



19



OFICINA ESPAÑOLA DE  
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA

11 Número de publicación: **2 318 189**

51 Int. Cl.:

**A61K 31/41** (2006.01)

**C07D 249/14** (2006.01)

**C07D 401/04** (2006.01)

**C07D 487/04** (2006.01)

**C07D 498/04** (2006.01)

**C07D 513/04** (2006.01)

12

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

96 Número de solicitud europea: **03789812 .9**

96 Fecha de presentación : **17.11.2003**

97 Número de publicación de la solicitud: **1562589**

97 Fecha de publicación de la solicitud: **17.08.2005**

54

Título: **Diaminotriazoles útiles como inhibidores de proteína quinasas.**

30

Prioridad: **15.11.2002 US 426681 P**  
**11.02.2003 US 447705 P**

45

Fecha de publicación de la mención BOPI:  
**01.05.2009**

45

Fecha de la publicación del folleto de la patente:  
**01.05.2009**

73

Titular/es:  
**VERTEX PHARMACEUTICALS INCORPORATED**  
**130 Waverly Street**  
**Cambridge, Massachusetts 02139-4242, US**

72

Inventor/es: **Pierce, Albert, C.;**  
**Arnost, Michael;**  
**Davies, Robert, J.;**  
**Forster, Cornelia, J.;**  
**Galullo, Vincent;**  
**Grey, Ronald;**  
**Ledeboer, Mark;**  
**Tian, Shi-Kai;**  
**Xu, Jinwang;**  
**Binch, Hayley;**  
**Ledford, Brian;**  
**Messersmith, David;**  
**Nanthakumar, Suganthi;**  
**Jayaraj, Andrew y**  
**Wang, Jian**

74

Agente: **Elzaburu Márquez, Alberto**

ES 2 318 189 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

Diaminotriazoles útiles como inhibidores de proteína quinasas.

5 **Referencia cruzada a solicitudes relacionadas**

La presente solicitud reivindica la prioridad bajo 35 U.S.C. §119 de las Solicitudes Provisionales de EE.UU. Nº: 60/426.681, presentada el 15 de noviembre de 2002, titulada "Composiciones Útiles como Inhibidores de Proteína Quinasas", y 60/447.705, presentada el 11 de febrero de 2003, titulada "Composiciones Útiles como Inhibidores de Proteína Quinasas".

**Campo técnico de la invención**

La presente invención se refiere a inhibidores de proteína quinasas. La invención también proporciona composiciones farmacéuticas que comprenden los compuestos de la invención y su uso en la fabricación de un medicamento para el tratamiento de diversos trastornos.

**Antecedentes de la invención**

La búsqueda de nuevos agentes terapéuticos ha sido muy apoyada en los últimos años por una mejor comprensión de la estructura de enzimas y otras biomoléculas asociadas con enfermedades. Una importante clase de enzimas que ha sido objeto de estudio intensivo es la de las proteína quinasas.

Las proteína quinasas constituyen una gran familia de enzimas estructuralmente relacionadas que son responsables del control de una variedad de procesos de transducción de señales dentro de la célula (Véase Hardie, G. y Hanks, S. *The Protein Kinase Facts Book, I and II*, Academic Press, San Diego, CA: 1995). Se cree que las proteína quinasas han evolucionado a partir de un gen ancestral común debido a la conservación de su estructura y función catalítica. Casi todas las quinasas contienen un dominio catalítico similar de 250-300 aminoácidos. Las quinasas pueden ser clasificadas en familias por los sustratos que fosforilan (por ejemplo, proteína-tirosina, proteína-serina/treonina, lípidos, etc.). Se han identificado motivos de secuencia que corresponden generalmente a cada una de estas familias de quinasas (véanse, por ejemplo, Hanks, S.K., Hunter, T., *FASEB J.* 1995, 9, 576-596; Knighton *et al.*, *Science* **1991**, 253, 407-414; Hiles *et al.*, *Cell* **1992**, 70, 419-429; Kunz *et al.*, *Cell* **1993**, 73, 585-596; García-Bustos *et al.*, *EMBO J.* **1994**, 13, 2352-2361).

En general, las proteína quinasas median en la señalización intracelular efectuando una transferencia de fosforilo desde un trifosfato de nucleósido hasta un aceptor proteínico que está implicado en una ruta de señalización. Estos episodios de fosforilación actúan como conmutadores de marcha/pauro moleculares que pueden modular o regular la función biológica de la proteína diana. Estos episodios de fosforilación son finalmente iniciados en respuesta a una variedad de estímulos extracelulares y otros. Ejemplos de tales estímulos incluyen señales de estrés ambiental y químico (por ejemplo, choque osmótico, choque térmico, radiación ultravioleta, endotoxina bacteriana y H<sub>2</sub>O<sub>2</sub>), citoquinas (por ejemplo, interleuquina-1 (IL-1) y factor de necrosis tumoral  $\alpha$  (TNF- $\alpha$ )) y factores de crecimiento (por ejemplo, factor estimulante de colonias de granulocitos/macrófagos (GM-CSF) y factor de crecimiento de fibroblastos (FGF)). Un estímulo extracelular puede afectar a una o más respuestas celulares relacionadas con el crecimiento, la migración y la diferenciación celular, la secreción de hormonas, la activación de factores de transcripción, la contracción muscular, el metabolismo de la glucosa, el control de la síntesis de proteínas y la regulación del ciclo celular.

Muchas enfermedades están asociadas con respuestas celulares anormales iniciadas por episodios mediados por proteína quinasas, según se describe anteriormente. Estas enfermedades incluyen, pero no se limitan a, enfermedades autoinmunes, enfermedades inflamatorias, enfermedades óseas, enfermedades metabólicas, enfermedades neurológicas y neurodegenerativas, cáncer, enfermedades cardiovasculares, alergias y asma, enfermedad de Alzheimer y enfermedades relacionadas con hormonas. De acuerdo con esto, se ha realizado un esfuerzo sustancial en la química medicinal para encontrar inhibidores de proteína quinasas que sean eficaces como agentes terapéuticos.

Una familia de proteína quinasas receptoras tipo III que incluye Flt3, c-Kit, receptor de PDGF y c-Fms representa un papel importante en el mantenimiento, el crecimiento y el desarrollo de células hematopoyéticas y no hematopoyéticas [Scheijen, B, Griffin JD, *Oncogene*, **2002**, 21, 3314-3333 y Reilly, JT, *British Journal of Haematology*, **2002**, 116, 744-757]. FLT-3 y c-Kit regulan el mantenimiento de conjuntos de células pluripotenciales/progenitores tempranos así como el desarrollo de células linfoides y mieloides maduras [Lyman, S, Jacobsen, S, *Blood*, **1998**, 91, 1101-1134]. Ambos receptores contienen un dominio de quinasa intrínseco que se activa durante la dimerización de los receptores mediada por ligandos. Durante la activación, el dominio de quinasa induce la autofosforilación del receptor así como la fosforilación de diversas proteínas citoplásmicas que ayudan a propagar la señal de activación que conduce al crecimiento, la diferenciación y la supervivencia. Algunos de los reguladores aguas abajo de la señalización de receptores FLT-3 y c-Kit incluyen quinasas relacionadas con PLC $\gamma$ , P13-quinasa, Grb-2, SHIP y Src [Scheijen, B, Griffin JD, *Oncogene*, **2002**, 21, 3314-3333]. Se ha observado que ambas tirosina quinasas receptoras representan un papel en una variedad de enfermedades malignas hematopoyéticas y no hematopoyéticas. Las mutaciones que inducen la activación independiente de ligandos de FLT-3 y c-Kit se han relacionado con leucemia mielógena aguda (AML, por sus siglas en inglés), leucemia linfocítica aguda (ALL, por sus siglas en inglés), mastocitosis y tumor estromal gastrointestinal

(GIST, por sus siglas en inglés). Estas mutaciones incluyen cambios de aminoácidos simples en el dominio de quinasa o duplicaciones internas en tándem, mutaciones puntuales o deleciones en el marco de la región de yuxtamembrana de los receptores. Además de activar las mutaciones, la estimulación (autocrina o paracrina) dependiente de ligandos de FLT-3 o c-Kit silvestres sobreexpresados puede contribuir al fenotipo maligno [Scheijen, B, Griffin JD, *Oncogene*, 2002, 21, 3314-3333].

c-fms codifica para el receptor de factor estimulante de colonias de macrófagos (M-CSF-1R, por sus siglas en inglés) que se expresa predominantemente en el linaje de monocitos/macrófagos [Dai, XM *et al.*, *Blood*, 2002, 99, 111-120]. El MCSF-1R y su ligando regulan el crecimiento y la diferenciación de linajes de macrófagos. Como los otros miembros de la familia, el MCSF-1R contiene un dominio de quinasa intrínseco que se activa durante la dimerización del receptor inducida por ligandos. El MCSF-1R también se expresa en células no hematopoyéticas incluyendo células epiteliales de las glándulas mamarias y neuronas. Las mutaciones en este receptor están potencialmente conectadas con leucemias mieloides y su expresión se correlaciona con carcinomas mamarios, ováricos y endometriales metastáticos [Reilly, JT, *British Journal of Haematology*, 2002, 116, 744-757 y Kacinski, BM, *Mol. Reprod and Devel.*, 1997, 46, 71-74]. Otra posible indicación para los antagonistas de MCSF-1R es la osteoporosis [Teitelbaum, S, *Science* 2000, 289, 1504-1508].

El receptor de PDGF (PDGFR, por sus siglas en inglés) tiene dos subunidades PDGFR- $\alpha$  y PDGFR- $\beta$ , que pueden formar homo- o hetero-dímeros durante la unión con ligandos. Existen varios ligandos de PDGF: AB, BB, CC y DD. El PDGFR se expresa en células pluripotenciales tempranas, células cebadas, células mieloides, células mesenquimales y células del músculo liso [Scheijen, B, Griffin JD, *Oncogene*, 2002, 21, 3314-3333]. Solo el PDGFR- $\beta$  se ha relacionado con leucemias mieloides - habitualmente como un socio de translocación con Tel, proteína interactiva de Huntington (HIP1, por sus siglas en inglés) o rabaptina5. Recientemente, se ha mostrado que las mutaciones por activación en el dominio de quinasa de PDGFR- $\alpha$  están presentes en tumores estromales gastrointestinales (GIST) [Heinrich, MC *et al.*, *Scienceexpress*, 2003].

Las quinasas dependientes de ciclina (CDK, por sus siglas en inglés) son serina-treonina proteína quinasas que consisten en un lóbulo aminoterminal rico en lámina  $\beta$  y un lóbulo carboxiterminal mayor que es principalmente  $\alpha$ -helicoidal. Las CDK presentan los 11 subdominios compartidos por todas las proteína quinasas y varían en masa molecular de 33 a 44 kD. Esta familia de quinasas, que incluye CDK1, CKD2, CDK4 y CDK6, requiere la fosforilación en el residuo correspondiente a Thr160 de CDK2 para ser completamente activas [Meijer, L., *Drug Resistance Updates* 2000, 3, 83-88].

Cada complejo de CDK se forma a partir de una subunidad de ciclina reguladora (por ejemplo, ciclina A, B1, B2, D1, D2, D3 y E) y una subunidad de quinasa catalítica (por ejemplo, CDK1, CDK2, CDK4, CDK5 y CDK6). Cada par quinasa/ciclina diferente funciona para regular las fases diferentes y específicas del ciclo celular conocidas como fases G<sub>1</sub>, S, G<sub>2</sub> y M [Nigg, E., *Nature Reviews* 2001, 2, 21- 32; Flatt, P., Pietenpol, J., *Drug Metabolism Reviews* 2000, 32, 283-305].

Las CDK se han relacionado con trastornos de la proliferación celular, particularmente en el cáncer. La proliferación celular es un resultado de la desregulación directa o indirecta del ciclo de división celular y las CDK representan un papel crítico en la regulación de las diversas fases de este ciclo. Por ejemplo, la sobreexpresión de ciclina D1 se asocia comúnmente con numerosos cánceres humanos incluyendo carcinomas mamario, colónico, hepatocelular y gliomas [Flatt, P., Pietenpol, J., *Drug Metabolism Reviews* 2000, 32, 283-305]. El complejo CDK2/ciclina E representa un papel clave en el avance de las fases G<sub>1</sub> temprana a S del ciclo celular y la sobreexpresión de ciclina E se ha asociado con diversos tumores sólidos. Por lo tanto, la inhibición de ciclinas D1, E o sus CDK asociadas son objetivos útiles para la terapia del cáncer [Kaubisch, A., Schwartz, G., *The Cancer Journal* 2000, 6, 192-212].

Las CDK, especialmente CDK2, también representan un papel en la apoptosis y el desarrollo de células T. La CDK2 se ha identificado como un regulador clave de la apoptosis de timocitos [Williams, O., *et al*, *European Journal of Immunology* 2000, 709-713]. La estimulación de la actividad de la quinasa CDK2 está asociada con el avance de la apoptosis en timocitos, en respuesta a estímulos específicos. La inhibición de la actividad de quinasa CDK2 bloquea esta apoptosis dando como resultado la protección de los timocitos.

Además de regular el ciclo celular y la apoptosis, las CDK están implicadas directamente en el avance de la transcripción. Numerosos virus requieren CDK para su proceso de replicación. Ejemplos en los que los inhibidores de CDK reprimen la replicación viral incluyen citomegalovirus, herpesvirus y virus de varicela-zóster humanos [Meijer, L., *Drug Resistance Updates* 2000, 3, 83-88].

La inhibición de CDK también es útil para el tratamiento de trastornos neurodegenerativos tales como la enfermedad de Alzheimer. La aparición de filamentos helicoidales apareados (PHF, por sus siglas en inglés), asociada con la enfermedad de Alzheimer, está provocada por la hiperfosforilación de la proteína Tau por CDK5/p25 [Meijer, L., *Drug Resistance Updates*, 2000 3, 83-88].

Otra familia de quinasas de particular interés es la familia Src de quinasas. Estas quinasas están implicadas en el cáncer, la disfunción del sistema inmunitario y enfermedades de remodelación ósea. Para revisiones generales, véanse Thomas y Brugge, *Annu. Rev. Cell Dev. Biol.* 1997, 13, 513; Lawrence y Niu, *Pharmacol. Ther.* 1998, 77, 81; Tatosyan y Mizenina, *Biochemistry* (Moscú) 2000, 65, 49; Boschelli *et al.*, *Drugs of the Future* 2000, 25 (7), 717, (2000).

Miembros de la familia Src incluyen las ocho quinasas siguientes en mamíferos: Src, Fyn, Yes, Fgr, Lyn, Hck, Lck y Blk. Estas son proteína quinasas no receptoras que varían en masa molecular de 52 a 62 kD. Todas se caracterizan por una organización estructural común que está comprendida por seis dominios funcionales distintos: dominio de homología con Src 4 (SH4, por sus siglas en inglés), un dominio único, dominio SH3, dominio SH2, un dominio catalítico (SH1) y una región reguladora C-terminal. Tatosyan *et al. Biochemistry* (Moscú) **2000**, 65, 49-58.

Basándose en estudios publicados, las quinasas Src se consideran objetivos terapéuticos potenciales para diversas enfermedades humanas. Los ratones que son deficientes en Src desarrollan osteopetrosis, o acumulación ósea, debido a la resorción ósea por osteoclastos disminuida. Esto sugiere que la osteoporosis resultante de una resorción ósea anormalmente alta puede tratarse inhibiendo Src. Soriano *et al., Cell* **1992**, 69, 551 y Soriano *et al., Cell* **1991**, 64, 693.

La supresión de la destrucción ósea artrítica se ha alcanzado mediante la sobreexpresión de CSK en sinoviocitos y osteoclastos reumatoides. Takayanagi *et al., J. Clin. Invest.* **1999**, 104, 137. La CSK, o quinasa Src C-terminal, fosforila y de ese modo inhibe la actividad catalítica de Src. Esto implica que la inhibición de Src puede prevenir la destrucción de las articulaciones que es característica de pacientes que sufren artritis reumatoide. Boschelli *et al., Drugs of the Future* **2000**, 25 (7), 717.

La Src también representa un papel en la replicación del virus de la hepatitis B. El factor de transcripción HBx viralmente codificado activa la Src en una etapa requerida para la propagación del virus. Klein *et al., EMBO J.* **1999**, 18, 5019 y Klein *et al., Mol. Cell. Biol.* **1997**, 17, 6427.

Un número de estudios ha relacionado la expresión de Src con cánceres tales como cáncer colónico, mamario, hepático y pancreático, ciertas leucemias de células B y linfomas. Talamonti *et al., J. Clin. Invest.* **1993**, 91, 53; Lutz *et al., Biochem. Biophys. Res.* **1998** 243, 503; Rosen *et al., J. Biol. Chem.* **1986**, 261, 13754; Bolen *et al., Proc. Natl. Acad. Sci. USA* **1987**, 84, 2251; Masaki *et al., Hepatology* **1998**, 27, 1257; Biscardi *et al., Adv. Cancer Res.* **1999**, 76, 61; Lynch *et al., Leukemia*, **1993**, 7, 1416. Por otra parte, se ha observado que la Src antisentido expresada en células tumorales ováricas y colónicas inhibe el crecimiento tumoral. Wiener *et al., Clin. Cancer Res.*, **1999**, 5, 2164; Staley *et al., Cell Growth Diff.*, **1997**, 8, 269.

Otras quinasas de la familia Src también son agentes terapéuticos potenciales. La Lck representa un papel en la señalización de células T. Los ratones que carecen del gen Lck tienen una escasa capacidad para desarrollar timocitos. La función de Lck como un activador positivo de la señalización de células T sugiere que los inhibidores de Lck puedan ser útiles para tratar una enfermedad autoinmune tal como la artritis reumatoide. Molina *et al., Nature*, **1992**, 357, 161. Hck, Fgr y Lyn se han identificado como mediadores importantes de la señalización de integrina en leucocitos mieloides. Lowell *et al., J. Leukoc. Biol.*, **1999**, 65, 313. Por lo tanto, la inhibición de estos mediadores de quinasa puede ser útil para tratar la inflamación. Boschelli *et al., Drugs of the Future* **2000**, 25 (7), 717.

Syk es una tirosina quinasa que representa un papel crítico en la desgranulación de células cebadas y la activación de eosinófilos mediadas por FcεRI. De acuerdo con esto, la quinasa Syk está implicada en diversos trastornos alérgicos, en particular el asma. Se ha mostrado que la Syk se une a la cadena gamma fosforilada del receptor FcεRI a través de dominios SH2 N-terminales y es esencial para la señalización aguas abajo [Taylor *et al, Mol. Cell. Biol.* **1995**, 15, 4149].

La inhibición de la apoptosis de eosinófilos se ha propuesto como un mecanismo clave para el desarrollo de eosinofilia sanguínea y tisular en el asma. IL-5 y GM-CSF son regulados al alza en el asma y se propone que provocan eosinofilia sanguínea y tisular mediante la inhibición de la apoptosis de eosinófilos. La inhibición de la apoptosis de eosinófilos se ha propuesto como un mecanismo clave para el desarrollo de eosinofilia sanguínea y tisular en el asma. Se ha presentado que la quinasa Syk se requiere para la prevención de la apoptosis de eosinófilos por citoquinas (usando antisentido) [Yousefi *et al, J Exp Med* **1996**, 183, 1407].

El papel de Syk en la respuesta dependiente e independiente de FcγR en macrófagos derivados de la médula ósea se ha determinado usando quimeras de ratón irradiadas reconstituidas con células hepáticas fetales procedentes de embriones Syk *-/-*. Los macrófagos deficientes en Syk eran defectuosos en la fagocitosis inducida por FcγR pero mostraban fagocitosis normal en respuesta al complemento [Kiefer *et al, Mol Cell Biol* **1998**, 18, 4209]. También se ha presentado que la Syk antisentido aerosolizada suprime la expresión de Syk y la liberación de mediador desde macrófagos [Stenton *et al, Immunology* **2000**, 164, 3790].

Las quinasas de Janus (JAK, por sus siglas en inglés) son una familia de tirosina quinasas que consiste en JAK1, JAK2, JAK3 y TYK2. Las JAK representan un papel crítico en la señalización de citoquinas. Los sustratos aguas abajo de la familia JAK de quinasas incluyen las proteínas transductoras de señales y activadora de la transcripción (STAT, por sus siglas en inglés). La señalización de JAK/STAT se ha relacionado con la mediación de muchas respuestas inmunitarias anormales tales como alergias, asma, enfermedades autoinmunes tales como rechazo de trasplantes, artritis reumatoide, esclerosis lateral amiotrófica y esclerosis múltiple, así como en enfermedades malignas sólidas y hematológicas tales como leucemias y linfomas. La intervención farmacéutica en la ruta de JAK/STAT ha sido revisada [Frank *Mol. Med.* **5**, 432-456 (1999) y Seidel, *et al, Oncogene* **19**, 2645-2656 (2000)].

De hecho, se ha observado que JAK1, JAK2 y TYK2 se expresan ubicuamente, mientras que JAK3 se expresa predominantemente en células hematopoyéticas. La JAK3 se une exclusivamente a la cadena gamma (γ<sub>c</sub>) deL receptor

de citoquina común y es activada por IL-2, IL-4, IL-7, IL-9 e IL-15. La proliferación y la supervivencia de células cebadas müridas inducidas por IL-4 e IL-9 dependen de la señalización de JAK3 y  $\gamma_c$  [Suzuki *et al.*, *Blood* **96**, 2172-2180 (2000)].

5 La reticulación de los receptores de inmunoglobulina (Ig) E de alta afinidad de células cebadas sensibilizadas conduce a una liberación de mediadores proinflamatorios, incluyendo un número de citoquinas vasoactivas que dan como resultado reacciones alérgicas agudas o de hipersensibilidad inmediata (tipo I) [Gordon *et al.*, *Nature* **346**, 274-276 (1990) y Galli, *N. Engl. J. Med.*, **328**, 257-265 (1993)]. Se ha establecido un papel crucial para JAK3 en respuestas de células cebadas mediadas por receptores de IgE *in vitro* e *in vivo* [Malaviya, *et al.*, *Biochem. Biophys. Res. Commun.* **257**, 807-813 (1999)]. Además, también se ha presentado la prevención de reacciones de hipersensibilidad de tipo I, incluyendo anafilaxis, mediadas por activación de células cebadas a través de la inhibición de JAK3 [Malaviya *et al.*, *J. Biol. Chem.* **274**, 27028-27038 (1999)]. Dirigir a las células cebadas inhibidores de JAK3 modulaba la desgranulación de células cebadas *in vitro* y prevenía reacciones anafilácticas mediadas por receptores/antígenos de IgE *in vivo*.

15 Un estudio reciente describió la orientación satisfactoria de JAK3 para la supresión inmunitaria y la aceptación de aloinjertos. El estudio demostraba una supervivencia dependiente de la dosis de aloinjerto de corazón de Buffalo en receptores Wistar Furth durante la administración de inhibidores de JAK3, indicando la posibilidad de regular respuestas inmunitarias no deseadas en la enfermedad del injerto contra el huésped [Kirken, *Transpl. Proc.* **33**, 3268-3270 (2001)].

20 La fosforilación de STAT mediada por el IL-4 se ha considerado el mecanismo implicado en fases tempranas y tardías de la artritis reumatoide (RA, por sus siglas en inglés). La regulación al alza de citoquinas proinflamatorias en sinovia y fluido sinovial de RA es característica de la enfermedad. Se ha demostrado que la activación de la ruta de IL-4/STAT mediada por IL-4 está mediada a través de las quinasas de Janus (JAK 1 y 3) y que las quinasas JAK asociadas con IL-4 se expresan en la sinovia de RA [Muller-Ladner, *et al.*, *J. Immunol.* **164**, 3894-3901 (2000)].

30 La esclerosis lateral amiotrófica familiar (FALS, por sus siglas en inglés) es un trastorno neurodegenerativo letal que afecta a aproximadamente 10% de los pacientes de ALS. Los grados de supervivencia de ratones con FALS se incrementaban con un tratamiento con un inhibidor específico de JAK3. Esto sugería que la JAK3 representa un papel en la FALS [Trieu, *et al.*, *Biochem. Biophys. Res. Commun.* **267**, 22-25 (2000)].

35 Las proteínas transductoras de señales y activadoras de la transcripción (STAT) son activadas por, entre otros, las quinasas de la familia JAK. Los resultados de un estudio reciente sugerían la posibilidad de la intervención en la ruta de señalización de JAK/STAT dirigiendo a quinasas de la familia de JAK inhibidores específicos para el tratamiento de la leucemia [Sudbeck, *et al.*, *Clin. Cancer Res.* **5**, 1569-1582 (1999)]. Se observó que compuestos específicos de JAK3 inhibían el crecimiento clonogénico de líneas celulares que expresan JAK3 DAUDI, RAMOS, LC1;19, NALM-6, MOLT-3 y HL-60.

40 En modelos animales, las proteínas de fusión de TEL/JAK2 han inducido trastornos mieloproliferativos y, en líneas celulares hematopoyéticas, la introducción de TEL/JAK2 daba como resultado la activación de STAT1, STAT3, STAT5 y el crecimiento independiente de citoquinas [Schwaller, *et al.*, *EMBO J.* **17**, 5321-5333 (1998)].

45 La inhibición de JAK3 y TYK2 anulaba la fosforilación en la tirosina de STAT3 e inhibía el crecimiento celular de la micosis fungoide, una forma de linfoma de células T cutáneo. Estos resultados implicaban a las quinasas de la familia JAK en la ruta de JAK/STAT activada constitutivamente que está presente en la micosis fungoide [Nielsen, *et al.*, *Proc. Nat. Acad. Sci. U.S.A.* **94**, 6764-6769 (1997)]. De forma similar, se demostró que STAT3, STAT5, JAK1 y JAK2 estaban constitutivamente activadas en el linfoma de células T de ratón caracterizado inicialmente por la sobreexpresión de LCK, implicando así además a la ruta de JAK/STAT en el crecimiento celular anormal [Yu, *et al.*, *J. Immunol.* **159**, 5206-5210 (1997)]. Además, la activación de STAT3 mediada por IL-6 era bloqueada por un inhibidor de JAK, conduciendo a la sensibilización a la apoptosis de células de mieloma [Catlett-Falcone, *et al.*, *Immunity* **10**, 105-115 (1999)].

55 Una familia de quinasas de interés es la proteína serina/treonina quinasa formadora de doble arrollamiento asociada con Rho (ROCK, por sus siglas en inglés), que se cree que es un efector de la pequeña GTPasa relacionada con Ras, Rho. La familia de ROCK incluye p160ROCK (ROCK-1) [Ishizaki *et al.*, *EMBO J.* **1996**, 15, 1885-1893] y ROK $\alpha$ /Rho-quinasa/ROCK-II [Leung *et al.*, *J. Biol. Chem.* **1995**, 270, 29051-29054; Matsui *et al.*, *EMBO J.* **1996**, 15, 2208-2216; Nakagawa *et al.*, *FEBS Lett.* **1996**, 392, 189-193], proteína quinasa PKN [Amano *et al.*, *Science* **1996**, 271, 648-650; Watanabe *et al.*, *Science* **1996**, 271, 645-648] y citrón y citrón quinasa [Madaule *et al.*, *Nature*, **1998**, 394, 491-494; Madaule *et al.*, *FEBS Lett.* **1995**, 377, 243-248]. Se ha mostrado que la familia ROCK de quinasas se ha relacionado con una variedad de funciones incluyendo la formación inducida por Rho de fibras estiradas de actina y adhesiones focales [Leung *et al.*, *Mol. Cell Biol.* **1996**, 16, 5313-5327; Amano *et al.*, *Science*, **1997**, 275, 1308-1311; Ishizaki *et al.*, *FEBS Lett.* **1997**, 404, 118-124] y en la regulación a la baja de miosina fosfatasa [Kimura *et al.*, *Science*, **1996**, 273, 245-248], la activación de plaquetas [Klages *et al.*, *J. Cell. Biol.*, **1999**, 144, 745-754], la contracción del músculo liso aórtico por diversos estímulos [Fu *et al.*, *FEBS Lett.*, **1998**, 440, 183-187], respuestas inducidas por trombina de células del músculo liso aórtico [Seasholtz *et al.*, *Cir. Res.*, **1999**, 84, 1186-1193], hipertrofia de cardiomiocitos [Kuwahara *et al.*, *FEBS Lett.*, **1999**, 452, 314-318], contracción del músculo liso bronquial [Yoshii *et al.*, *Am. J. Respir. Cell Mol. Biol.*, **1999**, 20, 1190-1200], contracción del músculo liso y reorganización citoesquelética de células no musculares [Fukata *et al.*, *Trends in Phann. Sci* **2001**, 22, 32-39], activación de canales aniónicos regulados

por el volumen (Nilius *et al.*, *J. Physiol.*, **1999**, 516, 67-74), retracción de neuritas (Hirose *et al.*, *J. Cell. Biol.*, **1998**, 141, 1625-1636), quimiotaxis de neutrófilos (Niggli, *FEBS Lett.*, **1999**, 445, 69-72), curación de heridas (Nobes y Hall, *J. Cell. Biol.*, **1999**, 144, 1235-1244), invasión tumoral (Itoh *et al.*, *Nat. Med.*, **1999**, 5, 221-225) y transformación celular (Sahai *et al.*, *Curr. Biol.*, **1999**, 9, 136-145). Más específicamente, las ROCK se han relacionado con diversas enfermedades y trastornos incluyendo hipertensión (Satoh *et al.*, *J. Clin. Invest.* **1994**, 94, 1397-1403; Mukai *et al.*, *FASEB J.* **2001**, 15, 1062-1064; Uehata *et al.*, *Nature* **1997**, 389, 990-994; Masumoto *et al.*, *Hypertension* **2001**, 38, 1307-1310), vasoespasmo cerebral (Sato *et al.*, *Circ. Res.* **2000**, 87, 195-200; Miyagi *et al.*, *J. Neurosurg.* **2000**, 93, 471-476; Tachibana *et al.*, *Acta Neurochir (Wien)* **1999**, 141, 13-19), vasoespasmo coronario (Shimokawa *et al.*, *Jpn. Cir. J.* **2000**, 64, 1-12; Kandabashi *et al.*, *Circulation* **2000**, 101, 1319-1323; Katsumata *et al.*, *Circulation* **1997**, 96, 4357-4363; Shimokawa *et al.*, *Cardiovasc. Res.* **2001**, 51, 169-177; Utsunomiya *et al.*, *J. Pharmacol.* **2001**, 134, 1724-1730; Masumoto *et al.*, *Circulation* **2002**, 105, 1545-1547), asma bronquial (Chiba *et al.*, *Comp. Biochem. Physiol. C Pharmacol. Toxicol. Endocrinol.* **1995**, 11, 351-357; Chiba *et al.*, *Br. J. Pharmacol.* **1999**, 127, 597-600; Chiba *et al.*, *Br. J. Pharmacol.* **2001**, 133, 886-890; Iizuka *et al.*, *Eur. J. Pharmacol.* **2000**, 406, 273-279), parto prematuro (Niro *et al.*, *Biochem. Biophys. Res. Commun.* **1997**, 230, 356-359; Tahara *et al.*, *Endocrinology* **2002**, 143, 920-929; Kupittayanant *et al.*, *Pflugers Arch.* **2001**, 443, 112-114), disfunción eréctil (Chitaley *et al.*, *Nat. Med.* **2001**, 7, 119-122; Mills *et al.*, *J. Appl. Physiol.* **2001**, 91, 1269-1273), glaucoma (Honjo *et al.*, *Arch. Ophthalmol.* **2001**, 1171-1178; Rao *et al.*, *Invest. Ophthalmol. Vis. Sci.* **2001**, 42, 1029-1037), proliferación de células del músculo liso vascular (Shimokawa *et al.*, *Cardiovasc. Res.* **2001**, 51, 169-177; Morishige *et al.*, *Arterioscler. Thromb. Vasc. Biol.* **2001**, 21, 548-554; Eto *et al.*, *Am. J. Physiol. Heart Circ. Physiol.* **2000**, 278, H1744-H1750; Sawada *et al.*, *Circulation* **2000**, 101, 2030-2023; Shibata *et al.*, *Circulation* **2001**, 103, 284-289), hipertrofia miocárdica (Hoshijima *et al.*, *J. Biol. Chem.* **1998**, 273, 7725-77230; Sah *et al.*, *J. Biol. Chem.* **1996**, 271, 31185-31190; Kuwahara *et al.*, *FEBS Lett.* **1999**, 452, 314-318; Yanazume *et al.*, *J. Biol. Chem.* **2002**, 277, 8618-8625), malignoma (Itoh *et al.*, *Nat. Med.* **1999**, 5, 221-225; Genda *et al.*, *Hepatology* **1999**, 30, 1027-1036; Somlyo *et al.*, *Biochem. Biophys. Res. Commun.* **2000**, 269, 652-659), lesión inducida por isquemia/reperfusión (Ikeda *et al.*, *J. of Surgical Res.* **2003**, 109, 155-160; Miznuma *et al.* *Transplantation* **2003**, 75, 579-586), disfunción endotelial (Hernandez-Perera *et al.*, *Circ. Res.* **2000**, 87, 616-622; Laufs *et al.*, *J. Biol. Chem.* **1998**, 273, 24266-24271; Eto *et al.*, *Circ. Res.* **2001**, 89, 583-590), enfermedad de Crohn y colitis (Segain *et al.* *Gastroenterology* **2003**, 124(5), 1180-1187), sobrecrecimiento de neuritas (Fournier *et al.* *J. Neurosci.* **2003**, 23, 1416-1423), enfermedad de Raynaud (Shimokawa *et al.* *J. Cardiovasc. Pharmacol.* **2002**, 39, 319-327) y aterosclerosis (Retzer *et al.* *FEBS Lett.* **2000**, 466, 70-74; Ishibashi *et al.* *Biochim. Biophys. Acta* **2002**, 1590, 123-130). De acuerdo con esto, el desarrollo de inhibidores de quinasa ROCK sería útil para agentes terapéuticos para el tratamiento de trastornos implicados en la ruta de quinasa ROCK.

La ERK2 (quinasa regulada por señales extracelulares, por sus siglas en inglés) es un miembro de la familia de proteína activada por mitógeno (MAP, por sus siglas en inglés)1 quinasas de mamífero. Las (MAP)1 quinasas son serina/treonina quinasas que median en rutas de transducción de señales intracelulares (Cobb y Goldsmith, *J Biol. Chem.*, **1995**, 270, 14843; Davis, *Mol. Reprod. Dev.* **1995**, 42, 459) y son activadas por mitógenos y factores de crecimiento (Bokemeyer *et al. Kidney Int.* **1996**, 49, 1187). Los miembros de la familia de MAP quinasas comparten similitud de secuencia y dominios estructurales conservados y, además de la ERK2, incluyen las quinasas JNK (quinasa N-terminal Jun, por sus siglas en inglés) y quinasas p38. Las JNKs y las quinasas p38 se activan en respuesta a las citoquinas proinflamatorias TNF-alfa e interleuquina-1, y por estrés celular tal como choque térmico, hiperosmolaridad, radiación ultravioleta, lipopolisacáridos e inhibidores de la síntesis de proteínas (Derijard *et al.*, *Cell* **1994**, 76, 1025; Han *et al.*, *Science* **1994**, 265, 808; Raingeaud *et al.*, *J Biol. Chem.* **1995**, 270, 7420; Shapiro y Dinarello, *Proc. Natl. Acad. Sci. USA* **1995**, 92, 12230). En contraste, las ERK son activadas por mitógenos y factores de crecimiento (Bokemeyer *et al.*, *Kidney Int.* **1996**, 49, 1187).

La ERK2 es una proteína quinasa ampliamente distribuida que alcanza una actividad máxima cuando tanto Thr183 como Tyr185 son fosforiladas por la MAP quinasa quinasa aguas arriba, MEK1 (Anderson *et al.*, *Nature* **1990**, 343, 651; Crews *et al.*, *Science* **1992**, 258, 478). Durante la activación, la ERK2 fosforila muchas proteínas reguladoras, incluyendo las proteína quinasas Rsk90 (Bjorbaek *et al.*, *J. Biol. Chem.* **1995**, 270, 18848) y MAPKAP2 (Rouse *et al.*, *Cell* **1994**, 78, 1027), y factores de transcripción tales como ATF2 (Raingeaud *et al.*, *Mol. Cell Biol.* **1996**, 16, 1247), Elk-1 (Raingeaud *et al.*, *Mol. Cell Biol.* **1996**, 16, 1247), c-Fos (Chen *et al.*, *Proc. Natl. Acad. Sci. USA* **1993**, 90, 10952) y c-Myc (Oliver *et al.*, *Proc. Soc. Exp. Biol. Med.* **1995**, 210, 162). La ERK2 también es una diana aguas abajo de las rutas dependientes de Ras/Raf (Moodie *et al.*, *Science* **1993**, 260, 1658) y puede ayudar a confiar en las señales procedentes de estas proteínas potencialmente oncogénicas. Se ha mostrado que la ERK2 representa un papel en el control del crecimiento negativo de células de cáncer de mama (Frey y Mulder, *Cancer Res.* **1993**, 57, 628) y se ha presentado la hiperexpresión de ERK2 en cáncer de mama humano (Sivaraman *et al.*, *J Clin. Invest.* **1997**, 99, 1478). La ERK2 activada también se ha relacionado con la proliferación de células del músculo liso de las vías respiratorias estimuladas por endotelina, sugiriendo un papel para esta quinasa en el asma (Whelchel *et al.*, *Am. J. Respir. Cell Mol. Biol.* **1997**, 16, 589).

La glucógeno sintasa quinasa-3 (GSK-3, por sus siglas en inglés) es una serina/treonina proteína quinasa comprendida por las isoformas  $\alpha$  y  $\beta$  que están codificadas cada una por genes distintos [Coghlan *et al.*, *Chemistry & Biology* **2000**, 7, 793-803 y Kim y Kimmel, *Curr. Opinion Genetics Dev.*, **2000**, 10, 508-514]. La GSK-3 se ha relacionado con diversas enfermedades incluyendo la diabetes, la enfermedad de Alzheimer, trastornos del SNC, tales como trastorno maníaco depresivo y enfermedades neurodegenerativas, e hipertrofia de cardiomiocitos [Solicitudes PCT N°: WO 99/65897 y WO 00/38675; y Haq *et al.*, *J. Cell Biol.* **2000**, 151, 117-130]. Estas enfermedades se asocian con el funcionamiento anormal de ciertas rutas de señalización celular en las que representa un papel la GSK-3. Se ha encontrado que la GSK-3 fosforila y modula la actividad de un número de proteínas reguladoras. Estas proteínas incluyen glucó-

geno sintasa, que es la enzima limitativa de la velocidad necesaria para la síntesis de glucógeno, la proteína asociada con microtúbulos Tau, el factor de transcripción génico  $\beta$ -catenina, el factor de iniciación de la traducción eIF2B, así como ATP citrato liasa, auxina, factor de choque térmico 1, *c-Jun*, *c-myc*, *c-myb*, CREB y CEPB $\alpha$ . Estas diversas dianas proteínicas implican a la GSK-3 en muchos aspectos del metabolismo, la proliferación, la diferenciación y el desarrollo celulares.

En una ruta mediada por GSK-3 que es apropiada para el tratamiento de la diabetes tipo II, la señalización inducida por insulina conduce a la captación de glucosa y la síntesis de glucógeno celulares. Junto con esta ruta, la GSK-3 es un regulador negativo de la señal inducida por insulina. Normalmente, la presencia de insulina provoca inhibición de la fosforilación y la desactivación de glucógeno sintasa mediadas por GSK-3. La inhibición de GSK-3 conduce a una síntesis de glucógeno y una captación de glucosa incrementadas [Klein *et al.*, *PNAS* **1996**, *93*, 8455-8459; Cross *et al.*, *Biochem. J.* **1994**, *303*, 21-26; Cohen, *Biochem. Soc. Trans.* **1993**, *21*, 555-567 y Massillon *et al.*, *Biochem J.* **1994**, *299*, 123-128]. Sin embargo, en un paciente diabético, en el que la respuesta a insulina está deteriorada, la síntesis de glucógeno y la captación de glucosa no se incrementan a pesar de la presencia de insulina en sangre relativamente altos. Esto conduce a niveles de glucosa en sangre anormalmente altos con efectos a largo plazo que finalmente pueden dar como resultado enfermedad cardiovascular, fallo renal y ceguera. En tales pacientes, no se produce la inhibición normal inducida por insulina de GSK-3. También se ha presentado que en pacientes con diabetes tipo II, la GSK-3 está sobreexpresada [véase la Solicitud PCT: WO 00/38675]. Los inhibidores terapéuticos de GSK-3 son por lo tanto potencialmente útiles para tratar a pacientes diabéticos que sufren una respuesta deteriorada a insulina.

La actividad de GSK-3 también está asociada con la enfermedad de Alzheimer. Esta enfermedad se caracteriza por el bien conocido péptido  $\beta$ -amiloide y la formación de nudos neurofibrilares intracelulares. Los péptidos A $\beta$  se derivan de la proteína precursora amiloide (APP, por sus siglas en inglés) mediante proteólisis secuencial, catalizada por la aspartil proteasa BACE2, seguido por segmentación de  $\gamma$ -secretasa dependiente de presenilina. Se ha demostrado que los anticuerpos contra placas de  $\beta$ -amiloide pueden frenar el deterioro cognitivo en pacientes con enfermedad de Alzheimer (Hock *et al.*, *Neuron*, **2003**, *38*, 547-554) y así otras estrategias de disminución de  $\beta$ -amiloide (por ejemplo, el desarrollo de agentes capaces de inhibir el péptido  $\beta$ -amiloide) serían útiles en el tratamiento de la enfermedad de Alzheimer y otros trastornos psicóticos y neurodegenerativos. Adicionalmente, los nudos neurofibrilares contienen proteína Tau hiperfosforilada, en la que Tau se fosforila en sitios anormales, y así, los agentes capaces de inhibir la hiperfosforilación de proteína Tau serían útiles en el tratamiento de la enfermedad de Alzheimer y otras enfermedades psicóticas y neurodegenerativas.

Se sabe que la GSK-3 fosforila estos sitios anormales en modelos celulares y animales. Por otra parte, se ha mostrado que la inhibición de GSK-3 previene la hiperfosforilación de Tau en células [Lovestone *et al.*, *Current Biology* **1994**, *4*, 1077-86 y Brownlees *et al.*, *Neuroreport* **1997**, *8*, 3251-55]. Por lo tanto, la actividad de GSK-3 promueve la generación de los nudos neurofibrilares y el avance de la enfermedad de Alzheimer. También se ha mostrado que la GSK-3 facilita el procesamiento de APP y que un inhibidor de GSK-3 (litio) inhibe la generación de péptidos A $\beta$  a través de la inhibición de GSK-3 (Phiel *et al.* *Nature* **2003**, *423*, 435-439). Así, el desarrollo de inhibidores de GSK-3 sería útil para la reducción de la formación de placas amiloides y nudos neurofibrilares, las señas distintivas patológicas de la enfermedad de Alzheimer, y también sería útil para el tratamiento de otros trastornos psicóticos y neurodegenerativos.

Otro sustrato de la GSK-3 es la  $\beta$ -catenina, que se degrada después de la fosforilación por GSK-3. Niveles reducidos de  $\beta$ -catenina se han presentado en pacientes esquizofrénicos y se han asociado con otras enfermedades relacionadas con un incremento en la muerte de células neuronales [Zhong *et al.*, *Nature* **1998**, *395*, 698-702; Takashima *et al.*, *PNAS* **1993**, *90*, 7789-93 y Pei *et al.*, *J. Neuropathol. Exp* **1997**, *56*, 70-78].

La actividad de GSK-3 también está asociada con la apoplejía [Wang *et al.*, *Brain Res* **2000**, *859*, 381-5; Sasaki *et al.*, *Neurol Res* **2001**, *23*, 588-92; Hashimoto *et al.*, *J. Biol. Chem* **2002**, *277*, 32985-32991].

La subfamilia AGC de quinasas fosforila sus sustratos en residuos de serina y treonina y participa en una variedad de procesos de señalización bien conocidos, incluyendo, pero no limitados a, señalización de AMP cíclico, respuesta a insulina, protección frente a la apoptosis, señalización de diacilglicerol y control de la traducción de proteínas (Peterson *et al.*, *Curr. Biol.* **1999**, *9*, R521). Esta subfamilia incluye PKA, PKB (c-Akt), PKC, PRK1, 2, p70<sup>S6K</sup> y PDK.

Se ha mostrado que la AKT (también conocida como PKB o Rac-PK beta), una serina/treonina proteína quinasa, se sobreexpresa en varios tipos de cáncer y es un mediador de funciones celulares normales [(Khawaja, A., *Nature* **1999**, *401*, 33-34); (Yuan, Z. Q., *et al.*, *Oncogene* **2000**, *19*, 2324-2330); (Namikawa, K., *et al.*, *J Neurosci.* **2000**, *20*, 2875-2886)]. La AKT comprende un dominio de homología con pleckstrina (PH, por sus siglas en inglés) N-terminal, un dominio de quinasa y una región de "cola" C-terminal. Estas isoformas de quinasa AKT humana (AKT-1, -2 y -3) se han presentado desde hace mucho tiempo [(Cheng, J.Q., *Proc. Natl. Acad. Sci. USA* **1992**, *89*, 9267-9271); (Brodbeck, D. *et al.*, *J. Biol. Chem.* **1999**, *274*, 9133-9136)]. El dominio PH se une a 3-fosfoinosítidos, que son sintetizados por fosfatidil inositol 3-quinasa (PI3K, por sus siglas en inglés) durante la estimulación mediante factores de crecimiento tales como factor de crecimiento derivado de plaquetas (PDGF, por sus siglas en inglés), factor de crecimiento nervioso (NGF, por sus siglas en inglés) y factor de crecimiento similar a insulina (IGF-1, por sus siglas en inglés) [(Kulik *et al.*, *Mol. Cell. Biol.*, **1997**, *17*, 1595-1606); (Hemmings, B. A., *Science*, **1997**, *275*, 628-630)]. La unión de lípidos al dominio PH promueve la translocación de AKT a la membrana plasmática y facilita la fosforilación por otras

proteína quinasas que contienen el dominio PH, PDK1 en Thr308, Thr309 y Thr305 para las isoformas de AKT 1, 2 y 3, respectivamente. Se requiere una segunda quinasa, todavía desconocida, para la fosforilación de Ser473, Ser474 o Ser472 en las colas C-terminales de AKT-1, -2 y -3, respectivamente, para dar una enzima AKT completamente activada.

Una vez localizada en la membrana, la AKT media en varias funciones dentro de la célula, incluyendo los efectos metabólicos de la insulina (Calera, M.R. *et al.*, *J. Biol. Chem.* **1998**, *273*, 7201-7204), la inducción de la diferenciación y/o la proliferación, la síntesis de proteínas y respuestas de estrés (Alessi, D.R. *et al.*, *Curr. Opin. Genet. Dev.* **1998**, *8*, 55-62).

Manifestaciones de regulación de AKT alteradas aparecen tanto en una lesión como en una enfermedad, siendo el papel más importante en el cáncer. El primer informe sobre la AKT fue en relación con carcinomas ováricos en los que se encontró que la expresión de AKT estaba aumentada en 15% de los casos (Cheng, J.Q. *et al.*, *Proc. Natl. Acad. Sci. U.S.A.* **1992**, *89*, 9267-9271). También se ha encontrado que se sobreexpresa en 12% de cánceres pancreáticos (Cheng, J.Q. *et al.*, *Proc. Natl. Acad. Sci. U.S.A.* **1996**, *93*, 3636-3641). Se demostró que la AKT-2 se sobreexpresaba en 12% de carcinomas ováricos y que el aumento de AKT era especialmente frecuente en 50% de tumores no diferenciados, sugiriendo que la AKT también puede estar asociada con la agresividad del tumor (Bellacosa, *et al.*, *Int. J. Cancer* **1995**, *64*, 280-285).

Se ha mostrado que la PKA (también conocida como proteína quinasa dependiente de cAMP) regula muchas funciones vitales, incluyendo el metabolismo energético, la transcripción génica, la proliferación, la diferenciación, la función reproductora, la secreción, la actividad neuronal, la memoria, la contractilidad y la movilidad (Beebe, S.J., *Semin. Cancer Biol.* **1994**, *5*, 285-294). La PKA es una holoenzima tetrámera, que contiene dos subunidades catalíticas unidas a una subunidad reguladora homodímera (que actúa para inhibir las subunidades catalíticas). Durante la unión de cAMP (activación de enzima), las subunidades catalíticas se disocian de las subunidades reguladoras para dar la serina/treonina quinasa activa (McKnight, G.S. *et al.*, *Recent Prog. Horm. Res.* **1988**, *44*, pp. 307). Se han presentado hasta la fecha tres isoformas de la subunidad catalítica (C- $\alpha$ , C- $\beta$  y C- $\gamma$ ) (Beebe, S.J. *et al.*, *J. Biol. Chem.* **1992**, *267*, 25505-25512), siendo la subunidad C- $\alpha$  la más extensamente estudiada, principalmente debido a su expresión elevada en melanomas primarios y metastáticos (Becker, D. *et al.*, *Oncogene* **1990**, *5*, 1133). Hasta la fecha, estrategias para modular la actividad de la subunidad C- $\alpha$  implican el uso de anticuerpos, moléculas que bloquean la actividad de PKA orientándose a dímeros reguladores y expresión de oligonucleótidos antisentido.

Las proteína quinasas ribosómicas p70<sup>S6K</sup>-1 y -2 también son miembros de la subfamilia AGC de proteína quinasas y catalizan la fosforilación y la activación subsiguiente de la proteína ribosómica S6, que se ha relacionado con la regulación al alza de la traducción de mRNA que codifican para los componentes del aparato sintético de proteínas. Estos mRNA contienen un rasgo de oligopirimidina en su sitio de iniciación de la transcripción 5', denominado un 5'TOP, que se ha observado que es esencial para su regulación a nivel de traducción (Volarevic, S. *et al.*, *Prog. Nucleic Acid Res. Mol. Biol.* **2001**, *65*, 101-186). La fosforilación de S6 dependiente de p70<sup>S6K</sup> es estimulada en respuesta a una variedad de hormonas y factores de crecimiento, principalmente a través de la ruta de PI3K (Coffer, P.J. *et al.*, *Biochem. Biophys. Res. Commun.* **1994**, *198*, 780-786), que puede estar bajo la regulación de mTOR, ya que la rapamicina actúa para inhibir la actividad de p70<sup>S6K</sup> y bloquea la síntesis de proteínas, específicamente como resultado de una regulación a la baja de la traducción de estas proteínas ribosómicas que codifican mRNA (Kuo, C.J. *et al.*, *Nature* **1992**, *358*, 70-73).

La PDK1 *in vitro* cataliza la fosforilación de Thr252 en el ciclo de activación del dominio catalítico p70, que es indispensable para la actividad de p70 (Alessi, D.R., *Curr. Biol.*, **1998**, *8*, 69-81). El uso de rapamicina y estudios de delección de genes de dp70S6K de *Drosophila* y p70<sup>S6K1</sup> de ratón han establecido el papel fundamental que p70 representa tanto en el crecimiento celular como en la señalización de la proliferación.

La proteína quinasa dependiente de 3-fosfoinosítido 1 (PDK1, por sus siglas en inglés) representa un papel clave en la regulación de la actividad de un número de quinasas pertenecientes a la subfamilia AGC de proteína quinasas (Alessi, D. *et al.*, *Biochem. Soc. Trans* **2001**, *29*, 1). Estas incluyen isoformas de proteína quinasa B (PKB, por sus siglas en inglés, también conocida como AKT), quinasa S6 (S6K, por sus siglas en inglés) ribosómica p70 (Avruch, J. *et al.*, *Prog. Mol. Subcell. Biol.* **2001**, *26*, 115) y quinasa S6 ribosómica p90 (Frödin, M. *et al.*, *EMBO J.* **2000**, *19*, 2924-2934). La señalización mediada por PDK1 se activa en respuesta a insulina y factores de crecimiento y como consecuencia de la ligazón de la célula a la matriz extracelular (señalización de integrina). Una vez activadas, estas enzimas median en muchos episodios celulares diversos fosforilando proteínas reguladoras clave que representan papeles importantes que controlan procesos tales como la supervivencia, el crecimiento y la proliferación celulares y la regulación de glucosa [(Lawlor, M.A. *et al.*, *J. Cell Sci.* **2001**, *114*, 2903-2910), (Lawlor, M.A. *et al.*, *EMBO J.* **2002**, *21*, 3728-3738)]. La PDK1 es una proteína de 556 aminoácidos, con un dominio catalítico N-terminal y un dominio de homología con pleckstrina (PH, por sus siglas en inglés) C-terminal, que activa sus sustratos fosforilando estas quinasas en su ciclo de activación (Belham, C. *et al.*, *Curr. Biol.* **1999**, *9*, R93-R96). Muchos cánceres humanos, incluyendo de próstata y NSCL, tienen una función de la ruta de señalización de PDK1 elevada resultante de un número de episodios genéticos diferentes tales como mutaciones de PTEN o sobreexpresión de ciertas proteínas reguladoras clave [(Graff, J.R., *Expert Opin. Ther. Targets* **2002**, *6*, 103-113), (Brognard, J., *et al.*, *Cancer Res.* **2001**, *61*, 3986-3997)]. La inhibición de PDK1 como un mecanismo potencial para tratar el cáncer se demostró mediante la transfección de una línea celular de cáncer humano negativa a PTEN (U87MG) con oligonucleótidos antisentido dirigidos contra PDK1. La disminución resultante en los niveles de proteína PDK1 conducía a una reducción en la proliferación



y supervivencia celulares (Flynn, P., *et al.*, *Curr. Biol.* **2000**, *10*, 1439-1442). Por consiguiente, el diseño de inhibidores del sitio de unión a ATP de PDK1 ofrece, entre otros tratamientos, un objetivo atractivo para la quimioterapia del cáncer.

5 La gama diversa de genotipos de células cancerosas se ha atribuido a la manifestación de las seis alteraciones esenciales siguientes en la fisiología celular: autosuficiencia en la señalización de crecimiento, evasión de la apoptosis, insensibilidad a la señalización inhibitoria del crecimiento, potencial replicativo ilimitado, angiogénesis sostenida e invasión tisular que conduce a metástasis (Hanahan, D. *et al.*, *Cell* **2000**, *100*, 57-70). La PDK1 es un mediador crítico de la ruta de señalización de PI3K, que regula una multitud de funciones celulares, incluyendo el crecimiento, la proliferación y la supervivencia. Por consiguiente, la inhibición de esta ruta afectaría a cuatro o más de los seis requisitos definitorios para el avance del cáncer. Como tal, se anticipa que un inhibidor de PDK1 tendrá un efecto sobre el crecimiento de una gama muy amplia de cánceres humanos.

15 Específicamente, niveles incrementados de la actividad de la ruta de PI3K se han asociado directamente con el desarrollo de un número de cánceres humanos, el avance hasta un estadio refractario agresivo (resistencia adquirida a quimioterapia) y pronóstico pobre. Esta actividad incrementada se ha atribuido a una serie de episodios clave que incluyen la actividad disminuida de reguladores negativos de la ruta tales como la fosfatasa PTEN, mutaciones activantes de reguladores positivos de la ruta tales como Ras y sobreexpresión de componentes de la propia ruta tales como PKB, ejemplos incluyen: cerebral (glioma), mamario, colónico, de cabeza y cuello, renal, pulmonar, hepático, melanoma, ovárico, pancreático, prostático, sarcoma, tiroideo [(Teng, D.H. *et al.*, *Cancer Res.*, **1997** *57*, 5221-5225), (Brognard, J. *et al.*, *Cancer Res.*, **2001**, *61*, 3986-3997), (Cheng, J.Q. *et al.*, *Proc. Natl. Acad. Sci.* **1996**, *93*, 3636-3641), (*Int. J. Cancer* **1995**, *64*, 280), (Graff, J. R., *Expert Opin. Ther. Targets* **2002**, *6*, 103-113), (*Am. J. Pathol.* **2001**, *159*, 431)].

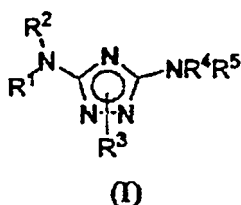
25 Adicionalmente, se ha demostrado que la función de la ruta disminuida a través de eliminación total de la expresión ("knockout") génica, disminución de la expresión ("knockdown") génica, estudios negativos dominantes e inhibidores de molécula pequeña de la ruta invierten muchos de los fenotipos cancerosos *in vitro* (algunos estudios también han demostrado un efecto similar *in vivo*), tales como bloquear la proliferación, reducir la viabilidad y sensibilizar a las células cancerosas a quimioterapias conocidas en una serie de líneas celulares, que representan los siguientes cánceres: pancreático [(Cheng, J.Q. *et al.*, *Proc. Natl. Acad. Sci.* **1996**, *93*, 3636-3641), (*Neoplasia* **2001**, *3*, 278)], pulmonar [(Brognard, J. *et al.*, *Cancer Res.* **2001**, *61*, 3986-3997), (*Neoplasia* **2001**, *3*, 278)], ovárico [(Hayakawa, J. *et al.*, *Cancer Res.* **2000**, *60*, 5988-5994), (*Neoplasia* **2001**, *3*, 278)], mamario (*Mol. Cancer Ther.* **2002**, *1*, 707), colónico [(*Neoplasia* **2001**, *3*, 278), (Arico, S. *et al.*, *J. Biol. Chem.* **2002**, *277*, 27613-27621)], cervical (*Neoplasia* **2001**, *3*, 278), prostático [(*Endocrinology* **2001**, *142*, 4795), (Thakkar, H. *et al.*, *J. Biol. Chem.* **2001**, *276*, 38361-38369), (Chen, X. *et al.*, *Oncogene* **2001**, *20*, 6073-6083)] y cerebral (glioblastomas) [(Flynn, P. *et al.*, *Curr. Biol.* **2000**, *10*, 1439-1442)].

El documento WO 02/057240 se refiere a derivados de 1,2,4-triazol-3,5-diamina sustituidos y su uso como inhibidores de quinasa selectivos o dobles. En particular, la solicitud considera la CDK y la tirosina quinasa y el uso de los derivados en el tratamiento de trastornos mediados por estas quinasas.

De acuerdo con esto, existe una gran necesidad de desarrollar inhibidores de proteína quinasas FLT-3, FMS, c-KIT, PDGFR, JAK, subfamilia AGC de proteína quinasas (por ejemplo, PKA, PDK, p70<sup>S6K</sup>-1 y -2 y PKB), CDK, GSK, SRC, ROCK y/o SYK que sean útiles para tratar diversas enfermedades o estados asociados con la activación de FLT-3, FMS, c-KIT, PDGFR, JAK, subfamilia AGC de proteína quinasas (por ejemplo, PKA, PDK, p70<sup>S6K</sup>-1 y -2 y PKB), CDK, GSK, SRC, ROCK u/o SYK, particularmente dado los tratamientos inadecuados actualmente disponibles para la mayoría de estos trastornos.

### Sumario de la invención

50 Se ha encontrado ahora que los compuestos de esta invención, y sus composiciones farmacéuticamente aceptables, son eficaces como inhibidores de proteína quinasas FLT-3, FMS, c-KIT, PDGFR, JAK, la subfamilia AGC de proteína quinasas (por ejemplo, PKA, PDK, p70<sup>S6K</sup>-1 y -2 y PKB), CDK, GSK, SRC, ROCK y/o SYK. En ciertas realizaciones, estos compuestos son eficaces como inhibidores de proteína quinasas FLT-3, JAK-3, PDK-1 y/o SYK. Estos compuestos tienen la fórmula general I:



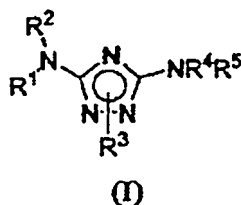
o una de sus sales farmacéuticamente aceptables, en donde R<sup>1</sup>, R<sup>2</sup>, R<sup>3</sup>, R<sup>4</sup> y R<sup>5</sup> son como se definen posteriormente.

Estos compuestos y sus composiciones farmacéuticas son útiles para tratar o prevenir una variedad de trastornos, incluyendo, pero no limitados a, enfermedad cardíaca, diabetes, enfermedad de Alzheimer, trastornos de inmunodeficiencia, enfermedades inflamatorias, hipertensión, enfermedades alérgicas, enfermedades autoinmunes, trastornos óseos destructivos tales como osteoporosis, trastornos proliferativos, enfermedades infecciosas, enfermedades mediadas inmunológicamente y enfermedades virales. Las composiciones también son útiles en métodos para prevenir la muerte celular y la hiperplasia y por lo tanto pueden usarse para tratar o prevenir la reperfusión/isquemia en la apoplejía, los ataques cardíacos y la hipoxia orgánica. Las composiciones también son útiles en métodos para prevenir la agregación de plaquetas inducida por trombina. Las composiciones son especialmente útiles para trastornos tales como leucemia mielógena crónica (CML, por sus siglas en inglés), leucemia mieloide aguda (AML, por sus siglas en inglés), leucemia promielocítica aguda (APL, por sus siglas en inglés), artritis reumatoide, asma, osteoartritis, isquemia, cáncer (incluyendo, pero no limitado a, cáncer ovárico, cáncer mamario y cáncer endometrial), una enfermedad hepática incluyendo isquemia hepática, una enfermedad cardíaca tal como infarto de miocardio y fallo cardíaco congestivo, estados inmunes patológicos que implican la activación de células T, y trastornos neurodegenerativos.

## 15 Descripción detallada de la invención

### 1. Descripción General de Compuestos de la Invención

La presente invención se refiere a un compuesto de fórmula I, que se describe más restrictivamente en las reivindicaciones:



o una de sus sales farmacéuticamente aceptables,

en donde R<sup>1</sup> es hidrógeno o Y-R', en donde Y es una cadena de alquilideno C<sub>1-6</sub> opcionalmente sustituida en la que hasta dos unidades de metileno se reemplazan opcionalmente e independientemente por -O-, -S-, -NR-, -OCO-, -COO- o -CO-;

cada presencia de R es independientemente hidrógeno o un grupo alifático C<sub>1-6</sub> opcionalmente sustituido; y cada presencia de R' es independientemente hidrógeno o un grupo opcionalmente sustituido seleccionado de un grupo alifático C<sub>1-6</sub>, un anillo monocíclico saturado, parcialmente insaturado o totalmente insaturado de 3-8 miembros que tiene 0-3 heteroátomos seleccionados independientemente de nitrógeno, oxígeno o azufre, o un sistema anular bicíclico saturado, parcialmente insaturado o totalmente insaturado de 8-12 miembros que tiene 0-5 heteroátomos seleccionados independientemente de nitrógeno, oxígeno o azufre; o R y R', dos presencias de R o dos presencias de R' se toman junto con el átomo o los átomos a los que están unidos para formar un anillo monocíclico o bicíclico saturado, parcialmente insaturado o totalmente insaturado de 3-12 miembros opcionalmente sustituido que tiene 0-4 heteroátomos seleccionados independientemente de nitrógeno, oxígeno o azufre;

R<sup>2</sup> es -(T)<sub>n</sub>Ar<sup>1</sup> o -(T)<sub>n</sub>Cy<sup>1</sup>, en donde T es una cadena de alquilideno C<sub>1-4</sub> opcionalmente sustituida en la que una unidad de metileno de T se reemplaza opcionalmente por -NR-, -S-, -O-, -CS-, -CO<sub>2</sub>-, -OCO-, -CO-, -COCO-, -CONR-, -NRCO-, -NRCO<sub>2</sub>-, -SO<sub>2</sub>NR-, -NRSO<sub>2</sub>-, -CONRNR-, -NRCONR-, -OCONR-, -NRNR-, -NRSO<sub>2</sub>NR-, -SO-, -SO<sub>2</sub>-, -PO-, -PO<sub>2</sub>- o -POR-; n es 0 ó 1; Ar<sup>1</sup> es un grupo arilo opcionalmente sustituido seleccionado de un anillo monocíclico de 5-6 miembros o bicíclico de 8-12 miembros que tiene 0-5 heteroátomos seleccionados independientemente de nitrógeno, oxígeno o azufre; y Cy<sup>1</sup> es un grupo opcionalmente sustituido seleccionado de un anillo monocíclico saturado o parcialmente insaturado de 3-7 miembros que tiene 0-3 heteroátomos seleccionados independientemente de nitrógeno, oxígeno o azufre, o un sistema anular bicíclico saturado o parcialmente insaturado de 8-12 miembros que tiene 0-5 heteroátomos seleccionados independientemente de nitrógeno, oxígeno o azufre,

o R<sup>1</sup> y R<sup>2</sup>, tomados junto con el nitrógeno, forman un anillo monocíclico de 5-8 miembros o bicíclico de 8-12 miembros saturado, parcialmente insaturado o totalmente insaturado opcionalmente sustituido que tiene 0-3 heteroátomos adicionales seleccionados independientemente de nitrógeno, oxígeno o azufre;

en donde Ar<sup>1</sup>, Cy<sup>1</sup> o cualquier anillo formado por R<sup>1</sup> y R<sup>2</sup> tomados juntos está cada uno independientemente opcionalmente sustituido con x presencias independientes de Q-R<sup>x</sup>, en donde x es 0-5, Q es un enlace o es una cadena de alquilideno C<sub>1-6</sub> en la que hasta dos unidades de metileno de Q están opcionalmente reemplazadas por -NR-, -S-, -O-, -CS-, -CO<sub>2</sub>-, -OCO-, -CO-, -COCO-, -CONR-, -NRCO-, -NRCO<sub>2</sub>-, -SO<sub>2</sub>NR-, -NRSO<sub>2</sub>-, -CONRNR-, -NRCONR-, -OCONR-, -NRNR-, -NRSO<sub>2</sub>NR-, -SO-, -SO<sub>2</sub>-, -PO-, -PO<sub>2</sub>-, o -POR-; y cada presencia de R<sup>x</sup> es independientemente R', halógeno, NO<sub>2</sub>, CN, OR', SR', N(R')<sub>2</sub>, NR'COR', NR'CONR'<sub>2</sub>, NR'CO<sub>2</sub>R', COR', CO<sub>2</sub>R', OCOR', CON(R')<sub>2</sub>, OCON(R')<sub>2</sub>, SOR', SO<sub>2</sub>R', SO<sub>2</sub>N(R')<sub>2</sub>, NR'SO<sub>2</sub>R', NR'SO<sub>2</sub>N(R')<sub>2</sub>, COCOR' o COCH<sub>2</sub>COR';

## ES 2 318 189 T3

R<sup>3</sup> está unido al átomo de nitrógeno bien en la posición 1 o bien en la 2 del anillo y es (L)<sub>m</sub>Ar<sup>2</sup> o (L)<sub>m</sub>Cy<sup>2</sup>; en donde L es una cadena de alquilideno C<sub>1-4</sub> opcionalmente sustituida en la que una unidad de metileno de L está opcionalmente reemplazada por -NR-, -S-, -O-, -CS-, -CO<sub>2</sub>-, -OCO-, -CO-, -COCO-, -CONR-, -NRCO-, -NRCO<sub>2</sub>-, -SO<sub>2</sub>NR-, -NRSO<sub>2</sub>-, -CONRNR-, -NRCONR-, -OCONR-, -NRNR-, -NRSO<sub>2</sub>NR-, -SO-, -SO<sub>2</sub>-, -PO-, -PO<sub>2</sub>- o -POR-; m es 0 ó 1;

Ar<sup>2</sup> es un grupo arilo opcionalmente sustituido seleccionado de un anillo monocíclico de 5-6 miembros o bicíclico de 8-12 miembros que tiene 0-5 heteroátomos seleccionados independientemente de nitrógeno, oxígeno o azufre; y Cy<sup>2</sup> es un grupo opcionalmente sustituido seleccionado de un anillo monocíclico saturado o parcialmente insaturado de 3-7 miembros que tiene 0-3 heteroátomos seleccionados independientemente de nitrógeno, oxígeno o azufre, o un sistema anular bicíclico saturado o parcialmente insaturado de 8-12 miembros que tiene 0-5 heteroátomos seleccionados independientemente de nitrógeno, oxígeno o azufre, en donde Ar<sup>2</sup> y Cy<sup>2</sup> está cada uno independientemente opcionalmente sustituido con y presencias de Z-R<sup>Y</sup>; en donde y es 0-5, Z es un enlace o es una cadena de alquilideno C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub> en la que hasta dos unidades de metileno de Z se reemplazan opcionalmente por -NR-, -S-, -O-, -CS-, -CO<sub>2</sub>-, -OCO-, -CO-, -COCO-, -CONR-, -NRCO-, -NRCO<sub>2</sub>-, -SO<sub>2</sub>NR-, -NRSO<sub>2</sub>-, -CONRNR-, -NRCONR-, -OCONR-, -NRNR-, -NRSO<sub>2</sub>NR-, -SO-, -SO<sub>2</sub>-, -PO-, -PO<sub>2</sub>- o -POR-; y cada presencia de R<sup>Y</sup> es independientemente R', halógeno, NO<sub>2</sub>, CN, OR', SR', N(R')<sub>2</sub>, NR'COR', NR'CONR'<sub>2</sub>, NR'CO<sub>2</sub>R', COR', CO<sub>2</sub>R', OCOR', CON(R')<sub>2</sub>, OCON(R')<sub>2</sub>, SOR', SO<sub>2</sub>R', SO<sub>2</sub>N(R')<sub>2</sub>, NR'SO<sub>2</sub>R', NR'SO<sub>2</sub>N(R')<sub>2</sub>, COCOR' o COCH<sub>2</sub>COR';

R<sup>4</sup> es hidrógeno o alquilo C<sub>1-6</sub>, con tal de que cuando R<sup>5</sup> sea hidrógeno, R<sup>4</sup> también sea hidrógeno;

R<sup>5</sup> es hidrógeno; o R<sup>3</sup> y R<sup>5</sup>, tomados juntos, forman un grupo opcionalmente sustituido seleccionado de un anillo monocíclico saturado, parcialmente insaturado o totalmente insaturado de 5-7 miembros que tiene 0-3 heteroátomos seleccionados independientemente de nitrógeno, oxígeno o azufre, o un sistema anular bicíclico saturado, parcialmente insaturado o totalmente insaturado de 8-10 miembros que tiene 0-3 heteroátomos seleccionados independientemente de nitrógeno, oxígeno o azufre; y

en donde cualquier anillo formado por R<sup>3</sup> y R<sup>5</sup> tomados juntos está opcionalmente sustituido con hasta 5 sustituyentes seleccionados de W-R<sup>W</sup>; en donde W es un enlace o es una cadena de alquilideno C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub> en la que hasta dos unidades de metileno de W se reemplazan opcionalmente e independientemente por -NR-, -S-, -O-, -CS-, -CO<sub>2</sub>-, -OCO-, -CO-, -COCO-, -CONR-, -NRCO-, -NRCO<sub>2</sub>-, -SO<sub>2</sub>NR-, -NRSO<sub>2</sub>-, -CONRNR-, -NRCONR-, -OCONR-, -NRNR-, -NRSO<sub>2</sub>NR-, -SO-, -SO<sub>2</sub>-, -PO-, -PO<sub>2</sub>- o -POR-; y cada presencia de R<sup>W</sup> es independientemente R', halógeno, NO<sub>2</sub>, CN, OR', SR', N(R')<sub>2</sub>, NR'COR', NR'CONR'<sub>2</sub>, NR'CO<sub>2</sub>R', COR', CO<sub>2</sub>R', OCOR', CON(R')<sub>2</sub>, OCON(R')<sub>2</sub>, SOR', SO<sub>2</sub>R', SO<sub>2</sub>N(R')<sub>2</sub>, NR'SO<sub>2</sub>R', NR'SO<sub>2</sub>N(R')<sub>2</sub>, COCOR' o COCH<sub>2</sub>COR'.

### 2. *Compuestos y Definiciones*

Los compuestos de esta invención incluyen los descritos en general anteriormente, y se ilustran adicionalmente mediante las clases, subclases y especies descritas en la presente memoria. Según se usa en la presente memoria, se aplicarán las siguientes definiciones a no ser que se indique otra cosa. Para los propósitos de esta invención, los elementos químicos se identifican de acuerdo con la Tabla Periódica de los Elementos, versión CAS, Handbook of Chemistry and Physics, 75<sup>a</sup> Ed. Adicionalmente, los principios generales de la química orgánica se describen en "Organic Chemistry", Thomas Sorrell, University Science Books, Sausalito: 1999 y "March's Advanced Organic Chemistry", 5<sup>a</sup> Ed., Ed.: Smith, M.B. y March, J., John Wiley & Sons, Nueva York: 2001, cuyos contenidos totales se incorporan por la presente mediante referencia.

Según se describe en la presente memoria, los compuestos de la invención pueden opcionalmente estar sustituidos con uno o más sustituyentes, tales como los que se ilustran en general anteriormente, o según se ejemplifica por clases, subclases y especies particulares de la invención. Se apreciará que la expresión "opcionalmente sustituido" se usa intercambiamente con la expresión "sustituido o no sustituido". En general, el término "sustituido", ya esté precedido por el término "opcionalmente" o no, se refiere a la sustitución de radicales hidrógeno en una estructura dada por el radical de un sustituyente especificado. A no ser que se indique otra cosa, un grupo opcionalmente sustituido puede tener un sustituyente en cada posición sustituible del grupo, y cuando más de una posición en cualquier estructura dada puede estar sustituida con más de un sustituyente seleccionado de un grupo especificado, el sustituyente puede bien ser igual o bien ser diferente en cada posición. Las combinaciones de sustituyentes previstas por esta invención son preferiblemente las que dan como resultado la formación de compuestos estables o químicamente viables. El término "estable", según se usa en la presente memoria, se refiere a compuestos que no se alteran sustancialmente cuando se someten a estados para permitir su producción, detección y preferiblemente su recuperación, purificación y uso para uno o más de los propósitos descritos en la presente memoria. En algunas realizaciones, un compuesto estable o químicamente viable es uno que no se altera sustancialmente cuando se mantiene a una temperatura de 40°C o menos, en ausencia de humedad u otras condiciones químicamente reactivas, durante al menos una semana.

El término "alifático" o "grupo alifático", según se usa en la presente memoria, significa una cadena hidrocarbonada de cadena lineal (es decir, no ramificada) o ramificada, sustituida o no sustituida, que está completamente saturada o que contiene una o más unidades de insaturación, o un hidrocarburo monocíclico o hidrocarburo bicíclico que está completamente saturado o que contiene una o más unidades de insaturación, pero que no es aromático (también denominado en la presente memoria "carbociclo" "cicloalifático" o "cicloalquilo"), que tiene un solo un punto de ligazón al resto de la molécula. A no ser que se especifique otra cosa, los grupos alifáticos contienen 1-20 átomos de carbono alifáticos. En algunas realizaciones, los grupos alifáticos contienen 1-10 átomos de carbono alifáticos. En

5 otras realizaciones, los grupos alifáticos contienen 1-9 átomos de carbono alifáticos. En otras realizaciones más, los grupos alifáticos contienen 1-6 átomos de carbono alifáticos, y en otras realizaciones adicionales los grupos alifáticos contienen 1-4 átomos de carbono alifáticos. En algunas realizaciones, “cicloalifático” (o “carbociclo” o “cicloalquilo”) se refiere a un hidrocarburo C<sub>3</sub>-C<sub>8</sub> monocíclico o un hidrocarburo C<sub>8</sub>-C<sub>12</sub> bicíclico que está completamente saturado  
 10 o que contiene una o más unidades de insaturación, pero que no es aromático, que tiene un solo punto de ligazón al resto de la molécula, en donde cualquier anillo individual de dicho sistema anular bicíclico tiene 3-7 miembros. Grupos alifáticos adecuados incluyen, pero no se limitan a, grupos alquilo, alquenilo o alquinilo lineales o ramificados, sustituidos o no sustituidos, y sus híbridos, tales como (cicloalquil)alquilo, (cicloalqluenil)alquilo o (cicloalquil)alquenilo.

15 El término “heteroalifático”, según se usa en la presente memoria, significa grupos alifáticos en los que uno o dos átomos de carbono están reemplazados independientemente por uno o más de oxígeno, azufre, nitrógeno, fósforo o silicio. Los grupos heteroalifáticos pueden ser sustituidos o no sustituidos, ramificados o no ramificados, cíclicos o acíclicos, e incluir grupos “heterociclo”, “heterociclilo”, “heterocicloalifáticos” o “heterocíclicos”.

20 El término “heterociclo”, “heterociclilo”, “heterocicloalifático” o “heterocíclico”, según se usa en la presente memoria, significa sistemas anulares no aromáticos, monocíclicos, bicíclicos o tricíclicos en los que uno o más miembros de anillo son un heteroátomo seleccionado independientemente. En algunas realizaciones, el grupo “heterociclo”, “heterociclilo”, “heterocicloalifático” o “heterocíclico” tiene de tres a catorce miembros de anillo en los que uno o más miembros de anillo son un heteroátomo seleccionado independientemente de oxígeno, azufre, nitrógeno o fósforo, y cada anillo del sistema contiene 3 a 7 miembros de anillo.

25 El término “heteroátomo” significa uno o más de oxígeno, azufre, nitrógeno, fósforo o silicio (incluyendo cualquier forma oxidada de nitrógeno, azufre, fósforo o silicio; la forma cuaternizada de cualquier nitrógeno básico o un nitrógeno sustituible de un anillo heterocíclico, por ejemplo N (como en 3,4-dihidro-2*H*-pirrolilo), NH (como en pirrolidinilo) o NR<sup>+</sup> (como en pirrolidinilo sustituido en N)).

30 El término “insaturado”, según se usa en la presente memoria, significa que un resto tiene una o más unidades de insaturación.

El término “alcoxi” o “tioalquilo”, según se usa en la presente memoria, se refiere a un grupo alquilo, según se define previamente, ligado a la cadena de carbonos principal a través de un átomo de oxígeno (“alcoxi”) o azufre (“tioalquilo”).

35 Los términos “haloalquilo”, “haloalquenilo” y “haloalcoxi” significan alquilo, alquenilo o alcoxi, según sea el caso, sustituido con uno o más átomos de halógeno. El término “halógeno” significa F, Cl, Br o I.

40 El término “arilo”, usado solo o como parte de un resto mayor como en “aralquilo”, “aralcoxi” o “ariloxialquilo”, se refiere a sistemas anulares monocíclicos, bicíclicos y tricíclicos que tienen un total de cinco a catorce miembros de anillo, en los que al menos un anillo del sistema es aromático y en los que cada anillo del sistema contiene 3 a 7 miembros de anillo. El término “arilo” puede usarse intercambiamente con el término “anillo arílico”. El término “arilo” también se refiere a sistemas anulares heteroarílicos como los definidos posteriormente en la presente memoria.

45 El término “heteroarilo”, usado solo o como parte de un resto mayor como en “heteroaralquilo” o “heteroarilalcoxi”, se refiere a sistemas anulares monocíclicos, bicíclicos y tricíclicos que tienen un total de cinco a catorce miembros de anillo, en los que al menos un anillo del sistema es aromático, al menos un anillo del sistema contiene uno o más heteroátomos y en los que cada anillo del sistema contiene 3 a 7 miembros de anillo. El término “heteroarilo” puede usarse intercambiamente con el término “anillo heteroarílico” o el término “heteroaromático”.

50 Un grupo arilo (incluyendo aralquilo, aralcoxi, ariloxialquilo y similares) o heteroarilo (incluyendo heteroaralquilo y heteroarilalcoxi y similares) puede contener uno o más sustituyentes y así puede estar “opcionalmente sustituido”. A no ser que se defina otra cosa anteriormente y aquí, sustituyentes adecuados en el átomo de carbono insaturado de un grupo arilo o heteroarilo se seleccionan generalmente de halógeno; -R<sup>o</sup>; -OR<sup>o</sup>; -SR; fenilo (Ph) opcionalmente sustituido con R<sup>o</sup>; -O(Ph) opcionalmente sustituido con R<sup>o</sup>; -(CH<sub>2</sub>)<sub>1-2</sub>(Ph), opcionalmente sustituido con R<sup>o</sup>; -CH=CH  
 55 (Ph), opcionalmente sustituido con R<sup>o</sup>; -NO<sub>2</sub>; -CN; -N(R<sup>o</sup>)<sub>2</sub>; -NR<sup>o</sup>C(O)R<sup>o</sup>; -NR<sup>o</sup>C(S)R<sup>o</sup>; -NR<sup>o</sup>C(O)N(R<sup>o</sup>)<sub>2</sub>; -NR<sup>o</sup>C(S)N(R<sup>o</sup>)<sub>2</sub>; -NR<sup>o</sup>CO<sub>2</sub>R<sup>o</sup>; -NR<sup>o</sup>NR<sup>o</sup>C(O)R<sup>o</sup>; -NR<sup>o</sup>NR<sup>o</sup>C(O)N(R<sup>o</sup>)<sub>2</sub>; -NR<sup>o</sup>NR<sup>o</sup>CO<sub>2</sub>R<sup>o</sup>; -C(O)C(O)R<sup>o</sup>; -C(O)CH<sub>2</sub>C(O)R<sup>o</sup>; -CO<sub>2</sub>R<sup>o</sup>; -C(O)R<sup>o</sup>; -C(S)R<sup>o</sup>; -C(O)N(R<sup>o</sup>)<sub>2</sub>; -C(S)N(R<sup>o</sup>)<sub>2</sub>; -OC(O)N(R<sup>o</sup>)<sub>2</sub>; -OC(O)R<sup>o</sup>; -C(O)N(OR<sup>o</sup>)R<sup>o</sup>; -C(NOR<sup>o</sup>)R<sup>o</sup>; -S(O)<sub>2</sub>R<sup>o</sup>; -S(O)<sub>3</sub>R<sup>o</sup>; -SO<sub>2</sub>N(R<sup>o</sup>)<sub>2</sub>; -S(O)R<sup>o</sup>; -NRSO<sub>2</sub>N(R<sup>o</sup>)<sub>2</sub>; -NR<sup>o</sup>SO<sub>2</sub>R<sup>o</sup>; -N(OR<sup>o</sup>)R<sup>o</sup>; -C(=NH)-N(R<sup>o</sup>)<sub>2</sub>; -P(O)<sub>2</sub>R<sup>o</sup>; -PO  
 60 (R<sup>o</sup>)<sub>2</sub>; -OPO(R<sup>o</sup>)<sub>2</sub>; -(CH<sub>2</sub>)<sub>0-2</sub>NHC(O)R<sup>o</sup>; fenilo (Ph) opcionalmente sustituido con R<sup>o</sup>; -O(Ph) opcionalmente sustituido con R<sup>o</sup>; -(CH<sub>2</sub>)<sub>1-2</sub>(Ph), opcionalmente sustituido con R<sup>o</sup>; o -CH=CH(Ph), opcionalmente sustituido con R<sup>o</sup>; en donde cada presencia independiente de R<sup>o</sup> se selecciona de hidrógeno, un grupo alifático C<sub>1-6</sub> opcionalmente sustituido, un anillo heteroarílico o heterocíclico de 5-6 miembros no sustituido, fenilo, -O(Ph) o -CH<sub>2</sub>(Ph) o, a pesar de la definición anterior, dos presencias independientes de R<sup>o</sup>, en el mismo sustituyente o sustituyentes diferentes, tomadas  
 65 junto con el átomo o los átomos a los que está unido cada grupo R<sup>o</sup>, para formar un anillo monocíclico o bicíclico saturado, parcialmente insaturado o totalmente insaturado de 3-12 miembros opcionalmente sustituido que tiene 0-4 heteroátomos seleccionados independientemente de nitrógeno, oxígeno o azufre.

## ES 2 318 189 T3

Sustituyentes opcionales en el grupo alifático de R° se seleccionan de NH<sub>2</sub>, NH(grupo alifático C<sub>1-4</sub>), N(grupo alifático C<sub>1-4</sub>)<sub>2</sub>, halógeno, grupo alifático C<sub>1-4</sub>, OH, O(grupo alifático C<sub>1-4</sub>), NO<sub>2</sub>, CN, CO<sub>2</sub>H, CO<sub>2</sub>(grupo alifático C<sub>1-4</sub>), O(halo-grupo alifático C<sub>1-4</sub>) o halo-grupo alifático C<sub>1-4</sub>, en donde cada uno de los grupos alifáticos C<sub>1-4</sub> precedentes de R° no está sustituido.

Un grupo alifático o heteroalifático, o un anillo heterocíclico no aromático, puede contener uno o más sustituyentes y así puede estar "opcionalmente sustituido". A no ser que se defina otra cosa anteriormente y aquí, sustituyentes adecuados en el carbono saturado de un grupo alifático o heteroalifático o de un anillo heterocíclico no aromático se seleccionan de los listados anteriormente para el carbono insaturado de un grupo arilo o heteroarilo y adicionalmente incluyen los siguientes: =O, =S, =NNHR\*, =NN(R\*)<sub>2</sub>, =NNHC(O)R\*, =NNHCO<sub>2</sub>(alquilo), =NNHSO<sub>2</sub>(alquilo) o =NR\*, donde cada R\* se selecciona independientemente de hidrógeno o un grupo alifático C<sub>1-6</sub> opcionalmente sustituido.

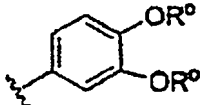
A no ser que se defina otra cosa anteriormente y aquí, sustituyentes opcionales en el nitrógeno de un anillo heterocíclico no aromático se seleccionan generalmente de -R<sup>+</sup>, -N(R<sup>+</sup>)<sub>2</sub>, -C(O)R<sup>+</sup>, -CO<sub>2</sub>R<sup>+</sup>, -C(O)C(O)R<sup>+</sup>, -C(O)CH<sub>2</sub>C(O)R<sup>+</sup>, -SO<sub>2</sub>R<sup>+</sup>, -SO<sub>2</sub>N(R<sup>+</sup>)<sub>2</sub>, -C(=S)N(R<sup>+</sup>)<sub>2</sub>, -C(=NH)-N(R<sup>+</sup>)<sub>2</sub> o -NR<sup>+</sup>SO<sub>2</sub>R<sup>+</sup>; en donde R<sup>+</sup> es hidrógeno, un grupo alifático C<sub>1-6</sub> opcionalmente sustituido, fenilo opcionalmente sustituido, -O(Ph) opcionalmente sustituido, -CH<sub>2</sub>(Ph) opcionalmente sustituido, -(CH<sub>2</sub>)<sub>1-2</sub>(Ph) opcionalmente sustituido, -CH=CH(Ph) opcionalmente sustituido o un anillo heteroarílico o heterocíclico de 5-6 miembros no sustituido que tiene de uno a cuatro heteroátomos seleccionados independientemente de oxígeno, nitrógeno o azufre o, a pesar de la definición anterior, dos presencias independientes de R<sup>+</sup>, en el mismo sustituyente o sustituyentes diferentes, tomadas junto con el átomo o los átomos a los que está unido el grupo R<sup>+</sup>, forman un anillo monocíclico o bicíclico saturado, parcialmente insaturado o totalmente insaturado de 3-12 miembros opcionalmente sustituido que tiene 0-4 heteroátomo seleccionados independientemente de nitrógeno, oxígeno o azufre.

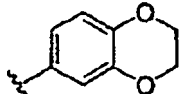
Sustituyentes opcionales en el grupo alifático del anillo fenílico de R<sup>+</sup> se seleccionan de -NH<sub>2</sub>, -NH(grupo alifático C<sub>1-4</sub>), -N(grupo alifático C<sub>1-4</sub>)<sub>2</sub>, halógeno, grupo alifático C<sub>1-4</sub>, -OH, -O(grupo alifático C<sub>1-4</sub>), -NO<sub>2</sub>, -CN, -CO<sub>2</sub>H, -CO<sub>2</sub>(grupo alifático C<sub>1-4</sub>), -O(halo-grupo alifático C<sub>1-4</sub>) o halo-grupo alifático C<sub>1-4</sub>, en donde cada uno de los grupos alifáticos C<sub>1-4</sub> precedentes de R<sup>+</sup> está sin sustituir.

El término "cadena de alquilideno" se refiere a una cadena carbonada lineal o ramificada que puede estar completamente saturada o tener una o más unidades de insaturación y tiene dos puntos de ligazón al resto de la molécula.

Según se detalla anteriormente, en algunas realizaciones, dos presencias independientes de R° (o R<sup>+</sup>, R, R' o cualquier otra variable definida de forma similar en la presente memoria) se toman junto con el átomo o los átomos a los que están unidas para formar un anillo monocíclico o bicíclico saturado, parcialmente insaturado o totalmente insaturado de 3-12 miembros opcionalmente sustituido que tiene 0-4 heteroátomos seleccionados independientemente de nitrógeno, oxígeno o azufre.

Anillos ejemplares que se forman cuando dos presencias independientes de R° (o R<sup>+</sup>, R, R' o cualquier otra variable definida de forma similar en la presente memoria) se toman junto con el átomo o los átomos a los que está unida cada variable incluyen, pero no se limitan a, los siguientes: a) dos presencias independientes de R° (o R<sup>+</sup>, R, R' o cualquier otra variable definida de forma similar en la presente memoria) que están unidas al mismo átomo y se toman junto con ese átomo para formar un anillo, por ejemplo N(R°)<sub>2</sub>, donde ambas presencias de R° se toman junto con el átomo de nitrógeno para formar un grupo piperidin-1-ilo, piperazin-1-ilo o morfolin-4-ilo; y b) dos presencias independientes de R° (o R<sup>+</sup>, R, R' o cualquier otra variable definida de forma similar en la presente memoria) que están unidas a diferentes átomos y se toman junto con ambos átomos para formar un anillo, por ejemplo cuando un grupo fenilo está sustituido

con dos presencias de OR°,  , estas dos presencias de R° se toman junto con los átomos de oxígeno

a los que están unidas para formar un anillo que contiene oxígeno de 6 miembros condensado:  . Se apreciará que puede formarse una variedad de otros anillos cuando dos presencias independientes de R° (o R<sup>+</sup>, R, R' o cualquier otra variable definida de forma similar en la presente memoria) se toman junto con el átomo o los átomos a los que está unida cada variable y que los ejemplos detallados anteriormente no pretenden ser limitativos.

A no ser que se indique otra cosa, las estructuras representadas en la presente memoria también pretenden incluir todas las formas isómeras (por ejemplo, enantiómeras, diastereoisómeras y geométricas (o conformacionales)) de la estructura; por ejemplo, las configuraciones R y S para cada centro asimétrico, isómeros de doble enlace (Z) y (E) e isómeros conformacionales (Z) y (E). Por lo tanto, isómeros estereoquímicos simples así como mezclas enantiómeras, diastereoisómeras y geométricas (o conformacionales) de los presentes compuestos están dentro del alcance de la invención. A no ser que se indique otra cosa, todas las formas tautómeras de los compuestos están dentro del alcance de la invención. Adicionalmente, a no ser que se indique otra cosa, las estructuras representadas en la presente memoria

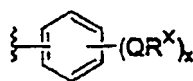
también pretenden incluir compuestos que difieren solo en la presencia de uno o más átomos isotópicamente enriquecidos. Por ejemplo, compuestos que tienen las presentes estructuras excepto por la sustitución del hidrógeno por deuterio o tritio o la sustitución de un carbono por un carbono enriquecido en  $^{13}\text{C}$  o  $^{14}\text{C}$  están dentro del alcance de esta invención. Tales compuestos son útiles, por ejemplo, como herramientas analíticas o sondas en ensayos biológicos.

5

### 3. Descripción de Compuestos Ejemplares

Según se describe en general anteriormente para compuestos de fórmula I,  $R^2$  es  $-(T)_n\text{-Ar}^1$  en donde  $\text{Ar}^1$  es:

10



a

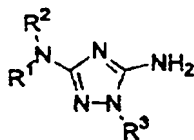
15

en donde Q y  $R^x$  son como se definen en general anteriormente y en las clases y subclases en la presente memoria, y x es 1-5, en donde al menos un  $\text{QR}^x$  es distinto de hidrógeno.

20

Se apreciará que ciertas clases de compuestos de fórmula general I son de especial interés. En ciertas realizaciones, la presente invención proporciona compuestos de triazol monocíclicos en los que  $R^4$  y  $R^5$  son cada uno hidrógeno y los compuestos tienen la fórmula general II:

25



II

30

35

en la que

$R^1$  y  $R^2$  se definen en general anteriormente y en clases y subclases en la presente memoria;

40

$R^3$  es  $(L)_m\text{Ar}^2$ , en donde m es 0;  $\text{Ar}^2$  es un grupo arilo opcionalmente sustituido seleccionado de un anillo monocíclico de 5-6 miembros o bicíclico de 8-12 miembros que tiene 0-5 heteroátomos seleccionados independientemente de nitrógeno, oxígeno o azufre; en donde  $\text{Ar}^2$  está opcionalmente sustituido con y presencias de  $Z\text{-R}^Y$ ; en donde y es 0-5, Z es un enlace o es una cadena de alquilideno  $\text{C}_1\text{-C}_6$  en la que hasta dos unidades de metileno de Z se reemplazan opcionalmente por  $-\text{NR}-$ ,  $-\text{S}-$ ,  $-\text{O}-$ ,  $-\text{CS}-$ ,  $-\text{CO}_2-$ ,  $-\text{OCO}-$ ,  $-\text{CO}-$ ,  $-\text{COCO}-$ ,  $-\text{CONR}-$ ,  $-\text{NRCO}-$ ,  $-\text{NRCO}_2-$ ,  $-\text{SO}_2\text{NR}-$ ,  $-\text{NRSO}_2-$ ,  $-\text{CONRNR}-$ ,  $-\text{NRCONR}-$ ,  $-\text{OCONR}-$ ,  $-\text{NRNR}-$ ,  $-\text{NRSO}_2\text{NR}-$ ,  $-\text{SO}-$ ,  $-\text{SO}_2-$ ,  $-\text{PO}-$ ,  $-\text{PO}_2-$  o  $-\text{POR}-$ ; y cada presencia de  $R^Y$  es independientemente  $R'$ , halógeno,  $\text{NO}_2$ ,  $\text{CN}$ ,  $\text{OR}'$ ,  $\text{SR}'$ ,  $\text{N}(\text{R}')_2$ ,  $\text{NR}'\text{COR}'$ ,  $\text{NR}'\text{CONR}'_2$ ,  $\text{NR}'\text{CO}_2\text{R}'$ ,  $\text{COR}'$ ,  $\text{CO}_2\text{R}'$ ,  $\text{OCOR}'$ ,  $\text{CON}(\text{R}')_2$ ,  $\text{OCON}(\text{R}')_2$ ,  $\text{SOR}'$ ,  $\text{SO}_2\text{R}'$ ,  $\text{SO}_2\text{N}(\text{R}')_2$ ,  $\text{NR}'\text{SO}_2\text{R}'$ ,  $\text{NR}'\text{SO}_2\text{N}(\text{R}')_2$ ,  $\text{COCOR}'$  o  $\text{COCH}_2\text{COR}'$ ;

45

50

cada presencia de R es independientemente hidrógeno o un grupo alifático  $\text{C}_{1-6}$  opcionalmente sustituido; y cada presencia de  $R'$  es independientemente hidrógeno o un grupo opcionalmente sustituido seleccionado de un grupo alifático  $\text{C}_{1-6}$ , un anillo monocíclico saturado, parcialmente insaturado o totalmente insaturado de 3-8 miembros que tiene 0-3 heteroátomos seleccionados independientemente de nitrógeno, oxígeno o azufre, o un sistema anular bicíclico saturado, parcialmente insaturado o totalmente insaturado de 8-12 miembros que tiene 0-5 heteroátomos seleccionados independientemente de nitrógeno, oxígeno o azufre, o R y  $R'$ , dos presencias de R o dos presencias de  $R'$  se toman junto con el átomo o los átomos a los que están unidos para formar un anillo monocíclico o bicíclico saturado, parcialmente insaturado o totalmente insaturado de 3-12 miembros opcionalmente sustituido que tiene 0-4 heteroátomos seleccionados independientemente de nitrógeno, oxígeno o azufre.

55

60

Para compuestos de fórmula II descritos directamente anteriormente, se aplican las siguientes condiciones:

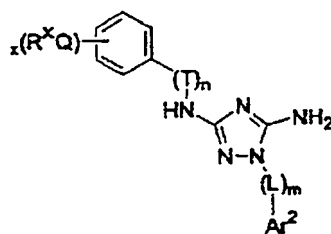
- cuando  $R^3$  es piridilo y  $R^1$  es hidrógeno, entonces  $R^2$  no es fenilo simultáneamente sustituido con una presencia de OMe en la posición meta y una presencia de oxazol en la posición para; y
- cuando  $R^3$  es pirimidinilo no sustituido, entonces  $R^2$  no es fenilo sustituido con p-OMe, fenilo sustituido con p-OEt o fenilo sustituido con o-OMe o cuando  $R^3$  es 4-Me-pirimidinilo o 4,6-dimetilpirimidinilo, entonces  $R^2$  no es fenilo no sustituido.

65

ES 2 318 189 T3

Según se describe en general anteriormente, en ciertas realizaciones, R<sup>1</sup> es hidrógeno, Ar<sup>1</sup> es fenilo sustituido, R<sup>3</sup> es -(L)<sub>m</sub>Ar<sup>2</sup> y los compuestos tienen la fórmula II-A-(i):

5



10

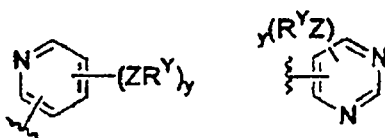
II-A-(i)

15

en la que m y n son ambos 0.

En ciertas otras realizaciones, para compuestos de fórmula general II y el subgrupo II-A-(i) descrito directamente anteriormente, Ar<sup>2</sup> se selecciona de uno de los siguientes grupos:

20



25

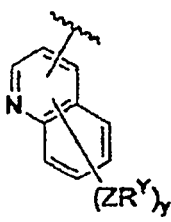
ii

iii

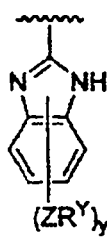
30



35



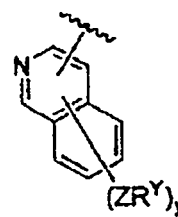
40



xxiii

xxvi

xxix



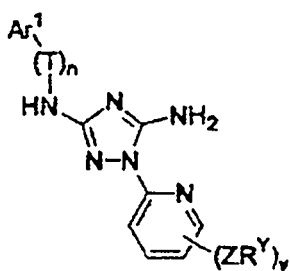
xxx

en los que cualquier átomo de carbono o nitrógeno sustituible está opcionalmente sustituido por ZR<sup>Y</sup>, en donde Z y R<sup>Y</sup> son como se describen en general anteriormente y en las clases y las subclases de la presente memoria e y es 0-5.

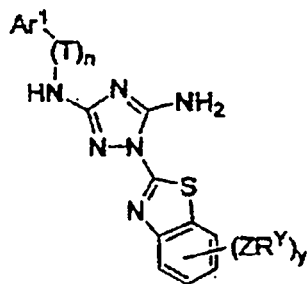
45

En ciertas otras realizaciones, para compuestos de fórmula general II, R<sup>1</sup> y R<sup>2</sup> son como se describen en general anteriormente y en las clases y las subclases en la presente memoria, m es 0 y Ar<sup>2</sup> es fenilo, 2-piridilo, 6-pirimidinilo, 4-piridilo, benzotiazolilo o 2-quinolinilo opcionalmente sustituido, y los compuestos tienen una de las estructuras II-F-(i), II-G<sup>1</sup>-(i), II-I-(i), II-I<sup>1</sup>-(i) o II-J-(i):

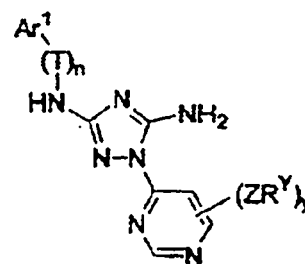
50



55



60

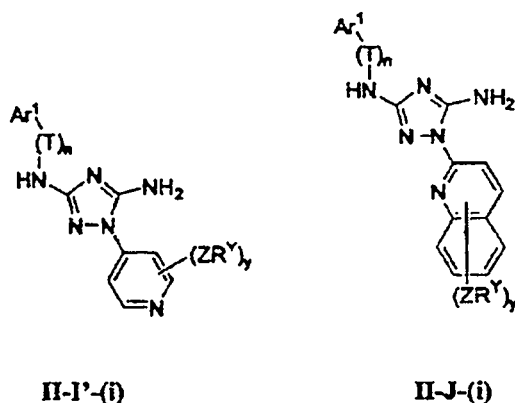


65

II-F-(i)

II-G<sup>1</sup>-(i)

II-I-(i)



Según se detalla anteriormente, Ar<sup>2</sup> puede estar opcionalmente sustituido en cualquier átomo de carbono o nitrógeno sustituible con hasta 5 presencias de ZR<sup>Y</sup>. En ciertas realizaciones preferidas, y es 0-3 y así Ar<sup>2</sup> está sustituido con 0-3 presencias de ZR<sup>Y</sup>. En otras modalidades preferidas más, y es 0 y Ar<sup>2</sup> no está sustituido.

En realizaciones preferidas, los grupos ZR<sup>Y</sup> son cada uno independientemente R', halógeno, CN, NO<sub>2</sub>-N(R')<sub>2</sub>, -CH<sub>2</sub>N(R')<sub>2</sub>, -OR', -CH<sub>2</sub>OR', -SR', -CH<sub>2</sub>SR', -COOR', -NRCOR', -CON(R')<sub>2</sub>, -SO<sub>2</sub>N(R')<sub>2</sub>, -CONR(CH<sub>2</sub>)<sub>2</sub>N(R')<sub>2</sub>, -CONR(CH<sub>2</sub>)<sub>3</sub>N(R')<sub>2</sub>, -CONR(CH<sub>2</sub>)<sub>4</sub>N(R')<sub>2</sub>, -O(CH<sub>2</sub>)<sub>2</sub>OR', O(CH<sub>2</sub>)<sub>3</sub>OR', O(CH<sub>2</sub>)<sub>4</sub>OR', -O(CH<sub>2</sub>)<sub>2</sub>N(R')<sub>2</sub>, -O(CH<sub>2</sub>)<sub>3</sub>N(R')<sub>2</sub> o -O(CH<sub>2</sub>)<sub>4</sub>N(R')<sub>2</sub>. En otras realizaciones, los grupos ZR<sup>Y</sup> son cada uno independientemente Cl, Br, F, CF<sub>3</sub>, Me, Et, CN, -COOH, -N(CH<sub>3</sub>)<sub>2</sub>, -N(Et)<sub>2</sub>, -N(iPr)<sub>2</sub>, -O(CH<sub>2</sub>)<sub>2</sub>OCH<sub>3</sub>, -CONH<sub>2</sub>, -COOCH<sub>3</sub>, -OH, -CH<sub>2</sub>OH, -NHCOCH<sub>3</sub>, -SO<sub>2</sub>NH<sub>2</sub>, metilendioxi, etilendioxi, -O(CH<sub>2</sub>)<sub>2</sub>N-morfolino, -O(CH<sub>2</sub>)<sub>3</sub>N-morfolino, -O(CH<sub>2</sub>)<sub>4</sub>N-morfolino, -O(CH<sub>2</sub>)<sub>2</sub>N-piperazinilo, O(CH<sub>2</sub>)<sub>3</sub>N-piperazinilo, O(CH<sub>2</sub>)<sub>4</sub>N-piperazinilo, -NHCH(CH<sub>2</sub>OH)fenilo, -CONH(CH<sub>2</sub>)<sub>2</sub>N-morfolino, -CONH(CH<sub>2</sub>)<sub>2</sub>N-piperazinilo, -CONH(CH<sub>2</sub>)<sub>3</sub>N-morfolino, -CONH(CH<sub>2</sub>)<sub>3</sub>N-piperazinilo, -CONH(CH<sub>2</sub>)<sub>4</sub>N-morfolino, -CONH(CH<sub>2</sub>)<sub>4</sub>N-piperazinilo, -SO<sub>2</sub>NH(CH<sub>2</sub>)<sub>2</sub>N-morfolino, -SO<sub>2</sub>NH(CH<sub>2</sub>)<sub>2</sub>N-piperazinilo, -SO<sub>2</sub>NH(CH<sub>2</sub>)<sub>3</sub>N-morfolino, -SO<sub>2</sub>NH(CH<sub>2</sub>)<sub>3</sub>N-piperazinilo, -SO<sub>2</sub>NH(CH<sub>2</sub>)<sub>4</sub>N-morfolino, en donde cada uno de los grupos fenilo, morfolino, piperazinilo o piperidinilo precedentes está opcionalmente sustituido, o un grupo opcionalmente sustituido seleccionado de alcoxi C<sub>1-4</sub>, fenilo, feniloxi, bencilo, piperidinilo, piperazinilo, morfolino o benciloxi. En algunas realizaciones, el átomo de nitrógeno de un grupo piperidinilo o piperazinilo está opcionalmente sustituido con -COR'. En ciertas otras realizaciones, el átomo de nitrógeno del grupo piperidinilo o piperazinilo está opcionalmente sustituido con -COCH<sub>2</sub>CN o -COCH<sub>3</sub>. Grupos ZR<sup>Y</sup> ejemplares también incluyen los mostrados posteriormente en la Tabla 1.

Se apreciará que ciertas subclases de los compuestos precedentes de fórmulas II, II-A(i), II-F(i), II-G'(i), II-I(i), II-I'(i) o II-J(i) son de particular interés.

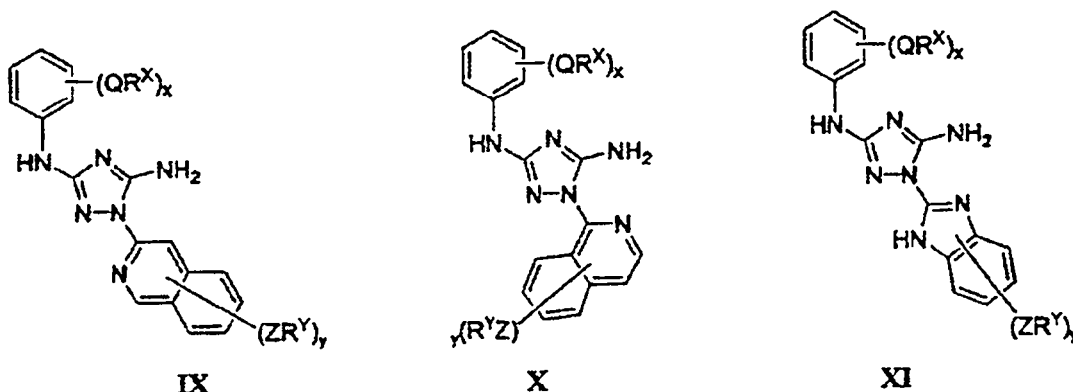
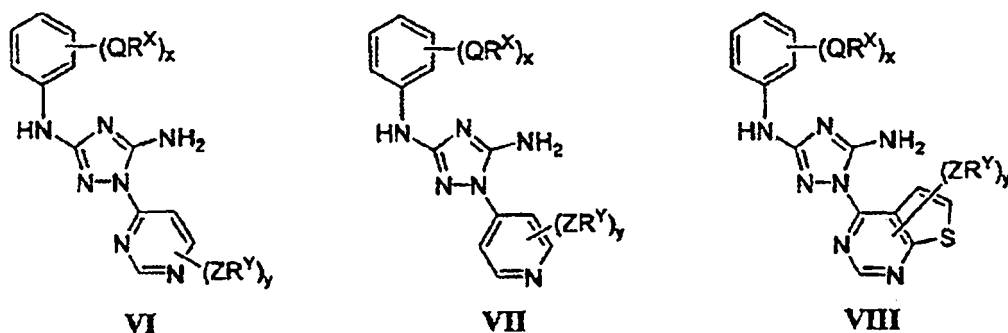
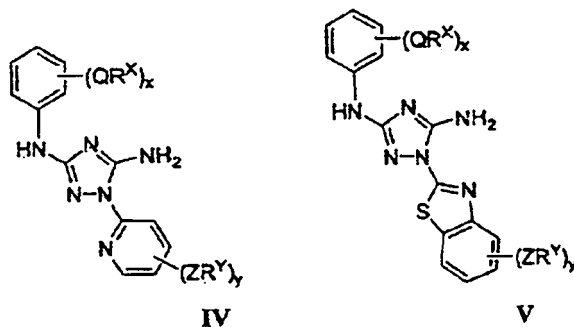
Por ejemplo, en ciertas realizaciones preferidas, para compuestos de fórmula II-A(i), Ar<sup>2</sup> es fenilo, piridilo, pirimidinilo (más preferiblemente 2- ó 6-pirimidinilo), quinolinilo, tiazolilo o benzotiazolilo, cada uno opcionalmente sustituido con 0-3 presencias de ZR<sup>Y</sup>, y Cy<sup>2</sup> es ciclohexilo, opcionalmente sustituido con 0-3 presencias de ZR<sup>Y</sup>. En realizaciones más preferidas para compuestos descritos anteriormente, n es 0 o m es 1 y T es CH<sub>2</sub>; m es 0; x es 0-3; y es 0-3 y cada presencia de QR<sup>X</sup> o ZR<sup>Y</sup> es independientemente R', halógeno, CN, NO<sub>2</sub>-N(R')<sub>2</sub>, -CH<sub>2</sub>N(R')<sub>2</sub>, -OR', -CH<sub>2</sub>OR', -SR', -CH<sub>2</sub>SR', -COOR', -NRCOR', -CON(R')<sub>2</sub>, -SO<sub>2</sub>N(R')<sub>2</sub>, -CONR(CH<sub>2</sub>)<sub>2</sub>N(R')<sub>2</sub>, -CONR(CH<sub>2</sub>)<sub>3</sub>N(R')<sub>2</sub>, -CONR(CH<sub>2</sub>)<sub>4</sub>N(R')<sub>2</sub>, -O(CH<sub>2</sub>)<sub>2</sub>OR', O(CH<sub>2</sub>)<sub>3</sub>OR', O(CH<sub>2</sub>)<sub>4</sub>OR', -O(CH<sub>2</sub>)<sub>2</sub>N(R')<sub>2</sub>, -O(CH<sub>2</sub>)<sub>3</sub>N(R')<sub>2</sub> o -O(CH<sub>2</sub>)<sub>4</sub>N(R')<sub>2</sub>. En realizaciones más preferidas, los grupos QR<sup>X</sup> o ZR<sup>Y</sup> son cada uno independientemente Cl, Br, F, CF<sub>3</sub>, Me, Et, CN, -COOH, -N(CH<sub>3</sub>)<sub>2</sub>, -N(Et)<sub>2</sub>, -N(iPr)<sub>2</sub>, -O(CH<sub>2</sub>)<sub>2</sub>OCH<sub>3</sub>, -CONH<sub>2</sub>, -COOCH<sub>3</sub>, -OH, -CH<sub>2</sub>OH, -NHCOCH<sub>3</sub>, -SO<sub>2</sub>NH<sub>2</sub>, metilendioxi, etilendioxi, -O(CH<sub>2</sub>)<sub>2</sub>N-morfolino, -O(CH<sub>2</sub>)<sub>3</sub>N-morfolino, -O(CH<sub>2</sub>)<sub>4</sub>N-morfolino, -O(CH<sub>2</sub>)<sub>2</sub>N-piperazinilo, O(CH<sub>2</sub>)<sub>3</sub>N-piperazinilo, O(CH<sub>2</sub>)<sub>4</sub>N-piperazinilo, -NHCH(CH<sub>2</sub>OH)fenilo, -CONH(CH<sub>2</sub>)<sub>2</sub>N-morfolino, -CONH(CH<sub>2</sub>)<sub>2</sub>N-piperazinilo, -CONH(CH<sub>2</sub>)<sub>3</sub>N-morfolino, -CONH(CH<sub>2</sub>)<sub>3</sub>N-piperazinilo, -CONH(CH<sub>2</sub>)<sub>4</sub>N-morfolino, -CONH(CH<sub>2</sub>)<sub>4</sub>N-piperazinilo, -SO<sub>2</sub>NH(CH<sub>2</sub>)<sub>2</sub>N-morfolino, -SO<sub>2</sub>NH(CH<sub>2</sub>)<sub>2</sub>N-piperazinilo, -SO<sub>2</sub>NH(CH<sub>2</sub>)<sub>3</sub>N-morfolino, -SO<sub>2</sub>NH(CH<sub>2</sub>)<sub>3</sub>N-piperazinilo, -SO<sub>2</sub>NH(CH<sub>2</sub>)<sub>4</sub>N-morfolino, -SO<sub>2</sub>NH(CH<sub>2</sub>)<sub>4</sub>N-piperazinilo, donde cada uno de los grupos fenilo, morfolino, piperazinilo o piperidinilo precedentes está opcionalmente sustituido, o un grupo opcionalmente sustituido seleccionado de alcoxi C<sub>1-4</sub>, fenilo, feniloxi, bencilo, piperidinilo, piperazinilo, morfolino o benciloxi. En algunas realizaciones, el átomo de nitrógeno de un grupo piperidinilo o piperazinilo está opcionalmente sustituido con -COR'. En ciertas otras realizaciones, el átomo de nitrógeno de un grupo piperidinilo o piperazinilo está opcionalmente sustituido con -COCH<sub>2</sub>CN o -COCH<sub>3</sub>.

Para compuestos de fórmulas II-F(i), II-G'(i), II-I(i), II-I'(i) o II-J(i), Ar<sup>1</sup> es un fenilo, sustituido con hasta 3 presencias de QR<sup>X</sup>. En realizaciones más preferidas para compuestos descritos anteriormente, x es 1-3; y es 0-3 y cada presencia de QR<sup>X</sup> o ZR<sup>Y</sup> es independientemente R', halógeno, CN, NO<sub>2</sub>-N(R')<sub>2</sub>, -CH<sub>2</sub>N(R')<sub>2</sub>, -OR', -CH<sub>2</sub>OR', -SR', -CH<sub>2</sub>SR', -COOR', -NRCOR', -CON(R')<sub>2</sub>, -SO<sub>2</sub>N(R')<sub>2</sub>, -CONR(CH<sub>2</sub>)<sub>2</sub>N(R')<sub>2</sub>, -CONR(CH<sub>2</sub>)<sub>3</sub>N(R')<sub>2</sub>, -CONR(CH<sub>2</sub>)<sub>4</sub>N(R')<sub>2</sub>, -O(CH<sub>2</sub>)<sub>2</sub>OR', O(CH<sub>2</sub>)<sub>3</sub>OR', O(CH<sub>2</sub>)<sub>4</sub>OR', -O(CH<sub>2</sub>)<sub>2</sub>N(R')<sub>2</sub>, -O(CH<sub>2</sub>)<sub>3</sub>N(R')<sub>2</sub> o -O(CH<sub>2</sub>)<sub>4</sub>N(R')<sub>2</sub>. En realizaciones más preferidas, los grupos QR<sup>X</sup> o ZR<sup>Y</sup> son cada uno independientemente Cl, Br, F, CF<sub>3</sub>, Me, Et, CN, -COOH, -N(CH<sub>3</sub>)<sub>2</sub>, -N(Et)<sub>2</sub>, -N(iPr)<sub>2</sub>, -O(CH<sub>2</sub>)<sub>2</sub>OCH<sub>3</sub>, -CONH<sub>2</sub>, -COOCH<sub>3</sub>, -OH, -CH<sub>2</sub>OH, -NHCOCH<sub>3</sub>, -SO<sub>2</sub>NH<sub>2</sub>, metilendioxi,



etilendoxi,  $-\text{O}(\text{CH}_2)_2\text{N}$ -morfolino,  $-\text{O}(\text{CH}_2)_3\text{N}$ -morfolino,  $-\text{O}(\text{CH}_2)_4\text{N}$ -morfolino,  $-\text{O}(\text{CH}_2)_2\text{N}$ -piperazinilo,  $\text{O}(\text{CH}_2)_3$   
 N-piperazinilo,  $\text{O}(\text{CH}_2)_4\text{N}$ -piperazinilo,  $-\text{NHCH}(\text{CH}_2\text{OH})$ fenilo,  $-\text{CONH}(\text{CH}_2)_2\text{N}$ -morfolino,  $-\text{CONH}(\text{CH}_2)_2\text{N}$ -piperazinilo,  
 $-\text{CONH}(\text{CH}_2)_3\text{N}$ -morfolino,  $-\text{CONH}(\text{CH}_2)_3\text{N}$ -piperazinilo,  $-\text{CONH}(\text{CH}_2)_4\text{N}$ -morfolino,  $-\text{CONH}(\text{CH}_2)_4\text{N}$ -piperazinilo,  
 $-\text{SO}_2\text{NH}(\text{CH}_2)_2\text{N}$ -morfolino,  $-\text{SO}_2\text{NH}(\text{CH}_2)_2\text{N}$ -piperazinilo,  $-\text{SO}_2\text{NH}(\text{CH}_2)_3\text{N}$ -morfolino,  $-\text{SO}_2\text{NH}(\text{CH}_2)_3$   
 N-piperazinilo,  $-\text{SO}_2\text{NH}(\text{CH}_2)_4\text{N}$ -morfolino,  $-\text{SO}_2\text{NH}(\text{CH}_2)_4\text{N}$ -piperazinilo, donde cada uno de los grupos fenilo, morfolino,  
 piperazinilo o piperidinilo precedentes está opcionalmente sustituido, o un grupo opcionalmente sustituido  
 seleccionado de alcoxi  $\text{C}_{1-4}$ , fenilo, feniloxi, bencilo, piperidinilo, piperazinilo, morfolino o benciloxi. En algunas realizaciones,  
 el átomo de nitrógeno de un grupo piperidinilo o piperazinilo está opcionalmente sustituido con  $-\text{COR}'$ . En ciertas otras realizaciones,  
 el átomo de nitrógeno de un grupo piperidinilo o piperazinilo está opcionalmente sustituido con  $-\text{COCH}_2\text{CN}$  o  $-\text{COCH}_3$ .

