 1,5 Hz), DMSO : 471(M+H) ⁺ FAB
081	1,10-1,34 (2H, m), 1,70-1,80 (2H, m), 1,80-1,92 (1H, m), 2,80-2,95 (1H, m), 2,95-3,10 (1H, m), 2,70-3,95 (1H, s a), 3,34 (2H, d, J = 6,4 Hz), 3,95-4,07 (1H, m), 4,11-4,23 (1H, m), 4,48 (2H, s), 7,25-7,38 (7H, m), 7,44 (1H, dd, J = 8,3, 4,6 Hz), 7,62 (1H, ddd, J = 8,3, 2,6, 1,2 Hz), DMSO : 327(M+H) ⁺ FAB
082	462(M+H) ⁺ FAB
083	418(M+H) ⁺ FAB

[Tabla 41]

Ej N°	DAT RMN de ^1H δ (ppm), disolvente: EM m/z
084	326(M+H) ⁺ FAB
085	2,49 - 2,62 (6H, m), 2,73 - 2,81 (2H, m), 3,40 - 3,66 (4H, m), 7,15 - 7,32 (5H, m), 7,93 (1H, t, J = 1,9 Hz), 8,44 (1H, d, J = 2,4 Hz), 8,52 (1H, d, J = 2,0 Hz), DMSO : 346(M+H) ⁺ FAB
086	2,49 - 2,62 (6H, m), 2,73 - 2,81 (2H, m), 3,46 (2H, a), 3,62 (2H, a), 3,90 (3H, s), 7,15 - 7,32 (5H, m), 8,11 (1H, dd, J = 2,0, 2,7 Hz), 8,70 (1H, d, J = 2,8 Hz), 8,94 (1H, d, J = 1,7 Hz), DMSO : 370(M+H) ⁺ FAB
087	1,63 - 1,80 (2H, a), 1,97 - 2,11 (2H, a), 3,33 - 3,41 (1H, a), 3,43 - 3,58 (1H, a), 3,68 - 3,82 (1H, a), 3,83 - 3,96 (1H, a), 4,72-4,80 (1H, m), 7,43 - 7,48 (2H, m), 7,59 (1H, dd, J = 3,2, 8,8 Hz), 7,62 - 7,67 (1H, m), 8,19 (1H, d, J = 2,2 Hz), 8,43 - 8,45 (2H, m), DMSO : 334(M+H) ⁺ FAB

ES 2 528 674 T3

Ej N°	DAT RMN de ^1H δ (ppm), disolvente: EM m/z
088	1,39-1,65 (2H, m), 1,88-1,98 (2H, m), 2,83-3,13 (2H, m), 3,46-3,55 (1H, m), 4,03-4,33 (2H, m), 5,23 (2H, s), 7,29 (2H, d, J = 8,8 Hz), 7,33-7,51 (6H, m), 7,62 (1H, ddd, J = 1,5,2,9, 8,3 Hz), 7,80 (2H, d, J = 8,8 Hz), 8,40 (1H, d, J = 2,4 Hz), 8,42 (1H, dd, J = 1,5, 4,9 Hz), DMSO : 453(M+H) ⁺ FAB
089	1,40-1,65 (2H, m), 1,88-1,99 (2H, m), 2,83-3,14 (2H, m), 3,47-3,57 (1H, m), 4,03-4,34 (2H, m), 5,30 (2H, s), 7,31 (2H, d, J = 8,8 Hz), 7,44 (1H, dd, J = 4,9, 8,3 Hz), 7,59-7,68 (2H, m), 7,79-7,87 (4H, m), 7,96-7,98 (1H, m), 8,40 (1H, d, J = 2,4 Hz), 8,42 (1H, dd, J = 1,5, 4,9 Hz), DMSO : 478(M+H) ⁺ FAB
090	469(M+H) ⁺ FAB
091	473(M+H) ⁺ FAB
092	334(M+H) ⁺ FAB
093	424(M+H) ⁺ FAB
094	419(M+H) ⁺ FAB
095	487(M+H) ⁺ FAB
096	385(M+H) ⁺ FAB
097	437(M+H) ⁺ FAB
098	1,06-1,26 (2H, m), 1,37-1,44 (2H, m), 1,50-1,60 (1H, m), 1,73-1,82 (4H, m), 2,86 (1H, t, J = 12,2 Hz), 2,94 (6H, s), 3,05 (1H, t, J = 12,2 Hz), 3,97-4,04 (3H, m), 4,18 (1H, d, J = 11,7 Hz), 6,96 (2H, d, J = 8,8 Hz), 7,36 (2H, d, J = 8,8 Hz), 7,73 (1H, dd, J = 4,8, 8,3 Hz), 7,96-8,01 (1H, m), 8,59 (1H, dd, J = 1,5, 4,8 Hz), 8,67 (1H, d, J = 2,4 Hz), DMSO : 412(M+H) ⁺ FAB
099	1,02-1,22 (2H, m), 1,36-1,44 (2H, m), 1,49-1,61 (1H, m), 1,72-1,82 (4H, m), 2,75 (3H, d, J = 4,4 Hz), 2,87 (1H, t, J = 12,2 Hz), 3,02 (1H, t, J = 12,2 Hz), 3,98-4,05 (3H, m), 4,17 (1H, d, J = 12,2 Hz), 6,97 (2H, d, J = 8,8 Hz), 7,43 (1H, dd, J = 4,4, 8,3 Hz), 7,59-7,64 (1H, m), 7,78 (2H, d, J = 8,3 Hz), 8,22-8,27 (1H, m), 8,38-8,43 (2H, m), DMSO : 398(M+H) ⁺ FAB

[Tabla 42]

Ej N°	DAT RMN de ^1H δ (ppm), disolvente: EM m/z
100	1,58 - 1,74 (2H, m), 1,90 - 2,06 (2H, m), 2,50 (3H, s), 3,30 - 3,95 (4H, m), 4,48 - 4,58 (3H, m), 5,07 (2H, s), 6,95 (4H, s), 7,12 - 7,18 (1H, m), 7,24 - 7,30 (2H, m), 7,40 - 7,47 (1H, m), 7,54 - 7,57 (1H, m), 8,27 - 8,34 (1H, m), 8,34 - 8,42 (1H, m), DMSO : 495(M+H) ⁺ FAB
101	1,40-1,64 (2H, m), 1,90-2,03 (2H, m), 3,05-3,18 (1H, m), 3,20-3,34 (1H, m), 3,51-3,62 (1H, m), 3,88-4,01 (1H, m), 4,02-4,14 (1H, m), 5,16 (2H, s), 6,90-6,95 (1H, m), 6,98-7,03 (1H, m), 7,03-7,06 (1H, m), 7,13-7,19 (1H, m), 7,25-7,32 (3H, m), 7,41-7,47 (1H, m), 7,72 (1H, dd, J = 8,8, 5,4 Hz), 7,99 (1H, ddd, J = 8,3, 2,4, 1,0 Hz), 8,56-8,61 (1H, m), 8,67 (1H, d, J = 2,4 Hz), DMSO : 439(M+H) ⁺ FAB
102	426(M+H) ⁺ FAB
103	1,58 - 1,78 (2H, a), 1,97 - 2,11 (2H, a), 3,30 - 3,60 (2H, a), 3,70 - 3,79 (1H, a), 3,85 - 3,96 (1H, a), 5,11 - 5,16 (3H, m), 6,79 (1H, d, J = 8,8 Hz), 7,12 - 7,20 (1H, m), 7,25 - 7,30 (2H, m), 7,40 - 7,50 (3H, m), 7,61 - 7,67 (1H, m), 7,93 (1H, d, J = 3,5 Hz), 8,40 - 8,46 (2H, a), DMSO : 424(M+H) ⁺ FAB
104	1,16-1,32 (2H, m), 1,70-1,82 (2H, m), 1,79-1,91 (1H, m), 2,82-2,99 (1H, m), 2,95-3,12 (1H, m), 3,34 (2H, d, J = 6,3 Hz), 3,98-4,07 (1H, m), 4,11 (2H, dd, J = 5,8,1,4 Hz), 4,14-4,23 (1H, m), 6,36 (1H, ddd, J = 16,1, 5,8, 5,8 Hz), 6,61 (1H, d, J = 16,1 Hz), 6,63 (1H, s), 7,21-7,29 (1H, m), 7,30-7,38 (2H, m), 7,40-7,49 (3H, m), 7,61 (1H, ddd, J = 8,3, 2,4, 1,4 Hz), 8,37-8,64 (2H, m), 13,12 (1H, s a), DMSO : 353(M+H) ⁺ FAB
105	471(M+H) ⁺ FAB
106	424(M+H) ⁺ FAB
107	313(M+H) ⁺ FAB

Ej N°	DAT RMN de ^1H 5 (ppm), disolvente: EM m/z
108	1,04-1,24 (2H, a), 1,36-1,43 (2H, m), 1,48-1,61 (1H, m), 1,72-1,82 (4H, m), 2,87 (1H, t, J = 11,7 Hz), 3,03 (1H, t, J = 11,7 Hz), 4,01 (1H, d, J = 11,7 Hz), 4,07 (2H, t, J = 6,4 Hz), 4,17 (1H, d, J = 11,7 Hz), 7,10 (2H, d, J = 8,8 Hz), 7,44 (1H, dd, J = 5,4, 8,3 Hz), 7,59-7,63 (1H, m), 7,76 (2H, d, J = 8,8 Hz), 8,40-8,44 (2H, m), DMSO : 366(M+H) ⁺ FAB
109	223(M+H) ⁺ FAB
110	1,23-1,43 (2H, m), 1,86 (2H, d, J = 12,7 Hz), 1,97-2,09 (1H, m), 2,93 (1H, t, J = 12,2 Hz), 3,09 (1H, t, J = 12,2 Hz), 3,88 (2H, d, J = 12,7 Hz), 4,07 (1H, d, J = 12,2 Hz), 4,23 (1H, d, J = 12,2 Hz), 6,90-6,96 (3H, m), 7,26-7,31 (2H, m), 7,44 (1H, dd, J = 4,4, 8,3 Hz), 7,61-7,65 (1H, m), 8,41-8,44 (2H, m), DMSO : 313(M+H) ⁺ FAB
111	1,16-1,36 (2H, m), 1,67-1,85 (5H, m), 2,93 (1H, t, J = 12,2 Hz), 3,08 (1H, t, J = 12,2 Hz), 4,00 (1H, d, J = 12,2 Hz), 4,03 (2H, t, J = 6,3 Hz), 4,17 (1H, d, J = 12,2 Hz), 6,90-6,96 (3H, m), 7,26-7,31 (2H, m), 7,78 (1H, dd, J = 4,9, 8,3 Hz), 8,03-8,08 (1H, m), 8,62 (1H, dd, J = 1,0, 4,9 Hz), 8,72 (1H, d, J = 2,5 Hz), DMSO : 327(M+H) ⁺ FAB

[Tabla 43]

Ej N°	DAT RMN de ^1H δ (ppm), disolvente: EM m/z
112	1,05 - 1,25 (2H, m), 1,47- 1,52 (2H, m), 1,58-1,68 (1H, m), 1,70- 1,84 (4H, m), 2,62 (2H, t, J = 7,4 Hz), 2,87 (2H, t, J = 12,2 Hz), 3,03 (1H, t, J = 12,2 Hz), 4,00 (1H, d, J = 12,2 Hz), 4,15 (1H, d, J = 12,2 Hz), 7,15 - 7,22 (3H, m), 7,25 - 7,30 (2H, m), 7,45 (1H, dd, J = 4,9, 8,3 Hz), 7,59 - 7,64 (1H, m), 8,38 - 8,44 (2H, m), DMSO : 369(M+H) ⁺ FAB
113	1,65 - 1,75 (2H, m), 1,83 (2H, d, J = 12,2 Hz), 1,98 - 2,05 (2H, m), 2,72 - 2,80 (3H, m), 2,98 (1H, t, J = 12,2 Hz), 3,14 (1H, t, J = 12,2 Hz), 3,97 (2H, t, J = 6,3 Hz), 4,15 (1H, d, J = 11,7 Hz), 4,31 (1H, d, J = 11,7 Hz), 6,75 - 6,79 (1H, m), 6,83 - 6,87 (2H, m), 7,16 - 7,32 (6H, m), 7,46 (1H, dd, J = 4,9, 8,8 Hz), 7,64 - 7,68 (1H, m), 8,42 - 8,47 (2H, a), DMSO : 417(M+H) ⁺ FAB
114	1,10-1,26 (2H, m), 1,35-1,45 (2H, m), 1,48-1,62 (1H, m), 1,70-1,82 (4H, m), 2,80-2,95 (1H, m), 2,96-3,11 (1H, m), 3,96 (2H, t, J = 6,4 Hz), 3,97-4,07 (1H, m), 4,10-4,24 (1H, m), 6,89-6,95 (3H, m), 7,24-7,32 (2H, m), 7,44 (1H, dd, J = 8,3, 3,9 Hz), 7,61 (1H, ddd, J = 8,3, 2,9, 1,5 Hz), 8,40 (1H, d, J = 2,9 Hz), 8,42 (1H, dd, J = 4,4, 1,5 Hz), DMSO : 341(M+H) ⁺ FAB
115	1,06-1,26 (2H, a), 1,37-1,45 (2H, m), 1,50-1,62 (1H, m), 1,72-1,88 (4H, m), 2,88 (1H, t, J = 13,2 Hz), 3,03 (1H, t, J = 13,2 Hz), 4,01 (1H, d, J = 11,7 Hz), 4,13 (2H, t, J = 6,3 Hz), 4,18 (1H, d, J = 11,7 Hz), 7,02 (1H, t, J = 7,8 Hz), 7,14 (1H, d, J = 7,8 Hz), 7,42-7,49 (2H, m), 7,53-7,64 (3H, m), 7,81 (1H, dd, J = 1,9, 7,8 Hz), 8,40-8,44 (2H, m), DMSO : 384(M+H) ⁺ FAB
116	1,05-1,25 (2H, a), 1,36-1,45 (2H, m), 1,52-1,64 (1H, m), 1,73-1,83 (4H, m), 2,88 (1H, t, J = 12,7 Hz), 3,05 (1H, t, J = 12,7 Hz), 3,99-4,05 (3H, m), 4,18 (1H, d, J = 12,7 Hz), 7,05-7,09 (1H, m), 7,34 (2H, t, J = 8,3 Hz), 7,41-7,46 (2H, m), 7,73 (1H, dd, J = 4,9, 8,3 Hz), 7,92-8,02 (2H, m), 8,57-8,60 (1H, m), 8,67 (1H, d, J = 2,4 Hz), DMSO : 384(M+H) ⁺ FAB
117	1,59 - 1,74 (2H, m), 1,96 - 2,03 (2H, m), 3,27 - 3,56 (2H, m), 3,70 - 3,95 (5H, m), 4,48 - 4,58 (3H, m), 5,08 (2H, s), 6,85 (1H, d, J = 16,1 Hz), 6,96 (4H, s), 7,12 - 7,18 (1H, m), 7,24 - 7,30 (2H, m), 7,40-7,47 (1H, m), 7,72 (1H, d, J = 16,1 Hz), 8,10 (1H, dd, J = 1,5 Hz, 2,4 Hz), 8,46 (1H, d, J = 2,4 Hz), 8,75 (1H, d, J = 1,5 Hz), DMSO : 507(M+H) ⁺ FAB
118	1,60 - 1,76 (2H, m), 1,92 - 2,05 (2H, m), 3,30 - 3,55 (2H, m), 3,66 - 3,93 (2H, m), 4,48 - 4,56 (1H, m), 5,07 (2H, s), 6,95 (4H, s), 7,12 - 7,18 (1H, m), 7,23 - 7,30 (2H, m), 7,39 - 7,47 (1H, m), 7,75 - 7,82, (1H, m), 8,35 - 8,40 (1H, m), 8,50 (1H, d, J = 2,5 Hz), DMSO : 441(M+H) ⁺ FAB
119	452(M+H) ⁺ FAB
120	449(M+H) ⁺ FAB
121	437(M+H) ⁺ FAB
122	0,96 - 1,27 (5H, m), 1,60 - 1,86 (6H, m), 3,26 - 3,82 (8H, m), 3,82 (2H, d, J = 6,3 Hz), 6,92 - 7,04 (3H, m), 7,36 (1H, t, J = 8,3 Hz), 7,62 - 7,69 (1H, m), 7,90 (1H, a), 8,50 - 8,66 (2H, m), DMSO : 424(M+H) ⁺ FAB

ES 2 528 674 T3

Ej N°	DAT RMN de ^1H δ (ppm), disolvente: EM m/z
123	437(M+H) ⁺ FAB

[Tabla 44]

Ej N°	DAT RMN de ^1H δ (ppm), disolvente: EM m/z
124	2,29 (3H, s), 2,68 (2H, t, J = 7,3 Hz), 2,84 (2H, t, J = 7,3 Hz), 3,37 - 3,62 (8H, m), 7,12 (2H, d, J = 7,9 Hz), 7,15 - 7,22 (1H, m), 7,24 - 7,32 (4H, m), 7,49 (2H, d, J = 7,8 Hz), 7,80 (1H, dd, J = 4,9, 8,3 Hz), 8,05 - 8,10 (1H, m), 8,63 (1H, dd, J = 1,0, 4,9 Hz), 8,73 (1H, d, J = 2,4 Hz), DMSO : 340(M+H) ⁺ FAB
125	312(M+H) ⁺ FAB
126	3,46-3,59 (2H, m), 3,61-3,77 (4H, m), 3,78-3,92 (2H, m), 7,30 (1H, d, J = 15,5 Hz), 7,36-7,45 (2H, m), 7,48 (1H, d, J = 8,0 Hz), 7,54 (1H, d, J = 15,5 Hz), 7,71-7,76 (1H, m), 7,80 (1H, dd, J = 8,6, 4,8 Hz), 8,07-8,12 (1H, m), 8,64 (1H, dd, J = 5,3, 1,1 Hz), 8,75 (1H, d, J = 2,2 Hz), DMSO : 338(M+H) ⁺ ES
127	342(M+H) ⁺ ESI
128	326(M+H) ⁺ FAB
129	341(M+H) ⁺ ESI
130	354(M+H) ⁺ FAB
131	352(M+H) ⁺ FAB
132	369(M+H) ⁺ FAB
133	355(M+H) ⁺ FAB
134	426(M+H) ⁺ FAB
135	457(M+H) ⁺ FAB
136	457(M+H) ⁺ FAB
137	453(M+H) ⁺ FAB
138	3,30 - 3,82 (8H, a), 5,08 (2H, s), 7,02 (1H, d, J = 7,8), 7,06 - 7,08 (1H, m), 7,11 - 7,14 (1H, m), 7,38 - 7,47 (4H, m), 7,53 (1H, s), 7,70 - 7,80 (1H, a), 7,95 - 8,08 (1H, a), 8,58 (2H, m), DMSO : 452(M+H) ⁺ FAB
139	385(M+H) ⁺ ESI
140	385(M+H) ⁺ ESI
141	385(M+H) ⁺ ESI
142	348(M+H) ⁺ FAB
143	362(M+H) ⁺ FAB
144	2,29 (3H, s), 3,40 - 3,71 (8H, m), 5,12 (2H, s), 7,12 (2H, d, J = 7,8 Hz), 7,30 - 7,41 (5H, m), 7,49 (2H, d, J = 8,3 Hz), 7,80 (1H, dd, J = 5,4, 8,3 Hz), 8,02 - 8,11 (1H, m), 8,63 (1H, d, J = 5,4 Hz), 8,73 (1H, d, J = 1,9 Hz), DMSO : 342(M+H) ⁺ FAB
145	329(M+H) ⁺ FAB
146	341(M+H) ⁺ FAB
147	3,44 - 3,71 (8H, m), 5,18 (2H, s), 7,10 (2H, d, J = 8,8 Hz), 7,38 - 7,50 (6H, m), 7,54 (1H, s), 7,61 - 7,67 (1H, m), 8,40 - 8,44 (2H, m), DMSO : 452(M+H) ⁺ FAB
148	432(M+H) ⁺ FAB
149	3,40 - 3,71 (8H, m), 5,28 (2H, s), 7,12 (2H, d, J = 8,8 Hz), 7,40 - 7,48 (3H, m), 7,62 - 7,68 (2H, m), 7,72 (1H, d, J = 7,8 Hz), 7,79 (1H, d, J = 7,3 Hz), 7,84 (1H, s), 8,42 - 8,46 (2H, m), DMSO : 486(M+H) ⁺ FAB

[Tabla 45]

Ej N°	DAT RMN de ^1H δ (ppm), disolvente: EM m/z
150	448(M+H) ⁺ FAB
151	3,43 - 3,74 (8H, m), 5,23 (2H, s), 7,10 (2H, d, J = 8,8 Hz), 7,40 - 7,48 (3H, m), 7,60 - 7,67 (2H, m), 7,79 - 7,85 (2H, m), 7,95 (1H, a), 8,42 - 8,46 (2H, m), DMSO : 443(M+H) ⁺ FAB
152	3,43 - 3,74 (8H, m), 5,20 (2H, s), 7,09 (2H, d, J = 8,8 Hz), 7,14 - 7,26 (3H, m), 7,40 - 7,49 (3H, m), 7,60 - 7,68 (1H, m), 8,42 - 8,46 (2H, m), DMSO : 454(M+H) ⁺ FAB
153	502(M+H) ⁺ FAB
154	3,42 - 3,74 (8H, m), 5,33 (2H, s), 7,13 (2H, d, J = 8,8 Hz), 7,42 - 7,49 (3H, m), 7,63 - 7,67 (1H, m), 7,72 (1H, t, J = 7,8 Hz), 7,94 (1H, d, J = 8,1 Hz), 8,19 - 8,23 (1H, m), 8,34 (1H, a), 8,42 - 8,46 (2H, m), DMSO : 463(M+H) ⁺ ESI
155	3,43 - 3,74 (8H, m), 5,14 (2H, s), 7,07 (2H, d, J = 8,8 Hz), 7,23 (2H, t, J = 8,8 Hz), 7,40 - 7,56 (5H, m), 7,60 - 7,67 (1H, m), 8,40 - 8,46 (2H, m), DMSO : 436(M+H) ⁺ FAB
156	436(M+H) ⁺ FAB
157	419(M+H) ⁺ FAB
158	439(M+H) ⁺ ESI
159	3,43 - 3,74 (8H, m), 5,17 (2H, s), 7,10 (2H, d, J = 8,8 Hz), 7,38 (1H, t, J = 7,8 Hz), 7,40 - 7,50 (4H, m), 7,55 (1H, d, J = 7,8 Hz), 7,63 - 7,70 (2H, m), 8,42 - 8,47 (2H, m), DMSO : 496, (M+H) ⁺ FAB
160	3,07 (2H, t, J = 7,0 Hz), 3,43 - 3,74 (8H, m), 4,26 (2H, t, J = 6,6 Hz), 7,01 (2H, d, J = 8,6 Hz), 7,24 - 7,48 (7H, m), 7,62 - 7,67 (1H, m), 8,42 - 8,46 (2H, m), DMSO : 466(M+H) ⁺ FAB
161	443(M+H) ⁺ FAB
162	544(M+H) ⁺ FAB
163	461(M+H) ⁺ FAB
164	477(M+H) ⁺ FAB
165	477(M+H) ⁺ FAB
166	473(M+H) ⁺ FAB
167	476(M+H) ⁺ FAB
168	346(M+H) ⁺ FAB
169	307(M+H) ⁺ FAB
170	1,00-1,20 (2H, m), 1,18-1,25 (2H, m), 1,35-1,50 (1H, m), 1,45-1,58 (2H, m), 1,68-1,78 (2H, m), 2,14 (2H, t, J = 7,4 Hz), 2,77-2,91 (1H, m), 2,92-3,09 (1H, m), 3,90-4,07 (1H, m), 4,10-4,22 (1H, m), 6,68 (1H, s a), 7,22 (1H, s a), 7,45 (1H, dd, J = 8,3,4,9 Hz), 7,56-7,66 (1H, m), 8,25-8,50 (2H, m), DMSO : 292(M+H) ⁺ FAB
171	354(M+H) ⁺ FAB
172	341(M+H) ⁺ FAB

[Tabla 46]

Ej N°	DAT RMN de ^1H δ (ppm), disolvente: EM m/z
173	1,54-1,79 (2H, m), 1,82-1,96 (2H, m), 2,62 (1H, dddd, J = 11,2,11,2,3,4,3,4 Hz), 2,88-3,07 (1H, m), 3,04-3,23 (1H, m), 4,00-4,16 (1H, m), 4,16-4,32 (1H, m), 6,99-7,07 (1H, m), 7,25-7,34 (2H, m), 7,45 (1H, dd, J = 8,3, 4,9 Hz), 7,58-7,65 (2H, m), 7,65 (1H, ddd, J = 8,3, 2,4, 1,4 Hz), 8,41-8,46 (2H, m), 9,94 (1H, s), DMSO : 326 (M+H) ⁺ FAB
174	1,42-1,65 (2H, m), 1,65-1,79 (2H, m), 2,35 (1H, dddd, J = 11,3, 11,3, 3,4, 3,4 Hz), 2,72 (2H, t, J = 7,3 Hz), 2,83-2,99 (1H, m), 3,00-3,16 (1H, m), 3,28 (2H, t, J = 7,3 Hz), 3,91-4,06 (1H, m), 4,08-4,23 (1H, m), 7,16-7,23 (3H, m), 7,25-7,33 (2H, m), 7,44 (1H, dd, J = 8,3, 4,9 Hz), 7,62 (1H, ddd, J = 8,3, 2,5, 1,0 Hz), 7,90 (1H, t a, J = 5,4 Hz), 8,41 (1H, d, J = 2,5 Hz), 8,43 (1H, dd, J = 4,9, 1,5 Hz), DMSO : 354(M+H) ⁺ FAB
175	1,40 (2H, tt, J = 7,3, 7,3 Hz), 1,56 (2H, tt, J = 7,3, 7,3 Hz), 1,47-1,66 (2H, m), 1,68-1,79 (2H, m), 2,30-2,40 (1H, m), 2,57 (2H, t, J = 7,8 Hz), 2,86-2,94 (1H, m), 3,00-3,08 (1H, m), 3,07 (2H, dt, J = 6,9, 6,9 Hz), 3,93-4,07 (1H, m), 4,10-4,24 (1H, m), 7,12-7,21 (3H, m), 7,23-7,31 (2H, m), 7,44 (1H, dd, J = 8,3, 4,9 Hz), 7,62 (1H, ddd, J = 8,3, 3,0, 1,5 Hz), 7,81 (1H, t a, J = 5,4 Hz), 8,41 (1H, d, J = 2,4 Hz), 8,43 (1H, dd, J = 4,4, 3,0 Hz), DMSO : 382(M+H) ⁺ FAB
176	0,85 (3H, t, J = 6,4 Hz), 1,17-1,32 (10H, m), 1,45-1,58 (2H, m), 1,54-1,76 (2H, m), 1,80-1,93 (2H, m), 2,51 (2H, t, J = 6,4 Hz), 2,55-2,64 (1H, m), 2,88-3,04 (1H, m), 2,99-3,20 (1H, m), 4,00-4,14 (1H, m), 4,15-4,30 (1H, m), 7,10 (2H, d, J = 8,3 Hz), 7,45 (1H, dd, J = 8,3, 4,4 Hz), 7,50 (2H, d, J = 8,3 Hz), 7,64 (1H, ddd, J = 8,3, 2,5, 1,5 Hz), 8,40-8,46 (2H, m), 9,85 (1H, s), DMSO : 438(M+H) ⁺ FAB
177	411(M+H) ⁺ FAB
178	411(M+H) ⁺ FAB
179	1,58 - 1,78 (2H, m), 1,85 (2H, d, J = 12,2 Hz), 2,75 - 2,83 (1H, m), 3,03 (1H, t, J = 12,2 Hz), 3,18 (1H, t, J = 12,2 Hz), 4,15 (1H, d, J = 12,7 Hz), 4,32 (1H, d, J = 12,7 Hz), 4,42 (2H, s), 6,80 (1H, dd, J = 2,0, 8,3 Hz), 6,88 - 6,92 (2H, m), 7,24 (1H, t, J = 8,3 Hz), 7,38 (1H, a), 7,52 (1H, a), 7,77 (1H, dd, J = 5,3, 8,3 Hz), 8,02 - 8,09 (1H, m), 8,62 (1H, d, J = 5,3 Hz), 8,74 (1H, d, J = 2,0 Hz), DMSO : 356(M+H) ⁺ FAB
180	467(M+H) ⁺ ESI
181	411(M+H) ⁺ FAB
182	382(M+H) ⁺ FAB
183	398(M+H) ⁺ FAB
184	454(M+H) ⁺ FAB
185	502(M+H) ⁺ FAB
186	480(M+H) ⁺ FAB
187	410(M+H) ⁺ FAB
188	488(M+H) ⁺ FAB
189	370(M+H) ⁺ FAB
190	432(M+H) ⁺ FAB

[Tabla 47]

Ej N°	DAT RMN de ^1H δ (ppm), disolvente: EM m/z
191	397(M+H) ⁺ FAB
192	409(M+H) ⁺ ESI
193	386(M+H) ⁺ FAB
194	371(M+H) ⁺ FAB