En otras realizaciones más, se proporcionan compuestos que tienen una de las fórmulas:



En ciertas realizaciones preferidas, para compuestos de fórmulas IV, V, VI, VII, VIII, IX, X o XI, x es 1-3, y es 0-3 y cada presencia de  $\text{QR}^X$  o  $\text{ZR}^Y$  es independientemente  $\text{R}'$ , halógeno,  $\text{CN}$ ,  $\text{NO}_2$ - $\text{N}(\text{R}')_2$ ,  $-\text{CH}_2\text{N}(\text{R}')_2$ ,  $-\text{OR}'$ ,  $-\text{CH}_2\text{OR}'$ ,  $-\text{SR}'$ ,  $-\text{CH}_2\text{SR}'$ ,  $-\text{COOR}'$ ,  $-\text{NRCOR}'$ ,  $-\text{CON}(\text{R}')_2$ ,  $-\text{SO}_2\text{N}(\text{R}')_2$ ,  $-\text{CONR}(\text{CH}_2)_2\text{N}(\text{R}')_2$ ,  $-\text{CONR}(\text{CH}_2)_3\text{N}(\text{R}')_2$ ,  $-\text{CONR}(\text{CH}_2)_4\text{N}(\text{R}')_2$ ,  $-\text{O}(\text{CH}_2)_2\text{OR}'$ ,  $\text{O}(\text{CH}_2)_3\text{OR}'$ ,  $\text{O}(\text{CH}_2)_4\text{OR}'$ ,  $-\text{O}(\text{CH}_2)_2\text{N}(\text{R}')_2$ ,  $-\text{O}(\text{CH}_2)_3\text{N}(\text{R}')_2$  o  $-\text{O}(\text{CH}_2)_4\text{N}(\text{R}')_2$ . En realizaciones más preferidas, los grupos  $\text{QR}^X$  o  $\text{ZR}^Y$  son cada uno independientemente Cl, Br, F,  $\text{CF}_3$ , Me, Et, CN,  $-\text{COOH}$ ,  $-\text{N}(\text{CH}_3)_2$ ,  $-\text{N}(\text{Et})_2$ ,  $-\text{N}(\text{iPr})_2$ ,  $-\text{O}(\text{CH}_2)_2\text{OCH}_3$ ,  $-\text{CONH}_2$ ,  $-\text{COOCH}_3$ ,  $-\text{OH}$ ,  $-\text{CH}_2\text{OH}$ ,  $-\text{NHCOCH}_3$ ,  $-\text{SO}_2\text{NH}_2$ , metilendioxi, etilendioxi,  $-\text{O}(\text{CH}_2)_2\text{N}$ -morfolino,  $-\text{O}(\text{CH}_2)_3\text{N}$ -morfolino,  $-\text{O}(\text{CH}_2)_4\text{N}$ -morfolino,  $-\text{O}(\text{CH}_2)_2$

# ES 2 318 189 T3

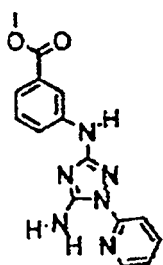
5 N-piperazinilo, O(CH<sub>2</sub>)<sub>3</sub>N-piperazinilo, O(CH<sub>2</sub>)<sub>4</sub>N-piperazinilo, -NHCH(CH<sub>2</sub>OH)fenilo, -CONH(CH<sub>2</sub>)<sub>2</sub>N-morfolino, -CONH(CH<sub>2</sub>)<sub>2</sub>N-piperazinilo, -CONH(CH<sub>2</sub>)<sub>3</sub>N-morfolino, -CONH(CH<sub>2</sub>)<sub>3</sub>N-piperazinilo, -CONH(CH<sub>2</sub>)<sub>4</sub>N-morfolino, -CONH(CH<sub>2</sub>)<sub>4</sub>N-piperazinilo, -SO<sub>2</sub>NH(CH<sub>2</sub>)<sub>2</sub>N-morfolino, -SO<sub>2</sub>NH(CH<sub>2</sub>)<sub>2</sub>N-piperazinilo, -SO<sub>2</sub>NH(CH<sub>2</sub>)<sub>3</sub>N-morfolino, -SO<sub>2</sub>NH(CH<sub>2</sub>)<sub>3</sub>N-piperazinilo, -SO<sub>2</sub>NH(CH<sub>2</sub>)<sub>4</sub>N-morfolino, -SO<sub>2</sub>NH(CH<sub>2</sub>)<sub>4</sub>N-piperazinilo, donde cada uno de los grupos fenilo, morfolino, piperazinilo o piperidinilo precedentes está opcionalmente sustituido, o un grupo opcionalmente sustituido seleccionado de alcoxi C<sub>1-4</sub>, fenilo, feniloxi, bencilo, piperidinilo, piperazinilo, morfolino o benciloxi. En algunas realizaciones, el átomo de nitrógeno de un grupo piperidinilo o piperazinilo está opcionalmente sustituido con -COR'. En ciertas otras realizaciones, el átomo de nitrógeno de un grupo piperidinilo o piperazinilo está opcionalmente sustituido con -COCH<sub>2</sub>CN o -COCH<sub>3</sub>.

10 En otras realizaciones más, los compuestos de fórmulas III, IV, VI y VII (incluyendo sus subgrupos) se prefieren como inhibidores de FLT-3.

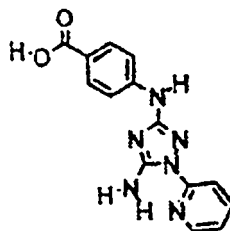
15 Ejemplos representativos de compuestos de fórmula I se indican posteriormente en la Tabla 1.

20 TABLA I

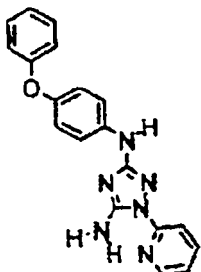
Ejemplos de Compuestos de Fórmula I



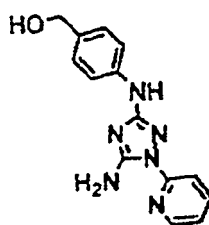
I-3



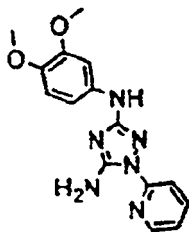
I-13



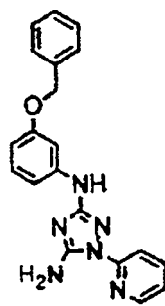
I-22



I-23



I-27



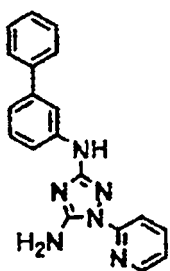
I-28

55

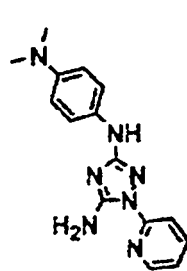
60

65

5



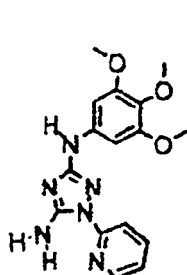
I-29



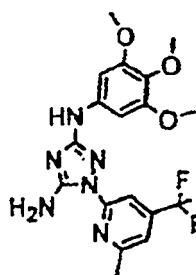
I-39

10

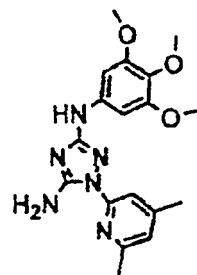
15



I-49



I-51

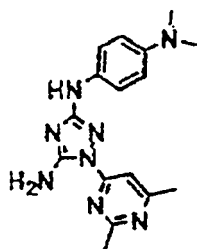


I-52

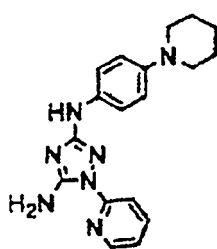
20

25

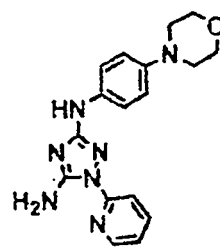
30



I-54



I-55

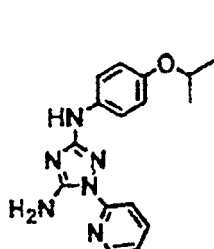


I-56

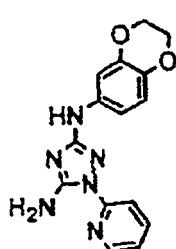
35

40

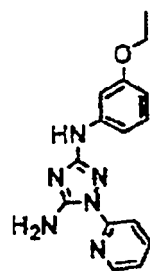
45



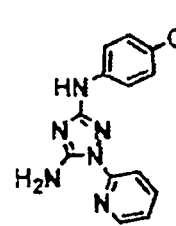
I-57



I-58



I-59



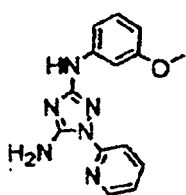
I-60

50

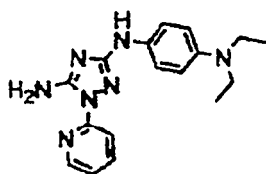
55

60

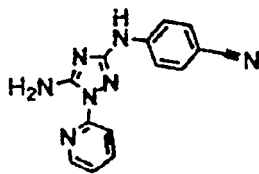
65



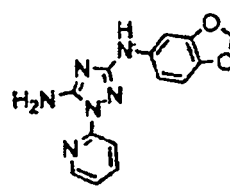
I-61



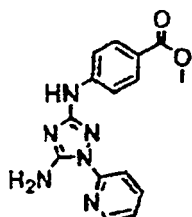
I-62



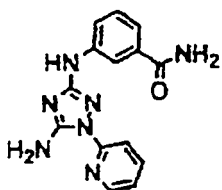
I-63



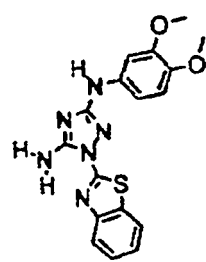
I-64



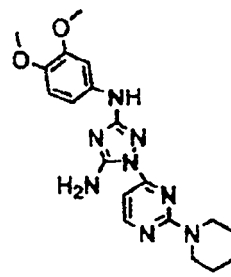
I-65



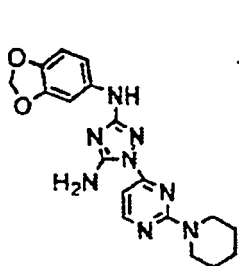
I-66



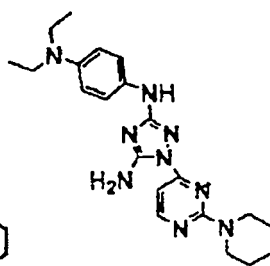
I-67



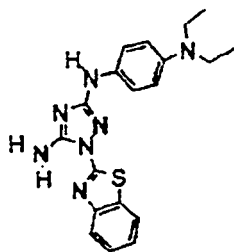
I-68



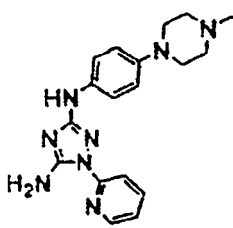
I-69



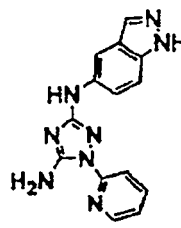
I-71



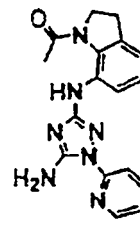
I-73



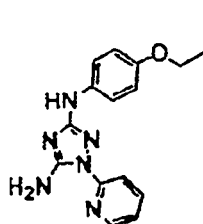
I-74



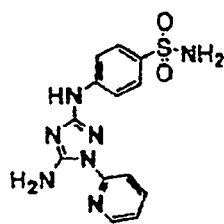
I-75



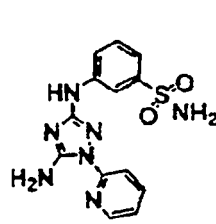
I-76



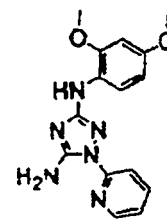
I-77



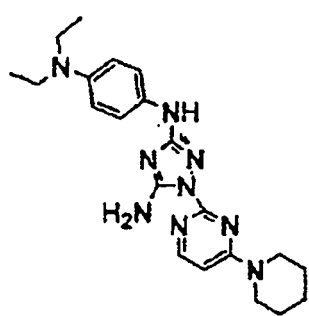
I-78



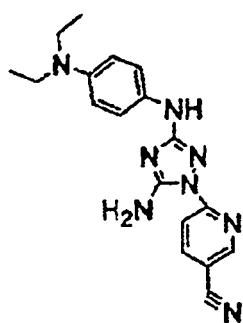
I-79



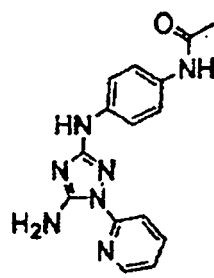
I-80



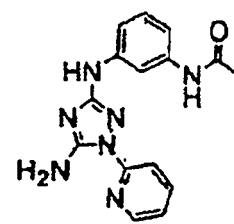
I-84



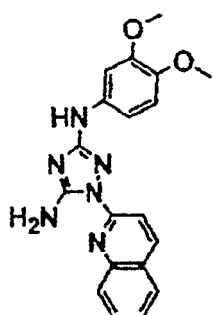
I-85



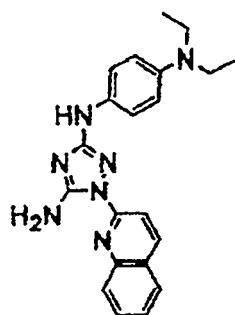
I-86



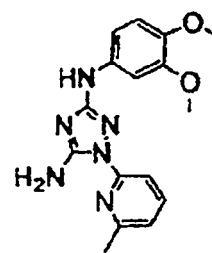
I-87



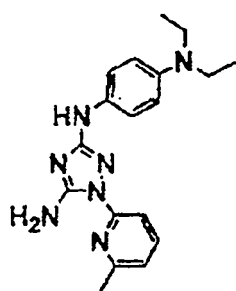
I-89



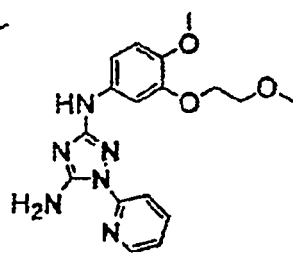
I-91



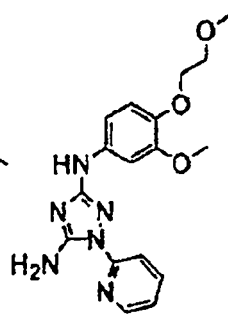
I-92



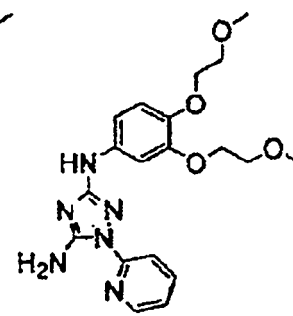
I-93



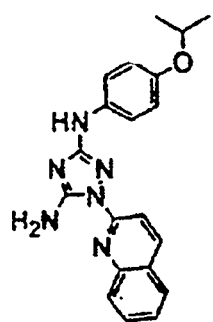
I-94



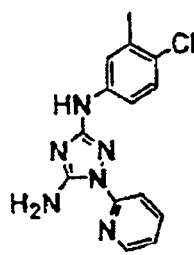
I-95



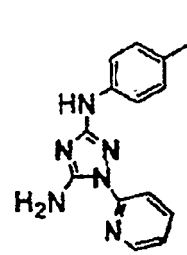
I-96



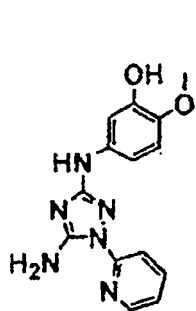
I-97



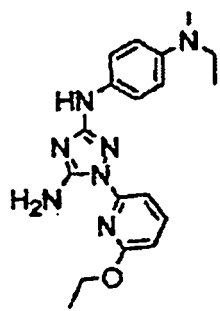
I-98



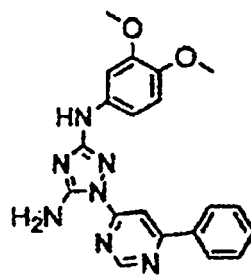
I-100



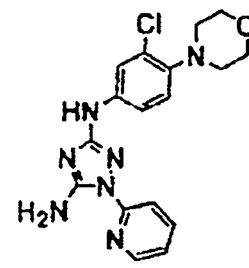
I-101



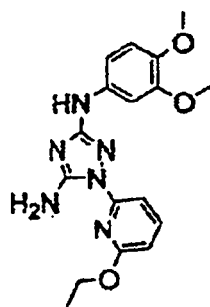
I-102



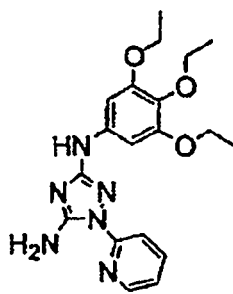
I-103



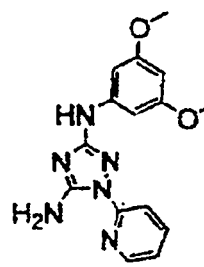
I-104



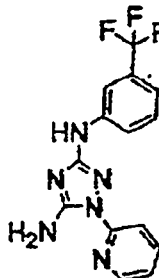
I-105



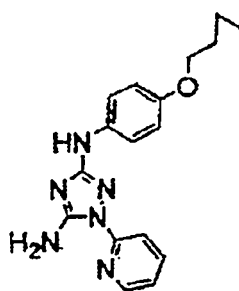
I-106



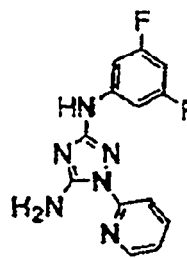
I-108



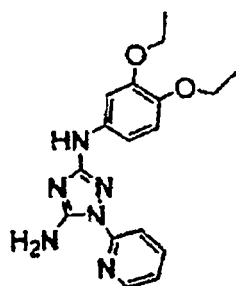
I-109



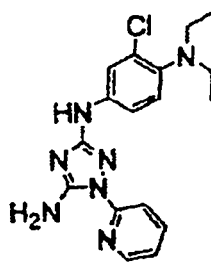
I-110



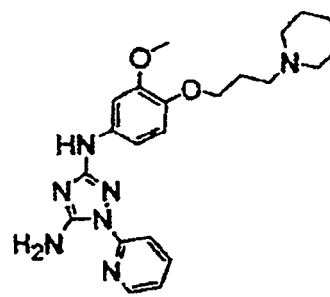
I-111



I-117



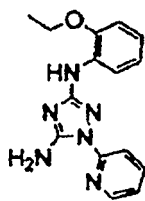
I-119



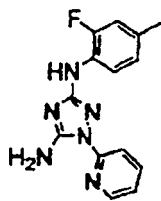
I-120

60

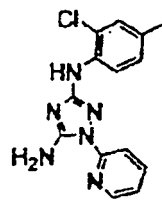
65



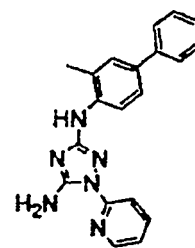
**I-125**



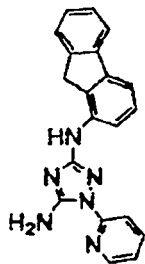
**I-126**



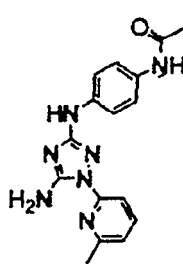
**I-127**



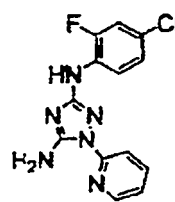
**I-128**



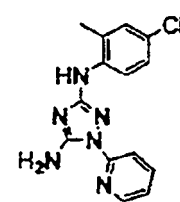
**I-129**



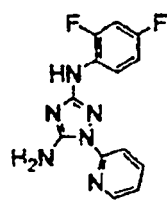
**I-130**



**I-131**



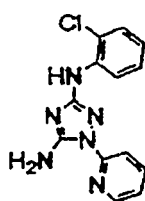
**I-132**



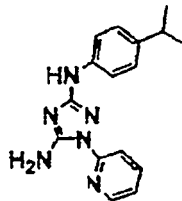
**I-133**



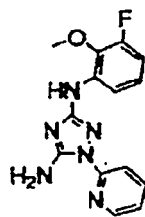
**I-134**



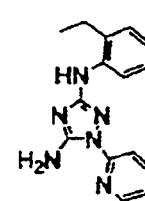
**I-137**



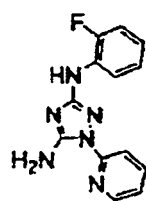
**I-138**



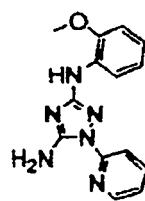
**I-139**



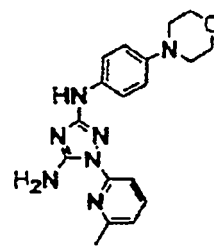
**I-140**



**I-141**

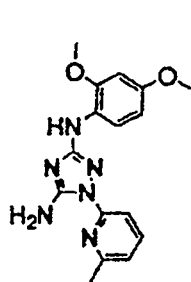


**I-142**

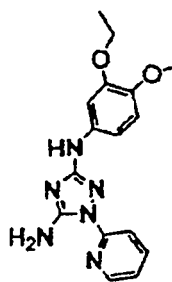


**I-144**

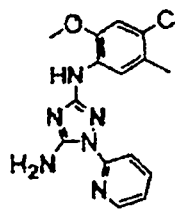
5



**I-145**

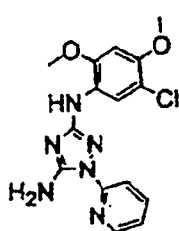


**I-147**

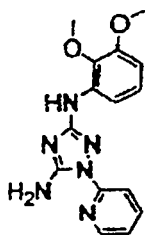


**I-148**

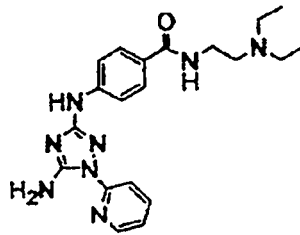
10



**I-149**



**I-151**

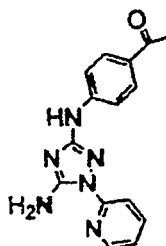


**I-152**

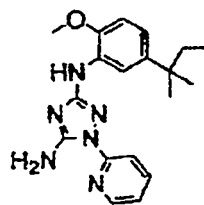
15

20

25



**I-153**

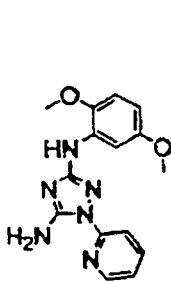


**I-156**

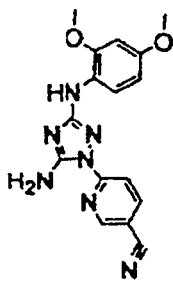
30

35

40



**I-157**



**I-158**

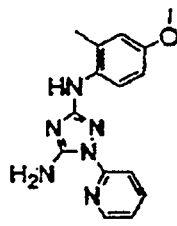
45

50

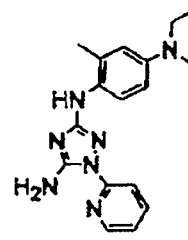
55

60

65



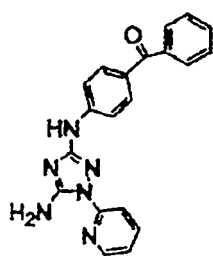
**I-159**



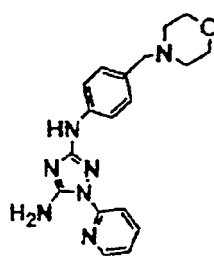
**I-160**



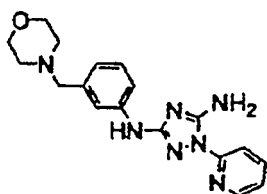
5  
10  
15  
20  
25  
30  
35  
40  
45  
50  
55  
60  
65



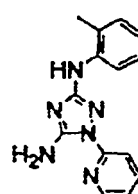
**I-162**



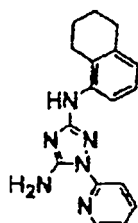
**I-163**



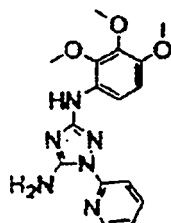
**I-165**



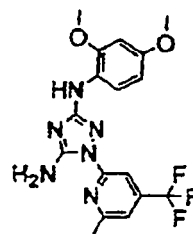
**I-167**



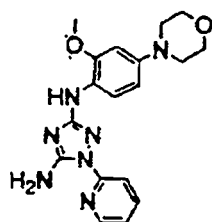
**I-168**



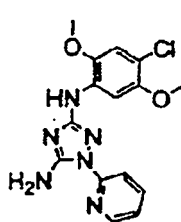
**I-169**



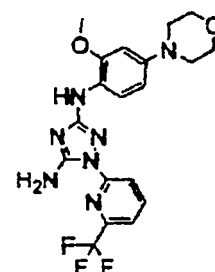
**I-171**



**I-175**

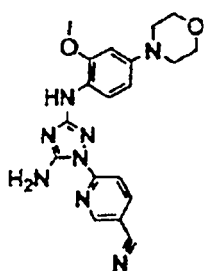


**I-176**

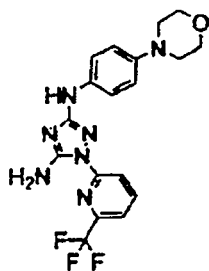


**I-177**

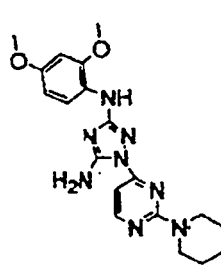
ES 2 318 189 T3



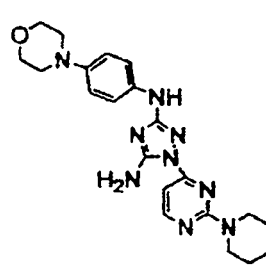
I-178



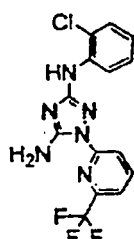
I-179



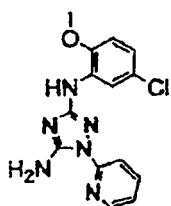
I-180



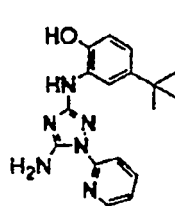
I-181



I-182



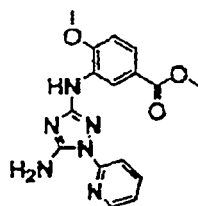
I-183



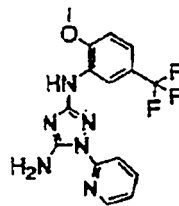
I-184



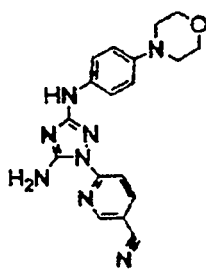
I-185



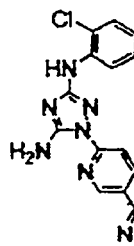
I-186



I-187

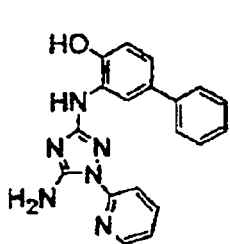


I-190



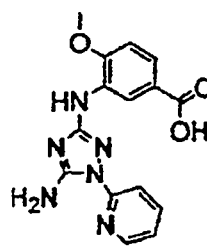
I-191

5



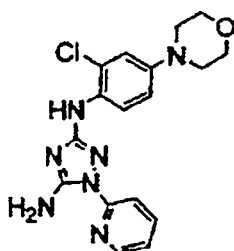
**I-192**

10



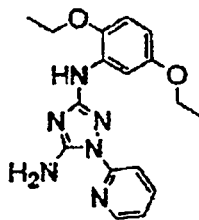
**I-193**

15

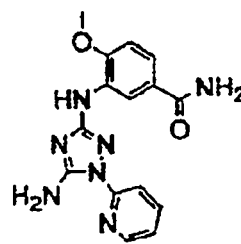


**I-195**

20

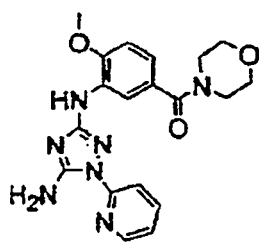


**I-197**



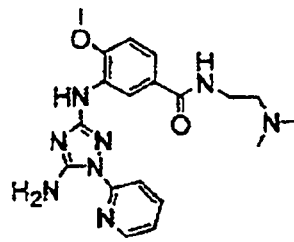
**I-198**

25



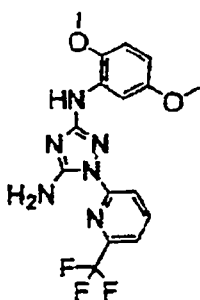
**I-199**

30



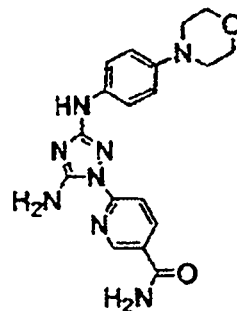
**I-200**

35



**I-203**

40



**I-205**

45

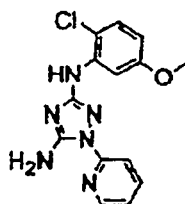
50

55

60

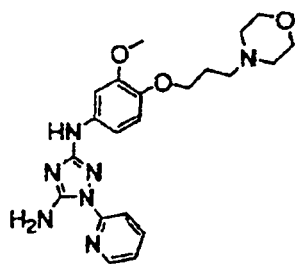
65

5

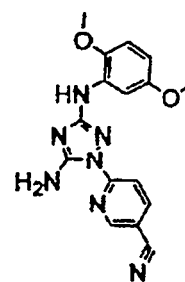


**I-206**

10

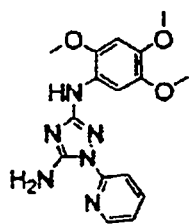


**I-207**



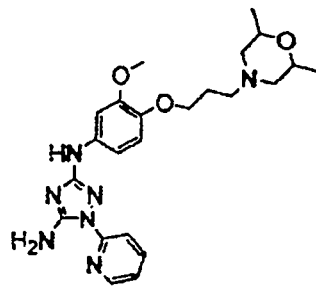
**I-208**

15

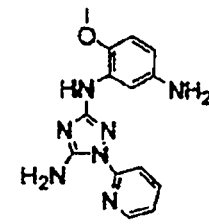


**I-209**

20



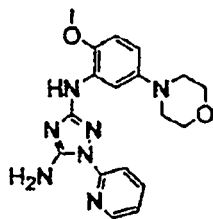
**I-210**



**I-211**

25

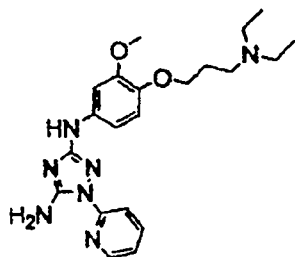
30



**I-212**

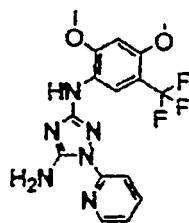
35

40



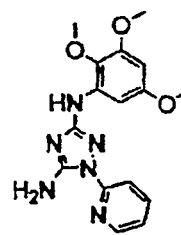
**I-215**

45



**I-216**

50

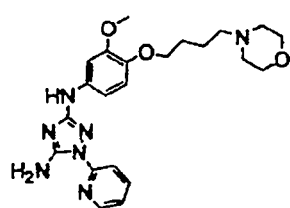


**I-217**

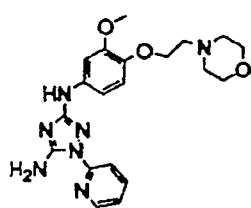
55

60

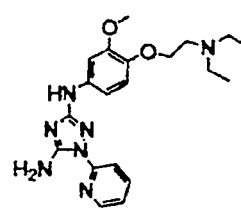
65



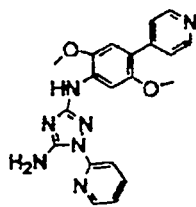
I-218



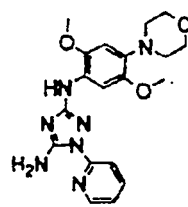
I-219



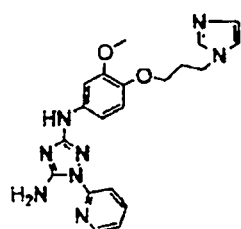
I-220



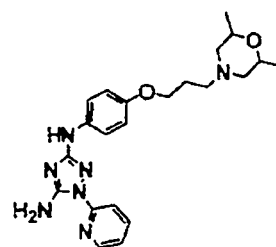
I-222



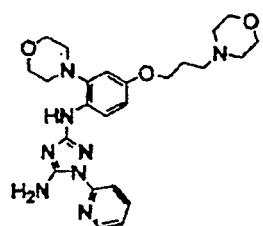
I-223



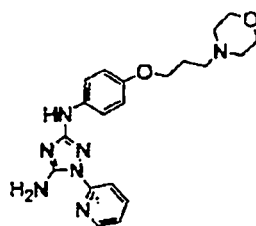
I-225



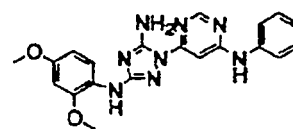
I-226



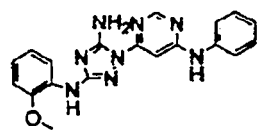
I-227



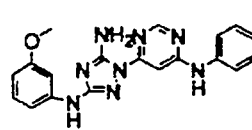
I-228



I-229



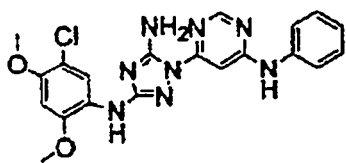
I-230



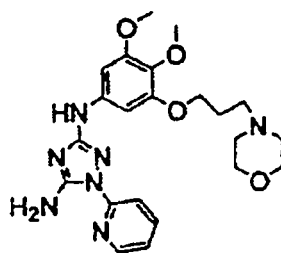
I-231

5  
10  
15  
20  
25  
30  
35  
40  
45  
50  
55  
60  
65

5

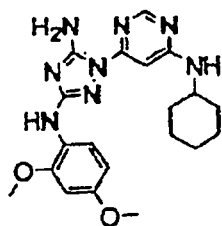


I-233

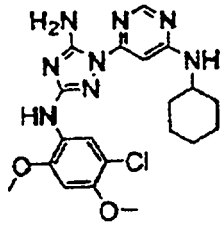


I-234

10



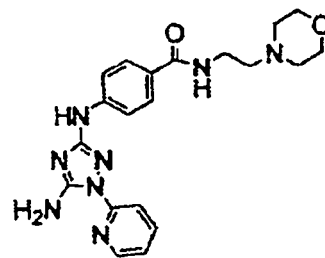
I-235



I-236

15

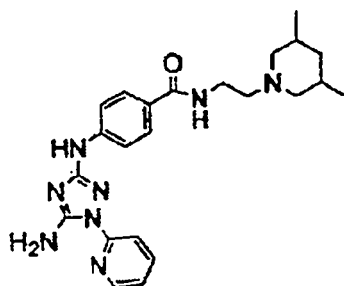
20



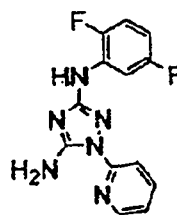
I-237

25

30



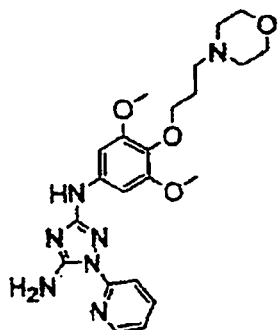
I-238



I-239

35

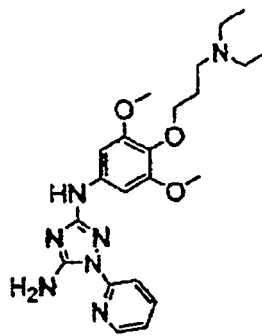
40



I-248

45

50



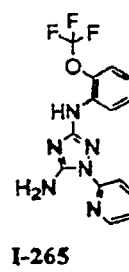
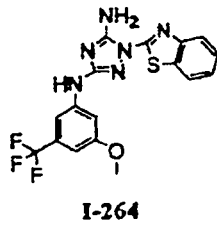
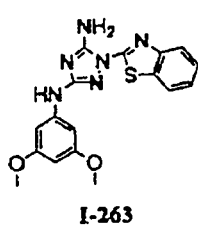
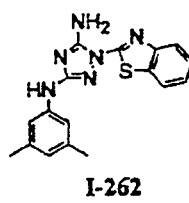
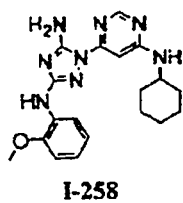
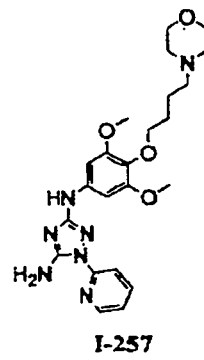
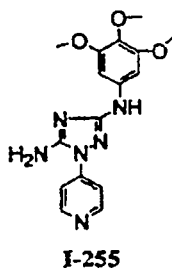
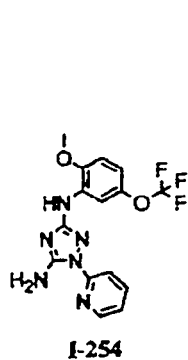
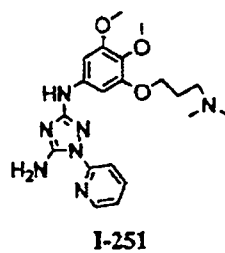
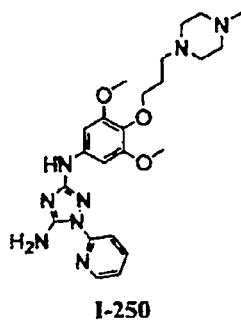
I-249

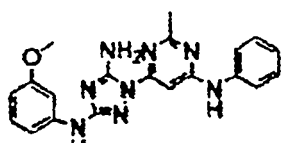
55

60

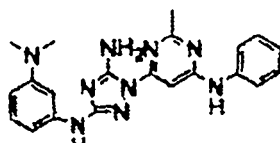
65

5  
10  
15  
20  
25  
30  
35  
40  
45  
50  
55  
60  
65

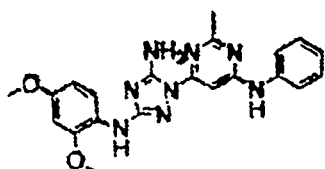




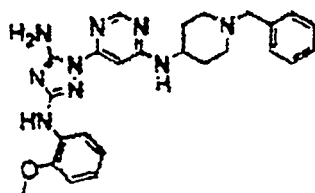
I-266



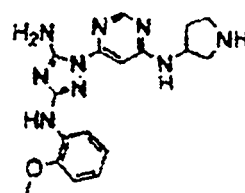
I-267



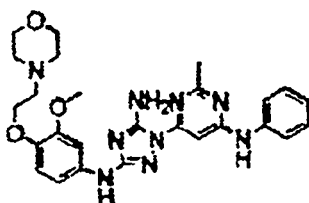
I-269



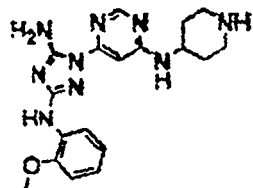
I-271



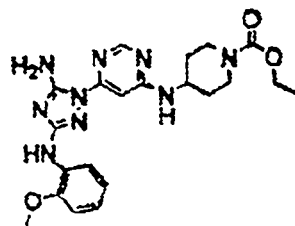
I-272



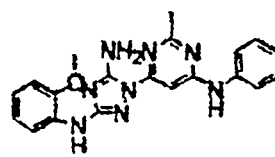
I-280



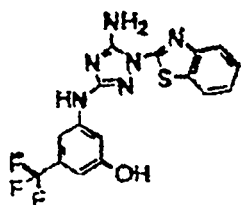
I-281



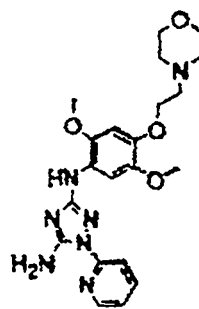
I-282



I-283

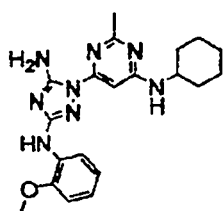


I-284

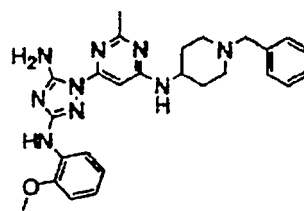


I-286

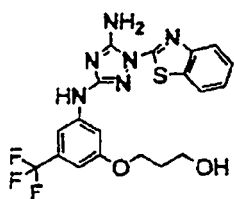




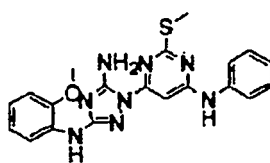
I-290



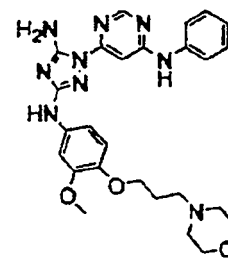
I-292



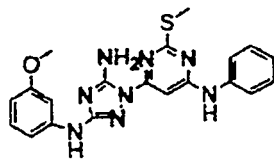
I-293



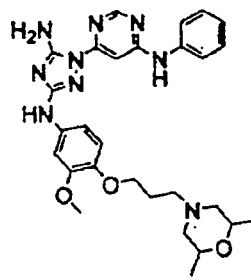
I-294



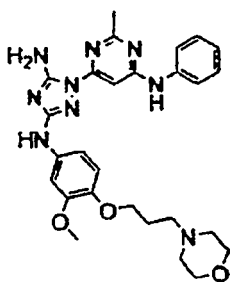
I-295



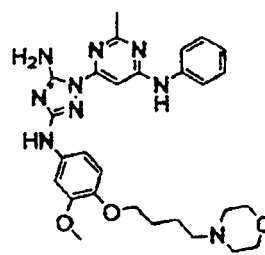
I-296



I-297

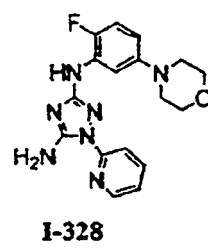
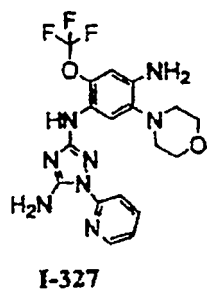
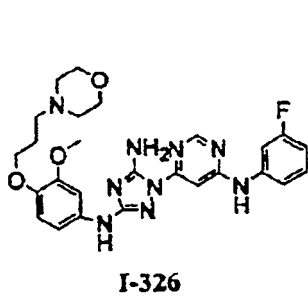
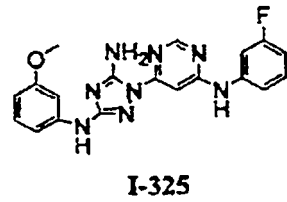
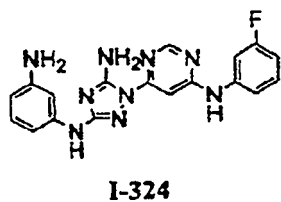
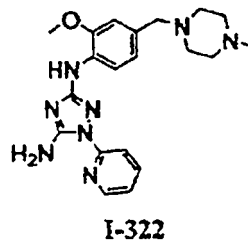
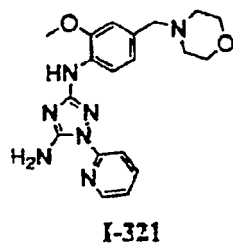
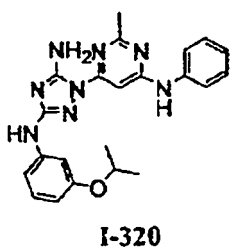
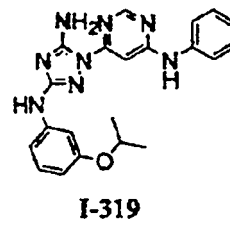
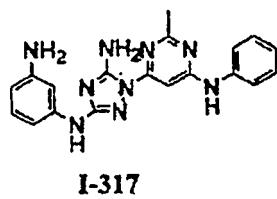
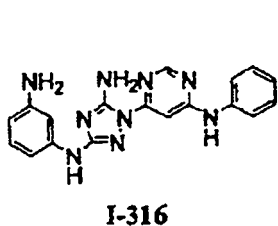
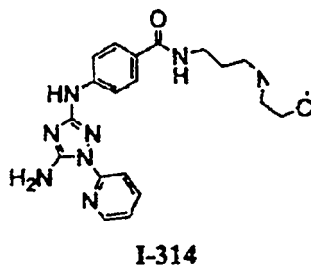
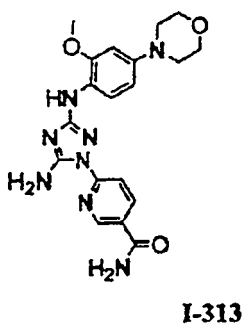
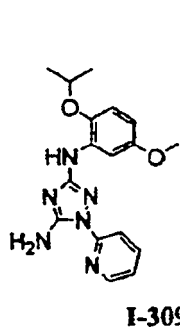


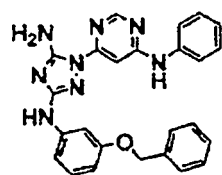
I-302



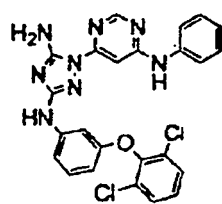
I-303

5  
10  
15  
20  
25  
30  
35  
40  
45  
50  
55  
60  
65

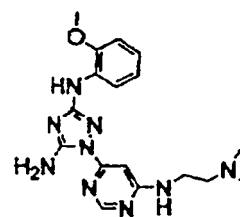




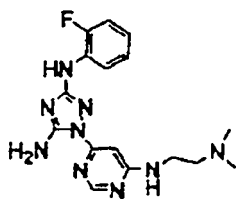
I-329



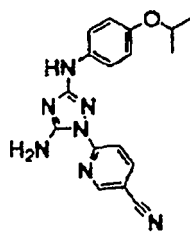
I-330



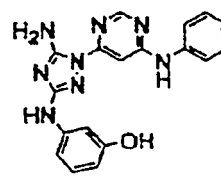
I-331



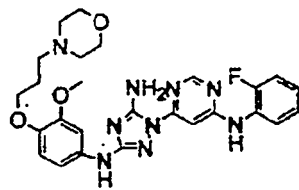
I-332



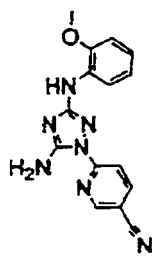
I-333



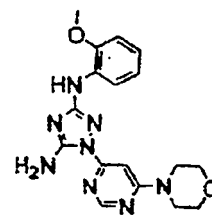
I-336



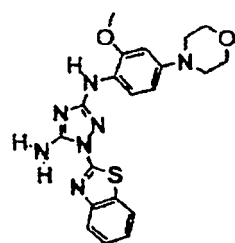
I-346



I-347

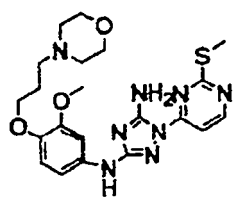


I-348

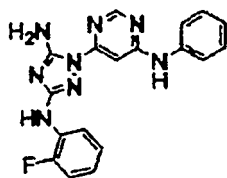


I-351

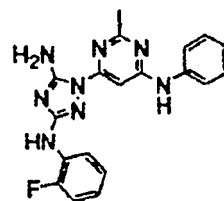
5  
10  
15  
20  
25  
30  
35  
40  
45  
50  
55  
60  
65



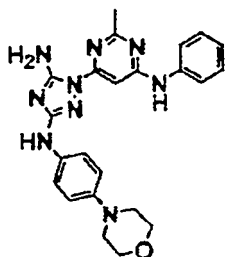
I-354



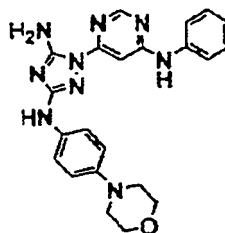
I-355



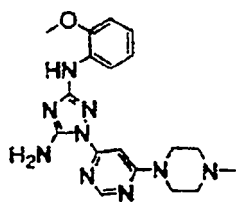
I-356



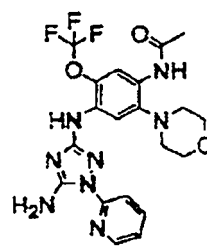
I-357



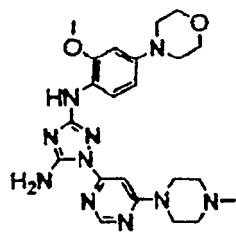
I-358



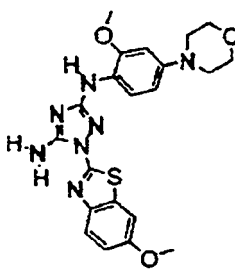
I-367



I-368

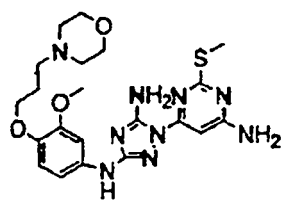


I-369

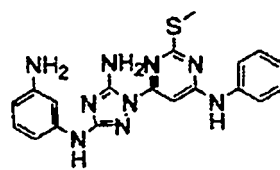


I-370

5

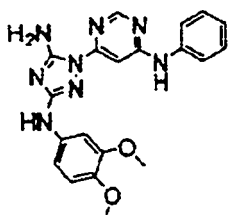


I-373

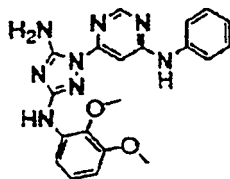


I-374

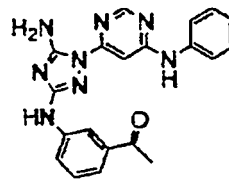
10



I-381



I-382

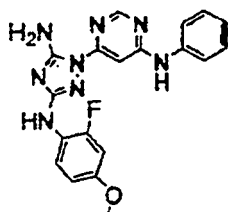


I-383

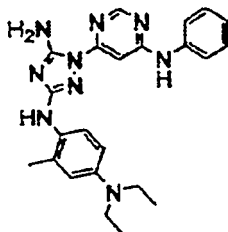
15

20

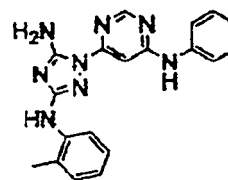
25



I-384



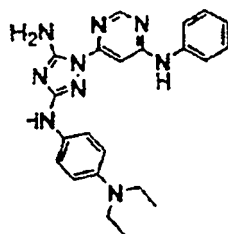
I-385



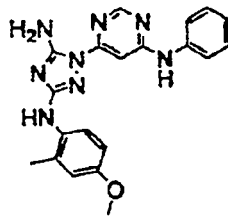
I-386

30

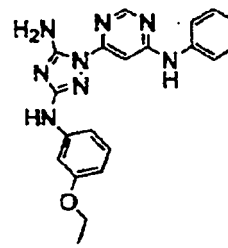
35



I-387



I-388



I-389

40

45

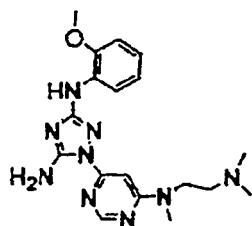
50

55

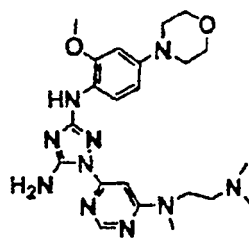
60

65

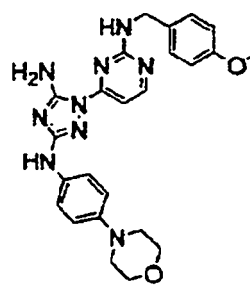
5



**I-390**



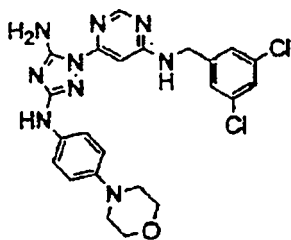
**I-391**



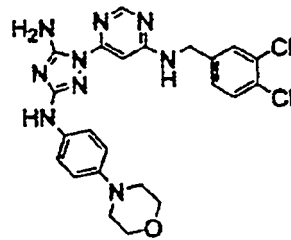
**I-394**

10

15



**I-397**

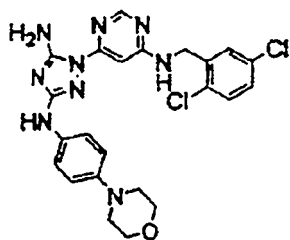


**I-398**

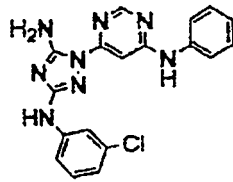
20

25

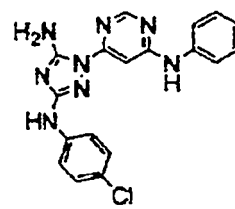
30



**I-399**



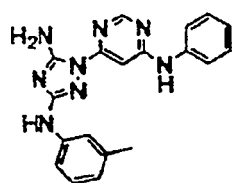
**I-400**



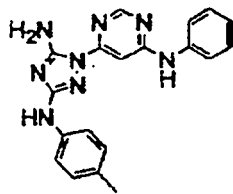
**I-401**

35

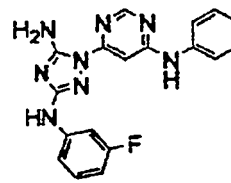
40



**I-402**



**I-403**



**I-404**

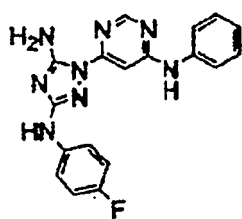
45

50

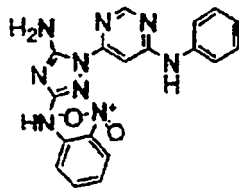
55

60

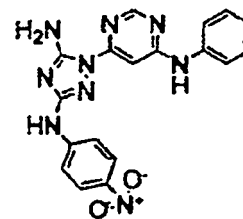
65



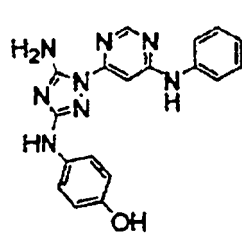
I-405



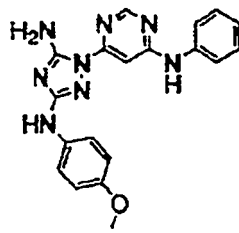
I-406



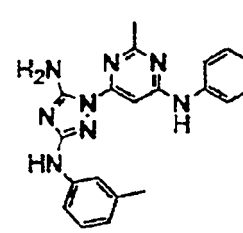
I-407



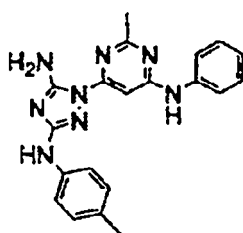
I-408



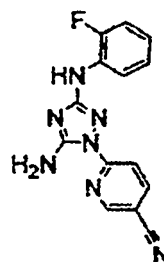
I-409



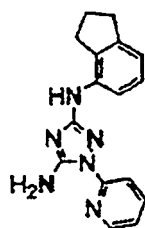
I-410



I-411

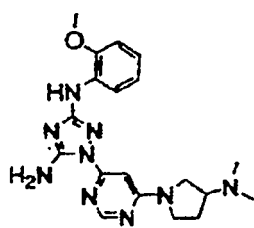


I-421

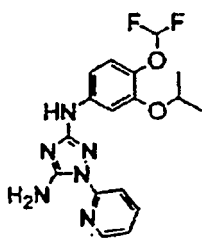


I-429

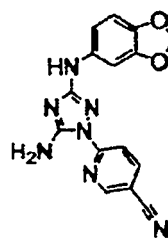
5  
10  
15  
20  
25  
30  
35  
40  
45  
50  
55  
60  
65



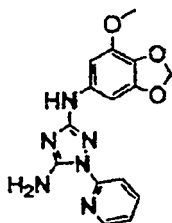
I-431



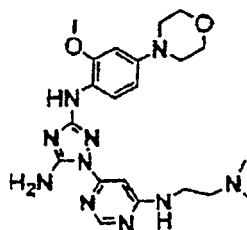
I-432



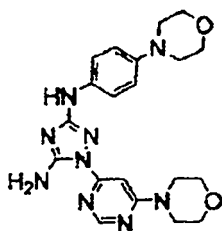
I-433



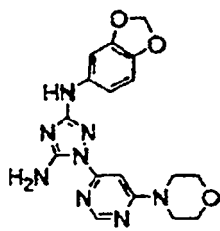
I-435



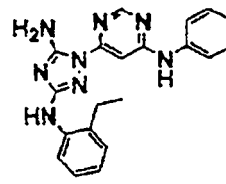
I-436



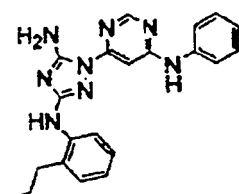
I-437



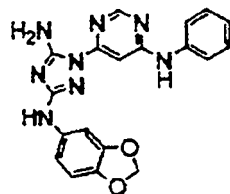
I-438



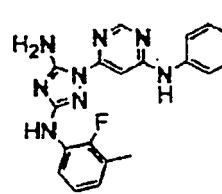
I-439



I-440

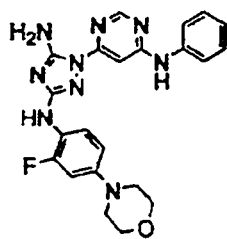


I-441

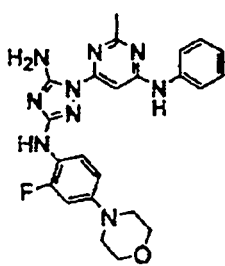


I-442

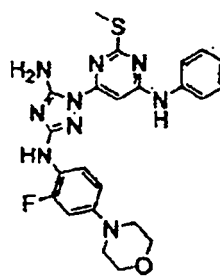




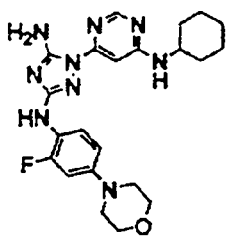
I-446



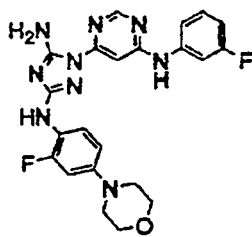
I-447



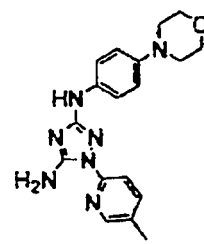
I-448



I-449



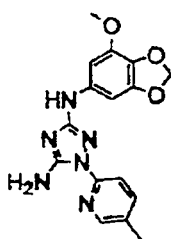
I-450



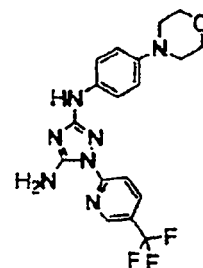
I-451



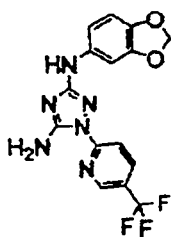
I-452



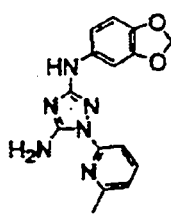
I-453



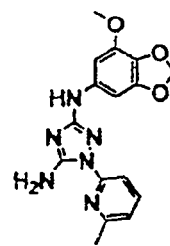
I-454



I-455

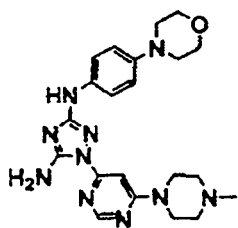


I-456

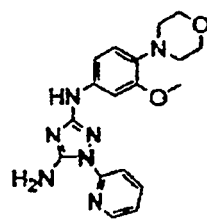


I-457

5

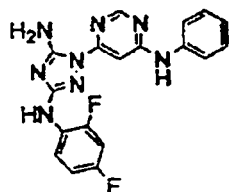


I-462

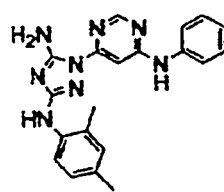


I-463

10



I-465

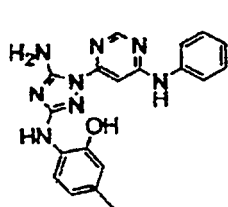


I-466

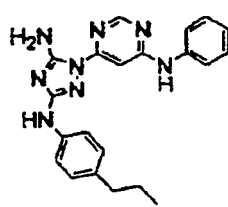
15

20

25

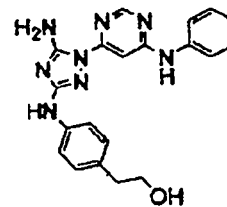


I-467



I-468

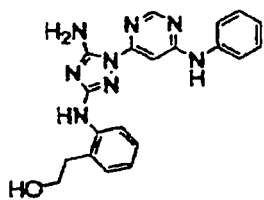
30



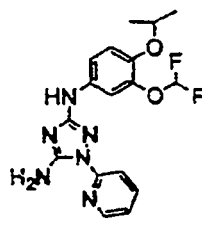
I-469

35

40



I-470



I-471

45

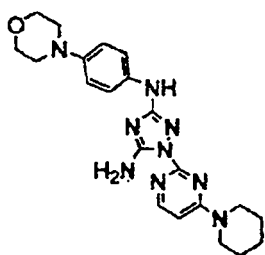
50

55

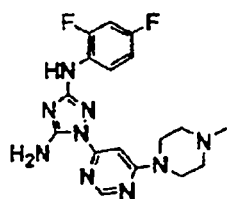
60

65

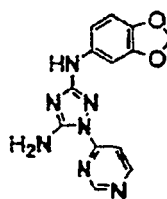
5  
10  
15  
20  
25  
30  
35  
40  
45  
50  
55  
60  
65



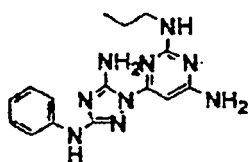
I-474



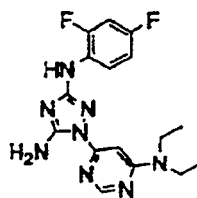
I-476



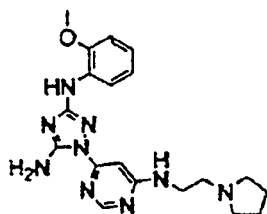
I-477



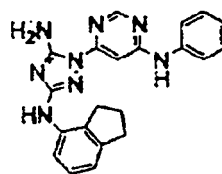
I-486



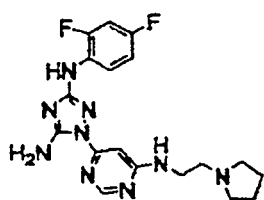
I-487



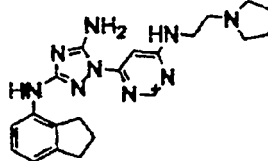
I-488



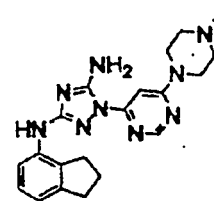
I-489



I-491

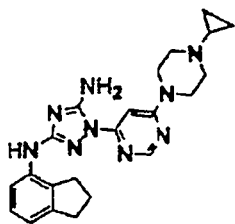


I-492

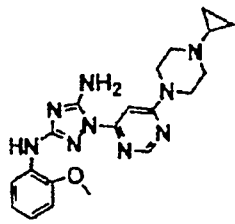


I-493

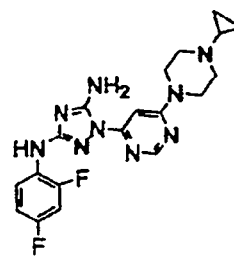
5



**I-494**

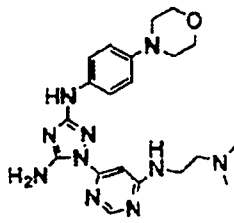


**I-495**

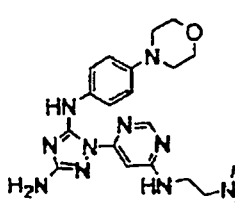


**I-496**

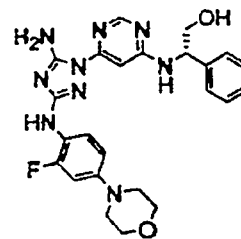
10



**I-497**



**I-498**

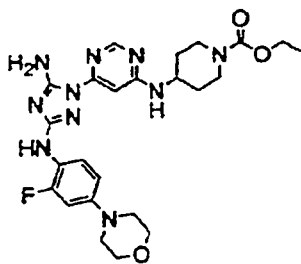


**I-499**

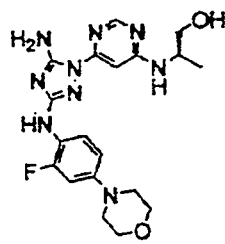
15

20

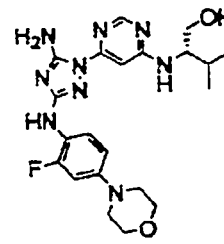
25



**I-500**



**I-501**



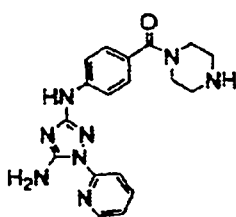
**I-502**

30

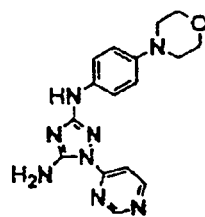
35

40

45



**I-515**



**I-516**

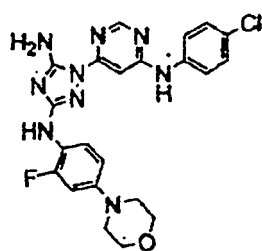
50

55

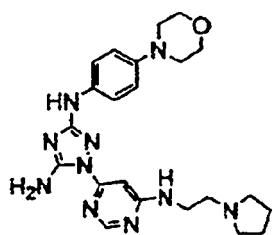
60

65

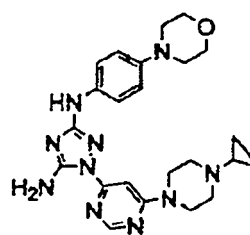
5  
10  
15  
20  
25  
30  
35  
40  
45  
50  
55  
60  
65



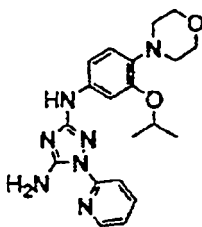
I-520



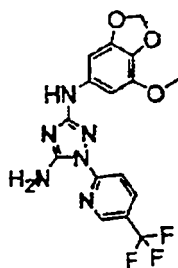
I-528



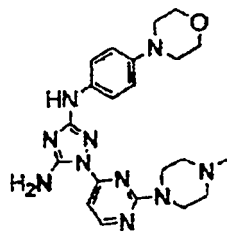
I-529



I-539

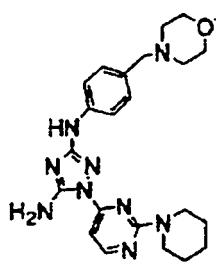


I-544

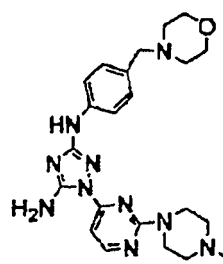


I-545

5



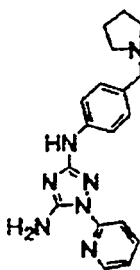
I-553



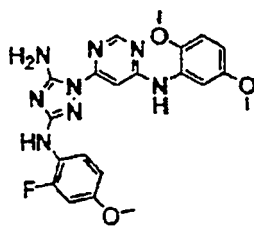
I-555

10

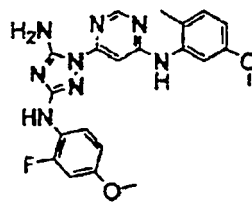
15



I-559



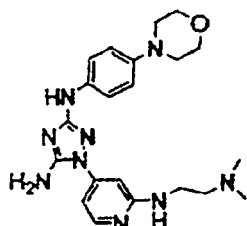
I-560



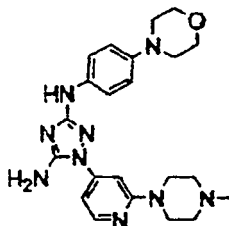
I-561

20

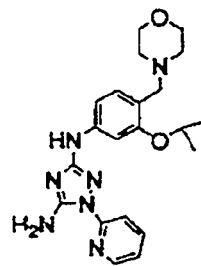
25



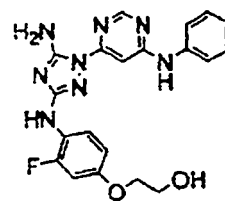
I-562



I-563



I-564

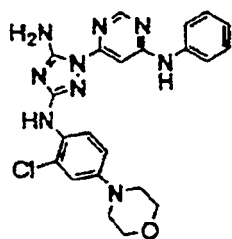


I-565

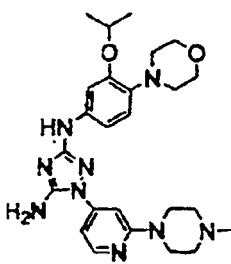
30

35

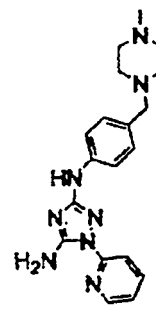
40



I-566



I-568



I-569

45

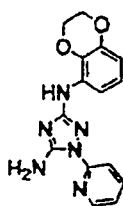
50

55

60

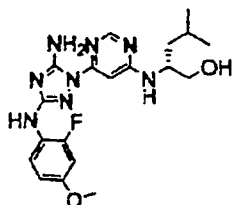
65

5

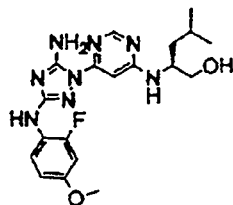


I-574

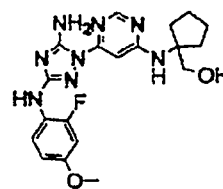
10



I-575



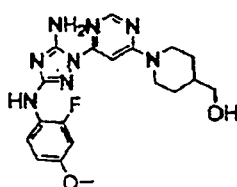
I-576



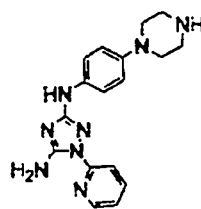
I-577

15

20



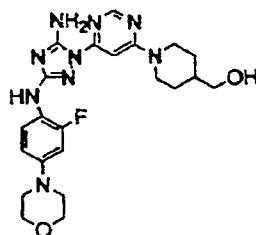
I-578



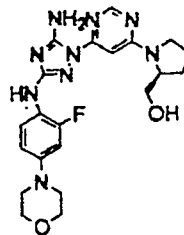
I-579

25

30



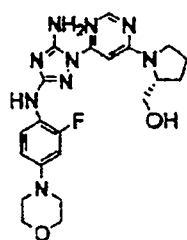
I-582



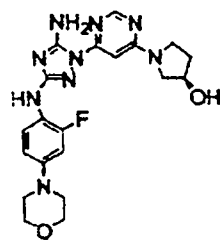
I-583

35

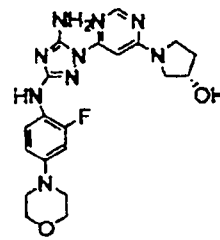
40



I-584



I-585



I-586

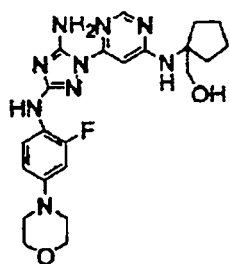
45

50

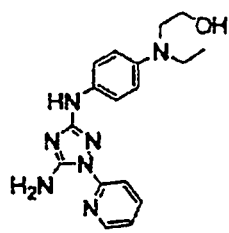
55

60

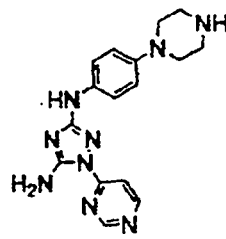
65



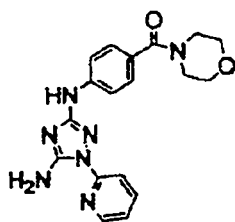
I-587



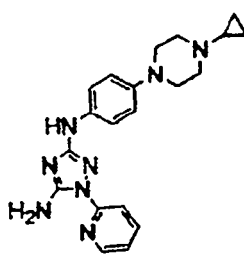
I-588



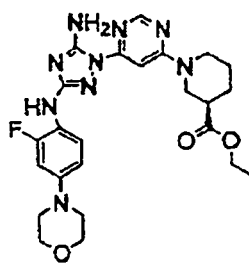
I-589



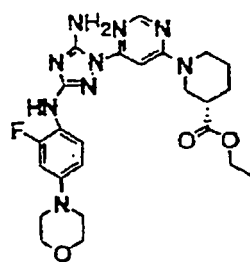
I-590



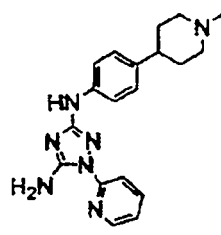
I-591



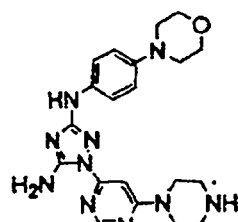
I-592



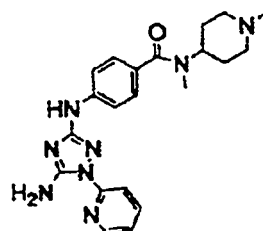
I-593



I-595

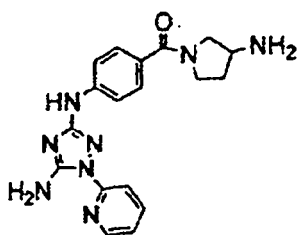


I-596

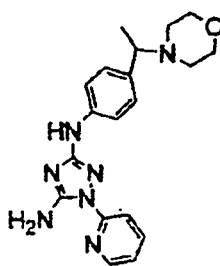


I-598

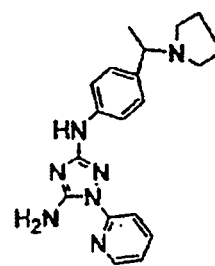




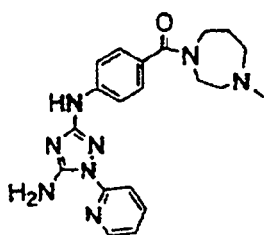
I-599



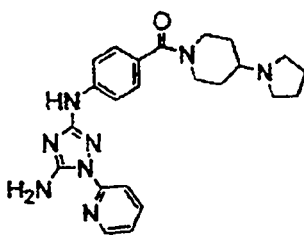
I-600



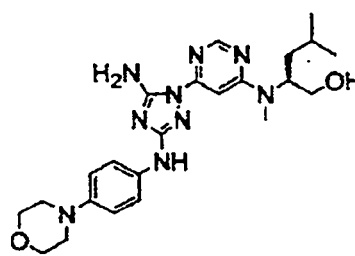
I-601



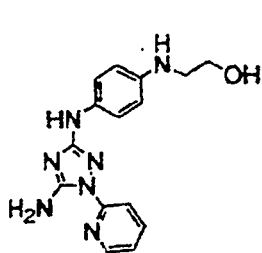
I-602



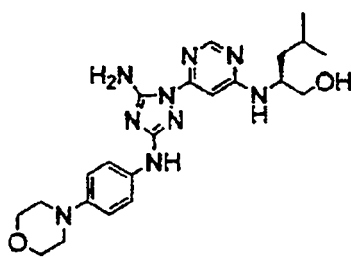
I-603



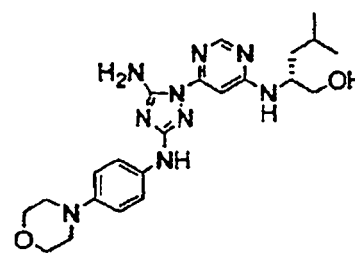
I-604



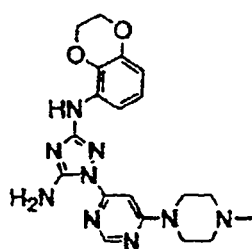
I-605



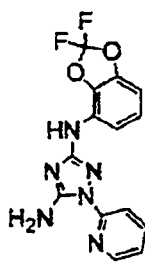
I-606



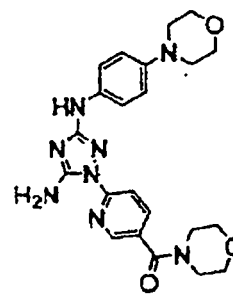
I-607



I-608

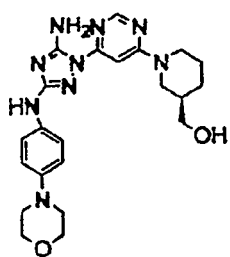


I-609

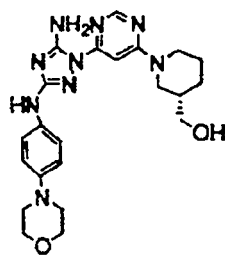


I-610

5

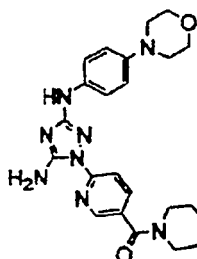


I-611

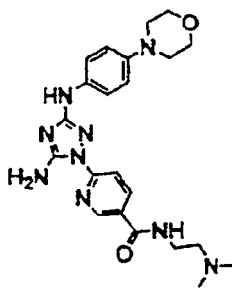


I-612

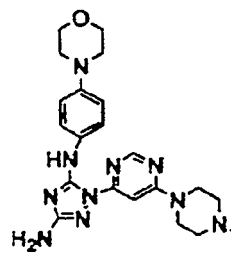
10



I-614



I-615



I-616

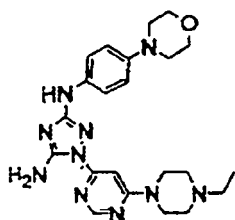
15

20

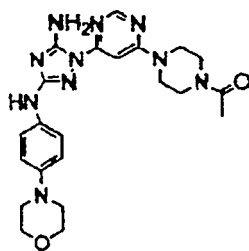
25

30

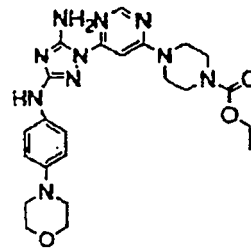
35



I-617



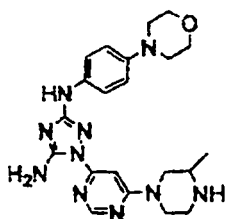
I-618



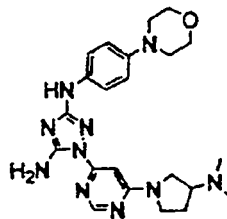
I-619

40

45



I-624



I-625

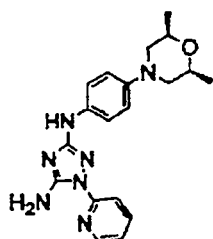
50

55

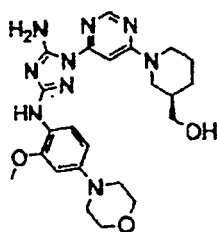
60

65

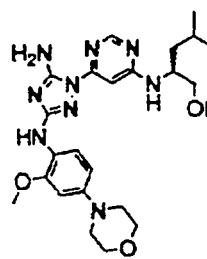
5  
10  
15  
20  
25  
30  
35  
40  
45  
50  
55  
60  
65



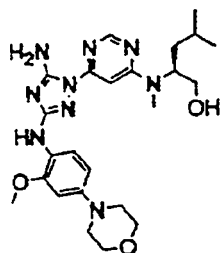
I-626



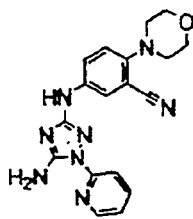
I-627



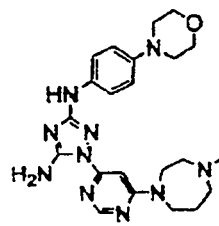
I-628



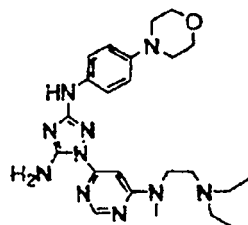
I-629



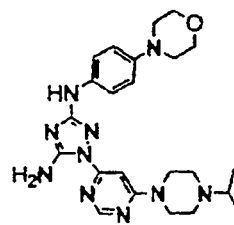
I-630



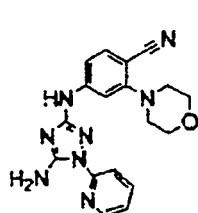
I-631



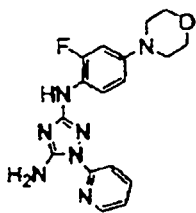
I-632



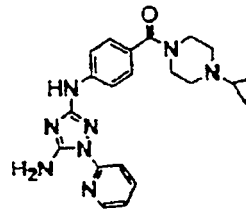
I-637



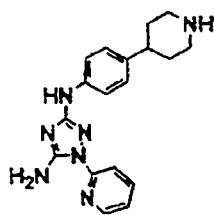
I-640



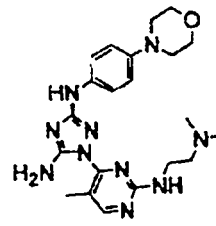
I-641



I-643

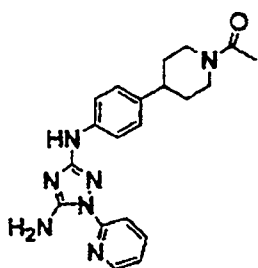


I-645

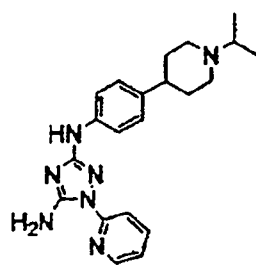


I-650

5



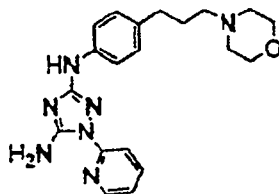
I-653



I-654

10

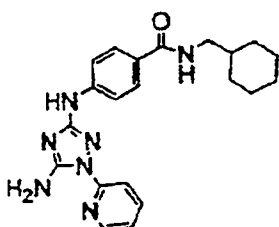
15



I-656

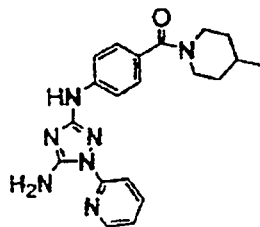
20

25

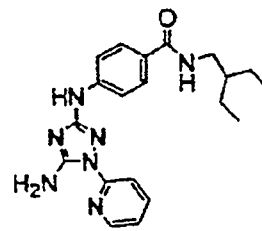


I-659

30

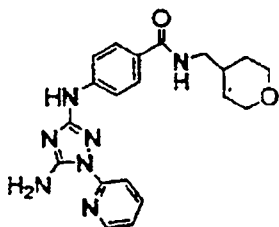


I-660



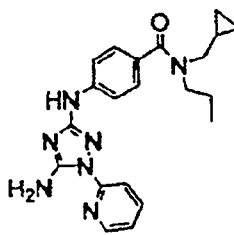
I-661

35

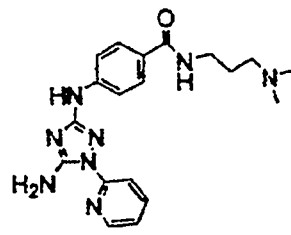


I-662

40

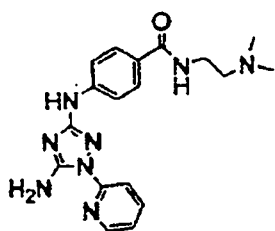


I-663



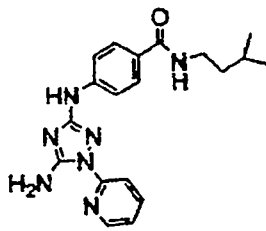
I-664

45

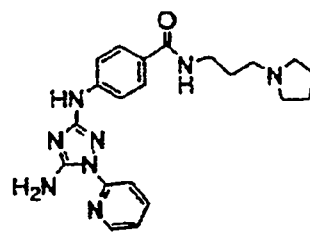


I-665

50



I-666

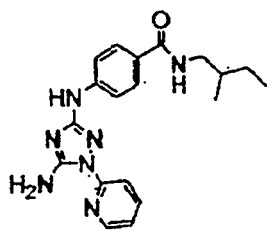


I-667

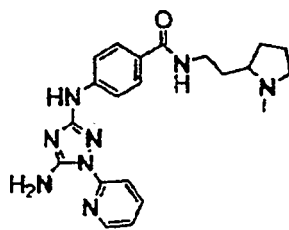
55

60

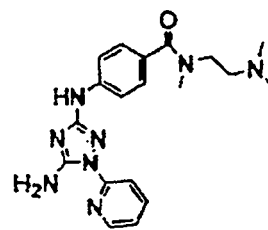
65



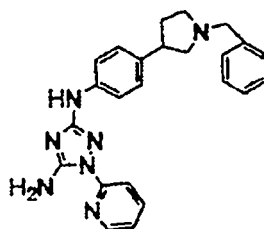
I-668



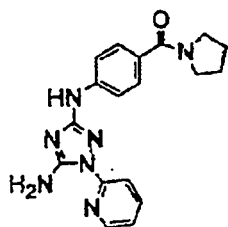
I-669



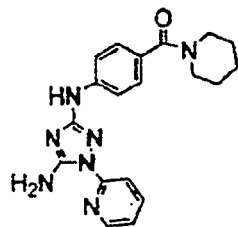
I-670



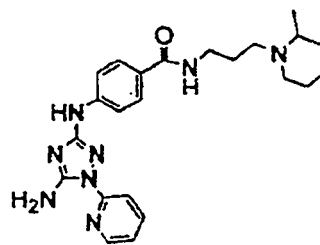
I-676



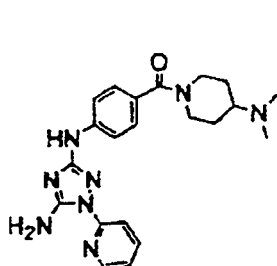
I-677



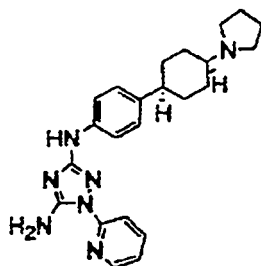
I-678



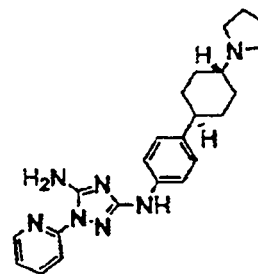
I-679



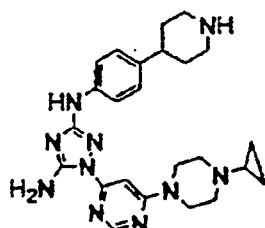
I-680



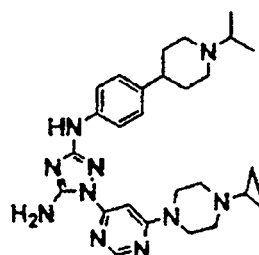
I-681



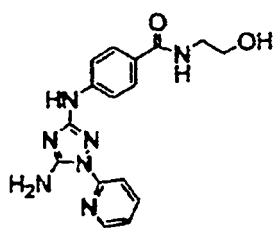
I-682



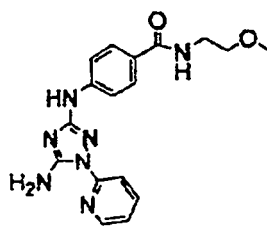
I-684



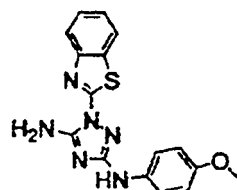
I-685



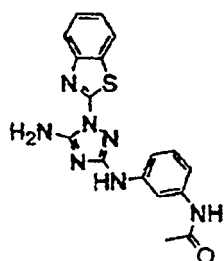
I-686



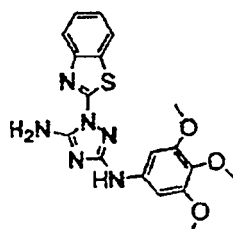
I-687



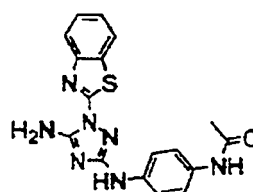
I-692



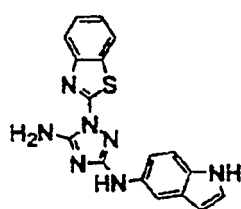
I-693



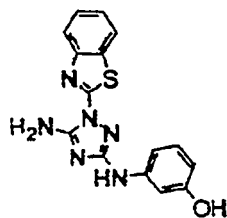
I-694



I-695



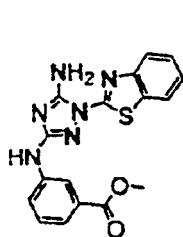
I-696



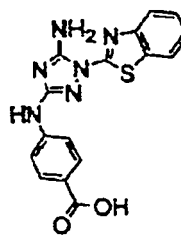
I-697



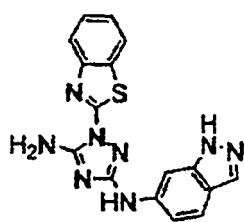
I-698



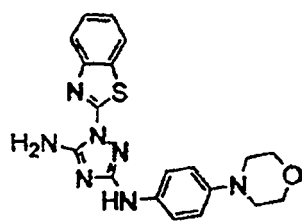
I-699



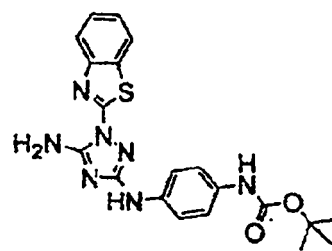
I-700



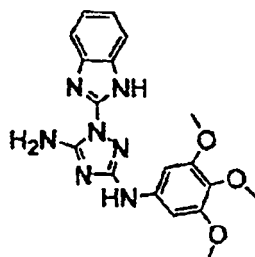
I-702



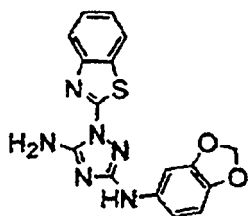
I-703



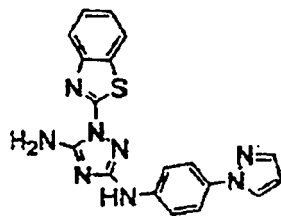
I-704



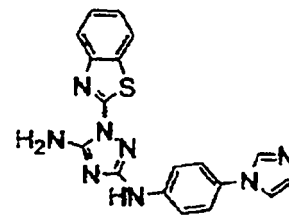
I-707



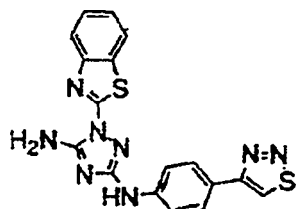
I-708



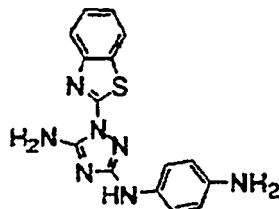
I-709



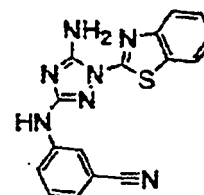
I-710



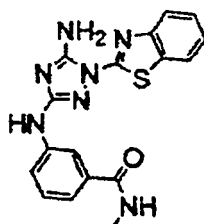
I-711



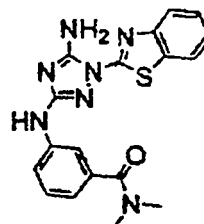
I-712



I-713

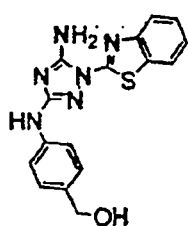


I-715

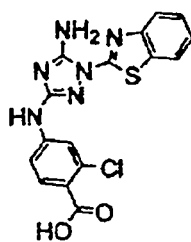


I-716

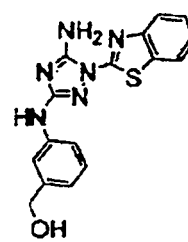
5  
10  
15  
20  
25  
30  
35  
40  
45  
50  
55  
60  
65



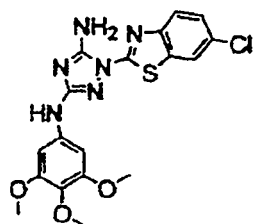
I-717



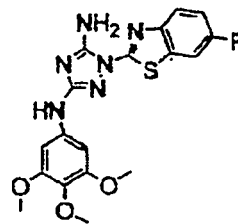
I-718



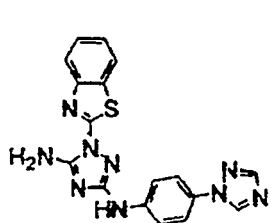
I-719



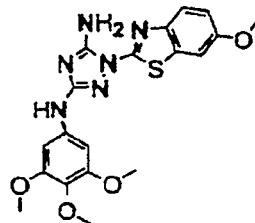
I-724



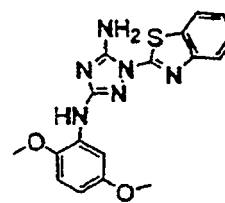
I-725



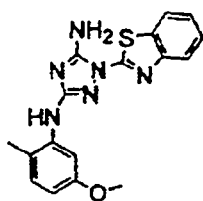
I-726



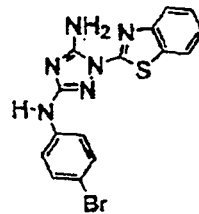
I-727



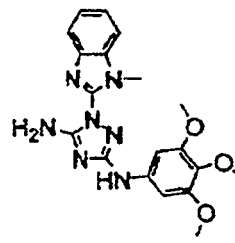
I-728



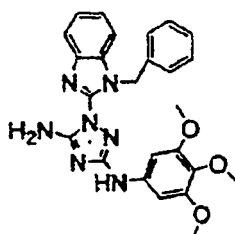
I-729



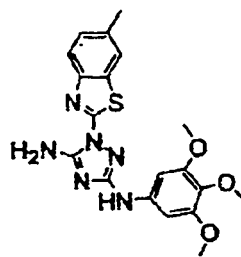
I-730



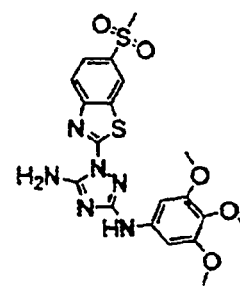
I-731



I-732



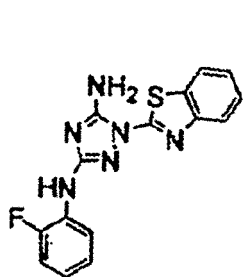
I-733



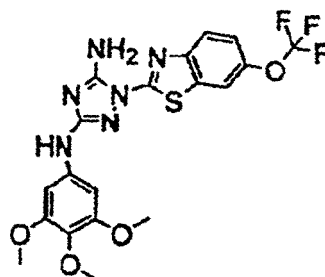
I-734



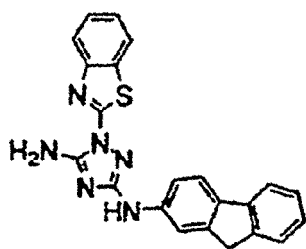
5  
10  
15  
20  
25  
30  
35  
40  
45  
50  
55  
60  
65



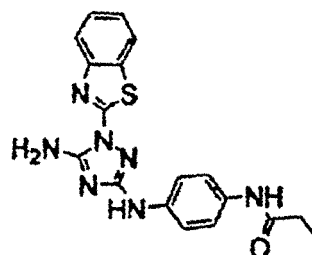
I-736



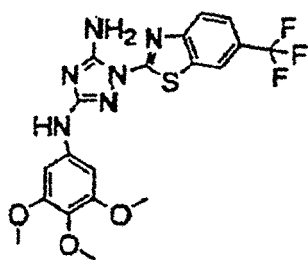
I-737



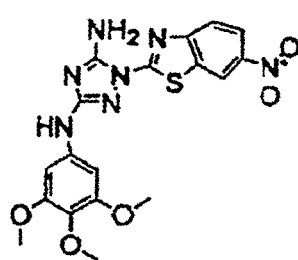
I-742



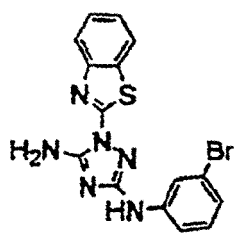
I-743



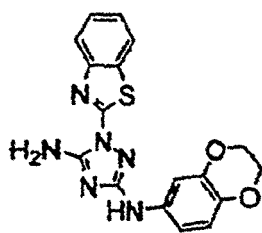
I-744



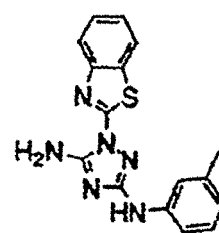
I-745



I-747

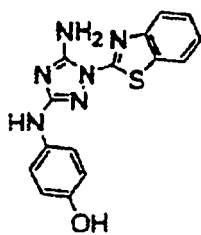


I-748

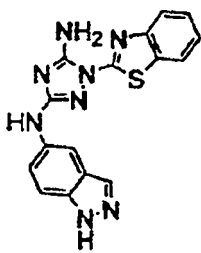


I-749

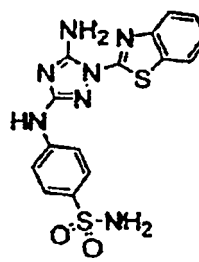
5



I-751

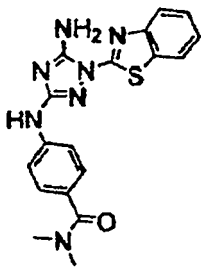


I-752

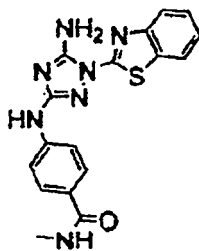


I-753

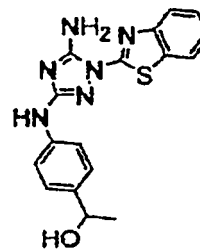
10



I-754



I-755

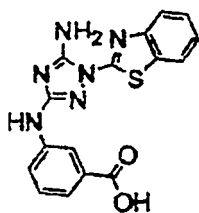


I-756

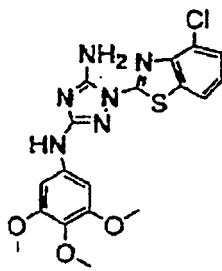
15

20

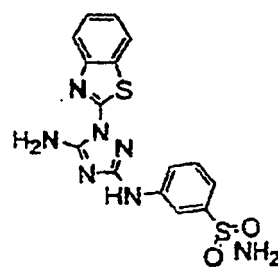
25



I-757



I-758



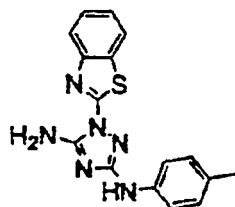
I-759

30

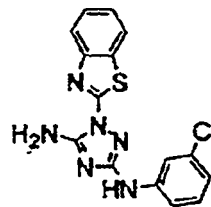
35

40

45



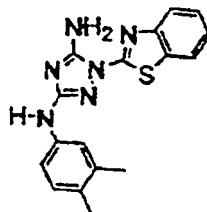
I-760



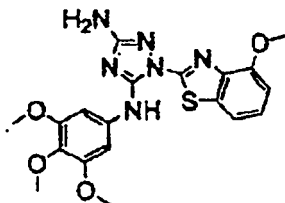
I-761

50

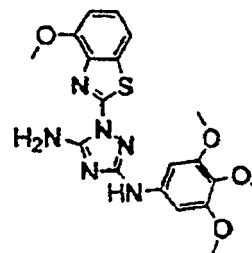
55



I-763



I-764

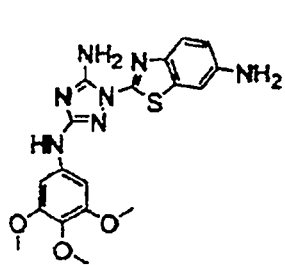


I-765

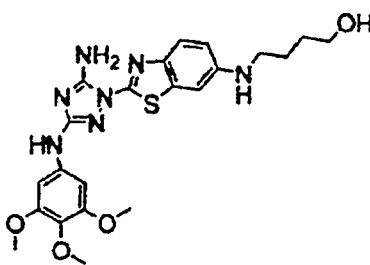
60

65

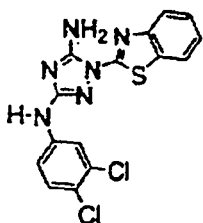
5  
10  
15  
20  
25  
30  
35  
40  
45  
50  
55  
60  
65



I-767



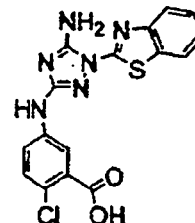
I-768



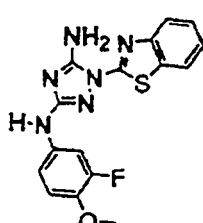
I-769



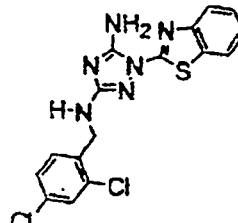
I-770



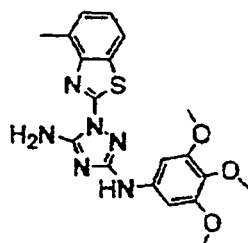
I-771



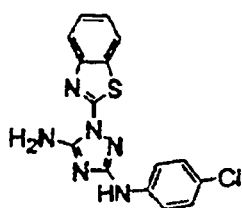
I-772



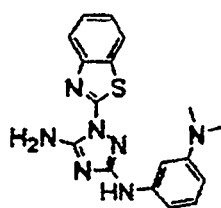
I-773



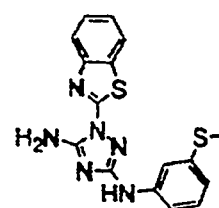
I-775



I-778

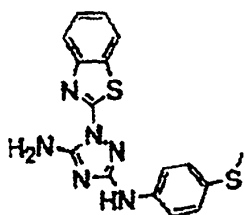


I-779

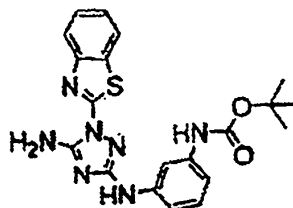


I-780

5

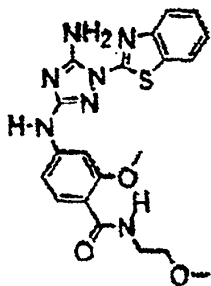


I-781

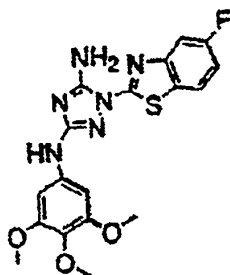


I-782

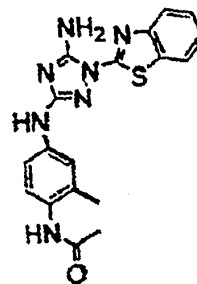
10



I-784



I-785



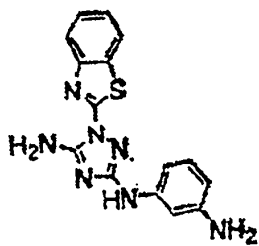
I-786

15

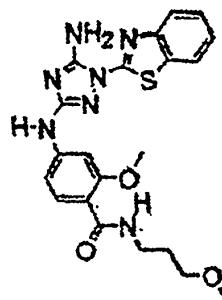
20

25

30



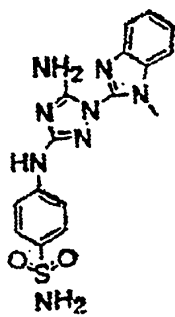
I-788



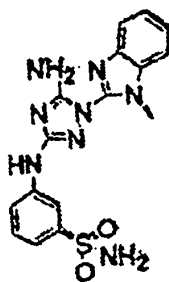
I-789

35

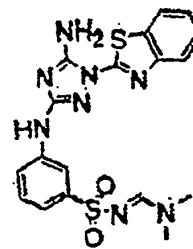
40



I-790



I-791



I-792

45

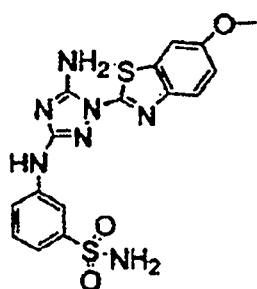
50

55

60

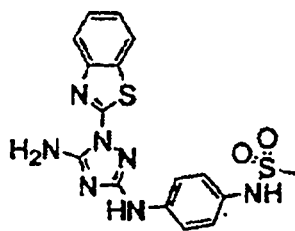
65

5

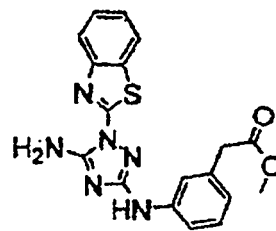


I-793

10

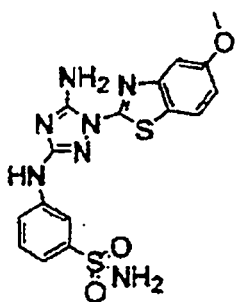


I-794



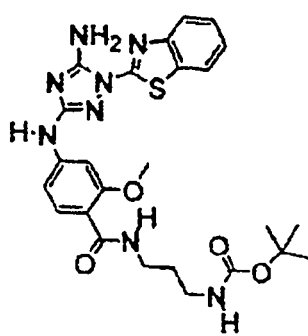
I-795

15

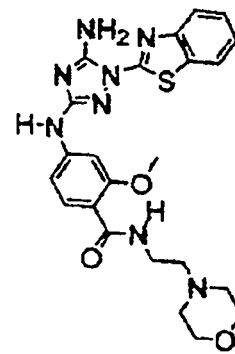


I-796

20



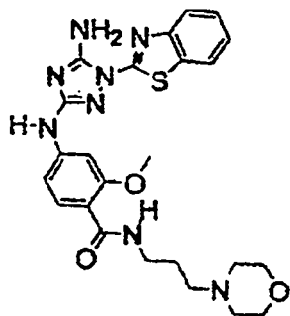
I-797



I-798

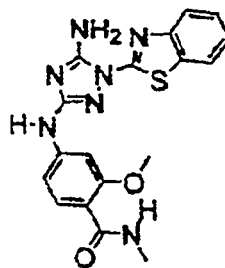
25

30



I-800

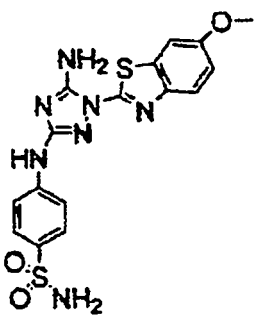
35



I-801

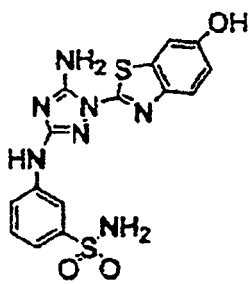
40

45



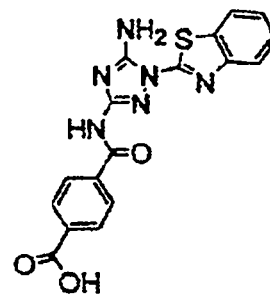
I-802

50



I-803

55

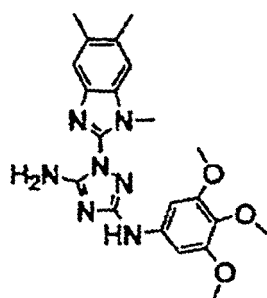


I-804

60

65

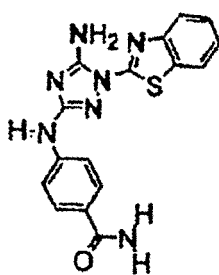
5



I-806

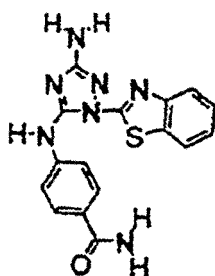
10

15



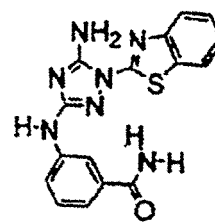
I-808

20



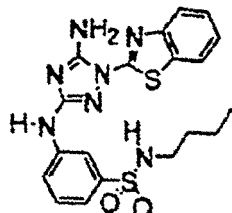
I-809

25



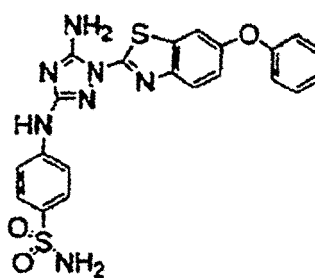
I-810

30



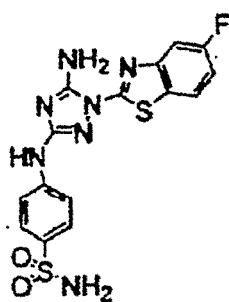
I-811

35



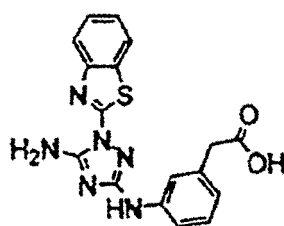
I-813

40



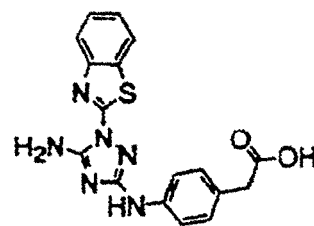
I-814

45



I-815

50



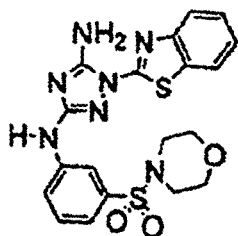
I-816

55

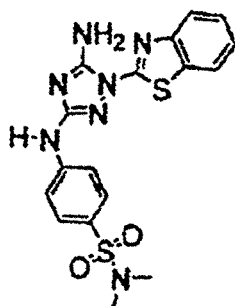
60

65

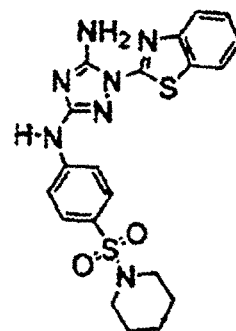
5  
10  
15  
20  
25  
30  
35  
40  
45  
50  
55  
60  
65



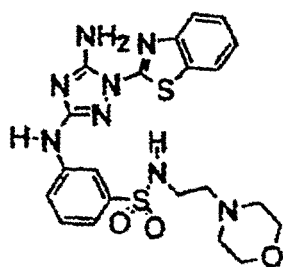
**I-819**



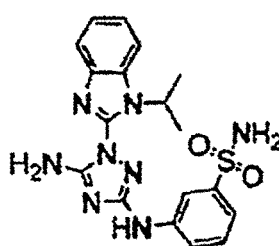
**I-820**



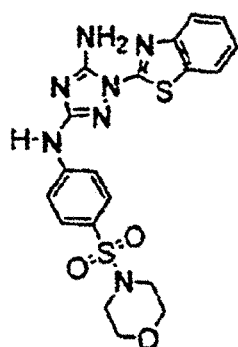
**I-821**



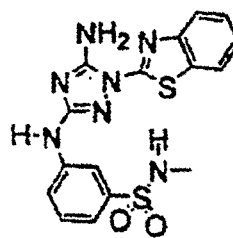
**I-823**



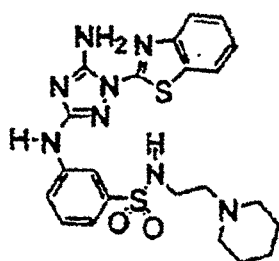
**I-824**



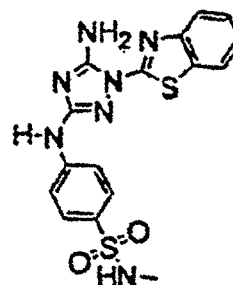
**I-827**



**I-828**

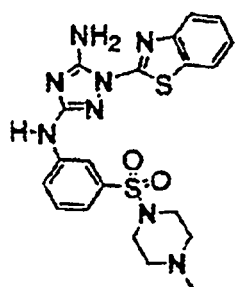


**I-830**

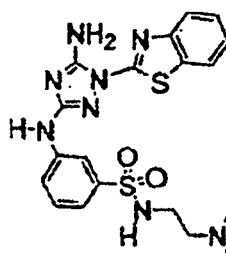


**I-831**

5

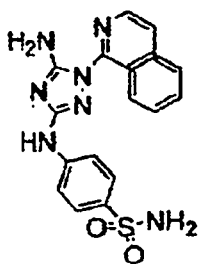


I-833

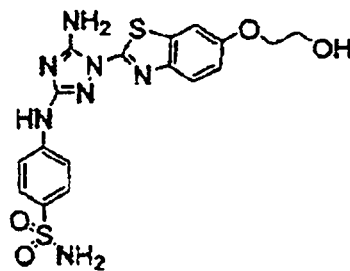


I-834

10



I-835

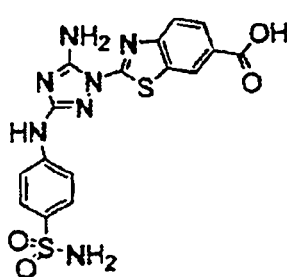


I-836

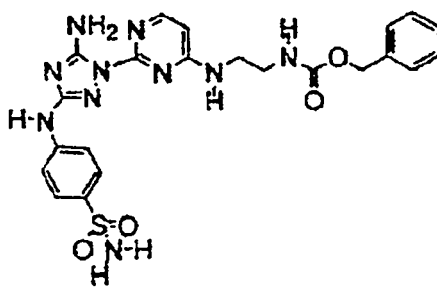
15

20

25



I-838

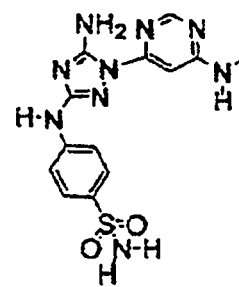


I-839

30

35

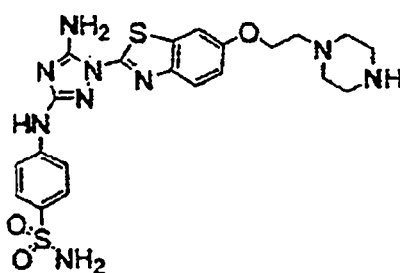
40



I-840

45

50



I-844

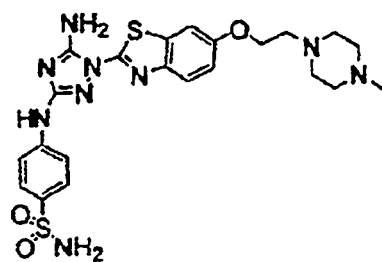
55

60

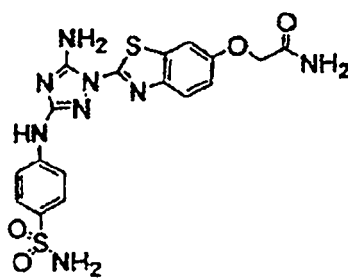
65



5



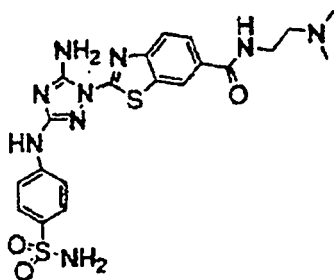
I-846



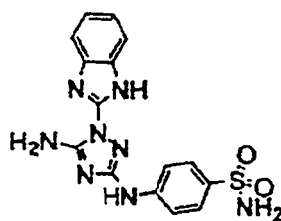
I-847

10

15



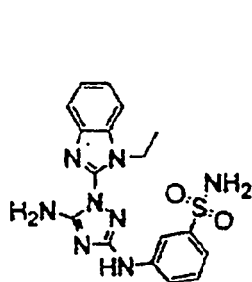
I-848



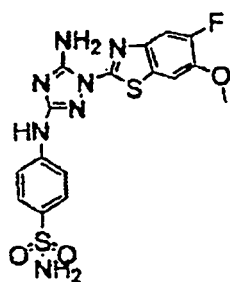
I-850

20

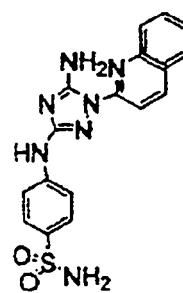
25



I-851



I-852



I-853

30

35

40

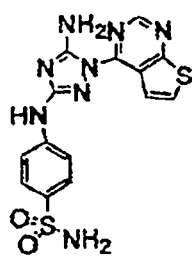
45

50

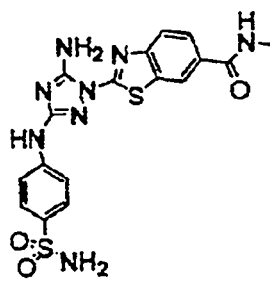
55

60

65

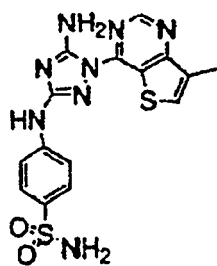


I-854



I-855

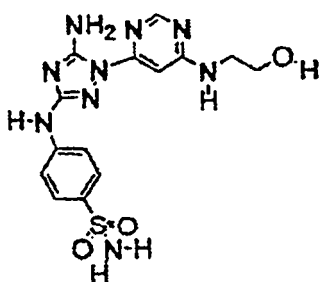
5



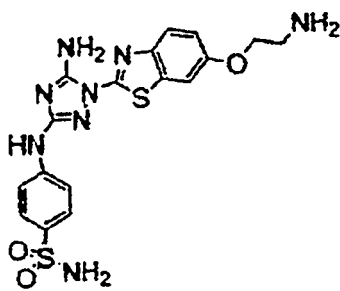
I-858

10

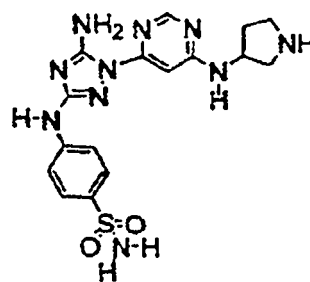
15



I-864



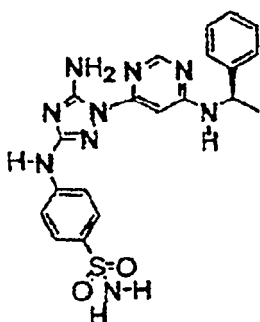
I-865



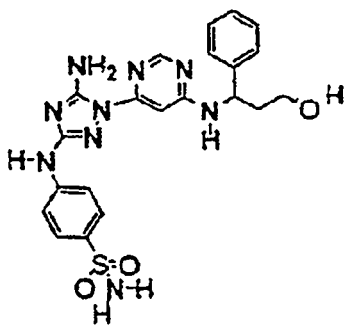
I-866

25

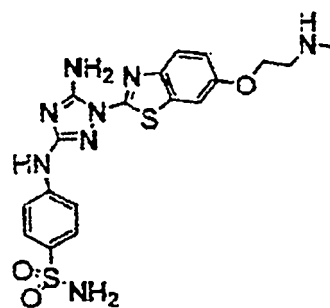
30



I-867



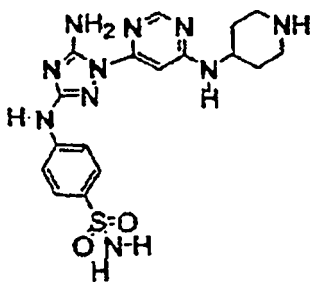
I-868



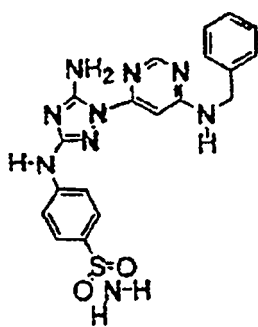
I-869

40

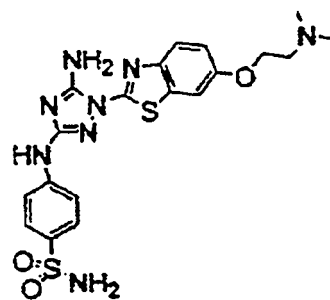
45



I-870



I-871



I-872

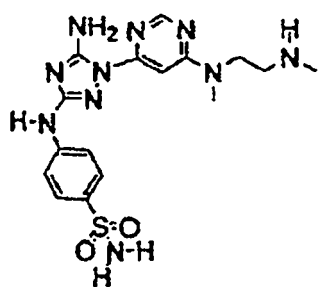
50

55

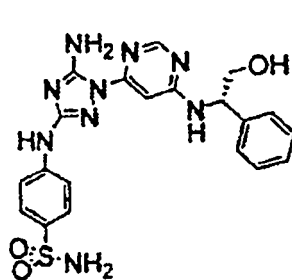
60

65

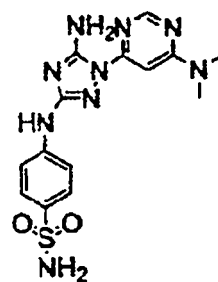
5  
10  
15  
20  
25  
30  
35  
40  
45  
50  
55  
60  
65



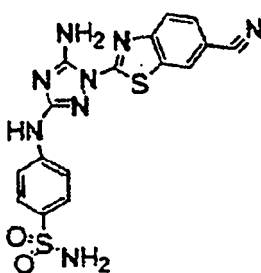
I-876



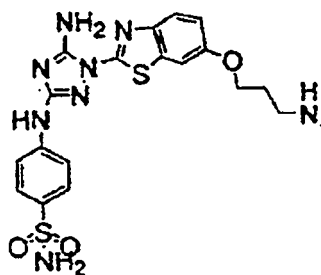
I-877



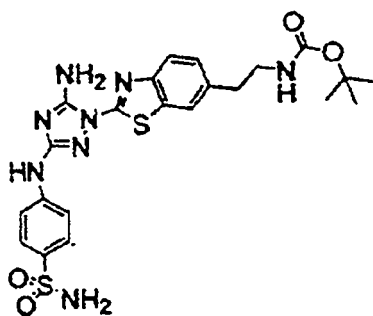
I-878



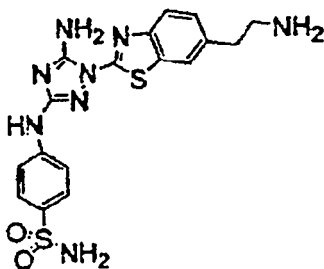
I-880



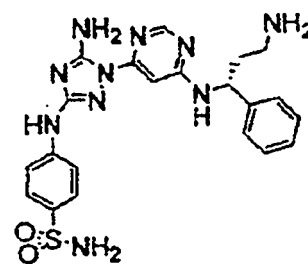
I-881



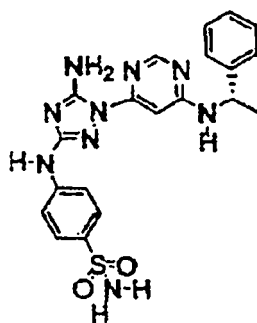
I-882



I-883

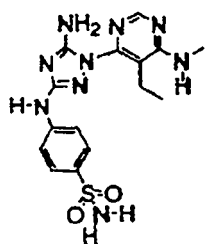


I-884

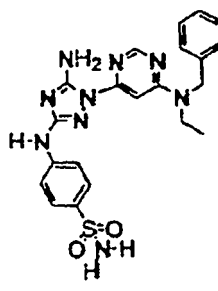


I-885

5



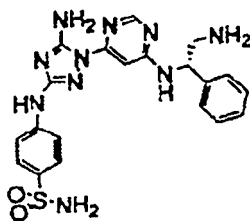
I-892



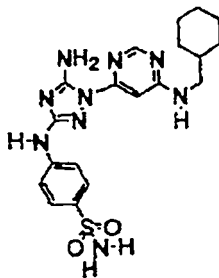
I-893

10

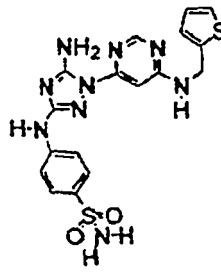
15



I-894



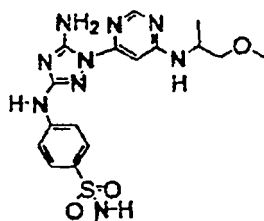
I-895



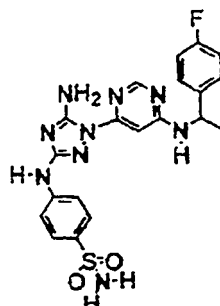
I-896

25

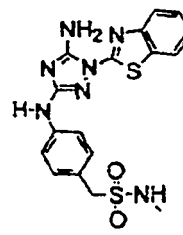
30



I-897



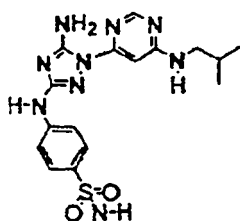
I-898



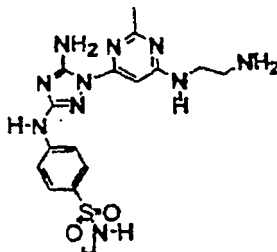
I-899

40

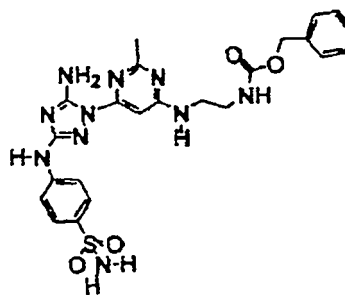
45



I-900



I-901



I-902

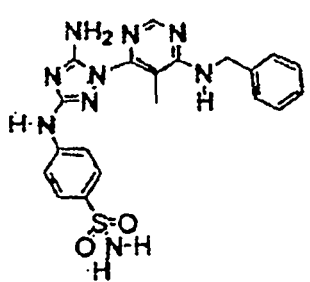
50

55

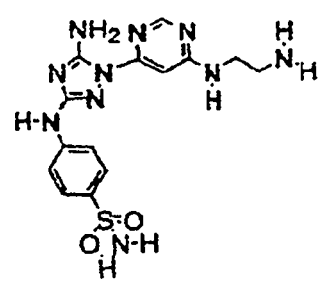
60

65

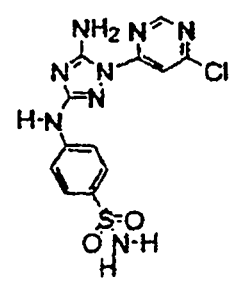
5  
10  
15  
20  
25  
30  
35  
40  
45  
50  
55  
60  
65



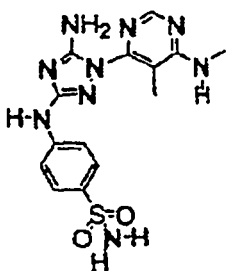
I-903



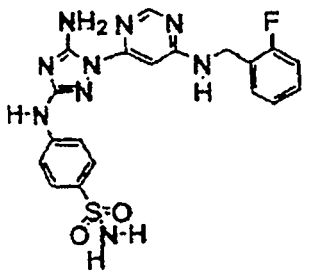
I-904



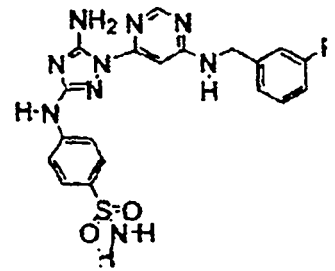
I-905



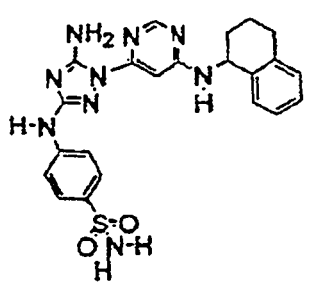
I-906



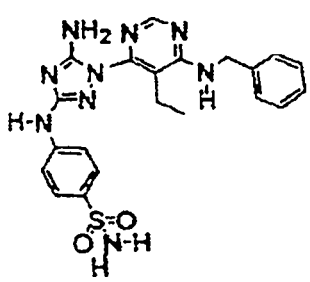
I-907



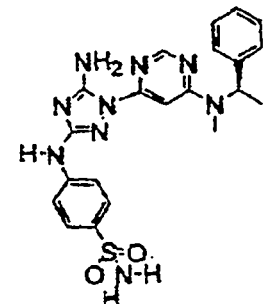
I-908



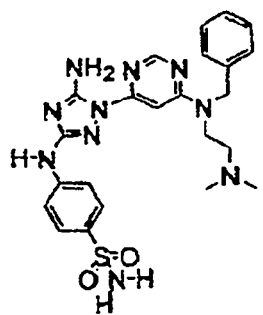
I-909



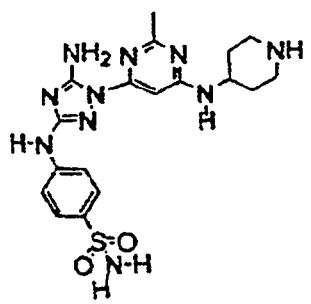
I-910



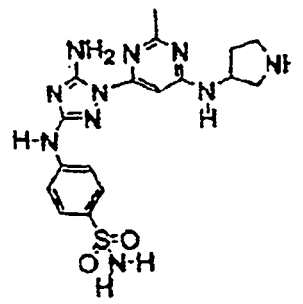
I-911



I-912

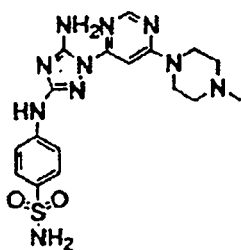


I-913

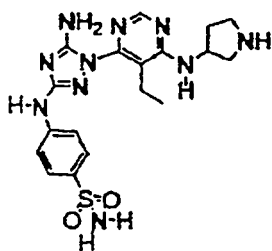


I-914

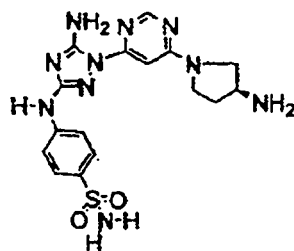
5



I-915

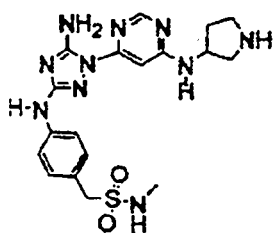


I-916

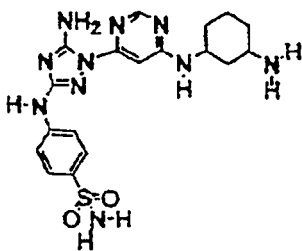


I-917

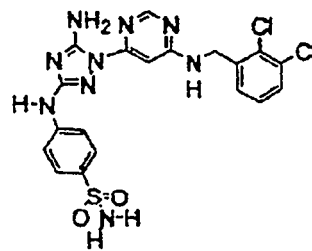
10



I-918



I-919



I-920

15

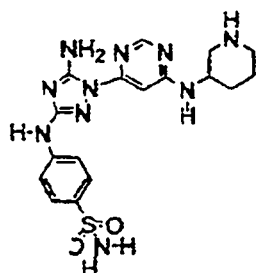
20

25

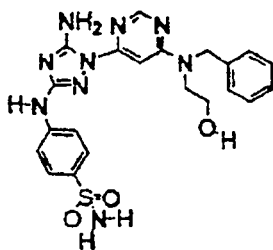
30

35

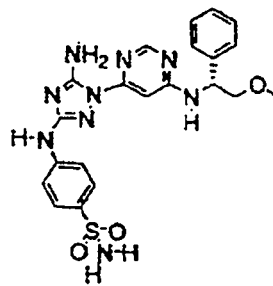
40



I-921



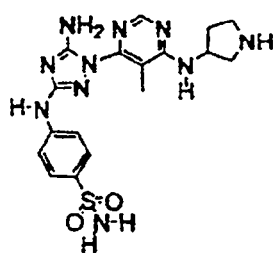
I-922



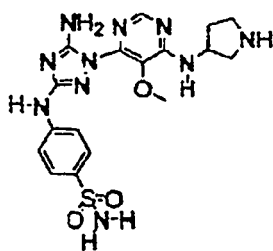
I-923

45

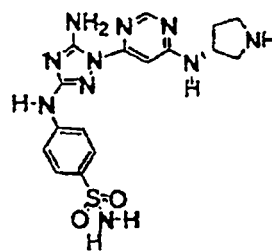
50



I-924



I-925

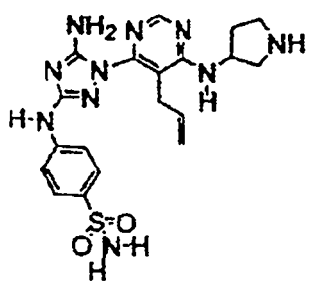


I-926

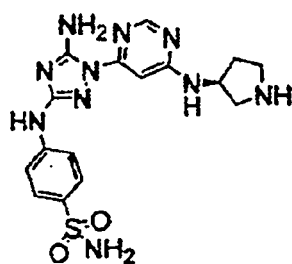
55

60

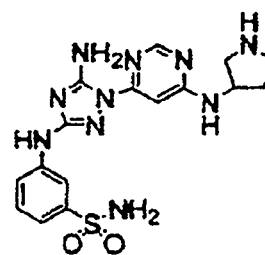
65



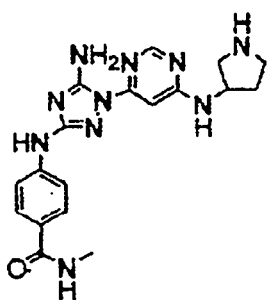
I-927



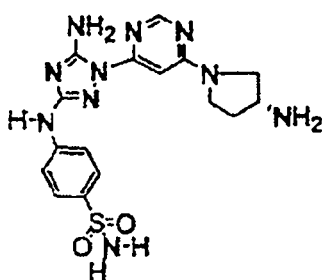
I-928



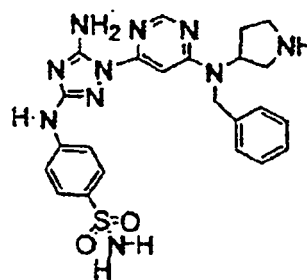
I-929



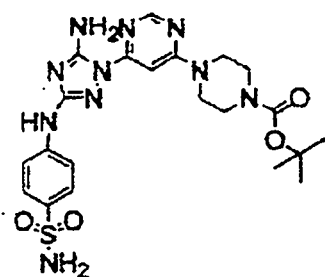
I-930



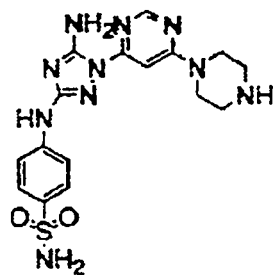
I-931



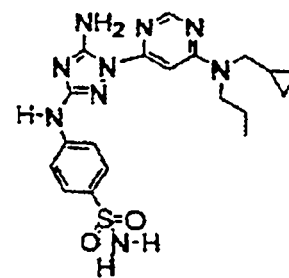
I-932



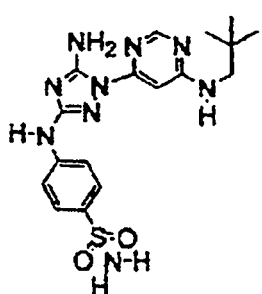
I-933



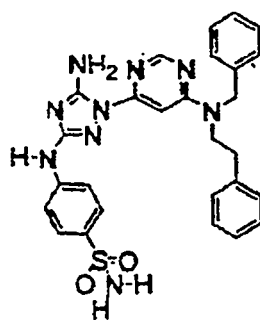
I-934



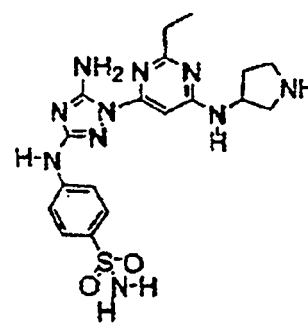
I-935



I-936

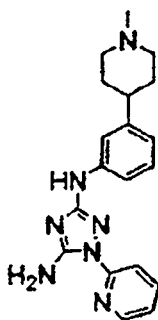


I-937



I-938

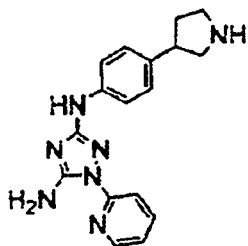
5



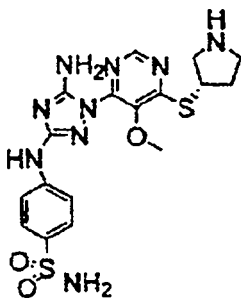
I-962

10

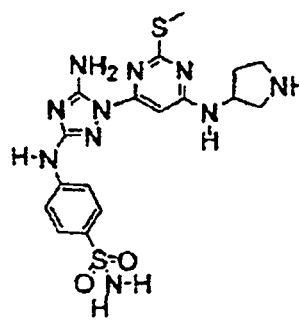
15



I-966



I-967

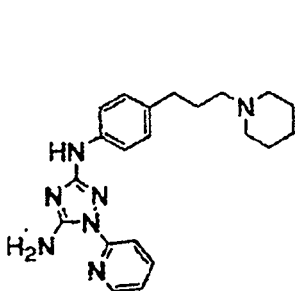


I-968

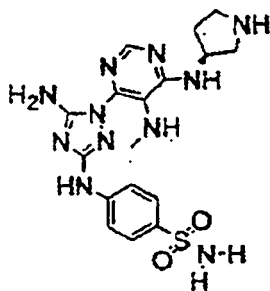
20

25

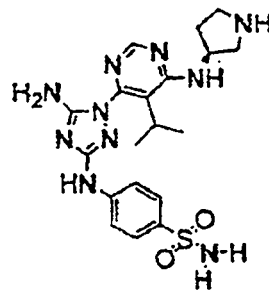
30



I-969



I-970

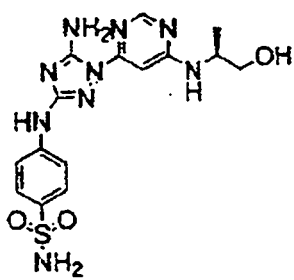


I-971

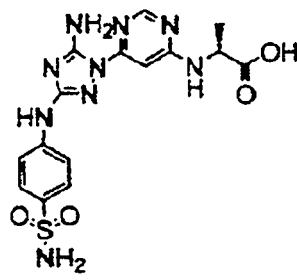
35

40

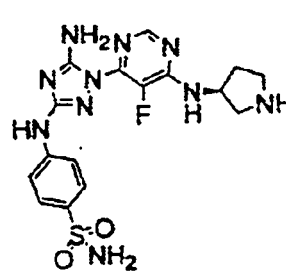
45



I-972



I-973



I-974

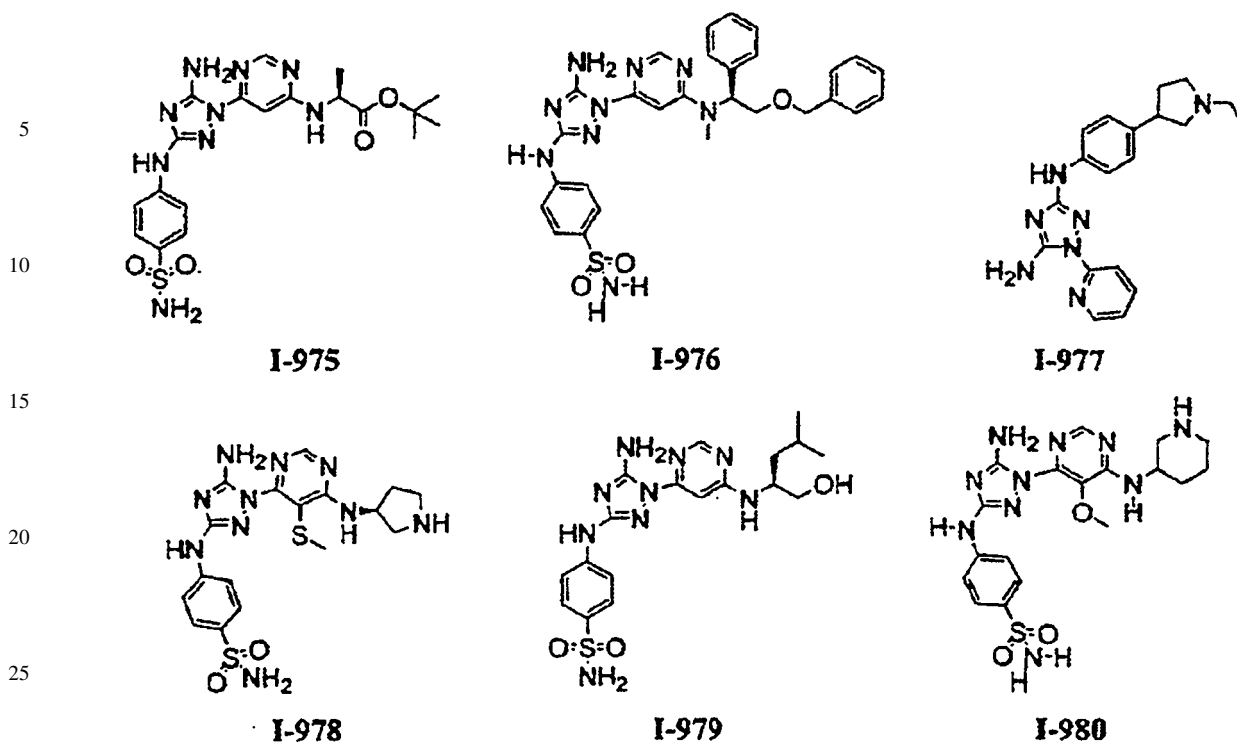
50

55

60

65

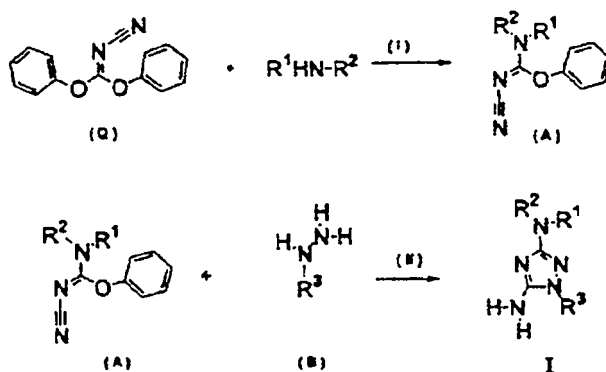




### III. Metodología Sintética General

Los compuestos de esta invención pueden prepararse en general mediante métodos conocidos por los expertos en la técnica para compuestos análogos, según se ilustra mediante el esquema general posterior y los ejemplos preparativos que siguen.

Esquema I



(I) = isopropanol a 100 grados Celsius durante 1 hora

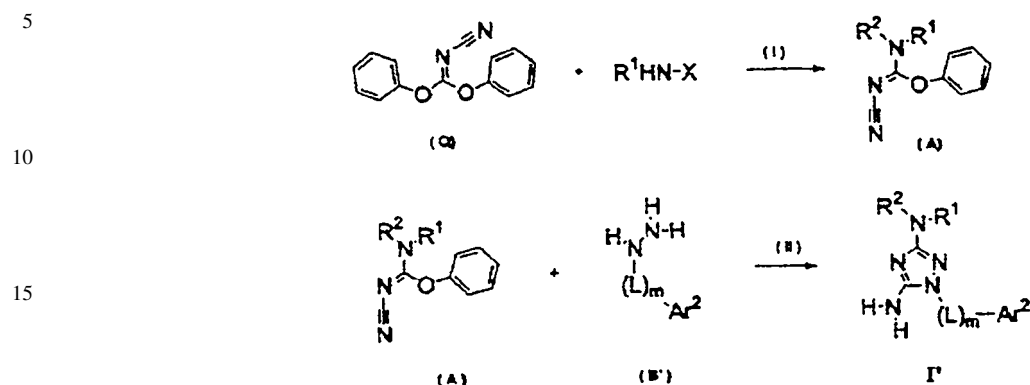
(II) = isopropanol a 100 grados Celsius durante la noche

El Esquema I anterior muestra un método general para preparar compuestos de fórmula I. Por ejemplo, los compuestos de la invención pueden prepararse mediante la reacción del material de partida (Q) con una amina apropiada para generar un producto intermedio (A). La reacción subsiguiente de (A) con una hidrazina apropiada da compuestos deseados de fórmula general I.

El Esquema 2 posterior representa la síntesis de ciertos compuestos ejemplares en los que  $R^3$  es  $-(L)_mAr^2$ , compuestos que también se preparan de acuerdo con los procedimientos generales descritos anteriormente.

# ES 2 318 189 T3

Esquema 2



(I) = isopropanol a 100 grados Celsius durante 1 hora

(II) = isopropanol a 100 grados Celsius durante la noche

35

40

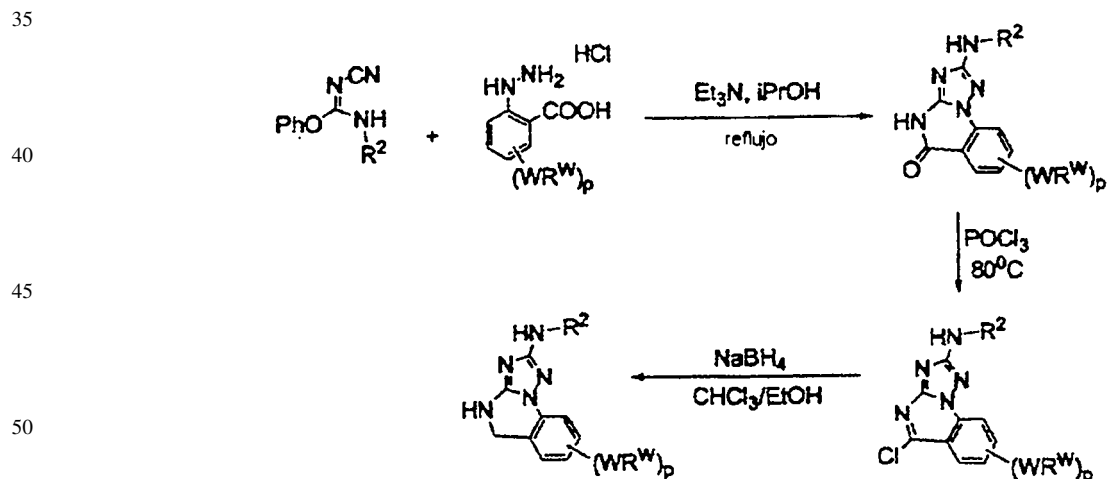
45

50

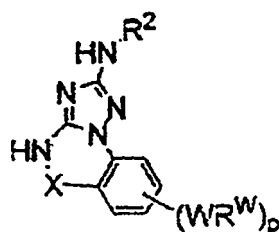
55

El Esquema 3, 4 y 5 posterior representa la síntesis de ciertos compuestos ejemplares en los que R<sup>3</sup> y R<sup>5</sup>, tomados juntos, forman un anillo opcionalmente sustituido según se define en la presente memoria. Aunque la síntesis de ciertos compuestos se representa posteriormente, se apreciará que otros compuestos bi- y tri-cíclicos como los definidos generalmente en la presente memoria también pueden prepararse de acuerdo con los métodos que se describen en la presente memoria.

Esquema 3



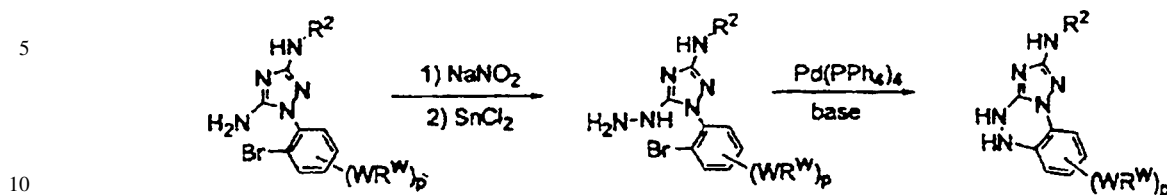
Los Esquemas 4 y 5 representan síntesis generales de compuestos que tienen la fórmula general:



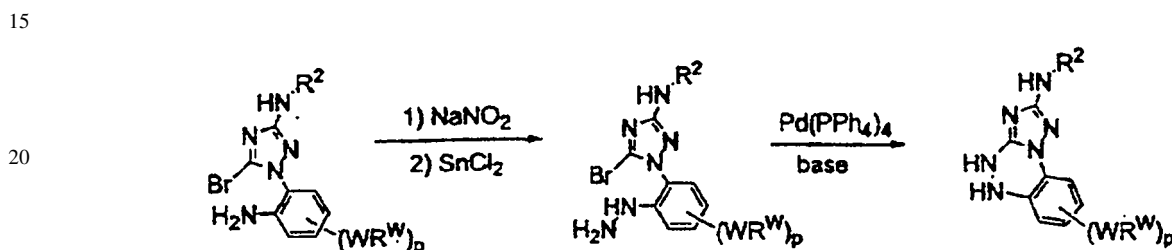
X = N, O

## ES 2 318 189 T3

Esquema 4



Esquema 5



25 Aunque ciertas realizaciones ejemplares se representan y se describen anteriormente y aquí, se apreciará que los compuestos de la invención pueden prepararse de acuerdo con los métodos descritos generalmente con anterioridad usando materiales de partida apropiados.

### 30 5. Usos, Formulación y Administración

#### Composiciones farmacéuticamente aceptables

35 Según se analiza anteriormente, la presente invención proporciona compuestos que son inhibidores de proteína quinasa, y así los presentes compuestos son útiles para el tratamiento de enfermedades, trastornos y estados que incluyen, pero no limitados a, un trastorno proliferativo, un trastorno cardíaco, un trastorno neurodegenerativo, trastornos psicóticos, un trastorno autoinmune, un estado asociado con el trasplante de órganos, un trastorno inflamatorio, un trastorno mediado inmunológicamente, una enfermedad viral o un trastorno óseo. En realizaciones preferidas, los compuestos son útiles para el tratamiento de alergia, asma, diabetes, enfermedad de Alzheimer, enfermedad de Huntington, enfermedad de Parkinson, demencia asociada con el sida, esclerosis lateral amiotrófica (ALS, por sus siglas en inglés, enfermedad de Lou Gehrig), esclerosis múltiple (MS, por sus siglas en inglés), esquizofrenia, hipertrofia de cardiomiocitos, isquemia/reperfusión (por ejemplo, apoplejía), calvicie, cáncer, hepatomegalia, enfermedad cardiovascular incluyendo cardiomegalia, fibrosis quística, una enfermedad viral, enfermedades autoinmunes, aterosclerosis, restenosis, psoriasis, inflamación, hipertensión, angina de pecho, contracción cerebrovascular, un trastorno de la circulación periférica, nacimiento prematuro, arteriosclerosis, vasoespasmo (vasoespasmo cerebral, vasoespasmo coronario), retinopatía, disfunción eréctil (ED, por sus siglas en inglés), sida, osteoporosis, enfermedad de Crohn y colitis, sobrecrecimiento de neuritas y enfermedad de Raynaud. En realizaciones preferidas, la enfermedad, el estado o el trastorno es aterosclerosis, hipertensión, disfunción eréctil (ED, por sus siglas en inglés), reperfusión/isquemia (por ejemplo, apoplejía) o vasoespasmo (vasoespasmo cerebral y vasoespasmo coronario).

50 De acuerdo con esto, en otro aspecto de la presente invención, se proporcionan composiciones farmacéuticamente aceptables, en donde estas composiciones comprenden cualquiera de los compuestos que se describen en la presente memoria, y opcionalmente comprenden un portador, adyuvante o vehículo farmacéuticamente aceptable. En ciertas realizaciones, estas composiciones comprenden además opcionalmente uno o más agentes terapéuticos adicionales.

55 También se apreciará que ciertos de los compuestos de la presente invención pueden existir en forma libre para el tratamiento o, cuando es apropiado, como uno de sus derivados farmacéuticamente aceptables. De acuerdo con la presente invención, un derivado farmacéuticamente aceptable incluye, pero no se limita a, profármacos, sales, ésteres, sales de tales ésteres o cualquier otro aducto o derivado, farmacéuticamente aceptables, que durante la administración a un paciente que lo necesite sea capaz de proporcionar, directa o indirectamente, un compuesto como los descritos de otro modo en la presente memoria, o uno de sus metabolitos o residuos.

65 Según se usa en la presente memoria, el término "sal farmacéuticamente aceptable" se refiere a las sales que son, dentro del alcance del juicio médico lógico, adecuadas para el uso en contacto con los tejidos de seres humanos y animales inferiores sin excesiva toxicidad, irritación, respuesta alérgica y similares, y corresponden a una relación de beneficio/riesgo razonable. Una "sal farmacéuticamente aceptable" significa una sal o sal de un éster atóxica de un compuesto de esta invención que, durante la administración a un receptor, es capaz de proporcionar, bien directamente o bien indirectamente, un compuesto de esta invención o uno de sus metabolitos o residuos inhibidoramente activos.

Según se usa en la presente memoria, el término “uno de sus metabolitos o residuos inhibidoramente activos” significa que uno de sus metabolitos o residuos también es un inhibidor de una FLT-3, FMS, c-KIT, PDGFR, JAK, la subfamilia AGC de proteína quinasas (por ejemplo, PKA, PDK, p70<sup>S6K</sup>-1 y -2 y PKB), CDK, GSK, SRC, ROCK y/o SYK.

5 Las sales farmacéuticamente aceptables son bien conocidas en la técnica. Por ejemplo, S.M. Berge *et al* describen con detalle sales farmacéuticamente aceptables en *J. Pharmaceutical Sciences*, **1977**, *66*, 1-19, incorporado en la presente mediante referencia. Sales farmacéuticamente aceptables de los compuestos de esta invención incluyen las derivadas de ácidos y bases inorgánicos y orgánicos adecuados. Ejemplos de sales por adición de ácidos atóxicas farmacéuticamente aceptables son sales de un grupo amino formadas con ácidos inorgánicos tales como ácido clorhídrico, ácido bromhídrico, ácido fosfórico, ácido sulfúrico y ácido perclórico o con ácidos orgánicos tales como ácido acético, ácido oxálico, ácido maleico, ácido tartárico, ácido cítrico, ácido succínico o ácido malónico o usando otros métodos usados en la técnica tales como intercambio iónico. Otras sales farmacéuticamente aceptables incluyen sales de adipato, alginato, ascorbato, aspartato, bencenosulfonato, benzoato, bisulfato, borato, butirato, canforato, canforsulfonato, citrato, ciclopentanopropionato, digluconato, dodecilsulfato, etanosulfonato, formiato, fumarato, glucoheptonato, glicerofosfato, gluconato, hemisulfato, heptanoato, hexanoato, hidroyoduro, 2-hidroxi-etanosulfonato, lactobionato, lactato, laurato, laurilsulfato, malato, maleato, malonato, metanosulfonato, 2-naftalenosulfonato, nicotinato, nitrato, oleato, oxalato, palmitato, pamoato, pectinato, persulfato, 3-fenilpropionato, fosfato, picrato, pivalato, propionato, estearato, succinato, sulfato, tartrato, tiocianato, p-toluenosulfonato, undecanoato, valerato y similares. Sales derivadas de bases apropiadas incluyen sales de metales alcalinos, metales alcalinotérreos, amonio y N<sup>+</sup>(alquilo C<sub>1-4</sub>)<sub>4</sub>. Esta invención también prevé la cuaternización de cualesquiera grupos que contienen nitrógeno básico de los compuestos descritos en la presente memoria. Productos solubles o dispersables en agua o aceite pueden obtenerse mediante tal cuaternización. Sales de metales alcalinos o alcalinotérreos representativas incluyen sodio, litio, potasio, calcio, magnesio y similares. Sales farmacéuticamente aceptables adicionales incluyen, cuando es apropiado, cationes amonio, amonio cuaternario y amino atóxicos formados usando iones conjugados tales como haluro, hidróxido, carboxilato, sulfato, fosfato, nitrato, alquil(inferior)-sulfonato y arilsulfonato.

Según se describe anteriormente, las composiciones farmacéuticamente aceptables de la presente invención comprenden adicionalmente un portador, adyuvante o vehículo farmacéuticamente aceptable, que, según se usa en la presente memoria, incluye todos y cada uno de disolventes, diluyentes u otros vehículos líquidos, adyuvantes de la dispersión o la suspensión, agentes tensioactivos, agentes isotónicos, agentes espesantes o emulsionantes, conservantes, aglutinantes sólidos, lubricantes y similares, que sean adecuados para la forma de dosificación particular. Remington's *Pharmaceutical Sciences*, Decimosexta Edición, E.W. Martin (Mack Publishing Co., Easton, Pa., 1980) describe diversos portadores usados para formular composiciones farmacéuticamente aceptables y técnicas conocidas para su preparación excepto en tanto que cualquier medio portador convencional sea incompatible con los compuestos de la invención, tal como al producir cualquier efecto biológico no deseable o interactuar de otro modo de una manera perjudicial con cualquier otro componente o componentes de la composición farmacéuticamente aceptable, se contempla que su uso esté dentro del alcance de esta invención. Algunos ejemplos de materiales que pueden servir como portadores farmacéuticamente aceptables incluyen, pero no se limitan a, intercambiadores iónicos, alúmina, estearato de aluminio, lecitina, proteínas séricas, tales como albúmina sérica humana, sustancias tamponadoras tales como fosfatos, glicina, ácido sórbico o sorbato potásico, mezclas de glicéridos parciales de ácidos grasos vegetales saturados, agua, sales o electrolitos, tales como sulfato de protamina, hidrogenofosfato disódico, hidrogenofosfato potásico, cloruro sódico, sales de zinc, sílice coloidal, trisilicato magnésico, polivinilpirrolidona, poliacrilatos, ceras, polímeros de bloques de polietileno-polioxiopropileno, grasa de lana, azúcares tales como lactosa, glucosa y sacarosa; almidones tales como almidón de maíz y almidón de patata; celulosa y sus derivados tales como carboximetilcelulosa sódica, etilcelulosa y acetato de celulosa; tragacanto en polvo; malta; gelatina; talco; excipientes tales como mantequilla de cacao y ceras para supositorios; aceites tales como aceite de cacahuete, aceite de semillas de algodón; aceite de cártamo; aceite de sésamo; aceite de oliva; aceite de maíz y aceite de soja; glicoles, tales como propilenglicol o polietilenglicol; ésteres tales como oleato de etilo y laurato de etilo; agar; agentes tamponadores tales como hidróxido magnésico e hidróxido de aluminio; ácido algínico; agua libre de pirógenos; solución salina isotónica; solución de Ringer; alcohol etílico y soluciones tamponadoras de fosfato, así como otros lubricantes compatibles atóxicos tales como laurilsulfato sódico y estearato magnésico, así como agentes colorantes, agentes de liberación, agentes de revestimiento, agentes edulcorantes, saborizantes y perfumantes, conservantes y antioxidantes que pueden estar presentes en la composición, de acuerdo con el juicio del formulador.

#### 55 *Usos de Compuestos y Composiciones Farmacéuticamente Aceptables*

En otro aspecto más, se proporciona un método para el tratamiento o la disminución de la gravedad de un trastorno proliferativo, un trastorno cardíaco, un trastorno neurodegenerativo, un trastorno psicótico, un trastorno autoinmune, un estado asociado con el trasplante de órganos, un trastorno inflamatorio, un trastorno mediado inmunológicamente, una enfermedad viral o un trastorno óseo, que comprende administrar una cantidad eficaz de un compuesto, o una composición farmacéuticamente aceptable que comprende un compuesto, a un sujeto que lo necesite. En ciertas realizaciones de la presente invención, una “cantidad eficaz” del compuesto o la composición farmacéuticamente aceptable es aquella cantidad eficaz para tratar o reducir la gravedad de un trastorno proliferativo, un trastorno cardíaco, un trastorno neurodegenerativo, un trastorno psicótico, un trastorno autoinmune, un estado asociado con el trasplante de órganos, un trastorno inflamatorio, un trastorno mediado inmunológicamente, una enfermedad viral o un trastorno óseo. Los compuestos y las composiciones, de acuerdo con el método de la presente invención, pueden administrarse usando cualquier cantidad y cualquier ruta de administración eficaz para tratar o reducir la gravedad de un trastorno proliferativo, un trastorno cardíaco, un trastorno neurodegenerativo, un trastorno autoinmune, un estado asociado con

el trasplante de órganos, un trastorno inflamatorio, un trastorno mediado inmunológicamente, una enfermedad viral o un trastorno óseo. La cantidad exacta requerida variará de sujeto a sujeto, dependiendo de la especie, la edad y el estado general del sujeto, la gravedad de la infección, el agente particular, su modo de administración y similares. Los compuestos de la invención se formulan preferiblemente en forma unitaria de dosificación por facilidad de administración y uniformidad de dosificación. La expresión “forma unitaria de dosificación”, según se usa en la presente memoria, se refiere a una unidad físicamente discreta de agente apropiada para el paciente que ha de tratarse. Sin embargo, se entenderá que la utilización diaria total de los compuestos y las composiciones de la presente invención será decidida por el médico asistente dentro del alcance del juicio médico lógico. El nivel de dosis eficaz específico para cualquier paciente u organismo particular dependerá de una variedad de factores incluyendo el trastorno que se trata y la gravedad del trastorno; la actividad del compuesto específico empleado; la composición específica empleada; la edad, el peso corporal, la salud general, el sexo y la dieta del paciente; el tiempo de administración, la ruta de administración y la velocidad de excreción del compuesto específico empleado; la duración del tratamiento; fármacos usados en combinación o coincidentes con el compuesto específico empleado, y factores similares bien conocidos en las técnicas médicas. El término “paciente”, según se usa en la presente memoria, significa un animal, preferiblemente un mamífero y lo más preferiblemente un ser humano.

Las composiciones farmacéuticamente aceptables de esta invención pueden administrarse a seres humanos y otros animales oralmente, rectalmente, parenteralmente, intracisternalmente, intravaginalmente, intraperitonealmente, tópicamente, (por ejemplo mediante polvos, pomadas o gotas), bucalmente, como un aerosol oral o nasal, o similares, dependiendo de la gravedad de la infección que se trate. En ciertas realizaciones, los compuestos de la invención pueden administrarse oralmente o parenteralmente a niveles de dosificación de aproximadamente 0,01 mg/kg a aproximadamente 50 mg/kg y preferiblemente de aproximadamente 1 mg/kg a aproximadamente 250 mg/kg, de peso corporal del sujeto al día, una o más veces al día, para obtener el efecto terapéutico deseado.

Formas de dosificación líquidas para administración oral incluyen, pero no se limitan a, emulsiones, microemulsiones, soluciones, suspensiones, jarabes y elixires farmacéuticamente aceptables. Además de los compuestos activos, las formas de dosificación líquidas pueden contener diluyentes inertes usados comúnmente en la técnica, tales como, por ejemplo, agua u otros disolventes, agentes solubilizantes y emulsionantes tales como alcohol etílico, alcohol isopropílico, carbonato de etilo, acetato de etilo, alcohol bencílico, benzoato de bencilo, propilenglicol, 1,3-butilenglicol, dimetilformamida, aceite (en particular, aceites de semillas de algodón, nueces, maíz, germen, oliva, ricino y sésamo), glicerol, alcohol tetrahidrofurfurílico, polietilenglicoles y ésteres de ácido graso de sorbitán, y sus mezclas. Además de los diluyentes inertes, las composiciones orales también pueden incluir adyuvantes tales como agentes humectantes, agentes emulsionantes y de suspensión, agentes edulcorantes, saborizantes y perfumantes.

Pueden formularse preparaciones inyectables, por ejemplo suspensiones acuosas u oleaginosas inyectables estériles, de acuerdo con la técnica conocida, usando agentes dispersantes o humectantes y agentes de suspensión adecuados. La preparación inyectable estéril también puede ser una solución, suspensión o emulsión inyectable estéril en un diluyente o disolvente farmacéuticamente aceptable atóxico, por ejemplo, como una solución en 1,3-butanodiol. Entre los vehículos y disolventes aceptables que pueden emplearse están el agua, la solución de Ringer y la solución de cloruro sódico de U.S.P. e isotónica. Además, se emplean convencionalmente aceites fijos estériles como un medio disolvente o de suspensión. Para este propósito, puede emplearse cualquier aceite fijo blando, incluyendo mono- o di-glicéridos sintéticos. Además, ácidos grasos tales como ácido oleico se usan en la preparación de productos inyectables.

Las formulaciones inyectables pueden esterilizarse, por ejemplo, mediante filtración a través de un filtro que retiene bacterias, o incorporando agentes esterilizantes en forma de composiciones sólidas estériles que pueden disolverse o dispersarse en agua estéril u otro medio inyectable estéril antes del uso.

Para prolongar el efecto de un compuesto de la presente invención, a menudo es deseable frenar la absorción del compuesto a partir de una inyección subcutánea o intramuscular. Esto puede efectuarse mediante el uso de una suspensión líquida de material cristalino o amorfo con escasa solubilidad en agua. La velocidad de absorción del compuesto depende entonces de su velocidad de disolución, que, a su vez, puede depender del tamaño de los cristales y la forma cristalina. Alternativamente, la absorción retardada de una forma de compuesto administrada parenteralmente se efectúa disolviendo o suspendiendo el compuesto en un vehículo oleoso. Se elaboran formas de depósito inyectables formando matrices microencapsuladas del compuesto en polímeros biodegradables tales como poliláctido-poliglicólido. Dependiendo de la relación de compuesto a polímero y la naturaleza del polímero particular empleado, puede controlarse la velocidad de liberación de compuestos. Ejemplos de otros polímeros biodegradables incluyen poli(ortoésteres) y poli(anhídridos). Las formulaciones inyectables de tipo depósito también se preparan atrapando el compuesto en liposomas o microemulsiones que son compatibles con tejidos corporales.

Las composiciones para administración rectal o vaginal son preferiblemente supositorios que pueden prepararse mezclando los compuestos de esta invención con excipientes o portadores no irritantes adecuados tales como manteca de cacao, polietilenglicol o una cera para supositorios, que son sólidos a temperatura ambiente pero líquidos a la temperatura corporal y por lo tanto se funden en el recto o la cavidad vaginal y liberan el compuesto activo.

Formas de dosificación sólidas para administración oral incluyen cápsulas, comprimidos, píldoras, polvos y gránulos. En tales formas de dosificación sólidas, el compuesto activo se mezcla con al menos un excipiente o portador inerte farmacéuticamente aceptable tal como citrato sódico o fosfato dicálcico y/o a) cargas o extendedores tales como almidones, lactosa, sacarosa, glucosa, manitol y ácido silícico, b) aglutinantes tales como, por ejemplo, carboxime-

tilcelulosa, alginatos, gelatina, polivinilpirrolidona, sacarosa y goma arábiga, c) humectantes tales como glicerol, d) agentes desintegrantes tales como agar-agar, carbonato cálcico, almidón de patata o tapioca, ácido algínico, ciertos silicatos y carbonato sódico, e) agentes que retardan la solución tales como parafina, f) aceleradores de la absorción tales como compuestos de amonio cuaternario, g) agentes humectantes tales como, por ejemplo, alcohol cetílico y monoestearato de glicerol, h) absorbentes tales como caolín y arcilla bentonítica e i) lubricantes tales como talco, estearato cálcico, estearato magnésico, polietilenglicoles sólidos, laurilsulfato sódico y sus mezclas. En el caso de las cápsulas, los comprimidos y las píldoras, la forma de dosificación también puede comprender agentes tamponadores.

Composiciones sólidas de un tipo similar también pueden emplearse como cargas en cápsulas de gelatina rellenas blandas y duras usando excipientes tales como lactosa o azúcar de la leche así como polietilenglicoles de alto peso molecular y similares. Las formas de dosificación sólidas de comprimidos, grageas, cápsulas, píldoras y gránulos pueden prepararse con revestimientos y envueltas tales como revestimientos entéricos y otros revestimientos bien conocidos en la técnica de la formulación farmacéutica. Opcionalmente, pueden contener agentes opacificantes y también pueden ser de una composición tal que liberen el ingrediente o los ingredientes activos solamente, o, preferentemente, en una cierta parte del tracto intestinal, opcionalmente de manera retardada. Ejemplos de composiciones de imbibición que pueden usarse incluyen sustancias polímeras y ceras. Las composiciones sólidas de un tipo similar también pueden emplearse como cargas en cápsulas de gelatina rellenas blandas y duras usando excipientes tales como lactosa o azúcar de la leche así como polietilenglicoles de alto peso molecular y similares.

Los compuestos activos también pueden estar en forma microencapsulada con uno o más excipientes según se apunta anteriormente. Las formas de dosificación sólidas de comprimidos, grageas, cápsulas, píldoras y gránulos pueden prepararse con revestimientos y envueltas tales como revestimientos entéricos, revestimientos que controlan la liberación y otros revestimientos bien conocidos en la técnica de la formulación farmacéutica. En tales formas de dosificación sólidas, el compuesto activo puede mezclarse con al menos un diluyente inerte tal como sacarosa, lactosa o almidón. Tales formas de dosificación sólidas también pueden comprender, como es la práctica normal, sustancias adicionales distintas a los diluyentes inertes, por ejemplo lubricantes para formación de comprimidos y otros adyuvantes para la formación de comprimidos tales como estearato magnésico y celulosa microcristalina. En el caso de las cápsulas, los comprimidos y las píldoras, las formas de dosificación también pueden comprender agentes tamponadores. Pueden contener opcionalmente agentes opacificantes y también pueden ser de una composición tal que liberen solamente el ingrediente o los ingredientes activos o, preferentemente, en una cierta parte del tracto gastrointestinal, opcionalmente de un modo retardado. Ejemplos de composiciones de imbibición que pueden usarse incluyen sustancias polímeras y ceras.

Formas de dosificación para la administración tópica o transdérmica de un compuesto de esta invención incluyen pomadas, pastas, cremas, lociones, geles, polvos, soluciones, aerosoles, inhaladores o parches. El componente activo se mezcla bajo condiciones estériles con un portador farmacéuticamente aceptable y cualesquiera conservantes o tampones necesarios que puedan requerirse. También se contempla que una formulación oftálmica, gotas para los oídos y gotas para los ojos estén dentro del alcance de esta invención. Adicionalmente, la presente invención contempla el uso de parches transdérmicos, que tienen la ventaja añadida de proporcionar aporte controlado de un compuesto al cuerpo. Tales formas de dosificación pueden elaborarse disolviendo o dispersando el compuesto en el medio apropiado. También pueden usarse potenciadores de la absorción para incrementar el flujo del compuesto a través de la piel. La velocidad puede controlarse bien proporcionando una membrana que controla la velocidad o bien dispersando el compuesto en una matriz de polímero o un gel.

Según se describe generalmente con anterioridad, los compuestos de la invención son útiles como inhibidores de proteína quinasas. En una realización, los compuestos y las composiciones de la invención son inhibidores de una o más de FLT-3, FMS, c-KIT, PDGFR, JAK, la subfamilia AGC de proteína quinasas (por ejemplo, PKA, PDK, p70<sup>S6K</sup>-1 y -2 y PKB), CDK, GSK, SRC, ROCK y/o SYK y, así, sin querer limitarse por ninguna teoría particular, los compuestos y las composiciones son particularmente útiles para tratar o reducir la gravedad de una enfermedad, un estado o un trastorno en el que está implicada la activación de una o más de FLT-3, FMS, c-KIT, PDGFR, JAK, la subfamilia AGC de proteína quinasas (por ejemplo, PKA, PDK, p70<sup>S6K</sup>-1 y -2 y PKB), CDK, GSK, SRC, ROCK y/o SYK en la enfermedad, el estado o el trastorno. Cuando está implicada la activación de FLT-3, FMS, c-KIT, PDGFR, JAK, la subfamilia AGC de proteína quinasas (por ejemplo, PKA, PDK, p70<sup>S6K</sup>-1 y -2 y PKB), CDK, GSK, SRC, ROCK y/o SYK en una enfermedad, un estado o un trastorno particular, la enfermedad, el estado o el trastorno también puede denominarse "enfermedad o síntoma de enfermedad mediados por FLT-3, FMS, c-KIT, PDGFR, JAK, la subfamilia AGC de proteína quinasas (por ejemplo, PKA, PDK, p70<sup>S6K</sup>-1 y -2 y PKB), CDK, GSK, SRC, ROCK y/o SYK". De acuerdo con esto, en otro aspecto, la presente invención proporciona un método para tratar o reducir la gravedad de una enfermedad, un estado o un trastorno en el que está implicada la activación de una o más de FLT-3, FMS, c-KIT, PDGFR, JAK, la subfamilia AGC de proteína quinasas (por ejemplo, PKA, PDK, p70<sup>S6K</sup>-1 y -2 y PKB), CDK, GSK, SRC, ROCK y/o SYK en el estado de enfermedad.

La actividad de un compuesto utilizado en esta invención como un inhibidor de FLT-3, FMS, c-KIT, PDGFR, JAK, la subfamilia AGC de proteína quinasas (por ejemplo, PKA, PDK, p70<sup>S6K</sup>-1 y -2 y PKB), CDK, GSK, SRC, ROCK y/o SYK puede ensayarse *in vitro*, *in vivo* o en una línea celular. Ensayos *in vitro* incluyen ensayos que determinan la inhibición bien de la actividad de fosforilación o bien de la actividad de ATPasa de FLT-3, FMS, c-KIT, PDGFR, JAK, la subfamilia AGC de proteína quinasas (por ejemplo, PKA, PDK, p70<sup>S6K</sup>-1 y -2 y PKB), CDK, GSK, SRC, ROCK y/o SYK activadas. Ensayos *in vitro* alternativos cuantifican la capacidad del inhibidor para unirse a FLT-3, FMS, c-KIT, PDGFR, JAK, la subfamilia AGC de proteína quinasas (por ejemplo, PKA, PDK, p70<sup>S6K</sup>-1 y -2 y PKB), CDK, GSK,

SRC, ROCK y/o SYK. La unión al inhibidor puede medirse radiomarcando el inhibidor antes de la unión, aislando el complejo inhibidor/FLT-3, FMS, c-KIT, PDGFR, JAK, la subfamilia AGC de proteína quinasas (por ejemplo, PKA, PDK, p70<sup>S6K</sup>-1 y -2 y PKB), CDK, GSK, SRC, ROCK y/o SYK y determinando la cantidad de radiomarcador unido. Alternativamente, la unión al inhibidor puede determinarse efectuando un experimento de competición en el que nuevos inhibidores se incuban con FLT-3, FMS, c-KIT, PDGFR, JAK, la subfamilia AGC de proteína quinasas (por ejemplo, PKA, PDK, p70<sup>S6K</sup>-1 y -2 y PKB), CDK, GSK, SRC, ROCK y/o SYK unidas a radioligandos conocidos.

El término “inhibe mediblemente”, según se usa en la presente memoria, significa un cambio medible en la actividad de FLT-3, FMS, c-KIT, PDGFR, JAK, la subfamilia AGC de proteína quinasas (por ejemplo, PKA, PDK, p70<sup>S6K</sup>-1 y -2 y PKB), CDK, GSK, SRC, ROCK y/o SYK entre una muestra que comprende dicha composición y una quinasa FLT-3, FMS, c-KIT, PDGFR, JAK, la subfamilia AGC de proteína quinasas (por ejemplo, PKA, PDK, p70<sup>S6K</sup>-1 y -2 y PKB), CDK, GSK, SRC, ROCK y/o SYK y una muestra equivalente que comprende quinasa FLT-3, FMS, c-KIT, PDGFR, JAK, la subfamilia AGC de proteína quinasas (por ejemplo, PKA, PDK, p70<sup>S6K</sup>-1 y -2 y PKB), CDK, GSK, SRC, ROCK y/o SYK en ausencia de dicha composición.

El término “enfermedad mediada por FLT-3”, según se usa en la presente memoria, significa cualquier enfermedad u otro estado perjudicial en el que se sabe que representa un papel una quinasa de la familia FLT-3. Tales estados incluyen, sin limitación, trastornos hematopoyéticos, en particular leucemia mielógena aguda (AML, por sus siglas en inglés), leucemia promielocítica aguda (APL, por sus siglas en inglés) y leucemia linfocítica aguda (ALL, por sus siglas en inglés).

De acuerdo con otra realización, la invención proporciona una composición de acuerdo con la presente invención para el uso en el tratamiento o la reducción de la gravedad de una enfermedad o estado mediados por FMS en un paciente.

El término “enfermedad mediada por FMS”, según se usa en la presente memoria, significa cualquier enfermedad u otro estado perjudicial en el que se sabe que representa un papel una quinasa de la familia FMS. Tales estados incluyen, sin limitación, cáncer (incluyendo, pero no limitado a, cáncer ovárico, endometrial y mamario), trastornos inflamatorios e hipertensión.

De acuerdo con otra realización, la invención proporciona una composición de acuerdo con la presente invención, para el uso en el tratamiento o la reducción de la gravedad de una enfermedad o estado mediados por c-KIT en un paciente.

El término “enfermedad mediada por c-KIT”, según se usa en la presente memoria, significa cualquier enfermedad u otro estado perjudicial en el que se sabe que representa un papel una quinasa de la familia c-KIT. Tales estados incluyen, sin limitación, AML, leucemia mielógena crónica (CML, por sus siglas en inglés), mastocitosis, linfoma anaplásico de células grandes, ALL, tumor estromal gastrointestinal (GIST, por sus siglas en inglés), linfoma de células T, carcinoma quístico adenoide, angiosarcoma, carcinoma endometrial, carcinoma pulmonar de células pequeñas, cáncer de próstata, cáncer ovárico, carcinoma mamario, carcinoma tiroideo, melanoma maligno y carcinoma colónico.

De acuerdo con otra realización, la invención proporciona una composición de acuerdo con la presente invención, para el uso en el tratamiento o la reducción de la gravedad de una enfermedad o estado mediados por CDK-2 en un paciente.

El término “enfermedad mediada por CDK-2”, según se usa en la presente memoria, significa cualquier enfermedad u otro estado perjudicial en el que se sabe que representa un papel la CDK-2. De acuerdo con esto, estos compuestos son útiles para tratar enfermedades o estados que se sabe que están afectados por la actividad de la quinasa CDK-2. Tales enfermedades o estados incluyen cáncer, enfermedad de Alzheimer, restenosis, angiogénesis, glomerulonefritis, citomegalovirus, VIH, herpes, psoriasis, aterosclerosis, alopecia, y enfermedades autoinmunes tales como artritis reumatoide, infecciones virales, trastornos neurodegenerativos, trastornos asociados con apoptosis de timocitos, o trastornos proliferativos resultantes de la desregulación del ciclo celular, especialmente del avance de la fase G<sub>1</sub> a la S.

De acuerdo con otra realización, la invención proporciona una composición de acuerdo con la presente invención, para el uso en el tratamiento o la reducción de la gravedad de una enfermedad o estado mediados por GSK-3 en un paciente.

De acuerdo con otra realización, la invención proporciona una composición de acuerdo con la presente invención, para el uso en el tratamiento o la reducción de la gravedad de una enfermedad o estado mediados por Src en un paciente.

El término “enfermedad mediada por Src”, según se usa en la presente memoria, significa cualquier enfermedad u otro estado perjudicial en el que se sabe que representa un papel la quinasa Src. Tales enfermedades o estados incluyen, sin limitación, cánceres tales como cáncer colónico, mamario, hepático y pancreático, enfermedades autoinmunes tales como rechazo de trasplantes, alergia, artritis reumatoide, leucemia, enfermedades de remodelación ósea tales como osteoporosis y enfermedades virales tales como infección por hepatitis B.

## ES 2 318 189 T3

De acuerdo con otra realización, la invención proporciona una composición de acuerdo con la presente invención, para el uso en el tratamiento o la reducción de la gravedad de una enfermedad o estado mediados por Syk en un paciente.

5 El término “enfermedad mediada por Syk” o “estado mediado por Syk”, según se usa en la presente memoria, significa cualquier enfermedad u otro estado perjudicial en el que se sabe que representa un papel la proteína quinasa Syk. Tales estados incluyen, sin limitación, trastornos alérgicos, especialmente asma.

10 El término “enfermedad mediada por JAK”, según se usa en la presente memoria, significa cualquier enfermedad u otro estado perjudicial en el que se sabe que representa un papel una quinasa de la familia JAK. Tales estados incluyen, sin limitación, respuestas inmunes tales como reacciones alérgicas o de hipersensibilidad tipo I, asma, enfermedades autoinmunes tales como rechazo de trasplantes, enfermedad del injerto contra el huésped, artritis reumatoide, esclerosis lateral amiotrófica y esclerosis múltiple, trastornos neurodegenerativos tales como esclerosis lateral amiotrófica familiar (FALS, por sus siglas en inglés), así como en enfermedades malignas sólidas y hematológicas tales como leucemias y linfomas.

15 El término “estado o enfermedad mediados por PDK1”, según se usa en la presente memoria, significa cualquier enfermedad u otro estado perjudicial en el que se sabe que representa un papel la PDK1. El término “estado o enfermedad mediados por PDK1” también significa aquellas enfermedades o estados que se alivian mediante el tratamiento con un inhibidor de PDK1. Enfermedades o estados mediados por PDK1 incluyen, pero no se limitan a, trastornos proliferativos y cáncer. Preferiblemente, dicho cáncer se selecciona de cáncer pancreático, prostático u ovárico.

20 El término “estado o enfermedad mediados por PKA”, según se usa en la presente memoria, significa cualquier enfermedad u otro estado perjudicial en el que se sabe que representa un papel la PKA. El término “estado o enfermedad mediados por PKA” también significa aquellas enfermedades o estados que son aliviados mediante el tratamiento con un inhibidor de PKA. Enfermedades o estados mediados por PKA incluyen, pero no se limitan a, trastornos proliferativos y cáncer.

25 El término “estado o enfermedad mediados por p70<sup>S6K</sup>”, según se usa en la presente memoria, significa cualquier enfermedad u otro estado perjudicial en el que se sabe que representa un papel p70<sup>S6K</sup>. El término “estado o enfermedad mediados por p70<sup>S6K</sup>” también significa aquellas enfermedades o estados que son aliviados mediante el tratamiento con un inhibidor de p70<sup>S6K</sup>. Enfermedades o estados mediados por p70<sup>S6K</sup> incluyen, pero no se limitan a, trastornos proliferativos tales como cáncer y esclerosis tuberosa.

30 El término “enfermedad mediada por GSK-3”, según se usa en la presente memoria, significa cualquier enfermedad u otro estado perjudicial en los que se sabe que representa un papel la GSK-3. Tales enfermedades o estados incluyen, sin limitación, enfermedades autoinmunes, enfermedades inflamatorias, enfermedades metabólicas, neurológicas y neurodegenerativas (por ejemplo, enfermedad de Alzheimer, enfermedad de Huntington, enfermedad de Parkinson y trastornos del movimiento de los ganglios basales, corea, distonía, enfermedad de Wilson, enfermedad de Pick, degeneración del lóbulo frontal, parálisis supranuclear progresiva (PSP, por sus siglas en inglés), enfermedad de Creutzfeldt-Jakob, taupatología y degeneración corticobasal (CBD, por sus siglas en inglés)), trastornos psicóticos (por ejemplo, esquizofrenia, demencia asociada con el sida, depresión, trastorno bipolar y trastornos de ansiedad), enfermedades cardiovasculares, alergia, asma, diabetes, esclerosis lateral amiotrófica (ALS, por sus siglas en inglés, enfermedad de Lou Gehrig), esclerosis múltiple (MS, por sus siglas en inglés), hipertrofia de cardiomiocitos, reperfusión/isquemia, apoplejía y calvicie.

35 El término “estado o enfermedad mediados por ROCK”, según se usa en la presente memoria, significa cualquier enfermedad u otro estado perjudicial en los que se sabe que representa un papel la ROCK. El término “estado o enfermedad mediados por ROCK”, también significa aquellas enfermedades o estados que son aliviados mediante el tratamiento con un inhibidor de ROCK. Tales estados incluyen, sin limitación, hipertensión, angina de pecho, contracción cerebrovascular, asma, un trastorno de la circulación periférica, nacimiento prematuro, cáncer, disfunción eréctil, arteriosclerosis, espasmo (vasoespamo cerebral y vasoespamo coronario), retinopatía (por ejemplo, glaucoma), trastornos inflamatorios, trastornos autoinmunes, sida, osteoporosis, hipertrofia miocárdica, lesión inducida por isquemia/reperfusión y disfunción endotelial.

40 En otras realizaciones, la invención se refiere a una composición que comprende un compuesto de fórmula I, para el uso en la potenciación de la síntesis de glucógeno y/o la disminución de niveles de glucosa en sangre en un paciente que lo necesite. Esto es especialmente útil para pacientes diabéticos.

45 En otra realización más, la invención se refiere a una composición que comprende un compuesto de fórmula I, para el uso en la inhibición de la producción de proteína Tau hiperfosforilada, en un paciente que lo necesite. Esto es especialmente útil para detener o frenar el avance de la enfermedad de Alzheimer.

50 En otras realizaciones más, la invención se refiere a una composición que comprende un compuesto de fórmula I, para el uso en la inhibición de la fosforilación de  $\beta$ -catenina en un paciente que lo necesite. Esto es especialmente útil para tratar la esquizofrenia.



También se apreciará que los compuestos y las composiciones farmacéuticamente aceptables de la presente invención pueden emplearse en terapias de combinación, esto es, los compuestos y las composiciones farmacéuticamente aceptables pueden administrarse simultáneamente con, antes de o posteriormente a uno o más de otros procedimientos terapéuticos o médicos deseados. La combinación particular de terapias (terapéutica o procedimientos) a emplear en un régimen de combinación tendrá en cuenta la compatibilidad de la terapéutica o los procedimientos deseados y/o el efecto terapéutico deseado que ha de alcanzarse. También se apreciará que las terapias empleadas pueden alcanzar un efecto deseado para el mismo trastorno (por ejemplo, un compuesto de la invención puede administrarse simultáneamente con otro agente usado para tratar el mismo trastorno) o pueden alcanzar efectos diferentes (por ejemplo, control de cualesquiera efectos adversos). Según se usan en la presente memoria, agentes terapéuticos adicionales que se administran normalmente para tratar o prevenir una enfermedad o estado particular se conocen como “apropiados para la enfermedad o el estado que se trata”.

Por ejemplo, agentes quimioterapéuticos u otros agentes antiproliferativos pueden combinarse con los compuestos de esta invención para tratar enfermedades proliferativas y cáncer. Ejemplos de agentes quimioterapéuticos conocidos incluyen, pero no se limitan a, por ejemplo, otras terapias o agentes anticancerosos que pueden usarse en combinación con los agentes anticancerosos de la presente invención e incluyen cirugía, radioterapia (en solo unos pocos ejemplos, radiación gamma, radioterapia con haz de neutrones, radioterapia con haz de electrones, terapia con protones, braquiterapia e isótopos radiactivos sistémicos, por nombrar unos pocos), terapia endocrina, modificadores de la respuesta biológica (interferones, interleuquinas y factor de necrosis tumoral (TNF, por sus siglas en inglés), por nombrar unos pocos), hipertermia y crioterapia, agentes para atenuar cualesquiera efectos adversos (por ejemplo, antieméticos) y otros fármacos quimioterapéuticos aprobados, incluyendo, pero no limitados a, fármacos alquilantes (mecloretamina, clorambucilo, ciclofosfamida, melfalán, ifosfamida), antimetabolitos (metotrexato), antagonistas de purina y antagonistas de pirimidina (6-mercaptopurina, 5-fluorouracilo, citarabino, gemcitabina), venenos para el huso (vinblastina, vincristina, vinorelbina, paclitaxel), podofilotoxinas (etopósido, irinotecán, topotecán), antibióticos (doxorubicina, bleomicina, mitomicina), nitrosoureas (carmustina, lomustina), iones inorgánicos (cisplatino, carboplatino), enzimas (asparaginasa) y hormonas (tamoxifeno, leuprolida, futamida y megestrol), Gleevec™, adriamicina, dexametasona y ciclofosfamida. Para un análisis más exhaustivo de terapias actualizadas para el cáncer, véase <http://www.nci.nih.gov/>, una lista de los fármacos oncológicos aprobados por la FDA en <http://www.fda.gov/cder/cancer/druglistframe.htm> y The Merck Manual, Decimoséptima Edición 1999, cuyos contenidos totales se incorporan por la presente mediante referencia.

Otros ejemplos de agentes con los que pueden combinarse los inhibidores de esta invención incluyen, sin limitación: tratamientos para la enfermedad de Alzheimer tales como Aricepts® y Exelon®; tratamientos para la enfermedad de Parkinson tales como L-DOPA/carbidopa, entacapona, ropinrol, pramipexol, bromocriptina, pergolida, trihexefendilo y amantadina; agentes para tratar la esclerosis múltiple (MS, por sus siglas en inglés) tales como interferón beta (por ejemplo, Avonex® y Rebit®), Copaxone® y mitoxantrona; tratamientos para el asma tales como albuterol y Singulair®; agentes para tratar la esquizofrenia tales como ziprexa, risperdal, seroquel y haloperidol; agentes antiinflamatorios tales como corticosteroides, bloqueadores de TNF, IL-1 RA, azatioprina, ciclofosfamida y sulfasalazina; agentes inmunomoduladores e inmunosupresores tales como closporina, tacrolimus, rapamicina, micofenolato de mofetilo, interferones, corticosteroides, ciclofosfamida, azatioprina y sulfasalazina; factores neurotróficos tales como inhibidores de acetilcolinesterasa, inhibidores de MAO, interferones, anticonvulsivos, bloqueadores de canales iónicos, riluzol y agentes antiparkinsonianos; agentes para tratar una enfermedad cardiovascular tales como bloqueadores beta, inhibidores de ACE, diuréticos, nitratos, bloqueadores de canales del calcio y estatinas; agentes para tratar una enfermedad hepática tales como corticosteroides, colestiramina, interferones y agentes antivirales; agentes para tratar trastornos sanguíneos tales como corticosteroides, agentes antileucémicos y factores de crecimiento; y agentes para tratar trastornos de inmunodeficiencia tales como gammaglobulina.

La cantidad de agente terapéutico adicional presente en las composiciones de esta invención no será mayor que la cantidad que normalmente se administraría en una composición que comprendiera ese agente terapéutico como el único agente activo. Preferiblemente, la cantidad de agente terapéutico adicional en las composiciones actualmente descritas variará de aproximadamente 50% a 100% de la cantidad normalmente presente en una composición que comprende ese agente como el único agente terapéuticamente activo.

Los compuestos de esta invención o sus composiciones farmacéuticamente aceptables también pueden incorporarse en composiciones para revestir dispositivos médicos implantables, tales como prótesis, válvulas artificiales, injertos vasculares, cánulas intraluminales y catéteres. De acuerdo con esto, la presente invención, en otro aspecto, incluye una composición para revestir un dispositivo implantable que comprende un compuesto de la presente invención como el descrito generalmente con anterioridad, y en las clases y subclases de la presente memoria, y un portador adecuado para revestir dicho dispositivo implantable. En otro aspecto más, la presente invención incluye un dispositivo implantable revestido con una composición que comprende un compuesto de la presente invención según se describe generalmente con anterioridad, y en las clases y subclases de la presente memoria, y un portador adecuado para revestir dicho dispositivo implantable.

Las cánulas intraluminales vasculares, por ejemplo, se han usado para vencer la restenosis (reestrechamiento de la pared de un vaso después de una lesión). Sin embargo, los pacientes que usan cánulas intraluminales u otros dispositivos implantables tienen riesgo de formación de coágulos o activación de plaquetas. Estos efectos no deseados pueden prevenirse o mitigarse revistiendo previamente el dispositivo con una composición farmacéuticamente aceptable que comprende un inhibidor de quinasa. Revestimientos adecuados y la preparación general de dispositivos implantables

revestidos se describen en las Patentes de EE.UU. 6.099.562, 5.886.026 y 5.304.121. Los revestimientos son típicamente materiales polímeros biocompatibles tales como un polímero de hidrogel, polimetildisiloxano, policaprolactona, polietilenglicol, poli(ácido láctico), etileno-acetato de vinilo, y sus mezclas. Los revestimientos pueden opcionalmente cubrirse además mediante una capa superior adecuada de fluorosilicona, polisacáridos, polietilenglicol, fosfolípidos o sus combinaciones para impartir características de liberación controlada en la composición.

Otro aspecto de la invención se refiere a inhibir la actividad de FLT-3, FMS, c-KIT, PDGFR, JAK, la subfamilia AGC de proteína quinasas (por ejemplo, PKA, PDK, p70<sup>S6K</sup>-1 y -2 y PKB), CDK, GSK, SRC, ROCK y/o SYK en una muestra biológica o un paciente, método que comprende administrar al paciente o poner en contacto dicha muestra biológica con un compuesto de fórmula I o una composición que comprende dicho compuesto. El término "muestra biológica", según se usa en la presente memoria, incluye, sin limitación, cultivos celulares o sus extractos, material biopsiado obtenido de un mamífero o sus extractos; y sangre, saliva, orina, heces, semen, lágrimas u otros fluidos corporales o sus extractos.

La inhibición de la actividad de quinasa FLT-3, FMS, c-KIT, PDGFR, JAK, la subfamilia AGC de proteína quinasas (por ejemplo, PKA, PDK, p70<sup>S6K</sup>-1 y -2 y PKB), CDK, GSK, SRC, ROCK y/o SYK en una muestra biológica es útil para una variedad de propósitos que son conocidos por el experto en la técnica. Ejemplos de tales propósitos incluyen, pero no se limitan a, transfusión de sangre, trasplante de órganos, almacenamiento de especímenes biológicos y ensayos biológicos.

## Ejemplos

### A) Síntesis de Compuestos Ejemplares de la Invención

Los compuestos de fórmula I se prepararon de acuerdo con el procedimiento general que sigue (en referencia a los Esquemas 1 y 2):

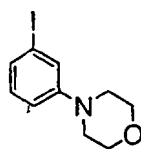
El material de partida (Q) se disolvió en 2-propanol hasta una solución 1 M y se calentó hasta 100 grados Celsius. La amina se añadió a continuación a la mezcla caliente y se agitó durante 1 hora en un tubo sellado. La HPLC mostraba que la reacción era completa y se concentró hasta sequedad. La muestra se purificó a continuación en el sistema en fase normal Combiflash. El sistema de disolventes era diclorometano:metanol, partiendo de metanol al 0% e incrementando a lo largo del tiempo hasta un máximo de metanol al 10% dependiendo de las propiedades del compuesto.

El material de partida (A) se disolvió en 2-propanol hasta una solución 1M. A continuación, se añadió un equivalente de (B) a esta solución. La reacción se realizó en un tubo sellado a 100 grados Celsius durante la noche. En el caso de que la hidrazina fuera una sal de HCl, se añadió un equivalente de trietilamina.

Las reacciones se trataron como sigue: La reacción se concentró hasta sequedad, se realizó LC/MS para determinar que la reacción era completa. El residuo obtenido como producto se disolvió en metanol y se lavó a través de una columna SCX preacondicionada. El producto se eluyó a continuación con solución de metanol/amoníaco. Esto se concentró hasta sequedad y se purificó adicionalmente mediante cromatografía preparativa en fase inversa de Gilson.

Los siguientes ejemplos ejemplifican la síntesis de diversos materiales de partida y compuestos de la invención. Después de cada grupo de procedimientos hay una lista de ciertos compuestos ejemplares preparados mediante los métodos de la invención.

### Ejemplo 1



*4-(3-Yodofenil)morfolina:* A una solución de 1,3-diyodobenceno (5,05 g, 15,3 mmol) en isopropanol (16 ml) bajo nitrógeno se añadió morfolina (1,33 g, 1,33 ml, 15,3 mmol), fosfato potásico (6,50 g, 30,6 mmol), etilenglicol (1,90 g, 1,70 ml, 30,6 mmol) y yoduro de cobre(I) (146 mg, 0,765 mmol). La mezcla se calentó a 80°C durante 15 h y a continuación se enfrió hasta temperatura ambiente. Los sólidos se retiraron mediante filtración y la solución se concentró. El residuo se purificó mediante cromatografía en columna de gel de sílice eluida con EtOAc:hexanos (EtOAc de 5 a 25%) para dar 4-(3-yodofenil)-morfolina (1,81 g, 41%) como un aceite incoloro. MS (ES+): m/z = 290,0; <sup>1</sup>H NMR (CDCl<sub>3</sub>, 500 MHz): δ 3,15 (t, 4H), 3,85 (t, 4H), 6,87 (dd, 1H), 6,96-7,00 (m, 1H), 7,20 (d, 1H), 7,22-7,25 (m, 1H).

## Ejemplo 2

5



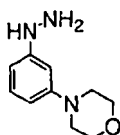
10

15 *Éster terc-butílico de ácido N-(3-morfolin-4-ilfenil)-hidrazinocarboxílico*: A una solución de 4-(3-yodofenil)-morfolina (1,81 g, 6,26 mmol) en DMF (6,5 ml) bajo nitrógeno se añadió carbazato de terc-butilo (993 mg, 7,52 mmol), yoduro de cobre(I) (59,5 mg, 0,313 mmol), 1,10-fenantrolina (113 mg, 0,626 mmol) y carbonato de cesio (2,85 g, 8,77 mmol). La mezcla se calentó a 80°C durante 18 h y a continuación se enfrió hasta temperatura ambiente. Se añadió agua (100 ml) y la mezcla se extrajo con acetato de etilo. La capa orgánica se secó sobre MgSO<sub>4</sub> y se concentró. El residuo se purificó mediante cromatografía en columna de gel de sílice eluida con EtOAc:hexanos (EtOAc de 25 a 50%) para dar éster terc-butílico de ácido N-(3-morfolin-4-ilfenil)-hidrazinocarboxílico (1,14 g, 62%) como un aceite amarillo. MS (ES+): m/z = 294,2. <sup>1</sup>H NMR (DMSO-d<sub>6</sub>, 500 MHz): δ 1,44 (s, 9H), 3,06 (t, 4H), 3,73 (t, 4H), 4,97 (s, 2H), 6,66 (dd, 1H), 6,91 (d, 1H), 7,01-7,05 (m, 1H), 7,09-7,14 (m, 1H).

20

## Ejemplo 3

25



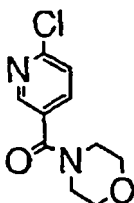
30

35 *Sal de HCl de (3-morfolin-4-ilfenil)-hidrazina*: A una solución de éster terc-butílico de ácido N-(3-morfolin-4-ilfenil)-hidrazinocarboxílico (468 mg, 1,60 mmol) en metanol (20 ml) se añadió una solución de HCl 4N en dioxano (10 ml). La mezcla se agitó a temperatura ambiente durante la noche y a continuación se concentró para dar sal de 3 HCl de (3-morfolin-4-ilfenil)-hidrazina (484 mg, 100%) como un sólido amarillo. MS (ES+): m/z = 194,1; <sup>1</sup>H NMR (CD<sub>3</sub>OD, 500 MHz): δ 3,60-3,71 (m, 4H), 4,06-4,15 (m, 4H), 7,06 (d, 1H), 7,26-7,35 (m, 2H), 7,50-7,58 (m, 1H).

40

## Ejemplo 4

45



50

55 *(6-Cloropiridin-3-il)-morfolin-4-ilmetanona*: A cloruro de 6-cloronicotinoílo (0,540 g, 3,07 mmol) en diclorometano (10 ml) se añadió morfolina (0,294 g, 1,1 equivalentes), seguido por trietilamina (940 μl, 2,2 equivalentes). La reacción se agitó durante la noche a temperatura ambiente para dar (6-cloropiridin-3-il)-morfolin-4-ilmetanona. No quedaba material de partida, cloruro de 6-cloronicotinoílo, y la espectrometría de masas mostraba un ion M+ correcto. Se realizó un tratamiento acuoso y el material en bruto se llevó a la siguiente etapa. El residuo en bruto, 6-cloropiridin-3-il)-morfolin-4-ilmetanona, pesaba 0,610 g (88% de rendimiento) después del tratamiento acuoso.

60

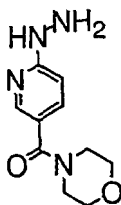
65

## ES 2 318 189 T3

Los siguientes compuestos se prepararon de forma similar:

Nombre	MS (M+H)	Tiempo de retención (método de HPLC)	<sup>1</sup> H-NMR 500 MHz (disolvente)
(6-Cloropiridin-3-il)- morfolin-4-il-metanona	226,99	3,15	
(6-Cloropiridin-3-il)- (4-metilpiperazin-1- il)-metanona	239,95	1,0	
6-Cloro-N-(2- dimetilaminoetil)- nicotinamida	277,97	1,26	

### Ejemplo 5

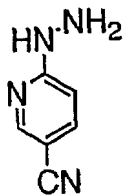


*(6-Hidrazinopiridin-3-il)-morfolin-4-ilmetanona:* A (6-cloropiridin-3-il)-morfolin-4-il-metanona (0,649 g, 2,86 mmol) en etanol (6 ml) se añadieron 0,270  $\mu$ l (3,0 equivalentes) de hidrazina, seguido por trietilamina 438,9  $\mu$ L (1,1 equivalentes). La reacción se agitó durante la noche a 100°C para dar (6-hidrazinopiridin-3-il)-morfolin-4-ilmetanona. La reacción se filtró y a continuación se concentró hasta sequedad. El residuo en bruto, (6-hidrazinopiridin-3-il)-morfolin-4-il-metanona, pesaba 0,372 g (76% de rendimiento).

Los siguientes compuestos se prepararon de forma similar:

Nombre	MS (M+H)
(6-Hidrazinopiridin-3-il)-morfolin-4-il- metanona	222,92
(6-Hidrazinopiridin-3-il)-(4-metil- piperazin-1-il)-metanona	236,00
N-(2-Dimetilaminoetil)-6- hidrazinonicotinamida	224,01

## Ejemplo 6

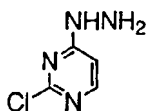


6-Hidrazinonicotinonitrilo (CF#H-1): Una mezcla de 6-cloronicotinonitrilo (2,77 g, 20 mmol) e hidrato de hidrazina (15 ml) se agitó a 100°C durante 3 h y se evaporó. El residuo se suspendió en éter y se filtró, a continuación se suspendió en solución de bicarbonato sódico y se filtró, lavando con agua, y se secó para proporcionar 6-hidrazinonicotinonitrilo (1,25 g, 46% de rendimiento) como un sólido de color canela. <sup>1</sup>H-NMR (DMSO-d<sub>6</sub>, 500 MHz) 8,59 (s, 1H), 8,35 (s, 1H), 7,74 (d, 1H), 6,75 (s, 1H), 4,44 (s, 2H) ppm; MS (FIA) 135,1 (M+H).

Los siguientes compuestos se prepararon de forma similar:

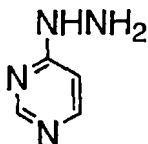
Nombre	<sup>1</sup> H-NMR
Benzotiazol-2-ilhidrazina	(DMSO-d <sub>6</sub> , 500 MHz) 8,58 (s, 1H), 7,79 (d, 2H), 7,36 (t, 2H), 7,25 (t, 1H), 7,10 (s, 1H), 4,86 (s, 2H) ppm
(6-Trifluorometilpiridin-2-il)-hidrazina	(DMSO-d <sub>6</sub> , 500 MHz): 8,04 (s, 1H), 7,65 (t, 1H), 6,97 (d, 1H), 6,92 (d, 1H), 4,25 (s, 2H)

## Ejemplo 7



(2-Cloropirimidin-4-il)-hidrazina: A una solución de 2,4-dicloropirimidina (1,49 g, 10,0 mmol) en etanol (25 ml) se añadió trietilamina (2,02 g, 2,78 ml, 20,0 mmol) e hidrazina (321 mg, 0,321 ml, 10,0 mmol). La mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 2 h. Se añadió agua y la mezcla se extrajo con diclorometano. La capa orgánica se secó sobre MgSO<sub>4</sub> y se concentró. El residuo se purificó mediante cromatografía en columna de gel de sílice eluida con metanol:diclorometano (metanol de 2 a 5%) para dar (2-cloropirimidin-4-il)-hidrazina (330 mg, 23%) como un sólido blanco. MS (ES+): m/z = 144,9.

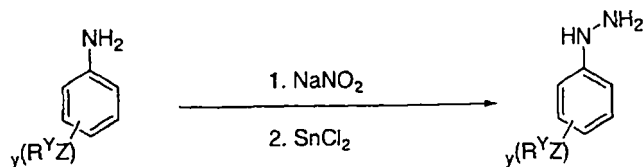
## Ejemplo 8



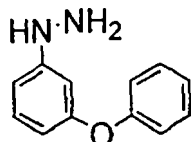
Pirimidin-4-ilhidrazina: A una solución de (2-cloropirimidin-4-il)-hidrazina en metanol se añadió formiato amónico y Pd/C (10%). La mezcla se calentó a 55°C durante 15 h. La mezcla se enfrió hasta temperatura ambiente y se filtró, y el filtrado se concentró. Se añadió agua y la mezcla se extrajo con diclorometano. La capa orgánica se secó sobre MgSO<sub>4</sub> y se concentró para dar pirimidin-4-ilhidrazina (62,0 mg, 25%) como un sólido amarillo. MS (ES+): m/z = 111,3; <sup>1</sup>H NMR (CD<sub>3</sub>OD, 500 MHz): δ 6,79 (s, an., 1H), 8,06 (d, 1H), 8,39 (s, 1H).

# ES 2 318 189 T3

Esquema 6



Ejemplo 9

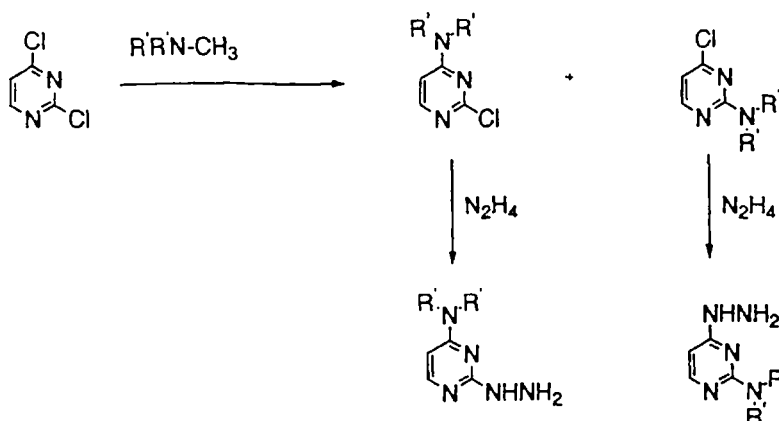


(3-Fenoxifenil)-hidrazina: A una solución de 3-fenoxifenilaminina (2,32 g, 12,5 mmol) en metanol (5 ml), agua (10 ml) y HCl concentrado (3 ml) a 0°C se añadió en gotas rápidas una solución de nitrito sódico (0,87 g, 12,7 mmol) en agua (2 ml). La reacción se agitó 10 min y a continuación se trató en gotas rápidas con una solución a 0°C de dihidrato de cloruro de estaño (6,77 g, 30 mmol) en HCl concentrado (25 ml). La reacción se agitó durante 1 h, a continuación se ajustó hasta ~pH 7 con NaOH 6 N y bicarbonato sódico y a continuación se filtró a través de Celite, lavando con metanol:diclorometano 1:3. El filtrado se separó, la fase acuosa se extrajo con metanol:diclorometano 1:3 (2 veces). La capa orgánica combinada se secó sobre sulfato sódico, se evaporó, a continuación se purificó mediante cromatografía de desarrollo rápido (SiO<sub>2</sub>) y se eluyó con acetato de etilo:hexanos 35:65 para proporcionar (3-fenoxifenil)-hidrazina (1,78 g, 71% de rendimiento) como un aceite naranja. <sup>1</sup>H-NMR (CDCl<sub>3</sub>, 500 MHz) 7,30 (m, 2H), 7,14 (t, 1H), 7,08 (t, 1H), 7,00 (m, 2H), 6,52 (m, 1H), 6,47 (m, 1H), 6,45 (m, 1H) 5,2 (1H an), 3,5 (2H an) ppm; MS (FIA) 201,1 (M+H); HPLC (método A) 2,887 min.

El siguiente compuesto se preparó de forma similar:

Nombre	MS (M+H)	Método de HPLC A	<sup>1</sup> H-NMR
(2-Fluoro-4-yodofenil)hidrazina	253,0	2,373	(CDCl <sub>3</sub> , 500 MHz) 7,28 (d, 1H), 7,18 (dd, 1H), 6,82 (t, 1H), 5,38 (s, 2H), 3,49 (s, 2H) ppm

Esquema 7



## Ejemplo 10



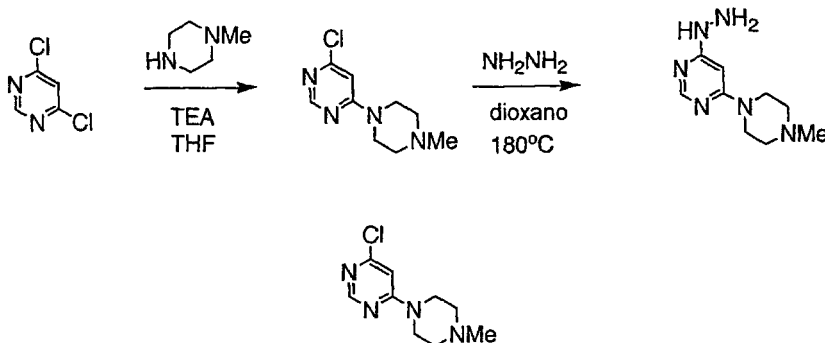
## 4-Cloro-2-piperidin-1-ilpirimidina y 2-cloro-4-piperidin-1-ilpirimidina

Estos productos intermedios se prepararon siguiendo un procedimiento de K. Yoshida *et al*, J. Chem. Soc. Perkins Transactions I, (1992), 919-922. Una solución de 2,4-dicloropirimidina (4,00 g, 26,8 mmol) y 1-metilpiperidina (3,25 ml, 29,5 mmol) en 1,4-dioxano (60 ml) se agitó a 100°C durante 3 d, a continuación se enfrió y se evaporó. La purificación mediante cromatografía de desarrollo rápido (SiO<sub>2</sub>) eluida con acetato de etilo:hexanos 15:85 proporcionaba 4-cloro-2-piperidin-1-ilpirimidina (0,58 g, 12% de rendimiento) como un sólido amarillo claro: <sup>1</sup>H-NMR (CDCl<sub>3</sub>, 500 MHz) 8,06 (d, 1H), 6,37 (d, 1H), 3,70 (m, 4H), 1,61 (m, 2H), 1,53 (m, 4H) ppm; MS (FIA) 198,1 (M+H); HPLC (método A) 3,550 min y 2-cloro-4-piperidin-1-ilpirimidina (1,87 g, 38% de rendimiento) como un sólido blanco: <sup>1</sup>H-NMR (CDCl<sub>3</sub>, 500 MHz) 8,01 (d, 1H), 6,41 (d, 1H), 3,65 (m, 4H), 1,73 (m, 2H), 1,65 (m, 4H) ppm; MS (FIA) 198 (M+H); HPLC (método A) 2,583 min.

Los siguientes compuestos se prepararon de forma similar:

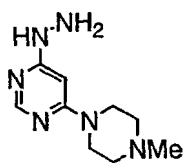
Nombre	MS (M+H)	Método de HPLC A	<sup>1</sup> H-NMR
4-Cloro-2-(4-metilpiperazin-1-il)-pirimidina	213,2	2,326	(DMSO-d <sub>6</sub> , 500 MHz) 8,30 (d, 1H), 6,71 (d, 1H), 3,70 (m, 4H), 2,35 (m, 4H), 2,21 (s, 3H) ppm

## Esquema 8



## 4-Cloro-6-(4-metilpiperazin-1-il)-pirimidina

4,6-Dicloropirimidina (2 g, 13,4 mmol) y N-metilpiperazina (1,5 ml, 13,4 mmol) se disolvieron en 20 ml de THF junto con TEA (1,9 ml, 13,4 mmol) y se agitaron durante 18 h. El THF se evaporó y se añadieron 10 ml de agua y a continuación se extrajeron con DCM. El DCM se secó con sulfato sódico, se filtró y se evaporó proporcionando 2,4 g de 4-cloro-6-(4-metilpiperazin-1-il)-pirimidina como un sólido ceroso amarillo que se usó sin purificación adicional.



5

10 *[6-(4-Metilpiperazin-1-il)-pirimidin-4-il]-hidrazina*

15 4-Cloro-6-(4-metilpiperazin-1-il)-pirimidina (200 mg, 0,94 mmol) e hidrato de hidrazina (200  $\mu$ l, 4 mmol) se calentaron hasta 180° durante 5 min en un Personal Chemistry Microwave. El disolvente se evaporó proporcionando [6-(4-metilpiperazin-1-il)-pirimidin-4-il]-hidrazina como cristales amarillos-pardos que se usaron sin purificación adicional.

Los siguientes compuestos se elaboraron de un modo similar:

20

(6-Morfolin-4-ilpirimidin-4-il)- hidrazina	MS ES+ 196,2
N-(6-Hidrazinopirimidin-4-il)-N,N- dimetiletano-1,2-diamina	MS ES+ 197,1
[1-(6-Hidrazinopirimidin-4-il)- pirrolidin-3-il]-dimetilamina	MS ES+ 223,2

25

30

## 35 Ejemplo 11

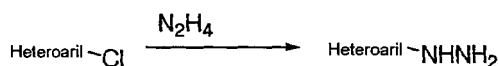
*[6-(4-Etilpiperazin-1-il)-pirimidin-4-il]-hidrazina*

40 Disuélvase 4,6-dicloropirimidina (1,1 g, 7,4 mmol) en 20 ml de isopropanol, añádanse carbonato potásico (2 g, 15 mmol) y N-etilpiperazina (843 mg, 7,4 mmol). Agítese a t.a. durante 18 h, a continuación añádase hidrazina (1,6 g, 50 mmol) y caliéntese hasta reflujo durante 22 h. Enfríese y fíltrese, a continuación evapórese el disolvente del filtrado. Recójase el residuo en 20 ml de acetonitrilo a ebullición y fíltrese. Al enfriar, se forma un precipitado blanco. Fíltrese para obtener aproximadamente 1 g de [6-(4-etilpiperazin-1-il)-pirimidin-4-il]-hidrazina como un sólido blanco (60%). MS ES+ 223,2.

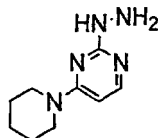
45

Esquema 9

50



55



60

65

(4-Piperidin-1-ilpirimidin-2-il)-hidrazina. El compuesto del epígrafe se preparó como se describe en el Ejemplo 10: <sup>1</sup>H-NMR (DMSO-d<sub>6</sub>, 500 MHz) 7,82 (an., 1H), 7,74 (an., 1H), 5,88 (s, 1H), 4,17 (s, 2H), 3,65 (m, 4H), 1,58 (m, 2H), 1,45 (m, 4H) ppm; MS (FIA) 194,2 (M+H); HPLC (método A) 0,648 min.

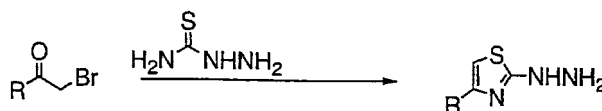


## ES 2 318 189 T3

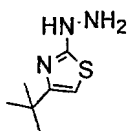
Los siguientes compuestos se prepararon de forma similar:

Nombre	MS (M+H)	Método A de HPLC	<sup>1</sup> H-NMR
(2-Piperidin-1-il-pirimidin-4-il)-hidrazina	194,2	2,213	(DMSO-d6, 500 MHz) 7,79 (d, 1H), 7,42 (s, 1H), 6,04 (d, 1H), 3,98 (s, 2H), 3,54 (m, 4H), 1,61 (m, 2H), 1,48 (m, 4H) ppm
[(Metilpiperazin-1-il)-pirimidin-4-il]-hidrazina	209,2	2,335	(DMSO-d6, 500 MHz) 7,8 (m, 2H), 4,8 (an., 2H), 4,2 (an., 1H), 3,63 (m, 4H), 2,29 (m, 4H), 2,18 (s, 3H) ppm

Esquema 10



Ejemplo 12



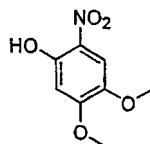
(4-*tert*-Butiltiazol-2-il)-hidrazina: Una mezcla de 1-bromo-3,3-dimetilbutan-2-ona (1,35 ml, 10 mmol) y tiosemicarbazida (0,91 g, 10 mmol) en etanol (35 ml) se sometió a reflujo durante 1,5 h y se evaporó. La purificación mediante cromatografía de desarrollo rápido (SiO<sub>2</sub>) proporcionaba (4-*tert*-butiltiazol-2-il)-hidrazina (1,01 g, 59% de rendimiento) como un sólido naranja. <sup>1</sup>H-NMR (DMSO-d<sub>6</sub>, 500 MHz) 9,0 (an., 1H), 7,3 (an., 2H), 6,37 (s, 1H), 1,22 (s, 9H) ppm; MS (LC-MS) 172,1 (M+H); HPLC (método A) 2,520 min.

## ES 2 318 189 T3

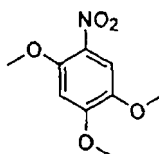
Los siguientes compuestos se prepararon de forma similar:

Nombre	MS (M+H)	Método de HPLC A	<sup>1</sup> H-NMR
(4-Etiltiazol-2-il)- hidrazina	144,0		(DMSO-d <sub>6</sub> , 500 MHz) 8,21 (s, 1H), 6,18 (s, 1H), 4,68 (s, 2H), 2,44 (q, 2H), 1,11 (t, 3H) ppm
(4- Trifluorometiltiazol- 2-il)-hidrazina	184,1	2,194	(DMSO-d <sub>6</sub> , 500 MHz) 8,92 (s, 1H), 7,32 (s, 1H), 5,04 (s, 2H) ppm
(4-Feniltiazol-2-il)- hidrazina	166,1	2,008	(DMSO-d <sub>6</sub> , 500 MHz) 9,0 (an., 1H), 7,67 (d, 1H), 7,31 (d, 1H), 7,20 (t, 1H), 6,98 (t, 1H), 5,03 (s, 2H) ppm

### Ejemplo 13



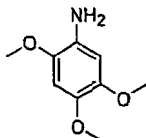
**4,5-Dimetoxi-2-nitrofenol:** A una solución de 4,5-dimetoxi-2-nitrobenzaldehído (3,75 g, 14,2 mmol) en diclorometano (75 ml) a 0°C bajo una atmósfera de nitrógeno se añadió ácido *meta*-cloroperoxibenzoico (75% de pureza, 4,90 g, 28,4 mmol), y a continuación ácido trifluoroacético (1,05 ml, 14,2 mmol). La reacción se agitó a temperatura ambiente durante 18 h y a continuación se enfrió de nuevo hasta 0°C. El reactivo en exceso se extinguió con solución de bisulfito sódico al 5% y el precipitado se retiró mediante filtración, lavando con diclorometano. La fase orgánica del filtrado se lavó con bicarbonato sódico y salmuera, se secó (sulfato sódico) y se evaporó para proporcionar un sólido amarillo. Este producto intermedio se suspendió en metanol (50 ml), se trató con NaOH 2 N (16 ml, 32 mmol) y se agitó a temperatura ambiente durante 1 h. La reacción se acidificó con HCl 1 N y se filtró, lavando con metanol para proporcionar 4,5-dimetoxi-2-nitrofenol (2,00 g, 71% de rendimiento) como un sólido amarillo brillante. <sup>1</sup>H-NMR (CDCl<sub>3</sub>, 500 MHz) 11,0 (s, 1H), 7,39 (s, 1H), 6,48 (s, 1H), 3,90 (s, 3H), 3,83 (s, 3H) ppm; MS (FIA) 197,9 (M-H); HPLC (Método A) 3,357 min.



**1,2,4-Trimetoxi-5-nitrobenceno:** Una mezcla de 4,5-dimetoxi-2-nitrofenol (2,00 g, 10 mmol), carbonato potásico (2,76 g, 20 mmol) y yodometano (0,75 ml, 12 mmol) en DMF se puso en un tubo sellado y se calentó a 75-80°C durante 20 h. La reacción se enfrió y se filtró a través de Celite, lavando con acetato de etilo. El filtrado se lavó con

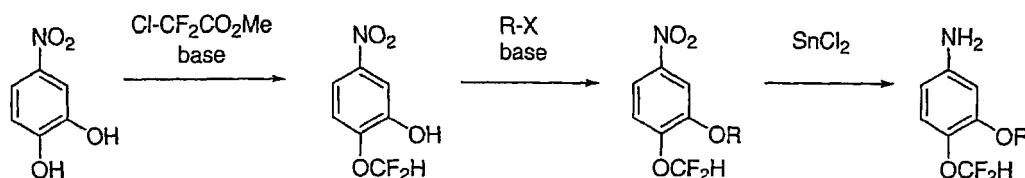
## ES 2 318 189 T3

agua (el primer lavado se reextrajo con acetato de etilo), bicarbonato sódico y salmuera, se secó (sulfato sódico) y se evaporó. La purificación mediante cromatografía de desarrollo rápido ( $\text{SiO}_2$ ) eluida con acetato de etilo:hexano 1:1 proporcionaba 1,2,4-trimetoxi-5-nitrobenzoceno (1,20 g, 57% de rendimiento) como un sólido amarillo.  $^1\text{H-NMR}$  ( $\text{CDCl}_3$ , 500 MHz) 7,53 (s, 1H), 6,50 (s, 1H), 3,92 (s, 3H), 3,91 (s, 3H), 3,84 (s, 3H) ppm; MS (FIA) 214,1 (M+H); HPLC (Método A) 3,253 min.



**2,4,5-Trimetoxifenilamina:** 1,2,4-Trimetoxi-5-nitro-benceno (1,20 g, 5,63 mmol) y dihidrato de cloruro de estaño (3,81 g, 16,9 mmol) en acetato de etilo (50 ml) se agitaron a 65-70°C durante 20 h. La reacción se enfrió, se neutralizó cuidadosamente con bicarbonato sódico y se filtró a través de Celite. La fase orgánica se lavó con salmuera, se secó (sulfato sódico) y se evaporó. La purificación mediante cromatografía de desarrollo rápido ( $\text{SiO}_2$ ) eluida con acetato de etilo:hexanos 3:7 proporcionaba 2,4,5-trimetoxifenilamina (0,56 g, 54% de rendimiento) como un sólido de color canela.  $^1\text{H-NMR}$  ( $\text{DMSO-d}_6$ , 500 MHz) 6,57 (s, 1H), 6,37 (s, 1H), 3,70 (s, 3H), 3,65 (s, 3H), 3,63 (s, 3H) ppm; HPLC (Método A) 2,163 min.

Esquema 11

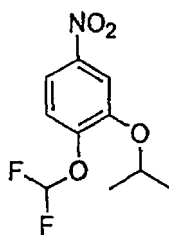


### 35 Ejemplo 14

**2-Difluorometoxi-5-nitrofenol:** Una solución de 4-nitrobenzoceno-1,2-diol (4,18 g, 27,1 mmol), clorodifluoroacetato de metilo (3,0 ml, 28,5 mmol) y carbonato de cesio (11,05 g, 33,9 mmol) en DMF (75 ml) se calentó a 90°C durante 24 h. La reacción se enfrió, se evaporó y se diluyó con acetato de etilo. El producto se extrajo dos veces en NaOH 1N, la fase acuosa combinada se acidificó, se extrajo con acetato de etilo (dos veces) y las capas orgánicas se lavaron con agua (dos veces) y salmuera, se secaron (sulfato sódico) y se evaporaron. La purificación mediante cromatografía de desarrollo rápido ( $\text{SiO}_2$ ) eluida con acetato de etilo:hexanos 2:8 proporcionaba 2-difluorometoxi-5-nitrofenol (1,50 g, 27% de rendimiento) como un sólido amarillo brillante.  $^1\text{H-NMR}$  ( $\text{DMSO-d}_6$ , 500 MHz) 10,9 (s, 1H), 7,76 (d, 1H), 7,73 (dd, 1H), 7,36 (d, 1H), 7,28 (t, 1H) ppm; MS (FIA) 204,1 (M-H); HPLC (Método A) 3,307 min.

Los siguientes compuestos se prepararon de forma similar:

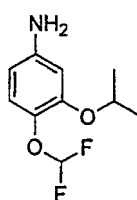
Nombre	Número	MS (M+H)	Método de HPLC A	$^1\text{H-NMR}$
2-Isopropoxi-5-nitrofenol	CF#/N-3	198,1	3,474	( $\text{DMSO-d}_6$ , 500 MHz) 9,87 (s, 1H), 7,70 (dd, 1H), 7,62 (d, 1H), 7,12 (d, 1H), 4,76 (m, 1H), 1,31 (d, 6H) ppm



5  
10  
15  
20  
*1-Difluorometoxi-2-isopropoxi-4-nitrobenceno*: 2-Difluorometoxi-5-nitrofenol (1,49 g, 7,26 mmol), yodo-iso-propano (0,87 ml, 8,72 mmol) y carbonato de cesio (3,55 g, 10,9 mmol) en DMF (20 ml) en un tubo sellado se calentaron a 90°C durante 20 h. La reacción se enfrió y se evaporó, se diluyó con agua y se extrajo (dos veces) con acetato de etilo. La fase orgánica combinada se lavó con agua (tres veces) y salmuera, se secó (sulfato sódico) y se evaporó para proporcionar 1-difluorometoxi-2-isopropoxi-4-nitrobenceno (1,712 g, 95% de rendimiento) como un aceite naranja. <sup>1</sup>H-NMR (CDCl<sub>3</sub>, 500 MHz) 7,95 (m, 2H), 7,38 (d, 1H), 7,37 (t, 1H), 4,80 (m, 1H), 1,54 (d, 6H) ppm; MS (FIA) 216,1 (M-H); HPLC (Método A) 4,108 min.

Los siguientes compuestos se prepararon de forma similar:

Nombre	Número	MS (M+H)	Método de HPLC A	<sup>1</sup> H-NMR
2- Difluorometoxi- 1-isopropoxi-4- nitrobenceno	CF#/N-4	218,2	4,084	(CDCl <sub>3</sub> , 500 MHz) 8,05 (dd, 1H), 8,00 (d, 1H), 6,95 (d, 1H), 6,52 (t, 1H), 4,65 (m, 1H), 1,36 (d, 6H) ppm



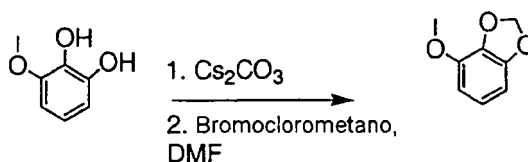
45  
50  
55  
60  
*4-Difluorometoxi-3-isopropoxifenilamina*: A dihidrato de cloruro de estaño (5,46 g, 24,2 mmol) en HCl concentrado (7 ml) a 0°C se añadió 1-difluorometoxi-2-isopropoxi-4-nitrobenceno (1,712 g, 6,92 mmol) en acetato de etilo (7 ml) y la reacción se agitó durante 1 h. La reacción se ajustó hasta ~pH 7 con NaOH y se filtró a través de Celite, lavando con acetato de etilo. La fase orgánica combinada se lavó con salmuera, se secó (sulfato sódico) y se evaporó. La purificación mediante cromatografía de desarrollo rápido (SiO<sub>2</sub>) eluida con acetato de etilo:hexano 2:8 proporcionaba 4-difluorometoxi-3-isopropoxifenilamina (0,55 g, 37% de rendimiento, 57% de rendimiento basado en el material de partida recuperado) como un aceite naranja. <sup>1</sup>H-NMR (CDCl<sub>3</sub>, 500 MHz) 6,94 (d, 1H), 6,41 (t, 1H), 6,31 (dd, 1H), 6,23 (d, 1H), 4,47 (m, 1H), 1,33 (d, 6H) ppm; MS (FIA) 218,2 (M+H); HPLC (Método A) 2,853 min.

## ES 2 318 189 T3

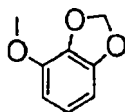
Los siguientes compuestos se prepararon de forma similar:

Nombre	Número	MS (M+H)	Método de HPLC A	<sup>1</sup> H-NMR
3-Difluorometoxi-4-isopropoxi-fenilamina	CF#A-3	218, 2	2, 827	(CDCl <sub>3</sub> , 500 MHz) 6,75 (d, 1H), 6,50 (t, 1H), 6,45 (dd, 1H), 4,26 (m, 1H), 1,23 (d, 6H) ppm

Esquema 12

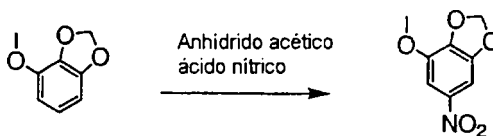


Ejemplo 15

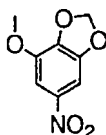


*4-Metoxi-benzo[1,3]dioxol*: Una mezcla de 3-metoxibenceno-1,2-diol (1,161 g, 8,28 mmol) en DMF (10 ml) se añadió a bromoclorometano (611  $\mu$ l, 1,1 equivalentes) y se agitó a 90 grados Celsius durante 4 horas. La mezcla se vertió en agua y se extrajo con diclorometano. La capa orgánica se vertió a través de un cartucho separador de fases y se concentró hasta sequedad. El producto en bruto es un líquido amarillo. El líquido se purificó mediante cromatografía en columna dando 1,21 g, (96%). <sup>1</sup>H-NMR (DMSO, 500 MHz) 6,7 (t, 1H), 6,63 (d, 1H), 6,58 (d, 1H), 5,97 (s, 2H), 3,83 (s, 3H) HPLC (método A) 2,86 min.

Esquema 13



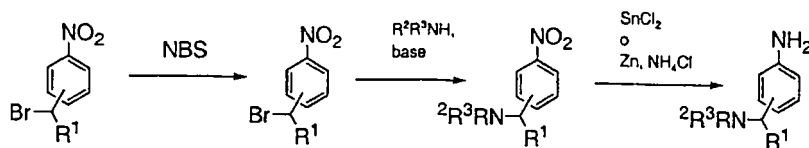
Ejemplo 16



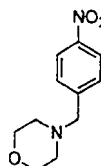
*4-Metoxi-6-nitrobenzo[1,3]dioxol*: 4-Metoxibenzo[1,3]dioxol (2,03 g, 13,34 mmol) se disolvió en anhídrido acético (20 ml) y se enfrió en un baño de hielo mientras se agitaba. Se añadió gota a gota ácido nítrico (1,5 ml) con un embudo de adición durante 30 minutos. El baño de hielo se retiró y la mezcla se agitó durante la noche dejando que la reacción se calentara hasta temperatura ambiente. La mezcla se vertió en agua de hielo y el producto se depositaba y se filtraba y se lavaba con agua. El precipitado se secó bajo vacío en un desecador dando 1,21 g (46% de rendimiento) de 4-metoxi-6-nitrobenzo[1,3]dioxol. NMR-DMSO-d<sub>6</sub>: 7,63 (s, 1H), 7,52 (s, 1H), 6,25 (s, 2H), 3,95 (s, 3H).

ES 2 318 189 T3

Esquema 14



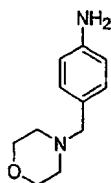
10 Ejemplo 17



20 *4-(4-Nitrobenzil)-morfolina*: A una mezcla de 1-bromometil-4-nitrobenceno (5,0 g, 29,1 mmol) y carbonato potásico (12,0 g, 87 mmol) en THF (100 ml) se añadió morfolina (6,35 ml, 73 mmol) en una corriente lenta. La reacción se agitó 24 h a temperatura ambiente, se filtró a través de Celite y se evaporó. La purificación mediante cromatografía de desarrollo rápido (SiO<sub>2</sub>) proporcionaba 4-(4-nitrobenzil)-morfolina (5,27 g, 81% de rendimiento) como un sólido amarillo claro. <sup>1</sup>H-NMR (DMSO-d<sub>6</sub>, 500 MHz) 8,20 (d, 2H), 7,60 (d, 2H), 3,61 (m, 6H), 2,38 (m, 4H) ppm; MS (FIA) 223,1 (M+H); HPLC (Método A) 1,577 min.

Los siguientes compuestos se prepararon de forma similar:

Nombre	MS (M+H)	Método de HPLC A	<sup>1</sup> H-NMR
1-metil-4-(4-nitrobenzil)-piperazina	236,3	2,202	(DMSO-d <sub>6</sub> , 500 MHz) 8,19 (d, 2H), 7,58 (d, 2H), 3,59 (s, 2H), 2,35 (m an, 8H), 2,15 (s, 3H) ppm
4-(4-Nitrobenzil)-pirrolidina	207,2	2,262	(DMSO-d <sub>6</sub> , 500 MHz) 8,18 (d, 2H), 7,59 (d, 2H), 3,71 (s, 2H), 2,45 (m, 4H), 1,71 (m, 4H) ppm
4-(3-Nitrobenzil)-morfolina	223,1	1,260	(DMSO-d <sub>6</sub> , 500 MHz) 8,17 (s, 1H), 8,13 (d, 1H), 7,78 (d, 1H), 7,64 (t, 1H), 3,61 (m, 6H), 2,38 (m, 4H) ppm



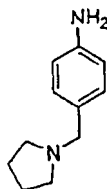
65 *4-Morfolin-4-ilmetilfenilamina*: Siguiendo el procedimiento descrito en el Ejemplo 1.C., el compuesto del epígrafe se obtuvo (1,70 g, 98% de rendimiento) como un sólido naranja. <sup>1</sup>H-NMR (DMSO-d<sub>6</sub>, 500 MHz) 6,91 (d, 2H), 6,49 (d, 2H), 4,95 (s, 2H), 3,53 (m, 4H), 2,28 (m, 4H) ppm; MS (FIA) 193,2 (M+H); HPLC (Método A) 1,038 min.