ES 2 528 674 T3

Ej N°	DAT RMN de ^1H δ (ppm), disolvente: EM m/z
195	357(M+H) ⁺ ESI
196	337(M+H) ⁺ FAB
197	1,20-1,32 (2H, m), 1,28-1,48 (2H, m), 1,47-1,62 (4H, m), 1,70-1,86 (2H, m), 2,06 (2H, t, J = 7,3 Hz), 2,56 (2H, t, J = 7,3 Hz), 2,98-3,10 (1H, m), 3,12-3,25 (1H, m), 3,73-3,86 (1H, m), 3,83-3,97 (1H, m), 3,98-4,13 (1H, m), 7,12-7,21 (3H, m), 7,22-7,30 (2H, m), 7,45 (1H, dd, J = 8,3, 4,4 Hz), 7,62 (1H, ddd, J = 8,3, 2,5, 1,5 Hz), 7,78 (1H, d a, J = 7,3 Hz), 8,41 (1H, d J=2,5 Hz), 8,43 (1H, dd, J = 4,9, 1,5 Hz), DMSO : 396(M+H) ⁺ FAB
198	315(M+H) ⁺ FAB
199	1,57 - 1,75 (2H, a), 1,90 - 2,03 (2H, a), 3,28 - 3,40 (1H, a), 3,43 - 3,57 (1H, a), 3,64 - 3,79 (1H, a), 3,82 - 3,93 (1H, a), 4,38-4,46 (1H, m), 6,69 (2H, d a, J = 8,8 Hz), 6,83 (2H, d a, J = 8,8 Hz), 7,44 (1H, dd, J = 4,9, 8,3 Hz), 7,61 - 7,66 (1H, m), 8,43 (2H, d, J = 3,0 Hz), 8,96 (1H, s), DMSO : 315(M+H) ⁺ FAB
200	0,96 - 1,30 (5H, m), 1,60 - 1,83 (8H, m), 1,94 - 2,09 (2H, m), 3,33 - 3,44 (1H, a), 3,48 - 3,60 (1H, a), 3,70 - 3,80 (1H, a), 3,75 (2H, d, J = 6,3 Hz), 3,85 - 3,95 (1H, a), 4,64 - 4,70 (1H, m), 6,50 - 6,60 (3H, m), 7,17 (1H, t, J = 13,7 Hz), 7,87 (1H, dd, J = 5,4, 8,3 Hz), 8,18 (1H, d, J = 8,8 Hz), 8,68 (1H, d, J = 5,4 Hz), 8,82 (1H, d, J = 1,9 Hz), DMSO : 411(M+H) ⁺ FAB
201	425(M+H) ⁺ FAB
202	1,60 - 1,76 (2H, a), 1,95 - 2,07 (2H, a), 3,33 - 3,45 (1H, a), 3,47 - 3,58 (1H, a), 3,70 - 3,80 (1H, a), 3,85 - 3,96 (1H, a), 4,63-4,70 (1H, m), 5,13 (2H, s), 6,59-6,64 (3H, m), 7,13 - 7,23 (2H, m), 7,26-7,31 (2H, m), 7,41 - 7,48 (1H, m), 7,78 (1H, dd, J = 5,4, 8,8 Hz), 8,06 (1H, d a, J = 7,3 Hz), 8,62 (1H, d, J = 4,8 Hz), 8,73 (1H, d, J = 2,4 Hz), DMSO : 423(M+H) ⁺ FAB
203	1,60 - 1,80 (2H, a), 1,90 - 2,07 (2H, a), 3,33 - 3,45 (1H, a), 3,47 - 3,60 (1H, a), 3,70 - 3,81 (1H, a), 3,85 - 3,96 (1H, a), 4,63-4,71 (1H, m), 5,12 (2H, s), 6,60-6,69 (3H, m), 7,18 - 7,28 (3H, m), 7,39 - 7,47 (1H, m), 7,56 (1H, dt, J = 1,4, 7,8 Hz), 7,83 - 7,89 (1H, m), 8,15 - 8,20 (1H, m), 8,68 (1H, d a, J = 5,4 Hz), 8,81 (1H, a), DMSO : 423(M+H) ⁺ FAB
204	423(M+H) ⁺ FAB
205	1,60 - 1,84 (2H, a), 1,94 - 2,06 (2H, a), 3,30 - 3,42 (1H, a), 3,45 - 3,56 (1H, a), 3,70 - 3,80 (1H, a), 3,84 - 3,96 (1H, a), 4,61-4,69 (1H, m), 5,16 (2H, m), 6,61 (1H, d, J = 2,5 Hz), 6,63 (1H, d, J = 2,5 Hz), 6,66 (1H, t, J = 1,9 Hz), 7,20 (1H, t, J = 7,8 Hz), 7,46 (1H, dd, J = 4,9, 8,3 Hz), 7,60 - 7,67 (2H, m), 7,78 - 7,83 (2H, m), 7,92 (1H, a), 8,45 (2H, m), DMSO : 430(M+H) ⁺ FAB

[Tabla 48]

Ej N°	DAT RMN de ^1H δ (ppm), disolvente: EM m/z
206	1,59 - 1,76 (2H, a), 1,91 - 2,07 (2H, a), 3,33 - 3,42 (1H, a), 3,45 - 3,56 (1H, a), 3,69 - 3,80 (1H, a), 3,82 - 3,94 (1H, a), 4,45-4,55 (1H, m), 5,06 (2H, s), 6,96 (4H, s), 7,36 - 7,46 (3H, m), 7,50 (1H, a), 7,75 (1H, dd, J = 4,9, 8,3 Hz), 8,02 (1H, d, J = 8,3 Hz), 8,60 (1H, d, J = 4,9 Hz), 8,70 (1H, d, J = 2,5 Hz), DMSO : 439 (M+H) ⁺ FAB
207	0,88-1,01 (2H, m), 1,09-1,30 (3H, m), 1,40-1,51 (1H, m), 1,55-1,76 (9H, m), 1,93-2,05 (2H, m), 3,30 - 3,42 (1H, a), 3,46 - 3,60 (1H, a), 3,70 - 3,80 (1H, a), 3,85 - 3,95 (3H, m), 4,45 - 4,55 (1H, m), 6,84 - 6,94 (4H, m), 7,66 (1H, dd, J = 4,9, 8,3 Hz), 7,98 (1H, d, J = 8,3 Hz), 8,58 (1H, d, J = 4,8 Hz), 8,66 (1H, d, J = 1,9H), DMSO : 425(M+H) ⁺ FAB
208	1,60 - 1,80 (2H, a), 1,94 - 2,07 (2H, a), 3,31 - 3,44 (1H, a), 3,46 - 3,60 (1H, a), 3,69-3,82 (1H, a), 3,84 - 3,96 (1H, a), 4,50 - 4,58 (1H, m), 5,08 (2H, s), 6,97 (4H, s), 7,20 - 7,28 (2H, m), 7,39 - 7,45 (1H, m), 7,54 (1H, dt, J = 1,5, 7,3 Hz), 7,81 (1H, dd, J = 5,4, 8,3 Hz), 8,10 (1H, d a, J = 8,3 Hz), 8,64 (1H, d, J = 5,3 Hz), 8,77 (1H, s), DMSO : 423(M+H) ⁺ FAB
209	1,60 - 1,80 (2H, a), 1,94 - 2,07 (2H, a), 3,31 - 3,44 (1H, a), 3,46 - 3,60 (1H, a), 3,69-3,80 (1H, a), 3,82 - 3,96 (1H, a), 4,48-4,58 (1H, m), 5,03 (2H, s), 6,96 (4H, s), 7,18 - 7,26 (2H, m), 7,45 - 7,51 (2H, m), 7,78 - 7,89 (1H, m), 8,07-8,19 (1H, m), 8,67 (1H, d a, J = 4,9 Hz), 8,80 (1H, a), DMSO : 423(M+H) ⁺ FAB

Ej N°	DAT RMN de ^1H δ (ppm), disolvente: EM m/z
210	1,60 - 1,75 (2H, a), 1,91 - 2,06 (2H, a), 3,30 - 3,42 (1H, a), 3,45 - 3,56 (1H, a), 3,70-3,80 (1H, a), 3,84 - 3,96 (1H, a), 4,49-4,56 (1H, m), 5,11 (2H, m), 6,96 (4H, s), 7,46 (1H, dd, J = 4,8, 8,6 Hz), 7,61 (1H, t, J = 7,5 Hz), 7,64 - 7,68 (1H, m), 7,76 - 7,83 (2H, m), 7,90 (1H, a), 8,43 - 8,47 (2H, m), DMSO : 430(M+H) ⁺ FAB
211	463(M+H) ⁺ FAB
212	1,58 - 1,74 (2H, a), 1,91 - 2,05 (2H, a), 3,30 - 3,42 (1H, a), 3,45 - 3,55 (1H, a), 3,65 - 3,79 (1H, a), 3,83 - 3,94 (1H, a), 4,48- 4,55 (1H, m), 5,09 (2H, s), 6,96 (4H, s), 7,36 - 7,50 (3H, m), 7,59 (1H, d, J = 7,9 Hz), 7,62 - 7,66 (1H, m), 7,84 (1H, d, J = 7,8 Hz), 7,96 (1H, s), 8,00 (1H, a), 8,41-8,45 (2H, m), DMSO : 448 (M+H) ⁺ FAB
213	497(M+H) ⁺ FAB
214	484(M+H) ⁺ FAB
215	488(M+H) ⁺ FAB
216	0,96- 1,08 (2H, m), 1,10-1,31 (3H, m), 1,60 - 1,83 (8H, m), 1,91-2,05 (2H, m), 3,25-3,57 (2H, m), 3,65 - 3,95 (7H, m), 4,46 - 4,54 (1H, m), 6,81 - 6,87 (2H, m), 6,89 - 6,95 (2H, m), 8,13 (1H, dd, J = 2,0 Hz, 2,4 Hz), 8,70 (1H, d, J = 2,4 Hz), 8,94 (1H, d, J = 2,0 Hz), DMSO : 469(M+H) ⁺ FAB
217	1,58 - 1,76 (2H, m), 1,90 - 2,04 (2H, m), 2,80 - 4,00 (4H, m), 4,38 - 4,47 (1H, m), 6,70 (2H, d, J = 8,8 Hz), 6,83 (2H, d, J = 8,8 Hz), 8,05 - 8,10 (1H, m), 8,66 (1H, d, J = 2,4 Hz), 8,90-8,94 (1H, m), DMSO : 359 (M+H) ⁺ FAB

[Tabla 49]

Ej N°	DAT RMN de ^1H δ (ppm), disolvente: EM m/z
218	1,60 - 1,78 (2H, m), 1,93 - 2,05 (2H, m), 3,35 - 3,95 (4H, m), 4,48 - 4,56 (1H, m), 5,07 (2H, s), 6,96 (4H, s), 7,12 - 7,18 (1H, m), 7,24 - 7,30 (2H, m), 7,40 - 7,47 (1H, m), 8,07 - 8,10 (1H, m), 8,67 (1H, d, J = 2,4 Hz), 8,91 - 8,94 (1H, m), 13,30 - 13,75 (1H, a), DMSO : 467(M+H) ⁺ FAB
219	341(M+H) ⁺ FAB
220	327(M+H) ⁺ ESI
221	449(M+H) ⁺ FAB
222	325(M+H) ⁺ ESI
223	353(M-H) ⁻ FAB
224	355(M-H) ⁻ FAB
225	1,12 - 1,32 (2H, m), 1,45-1,60 (3H, m), 1,79 (2H, d, J = 11,7 Hz), 2,63 (2H, t, J = 7,5 Hz), 2,87 (1H, t, J = 12,2 Hz), 3,02 (1H, t, J = 12,2 Hz), 4,01 (1H, d, J = 12,7 Hz), 4,18 (1H, t, J = 12,7 Hz), 7,15 - 7,31 (5H, m), 8,05 (1H, dd, J = 2,0, 2,4 Hz), 8,65 (1H, d, J = 2,4 Hz), 8,92 (1H, t, J = 2,0 Hz), 13,59 (1H, s a), DMSO : 355 (M+H) ⁺ FAB
226	470(M+H) ⁺ FAB
227	410(M+H) ⁺ FAB
228	0,88- 1,00 (2H, m), 1,08- 1,28 (4H, m), 1,39-1,51 (1H, m), 1,54 - 1,77 (10H, m), 1,91 - 2,05 (2H, m), 3,20 - 3,96 (6H, m), 4,46 - 4,54 (1H, m), 6,83 - 6,88 (2H, m), 6,90 - 6,95 (2H, m), 8,08 (1H, dd, J = 2,0 Hz, 2,4 Hz), 8,66 (1H, d, J = 2,4 Hz), 8,92 (1H, d, J = 1,5H), DMSO : 469(M+H) ⁺ FAB
229	483(M+H) ⁺ FAB
230	474(M+H) ⁺ FAB
231	356(M+H) ⁺ FAB
232	371(M+H) ⁺ FAB

Ej N°	DAT RMN de ^1H δ (ppm), disolvente: EM m/z
233	1,58- 1,78 (2H, m), 1,91 -2,06 (2H, m), 3,25-3,95 (7H, m), 4,49 - 4,56 (1H, m), 5,02 (2H, s), 6,86-7,03 (7H, m), 7,30 (1H, dd, J = 7,8 Hz, 8,3 Hz), 8,07 (1H, s), 8,64 (1H, s), 8,92 (1H, s), DMSO : 479(M+H) ⁺ FAB
234	1,60 - 1,80 (2H, a), 1,92 - 2,10 (2H, a), 3,30 - 3,60 (2H, a), 3,70 - 3,80 (1H, a), 3,85-3,96 (1H, a), 4,60 - 4,70 (1H, m), 5,12 (2H, s), 6,58 - 6,68 (3H, m), 7,24 - 7,32 (4H, m), 7,42 - 7,50 (1H, m), 8,09 (1H, t, J = 2,4 Hz), 8,67 (1H, d, J = 2,4 Hz), 8,92 (1H, d, J = 1,9 Hz), 13,50 (1H, a), DMSO : 467(M+H) ⁺ FAB
235	1,60 - 1,80 (2H, a), 1,92 - 2,10 (2H, a), 3,30 - 3,60 (2H, a), 3,70 - 3,80 (1H, a), 3,85-3,96 (1H, a), 4,60 - 4,72 (1H, m), 5,16 (2H, s), 6,60 - 6,68 (3H, m), 7,21 (1H, t, J = 8,3 Hz), 7,62 (1H, t, J = 8,3 Hz), 7,78 - 7,84 (2H, m), 7,92 (1H, s), 8,09 (1H, dd, J = 1,4, 2,4 Hz), 8,67 (1H, d, J = 3,0 Hz), 8,93 (1H, d, J = 1,4 Hz), 13,50 (1H, a), DMSO : 474(M+H) ⁺ FAB

[Tabla 50]

Ej N°	DAT RMN de ^1H δ (ppm), disolvente: EM m/z
236	1,60 - 1,74 (2H, m), 1,91 -2,06 (2H, m), 3,30 - 3,95 (7H, m), 4,47 - 4,57 (1H, m), 5,14 (2H, s), 6,96 (4H, s), 7,55 (1H, dd, J = 7,4 Hz, 7,8 Hz), 7,72 (1H, d, J = 7,4 Hz), 7,92 (1H, d, J = 7,8 Hz), 8,04 (1H, s), 8,08 (1H, dd, J = 2,0 Hz, 2,4 Hz), 8,67 (1H, d, J = 2,4 Hz), 8,92 (1H, d, J = 2,0 Hz), DMSO : 507(M+H) ⁺ FAB
237	455(M+H) ⁺ FAB
238	369(M+H) ⁺ ESI
239	385(M+H) ⁺ ESI
240	371(M+H) ⁺ ESI
241	398(M+H) ⁺ FAB
242	0,73 - 2,10 (17H, m), 3,20 - 4,02 (6H, a), 4,60 - 4,70 (1H, m), 6,49 - 6,60 (3H, m), 7,17 (1H, t, J = 8,3 Hz), 8,09 (1H, a), 8,67 (1H, d, J = 2,0 Hz), 8,92 (1H, a), 13,40-13,80 (1H, a), DMSO : 469(M+H) ⁺ FAB
243	370(M+H) ⁺ FAB
244	524(M+H) ⁺ FAB
245	1,60 - 1,77 (2H, m), 1,92 - 2,06 (2H, m), 3,35 - 3,96 (4H, m), 4,48 - 4,56 (1H, m), 5,07 (2H, s), 6,95 (4H, s), 7,12 - 7,18 (1H, m), 7,24 - 7,30 (2H, m), 7,40 - 7,47 (1H, m), 7,63 - 7,71 (1H, m), 8,07 - 8,10 (1H, m), 8,14 -8,23 (1H, m), 8,58 (1H, d, J = 2,4 Hz), 8,90 (1H, d, J = 1,9H), DMSO : 466(M+H) ⁺ FAB
246	1,59- 1,78 (2H, m), 1,91-2,05 (2H, m), 3,25-3,57 (2H, m), 3,68-3,96 (2H, m), 4,47-4,56 (1H, m), 5,04 (2H, s), 6,95 (4H, s), 7,29 - 7,46 (5H, m), 7,64 - 7,70 (1H, m), 8,04 (1H, dd, J = 1,9 Hz, 2,4 Hz), 8,15 - 8,21 (1H, m), 8,58 (1H, d, J = 2,4 Hz), 8,89 (1H, d, J = 1,9 Hz); DMSO : 448(M+H) ⁺ FAB
247	397(M+H) ⁺ FAB
248	451(M+H) ⁺ FAB
249	523(M+H) ⁺ FAB
250	579(M+H) ⁺ ESI
251	524(M+H) ⁺ FAB
252	577(M+H) ⁺ FAB
253	537(M+H) ⁺ FAB
254	577(M+H) ⁺ FAB
255	1,58 - 1,78 (2H, a), 1,93 - 2,06 (2H, a), 3,32 - 3,42 (3H, m), 3,48 - 3,58 (3H, m), 3,70 - 3,80 (1H, a), 3,85 - 3,95 (1H, a), 4,48 -4,58 (1H, m), 4,92 (1H, a), 5,07 (2H, s), 6,95 (4H, s), 7,15 (1H, dt, J = 2,4, 8,8 Hz), 7,24 - 7,30 (2H, m), 7,41 -7,47(1H, m), 8,14 (1H, t, J = 2,0 Hz), 8,63 (1H, d, J = 2,4 Hz), 8,75 (1H, t J = 5,3 Hz), 8,93 (1H, d, J = 1,4H), DMSO : 510(M+H) ⁺ FAB

[Tabla 51]

Ej N°	DAT RMN de ^1H δ (ppm), disolvente: EM m/z
256	586(M+H) ⁺ FAB
257	549(M+H) ⁺ FAB
258	1,13 -1,33 (2H, a), 1,66 (2H, d, J = 12,7 Hz), 1,73 - 1,85 (1H, m), 2,57 (2H, d, J = 6,8 Hz), 2,86 (1H, t, J = 12,2 Hz), 3,02 (1H, t, J = 12,2 Hz), 4,03 (1H, d, J = 12,2 Hz), 4,20 (1H, d, J = 12,2 Hz), 7,18 - 7,23 (3H, m), 7,27 - 7,32 (2H, m), 7,48 (1H, s), 7,60 (1H, t, J = 7,8 Hz), 7,93 (2H, d, J = 7,3 Hz), 8,01 (1H, t, J = 2,4 Hz), 8,13 (1H, s), 8,23 (1H, s), 8,44 (1H, d, J = 2,4 Hz), 8,84 (1H, d, J = 2,0 Hz), DMSO : 416(M+H) ⁺ FAB
259	374(M+H) ⁺ FAB
260	1,60 - 1,75 (2H, m), 1,92 - 2,04 (2H, m), 3,30 - 3,91 (4H, m), 4,49 - 4,56 (1H, m), 5,07 (2H, s), 6,96 (4H, s), 7,12 - 7,18 (1H, m), 7,24 - 7,30 (2H, m), 7,39 - 7,47 (2H, m), 7,92 (1H, d, J = 2,0 Hz), 8,02 (1H, d, J = 2,0 Hz), DMSO : 438(M+H) ⁺ FAB
261	550(M+H) ⁺ FAB
262	1,58- 1,75 (2H, m), 1,90-2,05 (2H, m), 3,30- 3,57 (2H, m), 3,67- 3,95 (2H, m), 4,13 (2H, s), 4,48 - 4,55 (1H, m), 5,07 (2H, s), 6,95 (4H, s), 7,12 - 7,18 (1H, m), 7,24 - 7,30 (2H, m), 7,40 - 7,47 (1H, m), 7,61 - 7,64 (1H, m), 8,35 - 8,39 (1H, m), 8,40 - 8,44 (1H, m), DMSO : 510(M+H) ⁺ FAB
263	1,58 - 1,74 (2H, m), 1,91 -2,04 (2H, m), 2,50 (3H, s), 3,30- 3,95 (4H, m), 4,48-4,58 (3H, m), 5,07 (2H, s), 5,40 (1H, t, J = 5,9 Hz), 6,95 (4H, s), 7,12 - 7,18 (1H, m), 7,24 - 7,30 (2H, m), 7,40-7,47 (1H, m), 7,53 -7,56 (1H, m), 8,28-8,31 (1H, m), 8,36 - 8,39 (1H, m), DMSO: 453(M+H) ⁺ FAB
264	1,59 - 1,74 (2H, m), 1,96 - 2,03 (2H, m), 3,27 - 3,57 (2H, m), 3,70 - 3,65 (2H, m), 4,48 - 4,58 (3H, m), 5,08 (2H, s), 6,72 (1H, d, J = 16,1 Hz), 6,96 (4H, s), 7,12 - 7,18 (1H, m), 7,24 - 7,30 (2H, m), 7,40 - 7,47 (1H, m), 7,64 (1H, d, J = 16,1 Hz), 8,07 (1H, dd, J = 2,0 Hz, 2,0 Hz), 8,45 (1H, d, J = 2,5 Hz), 8,71 (1H, d, J = 1,4 Hz), 12,40 - 12,74 (1H, a), DMSO : 493(M+H) ⁺ FAB
265	445(M+H) ⁺ FAB
266	1,10-1,33 (2H, m), 1,45-1,61 (3H, m), 1,75-1,87 (2H, a), 2,64 (2H, t, J = 7,6 Hz), 2,81-3,10 (2H, a), 3,92 - 4,27 (2H, a), 7,14 - 7,32 (5H, m), 7,43 - 7,52 (1H, m), 7,60 (1H, d, J = 8,0 Hz), 7,90 - 7,98 (2H, m), 8,05 - 8,17 (2H, m), 8,21 - 8,27 (1H, m), 8,48 (1H, d, J = 2,4 Hz), 8,87 (1H, d, J = 2,4 Hz), DMSO
267	380(M+H) ⁺ FAB
268	1,33-1,56 (2H, m), 1,77- 1,88 (2H, m), 2,37 - 2,48 (1H, m), 2,93 - 3,04 (1H, m), 3,09-3,21 (1H, m), 3,98 -4,12 (1H, m), 4,14-4,28 (1H, m), 6,31 (1H, dd, J = 16,1, 6,8 Hz), 6,45 (1H, d, J = 16,1 Hz), 7,18-7,24 (1H, m), 7,28 - 7,35 (2H, m), 7,38 - 7,48 (3H, m), 7,63 (1H, ddd, J = 8,3, 2,5, 1,5 Hz), 8,41 - 8,45 (2H, m), DMSO- d6 : 309(M+H) ⁺ FAB
269	1,33-1,56 (2H, m), 1,67- 1,79 (2H, m), 2,73 - 2,88 (1H, m), 2,88-3,02 (1H, m), 2,88 - 3,02 (1H, m), 3,04 -3,18 (1H, m), 3,95-4,07 (1H, m), 4,10 - 4,23 (1H, m), 5,54 (1H, dd, J = 11,8, 9,7 Hz), 6,42 (1H, d, J = 11,8 Hz), 7,23 - 7,34 (3H, m), 7,35 - 7,42 (2H, m), 7,44 (1H, dd, J = 8,3, 4,8 Hz), 7,63 (1H, ddd, J = 8,3, 2,4, 1,5 Hz), 8,40 - 8,45 (2H, m), DMSO : 309(M+H) ⁺ FAB
270	1,08 - 1,30 (2H, m), 1,43 - 1,60 (3H, m), 1,73 - 1,82 (2H, a), 2,63 (2H, t, J = 7,8 Hz), 2,77 - 3,08 (2H, a), 3,92 -4,20 (2H, a), 7,13-7,32 (5H, m), 8,04 (1H, dd, J = 2,0, 2,4 Hz), 8,45 (1H, d, J = 2,4 Hz), 8,58 (1H, d, J = 2,0 Hz), DMSO : 389(M+H) ⁺ FAB

[Tabla 52]

Ej N°	DAT RMN de ^1H δ (ppm), disolvente: EM m/z
271	0,78 - 0,94 (2H, m), 1,00 - 1,24 (10H, m), 1,37 - 1,50 (1H, m), 1,57 - 1,76 (7H, m), 2,80-2,92 (1H, a), 2,96 - 3,08 (1H, a), 3,93 - 4,05 (1H, a), 4,08 - 4,21 (1H, a), 7,68 (1H, dd, J = 4,8, 7,6 Hz), 7,93 - 8,00 (1H, m), 8,58 (1H, d, J = 7,6 Hz), 8,62 - 8,69 (1H, m), DMSO : 317(M+H) ⁺ FAB

ES 2 528 674 T3

Ej N°	DAT RMN de ^1H δ (ppm), disolvente: EM m/z
272	0,79 - 0,92 (2H, m), 1,04 - 1,29 (1 OH, m), 1,36 - 1,49 (1H, m), 1,57 - 1,76 (7H, m), 2,80-2,92 (1H, a), 2,95 - 3,08 (1H, a), 3,90 (3H, s), 3,92 - 4,05 (1H, a), 4,08 - 4,21 (1H, a), 8,09 (1H, dd, J = 2,0, 2,4 Hz), 8,68 (1H, d, J = 2,4 Hz), 8,93 (1H, d, J = 2,0 Hz), DMSO : 375(M+H) ⁺ FAB
273	1,44 - 1,59 (2H, m), 1,77 - 1,88 (2H, m), 2,37 - 2,48 (1H, m), 2,93 - 3,07 (1H, m), 3,07 - 3,23 (1H, m), 3,98 - 4,14 (1H, m), 4,14-4,29 (1H, m), 6,31 (1H, dd, J = 16,1, 6,9 Hz), 6,45 (1H, d, J = 16,1 Hz), 7,17-7,25 (1H, m), 7,27 - 7,36 (2H, m), 7,38 - 7,44 (2H, m), 8,05 - 8,09 (1H, m), 8,67 (1H, d, J = 2,4 Hz), 8,92 (1H, d, J = 1,5 Hz), 13,60 (1H, s a), DMSO : 353(M+H) ⁺ FAB
274	1,10-1,30 (2H, m), 1,45-1,60 (3H, m), 1,75-1,85 (2H, m), 2,63 (2H, t, J = 8,3 Hz), 2,80-3,10 (2H, m), 3,95-4,24 (2H, m), 7,16 - 7,34 (4H, m), 8,04 (1H, dd, J = 1,5, 2,0 Hz), 8,64 (1H, d, J = 2,4 Hz), 8,91 (1H, d, J = 1,9 Hz), 13,60 (1H, s), DMSO : 389(M+H) ⁺ FAB
275	380(M+H) ⁺ FAB
276	1,10-1:30 (2H, m), 1,44-1,60 (3H, m), 1,73-1,82 (2H, m), 2,60 (2H, t, J = 7,3 Hz), 2,80 - 3,10 (2H, m), 3,74 (3H, s), 3,95 - 4,24 (2H, m), 6,72 - 6,81 (3H, m), 7,19 (1H, t, J = 8,3 Hz), 8,04 (1H, t, J = 1,9 Hz), 8,64 (1H, d, J = 2,4 Hz), 8,92 (1H, d, J = 1,5 Hz), 13,60 (1H, s)DMSO : 385(M+H) ⁺ FAB
277	1,10-1,30 (2H, m), 1,44-1,60 (3H, m), 1,73-1,82 (2H, m), 2,60 (2H, t, J = 7,4 Hz), 2,80 - 3,10 (2H, m), 3,95 - 4,24 (2H, m), 6,95 - 7,10 (3H, m), 7,29 - 7,36 (1H, m), 8,04 (1H, t, J = 2,0 Hz), 8,65 (1H, d, J = 2,4 Hz), 8,92 (1H, d, J = 1,9 Hz), 13,60 (1H, s), DMSO : 373(M+H) ⁺ FAB
278	380(M+H) ⁺ FAB
279	396(M-H) ⁻ FAB
280	426(M+H) ⁺ FAB
281	1,10-1,33 (2H, m), 1,46 - 1,59 (1H, m), 1,54-1,66 (2H, m), 1,75-1,87 (2H, m), 2,68 (2H, dd, J = 7,6, 7,6 Hz), 2,79-2,94 (1H, m), 2,95 - 3,10 (1H, m), 3,95 - 4,09 (1H, m), 4,11 -4,25 (1H, m), 7,29-7,38 (3H, m), 7,41 -7,49 (2H, m), 7,58 (2H, d, J = 8,3 Hz), 7,62 - 7,68 (2H, m), 7,78-7,81 (1H, m), 8,28 (1H, d, J = 2,5 Hz), 8,78 (1H, d, J = 1,4 Hz), DMSO : 431 (M+H) ⁺ FAB
282	1,07 - 1,33 (2H, m), 1,42 - 1,54 (1H, m), 1,47- 1,59 (2H, m), 1,72 - 1,83 (2H, m), 2,62 (2H, dd, 7,6, 7,6 Hz), 2,78 - 2,93 (1H, m), 2,93 - 3,10 (1H, m), 3,92 -4,08 (1H, m), 4,08 - 4,24 (1H, m), 7,05 - 7,13 (2H, m), 7,20 - 7,28 (2H, m), 8,04 (1H, dd, J = 2,5, 2,1 Hz), 8,64 (1H, d, J = 2,5 Hz), 8,92 (1H, d, J = 2,1 Hz), 13,62 (1H, s a), DMSO : 373(M+H) ⁺ FAB
283	1,10 -1,35 (2H, m), 1,46 -1,62 (3H, m), 1,74 - 1,88 (2H, m), 2,74 (2H, dd, J = 7,8, 7,8 Hz), 2,80-2,96 (1H, m), 2,96-3,12 (1H, m), 3,94 - 4,08 (1H, m), 4,11 -4,26 (1H, m), 7,18-7,32 (2H, m), 7,32 - 7,43 (2H, m), 8,05 (1H, dd, J = 2,1, 1,6H), 8,65 (1H, d, J = 2,1 Hz), 8,91 (1H, d, J = 1,6H), 13,62 (1H, s a), DMSO : 387 (M-H) ⁻ FAB
284	1,08 - 1,32 (2H, m), 1,41 -1,55 (1H, m), 1,48- 1,60 (2H, m), 1,71 -1,83 (2H, m), 2,62 (2H, dd, J = 7,8, 7,8 Hz), 2,78 - 2,93 (1H, m), 2,93 - 3,09 (1H, m), 3,94 - 4,08 (1H, m), 4,10-4,23 (1H, m), 7,25 (2H, d, J = 8,6 Hz), 7,33 (2H, d, J = 8,0 Hz), 8,04 (1H, dd, J = 2,2, 1,6 Hz), 8,64 (1H, d, J = 2,2 Hz), 8,91 (1H, d, J = 1,6 Hz), 13,61 (1H, s a), DMSO : 389(M+H) ⁺ FAB
285	1,06 - 1,32 (2H, m), 1,40 - 1,54 (1H, m), 1,47- 1,60 (2H, m), 1,70- 1,84 (2H, m), 2,61 (2H, dd, J = 7,6, 7,6 Hz), 2,79 - 2,94 (1H, m), 2,94 - 3,09 (1H, m), 3,92 - 4,08 (1H, m), 4,08-4,25 (1H, m), 7,19 (2H, d, J = 8,4 Hz), 7,46 (2H, d, J = 8,4 Hz), 8,04 (1H, dd, J = 2,4, 1,2 Hz), 8,64 (1H, d, J = 2,4 Hz), 8,91 (1H, d, J = 1,2H), 13,60 (1H, s a), DMSO : 431 (M-H) ⁻ FAB
286	1,08 - 1,32 (2H, m), 1,42 - 1,58 (3H, m), 1,70 - 1,84 (2H, m), 2,56 (2H, dd, J = 7,4, 7,4 Hz), 2,78 - 2,93 (1H, m), 2,93 - 3,07 (1H, m), 3,72 (3H, s), 3,94-4,08 (1H, m), 4,08-4,23 (1H, m), 6,84 (2H, d, J = 8,0 Hz), 7,12 (2H, d, J = 8,0 Hz), 8,04 (1H, dd, J = 2,8, 1,6 Hz), 8,64 (1H, d, J = 2,8 Hz), 8,91 (1H, d, J = 1,6 Hz), 13,60 (1H, s a), DMSO : 385(M+H) ⁺ FAB

[Tabla 53]

Ej N°	DAT RMN de ^1H δ (ppm), disolvente: EM m/z
287	1,01-1,74 (11H, m), 2,58 (2H, t, J = 7,2 Hz), 2,80 - 3,10 (2H, m), 3,95-4,24 (2H, m), 7,14-7,31 (5H, m), 8,04 (1H, t, J = 2,4 Hz), 8,64 (1H, d, J = 2,4 Hz), 8,91 (1H, d, J = 1,6 Hz), 13,60 (1H, s), DMSO : 383(M+H) ⁺ FAB
288	1,08 - 1,34 (2H, m), 1,44 - 1,60 (3H, m), 1,73 - 1,86 (2H, m), 2,66 (2H, dd, J = 7,4, 7,4 Hz), 2,78 - 2,95 (1H, m), 2,95 - 3,12 (1H, m), 3,93 - 4,09 (1H, m), 4,10 - 4,26 (1H, m), 7,08-7,18 (2H, m), 7,20 - 7,27 (1H, m), 7,27 - 7,36 (1H, m), 8,05 (1H, dd, J = 2,4, 1,6 Hz), 8,65 (1H, d, J = 2,4 Hz), 8,91 (1H, d, J = 1,6 Hz), 13,60 (1H, s a), DMSO : 373(M+H) ⁺ FAB
289	0,79 - 0,93 (2H, m), 1,00 - 1,28 (1 OH, m), 1,35 - 1,48 (1H, m), 1,57 - 1,76 (7H, m), 2,80-3,08 (2H, a), 3,96 - 4,22 (2H, a), 8,02 - 8,05 (1H, m), 8,62 - 8,66 (1H, m), 8,89 - 8,93 (1H, m), 13,53 -13,64 (1H, a), DMSO : 361(M+H) ⁺ FAB
290	1,13-1,32 (2H, m), 1,46-1,59 (1H, m), 1,54-1,62 (2H, m), 1,75 - 1,87 (2H, m), 2,69 (2H, dd, J = 7,8, 7,8 Hz), 2,81 - 2,94 (1H, m), 2,94 - 3,10 (1H, m), 3,94 - 4,10 (1H, m), 4,10 - 4,27 (1H, m), 7,29-7,38 (3H, m), 7,86 (1H, ddd, J = 7,4, 7,4, 1,6H), 7,93 (1H, d, J = 8,0 Hz), 8,01 (2H, d, J = 8,0 Hz), 8,05 (1H, dd, J = 2,8, 1,6 Hz), 8,62 - 8,68 (2H, m), 8,92 (1H, d, J = 1,6 Hz), 13,60 (1H, s a), DMSO : 432(M+H) ⁺ ESI
291	1,08 - 1,32 (2H, m), 1,44 -1,61 (3H, m), 1,77 - 1,83 (2H, a), 2,63 (2H, t, J = 7,6 Hz), 2,79-3,08 (2H, a), 3,95 - 4,23 (2H, a), 6,73 (1H, d, J = 16,10 Hz), 7,14 - 7,22 (3H, m), 7,25 - 7,32 (2H, m), 7,64 (1H, d, J = 16,0 Hz), 8,02 - 8,06 (1H, m), 8,40 - 8,44 (1H, m), 8,68 - 8,73 (1H, m), 12,55 -12,63 (1H, a), DMSO : 381 (M+H) ⁺ FAB
292	1,10-1,32 (2H, m), 1,45-1,60 (3H, m), 1,75-1,85 (2H, m), 2,63 (2H, t, J = 8,4 Hz), 2,80-3,10 (2H, m), 3,95 - 4,24 (2H, m), 7,20 - 7,28 (2H, m), 7,36 - 7,40 (1H, m), 7,44 (1H, a), 8,04 (1H, t, J = 2,0 Hz), 8,64 (1H, d, J = 2,4 Hz), 8,91 (1H, d, J = 1,6H), 13,60 (1H, s), DMSO : 435,433(M+H) ⁺ ESI
293	1,10-1,32 (2H, m), 1,45-1,67 (3H, m), 1,75-1,87 (2H, m), 2,71 (2H, t, J = 7,6 Hz), 2,80-3,10 (2H, m), 3,95 - 4,24 (2H, m), 7,22 (1H, d, J = 7,2 Hz), 7,33 - 7,52 (6H, m), 7,64 - 7,68 (1H, m), 8,04 (1H, dd, J = 1,2, 2,4 Hz), 8,64 (1H, d, J = 2,4 Hz), 8,91 (1H, d, J = 2,0 Hz), 13,60 (1H, s), DMSO : 431 (M+H) ⁺ ESI
294	1,10-1,32 (2H, m), 1,45-1,67 (3H, m), 1,75-1,87 (2H, m), 2,71 (2H, t, J = 7,6 Hz), 2,80-3,10 (2H, m), 3,95 - 4,24 (2H, m), 7,29 (1H, d, J = 7,6 Hz), 7,41 (1H, t, J = 8,0 Hz), 7,55 (1H, d, J = 7,6 Hz), 7,62 (1H, s), 7,67 (1H, t, J = 8,0 Hz), 7,82 (1H, d, J = 8,0 Hz), 8,00 - 8,08 (2H, m), 8,16 (1H, s), 8,65 (1H, a), 8,91 (1H, a), 13,60 (1H, s), DMSO : 456(M+H) ⁺ FAB
295	1,07 - 1,34 (2H, m), 1,41 -1,58 (1H, m), 1,50- 1,63 (2H, m), 1,70- 1,85 (2H, m), 2,65 (2H, dd, J = 7,6, 7,6 Hz), 2,78 - 2,94 (1H, m), 2,93 - 3,21 (1H, m), 3,92 - 4,09 (1H, m), 4,06-4,26 (1H, m), 7,26 (2H, d, J = 6,0 Hz), 8,04 (1H, dd, J = 2,8, 2,0 Hz), 8,45 (2H, d a, J = 4,4 Hz), 8,64 (1H, d, J = 2,8 Hz), 8,91 (1H, d, J = 2,0 Hz), DMSO : 356(M+H) ⁺ FAB
296	1,08 - 1,35 (2H, m), 1,43 - 1,58 (1H, m), 1,50- 1,63 (2H, m), 1,71-1,86 (2H, m), 2,65 (2H, dd, J = 7,2, 7,2 Hz), 2,77 - 2,96 (1H, m), 2,90 - 3,11 (1H, m), 3,90 - 4,08 (1H, m), 4,10 - 4,26 (1H, m), 7,31 (1H, dd, J = 8,0, 4,8 Hz), 7,65 (1H, d, J = 8,0 Hz), 8,04 (1H, dd, J = 2,4, 2,0 Hz), 8,40 (1H, d a, J = 3,2 Hz), 8,46 (1H, s a), 8,65 (1H, d, J = 2,4 Hz), 8,91 (1H, d, J = 2,0 Hz), DMSO : 3,54(M-H) ⁻ FAB
297	1,08 - 1,35 (2H, m), 1,43-1,60 (1H, m), 1,60- 1,72 (2H, m), 1,74 - 1,85 (2H, m), 2,78 (2H, dd, J = 7,2, 7,2 Hz), 2,81 - 2,93 (1H, m), 2,94 - 3,08 (1H, m), 3,95-4,07 (1H, m), 4,11 -4,24(1H, m), 7,16-7,22 (1H, m), 7,27 (1H, d, J = 8,0 Hz), 7,69 (1H, ddd, J = 8,0, 8,0, 2,0 Hz), 8,04 (1H, dd, J = 2,4, 2,0 Hz), 8,48 (1H, d, J = 4,4 Hz), 8,64 (1H, d, J = 2,4 Hz), 8,91 (1H, d, J = 2,0 Hz), DMSO : 354(M-H) ⁻ FAB
298	1,10 -1,32 (2H, m), 1,45 - 1,67 (3H, m), 1,75 - 1,87 (2H, m), 2,69 - 2,75 (2H, m), 2,80 - 3,10 (2H, m), 3,95 - 4,24 (2H, m), 7,27 - 7,46 (3H, m), 7,80 - 7,99 (5H, m), 8,30 (1H, d, J = 2,8 Hz), 8,66 (1H, d, J = 4,4 Hz), 8,80 (1H, d, J = 1,6H), DMSO : 432(M+H) ⁺ FAB

[Tabla 54]

Ej N°	DAT RMN de ^1H δ (ppm), disolvente: EM m/z
299	1,10-1,36 (2H, m), 1,45 - 1,60 (1H, m), 1,54-1,66 (2H, m), 1,74-1,87 (2H, m), 2,67 (2H, dd, J = 7,2, 7,2 Hz), 2,80 - 2,95 (1H, m), 2,95 - 3,10 (1H, m), 3,92 - 4,10 (1H, m), 4,10-4,25 (1H, m), 7,26 (2H, d, J = 8,8 Hz), 7,30 (2H, d, J = 8,8 Hz), 7,56 (2H, d, J = 8,8 Hz), 7,68 (2H, dd, J = 8,8, 5,2 Hz), 8,05 (1H, dd, J = 3,2, 1,6 Hz), 8,65 (1H, d, J = 3,2 Hz), 8,92 (1H, d, J = 1,6H), 13,60 (1H, s a), DMSO : 449(M+H) ⁺ FAB
300	1,11 -1,36 (2H, m), 1,46- 1,59 (1H, m), 1,54-1,64 (2H, m), 1,74-1,86 (2H, m), 2,66 (2H, dd, J = 7,6, 7,6 Hz), 2,81 -2,95 (1H, m), 2,95 - 3,10 (1H, m), 3,79 (3H, s), 3,95-4,07 (1H, m), 4,12-4,25 (1H, m), 7,01 (2H, d, J = 8,8 Hz), 7,27 (2H, d, J = 8,0 Hz), 7,53 (2H, d, J = 8,0 Hz), 7,58 (2H, d, J = 8,8 Hz), 8,05 (1H, dd, J = 2,8, 2,0 Hz), 8,65 (1H, d, J = 2,8 Hz), 8,92 (1H, d, J = 2,0 Hz), 13,60 (1H, s a), DMSO : 461 (M+H) ⁺ FAB
301	1,10-1,36 (2H, m), 1,45 - 1,59 (1H, m), 1,55-1,66 (2H, m), 1,75-1,87 (2H, m), 2,69 (2H, dd, J = 7,2, 7,2 Hz), 2,80 - 2,94 (1H, m), 2,96 - 3,12 (1H, m), 3,93 - 4,10 (1H, m), 4,10 - 4,27 (1H, m), 7,36 (2H, d, J = 8,4 Hz), 7,68 (2H, d, J = 8,4 Hz), 7,87 (2H, d, J = 8,8 Hz), 7,91 (2H, d, J = 8,8 Hz), 8,05 (1H, dd, J = 2,4, 1,6 Hz), 8,65 (1H, d, J = 2,4 Hz), 8,92 (1H, d, J = 1,6 Hz), 13,61 (1H, s a), DMSO : 456(M+H) ⁺ FAB
302	1,10-1,36 (2H, m), 1,45 - 1,58 (1H, m), 1,55-1,65 (2H, m), 1,71 -1,88 (2H, m), 2,68 (2H, dd, J = 7,6, 7,6 Hz), 2,78 - 2,95 (1H, m), 2,95 - 3,12 (1H, m), 3,92 - 4,10 (1H, m), 4,10 - 4,26 (1H, m), 7,10 - 7,22 (1H, m), 7,32 (2H, d, J = 8,0 Hz), 7,42 - 7,54 (3H, m), 7,63 (2H, d, J = 8,0 Hz), 8,05 (1H, dd, J = 2,4, 2,0 Hz), 8,65 (1H, d, J = 2,4 Hz), 8,92 (1H, d, J = 2,0 Hz), 13,61 (1H, s a), DMSO : 449(M+H) ⁺ FAB
303	1,11 -1,35 (2H, m), 1,46- 1,58 (1H, m), 1,54-1,64 (2H, m), 1,75-1,86 (2H, m), 2,67 (2H, dd, J = 7,6, 7,6 Hz), 2,80 - 2,95 (1H, m), 2,95 - 3,12 (1H, m), 3,82 (3H, s), 3,94 - 4,10 (1H, m), 4,10 - 4,25 (1H, m), 6,91 (1H, ddd, J = 8,4, 2,4, 0,8 Hz), 7,14 - 7,18 (1H, m), 7,18 - 7,23 (1H, m), 7,30 (2H, d, J = 8,4 Hz), 7,36 (1H, dd, J = 8,0, 8,0 Hz), 7,59 (2H, d, J = 8,4 Hz), 8,05 (1H, dd, J = 2,4, 2,0 Hz), 8,65 (1H, d, J = 2,4 Hz), 8,92 (1H, d, J = 2,0 Hz), 13,60 (1H, s a), DMSO : 459(M-H) ⁻ ESI
304	1,10-1,36 (2H, m), 1,47 - 1,58 (1H, m), 1,55-1,66 (2H, m), 1,74-1,88 (2H, m), 2,87 (2H, dd, J = 7,6, 7,6 Hz), 2,82 - 2,96 (1H, m), 2,96 - 3,13 (1H, m), 3,95-4,10 (1H, m), 4,10 - 4,26 (1H, m), 7,24 - 7,32 (2H, m), 7,33 (2H, d, J = 8,4 Hz), 7,36 - 7,44 (1H, m), 7,44 - 7,50 (2H, m), 7,48 - 7,55 (1H, m), 8,05 (1H, dd, J = 2,4, 1,6H), 8,65 (1H, d, J = 2,4 Hz), 8,92 (1H, d, J = 1,6H), 13,61 (1H, s a), DMSO : 449(M+H) ⁺ FAB
305	480(M+H) ⁺ FAB
306	488(M+Na) ⁺ ESI
307	490(M+Na) ⁺ ESI
308	1,12 -1,29 (2H, m), 1,50 - 1,63 (9H, m), 1,78 -1,81 (2H, a), 2,64-2,69 (2H, m), 2,86 (1H, a), 3,02 (1H, a), 3,23 - 3,38 (2H, m), 3,51 - 3,64 (2H, m), 4,01 (1H, m), 4,17 (1H, m), 7,25-7,3 (4H, m), 7,80 (1H, m), 8,28 (1H, m), 8,80 (1H, m), DMSO : 464(M-H) ⁻ FAB
309	1,15-1,28 (2H, m), 1,47- 1,60 (3H, m), 1,78-1,81 (2H, a), 2,65-2,69 (2H, a), 2,86 (1H, m), 3,02 (1H, m), 3,40 - 3,63 (8H, a), 4,01 (1H, m), 4,18 (1H, m), 7,28-7,34 (4H, m), 7,80 (1H, m), 8,28 (1H, m), 8,80 (1H, m), DMSO : 468(M+H) ⁺ FAB
310	452(M+H) ⁺ FAB
311	544(M+H) ⁺ ESI
312	454(M+H) ⁺ ESI
313	1,10 -1,80 (16H, m), 2,27 (3H, s), 2,65 - 2,74 (2H, m), 2,80 - 3,10 (2H, m), 3,95-4,32 (4H, m), 6,42 (1H, d, J = 7,6 Hz), 6,56 (1H, d, J = 8,8 Hz), 7,36 (1H, t, J = 8,0 Hz), 7,80 (1H, a), 8,27 (1H, d, J = 3,2 Hz), 8,79 (1H, a), DMSO : 467(M+H) ⁺ FAB
314	1,07-1,21 (2H, m), 1,27-1,51 (10H, m), 1,73-1,77 (2H, a), 1,81-1,84 (2H, a), 2,83-2,89 (3H, a), 3,04 (1H, a), 3,72 - 3,76 (2H, a), 4,02 (1H, a), 4,18 (1H, a), 7,33 (1H, m), 7,58 (1H, m), 7,68 (1H, m), 7,80 (1H, m), 7,86 (1H, m), 8,04 (1H, m), 8,08 (1H, m), 8,28 (1H, m), 8,79 (1H, m), DMSO : 503(M+H) ⁺ FAB

[Tabla 55]

Ej N°	DAT RMN de ^1H δ (ppm), disolvente: EM m/z
315	1,00 - 1,82 (16H, m), 2,77 - 3,08 (4H, m), 3,95 - 4,23 (2H, m), 4,53 (2H, d, J = 12,0 Hz), 7,10 - 7,23 (2H, m), 7,42 - 7,58 (2H, m), 7,66 (1H, d, J = 7,5 Hz), 7,81 (1H, s), 7,99 (1H, d, J = 8,5 Hz), 8,29 (1H, d, J = 2,2 Hz), 8,80 (1H, s), DMSO : 503(M+H) ⁺ FAB
316	1,08- 1,23 (2H, m), 1,26- 1,32 (2H, m), 1,47 - 1,57 (3H, m), 1,73-1,77 (2H, m), 2,37-2,41 (2H, m), 2,61 - 2,67 (4H, a), 2,87 (1H, m), 2,03 (1H, m), 3,27 - 3,33 (4H, a), 4,02 (1H, a), 4,18 (1H, a), 7,37 (1H, m), 7,59 (1H, m), 7,70 (1H, m), 7,81 (1H, m), 7,87 (1H, m), 8,06 - 8,11 (2H, m), 8,29 (1H, m), 8,80 (1H, m), DMSO : 526(M+Na) ⁺ ESI
317	1,07-1,21 (2H, m), 1,27-1,51 (10H, m), 1,73-1,77 (2H, a), 1,82-1,85 (2H, a), 2,67-2,73 (2H, a), 2,87 (1H, m), 3,02 (1H, a), 3,28 - 3,39 (2H, a), 4,02 (1H, a), 4,18 (1H, a), 7,09 (1H, m), 7,41 (1H, m), 7,46 - 7,52 (2H, m), 7,55 (1H, m), 7,82 (1H, m), 7,86 (1H, m), 8,08 (1H, m), 8,29 (1H, m), 8,80 (1H, m), DMSO : 524(M+Na) ⁺ FAB
318	1,10-1,30 (2H, m), 1,44-1,62 (3H, m), 1,75-1,83 (2H, m), 2,70 (2H, t, J = 7,3 Hz), 2,80 - 3,10 (2H, m), 3,95 - 4,24 (2H, m), 7,47 - 7,74 (5H, m), 8,02 (1H, t, J = 2,5 Hz), 8,17 (1H, s), 8,55 (1H, d, J = 2,4 Hz), 8,89 (1H, d, J = 2,0 Hz), DMSO : 379(M+H) ⁺ FAB
319	1,10 -1,30r(2H, m), 1,45 - 1,59 (3H, m), 1,80 (2H, d, J = 12,2 Hz), 2,63 (2H, t, J = 7,4 Hz), 2,88 (1H, t, J = 12,2 Hz), 3,03 (1H, t, J = 12,2 Hz), 3,31 -3,38 (2H, m), 3,50 -3,55 (2H, m), 4,02 (1H, d, J = 12,2 Hz), 4,18 (1H, d, J = 12,2 Hz), 7,15 - 7,31 (5H, m), 8,01 (1H, t, J = 2,4 Hz), 8,55 (1H, s), 8,69 (1H, t, J = 5,6 Hz), 8,88 (1H, s), DMSO : 398(M+H) ⁺ FAB
320	1,10-1,30 (2H, m), 1,45-1,60 (3H, m), 1,75-1,85 (2H, m), 2,63 (2H, t, J = 7,4 Hz), 2,80 - 3,10 (2H, m), 3,95 - 4,24 (2H, m), 7,15 - 7,31 (5H, m), 7,67 (1H, s), 8,01 (1H, t, J = 1,9 Hz), 8,17 (1H, s), 8,55 (1H, d, J = 2,4 Hz), 8,89 (1H, d, J = 2,0 Hz), DMSO : 354(M+H) ⁺ FAB
321	1,10-1,30 (2H, m), 1,45-1,60 (3H, m), 1,75-1,85 (2H, m), 2,60 (2H, t, J = 7,3 Hz), 2,80 - 3,10 (2H, m), 3,74 (3H, s), 3,95-4,24 (2H, m), 6,70 - 6,84 (3H, m), 7,13 -7,24 (1H, m), 7,66 (1H, s), 8,01 (1H, a), 8,18 (1H, s), 8,55 (1H, d, J = 2,4 Hz), 8,89 (1H, a), DMSO : 384(M+H) ⁺ FAB
322	1,10-1,30 (2H, m), 1,44-1,60 (3H, m), 1,75-1,83 (2H, m), 2,65 (2H, t, J = 7,3 Hz), 2,80 - 3,10 (2H, m), 3,95 - 4,24 (2H, m), 6,96 - 7,10 (3H, m), 7,29 - 7,36 (1H, m), 7,66 (1H, s), 8,01 (1H, t, J = 2,5 Hz), 8,17 (1H, s), 8,55 (1H, d, J = 2,4 Hz), 8,89 (1H, d, J = 1,9 Hz), DMSO : 372(M+H) ⁺ FAB
323	1,10 -1,34 (2H, m), 1,50 - 1,64 (3H, m), 1,75 - 1,88 (2H, m), 2,80 - 3,10 (4H, m), 3,95-4,24 (2H, m), 7,41 (1H, dt, J = 1,0, 7,4 Hz), 7,51 (1H, d, J = 7,8 Hz), 7,62 - 7,70 (2H, m), 7,79 (1H, dd, J = 1,5, 7,8 Hz), 8,02 (1H, t, J = 2,0 Hz), 8,17 (1H, s), 8,56 (1H, d, J = 2,4 Hz), 8,89 (1H, d, J = 2,0 Hz), DMSO : 379(M+H) ⁺ FAB
324	1,10-1,34 (2H, m), 1,45-1,64 (3H, m), 1,75-1,88 (2H, m), 2,66 (2H, t, J = 7,8 Hz), 2,80 - 3,10 (2H, m), 3,95 - 4,24 (2H, m), 7,26 - 7,40 (3H, m), 7,64 - 7,75 (3H, m), 7,92 (1H, s), 8,01(1H, a), 8,17 (1H, s), 8,55 (1H, d, J = 2,4 Hz), 8,89 (1H, d, J = 2,4 Hz), DMSO : 397(M+H) ⁺ FAB
325	1,10-1,34 (2H, m), 1,45-1,64 (3H, m), 1,75-1,85 (2H, m), 2,66 (2H, t, J = 7,3 Hz), 2,80 - 3,10 (8H, m), 3,95-4,24 (2H, m), 7,16 - 7,37 (4H, m), 7,66 (1H, s), 8,01 (1H, a), 8,17 (1H, s), 8,55 (1H, d, J = 2,4 Hz), 8,89 (1H, d, J = 1,4 Hz), DMSO : 425(M+H) ⁺ FAB
326	0,79 - 0,93 (2H, m), 1,02 - 1,30 (10H, m), 1,37 - 1,49 (1H, m), 1,57 - 1,77 (7H, m), 2,81-2,92 (1H, a), 2,96 - 3,08 (1H, a), 3,94 - 4,05 (1H, a), 4,10 - 4,21 (1H, a), 7,63 - 7,70 (1H, a), 8,00 (1H, dd, J = 3,0 Hz, 2,4 Hz), 8,13 - 8,21 (1H, m), 8,55 (1H, d, J = 3,0 Hz), , 8,88 (1H, d, J = 2,4 Hz), DMSO : 360 (M+H) ⁺ FAB
327	1,10-1,30 (2H, m), 1,45-1,60 (3H, m), 1,75-1,85 (2H, m), 2,63 (2H, t, J = 7,2 Hz), 2,80 - 3,10 (2H, m), 3,30 - 3,38 (2H, m), 3,49 - 3,55 (2H, m), 3,95 - 4,24 (2H, m), 7,16 - 7,34 (4H, m), 8,02 (1H, t, J = 2,4 Hz), 8,55 (1H, a), 8,69 (1H, t, J = 5,6 Hz), 8,87 (1H, s), DMSO : 432(M+H) ⁺ FAB

[Tabla 56]