## ES 2 318 189 T3

Los siguientes compuestos se prepararon de forma similar:

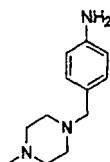
Nombre	MS (M+H)	Método de HPLC A	<sup>1</sup> H-NMR
4-(1-Morfolin-4-iletil)-fenilamina	193,2	1,493	(DMSO-d <sub>6</sub> , 500 MHz) 6,93 (t, 1H), 6,53 (s, 1H), 6,41 (m, 2H), 5,00 (s, 2H), 3,56 (m, 4H), 2,31 (m, 4H) ppm

### Ejemplo 18



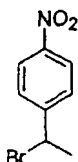
*4-Pirrolidin-1-ilmetilfenilamina:* El compuesto del epígrafe se preparó siguiendo los procedimientos descritos anteriormente para proporcionar 4-pirrolidin-1-ilmetilfenilamina (0,37 g, 20% de rendimiento) como un aceite amarillo. <sup>1</sup>H-NMR (DMSO-d<sub>6</sub>, 500 MHz) 6,92 (d, 2H), 6,49 (d, 2H), 4,88 (s, 2H), 3,38 (s, 2H), 2,38 (m, 4H), 1,66 (m, 4H) ppm; MS (FIA) 177,2 (M+H); HPLC (Método A) 1,162 min.

### Ejemplo 19



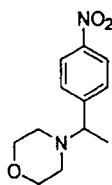
*4-(4-Metilpiperazin-1-ilmetil)-fenilamina (CF#A-5):* Una mezcla de 1-metil-4-(4-nitrobencil)-piperazina (3,09 g, 13,1 mmol), polvo de zinc (4,29 g, 65,6 mmol) y cloruro amónico (2,81 g, 52,5 mmol) en metanol (100 ml) se sometió a reflujo 1 h, se enfrió, se filtró a través de Celite (lavando con metanol) y se evaporó para proporcionar 4-(4-metilpiperazin-1-ilmetil)-fenilamina (2,67 g, 99% de rendimiento) como un sólido ceroso amarillo claro. <sup>1</sup>H-NMR (DMSO-d<sub>6</sub>, 500 MHz) 6,89 (d, 2H), 6,49 (d, 2H), 4,89 (s, 2H), 3,24 (s, 2H), 2,3 (m an, 8H) ppm; MS (FIA) 206,2 (M+H); HPLC (Método A) se coeluye con el frente de disolvente.

### Ejemplo 20



*1-(1-Bromoetil)-4-nitrobenceno:* Una mezcla de 1-etil-4-nitrobenceno (3,4 ml, 25 mmol), N-bromosuccinimida (4,38 g, 24,6 mmol) y peróxido de benzoílo (0,04 g, 0,18 mmol) en tetracloruro de carbono (30 ml) se sometió a reflujo 1 h, se enfrió y se filtró, lavando con acetato de etilo:hexanos 1:1. El filtrado se evaporó y se purificó mediante cromatografía de desarrollo rápido (SiO<sub>2</sub>) eluida con acetato de etilo:hexanos 2:98 para proporcionar 1-(1-bromoetil)-4-nitrobenceno (5,18 g, 90% de rendimiento) como un aceite amarillo. <sup>1</sup>H-NMR (CDCl<sub>3</sub>, 500 MHz) 8,22 (d, 2H), 7,62 (d, 2H), 5,22 (q, 1H), 2,08 (d, 3H) ppm; HPLC (Método A) 3,837 min.

ES 2 318 189 T3



5

10 *4-[1-(4-Nitrofenil)-etil]-morfolina*: Una mezcla de 1-(1-bromoetil)-4-nitrobenceno (1,24 g, 5,43 mmol), carbonato potásico (2,25 g, 16,3 mmol) y morfolina (1,2 ml, 13,6 mmol) en DMF (10 ml) se agitó a temperatura ambiente durante 16 h y a continuación se evaporó. El residuo se suspendió en acetato de etilo, se lavó con agua y salmuera, se secó (sulfato sódico) y se evaporó para proporcionar 4-[1-(4-nitrofenil)-etil]-morfolina (1,225 g, 95% de rendimiento) como un aceite amarillo. <sup>1</sup>H-NMR (DMSO-d<sub>6</sub>, 500 MHz) 8,19 (d, 2H), 7,16 (d, 2H), 3,56 (m, 5H), 2,41 (m, 2H), 2,26 (m, 2H), 1,29 (d, 3H) ppm; MS (FIA) 237,2 (M+H); HPLC (Método A) 2,248 min.

15

Los siguientes compuestos se prepararon de forma similar:

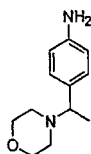
20

Nombre	MS (M+H)	Método de HPLC A	<sup>1</sup> H-NMR
4-[1-(4-Nitrofenil)-etil]-pirrolidina	221,2	2,359	(DMSO-d <sub>6</sub> , 500 MHz) 8,18 (d, 2H), 7,60 (d, 2H), 3,37 (q, 1H), 2,47 (m, 2H), 2,31 (m, 2H), 1,68 (m, 4H), 1,30 (d, 3H) ppm

25

30

35



40

45 *4-(1-Morfolin-4-iletel)-fenilamina*: El compuesto del epígrafe se preparó mediante los métodos descritos anteriormente. <sup>1</sup>H-NMR (DMSO-d<sub>6</sub>, 500 MHz) 6,90 (d, 2H), 6,49 (d, 2H), 4,87 (s, 2H), 3,51 (m, 4H), 3,14 (q, 1H), 2,30 (m, 2H), 2,25 (m, 2H), 1,21 (d, 3H) ppm; MS (FIA) 207,3 (M+H).

Los siguientes compuestos se prepararon de forma similar:

50

Nombre	MS (M+H)	Método de HPLC A	<sup>1</sup> H-NMR
4-(1-pirrolidiniletel)-fenilamina	191,3		(DMSO-d <sub>6</sub> , 500 MHz) 6,93 (d, 2H), 6,48 (d, 2H), 4,86 (s, 2H), 3,1 (m, 1H), 2,45 (m, 2H), 2,29 (m, 2H), 1,64 (m, 2H), 1,21 (d, 3H) ppm

55

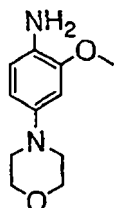
60

65



ES 2 318 189 T3

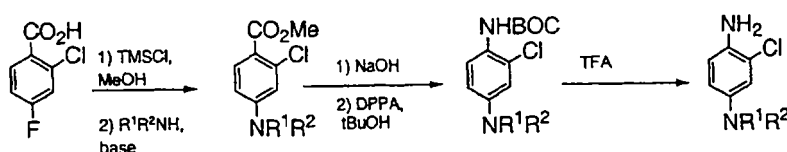
Ejemplo 21



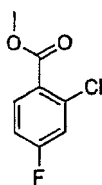
2-Metoxi-4-morfolino-4-ilfenilamina: A una suspensión de 5-morfolino-2-nitroanisol (0,76 g, 3,21 mmol) en MeOH (20 ml) bajo N<sub>2</sub> se añadió Pd/C al 5%. La reacción se agitó bajo H<sub>2</sub> a TA durante 4 h, se filtró a través de Celite, que se lavó con MeOH. El filtrado se concentró a vacío para dar el producto como un sólido púrpura pegajoso (0,63 g, 95% de rendimiento).

Nombre	MS (M+H)	Método de HPLC A	<sup>1</sup> H-NMR
2-Metoxi-4-morfolino-4-ilfenilamina	209,15 (método B)		(DMSO-d <sub>6</sub> , 500 MHz): 6,52 (d, 1H) 6,50 (d, 1H), 6,28 (dd, 1H), 4,23 (s, 2H), 3,80- B) 3,65 (m, 7H), 2,95-2,90 (m, m, 4H)
Indan-4-ilamina		2,72 (método A)	(CDCl <sub>3</sub> , 500 MHz): 6,97 (t, 1H), 6,68 (d, 1H), 6,48 (d, 1H), 3,54 (s an, 2H), 2,90 (t, A) 2H), 2,71 (t, 2H), 2,20-1,97 (m, 2H)
7-Metoxibenzo[1,3]dioxol-5-ilamina	168,05		

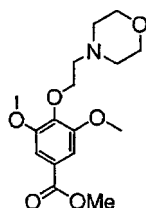
Esquema 15



## Ejemplo 22



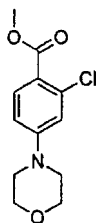
5  
 10 *Éster metílico de ácido 2-cloro-4-fluorobenzoico*: Una mezcla de ácido 2-cloro-4-fluorobenzoico (6,5 g, 37 mmol) en metanol (100 ml) se trató con clorotrimetilsilano (14,0 ml, 111 mmol), se agitó 24 h a temperatura ambiente y se evaporó. El residuo se disolvió en diclorometano, se lavó con bicarbonato sódico, se secó (sulfato sódico) y se evaporó para proporcionar éster metílico de ácido 2-cloro-4-fluorobenzoico (7,01 g, 99% de rendimiento) como un aceite amarillo claro. <sup>1</sup>H-NMR (CDCl<sub>3</sub>, 500 MHz) 7,93 (m, 1H), 7,22 (m, 1H), 7,06 (m, 1H), 3,95 (s, 3H) ppm; MS (FIA) 189,1 (M+H); HPLC (Método A) 3,37 min.



20  
 25 *Éster metílico de ácido 3,5-dimetoxi-4-(2-morfolin-4-iletoti)benzoico*: A una solución de 3,5-dimetoxi-4-hidroxi-benzoato de metilo (3,0 g, 14 mmol) en DMF (10 ml) se añadieron hidrocloreto de 4-(2-cloroetil)-morfolina (3,99 g, 21 mmol) y K<sub>2</sub>CO<sub>3</sub> sólido (8,4 g, 60 mmol). La mezcla se calentó a 60°C bajo N<sub>2</sub> durante 30 h. Se diluyó con EtOAc (100 ml) y se lavó con H<sub>2</sub>O (2 x 50 ml), se reextrajo la fase acuosa y las fases orgánicas combinadas se lavaron con salmuera. Se secó sobre Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>, se filtró y se evaporó para dar el producto como un sólido pardo (4,79 g, cuantitativo). <sup>1</sup>H-NMR (CDCl<sub>3</sub>, 500 MHz) 7,28 (s, 2H), 4,15 (t, 2H), 3,91 (s, 3H), 3,88 (s, 6H), 3,75-3,71 (m, 4H), 2,78 (t, 2H), 2,59 (s an, 4H) ppm; MS (FIA) 326,17 (M+H).

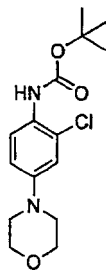
35 El siguiente compuesto se preparó de forma similar:

Nombre	MS (M+H)	TA (min)	<sup>1</sup> H-NMR
Éster metílico de ácido 4-isopropoxi-3,5-dimetoxibenzoico	25,13	3,38	(DMSO-d <sub>6</sub> , 500 MHz): 7,24 (s, 2H), 4,45-4,32 (m, 1H), 3,85 (s, 3H), 3,81 (s, 6H), 1,18 (d, 6H)



50  
 55 *Éster metílico de ácido 2-cloro-4-morfolin-4-ilbenzoico*: Una mezcla de éster metílico de ácido 2-cloro-4-fluorobenzoico (3,51 g, 18,6 mmol), morfolina (1,95 ml, 22,3 mmol) y carbonato potásico (5,12 g, 37,1 mmol) en N-metilpirrolidinona (20 ml) se agitó a 120°C durante 5 h. La reacción se enfrió, se diluyó con acetato de etilo y se filtró a través de Celite. El filtrado se lavó cuatro veces con agua, una vez con salmuera, se secó (sulfato sódico) y se evaporó. La purificación mediante cromatografía de desarrollo rápido (SiO<sub>2</sub>) eluida con acetato de etilo:hexanos 2:8 proporcionaba éster metílico de ácido 2-cloro-4-morfolin-4-ilbenzoico (3,08 g, 65% de rendimiento) como un sólido blanco. <sup>1</sup>H-NMR (CDCl<sub>3</sub>, 500 MHz) 7,79 (d, 1H), 6,81 (d, 1H), 6,67 (dd, 1H), 3,81 (s, 3H), 3,78 (m, 4H), 3,20 (m, 4H) ppm; MS (FIA) 256,1 (M+H); HPLC (Método A) 3,275 min.

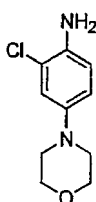
ES 2 318 189 T3



5  
 10  
 15 *Éster terc-butílico de ácido (2-cloro-4-morfolin-4-ilfenil)-carbámico:* Una mezcla de éster metílico de ácido 2-cloro-4-morfolin-4-ilbenzoico (3,08 g, 12,0 mmol) y NaOH 6N (2,5 ml, 15 mmol) en metanol (50 ml) y agua (7,5 ml) se agitó 24 h a temperatura ambiente y a continuación se acidificó con HCl 2 N. El precipitado se separó por filtración, se lavó con agua y se secó para proporcionar ácido 2-cloro-4-morfolin-4-ilbenzoico (2,56 g, 88% de rendimiento) como un sólido blanco. Este producto intermedio (10,6 mmol) se suspendió en terc-butanol (20 ml), se trató con difenilfosforilazida (2,30 ml, 10,6 mmol), a continuación con trietilamina (1,45 ml, 10,6 mmol), se agitó a reflujo durante 20 h y se evaporó. La purificación mediante cromatografía de desarrollo rápido (SiO<sub>2</sub>) eluida con acetato de etilo:hexanos 2:8 proporcionaba éster terc-butílico de ácido (2-cloro-4-morfolin-4-ilfenil)-carbámico (2,84 g) como una mezcla (~1:1) con éster terc-butílico de ácido 2-cloro-4-morfolin-4-ilbenzoico. Esta mezcla se continuó sin purificación adicional. <sup>1</sup>H-NMR (CDCl<sub>3</sub>, 500 MHz) 8,0 (an, 1H), 7,80 (d, 1H), 7,4 (d, 1H), 6,90 (d, 1H), 6,87 (d, 1H), 6,84 (dd, 1H), 6,75 (dd, 1H), 3,87 (m, 8H), 3,26 (m, 4H), 3,11 (m, 4H), 1,61 (s, 9H), 1,55 (s, 9H) ppm; MS (FIA) 313,1 (M+H); HPLC (Método A) 3,70 min.

25 Los siguientes compuestos se prepararon de una manera similar:

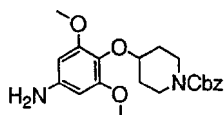
Nombre	MS (M+H)	TR HPLC (min)	<sup>1</sup> H-NMR
30 35 40 45 46 47 48 49 50 51 52 53 54 55 56 57 58 59 60 61 62 63 64 65 66 67 68 69 70 71 72 73 74 75 76 77 78 79 80 81 82 83 84 85 86 87 88 89 90 91 92 93 94 95 96 97 98 99 100 101 102 103 104 105 106 107 108 109 110 111 112 113 114 115 116 117 118 119 120 121 122 123 124 125 126 127 128 129 130 131 132 133 134 135 136 137 138 139 140 141 142 143 144 145 146 147 148 149 150 151 152 153 154 155 156 157 158 159 160 161 162 163 164 165 166 167 168 169 170 171 172 173 174 175 176 177 178 179 180 181 182 183 184 185 186 187 188 189 190 191 192 193 194 195 196 197 198 199 200 201 202 203 204 205 206 207 208 209 210 211 212 213 214 215 216 217 218 219 220 221 222 223 224 225 226 227 228 229 230 231 232 233 234 235 236 237 238 239 240 241 242 243 244 245 246 247 248 249 250 251 252 253 254 255 256 257 258 259 260 261 262 263 264 265 266 267 268 269 270 271 272 273 274 275 276 277 278 279 280 281 282 283 284 285 286 287 288 289 290 291 292 293 294 295 296 297 298 299 300 301 302 303 304 305 306 307 308 309 310 311 312 313 314 315 316 317 318 319 320 321 322 323 324 325 326 327 328 329 330 331 332 333 334 335 336 337 338 339 340 341 342 343 344 345 346 347 348 349 350 351 352 353 354 355 356 357 358 359 360 361 362 363 364 365 366 367 368 369 370 371 372 373 374 375 376 377 378 379 380 381 382 383 384 385 386 387 388 389 390 391 392 393 394 395 396 397 398 399 400 401 402 403 404 405 406 407 408 409 410 411 412 413 414 415 416 417 418 419 420 421 422 423 424 425 426 427 428 429 430 431 432 433 434 435 436 437 438 439 440 441 442 443 444 445 446 447 448 449 450 451 452 453 454 455 456 457 458 459 460 461 462 463 464 465 466 467 468 469 470 471 472 473 474 475 476 477 478 479 480 481 482 483 484 485 486 487 488 489 490 491 492 493 494 495 496 497 498 499 500 501 502 503 504 505 506 507 508 509 510 511 512 513 514 515 516 517 518 519 520 521 522 523 524 525 526 527 528 529 530 531 532 533 534 535 536 537 538 539 540 541 542 543 544 545 546 547 548 549 550 551 552 553 554 555 556 557 558 559 560 561 562 563 564 565 566 567 568 569 570 571 572 573 574 575 576 577 578 579 580 581 582 583 584 585 586 587 588 589 590 591 592 593 594 595 596 597 598 599 600 601 602 603 604 605 606 607 608 609 610 611 612 613 614 615 616 617 618 619 620 621 622 623 624 625 626 627 628 629 630 631 632 633 634 635 636 637 638 639 640 641 642 643 644 645 646 647 648 649 650 651 652 653 654 655 656 657 658 659 660 661 662 663 664 665 666 667 668 669 670 671 672 673 674 675 676 677 678 679 680 681 682 683 684 685 686 687 688 689 690 691 692 693 694 695 696 697 698 699 700 701 702 703 704 705 706 707 708 709 710 711 712 713 714 715 716 717 718 719 720 721 722 723 724 725 726 727 728 729 730 731 732 733 734 735 736 737 738 739 740 741 742 743 744 745 746 747 748 749 750 751 752 753 754 755 756 757 758 759 760 761 762 763 764 765 766 767 768 769 770 771 772 773 774 775 776 777 778 779 780 781 782 783 784 785 786 787 788 789 790 791 792 793 794 795 796 797 798 799 800 801 802 803 804 805 806 807 808 809 810 811 812 813 814 815 816 817 818 819 820 821 822 823 824 825 826 827 828 829 830 831 832 833 834 835 836 837 838 839 840 841 842 843 844 845 846 847 848 849 850 851 852 853 854 855 856 857 858 859 860 861 862 863 864 865 866 867 868 869 870 871 872 873 874 875 876 877 878 879 880 881 882 883 884 885 886 887 888 889 890 891 892 893 894 895 896 897 898 899 900 901 902 903 904 905 906 907 908 909 910 911 912 913 914 915 916 917 918 919 920 921 922 923 924 925 926 927 928 929 930 931 932 933 934 935 936 937 938 939 940 941 942 943 944 945 946 947 948 949 950 951 952 953 954 955 956 957 958 959 960 961 962 963 964 965 966 967 968 969 970 971 972 973 974 975 976 977 978 979 980 981 982 983 984 985 986 987 988 989 990 991 992 993 994 995 996 997 998 999 1000			



## ES 2 318 189 T3

5 *2-Cloro-4-morfolin-4-ilfenilamina*: Una solución de éster *tert*-butílico de ácido (2-cloro-4-morfolin-4-ilfenil)-carbámico impuro (2,84 g) en diclorometano (30 ml) se trató con ácido trifluoroacético (3,5 ml), se agitó a temperatura ambiente durante 24 h y se evaporó. El residuo se disolvió en acetato de etilo, se lavó con NaOH 1N, agua y salmuera, se secó (sulfato sódico) y se evaporó. La purificación mediante cromatografía de desarrollo rápido (SiO<sub>2</sub>) eluida con acetato de etilo:hexanos 35:65 proporcionaba 2-cloro-4-morfolin-4-ilfenilamina (0,77 g, 40% de rendimiento) como un sólido blanquecino. <sup>1</sup>H-NMR (CDCl<sub>3</sub>, 500 MHz) 6,92 (an, 1H), 6,77 (an, 2H), 3,89 (m, 6H), 3,05 (m, 4H) ppm; MS (FIA) 213,1 (M+H); HPLC (Método A) 1,975 min.

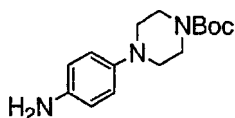
10



15 *Éster bencílico de ácido 4-(4-amino-2,6-dimetoxifenoxi)-piperidin-1-carboxílico*: El compuesto del epígrafe se preparó a partir de éster bencílico de ácido 4-(4-*tert*-butoxicarbonilamino-2,6-dimetoxifenoxi)-piperidin-1-carboxílico siguiendo el procedimiento descrito en el Ejemplo ST-3. MS (ES+): m/z = 387,2.

20 Ejemplo 24

20



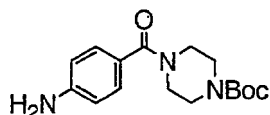
25

25 *Éster *tert*-butílico de ácido 4-(4-aminofenil)-piperazin-1-carboxílico*: El compuesto del epígrafe se preparó a partir de 4-yodoanilina y piperazincarboxilato de *tert*-butilo siguiendo el procedimiento descrito en el Ejemplo ST-1. MS (ES+): m/z = 278,2.

30

30 Ejemplo 25

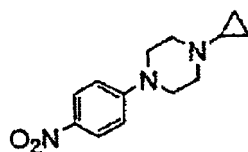
35



40 *Éster *tert*-butílico de ácido 4-(4-aminobenzoil)-piperazin-1-carboxílico*: A una solución de ácido 4-aminobenzoi-co (411 mg, 3,00 mmol) en DMF (3,0 ml) a temperatura ambiente se añadieron EDC (862 mg, 4,50 mmol), HOBt (608 mg, 4,50 mmol), trietilamina (606 mg, 0,835 ml, 6,00 mmol) y piperazincarboxilato de *tert*-butilo (671 mg, 3,60 mmol). La mezcla se agitó durante 22 h y a continuación se añadió NaOH acuoso 2 N para ajustar el pH > 10. La mezcla se extrajo con acetato de etilo y la capa orgánica se secó sobre MgSO<sub>4</sub> y se concentró. El residuo se purificó mediante cromatografía en columna de gel de sílice eluida con EtOAc:hexanos (EtOAc de 50 a 90%) para dar éster *tert*-butílico de ácido 4-(4-aminobenzoil)-piperazin-1-carboxílico (796 mg, 87%) como un aceite incoloro. MS (ES+): m/z = 306,2.

50 Ejemplo 26

55

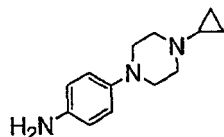


60 *1-Ciclopropil-4-(4-nitrofenil)-piperazina*: A una solución de 1-(4-nitrofenil)piperazina (1,04 g, 5,00 mmol) en metanol (25 ml) bajo nitrógeno se añadieron tamices moleculares (1,0 g), ácido acético (3,00 g, 2,86 ml, 50,0 mmol), [(1-etoxiciclopropil)oxi]trimetilsilano (5,22 g, 5,99 ml, 30,0 mmol) y cianoborohidruro sódico (1,41 g, 22,5 mmol). La mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 2,5 d, se filtró y se concentró. Se añadieron al residuo agua y NaOH acuoso 1 N para ajustar el pH > 11. La mezcla se extrajo con acetato de etilo y la capa orgánica se secó sobre Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> y se concentró para dar el compuesto del epígrafe (1,24 g, 100%) como un sólido amarillo. MS (ES+): m/z = 247,8.

65

## Ejemplo 27

5

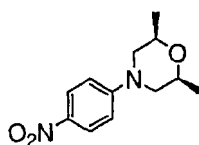


10 *4-(4-Ciclopropilpiperazin-1-il)-fenilamina*: A una solución de 1-ciclopropil-4-(4-nitrofenil)-piperazina (1,24 g, 5,00 mmol) en metanol (25 ml) se añadieron Pd/C (10%, 100 mg) y ácido trifluoroacético (1,0 ml). La mezcla se agitó bajo 1 atm. de hidrógeno (globo) durante la noche, se filtró y se concentró. Se añadieron al residuo agua y NaOH acuoso 1 N para ajustar el pH > 11. La mezcla se extrajo con acetato de etilo y la capa orgánica se secó sobre Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> y se concentró para dar el compuesto del epígrafe (1,08 g, 100%) como un aceite marrón. MS (ES+): m/z = 218,1.

15

## Ejemplo 28

20

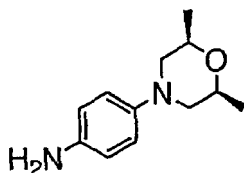


25 *cis-2,6-Dimetil-4-(4-nitrofenil)-morfolina*: Una mezcla de 1-fluoro-4-nitrobenceno, 2,6-dimetilmorfolina (adquirida de Aldrich) y diisopropilamina se calentó a 110°C durante 15 h. Después de enfriarse hasta temperatura ambiente, se añadió agua a la mezcla y se extrajo con EtOAc. La fase orgánica se secó sobre MgSO<sub>4</sub> y se concentró. El residuo se purificó mediante cromatografía en columna de gel de sílice eluida con EtOAc:hexanos (EtOAc de 5 a 35%) para dar trans-2,6-dimetil-4-(4-nitrofenil)-morfolina (258 mg) y cis-2,6-dimetil-4-(4-nitrofenil)-morfolina (838 mg), ambas como sólidos amarillos. Isómero trans: MS (ES+): m/z = 237,2; <sup>1</sup>H NMR (CDCl<sub>3</sub>, 500 MHz): δ 1,30 (d, 6H), 3,17 (dd, 2H), 3,46 (dd, 2H), 4,15-4,22 (m, 2H), 6,77 (d, 2H), 8,14 (d, 2H). Isómero cis: MS (ES+): m/z = 237,2; <sup>1</sup>H NMR (CDCl<sub>3</sub>, 500 MHz): δ 1,29 (d, 6H), 2,62 (dd, 2H), 3,67 (dd, 2H), 3,73-3,81 (m, 2H), 6,84 (d, 2H), 8,14 (d, 2H).

30

## Ejemplo 29

35

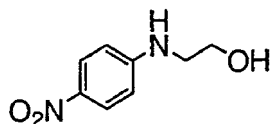


40

45 *4-(2,6-Dimetilmorfolin-4-il)-fenilamina*: El compuesto del epígrafe se preparó a partir de cis-2,6-dimetil-4-(4-nitrofenil)-morfolina siguiendo el procedimiento descrito anteriormente. MS (ES+): m/z = 207,3.

## Ejemplo 30

50

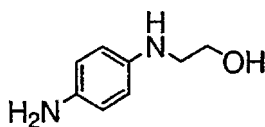


55

60 *2-(4-Nitrofenilamino)-etanol*: El compuesto del epígrafe se preparó a partir de 1-fluoro-4-nitrobenceno y 2-aminoetanol siguiendo el procedimiento descrito anteriormente. MS (ES+): m/z = 183,0; <sup>1</sup>H NMR (CDCl<sub>3</sub>, 500 MHz): δ 3,41 (t, 2H), 3,92 (t, 2H), 6,59 (d, 2H), 8,11 (d, 2H).

## Ejemplo 31

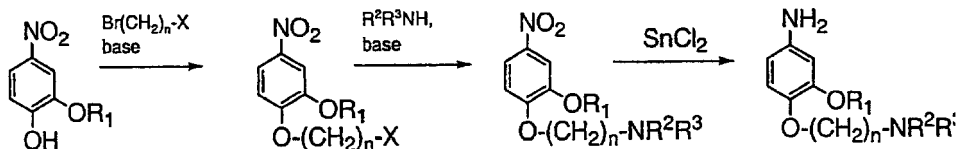
65



## ES 2 318 189 T3

*2-(4-Aminofenilamino)-etanol*: El compuesto del epígrafe se preparó a partir de 2-(4-nitrofenilamino)-etanol siguiendo el procedimiento descrito anteriormente. MS (ES+): m/z = 153,0.

Esquema 16



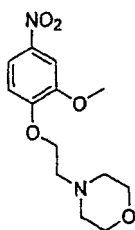
### Ejemplo 32

*1-(2-Cloroetoxi)-2-metoxi-4-nitrobenceno*: Una mezcla de 2-metoxi-4-nitrofenol (2,50 g, 14,8 mmol), 1-bromo-2-cloroetano (1,35 ml, 16,3 mmol) y carbonato potásico (4,08 g, 29,6 mmol) en DMF (50 ml) en un tubo sellado se calentó a 90°C durante 18 h. La reacción se enfrió y se filtró, lavando con acetato de etilo. El filtrado se lavó con bicarbonato sódico, agua (4 veces) y salmuera, y se secó (sulfato sódico) y se evaporó. La purificación mediante cromatografía de desarrollo rápido (SiO<sub>2</sub>) con acetato de etilo:hexanos 35:65 proporcionaba 1-(2-cloroetoxi)-2-metoxi-4-nitrobenceno (1,93 g, 56% de rendimiento) como un sólido blanquecino. <sup>1</sup>H-NMR (DMSO-d<sub>6</sub>, 500 MHz) 7,89 (dd, 1H), 7,76 (d, 1H), 7,21 (d, 1H), 4,41 (t, 2H), 4,00 (t, 2H), 3,90 (s, 3H) ppm; HPLC (Método A) 3,781 min.

Los siguientes compuestos se prepararon de forma similar:

Nombre	MS (M+H)	Método A de HPLC	<sup>1</sup> H-NMR
1-(4-Clorobutoxi)-2-metoxi-4-nitrobenceno		4,204	(DMSO-d <sub>6</sub> , 500 MHz) 7,9 (dd, 1H), 7,75 (d, 1H), 7,2 (d, 1H), 4,15 (t, 2H), 3,9 (s, 3H), 3,75 (t, 2H), 1,9 (m, 4H) ppm
1-(3-Bromopropoxi)-2-metoxi-4-nitrobenceno		4,121	(DMSO-d <sub>6</sub> , 500 MHz) 7,90 (dd, 1H), 7,75 (d, 1H), 7,22 (d, 1H), 4,23 (t, 2H), 3,89 (s, 3H), 3,66 (t, 2H), 2,30 (m, 2H) ppm
1-(3-Cloropropoxi)-2-metoxi-4-nitrobenceno		3,843	(DMSO-d <sub>6</sub> , 500 MHz) 7,89 (dd, 1H), 7,75 (d, 1H), 7,21 (d, 1H), 4,24 (t, 2H), 3,89 (s, 3H), 3,79 (t, 2H), 2,22 (m, 2H) ppm
Éster benciílico de ácido 4-(2,6-dimetoxi-4-metoxicarbonilfenoxi)-piperidin-1-carboxílico	430,3		

ES 2 318 189 T3



5  
10  
15  
20  
25  
30  
35  
40  
45  
50  
55  
60  
65

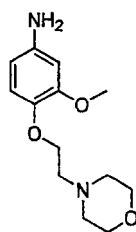
*4-[2-(2-Metoxi-4-nitrofenoxi)-etil]-morfolina:* Una mezcla de 1-(2-cloroetoxi)-2-metoxi-4-nitrobenceno (0,60 g, 2,59 mmol), morfolina (0,28 ml, 3,11 mmol), yoduro sódico (0,39 g, 2,59 mmol) y carbonato potásico (0,71 g, 5,18 mmol) en etanol (5 ml) se calentó en un tubo sellado a 90°C durante 18 h, se enfrió, se filtró y se evaporó. La purificación mediante cromatografía de desarrollo rápido (SiO<sub>2</sub>) eluida con metanol:diclorometano 2:98 proporcionaba 4-[2-(2-metoxi-4-nitrofenoxi)-etil]-morfolina (0,37 g, 51% de rendimiento) como un sólido amarillo claro. <sup>1</sup>H-NMR (DMSO-d<sub>6</sub>, 500 MHz) 7,89 (dd, 1H), 7,74 (d, 1H), 7,21 (d, 1H), 4,23 (t, 2H), 3,88 (s, 3H), 3,88 (m, 4H), 2,73 (t, 2H), 2,50 (m, 4H) ppm; MS (FIA) 283,2 (M+H); HPLC (Método A) 2,652 min.

Los siguientes compuestos se prepararon de forma similar:

Nombre	MS (M+H)	Método A de HPLC	<sup>1</sup> H-NMR
4-[4-(2-Metoxi-4-nitrofenoxi)-butil]-morfolina	311,1		(DMSO-d <sub>6</sub> , 500 MHz) 7,89 (dd, 1H), 7,73 (d, 1H), 7,18 (d, 1H), 4,13 (t, 2H), 3,88 (s, 3H), 3,55 (m, 4H), 2,32 (m, 6H), 1,78 (m, 2H), 1,57 (m, 2H) ppm
Diethyl-[2-(2-metoxi-4-nitrofenoxi)etil]-amina	269,2	2,588	(DMSO-d <sub>6</sub> , 500 MHz) 7,89 (dd, 1H), 7,73 (d, 1H), 7,20 (d, 1H), 4,15 (t, 2H), 3,88 (s, 3H), 2,81 (t, 2H), 2,55 (q, 4H), 0,97 (t, 6H) ppm

ES 2 318 189 T3

5	1-[3-(2-Metoxi-4-nitrofenoxi)-propil]-1H-imidazol	278,1	2,601	(DMSO-d6, 500 MHz) 7,79 (dd, 1H), 7,76 (d, 1H), 7,76 (s, 1H), 7,20 (s, 1H), 7,15 (d, 1H), 6,89 (s, 1H), 4,13 (t, 2H), 4,05 (t, 2H), 3,91 (s, 3H), 2,23 (m, 2H) ppm
15	Dietil-[3-(2-metoxi-4-nitrofenoxi)-propil]-amina	283,2	2,811	(DMSO-d6, 500 MHz) 7,88 (dd, 1H), 7,73 (d, 1H), 7,17 (d, 1H), 4,15 (t, 2H), 3,88 (s, 3H), 2,50 (m, 2H), 2,44 (q, 4H), 1,85 (m, 2H), 0,93 (t, 6H) ppm
25	4-[3-(2-Metoxi-4-nitrofenoxi)-propil]-2,6-dimetilmorfolina	325,1	2,962	(DMSO-d6, 500 MHz) 7,89 (dd, 1H), 7,73 (d, 1H), 7,17 (d, 1H), 4,15 (t, 2H), 3,88 (s, 3H), 3,53 (m, 2H), 2,74 (d, 2H), 2,39 (t, 2H), 1,92 (m, 2H), 1,57 (t, 2H), 1,04 (d, 6H) ppm
35	4-[3-(2-Metoxi-4-nitrofenoxi)-propil]-morfolina	297,1	2,574	(DMSO-d6, 500 MHz) 7,89 (dd, 1H), 7,73 (d, 1H), 7,18 (d, 1H), 4,15 (t, 2H), 3,88 (s, 3H), 3,57 (m, 4H), 2,41 (t, 2H), 2,36 (m, 4H), 1,92 (m, 2H) ppm



50

55

60

65

*3-Metoxi-4-(2-morfolin-4-iletoksi)-fenilamina:* El compuesto del epígrafe se preparó siguiendo los procedimientos descritos anteriormente para obtener (0,14 g, 43% de rendimiento) un aceite rojo. <sup>1</sup>H-NMR (DMSO-d6, 500 MHz) 6,65 (d, 1H), 6,24 (d, 1H), 6,03 (dd, 1H), 4,70 (s, 2H), 3,87 (t, 2H), 3,66 (s, 3H), 3,56 (m, 4H), 2,58 (t, 2H), 2,44 (m, 4H) ppm; MS (FIA) 253,2 (M+H); HPLC (Método A) se coeluye con el frente de disolvente.



## ES 2 318 189 T3

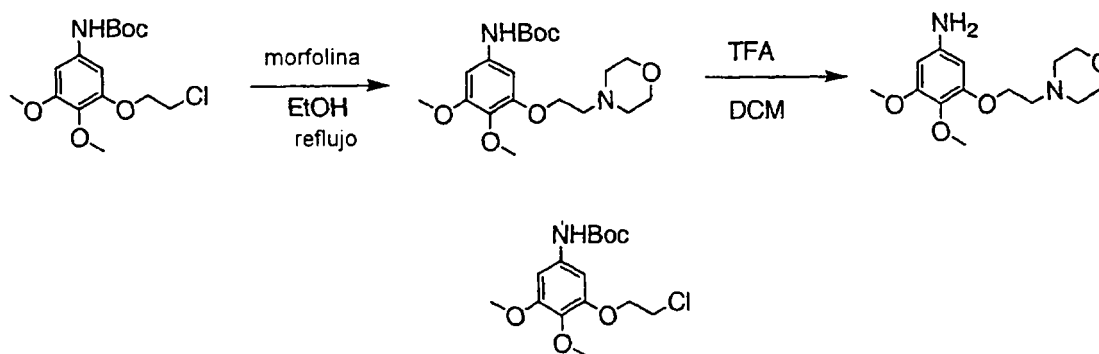
Los siguientes compuestos se prepararon de forma similar:

Nombre	MS (M+H)	Método A de HPLC	<sup>1</sup> H-NMR
3-Metoxi-4-(3-morfolin-4-il-propoxi)-fenilamina	267,2	2,746	(DMSO-d6, 500 MHz) 6,62 (d, 1H), 6,24 (d, 1H), 6,03 (dd, 1H), 4,68 (s, 2H), 3,80 (t, 2H), 3,66 (s, 3H), 3,56 (m, 4H), 2,38 (t, 2H), 2,34 (m, 4H), 1,76 (m, 2H) ppm
4-[3-(2,6-Dimetil-morfolin-4-il)-propoxi]-3-metoxifenilamina	295,2	2,229	(DMSO-d6, 500 MHz) 6,62 (d, 1H), 6,24 (d, 1H), 6,03 (dd, 1H), 4,68 (s, 2H), 3,79 (t, 2H), 3,66 (s, 3H), 3,52 (m, 4H), 2,72 (d, 2H), 2,36 (t, 2H), 1,76 (m, 2H), 1,56 (t, 2H), 1,03 (d, 6H) ppm
4-(3-Dietilaminopropoxi)-3-metoxifenilamina	253,2	2,075	(DMSO-d6, 500 MHz) 6,63 (d, 1H), 6,25 (d, 1H), 6,04 (dd, 1H), 4,70 (s, 2H), 3,82 (t, 2H), 3,66 (s, 3H), 2,6 (m an, 6H), 1,8 (m an, 2H), 1,00 (m an, 6H) ppm
4-(3-Imidazol-1-il-propoxi)-3-metoxifenilamina	248,2	1,681	(DMSO-d6, 500 MHz) 7,61 (s, 1H), 7,18 (s, 1H), 6,88 (s, 1H), 6,64 (d, 1H), 6,26 (d, 1H), 6,04 (dd, 1H), 4,73 (s, 2H), 4,11 (t, 2H), 3,70 (t, 2H), 3,68 (s, 3H), 2,04

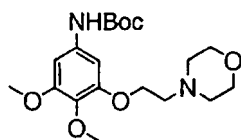
ES 2 318 189 T3

			(m, 2H) ppm
5	4-(2-Dietilaminoe-toxi)-3-metoxi-fenilamina	239,2 2,190	(DMSO-d6, 500 MHz) 6,64 (d, 1H), 6,24 (d, 1H), 6,03 (dd, 1H), 4,68 (s, 2H), 3,81 (t, 2H), 3,66 (s, 3H), 2,67 (m, 2H), 2,5 (m, 4H), 0,95 (t, 6H) ppm
10			
15	3-Metoxi-4-(4-morfolin-4-il-butoxi)-fenilamina	283,2	(DMSO-d6, 500 MHz) 6,62 (d, 1H), 6,24 (d, 1H), 6,03 (dd, 1H), 4,67 (s, 2H), 3,78 (t, 2H), 3,66 (s, 3H), 3,55 (m, 4H), 2,28 (t, 2H), 2,32 (m, 4H), 1,62 (m, 2H), 1,53 (m, 2H) ppm
20			
25			

Esquema 17



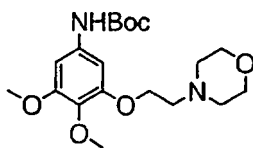
50 *Éster terc-butílico de ácido [3-(2-cloroetoxi)-4,5-dimetoxifenil]-carbámico:* Ácido 3-(2-cloroetoxi)-4,5-dimetoxibenzoico (500 mg, 1,9 mmol), DPPA (550 mg, 2 mmol) y TEA (2 mmol) se combinaron en 5 ml de t-butanol y se sometieron a reflujo durante 5 h. El t-butanol se retiró bajo vacío y el residuo se purificó mediante cromatografía en gel de sílice (metanol al 5%/DCM), proporcionando 90 mg de éster terc-butílico de ácido [3-(2-cloroetoxi)-4,5-dimetoxifenil]-carbámico. NMR CDCl<sub>3</sub>: 6,7 (d, 2H), 6,4 (bs, 1H), 4,3 (t, 3H), 3,85 (s, 3H), 3,80 (s, 3H), 3,82 (m, 2H), 1,5 (s, 9H).



60 *Éster terc-butílico de ácido [3,4-dimetoxi-5-(2-morfolin-4-iletoxi)-fenil]-carbámico:* Éster terc-butílico de ácido [3-(2-cloroetoxi)-4,5-dimetoxifenil]-carbámico (90 mg, 0,27 mmol) en 1 ml de etanol se trató con 200 µl de morfolina y se sometió a reflujo durante 18 h. El disolvente y la morfolina en exceso se evaporaron y el residuo se purificó mediante tlc preparativa, proporcionando 79 mg de éster terc-butílico de ácido [3,4-dimetoxi-5-(2-morfolin-4-iletoxi)-fenil]-carbámico. MS ES+ 383.

65

ES 2 318 189 T3



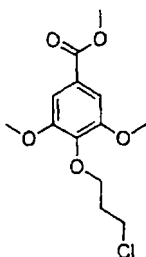
3,4-Dimetoxi-5-(2-morfolin-4-il-etoxi)-fenilamina

Éster terc-butílico de ácido de ácido [3,4-dimetoxi-5-(2-morfolin-4-il-etoxi)-fenil]-carbámico (97 mg, 0,24 mmol) se agitó en 1 ml de DMC y 1 ml de TFA. Después de ~1 h, el TFA y el DCM se evaporaron y se añadieron 2 ml de solución saturada de bicarbonato sódico. La capa acuosa se extrajo con DCM que se evaporó proporcionando 60 mg de 3,4-dimetoxi-5-(2-morfolin-4-il-etoxi)-fenilamina. MS ES+ 283,1.

Las siguientes anilinas se prepararon usando procedimientos similares:

Nombre	MS (M+H)
3-(2-Dimetilaminoetoxi)-4,5-dimetoxifenilamina	241,1
3-(2-Dietilaminoetoxi)-4,5-dimetoxifenilamina	269,2
3-[2-(2,6-Dimetilmorfolin-4-il)-etoxi]-4,5-dimetoxifenilamina	311,2
3,4-Dimetoxi-5-[2-(4-metilpiperazin-1-il)-etoxi]-fenilamina	296,2
3-(2-Imidazol-1-iletexi)-4,5-dimetoxifenilamina	264,1
3,4-Dimetoxi-5-(3-morfolin-4-il-propoxi)-fenilamina	297,2
3-(3-Dimetilaminopropoxi)-4,5-dimetoxifenilamina	255,2

Ejemplo 33

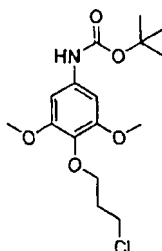


Éster terc-butílico de ácido [4-(3-Cloropropoxi)-3,5-dimetoxifenil]-carbámico: El compuesto del epígrafe se preparó siguiendo los procedimientos descritos anteriormente. <sup>1</sup>H-NMR (CDCl<sub>3</sub>, 500 MHz) 7,22 (s, 2H), 4,11 (t, 2H), 3,84 (s, 3H), 3,83 (s, 6H), 3,78 (t, 2H), 2,11 (m, 2H) ppm; HPLC (Método A) 4,060 min.

## ES 2 318 189 T3

Los siguientes compuestos se prepararon de manera similar:

Nombre	MS (M+H)	Método A de HPLC	<sup>1</sup> H-NMR
Éster metílico de ácido 4-(4- Clorobutoxi)-3,5- dimetoxibenzoico		4,227	(CDCl <sub>3</sub> , 500 MHz) 7,32 (s, 2H), 4,09 (t, 2H), 3,94 (s, 3H), 3,92 (s, 6H), 3,68 (t, 2H), 2,7 (m, 2H), 1,92 (m, 2H) ppm
Éster metílico de ácido 3-(2- cloroetoxi)-4,5- dimetoxibenzoico			NMR CDCl <sub>3</sub> : 7,35 (s, 1H), 7,30 (s, 1H), 4,35 (t, 3,95 (s, 3H), 3,90 (s, 6H), 3,85 (t, 2H)

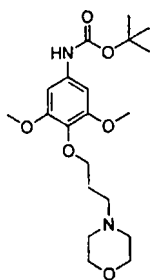


Éster *tert*-butílico de ácido [4-(3-cloropropoxi)-3,5-dimetoxifenil]-carbámico: El compuesto del epígrafe se preparó siguiendo el procedimiento descrito en el Ejemplo 7.C. <sup>1</sup>H-NMR (CDCl<sub>3</sub>, 500 MHz) 6,58 (s, 2H), 6,35 (s, 1H), 3,98 (t, 2H), 3,77 (t, 2H), 3,75 (s, 6H), 2,08 (m, 2H), 1,44 (s, 9H) ppm; MS (FIA) 246,1 (M+H-BOC); HPLC (Método A) 4,301 min.

Los siguientes compuestos se prepararon de forma similar:

Nombre	MS (M+H- BOC)	Método A de HPLC	<sup>1</sup> H-NMR
Éster <i>tert</i> - butílico de ácido [4-(4- clorobutoxi)-3,5- dimetoxifenil]- carbámico	260,2	4,394	(CDCl <sub>3</sub> , 500 MHz) 6,57 (s, 2H), 6,35 (s, 1H), 3,86 (t, 2H), 3,75 (s, 6H), 3,58 (t, 2H), 2,01 (m, 2H), 1,79 (m, 2H), 1,44 (s, 9H) ppm
Éster <i>tert</i> - butílico de ácido [3-(2- cloroetoxi)-4,5- dimetoxi-fenil]- carbámico			NMR CDCl <sub>3</sub> : 6,7 (d, 2H), 6,4 (bs, 1H), 4,3 (t, 3H), 3,85 (s, 3H), 3,80 (s, 3H), 3,82 (m, 2H), 1,5 (s, 9H),

ES 2 318 189 T3



Éster *tert*-butílico de ácido [3,5-dimetoxi-4-(3-morfolin-4-ilpropoxi)-fenil]-carbámico: El compuesto del epígrafe se preparó siguiendo los procedimientos descritos anteriormente. <sup>1</sup>H-NMR (DMSO-d<sub>6</sub>, 500 MHz) 9,2 (s, 1H), 6,82 (s, 2H), 3,80 (t, 2H), 3,69 (s, 6H), 3,56 (m, 4H), 2,42 (t, 2H), 2,33 (m, 4H), 1,72 (m, 2H), 1,46 (s, 9H) ppm; MS (FIA) 397,2 (M+H); HPLC (Método A) 3,049 min.

Los siguientes compuestos se prepararon de forma similar:

Nombre	MS (M+H- BOC)	Método A de HPLC	<sup>1</sup> H-NMR
Éster <i>tert</i> -butílico de ácido {4-[3-(2,6-dimetilmorfolin-4-il)-propoxi]-3,5-dimetoxifenil}-carbámico	425,3	3,346	(DMSO-d <sub>6</sub> , 500 MHz) 9,20 (s, 1H), 6,82 (s, 2H), 3,79 (t, 2H), 3,69 (s, 6H), 3,51 (m, 2H), 2,70 (d, 2H), 2,39 (t, 2H), 1,71 (m, 2H), 1,56 (m, 2H), 1,46 (s, 9H), 1,03 (d, 6H) ppm
Éster <i>tert</i> -butílico de ácido [4-(3-dietilaminopropoxi)-3,5-dimetoxi-fenil]-carbámico	383,3	3,296	(DMSO-d <sub>6</sub> , 500 MHz) 9,2 (s, 1H), 6,82 (s, 2H), 3,79 (t, 2H), 3,69 (s, 6H), 2,50 (m, 2H), 2,43 (q, 4H), 1,66 (m, 2H), 1,46 (s, 9H), 0,93 (t, 6H) ppm
Éster <i>tert</i> -butílico de ácido {3,5-dimetoxi-4-	410,3	2,916	(DMSO-d <sub>6</sub> , 500 MHz) 9,2 (s, 1H), 6,82 (s, 2H), 3,78 (t, 2H), 3,69 (s,

ES 2 318 189 T3

5	[3-(4-metil- piperazin-1-il)- propoxi]-fenil)- carbámico			6H), 2,40 (t, 2H), 2,3 (m, 8H), 2,13 (s, 3H), 1,70 (m, 2H), 1,46 (s, 9H) ppm
10	Éster terc- butílico de ácido 3,5-dimetoxi-4- (4-morfolin-4-il- butoxi)fenil]- carbámico	411,3	3,183	(DMSO-d6, 500 MHz) 9,2 (s, 1H), 6,82 (s, 2H), 3,76 (t, 2H), 3,69 (s, 6H), 3,56 (m, 4H), 2,32 (m, 4H), 2,28 (t, 2H), 1,57 (m, 4H), 1,46 (s, 9H) ppm
20	Éster terc- butílico de ácido 4-(4-dietilamino- etoxi)-3,5- dimetoxifenil]- carbámico	397,3	3,328	(DMSO-d6, 500 MHz) 9,2 (s, 1H), 6,82 (s, 2H), 3,76 (t, 2H), 3,69 (s, 6H), 2,42 (q, 4H), 2,36 (t, 2H), 1,55 (m, 2H), 1,50 (m, 2H), 1,46 (s, 9H), 0,93 (t, 6H) ppm
30	Éster terc- butílico de ácido (2,3,4- trietoxifenil)- carbámico	326,2	4,25	
40	Éster terc- butílico de ácido (3-etoxi-4- metoxifenil)- carbámico	268,1		
50	Éster terc- butílico de ácido (2,3,4- trimetoxifenil)- carbámico	284,1	3,75	
60	Éster terc- butílico de ácido [3-(3- cloropropoxi)-	346,0	4,07	

65

ES 2 318 189 T3

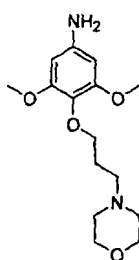
5	4,5- dimetoxifenil]- carbámico			
10	Éster terc- butílico de ácido [4-(3- bromopropoxi)- 3,5- dimetoxifenil]- carbámico	390,04	4,10	
15				
20	Éster terc- butílico de ácido (2,3,4- trietoxifenil)- carbámico	326,2	4,25	
25				
30	Éster terc- butílico de ácido (3-etoxi-4- metoxifenil)- carbámico	268,1		
35				
40	Éster terc- butílico de ácido (2,3,4- trimetoxifenil)- carbámico	284,1	3,75	
45				
50	Éster terc- butílico de ácido [3-(3- cloropropoxi)- 4,5- dimetoxifenil]- carbámico	346,0	4,07	
55				
60	Éster terc- butílico de ácido [4-(3- bromopropoxi)- 3,5-	390,04,	4,10	
65				

ES 2 318 189 T3

	dimetoxifenil] carbámico			
5	Éster terc- butílico de ácido (2,3,4- trietoxifenil)- carbámico	326,2	4,25	
10				
15	Éster terc- butílico de ácido (3-etoxi-4- metoxifenil)- carbámico	268,1		
20				
25	Éster terc- butílico de ácido (2,3,4- trimetoxifenil)- carbámico	284,1	3,75	
30				
35	Éster terc- butílico de ácido [3-(3- cloropropoxi)- 4,5- dimetoxifenil]- carbámico	346,0	4,07	
40				
45	Éster terc- butílico de ácido [4-(3- bromopropoxi)- 3,5- dimetoxifenil]- carbámico	390,04	4,10	
50				
55	Éster terc- butílico de ácido (2,3,4- trietoxifenil)- carbámico	326,2	4,25	
60				

65



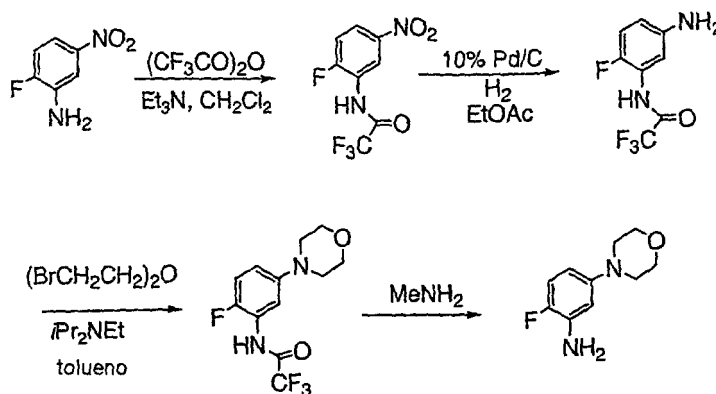


3,5-Dimetoxi-4-(3-morfolin-4-ilpropoxi)-fenilamina: El compuesto del epígrafe se preparó siguiendo el procedimiento descrito anteriormente. El compuesto del epígrafe se usó en forma en bruto y no se sometió a análisis.

Los siguientes compuestos se prepararon de forma similar:

Nombre
4-[3-(2,6-Dimetilmorfolin-4-il)-propoxi]-3,5-dimetoxifenilamina
4-(3-Dietilaminopropoxi)-3,5-dimetoxifenilamina
Dimetoxi-4-[3-(4-metilpiperazinopropoxi)-fenilamina
3,5-Dimetoxi-4-(4-morfolin-4-ilbutoxi)-fenilamina
4-(4-Dietilaminobutoxi)-3,5-dimetoxifenilamina

Esquema 18



#### 2-Fluoro-5-morfolin-4-ilfenilamina

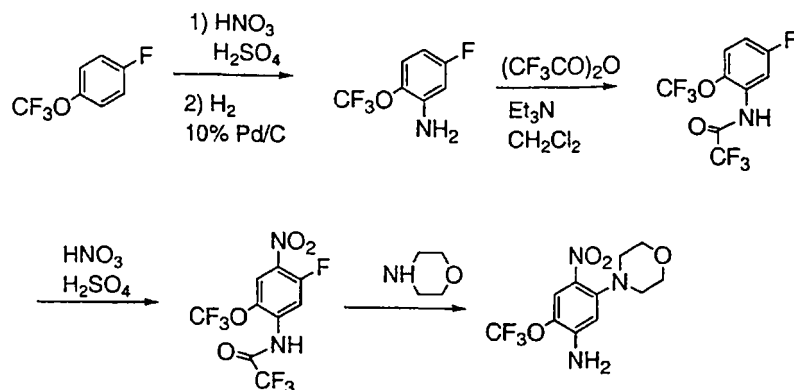
A una solución de 2-fluoro-5-nitrofenilamina (4,68 g, 30 mmol), trietilamina (13,8 ml, 100 mmol) en diclorometano (100 ml) se añadió anhídrido trifluoroacético (5,7 ml, 40 mmol) gota a gota a 0°C. Después de 1 h, la mezcla de reacción se lavó con agua, HCl diluido (pH 2) y agua y se concentró para dar 2,2,2-trifluoro-*N*-(2-fluoro-5-nitrofenil)-acetamida en bruto (12,9 g).

La acetamida en bruto se disolvió en EtOAc (50 ml), se removió con Pd al 10%/C (450 mg) bajo H<sub>2</sub> [344,7 kPa (50 psi)] durante 3 h. La filtración daba una *N*-(5-amino-2-fluorofenil)-2,2,2-trifluoroacetamida (8,42 g).

Una mezcla de la anilina (1,5 g, 6,7 mmol), bis(2-bromoetil)éter (1,5 g, 6,7 mmol), diisopropiletilamina (4,7 ml, 31 mmol) en una mezcla de tolueno (100 ml) y dimetilacetamida (DMA, 5 ml) se sometió a reflujo durante 5 días. La concentración y la cromatografía en columna (hexano/EtOAc 7:3) daban 2,2,2-trifluoro-*N*-(2-fluoro-5-morfolin-4-ilfenil)-acetamida (1,45 g). LC-MS: m/e = 291,1 (M-H), 293,2 (M+H). <sup>1</sup>H-NMR (500 MHz, DMSO(d<sub>6</sub>)): 11,19 (s, 1H), 7,20 (t, 1H), 6,98 (dd, 1H), 6,94 (dt, 1H), 3,72 (t, 4H), 3,06 (t, 4H).

# ES 2 318 189 T3

## Esquema 19

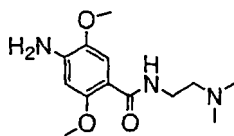


### 5-Morfolin-4-il-4-nitro-2-trifluorometoxifenilamina

A  $-10^{\circ}\text{C}$ , se añadió ácido nítrico fumante al 90% (25 ml) a ácido sulfúrico concentrado (50 ml) lentamente para mantener la temperatura por debajo de  $0^{\circ}\text{C}$ . A  $-20^{\circ}\text{C}$ , se añadió en porciones 1-fluoro-4-trifluorometoxibenceno (5 g, 27,7 mmol) para mantener la temperatura de la mezcla de reacción por debajo de  $0^{\circ}\text{C}$ . Después de la adición, la mezcla de reacción se mantuvo a  $0^{\circ}\text{C}$  durante 30 min, se vertió en agua de hielo y se extrajo con EtOAc. Los extractos se concentraron para dar una mezcla (6,05 g) de 4-fluoro-2-nitro-1-trifluorometoxibenceno y 1-fluoro-2-nitro-4-trifluorometoxibenceno en una relación 3:1. El producto de nitración en bruto (6,05 g) se disolvió en etanol (40 ml) y se removió con Pd al 10%/C (310 mg) y HCl concentrado (2,8 ml) bajo  $\text{H}_2$  [344,7 kPa (50 psi)] durante 3,5 h. La filtración y la concentración daban una mezcla (8,0 g) de 5-fluoro-2-trifluorometoxifenilamina y su isómero 2-fluoro-5-trifluorometoxifenilamina en una relación 3:1. Sin purificación, las fenilaminas (7 g, 35,8 mmol) se suspendieron en diclorometano (100 ml), se trataron con anhídrido trifluoroacético (71 mmol) y trietilamina (20 ml) durante 16 h. La mezcla de reacción se lavó con  $\text{NaHCO}_3$  saturado y salmuera. La fase orgánica se purificó adicionalmente mediante cromatografía en gel de sílice (hexano/EtOAc 9:1) para dar una mezcla (5,29 g) de 2,2,2-trifluoro-*N*-(5-fluoro-2-trifluorometoxifenil)-acetamida y su isómero en una relación 1:4, que se nitró en un procedimiento igual que en la primera etapa. El nitrato (3 g) se calentó bajo reflujo con morfolina (10 ml) en 1,2-dicloroetano (30 ml) durante 3 h. Evaporación para retirar la morfolina en exceso. El residuo se diluyó con diclorometano, se lavó con HCl (0,5N, 100 ml). La fase orgánica se purificó mediante FC (hexano/EtOAc 7:3 a 1: 1) para dar el compuesto del epígrafe 5-morfolin-4-il-4-nitro-2-trifluorometoxifenilamina (2,48 g). LC-MS:  $m/e = 306,1$  (M-H), 308,2 (M+H).  $^1\text{H-NMR}$  (500 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ): 8,04 (s, 1H), 6,35 (s, 1H), 4,54 (s an, 1H), 3,90 (t, 4H), 3,07 (t, 4H).

Una solución de la acetamida (210 mg) en metanol (2 ml) se trató con solución acuosa al 40% de metilamina (0,5 ml) durante 16 h. Evaporación y el residuo se suspendió en agua y filtración para dar el producto del epígrafe (90 mg). FIA-MS:  $m/e = 197,1$  (M-H).

### Ejemplo 34

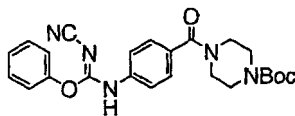


4-Amino-*N*-(2-dimetilaminoetil)-2,5-dimetoxibenzamida (DC-1787-162): A una solución de ácido 4-amino-5-cloro-2-metoxibenzoico (300 mg, 1,49 mmol) en  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$  (8 ml) se añadieron *N,N*-dimetiletilendiamina (263 mg, 2,98 mmol), EDCI (428 mg, 2,23 mmol), hidrato de HOBt (201 mg, 1,49 mmol) y diisopropiletilendiamina (777  $\mu\text{L}$ , 4,47 mmol). La reacción se agitó a TA durante 48 h. La reacción se diluyó con  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$ , se lavó con  $\text{NaHCO}_3$  saturado y salmuera. La fase orgánica se secó sobre  $\text{MgSO}_4$ , se filtró y se evaporó para dar un sólido blanquecino (423 mg, contiene impurezas secundarias).  $^1\text{H-NMR}$  (500 MHz, DMSO- $d_6$ ) 8,08 (t, 1H), 7,70 (s, 1H), 6,47 (s, 1H), 5,96 (s, 2H), 3,82 (s, 1H), 3,34 (q, 2H), 2,45 (t, 2H), 2,25 (s, 6H) ppm; MS (FIA) 227,1 (M+H).

## ES 2 318 189 T3

### Ejemplo 35

5



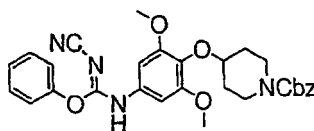
10

*N*-ciano-*N'*-((4-(4-*tert*-butoxicarbonyl)piperazinocarbonyl)-fenil)-*O*-fenilisourea: Una mezcla de éster *tert*-butílico de ácido 4-(4-aminobenzoyl)-piperazin-1-carboxílico (520 mg, 1,70 mmol) y difenilcianocarbonimida (406 mg, 1,70 mmol) en dimetilacetoneitrilo (3,0 ml) se calentó a 150°C durante 30 min. La mezcla se concentró y se purificó mediante cromatografía en columna de gel de sílice eluida con EtOAc:hexanos (EtOAc de 5 a 35%) para dar el compuesto del epígrafe (177 mg, 23%) como un sólido blanco. MS (ES+):  $m/z = 450,1$ .  $^1\text{H NMR}$  ( $\text{CDCl}_3$ , 500 MHz):  $\delta$  1,48 (s, 9H), 3,26-3,83 (m, 8H), 7,16 (d, 2H), 7,34 (t, 1H), 7,42-7,49 (m, 6H).

15

### Ejemplo 36

20



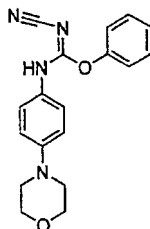
25

Una mezcla de éster *tert*-butílico de ácido 4-(4-amino-2,6-dimetoxifenoxi)-piperidin-1-carboxílico (57,8 mg, 0,180 mmol) y difenilcianocarbonimida (42,8 mg, 0,180 mmol) en tolueno (1,0 ml) se calentó a 100°C durante la noche. La mezcla se concentró y se purificó mediante cromatografía en columna de gel de sílice eluida con EtOAc:hexanos (EtOAc de 40 a 60%) para dar el compuesto del epígrafe ((65,3 mg, 82%) como un aceite incoloro. MS (ES+):  $m/z = 531,2$ .

30

### Ejemplo 37

40



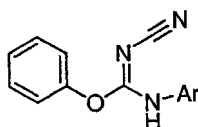
45

*N*-ciano-*N'*-(4-morfolinofenil)-*O*-fenilisourea: A 4-morfolinoanilina (196 g < 1,10 mol) en isopropanol (2 l) se añadió durante 0,5 h cianocarbonimidato de difenilo (250 g, 1,05 mol) y se agitó 22 h. El sólido se filtró, lavando con isopropanol hasta que el lavado era incoloro, a continuación suspendiendo en MTBE y filtrando de nuevo. El compuesto se secó para proporcionar *N*-ciano-*N'*-(4-morfolinofenil)-*O*-fenilisourea (319 g, 95% de rendimiento) como un sólido blanquecino.  $^1\text{H-NMR}$  (500 MHz, DMSO- $d_6$ ) 10,6 (s, 1H), 7,43 (t, 2H), 7,29 (m, 5H), 6,95 (d, 2H), 3,73 (m, 4H), 3,10 (m, 4H) ppm; MS (FIA) 323,2 (M+H); HPLC (método A) 3,126 min.

50

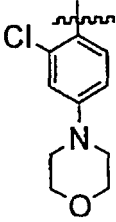
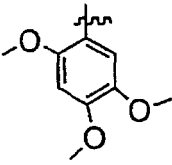
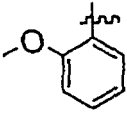
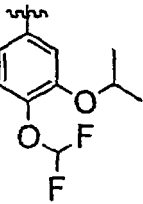
Los siguientes compuestos se prepararon de forma similar:

60

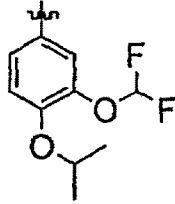
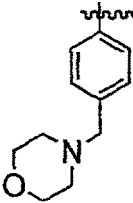
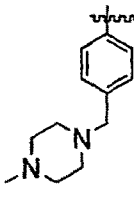
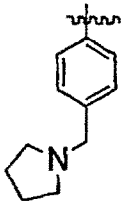
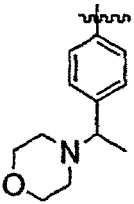


65

ES 2 318 189 T3

Ar	MH (M+H)	Tiempo de retención (método de HPLC)	<sup>1</sup> H-NMR 500 MHz (disolvente)
	357,1	3,360 (A)	(500 MHz, DMSO-d6) 10,6 (s, 1H), 7,43 (m, 2H), 7,35 (d, 1H), 7,29 (t, 2H), 7,18 (m, 1H), 7,08 (d, 1H), 6,95 (dd, 1H) 3,72 (m, 4H), 3,17 (m, 4H) ppm
	328,1	3,527 (A)	(500 MHz, DMSO-d6) 10,3 (s, 1H), 7,43 (m, 2H), 7,28 (t, 1H), 7,15 (m, 2H), 6,97 (s, 1H), 6,78 (s, 1H), 3,86 (s, 3H), 3,81 (s, 3H), 3,71 (s, 3H) ppm
	268,1	3,592 (A)	(500 MHz, DMSO-d6) 10,4 (s, 1H), 7,43 (t, 2H), 7,31 (m, 3H), 7,16 (d, 2H), 7,12 (dd, 1H), 6,98 (t, 1H), 3,88 (s, 3H), ppm
	362,1	4,047 (A)	(500 MHz, DMSO-d6) 10,8 (s, 1H), 7,45 (t, 2H), 7,31 (m, 4H), 7,18 (d, 1H), 7,02 (d, 1H), 7,00 (t, 1H), 4,60 (m, 1H), 1,29 (d, 6H) ppm

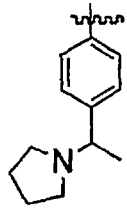
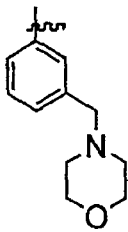
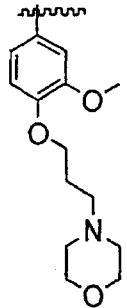
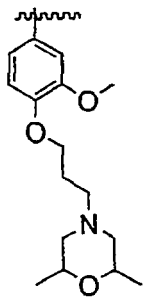
ES 2 318 189 T3

<p>5</p>  <p>10</p>	<p>362,2</p>	<p>4,039 (A)</p>	<p>(500 MHz, DMSO-d6) 10,8 (s, 1H), 7,45 (t, 2H), 7,31 (m, 4H), 7,17 (d, 1H), 7,03 (dd, 1H), 7,00 (t, 1H), 4,60 (m, 1H), 1,29 (d, 6H) ppm</p>
<p>15</p>  <p>20</p>	<p>337,2</p>	<p>2,758 (A)</p>	<p>(500 MHz, DMSO-d6) 7,43 (m, 4H), 7,30 (m, 5H), 3,57 (m, 4H), 3,46 (s, 2H), 2,36 (m, 4H) ppm</p>
<p>25</p>  <p>30</p>	<p>350,2</p>	<p>2,622 (A)</p>	<p>(500 MHz, DMSO-d6) 7,2-7,5 (m, 5H), 6,95 (d, 2H), 6,5 (d, 2H), 2,7-2,4 (m an, 8H), 2,40 (s, 3H) ppm</p>
<p>35</p>  <p>40</p>	<p>321,3</p>	<p>2,843 (A)</p>	<p>(500 MHz, DMSO-d6) 7,43 (m, 2H), 7,33 (m, 4H), 7,26 (m, 3H), 3,70 (m, 2H), 2,57 (s, 2H), 1,73 (m, 4H) ppm</p>
<p>45</p>  <p>50</p>	<p>351,2</p>	<p>2,805 (A)</p>	<p>(500 MHz, DMSO-d6) 10,8 (s, 1H), 7,42 (m, 4H), 7,30 (m, 5H), 3,54 (m, 4H), 3,35 (m, 1H), 2,37 (m, 2H), 2,26 (m, 2H), 1,26 (d, 3H) ppm</p>

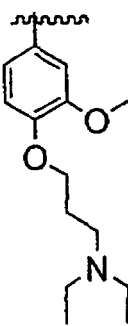
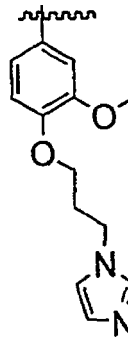
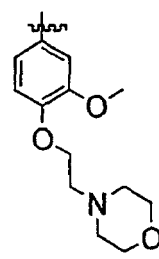
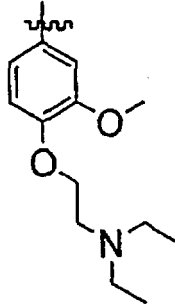
60

65

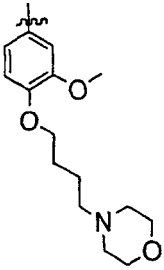
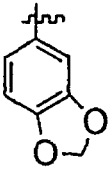
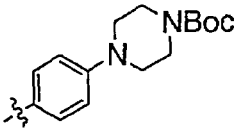
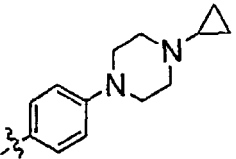
ES 2 318 189 T3

<p>5</p> <p>10</p> 	<p>335,2</p>	<p>2,858 (A)</p>	<p>(500 MHz, DMSO-d6)          10,? (s, 1H), 7,43          (t, 2H), 7,32 (m,          4H), 7,26, (m, 3H),          3,36 (m, 1H), 2,56          (m, 2H), 2,39 (m,          2H), 1,69 (m, 4H),          1,32 (d, 3H) ppm</p>
<p>20</p> <p>25</p> 	<p>337,1</p>	<p>2,630 (A)</p>	<p>(500 MHz, DMSO-d6)          10,9 (s, 1H), 7,45          (m, 3H), 7,35 (d,          2H), 7,30 (m, 3H),          7,16 (d, 1H), 3,54          (m, 4H), 3,47 (s,          2H), 2,35 (m, 4H)          ppm</p>
<p>35</p> <p>40</p> 	<p>411,2</p>	<p>2,987 (A)</p>	<p>(500 MHz, DMSO-d6)          10,7 (s, 1H), 7,44          (t, 2H), 7,28 (m,          3H), 7,09 (s, 1H),          6,96 (s, 2H), 3,98          (t, 2H), 3,75 (s,          3H), 3,56 (m, 4H),          2,36 (m, 6H), 1,86          (m, 2H) ppm</p>
<p>50</p> <p>55</p> <p>60</p> <p>65</p> 	<p>439,2</p>	<p>3,139 (A)</p>	<p>(500 MHz, DMSO-d6)          10,7 (s, 1H), 7,4          (m, 2H), 7,3 (m,          3H), 7,1 (s, 1H),          6,95 (s, 2H), 4,0          (m, 2H), 3,75 (s,          3H), 3,5 (m, 2H),          2,8 (m, 2H), 2,4          (m, 2H), 1,9 (m,          2H), 1,6 (m, 2H),          1,04 (d, 6H) ppm</p>

## ES 2 318 189 T3

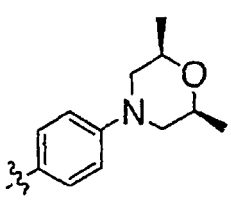
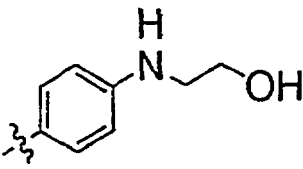
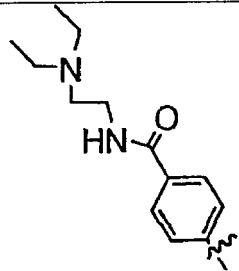
5 10 15		397,2	3,092 (A)	(500 MHz, DMSO-d6) 10,2 (s, 1H), 7,4 (m, 2H), 7,27 (m, 3H), 7,09 (s, 1H), 6,96 (s, 2H), 4,01 (t, 2H), 3,75 (s, 3H), 2,79 (m, 6H), 1,9 (m, 2H), 1,04 (t, 6H) ppm
20 25 30		392,2	3,033 (A)	(500 MHz, DMSO-d6) 10,7 (s, 1H), 7,64 (s, 1H), 7,4 (m, 2H), 7,3 (m, 3H), 7,15 (m, 3H), 6,96 (s, 2H), 4,13 (t, 2H), 3,88 (t, 2H), 3,78 (s, 3H), 2,51 (m, 2H) ppm
35 40 45		397,2	2,769 (A)	(500 MHz, DMSO-d6) 10,7 (s, 1H), 7,44 (t, 2H), 7,28 (m, 3H), 7,10 (d, 1H), 6,98 (m, 2H), 4,06 (t, 2H), 3,75 (s, 3H), 3,57 (m, 4H), 2,68 (t, 2H), 2,47 (m, 4H) ppm
50 55 60 65		383,2	2,867 (A)	(500 MHz, DMSO-d6) 10,6 (s, 1H), 7,4 (m, 2H), 7,3 (m, 3H), 7,1 (s, 1H), 6,95 (m, 2H), 4,03 (t, 2H), 3,78 (m, 2H), 3,76 (s, 3H), 3,85 (m, 2H), 3,65 (m, 2H), 0,99 (t,

ES 2 318 189 T3

			6H) ppm	
5		425,2	2,845 (A)	(500 MHz, DMSO-d6) 10,7 (s, 1H), 7,44 (t, 2H), 7,27 (m, 3H), 7,08 (s, 1H), 6,95 (s, 2H), 3,96 (t, 2H), 3,75 (s, 3H), 3,55 (m, 4H), 2,31 (m, 6H), 1,71 (m, 2H), 1,56 (m, 2H) ppm
10				
15				
20				
25		282,1	3,488 (A)	NMR (500 MHz, DMSO- d6) 10,7 (s, 1H), 7,44 (t, 2H), 7,27 (m, 3H), 7,09 (d, 1H), 6,90 (m, 2H), 6,04 (s, 2H) ppm
30				
35		422,4		(CDCl <sub>3</sub> ): δ 1,49 (s, 9H), 3,13-3,19 (m, 4H), 3,56-3,64 (m, 4H), 6,94 (d, 2H), 7,13 (d, 2H), 7,24- 7,33 (m, 3H), 7,39- 7,44 (m, 2H)
40				
45		362,2		(CDCl <sub>3</sub> ): δ 0,39-0,54 (m, 4H), 1,61-1,72 (m, 1H), 2,71-2,83 (m, 4H), 3,13-3,22 (m, 4H), 6,90 (d, 2H), 7,12 (d, 2H), 7,20-7,33 (m, 3H), 7,37-7,44 (m, 2H)
50				
55				
60				
65				



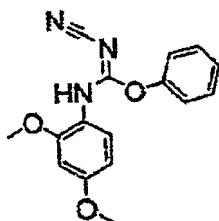
ES 2 318 189 T3

5		351,3		(CDCl <sub>3</sub> ): δ 1,28 (d, 6H), 2,42-2,50 (m, 2H), 3,43-3,49 (m, 2H), 3,77-3,87 (m, 2H), 6,93 (d, 2H), 7,14 (d, 2H), 7,24-7,34 (m, 3H), 7,39-7,46 (m, 2H)
10				
15				
20		297,2		(CD <sub>3</sub> SOCD <sub>3</sub> ): δ 3,01-3,13 (m, 2H), 3,48-3,60 (m, 2H), 4,59-4,70 (m, 1H), 5,54-5,67 (m, 1H), 6,57 (d, 2H), 7,05-7,54 (m, 7H), 10,4 (s, 1H)
25				
30				
35		380,2	1,77	
40				

Ejemplo 38

45

50



55

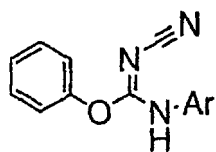
60

*N*-ciano-*N'*-(2,4-dimetoxifenil)-*O*-fenilisourea: A una suspensión de cianocarbonoimidato de difenilo (3,0 g, 12,59 mmol) en isopropanol (15 ml) se añadió 2,4-dimetoxianilina (2,02 g, 13,22 mmol). La reacción se agitó a TA durante 24-48 h. El sólido se filtró, se lavó con isopropanol y se secó bajo alto vacío para dar el compuesto del epígrafe como un sólido pardo (3,55 g, 95% de rendimiento). <sup>1</sup>H-NMR (500 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) 10,60 (s an, 1H), 7,52-7,40 (m, 3H), 7,35-7,07 (m, 3H), 7,00 (d, d, 1H), 6,85 (dd, 1H) 3,81 (s, 3H) ppm; LC-MS 289,12 (M+H); HPLC (método A) 3,32 min.

65

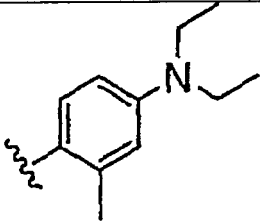
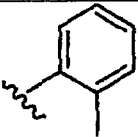
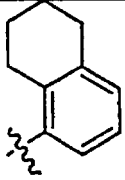
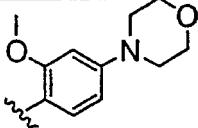
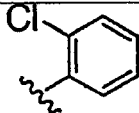
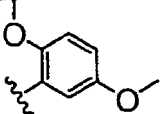
ES 2 318 189 T3

Los siguientes compuestos se prepararon de forma similar:

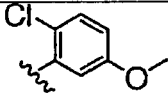
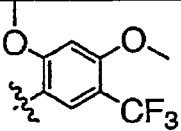
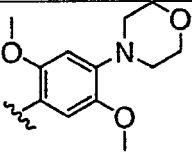
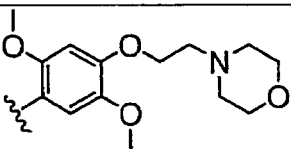


Ar	MS (M+H)	Tiempo de retención (método de HPLC)	<sup>1</sup> H-NMR 500 MHz (disolvente)
	286,13	3,36	DMSO d6: 10,60 (s, 1H), 7,52-7,40 (m, 3H), 7,35-7,07 (m, 3H), 7,00 (d,d, 1H), 6,85 (dd, 1H) 3,81 (s, 3H)
	289,12	3,32	DMSO d6: 10,28 (s, 1H), 7,51-7,38 (m, 2H), 7,35-7,05 (m, 4H), 6,69 (s, 1H), 6,52 (d, 1H), 3,88 (s, 3H) 3,80 (s, 3H)
	282,13	3,34	DMSO d6: 10,35 (s, 1H), 7,55-7,04 (m, 6H), 6,86 (s, 1H), 6,85-6,75 (m, 1H)
	298,1	3,3	DMSO d6: 10,47 (s, 1H), 7,43 (t, 2H), 7,28 (t, 2H), 7,19 (d, 2H), 7,15-7,03 (m, 2H), 6,97 (d,d,

## ES 2 318 189 T3

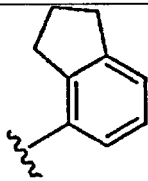
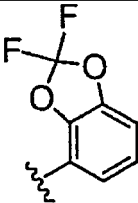
			1H) 3,83 (s, 3H), 3,80 (s, 3H)
5		323,2	1,94
10			DMSO d6: 10,21-9,95 (m, 1H), 7,55-6,95 (m, 6H), 6,57-6,43 (m, 2H), 3,39-3,22 (m, 4H), 2,31-2,09 (m, 3H), 1,12-0,97 (m, 6H)
15		252,15	3,33
20			DMSO d6: 10,49 (s, 1H), 7,57-7,07 (m, 8H), 2,32 (s, 3H)
25		292,16	3,88
30			DMSO d6: 10,35 (s, 1H), 7,58-7,45 (m, 2H), 7,32-7,01 (m, 6H), 2,81-2,64 (m, 4H), 1,85-1,62 (m, 4H)
35		353,1	3,06
40			DMSO d6: 10,16 (s, 1H), 7,51-7,49 (m, 2H); 7,27 (t, 1H), 7,19-7,01 (m, H). 7,63 ((d, 1H), 6,5 (d, 1H), 3,88 (s, 3H), 3,79-3,61 (m, 4H)
45		271,98	3,42
50			DMSO d6: 10,89 (s, 1H), 7,65-7,51 (m, 2H), 7,49-7,36 (m, 4H), 7,35-7,16 (m, 3H)
55		298,12	3,32
60			DMSO d6: 10,45 (s, 1H), 7,43 (t, 2H), 7,18 (t, 1H), 7,03 (d, 2H), 7,04 (d, 1H), 6,95 (d, 1H),
65			

ES 2 318 189 T3

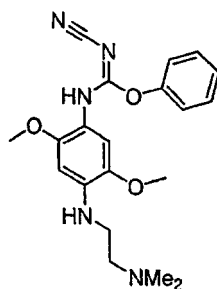
			6,89 (dd, 1H), 3,82 (s, 3H), 3,72 (s, 3H)
<p>5</p> <p>10</p> <p>15</p> 	302,06	3,49	DMSO d6: 10,88 (s, 1H), 7,48 (d, 1H), 7,44 (t, 1H), 7,30 (t, 1H), 7,30-7,17 (m, 3H), 6,98 (dd, 1H), 3,78 (s, 3H)
<p>20</p> <p>25</p> 	364,0 (M-H)	3,8	DMSO d6: 10,35 (s, 1H), 7,59 (s, 1H), 7,52-7,40 (m, 2H), 7,35-7,06 (m, 3H), 6,93 (s, 1H), 4,02 (s, 3H), 3,95 (s, 3H)
<p>30</p> <p>35</p> <p>40</p> 	383,2	3,0	DMSO d6: 10,39 (s, 1H), 7,42 (t, 2H), 7,27 (t, 1H), 7,15 (s an, 2H), 6,96 (s, 1H), 6,63 (s, 1H), 3,85 (s, 3H), 3,87-3,63 (m, 7H), 3,09-2,90 (m, 4H)
<p>45</p> <p>50</p> <p>55</p> <p>60</p> 	427,25	1,85	DMSO d6: 10,29 (s, 1H), 7,46-7,40 (m, 2H), 7,27 (t, 1H), 7,15 (s an, 2H), 6,97 (s, 1H), 6,80 (s, 1H), 4,13 (t, 2H), 3,85 (s, 3H), 3,71 (s, 3H), 3,57 (t, 4H), 2,69 (t, 2H), 2,53-2,42 (m, 4H)

65

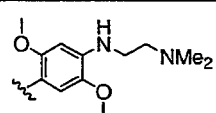
ES 2 318 189 T3

	278,2	3,73	DMSO d6: 10,55 (s, 1H), 7,49-7,35 (m, 2H), 7,33-7,02 (m, 6H), 2,99-2,82 (m, 4H)
	318,1	3,78	DMSO d6: 11,23 (s, 1H), 7,51-7,13 (m, 8H)

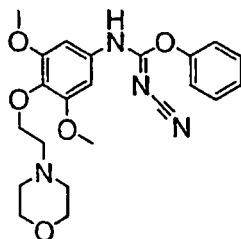
Ejemplo 39



*N*-ciano-1-[4-(2-dimetilaminoetilamino)-2,5-dimetoxifenil]-2-fenilisourea: A una solución de hidrocloreto de *N*-(2-dimetilaminoetil)-2,5-dimetoxibenceno-1,4-diamina (0,05 g, 0,143 mmol) en agua destilada (1 ml) se añadió  $K_2CO_3$  (0,065 g, 0,47 mmol). Esto se diluyó con EtOAc (1 ml) y se añadió cianocarbonimidato de difenilo (0,032 g, 0,136 mmol). La reacción se agitó a TA durante 18 h. El precipitado se filtró y se lavó con EtOAc mínimo para dar el compuesto del epígrafe como un sólido púrpura claro (0,015 g, 29% de rendimiento).  $^1H$ -NMR (500 MHz, DMSO-d6) 10,11 (s, 1H), 7,51-7,33 (m, 2H), 7,31-6,98 (m, 3H), 6,81-6,64 (m, 1H), 6,28 (s an, 1H), 4,87 (s an, 1H), 3,85-3,62 (m, 5H), 3,12 (s, 3H), 2,17 (s, 6H) ppm; LC-MS 384,3 (M+H); HPLC 1,9 min (método A).

	384,3	1,9	DMSO d6: 10,11 (s, 1H), 7,51-7,33 (m, 2H), 7,31-6,98 (m, 3H), 6,81-6,64 (m, 1H), 6,28 (s an, 1H), 4,87 (s an, 1H), 3,85-3,62 (m, 5H), 3,12 (s, 3H), 2,17 (s, 6H)
---	-------	-----	--

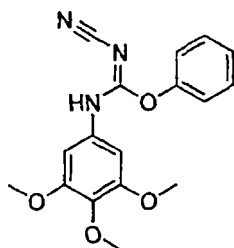
## Ejemplo 40



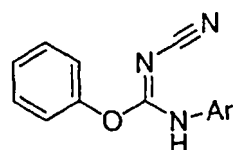
*N-ciano-1-[3,5-dimetoxi-4-(2-morfolino-4-iletoxi)-fenil]-2-fenilisourea*: Una solución de 3,5-dimetoxi-4-(2-morfolino-4-il-etoxifenilamina) (0,62 mmol) en isopropanol (5 ml) y trietilamina (0,25 ml, 1,79 mmol) se agitó a TA durante 10 min. Se añadió una solución de cianocarbonimidato de difenilo (163 mg, 0,68 mmol) en isopropanol (1 ml) y la reacción se calentó a 60°C durante 3 h. Se evaporó el disolvente y se purificó mediante cromatografía en columna, eluyendo con MeOH de 2% a 5% en CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>. El compuesto del epígrafe se aisló como un sólido amarillo (0,275 g, cuantitativo). <sup>1</sup>H-NMR (500 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) 10,9-10,49 (an., 1H), 7,45 (t, 2H), 7,35-7,25 (m, 3H), 5,76 (s, 2H), 4,0-3,94 (m, 2H), 3,76 (s, 6H), 3,68-3,50 (s an, 4H), 2,80- 2,35 (m, 6H) ppm; LC-MS 427,18 (M+H); HPLC 1,78 min.

Ar	MS (M+H)	Tiempo de retención (método de HPLC)	<sup>1</sup> H-NMR 500 MHz (disolvente)
	427,18	1,78	DMSO d <sub>6</sub> : 10,9-10,49 (an, 1H), 7,45 (t, 2H), 7,35-7,25 (m, 3H), 5,76 (s, 2H), 4,0-3,94 (m, 2H), 3,76 (s, 4H), 6H), 3,68-3,50 (s an, 4H), 2,80-2,35 (m, 6H)

## Ejemplo 41

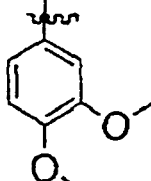
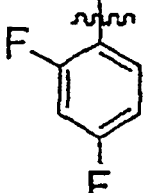
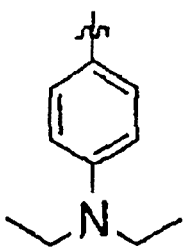
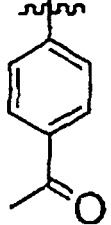
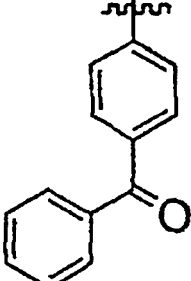


*N-ciano-N'-(3,4,5-trimetoxifenil)-O-fenilisourea*: Una mezcla de 3,4,5-trimetoxianilina (1,83 g, 10 mmol) y cianocarbonimidato de difenilo (2,62 g, 11 mmol) en isopropanol (30 ml) se agitó a 100-110°C durante 1 h. La reacción se enfrió y se filtró, lavando con éter para proporcionar el compuesto del epígrafe (2,79 g, 85% de rendimiento) como un sólido blanco. <sup>1</sup>H-NMR (500 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) 10,8 (s, 1H), 7,45 (t, 2H), 7,31 (m, 3H), 6,83 (s, 2H), 3,76 (s, 6H), 3,65 (s, 3H) ppm; MS (FIA) 328,1 (M+H); HPLC (método A) 3,211 min.

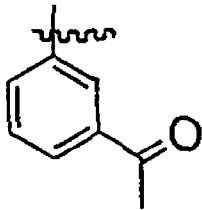
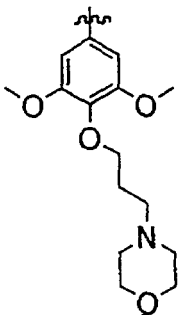
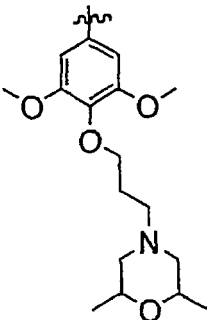
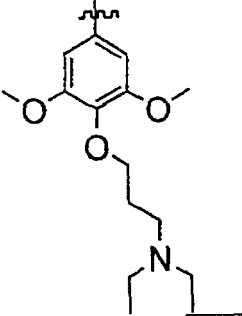


ES 2 318 189 T3

Los siguientes compuestos se prepararon de forma similar

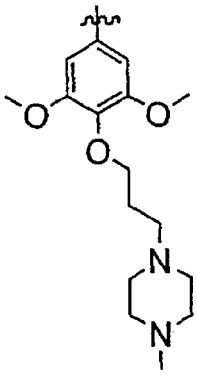
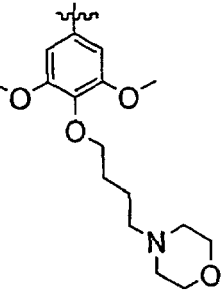
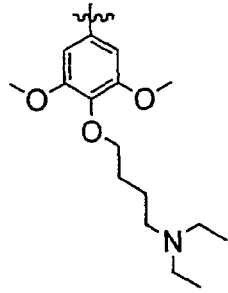
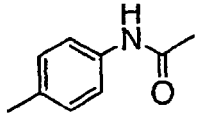
Ar	MS (M+H)	Tiempo de retención (método de HPLC)	<sup>1</sup> H-NMR 500 MHz (disolvente)
	298,1	3,185 (A)	NMR (500 MHz, DMSO-d6) 10,7 (s, 1H), 7,44 (t, 2H), 7,28 (m, 3H), 7,10 (s, 1H), 6,97 (m, 2H), 3,75 (s, 6H) ppm
	274,1	3,638 (A)	NMR (500 MHz, DMSO-d6) 10,7 (s, 1H), 7,6 (m, 1H), 7,4 (m, 3H), 7,31 (t, 1H), 7,15 (m, 3H) ppm
	309,1	2,654 (A)	NMR (500 MHz, DMSO-d6) 10,5 (s, 1H), 7,43 (m, 2H), 7,28 (t, 1H), 7,21 (m, 4H), 6,64 d, 2H), 3,32 (q, 4H), 1,07 (t, 6H) ppm
	280,1	3,268 (A)	NMR (500 MHz, DMSO-d6) 11,2 (s, 1H), 7,99 (dd, 2H), 7,62 (d, 2H), 7,46 (t, 2H), 7,35 (m, 3H), 2,57 (s, 3H) ppm
	342,1	3,629 (A)	NMR (500 MHz, DMSO-d6) 11,2 (s, 1H), 7,80 (d, 2H), 7,73 (m, 2H), 7,67 (m, 3H), 7,57 (t, 2H), 7,47 (t, 2H), 7,35 (m, 3H) ppm

ES 2 318 189 T3

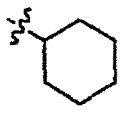

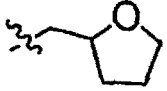
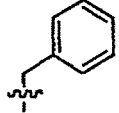
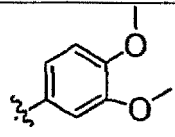
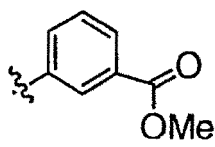
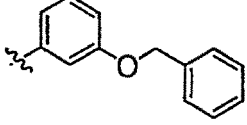
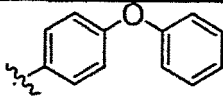
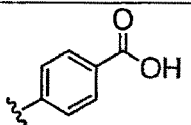
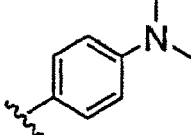
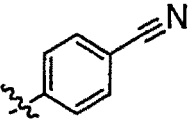
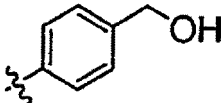
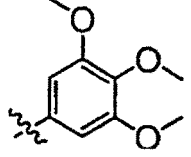
<p>5</p> 	<p>280,1</p>	<p>3,184 (A)</p>	<p>NMR (500 MHz, DMSO-d6)  11,0 (s, 1H), 8,04 (d,  2H), 7,84 (d, 1H), 7,76  (dd, 2H), 7,57 (t, 1H),  7,46 (t, 2H), 7,31 (m,  3H), 2,59 (s, 3H) ppm</p>
<p>15</p> 	<p>441,2</p>	<p>3,017 (A)</p>	<p>NMR (500 MHz, DMSO-d6)  10,8 (s, 1H), 7,46 (m,  2H), 7,36 (d, 1H) 7,30  (d, 1H), 7,15 (m, 3H)  6,85 (s, 1H), 4,0 (m,  2H), 3,91 (m, 2H), 3,76  (s, 6H), 3,66 (t, 2H),  3,48 (m, 2H), 3,35 (m,  2H), 3,1 (m, 2H), 2,01  (m, 2H) ppm</p>
<p>30</p> 	<p>469,2</p>	<p>3,194 (A)</p>	<p>NMR (500 MHz, DMSO-d6)  10,8 (s, 1H), 7,46 (m,  2H), 7,36 (d, 1H), 7,30  (d, 1H), 7,15 (t, 3H),  6,85 (s, 1H), 3,91 (m,  2H), 3,83 (m, 2H), 3,78  (s, 6H), 3,50 (d, 2H),  3,31 (m, 2H), 2,67 (m,  2H), 2,01 (m, 2H), 1,15  (d, 6H) ppm</p>
<p>50</p> 	<p>397,3</p>	<p>3,037 (A)</p>	<p>NMR (500 MHz, DMSO-d6)  7,44 (t, 2H), 7,28 (m,  3H), 7,10 (s, 1H), 6,95  (s, 2H), 4,0 (t, 2H),  3,75 (s, 6H), 3,18 (s,  2H), 2,85 (m, 4H), 1,95  (m, 2H), 1,10 (t, 6H)  ppm</p>



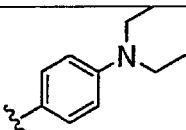
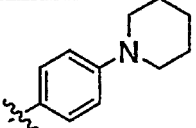
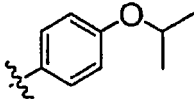
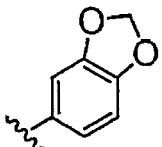
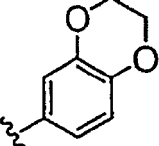
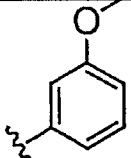
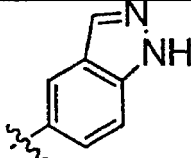
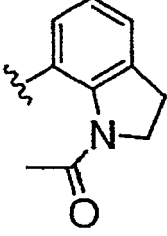
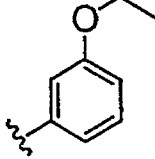
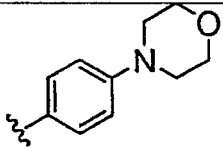
ES 2 318 189 T3

<p>5</p> <p>10</p> <p>15</p> 	<p>454,2</p>	<p>2,885 (A)</p>	<p>NMR (500 MHz, DMSO-d6)</p> <p>10,8 (s, 1H), 7,4 (m, 2H), 7,3 (m, 2H), 7,30 (d, 1H), 7,15 (m, 3H), 6,7 (s, 2H), 3,9 (m, 2H), 3,77 (s, 6H), 3,75 (m, 2H), 3,3 (m, 4H), 2,85 (s, 3H), 1,97 (m, 2H) ppm</p>
<p>20</p> <p>25</p> <p>30</p> <p>35</p> 	<p>455,2</p>	<p>3,095 (A)</p>	<p>NMR (500 MHz, DMSO-d6)</p> <p>10,8 (s, 1H), 7,46 (m, 2H), 7,36 (d, 1H), 7,30 (d, 1H), 7,15 (m, 3H), 6,85 (s, 1H), 4,0 (m, 2H), 3,9 (m, 2H), 3,77 (s, 6H), 3,6 (t, 2H), 3,45 (d, 2H), 3,15 (m, 2H), 3,05 (m, 2H), 1,85 (m, 2H), 1,65 (m, 2H) ppm</p>
<p>40</p> <p>45</p> <p>50</p> 	<p>441,2</p>	<p>3,205 (A)</p>	<p>NMR (500 MHz, DMSO-d6)</p> <p>10,8 (s, 1H), 7,46 (m, 2H), 7,36 (d, 1H), 7,30 (d, 1H), 7,15 (m, 3H), 6,85 (s, 1H), 3,9 (m, 2H), 3,74 (s, 6H), 3,1 (m, 10H), 1,8 (m, 2H), 1,65 (m, 2H), 1,2 (t, 6H) ppm</p>
<p>55</p> <p>60</p> 	<p>295,1</p>	<p>2,54</p>	<p>DMSO d6: 10,76 (s, 1H), 10,03 (s, 1H), 7,58 (d, 2H), 7,46-7,40 (m, 4H), 7,31-7,25 (m, 3H), 2,04 (s, 3H)</p>

ES 2 318 189 T3

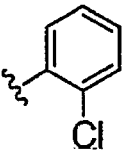
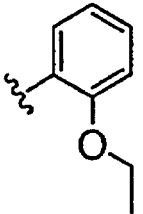
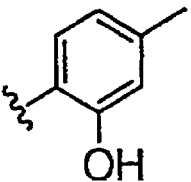
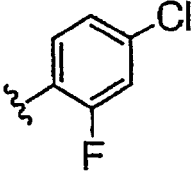
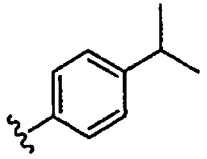
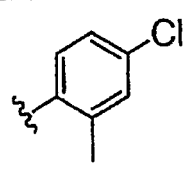
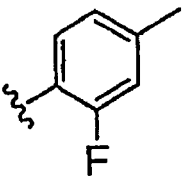
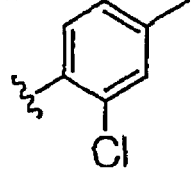
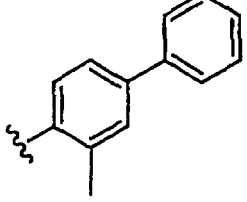
5		244, 2		
		204, 2		
10		246, 2		
15		252, 2		
20		298, 2		
25		296, 1		
30		344, 2		
35		330, 2		
40		282, 0		
45		281, 2		
50		263, 2		
55		268, 2		
60		328, 0	2, 01	
65				

ES 2 318 189 T3

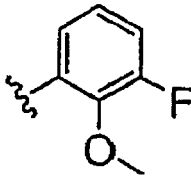
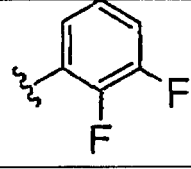
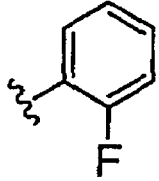
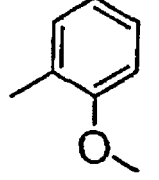
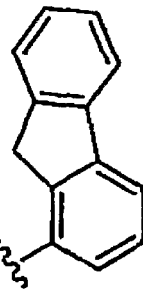
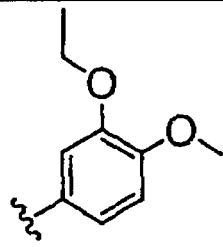
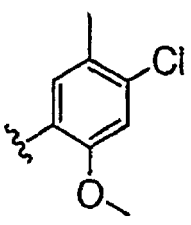
5		309,1	1,9	
10		321,1	2,1	
15		296,0	3,7	
20		282,0	3,2	
25		296,0	3,2	
30		282,0	3,6	
35				
40		278,0	2,6	
45				
50		321,0	2,9	
55		282,0	3,5	
60		323,0	3,0	

65

ES 2 318 189 T3

5		2722,1	3,38	
10		282,1	3,60	
15		268,1	3,64	
20		290,1	3,64	
25		280,1	4,03	
30		286,1	3,73	
35		270,1	3,51	
40		286,1	3,68	
45		328,1	4,16	
50				
55				
60				
65				

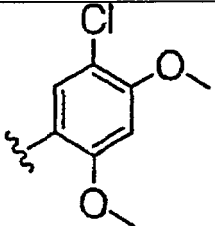
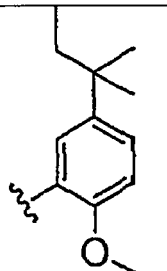
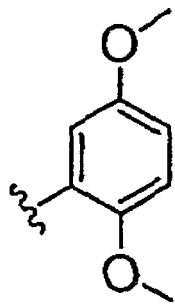
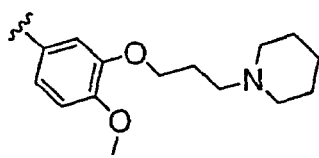
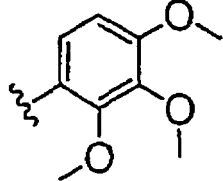
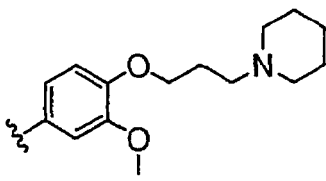
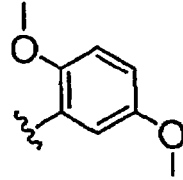
ES 2 318 189 T3

5		286,1	3,42	
10		274,1	3,34	
15		256,1	3,25	
20		268,2		
25		326,2		
30		312,2		
35		316,1		

60

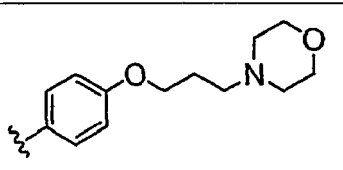
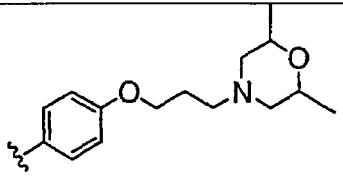
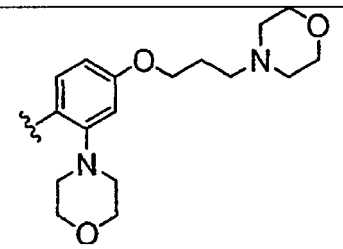
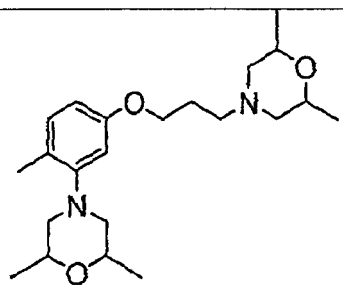
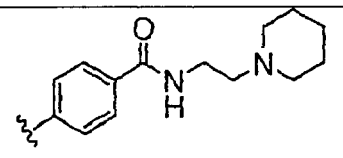
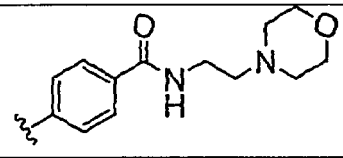
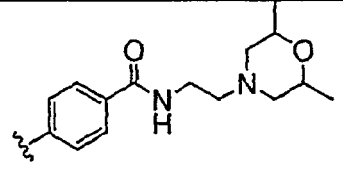
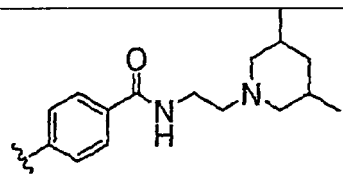
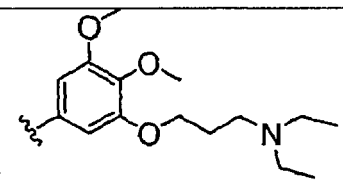
65

ES 2 318 189 T3

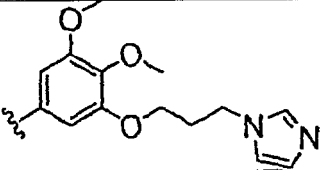
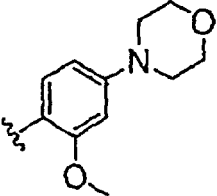
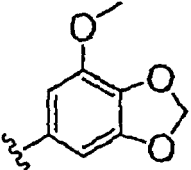
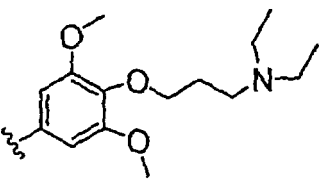
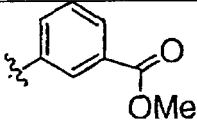
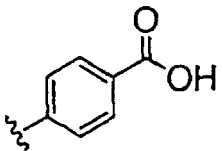
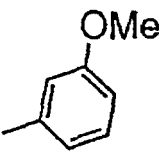
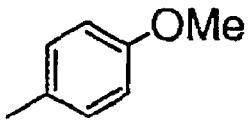
5		332,1		
10		338,2	4,63	
15				
20				
25		298,0	3,39	
30				
35		409,2	2,07	
40		327,8	3,28	
45				
50		409,2	2,03	
55		326,1	3,94	
60				

65

ES 2 318 189 T3

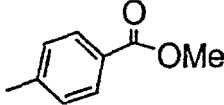
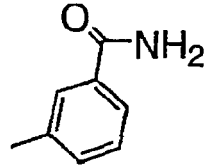
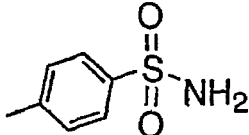
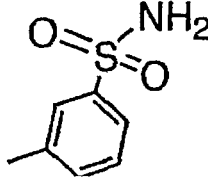
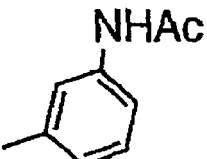
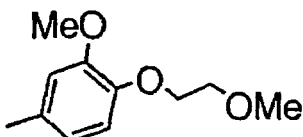
5		381, 17	1, 88	
10		409, 22	2, 10	
15		466, 34		
25		522, 3	2, 47	
35		392, 32	1, 90	
40		394, 21	1, 76	
45		422, 35	2, 06	
55		420, 26		
60		427, 21	2, 11	
65				

ES 2 318 189 T3

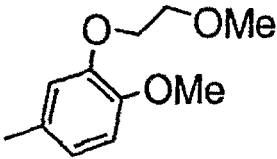
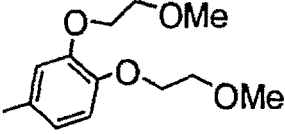
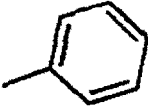
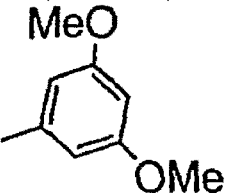
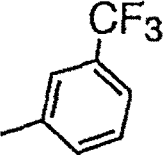
5		422,22	2,04	
10		353,23	3,19	
15		312,04	3,33	
20		427,26	2,09	
25		296,1		
30		282,0		
35		268,1	3,45 (A)	DMSO(d6): 10,84 (s, 1H), 7,45 (t, 2H), 7,30 (m, 4H), 7,06 (m, 2H), 6,82 (dd, 1H)
40		268,1	3,38 (A)	DMSO(d6): 10,67 (s, 1H), 7,43 (t, 2H), 7,37 (d, 2H), 7,26 (d, 2H), 7,28 (t, 1H), 6,96 (d, 2H)
45				
50				
55				
60				
65				



## ES 2 318 189 T3

5		296,1	3,40 (A)	DMSO(d6): 11,17 (s, 1H), 7,98 (d, 2H), 7,64 (d, 2H), 7,46 (t, 2H), 7,34 (d, 2H), 7,31 (t, 1H), 3,84 (s, 3H)
10		281,1	2,77 (A)	DMSO(d6): 10,95 (s, 1H), 8,03 (s, 1H), 7,95 (s, 1H), 7,74 (d, 1H), 7,62 (d, 1H), 7,46 (m, 4H), 7,30 (m, 3H)
20		317,0	2,80 (A)	DMSO(d6): 11,04 (s, 1H), 7,95 (s, 1H), 7,69 (td, 2H), 7,60 (t, 1H), 7,45 (m, 4H), 7,31 (m, 3H)
30		317,0	2,83 (A)	DMSO(d6): 11,08 (s, 1H), 7,82 (d, 2H), 7,63 (d, 2H), 7,45 (t, 2H), 7,33 (d, 2H), 3,31 (d, 2H), 7,30 (t, 1H)
40		295,1	2,94 (A)	DMSO(d6): 10,85 (s, 1H), 10,01 (s, 1H), 7,80 (s, 1H), 7,45 (t, 2H), 7,38 (d, 1H), 7,27 (m, 4H), 7,13 (d, 1H), 2,04 (s, 3H)
50		342,1	3,19 (A)	DMSO(d6): 10,63 (s, 1H), 7,44 (t, 2H), 7,29 (d, 1H), 7,26 (d, 2H), 7,10 (s, 1H), 6,95 (s, 2H), 4,06 (m, 2H), 3,75 (s, 3H), 3,64 (m, 2H), 3,30 (s, 3H)

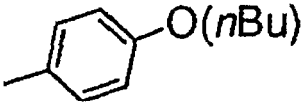
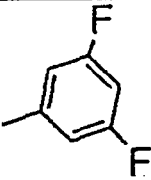
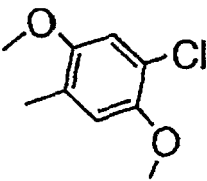
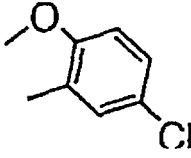
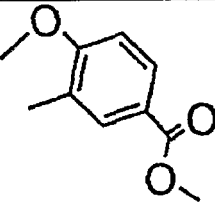
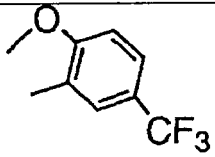
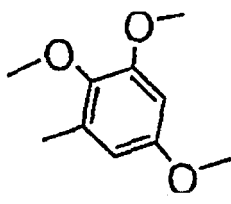
## ES 2 318 189 T3

5 10		342,1	3,20 (A)	DMSO (d6): 10,62 (s, 1H), 7,43 (t, 2H), 7,29 (d, 1H), 7,25 (d, 2H), 7,10 (d, 1H), 6,97 (m, 2H), 4,06 (dd, 2H), 3,75 (s, 3H), 3,66 (dd, 2H), 3,29 (s, 3H)
15 20 25		386,2	3,21 (A)	DMSO (d6): 10,60 (s, 1H), 7,44 (t, 2H), 7,29 (d, 1H), 7,26 (d, 2H), 7,11 (d, 1H), 6,97 (m, 2H), 4,08 (m, 4H), 3,64 (dd, 4H), 3,29 (s, 3H), 3,31 (s, 3H), 3,30 (s, 3H),
30 35		238,2	3,27 (A)	DMSO (d6): 10,82 (s, 1H), 7,45 (m, 6H), 7,23 (m, 4H)
40 45		298,1	3,39 (A)	DMSO (d6): 10,77 (s, 1H), 7,44 (t, 2H), 7,29 (d, 2H), 6,68 (d, 2H), 6,39 (t, 1H), 3,73 (s, 6H)
50 55		306,1	3,61 (A)	DMSO (d6): 11,01 (s, 1H), 7,86 (s, 1H), 7,79 (d, 1H), 7,65 (t, 1H), 7,60 (d, 1H), 7,46 (m, 2H), 7,35 (m, 3H)

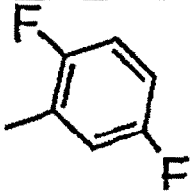
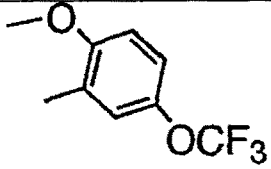
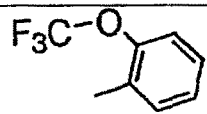
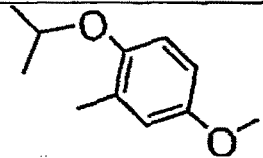
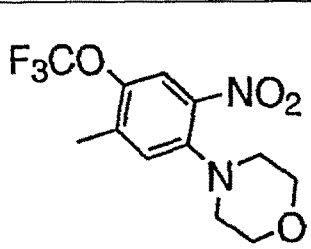
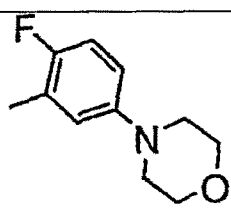
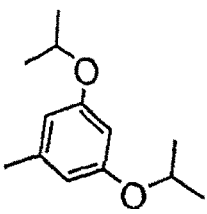
60

65

## ES 2 318 189 T3

5		310,1	3,86 (A)	DMSO (d6): 10,62 (s, 1H), 7,43 (t, 2H), 7,33 (d, 2H), 7,27 (t, 1H), 7,24 (d, 2H), 6,93 (d, 2H), 3,95 (t, 2H), 1,68 (m, 2H), 1,42 (m, 2H), 0,92 (t, 3H)
10				
15		274,1	3,59 (A)	DMSO (d6): 10,91 (s, 1H), 7,62 (ddd, 1H), 7,49 (t, 1H), 7,45 (t, 2H), 7,31 (m, 4H)
20				
25		332,0	3,63 (A)	DMSO (d6): 10,50 (s, 1H), 7,43 (t, 2H), 7,28 (t, 1H), 7,22 (d, 2H), 7,17 (d, 2H), 3,84 (s, 3H), 3,81 (s, 3H)
30				
35		302,1	3,60 (A)	
40				
45		326,1	3,32 (A)	
50				
55		336,1	3,71 (A)	
60				
65		328,1	3,55 (A)	DMSO (d6): 8,70 (s, 1H), 7,55 (t, 1H), 7,45 (m, 1H), 7,40 (t, 1H), 6,92 (s, 2H), 6,34 (s, 2H), 3,69 (s, 6H), 3,56 (s, 3H)

ES 2 318 189 T3

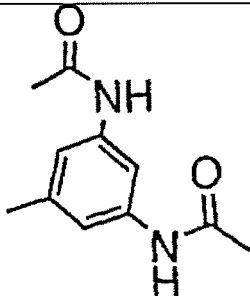
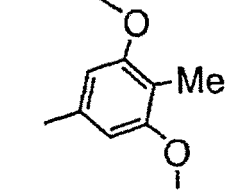
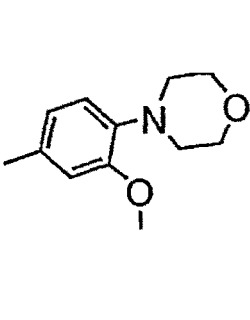
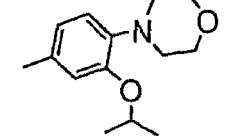
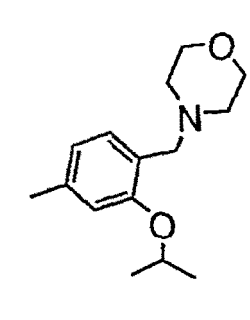
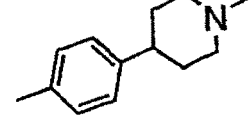
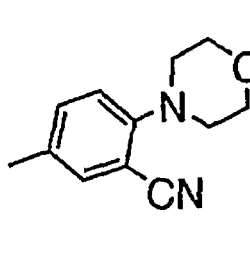
5		274,1	3,52 (A)	DMSO(d6): 10,92 (s, 1H), 7,45 (m, 4H), 7,30 (t, 1H), 7,23 (m, 3H),
10		352,1	4,11 (A)	
15		322,1	3,75 (A)	
20		326,2	4,00 (A)	
25		452,2	4,08 (A)	DMSO(d6): 11,30 (s, 1H), 8,07 (s, 1H), 7,55 (s, 1H), 7,46 (t, 2H), 7,30 (t, 1H), 7,18 (d, 2H), 3,70 (t, 4H), 3,02 (t, 4H),
30		341,2	3,50 (A)	
35		354,2	4,30 (A)	DMSO(d6): 10,69 (s, 1H), 7,44 (t, 2H), 7,29 (d, 1H), 7,28 (d, 2H), 6,61 (s, 2H), 6,30 (t, 1H), 4,55 (m, 2H), 1,24 (d, 12H)
40				
45				
50				
55				

60

65

ES 2 318 189 T3

5  
10  
15  
20  
25  
30  
35  
40  
45  
50  
55  
60  
65

	352,2	2,35	
	312,2	3,88 (A)	
	353,3	3,02 (A)	DMSO(d6): 10,66 (s, 1H), 7,44 (t, 2H), 7,29 (d, 1H), 7,26 (d, 2H), 7,08 (d, 1H), 6,98 (dd, 1H), 6,88 (d, 1H), 3,77 (s, 3H), 3,70 (t, 4H), 2,94 (t, 4H)
	381,3	3,09	
	395,3	1,96	DMSO(d6): 10,73 (s, 1H), 7,44 (t, 2H), 7,28 (m, 4H), 7,11 (s, 1H), 6,98 (d, 1H), 4,55 (m, 1H), 3,55 (m, 4H), 3,41 (s, 2H), 2,37 (m, 4H), 1,27 (d, 6H)
	335,3	1,82	
	348,3	3,27	DMSO(d6): 10,81 (s, 1H), 7,82 (s, 1H), 7,68 (dd, 1H), 7,44 (t, 2H), 7,30 (m, 3H), 7,21 (d, 1H), 3,75 (t, 4H), 3,14 (t, 4H)

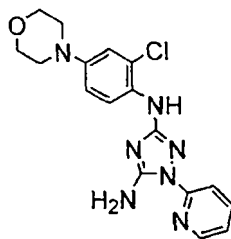
## ES 2 318 189 T3

Lo siguiente ejemplifica los métodos usados en la preparación de los diaminotriazoles. Los ejemplos también sirven para describir los diversos métodos de purificación. Los datos para estos compuestos están contenidos en la tabla siguiente.