Ej N°	DAT RMN de ^1H δ (ppm), disolvente: EM m/z
328	1,10-1,30 (2H, m), 1,45-1,60 (3H, m), 1,75-1,85 (2H, m), 2,60 (2H, t, J = 7,6 Hz), 2,80 - 3,10 (2H, m), 3,30 - 3,38 (2H, m), 3,49-3,55 (2H, m), 3,74 (3H, s), 3,95-4,24 (2H, m), 6,71 -6,82 (3H, m), 7,19 (1H, t, J = 7,2 Hz), 8,01 (1H, a), 8,55 (1H, a), 8,68 (1H, t, J = 6,0 Hz), 8,87 (1H, a), DMSO : 428(M+H) ⁺ FAB
329	1,10-1,30 (2H, m), 1,45-1,60 (3H, m), 1,75-1,85 (2H, m), 2,65 (2H, t, J = 8,4 Hz), 2,80 - 3,10 (2H, m), 3,30 - 3,38 (2H, m), 3,49 - 3,55 (2H, m), 3,95 - 4,24 (2H, m), 7,05 -7,10 (3H, m), 7,30 - 7,35 (1H, m), 8,00 (1H, t, J = 2,4 Hz), 8,55 (1H, a), 8,68 (1H, t, J = 5,6 Hz), 8,87 (1H, a), DMSO : 416(M+H) ⁺ FAB
330	1,10-1,30 (2H, m), 1,45-1,62 (3H, m), 1,75-1,85 (2H, m), 2,70 (2H, t, J = 7,2 Hz), 2,80 - 3,10 (2H, m), 3,30 - 3,38 (2H, m), 3,49 - 3,55 (2H, m), 3,95 - 4,24 (2H, m), 7,50 (1H, t, J = 8,0 Hz), 7,56 - 7,74 (3H, m), 8,02 (1H, t, J = 2,0 Hz), 8,55 (1H, d, J = 2,0 Hz), 8,69 (1H, t, J = 6,0 Hz), 8,87 (1H, a), DMSO : 423(M+H) ⁺ FAB
331	1,10-1,34 (2H, m), 1,50- 1,64 (3H, m), 1,75-1,89 (2H, m), 2,84 (2H, t, J = 8,0 Hz), 2,84-3,11 (2H, m), 3,31 - 3,38 (2H, m), 3,49 - 3,55 (2H, m), 3,95 - 4,25 (2H, m), 7,40 (1H, dt, J = 0,8, 7,6 Hz), 7,52 (1H, d, J = 7,2 Hz), 7,65 (1H, dt, J = 1,6, 7,6 Hz), 7,79 (1H, dd, J = 1,2, 8,0 Hz), 8,04 (1H, t, J = 2,0 Hz), 8,55 (1H, d, J = 2,4 Hz), 8,69 (1H, t, J = 5,6 Hz), 8,87 (1H, d, J = 1,6 Hz), DMSO : 423(M+H) ⁺ FAB
332	462(M+H) ⁺ FAB
333	1,10-1,30 (2H, m), 1,45-1,60 (3H, m), 1,80 (2H, d, J = 12,0 Hz), 2,37 (2H, t, J = 7,2 Hz), 2,63 (2H, t, J = 7,2 Hz), 2,87 (1H, t, J = 12,2 Hz), 3,03 (1H, t, J = 12,2 Hz), -3,41 - 3,49 (2H, m), 4,01 (1H, d, J = 12,2 Hz), 4,18 (1H, 6,J= 12,2 Hz), 6,83 (1H, s), 7,15 -7,31 (5H, m), 7,36 (1H, s), 7,99 (1H, t, J = 2,4 Hz), 8,55 (1H, d, J = 3,2 Hz), 8,76 (1H, t, J = 5,6 Hz), 8,85 (1H, t, J = 2,0 Hz), DMSO : 425(M+H) ⁺ FAB
334	1,08 - 1,32 (2H, m), 1,45 - 1,60 (3H, m), 1,74 - 1,86 (2H, m), 2,66 (2H, dd, J = 7,2, 7,2 Hz), 2,80 - 2,95 (1H, m), 2,95-3,11 (1H, m), 3,95 - 4,08 (1H, m), 4,11 -4,25(1H, m), 7,09 - 7,17 (2H, m), 7,20 - 7,28 (1H, m), 7,28 - 7,36 (1H, m), 7,67 (1H, s a), 8,02 (1H, dd, J = 2,4, 2,0 Hz), 8,18 (1H, s a), 8,55 (1H, 6,J = 2,4 Hz), 8,89 (1H, d, J = 2,0 Hz), DMSO : 372(M+H) ⁺ FAB
335	1,08 - 1,32 (2H, m), 1,44 -1,61 (3H, m), 1,77 - 1,83 (2H, a), 2,63 (2H, t, J = 7,6 Hz), 2,79 - 3,08 (2H, a), 3,95-4,23 (2H, a), 6,73 (1H, d, J = 16,0 Hz), 7,14 - 7,22 (3H, m), 7,25 - 7,32 (2H, m), 7,64 (1H, d, J = 16,0 Hz), 8,02 - 8,06 (1H, m), 8,40 - 8,44 (1H, m), 8,68 - 8,73 (1H, m), 12,55 -12,63 (1H, a), DMSO : 380(M+H) ⁺ FAB
336	1,09-1,31 (2H, m), 1,43 - 1,56 (1H, m), 1,53-1,64 (2H, m), 1,71 -1,86 (2H, m), 2,67 (2H, dd, J = 8,0, 8,0 Hz), 2,79 - 2,96 (1H, m), 2,92 - 3,11 (1H, m), 3,93 - 4,10 (1H, m), 4,08-4,24 (1H, m), 7,31 (2H, d, J = 5,2 Hz), 7,67 (1H, s), 8,01 (1H, dd, J = 2,4, 1,6 Hz), 8,19 (1H, s), 8,49 (2H, s a), 8,56 (1H, d, J = 2,4 Hz), 8,89 (1H, d, J = 1,6 Hz), DMSO : 355(M+H) ⁺ ESI
337	1,08 - 1,32 (2H, m), 1,43 - 1,57 (1H, m), 1,52 - 1,63 (2H, m), 1,72 - 1,86 (2H, m), 2,66 (2H, dd, J = 7,2, 7,2 Hz), 2,80-2,95 (1H, m), 2,95-3,11 (1H, m), 3,93 - 4,08 (1H, m), 4,10 - 4,25 (1H, m), 7,33(1H,dd, J = 7,6, 4,8 Hz), 7,62 - 7,72 (2H, m), 8,01 (1H, dd, J = 2A, 1,6H), 8,19 (1H, s a), 8,41 (1H, s a), 8,47 (1H, s a), 8,56 (1H, d, J = 2,4 Hz), 8,89 (1H,d, J = 1,6H), DMSO : 355(M+H) ⁺ ESI
338	1,10-1,33 (2H, m), 1,45 - 1,59 (1H, m), 1,54-1,65 (2H, m), 1,75-1,87 (2H, m), 2,67 (2H, dd, J = 7,6, 7,6 Hz), 2,81 - 2,95 (1H, m), 2,96 - 3,10 (1H, m), 3,92 - 4,08 (1H, m), 4,11 -4,25(1H, m), 7,27 (2H, t, J = 8,8 Hz), 7,31 (2H, d, J = 8,4 Hz), 7,56 (2H, d, J = 8,4 Hz), 7,63 - 7,72 (3H, m), 8,02 (1H, dd, J = 2,4, 2,0 Hz), 8,19 (1H, s a), 8,56 (1H, d, J = 2,4 Hz), 8,89 (1H, d, J = 2,0 Hz), DMSO : 448(M+H) ⁺ FAB
339	1,10-1,33 (2H, m), 1,47 - 1,63 (1H, m), 1,53-1,65 (2H, m), 1,76- 1,88 (2H, m), 2,66 (2H, dd, J = 7,2, 7,2 Hz), 2,80 - 2,96 (1H, m), 2,96 - 3,11 (1H, m), 3,79 (3H, s), 3,96 - 4,07 (1H, m), 4,12 - 4,25 (1H, m), 7,01 (2H, d, J = 8,4 Hz), 7,28 (2H, d, J = 8,4 Hz), 7,53 (2H, d, J = 8,4 Hz), 7,58 (2H, d, J = 8,4 Hz), 7,67 (1H, s a), 8,02 (1H, dd, J = 2,4, 2,0 Hz), 8,19 (1H, s a), 8,56 (1H, 6,J = 2,4 Hz), 8,89 (1H, d, J = 2,0 Hz), DMSO : 458(M+H) ⁺ FAB

[Tabla 57]

Ej N°	DAT RMN de ^1H δ (ppm), disolvente: EM m/z
340	1,10-1,32 (2H, m), 1,45-1,67 (3H, m), 1,75-1,87 (2H, m), 2,71 (2H, t, J = 8,0 Hz), 2,80 - 3,10 (2H, m), 3,95 - 4,24 (2H, m), 7,23 (1H, d, J = 7,2 Hz), 7,33 - 7,52 (6H, m), 7,64 - 7,71 (2H, m), 8,02 (1H, t, J = 2,0 Hz), 8,19 (1H, s), 8,55 (1H, d, J = 2,4 Hz), 8,89 (1H, d, J = 1,6 Hz), DMSO : 430(M+H) ⁺ FAB
341	1,10-1,32 (2H, m), 1,45-1,67 (3H, m), 1,75-1,87 (2H, m), 2,71 (2H, t, J = 7,6 Hz), 2,80 - 3,10 (2H, m), 3,95 - 4,24 (2H, m), 7,29 (1H, d, J = 7,6 Hz), 7,41 (1H, t, J = 7,6 Hz), 7,55 (1H, d, J = 7,2 Hz), 7,60 - 7,73 (3H, m), 7,82 (1H, d, J = 7,2 Hz), 8,00 - 8,08 (2H, m), 8,16 (1H, s), 8,20 (1H, s), 8,65 (1H, a), 8,91 (1H, a), DMSO : 455(M+H) ⁺ FAB
342	1,06- 1,30 (2H, m), 1,43 - 1,56 (1H, m), 1,51 -1,61 (2H, m), 1,69 (2H, c, J = 6,4 Hz), 1,74-1,85 (2H, m), 2,63 (2H, dd, J = 7,6, 7,6 Hz), 2,80 - 2,94 (1H, m), 2,94 - 3,10 (2H, m), 3,33 (2H, td, J = 6,4, 6,4 Hz), 3,47 (2H, t, J = 6,4 Hz), 3,93 -4,09 (1H, m), 4,09 - 4,24 (1H, m), 7,13-7,24 (3H, m), 7,24-7,31 (2H, m), 7,99 (1H, dd, J = 2,4, 1,6 Hz), 8,54 (1H, d, J = 2,4 Hz), 8,67 (1H, t a, J = 5,2 Hz), 8,85 (1H, d, J = 1,6H), DMSO : 412(M+H) ⁺ FAB
343	1,08-1,31 (2H, m), 1,44 - 1,56 (1H, m), 1,52-1,61 (2H, m), 1,74-1,86 (2H, m), 1,82 - 1,93 (2H, m), 2,63 (2H, dd, J = 7,2, 7,2 Hz), 2,72 (6H, s), 2,80 - 2,93 (1H, m), 2,98 - 3,09 (3H, m), 3,34 (2H, td, J = 6,4, 6,4 Hz), 3,94 - 4,07 (1H, m), 4,10 - 4,24 (1H, m), 7,13 - 7,24 (3H, m), 7,24 - 7,32 (2H, m), 8,00 (1H, dd, J = 2,4, 1,6H), 8,57 (1H, d, J = 2,4 Hz), 8,85 (1H, t a, J = 5,6 Hz), 8,88 (1H, d, J = 1,6 Hz), DMSO : 439(M+H) ⁺ FAB
344	1,09 - 1,34 (2H, m), 1,45 - 1,60 (1H, m), 1,55-1,66 (2H, m), 1,75-1,87 (2H, m), 2,70 (2H, dd, J = 7,6, 7,6 Hz), 2,80 - 2,96 (1H, m), 2,96 - 3,11 (1H, m), 3,94 - 4,09 (1H, m), 4,10 - 4,26 (1H, m), 7,37 (2H, d, J = 8,4 Hz), 7,68 (1H, s a), 7,69 (2H, d, J = 8,4 Hz), 7,87 (2H, d, J = 8,4 Hz), 7,91 (2H, d, J = 8,4 Hz), 8,02 (1H, dd, J = 2,4, 2,0 Hz), 8,19 (1H, s a), 8,56 (1H, d, J = 2,4 Hz), 8,89 (1H, d, J = 2,0 Hz), DMSO : 455(M+H) ⁺ FAB
345	1,10-1,34 (2H, m), 1,46 - 1,60 (1H, m), 1,54-1,66 (2H, m), 1,75,- 1,89 (2H, m), 2,68 (2H, dd, J = 7,6, 7,6 Hz), 2,80-2,96 (1H, m), 2,96-3,12 (1H, m), 3,95 -4,09 (1H, m), 4,11 -4,26(1H, m), 7,13-7,21 (1H, m), 7,33 (2H, d, J = 8,0 Hz), 7,45-7,52 (3H, m), 7,63 (2H, d, J = 8,0 Hz), 7,67 (1H, s a), 8,02 (1H, dd, J = 2,4, 2,0 Hz), 8,19 (1H, s a), 8,56 (1H, d, J = 2,4 Hz), 8,89 (1H, d, J = 2,0 Hz), DMSO : 448(M+H) ⁺ FAB
346	1,10-1,35 (2H, m), 1,48-1,61 (1H, m), 1,56- 1,66 (2H, m), 1,76- 1,90 (2H, m), 2,69 (2H, dd, J = 8,0, 8,0 Hz), 2,81 - 2,97 (1H, m), 2,97 - 3,13 (1H, m), 3,95-4,10 (1H, m), 4,10 - 4,26 (1H, m), 7,25-7,32 (2H, m), 7,33 (2H, d, J = 8,0 Hz), 7,36 - 7,44 (1H, m), 7,44 - 7,50 (2H, m), 7,48 - 7,56 (1H, m), 7,67 (1H, s a), 8,02 (1H, dd, J = 2,8, 2,0 Hz), 8,19 (1H, s a), 8,56 (1H, d, J = 2,8 Hz), 8,89 (1H, d, J = 2,0 Hz), DMSO : 448 (M+H) ⁺ FAB
347	1,08-1,31 (2H, m), 1,43 - 1,55 (1H, m), 1,50-1,61 (2H, m), 1,72 - 1,85 (2H, m), 2,63 (2H, dd, J = 7,8, 7,8 Hz), 2,80 - 2,93 (1H, m), 2,90 (2H, t, J = 6,8 Hz), 2,96 - 3,09 (1H, m), 3,56 (2H, td, J = 6,8, 6,8 Hz), 3,93 - 4,08 (1H, m), 4,08 - 4,23 (1H, m), 7,14 - 7,24 (3H, m), 7,24 - 7,31 (2H, m), 7,33 (2H, d, J = 5,6 Hz), 7,95 (1H, dd, J = 2,8, 1,6 Hz), 8,50 (2H, s a), 8,55 (1H, d, J = 2,8 Hz), 8,81 (1H, d, J = 1,6 Hz), 8,81 (1H, t, J = 6,0H), DMSO : 459(M+H) ⁺ FAB
348	1,08-1,31 (2H, m), 1,43 - 1,57 (1H, m), 1,50- 1,62 (2H, m), 1,73-1,86 (2H, m), 2,63 (2H, dd, J = 7,8, 7,8 Hz), 2,80 - 2,93 (1H, m), 2,89 (2H, t, J = 6,8 Hz), 2,96 - 3,09 (1H, m), 3,54 (2H, td, J = 6,8, 6,8 Hz), 3,94 - 4,09 (1H, m), 4,09 - 4,25 (1H, m), 7,13 - 7,25 (3H, m), 7,25 - 7,32 (2H, m), 7,35 (1H, dd, J = 7,6, 4,8 Hz), 7,71 (1H, d, J = 7,6 Hz), 7,92 - 7,97 (1H, m), 8,44 (1H, s a), 8,49 (1H, s a), 8,52 - 8,59 (1H, m), 8,77 - 8,85 (2H, m), DMSO : 459(M+H) ⁺ FAB
349	1,10 -1,32 (2H, m), 1,45 - 1,67 (3H, m), 1,75 - 1,87 (2H, m), 2,69 - 2,78 (2H, m), 2,80 - 3,10 (2H, m), 3,95 - 4,24 (2H, m), 7,27 - 7,46 (3H, m), 7,66 (1H, s), 7,83 - 8,03 (5H, m), 8,18 (1H, s), 8,55 (1H, d, J = 2,4 Hz), 8,66 (1H, a), 8,89 (1H, d, J = 1,2 Hz), DMSO : 431(M+H) ⁺ FAB
350	425(M+H) ⁺ FAB
351	1,05 - 1,85 (17H, m), 2,67 (2H, t, J = 7,6 Hz), 2,80 - 3,10 (2H, m), 3,70 - 3,80 (1H, m), 3,95-4,24 (2H, m), 7,33 - 7,37 (2H, m), 7,62 - 7,70 (3H, m), 8,01 (1H, t, J = 2,0 Hz), 8,13 (1H, d, J = 7,6 Hz), 8,17 (1H, s), 8,55 (1H, d, J = 2,8 Hz), 8,89 (1H, d, J = 2,0 Hz), DMSO : 479(M+H) ⁺ FAB

[Tabla 58]

Ej N°	DAT RMN de ^1H δ (ppm), disolvente: EM m/z
352	411(M+H) ⁺ FAB
353	1,08 - 1,32 (2H, m), 1,43 - 1,58 (1H, m), 1,52 - 1,64 (2H, m), 1,72 - 1,87 (2H, m), 2,68 (2H, dd, J = 7,8, 7,8 Hz), 2,78 - 2,95 (1H, m), 2,97 - 3,12 (1H, m), 3,93 - 4,09 (1 H, m), 4,10 - 4,25 (1H, m), 7,26 (1H, s a), 7,29 (2H,d, J = 8,0 Hz), 7,67(1 H, s a), 7,79 (2H, d, J = 8,0 Hz), 7,89 (1H, s a), 8,01 (1H, dd, J = 2,4,1,2H), 8,18 (1H, s a), 8,55 (1H, d, J = 2,4 Hz), 8,89 (1H, d, J = 1,2H), DMSO : 397(M+H) ⁺ FAB
354	1,08 - 1,33 (2H, m), 1,44 - 1,58 (1H, m), 1,52 - 1,64 (2H, m), 1,73 - 1,88 (2H, m), 2,67 (2H, dd, J = 7,8, 7,8 Hz), 2,80 - 2,96 (1H, m), 2,92 (3H, s), 2,95 (3H, s), 2,96 - 3,12 (1H, m), 3,92 - 4,08 (1H, m), 4,09 - 4,25 (1H, m), 7,27 (2H, d, J = 7,6 Hz), 7,32 (2H, 6,J= 7,6 Hz), 7,67 (1H, s a), 8,01 (1H, dd, J = 2,4,1,6 Hz), 8,18 (1H, s a), 8,56 (1H, d, J = 2,4 Hz), 8,89 (1H, d, J = 1,6H), DMSO : 425(M+H) ⁺ FAB
355	1,11-1,31 (2H, m), 1,40- 1,66 (9H, m), 1,74-1,86 (2H, a), 2,64-2,69 (2H, m),2,86(1H, a), 3,02 (1H, a), 3,23 - 3,38 (2H, m), 3,51 - 3,64 (2H, m), 4,01 (1H, m), 4,17 (1H, m), 7,15-7,20 (2H, m), 7,30 - 7,37 (2H, m), 7,67 (1H, s), 8,01 (1H, m), 8,18 (1H, s), 8,55 (1H, m), 8,89 (1H, m), DMSO : 465(M+H) ⁺ ESI
356	1,21 - 1,36 (2H, m), 1,54-1,59 (3H, m), 1,78- 1,82 (2H, a), 2,64-2,69 (2H, a), 2,87 (1H, m), 3,03 (1H, m), 3,37 - 3,69 (8H, a), 3,99 (1H, m), 4,16 (1H, m), 7,15-7,20 (2H, m), 7,30 - 7,37 (2H, m), 7,67 (1H, s), 8,01 (1H, m), 8,18 (1H, s), 8,55 (1H, m), 8,89 (1H, m), DMSO : 467(M+H) ⁺ ESI
357	1,15-1,28 (2H, m), 1,44-1,62 (9H, m), 1,79- 1,83 (2H, a), 2,65-2,68 (2H, m), 2,88 (1H, a), 3,03 (1H, a), 3,24 - 3,37 (2H, a), 3,47 - 3,62 (2H, m), 4,01(11-1, m), 4,18 (1H, m), 7,26-7,30 (4H, m), 7,67 (1H, s), 8,02 (1H, m), 8,18 (1H, s), 8,55 (1H, m), 8,89 (1H, m), DMSO : 465(M+H) ⁺ FAB
358	1,13-1,28 (2H, m), 1,48-1,61 (3H, m), 1,79- 1,82 (2H, a), 2,65-2,69 (2H, a), 2,88 (1H, m), 3,04 (1H, m), 3,34 - 3,65 (8H, a), 4,01 (1H, m), 4,18 (1H, m), 7,15-7,20 (2H, m), 7,28-7,34 (4H, m), 7,66 (1H, s), 8,01 (1H, m), 8,17 (1H, s), 8,55 (1H, m), 8,89 (1H, m), DMSO : 467(M+H) ⁺ FAB
359	1,16 - 1,25 (2H, m), 1,51 - 1,61 (3H, m), 1,79 - 1,88 (6H, a), 2,65-2,69 (2H, m), 2,87 (1H, a), 3,03 (1H, a), 3,31 - 3,38 (2H, a), 3,44 - 3,47 (2H, m), 4,01 (1H, m), 4,18 (1H, m), 7,29-7,36 (4H, m), 7,68 (1H, s), 8,01 (1H, m), 8,19 (1H, s), 8,55 (1H, m), 8,89 (1H, m), DMSO : 451(M+H) ⁺ ESI
360	1,03 - 1,31 (8H, m), 1,46 - 1,66 (3H, m), 1,78 - 1,83 (2H, a), 2,64-2,69 (2H, m), 2,87 (1H, a), 3,03 (1H, a), 3,14 - 3,24 (2H, a), 3,35 - 3,49 (2H, m), 4,03(1H, m), 4,18 (1H, m), 7,12-7,18 (2H, m), 7,27 - 7,37 (2H, m), 7,68 (1H, s), 8,02 (1H, m), 8,19 (1H, s), 8,56 (1H, m), 8,89 (1H, m), DMSO : 453(M+H) ⁺ ESI
361	1,13 - 1,30 (2H, m), 1,48 - 1,61 (3H, m), 1,78 - 1,83 (2H, a), 2,65-2,71 (2H, m), 2,87 (1H, a), 3,03 (1H, a), 3,92 - 3,98 (2H, m), 4,00 (1H, m), 4,18 (1H, m), 4,37 - 4,43 (2H, m), 7,38-7,41 (2H, m), 7,66 - 7,70 (2H, m), 7,73 (1H, s), 8,01 (1H, m), 8,19 (1H, s), 8,56 (1H, m), 8,89 (1H, m), DMSO : 423(M+H) ⁺ API
362	1,04-1,37 (8H, m), 1,45-1,68 (3H, m), 1,83 (2H, d, J = 12,8 Hz), 2,69 (2H, t, J = 7,3 Hz), 2,86 (1H, t, J = 12,1 Hz), 2,99 (1H, t, J = 12,1 Hz), 3,28 (2H, a), 3,53 (2H, a), 4,15-4,34 (2H, m), 7,20 (2H, d, J = 8,1 Hz), 7,31 (2H, d, J = 8,1 Hz), 8,01 (1H, s), 8,59 (1H, s), 8,89 (1H, s)CDCl ₃ : 453(M+H) ⁺ ESI
363	1,18-1,36 (2H, m), 1,44-1,68 (3H, m), 1,76-2,12 (6H, m), 2,69 (2H, t, J = 7,5 Hz), 2,84 (2H, t, J = 11,9 Hz), 2,98 (2H, t, J = 11,9 Hz), 4,25 (4H, a), 6,02 (1H, a), 6,73 (1H, a), 7,20 (2H, d, J = 7,9 Hz), 7,45 (2H, d, J = 7,9 Hz), 7,98 (1H, s), 8,57 (1H, s), 8,85 (1H, s)CDCl ₃ : 451(M+H) ⁺ ESI

[Tabla 59]

Ej N°	DAT RMN de ^1H δ (ppm), disolvente: EM m/z
364	1,18-1,36 (2H, m), 1,44-1,70 (3H, m), 1,77-1,92 (2H, m), 2,72 (2H, t, J = 7,5 Hz), 2,85 (2H, t, J = 11,4 Hz), 2,99 (2H, t, J = 11,4 Hz), 4,08 (2H, t, J = 9,6 Hz), 4,26 (2H, a), 4,47 (2H, t, J = 9,6 Hz), 7,25 (2H, d, J = 7,8 Hz), 7,91 (2H, d, J = 7,8 Hz), 7,94-7,99 (1H, m), 8,58 (1H, d, J = 2,4 Hz), 8,83 (1H, d, J = 2,4 Hz)CDCl ₃ : 423(M+H) ⁺ ESI

Ej N°	DAT RMN de ^1H δ (ppm), disolvente: EM m/z
365	1,03 (2H, d, J = 6,2 Hz), 1,12 -1,30 (2H, m), 1,48 - 1,62 (3H, m), 1,80 (2H, d, J = 12,8 Hz), 2,68 (2H, t, J = 7,4 Hz), 2,87 (1H, t, J = 12,8 Hz), 3,03 (1H, t, J = 12,8 Hz), 3,38 - 3,80 (6H, m), 4,01 (1H, d, J = 12,8 Hz), 4,17 (1H, d, J = 12,8 Hz), 6,65 - 6,68 (1H, m), 6,84 (1H, d, J = 8,4 Hz), 7,23 - 7,39 (4H, m), 7,53 - 7,57 (1H, m), 7,66 (1H, s), 8,00- 8,02 (1H, m), 8,11 - 8,13 (1H, m), 8,18 (1H, s), 8,55 (1H, d, J = 2,4 Hz), 8,88 (1H, d, J = 2,0 Hz), DMSO : 543(M+H) ⁺ FAB
366	1,03 (2H, d, J = 6,2 Hz), 1,12 -1,30 (2H, m), 1,48 - 1,62 (3H, m), 1,80 (2H, d, J = 12,4 Hz), 2,68 (2H, t, J = 7,4 Hz), 2,87 (1H, t, J = 12,4 Hz), 3,03 (1H, t, J = 12,4 Hz), 3,10 - 3,28 (3H, m); 3,40 - 3,83 (3H, m), 4,02 (1H, d, J = 12,4 Hz), 4,18 (1H, d, J = 12,4 Hz), 6,80 (1H, t, J = 7,6 Hz), 6,95 (2H, d, J = 7,6 Hz), 7,20 - 7,40 (6H, m), 7,66 (1H, s), 8,00 (1H, t, J = 2,4 Hz), 8,18 (1H, s), 8,55 (1H, d, J = 2,4 Hz), 8,88 (1H, d, J = 2,0 Hz), DMSO : 542(M+H) ⁺ FAB
367	1,12 -1,32 (2H, m), 1,48- 1,63 (3H, m), 1,82 (2H, d, J = 12,4 Hz), 2,68 (2H, t, J = 7,2 Hz), 2,88 (1H, t, J = 12,4 Hz), 3,04 (1H, t, J = 12,4 Hz), 3,40 - 3,75 (8H, m), 4,02 (1H, d, J = 12,4 Hz), 4,18 (1H, d, J = 12,4 Hz), 6,65-6,68 (1H, m), 6,84 (1H, d, J = 8,8 Hz), 7,31 (2H, d, J = 8,0 Hz), 7,36 (2H, d, J = 8,0 Hz), 7,53 - 7,57 (1H, m), 7,66 (1H, s), 8,01 (1H, d, J = 2,4 Hz), 8,11 - 8,13 (1H, m), 8,18 (1H, s), 8,55 (1H, d, J = 2,8 Hz), 8,89 (1H, d, J = 2,0 Hz), DMSO : 543(M+H) ⁺ FAB
368	1,11 -1,31 (2H, m), 1,48- 1,63 (3H, m), 1,81 (2H, d, J = 12,2 Hz); 2,68 (2H, t, J = 7,2 Hz), 2,88 (1H, t, J = 12,8 Hz), 3,04 (1H, t, J = 12,8 Hz), 3,10 - 3,25 (4H, m), 3,42 - 3,81 (4H, m), 4,02 (1H, d, J = 12,8 Hz), 4,18 (1H, d, J = 12,8 Hz), 6,81 (1H, t, J = 7,2 Hz), 6,95 (2H, d, J = 8,4 Hz), 7,21 - 7,37 (6H, m), 7,66 (1H, s), 8,01 (1H, s), 8,18 (1H, s), 8,55 (1H, d, J = 2,4 Hz), 8,88 (1H, s), DMSO : 542(M+H) ⁺ FAB
369	1,19-1,23 (2H, m), 1,52-1,62 (3H, m), 1,78-1,85 (2H, m), 2,70 (2H, d, J = 7,8 Hz), 2,88 (1H, t, J = 11,9 Hz), 3,03 (1H, t, J = 10,7 Hz), 3,52 (2H, dd, J = 5,4, 5,2 Hz), 3,59 (1H, dd, J = 5,3, 5,3 Hz), 4,02 (1H, m), 4,18 (1H, m), 4,48 (1H, t, J = 5,2 Hz), 4,60 (1H, t, J = 5,2 Hz), 7,35-7,38 (2H, m), 7,68-7,69 (2H, m), 7,72-7,75 (1H, m), 8,02-8,07 (1H, m), 8,18-8,23 (1H, m), 8,56-8,59 (1H, m), 8,63-8,68 (1H, m), 8,89-8,91 (1H, m), DMSO : 443(M+H) ⁺ FAB
370	1,13-1,33 (2H, m), 1,52-1,63 (3H, m), 1,75-1,85 (2H, m), 2,68 (2H, d, J = 7,8 Hz), 2,88 (1H, t, J = 10,0 Hz), 3,03 (1H, t, J = 10,0 Hz), 3,30-3,35 (2H, m), 3,46-3,54 (2H, m), 4,15 (1H, d, J = 17,2 Hz), 4,18 (1H, d, J = 16,0 Hz), 7,33-7,39 (2H, m), 7,62-7,72 (3H, m), 8,00-8,01 (1H, m), 8,16-8,18 (1H, m), 8,35-8,29 (1H, m), 8,55 (1H, d, J = 3,4 Hz), 8,89 (1H, d, J = 2,2 Hz), DMSO : 441(M+H) ⁺ ESI
371	1,21-1,35 (2H, m), 1,48 (9H, s), 1,48-1,60 (1H, m), 1,61-1,69 (2H, m), 1,79-1,87 (2H, m), 2,71 (2H, dd, J = 6,0,6,0 Hz), 2,86 (1H, t, J = 9,6 Hz), 3,00 (1H, t, J = 9,6 Hz), 4,18-4,33 (2H, m), 5,76 (1H, a), 5,93 (1H, s), 6,28 (1H, a), 7,27-7,35 (2H, m), 7,45-7,50 (1H, m), 7,61 (1H, s), 7,96 (1H, s), 8,58 (1H, s), 8,84 (1H, s)CDCl ₃ : 454(M+H) ⁺ ESI
372	1,27 (6H, d, J = 4,8 Hz), 1,61-1,69 (2H, m), 1,72-1,88 (5H, m), 2,71 (2H, t, J = 6,0,6,0 Hz), 2,86 (1H, t, J = 9,0 Hz), 3,00 (1H, t, J = 9,0 Hz), 4,17-4,36 (3H, m), 5,81 (1H, a), 5,95 (1H, a), 6,54 (1H, a), 7,21-7,39 (2H, m), 7,52 (1H, d, J = 6,0 Hz), 7,63 (1H, s), 7,97 (1H, s), 8,61 (1H, s), 8,89 (1H, s)CDCl ₃ : 439(M+H) ⁺ ESI
373	1,10-1,31 (2H, m), 1,47- 1,62 (3H, m), 1,78- 1,83 (2H, m), 2,39-2,51 (2H, m), 2,66-2,69 (2H, m), 2,82 - 2,92 (1H, a), 2,98 - 3,10 (1H, a), 3,65 - 3,73 (2H, a), 3,89 (2H, t, J = 13,1 Hz), 3,98 -4,22 (2H, m), 7,31 (2H, d, J = 8,2 Hz), 7,48 (2H, d, J = 8,2 Hz), 7,63 - 7,69 (1H, a), 8,00 - 8,02 (1H, m), 8,15 - 8,21 (1H, a), 8,55 - 8,56 (1H, m), 8,88 - 8,89 (1H, m), DMSO : 487(M+H) ⁺ FAB