### 5 Ejemplo 42

10

15



#### Método A

20

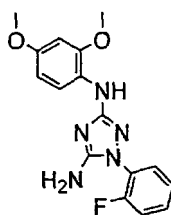
25

*N*3-(2-Cloro-4-morfolin-4-ilfenil)-1-piridin-2-il-1*H*-[1,2,4]triazol-3,5-diamina: Una mezcla de N-ciano-N'-(2-cloro-4-morfolinofenil)-O-fenilisourea (0,10 g, 0,28 mmol) y 2-hidrazinopiridina (0,046 g, 0,42 mmol) en isopropanol (3 ml) se calentó a 115°C durante 20 h. El precipitado se filtró, se lavó con isopropanol y se purificó mediante cromatografía de desarrollo rápido (SiO<sub>2</sub>) eluida con metanol:diclorometano 2:98 para proporcionar el compuesto del epígrafe (0,080 g, 79% de rendimiento) como un sólido blanco.

### Ejemplo 43

30

35



#### Método A\*

40

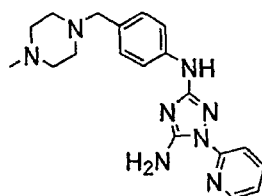
45

*N*3-(2,4-Dimetoxifenil)-1-(2-fluorofenil)-1*H*-[1,2,4]triazol-3,5-diamina: Una mezcla de N-ciano-N'-(2,4-dimetoxifenil)-O-fenilisourea (0,10 g, 0,34 mmol), hidrocloreuro de 2-fluorofenilhidrazina (0,08 g, 0,50 mmol) y trietilamina (0,01 ml, 0,68 mmol) en isopropanol (3 ml) se calentó a 100°C durante 18 h y se evaporó. La purificación mediante cromatografía de desarrollo rápido (SiO<sub>2</sub>) eluida con acetato de etilo:hexanos 1:1 proporcionaba el compuesto del epígrafe (0,10 g, 85% de rendimiento).

### Ejemplo 44

50

55



#### Método A\*\*

60

65

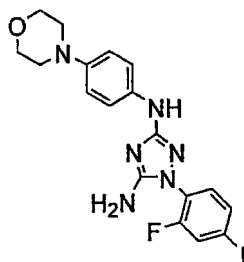
4-[5-Amino-3-(3,4-dimetoxifenilamino)-[1,2,4] triazol-1-il]-benzonitrilo: A N-ciano-N'-(3,4-dimetoxifenil)-O-fenilisourea (0,215 g, 0,723 mmoles) en isopropanol (3ml) se añadieron 0,184 g (1,5 equivalentes) de hidrocloreuro de 4-hidrazinobenzonitrilo, seguido por 152  $\mu$ l (1,5 equivalentes) de trietilamina y 4-dimetilaminopiridina catalítica (0,2 equivalentes). La reacción se agitó durante la noche a 100 grados Celsius. La mezcla de reacción se concentró hasta sequedad y se purificó mediante cromatografía en columna en fase inversa. Las fracciones puras se secaron para proporcionar 4-[5-amino-3-(3,4-dimetoxifenilamino)-[1,2,4]triazol-1-il]-benzonitrilo como un sólido de color canela (18,3 mg, 7,5% de rendimiento).

## ES 2 318 189 T3

### Método B

*N*3-[4-(4-Metilpiperazin-1-ilmetil)-fenil]-1-piridin-2-il-1*H*-[1,2,4]triazol-3,5-diamina: Una mezcla de N-ciano-N'-(4-(4-metilpiperazinilmetilfenil)-O-fenilisourea (0,60 g, 1,72 mmol) y 2-hidrazinopiridina (0,23 g, 2,06 mmol) en iso- propanol (8 ml) se calentó mediante microondas (instrumento de Emry) a 180°C durante 10 min y a continuación se evaporó. La purificación mediante cromatografía de desarrollo rápido (SiO<sub>2</sub>) eluida con NH<sub>4</sub>OH:metanol:diclorometano 0,2:2:98 proporcionaba el compuesto del epígrafe (0,54 g, 87% de rendimiento) como un sólido de color canela claro.

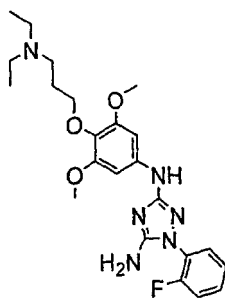
### Ejemplo 45



### Método C

*1*-(2-Fluoro-4-yodofenil)-*N*3-(4-morfolin-4-ilfenil)-1*H*-[1,2,4]triazol-3,5-diamina: Una mezcla de N-ciano-N'-(4-morfolinofenil)-O-fenilisourea (0,69 g, 2,14 mmol) y 2-fluoro-4-yodofenilhidrazina (0,65 g, 2,57 mmol) en dimetilacetamida (4 ml) se calentó a 120°C durante 24 h. La reacción se diluye con acetato de etilo, se lava con agua (3 veces) y salmuera, se seca (sulfato sódico) y se evapora. La purificación mediante cromatografía de desarrollo rápido (SiO<sub>2</sub>) eluida con metanol:diclorometano 4:96, seguida por HPLC semipreparativa, proporcionaba el compuesto del epígrafe (0,03 g, 5% de rendimiento) como un liofilizado blanco.

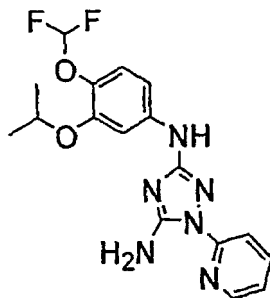
### Ejemplo 46



### Método C\*

*N*3-[4-(3-Dietilaminopropoxi)-3,5-dimetoxifenil]-1-(2-fluorofenil)-1*H*-[1,2,4]triazol-3,5-diamina: Una solución de hidrócloruro de 2-fluorofenilhidrazina (0,15 g, 0,91 mmol) y trietilamina (0,13 ml, 0,91 mmol) en dimetilacetamida (1 ml) se agitó 0,5 h a temperatura ambiente. Se añadió N-ciano-N'-(4-(3-dietilaminopropoxi)-3,5-dimetoxifenil)-O-fenilisourea (0,30 g) como una mezcla con trietilamina-sal de ácido trifluoroacético (0,45 mmol) en dimetilacetamida (1 ml) y la reacción se agitó a 120°C durante 20 h. El precipitado se retiró y el filtrado se lavó con éter. La fase acuosa restante se evaporó y se purificó mediante HPLC semipreparativa para proporcionar el compuesto del epígrafe (0,01 g, 4% de rendimiento) como un liofilizado amarillo.

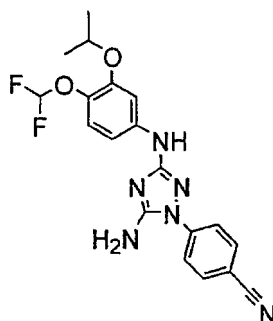
## Ejemplo 47



## Método D

*N*-(4-Difluorometoxi-3-isopropoxifenil)-1-piridin-2-il-1H-[1,2,4]triazol-3,5-diamina: Una mezcla de N-ciano-N'-(4-difluorometoxi-3-isopropiloxifenil)-O-fenilisourea (0,10 g, 0,28 mmol) y 2-hidrazinopiridina (0,06 g, 0,56 mmol) en dimetilacetamida (3 ml) se calentó en el aparato de microondas a 220°C durante 15 min. La reacción se enfrió, se vertió en agua de hielo y se agitó durante 0,5 h. El precipitado se separó por filtración, se lavó con agua fría y se secó para proporcionar el compuesto del epígrafe (0,10 g, 97% de rendimiento) como un sólido rosa claro.

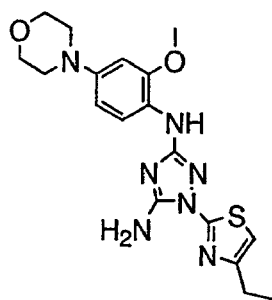
## Ejemplo 48



## Método D\*

4-[5-Amino-3-(4-difluorometoxi-3-isopropoxifenilamino)-[1,2,4]triazol-1-il]-benzonitrilo: Una mezcla de N-ciano-N'-(3-difluorometoxi-4-iso-propiloxifenil)-O-fenilisourea (0,10 g, 0,28 mmol), 4-cianofenilhidrazina (0,09 g, 0,55 mmol) y trietilamina (0,08 ml, 0,55 mmol) en dimetilacetamida (3 ml) se calentó en el aparato de microondas a 220°C durante 5 min. La reacción enfriada se vertió en agua de hielo y el producto en bruto se obtuvo mediante filtración. La purificación mediante HPLC semipreparativa proporcionaba el compuesto del epígrafe (0,07 g, 51% de rendimiento) como un sólido naranja claro.

## Ejemplo 49



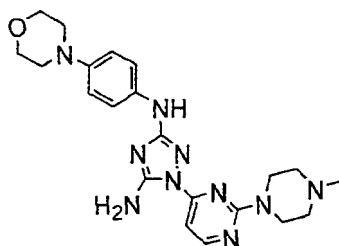


## ES 2 318 189 T3

### Método E

1-(4-Etiltiazol-2-il)-N3-(2-metoxi-4-morfolin-4-ilfenil)-1H-[1,2,4]triazol-3,5-diamina: Una mezcla de N-ciano-N'-(2-metoxifenil)-O-fenilisourea (0,10 g, 0,28 mmol), (4-etiltiazol-2-il)-hidrazina (0,060 g, 0,56 mmol) y DMAP (varios cristales) en dimetilacetamida (3 ml) se calentó en el aparato de microondas a 22°C durante 7 min. La purificación mediante HPLC semipreparativa proporcionaba el compuesto del epígrafe (0,01 g, 8% de rendimiento).

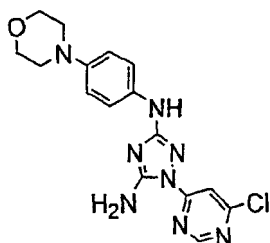
### Ejemplo 50



### Método G

1-[2-(4-Metilpiperazin-1-il)-pirimidin-4-il]-N3-(4-morfolin-4-ilfenil)-1H-[1,2,4]triazol-3,5-diamina: Una mezcla de N-ciano-N'-(4-morfolinofenil)-O-fenilisourea (0,10 g, 0,31 mmol) y [2-(4-metilpiperazin-1-il)-pirimidin-4-il]-hidrazina (0,08 g, 0,34mmol) en N-metilpirrolidinona (3 ml) se calentó en el aparato de microondas a 220°C durante 5 min. La purificación mediante HPLC semipreparativa proporcionaba el compuesto del epígrafe (0,09 g, 2% de rendimiento).

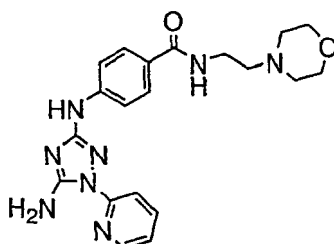
### Ejemplo 51



### Método G\*

1-(6-Cloropirimidin-4-il)-N3-(4-morfolin-4-ilfenil)-1H-[1,2,4]triazol-3,5-diamina: Una mezcla de N-ciano-N'-(4-morfolinofeni)-O-fenilisourea (8,76 g, 27,2 mmol), 4-cloro-6-hidrazinopirimidina (4,12 g, 28,5 mmol) y diisopropiletilamina (18,9 ml, 109 mmol) en N-metilpirrolidinona (50 ml) se calentó en el aparato de microondas a 220°C durante 5 min, se enfrió, se vertió en agua de hielo, se agitó 0,5 h y se filtró para obtener el producto en bruto (9,30 g). La purificación mediante cromatografía de desarrollo rápido (SiO<sub>2</sub>) eluida con metanol:diclorometano 2:98 proporcionaba el compuesto del epígrafe (3,91 g, 39% de rendimiento) como un polvo amarillo.

### Ejemplo 52



## ES 2 318 189 T3

### Método H

5 *4-(5-Amino-1-piridin-2-il-1H-[1,2,4]triazol-3-ilamino)-N-(2-morfolin-4-iletíl)-benzamida*: A ácido 4-(5-amino-1-piridin-2-il-1H-[1,2,4]triazol-3-ilamino)-benzoico (4,635 g, 15,643 mmol) en tetrahidrofurano (50 ml) se añadió (7,12 g, 1,2 equivalentes) HBTU, seguido por 2-morfolin-4-iletilamina (2,24 g, 1,1 equivalentes) y trietilamina (5,45 ml, 2,5 equivalentes). La reacción se agitó durante la noche a temperatura ambiente. El sólido se filtró, lavando con tetrahidrofurano, etanol frío, agua, etanol y finalmente éter. El compuesto se secó para proporcionar 4-(5-amino-1-piridin-2-il-1H-[1,2,4]triazol-3-ilamino)-N-(2-morfolin-4-iletíl)-benzamida (1,17 g, 18% de rendimiento) como un sólido blanco. Las fases orgánicas también contenían producto pero no se aisló adicionalmente.

#### 10 *Procedimientos de purificación*

1. Precipitación en disolvente

15 2. Gel de sílice

3. HPLC semipreparativa

Tiempo de retención a partir de LC-MS a no ser que se indique otra cosa.

Nombre	Proc. de crist.	Proc. de purif.	MS (M+H)	Tiempo de retención (min)	NMR
N3-(3,4-Dimetoxifenil)-1-(2-piperidin-1-ilpirimidin-4-il)-1H-[1,2,4]triazol-3,5-diamina	A	3	397,20	2,90	(500 MHz, DMSO-d6) 8,98 (s, 1H), 8,35 (d, 1H), 7,63 (s, 2H), 7,36 (d, 1H), 7,10 (dd, 1H), 6,86 (d, 1H), 6,80 (d, 1H), 3,76 (s, 3H), 3,69 (s, 5H), 1,64 (, 2H), 1,57 (m, 4H) ppm
N3-Benzo[1,3]dioxol-5-il-1-(2-piperidin-1-ilpirimidin-4-il)-1H-[1,2,4]triazol-3,5-diamina	A	3	381,10	3,20	(500 MHz, DMSO-d6) 9,07 (s, 1H), 8,36 (d, 1H), 7,63 (s, 2H), 7,29 (d, 1H), 7,04 (m, 1H), 6,80 (m, 2H), 5,94 (s, 2H), 3,69 (m an, 4H), 1,65, (m, 2H), 1,57 (m, 4H) ppm
N3-Benzo[1,3]dioxol-	A	3	381,10	2,30	(500 MHz, DMSO-d6) 9,19 (s, 1H), 8,10 (d, 1H), 7,67 (s an,

ES 2 318 189 T3

5	5-il-1-(4-piperidin-1-ilpirimidin-2-il)-1H-[1,2,4]triazol-3,5-diamina					2H), 7,47 (d, 1H), 7,03 (m, 1H), 6,80 (m, 2H), 5,95 (s, 2H), 3,76 (m an, 4H), 1,68 (m, 2H), 1,62 (m, 4H) ppm
10	N3-(4-Dietilaminofenil)-1-(2-piperidin-1-ilpirimidin-4-il)-1H-[1,2,4]triazol-3,5-diamina	A	3	408,20	2,00	(500 MHz, DMSO-d6) 10,9 (s an, 1H), 9,63 (s an 1H), 8,39 (d, 1H), 7,77 d, 2H), 7,68 (s, 1H), 7,51 (d, 2H), 6,86 (d, 2H), 3,70 (m, 4H), 3,62 (m, 2H), 3,51 (m, 2H), 1,65 (m, 2H), 1,57 (m, 4H), 1,00 (t, 6H) ppm
15	N3-(3,4-Dimetoxifenil)-1-(4-piperidin-1-ilpirimidin-2-il)-1H-[1,2,4]Triazol-3,5-diamina	A	3	397,20	2,20	(500 MHz, DMSO-d6) 9,00 (s, 1H), 8,09 (d, 1H), 7,70 (s, 2H), 7,50 (s, 1H), 7,09 (s, 1H), 6,83 (d 1H), 6,75 (d, 1H), 3,76 (s, 7H), 3,69 (s, 3H), 1,67 (m, 2H), 1,60 (m, 4H) ppm
20	1-Benzotiazol-2-il-N3-(4-dietilaminofenil)-1H-[1,2,4]triazol-3,5-diamina	A*	3	380,10	2,50	(500 MHz, DMSO-d6) 11,0 (s an, 1H), 9,88 (s, 1H), 8,07 (d, 1H), 7,88 (d, 2H), 7,76 (d, 2H), 7,52 (m, 3H), 7,38 (t, 1H), 3,64 (m 2H), 3,53 (m, 2H), 1,01 (t, 6H) ppm
25	N3-Benzo[1,3]dioxol-5-il-1-(4-feniltiazol-2-il)-1H-[1,2,4]triazol	A	2,3	379,10	4,20	(500 MHz, DMSO-d6) 9,22 (s, 1H), 8,02 (d, 2H), 7,80 (s, 1H), 7,63 (s, 2H) 7,46 (t, 2H), 7,37 (t, 1H), 7,30 (d, 1H), 6,98 (dd, 1H),
30						
35						
40						
45						
50						
55						
60						
65						

## ES 2 318 189 T3

	-3,5-diamina					8,84 (d, 1H), 5,95 (s, 2H) ppm
5	N3-(4-Dietilaminofenil)-1-(4-feniltiazol-2-il)-1H-[1,2,4]triazol-3,5-diamina	A	3	406,10	2,70	(500 MHz, DMSO-d6) 11,2 (s an, 1H) 10,2 (s an, 1H) 7,8-8,0 (m 5H), 7,65 (m an, 1H), 7,52 (m, 2H), 7,41 (m, 1H), 6,10 (m, 2H), 3,55 (m an, 4H), 1,03 (m, 6H) ppm,
10						
15						
20	N3-(4-Dietilaminofenil)-1-(4-piperidin-1-ilpirimidin-2-il)-1H-[1,2,4]triazol-3,5-diamina	A	3	408,20	1,60	(500 MHz, DMSO-d6) 11,1 (s an, 1H), 9,63 (s an, 1H), 8,14 (d, 1H), 7,82 (d, 2H), 7,73 (s, 1H), 7,48 (s, 2H), 6,77 (d, 1H), 3,73 (m, 4H), 3,62 (m, 2H), 3,51 (m, 2H), 1,68 (m, 2H), 1,60 (m, 4H), 1,00 (t, 6H) ppm
25						
30						
35	6-[5-Amino-3-(4-dietilaminofenilamino)-[1,2,4]triazol-1-il-1-nicotinonitrilo	A	2,3	349,20	1,90	(500 MHz, DMSO-d6) 11,0 (s an, 1H), 9,73 (s an, 1H), 8,86 (s, 1H), 8,42 (d, 1H), 7,91 (s, 1H), 7,82 (m, 3H), 7,52 (d, 2H), 3,63 (m an, 2H), 3,52 (m an, 2H), 1,00 (t, 6H) ppm
40						
45						
50	N3-(3,4-Dimetoxifenil)-1-(4-feniltiazol-2-il)-1H-[1,2,4]triazol-3,5-diamina	A	2,3	395,20	4,00	(DMSO-d6, 500 MHz) 9,97 (s, 1H), 8,00 (d, 2H), 7,82 (s, 1H), 7,51 (t, 2H), 7,39 (m, 2H), 7,21 (dd, 1H), 6,99 (d, 1H), 3,83 (s, 3H), 3,76 (s, 3H) ppm
55						
60	N3-(3,4-Dimetoxifenil)-1H-	A	3			(DMSO-d6, 500 MHz) 12,5 (s an, 1H), 9,3 (s an, 1H), 7,5 (s
65						

ES 2 318 189 T3

5	[1,2,4]triazol -3,5-diamina					an, 2H), 7,08 (d, 1H), 6,94 (dd, 1H), 6,89 (d, 1H), 3,73 (s, 3H), 3,70 (s, 3H) ppm
10	1-(2- Fluorofenil)- N3-(4- morfolin-4- ilfenil)-1H- [1,2,4]triazol -3,5-diamina	A*	2	355,00	1,60	(DMSO-d6, 500 MHz) 8,56 (s, 1H), 7,4- 7,55 (m, 2H), 7,38 (d, 2H), 7,33 (t, 1H), 6,81 (d, 2H), 6,28 (s, 2H), 3,71 (m, 4H), 2,95 (m, 4H) ppm
15						
20	1-[4-(5-Amino- 1-piridin-2- il-1H- [1,2,4]triazol -3-ilamino)- fenil]-etanona	A	2	295,20	2,90	(DMSO-d6, 500MHz) 9,73 (s, 1H), 8,43 (m, 1H), 8,01 (m, 1H), 7,89 (d, 2H), 7,75 (m, 2H), 7,71 (d, 2H), 7,24 (m, 1H), 2,50 (s, 3H) ppm
25						
30	N3-(2,4- Dimetoxife- nil)-1-(2- fluorofenil)- 1H- [1,2,4]triazol -3,5-diamina	A*	2	330,10	2,70	(DMSO-d6, 500 MHz) 7,83 (d, 1H), 7,53 (m, 1H), 7,48 (m, 1H), 7,41 (m, 1H), 7,33 (m, 1H), 6,86 (s, 1H), 6,58 (d, 1H), 6,44 (dd, 1H), 6,34 (s, 2H), 3,84 (s, 3H), 3,70 (s, 1H) ppm
35						
40						
45						
50	[4-(5-Amino-1- piridin-2-il- 1H- [1,2,4]triazol -3-ilamino)- fenil]- fenilmetanona	A	3	357,10	3,70	(DMSO-d6, 500 MHz) 9,82 (s, 1H), 8,43 (m, 1H), 7,98 (m, 1H), 7,77 (m, 7H), 7,69 (d, 1H), 7,64 (t, 1H), 7,55 (t, 2H), 7,24 (m, 1H) ppm
55						
60	1-(2- Fluorofenil)- N3-(4- morfolin-4- ilmetilfenil)-	A*	3			(DMSO-d6, 500 MHz) 9,60 (s an, 1H), 9,19, (s, 1H), 7,55 (d, 2H), 7,50 (m, 1H), 7,43 (m, 1H),
65						

ES 2 318 189 T3

5	1H- [1,2,4]triazol -3,5-diamina					7,35(m, 1H), 7,30 (d, 2H), 6,40 (s, 2H), 4,22 (m, 2H), 3,95 (m, 2H), 3,59 (m, 2H), 3,24 (m, 2H), 3,08 (m, 2H) ppm
10	N3-(3- Morfolin-4- ilmetilfenil)- 1-piridin-2- il-1H- [1,2,4]triazol -3,5-diamina	A	3			(DMSO-d6, 500 MHz) 9,91 (s an, 1H), 9,38, (s, 1H), 8,43 (m, 1H), 7,99 (m, 1H), 7,72 (m, 3H), 7,67 (s, 1H), 7,37 (t, 1H), 7,24 (m, 1H), 6,98 (d, 1H), 4,33 (m, 2H), 3,98 (m, 2H), 3,64 (m, 2H), 3,32 (m, 2H), 3,17 (m, 2H) ppm
15	1-(2- Fluorofenil)- N3-(3- morfolin-4- ilmetilfenil)- 1H- [1,2,4]triazol -3,5-diamina	A*	3			(DMSO-d6, 500 MHz) 9,79 (s an, 1H), 9,14, (s, 1H), 7,61 (d, 1H), 7,55 (m, 3H), 7,43 (m, 1H), 7,35 (m, 1H), 7,30 (t, 1H), 6,90 (d, 1H), 6,40 (s, 2H), 4,25 (m, 2H), 3,93 (m, 2H), 3,60 (m, 2H), 3,27 (m, 2H), 3,13 (m, 2H) ppm
20	N3-(2,4- Dimetoxife- nil)-1-(2- piperidin-1- ilpirimidin-4- il)-1H- [1,2,4]triazol -3,5-diamina	A	2	397,10	3,30	(DMSO-d6, 500 MHz) 8,36 (d, 1H), 7,95 (d, 1H), 7,62 (s, 2H), 7,24 (s, 1H), 6,78 (d, 1H), 6,61 (d, 1H), 6,52 (dd, 1H), 3,84 (s, 3H), 3,73 (s, 3H), 3,69 (m, 4H), 1,63 (m, 2H), 1,56 (m, 4H) ppm
25	N3-(4-	A	3	422,30	2,20	(500 MHz, DMSO-d6)
30						
35						
40						
45						
50						
55						
60						
65						

ES 2 318 189 T3

5	Morfolin-4-ilfenil)-1-(2-piperidin-1-ilpirimidin-4-il)-1H-[1,2,4]triazol-3,5-diamina					9,20 (s an, 1H), 8,37 (d, 1H), 7,65 (s, 2H), 7,57 (s an, 2H), 7,10 (s an, 2H), 6,83 (d, 1H), 3,81 (s, 4H), 3,70 (s, 4H), 3,18 (s an, 4H), 1,64 (m, 2H), 1,57 (m, 4H) ppm
15	N3-(2-Cloro-4-morfolin-4-ilfenil)-1-piridin-2-il-1H-[1,2,4]triazol-3,5-diamina	A	2	372,20	3,10	(500 MHz, DMSO-d6) 8,40 (m 1H), 7,94 (m, 2H), 7,69 (s, 2H), 7,62 (m, 2H), 7,20 (m, 1H), 7,00 (d, 1H), 6,95 (dd, 1H), 3,73 (t, 4H), 3,06 (t, 4H) ppm
20						
25						
30	N3-[3-Metoxi-4-(3-morfolin-4-ilpropoxi)-fenil]-1-piridin-2-il-1H-[1,2,4]triazol-3,5-diamina	A	3	426,20	1,70	(500 MHz, DMSO-d6) 9,6 (s, 1H), 8,97 (s, 1H), 8,41 (m, 1H), 7,97 (m, 1H), 7,67 (m, 2H), 7,43 (m, 1H), 7,43 (d, 1H), 7,20 (m, 1H), 7,12 (dd, 1H), 6,91 (d, 1H), 4,00 (m, 2H), 3,98 (m, 2H), 3,80 (s, 3H), 3,65 (t, 2H), 3,51 (d, 1H), 3,31 (m, 2H), 3,13 (m,
35						
40						
45						
50	1-Piridin-2-il-N3-(2,4,5-trimetoxi-fenil)-1H-[1,2,4]triazol-3,5-diamina	A	3	343,10	2,80	(500 MHz, DMSO-d6) 8,42 (m, 1H), 8,01 (m, 1H), 7,93 (s, 3H), 7,66 (d, 1H), 7,44 (s, 1H), 7,24 (m, 1H), 6,78 (s, 1H), 3,84 (s, 3H), 3,79 (s, 3H), 3,76 (s, 3H) ppm
55						
60						
65	N3-{4-[3-(2,6-	A	3	454,20	2,00	(500 MHz, DMSO-d6)

ES 2 318 189 T3

5	Dimetilmorfo- lin-4-il)- propoxi]-3- metoxifenil)- 1-piridin-2- il-1H- 10 [1,2,4]triazol -3,5-diamina					9,70 (s, 1H), 8,96 (s, 1H), 8,40 (m, 1H), 7,97 (m, 1H), 7,69 (s, 1H), 7,66 (d, 1H), 7,43 (d, 1H), 7,21 (m, 1H), 7,12 (dd, 1H), 6,90, 3,98 (t, 2H), 3,80 (s, 5H), 3,54 (d, 2H), 3,27 (m, 2H), 2,68 (m, 2H), 2,11 (m, 2H), 1,26 (d, 6H)
20	1-(2-Fluoro-4- yodofenil)-N3- (4-morfolin-4- ilfenil)-1H- 25 [1,2,4]triazol -3,5-diamina	C	3	481,00	2,30	(500 MHz, DMSO-d6) 8,9 (s an, 1H), 7,88 (dd, 1H), 7,71 (d, 1H), 7,45 (m, 2H), 7,33 (t, 1H), 7,07 (an, 2H), 6,56 (s an, 2H), 3,80 (m, 4H), 3,20 (m, 4H)
35	N3-[3-Metoxi- 4-(4-morfolin- 4-ilbutoxi)- fenil]-1- piridin-2-il- 40 1H- [1,2,4]triazol -3,5-diamina	A	3	440,20	1,80	(500 MHz, DMSO-d6) 9,60 (s, 1H), 8,93 (s, 1H), 8,41 (dd, 1H), 7,98 (m, 1H), 7,66 (m, 2H), 7,41 (d, 1H), 7,19 (m, 1H), 7,11 (dd, 1H), 6,88 (d, 1H), 3,99 (d, 2H), 3,93 (t, 2H), 3,79 (s, 3H), 3,64 (t, 2H), 3,45 (d, 2H), 3,19 (m, 2H), 3,06 (m, 2H), 1,82
55	N3-[3-Metoxi- 4-(2-morfolin- 4-iletoxi)- fenil]-1- piridin-2-il- 60 1H- [1,2,4]triazol	A	3	412,20		(500 MHz, DMSO-d6) 9,99 (s, 1H), 9,05 (s, 1H), 8,41 (dd, 1H), 7,97 (m, 1H), 7,67 (m, 2H), 7,47 (d, 1H), 7,21 (m, 1H), 7,13 (dd, 1H),

65



ES 2 318 189 T3

5	-3,5-diamina					7,00 (d, 1H), 4,21 (d, 2H), 4,00 (m, 2H), 3,82 (s, 3H), 3,73 (t, 2H), 3,53 (m, 4H), 3,22 (m, 2H), ppm
10	N3-[4-(2-Dietilaminoe-toxi)-3-metoxifenil]-1-piridin-2-il-1H-[1,2,4]triazol-3,5-diamina	A	3	398,30	1,80	(500 MHz, DMSO-d6) 9,34 (s, 1H), 9,03 (s, 1H), 8,41 (dd, 1H), 7,97 (m, 1H), 7,67 (m, 2H), 7,47 (d, 1H), 7,21 (m, 1H), 7,13 (dd, 1H), 6,97 (d, 1H), 4,20 (d, 2H), 3,82 (s, 3H), 3,48 (m, 2H), 3,29 (m, 4H), 1,25 (t, 6H) ppm
15						
20						
25						
30	N3-[4-(3-Imidazol-1-ilpropoxi)-3-metoxifenil]-1-piridin-2-il-1H-[1,2,4]triazol-3,5-diamina	A	3	407,20	1,90	(500 MHz, DMSO-d6) 9,16 (s, 1H), 8,96 (s, 1H), 8,40 (dd, 1H), 7,97 (t, 1H), 7,83 (s, 1H), 7,7 (m, 3H), 7,41 (d, 1H), 7,21 (m, 1H), 7,10 (dd, 1H), 6,88 (d, 1H), 4,39 (t, 2H), 3,92 (t, 2H), 3,79 (s, 3H), 2,26 (m, 2H) ppm
35						
40						
45						
50	N3-[4-(3-Dietilamino-propoxi)-3,5-dimetoxifenil]-1-(2-fluorofenil)-1H-[1,2,4]triazol-3,5-diamina	C*	3	459,20	1,80	(500 MHz, DMSO-d6) 9,05 (s, 1H), 8,79 (s, 1H), 7,56 (t, 1H), 7,43 (m, 2H), 7,33 (t, 1H), 6,94 (s, 2H), 6,42 (s, 2H), 3,85 (t, 2H), 3,70 (s, 6H), 3,28 (m, 2H), 3,16 (m, 4H), 1,92 (m, 2H), 1,21 (t, 6H) ppm
55						
60						
65						

## ES 2 318 189 T3

5	4-{5-Amino-3-[3,5-dimetoxi-4-(3-morfolin-4-ilpropoxi)-fenilamino]-[1,2,4]triazol-1-il}-benzonitrilo	C*	3	480,20	1,90	(500 MHz, DMSO-d6) 9,65 (s, 1H), 9,00 (s, 1H), 7,94 (d, 2H), 7,80 (d, 2H), 7,01 (s, 2H), 6,82 (s, 2H), 4,00 (d, 2H), 3,85 (t, 2H), 3,76 (s, 6H), 3,65 (t, 2H), 3,48 (d, 2H), 3,35 (m, 2H), 3,13 (m, 2H), 1,98 (m, 2H) ppm
20	4-(5-Amino-3-{3,5-dimetoxi-4-[3-(4-metilpiperazin-1-il)-propoxi]-fenilamino}-[1,2,4]triazol-1-il)-benzonitrilo	C*	3	493,20	1,50	(500 MHz, DMSO-d6) 9,00 (s, 1H), 7,94 (d, 2H), 7,80 (d, 2H), 7,01 (s, 2H), 6,82 (s, 2H), 3,84 (t, 2H), 3,76 (s, 6H), 2,7-3,7 (an, 13H), 1,92 (m, 2H) ppm
35	4-(5-Amino-3-{4-[3-(2,6-dimetilmorfolin-4-il)-propoxi]-3,5-dimetoxifenilamino}-[1,2,4]triazol-1-il)-benzonitrilo	C*	3	508,20	2,10	(500 MHz, DMSO-d6) 9,77 (s, 1H), 9,01 (s, 1H), 7,95 (d, 2H), 7,80 (d, 2H), 7,01 (s, 2H), 6,82 (s, 2H), 3,80 (m, 4H), 3,76 (s, 6H), 3,51 (d, 2H), 3,31 (m, 2H), 2,69 (m, 2H), 2,01 (m, 2H), 1,15 (d, 6H) ppm
55	N3-{4-[3-(2,6-Dimetilmorfolin-4-il)-propoxi]-3,5-dimetoxifenil}-1-(2-fluorofenil)-1H-	C*	3	501,20	1,90	(500 MHz, DMSO-d6) 9,75 (s, 1H), 8,80 (s, 1H), 7,56 (dt, 1H), 7,45 (m, 2H), 7,34 (dt, 1H), 6,94 (s, 2H), 6,42 (s, 2H), 3,81 (m, 4H), 3,70 (s, 6H), 3,50

65

ES 2 318 189 T3

5	[1,2,4]triazol -3,5-diamina					(d, 2H), 3,32 (m, 2H), 2,67 (m, 2H), 1,99 (m, 2H), 1,15 (d, 6H) ppm
10	N3-[4-(4- Diethylaminobu- toxi)-3,5- dimetoxi- fenil]-1-(2- fluorofenil)- 1H- [1,2,4]triazol -3,5-diamina	C*	3	473,20	1,90	(500 MHz, DMSO-d6) 9,00 (s, 1H), 8,76 (s, 1H), 7,55 (dt, 1H), 7,44 (m, 2H), 7,33 (dt, 1H), 6,93 (s, 2H), 6,41 (s, 2H), 3,78 (t, 2H), 3,69 (s, 6H), 3,13 (m, 6H), 1,78 (m, 2H), 1,65 (m, 2H) ppm
15						
20						
25	4-{5-Amino-3- [4-(4- diethylaminobu- toxi)-3,5- dimetoxifenil- lamino]- [1,2,4]triazol -1-il}- benzotrilo	C*	3	480,20	2,10	(500 MHz, DMSO-d6) 9,05 (s, 1H), 8,98 (s, 1H), 7,94 (d, 2H), 7,80 (d, 2H), 7,00 (s, 2H), 6,81 (s, 2H), 3,80 (t, 2H), 3,75 (s, 6H), 3,13 (m, 6H), 1,80 (m, 2H), 1,64 (m, 2H), 1,21 (t, 6H)
30						
35						
40	N3-[3,5- Dimetoxi-4-(3- morfolin-4-il- propoxi)- fenil]-1- piridin-2-il- 1H- [1,2,4]triazol -3,5-diamina	A	3	456,20	1,90	(500 MHz, DMSO-d6) 9,66 (s, 1H), 9,05 (s, 1H), 8,41 (dd, 1H), 7,97 (m, 1H), 7,71 (s, 2H), 7,65 (d, 1H), 7,21 (m 1H), 6,81 (s, 2H), 4,00 (d, 2H), 3,86 (t, 2H), 3,80 (s, 6H), 3,65 (t, 2H), 3,49 (d, 2H), 3,36 (m, 2H), 3,14 (m, 2H), 2,00 (m, 2H)
45						
50						
55						
60	N3-[4-(3- Diethylamino- propoxi)-3,5- dimetoxife-	A	3	442,20	2,00	(500 MHz, DMSO-d6) 9,10 (s, 1H), 9,05 (s, 1H), 8,41 (dd, 1H), 7,97 (dt, 1H),
65						

ES 2 318 189 T3

5	nil]-1- piridin-2-il- 1H- [1,2,4]triazol -3,5-diamina					7,71 (s, 2H), 7,65 (d, 1H), 7,21 (m 1H), 7,06 (s, 2H), 3,88 (t, 2H), 3,80 (s, 6H), 3,30 (m, 2H), 3,18 (m, 4H), 1,94 (m, 2H), 1,22 (t, 6H)
10						
15	N3-{3,5- Dimetoxi-4-[3- (4- metilpipera- zin-1-il)- propoxi]- fenil)-1- piridin-2-il- 1H- [1,2,4]triazol -3,5-diamina	A	3	469,20	1,50	(500 MHz, DMSO-d6) 9,05 (s, 1H), 8,41 (dd, 1H), 7,97 (dt, 1H), 7,70 (s, 2H), 7,64 (d, 1H), 7,21 (m 1H), 7,06 (s, 2H), 3,85 (t, 2H), 3,79 (s, 6H), 2,8-3,7 (an, 8H), 2,81 (s, 2H), 1,94 (m, 2H)
20						
25						
30	N3-[3,5- Dimetoxi-4-(4- morfolin-4- ilbutoxi)- fenil]-1- piridin-2-il- 1H- [1,2,4]triazol -3,5-diamina	A	3	470,30	2,00	(500 MHz, DMSO-d6) 9,70 (s, 1H), 9,08 (s, 1H), 8,41 (dd, 1H), 7,97 (dt, 1H), 7,70 (s, 2H), 7,65 (d, 1H), 7,21 (m, 1H), 7,05 (s, 2H), 3,99 (d, 2H), 3,81 (m, 2H), 3,79 (s, 6H), 3,66 (t, 2H), 3,45 (d, 2H), 3,18 (m, 2H), 3,07 (m, 2H), 1,85 (m, 2H), 1,65 (m
35						
40						
45						
50	1-Benzotiazol- 2-il-N3-(2- metoxi-4- morfolin-4- ilfenil)-1H- [1,2,4]triazol -3,5-diamina	B, G	3	424,20	3,43	(DMSO-d6, 500 MHz) 8,04 (d, 1H), 7,86 (m, 2H), 7,79 (s, 2H), 7,50 (m, 2H), 7,36 (t, 1H), 6,74 (s, 1H), 6,59 (d, 1H), 3,86 (s, 3H), 3,77 (m, 4H), 3,14 (m, 4H)
55						
60						
65	N3-(4- Morfolin-4-	D, G	3	429,20	2,81	(500 MHz, DMSO-d6) 8,80 (s an, 1H), 7,46

ES 2 318 189 T3

5	ilfenil)-1-(3-fenoxifenil)-1H-[1,2,4]triazol-3,5-diamina					(m, 5H), 7,35 (d, 1H), 7,21 (m, 2H), 7,12 (d, 2H), 7,02 (s an, 2H), 6,90 (dd, 1H), 6,5 (s an, 2H), 3,79 (m, 4H), 3,13 (m, 4H) ppm
15	N3-(2-Metoksi-4-morfolin-4-ilfenil)-1-(4-trifluorometiltiazol-2-il)-1H-[1,2,4]triazol-3,5-diamina	D*	3	442,00	3,23	(DMSO-d6, 500 MHz) 8,11 (s, 1H), 7,78 (d, 1H), 7,51 (s, 1H), 7,47 (s, 2H), 6,70 (s, 1H), 6,55 (d, 1H), 3,84 (s, 3H), 3,76 (m, 4H), 3,11 (m, 4H)
25	1-(6-Metoxibenzo-tiazol-2-il)-N3-(2-metoksi-4-morfolin-4-ilfenil)-1H-[1,2,4]triazol-3,5-diamina	F	3	454,10	3,35	(500 MHz, DMSO-d6) 7,86 (d, 1H), 7,75 (d, 1H), 7,70 (s, 2H), 7,64 (d, 1H), 7,46 (s, 1H), 7,09 (dd, 1H), 6,73 (s, 1H), 6,58 (d, 1H), 3,86 (s, 3H), 3,83 (s, 3H), 3,77 (m, 4H), 3,13 (m, 4H)
40	1-(4-Etil-tiazol-2-il)-N3-(2-metoksi-4-morfolin-4-ilfenil)-1H-[1,2,4]triazol-3,5-diamina	D*	3	402,30	3,11	(500 MHz, DMSO-d6) 7,79 (d, 1H), 7,50 (s, 2H), 7,27 (s, 1H), 6,92 (s, 1H), 6,64 (d, 1H), 6,50 (dd, 1H), 3,84 (s, 3H), 3,74 (m, 4H), 3,06 (m, 4H), 2,68 (q, 2H), 1,23 (t, 3H)
55	1-(4-terc-Butiltiazol-2-il)-N5-(2-metoksi-4-morfolin-4-ilfenil)-1H-[1,2,4]triazol	B, G	3	430,20	3,95	(500 MHz, DMSO-d6) 10,3 (s, 1H), 8,26 (d, 1H), 6,91 (s, 1H), 6,72 (d, 1H), 6,54 (dd, 1H), 5,94 (s, 2H), 3,93 (s, 3H), 3,75 (m, 4H), 3,10

65

ES 2 318 189 T3

					(m, 4H), 1,37 (s, 9H)	
5	4-[5-Amino-3-(4-difluorometoxi-3-isopropoxifenilamino)-[1,2,4]triazol-1-il]-benzonitrilo	E	3	401,30	3,86	(500 MHz, DMSO-d6) 9,09 (s, 1H), 7,95 (d, 2H), 7,79 (d, 2H), 7,54 (s, 1H), 7,02 (m, 2H), 6,84 (t, 1H), 6,79 (s an, 2H), 4,51 (m, 1H), 1,33 (d, 6H)
10						
15	N3-(4-Difluorometoxi-3-isopropoxifenil)-1-piridin-2-il-1H-[1,2,4]triazol-3,5-diamina	D	1	377,30	4,00	(500 MHz, DMSO-d6) 9,13 (s, 1H), 8,41 (dd, 1H), 7,99 (m, 1H), 7,66 (m, 3H), 7,21 (m, 1H), 7,10 (dd, 1H), 7,03 (d, 1H), 6,85 (t, 1H), 4,55 (m, 1H), 1,36 (d, 6H)
20						
25	N3-(3-Difluorometoxi-4-isopropoxifenil)-1-piridin-2-il-1H-[1,2,4]triazol-3,5-diamina	D	3	377,30	3,95	(500 MHz, DMSO-d6) 9,09 (s, 1H), 8,41 (dd, 1H), 7,98 (dt, 1H), 7,65 (d, 1H), 7,64 (s an, 2H), 7,60 (d, 1H), 7,38 (dd, 1H), 7,20 (dt, 1H), 7,05 (d, 1H), 7,00 (t, 1H), 4,43 (m, 1H), 1,25 (d, 6H)
30						
35	N3-(4-Morfolin-4-ilfenil)-1-(4-piperidin-1-ilpirimidin-2-il)-1H-[1,2,4]triazol-3,5-diamina	D	3	422,30	1,67	(500 MHz, DMSO-d6) 9,08 (s, 1H), 8,09 (d, 1H), 7,64 (s, 2H), 7,58 (d, 2H), 6,94 (s, 2H), 6,82 (d, 1H), 3,75 (s, 8H), 3,07 (s, 4H), 1,68 (m, 2H), 1,62 (m, 4H)
40						
45	4-[5-Amino-3-(3-difluorometoxi-4-	E	3	401,30	3,82	(500 MHz, DMSO-d6) 9,03 (s, 1H), 7,94 (d, 2H), 7,79 (d, 2H), 7,50 (d, 1H),
50						
55						
60						
65						

ES 2 318 189 T3

5	isopropoxife- nilamino)- [1,2,4]triazol -1-il]- benzonitrilo					7,36 (dd, 1H), 7,04 (d, 1H), 6,97 (t, 1H), 6,78 (s, 2H), 4,42 (m, 1H), 1,24 (d, 6H)
10	1-[2-(4- Metilpipera- zin-1-il)- pirimidin-4- il]-N3-(4- morfolin-4- ilfenil)-1H- [1,2,4]triazol -3,5-diamina	G	3	437,30	1,50	(500 MHz, DMSO-d6) 8,85 (s, 1H), 8,37 (d, 1H), 7,53 (s, 2H), 7,48 (d, 2H), 6,87 (d, 2H), 6,83 (d, 1H), 3,72 (m, 4H), 3,68 (m, 4H), 2,99 (m, 4H), 2,39 (m, 4H), 2,22 (s, 3H)
15	N3-(4- Morfolin-4- ilmetilfenil)- 1-(2- piperidin-1- ilpirimidin-4- il)-1H- [1,2,4]triazol -3,5-diamina	D	3	436,30	1,68	(500 MHz, DMSO-d6) 9,42 (s, 1H), 8,38 (d, 1H), 7,67 (d, 2H), 7,63 (s, 2H), 7,38 (d, 2H), 6,83 (d, 1H), 4,26 (m, 2H), 3,96 (d, 2H), 3,70 (m, 4H), 3,62 (t, 2H), 3,27 (d, 2H), 3,08 (m, 2H), 1,64 (m, 2H), 1,57 (m, 4H)
20	N3-(4- Morfolin-4- ilmetilfenil)- 1-(4- piperidin-1- ilpirimidin-2- il)-1H- [1,2,4]triazol -3,5-diamina	D	3	436,30	1,01	(500 MHz, DMSO-d6) 9,34 (s, 1H), 8,13 (d, 1H), 7,72 (d, 2H), 7,67 (s, 2H), 7,35 (d, 2H), 6,71 (d, 1H), 4,25 (m, 2H), 3,97 (d, 2H), 3,71 (m, 4H), 3,62 (t, 2H), 3,26 (d, 2H), 3,07 (m, 2H), 1,68 (m, 2H), 1,59 (m, 4H)
25	1-[2-(4- Metilpipera- zin-1-il)- pirimidin-4- il]-N3-(4-	D	3			(500 MHz, DMSO-d6) 9,42 (s, 1H), 8,46 (d, 1H), 7,67 (d, 2H), 7,53 (s, 2H), 7,37 (d, 2H), 7,00

ES 2 318 189 T3

5	morfolin-4-ilmetilfenil)- 1H- [1,2,4]triazol -3,5-diamina					(d, 1H), 4,6 (m, 2H), 4,25 (m, 2H), 3,97 (d, 2H), 3,62 (t, 2H), 3,53 (d, 2H), 3,25 (m, 4H), 3,09 (m, 4H), 2,86 (s, 3H)
10	1-Piridin-2-il-N3-(4- pirrolidin-1-ilmetilfenil)- 1H- [1,2,4]triazol -3,5-diamina	B	3	336,20	1,65	(500 MHz, DMSO-d6) 9,32 (s, 1H), 8,42 (m, 1H), 7,97 (m, 1H), 7,68 (m, 5H), 7,38 (d, 2H), 7,23 (m, 1H), 4,25 (d, 2H), 3,35 (m, 2H), 3,08 (m, 2H), 2,03 (m, 2H), 1,85 (m, 2H)
15	N3-[4-(1- Morfolin-4-il- etil)-fenil]- 1-piridin-2- il-1H- [1,2,4]triazol -3,5-diamina	B	3		2,72	(500 MHz, DMSO-d6) 9,36 (s, 1H), 8,42 (m, 1H), 7,99 (dt, 1H), 7,69 (m, 5H), 7,39 (d, 2H), 7,22 (m, 1H), ,4,43 (m, 1H), 4,00 (d, 1H), 3,91 (d, 1H), 3,69 (t, 1H), 3,60 (t, 3H), 3,00 (m, 2H), 2,84 (m, 1H), 1,65 (d, 3H)
20	1-Piridin-2-il-N3-[4-(1- pirrolidin-1-il-etil)- fenil]-1H- [1,2,4]triazol -3,5-diamina	B	3	350,20	2,81	(500 MHz, DMSO-d6) 9,31 (s, 1H), 8,42 (dd, 1H), 7,98 (dt, 1H), 7,68 (m, 5H), 7,38 (d, 2H), 7,22 (m, 1H), ,4,34 (m, 1H), 3,62 (m, 1H), 2,94 (m, 2H), 2,01 (m, 1H), 1,90 (m, 2H), 1,78 (m, 1H) 1,61 (d, 3H)
25	N3-[4-(3- Dietilamino- propoxi)-3- metoxifenil]-	D	3	412,30, 412,20	1,90, 1,78	(500 MHz, DMSO-d6) 9,15 (s, 1H), 8,97 (s, 1H), 8,41 (m, 1H), 7,97 (m, 1H),
30						
35						
40						
45						
50						
55						
60						
65						



ES 2 318 189 T3

5	1-piridin-2-il-1H-[1,2,4]triazol-3,5-diamina					7,67 (m, 2H), 7,43 (s, 1H), 7,21 (m, 1H), 7,11 (m, 1H), 6,91 (m, 1H), 3,99 (t, 2H), 3,80 (s, 3H), 3,1-3,3 (m, 6H), 2,03 (m, 2H), 1,21 (t, 6H)
10						
15	N3-[4-(4-Metilpiperazin-1-ilmetil)-fenil]-1-piridin-2-il-1H-[1,2,4]triazol-3,5-diamina	B	2	365,30, 365,20	0,17,2,04	(500 MHz, DMSO-d6) 9,27 (s, 1H), 8,42 (m, 1H), 7,98 (m, 1H), 7,67 (m, 5H), 7,30 (d, 2H), 7,22 (m, 1H), 3,98 (an, 2H), 3,3 (an, 8H), 2,79 (s, 3H)
20						
25	N3-(4-Morfolin-4-ilmetilfenil)-1-piridin-2-il-1H-[1,2,4]triazol-3,5-diamina	B	1	352,20	0,24	(DMSO-d6, 500 MHz) 9,80 (s an, 1H), 9,42, (s, 1H), 8,42 (d, 1H), 7,99 (m, 1H), 7,72 (m, 2H), 7,69 (d, 2H), 7,37 (d, 2H), 7,23 (m, 2H), 7,24 (m, 1H), 4,26 (m, 2H), 3,97 (m, 2H), 3,61 (m, 2H), 3,27 (m, 2H), 3,09 (m, 2H)
30						
35						
40						
45	1-Benzotiazol-2-il-N3-(3,4-dimetoxifenil)-1H-[1,2,4]triazol-3,5-diamina	A*	2	369,10,	3,70, 3,70, 3,70	(500 MHz, DMSO-d6) 9,22 (s, 1H), 8,06 (s, 1H), 7,85 (d, 1H), 7,79 (s, 2H), 7,51 (t, 1H), 7,48 (dd, 1H), 7,36 (m, 1H), 7,05 (dd, 1H), 6,88 (d, 1H), 3,81 (s, 3H), 3,71 (s, 3H)
50						
55						
60	4-{5-Amino-3-[4-(3-dietilamino-propoxi)-3,5-	C*	3	466,20	1,90, 2,00	(500 MHz, DMSO-d6) 9,05 (s, 1H), 9,00 (s, 1H), 7,94 (d, 2H), 7,80 (d, 2H), 7,01
65						

ES 2 318 189 T3

5	dimetoxi- fenilamino]- [1,2,4]triazol -1-il]- benzonitrilo					(s, 2H), 6,82 (s, 2H), 3,87 (t, 2H), 3,76 (s, 6H), 3,31 (m, 2H), 3,18 (m, 4H), 1,94 (m, 2H), 1,22 (t, 6H) ppm
10	N3-(3,4- Dimetoxife- nil)-1-(2- piperidin-1- ilpirimidin-4- il)-1H- [1,2,4]triazol -3,5-diamina	A	3	397,20	2,90	(500 MHz, DMSO-d6) 8,98 (s, 1H), 8,35 (d, 1H), 7,63 (s, 2H), 7,36 (d, 1H), 7,10 (dd, 1H), 6,86 (d, 1H), ,6,80 (d, 1H), 3,76 (s, 3H), 3,69 (s, 5H), 1,64 (, 2H),1,57 (m, 4H) ppm
15	N3- Ben- zo[1,3]dioxol- 5-il-1-(2- piperidin-1- ilpirimidin-4- il)-1H- [1,2,4]triazol -3,5-diamina	A	3	381,10	3,20	(500 MHz, DMSO-d6) 9,07 (s, 1H), 8,36 (d, 1H),7,63 (s, 2H), 7,29 (d, 1H), 7,04 (m, 1H), 6,80 (m, 2H), ,5,94 (s, 2H), 3,69 (m an, 4H), 1,65, (m, 2H),1,57 (m, 4H) ppm
20	N3- Ben- zo[1,3]dioxol- 5-il-1-(4- piperidin-1- ilpirimidin-2- il)-1H- [1,2,4]triazol -3,5-diamina	A	3	381,10	2,30	(500 MHz, DMSO-d6) 9,19 (s, 1H), 8,10 (d, 1H),7,67 (s an, 2H), 7,47 (d, 1H), 7,03 (m, 1H),6,80 (m, 2H), 5,95 (s, 2H), 3,76 (m an, 4H),1,68 (m, 2H), 1,62 (m, 4H) ppm,
25	N3-(4- Dietilaminofe- nil)-1-(2- piperidin-1- ilpirimidin-4- il)-1H- [1,2,4]triazol -3,5-diamina	A	3	408,20	2,00	(500 MHz, DMSO-d6) 10,9 (s an, 1H), 9,63 (s an, 1H), 8,39 (d, 1H), 7,77 d, 2H), 7,68 (s, 1H), 7,51 (d, 2H),6,86 (d, 2H), 3,70 (m, 4H), 3,62 (m, 2H), 3,51 (m,
30						
35						
40						
45						
50						
55						
60						
65						

ES 2 318 189 T3

5					2H), 1,65 (m, 2H), 1,57 (m, 4H), 1,00 (t, 6H) ppm	
10	N3-(3,4-Dimetoxifenil)-1-(4-piperidin-1-ilpirimidin-2-il)-1H-[1,2,4]triazol-3,5-diamina	A	3	397,20	2,20	(500 MHz, DMSO-d6) 9,00 (s, 1H), 8,09 (d, 1H), 7,70 (s, 2H), 7,50 (s, 1H), 7,09 (s, 1H), 6,83 (d, 1H), 6,75 (d, 1H), 3,76 (s, 7H), 3,69 (s, 3H), 1,67 (m, 2H), 1,60 (m, 4H) ppm
15	1-Benzotiazol-2-il-N3-(4-dietilaminofenil)-1H-[1,2,4]triazol-3,5-diamina	A*	3	380,10	2,50	(500 MHz, DMSO-d6) 11,0 (s an, 1H), 9,88 (s, 1H), 8,07 (d, 1H), 7,88 (d, 2H), 7,76 (d, 2H), 7,52 (m, 3H), 7,38 (t, 1H), 3,64 (m, 2H), 3,53 (m, 2H), 1,01 (t, 6H) ppm
20	N3-Benzo[1,3]dioxol-5-il-1-(4-feniltiazol-2-il)-1H-[1,2,4]triazol-3,5-diamina	A	2,3	379,10	4,20	(500 MHz, DMSO-d6) 9,22 (s, 1H), 8,02 (d, 2H), 7,80 (s, 1H), 7,63 (s, 2H), 7,46 (t, 2H), 7,37 (t, 1H), 7,30 (d, 1H), 6,98 (dd, 1H), 8,84 (d, 1H), 5,95 (s, 2H) ppm
25	N3-(4-Dietilaminofenil)-1-(4-feniltiazol-2-il)-1H-[1,2,4]triazol-3,5-diamina	A	3	406,10	2,70	(500 MHz, DMSO-d6) 11,2 (s an, 1H), 10,2 (s an, 1H), 7,8-8,0 (m, 5H), 7,65 (m an, 1H), 7,52 (m, 2H), 7,41 (m, 1H), 6,10 (m, 2H), 3,55 (m an, 4H), 1,03 (m, 6H) ppm,
30	N3-(4-Dietilaminofenil)-1-(4-	A	3	408,20	1,60	(500 MHz, DMSO-d6) 11,1 (s an, 1H), 9,63 (s an, 1H), 8,14 (d,

ES 2 318 189 T3

5	piperidin-1- ilpirimidin-2- il)-1H- [1,2,4]triazol -3,5-diamina					1H), 7,82 (d, 2H), 7,73 (s, 1H), 7,48 (s, 2H), 6,77 (d, 1H), 3,73 (m, 4H), 3,62 (m, 2H), 3,51 (m, 2H), 1,68 (m, 2H), 1,60 (m, 4H), 1,00 (t, 6H) ppm
15	6-[5-Amino-3- (4- diethylaminofe- nilamino)- [1,2,4]triazol -1-il]- nicotinonitri- lo	A	2,3	349,20	1,90	(500 MHz, DMSO-d6) 11,0 (s an, 1H), 9,73 (s an, 1H), 8,86 (s, 1H), 8,42 (d, 1H), 7,91 (s, 1H), 7,82 (m, 3H), 7,52 (d, 2H), 3,63 (m an, 2H), 3,52 (m an, 2H), 1,00 (t, 6H) ppm
20						
25						
30	N3-(3,4- Dimetoxi- fenil)-1-(4- fenil-tiazol- 2-il)-1H- [1,2,4]triazol -3,5-diamina	A	2,3	395,20	4,00	(DMSO-d6, 500 MHz) 9,97 (s, 1H), 8,00 (d, 2H), 7,82 (s, 1H), 7,51 (t, 2H), 7,39 (m, 2H), 7,21 (dd, 1H), 6,99 (d, 1H), 3,83 (s, 3H), 3,76 (s, 3H) ppm
35						
40						
45	N3-(3,4- Dimetoxi- fenil)-1H- [1,2,4]triazol -3,5-diamina	A	3			(DMSO-d6, 500 MHz) 12,5 (s an, 1H), 9,3 (s an, 1H), 7,5 (s an, 2H), 7,08 (d, 1H), 6,94 (dd, 1H), 6,89 (d, 1H), 3,73 (s, 3H), 3,70 (s, 3H) ppm
50						
55	1-(2-Fluoro- fenil)-N3-(4- morfolin-4- ilfenil)-1H- [1,2,4]triazol -3,5-diamina	A*	2	355,00	1,60	(DMSO-d6, 500 MHz) 8,56 (s, 1H), 7,4-7,55 (m, 2H), 7,38 (d, 2H), 7,33 (t, 1H), 6,81 (d, 2H), 6,28 (s, 2H), 3,71 (m, 4H), 2,95 (m, 4H) ppm
60						
65	1-[4-(5-Amino-	A	2	295,20	2,90	(DMSO-d6, 500MHz)

## ES 2 318 189 T3

5	1-piridin-2-il-1H-[1,2,4]triazol-3-ilamino)-fenil]-etanona					9,73 (s, 1H), 8,43 (m, 1H), 8,01 (m, 1H), 7,89 (d, 2H), 7,75 (m, 2H), 7,71 (d, 2H), 7,24 (m, 1H), 2,50 (s, 3H) ppm
10	N3-(2,4-Dimetoxifenil)-1-(2-fluorofenil)-1H-[1,2,4]triazol-3,5-diamina	A*	2	330,10	2,70	(DMSO-d6, 500MHz) 7,83 (d, 1H), 7,53 (m, 1H), 7,48 (m, 1H), 7,41 (m, 1H), 7,33 (m, 1H), 6,86 (s, 1H), 6,58 (d, 1H), 6,44 (dd, 1H), 6,34 (s, 2H), 3,84 (s, 3H), 3,70 (s, 1H) ppm
15	[4-(5-Amino-1-piridin-2-il-1H-[1,2,4]triazol-3-ilamino)-fenil]-fenilmetanona	A	3	357,10	3,70	(DMSO-d6, 500 MHz) 9,82 (s, 1H), 8,43 (m, 1H), 7,98 (m, 1H), 7,77 (m, 7H), 7,69 (d, 1H), 7,64 (t, 1H), 7,55 (t, 2H), 7,24 (m, 1H) ppm,
20	1-(2-Fluorofenil)-N3-(4-morfolin-4-ilmetilfenil)-1H-[1,2,4]triazol-3,5-diamina	A*	3			(DMSO-d6, 500 MHz) 9,60 (s an, 1H), 9,19, (s, 1H), 7,55 (d, 2H), 7,50 (m, 1H), 7,43 (m, 1H), 7,35 (m, 1H), 7,30 (d, 2H), 6,40 (s, 2H), 4,22 (m, 2H), 3,95 (m, 2H), 3,59 (m, 2H), 3,24 (m, 2H), 3,08 (m, 2H) ppm
25	N3-(3-Morfolin-4-ilmetilfenil)-1-piridin-2-il-1H-[1,2,4]triazol-3,5-diamina	A	3			(DMSO-d6, 500 MHz) 9,91 (s an, 1H), 9,38, (s, 1H), 8,43 (m, 1H), 7,99 (m, 1H), 7,72 (m, 3H), 7,67 (s, 1H), 7,37 (t, 1H), 7,24 (m, 1H), 6,98 (d, 1H), 4,33 (m,
30						
35						
40						
45						
50						
55						
60						
65						

ES 2 318 189 T3

5					2H), 3,98 (m, 2H), 3,64 (m, 2H), 3,32 (m, 2H), 3,17 (m, 2H) ppm	
10	1-(2-Fluorofenil)-N3-(3-morfolin-4-ilmetilfenil)-1H-[1,2,4]triazol-3,5-diamina	A*	3		(DMSO-d6, 500 MHz) 9,79 (s an, 1H), 9,14, (s, 1H), 7,61 (d, 1H), 7,55 (m, 3H), 7,43 (m, 1H), 7,35 (m, 1H), 7,30 (t, 1H), 6,90 (d, 1H), 6,40 (s, 2H), 4,25 (m, 2H), 3,93 (m, 2H), 3,60 (m, 2H), 3,27 (m, 2H), 3,13 (m, 2H) ppm	
15						
20						
25	N3-(2,4-Dimetoxifenil)-1-(2-piperidin-1-il-pirimidin-4-il)-1H-[1,2,4]triazol-3,5-diamina	A	2	397,10	3,30	(DMSO-d6, 500 MHz) 8,36 (d, 1H), 7,95 (d, 1H), 7,62 (s, 2H), 7,24 (s, 1H), 6,78 (d, 1H), 6,61 (d, 1H), 6,52 (dd, 1H), 3,84 (s, 3H), 3,73 (s, 3H), 3,69 (m, 4H), 1,63 (m, 2H), 1,56 (m, 4H) ppm
30						
35						
40	N3-(3,4-Dimetoxifenil)-1-quinolin-2-il-1H-[1,2,4]triazol-3,5-diamina	A	1	363,10	3,60	(DMSO-d6, 500 MHz) 3,71 (s, 3H), 3,80 (s, 3H), 6,89 (d, 1H), 7,19-7,21 (dd, 1H), 7,39 (d, 1H), 7,52-7,55 (m, 1H), 7,94 (d, 1H), 7,96 (d, 1H), 8,03 (s, 2H), 8,08 (d, 1H), 8,52 (d, 1H), 8,93 (s, 1H)
45						
50						
55	N3-(4-Dietilamino-fenil)-1-quinolin-2-il-1H-[1,2,4]triazol	A	1	374,20	2,40	(DMSO-d6, 500 MHz) 1,06 (t, 6H), 3,26 (q, 4H), 6,68 (d, 2H), 7,49 (d, 2H), 7,53 (d, 1H), 7,74-7,77 (m, 1H), 7,94-7,98 (m,
60						
65						

ES 2 318 189 T3

5	-3,5-diamina					4H), 8,05 (d, 1H), 8,49(d, 1H), 8,69 (s, 1H)
10	N3-(3,4-Dimetoxi-fenil)-1-(6-metil-piridin-2-il)-1H-[1,2,4]triazol-3,5-diamina	A	1	327,20	3,10	(DMSO-d6, 500 MHz) 2,51 (s, 3H), 3,69 (s, 3H), 3,77 (s, 3H), 6,85 (d,1H), 7,05 (d, 1H), 7,12-7,14 (dd,1H), 7,38 (d, 1H), 7,47 (d, 1H), 7,67(s, 2H), 7,84 (t, 1H), 8,85 (s, 1H)
20	N3-(4-Dietilamino-fenil)-1-(6-metil-piridin-2-il)-1H-[1,2,4]triazol-3,5-diamina	A	1	338,30	2,10	(DMSO-d6, 500 MHz) 1,04 (s, 6H), 2,50 (s, 3H), 3,24 (q, 4H), 6,65 (d,2H), 7,03 (d, 1H), 7,45 (d, 1H), 7,47(d, 2H), 7,62 (s, 2H), 7,83 (t, 1H), 8,60 (s, 1H)
35	N3-(4-Isopropoxi-fenil)-1-quinolin-2-il-1H-[1,2,4]triazol-3,5-diamina	A	2	361,2		(DMSO-d6, 500 MHz); 8,94 (s, 1H), 8,51 (d, 1H), 8,1-7,9 (m, 5H), 7,76 (t,1H), 7,60- 7,52 (m, 3H), 6,90- 6,82(m, 2H), 4,55- 4,45 (m, 1H), 1,89 (d,6H)
45	N3-(4-Dietilamino-fenil)-1-(6-etoxi-piridin-2-il)-1H-[1,2,4]triazol-3,5-diamina	Método A	2	368,25		
55	N3-(3,4-Dimetoxi-fenil)-1-(6-fenil-pirimidin-4-il)-1H-	Método A	1	390,15	3,60	d6-DMSO 3,71 (s, 3H), 3,86 (s,3H), 6,90 (d, 1H), 7,07-7,09 (dd,1H), 7,59-7,61 (m, 4H), 7,91 (s, 2H), 8,02 (s, 1H),
65						

ES 2 318 189 T3

5	[1,2,4]triazol -3,5-diamina					8,15-8,16 (m, 2H), 9,02(s,1H), 9,14 (s, 1H)
10	N3-(3,4- Dimetoxi- fenil)-1-(6- etoxi-piridin- 2-il)-1H- [1,2,4]triazol -3,5-diamina	Método A	3	357,20	3,43	d6-DMSO 1,37 (t, 3H), 3,69 (s, 3H),3,76 (s, 3H), 4,29 (q, 2H), 6,60 (d,1H), 6,86 (d, 1H), 7,11-7,13 (dd,1H), 7,21 (d, 1H), 7,37 (d, 1H), 7,45(s an, 2H),7,86 (t, 1H), 8,87 (s, 1H)
15						
20	1-(3-Cloro-4- fluoro-fenil)- N3-(3,4- dimetoxi- fenil)-1H- [1,2,4]triazol -3,5-diamina	Método A*	2	364,09	3,13	d6-DMSO 3,67 (s, 3H), 3,72 (s,3H), 6,68 (s an, 2H), 6,83 (d, 1H),7,07-7,09 (dd, 1H), 7,25 (d, 1H),7,55 (t, 1H), 7,58-7,61 (m, 1H), 7,75-7,77 (dd, 1H), 8,77 (s, 1H)
25						
30	N3-(3,4- Dimetoxi- fenil)-1-(4- metanosulfo- nil-fenil)-1H- [1,2,4]triazol -3,5-diamina	Método A	2	390,06	2,10	d6-DMSO 3,25 (s, 3H), 3,71 (s,3H), 3,72 (s, 3H), 6,88 (d, 1H), 7,04-7,06 (dd, 1H), 7,12 (d, 1H), 7,82 (d,2H), 8,02 (d, 2H), 8,97 (s, 1H)
35						
40	4-[5-Amino-3- (4- dietilamino- fenilamino)- [1,2,4]triazol -1-il]- bencenoesulfo- namida	Método A*	2	402,13	2,15	d6-DMSO 1,03 (t, 6H), 3,23 (q,4H), 6,61- 6,62 (m, 4H), 7,39- 7,41(m, 4H), 7,76 (d, 2H), 7,88 (d, ZH),8,52 (s, 1H)
45						
50	N3-(4- Dietilamino- fenil)-1-(4- metanosulfo- nil-fenil)-1H-	Método A	2	401,10	2,10	d6-DMSO 1,00 (t, 6H), 3,26 (s, 3H),3,51 (s an, 2H), 3,63 (s an, 2H), 5,50(s an, 1H), 7,53 (s an, 2H), 7,64
55						
60						
65						



ES 2 318 189 T3

5	[1,2,4]triazol -3,5-diamina					(s an, 2H), 7,83 (d, 2H), 8,02 (d, 2H), 9,48(s an, 1H), 11,10 (s an, 1H)
10	1-(3-Cloro-4- fluoro-fenil)- N3-(4- dietilamino- fenil)-1H- [1,2,4]triazol -3,5-diamina	Método A*	3	375,12	2,10	d6-DMSO 0,991 (t, 6H), 3,46-3,51(m, 2H), 3,59-3,60 (m, 2H), 6,66 (s, 1H), 7,47 (d, 2H), 7,54- 7,61 (m, 2H), 7,70 (d, 2H), 7,76-7,78 (dd, 1H), 9,44 (s, 1H), 10,90 (s, 1H)
15						
20						
25	3-[5-Amino-3- (3,4-dimetoxi- fenilamino)- [1,2,4]triazol -1-il]- benzonitrilo	Método A*	2	337,10	2,70	d6-DMSO 3,68 (s, 3H), 3,76 (s, 3H), 6,70 (s, 2H), 6,84 (d, 1H), 7,10-7,12 (dd, 1H), 7,28 (d, 1H), 7,66- 7,72 (m, 2H), 7,92- 7,94 (m, 1H), 7,97 (s, 1H), 8,77 (s, 1H)
30						
35	N-14-[5-Amino- 1-(6- metilpiridin- 2-il)-1H- [1,2,4]triazol -3-ilamino]- fenil)- acetamida	Método A	1	324,14	2,54	d6-DMSO 2,00 (s, 3H), 2,50 (s, 3H), 7,06 (d, 1H), 7,43 (d, 2H), 7,51-7,54 (m, 3H), 7,67 (s, 2H), 7,84 (t, 1H), 8,99 (s, 1H), 9,73 (s, 1H)
40						
45						
50	N3-(2-Fluoro- 4-metoxi- fenil)-1- piridin-2-il- 1H- [1,2,4]triazol -3,5-diamina	Método A	1	301,15	3,21	d6-DMSO 3,74 (s, 3H), 6,74-6,77(dd, 1H), 6,84-6,87 (dd, 1H), 7,18-7,21 (m, 1H), 7,63 (d, 1H), 7,67 (s, 2H), 7,93-7,98 (m, 2H), 8,29 (s, 1H), 8,39-8,40 (m, 1H)
55						
60	N3-(2,4- Dimetoxife- nil)-1-(6- metil-piridin-	Método A	1	327,16	3,47	d6-DMSO 2,50 (s, 3H), 3,73 (s, 3H), 3,85 (s, 3H), 6,52-6,54 (dd, 1H), 6,62 (d,
65						

## ES 2 318 189 T3

5	2-il)-1H- [1,2,4]triazol -3,5-diamina					2H), 7,06 (d, 1H), 7,10 (s, 1H), 7,48 (d, 1H), 7,69 (s, 2H), 7,84 (t, 1H), 8,01 (d, 1H)
10	N3-(3,4- Dimetoxife- nil)-1- piridin-2-il- 1H- [1,2,4]triazol -3,5-diamina	Método A	2	313,15	3,28	d6-DMSO 3,77 (s, 3H), 3,81 (s, 3H), 6,62 (d, 1H), 7,02 (t, 1H), 7,21-7,24 (m, 1H), 7,59 (s, 1H), 7,70- 7,71 (m, 3H), 7,86 (d, 1H), 7,96-8,00 (m, 1H), 8,41-8,42 (m, 1H),
15						
20						
25	6-[5-Amino-3- (2,4-dimetoxi- fenilamino)- [1,2,4]triazol -1-il]- nicotinonitri- lo	Método A	1	338,10	3,40	d6DMSO 3,74 (s, 3H), 3,84 (s, 3H), 6,00 (d, 1H), 6,62 (s, 1H), 7,35 (s, 1H), 7,75 (d, 1H), 7,84 (s, 2H), 7,98 (d, H), 8,37 (d, 1H), 8,83 (s, 1H)
30						
35	N3-(4-Metoxi- 2-metilfenil)- 1-piridin-2- il-1H- [1,2,4]triazol -3,5-diamina	Método A	1	297,10	2,90	d6-DMSO 2,24 (s, 3H), 3,71 (s, 3H), 6,72-6,74 (m, 2H), 7,16-7,18 (m, 1H), 7,56 (d, 1H), 7,61 (s, 2H), 7,66 (d, 1H), 7,70 (s, 1H), 7,91- 7,94 (m, 1H), 8,38- 8,39 (m, 1H)
40						
45						
50	N3-(4- Diethylamino-2- metilfenil)-1- piridin-2-il-1 H- [1,2,4]triazol -3,5-diamina	Método A	1	338,20	1,75	d6-DMSO 1,06 (t, 6H), 2,20 (s, 3H), 3,27 (q, 4H), 6,48-6,50 (m, 2H), 7,15 (t, 1H), 7,44 (d, 1H), 7,50 (s, 1H), 7,53 (d, 1H), 7,56 (s, 2H), 7,88- 7,91 (m, 1H), 8,36 (d, 1H)
55						
60						
65	1-Piridin-2- il-N3-o-tolil-	Método A	2	267,20	3,27	d6-DMSO 2,27 (s, 3H), 6,86 (t, 1H), 7,11-

ES 2 318 189 T3

5	1H- [1,2,4]triazol -3,5-diamina					7,16 (m, 2H), 7,19- 7,21 (m,1H), 7,64 (d, 1H), 7,66 (s, 2H), 7,83(s, 1H), 7,94- 7,97 (m, 2H),8,40- 8,41(m, 1H)
10	1-Piridin-2- il-N3- (5,6,7,8- tetrahidro- naftalen-1- il)-1H- [1,2,4]triazol -3,5-diamina	Método A	1	307,10	3,90	d6-DMSO 1,67-1,69 (m, 2H), 1,75-1,77 (m, 2H), 2,63-2,66 (m, 2H),2,70-2,72 (m, 2H), 6,68 (d, 1H), 7,04(t, 1H), 7,18- 7,21 (m, 1H), 7,60- 7,65(m, 4H), 7,77 (d, 1H), 7,93-7,95 (m,1H), 8,39-8,40 (m, 1H)
15						
20						
25						
30	N3-(2,4- Dimetoxi- fenil)-1-(6- metil-4- trifluorome- til-piridin-2- il)-1H- [1,2,4]triazol -3,5-diamina	Método A	1	395,10	4,30	d6-DMSO 2,62 (s, 3H), 3,74 (s,3H), 3,84 (s, 3H), 6,55-6,57 (m, 1H),6,61-6,62 (m, 1H), 7,25 (s, 1H), 7,44(s, 1H), 7,62 (s, 1H), 7,75 (s, 2H),7,93 (d, 1H)
35						
40						
45	N3-(2-Metoxi- 4-morfolin-4- il-fenil)-1- piridin-2-il- 1H- [1,2,4]triazol -3,5-diamina	Método A	1	368,20	2,30	d6-DMSO 3,05 (t, 4H), 3,74 (t, 4H),3,85 (s, 3H), 6,50-6,52 (dd, 1H),6,61 (d, 1H), 7,09 (s, 1H), 7,19- 7,21(m, 1H), 7,67- 7,68 (m, 3H), 7,95- 7,98 (m, 2H), 8,39- 8,40 (m, 1H)
50						
55						
60	N3-(2-Metoxi- 4-morfolin-4- il-fenil)-1- (6-metil- piridin-2-il)- 1H-	Método A	1	436,10	3,10	d6-DMSO 3,05-3,07 (m, 4H), 3,74-3,76 (m, 4H), 3,85 (s, 3H), 6,50-6,52(m, 1H), 6,66 (d, 1H), 7,25 (s, 1H),7,60 (s, 2H),
65						

## ES 2 318 189 T3

	[1,2,4]triazol -3,5-diamina					7,71 (d, 1H), 7,95 (d,2H), 8,24 (t, 1H)
5	1-(6- Metilpiridin- 2-il)-N3-(4- morfolin-4-il- fenil)-1H- [1,2,4]triazol -3,5-diamina	Método A	1	406,10	2,83	d6-DMSO 3,00 (t, 4H), 3,74 (t, 4H),6,89 (d, 2H), 7,52 (d, 2H), 7,58 (s,2H), 7,70 (d, 1H), 7,95 (d, 1H), 8,25(t, 1H), 8,96 (s, 1H)
10						
15	N3-(2-Cloro- fenil)-1-(6- metil-piridin- 2-il)-1H- [1,2,4]triazol -3,5-diamina	Método F	2	355,10	4,35	d6-DMSO 6,96-6,99 (m, 1H), 7,32-7,36 (m, 1H), 7,44-7,45 (m, 1H),7,68 (s, 2H), 7,65 (d, 1H), 7,98- 7,99(m, 2H), 8,23- 8,28 (m, 2H)
20						
25	6-[5-Amino-3- (4-morfolin-4- il- fenilamino)- [1,2,4]triazol -1-il]- nicotinonitri- lo	Método F	3	363,20	2,16	d6-DMSO 3,17 (s an, 4H), 3,80 (s an, 4H), 7,10 (s an, 2H), 7,58 (d, 2H),7,76 (d, 1H), 7,85 (s an, 2H), 8,38-8,41 (m, 1H), 8,84 (d, 1H), 9,21 (s an, 1H)
30						
35	6-[5-Amino-3- (2-cloro- fenilamino)- [1,2,4]triazol -1-il]- nicotinonitri- lo	Método F	3	312,11	3,72	d6-DMSO 6,97-7,00 (m, (1H), 7,32-7,36 (m, 1H), 7,43-7,45 (m, 1H),7,78 (d, 1H), 7,92 (s, 2H), 8,21- 8,23(m, 1H), 8,38- 8,41 (m, 1H), 8,85 (d,1 H)
40						
45	N3-(2,5- Dimetoxi- fenil)-1-(6- trifluorome- til-piridin-2- il)-1H- [1,2,4]triazol -3,5-diamina	Método F	2	381,11	4,03	d6-DMSO 3,75 (s, 3H), 3,82 (s,3H), 6,43- 6,45 (m, 1H), 6,91 (d, 1H),7,50 (s, 1H), 7,67 (s, 2H), 7,74 (d,1H), 7,85 (d, 1H), 7,93 (d, 1H), 8,30(t, II-)
50						
55	6-[5-Amino-3-	Método	3	381,20	1,50	d6-DMSO 3,16 (s an,
60						
65						

ES 2 318 189 T3

5	(4-morfolin-4-il-fenilamino)-[1,2,4]triazol-1-il-nicotinamida	A				4H), 3,80 (s an, 4H), 7,09 (s an, 2H), 7,57-7,59 (m, 3H), 7,71 (d, 1H), 7,79 (s an, 2H), 8,14 (s an, 1H), 8,37-8,39 (m, 1H), 8,86-8,87 (m, 1H), 9,10 (s an, 1H)
15	N3-(2-Cloro-5-metoxi-fenil)-1-piridin-2-il-1H-[1,2,4]triazol-3,5-diamina	Método A	1	317,10	3,80	d6-DMSO 3,80 (s, 3H), 6,53-6,55(m, 1H), 7,23-7,26 (m, 1H), 7,32 (d, 1H), 7,65 (d, 1H), 7,71 (s, 1H), 7,78(s, 2H), 7,98-8,02 (m, 2H), 8,42-8,44(m, 1H)
20	6-[5-Amino-3-(2,5-dimetoxi-fenilamino)-[1,2,4]triazol-1-il]-nicotinonitrilo	Método F	3	338,14	3,43	d6-DMSO 3,74 (s, 3H), 3,81 (s, 3H), 6,43-6,46 (dd, 1H), 6,91 (d, 1H), 7,54 (s, 1H), 7,71 (d, 1H), 7,83(d, 1H), 7,90 (s, 2H), 8,41-8,44 (dd, 1H), 8,69 (d, 1H)
30	N3-(2,4-Dimetoxi-5-trifluorometil-fenil)-1-piridin-2-il-1H-[1,2,4]triazol-3,5-diamina	Método A	1	381,10	3,90	d6-DMSO 3,90 (s, 3H), 3,97 (s, 3H), 6,91 (s, 1H), 7,21-7,23 (m, 1H), 7,53 (s, 1H), 7,58 (d, 1H), 7,74 (s, 2H), 7,99-8,03 (m, 1H), 8,41-8,42(m, 1H), 8,44 (s, 1H)
40	N3-(2,5-Dimetoxi-4-morfolin-4-il-fenil)-1-piridin-2-il-1H-[1,2,4]triazol-3,5-diamina	Método A	1	398,20	2,14	d6-DMSO 2,93-2,95 (m, 4H), 3,71-3,73 (m, 4H), 3,82 (s, 3H), 3,83 (s, 3H), 6,63 (s, 1H), 7,20-7,23 (m, 2H), 7,65 (d, 1H), 7,72 (s, 2H), 7,97-8,00(m, 2H), 8,40-8,41 (m, 1H)

ES 2 318 189 T3

5	4-{5-Amino-3-[3,5-dimetoxi-4-(2-morfolin-4-il-etoxi)-fenilamino]-[1,2,4]triazol-1-il-benzonitrilo	Método C	1	466,30	1,80	d6-DMSO 2,46 (s an, 4H), 2,58 (t, 2H), 3,56-3,58 (m, 4H), 3,74 (s, 6H), 3,86 (t, 2H), 6,80 (s, 2H), 6,99 (s, 2H), 7,80 (d, 2H), 7,94 (d, 2H), 8,95 (s, 1H)
15	N3-[2,5-Dimetoxi-4-(2-morfolin-4-il-etoxi)-fenil]-1-piridin-2-il-1H-[1,2,4]triazol-3,5-diamina	Método A	1	442,20	1,90	d6-DMSO 2,49-2,50 (m, 4H), 2,66 (t, 2H), 3,58-3,60 (m, 4H), 3,80 (s, 3H), 3,82 (s, 3H), 4,06 (t, 2H), 6,78 (s, 1H), 7,19-7,22 (m, 2H), 7,65 (d, 1H), 7,71 (s, 2H), 7,96-8,0 (m, 2H), 8,40-8,41 (m, 1H)
20						
25						
30	4-{5-Amino-3-[2,5-dimetoxi-4-(2-morfolin-4-il-etoxi)-fenilamino]-[1,2,4]triazol-1-il)-benzonitrilo	Método C*	3	466,21	1,93	d6-DMSO 3,22-3,24 (m, 2H), 3,53-3,60 (m, 4H), 3,72-3,74 (m, 2H), 3,77 (s, 3H), 3,82 (s, 3H), 4,02-4,04 (m, 2H), 4,26-4,28 (m, 2H), 6,86 (s, 3H), 7,34 (s, 1H), 7,78-7,79 (m, 2H), 7,94-7,97 (m, 2H), 7,98 (s, 1H), 10,0 (s, 1H)
35						
40						
45						
50	6-[5-Amino-3-(2-metoxi-4-morfolin-4-il-fenilamino)-[1,2,4]triazol-1-il]-nicotinamida	Método C	3	411,06		d6-DMSO 3,13 (s an, 4H), 3,78 (s an, 4H), 3,87 (s, 3H), 6,62 (s an, 1H), 6,75 (s an, 1H), 7,37 (s, 1H), 7,57 (s, 1H), 7,71 (d, 1H), 7,91 (s, 2H), 8,00 (d, 1H), 8,16 (s, 1H), 8,37-8,39 (m, 1H), 8,86-8,87 (m, 1H)
55						
60						
65						

ES 2 318 189 T3

5	6-[5-Amino-3-(2-metoxi-4-morfolin-4-il-fenilamino)-[1,2,4]triazol-1-il]-nicotinonitrilo	Método C	2	393,10	2,58	d6-DMSO 3,06 (s, 4H), 3,74 (s, 4H), 3,85 (s, 3H), 6,50-6,52 (m, 1H), 6,66 (s, 1H-1), 7,30 (s, 1H), 7,73-7,74 (m, 1H), 7,83 (s, 2H), 7,92-7,94 (m, 1H), 8,37-8,38 (m, 1H), 8,82 (s, 1H)
15	1-(6-Metilpiridin-2-il)-N3-(4-morfolin-4-il-fenil)-1H-[1,2,4]triazol-3,5-diamina	Método		352,25	2,31	d6-DMSO 2,50 (s, 3H), 2,99 (t, 4H), 3,73 (t, 4H), 6,88 (d, 2H), 7,05 (d, 1H), 7,47 (d, 1H), 7,51 (d, 2H), 7,65 (s, 2H), 7,84 (t, 1H), 8,80 (s, 1H),
20						
25						
30	N3-(4-Metoxifenil)-1-piridin-2-il-1H-[1,2,4]triazol-3,5-diamina	A	3	283,1	3,12	DMSO(d6): 8,95 (an, s, 1H), 8,41 (dd, 1H), 7,99 (td, 1H), 7,8 (m, 2H), 7,69 (d, 1H), 7,55 (m, 2H), 7,21 (dd, 1H), 6,86 (m, 2H), 3,70 (s, 3H)
35						
40	N3-(3-Metoxifenil)-1-piridin-2-il-1H-[1,2,4]triazol-3,5-diamina	A	3	283,10	3,19	DMSO(d6): 9,18 (an, s, 1H), 8,42 (dd, 1H), 8,00 (td, 1H), 7,8 (m, 2H), 7,68 (d, 1H), 7,37 (m, 1H), 7,24 (dd, 1H), 7,15 (m, 2H), 6,43 (m, 1H), 3,75 (s, 3H)
45						
50	Éster metílico de ácido 4-(5-Amino-1-piridin-2-il-1H-[1,2,4]triazol-3-ilamino)-benzoico	A	3	311,1	3,26 (A)	DMSO(d6): 9,74 (s, 1H), 8,42 (dd, 1H), 8,00 (td, 1H), 7,87 (d, 2H), 7,77 (an, s, 2H), 7,75 (d, 1H), 7,72 (d, 2H), 7,24 (dd, 1H), 3,80 (s, 3H)
55						
60	3-(5-Amino-1-piridin-2-il-	A	3	296,1	2,23	DMSO(d6): 9,30 (s, 1H), 8,42 (dd, 1H),
65						

ES 2 318 189 T3

5	1H- [1,2,4]triazol -3-ilamino)- benzamida					8,03 (m, 1H), 8,01 (td, 1H), 7,86 (an,s, 1H), 7,84 (dt, 1H), 7,77(an, s, 2H), 7,73 (d, 1H), 7,31 (m,2H), 7,27 (an,s, 1H), 7,23 (dd, 1H),
10						
15	4-(5-Amino-1- piridin-2-il- 1H-[ 1,2,4]triazol- 3-ilamino)- bencenosulfo- namida	A	3	332,1	2,36	DMSO(d6): 9,66 (s, 1H), 8,43 (dd,1H), 8,00 (td, 1H), 7,73 (m, 7H),7,23 (dd, 1H), 7,12 (an,s, 2H),
20						
25	3-(5-Amino-1- piridin-2-il- 1H-[ 1,2,4]triazol- 3-ilamino)- bencenosulfo- namida	A	3	332,1	2,47	DMSO(d6): 9,54 (s, 1H), 8,43 (dd,1H), 8,19 (t, 1H), 8,00 (td, 1H), 7,80(dd, 1H), 7,75 (m, 2H), 7,73 (d, 1H),7,44 (t, 1H), 7,32 (s, 2H), 7,30 (d,1H), 7,23 (dd, 1H),
30						
35						
40	N3-(2,4- Dimetoxi- fenil)-1- piridin-2-il- 1H- [1,2,4]triazol -3,5-diamina	A	3	313,2	3,16	DMSO(d6): 8,44 (dd, 1H), 8,17(an,s, 2H), 8,01 (td, 1H), 7,99 (d,1H), 7,72 (d, 1H), 7,63 (an,s, 1H),7,28 (dd, 1H), 6,65 (d, 1H), 6,55 (dd,1H), 3,86 (s, 3H), 3,73 (s, 3H)
45						
50						
55	N3-(3,4- Dimetoxi- fenil)-1-(2- fluoro-fenil)- 1H- [1,2,4]triazol -3,5-diamina	A*	3	330,2	2,90 (A)	DMSO(d6): 8,60 (s, 1H), 7,54 (td,1H), 7,46 (m, 1H), 7,40 (t, 1H), 7,22(t, 1H), 7,38 (d, 1H), 7,06 (dd, 1H),6,79 (d, 1H), 6,31 (s, 2H), 3,68 (s,3H), 3,63 (s, 3H),
60						
65						



ES 2 318 189 T3

5	N-[4-(5-Amino-1-piridin-2-il-1H-[1,2,4]triazol-3-ilamino)-fenil]-acetamida	A	3	338,1	3,09	DMSO(d6): 9,74 (s, 1H), 9,05 (s, 1H), 8,40 (dd, 1H), 7,97 (td, 1H), 7,73 (d, 1H, m, 2H), 7,53 (d, 2H), 7,45 (d, 2H), 7,20 (dd, 1H), 2,03 (s, 3H),
15	N-[3-(5-Amino-1-piridin-2-il-1H-[1,2,4]triazol-3-ilamino)-fenil]-acetamida	A	3	310,2	2,77(A)	DMSO(d6): 9,86 (s, 1H, NH), 9,13(s, 1H, NH), 8,41 (dd, 1H), 7,99 (m, 2H), 7,84 (d, 1H), 7,75 (m, 2H, NH2), 7,24 (d, 1H), 7,22 (dd, 1H), 7,13 (t, 1H), 7,09 (d, 1H), 2,07 (s, 3H, CH3)
30	1-(2-Cloro-fenil)-N3-(3,4-dimetoxi-fenil)-1H-[1,2,4]triazol-3,5-diamina	A*	3	346,2	2,90(A)	DMSO(d6): 8,55 (s, 1H), 7,65 (m, 1H), 7,53 (m, 1H), 7,49 (m, 2H), 7,17 (d, 1H), 7,07 (dd, 1H), 6,78 (d, 1H), 6,20 (s, 2H), 3,68 (s, 3H), 3,65(s, 3H), CDCl3: 7,5(m, 2H), 7,4(m, 2H), 7,1(d, 1H), 6,9(dd, 1H), 6,7(d, 1H), 6,6(bs, 1H), 3,8(s, 3H), 3,7(s, 3H),
50	N3-[4-Metoxi-3-(2-metoxi-etoxi)-fenil]-1-piridin-2-il-1H-[1,2,4]triazol-3,5-diamina	A	3	357,2	2,96	DMSO(d6): 8,88 (s, 1H), 8,41 (dd, 1H), 7,97 (td, 1H), 7,68 (m, 3H), 7,36 (d, 1H), 7,21 (dd, 1H), 7,18 (dd, 1H), 6,89 (d, 1H), 4,08 (t, 2H), 3,71(s, 3H), 3,70 (t, 2H), 3,33 (s, 3H),
65	N3-[3-Metoxi-	A	3	357,2	2,83	DMSO(d6): 8,90 (s,

ES 2 318 189 T3

5	4-(2-metoksi- etoksi)-fenil]- 1-piridin-2- il-1H- [1,2,4]triazol -3,5-diamina					1H), 8,41 (dd,1H), 7,97 (td, 1H), 7,68 (m, 3H),7,40 (d, 1H), 7,21 (dd, 1H), 7,12 (dd,1H), 6,86 (d, 1H), 3,99 (t, 2H), 3,78(s, 3H), 3,63 (t, 2H), 3,32 (s, 3H),
15	N3-[3,4-Bis- (2-metoksi- etoksi)-fenil]- 1-piridin-2- il-1H- [1,2,4]triazol -3,5-diamina	A	3	401,2	2,90	DMSO(d6): 8,91 (s, 1H), 8,41 (dd,1H), 7,98 (td, 1H), 7,68 (m, 3H),7,39 (d, 1H), 7,21 (dd, 1H), 7,14 (dd,1H), 6,89 (d, 1H), 4,11 (t, 2H), 4,03(t, 2H), 3,70 (t, 2H), 3,62 (t, 2H),3,35 (s, 3H), 3,32 (s, 3H),
20						
25						
30	N3-Fenil-1- piridin-2-il- 1H- [1,2,4]triazol -3,5-diamina	A	3	253,1	3,21	DMSO(d6): 9,12 (s, 1H), 8,41 (dd,1H), 7,98 (td, 1H), 7,70 (d, 1H), 7,68(an, s, 2H), 7,63 (d, 2H), 7,25 (t, 2H),7,21 (dd, 1H),6,82 (t, 1H),
35						
40						
45	N3-(3,5- Dimetoksi- fenil)-1- piridin-2-il- 1H- [1,2,4]triazol -3,5-diamina	A	3	313,1	3,19(A)	DMSO(d6): 9,08 (s, 1H), 8,41 (dd,1H), 8,00 (td, 1H), 7,70 (s, 2H), 7,64(d, 1H), 7,23 (dd, 1H), 6,90 (d, 2H),6,03 (t, 1H), 6,73 (s, 6H),
50						
55	1-Piridin-2- il-N3-(3- trifluorome- til-fenil)-1H- [1,2,4]triazol -3,5-diamina	A	3	321,1	3,86	DMSO(d6): 9,58 (s, 1H), 8,42 (dd,1H), 8,03 (s, 1H), 8,01 (td, 1H),7,87(dd, 1H), 7,70 (s, 2H), 7,66 (d,1H), 7,48 (t, 1H), 7,23 (dd, 1H),
60						
65						

ES 2 318 189 T3

					7,15(d, 1H),	
5	N3-(4-Butoxi- fenil)-1- piridin-2-il- 1H- [1,2,4]triazol -3,5-diamina	A	3	325,2	3,55(A)	DMSO(d6): 8,88 (s, 1H), 8,40 (dd,1H), 7,97 (td, 1H), 7,67 (m, 3H),7,52(d, 2H), 7,17 (dd, 1H), 6,81 (d,2H), 3,90 (t, 2H), 1,67 (m, 2H), 1,42(m, 2H), 0,93 (t, 3H),
15	N3-(3,5- Difluoro- fenil)-1- piridin-2-il- 1H- [1,2,4]triazol -3,5-diamina	A	3	289,1	3,37(A)	DMSO(d6): 9,41 (s, 1H), 8,42 (dd,1H), 8,00 (td, 1H), 7,75 (m, 3H),7,68(d, 1H), 7,30 (m, 2H), 7,23 (dd,1H)
20	1-(2-Fluoro- fenil)-N3- (3,4,5- trimetoxi- fenil)-1H- [1,2,4]triazol -3,5-diamina	C*	3	360,1	2,97(A)	1H-DMSO(d6): 8,71 (s, 1H), 7,56(td, 1H), 7,46 (m, 1H), 7,41 (td, 1H),7,32 (td, 1H), 6,92 (s, 2H), 6,34 (s,2H), 3,68 (s, 6H), 3,55 (s, 3H),
30	4-[5-Amino-3- (3,4,5- trimetoxi- fenilamino)- [1,2,4]triazol -1-il]- benzonitrilo	C*	3	367,2	3,08(A)	1H-DMSO(d6): 8,95 (s, 1H), 7,94 (d,2H), 7,80 (d, 2H), 7,00 (s, 2H), 6,80(s, 2H), 3,82 (s, 6H), 3,56 (s,3H), 8,93(1H), 7,93 (J=8,7, 2H),7,79 (J=8,7, 2H), 6,98 (2H), 6,79(2H), 3,73 (6H), 3,57 (3H), (500MHz, DMSO- d6) 8,99 (s, 1H), 7,95(d, 2H),7,80
40	4-[3-Amino-5- (3,4,5- trimetoxi- fenilamino)- [1,2,4]triazol	C*	3	367,2	2,83(A)	1H-DMSO(d6): 8,95 (s, 1H), 7,94 (d,2H), 7,73 (d, 2H), 6,85 (s, 2H), 5,60(s, 2H), 3,73 (s, 6H), 3,60
50						
55						
60						
65						

ES 2 318 189 T3

	-1-il]- benzonitrilo					(s, 3H),
5	N3-(4-Cloro- 2,5-dimetoxi- fenil)-1- piridin-2-il- 1H- [1,2,4]triazol -3,5-diamina	A	3	347,1	3,57(A)	DMSO(d6): 8,44 (ddd, 1H), 8,17 (s,1H), 8,01 (td, 1H), 7,88 10 (an, s, 2H,NH2), 7,70 (s, 1H), 7,68 (d, 1H),7,25 (ddd, 1H), 15 7,08 (s, 1H), 3,90 (s,3H), 3,83 (s, 3H),
20	N3-(5-Cloro-2- metoxi-fenil)- 1-piridin-2- il-1H- [1,2,4]triazol -3,5-diamina	A	3	313,1	3,34	DMSO(d6): 8,45 (dd, 1H), 8,22 (d,1H), 8,05 (td, 1H), 7,97 20 (m, 2H),7,81 (s, 1H), 7,66 (d, 1H), 7,28 25 (dd,1H), 7,00 (d, 1H), 6,92 (dd, 1H),3,89 (s, 3H)
30	2-(5-Amino-1- piridin-2-il- 1H- [1,2,4]triazol -3-ilamino)-4- terc-but1- fenol	A	3	325,2	3,53	DMSO(d6): 11,17 (s, 1H), 9,85 (s,1H), 8,49 (d, 1H), 8,42 35 (d, 1H), 7,98(t, 1H), 7,59 (d, 1H), 7,20 40 (t, 1H),6,83 (d, 1H), 6,78 (d, 1H), 5,70 (an,s,2H), 1,28 (s, 9H)
45	N3-(2-Metoxi- 5-nitro- fenil)-1- piridin-2-il- 1H- [1,2,4]triazol -3,5-diamina	A	3	328,1	3,51	DMSO(d6): 9,20 (d, 1H), 8,45 (d,1H), 8,10 (s, 1H), 8,06 50 (t, 1H), 7,87(dd, 1H), 7,81 (s, 2H), 7,69 (d, 1H),7,26 (t, 1H), 7,20 (d, 1H), 55 4,00 (s,3H),
60	Éster metílico de ácido 3-(5- amino-1- piridin-2-il- 1H- [1,2,4]triazol	A	3	341,1	3,29	DMSO(d6): 8,90 (d, 1H), 8,43 (d,1H), 8,05 (td, 1H), 7,78 60 (s, 2H), 7,69(d, 1H), 7,64 (s, 1H), 7,55 (dd, 1H),7,25 (dd,

65

## ES 2 318 189 T3

5	-3-ilamino)-4-metoxi-benzoico					1H), 7,11 (d, 1H), 3,92 (s,3H), 3,84 (s, 3H),
10	N3-(2-Metoxi-5-trifluorometil-fenil)-1-piridin-2-il-1H-[1,2,4]triazol-3,5-diamina	A	3	351,2	4,00	DMSO(d6): 8,56 (d, 1H), 8,44 (d,1H), 8,05 (td, 1H), 7,86 (s, 1H), 7,84(m, 2H), 7,61 (d, 1H), 7,25 (d, 1H),7,24 (d, 1H), 7,17 (dd, 1H), 3,97 (s,3H)
20	3-(5-Amino-1-piridin-2-il-1H-[1,2,4]triazol-3-ilamino)-bifenil-4-ol	A	3	345,1	3,47	DMSO(d6): 11,30 (s, 1H), 10,32(an,s, 1H), 8,66 (d, 1H), 8,45 (dd,1H), 8,00 (td, 1H), 7,61 (d, 1H), 7,57(m, 2H), 7,45 (t, 2H), 7,30 (t, 1H),7,23 (td, 1H), 7,13 (dd, 1H), 6,98 (d,1H), 5,80 (m, 2H),
35	1-Piridin-2-il-N3-(2,3,5-trimetoxi-fenil)-1H-[1,2,4]triazol-3,5-diamina	A	3	343,1	3,21	DMSO(d6): 8,46 (dd, 1H), 8,10 (m,2H), 8,04 (td, 1H), 7,95 (an,s, 1H),7,69 (d, 1H), 7,53 (d, 1H), 7,28 (dd,1H), 6,25 (d, 1H), 3,82 (s, 3H), 3,79(s, 3H), 3,72 (s, 3H)
50	N3-(2,5-Difluoro-fenil)-1-piridin-2-il-1H-[1,2,4]triazol-3,5-diamina	C	3	289,1	3,70	DMSO(d6): 9,03 (s, 1H), 8,43 (dd,1H), 8,12 (ddd, 1H), 8,01 (td, 1H),7,80 (an,s, 2H), 7,68 (d, 1H), 7,25(dd, 1H), 7,20 (ddd, 1H), 6,69 (m,1H)
60	N3-(2-Metoxi-5-trifluorome-	A	3	367,2	3,90(A)	DMSO(d6): 8,43 (dd, 1H), 8,25 (d,1H), 8,02 (td, 1H), 7,85

65

ES 2 318 189 T3

5	toxi-fenil)-1- piridin-2-il- 1H- [1,2,4]triazol -3,5-diamina					(an, s, 2H, NH2), 7,81 (s, 1H, NH), 7,62 (d, 1H), 7,26 (dd, 1H), 7,06 (d, 1H), 6,85 (dd, 1H), 3,90 (s, 3H)
10	1-Piridin-2- il-N3-(2- trifluorome- toxi-fenil)- 1H- [1,2,4]triazol -3,5-diamina	A	3	337,10	3,90	DMSO(d6): 8,63 (s, 1H), 8,42 (dd, 1H), 8,35 (dd, 1H), 8,00 (td, 1H), 7,74 (an, s, 2H), 7,71 (d, 1H), 7,34 (td, 1H), 7,31 (dd, 1H), 7,23 (dd, 1H), 6,98 (td, 1H),
15	N3-(2- Isopropoxi-5- metoxi-fenil)- 1-piridin-2- il-1H- [1,2,4]triazol -3,5-diamina	C	3	341,1	3,82	DMSO(d6): 8,43 (dd, 1H), 8,02 (td, 1H), 7,86 (m, 2H, NH2), 7,85 (d, 1H), 7,67 (d, 1H), 7,33 (s, 1H), 7,25 (dd, 1H), 6,94 (d, 1H), 6,42 (dd, 1H), 4,55 (m, 1H), 3,74 (s, 3H), 1,28 (s, 3H), 1,26 (s, 3H),
20	N3-(2-Fluoro- 5-morfolin-4- il-fenil)-1- piridin-2-il- 1H- [1,2,4]triazol -3,5-diamina	C	3	356,2	3,24	8,49 (m, 1H), 8,40 (d, 1H), 8,00 (td, 1H), 7,90 (dd, 1H), 7,76 (an, s, 2H), 7,61 (d, 1H), 7,22 (dd, 1H), 7,05 (dd, 1H), 6,50 (m, 1H), 3,78 (m, 4H), 3,09 (m, 4H),
25	4-[5-Amino-3- (3,5- diisopropoxi- fenilamino)- [1,2,4]triazol -1-il]- benzonitrilo	D*	3	393,2	4,00(A)	DMSO(d6): 8,92 (s, 1H), 7,95 (d, 2H), 7,80 (d, 2H), 6,77 (s, 2H), 6,76 (m, 2H), 5,95 (s, 1H), 4,47 (m, 2H), 1,21 (s, 6H), 1,22 (s, 6H),
30						
35						
40						
45						
50						
55						
60						
65						

ES 2 318 189 T3

5	4-[5-Amino-3-(3,5-dimetoxifenilamino)-[1,2,4] triazol-1-il-benzonitrilo	D*	3	335,2 (M-1)	3,11	DMSO(d6): 9,00 (s, 1H), 7,94 (d,2H), 7,79 (d, 2H), 6,83 (d, 2H), 6,77(m, 2H), 6,00 (t, 1H), 3,70 (s, 6H),
10						
15	3-[5-Amino-3-(3,4,5-trimetoxifenilamino)-[1,2,4]triazol-1-il]-benzonitrilo	D*	3	365,2 (M-1)	2,74	DMSO(d6): 8,86 (s, 1H), 7,98 (m,1H), 7,94 (dt, 1H), 7,72 (dt, 1H),7,68 (t, 1H), 6,97 (s, 2H), 6,75 (m,2H), 3,75 (s, 6H), 3,58 (s, 3H),
20						
25	N-13-Acetilamino-5-[5-amino-1-(4-ciano-fenil)-1H-[1,2,4]triazol-3-ilamino]-fenil }-acetamida	C*	3	391,2	2,05	DMSO(d6): 9,76 (s, 2H), 8,97 (s,1H), 7,93 (d, 2H), 7,90 (d, 2H), 7,54(s, 2H), 7,40 (s, 1H), 6,71 (s, 2H),2,02 (s, 6H),
30						
35	4-[5-Amino-3-(3,5-dimetoxi-4-metil-fenilamino)-[1,2,4] triazol-1-il]-benzonitrilo	D*	3	351,3	3,50	DMSO(d6): 8,92 (s, 1H), 7,93 (d,2H), 7,80 (d, 2H), 6,97 (s, 2H), 6,8(an, s, 2H), 3,74 (s, 6H), 1,91 (s, 3H),
40						
45						
50	N3-(3-Metoxi-4-morfolin-4-il-fenil)-1-piridin-2-il-1H-[1,2,4]triazol-3,5-diamina	D	3	368,3	1,79	DMSO(d6): 9,35 (an,s, 1H), 8,42(dd, 1H), 8,00 (td, 1H), 7,77 (m, 2H),7,70 (d, 1H), 7,61 (s, 1H), 7,32 (m,1H), 7,22 (m, 2H), 3,94 (s, 3H), 3,90(m, 4H), 3,38 (m, 4H),
55						
60	4-[5-Amino-3-(3-metoxi-4-morfolin-4-il-fenilamino)-	D*	3	392,2	1,79	DMSO(d6): 9,18 (an,s, 1H), 7,94 (d,2H), 7,80 (d, 2H), 7,47 (s, 1H), 7,18(an,s,
65						

## ES 2 318 189 T3

5	[1,2,4]triazol -1-il]- benzonitrilo					2H), 6,81 (m, 2H), 3,78 (m,7H), 3,90 (m, 4H), 3,20 (m, 4H),
10	N3-(3,5- Dimetoxi- fenil)-1-(2- fluoro-fenil)- 1H- [1,2,4]triazol -3,5-diamina	D*	3	386,3	3,90	DMSO(d6): 8,73 (s, 1H), 7,54 (td,1H), 7,48 (m, 1H), 7,40 (t, 1H), 7,32(t, 1H), 6,68 (d, 2H), 6,4 (m, 2H),5,59 (m, 1H), 4,46 (m, 2H), 1,23 (s,6H), 1,21 (s, 6H)
15						
20	N3-(3- Isopropoxi-4- morfolin-4-il- fenil)-1- piridin-2-il- 1H- [1,2,4]triazol -3,5-diamina	D	3	396,3	2,42	DMSO(d6): 9,27 (s, 1H, NH), 8,42(dd, 1H), 8,00 (td, 1H), 7,73 (m, 2H,NH2), 7,65 (d, 1H), 7,60 (s, 1H),7,22 (m, 2H), 7,14 (d, 1H), 4,69 (m,1H), 3,90 (m, 4H), 3,38 (m, 4H),1,42 (d, 6H)
25						
30						
35	4-[5-Amino-3- (3-isopropoxi- 4-morfolin-4- il- fenilamino)- [1,2,4]triazol -1-il]- benzonitrilo	D*	3	420,3	2,31	DMSO(d6): 9,20 (s, 1H, NH), 7,96(d, 2H), 7,80 (d, 2H), 7,54 (s, 1H),7,20 (m, 1H), 7,11 (dd, 1H), 6,82 (m,2H), 4,64 (m, 1H), 3,88 (m, 4H),3,34 (m, 4H), 1,38 (d, 6H)
40						
45						
50	N3-(3- Isopropoxi-4- morfolin-4- ilmetilfenil)- 1-piridin-2- il-1H- [1,2,4]triazol -3,5-diamina	D	3	410,3	3,00(A)	DMSO(d6):9,36 (s, 1H, NH), 8,42(dd, 1H), 8,00 (td, 1H), 7,70 (m, 2H,NH2), 7,65 (d, 1H), 7,62 (d, 1H),7,30 (d, 1H), 7,23 (dd, 1H), 7,12 (dd,1H), 4,63 (m, 1H), 4,20 (s, 2H), 3,97(d, 2H), 3,65 (t, 2H), 3,31 (d, 2H),3,10 (m, 2H),
55						
60						
65						



ES 2 318 189 T3

					1,41 (s, 3H), 1,40 (s,	
5	4-[5-Amino-3-(3-isopropoxi-4-morfolin-4-ilmetil-fenilamino)-[1,2,4]triazol-1-il]-benzonitrilo	D*	3	434,3	3,02	DMSO(6): 9,30 (s, 1H), 7,95 (d, 2H), 7,79 (d, 2H), 7,58 (d, 1H), 7,28 (d, 1H), 7,08 (dd, 1H), 6,80 (an, s, 2H, NH2), 4,60 (m, 1H), 4,18 (d, 2H), 3,96 (d, 2H), 3,64 (t, 2H), 7,30 (d, 2H), 3,10 (q, 2H), 1,38 (d, 6H),
10						
15						
20						
25	N3-[4-(1-Metil-piperidin-4-il)-fenil]-1-piridin-2-il-1H-[1,2,4]triazol-3,5-diamina	D	3	350,3	2,74 (A)	DMSO(d6): 9,06 (s, 1H), 8,41 (dd, 1H), 7,98 (td, 1H), 7,70 (d, 1H), 7,69 (m, 2H), 7,58 (d, 2H), 7,20 (dd, 1H), 7,10 (d, 2H), 3,50 (d, 2H), 3,06 (m, 2H), 2,81 (d, 3H), 2,70 (tt, 1H), 2,00 (d, 2H), 1,80 (m, 2H),
30						
35						
40	5-(5-Amino-1-piridin-2-il-1H-[1,2,4]triazol-3-ilamino)-2-morfolin-4-il-benzonitrilo	D	3	363,3	3,20	DMSO(d6): 9,32 (s, 1H), 8,41 (d, 1H), 8,00 (td, 1H), 7,95 (d, 1H), 7,80 (dd, 1H), 7,74 (m, 2H), 7,65 (d, 1H), 7,21 (dd, 1H), 7,18 (d, 1H), 3,76 (m, 4H), 3,02 (m, 4H),
45						
50						
55	N3-(4-Metoksi-fenil)-1-piridin-2-il-1H-[1,2,4]triazol-3,5-diamina	A	3	283,1	3,12	DMSO(d6): 8,95 (an, s, 1H), 8,41 (dd, 1H), 7,99 (td, 1H), 7,8 (m, 2H), 7,69 (d, 1H), 7,55 (m, 2H), 7,21 (dd, 1H), 6,86 (m, 2H), 3,70 (s, 3H)
60						
65						

ES 2 318 189 T3

5	N3-(3-Metoxi- fenil)-1- piridin-2-il- 1H- [1,2,4]triazol -3,5-diamina	A	3	283,10	3,19	DMSO(d6): 9,18 (an,s, 1H), 8,42(dd, 1H), 8,00 (td, 1H), 7,8 (m, 2H),7,68 (d, 1H), 7,37 (m, 1H), 7,24 (dd,1H), 7,15 (m, 2H), 6,43 (m, 1H),3,75 (s, 3H)
15	Éster metílico de ácido 4-(5- amino-1- piridin-2-il- 1H-[ 1,2,4]triazol- 3-ilamino)- benzoico	A	3	311,1	3,26 (A)	DMSO(d6): 9,74 (s, 1H), 8,42 (dd,1H), 8,00 (td, 1H), 7,87 (d, 2H), 7,77(an, s, 2H), 7,75 (d, 1H), 7,72 (d,2H), 7,24 (dd, 1H), 3,80 (s, 3H)
20						
25	3-(5-Amino-1- piridin-2-il- 1H- [1,2,4]triazol -3-ilamino)- benzamida	A	3	296,1	2,23	DMSO(d6): 9,30 (s, 1H), 8,42 (dd,1H), 8,03 (m, 1H), 8,01 (td, 1H),7,86 (an,s, 1H), 7,84 (dt, 1H), 7,77(an, s, 2H), 7,73 (d, 1H), 7,31 (m,2H), 7,27 (an,s, 1H), 7,23 (dd, 1H),
30						
35						
40	4-(5-Amino-1- piridin-2-il- 1H-[ 1,2,4]triazol- 3-ilamino)- bencenosulfo- namida	A	3	332,1	2,36	DMSO(d6): 9,66 (s, 1H), 8,43 (dd,1H), 8,00 (td, 1H), 7,73 (m, 7H),7,23 (dd, 1H), 7,12 (an,s, 2H),
45						
50						
55	3-(5-Amino-1- piridin-2-il- 1H- [1,2,4]triazol -3-ilamino)- bencenosulfo- namida	A	3	332,1	2,47	DMSO(d6): 9,54 (s, 1H), 8,43 (dd,1H), 8,19 (t, 1H), 8,00 (td, 1H), 7,80(dd, 1H), 7,75 (m, 2H), 7,73 (d, 1H),7,44 (t, 1H), 7,32 (s, 2H), 7,30 (d,1H), 7,23 (dd, 1H),
60						
65						

ES 2 318 189 T3

5	N3-(2,4-Dimetoxifenil)-1-piridin-2-il-1H-[1,2,4]triazol-3,5-diamina	A	3	313,2	3,16	DMSO(d6): 8,44 (dd, 1H), 8,17(an, s, 2H), 8,01 (td, 1H), 7,99 (d,1H), 7,72 (d, 1H), 7,63 (an, s, 1H),7,28 (dd, 1H), 6,65 (d, 1H), 6,55 (dd,1H), 3,86 (s, 3H), 3,73 (s, 3H)
15	N3-(3,4-Dimetoxifenil)-1-(2-fluoro-fenil)-1H-[1,2,4]triazol-3,5-diamina	A*	3	330,2	2,90 (A)	DMSO(d6): 8,60 (s, 1H), 7,54 (td,1H), 7,46 (m, 1H), 7,40 (t, 1H), 7,22(t, 1H), 7,38 (d, 1H), 7,06 (dd, 1H),6,79 (d, 1H), 6,31 (s, 2H), 3,68 (s,3H), 3,63 (s, 3H),
20	N-[4-(5-Amino-1-piridin-2-il-1H-[1,2,4]triazol-3-ilamino)-fenil]-acetamida	A	3	338,1	3,09	DMSO(d6): 9,74 (s, 1H), 9,05 (s,1H), 8,40 (dd, 1H), 7,97 (td 1H),7,73 (d, 1H, m, 2H), 7,53 (d, 2H),7,45 (d, 2H), 7,20 (dd, 1H), 2,03 (s,3H),
30	N-[3-(5-Amino-1-piridin-2-il-1H-[1,2,4]triazol-3-ilamino)-fenil]-acetamida	A	3	310,2	2,77 (A)	DMSO(d6): 9,86 (s, 1H, NH), 9,13(s, 1H, NH), 8,41 (dd, 1H), 7,99 (m,2H), 7,84 (d, 1H), 7,75 (m, 2H,NH2), 7,24 (d, 1H), 7,22 (dd, 1H),7,13 (t, 1H), 7,09 (d, 1H), 2,07 (s,3H, CH3)
40	1-(2-Clorofenil)-N3-(3,4-dimetoxifenil)-1H-[1,2,4]triazol	A*	3	346,2	2,90 (A)	DMSO(d6): 8,55 (s, 1H), 7,65 (m,1H),733 (m, 1H), 7,49 (m, 2H)7,17 (d, 1H), 7,07 (dd, 1H), 6,78