[Tabla 60]

Ej N°	DAT RMN de ^1H δ (ppm), disolvente: EM m/z
374	1,10-1,31 (2H, m), 1,47- 1,59 (3H, m), 1,77- 1,83 (2H, m), 2,56 (2H, t, J = 7,5 Hz), 2,82-3,08 (2H, m), 3,99 - 4,21 (2H, m), 5,77 - 5,82 (2H, a), 6,75 (1H, d, J = 7,5 Hz), 7,11 (1H, t, J = 7,5 Hz), 7,17 - 7,20 (1H, m), 7,25 - 7,27 (1H, a), 7,65 - 7,70 (1H, a), 8,00 - 8,03 (1H, m), 8,15 - 8,21 (1H, a), 8,40 - 8,45 (1H, a), 8,54 - 8,56 (1H, m), 8,88 - 8,90 (1H, m), DMSO : 412(M+H) ⁺ FAB

Ej N°	DAT RMN de ^1H δ (ppm), disolvente: EM m/z
375	1,10-1,30 (2H, m), 1,46- 1,60 (3H, m), 1,76 - 1,90 (6H, m), 2,57 (2H, t, J = 7,4 Hz), 2,82 - 3,10 (2H, m), 3,32 - 3,39 (4H, m), 3,97-4,23 (2H, m), 6,77 (1H, 6, J =7,8), 7,12 (1H, t, J = 7,8 Hz), 7,30 - 7,38 (2H, m), 7,64 - 7,68 (1H, a), 7,99 - 8,02 (2H, m), 8,16 - 8,21 (1H, a), 8,54 - 8,56 (1H, m), 8,88 - 8,90 (1H, m), DMSO : 466(M+H) ⁺ FAB
376	1,12 -1,30 (2H, m), 1,47 - 1,63 (3H, m), 1,77 - 1,85 (2H, m), 2,39 - 2,52 (2H, m), 2,69 (2H, t, J = 7,8 Hz), 2,83 - 3,08 (2H, m), 3,63 - 3,75 (2H, m), 3,83 - 3,94 (2H, m), 3,97 - 4,24 (2H, m), 7,33 - 7,41 (4H, m), 7,66 - 7,70 (1H, a), 8,03 - 8,05 (1H, m), 8,18 - 8,22 (1H, a), 8,57 (1H, d, J = 2,4 Hz), 8,90 (1H, d, 1,7 Hz), DMSO : 487(M+H) ⁺ FAB
377	1,18-1,38(2H, m), 1,48-1,71 (3H, m), 1,78-1,89 (2H, m), 2,14-2,32 (2H, m), 2,71 (2H, t, J = 7,5 Hz), 2,80-3,24 (6H, m), 3,57-3,83 (2H, m), 4,26 (2H, dd, J = 7,0 Hz), 5,80 (1H, a), 6,51 (1H, a), 7,09 (1H, d, J = 7,5 Hz), 7,22-7,53 (7H, m), 7,60 (1H, d, J = 8,2 Hz), 7,80-7,87 (1H, m), 8,05 (1H, dd, J = 2,0,2,0 Hz), 8,16-8,25 (1H, m), 8,60 (1H, s), 8,96 (1H, s), DMSO : 593(M+H) ⁺ ESI
378	1,00 - 1,80 (16H, m), 2,27 (3H, s), 2,65 - 2,74 (2H, m), 2,80 - 3,10 (2H, m), 3,95-4,32 (4H, m), 6,42 (1H, 6,J = 7,6 Hz), 6,56 (1H, d, J = 8,8 Hz), 7,36 (1H, t, J = 7,6 Hz), 7,67 (1H, s), 8,00 (1H, t, J = 2,4 Hz), 8,19 (1H, s), 8,55 (1H, d, J = 2,4 Hz), 8,89 (1H, d, J = 2,0 Hz), DMSO : 466(M+H) ⁺ FAB
379	1,11-1,21 (2H, m), 1,27 - 1,49 (10H, m), 1,74-1,84 (4H, a), 2,83 - 2,92 (3H, a), 3,05 (1H, a), 3,71 - 3,75 (2H, a), 4,02 (1H, a), 4,18 (1H, a), 7,34 (1H, m), 7,58 (1H, m), 7,66-7,71 (2H, m), 7,86 (1H, m), 8,00-8,03 (2H, m), 8,07 (1H, m), 8,19 (1H, s), 8,55 (1H, m), 8,89 (1H, m), DMSO : 502(M+H) ⁺ FAB
380	1,00 - 1,82 (16H, m), 2,77 - 3,10 (4H, m), 3,95 - 4,23 (2H, m), 4,53 (2H, d, J = 12,0 Hz), 7,15 - 7,26 (2H, m), 7,45 - 7,55 (2H, m), 7,62 - 7,70 (2H, m), 7,95 - 8,05 (2H, m), 8,20 (1H, s), 8,46 (1H, d, J = 2,8 Hz), 8,89 (1H, d, J = 1,7 Hz), DMSO : 502(M+H) ⁺ FAB
381	1,11-1,20 (2H, m), 1,27-1,32 (2H, m), 1,47-1,61 (3H, m), 1,75-1,78 (2H, m), 2,34-2,44 (2H, m), 2,56-2,74 (4H, m), 2,88 (1H, t, J = 12,1 Hz), 3,04 (1H, t, J = 12,5 Hz), 3,23-3,41 (4H, m), 4,01 (1H, d, J = 13,0 Hz), 4,18 (1H, d, J = 12,4 Hz), 7,37 (1H, d, J = 5,6 Hz), 7,57-7,61 (1H, m), 7,68-7,71 (2H, m), 7,87 (1H, d, J = 8,1 Hz), 8,01 (1H, t, J = 2,2 Hz), 8,06-8,10 (2H, m), 8,18 (1H, a), 8,55 (1H, d, J = 2,4 Hz), 8,88 (1H, d, J = 1,8H), DMSO : 503(M+H) ⁺ FAB
382	1,15-1,19 (2H, m), 1,27-1,49 (10H, m), 1,74-1,85 (4H, m), 2,70 (2H, m), 2,89 (1H, t,J= 12,4 Hz), 3,04 (1H, t, J = 12,1 Hz), 3,26-3,31 (2H, m), 4,02 (1H, m), 4,18 (1H, d, J = 12,4 Hz), 7,09 (1H, d, J = 14,8 Hz), 7,40 (1H, t, J = 7,8 Hz), 7,46-7,51 (2H, m), 7,55 (1H, d, J = 8,3 Hz), 7,64-7,70 (1H, a), 7,85-7,87 (1H, m), 8,17 (1H, t, J = 2,2 Hz), 8,07-8,09 (1H, m), 8,15-8,21 (1H, a), 8,55 (1H, d, J = 2,8 Hz), 8,89 (1H, d, J = 1,7 Hz), DMSO : 501(M+H) ⁺ FAB

[Tabla 61]

Ej N°	DAT RMN de ^1H δ (ppm), disolvente: EM m/z
383	0,87 (3H, t, J =6,4 Hz), 1,20- 1,46 (8H, m), 1,54-1,72 (2H, m), 1,70 (2H, c, J =6,4 Hz), 1,81 - 1,94 (2H, m), 2,54 - 2,64 (1H, m), 2,85 - 3,05 (1H, m), 3,05 - 3,25 (1H, m), 3,91 (2H, t, J = 6,4 Hz), 4,00 - 4,16 (1H, m), 4,15 - 4,31 (1H, m), 6,56 - 6,63 (1H, m), 7,07 - 7,13 (1H, m), 7,17 (1H, dd, J = 8,0, 8,0 Hz), 7,29 - 7,36 (1H, m), 7,45 (1H, dd, J = 7,8, 5,2 Hz), 7,59-7,67 (1H, m), 8,40 - 8,46 (2H, m), 9,90 (1H, s),DMSO:440 (M+H) ⁺ FAB
384	0,87 (3H, t, J = 6,4 Hz), 1,20 - 1,45 (8H, m), 1,55-1,77 (4H, m), 1,80- 1,93 (2H, m), 2,52 -2,62 (1H, m), 2,88 - 3,04 (1H, m), 3 .04 - 3,19 (1H, m), 3,90 (2H, t, J = 6,4 Hz), 4,00 - 4,14 (1H, m), 4,16 - 4,30 (1H, m), 6,85 (2H,d, J = 8,8 Hz), 7,45 (1H, dd, J = 8,3, 4,9 Hz), 7,49 (2H, d, J = 9,2 Hz), 7,61 - 7,66(1H, m), 8,40 - 8,45 (2H, m), 9,78 (1H, s),DMSO:440(M+H) ⁺ FAB
385	369(M+H) ⁺ FAB
386	480(M+H) ⁺ FAB
387	424(M+H) ⁺ FAB

ES 2 528 674 T3

Ej N°	DAT RMN de ^1H δ (ppm), disolvente: EM m/z
388	0,85 (3H, t, J = 7,2 Hz), 1,20 - 1,32 (6H, m), 1,45 - 1,58 (2H, m), 1,56 - 1,78 (2H, m), 1,81 - 1,94 (2H, m), 2,48 - 2,54 (2H, m), 2,55 - 2,66 (1H, m), 2,90 - 3,05 (1H, m), 3,07 - 3,21 (1H, m), 4,00 - 4,15 (1H, m), 4,17 - 4,32 (1H, m), 7,10 (2H, d, J = 8,0 Hz), 7,50 (2H, d, J = 8,0 Hz), 7,68 (1H, s a), 8,04 (1H, dd, J = 2,8, 2,0 Hz), 8,19 (1H, a), 8,58 (1H, d, J = 2,8 Hz), 8,90 (1H, d, J = 2,0 Hz), 9,86 (1H, a), DMSO: 453(M+H) ⁺ FAB
389	1,56 - 1,74 (2H, a), 1,88 - 2,04 (2H, a), 2,48 - 2,53 (3H, m), 3,25 - 3,55 (2H, a), 3,65 - 3,92 (2H, a), 4,46 - 4,55 (1H, m), 5,07 (2H, s), 6,95 (4H, s), 7,01 (1H, s), 7,15 (1H, dt, J = 2,9, 8,8 Hz), 7,23 - 7,30 (2H, m), 7,40 - 7,47 (1H, m), 7,70 - 8,30 (2H, a), DMSO
390	1,55 - 1,74 (2H, a), 1,88 - 2,04 (2H, a), 3,25 - 3,55 (2H, a), 3,65 - 3,92 (2H, a), 4,46-4,54 (1H, m), 5,07 (2H, s), 6,95 (4H, s), 7,01 (1H, s), 7,15 (1H, dt, J = 2,9, 8,8 Hz), 7,23 - 7,30 (2H, m), 7,40 - 7,47 (2H, m), 7,86 - 7,94 (1H, a), 7,97 - 8,05 (1H, a), 10,19 (1H, s), DMSO: 439(M+H) ⁺ FAB
391	1,58 - 1,77 (2H, a), 1,91 - 2,06 (2H, a), 3,28 - 3,41 (1H, a), 3,45 - 3,57 (1H, a), 3,65 - 3,78 (1H, a), 3,82 - 3,94 (1H, a), 4,48 - 4,57 (1H, m), 5,07 (2H, s), 6,95 (4H, s), 7,11 - 7,18 (1H, m), 7,23 - 7,30 (2H, m), 7,40 - 7,47 (1H, m), 8,29- 8,32 (1H, m), 8,78 (1H, d, J = 2,5 Hz), 8,91 (1H, d, J = 2,0 Hz), DMSO: 448(M+H) ⁺ FAB
392	0,78 - 0,93 (2H, m), 1,04 - 1,26 (6H, m), 1,35 - 1,45 (2H, m), 1,54 - 1,74 (9H, m), 1,90 - 2,04 (2H, a), 3,28 - 3,55 (2H, m), 3,66 - 3,95 (4H, m), 4,46 - 4,54 (1H, m), 6,84 (2H, d, J = 8,8 Hz), 6,93 (2H, d, J = 8,8 Hz), 7,45 (1H, dd, J = 4,8, 8,4 Hz), 7,60 - 7,66 (1H, m), 8,41 - 8,45 (2H, m), DMSO: 453(M+H) ⁺ FAB
393	415(M+H) ⁺ FAB
394	387(M+H) ⁺ FAB
395	1,06 - 1,20 (2H, m), 1,43 - 1,82 (1 OH, m), 1,86 - 2,05 (3H, m), 3,24 - 3,57 (2H, a), 3,68-3,94 (4H, m) 4,51 - 4,55 (1H, m), 6,85 (2H, d, J = 9,2 Hz), 6,93 (2H, d, J = 9,2 Hz), 8,08 (1H, dd, J = 1,6, 2,4 Hz), 8,66 (1H, d, J = 2,4 Hz), 8,92 (1H, d, J = 1,6 Hz), 13,38 - 13,84 (1H, a), DMSO: 455(M+H) ⁺ FAB
396	1,21 - 1,42 (2H, m), 1,78 - 1,90 (2H, a), 1,93 - 2,06 (1H, m), 2,85 - 2,99 (1H, a), 3,01 - 3,15 (1H, a), 3,81 (2H, d, J = 8,0 Hz), 3,99 - 4,12 (1H, a), 4,15 - 4,27 (1H, a), 5,07 (2H, s), 6,88 (2H, d, J = 9,2 Hz), 6,94 (2H, 6, J = 9,2 Hz), 7,11 - 7,18 (1H, m), 7,23 - 7,29 (2H, m), 7,39 - 7,47 (2H, m), 7,62 (1H, ddd, J = 1,2, 2,4, 8,0 Hz), 8,40- 8,45 (1H, m), DMSO: 437(M+H) ⁺ FAB
397	414(M+H) ⁺ FAB
398	386(M+H) ⁺ FAB
399	1,10 - 1,33 (2H, m), 1,45 - 1,61 (3H, m), 1,75 - 1,87 (2H, a), 2,64 (2H, t, J = 7,6 Hz), 2,80-3,10 (2H, a), 3,95 - 4,24 (2H, a), 7,12 - 7,32 (5H, m), 7,90 (2H, d, J = 8,4 Hz), 7,98 - 8,08 (3H, m), 8,43 - 8,49 (1H, m), 8,80 - 8,86 (1H, m), 12,80 - 13,30 (1H, m), DMSO: 431(M+H) ⁺ FAB

[Tabla 62]

Ej N°	DAT RMN de ^1H δ (ppm), disolvente: EM m/z
400	1,06 - 1,30 (2H, m), 1,56 - 1,80 (3H, m), 2,47 - 2,52 (2H, m), 2,76 - 2,91 (1H, a), 2,93 - 3,07 (1H, a), 3,92 - 4,05 (1H, a), 4,08 - 4,21 (1H, a), 5,10 (2H, s), 6,94 (2H, d, J = 8,0 Hz), 7,08 - 7,18 (3H, m), 7,24 - 7,31 (2H, m), 7,40 - 7,48 (1H, m), 7,71 (1H, dd, J = 4,8, 8,4 Hz), 7,93 - 7,99 (1H, m), 8,58 (1H, d, J = 4,4 Hz), 8,62 - 8,78 (1H, m), DMSO: 421(M+H) ⁺ FAB
401	1,08-1,31 (2H, m), 1,58 - 1,79 (3H, m), 2,47-2,52 (2H, m), 2,76 - 3,05 (2H, a), 3,92-4,22 (2H, a), 5,10 (2H, s), 6,94 (2H, d, J = 8,4 Hz), 7,08 - 7,19 (3H, m), 7,24 - 7,31 (2H, m), 7,40 - 7,48 (1H, m), 7,98 - 8,03 (1H, m), 8,56 - 8,62 (1H, m), 8,87 - 8,93 (1H, a), DMSO: 465(M+H) ⁺ FAB
402	1,07 - 1,28 (2H, a), 1,43 - 1,60 (3H, m), 1,73 - 1,82 (2H, a), 2,62 (2H, t, J = 7,8 Hz), 2,77 - 3,05 (2H, a), 3,92 - 4,20 (2H, a), 7,00 (1H, dd, J = 2,0, 2,4 Hz), 7,14 - 7,31 (5H, m), 8,04 (1H, dd, J = 2,0, 2,4 Hz), 7,86 - 7,94 (1H, a), 7,97 - 8,03 (1H, a), 10,06 - 10,26 (1H, a), DMSO: 327(M+H) ⁺ FAB
403	351(M+H) ⁺ FAB
404	395(M+H) ⁺ FAB

Ej N°	DAT RMN de ^1H δ (ppm), disolvente: EM m/z
405	503(M+H) ⁺ FAB
406	453(M+H) ⁺ FAB
407	1,02-1,51 (6H, m), 1,68- 1,80 (4H, m), 2,28 (3H, s), 2,66-2,74 (2H, m), 2,82 - 3,09 (2H, m), 3,95-4,31 (4H, m), 6,43 (1H, d, J = 7,1 Hz), 6,56 (1H, d, J = 8,5 Hz), 7,34 - 7,39 (1H, m), 7,65 - 7,69 (1H, a), 7,99 - 8,01 (1H, m), 8,16 - 8,19 (1H, a), 8,55 (1H, d, J = 2,5 Hz), 8,88 (1H, d, J = 1,9 Hz),DMSO:452(M+H) ⁺ FAB
408	502(M+H) ⁺ FAB
409	369(M+H) ⁺ FAB
410	327(M+H) ⁺ FAB
411	441(M+H) ⁺ ESI
412	1,25 - 1,65 (6H, m), 2,25 - 2,48 (6H, m), 2,57 (2H, t, J = 7,8 Hz), 3,36 - 3,64 (4H, m), 7,12-7,30 (5H, m), 7,68 (1H, s), 8,03 (1H, t, J = 2,4 Hz), 8,19 (1H, s), 8,56 (1H, d, J = 2,4 Hz), 8,90 (1H, d, J = 1,5 Hz),DMSO: 397(M+H) ⁺ FAB
413	3,00 - 3,75 (6H, m), 4,01 -4,38(4H, m), 5,17 (2H, s), 7,10 (2H, d, J = 8,8 Hz), 7,13-7,21 (1H, m), 7,27- 7,33 (2H, m), 7,42 - 7,49 (1H, m), 7,59 (2H, d, J = 8,8 Hz), 7,75 (1H, dd, J = 5,2, 7,6 Hz), 7,97 - 8,02 (1H, m), 8,62 (1H, d, J = 4,4 Hz), 8,70 (1H, d, J = 2,4 Hz),DMSO: 422(M+H) ⁺ FAB
414	432(M+H) ⁺ FAB
415	431(M+H) ⁺ FAB
416	299(M+H) ⁺ FAB
417	1,33 (3H, t, J = 6,8 Hz), 1,60 - 1,76 (2H, a), 1,91 - 2,07 (2H, a), 3,30 - 3,43 (1H, a), 3,46 - 3,60 (1H, a), 3 .67 - 3,75 (1H, a), 3,83 = 3,96 (1H, a), 4,35 (2H, c, J = 6,8 Hz), 4,47 - 4,57 (1H, m), 5,07 (2H, s), 6,96 (4H, s), 7,11 - 7,19 (1H, m), 7,23-7,30 (2H, m), 7,40 - 7,47 (1H, m), 7,84 (1H, dd, J = 2,4, 8,8 Hz), 8,12 (1H, d, J = 8,8 Hz), 8,58 (1H, d, J = 2,4 Hz),DMSO: 495(M+H) ⁺ FAB
418	1,58- 1,77 (2H, a), 1,90-2,08 (2H, a), 3,28-3,60 (2H, a), 3,66 -3,98 (2H, a), 4,47 - 4,54 (1H, m), 5,07 (2H, s), 6,96 (4H, s), 7,10 - 7,19 (1H, m), 7,21 - 7,32 (2H, m), 7,38 - 7,49 (1H, m), 7,69 - 7,77 (1H, m), 8,04 (1H, d, J = 8,6 Hz), 8,60 - 8,70 (1H, m),DMSO:467(M+H) ⁺ FAB
419	327(M+H) ⁺ FAB
420	354(M+H) ⁺ FAB
421	437(M+H) ⁺ FAB
422	437(M+H) ⁺ FAB
423	368(M+H) ⁺ FAB

[Tabla 63]

Ej N°	DAT RMN de ^1H δ (ppm), disolvente: EM m/z
424	369(M+H) ⁺ ESI
425	370(M+H) ⁺ FAB
426	383(M+H) ⁺ ESI
427	412(M+H) ⁺ FAB
428	483(M+H) ⁺ FAB
429	384(M+H) ⁺ FAB
430	483(M+H) ⁺ ESI
431	493(M+H) ⁺ ESI

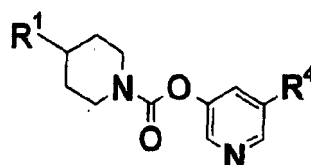
Ej N°	DAT RMN de ^1H δ (ppm), disolvente: EM m/z
432	522(M+H) ⁺ ESI
433	466(M+H) ⁺ FAB
434	480(M+H) ⁺ ESI
435	438(M+H) ⁺ ESI
436	427(M+H) ⁺ ESI
437	481(M+H) ⁺ FAB

[Tabla 64]

Ej N°	célula Cl ₅₀ FAAH (nM)	Ej N°	célula Cl ₅₀ FAAH (nM)	Ej N°	célula Cl ₅₀ FAAH (nM)
002	0,11	108	0,052	293	0,24
003	0,073	113	0,056	294	0,60
009	0,67	115	0,052	300	0,43
010	0,10	116	0,078	301	0,40
013	0,27	122	0,15	302	0,17
014	0,20	124	0,35	303	0,12
015	0,033	126	0,58	304	0,24
017	0,18	138	0,078	313	0,89
018	0,35	144	0,093	315	0,51
019	0,072	147	0,28	318	0,062
021	0,23	149	0,45	319	0,24
023	0,040	151	0,17	320	0,081
030	0,19	152	0,18	321	0,040
033	0,077	154	0,17	322	0,058
034	0,046	155	0,061	323	0,085
036	0,044	159	0,23	324	0,50
037	0,69	160	0,51	325	0,54
038	0,028	173	0,69	326	0,13
039	0,30	174	0,60	327	0,12
042	0,43	175	0,37	328	0,42
043	0,21	176	0,84	329	0,39
044	0,095	179	0,060	330	0,53
046	0,41	197	0,11	333	0,43
047	0,13	199	0,58	334	0,048
049	0,10	200	0,30	335	0,075
051	0,26	206	0,17	338	0,034
053	0,063	207	0,31	339	0,12
055	0,44	208	0,13	340	0,052
061	0,35	218	0,44	341	0,078
063	0,12	225	0,89	342	0,33
065	0,41	228	0,22	344	0,13
066	0,057	261	0,54	345	0,18
069	0,095	263	0,036	346	0,27
070	0,099	266	0,31	349	0,054
077	0,071	268	0,15	351	0,13
078	0,081	269	0,081	359	0,52
080	0,044	270	0,17	362	0,42
081	0,012	272	0,48	364	0,14

Ej Nº	célula	Ej Nº	célula	Ej Nº	célula
	Cl ₅₀ FAAH (nM)		Cl ₅₀ FAAH (nM)		Cl ₅₀ FAAH (nM)
088	0,37	274	0,37	371	0,21
085	0,44	281	0,082	372	0,49
098	0,26	283	0,43	373	0,49
099	0,099	284	0,36	376	0,21
100	0,035	285	0,47	378	0,20
101	0,078	287	0,031	380	0,35
103	0,092	289	0,16		
104	0,066	292	0,65		

[Tabla 65]

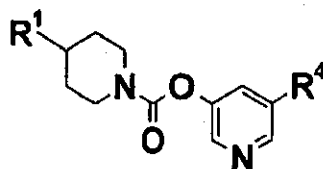


Comp. Nº	R ¹	R ⁴
1	HO ₂ C(CH ₂) ₃	H
2	Mo ₄ (CH ₂) ₂ NHCO(CH ₂) ₃	H
3	4-HexOPh(CH ₂) ₂ NHCO	CO ₂ H
4	4-OctPhNHCO	CO ₂ H
5	Ph(CH ₂) ₂ CONH	CO ₂ Me
6	Ph(CH ₂) ₂ CONH	H
7	Ph(CH ₂) ₂ CONH	CO ₂ H
8	Ph(CH ₂) ₄ NHCO	CO ₂ H
9	4-BuPhNHCO	CO ₂ H
10	4-HexPhNHCO	CO ₂ H
11	Py ₂ (CH ₂) ₂ NHCO	H
12	Py ₃ (CH ₂) ₂ NHCO	H
13	Ph(CH ₂) ₄ NHCO	CONH ₂
14	4-BuPhNHCO	CONH ₂
15	Ph(CH ₂) ₃ O(CH ₂) ₂	CO ₂ H
16	2-H ₂ NCOPhO(CH ₂) ₃	CO ₂ H
17	4-(3-FPhCH ₂ O)PhO	
18	Ph(CH ₂) ₂	
19	1-MeBenzIM 2(CH ₂) ₃	CO ₂ H
20	Ph(CH ₂) ₂	CO ₂ Me
21	3-PIPEIPh(CH ₂) ₂	CO ₂ H
22		CO ₂ H
23	Mo ₄ CH ₂	H
24	Mo ₄ (CH ₂) ₂	CO ₂ Me

Comp. Nº	R ¹	R ⁴
32	cPen(CH ₂) ₂	CONH ₂
33	cHexCH ₂	H
34	cHexCH ₂	CO ₂ Me
35	cHexCH ₂	CO ₂ H
36	cHexCH ₂	CONH ₂
37	cHex(CH ₂) ₃	H
38	cHex(CH ₂) ₃	CO ₂ Me
39	cHex(CH ₂) ₃	CO ₂ H
40	cHex(CH ₃) ₃	CONH ₂
41	Ph(CH ₂) ₃	H
42	Ph(CH ₂) ₃	CONH ₂
43	3-FPh(CH ₂) ₃	H
44	3-FPh(CH ₂) ₃	CO ₂ Me
45	3-FPh(CH ₂) ₃	CO ₂ H
46	3-FPh(CH ₂) ₃	CONH ₂
47	3-ClPh(CH ₂) ₃	H
48	3-ClPh(CH ₂) ₃	CO ₂ Me
49	3-ClPh(CH ₂) ₃	CO ₂ H
50	3-ClPh(CH ₂) ₃	CONH ₂
51	3-NCPh(CH ₂) ₃	H
52	3-NCPh(CH ₂) ₃	CO ₂ Me
53	3-NCPh(CH ₂) ₃	CO ₂ H
54	3-NCPh(CH ₂) ₃	CONH ₂
55	3-MeOPh(CH ₂) ₃	H