65

ES 2 318 189 T3

5	-3,5-diamina					(d,1H), 6,20 (s, 2H), 3,68 (s, 3H), 3,65(s, 3H), CDC13: 7,5(m, 2H), 7,4(m,2H), 7,1(d,1H), 6,9(dd, 1H),6,7(d,1H), 6 ,6(bs,1H), 3,8(s,3H),3,7(s,3H),
15	N3-[4-Metoxi- 3-(2-metoxi- etoxi)-fenil]- 1-piridin-2- il-1H- [1,2,4]triazol -3,5-diamina	A	3	357,2	2,96	DMSO(d6): 8,88 (s, 1H), 8,41 (dd,1H), 7,97 (td, 1H), 7,68 (m, 3H),7,36 (d, 1H), 7,21 (dd, 1H), 7,18 (dd,1H), 6,89 (d, 1H), 4,08 (t, 2H), 3,71(s, 3H), 3,70 (t, 2H), 3,33 (s, 3H),
20						
25						
30	N3-[3-Metoxi- 4-(2-metoxi- etoxi)-fenil]- 1-piridin-2- il-1H- [1,2,4]triazol -3,5-diamina	A	3	357,2	2,83	DMSO(d6): 8,90 (s, 1H), 8,41 (dd,1H), 7,97 (td, 1H), 7,68 (m, 3H),7,40 (d, 1H), 7,21 (dd, 1H), 7,12 (dd,1H), 6,86 (d, 1H), 3,99 (t, 2H), 3,78(s, 3H), 3,63 (t, 2H), 3,32 (s, 3H),
35						
40						
45	N3-[3,4-Bis- (2-metoxi- etoxi)-fenil]- 1-piridin-2- il-1H- [1,2,4]triazol -3,5-diamina	A	3	401,2	2,90	DMSO(d6): 8,91 (s, 1H), 8,41 (dd,1H), 7,98 (td, 1H), 7,68 (m, 3H)7,39 (d, 1H), 7,21 (dd, 1H), 7,14 (dd,1H), 6,89 (d, 1H), 4,11 (t, 2H), 4,03(t, 2H), 3,70 (t, 2H), 3,62 (t, 2H),3,35 (s, 3H), 3,32 (s, 3H),
50						
55						
60	N3-Fenil-1- piridin-2-il- 1H- [1,2,4]triazol	A	3	253,1	3,21	DMSO(d6): 9,12 (s, 1H), 8,41 (dd,1H), 7,98 (td, 1H), 7,70 (d, 1H), 7,68(an, s,
65						

ES 2 318 189 T3

5	-3,5-diamina					2H), 7,63 (d, 2H), 7,25 (t, 2H),7,21 (dd, 1H),6,82 (t, 1H),
10	N3-(3,5-Dimetoxi-fenil)-1-piridin-2-il-1H-[1,2,4]triazol-3,5-diamina	A	3	313,1	3,19(A)	DMSO(d6): 9,08 (s, 1H), 8,41 (dd,1H), 8,00 (td, 1H), 7,70 (s, 2H), 7,64(d, 1H), 7,23 (dd, 1H), 6,90 (d, 2H),6,03 (t, 1H), 6,73 (s, 6H),
15	1-Piridin-2-il-N3-(3-trifluorometil-fenil)-1H-[1,2,4]triazol-3,5-diamina	A	3	321,1	3,86	DMSO(d6): 9,58 (s, 1H), 8,42 (dd,1H), 8,03 (s, 1H), 8,01 (td, 1H),7,87(dd, 1H), 7,70 (s, 2H), 7,66 (d,1H), 7,48 (t, 1H), 7,23 (dd, 1H), 7,15(d, 1H),
20	1-Piridin-2-il-N3-(3-trifluorometil-fenil)-1H-[1,2,4]triazol-3,5-diamina	A	3	321,1	3,86	DMSO(d6): 9,58 (s, 1H), 8,42 (dd,1H), 8,03 (s, 1H), 8,01 (td, 1H),7,87(dd, 1H), 7,70 (s, 2H), 7,66 (d,1H), 7,48 (t, 1H), 7,23 (dd, 1H), 7,15(d, 1H),
25	1-Piridin-2-il-N3-(3-trifluorometil-fenil)-1H-[1,2,4]triazol-3,5-diamina	A	3	321,1	3,86	DMSO(d6): 9,58 (s, 1H), 8,42 (dd,1H), 8,03 (s, 1H), 8,01 (td, 1H),7,87(dd, 1H), 7,70 (s, 2H), 7,66 (d,1H), 7,48 (t, 1H), 7,23 (dd, 1H), 7,15(d, 1H),
30	N3-(4-Butoxi-fenil)-1-piridin-2-il-1H-[1,2,4]triazol-3,5-diamina	A	3	325,2	3,55(A)	DMSO(d6): 8,88 (s, 1H), 8,40 (dd,1H), 7,97 (td, 1H), 7,67 (m, 3H),7,52(d, 2H), 7,17 (dd, 1H), 6,81 (d,2H), 3,90 (t, 2H), 1,67 (m, 2H), 1,42(m, 2H), 0,93 (t, 3H),
35	N3-(4-Butoxi-fenil)-1-piridin-2-il-1H-[1,2,4]triazol-3,5-diamina	A	3	325,2	3,55(A)	DMSO(d6): 8,88 (s, 1H), 8,40 (dd,1H), 7,97 (td, 1H), 7,67 (m, 3H),7,52(d, 2H), 7,17 (dd, 1H), 6,81 (d,2H), 3,90 (t, 2H), 1,67 (m, 2H), 1,42(m, 2H), 0,93 (t, 3H),
40	N3-(4-Butoxi-fenil)-1-piridin-2-il-1H-[1,2,4]triazol-3,5-diamina	A	3	325,2	3,55(A)	DMSO(d6): 8,88 (s, 1H), 8,40 (dd,1H), 7,97 (td, 1H), 7,67 (m, 3H),7,52(d, 2H), 7,17 (dd, 1H), 6,81 (d,2H), 3,90 (t, 2H), 1,67 (m, 2H), 1,42(m, 2H), 0,93 (t, 3H),
45	N3-(3,5-Difluoro-fenil)-1-piridin-2-il-1H-[1,2,4]triazol-3,5-diamina	A	3	289,1	3,37(A)	DMSO(d6): 9,41 (s, 1H), 8,42 (dd,1H), 8,00 (td, 1H), 7,75 (m, 3H),7,68(d, 1H), 7,30 (m, 2H), 7,23 (dd,1H)
50	N3-(3,5-Difluoro-fenil)-1-piridin-2-il-1H-[1,2,4]triazol-3,5-diamina	A	3	289,1	3,37(A)	DMSO(d6): 9,41 (s, 1H), 8,42 (dd,1H), 8,00 (td, 1H), 7,75 (m, 3H),7,68(d, 1H), 7,30 (m, 2H), 7,23 (dd,1H)
55	1-(2-Fluoro-fenil)-N3-(3,4,5-trimetoxi-fenil)-1H-[1,2,4]triazol-3,5-diamina	C*	3	360,1	2,97(A)	1H-DMSO(d6): 8,71 (s, 1H), 7,56(td, 1H), 7,46 (m, 1H), 7,41 (td, 1H),7,32 (td, 1H), 6,92 (s, 2H), 6,34 (s,2H), 3,68 (s, 6H), 3,55 (s, 3H),
60	1-(2-Fluoro-fenil)-N3-(3,4,5-trimetoxi-fenil)-1H-[1,2,4]triazol-3,5-diamina	C*	3	360,1	2,97(A)	1H-DMSO(d6): 8,71 (s, 1H), 7,56(td, 1H), 7,46 (m, 1H), 7,41 (td, 1H),7,32 (td, 1H), 6,92 (s, 2H), 6,34 (s,2H), 3,68 (s, 6H), 3,55 (s, 3H),
65	1-(2-Fluoro-fenil)-N3-(3,4,5-trimetoxi-fenil)-1H-[1,2,4]triazol-3,5-diamina	C*	3	360,1	2,97(A)	1H-DMSO(d6): 8,71 (s, 1H), 7,56(td, 1H), 7,46 (m, 1H), 7,41 (td, 1H),7,32 (td, 1H), 6,92 (s, 2H), 6,34 (s,2H), 3,68 (s, 6H), 3,55 (s, 3H),

ES 2 318 189 T3

5	4-[5-Amino-3-(3,4,5-trimetoifenilamino)-[1,2,4]triazol-1-il]-benzonitrilo	C*	3	367,2	3,08(A)	<sup>1</sup> H-DMSO(d6): 8,95 (s, 1H), 7,94 (d, 2H), 7,80 (d, 2H), 7,00 (s, 2H), 6,80 (s, 2H), 3,82 (s, 6H), 3,56 (s, 3H)
10						
15	4-[3-Amino-5-(3,4,5-trimetoifenilamino)-[1,2,4]triazol-1-il]-benzonitrilo	C*	3	367,2	2,83(A)	<sup>1</sup> H-DMSO(d6): 8,95 (s, 1H), 7,94 (d, 2H), 7,73 (d, 2H), 6,85 (s, 2H), 5,60 (s, 2H), 3,73 (s, 6H), 3,60 (s, 3H),
20						
25	N3-(4-Cloro-2,5-dimetoifenil)-1-piridin-2-il-1H-[1,2,4]triazol-3,5-diamina	A	3	347,1	3,57(A)	DMSO(d6): 8,44 (ddd, 1H), 8,17 (s, 1H), 8,01, (td, 1H), 7,88 (s an, 2H, NH2), 7,70 (s, 1H), 7,68 (d, 1H), 7,25 (ddd, 1H), 7,08 (s, 1H), 3,90 (s, 3H), 3,83 (s, 3H)
30						
35	N3-(5-Cloro-2-metoxifenil)-1-piridin-2-il-1H-[1,2,4]triazol-3,5-diamina	A	3	313,1	3,34	DMSO(d6): 8,45 (dd, 1H), 8,22 (d, 1H), 8,05 (td, 1H), 7,97 (m, 2H), 7,81 (s, 1H), 7,66 (d, 1H), 7,28 (dd, 1H), 7:00 (d, 1H), 6,92 (dd, 1H), 3,89 (s, 3H)
40						
45	2-(5-Amino-1-piridin-2-il-SH-[1,2,4]triazol-3-ilamino)-4-terc-butilfenol	A	3	325,2	3,53	DMSO(d6): 11,17 (s, 1H), 9,85 (s; 1H), 8,49 (d, 1H), 8,42 (d, 1H), 7,98 (t, 1H), 7,59 (d, 1H), 7,20 (t, 1H), 6,83 (d, 1H), 6,78 (d, 1H), 5,70 (an, s, 2H), 1,28 (s, 9H)
50						
55						
60						
65	N3-(2-Metoxi-5-nitrofenil)-	A	3	328,1	3,51	DMSO(d6): 9,20 (d, 1H), 8,45 (d, 1H),

ES 2 318 189 T3

5	1-piridin-2-il-IN-[1,2,4]triazol-3,5-diamina					8,10 (s, 1H), 8,06 (t, 1H), 7,87(dd, 1H), 7,81 (s, 2H), 7,69 (d, 1H), 7,26 (4 1H), 7,20 (d, 1H), 4,00 (s, 3H),
10	Ester metílico de ácido 3-(S-amino-1-piridin-2-il-1H-[1,2,4]triazol-3-ilamino)-4-metoxibenzoico	A	3	341,1	3,29	DMSO(d6): 8,90 (d, 1H), 8,43 (d, 1H), 8,05 (td, 1H), 7,78 (s, 2H), 7,69(d, 1H), 7,64 (s, 1H), 7,55 (dd, 1H), 7,25 (dd, 1H), 7,11 (d, 1H), 3,92 (s, 3H), 3,84 (s, 3H),
15	N3-(2-Metoxi-5-trifluorometil-fenil)-1-piridin-2-il-1H-[1,2,4]triazol-3,5-diamina	A	3	351,2	4,00	DMSO(d6): 8,56 (d, 1H), 8,44 (d, 1H), 8,05 (td, 1H), 7,86 (s; 1H), 7,84(m, 2H), 7,61 (d, 1H), 7,25 (d, 1H), 7,24 (d, 1H), 7,17 (dd, 1H), 3,97 (s, 3H)
20	3-(5-Amino-1-piridin-2-il-1H-[1,2,4]triazol-3-ilamino)-bifenil]-ol	A	3	345,1	3,47	DMSO(d6): 11,30 (s, 1H), 10,32(an, s, 1H), 8,66 (d, 1H), 8,45 (dd, 1H), 8,00 (td 1H), 7,61 (d, 1H), 7,57(m, 2H), 7,45 (t, 2H), 7,30 (t, 1H) 7,23 (td, 1H), 7,13 (d, 1H), 6,98 (d, 1H), 5,80 (m, 2H),
25	1-Piridin-2-il-N3-(2,3,5-trimetoxifenil)-1H-[1,2,4]triazol-3,5-diamina	A	3	343,1	3,21,	DMSO(d6): 8:46 (dd, 1H), 8,10 (m, 2H), 8,04 (td, 1H), 7,95 (an, s, 1H), 7,69 (d, 1H), 7,53 (d, 1H), 7,28 (dd, 1H), 6,25 (d, 1H), 3,82 (s, 3H), 3,79(s, 3H),
30						
35						
40						
45						
50						
55						
60						
65						

ES 2 318 189 T3

					3,72 (s, 3H)	
5	N3-(2,5-Difluorofenil)-1-piridin-2-il-1H-[1,2,4]triazol-3,5-diamina	C	3	289,1	3,70	DMSO(d6): 9,03 (s, 1H), 8,43 (dd,1H), 8,12 (ddd,1H), 8,01 (td, 1H),7,80 (an, s, 2H) 7,68 (d, 1H) 7,25(dd, 1H), 7,20 (ddd, 1), 6,69 (m,1H)
10						
15	N3-(2-Metoksi-5-trifluorometoksi-fenil)-1-piridin-2-il-1H-[1,2,4]triazol-3,5-diamina	A	3	367,2	3,90(A)	DMSO(d6): 8,43 (dd, 1H), 8,25 (d,1H), 8,02 (td, 1H), 7,85 (an, s, 2H,NH2), 7,81 (s, 1H, NH), 7,62 (d,1H), 7,26 (dd 1H) 7,06 (d 1H),6,85 (dd, 1H), 3,90 (s, 3H)
20						
25	1-Piridin-2-il-N3-(2-trifluorometoksi-fenil)-1H-[1,2,4]triazol-3,5-diamina	A	3	337,10	3,90	DMSO(d6): 8,63 (s, 1H), 8,42 (dd,1H), 8,35 (dd, 1H), 8,00 (td, 1H),7,74 (an, s, 2H), 7,71 (d, 1H), 7,34(td; 1H), 7,31 (dd, 1H), 7,23 (dd,1H), 6,98 (td, 1H),
30						
35						
40	N3-(2-Isopropoksi-5-metoksi-fenil)-1-piridin-2-ii-1H-[1,2,4]triazol-3,5-diamina	C	3	341,1	3,82	DMSO(d6): 8,43 (dd, 1H), 8,02 (td,1H), 7,86 (m, 2H, NH2), 7,85 (d,1H), 7,67 (d, 1H), 7,33 (s, 1H), 7,25(dd, 1H), 6,94 (d, 1H), 6,42 (dd 1H),4,55 (m, 1H), 3,74 (s, 3H), 1,28 (s,3H), 1,26 (s, 3H),
45						
50						
55	N3-(2-Fluoro-5-morfolin-4-il-fenil)-1-piridin-2-il-1H-[1,2,4]triazol	C	3	356,2	324	8,49 (m, 1H), 8,40 (d, 1H), 8,00 (td,1H), 7,90 (dd, 1H), 7,76 (an, s, 2H),7,61 (d, 1H), 7,22 (dd, 1H), 7,05
60						
65						



ES 2 318 189 T3

5	-3,5-diamina					(dd, 1H), 6,50 (m, 1H), 3,78 (m, 4H), 3,09 (m, 4H)
10	4-[5-Amino-3-(3,5,-diisopropoxifenilamino)-[1,2,4]triazol-1-il]-benzonitrilo	D*	3	393,2	4,00 (A)	DMSO(d6): 8,92 (s, 1H); 7,95 (d, 2H), 7,80 (d, 2H), 6,77 (s; 2H), 6,76(m, 2H), 5,95 (s, 1 H), 4,47 (m, 2H), 1,21 (s, 6H), 1,22 (s, 6H),
20	4-[5-Amino-3-(3,5-dimetoxifenilamino)-[1,2,4]triazol-1-il]-benzonitrilo	D*	3	335,2 (M-1)	3,11	DMSO(d6): 9,00 (s, 1H), 7,94 (d, 2H), 7,79 (d, 2H), 6,83 (d, 2H), 6,77(m, 2H), 6,00 (t, 1H); 3,70 (s, 6H)
30	3-[5-Amino-3-(3,4,5-trimetoxifenilamino)-[1,2,4]triazol-1-il]-benzonitrilo	D*	3	365,2 (M-1)	2,74	DMSO(d6): 8,86 (s, 1H), 7,98 (m, 1H), 7,94 (dt, 1H), 7:72 (dt, 1H), 7,68 (t, 1H), 6,97 (s, 2H), 6,75 (m, 2H), 3,75 (s, 6H), 3,58 (s, 3H),
40	N-(3-Acetilamino-5-[5-amino-1-(4-cianofenil)-1H-[1,2,4-triazol-3-ilamino]-fenil)-acetamida	C*	3	391,2	2,05	DMSO(d6): 9,76 (s, 2H), 8,97 (s, 1H), 7,93 (d, 2H), 7,90 (d, 2H), 7,54(s, 2H), 7,40 (s, 1H), 6,71 (s, 2H), 2,02 (s, 6H),
50	4-[5-Amino-3-(3,5-dimetoxi-4-metil-fenilamino)-[1,2,4]triazol-1-il]-benzonitrilo	D*	3	351,3	3,50	DMSO(d6): 8,92 (s, 1H), 7,93 (d, 2H), 7,80 (d, 2H), 6,97 (s, 2H), 6,8(an, s, 2H), 3,74 (s, 6H), 1,91 (s, 3H),
60	N3-(3-Metoxi-4-morfolin-4-	D	3	368,3	1,79	DMSO(d6): 9,35 (s an, 1H), 8,42(dd, 1H),
65						

ES 2 318 189 T3

5	il-fenil)-1- piridin-2-il- 1H- [1,2,4]triazol -3,5-diamina					8,00 (td, 1H), 7,77 (m, 2H), 7,70 (d, 1H), 7,61 (s, 1H); 7,32 (m,1H), 7,22 (m, 2H), 3,94 (s, 3H), 3,90 (m, 4H), 3,38 (m, 4H)
15	4-[5-Amino-3- (3-metoxi-4- morfolin-4-il- fenilamino)- [2,2,4]triazol -2-il]- benzonnitrilo	D*	3	392,2	1,79	DMSO(d6): 9,18 (an, s, 1H), 7,94 (d,2H), 7,80 (d, 2H), 7,47 (s, 1H), 7,18(an, s, 2H), 6,81 (in, 2H), 3,78 (m,7H), 3,90 (m, 4H), 3,20 (m, 4H)
25	N3-(3,5- Dimetoxi- fenil)-1-(2- fluoro-fenil)- 1H- [1,2,4]triazol -3,5-diamina	D*	3	386,3	3,90	DMSO(d6): 8,73 (s, 1H), 7,54 (td,1H), 7,48 (m, 1H), 7,40 (t, 1H), 7,32(t, 1H), 6,68 (d, 2H), 6,4 (m, 2H),5,59 (m, 1H), 4,46 (m, 2H), 1,23 (s,6H),1,21(s, 6H)
35	N3-(3- Isopropoxi-4- morfolin-4-il- fenil)-1- piridin-2-il- 1H- [1,2,4]triazol -3,5-diamina	D	3	396,3	2,42	DMSO(d6): 9,27 (s, 1H, 1H), 8,42(dd, 1H), 8,00 (td, 1H), 7,73 (m, 2H,NH2), 7,65 (d, 1H), 7,60 (s, 1H),7,22 (m, 2H), 7,14 (d, 1H), 4,69 (m,1H), 3,90 (m; 4H), 3,38 (m, 4H),1,42 (d, 6H)
45	4-[5-Amino-3- (3-isopropoxi- 4-morfolin-4- il- fenilamino)- [1,2,4]triazol -1-il]- benzonnitrilo	D*	3	420,3	2,31	DMSO(d6): 9,20 (s, 1H, NH), 7,96(d, 2H), 7,80 (d, 2H), 7,54 (s, 1H),7,20 (m, 1H), 7,11 (dd, 1H), 6,82 (m,2H), 4,64 (m, 1H), 3,88 (m, 4H),3,34 (m, 4H), 1,38 (d, 6H)
55	N3-(3-	D	3	410,3	3,00(A)	DMSO(d6):9,36 (s, 1H,
65						

## ES 2 318 189 T3

5	Isopropoxi-4- morfolin-4- ilmetilfenil)- 1-piridin-2- il-1H- [1,2,4]triazol -3,5-diamina					NH), 8,42(dd, 1H), 8,00 (td, 1H), 7,70 (m, 2H,NH2), 7,65 (d; 1H), 7,62 (d, 1H),7,30 (d, 1H), 7,23 (dd, 1H), 7,12 (dd,1H), 4,63 (m, 1H), 4,20 (s, 2H), 3,97(d, 2H),3,65 (t, 2H), 3,31 (d, 2H),3,10 (m, 2H), 1,41 (s, 3H), 1,40 (s,
25	4-[5-Amino-3- (3-isopropoxi- 4-morfolin-4- ilmetil- fenilamino)- [1,2,4]triazol -1-il]- benzonitrilo	D*	3	434,3	3,02	DMSO(6): 9,30 (s, 1H), 7,95 (d, 2H),7,79 (d, 2H), 7,58 (d, 1H), 7,28 (d,1H), 7,08 (dd, 1H), 6,90 (an, s, 2H,NH2), 4,60 (m; 1H), 4,18 (d, 2H),3,96 (d, 2H), 3,64 (t, 2H), 7,30 (d,2H), 3,10 (q, 2H), 1,38 (d, 6H),
40	4-[5-Amino-3- (2,4-dimetoxi- fenilamino)- [1,2,4]triazol -1-ii]- benzonitrilo	A*	1	337,00	3,18	DMSO: 7,9 (m,3H), 7,8 (d, 2H), 7,1(s, 1H), 6,8 (s, 1H), 6,5(d, 1H), 3,9(s, 3H), 3,7(s, 3H)
50	4-[3-Amino-5- (2- clorofenilami- no)- [1,2,4]triazol -1-il]- benzonitrilo	A*	1	311,00	3,04	DMSO:8,7(s,1H),8,0(d, 2H), 7,8 (d,2H), 7,6(d,1H),7,4(d,1H), 7,3(t,1H), 7,1(t,1H), 5,7(bs,2H)
60	4-[3-Amino-5- (4-morfolin-4- ilfenilamino)-	A*	2	362,20	2,01	DMSO: 8,8(s,1H), 7,9(d,2H),7,8(d,2H), 7,3(d,2H),6,9(d,2H),5

65

ES 2 318 189 T3

5	[1,2,4]triazol -1-il]- benzotrilo					,6(s,2H),3,7(m;4H),3, 0(m,4H)
10	4-{5-Amino-3- [3-metoxi-4- (3-piperidin- 1-il-propoxi)- fenilamino]- [1,2,4]triazol -1-il]- benzotrilo	A*	3	448,30	1,88	acetona-d6: 10,1(bs,1H),9,1 (bs,1H),7,9(bs,4H), 7,4(m,3H),7,1(d,1H),6 ,9(d,1H),4,2(m,2H), 3,9(s,3H),3,8(m,2H), 11(m,2H),2,3(m,2H),2, 0-1,8(m,5H), 1,6(m,1H)
20	N3-(2,4- Dimetoxi- fenil)-1-[4- (1H-tetrazol- 5-il)-fenil]- 1H- [1,2,4]triazol -3,5-diamina		3	380,20	2,61	acetona-d6: 8,3(d,2H), 8,1(d,1H),7,9(d,2H),7 3(bs,1H), 6,7(bs,2H),6,6(m,1H), 6,5(dd,1H), 3,9(s,3H),3,8(s,3H),
30	4-[5-Amino-3- (2,5-dimetoxi- fenilamino)- [1,2,4]triazol -1-ii]- benzotrilo	A*	3	337,00	3,35	DMSO-d6: 8,0(d,2H), 7,8(m,3H),7,3(s,1H),6 ,90(d,11H),6,85(s,2H) ,6,4(dd,1H), 3,8(s,3H),3,7(s,3H)
40	4-[3-Amino-5- (2,5-dimetoxi- fenilamino)- [1,2,4]triazol -1-il]- benzotrilo	C	2	337,00	3,06	DMSO-d6: 8,1(s,1H), 8,0(d,2H),7,8(d,2H), 7,5(s,1H),6,9(d,1H),6 ,5(dd,1H), 5,6(bs,2H),3,8(s,3H), 3,7(s,3H)
50	N3-(2,5- Dimetoxi-4- piridin-4-il- fenil)-1- piridin-2-il- 1H- [1,2,4]triazol -3,5-diamina	A*	2	390,30	2,13	DMSO-d6: 8,55(d,2H), 8,45(m,1H), 8,20(s,1H),8,0(t, 1H),7,8(bs,2H), 7,75(d,1H), 7,70(s,1H),7,60(n; 2H),7,25(m,1H),7,07(b s,1H), 3,90(s,3H),3,85(3,3H)

ES 2 318 189 T3

5	N3-[3,4-Dimetoxi-5-(3-morfolin-4-il-propoxi)-fenil]-1-piridin-2-il-1H-[1,2,4]triazol-3,5-diamina	A*	2	456,30	1,89	CDC13: 8,30(m,1H), 7,8(m,1H), 7,7(d,1H), 7,05(m,1H), 6,8(d,1H), 6,75(s,1H), 6,70(bs,2H), 6,6(s,1H), 4,1(1,2H), 185(s,3H), 3,75(s,3H), 3,70(m,4H), 2,6(m,2H), 2,5(m,4H), 2,05(m,2H)
20	N3-[3-(3-Dimetilamino-propoxi)-4,5-dimetoxi-fenil]-1-piridin-2-il-1H-[1,2,4]triazol-3,5-diamina	A*	2	414,20	1,93	CDC13: 8,3(m,1H), 7,75(m,1H), 7,65(d,1H), 7,0(m,1H), 6,80(m,1H), 6,75(bs,2H), 6,75(m,1H), 4,0(t,2H), 3,8(s,3H), 37(s,3H), 2,55(t,2H), 2,25(s,6H), 2,0(m,2H)
35	4-{5-Amino-3-[3-(2-dimetilamino-etoxi)-4,5-dimetoxi-fenilamino]-[1,2,4]triazol-1-il}-benzonitrilo	C*	2	424,20	1,84	DMSO-d6: 9,0(s,1H), 8,0(d,2H), 7,8(d,2H), 7,05(m,1H), 7,0(m,1H), 6,8(bs,2H), 4,3(t,2H), 3,75(s,3H), 3,65(s,3H), 3,5(m,2H), 2,9(bs,6H)
50	1-Piridin-4-il-N3-(3,4,5-trimetoxi-fenil)-1H-[1,2,4]triazol-3,5-diamina	B	2	343,20	1,61	DMSO-d6: 9,0(s,1H), 8,6(d,2H), 7,6(d,2H), 7,0(s,2H), 6,85(bs,2H), 3,75(s,6H), 3,6(s,3H)
60	1-Piridin-4-il-N5-(3,4,5-trimetoxi-fenil)-1H-[1,2,4]triazol-3,5-diamina	B	2	343,20	1,61	DMSO-d6: 9,0(s,1H), 8,6(d,2H), 7,6(d,2H), 6,8(s,2H), 5,6(bs,2H), 3,7(s,6H), 3,6(s,3H)

65

ES 2 318 189 T3

5	4-{5-Amino-3-[3,4-dimetoxi-5-(2-morfolin-4-il-etoxi)-fenilamino]-[1,2,4]triazol-1-il}-benzonitrilo	C*	2	466,10	1,96	
10						
15	4-(5-Amino-3-{3-[2-(2,6-dimetil-morfolin-,4-il)-etoxi]-4,5-dimetoxi-fenilamino}-[1,2,4]triazol-1-il)-benzonitrilo	A	2	49430	2,10	DMSO-d6: 8,95(s,1H), 7,95(d,2H), 7,80(d,2H), 7,0(d,1H), 6,9(d,1H), 6,75(bs,2H), 4,05(t,1H), 3,75(5,3H), 3,6(5,3H), 3,55(m,2H), 2,85(d,2H), 3,75(t,2H), 1,75(t,2H), 1,05(d,6H)
20						
25						
30	4-(5-Amino-3-{3,4-dimetoxi-5-[2-(4-metilpiperazin-1-il)etoxi]-fenilamino}-[1,2,4]triazol-1-il)-benzonitrilo	A*	2	479,30	1,75	DMSO-d6: 9,0(s,1H), 7,95(d,2H), 7,80(d,2H), 7,0(s,2H), 6,8(bs,2H), 4,15(m,2H), 4,05(m,2H), 3,75(s,3H), 3,65(s,3H), 3,15(s,3H), 2,8(m,4H), 2,65(m,4H)
35						
40						
45	4-[5-Amino-3-(2-metoxi-4-morfolin-4-ilmetil-fenilamino)-[1,2,4]triazol-1-il]-benzonitrilo	A*	3	406,20	1,77	DMSO-d6: 8,0(d,1H), 7,95(d,2H), 7,8(d,2H), 7,25(s,1H), 6,9(s,1H), 6,6(m,3H), 3,9(s,3H), 3,6(m,4H), 3,4(s,2H), 2,35(m,4H)
50						
55						
60	4-{5-Amino-3-[2-metoxi-4-(4-metilpiperazin-1-	A*	3	419,30	1,34	DMSO-d6: 8,1(d,1H), 7,95(d,2H), 7,8(d,2H), 7,55(bs,1H), 7,05(bs,1H),
65						

ES 2 318 189 T3

5	ilmetil)- fenilamino]- [1,2,4]triazol -1-il)- benzonitrilo					6,95(d,1H),6,85(bs,2H), 3,9(s,3H), 2,8(bs,3H)
10	4-{5-Amino-3- [3-(2- imidazol-1-il- etoxi),4,5- dimetoxi- fenilamino]- [1,2,4]triazol -1-il)- benzonitrilo	A*	2			
15						
20						
25	4-(3-Amino-5- [3-(2- diethylamino- etoxi)-4,5- dimetoxi- fenilamino]- [1,2,4]triazol -1-il)- benzonitrilo	A*	3			
30						
35						
40	N3-(2-Metoxi- 4-morfolin-4- ilmetilfenil)- 1-piridin-2- il-1H- [1,2,4]triazol -3,5-diamina	B*	3	382,20	1,70	DMSO- d6:8,4(d,1H),11(d,1H), 7,95(m,1H), 7,7(m,3H),7,3(s,1H),7, 2(m,1H),6,9(s,1H), 6,85(d,1H),3,85(s,3H), 3,6(m,4H), 3,4(s,2H),2,4(bs,4H)
45						
50	N3-[2-Metoxi- 4-(4- metilpiperaz- in-1- ilmetil)- fenil]-1- piridin-2-il- 1H- [1,2,4]triazol -3,5-diamina	B	3	395,20	130	DMSO-d6:145(d,1H), 8,25(d,1H),8,0(m,1H), 7,8(bs,2H),7,7(d,1H), 7,6(s,1H), 7,25(m,1H), 7,1(s,1H),7,0(d,1H),4, 2(bs,2H), 3,9(s,3H),3,8- 3,0(vbs,8H), 2,85(bs,3H)
55						
60						
65						

ES 2 318 189 T3

5	1-[6-(2-Dimetilamino-etilamino)-pirimidin-4-il]-N3-(2-metoksi-fenil)-1H-[1,2,4]triazol-3,5-diamina	B	2	370,30	1,59	CD3CN: 8,4 (s, 1H), 8,2 (bs, 1H), 8,0 (m, 1H), 7,8 (m, 1H), 6,9 (m, 4H), 6,75 (s, 1H), 3,85 (s, 3H), 3,7 (m, 2H), 3,25 (m, 2H), 2,8 (s, 6H)
15	2-[5-Amino-3-(2-metoksi-fenilamino)-[1,2,4]triazol-1-il]-pirimidin-5-carbonitrilo	B	1	309,10	2,78	DMSO-d6: 9,2 (s, 2H), 8,2 (m, 1H), 7,9 (bs, 2H), 7,5 (s, 1H), 7,0 (m, 3H), 3,85 (s, 3H)
20						
25						
30	N3-(2-Metoksi-fenil)-1-(6-morfolin-4-il-pirimidin-4-il)-1H-[1,2,4]triazol-3,5-diamina	G	3	369,20	3,30	DMSO-d6: 8,5 (s, 1H), 8,1 (d, 1H), 7,9 (bs, 2H), 7,4 (bs, 1H), 7,0-6,8 (m, 3H), 6,8 (s, 1H), 3,9 (s, 3H), 3,3 (m, 4H), 3,6 (m, 4H)
35						
40	N3-(2-Metoksi-fenil)-1-[6-(4-metilpiperazin-1-il)-pirimidin-4-il]-1H-[1,2,4]triazol-3,5-diamina	B	3	382,20	1,70	CDC13: 8,3 (s, 1H), 8,1 (d, 1H), 7,05 (bs, 1H), 6,95 (t, 1H), 6,8 (m, 2H), 6,75 (s, 1H), 6,65 (bs, 2H), 1,85 (s, 3H), 3,70 (m, 4H), 2,45 (m, 4H), 2,3 (s, 3H)
45						
50						
55	N3-(2-Metoksi-4-morfolin-4-il-fenil)-1-[6-(4-metilpiperazin-1-il)-pirimidin-4-il]-1H-[1,2,4]triazol	B	2	467,20	1,50	CDC13: 8,3 (s, 1H), 8,0 (d, 1H), 6,85 (s, 1H), 6,75 (s, 1H), 6,65 (bs, 2H), 6,5 (dd, 1H), 6,45 (m, 1H), 3,8 (m, 7H), 3,7 (m, 4H), 3,05 (m, 4H), 2,45 (m, 4H), 2,3 (s, 3H), 1,5 (bs, 2H)
60						
65						



## ES 2 318 189 T3

	-3,5-diamina				
5	N3-(2-Metoksi-4-morfolin-4-il-fenil)-1H-[1,2,4]triazol-3,5-diamina	B	2	291,10	0,30
10					DMSO-d6: 11,1(bs,1H),7,9(d,1H), 6,6(d,1H) 6,4(dd,1H),5,8(bs,2H) 3,85(s,3H) 3,75(m,4H),3,0(m,4H)
15	1-{6-[(2-Dimetilamino-etil)-metil-amino]-pirimidin-4-il}-N3-(2-metoxifenil)-1H-[1,2,4]triazol-3,5-diamina	B	3	384,20	1,90
20					CD3CN: 8,45(s,1H), 8,3(bs, 2H),8,15(m,1H) 7,9(bs,1H),7,05(m,3H) 6,80(m,1H), 4,0(m;2H),3,9(s,3H) 3,35(m,2H),3,15(s,3H) 2,9(bs,6H)
25					
30	1_{6-[(2-Dimetilamino-etil)-metil-amino]-pirimidin-4-il}-N3-(2-metoksi-4-morfolin-4-il-fenil)-1H-[1,2,4]triazol-3,5-diamina	B	2	469,20	1,67
35					
40					
45	1-[6-(3-Dimetilamino-pirrolidin-1-il)-pirimidin-3-il]-N3-(2-metoxifenil)-1H-[1,2,4]triazol-3,5-diamina	B	2	396,30	1,80
50					DMSO: 8,4(s,2H), 8,1(s,1H),7,8(bs, 2H),7,4(s,1H), 6,9(m,3H),6,5(s,1H), 3,9(s,3H),3,7(m,1H), 3,4(m,1H),3,2(m,2H), 2,8(m,1H),2,2(b,6H), 1,9(m,1H)
55					
60	1-[6-(2-Dimetilamino-etilamino)-pirimidin-4-	G	3	340,20	1,80
65					MeOH-d4: 8,4(s,1H), 7,5(d,2H)7,2(m,2H), 6,9(m,1H),6,8(s,1H), 3,8(m,2H),

## ES 2 318 189 T3

5	il]-N3-fenil- 1H- [1,2,4]triazol -3,5-diamina					3,4 (m, 2H), 3,0 (s, 6H)
10	1-[6-(2- Dimetilaminoe- tilamino)- pirimidin-4- il]-N3-(2- metoksi-4- morfolin-4- ilfenil)-1H- [1,2,4]triazol -3,5-diamina	100 THF 6h	2	455,30	1,80	CD3CN: 11,1 (s, 1H), 8,3 (s, 1H), 8,1 (d, 1H), 6,6 (s, 1H), 6,4 (m, 2H), 5,9 (bs, 1H), 4,4 (s, 1H), 3,8 (s, 3H), 3,7 (m, 4H), 3,2 (m, 8H), 3,0 (m, 4H); 2,4 (m, 2H)
15	N3-(4- Morfolin-4- ilfenil)-1-(6- morfolin-4- ilpirimidin-4- il)-1H- [1,2,4]triazol -3,5-diamina	G	3	424,20	2,70	DMSO-d6: 8,8 (s, 1H), 8,4 (2, 1H), 7,7 (bs, 2H), 7,5 (d, 2H), 6,9 (d, 2H), 6,7 (s, 1H), 3,7 (m, 8H), 3,6 (m, 4H), 3,0 (m, 4H)
20	N3- Ben- zo[1,3]dioxol- 5-il-1-(6- morfolin-4- ilpirimidin-4- il)-1H- [1,2,4]triazol -3,5-diamina	G	3	383,20	3,05	DMSO-d6: 9,0 (s, 1H), 8,4 (s, 1H), 7,7 (bs, 2H), 7,2 (s, 1H), 7,0 (m, 1H), 6,8 (d, 1H), 6,7 (s, 1H), 5,9 (s, 2H), 3,7 (m, 4H), 3,6 (m, 4H)
25	1-[6-(4- Metilpipera- zin-1-il)- pirimidin-4- il]-N3-(4- morfolin-4- ilfenil)-1H- [1,2,4]triazol -3,5-diamina			298,10	2,50	acetona-d6: 8,9 (s, 1H), 8,8 (d, 1H), 8,1 (bs, 1H), 7,4 (m, 3H), 7,1 (d, 1H), 6,8 (d, 1H), 5,9 (s, 2H)
30	N3-Benzo[1,3]	G	1	354,20	1,39	DMSO-d6: 11,4 (bs, 1H),

65

ES 2 318 189 T3

5	dioxol-5-il-1- pirimidin-4- il-1H- [1,2,4]triazol -3,5-diamina				8,75 (s, 1H), 7,45 (m, 3H) , 6,85 (d, 2H), 63 (bs, 2H), 6,6 (d, 1H), 6,4 (s, 1H) 3,75 (m, 4H), 2,95 (m, 4H)
10	1-[6-(2- Dimetilamino- etilamino)- pirimidin-4- il]-N3-(4- morfolin-4-il- fenil)-1H- [1,2,4]triazol -3,5-diamina	2	425,20	0,30	DMSO-d6: 8,8 (s, 1H); 8,3 (s, 1H), 7,65 (bs, 2H) , 7,5 (d, 2M, 6,85 (d, 2H), 6,65 (bs, 1H ) , 3,7 (m, 4H), 3,4 (bs, 2H), 3,0 (m, 4H), 2,4 (m, 2H), 2,2 (bs, 6H)
15					
20	1-[6-(2- Dimetilamino- etilamino)- pirimidin-4- il]-N5-(4- morfolin-4-il- fenil)-1H- [1,2,4]triazol -3,5-diamina	2	425,20	0,30	DMSO-d6: 8,4 (bs, 1H), 7,55 (m, 3H) , 6,95 (d, 2H), 63 (bs, 1H), 5,7 (bs, 2H), 3,75 (m, 4H) , 3,5 (bs, 2H), 3,05 (m, 4H) , 14 (m, 2H); 2,2 (s, 6H)
25					
30	N3-(4- Morfolin-1- ilfenil)-1- Pirimidin-4- il-1H- [1,2,4]triazol -3,5-diamina	2	339,40	1,60	DMSO-d6: 8,95 (s, 1H), 890 (s, 1H), 7,8 (bs, 2H), 7,6 (s, 1H), 7,5 (d, 2H), 6 ,9 (d, 2H), 3,75 (m, 4H), 3,0 (m, 4H),
35					
40	N3-(ácido 4- fenilboróni- co)-1-piridin- 2-il-1H- [1,2,4]triazol -3,5-diamina	1	297,00	2,30	DMSO-d6: 9,3 (bs, 1H), 8,4 (m, 1H), 8,0 (m, 1H), 7 ,7 (m, 3H), 7,55 (m, 2H), 7 ,2 (m, 1H)
45					
50	1-[2-(2- Dimetilamino- etilamino)- pirimidin-4- il]-N3-(4-	2	424,30	0,88	CD3CN: 7,9 (d, 1H), 7,5 (d , 2H), 7,1 (m, 3H), 3,9 (m, 4H), 3,75 (m, 2H), 3,25 (m, 2H), 3,2 (m, 4H), 2,8 (s, 6H)
55					
60					
65					

ES 2 318 189 T3

5	morfolin-4-ilfenil)-1H-[1,2,4]triazol-3,5-diamina				
10	1-[2-(4-Metilpiperazin-1-il)-piridin-4-il]-N3-(4-morfolin-4-ilfenil)-1H-[1,2,4]triazol-3,5-diamina	2	436,20	0,50	DMSO-d6: 9,8 (bs, 1H), 8,85 (bs, 1H), 8,2 (d, 1H), , 7,3 (d, 2H), 7,0 (d, 1H), 6,95 (s, 1H), 6,90 (m, 2H), 6,7 (bs, 2H), 4,45 (m, 2H), , 3,75 (m, 4H), 3,5 (m, 2H), 3,2-3,0 (m, 8H), 2,85 (s, 3H),
25	N3-(3-Isopropoksi-4-morfolin-4-ilfenil)-1-[2-(4-metilpiperazin-1-il)-piridin-4-il]-1H-[1,2,4]triazol-3,5-diamina	2	494,40	2,68	DMSO-d6: 8,75 (s, 1H), 8,10 (d, 1H), 7,40 (s, 1H), , 6,95 (d, 1H), 6,90 (d, 1H), , 6,85 (s, 1H), 6,75 (d, 1H), 6,60 (bs, 2H), 4,50 (m, 1H), , 3,70 (m, 4H), 3,50 (m, 4H), , 2,90 (m, 4H), 2,40 (m, 4H), , 2,22 (s, 3H), 1,32 (d, 6H)
45	N5-Benzo[1,3]dioxol-5-il-1-[2-(4-metilpiperazin-1-il)-piridin-4-il]-1H-[1,2,4]triazol-3,5-diamina	2	395,20	1,50	CD3CN: 8,1 (d, 1H), 7,2 (s, 1H), 7,0 (s, 1H), 6,8 (d, 1H), 6,3 (m, 2H), 6,65 (d, 1H), 5,3 (s, 2H), 5,2 (bs, 2H), 3,5 (m, 4H), 1,2 (s, 3H), 2,4 (m, 4H)
60	2-{[4-(5-Amino-1-piridin-2-il)-1H-	2	340,10	2,10	DMSO-d6: 8,55 (bs, 1H), 8,38 (m, 1H), 7,95 (m, 1H), , 7,65 (m, 1H), 7,56 (m, 2H)

ES 2 318 189 T3

5	[1,2,4)triazol -3-ilamino)- fenil]-etil- amino)-etanol					7,43(m,2H),7,17(m,1H) ,6,65(m,2H),4,57(41H) ,3,51(m,2H), 3,30(m,4H), 1,04(t,3H)
10	N3-Metil-N3- (4-morfolin-4- il-fenil)-1- piridin-2-il- 1H- [1,2,4]triazol -3,5-diamina		2	352,20	2,50	DMSO-d6:837(M1H), 7,91(m,1H),7,38(m, 3H), 7,30(d,2H),7,16(m,1H) , 6,91(d,2H),3,75(m,4H) ,3,35(s;3H), 3,05(m,4H)
15						
20						
25	-[6-(4-Etil- piperazin-1- il)-pirimidin- 4-il]-N3-(4- morfolin-4-il- fenil)-1H- [1,2,4]triazol -3,5-diamina	G	1	451,40	1,64,	DMSO-d6: 8,84(s,1H), 837(s,1H),7,72(bs,2H) , 7,48(d,2H),6,88(d,2H) 6,70(s,1H) 3,73(m,4H),3,64(m,4H) , 3,00(m,4H),2,45(1,41) ,2,37(q,2H),1,04(t,3H )
30						
35						
40	1-[6-(3-Metil- piperazin-1- il)-pirimidin- 4-il]-N3-(4- morfolin-4-il- fenil)-1H- [1,2,4]triazol -3,5-diamina		2	437,33	0,31	DMSO-d6: 8,82(s,1H), 8,35(s,1H),7,71(bs 2H)7,47(d,2H), 6,87(d,2H),6,68(s,1H) ,4,25(m,1H), 4,15(m,1H),3,72(m,4H) ,297(m,5H), 2,89(t,1H),1 2,67(m,2H),2,53(m,1 H),2,34(m,1H), 1,04(d,3H),
45						
50						
55	1-[6-(3- Dimetilamino- pirrolidin-1- il)-pirimidin- 4-il]-N3-(4- morfolin-4-il-		2	451,40	0,80	DMSO-d6: 8,82(s,1H), 8,34(s,1H),7,70(s,2H) , 7,49(d,2H),6,87(d,2H) ,6,39(s,1H) 3,71(m,4H),2,99(m,4H)
60						
65						

ES 2 318 189 T3

5	fenil)-1H- [1,2,4]triazol -3,5-diamina					, 2,49 (s, 7H), 1,86(bs, 1H), 3, 9-2,6(5H),
10	1-[6-(4-Metil- [1,4]diazepan- 1-il)- pirimidin-4- il]-N3-(4- morfolin-4-il- fenil)-1H- [1,2,4]triazol --3,5-diamina		2	451,40	0,91	CD3CN: 8,41(s, 1H), 7,94(bs, 2H), 7,62(d, 2H ) 7,36(d, 2H) 6,79(s 1H), 3,94(m, 4H), 3,8- 3,4(m, 6H), 3,36(m, 4H), 3,17(m; 2H), 2,82(s, 3H), 2,37(m, 1H) , 2,26(m; 1H)
15						
20	1-{6-[(2- Dietilamino- etil)-metil- amino)- pirimidin-4- il]-N3-(4- morfolin-4-il- fenil)-1H- (1,2,4]triazol -3,5-diamina		2	467,20	1,46	CD3CN: 8,25(s, 1H), 7,43(d, 2H) , 6,83(m, 3H), 6,64(bs 1H) 3,66(m, 4H), 3,57(m, 2H) , 3,08(s 3H), 2,98(m, 4H), 2,6- 2,4(m, 6H), 0,95(t, 6H)
25						
30	1-[6-(4- isopropil- piperazin-1- il)-pirimidin- 4-il]-N3-(4- morfolin)-4- il-fenil)- 1H[1,2,4]triaz ol-3,5-diamina		1	465,20	0,30	DMSO- d6: 8,85(s, 1H), 8,36(s, 1H), 7,72(bs 2H), 7,45(d, 2H), 6,85(d, 2H) , 6,72(s, 1H) 3,75(m, 4H), 3,65(m, 4H) , 3,05(m, 4H), 2,72(m, 1H), 2,50(m, 4H) , 1,00(d, 6H)
35						
40	1-[6-(4-Metil- piperazin-1- il)-pirimidin- 4-il]-N3-(4- morfolin-4-il- fenil)-1H- [1,2,4]triazol -3,5-diamina	G	2	437,20	1,50	DMSO-d6: 9,9(bs, 1H), 8,9(s, 1H), 8,4(s; 1H), 7 , 75(bs, 2H), 7,5(d, 2H); 6,9(d, 2H) 6,8(s 1H), 4,5(m, 2H), 3,35(4H) 3,5(m, 2H), 3,3(m, 2H), 3,1(m, 6H), 2,8(s, 3H)
45						
50	1-[6-(2- Dimetilamino-	G	3	357,20	3,26	DMSO-d6: 8,6(s, 1H), 8A5(s, 1H), 8,15(m, 1H),
55						
60						
65						

ES 2 318 189 T3

5	etilamino)- pirimidin-4- il]-N3-(2- fluorofenil)- 1H- [1,2,4]triazol -3,5-diamina					7,8 (bs, 2H), 7,15 (m, 2H), 6,9 (m, 1H), 6,75 (s, 1H), 3,75 (m, 4H), 3,65 (m, 4H)
15	4-[5-Amino-3- (4-morfolin-4- il- fenilamino)- [1,2,4]triazol -1-il]- benzonitrilo	125° 20 h NMP	1	362,30	2,04	DMSO: 8,8 (s, 1H), B,0 (d, 2H), 7,8 (d, 2H), 7,5 (d, 2H), 6,9 (d, 2H), 6 ,8 (bs, 2H), 3,8 (m, 4H), 3,0 (m, 4H),
25	N3-[3,5- Dimetoxi-4-(2- morfolin-4-il- etoxi)-fenil]- 1-(2-fluoro- fenil)-1H- [1,2,4]triazol -3,5-diamina	C	2	459,17	1,53	<sup>1</sup> H NMR DMSO: 104- 10,29 (s an, 1H), 8,83 (s, 1H), 7,6-7,3 (m, 4H), 6,97 (s, 2H), 4,1-3,95 (m, 2H), 3,85-3,74 (m, 2H), 3,71 (s, 6H), 3,59-3,56 (m, 2H), 3,45 (s an, 2H), 3,27-3,09 (m, 2H)
40	4-[5-Amino-3- (4-isopropoxi- 3,5-dimetoxi- fenilamino)- [1,2,4]triazol -1-il]- benzonitrilo	Método C*	3	395,30	3,35	DMSO: 8,87 (s, 1H), 7,93 (d, 2H), 7,80 (d, 2H), 6,98 (s, 2H), 6:87-6,63 (s an, 2H), 4,24-3,98 (m, 1H), 3,72 (s, 6H), 1,15 (d, 6H)
50	N3-Indan-4-il- 1-piridin-2- il-1H- [1,2,4]triazol -3,5-diamina	Método A	1	293,10	3,75	DMSO: 8,48-8,31 (m, 1H), 8,08-7,90 (m, 2H), 7,85 (d; 1H), 7,73-7,50 (m, 3H), 7,28-7,14 (m, 1H), 7,07 (t, 1H), 6,78 (d, 1H), 2,96-2,72 (m, 4H), 2,11-1,86 (m, 2H)
65	N3-(2,3- Dihidro-	Método B*	1	311,10	3,60	<sup>1</sup> H NMR: DMSO-d <sub>6</sub> : 8,83 (s, 1H), 8,40-8,38 (m,

ES 2 318 189 T3

5	ben- zo[1,4]dioxin- 5-il)-1- piridin-2-il- 1H- [1,2,4]triazol -3,5-diamina					1H), 8,0-7,95, (m, 1H), 7,65-7,60 (m, 3H), 7,27 (d, 1H), 7,20-7,15 (m, 1H), 6,99 (d,d, 1H), 6,72 (d, 1H), 4,22-4,15 (m, 4H)
10	1-(6- Cloropirimi- din-4-il)-N3- (2,2- difluoroben- zo[1,3]dioxol- 4-il)-1H- [1,2,4]triazol -3,5-diamina	Método	1	368,1	4,04	DMSO-d6: 9,43 (s, 1H), 8,83 (s,1H), 7,96 (s, 2H), 7,80 (d,1H), 7,59 (s,1H), 7,18 (t, 1H), 6,97 (d, 1H)
15	N3-(2,2- Difluoro- ben- zo[1,3]dioxol- 4-il)-1- piridin-2-il- 1H- [1,2,4]triazol -3,5-diamina	Método B	3	333,20	3,95	DMSO-d6: 9,18 (s, 1H), 8,43-8,35(m, 1H), 7,97-7,94 (m, 1H), 7,87-7,83(m, 1H), 7,71-7,65 ( m, 3H), 7,3-7,22(m, 1H), 7,20- 7,10 (m-1H), 6,95- 6,9(m, 1H)
20	1-Ciclohexil- N3-(3,4,5- trimetoxi- fenil)-1H- [1,2,4]triazol -3,5-diamina	A*	3	348,20	2,45	NMR realizada en me- tanol-d4: 6,83 (s 2H) 4-05 (m, 1H), 3,85 (s,6H), 3,71(s, 3H) 1,98-1,71(m, 5H),1,47 (m, 2H),1,27 (m, 1H)
25	1-(6-Metil-4- trifluorome- til-piridin-2- il)-N3-(3,4,5- trimetoxi- fenil)-1H- [1,2,4]triazol -3,5-diamina	A	1	424,90	3,91	NMR realizada en DMSO-d6: 9,12(s, 1H), 7,76 (s, 2H),7,68 (s, 1H),7,46 (s, 1H), 7,08 (s, 2H), 3,80 (s,6H), 3,60 (s,3H), 2,62 (s, 3H)
30	1-(4,6- Dimetil-	A	1	373,10	2,27	NMR realizada en DMSO-d6: 9,12(s, 1H),



ES 2 318 189 T3

5	piridin-2-il)- N3-(3,4,5- trimetoxi- fenil)-1H- [1,2,4]triazol -3,5-diamina					7,87 (s; 2H), 7,27 (s, 1H), 7,05 (s, 2H), 3,80 (s, 6H), 3,60 (s, 3H), 2,60 (s, 3H), 2,45 (s, 3H)
10	1-(4-Metil- triazol-2-il)- N3-(3,4,5- trimetoxi- fenil)-1H- [1,2,4]triazol -3,5-diamina	A	1	363,10	3,09	NMR realizada en DMSO-d6: 9,20 (s, 1H), 7,55 (s, 2H), 7,03 (s, 2H), 6,95 (s, 1H), 3,78 (s, 6H), 3,61 (s, 3H), 2,34 (s, 3H)
15						
20	N3-(4- Dimetilamino- fenil)-1-(2,6- dimetilpirimi- din-4-il)-1H- [1,2,4]triazol -3,5-diamina	A	3	325,0	2,673,	DMSO-d6: 8,80 (s, 1H), 7,80 (s, 2H), 7,48 (d, 2H), 7,29 (s, 1H), 6,71 (d, 2H), 2,80 (s, 6H), 2,57 (s, 3H), 2,45 (s, 3H)
25						
30	N3-(4- Piperidin-1- il-fenil)-1- piridin-2-il- 1H- [1,2,4]triazol -3,5-diamina	A	3	336,10	1,59	DMSO-d6: 8,80 (s, 1H), 8,40 (d, 1H) , 7,98 (t, 1H), 7,67 (m, 3H), 7,48 (m, 2H), 7,39 (t 1H), 6,85 (m, 2H), 3,00 (m, 4H), 1,61 (m 4H), 1,49 (m, 2H)
35						
40	N3-(4- Isopropoxi- fenil)-1- piridin-2-il- 1H- [1,2,4]triazol -3,5-diamina	A	1	311,10	3,24	DMSO-d6: 8,89 (s, 1H), 8,41 (d, 1H), 7,97 (t, 1H), 7,77 (m, 3H), 7,52 (m, 2H) 7,20 (t 1H) 6,85 (m, 2H), 4,49 (m, t), 1,25 (d, 6H)
45						
50	N3, (2,3- Dihidro- ben- zo[1,4]dioxin- 6-il)-1- piridin-2-il-	A	1	311,10	2,73	DMSO-d6: 8,90 (s, 1H), 8,40 (d, 1H), 8,00 (t, 1H), 7,65 (m, 3H), 7,30 (d, 1H), 7,20 (t, 2H), 7,00 (m, 1H), 6,75 (d,
55						
60						
65						

## ES 2 318 189 T3

5	1H- [1,2,4]triazol -3,5-diamina					1H), 4,20 (m, 4H)
10	N3-{3-Etoxi- fenil)-1- piridin-2-il- 1H- [2,2,4]triazol -3,5-diamina	A	1	297,10	3,18	DMSO-d6: 9,20 (s, 1H), 8,42 (d,1H), 8,00 (t,1H) 7,66 (m, 3H) 7,30(4 1H),7,20 (t, 1H), 7,13 (m, 2H),6,40 (d, 1H), 4,00 (m, 2H),1,35 (m,3H)
15						
20	N3-(4- Diethylamino- fenil)-1- piridin-2-il- 1H- [1,2,4]triazol -3,5-diamina	A	3	324,20	1,45,	DMSO-d6: 8,63 (s, 1H), 8,38 (d,1H) 7,95 (t, 1H),7,67 (d, 1H), 7,62(s 2H) 7,45 (m, 2H) 7,18 (t,1H),6,65 (m, 2H), 3:25 (m, 4H),1,05 (m, 6H)
25						
30	4-(5-Amino-1- piridin-2-il- 1H- [1,2,4]triazol -3- ilami- no)benzonitril o	A	3	278,10	2,95	DMSO-d6: 9,86 (s, 1H), 8,44 (d, 1H), 8,01 (t, 1H), 7,82- 7,69 (m, 7H), 7,25 (t, 1H)
35						
40						
45	N3-[4-(4- Metilpipera- zin-1-il)- fenil]-1- piridin-2-il- 1H- [1,2,4]triazol -3,5-diamina	A	1	351,40	1,27	DMSO-d6: 8,80 (s, 1H), 8,40 (d, 1H), 7,98 (t, 1H), 7,65 (m, 3H), 7,50 (d, 2H), 7,19 (t, 1H), 6,85 (d, 2H), 3,01 (m, 4H), 2,45 (m, 4H), 2,21 (s, 3H)
50						
55	N3-(1H- Imidazol-5- il)-1-piridin- 2-il-1H- [1,2,4]triazol -3,5-diamina	A	1	293,10	2,12	DMSO-d6: 12,82 (s, 1H), 9,07 (s, 1H), 8,41 (d, 1H), 8,15 (s, 1H), 7,99 (n, 2H), 7,78 (d, 1H), 7,70 (s, 2H), 7,45 (m, 2H), 7,23 (t, 1H)
60						
65						

## ES 2 318 189 T3

5	1-[7-(5-Amino-1-piridin-2-il-1H-[1,2,4]triazol-3-ilamino)-2,3-dihidroindol-1-il]etanona	A	1	336,10	2,55	DMSO-d6: 9,05 (s, 1H), 8,57 (s, 1H), 8,41 (d, 1H), 7,98 (t, 1H), 7,80 (d, 1H), 7,65 (s, 2H), 7,25 (d, 1H), 7,21 (t, 1H), 7,07 (d, 1H), 4,09 (t, 2H), 3,05 (t, 2H), 2,18 (s, 3H)
10						
20	N3-(4-Etoxifenil)-1-piridin-2-il-1H-[1,2,4]triazol-3,5-diamina	A	1	297,10	3,09	DMSO-d6: 8,90 (s, 1H), 8,40 (d, 1H), 7,98 (t, 1H), 7,67 (m, 3H), 7,55 (m, 2H), 7,20 (t, 1H), 6,85 (m, 2H); 3,96 (q, 2H), 1,31 (t, 3H)
25						
30	N3-(4-Cloro-3-metilfenil)-1-piridin-2-il-1H-[1,2,4]triazol-3,5-diamina	A	1	301,10	3,96	DMSO-d6: 9,23 (s, 1H), 8,41 (d, 1H), 7,99 (t, 1H), 7,71 m, 3H), 7,55 (s, 1H), 7,50 8d, 1H), 7,25 (d, 1H), 7,20 (t, 1H), 2,31 (s, 3H)
35						
40	N3-(4-Etilfenil)-1-piridin-2-il-1H-[1,2,4]triazol-3,5-diamina	A	1	281,30	3,51	MeOH-d4: 8,38 (d, 1H), 7,90 (t, 1H), 7,75 (d, 1H), 7,48 (d, 2H), 7,15 (t, 1H), 7,10 (d 2H) 2 59 (q, 2H), 1,20 (t, 3H)
45						
50	5-(5-Amino-1-piridin-2-il-1H-[1,2,4]triazol-3-ilamino)-2-metoxifenol	A	3	299,10	2,21	MEOH-d4: 8,40 (d, 1H), 7,98 (t, 1H) 7,85 (d 1H), 7,25 (m, 2H), 6,90 (m, 2H), 3,82 (s, 3H)
55						
60	N3-(3-Cloro-4-morfolin-4-il-fenil)-1-piridin-2-il-1H-	A	t	372,10	3,47,	DMSO-d6: 9,21 (s, 1H), 8,42 (d, 1H), 8,00 (t, 1H), 7,75 (m, 3H), 7,67 (d, 1H), 7,53 (d, 1H), 7,24
65						

ES 2 318 189 T3

5	[1,2,4]triazol -3,5-diamina					(t,1H),7,13 (d, 1H), 3,72 (m, 4H), 2,90 (m,4H)
10	1-Piridin-2- il-N3-(3,4,5- trietoxi- fenil)-1H- [1,2,4]triazol -3,5-diamina	A	1	385,20	3,74	DM50-d6: 8,91 (s, 1H), 8,41 (d,1H), 7,99 (t, 1H), 7,69 (s 2H) 7,62(d, 1H), 7,21 (t, 1H), 7,05 (s, 2H),4,05 (m, 4H), 3,86 (m, 2H), 1,35 (m,6H), 122 (m, 3H)
15						
20	N3-(3,4- dietoxi-fenil- 1-piridin-2- il-1H- [1,2,4]triazol -3,5-diamina	A	1	341,10	3,37	DMSO-d6: 8,86 (s, 1H), 8,40 (d,1H), 7,99 (t, 1H),7,65 (m, 3H), 7,35(s, 1H), 7,20 (t, 1H), 7,12 (d, 1H),6,85 (d, 1H), 4,04 (q, 2H), 3,95 (q,2H), 2,38 (t, 3H),1,29 (t, 3H)
25						
30						
35	N3-(3-Cloro-4- diethylamino- fenil)-1- piridin-2-il- H- [1,2,4]triazol -3,5-diamina	A	3	358,10	1,70	Metanol-d4: 8,44 (d,1H), 8,07 (s,1H), 7,95 (t, 1H),7,75 (m, 2H), 7,65(m, 1H), 7,23 (t, 1H) 3,70 (m, 4H), 1,15 (m, 6H)
40						
45	N3-[3-Metoxi- 4-(3- piperidin-1- ilpropoxi)- fenil]-1- piridin-2-il- 1G- [1,2,4]triazol -3,5-diamina	A	3	424,20	1,76	Metanol-d4: 8,45 (d 1H), 7,99 (t,1H), 7,78 (d, 1H),7,35 (s, 1H), 7,28(t, 1H), 7,10 (m, 1H), 6,95 (d, 1H),4,12 (m, 2H), 3,91 (s, 3H),3,67 (d,2H), 3,38 (t, 2H),2,99 (t, 2H), 2,25(m, 2H), 2,00 (m, 2H), 1,85 (m, 3H), 1,55 (m, 1H)
50						
55						
60						
65	N3-(2-Etoxi- fenil)-1-	A	1	297,10	3,70	DMSO-d6: 8,42 (d, 1H), 8,19 (d,1H),

## ES 2 318 189 T3

5	piridin-2-il- 1H- [1,2,4]triazol -3,5-diamina					7,99 (t, 1 H), 7,72 (m, 3H), 7,25(m, 2H), 6,95 (m, 2H), 6,85 (t, 1H), 4,13 (q, 2H), 1,43 (t, 3H)
10	N3-(2-Fluoro- 4-metilfenil)- 1-piridin-2- il-1H- [1,2,4]triazol -3,5-diamina	A	1	285,10	3,70	DMSO-d6: 8,43 (m, 2H), 8,05 (t, 1H), 7,98 (t, 1H), 7,70 (m, 3H), 7,23(t, 1H), 7,01 (d, 1H), 6,95 (d, 1H), 2,28 (s, 3H)
15						
20	N3-(2-Cloro-4- metilfenil)-1- piridin-2-il- 1H- (1,2,4]triazol -3,5-diamina	A	1	301,10	4,01	DMSO-d6: 8,42 (d, 1H), 8,10 (d, 1H), 7,98 (t, 1H), 7,73 (s, 2H), 7,68(m, 2H), 7,25 (s, 1H), 7,22 (t, 1H), 7,15 (d, 1H), 2,27 (s; 3H)
25						
30	N3-(3-Metil- bifenil-4-il)- 1-piridin-2- il-1H- [1,2,4]triazol -3,5-diamina	A	1	343,10	4,30	DMSO-d6: 8,42 (d, 1H), 8,10 (d, 1H), 7,99 (m 2H), 7,66 (m, 5H), 7,45 (m, 4H), 7,30 (t, 1H), 7,22 (t, 1H), 2,38 (s, 3H)
35						
40	N3-(9H- Fluoren-1-il)- 1-piridin-2- il-1H- [1,2,4]triazol -3,5-diamina	A	1	341,10	4,26	DMSO-d6: 8,61 (s, 1H), 8,45 (d, 1H), 8,10 (d, 1H), 7,99 (t 1H), 7,86(d, 1H), 7,71 (m, 3H), 7,60 (d, 1H), 7,50 (d, 1H), 7,38 (m, 2H), 7,33 (t, 1H), 7,23 (t, 1H), 3,97 (s, 2H)
45						
50						
55	N3-(4-Cloro-2- fluoro-fenil)- 1-piridin-2- il-1H- [1,2,4]triazol -3,5-diamina	A	1	305,00	3,90,	DMSO-d6: 8,89 (s, 1H), 8,43 (d, 1H), 8,28 (t, 1H), 8,00 (t, 1H), 7,80(s, 2H), 7,70 (d, 1H), 7,39 (d, 1H), 7,24 (m, 2H)
60						
65	N3-(4-Cloro-2- metilfenil)-1-	A	1	301,00	3,92	DMSO-d6: 8,42 (d, 1H), 8,05 (s, 1H),

ES 2 318 189 T3

5	piridin-2-il- 1H- [1,2,4]triazol -3,5-diamina					7,99 (m, 2H), 7,78 (s, 2H), 7,65(d, 1H), 7,21 (m, 3H), 2,28 (s, 3H)
10	N3-(2,4- Difluoro- fenil)-1- piridin-2-il- 1H- [1,2,4]triazol -3,5-diamina	A	1	289,00	3,50	DMSO-d6: 8,68 (s, 1H), 8,41 (d,1H), 8,18 (m, 1H),7,97 (t, 1H), 7,77(s, 2H), 7,67 (d, 1H), 7,25 (m, 2H),7,05 (t, 1H)
15						
20	N3-(2-Cloro- fenil)-1- piridin-2-il- 1H- [1,2,4]triazol -3,5-diamina	A	3	287,10	3,72	DMSO-d6: 8,43 (d, 1H), 8,27 (d,1H), 7,99 (t, 1H),7,81 (m, 3H) 7,71(d, 1H), 7,45 (d, 1H), 7,35 (t, 1H),7-25 (t, 1H), 6,95 (t, 1H)
25						
30	N3-(4- Isopropilife- nil)-1- piridin-2-il- 1H- [1,2,4]triazol -3,5-diamina	A	3	295,20	3,98	DMSO-d6: 9,05 (s, 1H), 8,43 (d,1H), 7,99 (t, 1H),7,80 (s, 2H), 7,70(d, 1H), 7,53 (d, 2H), 7,22 (t, 1H),7,13 (d, 2H), 2,82 (m, 1H), 1,20 (d,6H)
35						
40						
45	N3-(3-Fluoro- 2-metoxi- fenil)-1- piridin-2-il- 1H- [1,2,4]triazol -3,5-diamina	A	3	301,10	3,60	DMSO-d6: 8,43 (d, 1H), 8,07 (d,1H), 8,00 (m, 2H),7,74 (m, 3H),7,25 (t, 1H), 7,08 (m, 1H), 6,77 (t,1H),3,89 (s; 3H)
50						
55	N3-(2- Etilfenil)-1- piridin-2-il- 1H- [1,2,4]triazol -3,5-diamina	A	3	281,20	3,55	DMSO-d6: 8,41 (d, 1H), 7,95 (m, 2H), 7,85 (s, 1H), 7,65 (m, 3H), 7,19 (m, 3H), 6,92 (t, 1H), 2,71 (q, 2H), 1,15 (t, 3H)
60						
65	N3-(2-	A	3	271,20	3,35	DMSO-d6 : 8,60 (s,

## ES 2 318 189 T3

5	Fluorofenil)- 1-piridin-2- il-1H- [1,2,4]triazol -3,5-diamina					1H), 8,42 (d, 1H), 8,25 (t, 1H), 7,99 (t, 1H), 7,73 (m, 3H), 7,24 (t, 1H), 7,15 (m, 2H), 6,90 (m, 1H)
10	N3-(2- Metoxifenil)- 1-piridin-2- il-1H- [1,2,4]triazol -3,5-diamina	A	3	283,20	3,35	DMSO-d6: 8,42 (d, 1H), 8,21 (d, 1H), 7,99 (t, 1H), 7,74 (m, 3H), 7,35 (s, 1H), 7,23 (t, 1H), 6,97 (m, 2H), 6,89 (t, 1H), 3,88 (s, 3H)
15						
20						
25	N3-(3-Etoxi-4- metoxifenil)- 1-piridin-2- il-1H- [1,2,4]triazol -3,5-diamina	A	1	327,10	3,00	DMSO-d6: 8,85 (s, 1H), 8,41 (d, 1H), 7,99 (t, 1H), 7,65 (m, 3H), 7,35 (s, 1H), 7,20 (t, 1H), 7,14 (d, 1H), 6,85 (d, 1H), 4,02 (q, 2H), 3,70 (s, 3H), 1,38 (t, 3H)
30						
35						
40	N3-(4-Cloro-2- metoxi-5- metilfenil)-1- piridin-2-il- 1H- [1,2,4]triazol -3,5-diamina	A	1	331,00	4,20	DMSO-d6 : 8,43 (d, 1H), 8,11 (s, 1H), 8,01 (t, 1H), 7,94 (s, 2H), 7,75 (d, 1H), 7,60 (s, 1H), 7,25 (t, 1H), 7,05 (s, 1H), 3,87 (s, 3H), 2,32 (s, 3H)
45						
50	N3-(5-Cloro- 2,4- dimetoxife- nil)-1- piridin-2-il- 1H- [1,2,4]triazol -3,5-diamina	A	1	346,90	3,70	DMSO-d6: 8,43 (d, 1H), 8,15 (s, 1H), 8,02 (t, 1H), 7,85 (s, 2H), 7,64 (d, 1H), 7,51 (s, 1H), 7,25 (t, 1H), 6,88 (s, 1H), 3,93 (s, 3H), 3,85 (s, 3H)
55						
60						
65	4-(5-Amino-1- piridin-2-il-	A	1	395,30	1,80	MeOH-d4: 8,43 (d, 1H), 7,99 (t, 1H), 7,

ES 2 318 189 T3

5	1H- [1,2,4]triazol -3-ilamino)-N- (2- dietilaminoe- til)benzamida					85 (m, 3H), , 7,70 (d, 2H), 7,25 (t, 1H), 3,75 (m, 2H), 3,39 (m, 2H), 3,32 (m, 4H), 1,35 (m, 6H)
10	N3-[5-(1,1- Dimetilpro- pil)-2- metoxifenil]- 1-piridin-2- il-1H- [1,2,4]triazol -3,5-diamina	A	1	353,20	4,70	DMSO-d6: 8,44 (d, 1H), 8,25 (s, 1H), 8,05 (t, 1H), 7,95 (s, 2H), 7,65 (d, 1H), 7,50 (s, 1H), 7,25 (t, 1H), 6,92 (d, 1H), 6,83 (d, 1H), 3,85 (s, 3H), 1,65 (q, 2H), , 1,29 (s, 6H), 0,69 (t, 3H)
15	1-Piridin-2il- N3-(2,3,4- trimetoxife- nil)-1H- [1,2,4]triazol -3,5-diamina	A	3	343,10	3,10	DMSO-d6 : 8,42 (d, 1H), 7,98 (t, 1H), 7,84 (d, 1H), , 7,79 (s, 2H), 7,69 (d, 1H), 7,58 (s, 1H), 7,22 (t, 1H), 6,78 (d, 1H), 3,85 (s, 3H), 3,78 (s, 3H), 3,76 (s, 3H)
20	1-(2,4- Difluorofe- nil)-N3- (3,4,5- trimetoxife- nil)-1H- [1,2,4]triazol -3,5-diamina	A	3	378,20	2,70	DMSO-d6 : 8,78 (s, 1H), 7,64 (m, 1H), 7,51 (m, 1H), 7,24 (m, 1H), 6,90 (s, 2H), 6,55 (s, 2H), 3,68 (s, 6H), 3,55 (s, 3H)
25	N3-(-4- Morfolin-4- ilfenil)-1- fenil-1H- [1,2,4]triazol -3,5-diamina	A	1	337,30	1,80	DMSO-d6 : 8,61 (s, 1H), 7,57 (d, 2H), 7,45 (m, 4H), 7,28 (t, 1H), 6,84 (d, 2H), 6,38 (s, 2H), 3,71 (m, 4H), 2,98 (m, 4H)
30	1-(2-	A*	3	441,20	1,70	Metanol-d4: 7,63 (t,
35						
40						
45						
50						
55						
60						
65						



ES 2 318 189 T3

5	Fluorofenil)- N3-[3-metoksi- 4-(3- piperidin-1- il- pro- 10 poxi)fenil]- 1H- 15 [1,2,4]triazol -3,5-diamina					1H), 7,59 (m, 1H), 7,39 (m, 2H), , 7,21 (s, 1H), 6,99 (d, 1H), 6,90 (d, 1H), 4,09 (t, 2H), 3,83 (s, 3H), 3,65 (d, 2H), 3,35 (t, 2H), 2,96 (t, 2H), , 2,21 (m, 2H), 1,99 (m, 2H), 1,86 (m, 1H), 1,79 (m, 2H), 1,55 (m, 1H)
20	N3-(2,5- Dietoksi- fenil)-1- 25 piridin-2-il- 1H- [1,2,4]triazol -3,5-diamina	A	3	341,20	4,00	Metanol-d4: 8,45 (d, 1H), 8,01 (t,1H), 7,82 (m, 2H),7,28 (m,1H),6,86 (d, 1H), 6,47 (d, 1H), 4,05 (m,4H),1,43 (m, 6H)
30	N3-[3-Metoksi- 4-(3- 35 piperidin-1- il-propoxi)- fenil]-1- fenil-1H- 40 [1,2,4]triazol -3,5-diamina	A	3	423,30	1,90	Metanol-d4: 7,59 (m, 4H), 7,47 (t,1H), 7,27 (s,1H),7,03 (d, 1H), 6,92(d, 1H), 4,1(m, 2H), 3,84 (s, 3H),3,65 (m, 2H), 3,35 (m, 2H), 2,96 (m,2H), 2,22 (m, 2H),1,98 (m, 45 2H),1,89-1,50 (m, 4H)
50	N3-{4-[3-(2,6- Dimetil- morfolin-4- 55 il)-propoxil- fenil)-1- piridin-2-il- 1H- [1,2,4]triazol -3,5-diamina	A	3	424,30	2,00	MeOH-d4: 8,42 (d, 1H), 7,95 (t,1H), 7,78 (d; 1H),7,50 (d, 2H), 7,24(t, 1H), 6,92 (d, 2H), 4,1 (m, 2H),3,85 (m, 2H), 3,55 (d, 2H), 3,37 (m,2H), 2,74 (t, 2H),2,24 (m, 2H), 60 1,25(d, 6H)
65	N3-[2- Morfolin-4-il-	A	3	481,20	2,00	DMSO-d6: 8A (d, 1H), 8,05 (d,1H), 7,96 (t,

ES 2 318 189 T3

5	4-(3-morfolin-4-il-propoxi)-fenil]-1-piridin-2-il-1H-[1,2,4]triazol-3,5-diamina					1H), 7,70 (m, 3H), 7,37(s, 1H), 7,21 (t, 1H), 6,79 (s, 1H), 6,75 (d, 1H), 3,98 (t, 2H), 3,79 (m, 4H), 3,59 (m, 4H), 2,82 (m, 4H), 2,4(m, 6H), 1,87 (m, 2H)
15	N3-[4-(3-Morfolin-4-il-propoxi)-fenil]-1-piridin-2-il-1H-[1,2,4]triazol-3,5-diamina	A	3	396,20-	1,80	Metanol-d4: 8,42 (d, 1H), 7,95 (t, 1H) 7,75 (d, 1H) 7,52 (d, 2H), 7,23(t, 1H), 6,92 (d, 2H), 4,11 (m, 4H), 3,76 (t, 2H), 3,57 (m, 2H), 3,40 (m, 2H), 3,23 (m, 2H), 2,25 (m, 2H)
20						
25						
30	4-(5-Amino-1-piridin-2-il-1H-[1,2,4]triazol-3-ilamino)-N-[2-(3,5-dimetilpiperidin-1-il)-etil]-benzamida	A	3	435,20	2,20	Metanol-d4: 8,43 (d, 1H), 7,96 (t, 1H), 7,84 (m, 3H), 7,70 (d, 2H), 7,25(t, 1H), 3,77 (m, 2H), 3,64 (m, 2H), 3,34 (m, 2H), 2,56 (t, 2H), 1,95 (m, 3H), 1,03 (d, 6H), 0,93 (m, 1H)
35						
40						
45	N3-(4-Dietilamino-fenil)-1-fenil-1H-[1,2,4]triazol-3,5-diamina	A	1	323,00	1,40	DMSO-d6: 8,41 (s, 1H), 7,57 (d, 2H), 7,49 (t, 2H), 7,40 (d, 2H), 7,26(t, 1H), 6,64 (d, 2H), 6,35 (s, 2H), 3,24 (m, 4H), 1,02 (t, 6H)
50						
55	1-fenil-N3-(4-piperidin-1-il-fenil)-1H-[1,2,4]triazol-3,5-diamina	A	1	335,00	1,60	DMSO-d6: 8,56 (s, 1H), 7,58 (d, 2H), 7,49 (t, 2H), 7,43 (d, 2H), 7,28(t, 1H), 6,82 (d, 2H), 6,38 (s, 2H), 2,96 (m, 4H), 1,62 (m, 4H), 1,49
60						
65						

## ES 2 318 189 T3

					(m, 2H)	
5	N3-(4-Isopropoxifenil)-1-fenil-1H-[1,2,4]triazol-3,5-diamina	A	1	310,10	3,20	DMSO-d6: 8,67 (s, 1H), 7,57 (d, 2H), 7,48 (m, 4H), 7,29 (t, 1H), 6,80, (d, 2H), 6,40 (s, 2H), 4,46 (m, 1H), 1,23 (d, 6H)
10						
15	N3-(2,3-Dihidrobenzo[1,4]dioxin-6-il)-1-fenil-1H-[1,2,4]triazol-3,5-diamina	A	1	310,10	2,70	DMSO-d6: 8,68 (s, 1H), 7,57 (d, 2H), 7,49 (t, 2H), 7,29 (t, 1H), 7,24 (s, 1H), 6,92 (d, 1H), 6,80 (d, 1H), 6,41 (s, 2H), 4,15 (m, 4H)
20						
25	N3-(3-Etoxi-fenil)-1-fenil-1H-[1,2,4]triazol-3,5-diamina	A	1	296,10	3,20	DMSO-d6: 8,90 (s, 1H), 7,58, (d, 2H), 7,50 (t, 2H), 7,30 (t, 1H), 7,25 (s, 1H), 7,07 (n, 2H), 6,45 (s, 2H), 6,35 (m, 1H), 3,90 (q, 2H), 1,32 (t, 3H)
30						
35						
40	N3-[4-(4-Metilpiperazin-1-il)-fenil]-1-fenil-1H-[1,2,4]triazol-3,5-diamina	A	3	350,1	0,67	DMSO-d6: 9,71 (bs, 1H), 8,85 (s, 1H), 7,58 (d, 2H), 7,52 (d, 2H), 7,48 (m; 2H), 7,32 (t, 1H), 6,92 (d, 2H), 6,68, (bs, 2H), 3,66 (m, 2H), 3,52 (m, 2H), 3,18 (m, 2H), 2,86 (m, 5H)
45						
50						
55	N3-(4-Etoxi-fenil)-1-fenil-1H-[1,2,4]triazol-3,5-diamina	A	1	296,10	2,90	DMSO-d6: 8,65 (s, 1H), 7,58 (d, 2H), 7,48 (m, 4H), 7,29 (t, 1H), 6,80 (d, 2H), 6,40 (s, 2H), 3,95 (q, 2H), 1,30 (t, 3H)
60						
65	4-[5-Amino-3-(ben-	A**	3	320,90	3,10	DMSO-d6 : 8,96 (s, 1H), 7,95 (d, 2H),

ES 2 318 189 T3

5	zo[1,3]dioxol- 5-ilamino)- [1,2,4]triazol - 1il]benzonitri lo					7,80 (d, 2H), 7,29 (s, 1H), 7,01 (d, 1H), 6,80 (m, 3H), 5,92 (s, 2H)
10	4-[5-Amino-3- (2,3- dihidrobena- zo[1,4]dioxin- 6-ilamino)- [1,2,4]triazol -1- il]benzonitri o	A**	3	335,00	3,00	DMSO-d6 : 8,84 (s, 1H), 7,95 (d, 2H), 7,80 (d, 2H), 7,25 (s, 1H), 6,94 (d, 1H), 6,75 (s, 2H), 6,70 (d, 1H), 4,19 (dd, 4H)
15	4-[5-Amino-3- (3,4- dimetoxifeni- lamino)- [1,2,4]triazol -1- il]benzonitri o	A**	3	337,00	2,80	DMSO-d6 : 8,87 (s, 1H), 7,94 (d, 2H), 7,80 (d, 2H), 7,30 (s, 1H), 7,11 (d, 1H), 6,85 (m, 3H), 3,75 (s, 3H), 3,69 (s, 3H)
20	4-(5-Amino-1- piridin-2-il- 1H- [1,2,4]triazol -3-ilamino)-N- (3-morfolin-4- ilpro- pil)benzamida	A	3	423,20	1,77	Metanol-d4: 8,42 (d, 1H), 7,95 (t, 1H), 7,82 (m, 3H), 7,69 (d, 2H), 7,24 (t, 1H), 4,09 (m, 2H), 3,8 (m, 2H), 3,52 (m, 4H), 3,23 (m, 2H), 3,15 (m, 2H), 2,07 (m, 2H)
25	4-(5-Amino-3- {3,4-dimetoxi- 5-[3-(4- metilpipera- zin-1- il)propoxi]fen ilami- no}[1,2,4]tria zol-1-	A**	3	493,20	1,70	Metanol-d4: 7,89 (d, 2H), 7,82 (d, 2H), 6,94 (d, 2H), 4,15 (t, 2H), 3,85 (s, 3H), 3,73 (s, 3H), 3,49 (m, 7H), 3,35 (m, 1H), 3,30 (m, 2H), 2,94 (s, 3H), 2,24 (m, 2H)
30						
35						
40						
45						
50						
55						
60						
65						

ES 2 318 189 T3

	il)benzonitril o					
5	4-{5-Amino-3- [3-(3- dietilamino- propoxi)-4,5- dimetoxifenil- lamino[1,2,4]triaz ol-1- il)benzonitril o	A**	3	466,30	2,10	Metanol-d4: 7,90 (d, 2H), 7,82 (d, 2H), 6,95 (s, 2H), 4,15 10 (t, 2H), 3,85 (s, 3H), 3,75 (s, 3H), 3,40 (t, 2H), 3,29 15 (m, 4H), 2,21 (m, 2H), 1,35 (t, 6H)
20	6-[5-Amino-3- (4- isopropoxife- nilamino)- [1,2,4]triazol -1- il]nicotinonit rilo	B*	2	336,10	3,70	DMSO-d6 : 9,02 (s, 1H), 8,81 (s, 1H), 25 8,36 (d, 1H), 7,77 (m, 3H), 7,52 (d, 2H), 6,83 (d, 2H), 30 4,48 (m, 1H), 1,26 (d, 6H)
35	4-[5-Amino-3- (7- metoxiben- zo[1,3]dioxol- 5-ilamino)- [1,2,4]triazol -1- il]benzonitril o	G*	1	351,20	3,10	DMSO-d6: 8,91 (s, 1H), 7,93 (d, 2H), 35 7,78 (d, 2H), , 6,95 (s, 1H), 6,90 (s, 40 1H), 6,74 (s, 2H), 5,89 (s, 2H), 3,81 (s, 3H)
45	6-[5-Amino-3- (2- metoxifenilami no)[1,2,4]tria zol-1- il]benzonitril o	B*	1	308,10	3,50	DMSO-d6 : 8,85 (s, 1H), 8,38 (d, 1H), 50 8,17 (d, 1H), 7,85 (s, 2H), 7,80 (d, 1H), 7,47 (s, 1H), 55 7,03-6,88 (m,3H), 3,88 (s, 3H)
60	{4-[5-Amino-3- (2- metoxifenila- mino)-	H	3	395,30	2,65	Metanol-d4: 8,05 (d, 1H), 7,73 (d, 2H), 65 7,62 (d, 2H), 7,01-6, 89 (m, 3H), 3,95 (s,

ES 2 318 189 T3

5	[1,2,4]triazol -1-il]fenil)- morfolin-4-il- metanona					3H), 3,82-3,45 (m, 8H)
10	{4-[5-Amino-3- (2- metoxifenila- mino)- [1,2,4]triazol -1-il]fenil)- (4- metilpiperaz- zin-1- il)metanona	H	3	408,30	1,66	Metanol-d4: 8,05 (d, 1H), 7,78 (d, 2H), 7,67 (d, 2H), 7,01-6, 89 (m,3H), 3,95 (s, 3H), 3,65-3,25 (m, 8H), 2,95 (s, 3H)
15						
20						
25	4-[5-Amino-3- (2-metoxi- fenilamino)- [1,2,4]triazol -1-il]-N- metil- benzamida	H	3	339,10	2,50	Metanol-d4: 8,05 (m, 3H), 7,73 (d,2H),7,05-6,93 (m, 3H), 3,95 (s,3H), 2,95 (s, 3H)
30						
35	4-[5-Ammino-3- (2- metoxifenilami no) [1,2,4]tria zol-1-il]-N- (2- dimetilamino- etil)- benzamida	H	3	396,20	1,80	Metanol-d4: 8,05 (m, 3H), 7,75 (d;2H), 7,0-6,89 (m, 3H), 3,93 (s, 3H), 3,78 (, 2H), 3,4 (t, 2H), 3,0 (s, 6H)
40						
45						
50	(4-[5-Amino-3- (2-metoxi- fenilamino)- [1,2,4]triazol -1-il]-fenil)- piperidin-1- il-metanona	H	3	393,20	3,20	Metanol-d4: 8,0 (d, 1H), 7,72 (d,2H), 7,58(d, 2H) 7,02-6,89 (m, 3H),3,93 (s 3H),3,75 (m, 2H) 3,43 (m,2H), 1,78-1,55 (m, 6H)
55						
60	6-[5-Amino-3- (2-fluoro- fenilami-	B*	1	296,10	3,40	DMSO-d6: 8,85 (s, 1H), 8,73 (s,1H), 8,40 (d, 1H),8,20 (t,
65						

ES 2 318 189 T3

5	no) [1,2,4)triazol-1-il]-nicotinonitri- lo					1H), 7,85 (s, 2H), 7,78 (d, 1H), 7:15 (m,2H), 6,95 (m, 1H)
10	[4-[5-Amino-3-(2-metoxi-4-morfolin-4-il-fenilamino)-[1,2,4)triazol-1-il]-fenil}- (4-metil-piperazin-1-il)-metanona	H	3	493,40	2,10	Metanol-d4: 8,07 (d, 1H), 7,75 (d,2H) 7,68 (d, 2H) 6,97, (m, 2H), 3,95 (m, 7H) 3,45 (m, 6H) 3,44-3,25 (m, 6H), 2,95 (s, 3H)
15						
20						
25	{4-[5-Amino-3-(2-metoxi-4-morfolin-4-il-fenilamino)-[1,2,4)triazol-1-il]-fenil}- morfolin-4-il- metanona	H	3	480,40	2,00	Metanol-d4: 8,05 (d, 1H), 7,73 (d,2H), 7,62 (d, 2H), 6,95 (m, 2H), 3,95 (m, 7H), 3,72 (m, 6H), 3,57- 3,3, (m, 6H)
30						
35	{4-[5-Amino-3-(2-metoxi-0-morfolin-4-il-fenilamino)-[1,2,4)triazol-1-il]-fenil}- piperidin-1-ilmetanona	H	3	478,30	2,40	Metanol-d4: 8,05 (d, 1H), 7,71 (d,2H), 7,57 (d, 2H), 6,98 (m, 2H), 3,98 (m, 7H), 3,74 (m, 2H), 3,55- 3,3(m, 6H), 1,75-1,5 (m, 6H)
40						
45						
50	4-[5-Amino-3-(2-metoxi-4-morfolin-4-il-fenilamino)-[1,2,4)triazol-1-il]-N-(2-dimetilamino- etil)- benzamida	H	3	481,30	1,10,	Metanol-d4: 8,05 (m, 3H), 7,75 (d,2H), 6,92 (m, 2H), 3,95 (m, 7H), 3,80 (t, 2H), 3,48-3,3 (m, 6H), 2,98 (s, 6H)
55						
60	4-[5-Amino-3-(2-metoxi-4-morfolin-4-il-	H	3	438,30	3,10	Metanol-d4: 8,08 (d, 1H), 7,71 (d,2H), 7,60 (d, 2H), 7,06 (s,
65						

ES 2 318 189 T3

5	fenilamino)- [1,2,4]triazol -1-il]-N,N- dimetilbenza- mida					1H), 6,97(d, 1H), 3,98 (m, 7H), 3,48 (m, 4H),3,13 (s, 3H), 3,04 (s; 3H)
10	6-[5-Amino-3- (ben- zo[1,3]dioxol- 5-ilamino)- [1,2,4]triazol -1-il]- nicotinonitri- lo	D*	1	322,00	3,40	DMSO-d6: 9,1 (s, 1H), 8,8 (s, 1H),8,35 (d, 1H),7,8 (s, 2H), 7,72 (d,1H), 7,3 (s, 1H), 7,05 (d, 1H),6,8(d, 1H), 5,92 (s, 2H)
15						
20	N3-(7-Metoxi- ben- zo[1,3]dioxol- 5-il)-1- piridin-2-il- 1H- [1,2,4]triazol -3,5-diamina	B*	3	327,00	3,30	DMSO-d6: 8,86 (s, 1H), 8,4 (d, 1H),7,98, (t, 1H),7,65 (m, 3H), 7,2 (t,1H), 7,0 (s, 1H), 6,95 (s, 1H),5,9 (s,2H), 3,84 (s, 3H)
25						
30	1-(5- Metilpiridin- 2-il)-N3-(4- morfolin-4-il- fenil)-1H- [1,2,4]triazol -3,5-diamina	B	1	352,30	2,30	DMSO-d6: 8,74 (s, 1H), 8,22 (s,1H), 7,78 (d, 1H),7,6 (d,1H), 7,5(m, 4H), 6,87 (d, 2H), 3,74 (m, 4H),2,98 (m, 1H), 2,3 (s, 3H)
35						
40	N3- Ben- zo[1,3]dioxol- 5-il-(5-metil- piridin-2-il)- 1H- [1,2,4]triazol -3,5-diamina	B	1	311,20	3,30	DMSO-d6: 8,9 (s, 1H), 8,23 (s, 1H),7,8 (d, 1H),7,57 (m, 3H), 7,33 (s,1H), 7,05 (d, 1H), 6,82 (d, 1H),5,93(s, 2H), 2,3 (s, 3H)
45						
50	N3-(7-Metoxi- ben- zo[1,3]dioxol- 5-il)-1-(5- metil-piridin-	B	1	341,20	3,38	DMSO-d6: 8,91 (s, 1H), 8,23 (s,1H), 7,8 (d, 1H),7,57 (m, 3H), 6,96(s, 2H), 5,9 (s; 2H), 3,84 (s,
55						
60						
65						



## ES 2 318 189 T3

5	2-il)-1H- [1,2,4]triazol -3,5-diamina					3H), 2,3(s, 3H)
10	N3-(4- Morfolin-4-il- fenil)-1-(5- trifluorome- til-piridin-2- il)-1H- [1,2,4]triazol -3,5-diamina	B	1	406,30	2,85	DMSO-d6: 8,93 (s, 1H), 8,75 (s,1H), 8,31(d, 1H), 7,8 (m, 3H), 7,51(d, 2H), 6,9 (d, 2H), 3,72 (m, 4H), 3,0 (m, 4H)
15						
20	N3- Ben- zo[1,3]dioxol- 5-il-1-(5- trifluorome- til-piridin-2- il)-1H- [1,2,4]triazol -3,5-diamina	B	1	365,20	3,86	DMSO-d6: 9,07 (s, 1H), 8,78 (s,1H), 8,33 (d, 1H), 7,8 (m, 3H), 7,34(s, 1H), 7,05 (d, 1H), 6,82 (d, 1H), 5,93 (s,1H),
25						
30						
35	N3- Ben- zo[1,3]dioxol- 5-il-1-(6- metil-piridin- 2-il)-1H- [1,2,4]triazol -3,5-diamina	B	1	311,20	3,35	DMSO-d6: 8,9 (s, 1H), 7,85 (t, 1H), 7,65 (s, 2H), 7,47 (d, 1H), 7,35 (s,1H), 7,05 (d, 2H); 6,8 (d, 1H), 5,9(s, 2H), 2,5 (s, 3H)
40						
45						
50	N3-(7- Metoxiben- zo[1,3]dioxol- 5-il)-1-(6- metil-piridin- 2-il)-1H- [1,2,4]triazol -3,5-diamina	B	1	341,20	3,40	DMSO-d6: 8,91 (s, 1H), 7,86 (t, 1H), 7,65 (s, 2H), 7,45 (d, 1H), 7,05 (d, 1H), 6,95 (d, 2H); 5,9 (s, 2H), 3,82(s, 3H), 2,5 (s, 3H)
55						
60	N3-(7-Metoxi- ben- zo[1,3]dioxol- 5-il)-1-(5- trifluorome-	B	3	395,14	3,84,	DMSO-d6: 9,08 (s, 1H), 8,77 (s,1H), 8,34 (d, 1H), 7,80 (m, 3H), 6,39 (s, 2H), 5,90 (s, 2H), 3,85
65						

ES 2 318 189 T3

5	til-piridin-2-il)1H-[1,2,4]triazol-3,5-diamina					(s, 3H)
10	(4-(5-Amino-1-piridin-2-il-1H-[1,2,4]triazol-3-ilamino)-fenil]-morfolin-4-il-metanona	H	3	366,20	3,30	Metanol-d4: 8,45 (m, 1H), 7,97 (t, 1H), 7,82 (d, 1H), 7,67 (d, 2H), 7,45 (d, 2H), 7,25 (t 1H), 3,85-3,6 (m, 8H)
15						
20	4-(5-Amino-1-piridin-2-il-1H-[1,2,4]triazol-ilamino)-N-metil-N-(1-metil-piperidin-4-il)-benzamida	H	3	407,30	1,40	Metanol-d4: 8,42 (d, 1H), 7,95 (t, 1H), 7,82 (d, 1H), 7,68 (d, 2H), 7,43 (d, 2H), 7,24 (t, 1H), 4,4 (m, 1H) 3,60 (m, 2H), 3,15 (m, 2H), 2,96 (s, 3H), 2,87 (s, 3H), 2,17 (m, 2H), 2,05 (m, 2H)
25						
30	[4-(5-Amino-1-piridin-2-il-1H-[1,2,4]triazol-3-ilamino)-fenil]-(3-amino-pirrolidin-1-il)-metanona	H	3	365,20	1,00	Metanol-d4: 8,42 (m, 1H), 7,95 (t; 1H) 7,80 (d, 1H), 7,69 (d 2H) 7,55 (d, 2H) 7,22 (t, 1H), 3,99 (m, 2H), 3,88-3,62 (m, 3H), 2,43 (m, 1H), 2,1 (m, 1H)
35						
40	(4-(5-Amino-1-piridin-2-il-1H-[1,2,4]triazol-3-ilamino)-fenil)-(4-metil-[1,4]diazepan-1-il)-metanona	H	3	393,30	1,00	Metanol-d4: 8,42 (d, 1H), 7,95 (t, 1H), 7,80 (d, 1H), 7,69 (d, 2H), 7,47 (d, 2H) 7,25 (t, 1H), 4,35-3,35 (m, 8H), 2,35 (s, 3H), 2,22 (m, 2H)
45						
50	[4-(5-Aminolt-	H	3	433,30	1,50	Metanol-d4: 8,42 (d,
55						
60						
65						

ES 2 318 189 T3

5	piridin-2-il- 1H- [1,2,4]triazol -3-ilamino)- fenil)-(4- 10 pirrolidin-1- il-piperidin- 1-il)-metanona					1H), 7,95 (t,1H), 7,80 (d, 1H),7,69 (d, 2H), 7,42(d, 2H), 7,22 (t, 1H), 4,4 (m, 2H),3,67 (m, 2H) 3,45 (m, 1H) 3,25-3,0(m, 4H),2,28-1,97 (m, 6H), 1,66(m, 2H),
15	{6-[5-Amino-3- (4-morfolin-4- il- 20 fenilamino)- [1,2,4]triazol -1-il]- piridin-3-il)- 25 morfolin-4-il- metanona	D	3	451,20	1,80	Metanol-d4: 8,5 (s, 1H), 8,01 (d,1H), 7,84 (d, 1H),7,73 (d, 214), 7,45(d, 2H), 4,02 (m, 4H); ,3,87- 3,47 (m,12H)
30	(6-[5-Amino-3- (4-morfolin-4- il- 35 fenilamino)- [1,2,4]triazol -1-il]- piridin-3-il)- 40 (4- metilpipera- zin-1-il)- metanona	D	3	463,90	1,80	Metanol-d4: 8,56 (s, 1H): 8,07 (d,1H), 7,88 (d, 1H),7,71 (d, 2H), 7,38(d, 2H), 4,0 (m, 4H), 3,47 (m, 4H),3,46-3,2 (m, 5H), 2,96 (s, 3H)
45	6-[5-Amino-3- (4-morfolin-4- il- 50 fenilamino)- [1,2,4]triazol -1-il)-N-(2- 55 dimetilamino- etil)- nicotinamida	D	3	452,30	2,00	Metanol-d4: 8,9 (s, 1H), 8,37 (d,1H), 7,85 (d, 1H),7,72 (d, 2H), 7,38(d, 2H), 4,01 (t, 4H), 3,8 (t, 2H),3,5(m, 4H), 3,41 (t, 2H), 3,01 (s, 6H)
60	N3-(2,5- Dimetoksi- fenil)-1- 65 piridin-2-il-	A	1	313,10, 313,10	3,40, 3,40	DMSO-d6: 8,45 (d, 1H), 8,05 (t, 1H), 7,95 (s, 2H),7,86 (d, 1H), 7:67(d, 1H),

ES 2 318 189 T3

5	1H- [1,2,4]triazol -3,5-diamina					7,55 (s, 1H), 7,27 (t, 1H), 6,91 (d, 1H), 6,45 (d, 1H), 3,84 (s, 3H), 3,75 (s, 3H), DMSO(d6): 8,43(dd, 1H), 8,02 (td, 1H), 10 7,93 (an, s, 2H), 7,86 (d, 1H), 7,65 (d, 1H), 7,54
15	N3- Ben- zo[1,3]dioxol- 20 5-il-1- piridin-2-il- 1H- [1,2,4]triazol -3,5-diamina	A	3	297,10, 297,20	2,82, 3,06	DMSO-d6: 9,02 (s, 1H), 8,40 (d, 1H), 7,99 (t, 1H), 7,80- 7,65 (m, 3H), 7,32 (d, 1H), 7,21 (t, 1H), 25 7,05 (d, 1H), 6,83 (d, 1H), 5,95 (s, 2H), DMSO: 8,9 (s, 1H), 8,46-8,26 (d, d, 1H), 8,06-7,88 30 (m, 1H), 7,72-7,52 (m, 3H), 7,41-7,24 (d, 1H), 7,24-7,10 (d, d)
35	1-Piridin-2- il-N3-(3,4,5- 40 trimetoxi- fenil)-1H- [1,2,4]triazol -3,5-diamina	A	1	343,20, 343,10	2,90, 2,90	(DMSO-d6): 9,0 (s, 1 H), 8,42 (d, 1H), 7,98 7,70 (s, 2H), 7,66 (d, 1H), 7,21 (t, 1H), 7,05 (s, 2H), 45 3,79 (s, 6H), 3,60 (s, 3H), (DMSO-d6): 9,0 (s, 1H), 8,42 (d, 1H), 7,98 (t, 1H), 7,70 50 (s, 2H), 7,66 (d, 1H), 7,21 (t, 1H), 7,05 (s, 2H), 3,79 (s,
55	N3-(4- Morfolin-4-il- 60 fenil)-1- piridin-2-il- 1H- [1,2,4]triazol -3,5-diamina	A	1	338,50	2,00	DMSO-d6: 9,85 (s, 1H), 8,40 (d, 1H), 7,95 (t, 1H), 7,65 (m, 3H); 7,51 (m, 2H), 7,20 (t, 1H), 6,90 (m, 2H), 3,75 (m, 4H), 3,00 (m, 4H),

ES 2 318 189 T3

5	4-(5-Amino-1-piridin-2-il-1H-[1,2,4]triazol-3-ilamino)-N-(2-morfolin-4-il-etil)benzamida	A	3	409,30	1,70,2	Metanol-d4: 8,42 (d, 1H), 7,95 (t, 1H), 7,85 (d, 2H), 7,81 (d, 1H), 7,69 (d, 2H), 7,24 (t, 1H), 4,11 (m, 2H), 3,85-3,65 (m, 6H), 3,39 (m, 2H), 3,2 (m, 2H),
15	1-(3-Morfolin-4-il-fenil)-N3-(3,4,5-trimetoxi-fenil)-1H-[1,2,4]triazol-3,5-diamina	D*		427,30	2,70	<sup>1</sup> H NMR (CD <sub>3</sub> SOCD, 500 MHz): 3,13-3,19 (m, 4H), 3,59 (s, 3H), 3,72-3,78 (m, 4H), 3,74 (s, 6H), 6,88-6,93 (m, 1H), 6,97 (s, 2H), 7,00-7,04 (m, 1H), 7,10-7,13 (m, 1H), 7,30-7,35 (m, 1H), 8,86 (s, an, 1H)
30	Éster terc-butílico de ácido 4-[4-(5-amino-1-piridin-2-il-1H-[1,2,4]triazol-3-ilamino)-benzoil]-piperazin-1-carboxílico	D		465,2		
35	Éster terc-butílico de ácido 4-[4-(5-amino-1-piridin-2-il-1H-[1,2,4]triazol-3-ilamino)-fenil]-piperazin-1-carboxílico	D		465,2		

ES 2 318 189 T3

5	Éster bencílico de ácido 4- {4-[5-amino-1- (4- cianofenil)- 1H- [1,2,4]triazol -3-ilamino]- 2,6- dimetoxife- noxi}piperidin -1-carboxílico	D		570,2		
10						
15						
20	N <sup>3</sup> -(4- Piperazin-1- il-fenil)-1- pirimidin-4- il-1H- [1,2,4]triazol -3,5-diamina			338,00	2,50	IR NMR (CD <sub>3</sub> OD, 500 MHz): 03,30-3,41(m, 8H), 7,02 (d, 2H), 7,54(d, 2H), 7,75 (d, 1H), 8,73 (d 1H), 8,96 (s, 1H)
25						
30						
35	N <sup>3</sup> -[4-(4- Ciclopropil- piperazin-1- il)-fenil]-1- piridin-2-il- 1H- [1,2,4]triazol -3,5-diamina	D	HPLC 95-5	377,30	2,40	1H NMR (CD <sub>3</sub> OD, 500 MHz): 0,97-1,10 (m, 4H), 2,89-2,96 (m,1 H), 3,18-3,73 (m, an, 8H), 6,84-7,20 (m, an, 2H), 7,24-7,36 (m, 1H), 7,41-7,68 (m an, 2H), 7,81 (d, 1H), 7,96-8,03 (m, 1H), 8,46 (d, 1H)
40						
45						
50	2-[4-(5-Amino- 1-piridin-2- il-1H- [1,2,4]triazol -3-ilamino)- fenilamino]- etanol	D	HPLC90 -10	312,10	2,00	1 H NMR (CD <sub>3</sub> OD, 500 MHz): 3,42-3,49 (m, 2H), 3,73-3,80 (m,2H), 7,20-7,26 (m, 1H), 7,38-7,45(m, 2H), 7,44-7,83 (m, 3H), 7,91-7,99 (m, 1H), 8,39-8,45 (m 1H),
55						
60	N <sup>3</sup> -[4-(2,6- Dimetil- morfolin-4-	D	HPLC90 -10	366,30	2,50	1H NMR (CD <sub>3</sub> OD, 500 MHz): 1,30 (d, 6H), 2,07 (s, 1H), 2,92
65						

ES 2 318 189 T3

5	il)-fenil]-1- piridin-2-il- 1H- [1,2,4]triazol -3,5-diamina					(s,1H), 3,05 (s, 1H), 3,10-3,20 (m, 2H),3,58 (d, 2H), 3,97-4,06 (m, 2H),7,20-7,25 (m, 1H), 7,42-7,51 (m,2H), 7,71-7,77 (m, 2H), 7,80 (d, 1 H), 7,92-7,98 (m, 1H), 8,43 (d, 1H)
20	1-Fenil-N3- (3,4,5- trimetoxi- fenil)-1H- [1,2,4]triazol -3,5-diamina	A	1	342,10, 342,20	2,62, 2,60	DMSO-d6: 8,80 (s, 1H), 7,55 (s,2H),7,63 (d, 2H), 7,50 (t, 2H), 7,28(t, 1H), 7,01 (s, 2H),6,47 (s, 2H),3,74 (s, 6H), 3,59 (s, 3H),(500 MHz, DMSO-d6) 8,87 (s, 1H), 7,61 (dd,2H),7,50 (t, 2H), 7,30 (t, 1H), 6,97(s, 2H), 6,65, (s an,
40	1-N3-Difenil- 1H- [1,2,4]triazol -3,5-diamina	A	3	252,2		DMSO-d6: 8,92 (s, 1H), 7,58 (m,4H) 7,5 (t, 2H) 7,3 (t, 1H), 7,2 (t,2H), 6,77 (t, 1H), 6,44 (s, 2H)
55	Éster metílico de ácido 3-(5- amino-1- piridin-2-il- 1H[1,2,4]triaz ol-3- ilami- no)benzoico	A	1	311,2		DMSO-d6: 9,43 (s, 1H), 8,43 (d,1H), 8,30 (m, 1H), 8,02 (t, 1H), 7,91(d; 1H), 7,75 (s 2H), 7,71 (d, 1H),7,43, (m, 2H), 7,33 (t, 1H), 3,86 (s, 3H)
65	Éster metílico de ácido 3-[5- amino-1-(3- metoxi-fenil)- 1H- [1,2,4]triazol	A	3	340,2		DMSO-d6: 9,33 (s, 1H), 8,23 (m,1H), 7,84 (d, 1H), 7,39 (m, 3H), 7,17(d, 1H), 7,15 (t, 1H), 6,88 (d, 1H);6,52 (s, 2H);

ES 2 318 189 T3

	-3-ilamino]- benzoico				3,83 (s, 6H),
5	Éster metílico de ácido 3-[5- amino-1-(4- metoxi-fenil)- 1H- [1,2,4]triazol -3.ilamino]- benzoico	A	3	340,2	DMSO-d6: 9,33 (s, 1H), 8,13 (t,1H), 7,86 (d, 1H), 7,5 (in, 2H), 7,38(m, 2H), 7,09 (m, 2H), 6,65 (bs, 2H),3,81 (s, 6H)
10					
15					
20	Éster metílico de ácido 3-(5- amino-1-fenil- 1H- [1,2,4)triazol -3-ilamino)- benzoico	A	3	310,2	DMSO-d6: 9,3 (s, 1H), 8,15 (m,1H), 7,85 (d, 1H), 7,6 (m, 2H), 7,48(m, 2H), 7,34 (m; 3H) 6,69 (bs, 2H),3,82 (s, 3H)
25					
30	N3-(3- Benciloxi- fenil)-1-(3- metoxifenil)- 1H- [1,2,4]triazol -3,5-diamina	A*	3	388,3	DMSO-d6: 9,0 (s, 1H), 7,4 (m, 7H),7,1 (m, 4H) 6,85 (d, 1H), 6,65 (bs,2H), 6,45 (d 1H), 5,05 (s, 2H), 3,8(s, 3H)
35					
40	N3-(3- Benciloxi- fenil)-1-(4- metoxi-fenil)- 1H- [1,2,4]triazol -3,5-diamina	A*	3	388,3	DMSO-d6: 9,1 (s, 1H), 7,3-7,5 (m, 8H), 7,05 (m, 4H) 6,7 (bs 2H), 6,45(d, 1H), 5,05 (s, 2H), 3,85 (s, 3H)
45					
50	N3-(3- Benciloxife- nil)-1-fenil- 1H- [1,2,4]triazol -3,5-diamina	A	3	358,3	DMSO-d6: 9,0 (s, 1H), 7,6 (m, 2H), 7,5 (m, 2H), 7,4 (m, 2H), 7,35 (m, 5H), 7,1, (m, 2H), 6,65 (bs, 2H), 6,45(d, 1H), 5,05 (s, 2H)
55					
60	1-(3-Metoxi- fenil)-N3-(4- fenoxifenil)-	A*	3	374,3	DMSO-d6: 9,15 (s, R), 7,6 (m,2H), 7,43 (n; 1H), 7,32 (m,
65					



ES 2 318 189 T3

5	1H- [1,2,4]triazol -3,5-diamina				2H), 7,18 (m, 2H), 7,05 (m, 1H), 7,0- 6,6(m, 7H), 3,8 (s, 3H)
10	1-(4- Metoxifenil)- N3-(4-fenoxi- fenil)-1H- [1,2,4]triazol -3,5-diamina	A*	3	374,3	DMSO-d6: 9,1 (s, 1H), 7,6 (d, 2H), 7,5, (d, 2H), 7,35 (d, 2H), 7,05 (ni, 3H), 6,95- 6,90 (m, 4H) 6,65 (bs, 2H), 3,8 (s, 3H)
15					
20	N3-(4-Fenoxi- fenil)-1- fenil-1H- [1,2,4]triazol -3,5-diamina	A	3	344,2	DMSO-d6: 9,1 (s, 1H), 7,59 (m, 4H), 7,5 (m, 2H), 7,31 (m, 3H), 7,05 (m, 1H), 6,95- 6,90 (m, 4H), 6,75 (bs, 2H)
25					
30	Ácido 4-(5- amino-1- piridin-2-il- 1H- [1,2,4]triazol -3-ilamino)- benzoico	A	3	297,2	DMSO-d6: 9,7 (s, 1H), 8,45 (m, 1H), 8,1-7,7 (m, 7H), 7,25 (m, 1H)
35					
40	Ácido 4-[5- amino-1-(3- metoxi-fenil)- 1H- [1,2,4]triazol -3-ilamino]- benzoico	A*	3	326,2	DMSO-d6: 9,53 (s, 1H), 7,8 (m, 2H), 7,6 (m, 2H), 7,4 (n; 1H), 7,2-7,1 (m, 2H), 6,9 (m, 1H), 6,6 (bs, 2H), 3,85 (s, 3H)
45					
50	Ácido 4-[5- amino-1-(4- metoxi-fenil)- 1H- [1,2,4]triazol -3-ilamino]- benzoico	A*	3	326,2	DMSO-d6: 9,45 (s, 1H), 7,8 (d, 2H), 7,6 (d, 2H); 7,5 (d, 2H), 7,05 (m, 2H), 6,35 (s, 2H), 3,81 (s, 3H),
55					
60	Ácido 4-(5- amino-1-fenil- 1H- [1,2,4]triazol	A	3	296,2	DMSO-d6: 9,5 (s, 1H), 7,8 (m, 2H), 7,65-7,45 (m, 6H), 7,33 (m, 1H), 6,55 (s, 2H),
65					

ES 2 318 189 T3

	-3-ilamino)- benzoico				
5	1-(3-Metoxifenil)- N3-fenil-1H- [1,2,4]triazol -3,5-diamina	A*	3	282,2	DMSO-d6: 8,95 (s, 1H), 8,18 (s, 1H), 7,55 (d, 2H) 7,39 (t, 1H) 7,25-7,1 (m, 3H), 6,85 (d, 1H), 6,75 (t, 1H), 6,45 (s, 2H), 3,8 (s, 3H)
10					
15	1-(4-Metoxifenil)-N3-fenil-1H- [1,2,4]triazol -3,5-diamina	A*	3	282,2	DMSO-d6: 8,85 (s; 1H), 7,55 (d, 2H), 7,45 (d 2H), 7,2 (t, 2H), 7,05 (d, 2H), 6,75 (t, 1H), 6,25 (s, 2H), 3,8 (s, 3H)
20					
25	N3-(3,4-Dimetoxifenil)-1-(3-metoxifenil)- 1H- [1,2,4]triazol -3,5-diamina	A*	3	342,2	DMSO-d6: 8,7 (s, 1H), 8,15 (s; 1H), 7,35 (m, 2H), 7,15 (m, 2H) 7,05 (d, 1H), 6,85 (m, 2H), 6,45 (s, 2H), 3,82 (s, 3H), 3,75 (s, 3H), 3,68 (s, 3H)
30					
35	N3-(3,4-Dimetoxifenil)-1-(4-metoxifenil)- 1H- [1,2,4]triazol -3,5-diamina	A*	3	342,2	DMSO-d6: 8,6 (s, 1H), 8:15 (s, 1H), 7,45 (m, 2H), 7,27 (d, 1H), 7,1 (d, 1H)-7,05 (d, 2H) 6,8 (d, 1H), 6,25 (s, 2H), 3,8 (s, 3H) 3,7 (s, 3H), 3,68 (s, 3H)
40					
45	N3-(3,4-Dimetoxifenil)-1-fenil- 1H- [1,2,4]triazol -3,5-diamina	A	3	312,2	DMSO-d6: 8,7 (s, 1H), 7,61 (d, 2H), 7,5 (t, 2H), 7,27 (m, 2H), 7,11 (d, 1H), 6,82 (d, 1H), 6,41 (s, 2H), 3,75 (s, 3H), 3,68 (s, 3H)
50					
55	N3-(4-Fenoxifenil)- 1-piridin-2- il-1H-	A	3	345,2	DMSO-d6: 9,17 (s, 1H), 8,4 (d, 1H), 7,99 (t, 1H), 7,7 (m, 5H), 7,35 (m, 2H), 7,2 (t,
60					
65					

ES 2 318 189 T3

5	[1,2,4]triazol -3,5-diamina				1H), 7,05 (t, 1H), 7,0 (d,2H), 6,92 (m, 2H)
10	[4-(5-Amino-1- piridin-2-il- 1H- [1,2,4]triazol -3-ilamino)- fenil]metanol	A	3	283,2	DMSO-d6, 9,08 (s, 1H), 8,4 (m, 1H), 7,98 (t, 1H), 7,7 (m, 3H), 7,59(d, 2H), 7,2 (m, 3H), 5,0 (m, 1H), 4,4(m, 2H)
15	N3-Bencil-1- piridin-2-il- 1H- [1,2,4]triazol -3,5-diamina	A	3	267,2	DMSO-d6: 8,32 (d, 1H), 7,88 (t,1H); 7,52 (m, 3H), 7,37 (d, 2H), 7,3 (m, 2H), 7,21 (t, 1H), 7,11 (m, 1H), 6,56 (t, 1H), 4,32 (d, 2H)
20	N3-Bencil-1- (4- metoxifenil)- 1H- [1,2,4]triazol -3,5-diamina	A	3	296,2	DMSO-d6: 7,4-7,27 (m, 6H), 7,2 (t,1H), 6,98 (m, 2H), 6,15 (t, 1H), 6,05 (s, 2H), 4,25 (d, 2H), 3,76 (s, 3H)
25	N3-Bencil-1- fenil-1H- [1,2,4]triazol -3,5-diamina	A	3	266,2	DMSO-d6: 7,5-7,18 (m, 10H), 6,25 (m, 3H), 4,35 (d, 2H)
30	N3-(3,4- Dimetoxi- fenil)-1- piridin-2-il- 1H- [1,2,4]triazol -3,5-diamina	A	3	313,2	DMSO-d6: 8,88 (s, 1H), 8,38 (m,1H), 7,95 (m, 1H), 7,65 (m, 3H),7,35 (m,1H), 7,15 (m, 2H), 6,83 (m,1H), 3,8 (s, 3H), 3,68 (s, 3H)
35	N3-(3- Benciloxi- fenil)-1- piridin-2-il- 1H- [1,2,4]triazol -3,5-diamina	A	3	359,3	DMSO-d6: 9,15 (s, 1H), 8,41 (d;1H) 7,97 (m, 1H), 7,7 (s, 2H), 7,61 (d, 1H), 7,45 (d, 2H), 7,38 (m, 3H),7,3 (m, 1H), 7,15 (m, 3H), 6,5 (d1 H), 5,1 (s, 2H)
40					
45					
50					
55					
60					
65					