Comp. N°	R ¹	R ⁴	Comp. N°	R ¹	R ⁴
25	4-(3-FPhCH ₂)PIPERA1(CH ₂) ₂	CO ₂ Me	56	3-MeOPh(CH ₂) ₃	CO ₂ Me
26	Mo4(CH ₂) ₃	CO ₂ Me	57	3-MeOPh(CH ₂) ₃	CO ₂ H
27	4-(3-FPhCH ₂ PIPERA1(CH ₂) ₂	H	58	3-MeOPh(CH ₂) ₃	CONH ₂
28	Mo(CH ₂) ₃	H	59	4-FPh(CH ₂) ₃	H
29	cPen(CH ₂) ₂	H	60	4-FPh(CH ₂) ₃	CO ₂ Me
30	cPen(CH ₂) ₂	CO ₂ Me	61	4-FPh(CH ₂) ₃	CO ₂ H
31	cPen(CH ₂) ₂	CO ₂ H	62	4-FPh(CH ₂) ₃	CONH ₂

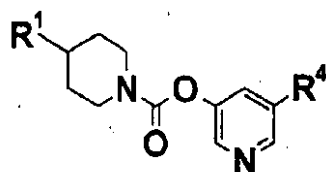
[Tabla 66]



Comp. N°	R ¹	R ⁴	Comp. N°	R ¹	R ⁴
63	4-ClPh(CH ₂) ₃	H	95	3,5-diFPh(CH ₂) ₃	H
64	4-ClPh(CH ₂) ₃	CO ₂ Me	96	3,5-diFPh(CH ₂) ₃	CO ₂ Me
65	4-ClPh(CH ₂) ₃	CO ₂ H	97	3,5-diFPh(CH ₂) ₃	CO ₂ H
66	4-ClPh(CH ₂) ₃	CONH ₂	98	3,5-diFPh(CH ₂) ₃	CONH ₂
67	4-NCPH(CH ₂) ₃	H	99	2,5-diFPh(CH ₂) ₃	H
68	4-NCPH(CH ₂) ₃	CO ₂ Me	100	2,5-diFPh(CH ₂) ₃	CO ₂ Me
69	4-NCPH(CH ₂) ₃	CO ₂ H	101	2,5-diFPh(CH ₂) ₃	CO ₂ H
70	4-NCPH(CH ₂) ₃	CONH ₂	102	2,5-diFPh(CH ₂) ₃	CONH ₂
71	4-MeOPh(CH ₂) ₃	H	103	3-NC-5-FPh(CH ₂) ₃	H
72	4-MeOPh(CH ₂) ₃	CO ₂ Me	104	3-NC-5-FPh(CH ₂) ₃	CO ₂ Me
73	4-MeOPh(CH ₂) ₃	CO ₂ H	105	3-NC-5-FPh(CH ₂) ₃	CO ₂ H
74	4-MeOPh(CH ₂) ₃	CONH ₂	106	3-NC-5-FPh(CH ₂) ₃	CONH ₂
75	2-FPh(CH ₂) ₃	H	107	3-FPh(CH ₂) ₂	H
76	2-FPh(CH ₂) ₃	CO ₂ Me	108	3-ClPh(CH ₂) ₂	H
77	2-FPh(CH ₂) ₃	CO ₂ H	109	3-NCPH(CH ₂) ₂	H
78	2-FPh(CH ₂) ₃	CONH ₂	110	3-MeOPh(CH ₂) ₂	H
79	2-ClPh(CH ₂) ₃	H	111	3-H ₂ NCOPh(CH ₂) ₂	H
80	2-ClPh(CH ₂) ₃	CO ₂ Me	112	3-Me ₂ NCOPh(CH ₂) ₂	H
81	2-ClPh(CH ₂) ₃	CO ₂ H	113	3-PIPE1 COPh(CH ₂) ₂	H
82	2-ClPh(CH ₂) ₃	CONH ₂	114	3-PYRR1 COPh(CH ₂) ₂	H
83	2-NCPH(CH ₂) ₃	H	115	3-EtNHCOPh(CH ₂) ₂	H
84	2-NCPH(CH ₂) ₃	CO ₂ Me	116	3-Et ₂ NCOPh(CH ₂) ₂	H
85	2-NCPH(CH ₂) ₃	CO ₂ H	117	3-cHexNHCOPh(CH ₂) ₂	H
86	2-NCPH(CH ₂) ₃	CONH ₂	118	4-FPh(CH ₂) ₂	H
87	2-MeOPh(CH ₂) ₃	H	119	4-ClPh(CH ₂) ₂	H
88	2-MeOPh(CH ₂) ₃	CO ₂ Me	120	4-NCPH(CH ₂) ₂	H

Comp. N°	R ¹	R ⁴	Comp. N°	R ¹	R ⁴
89	2-MeOPh(CH ₂) ₃	CO ₂ H	121	4-MeOPh(CH ₂) ₂	H
90	2-MeOPh(CH ₂) ₃	CONH ₂	122	4-Me ₂ NCOPh(CH ₂) ₂	H
91	3,4-diFPh(CH ₂) ₃	H	123	4-PIPE1 COPh(CH ₂) ₂	H
92	3,4-diFPh(CH ₂) ₃	CO ₂ Me	124	4-PYRR1 COPh(CH ₂) ₂	H
93	3,4-diFPh(CH ₂) ₃	CO ₂ H	125	4-EtNHCOPh(CH ₂) ₂	H
94	3,4-diFPh(CH ₂) ₃	CONH ₂	126	4-Et ₂ NCOPh(CH ₂) ₂	H

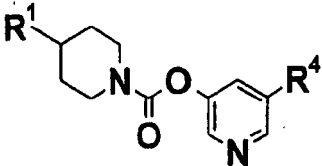
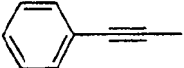
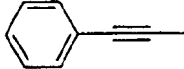
[Tabla 67]



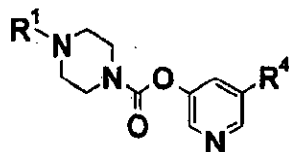
Comp. N°	R ¹	R ⁴	Comp. N°	R ¹	R ⁴
127	4-cHexNHCOPh(CH ₂) ₂	H	160	3-F-5-MeOPh(CH ₂) ₂	H
128	2-FPh(CH ₂) ₂	H	161	3-F-5-MeOPh(CH ₂) ₂	CO ₂ Me
129	2-ClPh(CH ₂) ₂	H	162	3-F-5-MeOPh(CH ₂) ₂	CO ₂ H
130	2-NCPH(CH ₂) ₂	H	163	3-F-5-MeOPh(CH ₂) ₂	CONH ₂
131	2-MeOPh(CH ₂) ₂	H	164	2-F-5-MeOPh(CH ₂) ₂	H
132	3,4-diFPh(CH ₂) ₂	H	165	2-F-5-MeOPh(CH ₂) ₂	CO ₂ Me
133	3,4-diFPh(CH ₂) ₂	CO ₂ Me	166	2-F-5-MeOPh(CH ₂) ₂	CO ₂ H
134	3,4-diFPh(CH ₂) ₂	CO ₂ H	167	2-F-5-MeOPh(CH ₂) ₂	CONH ₂
135	3,4-diFPh(CH ₂) ₂	CONH ₂	168	2,4-diFPh(CH ₂) ₂	H
136	3,5-diFPh(CH ₂) ₂	H	169	2,4-diFPh(CH ₂) ₂	CO ₂ Me
137	3,5-diFPh(CH ₂) ₂	CO ₂ Me	170	2,4-diFPh(CH ₂) ₂	CO ₂ H
138	3,5-diFPh(CH ₂) ₂	CO ₂ H	171	2,4-diFPh(CH ₂) ₂	CONH ₂
139	3,5-diFPh(CH ₂) ₂	CONH ₂	172	2-F-4-ClPh(CH ₂) ₂	H
140	2,5-diFPh(CH ₂) ₂	H	173	2-F-4-ClPh(CH ₂) ₂	CO ₂ Me
141	2,5-diFPh(CH ₂) ₂	CO ₂ Me	174	2-F-4-ClPh(CH ₂) ₂	CO ₂ H
142	2,5-diFPh(CH ₂) ₂	CO ₂ H	175	2-F-4-ClPh(CH ₂) ₂	CONH ₂
143	2,5-diFPh(CH ₂) ₂	CONH ₂	176	2-F-4-NCPH(CH ₂) ₂	H
144	3-Cl-4-FPh(CH ₂) ₂	H	177	2-F-4-NCPH(CH ₂) ₂	CO ₂ Me
145	3-Cl-4-FPh(CH ₂) ₂	CO ₂ Me	178	2-F-4-NCPH(CH ₂) ₂	CO ₂ H
146	3-Cl-4-FPh(CH ₂) ₂	CO ₂ H	179	2-F-4-NCPH(CH ₂) ₂	CONH ₂
147	3-Cl-4-FPh(CH ₂) ₂	CONH ₂	180	2-F-4-MeOPh(CH ₂) ₂	H
148	3-Cl-5-FPh(CH ₂) ₂	H	181	2-F-4-MeOPh(CH ₂) ₂	CO ₂ Me
149	3-Cl-5-FPh(CH ₂) ₂	CO ₂ Me	182	2-F-4-MeOPh(CH ₂) ₂	CO ₂ H
150	3-Cl-5-FPh(CH ₂) ₂	CO ₂ H	183	2-F-4-MeOPh(CH ₂) ₂	CONH ₂
151	3-Cl-5-FPh(CH ₂) ₂	CONH ₂	184	BIP3(CH ₂) ₂	H
152	2-F-5-ClPh(CH ₂) ₂	H	185	3'-FBIP3(CH ₂) ₂	H

Comp. N°	R ¹	R ⁴	Comp. N°	R ¹	R ⁴
153	2-F-5-ClPh(CH ₂) ₂	CO ₂ Me	186	3'-NCBIP3(CH ₂) ₂	H
154	2-F-5-ClPh(CH ₂) ₂	CO ₂ H	187	3'-MeOBIP3(CH ₂) ₂	H
155	2-F-5-ClPh(CH ₂) ₂	CONH ₂	188	3',4'-diFBIP3(CH ₂) ₂	H
156	3-MeO-4-FPh(CH ₂) ₂	H	189	3'-MeO-4'-FBIP3 (CH ₂) ₂	H
157	3-MeO-4-FPh(CH ₂) ₂	CO ₂ Me	190	BIP4(CH ₂) ₂	H
158	3-MeO-4-FPh(CH ₂) ₂	CO ₂ H	191	3'-FBIP4(CH ₂) ₂	H
159	3-MeO-4-FPh(CH ₂) ₂	CONH ₂	192	3'-NCBIP4(CH ₂) ₂	H

[Tabla 68]

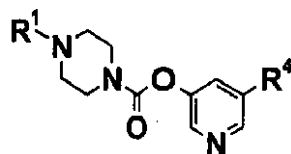
		
Comp. N°	R ¹	R ⁴
193	3'-MeOBIP4(CH ₂) ₂	H
194	3',4'-diFBIP4(CH ₂) ₂	H
195	3'-MeO-4'-FBIP4(CH ₂) ₂	H
196	3-Py2Ph(CH ₂) ₂	H
197	3-MeOPhNHCO	H
198	4-MeOPhNHCO	H
199	3-MeO-4-FPhNHCO	H
200	3-F-5-MeOPhNHCO	H
201	2-F-5-MeOPhNHCO	H
202	3-F-4-MeOPhNHCO	H
203	2-F-4-MeOPhNHCO	H
204	1-(6-MePy2)PIPE4(CH ₂) ₃	H
205	1-(6-MePy2)PIPE4CH ₂	H
206	1-PhCOPIPE4(CH ₂) ₃	H
207	1-(6-MePy2)PIPE4(CH ₂) ₂	H
208	1-(6-MePy2)PIPERA4(CH ₂) ₃	H
209	1-QUI2PIPE4(CH ₂) ₃	H
210	1-ISOQUI1PIPE4(CH ₂) ₃	H
211	1-ISOQUI1PIPERA4(CH ₂) ₃	H
212	1-NAPH1PIPE4(CH ₂) ₃	H
213		H
214		CONH ₂

[Tabla 69]



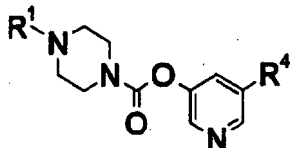
Comp. N°	R¹	R⁴	Comp. N°	R¹	R⁴
215	Ph(CH₂)₄	CO₂H	249	3-cHex(CH₂)₂OPhCO	CONH₂
216	Ph	CO₂H	250	3-cHepCH₂OPhCO	CONH₂
217	Ph(CH₂)₃	CONH(CH₂)₂OH	251	3-PhCH₂OPhCO	CONH₂
218	Ph(CH₂)s	CO₂H	252	4-PhCH₂OPhCO	CONH₂
219	cHex(CH₂)₂	H	253	3-cOctCH₂OPhCO	CONH₂
220	Ph(CH₂)₄	H	254	4-cHexCH₂N(Me)PhCO	CONH₂
221	Ph(CH₂)₃	H	255	4-(3-ClPhCH₂O)PhCO	CONH₂
222	3-MePh(CH₂)₂	H	256	4-(3-F₃CPhCH₂O)PhCO	CONH₂
223	3-MeOPh(CH₂)₂	H	257	4-(3-MeOPhCH₂O)PhCO	CONH₂
224	3-FPh(CH₂)₂	H	258	4-(3-NCPhCH₂O)PhCO	CONH₂
225	3-NCPh(CH₂)₂	H	259	4-(3,5-diFPhCH₂O)PhCO	CONH₂
226	4-MePh(CH₂)₂	H	260	4-cHexCH₂OPhCO	CONH₂,
227	4-MeOPh(CH₂)₂	H	261	PhCH₂OCO	CONH₂
228	4-FPh(CH₂)₂	H	262	4-tBuOPhCO	CONH₂
229	4-NCPh(CH₂)₂	H	263	4-PhCH₂OPhCH₂	CONH₂
230	2-MePh(CH₂)₂	H	264	4-H₂NCOPhOCH₂CO	CONH₂
231	2-MeOPh(CH₂)₂	H	265	Ph(CH₂)₂OCO	CONH₂
232	2-FPh(CH₂)₂	H	266	3-MePh(CH₂)₂	CONH₂
233	2-NCPh(CH₂)₂	H ,	267	3-MeOPh(CH₂)₂	CONH₂
234	3-Me-4-FPh(CH₂)₂	H	268	3-FPh(CH₂)₂	CONH₂
235	3-F-5-MePh(CH₂)₂	H	269	3-NCPh(CH₂)₂	CONH₂
236	2-F-5-MePh(CH₂)₂	H	270	4-MePh(CH₂)₂	CONH₂
237	3-MeO-4-FPh(CH₂)₂	H	271	4-MeOPh(CH₂)₂	CONH₂
238	3-F-5-MeOPh(CH₂)₂	H	272	4-FPh(CH₂)₂	CONH₂
239	2-F-5-MeOPh(CH₂)₂	H	273	4-NCPh(CH₂)₂	CONH₂
240	3,4-diFPh(CH₂)₂	H	274	2-MePh(CH₂)₂	CONH₂
241	3,5-diFPh(CH₂)₂	H	275	2-MeOPh(CH₂)₂	CONH₂
242	2,5-diFPh(CH₂)₂	H	276	2-FPh(CH₂)₂	CONH₂
243	3-iPrOPh(CH₂)₂	H	277	2-NCPh(CH₂)₂	CONH₂
244	3-NC-4-FPh(CH₂)₂	H	278	3-MeO-4-FPh(CH₂)₂	CONH₂
245	4-tBucHex(CH₂)₂	H	279	2-F-3-MeOPh(CH₂)₂	CONH₂
246	3-H₂NCOPh(CH₂)₂	H	280	2-F-5-MeOPh(CH₂)₂	CONH₂
247	1-(6-MePy₂)PIPE4(CH₂)₃	H	281	3-Me-4-FPh(CH₂)₂	CONH₂
248	3-cHexCH₂OPhCO	CONH₂	282	3-F-5-MePh(CH₂)₂	CONH₂

[Tabla 70]



Comp. N°	R¹	R⁴	Comp. N°	R¹	R⁴
283	2-F-5-MePh(CH₂)₂	CONH₂	317	3-MePh(CH₂)₂	CO₂Me
284	3,4-diFPh(CH₂)₂	CONH₂	318	3-MeOPh(CH₂)₂	CO₂Me
285	3,5-diFPh(CH₂)₂	CONH₂	319	3-FPh(CH₂)₂	CO₂Me
286	2,5-diFPh(CH₂)₂	CONH₂	320	3-NCPh(CH₂)₂	CO₂Me
287	4-tBucHex(CH₂)₂	CONH₂	321	4-MePh(CH₂)₂	CO₂Me
288	3-cHexCH₂OPhCO	CO₂Me	322	4-MeOPh(CH₂)₂	CO₂Me
289	3-cHex(CH₂)₂OPhCO	CO₂Me	323	4-FPh(CH₂)₂	CO₂Me
290	3-cHepCH₂OPhCO	CO₂Me	324	4-NCPh(CH₂)₂	CO₂Me
291	3-PhCH₂OPhCO	CO₂Me	325	2-MePh(CH₂)₂	CO₂Me
292	4-PhCH₂OPhCO	CO₂Me	326	2-MeOPh(CH₂)₂	CO₂Me
293	3-cOctCH₂OPhCO	CO₂Me	327	2-FPh(CH₂)₂	CO₂Me
294	4-[3-FPhCH₂N(Me)]PhCO	CO₂Me	328	2-NCPh(CH₂)₂	CO₂Me
295	4-[3,4-diFPhCH₂N(Me)]PhCO	CO₂Me	329	3-Me-4-FPh(CH₂)₂	CO₂Me
296	4-[3,5-diFPhCH₂N(Me)]PhCO	CO₂Me	330	2-F-5-MePh(CH₂)₂	CO₂Me
297	4-[2,5-diFPhCH₂N(Me)]PhCO	CO₂Me	331	3-F-5-MePh(CH₂)₂	CO₂Me
298	4-cHexCH₂N(Me)PhCO	CO₂Me	332	3-MeO-4-FPh(CH₂)₂	CO₂Me
299	4-(3-ClPhCH₂O)PhCO	CO₂Me	333	2-F-5-MeOPh(CH₂)₂	CO₂Me
300	4-(3-F₃CPhCH₂O)PhCO	CO₂Me	334	3-F-5-MeOPh(CH₂)₂	CO₂Me
301	4-(3-MeOPhCH₂O)PhCO	CO₂Me	335	3,4-diFPh(CH₂)₂	CO₂Me
302	4-(3-MeO-4-FPhCH₂O)PhCO	CO₂Me	336	2,5-diFPh(CH₂)₂	CO₂Me
303	4-(3-F-5-MeOPhCH₂O)PhCO	CO₂Me	337	3,5-diFPh(CH₂)₂	CO₂Me
304	4-(3-NCPhCH₂O)PhCO	CO₂Me	338	4-tBucHex(CH₂)₂	CO₂Me
305	4-(3,5-diFPhCH₂O)PhCO	CO₂Me	339	3-cHexCH₂OPhCO	CO₂H
306	4-cHexCH₂OPhCO	CO₂Me	340	3-cHex(CH₂)₂OPhCO	CO₂H
307	PhCH₂OCO	CO₂Me	341	3-cHepCH₂OPhCO	CO₂H
308	4-tBuOPhCO	CO₂Me	342	3-PhCH₂OPhCO	CO₂H
309	4-PhCH₂OPhCH₂	CO₂Me	343	4-PhCH₂OPhCO	CO₂H
310	4-H₂NCOPhOCH₂CO	CO₂Me	344	3-cOctCH₂OPhCO	CO₂H
311	Ph(CH₂)₂OCO	CO₂Me	345	4-(3-F₃CPhCH₂O)PhCO	CO₂H
312	3-Cl-4-(3-NCPhCH₂O)PhCO	CO₂Me	346	4-(3-MeOPhCH₂O)PhCO	CO₂H
313	2-Cl-4-(3-NCPhCH₂O)PhCO	CO₂Me	347	4-(3-NCPhCH₂O)PhCO	CO₂H
314	4-[3-FPhCH₂N(Me)]PhCO	CO₂H	348	4-(3,5-diFPhCH₂O)PhCO	CO₂H
315	4-cHexCH₂N(Me)PhCO	CO₂H	349	4-cHexCH₂OPhCO	CO₂H
316	4-(3-ClPhCH₂O)PhCO	CO₂H	350	PhCH₂OCO	CO₂H

[Tabla 71]

		
Comp. N°	R¹	R⁴
351	4-tBuOPhCO	CO₂H
352	4-PhCH₂OPhCH₂	CO₂H
353	4-H₂NCOPhOCH₂CO	CO₂H
354	Ph(CH₂)₂OCO	CO₂H
355	3-Cl-4-(3-NCPHCH₂O)PhCO	CO₂H
356	2-Cl-4-(3-NCPHCH₂O)PhCO	CO₂H
357	3-MePh(CH₂)₂	CO₂H
358	3-MeOPh(CH₂)₂	CO₂H
359	3-FPh(CH₂)₂	CO₂H
360	3-NCPH(CH₂)₂	CO₂H
361	4-tBucHex(CH₂)₂	CO₂H
362	4-(4-FPhCH₂O)PhCO	CONH₂
363	4-(4-FPhCH₂O)PhCO	CO₂Me
364	4-(4-FPhCH₂O)PhCO	CO₂H
365	4-(3,4-diFPhCH₂O)PhCO	CONH₂
366	4-(3,4-diFPhCH₂O)PhCO	CO₂Me
367	4-(2,4-diFPhCH₂O)PhCO	CONH₂
368	4-(2,4-diFPhCH₂O)PhCO	CO₂Me
369	Ph(CH₂)₂	CONH₂
370	Ph(CH₂)₄	CONH₂
371	4-[3-FPhCH₂N(Me)]PhCO	CONH₂
372	4-[3,4-diFPhCH₂N(Me)]PhCO	CONH₂
373	4-[3,5-diFPhCH₂N(Me)]PhCO	CONH₂
374	4-[3-MeO-4-FPhCH₂N(Me)]PhCO	CONH₂
375	4-[3-F-5-MeOPhCH₂N(Me)]PhCO	CONH₂
376	3-Cl-4-(3-NCPHCH₂O)PhCO	CONH₂
377	2-Cl-4-(3-NCPHCH₂O)PhCO	CONH₂

[Tabla 72]

Comp. N°	Estr	Comp. N°	Estr
378		389	
379		390	
380		391	
381		392	
382		393	
383		394	
384		395	
385		396	
386		397	
387		398	
388		399	

[Tabla 73]

Comp. N°	Estr
400	
401	
402	
403	
404	
405	
406	

Aplicabilidad industrial

5

Los compuestos de la presente invención tienen una excelente actividad inhibidora de FAAH, y son útiles para tratamiento de trastornos asociados con FAAH, especialmente frecuencia urinaria e incontinencia urinaria, vejiga hiperactiva y/o dolor.

10 Texto libre de la lista de secuencias

El inventor se muestra en la entrada numérica <223> de la SEC ID N°: 1 en el siguiente listado de secuencias

LISTADO DE SECUENCIAS

15

<110> Astellas Pharma Inc.

<120> Derivado de éster de ácido nitrógeno-1-carboxílico que incluye anillo hetero no aromático piridílico

20

<130> A05067

<150> JP2005-40197

<151> 17-02-2005

25

<150> JP2005-303065

<151> 18-10-2005

<160> 8

<170> Patent In versión 3.1

5 <210> 1
 <211> 2063
 <212> ADN
 <213> *Homo sapiens*

10 <220>
 <221>CDS
 <222>(36)..(1772)
 <223> Inventor; Ishii, Takahiro; Sugane, Takashi; Maeda, Jun; Narazaki, Fumie; Kakefuda, Akio; Sato
 15 Kentaro; Takahashi, Tatsuhisa; Kanayama, Takatoshi; Saitoh, Chikashi; Suzuki, Jotaro; Kanai Chisato

<400> 1

```

tgcggggcgg taggcagcag caggtcgaag ggatc atg gtg cag tac gag ctg      53
                               Met Val Gln Tyr Glu Leu
                               1      5

tgg gcc gag ctg oct ggc gcc tcc ggg gtc gcc ctg gcc tgc tgc ttc      101
Trp Ala Ala Leu Pro Gly Ala Ser Gly Val Ala Leu Ala Cys Cys Phe
      10      15      20

gtg gcg gag gcc gtg gcc ctg oga tgg tcc ggg oga cgg acg gcg cgg      149
Val Ala Ala Ala Val Ala Leu Arg Trp Ser Gly Arg Arg Thr Ala Arg
      25      30      35

ggc gcg gtg gtc cgg gcg cga cag aag cag cga gcg gcc ctg gag aac      197
Gly Ala Val Val Arg Ala Arg Gln Lys Gln Arg Ala Gly Leu Glu Asn
      40      45      50
  
```

atg gac agc ggc ggc cag cgc ttc cgg ctc cag aag cca gac ctg gac	245
Met Asp Arg Ala Ala Gln Arg Phe Arg Leu Gln Asn Pro Asp Leu Asp	
55 60 65 70	
tca gag ggc ctg cta gcc ctg ccc ctg cct cag ctg gtg cag aag tta	293
Ser Glu Ala Leu Leu Ala Leu Pro Leu Pro Gln Leu Val Gln Lys Leu	
75 80 85	
caa agt aga gag ctg gcc cct gag gcc gtg ctc ttc acc tat gtg gga	341
His Ser Arg Glu Leu Ala Pro Glu Ala Val Leu Phe Thr Tyr Val Gly	
90 95 100	
aag gcc tgg gaa gtg aac aaa ggg acc aac tgt gtg acc tcc tat ctg	389
Lys Ala Trp Glu Val Asn Lys Gly Thr Asn Cys Val Thr Ser Tyr Leu	
105 110 115	
gct gac tgt gag act cag ctg tct cag gcc cca agg cag ggc ctg ctc	437
Ala Asp Cys Glu Thr Gln Leu Ser Gln Ala Pro Arg Gln Gly Leu Leu	
120 125 130	
tat ggc gtc cct gtg agc ctc aag gag tgc ttc acc tac aag gcc cag	485
Tyr Gly Val Pro Val Ser Leu Lys Glu Cys Phe Thr Tyr Lys Gly Gln	
135 140 145 150	
gac tcc acc ctg ggc ttg agc ctg aat gaa ggc gtg cag gcc gag tgc	533
Asp Ser Thr Leu Gly Leu Ser Leu Asn Glu Gly Val Pro Ala Glu Cys	
155 160 165	
gac agc gta gtg gtg cat gtg ctg aag ctg cag ggt gcc gtg ccc ttc	581
Asp Ser Val Val Val His Val Leu Lys Leu Gln Gly Ala Val Pro Phe	
170 175 180	
gtg cac acc aat gtt cca cag tcc atg ttc agc tat gac tgc agt aac	629
Val His Thr Asn Val Pro Gln Ser Met Phe Ser Tyr Asp Cys Ser Asn	
185 190 195	
ccc ctc ttt ggc cag acc gtg aac cca tgg aag tcc tcc aaa agc cca	677
Pro Leu Phe Gly Gln Thr Val Asn Pro Trp Lys Ser Ser Lys Ser Pro	
200 205 210	
ggg ggc tcc tca ggc ggt gaa ggc gcc ctc atc ggc tct gga gcc tcc	725
Gly Gly Ser Ser Gly Gly Glu Gly Ala Leu Ile Gly Ser Gly Gly Ser	
215 220 225 230	
ccc ctg ggc tta ggc act gat atc gga ggc agc atc cgc ttc ccc tcc	773
Pro Leu Gly Leu Gly Thr Asp Ile Gly Gly Ser Ile Arg Phe Pro Ser	
235 240 245	

tcc ttc tgc ggc atc tgc ggc ctc aag ccc aca ggg aac cgc ctc agc Ser Phe Cys Gly Ile Cys Gly Leu Lys Pro Thr Gly Asn Arg Leu Ser 250 255 260	821
aag agt ggc ctg aag ggc tgt gtc tat gga cag gag gca gtg cgt ctc Lys Ser Gly Leu Lys Gly Cys Val Tyr Gly Gln Glu Ala Val Arg Leu 265 270 275	869
tcc gtg ggc ccc atg gcc cag gac gtg gag agc ctg gca ctg tgc ctg Ser Val Gly Pro Met Ala Arg Asp Val Glu Ser Leu Ala Leu Cys Leu 280 285 290	917
cga gcc ctg ctg tgc gag gac atg ttc cgc ttg gac ccc act gtg cct Arg Ala Leu Leu Cys Glu Asp Met Phe Arg Leu Asp Pro Thr Val Pro 295 300 305 310	965
ccc ttg ccc ttc aga gaa gag gtc tac acc ago tct cag ccc ctg cgt Pro Leu Pro Phe Arg Glu Glu Val Tyr Thr Ser Ser Gln Pro Leu Arg 315 320 325	1013
gtg ggg tac tat gag act gac aac tat acc atg ccc tcc ccg gcc atg Val Gly Tyr Tyr Glu Thr Asp Asn Tyr Thr Met Pro Ser Pro Ala Met 330 335 340	1061
agg cgg gcc gtg ctg gag aac aaa cag agc ott gag gct gog ggg cac Arg Arg Ala Val Leu Glu Thr Lys Gln Ser Leu Glu Ala Ala Gly His 345 350 355	1109
acg ctg gtt ccc ttc ttg cca agc aac ata ccc cat gct ctg gag acc Thr Leu Val Pro Phe Leu Pro Ser Asn Ile Pro His Ala Leu Glu Thr 360 365 370	1157
ctg tca aca ggt ggg ctc ttc agt gat ggt ggc cac acc ttc cta cag Leu Ser Thr Gly Gly Leu Phe Ser Asp Gly Gly His Thr Phe Leu Gln 375 380 385 390	1205
aac ttc aaa ggt gat ttc gtg gac ccc tgc ctg ggg gac ctg gtc tca Asn Phe Lys Gly Asp Phe Val Asp Pro Cys Leu Gly Asp Leu Val Ser 395 400 405	1253
att ctg aag ott ccc caa tgg ctt aaa gga ctg ctg gcc ttc ctg gtg Ile Leu Lys Leu Pro Gln Trp Leu Lys Gly Leu Leu Ala Phe Leu Val 410 415 420	1301
aag cct ctg ctg cca agg ctg tea gct ttc ctc agc aac atg aag tct Lys Pro Leu Leu Pro Arg Leu Ser Ala Phe Leu Ser Asn Met Lys Ser 425 430 435	1349

cgt tgg gct gga aaa ctg tgg gaa ctg cag cac gag atc gag gtg tac 1397
 Arg Ser Ala Gly Lys Leu Trp Glu Leu Gln His Glu Ile Glu Val Tyr
 440 445 450
 cgo aaa acc gtg att gcc cag tgg agg gog ctg gac ctg gat gtg gte 1445
 Arg Lys Thr Val Ile Ala Gln Trp Arg Ala Leu Asp Leu Asp Val Val
 455 460 465 470
 ctg acc ccc atg ctg gcc cct gct ctg gac ttg aat gcc cca ggc agg 1493
 Leu Thr Pro Met Leu Ala Pro Ala Leu Asp Leu Asn Ala Pro Gly Arg
 475 480 485
 gcc aca ggg gcc gtc agc tac act atg ctg tac aac tgc ctg gac ttc 1541
 Ala Thr Gly Ala Val Ser Tyr Thr Met Leu Tyr Asn Cys Leu Asp Phe
 490 495 500
 cct gca ggg gtg gtc cct gtc acc acg gtg act gct gag gac gag gcc 1589
 Pro Ala Gly Val Val Pro Val Thr Thr Val Thr Ala Glu Asp Glu Ala
 505 510 515
 cag atg gaa cat tac agg gcc tac ttt ggg gat atc tgg gac aag atg 1637
 Gln Met Glu His Tyr Arg Gly Tyr Phe Gly Asp Ile Trp Asp Lys Met
 520 525 530
 ctg cag aag ggc atg aag aag agt gtg ggg ctg ccc gtg gcc gtg cag 1685
 Leu Gln Lys Gly Met Lys Lys Ser Val Gly Leu Pro Val Ala Val Gln
 535 540 545 550
 tgt gtg got ctg ccc tgg caa gaa gag ttg tgt ctg cgg ttc atg cgg 1733
 Cys Val Ala Leu Pro Trp Gln Glu Glu Leu Cys Leu Arg Phe Met Arg
 555 560 565
 gag gtg gag oga ctg atg acc cct gaa aag cag tca tcc tcatgctct 1782
 Glu Val Glu Arg Leu Met Thr Pro Glu Lys Gln Ser Ser
 570 575
 ggctccagag gacctgagac tcacactctc tgcagcccag cctagtccagg gcacagctgc 1842
 cctgtgtcca cagcaaggaa atgtcttga tggggcagag gcttcctgtt cctctccccc 1902
 aacccctgc aagaagcgcc gactccctga gtctggacot ccattccctgc tctgttccc 1962
 tctcttctgc ctgatccctc caccoccatg tggcagcccc tgggtatgao ataggccaa 2022
 gcccaactaa cagtaagaa acaaaaaaaa aaaaaaaa a 2063

<210> 2
 <211> 579
 <212> PRT
 <213> *Homo sapiens*
 <400> 2

Met Val Gln Tyr Glu Leu Trp Ala Ala Leu Pro Gly Ala Ser Gly Val
 1 5 10 15
 Ala Leu Ala Cys Cys Phe Val Ala Ala Ala Val Ala Leu Arg Trp Ser
 20 25 30
 Gly Arg Arg Thr Ala Arg Gly Ala Val Val Arg Ala Arg Gln Lys Gln
 35 40 45
 Arg Ala Gly Leu Glu Asn Met Asp Arg Ala Ala Gln Arg Phe Arg Leu
 50 55 60
 Gln Asn Pro Asp Leu Asp Ser Gly Ala Leu Leu Ala Leu Pro Leu Pro
 65 70 75 80
 Gln Leu Val Gln Lys Leu His Ser Arg Glu Leu Ala Pro Glu Ala Val
 85 90 95
 Leu Phe Thr Tyr Val Gly Lys Ala Trp Glu Val Asn Lys Gly Thr Asn
 100 105 110
 Cys Val Thr Ser Tyr Leu Ala Asp Cys Glu Thr Gln Leu Ser Gln Ala
 115 120 125
 Pro Arg Gln Gly Leu Leu Tyr Gly Val Pro Val Ser Leu Lys Glu Cys
 130 135 140
 Phe Thr Tyr Lys Gly Gln Asp Ser Thr Leu Gly Leu Ser Leu Asn Glu
 145 150 155 160
 Gly Val Pro Ala Glu Cys Asp Ser Val Val Val His Val Leu Lys Leu
 165 170 175

Gln Gly Ala Val Pro Phe Val His Thr Asn Val Pro Gln Ser Met Phe
180 185 190

Ser Tyr Asp Cys Ser Asn Pro Leu Phe Gly Gln Thr Val Asn Pro Trp
195 200 205

Lys Ser Ser Lys Ser Pro Gly Gly Ser Ser Gly Gly Glu Gly Ala Leu
210 215 220

Ile Gly Ser Gly Gly Ser Pro Leu Gly Leu Gly Thr Asp Ile Gly Gly
225 230 235 240

Ser Ile Arg Phe Pro Ser Ser Phe Cys Gly Ile Cys Gly Leu Lys Pro
245 250 255

Thr Gly Asn Arg Leu Ser Lys Ser Gly Leu Lys Gly Cys Val Tyr Gly
260 265 270

Gln Glu Ala Val Arg Leu Ser Val Gly Pro Met Ala Arg Asp Val Glu
275 280 285

Ser Leu Ala Leu Cys Leu Arg Ala Leu Leu Cys Glu Asp Met Phe Arg
290 295 300

Leu Asp Pro Thr Val Pro Pro Leu Pro Phe Arg Glu Glu Val Tyr Thr
305 310 315 320

Ser Ser Gln Pro Leu Arg Val Gly Tyr Tyr Glu Thr Asp Asn Tyr Thr
325 330 335

Met Pro Ser Pro Ala Met Arg Arg Ala Val Leu Glu Thr Lys Gln Ser
340 345 350

Leu Glu Ala Ala Gly His Thr Leu Val Pro Phe Leu Pro Ser Asn Ile
355 360 365

Pro His Ala Leu Glu Thr Leu Ser Thr Gly Gly Leu Phe Ser Asp Gly
370 375 380

Gly His Thr Phe Leu Gln Asn Phe Lys Gly Asp Phe Val Asp Pro Cys
385 390 395 400

Leu Gly Asp Leu Val Ser Ile Leu Lys Leu Pro Gln Trp Leu Lys Gly
405 410 415

Leu Leu Ala Phe Leu Val Lys Pro Leu Leu Pro Arg Leu Ser Ala Phe
420 425 430

Leu Ser Asn Met Lys Ser Arg Ser Ala Gly Lys Leu Trp Glu Leu Gln
435 440 445

His Glu Ile Glu Val Tyr Arg Lys Thr Val Ile Ala Gln Trp Arg Ala
450 455 460

Leu Asp Leu Asp Val Val Leu Thr Pro Met Leu Ala Pro Ala Leu Asp
465 470 475 480

Leu Asn Ala Pro Gly Arg Ala Thr Gly Ala Val Ser Tyr Thr Met Leu
485 490 495

Tyr Asn Cys Leu Asp Phe Pro Ala Gly Val Val Pro Val Thr Thr Val
500 505 510

Thr Ala Glu Asp Glu Ala Gln Met Glu His Tyr Arg Gly Tyr Phe Gly
515 520 525

Asp Ile Trp Asp Lys Met Leu Gln Lys Gly Met Lys Lys Ser Val Gly
530 535 540

Leu Pro Val Ala Val Gln Cys Val Ala Leu Pro Trp Gln Glu Glu Leu
545 550 555 560

Cys Leu Arg Phe Met Arg Glu Val Glu Arg Leu Met Thr Pro Glu Lys
565 570 575

Gln Ser Ser

<211> 3805
<212> ADN
<213> *Mus musculus*

5 <220>
<221> CDS
<222> (247)..(1983)
<223>

10 <400> 3

```

ggttccgcct gccttaaac gtggcagc caggaacctg gccagaagg gtctaggctt 60
gacottgacc gtggagctg ctgotttggc totogctgcc gggcaacggc gogctccccg 120
cgggccccgg gtggcgcctg cccctccctc aagcggatc gggggogalc caggcgggt 180
tttgacggc agctgttggt gtggcgtgc cagctctct cgggtggcgg tgggtgcag 240

gagatc atg gtg ctg agc gaa gtg tgg acc gcg ctg tot gga cto tcc 288
Met Val Leu Ser Glu Val Trp Thr Ala Leu Ser Gly Leu Ser
1 5 10

ggg gtt tgc cta gcc tgc agc ttg ctg tgc gcg gcg gtg gtc ctg cga 336
Gly Val Cys Leu Ala Cys Ser Leu Leu Ser Ala Ala Val Val Leu Arg
15 20 25 30

tgg acc agg ago cag acc gcc cgg ggc gcg gtg acc agg gcg cgg cag 384
Trp Thr Arg Ser Gln Thr Ala Arg Gly Ala Val Thr Arg Ala Arg Gln
35 40 45

aag cag cga gcc ggc ctg gag acc atg gac aag gcg gtg cag cgo ttc 432
Lys Gln Arg Ala Gly Leu Glu Thr Met Asp Lys Ala Val Gln Arg Phe
50 55 60

cgg ctg cag aat cct gac ctg gat tca gag gcc ttg ctg gct ctg ccc 480
Arg Leu Gln Asn Pro Asp Leu Asp Ser Glu Ala Leu Leu Ala Leu Pro
65 70 75

```

ctg ctc caa ctg gta cag aag tta cag agt ggg gaa ctg too cca gaa Leu Leu Gln Leu Val Gln Lys Leu Gln Ser Gly Glu Leu Ser Pro Glu 80 85 90	528
gct gtg ctc ttt acc tac ctg gga aag gco tgg gaa gtg aac aaa ggg Ala Val Leu Phe Thr Tyr Leu Gly Lys Ala Trp Glu Val Asn Lys Gly 95 100 105 110	576
acc aac tgt gtg acc too tat ctg act gao tgt gag act cag ctg too Thr Asn Cys Val Thr Ser Tyr Leu Thr Asp Cys Glu Thr Gln Leu Ser 115 120 125	624
cag gcc cca cgg cag ggc ctg ctc tat ggc gtc ccc gtg agc ctc aag Gln Ala Pro Arg Gln Gly Leu Leu Tyr Gly Val Pro Val Ser Leu Lys 130 135 140	672
gaa tgc ttc agc tac aag ggc cat gct too aca ctg ggc tta agt ttg Glu Cys Phe Ser Tyr Lys Gly His Ala Ser Thr Leu Gly Leu Ser Leu 145 150 155	720
aac gag ggt gtg aca tcg gag agt gao tgt gtg gtg gtg cag gta ctg Asn Glu Gly Val Thr Ser Glu Ser Asp Cys Val Val Val Gln Val Leu 160 165 170	768
aag ctg cag gga gct gtg ccc ttt gtg cao acc aac gtc ccc cag too Lys Leu Gln Gly Ala Val Pro Phe Val His Thr Asn Val Pro Gln Ser 175 180 185 190	816
atg cta ago tat gao tgc agt aac ccc ctc ttt ggc cag acc atg aac Met Leu Ser Tyr Asp Cys Ser Asn Pro Leu Phe Gly Gln Thr Met Asn 195 200 205	864
ccg tgg aag ccc too aag agt cca gga ggt too toa ggg ggt gag ggg Pro Trp Lys Pro Ser Lys Ser Pro Gly Gly Ser Ser Gly Gly Glu Gly 210 215 220	912
gct ctc att gga tct gga ggc too cct ctg ggt tta ggc act gac atc Ala Leu Ile Gly Ser Gly Gly Ser Pro Leu Gly Leu Gly Thr Asp Ile 225 230 235	960
ggc ggc agc atc cgg ttc cct tot gcc tto tgt ggc atc tgt ggc ctc Gly Gly Ser Ile Arg Phe Pro Ser Ala Phe Cys Gly Ile Cys Gly Leu 240 245 250	1008
aag cct act ggg aac cgc ctc agc aag agt ggc ctg aag ago tgt gtt Lys Pro Thr Gly Asn Arg Leu Ser Lys Ser Gly Leu Lys Ser Cys Val 255 260 265 270	1056

tat gga cag aca gca gtg cag ctt tct gtt ggc ccc atg gca cgg gat Tyr Gly Gln Thr Ala Val Gln Leu Ser Val Gly Pro Met Ala Arg Asp 275 280 285	1104
gtg gat agc ctg gca ttg tgc atg aaa gcc cta ctt tgt gag gat ttg Val Asp Ser Leu Ala Leu Cys Met Lys Ala Leu Leu Cys Glu Asp Leu 290 295 300	1152
tto cgc ttg gac tcc acc atc ccc ccc ttg ccc ttc agg gag gag atc Phe Arg Leu Asp Ser Thr Ile Pro Pro Leu Pro Phe Arg Glu Glu Ile 305 310 315	1200
tac aga agt tct cga ccc ctt cgt gtg gga tac tat gaa act gac aac Tyr Arg Ser Ser Arg Pro Leu Arg Val Gly Tyr Tyr Glu Thr Asp Asn 320 325 330	1248
tac acc atg ccc act cca gcc atg agg agg gct gtg atg gag acc aag Tyr Thr Met Pro Thr Pro Ala Met Arg Arg Ala Val Met Glu Thr Lys 335 340 345 350	1296
cag agt cto gag gct got ggc cac aag ctg gto ccc tto tta cca aac Gln Ser Leu Glu Ala Ala Gly His Thr Leu Val Pro Phe Leu Pro Asn 355 360 365	1344
sao ata oot tat gcc ctg gag gto ctg tgc gca ggt ggg ctg tto agt Asn Ile Pro Tyr Ala Leu Glu Val Leu Ser Ala Gly Gly Leu Phe Ser 370 375 380	1392
gat ggt ggc tgc tot ttt oto caa aac tto aaa ggc gao ttt gtg gat Asp Gly Gly Cys Ser Phe Leu Gln Asn Phe Lys Gly Asp Phe Val Asp 385 390 395	1440
cco tgc ttg ggg gac ctg gto tta gtg ctg aag ctg ccc agg tgg ttt Pro Cys Leu Gly Asp Leu Val Leu Val Leu Lys Leu Pro Arg Trp Phe 400 405 410	1488
aaa aaa ctg ctg ago ttc ctg ctg aag cct ctg ttt cct cgg ctg gca Lys Lys Leu Leu Ser Phe Leu Leu Lys Pro Leu Phe Pro Arg Leu Ala 415 420 425 430	1536
gcc ttt cto aac agt atg tgt cct cgg tca gcc gaa aag ctg tgg gaa Ala Phe Leu Asn Ser Met Cys Pro Arg Ser Ala Glu Lys Leu Trp Glu 435 440 445	1584
ctg cag cat gag att gag atg tat cgc cag tcc gto att gcc cag tgg Leu Gln His Glu Ile Glu Met Tyr Arg Gln Ser Val Ile Ala Gln Trp 450 455 460	1632

aag gca atg aao ttg gac gtg gtg cta aco ccc atg ctg ggt oot gct 1680
 Lys Ala Met Asn Leu Asp Val Val Leu Thr Pro Met Leu Gly Pro Ala
 465 470 475
 ctg gat ttg aac goa ccg ggc gga gcc gca ggg gct atc agc tac act 1728
 Leu Asp Leu Asp Ala Pro Gly Arg Ala Thr Gly Ala Ile Ser Tyr Thr
 480 485 490
 gtt ctc tat aac tgc ctg gac ttc oot ggc ggg gtg gtg oot gtc aac 1776
 Val Leu Tyr Asn Cys Leu Asp Phe Pro Ala Gly Val Val Pro Val Thr
 495 500 505 510
 act gtg acc got gag gac gat gcc cag atg gaa cac tac aaa ggc tac 1824
 Thr Val Thr Ala Glu Asp Asp Ala Gln Met Glu His Tyr Lys Gly Tyr
 515 520 525
 ttt ggg gat atg tgg gac aac att ctg aag aag ggc atg aaa aag ggt 1872
 Phe Gly Asp Met Trp Asp Asn Ile Leu Lys Lys Gly Met Lys Lys Gly
 530 535 540
 ata gcc ctg oot gtg got gtg cag tgc gtg got ctg ccc tgg cag gaa 1920
 Ile Gly Leu Pro Val Ala Val Gln Cys Val Ala Leu Pro Trp Gln Glu
 545 550 555
 gag ctg tgt ctg cgg ttc atg cgg gag gtg gaa cgg ctg atg acc oot 1968
 Glu Leu Cys Leu Arg Phe Met Arg Glu Val Glu Arg Leu Met Thr Pro
 560 565 570
 gaa aag cgg oca tct tgagggtcat tcatctgcc agctctggag gaactaagcc 2023
 Glu Lys Arg Pro Ser
 575
 ccctgcgcgc tgcactgcag ccccatctat tcaggatcct gccacccatg aggagatgcc 2083
 cagcagggga agaggcaacc acctgccttc cctggactc ctacagaaac ccaggacatg 2143
 cctccataa ccaagtctgg accttgcctc cctttctggt ctactttaca tctgacccc 2203
 ctactctatg tgacagccca gcaggaaaga caggggccaa ggaccacca cagtcaaaaa 2263
 aagcaatgtg ttctgtatt ttctgggta ttttttatt aggcacttgg aaccagagcc 2323
 tcttgagagg gctgtctgt cctccagag ctggtgtaa tcatgtact ctctgtctc 2383
 aagcctccc taggcatca cccacaaggt agacacaggg acatgtcctt ggcacttggc 2443
 tcttgccctt ccttccttgt tcagattggc ccagatttg atggacaccg cccgggtctt 2503

cctccctcat tccacctctc tctcttctga cttggccitt ttacttctct agctgttgta 2563
gagaacaagg tttctctgtg tagccctggc tgtccaggat ctcactctgt agatcaggct 2623
ggctttcagc tcacsaggct gccctgctgg gtctgtggat taaggccgtg tcttaccaga 2683
gtctggctgg ctgggatata ttttagggtc atctctgtac cccattttct acttacatat 2743
ccacaagtca gaacctgga ctgagggaag actatgtcac cctggatacc tgtcaggga 2803
cacttacaga gataccagtg tcatcaattt gagcttccca gccaaataag tctctccag 2863
tctgtgtttg gttagcttgc cagtattgac ctggctctg acggctcctc catgtaggtt 2923
gtactggcga cctaggatac cocttgttgt ggtgagtg gaccacttgt ggtctgggt 2983
ctgtaaggtt tatcatcaca tgcctagcac ccagcatgtt acctggcaat tagtagatag 3043
ccagtcaggg tigtggagg gatggcagat ttatttctag cgaatccatt ttggcacctc 3103
ccgattacit cotatgccat ccaataagg gaattttcag ttggctctg acctgctaac 3163
tttatctaatt ctacttaatt caotttgatt catgaccaca gggacaaata tototttcto 3223
tgtgatoaac gttagcttct ctctgtgtoa agaaggctgc atgcatcaac ttotacccac 3283
cctcagctcc tccatacttc ttccacccag cccacaagca cattgaatto ctcccactat 3343
gtcagggata agcaaacaga aacagccctt gcttgaatgg tttctcatto taccagaac 3403
tgtgtattta cactgtaggt cacacaaatg ctataaagca gaagtcctg ggtatgatga 3463
catcaagcag gctaccctgg ccgcaggcca tgtgtgcaag agtaggagta tcaggagtg 3523
ctctctgtgt gaagtgcact gtaagctgga aagctocag ttaatggag ccaaggaaac 3583
agtatttcaa gaagagtga gtcgaattaa acgctgtga tgaactgga taaggacaag 3643
tgaaggagg gatggagaa tccacctgcc atcattgast cgagtgcta ctgtttcca 3703
gacactttac caaggctgc caaggctctt gctcttaggg aactcgttt cttagagag 3763
ggcatgcaa taagatcata aataaaataa tttatgtga tg 3805

<210> 4
<211> 579
<212> PRT
<213> *Mus musculus*
<400> 4

Met Val Leu Ser Glu Val Trp Thr Ala Leu Ser Gly Leu Ser Gly Val
1 5 10 15

Cys Leu Ala Cys Ser Leu Leu Ser Ala Ala Val Val Leu Arg Trp Thr
20 25 30

Arg Ser Gln Thr Ala Arg Gly Ala Val Thr Arg Ala Arg Gln Lys Gln
35 40 45

Arg Ala Gly Leu Glu Thr Met Asp Lys Ala Val Gln Arg Phe Arg Leu
50 55 60

Gln Asn Pro Asp Leu Asp Ser Glu Ala Leu Leu Ala Leu Pro Leu Leu
65 70 75 80

Gln Leu Val Gln Lys Leu Gln Ser Gly Glu Leu Ser Pro Glu Ala Val
85 90 95

Leu Phe Thr Tyr Leu Gly Lys Ala Trp Glu Val Asn Lys Gly Thr Asn
100 105 110

Cys Val Thr Ser Tyr Leu Thr Asp Cys Glu Thr Gln Leu Ser Gln Ala
115 120 125

Pro Arg Gln Gly Leu Leu Tyr Gly Val Pro Val Ser Leu Lys Glu Cys
130 135 140

Phe Ser Tyr Lys Gly His Ala Ser Thr Leu Gly Leu Ser Leu Asn Glu
145 150 155 160

Gly Val Thr Ser Glu Ser Asp Cys Val Val Val Gln Val Leu Lys Leu
165 170 175

Gln Gly Ala Val Pro Phe Val His Thr Asn Val Pro Gln Ser Met Leu
180 185 190

Ser Tyr Asp Cys Ser Asn Pro Leu Phe Gly Gln Thr Met Asn Pro Trp
195 200 205

Lys Pro Ser Lys Ser Pro Gly Gly Ser Ser Gly Gly Glu Gly Ala Leu
210 215 220

Ile Gly Ser Gly Gly Ser Pro Leu Gly Leu Gly Thr Asp Ile Gly Gly
225 230 235 240

Ser Ile Arg Phe Pro Ser Ala Phe Cys Gly Ile Cys Gly Leu Lys Pro
245 250 255

Thr Gly Asn Arg Leu Ser Lys Ser Gly Leu Lys Ser Cys Val Tyr Gly
260 265 270

Gln Thr Ala Val Gln Leu Ser Val Gly Pro Met Ala Arg Asp Val Asp
275 280 285

Ser Leu Ala Leu Cys Met Lys Ala Leu Leu Cys Glu Asp Leu Phe Arg
290 295 300

Leu Asp Ser Thr Ile Pro Pro Leu Pro Phe Arg Glu Glu Ile Tyr Arg
305 310 315 320

Ser Ser Arg Pro Leu Arg Val Gly Tyr Tyr Glu Thr Asp Asn Tyr Thr
325 330 335

Met Pro Thr Pro Ala Met Arg Arg Ala Val Met Glu Thr Lys Gln Ser
340 345 350

Leu Glu Ala Ala Gly His Thr Leu Val Pro Phe Leu Pro Asn Asn Ile
355 360 365

Pro Tyr Ala Leu Glu Val Leu Ser Ala Gly Gly Leu Phe Ser Asp Gly
370 375 380

Gly Cys Ser Phe Leu Gln Asn Phe Lys Gly Asp Phe Val Asp Pro Cys
385 390 395 400

Leu Gly Asp Leu Val Leu Val Leu Lys Leu Pro Arg Trp Phe Lys Lys
405 410 415

Leu Leu Ser Phe Leu Leu Lys Pro Leu Phe Pro Arg Leu Ala Ala Phe
420 425 430

Leu Asn Ser Met Cys Pro Arg Ser Ala Glu Lys Leu Trp Glu Leu Gln
435 440 445

His Glu Ile Glu Met Tyr Arg Gln Ser Val Ile Ala Gln Trp Lys Ala
450 455 460

Met Asn Leu Asp Val Val Leu Thr Pro Met Leu Gly Pro Ala Leu Asp
465 470 475 480

Leu Asn Ala Pro Gly Arg Ala Thr Gly Ala Ile Ser Tyr Thr Val Leu
485 490 495

Tyr Asn Cys Leu Asp Phe Pro Ala Gly Val Val Pro Val Thr Thr Val
500 505 510

Thr Ala Glu Asp Asp Ala Gln Met Glu His Tyr Lys Gly Tyr Phe Gly
515 520 525

Asp Met Trp Asp Asn Ile Leu Lys Lys Gly Met Lys Lys Gly Ile Gly
530 535 540

Leu Pro Val Ala Val Gln Cys Val Ala Leu Pro Trp Gln Glu Glu Leu
545 550 555 560

Cys Leu Arg Phe Met Arg Glu Val Glu Arg Leu Met Thr Pro Glu Lys
565 570 575

Arg Pro Ser

<213> *Rattus norvegicus*

<220>

<221>CDS

5 <222>(50)..(1786)

<223>

<400> 5

```

ggtttgtgag agccgagttc tctogggtgg cggtcggctg caggagatc atg gtg ctg 58
Met Val Leu
1

agc gaa gtg tgg acc aag ctg tat ggg gtc too ggg gtt tgc cta gcc 106
Ser Glu Val Trp Thr Thr Leu Ser Gly Val Ser Gly Val Cys Leu Ala
5 10 15

tgc agc ttg ttg tog ggg ggg gtg gtc ctg cga tgg acc ggg cgc cag 154
Cys Ser Leu Leu Ser Ala Ala Val Val Leu Arg Trp Thr Gly Arg Gln
20 25 30 35

aag ggc cgg ggc ggc acc aag ggc cgg cag aag cag oga gcc ago 202
Lys Ala Arg Gly Ala Ala Thr Arg Ala Arg Gln Lys Gln Arg Ala Ser
40 45 50

ctg gag acc atg gac aag ggc gtg cag cgc tto cgg ctg cag aat cct 250
Leu Glu Thr Met Asp Lys Ala Val Gln Arg Phe Arg Leu Gln Asn Pro
55 60 65

gac ctg gac tog gag gcc ttg ctg acc ctg ccc cta cto caa ctg gta 298
Asp Leu Asp Ser Glu Ala Leu Leu Thr Leu Pro Leu Leu Gln Leu Val
70 75 80

cag aag tta cag agt gga gag ctg too cca gag gct gtg ttc ttt act 346
Gln Lys Leu Gln Ser Gly Glu Leu Ser Pro Glu Ala Val Phe Phe Thr
85 90 95