ES 2 318 189 T3

5	N3-Bifenil-3-il-1-piridin-2-il-1H-[1,2,4]triazol-3,5-diamina	A	3	329,2		DMSO-d6: 9,25 (s, 1H), 8,42 (m, 1H), 8,0 (m, 1H), 7,9 (s, 1H), 7,72(m, 4H), 7,65 (d, 2H), 7,47 (m, 2H), 7,35 (m, 2H), 7,2 (m, 1H), 7,11 (m, 1H)
15	1-(3-Metoxifenil)-N3-(tettahidrofuran-2-ilmetil)-1H-[1,2,4]triazol-3,5-diamina	A*	3	290,2		DMSO-d6: 7,65 (bs, 2H), 7,46 (t, 1H), 7,1 (m, 2H), 6,98 (d, 1H), 6,68 (bs, 1H) 4,0 (m, 1H), 3,83 (s, 3H), 3,78 (m, 1H), 3,65 (n4 1H); 3,15 (m; 2H), 1,92 (m, 1H), 1,85 (m, 2H); 1,55 (m, 1H)
20	1-(2-Fluoro-4-yodofenil)-N3-(3,4,5-trimetoxifenil)-1H-[1,2,4]triazol-3,5-diamina	A	2	486,0	3,2	(500 MHz, DMSO-d6) 8,74 (s, 1H), 7,86 (dd, 1H), 7,68 (dd, 1H), 7,34 (t, 1H), 6,91 (s, 2H), 6,42 (s, 2H), 3,6,9 (s, 6H), 3,57 (s, 3H) ppm
30	Ácido 4-[5-amino-3-(benzo[1,3]dioxol-5-ilamino)-[1,2,4]triazol-1-il]-benzoico-	G	1	340,1	2,49	(500 MHz, DMSO-d6) 8,83 (s, 1H), 8,03 (d, 2H), 7,71 (m, 3H), 7,29 (d, 1H), 6,99 (d, 1H) 6,61 (s, 1H), 5,91 (s, 2H) ppm
40	1-(6-Cloropirimidin-4-il)-N3-(4-morfolin-4-il-fenil)-1H-[1,2,4]triazol-3,5-diamina	G*	2	373,2	2,751	(500 MHz; DMSO-d6) 9,04 (s, 1H), 8,80 (s, 1H), 7,87 (s, 2H), 7,58 (s, 1H), 7,50 (d, 2H), 6,91 (d, 2H), 3,73 (m, 4H), 3,01 (m, 4H) ppm
50	1-(6-	G*	1	324,1	3,58	(500 MHz, DMSO-d6)

65

ES 2 318 189 T3

5	Cloropirimi- din-4-il)-N3- (2,4- difluorofe- nil)-1H- [1,2,4]triazol -3,5-diamina					8,84 (s, 1H), 8,81 (s, 1H), 8,13 (m, 1H), 7,93 (s, 2H), 7,59 (s, 1H), 7,24 (m, 1H), 7,07 (m, 1H) ppm
10	1-(6- Cloropirimi- din-4-il)-N3- (2- metoxifenil)- 1H- [1,2,4]triazol -3,5-diamina	G*	1	318,1	3,58	(500 MHz, DMSO-d6) 8,82 (s, 1H), 8,13, (d, 1H), 7,94 (s, 2)j, 7,66 (s, 1H), 7,55 (s, 1H), 6,99 (m, 2H), 6,91 (d, 1H), 3,87 (s; 3H) ppm
15	1-(6- Cloropirimi- din-4-il)-N3- indan-4-il-1H- [1,2,4]triazol -3,5-diamina	G*	1	328,2	4,02	(500 MHz, DMSO-d6) 8,81 (s, 1H), 8,30 (s,1H), 7:88 (s, 2H), 7,79 (d, 1H), 7,55 (d, 1H), 7,12 (t, 1H),6,83 (d, 1H), 2,88 (m, 4H), 2,01 (m, 2H) ppm
20	Ácido 4-[5- amino-3- (3,4,5- trimetoxifeni- lamino)- [1,2,4]triazol -1-il]benzoico	C	2	386,1		
25	N5-(3,5- Dimetilfenil)- 1-tiazol-2-il- 1H- [1,2,4]triazol -3,5-diamina	A	2	287,10	3,8	DMSO: 9,96, s, 1H; 7,64, d, 1H; 7,43, d, 1H; 7,28, s, 2H; 6,68, s, 1H; 6,08, bs, 2H; 2,22, s, 6H
30	N3-(3,5- Dimetil- fenil)-1-(4- metil-tiazol- 2-il)-1H-	A	2	301,10	4,2	Acetona-d6: 7,32, s, 2H; 6,87, s, 1H;6,71, s, 1H; 2,38; s,3H; 2,26, s, 6H
35						
40						
45						
50						
55						
60						
65						

ES 2 318 189 T3

	[1,2,4]triazol -3,5-diamina					
5	1-Benzotiazol- 2-il-N3-(3,5- dimetil- fenil)- 1H, [1,2,4]tria zol-3,5- diamina	A	1	337,10	4,6	DMSO-d6: 9,25 (s, 1H); 8,08 (d,1H); 7,86 (d, 1H); 7,78 (bs, 2H);7,51(dd, t); 7,34 (dd, 1H); 7,21 (s,2H); 6,50 (s, 1H); 2,22 (s, 614)
10						
15	1-Benzotiazol- 2-il-N3-(3,5- dimetoxi- fenil)-1H- [1,2,4]triazol -3,5-diamina	A	1	369,2	4,1	DMSO-ü6: 9,41 (s, 1H); 8,06 (d,1H); 7,86 (d, 1H); 7,76 (bs, 2H);7,48 (dd, 1H); 7,39 (dd, 1H); 6,88 (s,2H); 6,03 (s, IR); 3,76 (s, 6H),1HNMR (DMSO-d6): 3,74 (6H, s), 6,06(1H; t), 6,89 (2H, d), 7,37 (1H, t),7,50 (1H, t), 7,81 (2H, s), 7,87 (1H,d), 8
20						
25						
30						
35						
40	1-Benzotiazol- 2-il-N3-(3- metoxi-5- trifluorome- til-fenil)-1H- [1,2,4]triazol -3,5-diamina	A	1	407,10	4,7	DMSO-d6: 9,82 (s, 1H); 8,10 (d,1H); 7,91 (bs, 2H); 7,86 (d, 1H); ,7,58 (s, 1H); 7,52 (s, 1H); 7,50 (dd;1H); 7,34 (dd, 1H); 6,74 (s, IR),3,86 (s, 3H)
45						
50	3-(5-Amino-1- benzotiazol-2- il-1H- [1,2,4]triazol -3-ilamino)-5- trifluorome- til-fenol	A	1	393,10	4	DMSO-d6: 10,00 (bs, 1H); 9,69 (s,1H); 8:08 (d, 1H); 7,80- 7,95 (m,3H); 7,45- 7,53 (m, 2H); 7,35 (8d,1H); 7,30 (s, 1H); 6,55 (s, 1H)
55						
60	3-[3-(5-Amino- 1-benzotiazol- 2-il-1H-	A	1	451,20	4,1	DMSO-d6: 9,85 (s, 1H); 8,08 (d,1H); 7,88 (bs, 2H); 7,86
65						

ES 2 318 189 T3

5	[1,2,4]triazol -3-ilamino)-5- trifluorome- til-fenoxi]- propan-1-ol					(d, 1H);7,56 (s, 1H); 7,48-7,52 (m, 2H); 7,39(dd,1H); 6,73 (s, 1H); 4,11(2, 2H);3,57 (t, 2H); 1,91 (m, 2H)
10	N3-(3,5- Dimetil- fenil)-1-(5- metil-tiazol- 2-il)-1H- [1,2,4]triazol -3,5-diamina	A	2	301,10	4,14	DMSO-d6: 9,03 (s, 1 H); 7,42 (bs,2H); 7,24 (s, 1H); 7:18 (s, 2H); 6,47(s, 1H); 2,41 (s, 3H); 2,24 (s, 6H)
15						
20	N5-(3,5- Dimetil- fenil)-1-(5- metil-tiazol- 2-il)-1H- [1,2,4]triazol -3,5-,diamina	A	2	301,10	4,22	DMSO-d6: 9,85 (s, 1H); 7,33 (s,1H); 7,27 (s, 2H); 6,68 (s, 1H); 5,99(bs, 2H); 2,36 (s, 3H); 2,26 (s, 6H)
25						
30	N3-(3,5- Dimetoxi- fenil)-1-(5- metil-tiazol- 2-il)-1H- [1,2,4]triazol -3,5-diamina	A	2	333,1	3,61	DMSO-d6: 9,18 (s, 1H); 7,43 (bs,2H); 7,22 (s, 1H); 6,82 (s, 2H); 6,01(s, 1H); 3,72 (s, 6H); 2,42 (s,3H),DMSO-d6: 9,19 (s, 1H); 7,42(bs, 2H); 7,22 (s, 1H); 6,82 (s, 2H);6,02 (s, 1H); 3,71 (s, 6H); 2,36 (s,3H)
35						
40						
45						
50	N5-(3,5- Dimetoxife- nil)-1-(5- metiltiazol-2- il)-1H- [1,2,4]triazol -3,5-diamina	A	2	333,10	3,61	DMSO-d6: 9,88 (s, 1H) ; 7.31 (s,1H); 6,92 (s, 2H); 6,18 (s, 1H); 5,98 (bs, 2H); 3,76 (s, 6H); 2,39 (s, 3H)
55						
60	N3-(3-Metoxi- 5- Trifluorome- tilfenil)-1-	A	2	371,10	4,3	DMSO-d6: 9,66 (s, 1H); 7, 51 (s, 1H) ; 7,48 (bs, 2H); 7,46 (s, 1H); 7, 28 (s,
65						

ES 2 318 189 T3

5	(5-Metiltiazol-2-il)-1H-[1,2,4]triazol-3,5-diamina					1H) ; 6,66 (s, 1H) ; 3,78 (s, 3H); 2,37 (s, 3H)
10	N5-(3-Metoksi-5-trifluorometilfenil)-1-(5-metiltiazol)-2-il)-1H-[1,2,4]triazol-3,5-diamina	A	2	371,10	4,37	DMSO-d6: 10,05 (s, 1H) ; 7,72 (s, 1H) ; 7,65 (s, 1H) ; 7,32 (s, 1H); 6,89 (s, 1H) ; 6,02 (BS 2H); 3,86 (s, 3H); 2,38 (s, 3H)
15						
20						
25	N3-(3,5-Dimetoxifenil)-1-tiazol-2-il)-1H-[1,2,4]triazol-3,5-diamina	A	2	319,10	3,31	DMSO-d6: 9,22 (s, 1H) ; 7,61 (d, 1H) ; 7,48 (bs, 2H); 7,40 (d, 1H); 6,86 (s, 2H); 6,00 (s, 1H) ; 3,72 (s, 6H)
30						
35	N5-(3,5-Dimetoxifenil)-1-tiazol-2-il)-1H-[1,2,4]triazol-3,5-diamina	A	2	319,10	3,36	DMSO-d6 ; 9,96 (s, 1H) ; 7,59 (d, 1H) ; 7,41 (d, 1H); 6,92 (s, 2H); 6,20 (s, 1H) ; 5,97 (bs, 2H); 3,78 (s, 6H)
40						
45	N3-(3-Metoksi-5-trifluorometilfenil)-1-tiazol-2-il)-1H-[1,2,4]triazol-3,5-diamina	A	2	357,10		DMSO-d6: 9,68 (s, 1H) ; 7,59 (d 1H); 7,56 (bs, 2H); 7,53 (s, 1H) ; 7,48 (s, 1H); 7,42 (d, 1H) ; 6,69 (s, 1H) ; 3,82 (s, 1H)
50						
55	N5-(3-Metoksi-5-trifluorometilfenil)-1-tiazol-2-il)-1H-[1,2,4]triazol	A	2	357,10	4,06	DMSO-d6 : 10,19 (s, 1H) ; 7,77 (s, 1H) ; 7,68 (d, 1H); 7,66 (s, 1H); 7,42 (d, 1H) ; 6,89 (s, 1H) ; 6,06 (bs, 2H); 3,84 (s, 3H)
60						
65						



## ES 2 318 189 T3

	-3,5-diamina					
5	N3-(3-Benciloxifenil)-1-tiazol-2-il-1H-[1,2,4]triazol-3,5-diamina	A	2	365,20	4,11	DMSO-d6: 7,60 (bs, 1H) ; 7,52 (d, 1H) ; 7,48 (s, 1H) ; 7,46 (s, 1H) ; 7,30-7,40 (m, 6H); 7,22 (dd, 1H) ; 7,08 (d, 1H); 7,02 (d, 1H) ; 6,64 (d, 1H) ; 5,10 (s, 2H)
10						
15						
20	N3-(2-Metoxifenil)-1-(5-metiltiazol-2-il)-1H-[1,2,4]triazol-3,5-diamina	A	2	303,10	3,85	DMSO-d6: 8,02 (d, 1H) ; 7,52 (s, 1H) ; 7,48 (bs, 2H); 7,22 (s, 1H); 6,99 (d, 1H) ; 6,87-6,93 (m, 2H); 3,86 (s, 3H) ; 2,38 (s, 3H)
25						
30						
35	N3-(3-Metoxifenil)-1-(5-metiltiazol-2-il)-1H-[1,2,4]triazol-3,5-diamina	A	2	303,2	3,59	DMSO-d6 : 9,23 (s, 1H) ; 7,43 (bs, 2H) ; 7,34 (s, 1H) ; 7,23 (s, 1H) ; 7,12 (dd, 1H) ; 7,03 (d, 1H); 6,41 (d, 1H); 3,78 (s, 3H); 2,39 (s, 3H), DMSO-d6: 9,21 (s, 1H) ; 7,42 (bs, 2H) ; 7,31 (s, 1H) ; 7,22 (s, 1H) ; 7,11 (dd, 1H) ; 7,03 (d, 1H) ; 6,42 (d, 1H) ; 3,74 (s, 3)
40						
45						
50	N3-(4-Metoxifenil)-1-(5-metiltiazol-2-il)-1H-[1,2,4]triazol-3,5-diamina	A	2	303,20	3,47	DMSO-d6 : 8,99 (s, 1H); 7,45 (d, 2H) ; 7,38 (bs, 2H); 7,24 (s, 1H); 6,86 (d, 2H); 3,68 (s, 3H); 2,38 (s, 3H)
55						
60						
65	N3-(3,5-Dimetilfenil)-1-tiazol-2-il-	A	2	287,20	4,69	DMSO-d6 : 9,05 (s, 1H) ; 7,54 (d, 1H) ; 7,50 (bs, 2H); 7,37

## ES 2 318 189 T3

5	1H- [1,2,4]triazol -3,5-diamina					(d, 1H) ; 7, 18 (s, 2H); 6,48 (s, 1H) ; 2,22 (s, 6H)
10	N3-(2,4- Diimetoxife- nil)-1-tiazol- 2-il-1H- [1,2,4]triazol -3,5-diamina	A	2	319,20	4,07	DMSO-d6 : 7, 85 (d, 1H) ; 7,55 (d, 1H) ; 7,49 (bs, 2H); 7,36 (d, 1H) ; 7, 32 (s, 1H) ; 6,60 (d, 1H); 6,50 (m, 1H) ; 3,82 (s, 3H); 3,72 (s, 3H)
15						
20	N3-(3,4- Dimetoxife- nil)-1-tiazol- 2-il-1H- [1,2,4]triazol -3,5-diamina	A	2	319,20	3,49	DMSO-d6 : 9,02 (s, 1H) ; 7, 58 (d, 1H) ; 7,49 (bs, 2H); 7,42 (s, 1H) ; 7,39 (d, 1H) ; 7,02 (d, 1H) ; 6, 88 (d, 1H) ; 3,5- 3,77 (s, 3H); 3,70 (s, 3H)
25						
30	N3-(2,5- Dimetoxife- nil)-1-tiazol- 2-il-1H- [1,2,4]triazol -3,5-diamina	A	2	319,20	4,2	DMSO-d6 : 7,80 (d, 1H) ; 7,58 (d, 1H) ; 7,56 (m, 3H); 7,42 (d, 1H) ; 6,88 (d, 1H) ; 6,43 (d, 1H); 3,80 (s, 3H); 3,75 (s, 3H)
35						
40	N3-(2,3- Difluoroben- zo[1,4]dioxin- 5-il)-1- tiazol-2-il- 1H- [1,2,4]triazol -3,5-diamina	A	2	317,10	4,29	MSO-d6 : 9,02 (s, 1H) ; 7,58 (d,1H) ; 7,51 (bs, 2H); 7,39 (d, 1H) ; 7, 21 (s, 1H) ; 6,92 (dd, 1H) ; 6,76 (d, 1H) ; 4,18-4, 14 (m, 4H)
45						
50						
55	N3-(2- Metoxifenil)- 1-tiazol-2-il- 1H- [1,2,4]triazol -3,5-diamina	A	2	289,20	4,29	DMSO-d6 : 8, 02 (d, 1H) ; 7,60 (d, 1H) ; 7,57 (bs, 2H); 7,51 (s, 1H); 7,41 (d, 1H) ; 7,00 (d, 1H); 6,95- 6, 88 (m, 2H); 3,86 (s, 3H)
60						
65	N3-(3-	A	2	289,20	3,99	DMSO-d6 : 9,22 (s,

## ES 2 318 189 T3

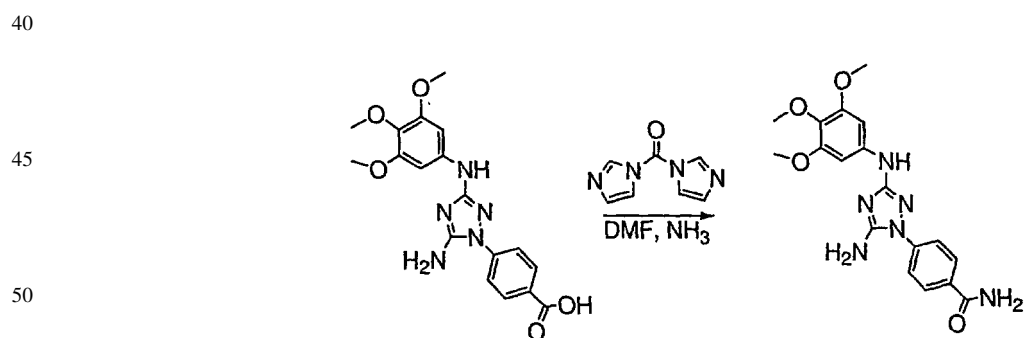
5	Metoxifenil)- 1-triazol-2- il-1H- [1,2,4]triazol -3,5-diamina					1H) ; 7,59 (d, 1H) ; 7,50 (bs, 2H); 7,40 (d, 1H) ; 7, 37 (s, 1H); 7,13 (dd, 1H) ; 7,08 (d, 1H) ; 6,42 (d, 1H); 3,72 (s, 3H)
10	N3-(4- Metoxifenil)- 1-tiazol-2-il- 1H- [1,2,4]triazol -3,5-diamina	A	2	289,20	3,81	DMSO-d6 : 9,02 (s, 1H); 7,52 (d, 1H) ; 7,49 (m, 4H); 7,32 (d, 1H) ; 6,82 (d, 2H); 3,70 (s, 3H)
15	5-(5-Amino-1- tiazol-2-il- 1H- [1,2,4]triazol -3-ilamino)-2- metoxifenol	A	2	305,20	3,01	DMSO-d6: 8,92 (s, 1H) : 7,56 (d,1H) ; 7,50 (bs, 2H); 7,42 (d, 1H) ; 7, 02 (d, 1H) ; 6, 98 (dd, 1H) ; 6,86 (d, 1H) ; 3,69 (s, 3H)
20	N3-(3,4- Dimetoxife- nil)-1-tiazol- 2-il-1H- [1,2,4]triazol -3,5-diamina	A	2	333,20	3,18	DMSO-d6 : 8,98 (bs, 1H) ; 7,37 (bs, 3H) ; 7,23 (s, 1H) ; 7,01 (d, 1H) ; 6,82 (d, 1H) ; 3,72 (s, 3H); 3,62 (s, 3H); 2,32 (s, 3H)
25	N5-(3,5- Dimetilfenil)- 1-tiazol-2-il- 1H- [1,2,4]triazol -3,5-diamina	A	2	287,10	3,8	DMSO : 9,96, s, 1H ; 7,64, d, 1H; 7, 43, d, 1H ; 7,28, s, 2H; 6,68, s, 1H ; 6,08, bs, 2H; 2,22, s, 6H
30	N3-(3,5- Dimetilfenil)- 1-(4- metiltiazol-2- il)-1H- [1,2,4]triazol -3,5-diamina	A	2	301,10	4,2	Acetona-d6: 7,32, s, 2H; 6,87, s, 1H; 6, 71, s, 1H ; 2,38, s, 3H; 2,26, s, 6H
35	1-Benzotiazol- 2-il-N3-(3,5-	A	1	337,10	4,6	DMSO-d6 : 9,25 (s, 1H) ; 8, 08 (d, 1H) ;
40						
45						
50						
55						
60						
65						

ES 2 318 189 T3

5	dimetilfenil)- 1H- [1,2,4]triazol -3,5-diamina					7,86 (d, 1H); 7,78 (bs, 2H); 7,51 (dd, 1H) ; 7,34 (dd, 1H) ; 7,21 (s, 2H) ; 6,50 (s, 1H) ; 2,22 (s, 6H)
10	1-Benzotiazol- 2-il-N3-(3,5- dimetoxife- nil)-1-H- [1,2,4]triazol -3,5-diamina	A	1	369,2	4,1	DMSO-d6 : 9,41 (s, 1H) ; 8,06 (d, 1H) ; 7,86 (d, 1H) ; 7,76 (bs, 2H); 7,48 (dd, 1H); 7,39 (dd, 1H) ; 6,88 (s, 2H) ; 6,03 (s, 1H) ; 3,76 (s, 6H), 1H NMR (DMSO- d6): 3,74 (6H, s), 6, 06 (1H, t), 6,89 (2H, d), 7,37 (1H, t), 7,50 (1H, t), 7,81 (2H, s), 7,87 (1H, d), 8,

35 Ejemplo 53

Esquema 20



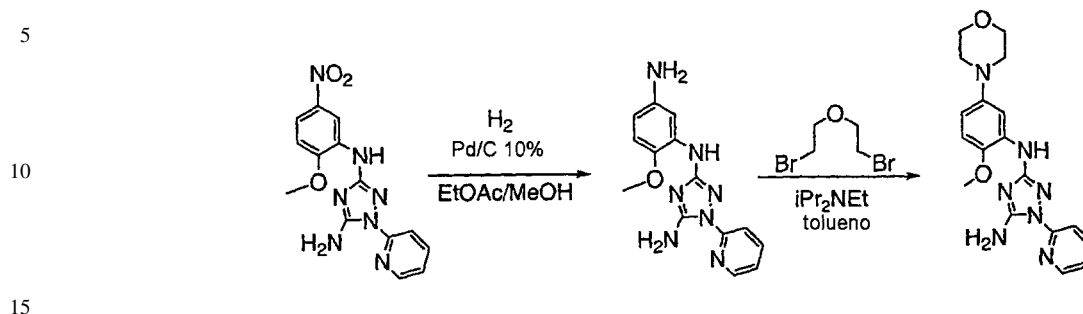
55 4-[5-Amino-3-(3,4,5-trimetoxifenilamino)-[1,2,4]triazol-1-il]-benzamida: A 0°C, se añadió 1,1'-carbonildiimidazol (83 mg, 0,5 mmol) a una solución de ácido 4-[5-amino-3-(3,4, 5-trimetoxifenilamino)-[1,2,4]triazol-1-il]-benzoico (100 mg, 0,25 mmol) en DMF (3 ml). La mezcla de reacción se agitó a ta durante 1 h y se añadió amoníaco (7,0M en MeOH, 1 ml). La mezcla de reacción se agitó a ta durante 2 días. La mezcla se purificó a continuación mediante HPLC semipreparativa. FIA-MS: m/e = 385,1 (M+H), 383,1 (ES-). R<sub>t</sub> = 3,60 min (método A). <sup>1</sup>H-NMR (500 MHz, DMSO (d<sub>6</sub>)): 8,87 (s, 1H), 8,02 (s an., 1H), 7,99 (d, 2H), 7,67 (d, 2H), 7,39 (s an, 1H), 7,00 (s, 2H), 6,62 (s, 2H), 3,78 (s, 6H), 3,65 (s, 3H).

60

65

## ES 2 318 189 T3

Esquema 21

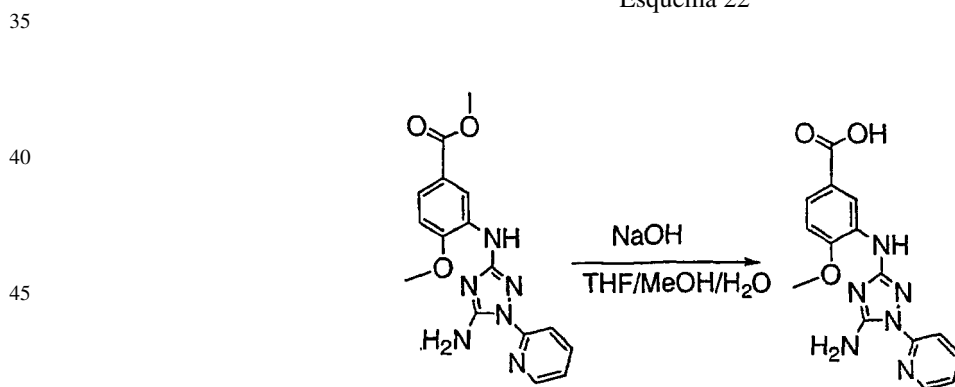


*N*3-(5-Amino-2-metoxifenil)-1-piridin-2-il-1H-[1,2,4]triazol-3,5-diamina y *N*3-(2-metoxi-5-morfolin-4-ilfenil)-1-piridin-2-il-1H-[1,2,4]triazol-3,5-diamina

20 La hidrogenación de *N*3-(5-nitro-2-metoxifenil)-1-piridin-2-il-1H-[1,2,4]triazol-3,5-diamina con Pd al 10%/C en un disolvente mixto de EtOAc/MeOH (1:1) daba *N*3-(5-amino-2-metoxifenil)-1-piridin-2-il-1H-[1,2,4]triazol-3,5-diamina. FIA-MS:  $m/e = 298,2$  (M+H).  $R_t = 2,40$  min (método A).  $^1\text{H-NMR}$  (500 MHz, DMSO ( $d_6$ )): 9,93 (s an, 2H), 8,45 (dd, 1H), 8,33 (d, 1H), 8,00 (td, 1H), 7,88 (d, 1H), 7,82 (s an, 2H), 7,99 (s, 1H), 7,26 (dd, 1H), 7,08 (d, 1H), 6,87 (dd, 1H), 3,90 (s, 3H).

25 Una solución de *N*3-(5-amino-2-metoxifenil)-1-piridin-2-il-1H-[1,2,4]triazol-3,5-diamina (160 mg, 0,5 mmol) y bis(2-bromoetil)éter (140 mg, 0,6 mmol) e isopropiletilamina (258 mg, 2 mmol) en una mezcla de tolueno (30 ml) y DMAC (3 ml) se calentó a 110°C durante 70 h. Concentración. El residuo se purificó mediante HPLC para dar el compuesto del epígrafe (26 mg). FIA-MS:  $m/e = 368,2$  (M+H).  $R_t = 2,13$ .  $^1\text{H-NMR}$  (500 MHz, DMSO ( $d_6$ )): 8,43 (dd, 1H), 8,03 (m, 2H), 7,90 (m, 1H), 7,68 (d, 1H), 7,56 (s an, 1H), 7,26 (dd, 1H), 6,94 (d, 1H), 6,64 (dd, 1H), 3,80 (s, 3H), 3,28 (s an, 4H).

Esquema 22



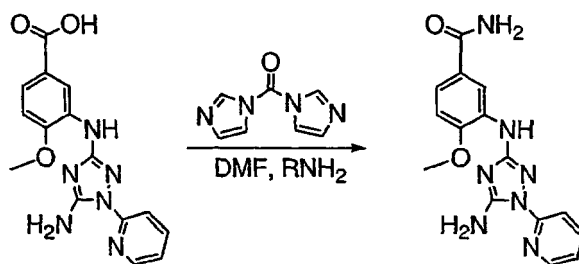
Ácido 3-(5-amino-1-piridin-2-il-1H-[1,2,4]triazol-3-ilamino)-4-etoxibenzoico

55 Una suspensión de éster metílico de ácido 3-(5-amino-1-piridin-2-il-1H-[1,2,4]triazol-3-ilamino)-4-metoxibenzoico (1,31 g, 3,85 mmol) en un disolvente mixto de THF (40 ml), MeOH (5 ml) y agua (10 ml) se trató con NaOH 2 N (8 ml) a 50°C durante 1 h. La mezcla de reacción se enfrió hasta temperatura ambiente y se neutralizó con HCl 6 N. Se produjo precipitado y se recogió mediante filtración para dar el compuesto del epígrafe (1,20 g) con un rendimiento de 95%. Una pequeña cantidad se purificó adicionalmente mediante HPLC. FIA-MS:  $m/e = 327,1$  (M+H), 325,0 (M-H).  $R_t = 3,09$  min (Método A).  $^1\text{H-NMR}$  (500 MHz, DMSO ( $d_6$ )): 12,53 (s, 1H), 8,81 (d, 1H), 8,43 (dd, 1H), 8,01 (td, 1H), 7,78 (s, 2H), 7,65 (d, 1H), 7,56 (s, 1H), 7,353 (dd, 1H), 7,23 (dd, 1H), 7,07 (dd, 1H), 3,92 (s, 3H).

65

ES 2 318 189 T3

Esquema 23



3-(5-Amino-1-piridin-2-il-1H-[1,2,4]triazol-3-ilamino)-4-metoxi-benzamida

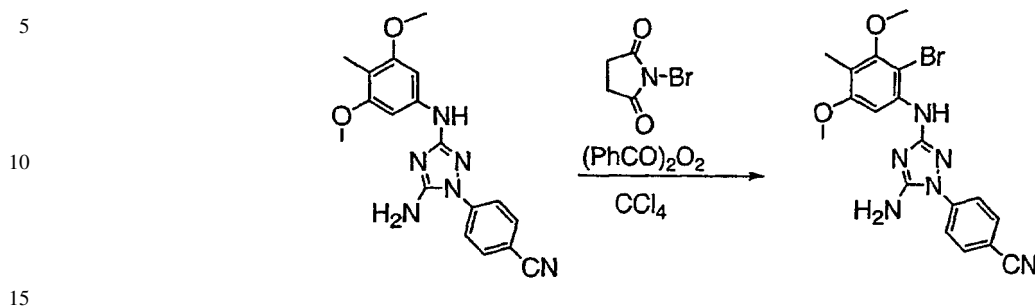
Una suspensión de ácido 3-(5-amino-1-piridin-2-il-1H-[1,2,4]triazol-3-ilamino)-4-metoxi-benzoico (108 mg, 0,8 mmol) en un disolvente mixto de THF (50 ml) y DMF (15 ml) se trató con 1,1'-carbonildiimidazol (194 mg, 1,2 mmol) a temperatura ambiente. Después de 1 h, se añadió amoníaco en MeOH (7,0M, 1 ml). La mezcla de reacción se agitó a 50°C durante 16 h y se vertió en agua. El precipitado se recogió mediante filtración y se purificó adicionalmente mediante HPLC para dar 3-(5-amino-1-piridin-2-il-1H-[1,2,4]triazol-3-ilamino)-4-metoxibenzamida (112 mg). FIA-MS: m/e = 326,1 (M+1). R<sub>t</sub> = 2,65 min (Método A). <sup>1</sup>H-NMR (500 MHz, DMSO (d<sub>6</sub>)): 8,65 (d, 1H), 8,43 (dd, 1H), 8,02 (td, 1H), 7,98 (m, 1H), 7,83 (m, 1H), 7,73 (d, 1H), 7,70 (m, 1H), 7,47 (dd, 1H), 7,27 (ff, 1H), 7,14 (m, 1H), 7,04 (d, 1H), 3,90 (s, 1H).

Los siguientes compuestos se prepararon de forma similar:

Nombre	MS (M+H)	Tiempo de retención (min)	NMR
[3-(5-Amino-1-piridin-2-il-1H-[1,2,4]triazol-3-ilamino)-4-metoxifenil]-morfolin-4-ilmetanona	396,1	3,06 (método A)	DMSO-d <sub>6</sub> : 8,44 (d, 1H), 8,26 (d, 1H), 8,06 (m, 2H), 8,02 (t, 1H), 7,88 (s, 1H), 7,67 (d, 1H), 7,30 (td, 1H), 7,08 (d, 1H), 7,02 (d, 1H), 3,90 (s, 1H), 3,60 (m, 4H), 3,55 (m, 4H)
3-(5-Amino-1-piridin-1-2-il-1H-[1,2,4]triazol-3-ilamino)-N-(2-dimetilaminoetil)-4-metoxibenzamida	397,2	2,79 min Método A	DMSO-d <sub>6</sub> : 9,52 (d, 1H), 8,73 (d, 1H), 8,54 (t, 1H), 8,45 (d, 1H), 8,02 (td, 1H), 7,86 (m, 1H), 7,72 (d, 1H), 7,62 (s, 1H), 7,45 (dd, 1H), 7,25 (dd, 1H), 7,08 (d, 1H), 3,93 (s, 1H), 3,60 (q, 2H), 3,29 (q, 2H), 2,88 (s, 3H), 2,86 (s, 3H)

ES 2 318 189 T3

Esquema 24

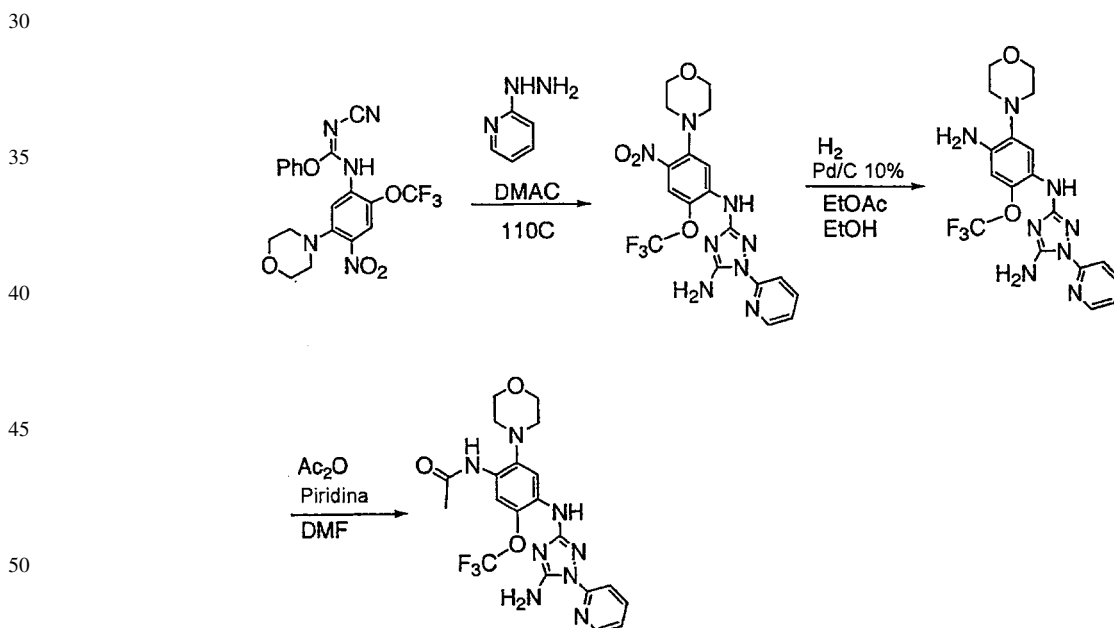


4-[5-Amino-3-(2-bromo-3,5-dimetoxi-4-metilfenilamino)-[1,2,4]triazol-1-il]-benzotrilo

20 A una suspensión de 4-[5-amino-3-(3,5-dimetoxi-4-metilfenilamino)-[1,2,4]triazol-1-il]-benzotrilo (155 mg, 0,44 mmol) en  $\text{CCl}_4$  (10 ml) y benceno (10 ml) se añadieron N-bromosuccimida (100 mg, 0,56 mmol) y peróxido de benzóilo (10 mg). La mezcla de reacción se sometió a refluxo durante 16 h. Concentración. El residuo se purificó mediante HPLC para dar el compuesto del epígrafe (80 mg). FIA-MS: m/e = 429,1 y 431,1 (M+H), 427,1 y 429,1 (M-H).  $R_t$  = 3,89 min (Método A).  $^1\text{H-NMR}$  (500 MHz, DMSO (d6)): 7,95 (d, 2H), 7,82 (s, 1H), 7,80 (d, 2H), 7,37 (s, 1H), 6,88 (s an, 2H), 3,80 (s, 3H), 3,69 (s, 3H), 2,08 (s, 3H).

25

Esquema 25



55 N3-(4-Amino-5-morfolin-4-il-2-trifluorometoxifenil)-1-piridin-2-il-1H-[1,2,4]triazol-3,5-diamina y N-[4-(5-amino-1-piridin-2-il-1H-[1,2,4]triazol-3-ilamino)-2-morfolin-4-il-5-trifluorometoxifenil]-acetamida

60 Una solución de 1-ciano-3-(5-morfolin-4-il-4-nitro-2-trifluorometoxifenil)-2-fenilisourea (3,60 g, 8 mmol), 2-hidrazinopiridina (2,0 g, 18,3 mmol) en DMA (50 ml) se agitó a 110°C durante 18 h. Se evaporó bajo alto vacío y el residuo se suspendió en agua (200 ml) y se filtró. El sólido se suspendió en una mezcla de EtOH (50 ml) y EtOAc (30 ml), se removió con Pd/C al 10% (835 mg) y HCl 6N (2 ml) bajo  $\text{H}_2$  [344,7 kPa (50 psi)] durante 18 h. La mezcla de reacción se filtró a través de Celite y la Celite se lavó con DMF. El filtrado y los lavados se combinaron y se destilaron bajo alto vacío y a continuación se liofilizaron para dar el compuesto del epígrafe (2,35 g). Una pequeña cantidad se purificó adicionalmente mediante HPLC para el ensayo biológico. FIA-MS: m/e = 437,2 (M+H).  $R_t$  = 3,14 (Método A).  $^1\text{H-NMR}$  (500 MHz, DMSO (d6)): 8,41 (d, 1H), 8,31 (m, 1H), 8,0 (t, 1H), 7,96 (m, 1H), 7,75 (s an, 2H), 7,61 (d, 1H), 7,22 (dd, 1H), 6,93 (m, 1H), 5,0 (s an, 2H), 3,79 (m, 4H), 2,86 (m, 4H).

65

## ES 2 318 189 T3

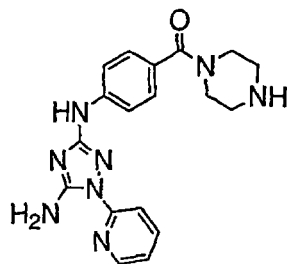
Una solución de *N*<sup>3</sup>-(4-amino-5-morfolin-4-il-2-trifluorometoxifenil)-1-piridin-2-il-1*H*-[1,2,4]triazol-3,5-diamina (150 mg, 0,34 mmol) en DMF (6 ml) se trató con piridina (0,1 ml) y anhídrido acético (0,040 ml) a 23°C durante 4 h. Se concentró y el residuo se purificó mediante HPLC para dar el compuesto del epígrafe (43 mg). FIA-MS: *m/e* = 479,2 (M+H). *R*<sub>t</sub> = 3,30 min (Método A). <sup>1</sup>H-NMR (500 MHz, DMSO (d<sub>6</sub>)): DMSO (d<sub>6</sub>): 8,89 (s, 1H), 8,56 (s, 1H), 8,43 (dd, 1H), 8,19 (s, 1H), 8,02 (td, 1H), 7,88 (s, 1H), 7,75 (m, 2H), 7,65 (d, 1H), 7,23 (dd, 1H), 3,82 (m, 4H), 2,88 (m, 4H), 2,11 (s, 3H).

### Ejemplo 54

10

15

20



25

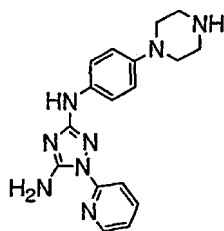
[4-(5-Amino-1-piridin-2-il-1*H*-[1,2,4]triazol-3-ilamino)-fenil]-piperazin-1-il-metanona: Una mezcla de éster terc-butílico de ácido 4-[4-(5-amino-1-piridin-2-il-1*H*-[1,2,4]triazol-3-ilamino)-benzoil]-piperazin-1-carboxílico (22,1 mg) y ácido trifluoroacético (0,50 ml) se agitó a temperatura ambiente durante 1 h. La mezcla de reacción se concentró para dar el compuesto del epígrafe (13,6 mg) como un sólido blanco. MS (ES<sup>+</sup>): *m/z* = 365,1; <sup>1</sup>H-NMR (CD<sub>3</sub>SOCD<sub>3</sub>, 500 MHz): δ 3,09-3,23 (m, 4H), 3,63-3,76 (m, 4H), 7,20-7,25 (m, 1H), 7,41 (d, 2H), 7,64-7,74 (m, 4H), 7,95-8,02 (m, 1H), 8,39-8,44 (m, 1H), 8,66-8,95 (m, 2H), 9,44-9,48 (m, 1H).

30

### Ejemplo 55

35

40



45

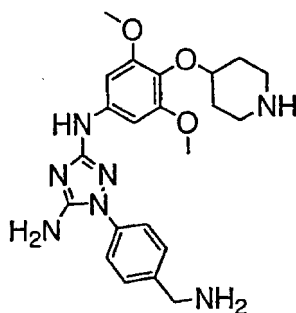
*N*<sup>3</sup>-(4-Piperazin-1-ilfenil)-1-piridin-2-il-1*H*-[1,2,4]triazol-3,5-diamina: El compuesto del epígrafe se preparó a partir éster terc-butílico de ácido 4-[4-(5-amino-1-piridin-2-il-1*H*-[1,2,4]triazol-3-ilamino)-fenil]-piperazin-1-carboxílico siguiendo los procedimientos descritos anteriormente. MS (ES<sup>+</sup>): *m/z* = 337,20; <sup>1</sup>H NMR (CD<sub>3</sub>OD, 500 MHz): δ 3,34-3,41 (m, 8H), 7,06 (d, 2H), 7,30 (dd, 1H), 7,53 (d, 2H), 7,82 (d, 1H), 7,97-8,02 (m, 1H), 8,45-8,48 (m, 1H).

### Ejemplo 56

50

55

60



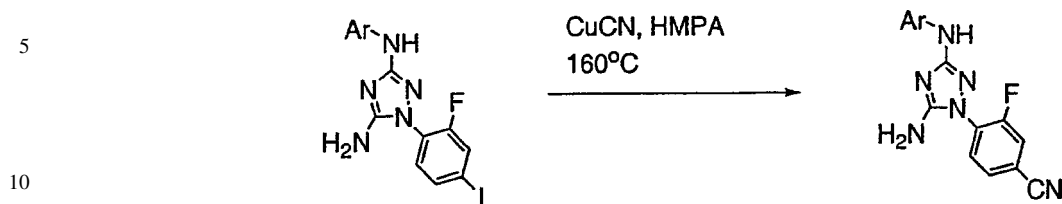
65

1-(4-Aminometilfenil)-*N*<sup>3</sup>-[3,5-dimetoxi-4-(piperidin-4-iloxi)-fenil]-1*H*-[1,2,4]triazol-3,5-diamina: El compuesto del epígrafe se preparó a partir de éster terc-butílico de ácido 4-[4-[5-amino-1-(4-cianofenil)-1*H*-[1,2,4]triazol-3-ilamino]-2,6-dimetoxifenoxi]-piperidin-1-carboxílico siguiendo los procedimientos descritos anteriormente. MS (ES<sup>+</sup>): *m/z* = 440,20; <sup>1</sup>H NMR (CD<sub>3</sub>OD, 500 MHz): δ 1,90-2,09 (m, 4H), 3,13-3,21 (m, 2H), 3,50-3,59 (m, 2H), 3,82 (s, 6H), 4,19 (s, 2H), 4,29-4,35 (m, 1H), 6,93 (s, 2H), 7,61 (d, 2H), 7,70 (d, 2H).



ES 2 318 189 T3

Esquema 26



Ejemplo 57



30

4-[5-Amino-3-(4-morfolin-4-ilfenilamino)-[1,2,4]triazol-1-il]-3-fluorobenzonitrilo: Una mezcla de 1-(2-fluoro-4-yodofenil)-N3-(4-morfolinofenil)-1H-[1,2,4]triazol-3,5-diamina (0,48 g, 0,99 mmol) y cianuro de cobre(I) (0,09 g, 0,99 mmol) en HMPA (3 ml) se calentó a 55°C durante 2 h, a continuación se vertió en agua (75 ml) y se filtró, lavando con agua. La torta filtrante se suspendió en cloroformo (100 ml) y metanol (5 ml), se sometió a reflujo durante 2 h, se enfrió, se filtró y se evaporó. La purificación mediante HPLC semipreparativa proporcionaba el compuesto del epígrafe (0,04 g, 9% de rendimiento) como un liofilizado de color canela claro.

Los siguientes compuestos se prepararon usando un método similar:

35

40

45

50

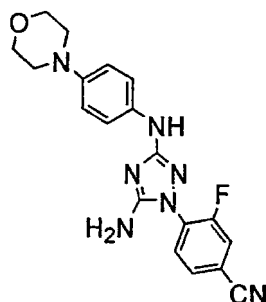
55

60

65

Nombre	MS (M+H)	Tiempo de retención (min)	NMR
4-[5-Amino-3-(3,4,5-trimetoxifenilamino)-[1,2,4]triazol-1-il]-3-fluorobenzonitrilo	383,20	2,80	(500 MHz, DMSO-d6) 8,88 (s, 1H), 8,111 (dd, 1H), 7,82 (m, 2H), 6,93 (s, 2H), 6,70 (s an, 2H), 3-70 (s, 6H), 3,57 (s, 3H) ppm
4-[5-Amino-3-(4-morfolino-4-ilfenilamino)-[1,2,4]triazol-1-il]-3-fluorobenzonitrilo	380,10	1,80	(500 MHz, DMSO-d6) 8,85 (s an, 1H), 8,12 (dd, 1H), 7,84 (dd, 1H), 7,77 (t, 1H), 7,44 (d, 2H), 6,96 (m, 2H), 6,66 (s an, 2H), 3,73 (m, 4H), 3,09 (m, 4H) ppm

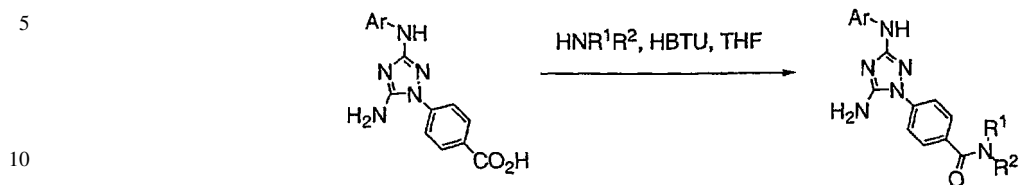
## Ejemplo 58



4-[5-Amino-3-(4-morfolin-4-ilfenilamino)-[1,2,4]triazol-1-il]-3-fluorobenzonitrilo: Una mezcla de 1-(2-fluoro-4-yodofenil)-N3-(4-morfolinofenil)-1H-[1,2,4]triazol-3,5-diamina (0,48 g, 0,99 mmol) y cianuro de cobre(I) (0,09 g, 0,99 mmol) en HMPA (3 ml) se calentó a 55°C durante 2 h, a continuación se vertió en agua (75 ml) y se filtró, lavando con agua. La torta filtrante se suspendió en cloroformo (100 ml) y metanol (5 ml), se sometió a reflujo durante 2 h, se enfrió, se filtró y se evaporó. La purificación mediante HPLC semipreparativa proporcionaba el compuesto del epígrafe (0,04 g, 9% de rendimiento) como un liofilizado de color canela claro.

Nombre	MS (M+H)	Tiempo de retención (min)	NMR
4-[5-Amino-3-(3,4,5-trimetoxifenilamino)-[1,2,4]triazol-1-il]-3-fluorobenzonitrilo	385,20	2,80	(500 MHz, DMSO-d6) 8,88 (s, 1H), 8,11 (dd, 1H), 7,82 (m, 2H), 6,93 (s, 2H), 6,70 (s an, 2H), 3,70 (s, 6H), 3,57 (s, 3H) ppm
4-[5-Amino-3-(4-morfolin-4-ilfenilamino)-[1,2,4]triazol-1-il]-3-fluorobenzonitrilo	380,10	1,80	(500 MHz, DMSO-d6) 8,85 (s an, 1H), 8,12 (dd, 1H), 7,84 (dd, 1H), 7,77 (t, 1H), 7,44 (d, 2H), 6,96 (m, 2H), 6,66 (s an, 2H), 3,73 (m, 4H), 3,09 (m, 4H) ppm

Esquema 27



15 Ejemplo 59



35 *{4-[5-Amino-3-(benzo[1,3]dioxol-5-ilamino)-[1,2,4]triazol-1-il]-fenil}-morfolin-4-il-metanona*: Una mezcla de ácido 4-[5-amino-3-(benzo[1,3]dioxol-5-ilamino)-[1,2,4]triazol-1-il]-benzoico (0,15 g, 0,44 mmol), morfolina (0,05 ml, 0,55 mmol) y HBTU (0,21 g, 0,55 mmol) en THF (5 ml) se agitó a temperatura ambiente durante 4 h. La reacción se diluyó con agua, se extrajo con metanol/diclorometano, se secó (sulfato sódico) y se evaporó. La purificación mediante 2 HPLC semipreparativas sucesivas proporcionaba el compuesto del epígrafe (0,008 g, 5% de rendimiento) como un liofilizado rosa claro.

40

(Tabla pasa a página siguiente)

45

50

55

60

65

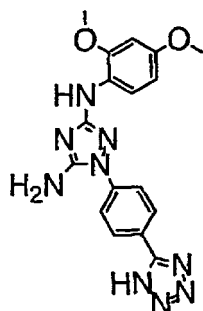
ES 2 318 189 T3

Los siguientes compuestos se prepararon usando un método similar:

Nombre	MS (M+H)	Tiempo de retención (min)	NMR
5 10 15 {4-[5-Amino-3-(benzo[1,3]dioxol-5-ilamino)-[1,2,4]triazol-1-il]fenil}morfolin-4-ilmetanona	409,20	2,38	(500 MHz, DMSO-d6) 8,79 (s, 1H), 7,63 (d, 2H), 7,53 (d, 2H), 7,29 (d, 1H), 6,97 (dd, 1H), 6,77 (d, 1H), 6,50 (s, 2H), 5,90 (s, 2H), 3,4-3,6 (man, 8H) ppm
20 25 {4-[5-Amino-3-(benzo[1,3]dioxol-5-ilamino)-[1,2,4]triazol-1-il]fenil)-(4-metilpiperazin-1-il)metanona	422,20	1,27	(500 MHz, DMSO-d6) 8,79 (s, 1H), 7,62 (d, 2H), 7,49 (d, 2H), 7,29 (d, 1H), 6,77 (d, 1H), 6,50 (s, 2H), 5,90 (s, 2H), 3,5 (man, 4H), 2,3 (man, 4H), 2,21 (s, 3H) ppm
30 35 4-[5-Amino-3-(benzo[1,3]dioxol-5-ilamino)-[1,2,4]triazol-1-il]-N-metilbenzamida	353,20	2,22	(500 MHz, DMSO-d6) 8,80 (s, 1H), 8,44 (q, 1H), 7,94 (d, 2H), 7,65 (d, 2H), 7,28 (d, 1H), 6,98 (dd, 1H), 6,78 (d, 1H), 6,54 (s, 2H), 5,91 (s, 2H), 2,80 (d, 3H) ppm
40 45 4-[5-Amino-3-(benzo[1,3]dioxol-5-ilamino)-[1,2,4]triazol-1-il]-benzamida	339,10	2,09	(500 MHz, DMSO-d6) 8,80 (s, 1H), 7,98 (m, 3H), 7,64 (d, 2H), 7,35 (s, 1H), 7,28 (d, 1H), 6,98 (dd, 1H), 6,78 (d, 1H), 6,54 (s, 2H), 5,91 (s, 2H), ppm
50 55 60 4-[5-Amino-3-(benzo[1,3]dioxol-5-ilamino)-[1,2,4]triazol-1-il]-N,N-dimetilbenzamida	367,20	2,36	(500 MHz, DMSO-d6) 8,79 (s, 1H), 7,62 (d, 2H), 7,51 (d, 2H), 7,29 (d, 1H), 6,98 (dd, 1H), 6,77 (d, 1H), 6,49 (s, 2H), 5,90 (s, 2H), 2,98 (s, 6H) ppm

65

## Ejemplo 60

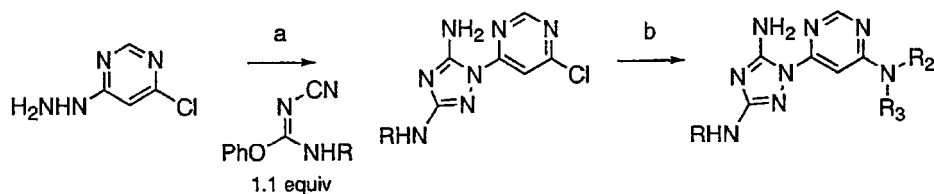


*N3-(2,4-Dimetoxifenil)-1-[4-(1H-tetrazol-5-il)-fenil]-1H-[1,2,4]triazol-3,5-diamina*

4-[5-Amino-3-(2,4-dimetoxifenilamino)-[1,2,4]triazol-1-il]-benzonitrilo (52 mg, 0,15 mmol) y trimetilsililazida (20 mg, 0,165 mol) se suspendieron en 1 ml de tolueno con una cantidad catalítica de óxido de dibutilestaño y se calentaron hasta 110°C durante 18 horas. El tolueno se evaporó y el residuo se purificó mediante HPLC preparativa proporcionando 13 mg de producto como la sal de TFA.

Nombre	Procedimiento de purificación	MS (M+H)	Tiempo de retención (min)	NMR
<i>N3-(2,4-Dimetoxifenil)-1-[4-(1H-tetrazol-5-il)-fenil]-1H-[1,2,4]triazol-3,5-diamina</i>	3	380,20	2,61	acetona-d6: 8,3 (d,2H), 8,1 (d,1H), 7,9 (d,2H), 7,3 (bs,1H), 6,7 (bs,2H), 6,6 (m,1H), 6,5 (dd,1H), 3,9 (s,3H), 3,8 (s,3H)

Esquema 28



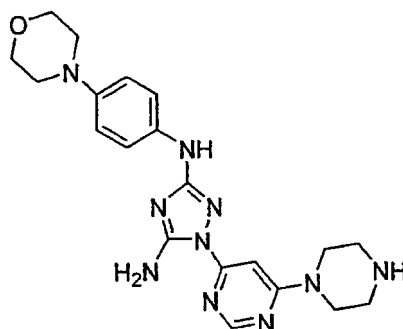
(a) NMP, 220°C, microondas (b) Método de Sustitución A: amina, THF, DIEA, reflujo; Método de Sustitución B: amina, NMP, 220°C, microondas.

## Ejemplo 61

5

10

15



20

*N*3-(4-Morfolin-4-ilfenil)-1-(6-piperazin-1-ilpirimidin-4-il)-1H-[1,2,4]triazol-3,5-diamina: Una mezcla de 1-(6-cloropirimidin-4-il)-N3-(4-morfolin-4-ilfenil)-1H-[1,2,4]triazol-3,5-diamina (0,11 g, 0,30 mmol), piperazina (0,26 g, 3,0 mmol) y diisopropiletilamina (0,21 ml) en THF (100 ml) se agitó a reflujo durante 3 d, a continuación se enfrió y se evaporó. La purificación mediante HPLC semipreparativa proporcionaba el compuesto del epígrafe (0,13 g, 64% de rendimiento) como un sólido amarillo claro.

25

Los siguientes compuestos se prepararon usando métodos similares a los indicados (esquema 28)

30

(Tabla pasa a página siguiente)

35

40

45

50

55

60

65

ES 2 318 189 T3

Nombre	Método de Sustitución	MS (M+H)	Tiempo de retención (min)	NMR
5 10 15 20 N3-(2,4-Difluorofenil)-1-[6(4-metilpiperazin-1-il)pirimidin-4-il]-1H-[1,2,4]triazol-3,5-diamina	A	388,30	1,63	(500 MHz, DMSO-d6) 8,62 (s, 1H), 8,47 (d, 1H), 8,13 (m, 1H), 7,82 (s, 2H), 7,23 (m, 1H), 7,02 (m, 1H), 6,86 (s, 1H), 4,55 (d, 2H), 3,54 (d, 2H), 3,29 (t, 2H), 3,11 (m, 2H), 2,86 (s, 3H) ppm
25 30 1-(6-Dietilaminopirimidin-4-il)-N3-(2,4-difluorofenil)-1H-[1,2,4]triazol-3,5-diamina	A	361,20	3,91	(500 MHz, DMSO-d6) 8,66 (s, 1H), 8,36 (s, 1H), , 8,04 (m, 1H), 7,77 (s, 2H), 7,21 (m, 1H), 7,01 (m, 1H), 6,56 (s, 1H), 3,54 (m, 4H), 1,15 (t, 6H) ppm
35 40 45 50 55 N3-(2-Metoxifenil)-1-[6-(2-pirrolidin-1-iletilamino)-pirimidin-4-il]-1H-[1,2,4]triazol-3,5-diamina	A	396,30	1,81	(500 MHz, DMSO-d6) 9,48 (s, 1H), 8,39 (s, 1H), 8,12 (dd, 1H), 7,87 (sd, 1H), 7,77 (s, 2H), 7,38 (s, 1H), 7,01 (dd, 1H), 6,91 (m, 2H), 6,70 (s, 1H), 3,87 (s, 3H), , 3,70 (m, 2H), 3,62 (m, 2H), 3,34 (m, 2H), 3,08 (m, 2H), 2,02 (m, 2H), 1,87 (m, 2H) ppm
60 N3-(2,4-Difluorofenil)-1-[6-(2-pirrolidin-	A	402,30	1,85	DMSO-d6) 8,62 (s, 1H), 8,39 (s, 3H), 8,06 (m, 1H), 7,84

65

ES 2 318 189 T3

5	1-iletilamino)- pirimidin-4-il]- 1H- [1,2,4]triazol- 3,5-diamina				(s, 1H), 7,75 (s, 2H), 7,24 (m, 1H), , 6,99 (m, 1H), 6,62 (s, 1H), 3,68 (m, 2H), 3,61 (m, 2H), 3,34 (m, 2H), 3,07 (m, 2H), 2,02 (m, 2H), 1,86 (m,2H) ppm
15	N3-Indan-4-il-1- [6-(2-pirrolidin- 1-iletilamino)- pirimidin-4-il]- 1H- [1,2,4]triazol- 3,5-diamina	A	406,30	2,70	(500 MHz, DMSO-d6) 8,39 (s, 1H), 8,08 (s, 3H), 7,85 (s, 1H), 7,80 (d, 1H), 7,71 (s, 2H), 7,05 (t, 1H), 6,81 (d, 1H), 6,65 (s, 1H), 3,69 (m, 2H), 3,61 (m, 2H), , 3,35 (m, 2H), 3,07 (m, 2H), 2,86 (m, 4H), 2,01 (m, 4H), , 1,86 (m, 2H) ppm
20					
25					
30					
35	N3-Indan-4-il-[6- (4- metilpiperacin-1- il)-pirimidin-4- il]-1H- [1,2,4]triazol- 3,5-diamina	A	392,30	2,61	(500 MHz, DMSO-d6) 8,48 (s, 1H), 8,08 (s, 1H), 7,80 (d, 1H), 7,77 (s, 2H), 7,08 (t, 1H), 6,84 (s, 1H), 6,80 (d, 1H), 4,52 (m, 2H), 3,54 (m, 2H), , 3,30 (m, 2H), 3,11 (m, 2H), 2,85 (m, 7H), 1,99 (m, 4H), ppm
40					
45					
50					
55	1-[6-(4- Ciclopropilpipe- racin-1-il)- pirimidin-4-il]- N3-indan-4-il-1H- [1,2,4]triazol- 3,5-diamina	A	418,30	2,15	(500 MHz, DMSO-d6) 8,48 (s, 1H), 8,10 (s, 1H), 7,80 (d, 1H), 7,77 (s, 2H), 7,07 (t, 1H), 6,84 (s, 1H), 6,81 (d, 1H), 4,53 (m an,
60					
65					



ES 2 318 189 T3

5				2H), 3,59 (m an, 2H), , 3,30 (m an, 4H), 2,86 (m, 5H), 1,99 (m, 2H), 0,97 (m an, 2H), 0,84 (m an, 2H) ppm	
10					
15	1-[6-(4-Ciclopropilpiperacin-1-il)-pirimidin-4-il]-N3-(2-metoxifenil)-1H-[1,2,4]triazol-3,5-diamina	A	408,30	1,88	(500 MHz, DMSO-d6) 8,48 (s, 1H), 8,16 (dd, 1H), 7,84 (s, 2H), 7,38 (s, 1H), 7,00 (dd, 1H), 6,99 (m, 3H), 4,6 (m an, 2H), 3,87 (s, 3H), 3,6 (m an, 2H), 3,30 (m an, 4H), 2,9 (m an, 1H), 0,98 (m an, 2H), 0,85 (m an, 2H) ppm
20					
25					
30	1-[6-(4-Ciclopropilpiperacin-1-il)-pirimidin-4-il]-N3-(2,4-difluorofenil)-1H-[1,2,4]triazol-3,5-diamina	A	414,30	2,45	(500 MHz, DMSO-d6) 8,64 (s, 1H), 8,47 (s, 1H), 8,12 (m, 1H), 7,82 (s, 2H), 7,23 (m, 1H), 7,01 (m, 1H), 6,83 (s, 1H), 4,5 (m an, (2, 2H), 3,6 (m an, 2H), 3,30 (m an, 4H), 2,85 (m an, 1H), 0,95 (m an, 2H), 0,83 (m an, 2H) ppm
35					
40					
45					
50	N3-(4-Morfolin-4-ilfenil)-1-[6-(2-pirrolidin-1-il-etilamino)-pirimidin-4-il]-1H-[1,2,4]triazol-3,5-diamina	A	451,30	0,24	(500 MHz, DMSO-d6) 8,91 (s, 1H), 8,38 (s, 1H), 7,84 (s, 1H), 7,70 (s, 2H), 7,50 (d, 2H), 6,90 (d, 2H), , 6,66 (s, 1H), 3,76 (m, 4H), 3,69 (m, 2H), 3,62 (m an, 2H), 3,35 (m, 2H), 3,04 (m,
55					
60					
65					

## ES 2 318 189 T3

				6H), 2, 02 (m, 2H), 1,86 (m, 2H) ppm	
5	N3-(4-Morfolin-4- ilfenil)-1-(6- piperacin-1-il- pirimidin-4-il)- 1H- [1,2,4]triazol- 3,5-diamina	A	423,30	1,98	(500 MHz, DMSO-d6) 8,93 (s, 1H), 8,88 (s, 1H), 8,45 (s, 1H), 7,76 (s, 2H), 7,53 (d, 2H), 6,94 (d, 2H), 6,82, (s, 1H), 3,89 (m, 4H), 3,76 (m, 4H), 3,24 (m, 4H), 3,05 (m, 4H) ppm
10					
15					
20	1-[6-(4- Metilpiperacin-1- il)-pirimidin-4- il]-N5-(4- morfolin-4-il- fenil)-1H- [1,2,4]triazol- 3,5-diamina	A	487,30	2,30	(DMSO-d6, 500 MHz) 10,85 (s, 1H), 8,54 (d, 1H), 7,58 (dd, 2H), 6,96 (d, 2H), 6,76 (s, 1H), 5,80 (an, 2H), 4,5 (m an, 2H), 3,75 (m, 4H), 3,53 (m, 2H), , 3,29 (m, 2H), 3,10 (m, 2H), 3,07 (m, 4H), 2,85 (s, 3H) ppm
25					
30					
35					
40	1-[6-(4- Ciclopropilpipe- racin-1-il)- pirimidin-4-il]- N3-(4-morfolin-4- ilfenil)-1H- [1,2,4]triazol- 3,5-diamina	A	463,40	2,07	(500 MHz, DMSO-d6) 8,92 (s, 1H), 8,47 (s, 1H), 7,76 (s, 2H), 7,53 (d, 2H), 6,92 (d, 2H), 6,86 (s, 1H), 4,5 (m an, 2H), 3,75 (m, 4H), 3,6 (m an, 2H), 3,3 (m an, 4H), 3,04 (m, 4H), 2,9 (m an, 1H), 0,98 (m, 2H), 0,86 (m, 2H) ppm
45					
50					
55					
60	1-[6-(1- Bencilpirrolidin- 3-ilamino)- pirimidin-4-il]- N3-fenil-1H-	B	428		(500 MHz, CDCl3) d 8,32 (1 H, s), 7,50 (2 H, d), 7,31 (7 H, m), 6,95 (1 H, t), 6,65 (1 H, s),
65					

## ES 2 318 189 T3

5	[1,2,4]triazol-3,5-diamina				6,63 (1 H, s), 3,75 (2 H, dd), 2,90 (1 H, m), 2,75 (1 H, m), 2,70 (1H, m), 2,40 (2 H, m) ppm
10	2-[6-(5-Amino-3-fenilamino-[1,2,4]triazol-1-il)pirimidin-4-ilamino]-2-feniletanol	B	389		(500 MHz, DMSO-d6) d 9,10 (1H, s), 8,28 (1 H, s), 8,10 (1 H, s an), 7,65 (5H, m), 7,43-7,20 (7 H, m), 6,85 (1 H, t), 5,21 (1 H, s an), 4,95 (1 H, s an), 3,65 (2 H, s an) ppm
15					
20					
25	2-[6-(5-Amino-3-fenilamino-[1,2,4]triazol-1-il)pirimidin-4-ilamino]-2-feniletanol	B	389		(500 MHz, DMSO-d6) d 9,10 (1H, s), 8,28 (1 H, s), 8,10 (1 H, s an), 7,65 (5H, m), 7,43-7,20 (7 H, m), 6,85 (1 H, t), 5,21 (1 H, s an), 4,95 (1 H, s an), 3,65 (2 H, s an) ppm
30					
35					
40	1-{6-[1-(4-Metoxifenil)-etilamino]pirimidin-4-il)-N3-fenil-1H-[1,2,4]triazol-3,5-diamina	B	403,3	3,5	(500 MHz, DMSO-d6) d 9,08 (1H, s), 8,26 (1 H, s), 8,04 (1 H, d), 7,66 (2 H, s), 7,59 (2 H, m), 7,34-7,20 (4 H, m), 6,89 (3 H, m), 3,70 (3 H, s), 1,44 (3 H, d) ppm
45					
50					
55	1-{6-(Indan-1-ilamino)pirimidin-4-il)-N3-fenil-1H-[1,2,4]triazol-3,5-diamina	B	385,2	3,83	1H NMR (500 MHz, DMSO-d6) d 9,10 (1 H, s), 8,39 (1 H, s), 8,01 (1 H, d), 7,70 (2 H, s), 7,61 (2 H, d), 7,30-7,10 (8 H, m), 6,80
60					
65					

ES 2 318 189 T3

5				(1H, m), 6,70 (1 H, s), 3,30 (2 H, m), 3,10-2,80 (3 H, m) ppm	
10	1-{6-[1-(4-Fluorofenil)etilamino]pirimidin-4-il}-N3-fenil-1H-[1,2,4]triazol-3,5-diamina	B	391,3	3,61	1H NMR (500 MHz, DMSO-d6) d 9,09 (1 H, s), 8,26 (1 H, s), 8,11 (1 H, d), 7,66 (2 H, s), 7,59 (2 H, m), 7,42 (2 H, m), 7,25 (2 H, m), 7,15 (2 H, t), 6,89 (1 H, m), 5,30 (1 H, s an), 1,45 (3 H, d) ppm
15					
20					
25	N3-Fenil-1-[6-(1-fenilpropilamino)pirimidin-4-il]-1H-[1,2,4]triazol-3,5-diamina	B	387,3	3,76	(500 MHz, DMSO-d6) d 9,09 (1 H, s), 8,26 (1 H, s), 8,05 (1 H, d), 7,62 (2 H, s), 7,59 (2 H, m), 7,45-7,18 (8 H, m), 6,89 (1 H, m), 5,30 (1 H, s an), 1,80 (2 H, m), 0,9 (3 H, m) ppm
30					
35					
40	N3-Fenil-1-[6-(1-fenilpropilamino)pirimidin-4-il]-1H-[1,2,4]triazol-3,5-diamina	B	387,3	3,76	1H NMR (500 MHz, DMSO-d6) d 9,09 (1 H, s), 8,26 (1 H, s), 8,05 (1 H, d), 7,62 (2 H, s), 7,59 (2 H, m), 7,45-7,18 (8 H, m), 6,89- (1 H, m), 5,30 (1 H, s an), 1,80 (2 H, m), 0,9 (3 H, m) ppm
45					
50					
55					
60	3-[6-(5-Amino-3-fenilamino-[1,2,4]-triazol-1-il)pirimidin-4-ilamino]-3-	B	403,2	2,87	1H NMR (500 MHz, DMSO-d6) d 9,09 (1 H, s), 8,26 (1 H, s), 8,12 (1 H, d), 7,62 (2 H, s), 7,59
65					

## ES 2 318 189 T3

5	fenilpropan-1-ol				(2 H, m), 7,45-7,18 (8 H, m), 6,89 (1 H, m), 5,30 (1 H, s an), 4,55 (1 H, m), 3,50 (2 H, m), 1,90 (2 H, m) ppm
10					
15	1-[6-(5-Amino-3-fenilamino-[1,2,4]triazol-1-il)pirimidin-4-ilamino]indan-2-ol	B	401,3	3,27	1H NMR (500 MHz, DMSO-d6) d 9,09 (1 H, s), 8,32 (1 H, s), 7,70 (3 H, s), 7,60 (3 H, m), 7,32-7,10 (6 H, m), 6,89 (1 H, m), 5,60 (1 H, s an), 5,08 (1 H, s an), 4,50 (1 H, s an), indan-2-ol 3,05 (1 H, dd), 2,85 (1 H, dd) ppm
20					
25					
30					
35	1-{6-[1-(4-Fluorofenil)-etilamino]pirimidin-4-il}-N3-fenil-1H-[1,2,4]triazol-3,5-diamina	B	391,3	3,61	1H NMR (500 MHz, DMSO-d6) d 9,09 (1 H, s), 8,26 (1 H, s), 8,11 (1 H, d), 7,66 (2 H, s), 7,59 (2 H, m), 7,42 (2 H, m), 7,25 (2 H, m), 7,15 (2 H, t), 6,89 (1 H, m), 5,30 (1 H, s an), 1,45 (3 H, d) ppm
40					
45					
50	1-[6-(5-Amino-3-fenilamino-[1,2,4]triazol-1-il)-pirimidin-4-ilamino]-indan-2-ol	B	401,3	3,27	1H NMR (500 MHz, DMSO-d6) d 9,09 (1 H, s), 8,32 (1 H, s), 7,70 (3 H, s), 7,60 (3 H, m), 7,32-7,10 (6 H, m), 6,89 (1 H, m), 5,60 (1 H, s an), 5,08 (1 H, s an), 4,50 (1 H, s an),
55					
60					
65					

ES 2 318 189 T3

				3,05 (1 H, dd), 2,85 (1 H, dd) ppm	
5	2-[6-(5-Amino-3-fenilamino-[1,2,4]triazol-1-il)-pirimidin-4-ilamino]-propan-1,3-diol	B	343,2	1,9	1H NMR (500 MHz, MeOD-d4) d 8,30 (1 H, s), 7,56 (2 H, d), 7,23 (2 H, t), 6,89 (1 H, t), 6,81 (1 H, s), 3,71 (5 H, m) ppm
10					
15	2-[6-(5-Amino-3-fenilamino-[1,2,4]triazol-1-il)-pirimidin-4-ilamino]-propan-1-ol	B	327,2	2,39	1H NMR (500 MHz, MeOD-d4) d 8,30 (1 H, s), 7,56 (2H, d), 7,23 (2 H, t), 6,89 (1H, t), 6,77 (1 H, s), 4,10 (1 H, m), 3,55 (2 H, m), 1,23 (3 H, d) ppm
20					
25					
30	2-[6-(5-Amino-3-fenilamino[1,2,4]triazol-1-il)pirimidin-4-ilamino]-4-metilpentan-1-ol	B	369,3	3,26	1H NMR (500 MHz, MeOD-d4) d 8,29 (1 H, s), 7,53 (2 H, d), 7,23 (2 H, t), 6,89 (1 H, t), 6,74 (1 H, s), 3,55 (2 H, m), 1,71 (1 H, m), 1,50 (2 H, t), 0,95 (7 H, m) ppm
35					
40					
45	2-[6-(5-Amino-3-fenilamino[1,2,4]triazol-1-il)pirimidin-4-ilamino]-4-metilpentan-1-ol	B	369,3	3,26	1H NMR (500 MHz, MeOD-d4) d 8,29 (1 H, s), 7,53 (2 H, d), 7,23 (2 H, t), 6,89 (1 H, t), 6,74 (1 H, s), 3,55 (2 H, m), 1,71 (1 H, m), 1,50 (2 H, t), 0,95 (7 H, m) ppm
50					
55					
60	{1-[6-(5-Amino-3-fenilamino-[1,2,4]triazol-1-il)-pirimidin-4-ilami-	B	367,3	3,13	1H NMR (500 MHz, MeOD-d4) d 8,70 (1 H, s), 7,57 (2 H, d), 7,34 (2 H, t), 7,30 (1 H, [1, t),
65					

ES 2 318 189 T3

5	no]ciclopentil)metanol				7,05 (1 H, s), 3,81 (2 H, s), 2,03 (4 H, m), 1,85 (4 H, m) ppm
10	2-[6-(5-Amino-3-fenilamino-[1,2,4]triazol-1-il)-pirimidin-4-ilamino]-3-fenilpropan-1-ol	B	403,28	3,31	1H NMR (500 MHz, MeOD-d4) d 8,20 (1 H, s), 7,57 (2 H, d), 7,30-7,20 (6 H, m), 7,15 (1 H, t), 6,89 (1 H, t), 6,69 (1 H, s), 3,61 (2 H, m), 3,40 (1 H, t), 3,00 (1 H, dd), 2,85 (1 H, dd) 2,31 (1 H, t), 2,0 (1 H, m) ppm
15					
20					
25					
30	2-[6-(5-Amino-3-fenilamino-[1,2,4]triazol-1-il)pirimidin-4-ilamino]-3-fenilpropan-1-ol	B	403,28	3,31	1H NMR (500 MHz, MeOD-d4) d 8,20 (1 H, s), 7,57 (2 H, d), 7,30-7,20 (6 H, m), 7,15 (1 H, t), 6,89 (1 H, t), 6,69 (1 H, s), 3,61 (2 H, m), 3,40 (1 H, t), 3,00 (1 H, dd), 2,85 (1 H, dd), 2,31 (1 H, t), 2,0 (1 H, m) ppm
35					
40					
45	2-[6-(5-Amino-3-fenilamino-[1,2,4]triazol-1-il)pirimidin-4-ilamio)-3-metilbutan-1-ol	B	355,3	2,87	1H NMR (500 MHz, CDCl3) d 8,11 (1 H, s), 7,40 (2 H, d), 7,38 (1 H, m), 7,21 (3 H, m), 7,0 (2 H, s an), 6,81 (1 H, t), 6,55 (1 H, s), 3,76 (1 H, dd), 3,65 (1 H, dd), 0,90 (7 H, m) ppm
50					
55					
60					
65	2-[6-(5-Amino-3-fenilamino-	B	367,3	3,22	1H NMR (500 MHz, MeOD-d4) d 8,27 (1

ES 2 318 189 T3

5	[1,2,4]triazol-1-il)pirimidin-4-ilami- no]ciclohexano				H, s), 7,57 (2 H, d), 7,25 (2 H, t), 6,89 (1 H, t), 6,79 (1 H, s an), 4,01 (1 H, m), 1,90-1,40 (9 H, m) ppm
10	2-[6-(5-Amino-3-fenilamino-[1,2,4]triazol-1-il)pirimidin-4-ilamino]-3-fenilpropionamida	B	416,3	3,42	<sup>1</sup> H NMR (500 MHz, MeOD-d4) d 8,24 (1 H, s), 7,31-7,20 (6 H, m), 7,17 (1 H, t), 6,89 (1 H, t), 6,82 (1 H, s an), 3,30 (1 H, dd), 3,23 (1 H, dd), 2,99 ppm,
15					
20					
25	{1-[6-(5-Amino-3-fenilamino-[1,2,4]triazol-1-il)pirimidin-4-ilami- no]piperidin-4-il}-metanol	B	367,3	2,79	<sup>1</sup> H NMR (500 MHz, MeOD-d4) d 8,30 (1 H, s), 7,50 (2 H, d), 7,25 (2 H, t), 6,89 (1 H, t), 6,80 (1 H, s an), 3,40 (2 H, dd), 2,99 (2H, t), 1,82 (4 H, m), 1,22 (4 H, m) ppm
30					
35					
40	Amida de ácido 1-[6-(5-amino-3-fenilamino-[1,2,4]triazol-1-il)pirimidin-4-ilami- no]piperidin-3-carboxílico	B	367,3	2,79	<sup>1</sup> H NMR (500 MHz, DMSO-d6) d 9,12 (1 H, s), 8,39 (1 H, s), 7,75 (2 H, s), 7,59 (2 H, d), 7,38 (1 H, s an), 7,20 (2 H, t), 6,90 (1 H, ]-s), 6,80 (1 H, t), 6,75 (1 H, s), 3,05 (2 H, m), 2,31 (1 H, m), 1,95 (1 H, m), 1,78 (1 H, m), 1,67 (1 H, m), 1,41 (1 H, m) ppm,
45					
50					
55					
60					
65	Amida de ácido 1-[6-(5-amino-3-	B	380,3	2,65	<sup>1</sup> H NMR (500 MHz, DMSO-d6) d 9,10 (1



ES 2 318 189 T3

5	fenilamino- [1,2,4]triazol-1- il)pirimidin-4- il]- piperidincarboxí- lico				H, s), 8,37 (1 H, s), 7,75 (2 H, s), 7,58 (2 H, d), 7,30 (1 H, s an), 7,24 (2 H, t), 6,81 (1 H, s), 6,80 (1 H, t), 6,73 (1 H, s), 4,35 (2 H, m), 3,05 (2 H, m), 2,41 (1 H, m), 1,81 (2 H, m), 1,55 (2 H, m) ppm
10					
15					
20	3-{4-[6-(5-Amino-3-fenilamino- [1,2,4]triazol-1- il)pirimidin-4- il]piperacin-1- il)-3- oxopropionitrilo	B	405,2	2,72	1H NMR (500 MHz, CDCl3) d 8,31 (1 H, s), 7,40 (2 H, d), 7,25 (2 H, t), 6,89 (1 H, t), 6,77 (1 H, s), 6,65 (2 H, s an), 6,45 (1 H, s), 3,82 (2 H, m), 3,70 (4 H, m), 3,52 (2 H, m), 3,40 (2 H, s) ppm
25					
30					
35					
40	(1-{6-[5-Amino-3-(2-fluoro-4-morfolin--4-il-fenilamino)[1,2,4]triazol-1-il)pirimidin-4-il]piperidin-4-il)metanol	B	470,3	2,53	1H NMR (500 MHz, CDCl3) d 8,28 (1 H, s), 8,00 (1 H, t), 6,80 (2 H, s an), 6,71 (1 H, s), 6,70-6,55 (3 H, m), 4,42 (2 H, m), 3,87 (1H, m), 3,50 (2 H, m), 3,40 (3 H, m), 3,00 (4 H, m), 2,86 (2 H, m), 1,80 (2 H, m) ppm
45					
50					
55	(1-{6-[5-Amino-3-(2-fluoro-4-morfolin-4-il-fenilamino)[1,2,4]triazol-1-il)pirimidin-	B	456,3	2,42	1H NMR (500 MHz, CDCl3) d 8,20 (1 H, s), 7,99 (1 H, t), 6,77 (2 H, s an), 6,62 (2 H, m), 6,53 (2 H, d), 3,77 (4
60					
65					

ES 2 318 189 T3

5	4-il)pirrolidin- 2-il)metanol				H, m), 3,69 (1 H, dd), 3,60 (1 H, t), 3,50 (1 H, m), 3,00 (4 H, m), 2,05 (2 H, m), 1,70 (4 H, m) ppm
10	(1-{6-[5-Amino-3-(2-fluoro-4-morfolin-4-il-fenilamino)[1,2,4]triazol-1-il]pirimidin-4-il}pirrolidin-2-il)metanol	B	456,3	2,42	1H NMR (500 MHz, CDCl3) d 8,20 (1 H, s), 7,99 (1 H, t), 6,77 (2 H, s an), 6,62 (2 H, m), 6,53 (2 H, d), 3,77 (4 H, m), 3,69 (1 H, dd), 3,60 (1 H, t), 3,50 (1 H, m), 3,00 (4 H, m), 2,05 (2 H, m), 1,70 (4 H, m) ppm
15					
20					
25					
30	(1-{6-[5-Amino-3-(2-fluoro-4-morfolin-4-il-fenilamino)[1,2,4]triazol-1-il]pirimidin-4-il}pirrolidin-3-ol	B	442,3	2,13	1H NMR (500 MHz, CDCl3) d 8,20 (1 H, s), 7,99 (1 H, t), 6,77 (2 H, s an), 6,62 (2 H, m), 6,53 (2 H, d), 3,77 (4 H, m), 3,69 (1 H, dd), 3,60 (1 H, t), 3,50 (1 H, m), 3,00 (4 H, m), 2,05 (2 H, m), 1,70 (4 H, m) ppm
35					
40					
45					
50	(1-{6-[5-Amino-3-(2-fluoro-4-morfolin-4-il-fenilamino)[1,2,4]triazol-1-il]pirimidin-4-il}pirrolidin-3-ol	B	442,3	2,13	1H NMR (500 MHz, CDCl3) d 8,20 (1 H, s), 7,99 (1 H, t), 6,77 (2 H, s an), 6,62 (2 H, m), 6,53 (2 H, d), 3,77 (4 H, m), 3,69 (1 H, dd), 3,60 (1 H, t), 3,50 (1 H, m), 3,00 (4 H, m), 2,05 (2 H, m), 1,70 (4 H,
55					
60					
65					

ES 2 318 189 T3

				m) ppm	
5	(1-(6-[5-Amino-	B	470,3	2,76	1H NMR (500 MHz, CDCl <sub>3</sub> ) d 8,29 (1 H, s), 8,02 (1 H, t), 6,82-6,70 (3 H, m), 3,82 (4 H, m), 3,77 (2 H, s), 3,09 (4 H, m), 2,00 (2 H, m), 1,90 (2 H, m), 1,8 (2 H, m), 1,70 (2 H, m) ppm
10	3-(2-fluoro-4-				
15	morfolin-4-				
	ilfenilamino)-				
	[1,2,4]triazol-1-				
	il]-pirimidin-4-				
	ilami-				
	no)ciclopentil)me-				
	tanol				
20	Éster etílico de	B	512,3	3,57	1H NMR (500 MHz, CDCl <sub>3</sub> ) d 8,28 (1 H, s), 7,96 (1 H, t), 6,88 (1 H, s an), 6,73 (1 H, s), 6,70-6,62 (2 H, m), 4,05 (2 H, q), 3,80 (4 H, m), 3,28 (1 H, dd) 3,15 (1 H, t), 3,02 (4 H, m), 2,49 (1 H, m), 2,05 (1 H, m), 1,76 (2 H, m), 1,52 (1 H, m), 1,20 (3 H, t) ppm
25	ácido (1-{6-[5-				
30	Amino-3-(2-				
35	fluoro-4-				
40	morfolin-4-il-				
	fenilami-				
	no)[1,2,4]triazol				
	-1-il]pirimidin-				
	4-il)piperidin-3-				
	carboxílico				
45	Éster etílico de	B	512,3	3,57	1H NMR (500 MHz, CDCl <sub>3</sub> ) d 8,28 (1 H, s), 7,96 (1 H, t), 6,88 (1 H, s an), 6,73 (1 H, s), 6,70-6,62 (2 H, m), 4,05 (2 H, q), 3,80 (4 H, m), 3,28 (1 H, dd) 3,15 (1 H, t), 3,02 (4 H, m), 2,49 (1 H, m), 2,05 (1 H, m), 1,76 (2 H, m), 1,52 (1 H, m), 1,20 (3 H, t) ppm
50	ácido (1-{6-[5-				
55	amino-3-(2-				
60	fluoro-4-				
65	morfolin-4-il-				
	fenilami-				
	no)[1,2,4]triazol				
	-1-il]pirimidin-				
	4-il)piperidin-3-				
	carboxílico				

ES 2 318 189 T3

5	2-({6-[5-Amino-3-(4-morfolin-4-ilfenilamino)[1,2,4]triazol-1-il]pirimidin-4-il}metilamino)-4-metilpentan-1-ol	B	468,3	2,65	1H NMR (500 MHz, CDC13) d 8,21 (1 H, s), 7,33 (2 H, d), 6,84 (2 H, d), 6,70 (2 H, s an), 6,66 (1 H, s), 6,40 (1 H, s), 3,80 (4 H, m), 3,62 (2 H, m), 3,02 (4 H, m), 2,89 (3 H, s), 1,50 (2 H, m), 1,42 (1 H, m), 1,21 (1 H, m), 0,85 (6 H, m) ppm
10					
15					
20					
25	2-({6-[5-Amino-3-(4-morfolin-4-ilfenilamino)[1,2,4]triazol-1-il]pirimidin-4-ilamino}-4-metilpentan-1-ol	B	454,3	2,31	1H NMR (500 MHz, CDC13) d 8,13 (1 H, s), 7,33 (2 H, d), 7,12 (1 H, s an), 6,97 (2 H, s an), 6,80 (2 H, d), 6,57 (1 H, s), 3,80 (5 H, m), 3,53 (1 H, m), 3,00 (4 H, m), 1,60 (1 H, m), 1,34 (2 H, m), 0,90 (3 H, m), 0,85 (4 H, m) ppm
30					
35					
40					
45	2-({6-[5-Amino-3-(4-morfolin-4-ilfenilamino)[1,2,4]triazol-1-il]pirimidin-4-ilamino}-4-metilpentan-1-ol	B	454,3	2,31	1H NMR (500 MHz, CDC13) d 8,13 (1 H, s), 7,33 (2 H, d), 7,12 (1 H, s an), 6,97 (2 H, s an), 6,80 (2 H, d), 6,57 (1 H, s), 3,80 (5 H, m), 3,53 (1 H, m), 3,00 (4 H, m), 1,60 (1 H, m), 1,34 (2 H, m), 0,90 (3 H, m), 0,85 (4 H, m) ppm
50					
55					
60					
65	2-{6-[5-Amino-3-(4-morfolin-4-	B	452,3	2,05	1H NMR (500 MHz, CDC13) d 8,24 (1 H,

ES 2 318 189 T3

5	ilfenilami- no)[1,2,4]triazol -1-il]pirimidin- 4-il}-piperidin- 3-il)metanol				s), 7,35 (2 H, d), 6,84 (4 H, m), 6,72 (1 H, s), 3,92 (1 H, dd), 3,78 (4 H, m), 3,48 (1 H, m), 3,41 (1 H, m), 3,29 (1 H, m), 3,00 (4 H, m), 1,80 (2 H, m), 1,67 (1 H, m), 1,50 (1 H, m), 1,36 (1 H, m) ppm
20	(1-{6-[5-Amino-3- (4-morfolin-4- ilfenilami- no)[1,2,4]triazol -1-il]pirimidin- 4-il}-piperidin- 3-il)metanol	B	452,3	2,16	<sup>1</sup> H NMR (500 MHz, CDCl <sub>3</sub> ) d 8,24 (1 H, s), 7,35 (2 H, d), 6,84 (4 H, m), 6,72 (1 H, s), 3,92 (1 H, dd), 3,78 (4 H, m), 3,48 (1 H, m), 3,41 (1 H, m), 3,29 (1 H, m), 3,00 (4 H, m), 1,80 (2 H, m), 1,67 (1 H, m), 1,50 (1 H, m), 1,36 (1 H, m) ppm
40	1-(4-{6-[5-Amino- 3-(4-morfolin-4- ilfenilami- no)[1,2,4]triazol -1-il]pirimidin- 4-il}-piperacin- 1-il)etanona	B	465,4	2,02	<sup>1</sup> H NMR (500 MHz, MeOD-d <sub>4</sub> ) d 8,38 (1 H, s), 7,47 (2 H, d), 6,95 (2 H, d), 6,82 (1 H, s), 3,81 (6 H, m), 3,78-3, 62 (6 H, m), 3,08 (4 H, m), 2,12 (3 H, s) ppm
55	Éster etílico de ácido 4-{6-[5- amino-3-(4- morfolin-4- ilfenilami- no)[1,2,4]triazol -1-il]pirimidin- 4-il}-piperacin-	B	495,4	2,61	<sup>1</sup> H NMR (500 MHz, MeOD-d <sub>4</sub> ) d 8,38 (1 H, s), 7,47 (2 H, d), 6,95 (2 H, d), 6,82 (1 H, s), 4,15 (2 H, q), 3,81 (4 H, m), 3,74 (4 H, m), 3,59 (4 H, m),

65

ES 2 318 189 T3

	1-carboxílico				3,08 (4 H, m), 1,25 H, t) ppm
5	1-(4-{6-[5-Amino-3-(2-metoxi-4-morfolin-4-ilfenilamino)[1,2,4]triazol-1-il]pirimidin-4-il}-piperidin-3-il)-metanol	B	482,4	2,39	1 H NMR (500 MHz, CDCl3) d 8,24 (1 H, s), 7,97 (1 H, d), 6,82 (1 H, s), 6,75 (1 H, s), 6,63 (2 H, s), 6,50 (1 H, dd), 6,46 (1 H, s), 3,90 (1 H, dd), 3,80 (7 H, m), 3,48 (3 H, m), 3,35 (1 H, m), 3,0 (4 H, m), 1,82 (2 H, m), 1,68 (1 H, m), 1,50 (1 H, m), 1,40 (1 H, m) ppm
10					
15					
20					
25					
30	2-{6-[5-Amino-3-(2-metoxi-4-morfolin-4-ilfenilamino)[1,2,4]triazol-1-il]pirimidin-4-ilamino}-4-metilpentan-1-ol	B	484,4	2,57	1 H NMR (500 MHz, CDCl3) d 8,20 (1 H, s), 7,99 (1 H, d), 6,89 (1 H, s), 6,70 (2 H, s), 6,60 (1 H, s), 6,43 (2 H, m), 3,80 (7 H, m), 3,72 (1 H, dd), 3,53 (1 H, dd), 3,0 (4 H, m), 1,64 (1 H, m), 1,40 (2 H, m), 0,93 (3 H, d), 0,87 (3 H, d) ppm
35					
40					
45					
50	2-{6-[5-Amino-3-(2-metoxi-4-morfolin-4-ilfenilamino)[1,2,4]triazol-1-il]pirimidin-4-il}-4-metilamino)-4-metilpetan-1-ol	B	498,4	2,9	1 H NMR (500 MHz, CDCl3) d 8,29 (1 H, s), 8,04 (1 H, d), 6,90 (1 H, s), 6,80 (2 H, s), 6,70 (1 H, s), 6,43 (2 H, m), 3,89 (7 H, m), 3,70 (2 H, m), 3,10 (4 H, m), 2,92 (3 H, s), 1,61 (2 H, m), 1,30 (1 H,
55					
60					
65					

ES 2 318 189 T3

				m), 0,90 (6 H, t) ppm	
5	1-{4-[4-(5-Amino-3- fenilami- no[1,2,4]- 10 triazol-1- il)piridin-2- 15 il]piperacin-1- il}etanona	B	379,2	1,88	1H NMR (500 MHz, CDC13) d 8,20 (1 H, d), 7,93 (1 H, s), 7,41 (2 H, d), 7,21 (2 H, t), 6,89 (1 H, t), 6,81 (1 H, s), 6,80 (1 H, d), 6,39 (1 H, s), 3,70 (2 H, m), 3,63 20 (2 H, m), 3,51 (4 H, m), 2,10 (3 H, s) ppm
25	[4'-(5-Amino-3- fenilami- no[1,2,4]- 30 triazol-1-il)- 3,4,5,6- tetrahidro-2H- [1,2']bipiridinil 35 -3-il)]metanol	B	366,3	1,84	1H NMR (500 MHz, CDC13) d 8,05 (1 H, d), 7,35 (2 H, d), 7,20 (2 H, t), 7,01 (1 H, m), 6,83 (1 H, t), 6,75 (1 H, s), 6,61 (1 H, d), 3,75 (1 H, dd), 3,70 (1 H, dd), 3,50-3,20 (4 H, 40 m), 1,79 (2 H, m), 1,60 (1 H, m), 1,45 (1 H, m), 1,25 (1 H, m) ppm
45	1-[6-(4- Clorofenilami- no)pirimidin-4- 50 il]-N3-(2-fluoro- 4-morfolin-4- ilfenil)-1H- [1,2,4]-triazol- 55 3,5-diamina	B	482	4,4	
60	1-[6-(2,5- Dimetoxifenilami- no))pirimidin-4- 65 il]-N3-(2-fluoro- 4-metoxifenil)-	B	453,2	3,7	

ES 2 318 189 T3

5	1H-[1,2,4]- triazol-3,5- diamina				
10	N3-(2-Fluoro-4- metoxifenil)-1- [6-(5-metoxi-2- metilfenilamino)- pirimidin-4-il]- 1H-[1,2,4]- triazol-3,5- diamina	B	437,2	3,7	
15					
20	N3-(2-Fluoro-4- metoxifenil)-1- (6- fenilaminopirimi- din-4-il)-1H- [1,2,4]-triazol- 3,5-diamina	B	393,2	3,8	
25					
30	2(R)-{6-[5-Amino- 3-(2-fluoro-4- metoxifenilami- no)- [1,2,4]triazol-1- il]pirimidin-4- ilamino]-4- metilpentan-1-ol	B	417	3,15	500 MHz DMSO-d6: 8,8 (m an, 1H), 8, 459 (m an, 1H), 8,4 (s, 1H), 7,83 (t, 1H), 6,9 (d, 1H), 6,75 (m, 2H), 4, 2 (m, 1H), 3,75 (s, 3H), 3,4 (d an, 2H), 1,65 (m, 1H), 1, 4 (m, 2H), 0,9 (d, 6H)
35					
40					
45					
50	2(R)-{6-[5-Amino- 3-(2-fluoro-4- metoxifenilami- no)- [1,2,4]triazol-1- il]pirimidin-4- ilamino]-4- metilpentan-1-ol	B	417	3,15	500 MHz DMSO-d6: 8,8 (m an, 1H), 8, 459 (m an, 1H), 8,4 (s, 1H), 7,83 (t, 1H), 6,9 (d, 1H), 6,75 (m, 2H), 4, 2 (m, 1H), 3,75 (s, 3H), 3,4 (d an, 2H), 1,65 (m, 1H), 1, 4 (m, 2H), 0,9 (d, 6H)
55					
60					
65	(1-{6-[5-Amino-3-	B	415	3,07	500 MHz DMSO-d6:



ES 2 318 189 T3

5	(2-fluoro-4-metoxifenilamino)- [1,2,4]triazol-1-il]pirimidin-4-ilamino}- ciclopentil)metanol				8,7 (m an, 1H), 8,45 (m an, 1H), 7,9 (t, 1H), 6,9 (d, 1H), 6,75 (m, 2H), 3,75 (s, 3H), 3,6 (m, 2H), 1,95 (m, 2H), 1,75 (m, 2H), 1,65 (m, 2H), 1,54 (m, 2H)
15	(1-{6-[5-Amino-3-(2-fluoro-4-metoxifenilamino)- [1,2,4]triazol-1-il]pirimidin-4-il)metanol	B	415	2,94	500MHz DMSO-d6 : 8,65 (m an, 1H), 8, 4 (s, 1H), 7,9 (t, 1H), 6,9 (d, 1H), 6,77 (d, 1H), 6,67 (s, 1H), 4,4 (m an, 1H), 3,75 (s, 3H), 3,3 (m, 2H), 3,0 (t, 2H), 2,0 (d m, 1H), 1,77 (d, 2H), 1,7 (m, 1H), 1,1 (cuatr, 2H)
20					
25					
30					
35	2(S)-{6-[5-Amino-3-(2-fluoro-4-morfolin-4-il-fenilamino)[1,2,4]triazol-1-il]pirimidin-4-ilamino}-2-feniletanol	B	492,2	2,73	500 MHz (dmso) 8,25 (s, 1H), 8,19 (m, 1H), 8,07 (m, 1H), 7,83 (dd, 1H), 7,67 (m, 2H), 7,36 (m, 2H), 7,31 (dd, 2H), 7,23 (dd, 1H), 6,83 (dd, 1H), 6,73 (m, 1H), 5,22 (m, 1H), 3,74 (m, 4H), 3,64 (m, 2H), 3,08 (m, 2-4H) ppm
40					
45					
50					
55	Éster etílico de ácido 4-{6-[5-Amino-3-(2-fluoro-4-morfolin-4-ilfenilamino)-[1,2,4]triazol-1-il]pirimidin-4-	B	527,3	3	500 MHz (dmso) 8,31 (s, 1H), 8,18 (m, 1H), 7,78 (dd, 1H), 7,70 (m, 2H), 7,63 (d, 1H), 6,82 (dd, 1H), 6,70 (dd, 1H), 6,54 (s, 1H), 4,11- 4,02 (m erizado,
60					
65					

ES 2 318 189 T3

5	ilami- no}piperidin-1- carboxílico				1H), 4,04 (q, 2H), 3,90 (m, 2H), 3,73 (m, 4H), 3,06 (m, 4H), 2,98 (m, 2H), 1,87 (m, 2H), 1,32 (m, 2H), 1,18 (t, 3H) ppm
10					
15	2(R)-{6-[5-Amino- 3-(2-fluoro-4- morfolin-4- ilfenilamino)- [1,2,4]triazol-1- il]pirimidin-4- ilamino}propan-1- ol	B	430,2	2,05	500 MHz (dmso) 8, 29 (s, 1H), 8,22 (s an, 1H), 7,81 (dd, 1H), 7,72 (m, 2H), 7,54 (m, 1H), 6,83 (dd, 1H), 6,70 (dd, 1H), 6,58 (s an, 1H), 4,10 (m, 1H), 3,73 (m, 4H), 3,45 (dd, 1H), 3,34 (m, 1H), 3,06 (m, 4H), 1,12 (d, 3H) ppm
20					
25					
30	2(S)-{6-[5-Amino- 3-(2-fluoro-4- morfolin-4- ilfenilamino)- [1,2,4]triazol-1- il]pirimidin-4- ilamino}-3- metilbutan-1-ol	B	458,3	2,51	500 MHz (dmso) 8,27 (s, 1H), 7,82 (s an, 1H), 7,82 (dd, 1H), 7,71 (m, 2H), 7,45 (m, 1H), 6,83 (d, 1H), 6,71 (d, 1H), 6,67 (s an, 1H), 4,00 (m, 1H), 3,73 (m, 4H), 3,46 (d,-2H), 3,07 (m, 4H), 1,92 (m, 1H), 0,90 (t,6H) ppm
35					
40					
45					
50	N3-Fenil-1-(2- fenilaminopiri- din-4-il)-1H- [1,2,4]-triazol- 3,5-diamina	B	344,2	2,38	500 MHz (DMSO) 10,27 (bs s, 1H), 9,24 (s, 1H), 8,09 (d, 1H), 7,55 (d, 2H), 7,49 (m, 4H), 7,33 (s, 1H), 7,25 (m, 2H), 7,23 (t, 2H), 7,09 (s an, 2H), 6,86 (t, 1H) ppm
55					
60					
65					

ES 2 318 189 T3

5	N3-(2,4-Difluorofenil)-1- ]6-(4-metilpiperacin-4-il)-1H-[1,2,4]- 10 triazol-3,5-diamina	A	388,30	1,63	(500 MHz, DMSO-d6) 8,62 (s, 1H), 8,47 (d, 1H), 8,13 (m, 1H), 7,82 (s, 2H), 7,23 (m, 1H), 7,02 (m, 1H), 6,86 (s, 1H), 4,55 (d, 2H), 3,54 (d, 2H), 3,29 (t, 2H), 3,11 (m, 2H), 2,86 (s, 3H) ppm
20	1-(6-Dietilaminopiri- midin-4-il)-N3- 25 (2,4-difluorofenil)- 1H-[1,2,4]- 30 triazol-3,5-diamina	A	361,20	3,91	(500 MHz, DMSO-d6) 8,66 9s, 1H), 8,36 (s, 1H), , 8,04 (m, 1H), 7,77 (s, 2H), 7,21 (m, 1H), 7,01 (m, 1H), 6,56 (s, 1H), 3,54 (m, 4H), 1,15 (t, 6H) ppm
35	N3-(2-Metoxifenil)-1- [6-(2-pirrolidin- 1-il-etilamino)- 40 pirimidin-4-il]- 1H-[1,2,4]- 45 triazol-3,5-diamina	A	396,30	1,81	(500 MHz, DMSO-d6) 9,48 (s, 1H), 8,39 (s, 1H), 8,12 (dd, 1H), 7,87 (sd, 1H), 7,77 (s, 2H), 7, 38 (s, 1H), 7,01 (dd, 1H), 6,91 (m, 2H), 6,70 (s, 1H), 3, 87 (s, 3H), , 3,70 (m, 2H), 3,62 (m, 2H), 3,34 (m, 2H), 3,08 (m, 2H), 2, 02 (m, 2H), 1,87 (m, 2H) ppm
55	N3-(2,4-Difluorofenil)-1- [6-(2-pirrolidin- 1-il-etilamino)- 60 pirimidin-4-il]- 1H-[1,2,4]- 65 triazol-3,5-diamina	A	402,30	1,85	500 MHz, DMSO-d6) 8,62 (s, 1H), 8,39 (s, 3H), 8, 06 (m, 1H), 7,84 (s, 1H), 7,75 (s, 2H), 7,24 (m, 1H), 6,99 (m, 1H), 6,62 (s, 1H), 3,68 (m, 2H), 3,61

ES 2 318 189 T3

5				(m, 2H), 3,34 (m, 2H), 3,07 (m, 2H), 2,02 (m, 2H), 1,86 (m, 2H) ppm	
10	N3-Indan-4-il-1-[6-(2-pirrolidin-1-il-etilamino)pirimidin-4-il]-1H-[1,2,4]-triazol-3,5-diamina	A	406,30	2,70	(500 MHz, DMSO-d6) 8,39 (s, 1H), 8,08 (s, 3H), 7,85 (s, 1H), 7,80 (d, 1H), 7,71 (s, 2H), 7,05 (t, 1H), 6,81 (d, 1H), 6,65 (s, 1H), 3,69 (m, 2H), 3,61 (m, 2H), 3,35 (m, 1H), 3,07 (m, 2H), 2,86 (, m, 4H), 2,01 (m, 4H), , 1,86 (m, 2H) ppm
15					
20					
25					
30	N3-Indan-4-il-1-[6-(4-metilpiperacin-1-il)pirimidin-4-il]-1H-[1,2,4]-triazol-3,5-diamina	A	392,30	2,61	(500 MHz, DMSO-d6) 8,48 (s, 1H), 8,08 (s, 1H), 7,80 (d, 1H), 7,77 (s, 2H), 7,08 (t, 1H), 6,84 (s, 1H), 6,80 (d, 1H), 4,52 (m, 2H), 3,54 (m, 2H), , 3,30 (m, 2H), 3,11 (m, 2H), 2,85 (m, 7H), 1,99 (m, 4H), ppm
35					
40					
45					
50	1-[6-(4-Ciclorpopilpiperacin-1-il)pirimidin-4-il]-N3-indan-4-il-1H-[1,2,4]-triazol-3,5-diamina	A	418,30	2,15	(500 MHz, DMSO-d6) 8,48 (s, 1H), 8,10 (s, 1H), 7,80 (d, 1H), 7,77 (s, 2H), 7,07 (t, 1H), 6,84 (s, 1H), 6,81 (d, 1H), 4,53 (m an, 2H), 3,59 (m an, 2H), 3,30 (m an, 4H), 2,86 (m, 5H), 1,99 (m, 2H), 0,97 (m an, 2H), 0,84 (m
55					
60					
65					

ES 2 318 189 T3

				an, 2H) ppm	
5	1-[6-(4-Ciclorpopilpiperacin-1-il)pirimidin-4-il]-N3-(2-metoxifenil)-1H-[1,2,4]-triazol-3,5-diamina	A	408,30	1,88	(500 MHz, DMSO-d6) 8,48 (s, 1H), 8,16 (dd, 1H), 7,84 (s, 2H), 7,38 (s, 1H), 7,00 (dd, 1H), 6,99 (m, 3H), 4,6 (m an, 2H), 3,87 (s, 3H), 3,6 (m an, 2H), 3,30 (m an, 4H), 2,9 (m an, 1H), 0,98 (m an, 2H), 0,85 (m an, 2H) ppm
10					
15					
20					
25	1-[6-(4-Ciclorpopilpiperacin-1-il)pirimidin-4-il]-N3-(2,4-difluorofenil)-1H-[1,2,4]-triazol-3,5-diamina	A	414,30	2,45	(500 MHz, DMSO-d6) 8,64 (s, 1H), 8,47 (s, 1H), 8,12 (m, 1H), 7,82 (s, 2H), 7,23 (m, 1H), 7,01 (m, 1H), 6,83 (s, 1H), 4,5 (m an, 2H), 3,6 (m an, 2H), 3,30 (m an, 4H), 2,85 (m an, 1H), 0,95 (m an, 2H), 0,83 (m an, 2H) ppm
30					
35					
40					
45	N3-(4-Morfolin-4-ilfenil)-1-[6-(2-pirrolidin-1-iletilamino)pirimidin-4-il]-1H-[1,2,4]-triazol-3,5-diamina	A	451,30	0,24	(500 MHz, DMSO-d6) 8,91 (s, 1H), 8,38 (s, 1H), 7,84 (s, 1H), 7,70 (s, 2H), 7,50 (d, 2H), 6,90 (d, 2H), 6,66 (s, 1H), 3,76 (m, 4H), 3,69 (m, 2H), 3,62 (m an, 2H), 3,35 (m, 2H), 3,04 (m, 6H), 2,02 (m, 2H), 1,86 (m, 2H) ppm
50					
55					
60					
65	N3-(4-Morfolin-4-ilfenil)-1-(6-	A	423,30	1,98	(500 MHz, DMSO-d6) 8,93 (s, 1H), 8,88

ES 2 318 189 T3

5	piperacin-1-il- pirimidin-4-il]- 1H-[1,2,4]- triazol-3,5- diamina				(s, 1H), 8,45 (s, 1H), 7,76 (s, 2H), 7,53 (d, 2H), 6,94 (d, 2H), , 6,82, (s, 1H), 3,89 (m, 4H), 3,76 (m, 4H), 3,24 (m, 4H), 3, 05 (m, 4H) ppm
15	1-[6-(4- Metilpiperacin-1- il)-pirimidin-4- il]-N5-(4- 20 morfolin-4- ilfenil)-1H- [1,2,4]-triazol- 25 3,5-diamina	A	437,30	2,30	(DMSO-d6, 500 MHz) 10,85 (s, 1H), 8,54 (d, 1H), 7, 58 (dd, 2H), 6,96 (d, 2H), 6,76 (s, 1H), 5,80 (an, 2H), 4, 5 (m an, 2H), 3,75 (m, 4H), 3,53 (m, 2H), , 3,29 (m, 2H), 3,10 (m, 2H), 3,07 (m, 4H), 2,85 (s, 3H) ppm
35	1-[6-(4- Ciclopropilpipe- racin-1-il)- pirimidin-4-il]- 40 N3-(4-morfolin-4- ilfenil)-1H- [1,2,4]-triazol- 45 3,5-diamina	A	463,40	2,07	(500 MHz, DMSO-d6) 8,92 (s, 1H), 8,47 (s, 1H), 7,76 (s, 2H), 7,53 (d, 2H), 6,92 (d, 2H), 6,86 (s, 1H), 4,5 (m an, 2H), 3,75 (m, 4H), 3,6 (m an, 2H), 3,3 (m an, 4H), 3,04 (m, 4H), 2,9 (m an, 1H), , 0,98 (m, 2H), 0,86 (m, 2H) ppm
55	1-[6-(2- Dimetilaminoeti- lamino)- pirimidin-4-il]- 60 N3-(2-metoxi-4- morfolin-4- ilfenil)-1H- [1,2,4]-triazol-	A	455,3	1,8	CD3CN : 11,1 (s, 1H), 8, 3 (s, 1H), 8, 1 (d, 1H), 6, 6 (s, 1H), 6,4 (m, 2H), , 5,9 (bs, 1H), 4, 4 (s, 1H), 3,8 (s, 3H), 3,7 (m, 4H), 3, 2 (m,

65

ES 2 318 189 T3

	3,5-diamina				8H), 3, 0 (m, 4H), 2,4 (m, 2H)
5	1-[6-(2-Dimetilaminoetilamino)-pirimidin-4-il]-N3-(4-morfolin-4-ilfenil)-1H-[1,2,4]-triazol-3,5-diamina	A	425,3		DMSO-d6 : 8,8 (s, 1H), 8, 3 (s, 1H), 7,65 (bs, 2H), 7,5 (d, 2H), 6,85 (d, 2H), 6,65(bs, 1H), 3,7 (m, 4H), 3,4(bs,2H), 3,0(m,4H), 2,4(m,2H), 2,2 (bs,6H)
10					
15					
20	1-[6-(2-Dimetilaminoetilamino)-pirimidin-4-il]-N5-(4-morfolin-4-ilfenil)-1H-[1,2,4]-triazol-3,5-diamina	A	425,3		DMSO-d6 : 8,4 (bs, 1H), 7,55 (m, 3H), 6,95 (d, 2H), 6, 5 (bs, 1H), 5,7 (bs, 2H), 3, 75 (m, 4H), 3,5 (bs, 2H), 3, 05 (m, 4H), 2, 4 (m, 2H), 2,2 (s, 6H)
25					
30					
35	1-[6-(3-Metilpiperacin-1-il)pirimidin-4-il]-N3-(4-morfolin-4-ilfenil)-1H-[1,2,4]-triazol-3,5-diamina	A	437,33	0,31	DMSO-d6: 8,82 (s, 1H), 8,35 (s, 1H), 7, 71 (bs, 2H), 7,47 (d, 2H), 6, 87 (d, 2H), 6, 68 (s, 1H), 4,25 (m, 1H), 4,15 (m, 1H), 3, 72 (m, 4H), 2, 97 (m, 5H), 2,89 (t, 1H), 2, 67 (m, 2H), 2, 5 (m, 1H), 2,34 (m, 1H), 1, 04 (d, 3H)
40					
45					
50	1-[6-(3-Dimetilaminopirrolidin-1-il)pirimidin-4-il]-N3-(4-morfolin-4-ilfenil)-1H-[1,2,4]-triazol-3,5-diamina	A	451,40	0,80	DMSO-d6: 8,82(s,1H), 8,34(s,1H), 7,70 (s, 2H), 7,49 (d, 2H), 6, 87 (d, 2H), 6, 39 (s, 1H), 3,71 (m, 4H), 2, 99 (m, 4H), 2,49 (s, 7H), 1,86 (bs, 1H), 3,9-
55					
60					
65					

ES 2 318 189 T3

				2, 6 (5H)	
5	1-[6-(4-Me-	A	467,20	1,46	CD3CN : 8,25 (s, 1H), 7,43 (d, 2H), 6,83 (m, 3H), 6,64 (bs, 1H), 3,66 (m, 4H), 3,57 (m, 2H), 3,08 (s, 3H), 2,98 (m, 4H), 2,6-2,4, (m, 6H), 0,95 (t, 6H)
10	til[1,4]diazepan-1-il)pirimidin-4-il]-N3-(4-				
15	morfolin-4-ilfenil)-1H-[1,2,4]-triazol-3,5-diamina				
20	1-[6-[(2-Dietilaminoe-	A	467,20	1,46	CD3CN: 8,25 (s, 1H), 7,43 (d, 2H), 6,83 (m, 3H), 6,64 (bs, 1H), 3,66 (m, 4H), 3,57 (m, 2H), 3,08 (s, 3H), 2,98 (m, 4H), 2,6 (m, 6H), 0,95 (t, 6H)
25	til)metilamino]pirimidin-4-il]-N3-(4-				
30	morfolin-4-ilfenil)-1H-[1,2,4]-triazol-3,5-diamina				
35	1-[6-(4-	A	437,20	1,50	DMSO-d6: 9,9 (bs, 1H), 8,9 (s, 1H), 8,4 (s, 1H), 7,75 (bs, 2H), 7,5 (d, 2H), 6,9 (d, 2H), 6,8 (s, 1H), 4,5 (m, 2H), 3,75 (4H), 3,5 (m, 2H), 3,3 (m, 2H), 3,1 (m, 6H), 2,8 (s, 3H)
40	Isopropilpiperacin-1-				
45	il)pirimidin-4-il]-N3-(4-				
50	morfolin-4-ilfenil)-1H-[1,2,4]-triazol-3,5-diamina				
55	N3-(2,4-Difluorofenil)-1-	A	388,30	1,63	(500 MHz, DMSO-d6) 8,62 (s, 1H), 8,47 (d, 1H), 8,13 (m, 1H), 7,82 (s, 2H), 7,23 (m, 1H), 7,02 (m, 1H), 6,86 (s, 1H), 4,55 (d, 2H), 3,54 (d, 2H), 3,29 (t, 2H), 3,11 (m, 2H), 2,86 (s, 3H) ppm
60	[6-(4-				
65	metilpiperacin-1-il)-pirimidin-4-il]-1H-[1,2,4]-triazol-3,5-diamina				
	1-(6-	A	361,20	3,91	(500 MHz, DMSO-d6) 8,66 9s, 1H), 8,36
	Dietilaminopiri-				



ES 2 318 189 T3

5	midin-4-il)-N3-(2,4-difluorofenil)-1H-[1,2,4]-triazol-3,5-diamina			(s, 1H), 8,04 (m, 1H), 7,77 (s, 2H), 7,21 (2, 1H), 7,01 (m, 1H), , 6,56 (s, 1H), 3,54 (m, 4H), 1,15 (t, 6H) ppm	
10	N3-(2-Metoxifenil)-1-[6-(2-pirrolidin-1-iletilamino)pirimidin-4-il]-1H-[1,2,4]-triazol-3,5-diamina	A	396,30	1,81	DMSO-d6) 9,48 (s, 1H), 8,39 (s, 1H), 8,12 (dd, 1H), 7,87 (sd, 1H), 7,77 (s, 2H), 7,38 (s, 1H), 7,01 (dd, 1H), 6,91 (m, 2H), 6,70 (s, 1H), 3,87 (s, 3H), 3,70 (m, 2H), 3,62 (m, 2H), 3,34 (m, 2H), 3,08 (m, 2H), 2,02 (m, 2H), 1,87 (m, 2H) ppm
15	N3-(2,4-Difluorofenil)-1-[6-(2-pirrolidin-1-iletilamino)pirimidin-4-il]-1H-[1,2,4]-triazol-3,5-diamina	A	402,30	1,85	(500 MHz, DMSO-d6) 8,62 (s, 1H), 8,39 (s, 3H), ,8,06 (m, 1H), 7,84 (s, 1H), 7,75 (s, 2H), 7,24 (m, 1H), 6,99 (m, 1H), 6,62 (s, 1H), 3,68 (m, 2H), 3,61 (m, 2H), , 3,34 (m, 2H), 3,07 (m, 2H), 2,02 (m, 2H), 1,86 (m, 2H) ppm
20	N3-Indan-4-il-1-[6-(2-pirrolidin-1-iletilamino)pirimidin-4-il]-1H-[1,2,4]-triazol-3,5-diamina	A	406,30	2,70	(500 MHz, DMSO-d6) 8,39 (s, 1H), 8,08 (s, 3H), 7,85 (s, 1H), 7,80 (d, 1H), 7,71 (s, 2H), 7,05 (t, 1H), 6,81 (d, 1H), 6,65 (s, 1H), 3,69 (m, 2H), 3,61 (m, 2H), , 3,35 (m, 2H), 3,07 (m, 2H),
25					
30					
35					
40					
45					
50					
55					
60					
65					