```

10

tac ctg gga aag gcc tgg gaa gtg aac aaa ggg acc aac tgc gtg acc	394
Tyr Leu Gly Lys Ala Trp Glu Val Asn Lys Gly Thr Asn Cys Val Thr	
100 105 110 115	
taa tat ctg aac gac tgt gag aat cag ctg tcc cag gcc cca cgg cag	442
Ser Tyr Leu Thr Asp Cys Glu Thr Gln Leu Ser Gln Ala Pro Arg Gln	
120 125 130	
ggc ctg ctc tat ggt gtc cct gtg agc ctc aag gaa tgc ttc agc tac	490
Gly Leu Leu Tyr Gly Val Pro Val Ser Leu Lys Glu Cys Phe Ser Tyr	
135 140 145	
aag ggc cac gac tcc aca ctg ggc ttg agc ctg aat gag ggc atg cca	538
Lys Gly His Asp Ser Thr Leu Gly Leu Ser Leu Asn Glu Gly Met Pro	
150 155 160	
tgc gaa tct gac tgt gtg gtg gtg caa gtg ttg aag ctg cag gga got	586
Ser Glu Ser Asp Cys Val Val Val Gln Val Leu Lys Leu Gln Gly Ala	
165 170 175	
gtg ccc ttt gtg cat acc aat gtc ccc cag tcc atg tta agc ttt gac	634
Val Pro Phe Val His Thr Asn Val Pro Gln Ser Met Leu Ser Phe Asp	
180 185 190 195	
tgc agt aac cct ctc ttt ggc cag acc atg aac cca tgg aag tcc tcc	682
Cys Ser Asn Pro Leu Phe Gly Gln Thr Met Asn Pro Trp Lys Ser Ser	
200 205 210	
aag agc cca gga ggt tcc tca ggg ggt gag ggg got ctc att gga tct	730
Lys Ser Pro Gly Gly Ser Ser Gly Gly Glu Gly Ala Leu Ile Gly Ser	
215 220 225	
gga ggt tcc cct ctg ggt tta ggc aat gac att ggc ggc agc atc cgg	778
Gly Gly Ser Pro Leu Gly Leu Gly Thr Asp Ile Gly Gly Ser Ile Arg	
230 235 240	
ttc cct tct gcc ttc tgc ggc atc tgt ggc ctc aag cct act ggc aac	826
Phe Pro Ser Ala Phe Cys Gly Ile Cys Gly Leu Lys Pro Thr Gly Asn	
245 250 255	
cgc ctc agc aag agt ggc ctg aag ggc tgt gtc tat gga cag acc gca	874
Arg Leu Ser Lys Ser Gly Leu Lys Gly Cys Val Tyr Gly Gln Thr Ala	
260 265 270 275	
gtg cag ctt tct ctt ggc ccc atg gcc cgg gat gtg gag agc atg ggc	922
Val Gln Leu Ser Leu Gly Pro Met Ala Arg Asp Val Glu Ser Leu Ala	
280 285 290	

cta tgc ctg aaa got cta ctg tgt gag cac ttg ttc acc ttg gac cct Leu Cys Leu Lys Ala Leu Leu Cys Glu His Leu Phe Thr Leu Asp Pro 295 300 305	970
acc gtg cct ccc ttg ccc ttc aga gag gag gtc tat aga agt tct aga Thr Val Pro Pro Leu Pro Phe Arg Glu Glu Val Tyr Arg Ser Ser Arg 310 315 320	1018
ccc ctg cgt gtg ggg tac tat gag act gac aac tat acc atg ccc agc Pro Leu Arg Val Gly Tyr Tyr Glu Thr Asp Asn Tyr Thr Met Pro Ser 325 330 335	1066
cca gct atg agg agg gct ctg ata gag acc aag cag aga ctt gag gct Pro Ala Met Arg Arg Ala Leu Ile Glu Thr Lys Gln Arg Leu Glu Ala 340 345 350 355	1114
gct ggc cac acg ctg att ccc ttc tta ccc aac aac ata ccc tac gcc Ala Gly His Thr Leu Ile Pro Phe Leu Pro Asn Asn Ile Pro Tyr Ala 360 365 370	1162
ctg gag gtc ctg tot gog ggc ggc ctg ttc agt gac ggt ggc cgc agt Leu Glu Val Leu Ser Ala Gly Gly Leu Phe Ser Asp Gly Gly Arg Ser 375 380 385	1210
ttt ctc caa aac ttc aaa ggt gac ttt gtg gat ccc tgc ttg gga gac Phe Leu Gln Asn Phe Lys Gly Asp Phe Val Asp Pro Cys Leu Gly Asp 390 395 400	1258
ctg atc tta att ctg agg ctg ccc agc tgg ttt aaa aga ctg ctg agc Leu Ile Leu Ile Leu Arg Leu Pro Ser Trp Phe Lys Arg Leu Leu Ser 405 410 415	1306
ctc ctg ctg aag cct ctg ttt cct cgg ctg gca gcc ttt ctc aac agt Leu Leu Leu Lys Pro Leu Phe Pro Arg Leu Ala Ala Phe Leu Asn Ser 420 425 430 435	1354
atg cgt cct cgg tca gct gaa aag ctg tgg aaa ctg cag cat gag att Met Arg Pro Arg Ser Ala Glu Lys Leu Trp Lys Leu Gln His Glu Ile 440 445 450	1402
gag atg tat cgc cag tct gtg att gcc cag tgg aaa ggc atg aac ttg Glu Met Tyr Arg Gln Ser Val Ile Ala Gln Trp Lys Ala Met Asn Leu 455 460 465	1450
gat gtg ctg ctg acc ccc atg ttg ggc cct gct ctg gat ttg aac aca Asp Val Leu Leu Thr Pro Met Leu Gly Pro Ala Leu Asp Leu Asn Thr 470 475 480	1498

ccg ggc aga gcc acg ggg gct atc agc tac acc gtt ctc tac aac tgc	1546
Pro Gly Arg Ala Thr Gly Ala Ile Ser Tyr Thr Val Leu Tyr Asn Cys	
485 490 495	
ctg gac ttc cct gcg ggg gtg gtg cct gtc acc act gtg acc gcc gag	1594
Leu Asp Phe Pro Ala Gly Val Val Pro Val Thr Thr Val Thr Ala Glu	
500 505 510 515	
gac gat gcc cag atg gaa ctc tac aaa ggc tac ttt ggg gat atc tgg	1642
Asp Asp Ala Gln Met Glu Leu Tyr Lys Gly Tyr Phe Gly Asp Ile Trp	
520 525 530	
gac atc atc ctg aag aag gcc atg aaa aat agt gtc ggt ctg cct gtg	1690
Asp Ile Ile Leu Lys Lys Ala Met Lys Asn Ser Val Gly Leu Pro Val	
535 540 545	
gct gtg cag tgc gtg gct ctg ccc tgg cag gaa gag ctg tgt ctg agg	1738
Ala Val Gln Cys Val Ala Leu Pro Trp Gln Glu Glu Leu Cys Leu Arg	
550 555 560	
ttc atg cgg gag gtg gaa cag ctg atg acc cct caa aag tag cca tgc	1786
Phe Met Arg Glu Val Glu Gln Leu Met Thr Pro Gln Lys Gln Pro Ser	
565 570 575	
tgagggtcgt tcacccgcca gctctggagg acctaggcc catcgctgt gcaactgtgc	1846
cccatgtatt caggagcacc caaccacgag ggaacgccca gcaacaggaa gaggtgtcta	1906
cctgcccccc cctggacctc tgcagccaca accaagtctg gaccttcctc cccgttatgg	1966
tctactttcc atcctgattc cctgcttttt atggaagcca gcaggaaatga cgtgggcccc	2026
ggatcaccaa cattcaaaaa caatgcgttt atctatttct tgggtatctc cattagggcc	2086
ctgggaacca gactgctggg aaggctgtcc agaccctcca gactggtctg taaccacatc	2146
actctctctc tocaaagcct cctagtctct gtcaccacaa agatagacac agggacatgt	2206
ccttggaact tgactcctgt ccttcctttc ttaticagat tgaccaccgc cttagtgga	2266
cctgccccct cacttccttc ctgagtcac ctctctgccc acagccctt ttatggctc	2326
ctctatttgi tgtggagaca aggtttctct cagtggccct ggtgtccag gacctcactc	2386
tgtagatgag gctggcttcc aatcacaaag gctgcttccc tgggtgctgg gattaaagga	2446
gtatgccacc acaagaaaa aaaaaa	2472

<210> 6
 <211> 579
 <212> PRT
 <213> *Rattus norvegicus*

<400> 6

Met Val Leu Ser Glu Val Trp Thr Thr Leu Ser Gly Val Ser Gly Val
1 5 10 15

Cys Leu Ala Cys Ser Leu Leu Ser Ala Ala Val Val Leu Arg Trp Thr
20 25 30

Gly Arg Gln Lys Ala Arg Gly Ala Ala Thr Arg Ala Arg Gln Lys Gln
35 40 45

Arg Ala Ser Leu Glu Thr Met Asp Lys Ala Val Gln Arg Phe Arg Leu
50 55 60

Gln Asn Pro Asp Leu Asp Ser Glu Ala Leu Leu Thr Leu Pro Leu Leu
65 70 75 80

Gln Leu Val Gln Lys Leu Gln Ser Gly Glu Leu Ser Pro Glu Ala Val
85 90 95

Phe Phe Thr Tyr Leu Gly Lys Ala Trp Glu Val Asn Lys Gly Thr Asn
100 105 110

Cys Val Thr Ser Tyr Leu Thr Asp Cys Glu Thr Gln Leu Ser Gln Ala
115 120 125

Pro Arg Gln Gly Leu Leu Tyr Gly Val Pro Val Ser Leu Lys Glu Cys
130 135 140

Phe Ser Tyr Lys Gly His Asp Ser Thr Leu Gly Leu Ser Leu Asn Glu
145 150 155 160

Gly Met Pro Ser Glu Ser Asp Cys Val Val Val Gln Val Leu Lys Leu
165 170 175

Gln Gly Ala Val Pro Phe Val His Thr Asn Val Pro Gln Ser Met Leu
180 185 190

Ser Phe Asp Cys Ser Asn Pro Leu Phe Gly Gln Thr Met Asn Pro Trp
195 200 205

Lys Ser Ser Lys Ser Pro Gly Gly Ser Ser Gly Gly Glu Gly Ala Leu
210 215 220

Ile Gly Ser Gly Gly Ser Pro Leu Gly Leu Gly Thr Asp Ile Gly Gly
225 230 235 240

Ser Ile Arg Phe Pro Ser Ala Phe Cys Gly Ile Cys Gly Leu Lys Pro
245 250 255

Thr Gly Asn Arg Leu Ser Lys Ser Gly Leu Lys Gly Cys Val Tyr Gly
260 265 270

Gln Thr Ala Val Gln Leu Ser Leu Gly Pro Met Ala Arg Asp Val Glu
275 280 285

Ser Leu Ala Leu Cys Leu Lys Ala Leu Leu Cys Glu His Leu Phe Thr
290 295 300

Leu Asp Pro Thr Val Pro Pro Leu Pro Phe Arg Glu Glu Val Tyr Arg
305 310 315 320

Ser Ser Arg Pro Leu Arg Val Gly Tyr Tyr Glu Thr Asp Asn Tyr Thr
325 330 335

Met Pro Ser Pro Ala Met Arg Arg Ala Leu Ile Glu Thr Lys Gln Arg
340 345 350

Leu Glu Ala Ala Gly His Thr Leu Ile Pro Phe Leu Pro Asn Asn Ile
355 360 365

Pro Tyr Ala Leu Glu Val Leu Ser Ala Gly Gly Leu Phe Ser Asp Gly
370 375 380

Gly Arg Ser Phe Leu Gln Asn Phe Lys Gly Asp Phe Val Asp Pro Cys
385 390 395 400

Leu Gly Asp Leu Ile Leu Ile Leu Arg Leu Pro Ser Trp Phe Lys Arg
405 410 415

Leu Leu Ser Leu Leu Leu Lys Pro Leu Phe Pro Arg Leu Ala Ala Phe
420 425 430

Leu Asn Ser Met Arg Pro Arg Ser Ala Glu Lys Leu Trp Lys Leu Gln
435 440 445

His Glu Ile Glu Met Tyr Arg Gln Ser Val Ile Ala Gln Trp Lys Ala
450 455 460

Met Asn Leu Asp Val Leu Leu Thr Pro Met Leu Gly Pro Ala Leu Asp
465 470 475 480

Leu Asn Thr Pro Gly Arg Ala Thr Gly Ala Ile Ser Tyr Thr Val Leu
485 490 495

Tyr Asn Cys Leu Asp Phe Pro Ala Gly Val Val Pro Val Thr Thr Val
500 505 510

Thr Ala Glu Asp Asp Ala Gln Met Glu Leu Tyr Lys Gly Tyr Phe Gly
515 520 525

Asp Ile Trp Asp Ile Ile Leu Lys Lys Ala Met Lys Asn Ser Val Gly
530 535 540

Leu Pro Val Ala Val Gln Cys Val Ala Leu Pro Trp Gln Glu Glu Leu
545 550 555 560

Cys Leu Arg Phe Met Arg Glu Val Glu Gln Leu Met Thr Pro Gln Lys
565 570 575

Gln Pro Ser

<211> 2300
<212> ADN
<213> *Sus scrofa*

5 <220>
<221>CDS
<222>(20)..(1756)
<223>

10 <400> 7

```

cggtcctcgggtggagatc atg gtg cag gaa gaa ctg tgg gct gog ttc tcc      52
Met Val Gln Glu Glu Leu Trp Ala Ala Phe Ser
      1          5          10

ggc ccc tcc ggg gtt gcc ctg gcc tgc tgc ttg gtg gca gcg gcc ttg      100
Gly Pro Ser Gly Val Ala Leu Ala Cys Cys Leu Val Ala Ala Ala Leu
      15          20          25

gcc ctg cgt tgg tcc agt cgc cgg atg gcg cgg ggc gcg gcc cgg      148
Ala Leu Arg Trp Ser Ser Arg Arg Met Ala Arg Gly Ala Ala Ala Arg
      30          35          40

gog cga cag agg cag caa gog gcc ctg gag aac atg gac aag gog gog      196
Ala Arg Gln Arg Gln Gln Ala Ala Leu Glu Thr Met Asp Lys Ala Ala
      45          50          55

cag ogc ttc ogg ctc cag aac ccc gat ctg gac tgc gag atg ctg ctg      244
Gln Arg Phe Arg Leu Gln Asn Pro Asp Leu Asp Ser Glu Met Leu Leu
      60          65          70          75

gcc ctg cca ctg cct cag ctg gta cag aag gta cga agt ggg gag ctg      292
Ala Leu Pro Leu Pro Gln Leu Val Gln Lys Val Arg Ser Gly Glu Leu
      80          85          90

tct cca gag gct gtc ctc ttt tcc tac ctg caa aag gcc tgg gaa gtg      340

```

Ser Pro Glu Ala Val Leu Phe Ser Tyr Leu Gln Lys Ala Trp Glu Val	
95 100 105	
aac aga ggg acc aac tgc gtg acc acc tac ctg goa gac tgt gag gct	388
Asn Arg Gly Thr Asn Cys Val Thr Thr Tyr Leu Ala Asp Cys Glu Ala	
110 115 120	
cag ctg tgc cag gcg ccc ggg cag ggc ctg ctg tac ggt gtc ccc gtc	436
Gln Leu Cys Gln Ala Pro Gly Gln Gly Leu Leu Tyr Gly Val Pro Val	
125 130 135	
agc ctg aag gag tgc ttc agc tgc aag ggc cat gac tcc acc ctg ggc	484
Ser Leu Lys Glu Cys Phe Ser Cys Lys Gly His Asp Ser Thr Leu Gly	
140 145 150 155	
ttg agc cgg aac cag ggg aca cca gca gaa tgt gac tgc gtg gtg gtc	532
Leu Ser Arg Asn Gln Gly Thr Pro Ala Glu Cys Asp Cys Val Val Val	
160 165 170	
cag gtg ctg aaa ctg cag ggt gct gtg cct ttc gtg cac acc aac gtc	580
Gln Val Leu Lys Leu Gln Gly Ala Val Pro Phe Val His Thr Asn Val	
175 180 185	
ccc cag tcc atg ttc agc tat gac tgc agt aac ccc ctg ttt ggc cag	628
Pro Gln Ser Met Phe Ser Tyr Asp Cys Ser Asn Pro Leu Phe Gly Gln	
190 195 200	
acc acc aac cca tgg atg tgg tcc aag ago ccg ggc ggc tcc tgg gga	676
Thr Thr Asn Pro Trp Met Ser Ser Lys Ser Pro Gly Gly Ser Ser Gly	
205 210 215	
ggt gag ggg gcc ctg att got get gga ggc tcc cca ctg ggc tta ggc	724
Gly Glu Gly Ala Leu Ile Ala Ala Gly Gly Ser Pro Leu Gly Leu Gly	
220 225 230 235	
acc gac atc ggg ggc agc atc cgc ttt ccc tcc gcc ttc tgt ggc atc	772
Thr Asp Ile Gly Gly Ser Ile Arg Phe Pro Ser Ala Phe Cys Gly Ile	
240 245 250	
tgc ggc atc aaa ccc acc ggg aac cgc atc ago aag agt ggt ctg aag	820
Cys Gly Ile Lys Pro Thr Gly Asn Arg Ile Ser Lys Ser Gly Leu Lys	
255 260 265	
ggc tct gtc tat gga cag gta gca gtg cag ctg tca gtg ggc ccc atg	868
Gly Ser Val Tyr Gly Gln Val Ala Val Gln Leu Ser Val Gly Pro Met	
270 275 280	
gag ccg gac gtg gag agc ctg gcc ctg tgc ctg cgt gag ctg ctg tgc	916

Ala Arg Asp Val Glu Ser Leu Ala Leu Cys Leu Arg Ala Leu Leu Cys	
285 290 295	
gaa gac atg ttc cgc ctg gac ccc acc gtg cct ccc ctg ccc ttc aac	964
Glu Asp Met Phe Arg Leu Asp Pro Thr Val Pro Leu Pro Phe Asn	
300 305 310 315	
gag gag gtc tac gca agc tct cgg ccc ctg cgt gtc ggg tat tat gag	1012
Glu Glu Val Tyr Ala Ser Ser Arg Pro Leu Arg Val Gly Tyr Tyr Glu	
320 325 330	
acc gac aac tac acc atg ccc acc ccg gcc atg agg cgg gcc ctg ctg	1060
Thr Asp Asn Tyr Thr Met Pro Thr Pro Ala Met Arg Arg Ala Leu Leu	
335 340 345	
gag acc aag cgg agc ctt gag gct gcg ggc cac acc ctg att ccc ttc	1108
Glu Thr Lys Arg Ser Leu Glu Ala Ala Gly His Thr Leu Ile Pro Phe	
350 355 360	
ctg cag gcc aac ata ccc cac gct ctg gag gcc ctg tca acc ggc ggc	1156
Leu Pro Ala Asn Ile Pro His Ala Leu Glu Ala Leu Ser Thr Gly Gly	
365 370 375	
ctc ttc agt gat ggt ggg aag agg ttg cta cag aac ttc gaa ggc gat	1204
Leu Phe Ser Asp Gly Gly Lys Arg Leu Leu Gln Asn Phe Glu Gly Asp	
380 385 390 395	
tac gtg gac tcc tgc tta ggg gac ctg atc tca att ctg agg ctg ccc	1252
Tyr Val Asp Ser Cys Leu Gly Asp Leu Ile Ser Ile Leu Arg Leu Pro	
400 405 410	
aaa tgg ctt aaa gga ctg ctg gct ttc atg ctg agg cct ctg ctc cca	1300
Lys Trp Lys Lys Gly Leu Leu Ala Phe Met Leu Arg Pro Leu Leu Pro	
415 420 425	
agg ttg gca ggc ttt ctc agc agc ctg agg cct cgg tcc gct gga aag	1348
Arg Leu Ala Gly Phe Leu Ser Ser Leu Arg Pro Arg Ser Ala Gly Lys	
430 435 440	
ctc tgg gaa ctg cag cac gag att gag atg tac cgt cac tcc gtg att	1396
Leu Trp Glu Leu Gln His Glu Ile Glu Met Tyr Arg His Ser Val Ile	
445 450 455	
gcc cag tgg cga ggc ctg gac ctg gat gtg gtg cta acc ccc atg ctg	1444
Ala Gln Trp Arg Ala Leu Asp Leu Asp Val Val Leu Thr Pro Met Leu	
460 465 470 475	
agc cct gcc cta gac ttg aat gcc cca ggc aag gcc aca ggg gcc gtc	1492

20

Ser Pro Ala Leu Asp Leu Asn Ala Pro Gly Lys Ala Thr Gly Ala Val
480 485 490

agc tac acg ctg ctc tac aac tgc ctg gac ttc ccc gcg ggg gtg gtg 1540
Ser Tyr Thr Leu Leu Tyr Asn Cys Leu Asp Phe Pro Ala Gly Val Val
495 500 505

cct gtc acc acg gtg act gcc gag gac gag gcc cag atg gag cat tac 1588
Pro Val Thr Thr Val Thr Ala Glu Asp Glu Ala Gln Met Glu His Tyr
510 515 520

aag ggc tac ttt ggg gac att tgg gac aag gtg gtg cag aag gcc atg 1636
Lys Gly Tyr Phe Gly Asp Ile Trp Asp Lys Val Val Gln Lys Ala Met
525 530 535

aag agg agc gtg ggg ctg cct gtg gcc gtg cag tgt gtg gct ctg ccc 1684
Lys Arg Ser Val Gly Leu Pro Val Ala Val Gln Cys Val Ala Leu Pro
540 545 550 555

tgg cag gag gag ctg tgt ttg cgg ttc atg cgg gag gtg gag cga ctg 1732
Trp Gln Glu Glu Leu Cys Leu Arg Phe Met Arg Glu Val Glu Arg Leu
560 565 570

atg gct cct ggg cgg cag ccc tcc tgaccgtgc ccgcccgcc cccaggacc 1786
Met Ala Pro Gly Arg Gln Pro Ser
575

tgagaccac tggatccgc cccagcggag tcaggacaca actgccaccg tgaagaaaa 1846

tgttcaacct caggcagagg ctcccggtc tctcccccct gccctgccca gaagccaga 1906

accactgagt ctggaccttg ctctcccggt ggtccctgct ctgccctgac ccgccaatg 1966

tggcagctag tgggtatgac atggcaaaagg ccccccacc gtcaaaaacc ggttccgtgt 2026

ctccatactt tctggcagtc gttgttaggg cagtgggggt tggagacctg accttctgga 2086

accgactcc agccatgtcc gtctgtgtgt gcagaagctt ctctggtcct cgtcaactcag 2146

gggcagacac cggcttctcc gattgggctt tgcagcccag gacttcaccc cgcgcgcgcc 2206

agcctaagcc ctactttgag aggcattgtc ttctctctctg cctctgtgtg aggggtgcct 2266

ttctgtcct ctaccattaa atcctttgag gccc 2300

<210> 8
<211> 579
<212> PRT
<213> *Sus scrofa*

<400> 8

Met Val Gln Glu Glu Leu Trp Ala Ala Phe Ser Gly Pro Ser Gly Val
 1 5 10 15
 Ala Leu Ala Cys Cys Leu Val Ala Ala Ala Leu Ala Leu Arg Trp Ser
 20 25 30
 Ser Arg Arg Met Ala Arg Gly Ala Ala Ala Arg Ala Arg Gln Arg Gln
 35 40 45
 Gln Ala Ala Leu Glu Thr Met Asp Lys Ala Ala Gln Arg Phe Arg Leu
 50 55 60
 Gln Asn Pro Asp Leu Asp Ser Glu Met Leu Leu Ala Leu Pro Leu Pro
 65 70 75 80
 Gln Leu Val Gln Lys Val Arg Ser Gly Glu Leu Ser Pro Glu Ala Val
 85 90 95
 Leu Phe Ser Tyr Leu Gln Lys Ala Trp Glu Val Asn Arg Gly Thr Asn
 100 105 110
 Cys Val Thr Thr Tyr Leu Ala Asp Cys Glu Ala Gln Leu Cys Gln Ala
 115 120 125
 Pro Gly Gln Gly Leu Leu Tyr Gly Val Pro Val Ser Leu Lys Glu Cys
 130 135 140
 Phe Ser Cys Lys Gly His Asp Ser Thr Leu Gly Leu Ser Arg Asn Gln
 145 150 155 160
 Gly Thr Pro Ala Glu Cys Asp Cys Val Val Val Gln Val Leu Lys Leu
 165 170 175

Gln Gly Ala Val Pro Phe Val His Thr Asn Val Pro Gln Ser Met Phe
180 185 190

Ser Tyr Asp Cys Ser Asn Pro Leu Phe Gly Gln Thr Thr Asn Pro Trp
195 200 205

Met Ser Ser Lys Ser Pro Gly Gly Ser Ser Gly Gly Glu Gly Ala Leu
210 215 220

Ile Ala Ala Gly Gly Ser Pro Leu Gly Leu Gly Thr Asp Ile Gly Gly
225 230 235 240

Ser Ile Arg Phe Pro Ser Ala Phe Cys Gly Ile Cys Gly Ile Lys Pro
245 250 255

Thr Gly Asn Arg Ile Ser Lys Ser Gly Leu Lys Gly Ser Val Tyr Gly
260 265 270

Gln Val Ala Val Gln Leu Ser Val Gly Pro Met Ala Arg Asp Val Glu
275 280 285

Ser Leu Ala Leu Cys Leu Arg Ala Leu Leu Cys Glu Asp Met Phe Arg
290 295 300

Leu Asp Pro Thr Val Pro Pro Leu Pro Phe Asn Glu Glu Val Tyr Ala
305 310 315 320

Ser Ser Arg Pro Leu Arg Val Gly Tyr Tyr Glu Thr Asp Asn Tyr Thr
325 330 335

Met Pro Thr Pro Ala Met Arg Arg Ala Leu Leu Glu Thr Lys Arg Ser
340 345 350

Leu Glu Ala Ala Gly His Thr Leu Ile Pro Phe Leu Pro Ala Asn Ile
355 360 365

Pro His Ala Leu Glu Ala Leu Ser Thr Gly Gly Leu Phe Ser Asp Gly
370 375 380

Gly Lys Arg Leu Leu Gln Asn Phe Glu Gly Asp Tyr Val Asp Ser Cys
385 390 395 400

Leu Gly Asp Leu Ile Ser Ile Leu Arg Leu Pro Lys Trp Leu Lys Gly
405 410 415

Leu Leu Ala Phe Met Leu Arg Pro Leu Leu Pro Arg Leu Ala Gly Phe
420 425 430

Leu Ser Ser Leu Arg Pro Arg Ser Ala Gly Lys Leu Trp Glu Leu Gln
435 440 445

His Glu Ile Glu Met Tyr Arg His Ser Val Ile Ala Gln Trp Arg Ala
450 455 460

Leu Asp Leu Asp Val Val Leu Thr Pro Met Leu Ser Pro Ala Leu Asp
465 470 475 480

Leu Asn Ala Pro Gly Lys Ala Thr Gly Ala Val Ser Tyr Thr Leu Leu
485 490 495

Tyr Asn Cys Leu Asp Phe Pro Ala Gly Val Val Pro Val Thr Thr Val
500 505 510

Thr Ala Glu Asp Glu Ala Gln Met Glu His Tyr Lys Gly Tyr Phe Gly
515 520 525

Asp Ile Trp Asp Lys Val Val Gln Lys Ala Met Lys Arg Ser Val Gly
530 535 540

Leu Pro Val Ala Val Gln Cys Val Ala Leu Pro Trp Gln Glu Glu Leu
545 550 555 560

Cys Leu Arg Phe Met Arg Glu Val Glu Arg Leu Met Ala Pro Gly Arg
565 570 575

Gln Pro Ser

REIVINDICACIONES

1.- Un compuesto seleccionado entre el siguiente grupo, o su sal farmacéuticamente aceptable:

- 5 4-{4-(3-fluorobencil)oxi}fenoxi}piperidino-1-carboxilato de piridin-3-ilo,
4-(2E)-3-fenilprop-2-enoil]piperazino-1-carboxilato de piridin-3-ilo,
4-(anilino-carbonil)piperidino-1-carboxilato de piridin-3-ilo,
4-(2-feniletil)piperazino-1-carboxilato de piridin-3-ilo y
4-(2-feniletil)piperazino-1-carboxilato de 5-(metoxycarbonil)piridin-3-ilo.

10 2.- El compuesto de acuerdo con la reivindicación 1, seleccionado entre el siguiente grupo, o su sal farmacéuticamente aceptable:

- 15 4-{4-(3-fluorobencil)oxi}fenoxi}piperidino-1-carboxilato de piridin-3-ilo, y
4-(anilino-carbonil)piperidino-1-carboxilato de piridin-3-ilo.

3.- El compuesto de acuerdo con la reivindicación 1, seleccionado entre el siguiente grupo, o su sal farmacéuticamente aceptable:

- 20 4-(2E)-3-fenilprop-2-enoil]piperazino-1-carboxilato de piridin-3-ilo,
4-(2-feniletil)piperazino-1-carboxilato de piridin-3-ilo, y
4-(2-feniletil)piperazino-1-carboxilato de 5-(metoxycarbonil)piridin-3-ilo.

25 4. El compuesto o la sal farmacéuticamente aceptable de acuerdo con la reivindicación 1, que es 4-{4-(3-fluorobencil)oxi}fenoxi}piperidino-1-carboxilato de piridin-3-ilo o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo.

5.- El compuesto o la sal farmacéuticamente aceptable de acuerdo con la reivindicación 1, que es 4-(2E)-3-fenilprop-2-enoil]piperazino-1-carboxilato de piridin-3-ilo o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo.

30 6.- El compuesto o la sal farmacéuticamente aceptable de acuerdo con la reivindicación 1 que es 4-(anilino-carbonil)piperidino-1-carboxilato de piridin-3-ilo o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo.

35 7.- El compuesto o la sal farmacéuticamente aceptable de acuerdo con la reivindicación 1 que es 4-(2-feniletil)piperazino-1-carboxilato de piridin-3-ilo o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo.

8.- El compuesto o la sal farmacéuticamente aceptable de acuerdo con la reivindicación 1 que es 4-(2-feniletil)piperazino-1-carboxilato de 5-(metoxycarbonil)piridin-3-ilo o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo.

40 9.- Una composición farmacéutica que comprende el compuesto de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 8, o su sal farmacéuticamente aceptable, como un ingrediente activo de la misma.

10.- La composición farmacéutica de acuerdo con la reivindicación 9, para su uso en un método para tratar frecuencia urinaria, incontinencia urinaria, vejiga hiperactiva y/o dolor.

45 11.- Uso del compuesto de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 8, o su sal farmacéuticamente aceptable, para la preparación de un medicamento para el tratamiento de frecuencia urinaria, incontinencia urinaria, vejiga hiperactiva y/o dolor.