ES 2 318 189 T3

5				2,86 (m, 4H), 2,01 (m, 4H), , 1,86 (m, 2H) ppm
10	N3-Indan-4-il-1-[6-(4-metilpiperacin-1-il)pirimidin-4-il]-1H-[1,2,4]-triazol-3,5-diamina	A	392,30	2,061 (500 MHz, DMSO-d6) 8,48 (s, 1H), 8,08 (s, 1H), 7,80 (d, 1H), 7,77 (s, 2H), 7,08 (t, 1H), 6,84 (s, 1H), 6,80 (d, 1H), 4,52 (m, 2H), 3,54 (m, 2H), 3,30 (m, 2H), 3,11 (m, 2H), 2,85 (m, 7H), 1,99 (m, 4H), ppm
25	1-[6-(4-ciclopropilpiperacin-1-il)pirimidin-4-il]-n3-indan-4-il-1H-[1,2,4]-triazol-3,5-diamina	A	418,30	2,15 (500 MHz, DMSO-d6) 8,48 (s, 1H), 8,10 (s, 1H), 7,80 (d, 1H), 7,77 (s, 2H), 7,07 (t, 1H), 6,84 (s, 1H), 6,81 (d, 1H), 4,53 (m an, 2H), 3,59 (m an, 2H), 3,30 (m an, 4H), 2,86 (m, 5H), 1,99 (m, 2H), 0,97 (m an, 2H), 0,84 (m an, 2H) ppm
45	1-[6-(4-Ciclopropilpiperacin-1-il)pirimidin-4-il]-N3-(2-metoxifenil)-1H-[1,2,4]-triazol-3,5-diamina	A	408,30	1,88 (500 MHz, DMSO-d6) 8,48 (s, 1H), 8,16 (dd, 1H), , 7,84 (s, 2H), 7,38 (s, 1H), 7,00 (dd, 1H), 6,99 (m, 3H), 4,6 (m an, 2H), 3,87 (s, 3H), 3,6 (m an, 2H), 3,30 (m an, 4H), 2,9 (m an, 1H), 0,98 (m an, 2H), 0,85 (m an, 2H) ppm
65	1-[6-(4-	A	414,30	2,45 (500 MHz, DMSO-d6)

ES 2 318 189 T3

5	Ciclopropilpiperacina-1-ilpirimidin-4-il]-N3-(2,4-difluorofenil)-1H-[1,2,4]-triazol-3,5-diamina				8,64 (s, 1H), 8,47 (s, 1H), 8,12 (m, 1H), 7,82 (s, 2H), 7,23 (m, 1H), 7,01 (m, 1H), 6,83 (s, 1H), 4,5 (man, 2H), 3,6 (man, 2H), 3,30 (man, 4H), 2,85 (man, 1H), 0,95 (man, 2H), 0,83 (man, 2H) ppm
20	N3-(4-Morfolin-4-ilfenil)-1-[6-(2-pirrolidin-1-iletilamino)pirimidin-4-il]-1H-[1,2,4]-triazol-3,5-diamina	A	451,30	0,24	(500 MHz, DMSO-d6) 8,91 (s, 1H), 8,38 (s, 1H), 7,84 (s, 1H), 7,70 (s, 2H), 7,50 (d, 2H), 6,90 (d, 2H), 6,66 (s, 1H), 3,76 (m, 4H), 3,69 (m, 2H), 3,62 (man, 2H), 3,35 (m, 2H), 3,04 (m, 6H), 2,02 (m, 2H), 1,86 (m, 2H) ppm
40	N3-(4-Morfolin-4-ilfenil)-1-(6-piperacina-1-ilpirimidin-4-il)-1H-[1,2,4]-triazol-3,5-diamina	A	423,30	1,98	(500 MHz, DMSO-d6) 8,93 (s, 1H), 8,88 (s, 1H), 8,45 (s, 1H), 7,76 (s, 2H), 7,53 (d, 2H), 6,94 (d, 2H), 6,82 (s, 1H), 3,89 (m, 4H), 3,76 (m, 4H), 3,24 (m, 4H), 3,05 (m, 4H) ppm
55	1-[6-(4-Metilpiperacina-1-ilpirimidin-4-il]-N5-(4-morfolin-4-ilfenil)-1H-[1,2,4]-triazol-	A	437,30	2,30	(DMSO-d6, 500 MHz) 10,85 (s, 1H), 8,54 (d, 1H), 7,58 (dd, 2H), 6,96 (d, 2H), 6,76 (s, 1H), 5,80 (an, 2H), 4,5 (man, 2H), 3,75

65

ES 2 318 189 T3

5	3,5-diamina			(m, 4H), 3,53 (m, 2H), 3,29 (m, 2H), 3,10 (m, 2H), 3,07 (m, 4H), 2,85 (s, 3H) ppm	
10	1-[6-(4-Ciclopropilpiperacin-1-il)pirimidin-4-il]-N3-(4-morfolin-4-ilfenil)-1H-[1,2,4]-triazol-3,5-diamina	A	463,40	2,07	(500 MHz, DMSO-d6) 8,92 (s, 1H), 8,47 (s, 1H), 7,76 (s, 2H), 7,53 (d, 2H), 6,92 (d, 2H), 6,86 (s, 1H), 4,5 (m an, 2H), 3,75 (m, 4H), 3,6 (m an, 2H), 3,3 (m an, 4H), 3,04 (m, 4H), 2,9 (m an, 1H), 0,98 (m, 2H), 0,86 (m, 2H) ppm
15					
20	1-[6-(2-Dimetilaminoetilamino)pirimidin-4-il]-N3-(2-metoxi-4-morfolin-4-ilfenil)-1H-[1,2,4]-triazol-3,5-diamina	A	455,3	1,8	CD3CN : 11,1 (s, 1H), 8,3 (s, 1H), 8,1 (d, 1H), 6,6 (s, 1H), 6,4 (m, 2H), , 5,9 (bs, 1H), 4,4 (s, 1H), 3,8 (s, 3H), 3,7 (m, 4H), 3,2 (m, 8H), 3,0 (m, 4H), 2,4 (m, 2H)
25					
30	1-[6-(2-Dimetilaminoetilamino)pirimidin-4-il]-N3-(4-morfolin-4-ilfenil)-1H-[1,2,4]-triazol-3,5-diamina	A	425,3		DMSO-d6: 8,8 (s, 1H), 8,3 (s, 1H), 7,65 (bs, 2H), 7,5 (d, 2H), 6,85 (d, 2H), 6,65 (bs, 1H), 3,7 (m, 4H), 3,4 (bs, 2H), 3,0 (m, 4H), 2,4 (m, 2H), 2,2 (bs, 6H),
35					
40	1-[6-(2-Dimetilaminoetilamino)pirimidin-4-il]-N5-(4-	A	425,3		DMSO-d6 : 8,4 (bs, 1H), 7,55 (m, 3H), 6,95 (d, 2H), 6,5 (bs, 1H), 5,7 (bs,
45					
50					
55					
60					
65					

ES 2 318 189 T3

5	morfolin-4-ilfenil)-1H-[1,2,4]-triazol-3,5-diamina				2H), 3,75 (m, 4H), 3,5 (bs, 2H), 3,05 (m, 4H), 2,4 (m, 2H), 2,2 (s, 6H)
10	1-[6-(3-Metilpiperacin-1-il)pirimidin-4-il]-N3-(4-morfolin-4-ilfenil)-1H-[1,2,4]-triazol-3,5-diamina	A	437,33	0,31	DMSO-d6: 8,82 (s, 1H), 8,35 (s, 1H), 7,71 (bs, 2H), 7,47 (d, 2H), 6,87 (d, 2H), 6,68 (s, 1H), 4,25 (m, 1H), 4,15 (m, 1H), 3,72 (m, 4H), 2,97 (m, 5H), 2,89 (t, 1H), 2,67 (m, 2H), 2,53 (m, 1H), 2,34 (m, 1H), 1,04 (d, 3H)
15	1-[6-(3-Dimetilaminopirrolidin-1-il)pirimidin-4-il]-N3-(4-morfolin-4-ilfenil)-1H-[1,2,4]-triazol-3,5-diamina	A	451,40	0,80	DMSO-d6: 8,82 (s, 1H), 8,34 (s, 1H), 7,70 (s, 2H), 7,49 (d, 2H), 6,87 (d, 2H), 6,39 (s, 1H), 3,71 (m, 4H), 2,99 (m, 4H), 2,49 (s, 7H), 1,86 (bs, 1H), 3,9-2,6 (5H)
30	1-[6-(4-Metil-[1,4]diazepan-1-il)pirimidin-4-il]-N3-(4-morfolin-4-ilfenil)-1H-[1,2,4]-triazol-3,5-diamina	A	467,20	1,46	CD3CN: 8,25 (s, 1H), 7,43 (d, 2H), 6,83 (m, 3H), 6,64 (bs, 1H), 3,66 (m, 4H), 3,57 (m, 2H), 3,08 (s, 3H), 2,98 (m, 4H), 2,6-2,4 (m, 6H), 0,95 (t, 6H)
40	1-[6-[(2-Dietilaminoetil)metilamino]pirimidin-4-il]-N3-(4-morfolin-4-ilfenil)-1H-[1,2,4]-triazol-	A	467,20	1,46	CD3CN: 8,25 (s, 1H), 7,43 (d, 2H), 6,83 (m, 3H), 6,64 (bs, 1H), 3,66 (m, 4H), 3,57 (m, 2H), 3,08 (s, 3H), 2,98 (m, 4H), 2,6-2,4,
55					
60					
65					

ES 2 318 189 T3

	3,5-diamina			(m, 6H), 0,95 (t, 6H)	
5	1-[6-(4- Isopropilpipera- cin-1- 10 il]pirimidin-4- il]-N3-(4- morfolin-4- 15 ilfenil)-1H- [1,2,4]-triazol- 3,5-diamina	A	437,20	1,50	DMSO-d6: 9,9 (bs, 1H), 8,9 (s, 1H), 8,4 (s, 1H), 7,75 (bs, 2H), , 7,5 (d, 2H), 6,9 (d, 2H), 6,8 (s, 1H), 4,5 (m, 2H), 3,75 (4H), 3,5 (m, 2H), 3,3 (m, 2H), 3,1 (m, 6H), 2,8 (s, 3H)
20	1-(6- Cloropirimidin-4- 25 il)-N3-(2-fluoro- 4-morfolin-4- ilfenil)-1H- [1,2,4]-triazol- 30 3,5-diamina		391,2	3,02	500 MHz (dmsO) 8,79 (s, H), 8,44 (s, 1H), 7,87 (s, 2H), 7,82 (t, 1H), 7,50 (s, 1H), 6,82 (dd, 1H), 6,77 (dd, 1H), 3,72 (m, 4H), 3,07 (m, 4H) ppm
35	1-(6- Cloropirimidin-4- 35 il)-N3-fenil-1H- [1,2,4]-triazol- 40 3,5-diamina		288,15	3,31	<sup>1</sup> H NMR (500 MHz, DMSO-d6) δ 9,30 (1H, s), 8,81 (1 H, s), 7,91 (2 H, s), 7,62 (3 H, m), 7,28 (2 H, t), 6,87 (1 H, t) ppm
45	1-(6- Cloropirimidin-4- 45 il)-N3-(2-fluoro- 4-metoxifenil)- 50 1H-[1,2,4]- triazol-3,5- diamina				(500 MHz, DMSO-d6) δ 8,80 (d, 1H), 8,52 (s, 1H), 7,89 (m, 3H), 7,52 (d, 1H), 6,85 (dd, 1H), 6,79 (dd, 1H) ppm

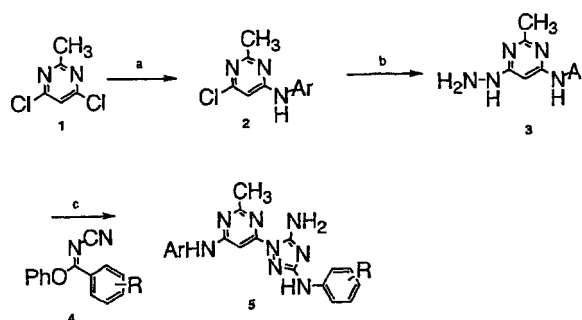
55

60

65

# ES 2 318 189 T3

Esquema 29



(a) amina, DIEA, p-dioxano, 100°C (b) hidrazina, THF, reflujo (c) 4, DMF, 220°C (microondas)

Los siguientes compuestos se elaboraron según se representa y se describe en el esquema 29:

Nombre	MS (M+H)	Rt (min)	NMR
N3-(3-Metoxifenil)-1-(2-metil-6-fenilaminopirimidin-4-il)-1H-[1,2,4]-triazol-3,5-diamina	389	3,40	500MHz DMSO-d6: 9,75 (s, 1H), 9,13 (s, 1H), 7,8 (s, 2H), 7,65 (d, 2H), 7,35 (t, 2H), 7,3 (s, 1H), 7,15 (m, 2H), 7,05 (t, 1H), 6,79 (s, 1H), 6,45 (m, 1H), 3,75 (s, 3H), 2,52 (s, 3H)
N3-(3-Dimetilaminofenil)-1-(2-metil-6-fenilaminopirimidin-4-il)-1H-[1,2,4]-triazol-3,5-diamina	402	2,86	500MHz DMSO-d6: 9,7 (s, 1H), 8,9 (s, 1H), 7,8 (s, 2H), 7,6 (d, 2H), 7,35 (t, 2H), 7,03 (m, 4H), 6,75 (s, 1H), 6,25 (d, 1H), 2,8 (s, 6H), 2,55 (s, 3H)
N3-(2,4-Dimetoxifenil)-1-(2-metil-6-fenilaminopirimidin-4-il)-1H-[1,2,4]-triazol-3,5-diamina	419	3,52	500 MMHz DMSO-d6: 9,7 (s, 1H), 7,95 (d, 1H), 7,8 (s, 2H), 7,68 (d, 2H), 7,37 (t, 2H), 7,23 (s, 1H), 7,03 (t, 1H), 6,8 (s, 1H), 6,65 (s, 1H), 6,45 (d, 1H), 3,85 (s, 3H), 3,73 (s, 3H), 2,55 (s, 3H)

ES 2 318 189 T3

5	N3-[3-Metoxi--4-(2-morfolin-4-iletoksi)fenil]-1-(2-metil-6-fenilaminopirimidin-4-il)-1H-[1,2,4]-triazol-3,5-diamina	518	2,82	500MHz DMSO-d6: 10,0 (m an, 1H), 9,68 (s, 1H), 9,03 (s, 1H), 7,81 (s, 2H), 7,6 (d, 2H), 7,38 (m, 3H), 6,1 (m, 2H), 6,95 (d, 1H), 6,75 (s, 1H), 4,25 (m, 2H), 4,0 (m, 2H), 3,8 (m, 2H), 3,7 (s, 3H), 3,6 (m, 2H), 3,55 (m, 2H), 3,25 (m, 2H), 2,5 (s, 3H)
15	N3-(2-Metoxifenil)-1-(2-metil-6-fenilaminopirimidin-4-il)-1H-[1,2,4]-triazol-3,5-diamina	389	3,57	500MHz DMSO-d6: 9,7 (s, 1H), 8,15 (d, 1H), 7,85 (s, 2H), 7,7 (d, 2H), 7,4 (s, 1H), 7,38 (t, 2H), 7,03 (t, 1H), 7,01 (d, 1H), 6,92 (m, 2H), 6,83 (s, 2H), 3,83 (s, 3H), 2,5 (s, 3H)
25	1-(2-Metil-6-fenilaminopirimidin-4-il)-N3-fenil-1H-[1,2,4]-triazol-3,5-diamina	359	3,46	500MHz DMSO-d6: 9,73 (s, 1H), 9,17 (s, 1H), 7,8 (s, 2H), 7,7 (d, 2H), 7,62 (d, 2H), 7,35 (t, 2H), 7,25 (t, 2H), 7,05 (t, 1H), 6,83 (t, 1H), 6,81 (s, 2H), 2,53 (s, 3H)
35	N3-(3-Aminofenil)-1-(2-metil-6-fenilaminopirimidin-4-il)-1H-[1,2,4]-triazol-3,5-diamina	374	2,80	500MHz DMSO-d6: 10,05 (s, 1H), 9,7 (s, 1H), 8,1 (s, 1H), 7,8 (m, 3H), 7,5 (d, 1H), 7,4 (s, 1H), 7,35 (m, 2H), 7,05 (t, 1H), 6,85 (d, 1H), 2,55 (s, 3H)
40	1-(6-Cianohexilamino-2-metilpirimidin-4-il)-N3-fenil-1H-[1,2,4]-triazol-3,5-diamina	365,30	3,19	(dmso) 9,10 (s, 1H), 7,23 (s an, 2H), 7,44 (d, 2H), 7,23 (d, 1H), 7,23 (dd, 2H), 6,83 (dd, 1H), 6,47 (s an, 1H), 3,91 (m, 1H), 2,37 (s, 3H), 1,88 (m, 2H), 1,72 (m, 2H), 1,58 (m, 1H), 1,33 (m, 2H), 1,21 (m, 3H)
50	1-(6-Ciclohexilamino-2-metilpirimidin-4-il)-N3-(2-metoxifenil)-1H-[1,2,4]-triazol-3,5-diamina	395,30	3,42	(dmso) 8,14 (dd, 1H), 7,77 (s an, 2H), 7,45 (d, 1H), 7,00 (dd, 1H), 6,90 (m, 2H), 6,48 (s an, 1H), 3,91 (m, 1H), 3,87 (s, 3H), 2,37 (s, 3H), 1,88 (m, 2H), 1,72 (m, 2H), 1,58 m, 1H), 1,32 (m, 2H), 1,18 (m, 3H) ppm

65



ES 2 318 189 T3

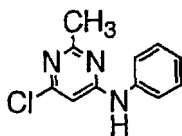
5	1-(6-(1-Bencilpiperidin-4-ilamino)-2-metilpirimidin-4-il)-N3-fenil-1H-[1,2,4]-triazol-3,5-diamina	456,30	2,13	(dmsO) 9, 11 (s, 1H), 7,73 (s, 2H), 7,60 (d, 2H), 7,49 (d, 1H), 7,323 (m complejo, 4H), 7,25 (m, 3H), 6,84 (dd, 1H), 6,48 (s, 1H), 3,92 (m, 1H), 3,48 (s, 2H), 2,78 (m, 2H), 2,37 (s, 3H), 2,07 (dd, 2H), 1,86 (m, 2H), 1,45 (m, 2H) ppm
15	1-[6-(1-Bencilpiperidin-4-ilamino)-2-metilpirimidin-4-il]-N3-(2-metoxifenil)-1H-[1,2,4]-triazol-3,5-diamina	486,30	2,28	8, 13 (dd, 1H), 7,76 (s an, 2H), 7,50 (d, 1H), 7,31 (m, 5H), 7,25 (dd, 1H), 6,99 (d, 1H), 6,90 (m, 1H), 6,49 (s, 1H), 3,91 (m, 1H), 3,87 (s, 3H), 3,48 (s, 2H), 2,78 (m, 2H), 2,38 (s, 3H), 2,07 (dd, 2H), 1,85 (m, 2H), 1,44 (m, 2H) ppm
20	1-[6-(1-Bencilpiperidin-4-ilamino)-2-metilpirimidin-4-il]-N3-[3-metoxi-4-(3-morfolin-4-ilpropoxi)fenil]-1H-[1,2,4]-triazol-3,5-diamina	532,40	2,20	(dmsO) (9,66 (s, 1H), 9,48 (m, 1H), 8,98 (s, 1H), 7,80 (s, 2H), 7,59 (d, 2H), 7,36 (m, 3H), 7,08 (dd, 2H), 6,86 (d, 1H), 6,75 (s, 1H), 4,02 (d, 2H), 3,97 (t, 2H), 3,68 (s, 3H), 3,65 (t, 2H), 3,51 (d, 2H), 3,30 (m, 2H), 3,11 (dd, 2H), 2,09 (m, 2H) ppm
30	1-[6-(1-Bencilpiperidin-4-ilamino)-2-metilpirimidin-4-il]-N3-[3-metoxi-4-(4-morfolin-4-ilbutoxi)fenil]-1H-[1,2,4]-triazol-3,5-diamina	546,40	2,24	(dmsO) 9,66 (s, 1H), 9,53 (m, 1H), 8,94 (s, 1H), 7,79 (s, 2H), 7,59 (d, 2H), 7,36 (dd, 2H), 7,33 (d, 1H), 7,08 (m, 2H), 6,83 (d, 1H), 6,75 (s, 1H), 3,99 (d, 2H), 3,92 (dd, 2H), 3,68 (s, 3H), 3,64 (t, 2H), 3,45 (d, 2H), 3,20 (m, 2H), 3,06 (m, 2H), 1,82 (m,
35	1-[2-Metil-6-(piperidin-4-ilamino)-pirimidin-4-il]-N3-fenil-1H-[1,2,4]-triazol-3,5-diamina	366,30	1,52	dmsO) 9, 20 (s, 1H), 8,74 (m, 2H), 8,10-7,70 (m, 3H), 7,60 (d, 2H), 7,25 (dd, 2H), 6,85 (dd, 1H), 6,56 (s, 1H), 4,24 (m, 1H), 3,31 (m, 2H), 3,04 (m, 2H), 2,46 (s, 3H), 2,05 (m, 2H), 1,68 (m, 2H) ppm
40				
45				
50				
55				
60				
65				

ES 2 318 189 T3

5	N3-(3-Isopropoxifenil)-1-(2-metil-6-fenilaminopirimidin-4-il)-1H-[1,2,4]-triazol-3,5-diamina	417,22	4,09	(dmso) 9,73 (s, 1H), 9,08 (s, 1H), 7,80 (s, 2H), 7,63 (d, 2H), 7,35 (dd, 2H), 7,21 (d, 1H), 7,11-7,03 (m complejo, 3H), 6,79 (s, 1H), 6,41 (dd, 1H), 4,52 (m, 1H), 2,47 (s erizado, 3H), 1,25 (d, 6H) ppm
10				
15	N3-(2-Fluorofenil)-1-(2-metil-6-fenilaminopirimidin-4-il)-1H-[1,2,4]-triazol-3,5-diamina	377,20	3,91	(dmso) 9,78 (s, 1H), 8,57 (s, 1H), 8,14 (dd, 1H), 7,80 (s an, 2H), 7,65 (d, 2H), 7,35 (dd, 2H), 7,17 (dd, 1H), 7,12 (dd, 1H), 7,05 (dd, 1H), 6,93 (dd, 1H), 6,79 (s, 1H), 2,5 (s oscurecido, 3H) ppm
20				
25	1-(2-Metil-6-fenilaminopirimidin-4-il)-N3-(4-morfolin-4-ilfenil)-1H-[1,2,4]-triazol-3,5-diamina	444,22	2,72	(dmso) 9,65 (s, 1H), 8,81 (s, 1H), (7,72 s, 2H), 7,67 (d, 2H), 7,49 (d, 2H), 7,35 (dd, 2H), 7,04 (dd, 1H), 6,85 (d, 2H), 6,79 (s, 1H), 3,74 (m, 4H), 3,00 (m, 4H), 2,5 (s oscurecido, 3H) ppm
30				
35	N3-(2-Fluoro-4-morfolin-4-ilfenil)-1-(2-metil-6-fenilaminopirimidin-4-il)-1H-[1,2,4]-triazol-3,5-diamina	462,10	3,51	500 MHz (MeOD) 7,59 (m, 1H), 7,56 (d, 2H), 7,38 (dd, 2H), 7,16 (dd, 1H), 6,85 (m, 2H), 6,76 (m, 1H), 3,85 (m, 3H), 3,16 (m, 4H), 2,56 (s, 3H) ppm
40				
45	1-(2-Metil-6-fenilaminopirimidin-4-il)-N3-m-tolil-1H-[1,2,4]-triazol-3,5-diamina	373,30	3,90	
50				
55	1-(2-Metil-6-fenilaminopirimidin-4-il)-N3-p-tolil-1H-[1,2,4]-triazol-3,5-diamina	373,30	3,90	
60				
65				

## ES 2 318 189 T3

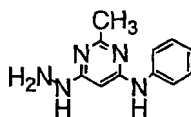
### Ejemplo 62



#### (6-Cloro-2-metilpirimidin-4-il)-fenilamina

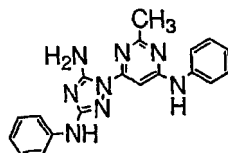
2-Metil-4,6-dicloropirimidina (430 mg; 2,64 mmol) se sometió a reflujo en 10 ml de p-dioxano con DIEA (575  $\mu$ L; 426 mg; 3,3 mmol) y anilina (239  $\mu$ l; 247 mg; 2,65 mmol) durante 48 horas bajo  $N_2$ . El disolvente se retiró bajo presión reducida y el residuo se sometió a reparto entre acetato de etilo y HCl 0,5 N. La fracción orgánica se lavó con agua, salmuera y se secó sobre  $Na_2SO_4$  y el disolvente se retiró bajo presión reducida. El material en bruto se trituró con MTBE, se filtró por succión para aislarlo y se lavó con más MTBE y se secó al aire para proporcionar 375 mg de sólido blanco, 64,5% de rendimiento.  $^1H$ -NMR (500 MHz DMSO- $d_6$ )  $\delta$  8,9 (s, 1H), 7,7 (s, 1H), 7,55 (m, 2H), 7,27 (t, 2H), 6,95 (t, 1H), 6,0 (s, 1H) 2,25 (s, 3H) ppm.

### Ejemplo 63



(6-Hidrazino-2-metilpirimidin-4-il)-fenil-amina: (6-Cloro-2-metilpirimidin-4-il)-fenilamina (2,83 g; 12,9 mmol) se sometió a reflujo en THF (35 ml) con hidrazina anhidra (5 ml; 4,9 g; 153 mmol) bajo  $N_2$  durante 26 h. La reacción se enfrió y el disolvente se retiró bajo presión reducida. El residuo se sometió a reparto entre acetato de etilo y agua, lavándose la fase orgánica de nuevo con agua, salmuera y secándose ( $NaSO_4$ ) y retirándose el disolvente bajo presión reducida. El material en bruto se disolvió en una cantidad mínima de cloruro de metileno (caliente) y se añadieron 100 ml de hexanos calientes y el material se agitó mientras se enfriaba hasta temperatura ambiente. El sólido se aisló a través de filtración por succión y se lavó con más hexanos y se secó al aire, dando 2,5 g de polvo blanco, 89% de rendimiento.  $^1H$  NMR (500 MHz - DMSO- $d_6$ )  $\delta$  8,9 (s, 1H), 7,7 (s, 1H), 7,5 (d, 2H), 7,26 (t, 2H), 6,9 (t, 1H), 6,0 (s, 1H), 4,15 (s, 2H), 2,3 (s, 3H) ppm; MS (M+H) 216.

### Ejemplo 64

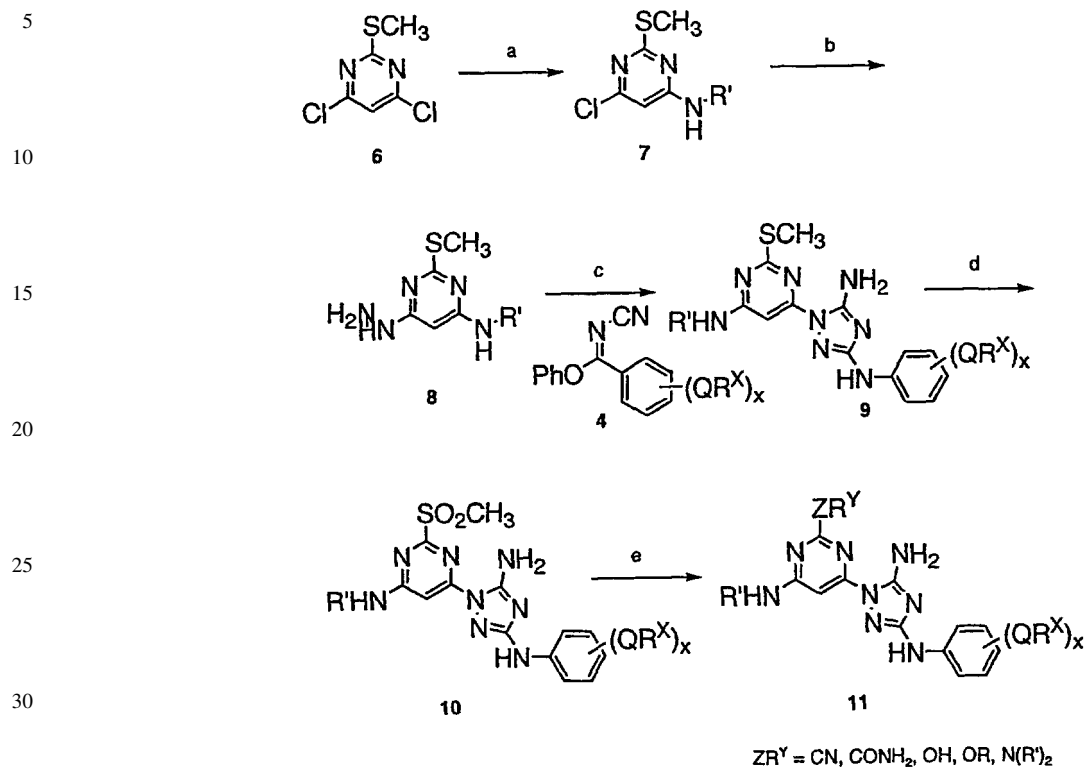


#### 1-(2-Metil-6-fenilaminopirimidin-4-il)-N3-fenil-1H-[1,2,4]triazol-3,5-diamina

(6-Hidrazino-2-metilpirimidin-4-il)-fenilamina (50 mg; 0,232 mmoles) se calentó en un matraz sellado en 2 ml de 2-propanol y 60 mg de N-ciano-N'-fenil-O-fenilisourea durante 8 h. La reacción se enfrió y se extinguió con agua y se filtró por succión para aislar un sólido. El material en bruto se trituró con 2-propanol caliente y se recogió a través de filtración por succión, para proporcionar 15 mg de material blanco, 18% de rendimiento.  $^1H$  NMR (500 MHz, DMSO- $d_6$ )  $\delta$  9,73 (s, 1H), 9,17 (s, 1H), 7,8 (s, 2H), 7,7 (d, 2H) 7,62 (d, 2H), 7,35 (t, 2H), 7,25 (t, 2H), 7,05 (t, 1H), 6,83 (t, 1H), 6,81 (s, 1H), 2,53 (s, 3H); MS (M+H) 359.

ES 2 318 189 T3

Esquema 30



35 Amina, DIEA, p-dioxano, 100°C (b) hidrazina, THF, reflujo (c) 4, DMF, 220°C (microondas) (d) mCPBA, TF/p-dioxano (e) para  $ZR^Y = CN, CONH_2$ : i) KCN, DMSO ii)  $K_2CO_3$ , 30%  $H_2O_2$ , DMSO; para  $ZR^Y = OR$ : iii) NaOR, DMF; para  $ZR^Y = OH$ : iv) NaOH, DMF; para  $ZR^Y = N(R')_2$ : v)  $HN(R')_2$ , THF, 80°C.

40 Los siguientes compuestos se elaboraron como se describe en el esquema 29:

Nombre	MS (M+H)	HPLC Rt (min)	NMR
N3-(2-Metoxifenil)-1-(2-metilsulfanil-6-feilaminopirimidin-4-il)-1H-[1,2,4]-triazol-3,5-diamina	421	4,17	500MHz DMSO-d6: 9,9 (s, 1H), 8,12 (d, 1H), 7,85 (s an, 2H), 7,65 (d, 2H), 7,63 (s, 1H), 7,35 (t, 2H), 7,05 (t, 1H), 7,02 (d, spl meta, 1H), 6,95 (m, 2H), 6,75 (s, 1H), 3,85 (s, 3H), 2,55 (s, 3H)

ES 2 318 189 T3

5	N3-(2-Metoxifenil)-1-(2-metilsulfanil-6-fenilaminopirimidin-4-il)-1H-[1,2,4]-triazol-3,5-diamina	421	4,08	500MHz DMSO-d6; 9,9 (s, 1H), 9,2 (s, 1H), 7,73 (s an, 1H), 7,63 (d, 2H), 7,33 (t, 2H), 7,0 (s, 1), 7,19 (m, 2H), 7,07 (t, 1H), 6,7 (s, 1H), 6,45 (m, 1H), 3,75 (s, 3H), 2,55 (s, 3H)
15	1-(2-Metilsulfanil-6-fenilaminopirimidin-4-il)-N3-fenil-1H-[1,2,4]-triazol-3,5-diamina	391	4,10	500MHz DMSO-d6: 10,0 (s an, 1H), 9,38 (m an, 1H), 7,7, (d, 2H), 7,63 (d, 2H), 7,36 (t, 2H), 7,27 (t, 2H), 7,08 (t, 1H), 6,88 (t, 1H), 6,77 (s, 1H), 2,6 (s, 3H)
25	N3-[3-Metoksi-4-(3-morfolin-4-ilpropoxi)fenil]-1-(2-metilsulfanilpirimidin-4-il)-1H-[1,2,4]-triazol-3,5-diamina	473	2,80	500 MHz DMSO-d6: 9,05 (s, 1H), 8,6 (d, 1), 7,7 (s, 2H), 7,37 (d, 1H), 7,27 (d, 1), 7,1 (dd, 1H), 6,85 (1H), 3,93 (t, 2H), 3,78 (s, 3H), 3,59 (m, 4H), 2,55 (s, 3H), 2,43-2,35 (2m, 6H), 1,83 (m, 2H)
35	1-(2-Metilsulfanil-pirimidin-4-il)-N3-fenil-1H-[1,2,4]-triazol-3,5-diamina	300	3,40	500MHz DMSO-d6 : 9,2 (s, 1H), 8,6 (d, 1H), 7,7 (s, 2H), 7,6 (d, 2H), 7,35 (d, 1H), 7,25 (t, 2H), 6,9 (t, 1H), 2,53 (s, 3H)
45	1-(2-Metilsulfanil-pirimidin-4-il)-N3-fenil-1H-[1,2,4]-triazol-3,5-diamina	315	3,05	500MHz DMSO-d6 : 9,1 (s, 1H), 7,6 (m, 4H), 7,2 (t, 2H), , 7,15 (m an, 2H), 6,83 (t, 1H), 6,3 (s, 1H), 2,42 (s, 3H)
55	1-(6-Amino-2-metilsulfanilpirimidin-4-il)-N3-[3-metoksi-4-(3-morfolin-4-ilpropoxi)fenil]-1H-[1,2,4]-triazol-3,5-diamina	488		500MHz (DMSO-d6) 7,3 (s, 1H), 7,1 (d, 1H), 6,93 (d, 1H), 6,4 (1H), 4,03 (m, 4H), 3,83 (s, 3H), 3,77, (t, 2H), 3,51 (d, 2H), 3,32 (t, 2H), 3,15 (t, 2H), 2,53 (s, 3H), 2,15 (m, 2H)
65				

ES 2 318 189 T3

5	N3-(3-Aminofenil)-1-(2-metilsulfanil-6-feilaminopirimidin-4-il)-1H-[1,2,4]-triazol-3,5-diamina	406	3,25	500MHz (DMSO-d6) 10,15 (s, 1H), 9,7 (s, 1), 8, 18 (s, 1H, 7, 75 (d, 2H), 7,45 (s, 1H), 7,44 (d, 1H), 7, 3 (t, 3H), 7,03 (t, 1H), 6,85 (d, 1H), 2,55 (s, 5H) 2 exh
10				
15	6-(5-Amino-3-fenilamino-[1,2,4]triazol-1-il)-N2-metil-N4-fenilpirimidin-2,4-diamina	374	3,39	500MHz DMSO-d6: 9,6 (s an, 1H), 9,15 (s an, 1H), 7, 72, (d, 2H), 7,6 (d, 2H), 7,35 (t, 2H), 7, 25 (t, 2H), 7,03 (t, 1H), 6, 85 (t, 1H), 6,3 (s, 1H), 2, 9 (s, 3H)
20				
25	6-(5-Amino-3-fenilamino-[1,2,4]triazol-1-il)-N2-metil-N4-fenilpirimidin-2,4-diamina	388	3,68	500MHz DMSO-d6: 9,7 (s an, 1H), 9,25 (s an, 1H), 7,7, (d, 2H), 7,53 (d, 2H), 7,35 (t, 2H), 7, 25 (t, 2H), 7,05 (an t, 1H), 6, 85 (t, 1H), 6,3 (s, 1H), 3, 3 (cuatr. an., 2H), 1,15 (t, 3H)
30				
35	6-(5-Amino-3-fenilamino-[1,2,4]triazol-1-il)-N2-metil-N4-fenilpirimidin-2,4-diamina	402	4,01	500MHz DMSO-d6 : 9,45 (s an, 1H), 9,05 (s an, 1H), 7,7, (d, 2H), 7,65 (m an, 2H), 7, 61 (d, 2H), 7, 35 (t, 2H), 7,25 (t, 2H), , 6,97 (t, 1H), 6,85 (t, 1H), 6, 33 (s, 1H), 3,6 (cuatr. an., 2H), 3, 1 (s an, 3H), 2, 4-1,15 (t, 3H)
40				
45	6-(5-Amino-3-fenilamino-[1,2,4]triazol-1-il)-N4-fenil-N2-propilpirimidin-2,4-diamina	402	4,46	500MHz DMSO-d6: 9,5 (s an, 1H), 9,1 (s an, 1H), 7,7, (d, 2H), 7,61 (d, 2H), 7,35 (t, 2H), 7,25 (t, 2H), 7, 0 (t an, 1H), 6, 85 (t, 1H), 6,33 (s, 1H), 3,3 (cuatr. an., 2H), 1,6 (m, 2H), 0, 95 (t, 3H)
50				
55				
60				

65

ES 2 318 189 T3

5	6-(5-Amino-3-fenilamino-[1,2,4]triazol-1-il)-N2-etil-N2-metilpirimidin-2,4-diamina	326	2,79	500MHz DMSO-d6 : 9,23 (s an, 1H), 7,65 (m an, 2H), 7,6, (d, 2H), 7,25 (t, 2H), 6,86 (t, 1H), 6, 2 (s, 1H), 3,6 (cuatr, 2H), 3, 17 (s, 3H), 1, 15 (t, 3H)
10				
15	6-(5-Amino-3-fenilamino-[1,2,4]triazol-1-il)-N2-metilpirimidin-2,4-diamina	298	2,65	500MHz DMSO-d6: 9,25 (s an, 1H), 7,55 (d, 2H), 7, 24, (t, 2H), 6,87 (t, 1H), 6,15 (s an, 1H), 2,9 (m an, 3H)
20				
25	6-(5-Amino-3-fenilamino-[1,2,4]triazol-1-il)-N2-propilpirimidin-2,4-diamina	326	2,75	500MHz MeOD-d4: 7,55 (d, 2H), 7,34 (t, 2H), 7, 05 (t, 1H), 6, 5 (s an, 1H), 3,4 (t, 2H), 3,2 (s, 2H), 1,7 (quint., 2H), 1,05 (t an, 3H)
30				
35	6-(5-Amino-3-fenilamino-[1,2,4]triazol-1-il)-N2-etilpirimidin-2,4-diamina	312	2,70	500MHz DMSO-d : 6: 9,25 (s, 1H), 8, 8 (s an, 1H), 8, 4 (s an, 2H), 7,9 (s an, 2H), 7,6 (d, 2H), 7,25 (t, 2H), 6,84 (t, 1H), 6,2, (s, 1H), 3,38 (m, 2H), 1, 2 (t, 3H)
40				
45	4-(5-Amino-3-fenilamino-[1,2,4]triazol-1-il)-6-fenilaminopirimidin-2-ol		3,19	500MHz DMSO-d6: 10,5 (s an, 1H) 9,15 (s, 1H), 7, 9 (s an, 2H), 7,66 (d, 4H), 7,4 (t, 2H), 7,2 (t, 2H), 6-7, 18 (s an, 1H), 6,8 (t, 1H), 6,35 (s an, 1H)
50				
55	1-(2-Metoxi-6-fenilaminopirimidin-4-il)-N3-fenil-1H-[1,2,4]-triazol-3,5-diamina	375	3,68	500MHz DMSO-d6: 9,8 (s, 1H) 9,15 (s, 1H), 7, 7 (m, 7H), 7,37 (t, 2H), 7,25 (t, 2H), 7,02 (t, 1H), 6, 83 (t, 1H), 6,64 (s, 1H), 3,9 (s, 3H)
60				
65				

## ES 2 318 189 T3

5	1-(2-Isopropoxi-6-fenilaminopirimidin-4-il)-N3-fenil-1H-[1,2,4]triazol-3,5-diamina	403	4,01	500MHz DMSO-d6: 9,8 (s, 1H) 9,15 (s, 1H), 7, 7 (m, 6H), 7,37 (t, 2H), 7,25 (t, 2H), 7,02 (t, 1H), 6,83 (t, 1H), 6,64 (s, 1H), 5, 15 (m, 1H), 1,35 (d, 6H)
10				
15	N3-Metil-1-(2-metilsulfanil-6-fenilaminopirimidin-4-il)1H-[1,2,4]-triazol-3,5-diamina	329	3,30	500MHz DMSO-d6: 9, 83 (s, 1H), 7, 93 (m an, 2H), 7,68, (d, 2H), 7,35 (t, 2H), 7,02 (t, 1H), 6, 64 (s, 1H), 2,77 (s, 3H), 2,52 (s, 3H)
20				
25	N3-Ciclohexil-1-(2-metilsulfanil-6-fenilaminopirimidin-4-il)-1H-[1,2,4]-triazol-3,5-diamina	397	3,86	500MHz DMSO-d6: 9,93 (s, 1H), 8,2 (m an, 1H), 7,65, (d, 2H), 7,35 (t, 2H), 7,05 (t, 1H), 6,4 (s, 1H), 4,35 (m, 1H), 2,55 (s, 3H), 1,93 (m, 2H), 1, 72 (m, 2H), 1,55 (m, 1H), 1, 25 (m, 4H), 1,16(m, 2H)
30				
35	N3-Ciclohexilmetil-1-(2-metilsulfanil-6-fenilaminopirimidin-4-il)-1H-[1,2,4]-triazol-3,5-diamina	411	4,04	500MHz DMSO-d6: 9,7 (s, 1H), 7,65 (d, 2H), 7, 5 (s, 2H), 7, 32 (t, 2H), 7,05 (t, 1H), 6,5 (s, 1H), 6, 02 (m, 1H), 3,3 (s, 3H), 2, 95 (m, 2H), 1,7 (m, 6H), 1,6 (m, 1H), 1,2 (m, 4H), 0,9 (m, 2H)
40				
45	6-[5-Amino-3-(2-fluoro-4-morfolin-4-ilfenilamino)-[1,2,4]triazol-1-il]-N4-fenilpirimidin-2,4-diamina	494,20	4,19	500 MHz (dmsO) 9,78 (s, 1H), 8,21 (s, 1H), 7,75 (dd, 1H), 7,62 (d, 2H), 7,59 (s, 2H), 7,34 (dd, 2H), 7,05 (dd, 1H), 7,82 (dd, 1H), 7,69 (dd, 1H), 6,59 (s, 1H), 3,74 (m, 4H), 3,07 (m, 4H), 2,52 (s, 3H) ppm
50				
55				
60				

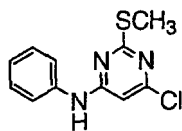


## ES 2 318 189 T3

### Ejemplo 65

#### (6-Cloro-2-metilsulfanilpirimidin-4-il)-fenilamina

5



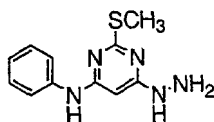
10

Una mezcla de 2,00 g (10,2 mmol) de 2-tiometil-4,6-dicloropirimidina se calentó hasta 100°C en 20 ml de p-dioxano junto con (1,8 ml; 1,35 g; 10,2 mmol) DIEA y (0,93 ml; 0,96 g; 10,3 mmol) anilina bajo una atmósfera de N<sub>2</sub> durante 24 h. La reacción se enfrió y el disolvente se retiró bajo presión reducida. El residuo se sometió a reparto entre agua y acetato de etilo y la capa orgánica se lavó con HCl 0,1N, agua, salmuera y se secó (Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>); el disolvente se retiró bajo presión reducida. El material solidifica al reposar para dar 2,57 g de polvo blanco, 88% de rendimiento. MS m/e (FIA+) 250/252.

15

#### 20 (6-Hidrazino-2-metilsulfanilpirimidin-4-il)-fenilamina

25



6-Cloro-2-metilsulfanilpirimidin-4-il)-fenilamina (2,7 g; 11 mmol) se calentó bajo reflujo en 25 ml de THF con (2,5 ml; 2,44 g; 76 mmol) hidrazina anhidra durante 5 h bajo una atmósfera de N<sub>2</sub>. La reacción se enfrió y el disolvente se retiró bajo presión reducida. La mezcla se agitó con 100 ml de agua con lo que se formaba un sólido blanco. El material se recogió a través de filtración por succión, se lavó con más agua y se secó al aire para proporcionar 2,69 g de polvo blanco, 95% de rendimiento.

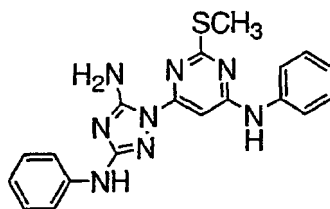
30

MS m/e (FIA+) 246; <sup>1</sup>H NMR (500 MHz DMSO-d<sub>6</sub>) δ 9,05 (s, 1H), 7,8 (s, 1H), 7,5 (d, 2H), 7,25 (2H), 6,9 (t, 1H), 5,85 (s, 1H), 4,26 (s an, 2H) 2,45 (s, 3H) ppm.

35

#### 1-(2-Metilsulfanil-6-fenilaminopirimidin-4-il)-N3-fenil-1H-[1,2,4]triazol-3,5-diamina

40



45

(6-Hidrazino-2-metilsulfanilpirimidin-4-il)-fenilamina (100 mg; 0,40 mmol) se calentó con (96 mg; 0,44 mmol) N-ciano-N'-fenil-O-fenilisourea en 0,5 ml de DMSO en un tubo sellado durante 4 horas a 100°C. La reacción se extinguió con agua y el sólido resultante se aisló a través de filtración por succión. El sólido se lavó con agua y se transfirió a un matraz de fondo redondo con acetonitrilo y el disolvente se retiró bajo presión reducida. La HPLC (gradiente:agua-acetonitrilo, eluyente TFA al 0,1%) proporcionaba 15 mg de un polvo beis, 11% de rendimiento.

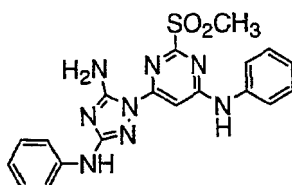
50

MS m/e (FIA+) 391, m/e (FIA-) 389; <sup>1</sup>H NMR (500 MHz DMSO-d<sub>6</sub>) δ 10,0 (s an, 1H), 9,38 (m an, 1H), 7,7 (d, 2H), 7,63 (d, 2H), 7,36 (t, 2H), 7,27 (t, 2H), 7,08 (t, 1H), 6,88 (t, 1H), 6,77 (s, 1H), 2,6 (s, 3H) ppm.

55

#### 1-(2-Metanosulfonil-6-fenilaminopirimidin-4-il)-N3-fenil-1H-[1,2,4]triazol-3,5-diamina

60



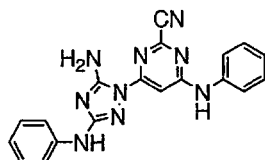
65

## ES 2 318 189 T3

5 A (240 mg; 0,615 mmol) 1-(2-metilsulfanil-6-fenilaminopirimidin-4-il)-N3-fenil-1H-[1,2,4]triazol-3,5-diamina en 10 ml de p-dioxano y 10 ml de THF se añadió (413 mg; 2,4 mmol) 77% de mCPBA. La reacción se agitó a temperatura ambiente durante 2 h. La reacción se extinguió en agua. El sólido resultante se aisló a través de filtración por succión y el sólido se lavó con más agua. El sólido se transfirió a un matraz de fondo redondo con acetonitrilo y el disolvente se retiró bajo presión reducida. El sólido resultante se trituró con MTBE y el sólido se recogió a través de filtración por succión y se secó al aire para proporcionar 214 mg de polvo blanquecino (82,3% de rendimiento).

10 MS m/e (FIA+) 423, m/e (FIA-) 421; <sup>1</sup>H NMR (500 MHz DMSO-d6) δ 10,4 (s, 1H), 9,25 (s, 1H), 7,72 (s, 1H), 7,13 (t, 4H), 7,43 (t, 2H), 7,25 (t, 2H), 7,15 (t, 1H), 7,03 (s, 1H), 6,85 (t, 1H), 3,3 (s, 3H) ppm.

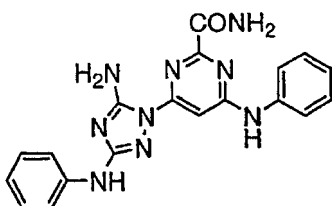
4-(5-Amino-3-fenilamino-[1,2,4]triazol-1-il)-6-fenilaminopirimidin-2-carbonitrilo



20 A una solución de (50 mg; 0,12 mmol) 1-(2-metanosulfonil-6-fenilaminopirimidin-4-il)-N3-fenil-1H-[1,2,4]triazol-3,5-diamina en 2 ml de DMSO se añadieron 8 mg (0,13 mmol) de cianuro potásico y la reacción se agitó durante 1 h a temperatura ambiente. El disolvente se retiró bajo presión reducida. El residuo se trituró con agua y el sólido se aisló a través de filtración por succión. La cromatografía en columna (SiO<sub>2</sub>, EtOH al 5%-CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>) seguida por trituración con éter dietílico producía 5 mg de un polvo blanquecino (11% de rendimiento).

25 MS m/e (FIA+) 370, m/e (FIA-) 368; <sup>1</sup>H NMR (500 MHz DMSO-d6) δ 10,25 (s, 1H), 9,25 (s, 1H), 7,63 (m, 6H), 7,4 (t, 2H), 7,25 (t, 2H), 7,15 (t, 1H), 7,07 (s, 1H), 6,88 (t, 1H) ppm.

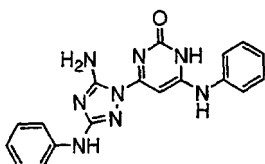
30 Amida de ácido 4-(5-amino-3-fenilamino-[1,2,4]triazol-1-il)-6-fenilaminopirimidin-2-carboxílico



40 A (20 mg; 0,054 mmol) 4-(5-amino-3-fenilamino-[1,2,4]triazol-1-il)-6-fenilaminopirimidin-2-carbonitrilo en 500 μl de DMSO se añadieron, a temperatura ambiente, 5 mg (0,036 mmol) de K<sub>2</sub>CO<sub>3</sub> anhidro, seguido por 10 gotas de H<sub>2</sub>O<sub>2</sub> acuoso al 30%. La reacción se agitó durante 10 min y se extinguió con agua. La capa acuosa se extrajo con EtOAc (2 veces). Las fracciones orgánicas se combinaron y se lavaron con agua, salmuera y a continuación se secaron (Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>), se filtraron y se concentraron. El sólido se trituró con 2-propanol caliente, se dejó enfriar y el sólido se recogió a través de filtración por succión, se lavó con 2-propanol y MTBE y se secó al aire para proporcionar un polvo blanquecino (61% de rendimiento).

50 MS m/e (FIA+) 388,410 (M + Na), m/e (FIA-) 386; <sup>1</sup>H NMR (500 MHz DMSO-d6) δ 10,0 (s an, 1H), 9,2 (s, 1H), 7,83 (d, 4H), 7,68 (d, 2H), 7,63 (d, 2H), 7,4 (t, 2H), 7,23 (t, 2H), 7,1 (t, 1H), 6,85 (t, 1H) ppm.

4-(5-Amino-3-fenilamino-[1,2,4]triazol-1-il)-6-fenilamino-1H-pirimidin-2-ona



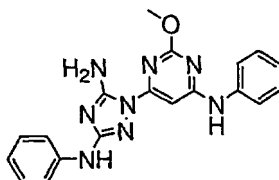
60 1-(2-Metanosulfonil-6-fenilaminopirimidin-4-il)-N3-fenil-1H-[1,2,4]triazol-3,5-diamina (12 mg, 0,028 mmol) se agitó a temperatura ambiente en 500 μl de DMF con 200 μl de NaOH 1 N durante 2 h. La reacción se extinguió con agua y se dejó que surgiera un precipitado de la solución. El filtrado se separó por decantación y el sólido se resuspendió con agua, se dejó sedimentar y se decantó de nuevo. El sólido se transfirió a un matraz de fondo redondo con acetonitrilo y los disolventes se retiraron bajo presión reducida. El material resultante, un sólido beis-amarillo, daba como resultado un rendimiento de 90%.

## ES 2 318 189 T3

MS m/e (FIA-) 359; <sup>1</sup>H NMR (500 MHz DMSO-d<sub>6</sub>) δ 10,5 (s an, 1H), 9,15 (s, 1H), 7,9 (s an, 2H), 7,66 (d, 4H), 7,4 (t, 2H), 7,2 (t, 2H), 7,18 (s an, 1H), 6,8 (t, 1H), 6,35 (s an, 1H) ppm

5 1-(2-Metoxi-6-fenilaminopirimidin-4-il)-N3-fenil-1H-[1,2,4]triazol-3,5-diamina

10



15

1-(2-Metanosulfonil-6-fenilamino-pirimidin-4-il)-N3-fenil-1H-[1,2,4]triazol-3,5-diamina (12 mg, 0,028 mmol) se agitó a temperatura ambiente en 500 μl de DMF con 200 μl de una solución de metóxido sódico recientemente preparada, durante 2 horas. La reacción se extinguió con agua y se dejó que surgiera un precipitado de la solución. El filtrado se separó por decantación y el material se lavó con agua, se decantó de nuevo y el sólido se transfirió a un matraz de fondo redondo con acetonitrilo y los disolventes se retiraron bajo presión reducida. La HPLC preparativa (gradiente: acetonitrilo-agua, eluyente TFA al 0,1%) producía 12 mg de un sólido beis, con 90% de rendimiento.

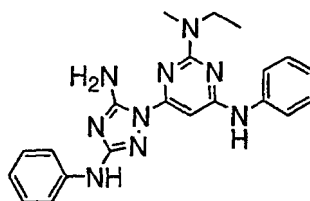
20

25 MS m/e (FIA+) 375; <sup>1</sup>H NMR (500 MHz DMSO-d<sub>6</sub>) δ 9,8 (s, 1 H), 9,15 (s, 1H), 7,7 (m, 7H), 7,37 (t, 2H), 7,25 (t, 2H), 7,02 (t, 1H), 6,83 (t, 1H), 6,64 (s, 1H) ppm.

25

6-(5-Amino-3-fenilamino-[1,2,4]triazol-1-il)-N2-etil-N2-metil-N4-fenilpirimidin-2,4-diamina

30



35

40

1-(2-Metanosulfonil-6-fenilaminopirimidin-4-il)-N3-fenil-1H-[1,2,4]triazol-3,5-diamina (75 mg, 0,18 mmol) se agitó con 200 μl (1,5 mmol) de N-etilmetilamina en 1 ml de THF en un tubo sellado durante 10 h a 80°C. Se extinguió con HCl 1N y el precipitado resultante se centrifugó hasta una pella. La pella se suspendió en agua y se centrifugó de nuevo hasta una pella. La HPLC preparativa (gradiente: acetonitrilo-agua, eluyente TFA al 0,1%) proporcionaba el compuesto del epígrafe. El material purificado se convirtió en la sal de HCl con la adición de HCl 1N, retirándose el disolvente bajo presión reducida. El material se obtuvo como un sólido blanquecino (5 mg, 6% de rendimiento).

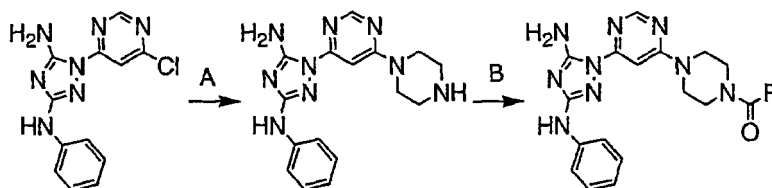
45

50 MS m/e (FIA+) 402, m/e (FIA-) 400; HNMR (500 MHz DMSO-d<sub>6</sub>) δ 9,45 (s an, 1H), 9,05 (s an, 1H), 7,7 (d, 2H), 7,65 (s an, 2H), 7,61 (d, 2H), 7,35 (t, 2h), 7,25 (t, 2H), 6,97 (t, 1H), 6,85 (t, 1H), 6,33 (s, 1H), 3,6 (cuatr. an., 2H), 3,1 (s an, 3H), 1,15 (t, 3H) ppm.

50

Esquema 30

55



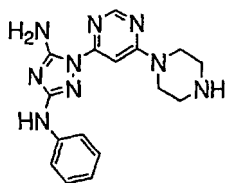
60

65

Condiciones de reacción: A. piperazina, NMP, 220°C, 6 min; B. cloruro de ácido base de Hunig, CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>.

## Ejemplo 66

5



10

*N3-Fenil-1-(6-piperazin-1-il-pirimidin-4-il)-1H-[1,2,4]triazol-3,5-diamina*

15

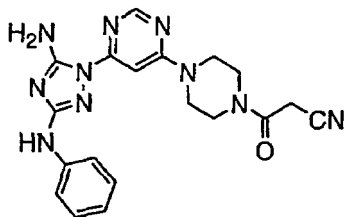
A una solución de 200 mg de 1-(6-cloropirimidin-4-il)-*N3*-fenil-1*H*-[1,2,4]triazol-3,5-diamina (0,69 mmol, 1 equiv) en 5 ml de NMP se añadieron 200 mg de piperazina (2,32 mmol, 3,3 equiv). El recipiente de reacción se selló y se calentó hasta 220°C a través de irradiación con microondas durante 6 min y se dejó enfriar. La solución resultante se vertió en 50 ml de agua y el precipitado se filtró y se lavó con agua (3 x 20 ml). El sólido ceroso resultante (150 mg) se usó sin purificación adicional.

20

LCMS:  $R_t = 1,35$  min, 338,24 (M+H).

## 25 Ejemplo 67

30



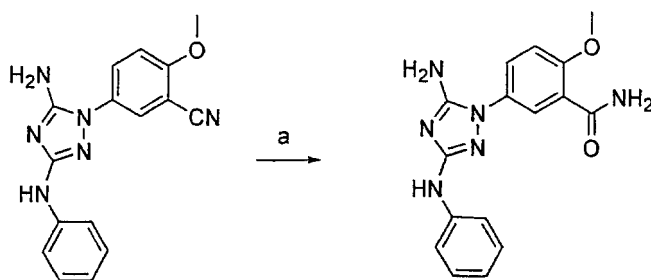
35

3-{4-[6-(5-Amino-3-fenilamino-[1,2,4]triazol-1-il)-pirimidin-4-il]-piperazin-1-il}-3-oxo-propionitrilo. A una solución agitada de 100 mg de ácido 2-cianoacético (1,2 mmol, 7,9 equiv) en 10 ml de  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$  se añadieron secuencialmente 300  $\mu\text{l}$  de cloruro de oxalilo (435 mg, 3,45 mmol, 23 equiv) y 1 gota de DMF. La reacción se dejó agitar a 25°C hasta que la efervescencia cesaba. La reacción se concentró y se azeotropizó en  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$  (3 x 10 ml) antes de redisolverse en 10 ml de  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$ . A esta solución se añadieron 50 mg de *N3*-fenil-1-(6-piperazin-1-il-pirimidin-4-il)-1*H*-[1,2,4]triazol-3,5-diamina (0,148 mmol, 1 equiv) en 5 ml de  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$ . Después de la adición subsiguiente de 200  $\mu\text{l}$  de base de Hunig, la reacción se dejó agitar durante 12 h a 25°C. A continuación, la reacción se concentró y se purificó mediante cromatografía en gel de sílice para dar 2,9 mg (0,007 mmol, 5% de rendimiento). LCMS: 2,72 min/405,2 (M+H).  $^1\text{H}$  NMR (500 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  8,31 (1 H, s), 7,40 (2 H, d), 7,25 (2 H, t), 6,89 (1 H, t), 6,77 (1 H, s), 6,65 (2 H, s an), 6,45 (1 H, s), 3,82 (2 H, m), 3,70 (4 H, m), 3,52 (2 H, m), 3,40 (2 H, s) ppm.

50

## Esquema 31

55



60

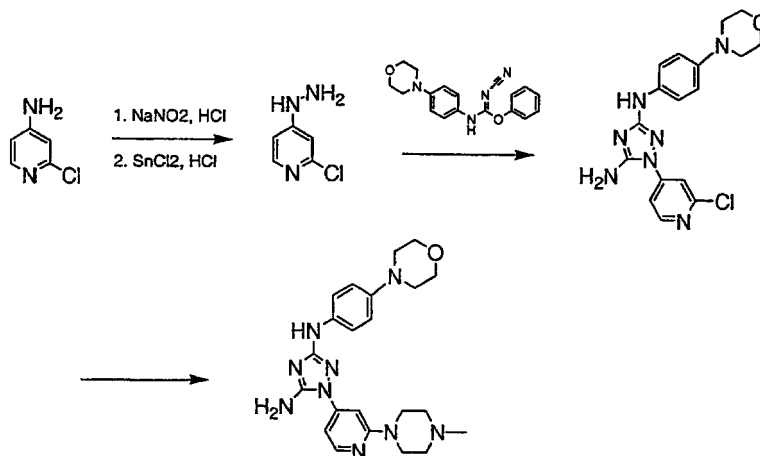
65

(a)  $\text{K}_2\text{CO}_3$ , 30% de  $\text{H}_2\text{O}_2$ , DMSO

## ES 2 318 189 T3

5-(5-Amino-3-fenilamino-[1,2,4]triazol-1-il)-2-metoxibenzamida: A una solución agitada de 5-(5-amino-3-fenilamino-[1,2,4]triazol-1-il)-2-metoxibenzonitrilo (20 mg, 0,065 mmol) y  $K_2CO_3$  (2 mg) en DMSO (0,3 ml), a t.a., añádase una solución de  $H_2O_2$  acuoso al 30% (0,3 ml). Después de 1 h, añádase  $H_2O_2$  acuoso al 30% adicional (0,15 ml). Después de 40 min, se añade agua junto con  $Na_2CO_3$  acuoso al 5% y la mezcla se agita durante varios minutos. El sólido se recogió y se enjuagó con varias porciones de agua y se secó a vacío para proporcionar un sólido blanco (18 mg, 0,055 mmol, 85% de rendimiento).  $^1H$  NMR 500 MHz (DMSO) 8,82 (s, 1H), 7,93 (d, 1H), 7,71 (s an, 1H), 7,63 (dd, 1H), 7,60 (s an, 1H), 7,52 (d, 2H), 7,25 (d, 1H), 7,19 (t, 2H), 6,75 (t, 1H), 6,28 (s an, 2H), 3,93 (s, 3H) ppm. LC/MS: Rt = 2,27 min, (M + H) = 325,2.

Esquema 32



### (2-Cloropiridin-4-il)-hidrazina

2-Cloropiridin-4-ilamina (2 g, 15,6 mmol) se disolvió en 20 ml de HCl 1M y 4 ml de HCl concentrado y se enfrió hasta 0°C. Nitrito sódico (1 g, 17 mmol) se disolvió en 2 ml de agua y se añadió gota a gota a la solución de piridina. La mezcla se agitó a 0-5°C durante 2 h y a continuación se añadió gota a gota a una suspensión de  $SnCl_2$  en 35 ml de HCl concentrado a 0°C. La mezcla se agitó a 0°C durante 1 h y a continuación el pH se elevó cuidadosamente hasta pH 9-10 con NaOH, usando enfriamiento y agitación eficaces. La mezcla acuosa se extrajo con MeOH al 10%/cloroformo y la capa orgánica se separó, se secó (sulfato sódico) y se evaporó. La mezcla de productos en bruto se purificó mediante cromatografía en columna (sílice, MeOH al 5%/DCM) produciendo 400 mg de (2-cloropiridin-4-il)-hidrazina. MS ES+ 144,0, 146,3.

El diaminotriazol 1-(2-cloropiridin-4-il)-N3-(4-morfolin-4-ilfenil)-1H-[1,2,4]triazol-3,5-diamina y otros diaminotriazoles descritos en el esquema y la tabla se formaron a partir de (2-cloropiridin-4-il)-hidrazina y ésteres de imidato usando procedimientos descritos en cualquier parte de este documento.

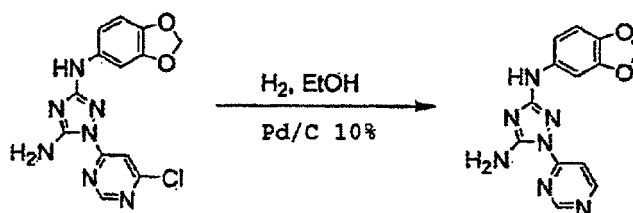
5-[2-(4-Metilpiperazin-1-il)-piridin-4-il]-N2-(4-morfolin-4-ilfenil)-5H-imidazol-2,4-diamina: 1-(2-Cloropiridin-4-il)-N3-(4-morfolin-4-ilfenil)-1H-[1,2,4]triazol-3,5-diamina (100 mg, 0,27 mmol) y N-metilpiperazina (101 mg, 1 mmol) se mezclaron en 1 ml de n-butanol y se calentaron hasta 230°C durante 360 s en un instrumento Personal Microwave. El disolvente se evaporó bajo vacío y el residuo se purificó mediante tlc preparativa ( $NH_4OH$  al 1%/MeOH al 10%/DCM), produciendo 45 mg de 5-[2-(4-metilpiperazin-1-il)-piridin-4-il]-N2-(4-morfolin-4-ilfenil)-5H-imidazol-2,4-diamina.

## ES 2 318 189 T3

Los siguientes compuestos se prepararon de una manera similar:

Nombre de la estructura	MS	NMR
5-[2-(4-Metilpiperazin-1-il)-piridin-4-il]-N2-(4-morfolin-4-ilfenil)-5H-imidazol-2,4-diamina	433,2	CD3CN : 7, 9 (d, 1H), 7, 5 (d, 2H), 7, 1 (m, 3H), 3, 9 (m, 4H), 3, 75 (m, 2H), 3, 25 (m, 2H), 3, 2 (m, 4H), 2, 8 (s, 6H)
1-[2-(2-Dimetilaminoetilamino)-piridin-4-il]-N3-(4-morfolin-4-ilfenil)-1H-[1,2,4]-triazol-3,5-diamina	424,5	DMSO-d6 : 9, 8 (bs, 1H), 8, 85 (bs, 1H), 8, 2 (d, 1H), 7, 5 (d, 2H), 7, 0 (d, 1H), 6, 95 (s, 1H), 6, 90 (m, 2H), 6, 7 (bs, 2H), 4, 45 (m, 2H), 3, 75 (m, 4H), 3, 5 (m, 2H), 3, 2-3, 0 (m, 8H), 2, 85 (s, 3H)
N3-(3-Isopropoxi-4-morfolin-4-ilfenil)-1-[2-(4-metilpiperacin-1-il)piridin-4-il]-1H-[1,2,4]-triazol-3,5-diamina	494,5	DMSO-d6 : 8, 75 (s, 1H), 8, 10 (d, 1H), 7, 40 (s, 1H), 6, 95 (d, 1H), 6, 90 (d, 1H), 6, 85 (s, 1H), 6, 75 (d, 1H), 6, 60 (bs, 2H), 4, 50 (m, 1H), 3, 70 (m, 4H), 3, 50 (m, 4H), 2, 90 (m, 4H), 2, 40 (m, 4H), 2, 22 (s, 3H), 1, 32 (d, 6H)

### Ejemplo 68



*N3*-Benzo[1,3]dioxol-5-il-1-pirimidin-4-il-1H-[1,2,4]triazol-3,5-diamina. *N3*-Benzo[1,3]dioxol-5-il-1-(6-cloropirimidin-4-il)-1H-[1,2,4]triazol-3,5-diamina (40 mg, 0,12 mmol) se agitó con Pd-C al 10% en 1 ml de etanol bajo 1 atm. de hidrógeno durante 18 h. El catalizador se retiró mediante filtración y el disolvente se evaporó. El producto en bruto se purificó mediante HPLC preparativa produciendo 11 mg de *N3*-benzo[1,3]dioxol-5-il-1-pirimidin-4-il-1H-[1,2,4]triazol-3,5-diamina como la sal de TFA.

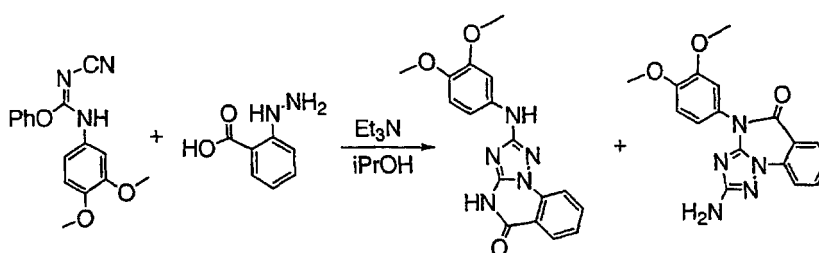
<sup>1</sup>H-NMR acetona-d6: 8,9 (s, 1H), 8,8 (d, 1H), 8,1 (bs, 1H), 7,4 (m, 3H), 7,1 (d, 1H), 6,8 (d, 1H), 5,9 (s, 2H).

## ES 2 318 189 T3

El siguiente compuesto se preparó de una manera similar:

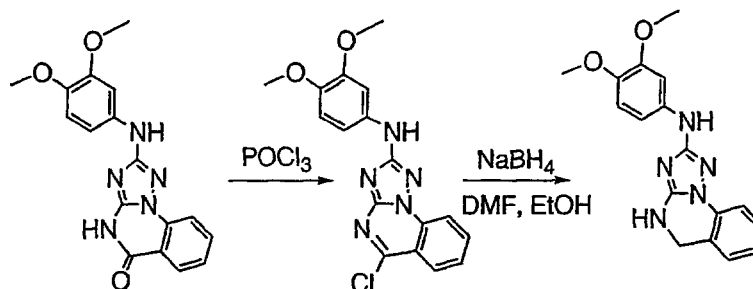
Nombre	MS (M+H)	HPLC Método A	<sup>1</sup> H-NMR
N3-(4-Morfolin-4-ilfenil)-1-pirimidin4il-1H-[1,2,4]-triazol-3,5-diamina	339,40	1,60	DMSO-d6: 8,9 (s, 1H), 8,90 (s, 1H), 7,8 (bs, 2H), 7,6 (s, 1H), 7,5 (d, 2H), 6,9 (d, 2H), 3,75 8m, 4H), 3,0 (m, 4H)

2-(3,4-Dimetoxifenilamino)-4H-[1,2,4]triazolo[1,5-a]quinazolin-5-ona y 2-amino-4-(3,4-dimetoxifenil)-4H-[1,2,4]triazolo[1,5-a]quinazolin-5-ona



Una solución de 1-(3,4-dimetoxi-fenil)-3-ciano-2-fenilisourea (600 mg, 2 mmol), hidrocloreuro de ácido 2-hidrazinobenzoico (760 mg, 4 mmol) y trietilamina (1,6 ml) en isopropanol (20 ml) se calentó bajo reflujo durante 24 h. Evaporación. El residuo se suspendió en agua (50 ml). Filtración. El sólido se purificó mediante HPLC para dar 2-(3,4-dimetoxifenilamino)-4H-[1,2,4]triazolo[1,5-a]quinazolin-5-ona (263 mg) y su isómero (72 mg). Datos de 2-(3,4-dimetoxifenilamino)-4H-[1,2,4]triazolo[1,5-a]quinazolin-5-ona. FIA-MS; m/e = 338,2 (M +H), 336,1 (M-H). Rt = 3,09 min (Método A). <sup>1</sup>H-NMR (500 MHz, DMSO (d6)): 12,90 (s, 1H), 9,36 (s, 1H), 8,15 (d, 1H), 7,91 (t, 1H), 7,86 (d, 1H), 7,45 (t, 1H), 7,41 (d, 1H), 7,18 (dd, 1H), 6,90 (d, 1H), 3,80 (s, 3H), 3,71 (s, 3H). Datos de 2-amino-4-(3,4-dimetoxifenil)-4H-[1,2,4]triazolo[1,5-a]quinazolin-5-ona: LC-MS; m/e = 338,2 (M +H), 336,1 (M-H). Rt = 2,34 min. <sup>1</sup>H-NMR (500 MHz, DMSO (d6)): 8,17 (d, 1H), 7,90 (t, 1H), 7,76 (d, 1H), 7,45 (t, 1H), 7,16 (d, 1H), 7,09 (d, 1H), 7,02 (dd, 1H), 6,04 (s, 2H), 3,82 (s, 3H), 3,70 (s, 3H).

(4,5-Dihidro-[1,2,4]triazolo[1,5-a]quinazolin-2-il)-(3,4-dimetoxifenil)-amina



Una suspensión de 2-(3,4-dimetoxifenilamino)-4H-[1,2,4]triazolo[1,5-a]quinazolin-5-ona (57 mg) en oxiclورو de fósforo (5 ml) se calentó a 90°C durante 2 h. Evaporación. El residuo se suspendió en diclorometano, se lavó con bicarbonato sódico frío, salmuera y se secó (Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>). La filtración y la concentración daban (5-cloro-[1,2,4]triazolo[1,5-a]quinazolin-2-il)-(3,4-dimetoxifenil)-amina en bruto (68 mg). LC-MS: m/e = 356,1 (M+H).

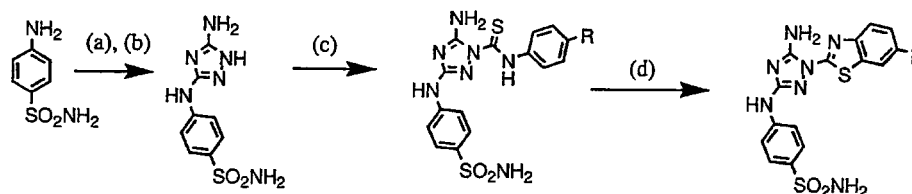
A 0°C, una solución de borohidruro sódico (2,0M, 0,25 ml) se añadió a una solución del cloro anterior (38 mg, 0,107 mmol) en cloroformo(5 ml) y etanol (2 ml) (o DMF y MeOH). La mezcla de reacción se mantuvo a t.a. durante 1 h (controlada mediante HPLC analítica), se acidificó mediante ácido trifluoroacético y se purificó mediante HPLC para dar el compuesto del epígrafe (12 mg). FIA-MS: m/e = 324,1 (M+H). Rt = 3,08 (Método A). <sup>1</sup>H-NMR (500 MHz, DMSO (d6)): 8,90 (s, 1H), 7,71 (s, 1H), 7,39 (d, 1H), 7,34 (t, 1H), 7,31 (dd, 1H), 7,25 (d, 1H), 7,12 (dd, 1H), 7,08 (td, 1H); 6,84 (d, 1H), 4,50 (s, 2H), 3,77 (s, 3H), 3,68 (s, 3H).

## ES 2 318 189 T3

Los siguientes compuestos se prepararon de forma similar:

Nombre	MS (M+H)	Rt de HPLC (min) Método A	<sup>1</sup> H-NMR
(4,5-Dihidro- [1,2,4]triazol[1,5a]quinazolin-2-il)-(3,5-dimetoxifenil) amina	324,2	3,32	DMSO (d6) : 7,99 (d, 1H), 7,94 (an, s, 7,43 (an, s, 1H, NH), 7,34 (d, 2H), 7,26 (d, 1H), 7,11 (ddd, 1H), 6,63 (d, 1H), 6,54 (dd, 1H), 4,53 (s, 2H), 3,85 (s, 3H), 3,74 (s, 3H)
(4,5-Dihidro- [1,2,4]triazol[1,5a]quinazolin-2-il) fenilamina	247,1	2,71	DMSO (d6): 9,15 (s, 1H), 7,73 (s, 1H), 7,62 (d, 2H), 7,36 (m, 2H), 7,25 (m, 3H), 7,10 (ddd, 1H), 6,81 (t, 1H), 4,51 (s, 2H),
(4,5-Dihidro- [1,2,4]triazol[1,5a]quinazolin-2-il)-(4-morfolin-4-ilfenil) amina			DMSO (d6): 8,85 (s, 1H), 7,68 (s, 1H), 7,51 (d, 2H), 7,32 (m 2H), 7,25 (d, 1H), 7,08 (td, 1H), 6,88 (d, 2H), 4,50 (s, 2H), 3,75 (m, 4H), 2,98 (m, 4H)

Esquema 33



Reactivos: (a)  $(\text{PhO})_2\text{CN}(\text{CN})$ ,  $i\text{PrOH}$ ,  $75^\circ\text{C}$ ; (b) monohidrato de hidrazina,  $i\text{PrOH}$ ,  $70^\circ\text{C}$ ; (c)  $\text{Im}_2\text{CS}$ , imidazol, DMF, TA y a continuación anilina,  $0^\circ\text{C}$ ; (d)  $\text{Br}_2$ , DMF, TA.

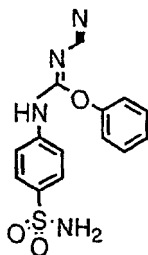
El esquema 33 anterior muestra un método general para preparar algunos triazolilbenzotiazoles sustituidos en 6, donde R bien es un éter o bien un grupo amino.



## Ejemplo 69

5

10



15

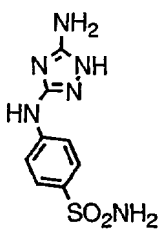
20

*4-(3-Ciano-2-fenilisoureido)-bencenosulfonamida:* 4-Amino bencenosulfonamida (2 mmol) se añadió en una porción a una solución de difenoxicianoimidato (2 mmol) en isopropanol. La mezcla de reacción se agitó a 75°C durante 4 horas. La mezcla de reacción se dejó a continuación enfriar hasta temperatura ambiente. Precipitó un sólido y se separó por filtración. Se lavó con isopropanol para proporcionar el compuesto del epígrafe (0,33 g; 70% de rendimiento). <sup>1</sup>H NMR (400 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) δ 7,30-7,40 (SH, m), 7,45-7,50 (2H, t), 7,65-7,70 (2H, d), 7,80-7,85 (2H, d), 11,20 (1H, s); MS (ES+) m/e = 317.

## Ejemplo 70

25

30



35

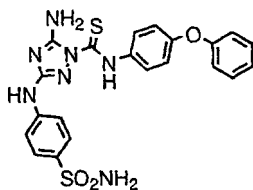
40

*4-(5-Amino-1H-[1,2,4]triazol-3-ilamino)-bencenosulfonamida:* A una solución de 4-(3-ciano-2-fenilisoureido)-bencenosulfonamida (1,35 mmol) en THF (5 ml) se añadió una solución de monohidrato de hidrazina (2 mmol; 1,5 equivalentes). La solución se agitó a 70°C durante 16 horas. La mezcla de reacción se dejó enfriar hasta temperatura ambiente. Precipitaba un sólido blanco. Se retiró mediante filtración y se lavó con etanol para proporcionar el compuesto del epígrafe (300 mg; 87% de rendimiento). <sup>1</sup>H NMR (400 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) δ 5,95-6,00 (2H, s), 7,00-7,05 (2H, s), 7,55-7,65 (4H, m), 9,15-9,20 (1H, s); MS (ES+) m/e = 255.

## Ejemplo 71

45

50



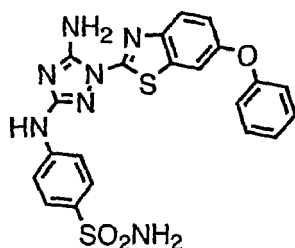
55

60

*(4-Fenoxifenil)-amida de ácido 5-amino-3-(4-sulfamoilfenilamino)-[1,2,4]triazol-1-carbottioico:* Se añadió tiocarbodiimidazol (0,56 mmol, 1,5 equivalentes) a una solución de 4-fenoxianilina (0,6 mmol, 1,6 equivalentes) e imidazol (0,07 mmol, 0,2 equivalentes) en acetonitrilo (5 ml). La mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante tres horas. Se añadió en una porción 4-(5-amino-1H-[1,2,4]triazol-3-ilamino)-bencenosulfonamida (0,37 mM, 1 equivalente). La mezcla de reacción se agitó a 50°C durante 16 horas. Después de la adición de DMF (1 ml), la mezcla de reacción se agitó a 80°C durante 1 hora. La mezcla de reacción se concentró a vacío. El residuo se purificó mediante cromatografía en gel de sílice, eluyendo con EtOAc:pentano (30:70 a 0:100) para proporcionar el compuesto del epígrafe (40 mg; 40% de rendimiento). <sup>1</sup>H NMR (400 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) δ 7,05-7,18 (6H, m), 7,20-7,23 (1H, t), 7,40-7,50 (4H, m), 7,70-7,75 (2H, d), 7,80-7,85 (2H, d), 8,45-8,50 (2H, s), 9,80-9,85 (1H, s), 10,90 (1H, s); MS (ES+) m/e = 482.

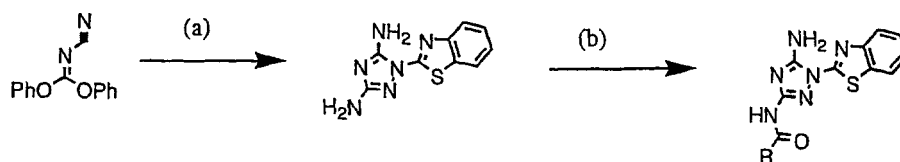
65

## Ejemplo 72



4-[5-Amino-1-(6-fenoxibenzotiazol-2-il)-1H-[1,2,4]triazol-3-ilamino]-bencenosulfonamida: Se añadió bromo (7 ml, 1 equivalente) a una suspensión agitada de ácido 5-amino-3-(4-sulfamoilfenilamino)-[1,2,4]triazol-1-carbotioico en diclorometano (3 ml). La mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante 18 horas. Una solución de bromo (7  $\mu$ l) en ácido acético (1 ml) se añadió a continuación para empujar la reacción hasta la terminación: la mezcla de reacción se agitó durante 4 horas más. Precipitaba un sólido blanco y se retiró mediante filtración para proporcionar el compuesto del epígrafe (5 mg; 7% de rendimiento).  $^1\text{H}$  NMR (400 MHz, DMSO- $d_6$ )  $\delta$  7,05-7,20 (8H, m), 7,35-7,50 (4H, m), 7,70-7,75 (2H, d), 7,80-7,85 (2H, d), 9,90- 9,95 (1H, s); MS (ES+) m/e = 480.

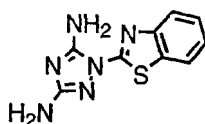
Esquema 34



Reactivos: (a)  $\text{NH}_3$ , EtOH,  $90^\circ\text{C}$ , a continuación benzotiazol-2-il-hidrazina, NMM,  $110^\circ\text{C}$ ;  $\text{RCOCl}$ , piridina.

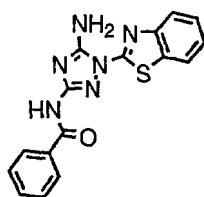
El esquema 34 anterior muestra un método general para preparar N-(5-amino-1-benzotiazol-2-il-1H-[1,2,4]triazol-3-il)-amidas.

## Ejemplo 73



1-Benzotiazol-2-il-1H-[1,2,4]triazol-3,5-diamina: A una solución del difenoxicianoimidato (2 mmol) en etanol (3 ml) en un vial sellable se añadió una solución etanólica de amoníaco 2M (4 mmol). La mezcla de reacción se agitó a  $90^\circ\text{C}$  durante 48 horas y a continuación se concentró a vacío. El residuo se recogió en N-metilmorfolina (5 ml). A esta solución se añadió la benzotiazol-2-ilhidrazina (2 mmol). La mezcla de reacción se agitó a  $110^\circ\text{C}$  durante 24 horas. Una vez enfriada, se añadió agua destilada (20 ml) a la mezcla de reacción, que a continuación se sometió a reparto entre acetato de etilo y salmuera (100 ml/100 ml). En esta fase, un sólido se retiró mediante filtración. Este sólido blanco se lavó con más acetato de etilo y se secó a vacío para proporcionar el compuesto del epígrafe en bruto (170 mg; 37% de rendimiento).  $^1\text{H}$  (400 MHz, DMSO- $d_6$ )  $\delta$  5,85 (2H, s), 7,30-7,35 (1H, t), 7,45-7,50 (1H, t), 7,60 (2H, s), 7,80-7,85 (1H, d), 7,98-8,02 (1H, d), MS (ES+) m/e = 233.

## Ejemplo 74



N-(5-Amino-1-benzotiazol-2-il-1H-[1,2,4]triazol-3-il)-benzamida: Se añadió gota a gota cloruro de benzoílo (0,34 mmol) a una solución agitada de 1-benzotiazol-2-il-1H-[1,2,4]triazol-3,5-diamina (0,34 mmol) en piridina (3 ml). La mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante 2 horas y a continuación se concentró a vacío. El residuo

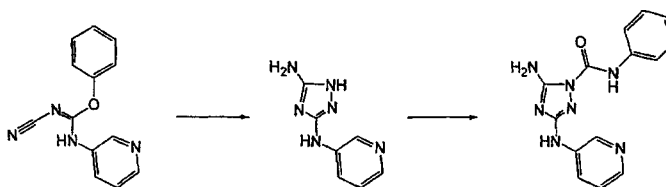
## ES 2 318 189 T3

se sometió a reparto entre acetato de etilo y ácido cítrico acuoso al 10%. En esta fase, se separó por filtración un sólido blanco. El sólido se secó a vacío para proporcionar el compuesto del epígrafe puro (10 mg; 15% de rendimiento).  $^1\text{H}$  (400 MHz, DMSO- $d_6$ )  $\delta$  7,40-7,45 (1H, t), 7,50-7,70 (3H, m), 7,85-8,00 (6H, m), 8,1 (1H, d), 10,95 (1H, s), MS (ES+)  $m/e = 337$ .

5

Esquema 35

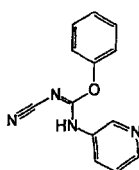
10



15

### Ejemplo 75

20



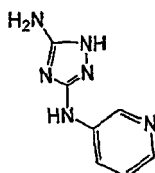
25

(3-Piridil)-*N*-cianocarbimidato de fenilo: A una solución de *N*-cianocarbimidato de fenilo (1,85 mmol) en terc-butanol (4 ml) se añadió 3-aminopiridina (1,85 mmol) y la mezcla se calentó hasta reflujo durante 3 horas. Al enfriar hasta temperatura ambiente, el precipitado blanco resultante se recogió mediante filtración bajo presión reducida y se lavó con un poco de  $\text{Et}_2\text{O}$  frío, a continuación se secó a vacío a  $40^\circ\text{C}$  durante 3 horas para dar el compuesto del epígrafe (0,23 g, 54% %).  $^1\text{H}$  NMR (400 MHz, DMSO- $d_6$ )  $\delta$  7,33 (3H, m), 7,91 (1H, d), 8,43 (1H, d), 8,67 (1H, s), 10,99 (1H, s); MS (ES+):  $m/e = 239,2$  (100%).

30

### Ejemplo 76

35



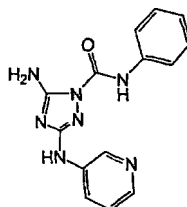
40

*N*3-(3-piridil)-1*H*-[1,2,4]triazol-3,5-diamina: A una solución de (3-piridil)-*N*-cianocarbimidato de fenilo (1,0 mmol) en isopropanol (10 ml) se añadió hidrato de hidrazina (1 mmol) y la mezcla se calentó hasta reflujo durante 2,5 horas. Al enfriar hasta temperatura ambiente, el precipitado blanco resultante se recogió mediante filtración bajo presión reducida y se lavó con un poco de isopropanol frío, a continuación se secó a vacío a  $40^\circ\text{C}$  durante 6 horas para dar el compuesto del epígrafe (0,15 g, 87,5% de rendimiento).  $^1\text{H}$  NMR (400 MHz, DMSO- $d_6$ )  $\delta$  5,93 (2H, s), 7,17 (1H, m), 7,94 (2H, m), 8,64 (1H, d), 8,88 (1H, s), 11,24 (1H, s); MS (ES+):  $m/e = 177,2$  (100%).

45

### Ejemplo 77

50



55

Fenilamida de ácido 5-amino-3-(3-piridilamino)-[1,2,4]triazol-1-carboxílico: A una solución de *N*3-(3-piridil)-1*H*-[1,2,4]triazol-3,5-diamina (0,43 mmol) en THF seco (3 ml) y DCM seco (3 ml) se añadió isocianato de fenilo (0,43 mmol) gota a gota durante 1 minuto y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 2 horas. La mezcla de reacción se concentró a vacío y el residuo se purificó mediante cromatografía en columna [sílice Merck sílica, eluida con EtOAc y hexanos (4:1)] para proporcionar el compuesto del epígrafe (22,0 mg, 17%).  $^1\text{H}$  NMR (400 MHz, DMSO- $d_6$ )  $\delta$  7,17 (1H, t), 7,28 (1H, m), 7,39 (4H, m), 7,65 (2H, d), 8,09 (1H, m), 8,23 (1H, m), 8,79 (1H, d), 9,44 (1H, s), 9,64 (1H, s); MS (ES+):  $m/e = 296,3$  (100%).

65

## ES 2 318 189 T3

Datos adicionales para compuestos de la invención:

Compuesto N°	1H NMR	M + 1 (obs)
I-692	3,71 (3H, s), 6,89 (2H, d), 7,37 (1H, t), 7,51 (3H, m), 7,78 (2H, s), 7,86 (1H, d), 8,06 (2H, s), 9,20 (1H, s)	339,1
I-693	2,04 (3H, s), 7,09 (1H, d), 7,17 (1H, t), 7,36 (1H, t), 7,38 (1H, t), 7,42 (1H, t), 7,70 (1H, s), 7,81 (2H, s), 7,87 (1H, d), 8,07 (1H, d), 9,40 (1H, s), 9,86 (1H, s)	366,3
I-694	3,61 (3H, s), 3,80 (6H, s), 7,04 (2H, s), 7,37 (1H, t), 7,51 (1H, t), 7,80 (2H, s), 7,87 (1H, d), 8,07 (1H, d), 9,31 (1H, s)	399,3
I-695	2,01 (3H, s), 7,35 (1H, t), 7,47 (5H, m), 7,80 (2H, s), 7,87 (1H, d), 8,05 (1H, d), 9,33 (1H, s), 9,78 (1H, s)	366,2
I-696	6,33 (1H, s), 7,27 (3H, m), 7,35 (1H, t), 7,48 (1H, t), 7,77 (2H, s), 7,84 (1H, d), 7,90 (1H, s), 8,07 (1H, d), 9,09 (1H, s), 10,88 (1H, s)	348,3
I-697	6,30 (1H, m), 7,03 (2H, d), 7,07 (1H, t), 7,37 (1H, t), 7,48 (1H, t), 7,79 (2H, s), 7,87 (1H, d), 8,07 (1H, d), 9,25 (1H, s), 9,32 (1H, s)	325,3
I-698	3,78 (3H, s), 6,46 (1H, dd), 7,08 (1H, m), 7,17 (1H, t), 7,38 (1H, t), 7,40-7,41 (1H, m), 7,49 (1H, t), 7,82 (2H, s an), 7,86 (1H, d), 8,07 (1H, s), 9,43 (1H, s)	339
I-699	3,88 (3H, s), 7,38-7,51 (5H, m), 7,87-7,89 (3H, s), 8,09 (1H, d), 8,31 (1H, s), 9,71	367

ES 2 318 189 T3

	(1H, s)	
5	I-700	7,38 (1H, t), 7,52 (1H, t), 7,66 (1H, d), 7,86-7, 93 (6H, m), 8,08 (1H, d), 9,94 (1H, s), 12,55 (1H, s an)
10	I-701	3, 46 (3H, s), 7,08 (1H, t), 7,35 (3H, t), 7,49 (3H, m), 7, 82 (2H, s), 7,86 (1H, d), 8,04 (1H, s)
15	I-702	7, 18 (1H, d), 7,40 (1H, t), 7,50 (1H, t), 7,58 (1H, d), 7,90 (4H, m), 8,49 (1H, s), 8,64 (1H, d), 9,61 (1H, s), 12,81 (1H, s)
20	I-703	3,01 (4H, m), 3,72 (4H, m), 6,91 (2H, d), 7,37 (1H, t), 7,49 (3H, m), 7,78 (2H, s), 7,86 (1H, d), 8,06 (1H, d), 9,15 (1H, s)
25	I-704	1,47 (9H, s), 7,37 (4H, m), 7,48 (4H, m), 7,79 (2H, s), 7,86 (1H, d), 8,05 (1H, d), 9,12 (1H, s), 9,26 (1H, s)
30	I-705	3,62 (3H, s), 3,79 (6H, s), 7,03 (2H, s), 7,38 (2H, m), 7,67 (1H, m), 7,75 (3H, m), 9,22 (1H, s)
35	I-706	3,63 (3H, s), 3,76 (6H, s), 5,80 (1H, s), 6,55 (1H, s), 7,25 (2H, m), 7,43 (1H, s an), 7,59 (1H, d), 7,98 (1H, s an), 8,44 (1H, d)
40	I-707	3,61 (3H, s), 3,84 (6H, s), 7,00 (2H, s), 7,18 (2H, m), 7,47 (1H, m), 7,56 (1H, m), 7,70 (1H, s), 9,02 (1H, s), 12,4 (1H, s an)
45	I-708	5,95 (2H, s), 6,85 (1H, d), 7,01 (1H, d, o, d), 7,33 (1H, d), 7,37 (1H, t), 7,49 (1H, t), 7,80 (2H, s), 3 7,86 (1H, d), 8,04 (1H, d), 9,31 (1H, s)
50	I-709	6,51 (1H, d), 7,39 (1H, t), 7,53 (1H, t), 7,70 (5H, m), 7,86 (2H, s), 7,88 (1H, s), 8,08 (1H, d), 8,39 (1H, d), 9,62 (1H, s)
55	I-710	7,08 (1H, s), 7,37 (1H, t), 7,51
60		357,3
65		

ES 2 318 189 T3

5		(3H, t), 7,54 (2H, d), 7,66 (1H, s), 7,70 (2H, d), 7,86 (2H, s), 7,88 (1H, s), 8,08 (1H, d), 8,15 (1H, s), 9,65 (1H, s)	
10	I-711	7, 37 (1H, t), 7,49 (1H, t), 7,77 (2H, d), 7, 89 (3H, m), 8,18 (3H, m), 9,45 (1H, s), 9,76 (1H, s)	393,3
15	I-712	4,64 (2H, s), 6,61 (2H, d), 7,26 (2H, d), 7,39 (1H, t), 7,48 (1H, t), 7,72 (2H, s), 7,93 (1H, d), 8,04 (1H, d), 8,86 (1H, s)	324,3
20	I-713	7,33-7, 38 (2H, m), 7,48-7, 52 (2H, m), 7,75 (1H, d), 7,88 (1H, d), 7,93 (2H, s an), 8,06 (1H, m), 8,10 (1H, d), 9,92 (1H, s)	334
25	I-714	6,88 (1H, t), 7,28 (2H, t), 7,36 (1H, t), 7,51 (1H, t), 7,59-7, 61 (2H, m), 7,83 (2H, s an), 7,86 (1H, d), 8,06 (1H, d), 9,45 (1H, s)	309
30			
35	I-715	2,79 (3H, s), 7,30 (1H, d), 7,33-7, 39 (2H, m), 7, 51 (1H, t), 7,78 (1H, m), 7,86-7, 88 (4H, m), 8,00 (1H, s), 8,08 (1H, d), 8,45 (1H, d), 9, (1H, s)	366
40	I-716	2,97 (3H, s an), 3,01 (3H, s an), 6,89 (1H, d), 7,31-7,37 (2H, m), 7,51 (1H, t), 7,63-7, 64 (3H, m), 8,08 (1H, d), 9,60 (1H, s),	380
45			
50	I-717	4, 42 (2H, d), 5,02 (1H, t), 7,22 (2H, d), 7,36 (1H, t), 7,48 (1H, t), 7,55 (2H, d), 7,82 (2H, s an), 7,86 (1H, d), 8,06 (1H, d), 9,39 (1H, s)	339
55	I-718	7,06 (1H, t), 7,26 (1H, t), 7,35-7, 40 (2H, m), 7,51 (1H, t), 7,71 (1H, m), 7,87 (2H, m), 8,09 (1H, d), 9,67 (1H, s an), 12,50 (1H, vs an)	387
60			
65	I-719	4,47 (2H, d), 5,15 (1H, t), 6,84 (1H, d), 7,23 (1H, t), 7,36 (1H,	339

ES 2 318 189 T3

	t), 7,49-7, 52 (3H, m), 7,82 (2H, s an), 7,86 (1H, d), 8,07 (1H, d), 9,40 (1H, s)		
5			
10	I-720	1H NMR (CDCl3) 3,24 (3H, d J 5,01 Hz), 3,89 (3H, s), 4,02 (3H, s), 6,63 (1H, an), 6,81-6, 88 (2H, m), 7,31-7, 35 (1H, m), 7,45-7, 49 (1H, m), 7,57-7, 58 (1H, m), 7,70-7, 74 (1H, m), 7,80-7, 84 (2H, m)	383,24
15			
20	I-721	3,74 (3H, s), 4,29 (2H, d, J = 6,2HZ), 6,77-6, 82 (1H, m), 6,90-7, 01 (3H, m), 7, 20-7,26 (1H, m), 7, 29-7, 35 (1H, m), 7,42-7, 49 (1H, m), 7,68 (2H, s an), 7,79-7, 81 (1H, m), 7,99-8, 01 (1H, m)	353,18
25			
30	I-722	4,22 (2H, d, J = 6,3Hz), 5,98 (2H, s), 6,80-6, 95 (4H, m), 7,29-7, 36 (1H, m), 7,41-7, 50 (1H, m), 7, 67 (2H, s an), 7, 80 (1H, d, J = 8,0Hz), 8,00 (1H, d, J = 8, 0Hz)	367,22
35			
40	I-723	3,71 (3H, s), 3,74 (3H, s), 4,24 (2H, d, J = 6,2Hz), 5,75-5, 78 (1H, m), 6,84-6, 91 (3H, m), 7, 00-7, 03 (1H, m), 7,29-7, 36 (1H, m), 7,42-7, 50 (1H, m), 7,67 (2H, s an), 7,79-7, 82 (1H, m), 7,90-8,11 (1H, m)	383,23
45			
50	I-724	3,62 (3H, s), 3,81 (6H, s), 7,03 (2H, s), 7,52-7, 55 (1H, m), 7,81-7, 85 (3H, m), 8,22 (1H, d), 9,34 (1H, s)	433,16
55			
60	I-725	3,61 (3H, s), 3,81 (6H, s), 7,03 (2H, s), 7,34-7,39 (1H, m), 7,78 (2H, s), 7,85-7, 88 (1H, m), 7,98-8, 01 (1H, m), 9,32 (1H, s)	417,24
65			
	I-726	(CDCl3/CD3OD) : 7,33 (1H, t), 7,46 (1H, t), 7,62 (2H, m), 7,69 (2H, m), 7,82 (2H, t), 8,08 (1H,	376,3

ES 2 318 189 T3

	s), 8,52 (1H, s)		
5	I-727	3,61 (3H, s), 3,81 (6H, s), 3,82 (3H, s), 7,04 (2H, s), 7,07-7, 10 (1H, m), 7,68-7, 76 (4H, m), 9, 30 (1H, s)	429,1
10	I-728	(CDCl <sub>3</sub> ) 3,85-4, 97 (6H, d), 6,45-6, 50 (1H, dd), 6, 50-6,55 (2H, s), 6,8-6, 85 (1H, d), 7,3-7, 4 (1H, t), 7,45-7, 50 (1H, t), 7,8-7, 9 (2H, m), 8,0 (1H, s)	369
15	I-729	(CDCl <sub>3</sub> ) 1,25 (3H, s), 3,97 (3H, s), 6,38-6, 4,2 (1H, s), 6,50-6, 60 (3H, m), 7,05 (1H, d), 7, 35-7, 40 (1H, t), 7,45-7, 50 ppm (1H, t), 7,8-7, 9 (2H, m), 8,0 (1H, s)	353
20	I-730	7,30-7,60 (6H, m), 7,82-7,90 (3H, m), 8,08 (1H, m), 9,62 (1H, s)	389,09
25	I-731	3,60 (3H, s), 3,77 (6H, s), 4,21 (3H, s), 6,98 (2H, s an), 7,26 (2H, m), 7,59 (2H, m), 7,72 (2H, s), 9,12 (1H, s an)	396,29
30	I-732	3,53 (9H, m), 6,20 (2H, s), 6,84 (2H, s), 7,25 (7H, m), 7,43 (1H, m), 7,60 (1H, m), 7,88 (2H, s), 9,18 (1H, s)	472,42
35	I-733	2, 42 (3H, s), 3,61 (3H, s), 3,81 (6H, s), 7, 04 (2H, s an), 7,32 (1 H, d), 7,76 (3H, m), 7,86 (1H, s), 9, 30 (1H, s)	413,31
40	I-734	3,27 (3H, s), 3,62 (6H, s), 3, 81 (6H, s), 7,06 (2H, s), 7,90 (2H, s an), 8,02 (2H, m), 8,72 (1H, s), 9,40 (1H, s)	477,28
45	I-735	0,85-0, 90 (4H, m), 2,01-2, 05 (1H, m), 3,59 (3H, s), 3,76 (6H, s), 6,93 (1H, s), 7,00 (2H, s), 7,41 (2H, s), 9,17 (1H, s)	389,23
50	I-736	6, 95-7,05 (1H, m), 7,15-7, 25 (2H, m), 7,32-7, 40 (1H, t), 7, 45-7, 52 (1H, t), 7,8-7, 9 (3H,	326
55			
60			
65			



## ES 2 318 189 T3

	m), 8, 05-8,10 (1H, d), 8,10-8, 14 (1H, t), 9,0 (1H, s)		
5	I-737	3, 62 (3H, s), 3, 81 (6H, s), 7,04 (2H, s), 7,49 (1H, m), 7,82 (2H, s an), 7,93 (1H, d), 8,21 (1H, s), 9,30 (1H, s)	483,22
10	I-738	7, 40-7,45 (1H, t), 7,50-7, 70 (3H, m), 7,85-8, 00 (6H, m), 8,1 (1H, d), 10,95 (1H, s)	337
15	I-739	2,85 (2H, t), 3,33 (2H, m), 6,52 (1H, t), 7,34 (6H, m), 7,46 (1H, t), 7,66 (2H, s), 7, 82 (1H, d), 8,01 (1H, d), 8,52 (1H, s)	337,3
20	I-740	2,74 (2H, m), 3,24 (2H, m), 6,46 (1H, m), 6,70 (2H, d), 7,05 (2H, d), 7,33 (1H, t), 7,46 (1H, t), 7 65 (2H, s), 7,82 (1H, d), 8,01 (1H, d), 9, 17 (1H, s)	353,3
25	I-741	2,94 (2H, m), 3, 38 (2H, m), 6,55 (1H, m), 7,32 (3H, m), 7,49 (3H, m), 7,71 (2H, s), 7,77 (2H, d), 7,82 (1H, d), 8,01 (1H, d)	416,3
30	I-742	3,90 (2H, s), 7,24 (1H, m), 7,39 (3H, m), 7,56 (2H, m), 7,63 (1H, d), 7,77 (2H, m), 7,86 (4H, m), 8,08 (1H, t), 9,58 (1H, s)	397,4
35	I-743	1,10 (3H, t), 2,28 (2H, q), 7,34 (1H, t), 7,49 (5H, m), 7,80 (2H, s), 7,87 (1H, d), 8,06 (1H, d), 9,33 (1H, s), 9,70 (1H, s)	380,3
40	I-744	3,62 (3H, s), 3,81 (6H, s), 7,05 (2H, s), 7,82 (1H, dd), 7,89 (2H, s an), 8, 01 (1H, d), 8,58 (1H, s), 9,38 (1H, s)	467,22
45	I-747	7,06 (1H, d), 7,23 (1H, t), 7,35 (1H, t), 7,51 (2H, m), 7,86 (1H, d), 7,91 (2H, s), 7,92 (1H, m), 8, 10 (1H, d), 9,69 (1H, s)	387,2
50	I-748	4,19 (4H, m), 6,76 (1H, d), 6,95 (1H, dd), 7,30 (1H, d), 7,37 (1H, t), 7,49 (1H, t), 7,78 (2H, s),	367,3
55			
60			
65			

ES 2 318 189 T3

	7,86 (1H, d), 8,07 (1H, d), 9,20 (1H, s)		
5	I-749	2,29 (3H, s), 6,71 (1H, d), 7,17 (1H, t), 7,29 (1H, t), 7,39 (1H, s), 7,42 (1H, d), 7,48 (1H, t), 10 7,81 (2H, s), 7, 87 (1H, d), 8,06 (1H, d), 9,35 (1H, s)	323,3
15	I-750	7, 20 (1H, m), 7,37-7, 40 (1H, t), 7,50-7, 55 (1H, t), 7, 90- 8,00 (4H, m), 8,1 (2H, m)	343
20	I-751	6,69 (2H, d), 7,33-7, 41 (3H, m), 7,49 (1H, t), 7,76 (2H, s an), 7,84 (1H, d), 8,04 (1H, d), 9,06 (1H, s),	325
25	I-752	,32 (1H, t), 7,40 (2H, s an), 7,78 (2H, s an), 7,82 (1H, d), 8,03 (1H, d), 8,06 (1H, s), 9,34 (1H, s), 12,84 (1H, s an),	349
30	I-753	7,17 (2H, s), 7,40 (1H, t), 7,52 (1H, t), 7,69-7, 74 (4H, m), 7,88 (1H, d), 7,91 (2H, s an), 8,07 (1H, d), 9,95 (1H, s)	388
35	I-754	2, 97 (6H, s), 7, 36-7, 38 (3H, m), 7,47-7, 53 (1H, m), 7,62 (2H, d), 8,07 (1H, d), 9,71 (IH, s)	380
40	I-755	3,17 (3H, d), 7,36 (1H, t), 7,51 (1H, t), 7,62 (2H, d), 7,77 (2H, d), 7, 87-7, 89 (3H, m), 8, 07 (1H, d), 8,22 (1H, m), 9,77 (1H, s)	366
45	I-756	1,36 (3H, d), 4,67-4, 69 (1H, m), 5,13 (1H, d), 6, 87 (1H, d), 7,19 (1H, t), 7,36 (1H, t), 7,48-7, 52 (2H, m), 7,58 (1H, s), 7,81 (2H, s an), 7,86 (1H, d), 8,07 (1H, d), 9,37 (1H, s)	353
50	I-757	7,15 (1H, t), 7,34-7, 39 (2H, m), 7,50 (1H, t), 7, 72-7,73 (1H, m), 7,81 (2H, s an), 7,85-7, 87 (2H, m), 8,06 (1H, d), 9,25 (1H, d),	353
55	I-758	,62 (3H, s), 3, 81 (6H, s), 7,04	433,33
60			
65			

ES 2 318 189 T3

5  
10  
15  
20  
25  
30  
35  
40  
45  
50  
55  
60  
65

	(2H, s), 7, 37 (1H, m), 7,60 (1H, m), 7,84 (2H, s), 8,07 (1H, m), 9,40 (1H, s)	
I-759	7,31 (2H, s), 7,33 (1H, t), 7,35 (1H, t), 7,48 (1H, t), 7,49 (1H, t), 7,80 (1H, d, o, d), 7,87 (1H, d), 7, 89 (2H, s), 8,07 (1H, d), 8,09 (1H, s), 9,80 (1H, s)	388,3
I-760	2,24 (3H, s), 7,09 (2H, d), 7,37 (1H, t), 7,49 (3H, m), 7,80 (2H, s), 7,86 (1H, d), 8,07 (1H, d), 9,30 (1H, s)	323,3
I-761	6,93 (1H, d), 7,29 (1H, t), 7,39 (1H, t), 7,47 (1H, d), 7,53 (1H, t), 7,78 (1H, t), 7,86 (1H, d), 7,88 (2H, s), 8,10 (1H, d), 9,71 (1H, s)	343,2
I-762	4,34 (2H, d, J = 6,4Hz), 6,93-6,98 (1H, m), 7,20-7, 24 (1H, m), 7,29-7, 49 (6H, m), 7,65 (2H, s an), 7,79-7, 82 (1H, m), 7,98-8,03 (1H, m)	323,26
I-763	2, 18 (3H, s), 2,21 (3H, s), 7,02 (1H, d, J = 7,8Hz), 7,32-7, 39 (3H, m), 7,47-7, 53 (1H, m), 7, 78 (2H, s an), 7,87 (1H, d, J = 8,0Hz), 8,07 (1H, d, J = 7,8Hz), 9,17 (1H, s)	337,24
I-764	3,66 (3H, s), 3,84 (6H, s), 4,01 (3H, s), 6,17 (2H, s), 6,99 (2H, s), 7,12 (1H, d), 7,33 (1H, t), 7,62 (1H, d), 10,42 (1H, s)	429,39
I-765	3,62 (3H, s), 3,81 (6H, s), 3,97 (3H, s), 7,04 (2H, s an), 7,10 (1H, d), 7,32 (1H, t), 7,62 (1H, dd), 7,74 (2H, s an), 9,28 (1H, s)	429,34
I-766	1,37 (9H, s), 3,64 (3H, s), 3,81 (6H, s), 6,00 (2H, s an), 6,94 (2H, s), 6,99 (1H, s), 10,23 (1H, s)	405,39

ES 2 318 189 T3

5	I-767	3, 62 (3H, s), 3,80 (6H, s), 5,28 (2H, s), 6,75 (1H, dd), 7,02 (2H, s), 7,07 (1H, d), 7,51 (1H, d), 7,59 (2H, s), 9,16 (1H, s)	414,31
10	I-768	1,52-1, 63 (4H, m), 3,03-3, 08 (2H, m), 3,43-3,47 (2H, m), 3,62 (3H, s), 3,80 (6H, s), 4,40 (1H, t), 5,82 (1H, t), 6,78 (1H, dd), 7,03 (2H, s), 7,07 (1H, d), 7,54 (1H, d), 7,59 (2H, s), 9,17 (1H, s)	486,37
15	I-769	7,34-7, 41 (1H, m), 7,44-7, 55 (3H, m), 7,85-7, 92 (3H, m), 7,98 (1H, d, J=2, 4Hz), 8,10 (1H, d, J= 7, 8Hz), 9, 81 (1H, s)	377,20
20	I-770	2,0 (2H, m), 2,75-2, 9 (4H, m), 7,1 (1H, d), 7,4 (2H, m), 7,5 (2H, m), 7, 75 (2H, bs), 7,85 (1H, d) 8, 05 (1H, d), 9,2 (1H, s)	349
25	I-771	7,36 (1H, m), 7,44 (1H, m), 7,5 (1H, m), 7,74 (1H, m), 7,84-7, 9 (3H, m), 8,02 (1H, d), 8,07 (1H, d), 9,74 (1H, s)	387
30	I-772	3,79 (3H, s), 7,07-7, 14 (1H, m), 7,21-7, 29 (1H, m), 7,32-7, 49 (1H, m), 7,48-7, 53 (1H, m), 7, 56-7,64 (1H, m), 7,81 (2H, s an), 7,83-7, 89 (1H, m), 8,03-8, 09 (1H, m), 9,40 (1H, s)	357,27
35	I-773	34,39 (2H, d, J = 6,2Hz), 7,04-7, 10 (1H, m), 7, 29-7,35 (1H, m), 7,40-7, 51 (3H, m), 7,58-7, 61 (1H, m), 7,69 (2H, s an), 7,79-7, 82 (1H, m), 7, 98-8,08 (1H, m)	391,25
40	I-774	2,72 (3H, s), 3,66 (3H, s), 3,83 (6H, s), 6,14 (2H, bs), 7,06 (2H, s), 7,28 (1H, t), 7,37 (1H, m), 7, 88 (1H, d), 10,36 (1H, s)	413,35
45	I-775	2,63 (3H, s), 3,62 (3H, s), 3, 82 (6H, s), 7,05 (2H, s), 7,27 (2H,	413,36
50			
55			
60			
65			

ES 2 318 189 T3

		m), 7,75 (2H, bs), 7,87 (1H, d), 9,25 (1H, s)	
5	I-776	3,83 (3H, s), 6,19 (2H, s an), 7,18-7, 28 (1H, m), 7,35-7, 41 (1H, m), 7,45-7, 58 (2H, m), 10 7,83-7, 94 (1H, m), 7,98-8, 09 (2H, m), 10,15 (1H, s)	357,28
15	I-777	3,65 (3H, s), 3,82 (6H, s), 6,05 (2H, an), 7,12 (2H, s), 7,37-7, 39 (1H, m), 7,45-7, 49 (2H, m), 20 7,66-7, 68 (2H, m), 8,06 (1H, s), 9,77 (1H, an)	425,38
25	I-778	7,33 (2H, d), 7,37 (1H, t), 7,50 (1H, t), 7,62 (2H, d), 7,83 (2H, s), 7,88 (1H, d), 8,07 (1H, d), 9,58 (1H, s)	343,2
30	I-778	2,93 (6H, d), 6,27 (1H, dd), 6,83 (1H, d), 7,07 (1H, t), 7,26 (1H, m), 7,35 (1H, t), 7,48 (1H, t), 35 7, 63 (2H, s), 7,87 (1H, d), 8,07 (1H, d), 9, 15 (1H, s)	352,4
40	I-780	2,50 (3H, s), 6,78 (1H, d), 7,27 (1H, t), 7,29-(1H, m), 7,36 (1H, t), 7,49 (1H, t), 7,69 (1H, s), 45 7, 81 (2H, s), 7,88 (1H, d), 8,08 (1H, d), 9, 45 (1H, s)	355,3
50	I-781	2, 44 (3H, s), 7,24 (2H, d), 7, 38 (1H, t), 7, 50 (1H, t), 7,56 (2H, d), 7,80 (2H, s), 7,87 (1H, d), 8,07 (1H, d), 9,43 (1H, d)	355,3
55	I-782	1,49 (9H, s), 6,91 (1H, d), 7,13 (1H, t), 7,38 (2H, m), 7,50 (1H, t), 7,70 (1H, s), 7,77 (2H, s), 60 7,87 (1H, d), 8,03 (1H, d), 9, 22 (1H, s), 9,29 (1H, s)	424,4
60	I-783	3,57 (3H, s), 3,65 (6H, s), 6,90 (2H, s), 7,49 (2H, t), 7,62 (2H, t), 7,78 (2H, s), 8,14 (2H, d), 65 9,14 (1H, s)	370,4
65	I-784	3,23-3, 48 (7H, m), 4,00 (3H, s), 7, 08-7, 11 (1H, m), 7,35-7, 41	440,33

ES 2 318 189 T3

5		(1H, m), 7,49-7, 55 (1H, m), 7, 68-7,71 (1H, m), 7,79-7, 91 (4H, m), 8,05-8, 12 (2H, m), 9, 80 (1H, s)	
10	I-785	3,62 (3H, s), 3,81 (6H, s), 7,04 (2H, s), 7,25 (1H, td), 7,68 (1H, dd), 7,80 (2H, s an), 8,09 (1H, dd), 9,30 (1H, s)	417,29
15	I-786	1,98 (3H, s), 2,15 (3H, s), 7,15 (H, d), 7,3 (2H, m), 7,4 (H, s), 7,5 (H, t), 7,75 (2H, s), 7,9 (H, d), 8,05 (H, d), 9,1 (H, s), 9,3 (H, s)	380
20	I-787	7, 3 (2H, m), 7,5 (1H, t), 7,85 (3H, m), 8,05 (3H, 310 m), 8,8 (1H, s) y 9,65 (1H, s)	310
25	I-788	4, 89 (2H, s), 6,14 (1H, d), 6,76 (1H, s), 6,88 (2H, m), 7,35 (1H, t), 7,49 (1H, t), 7,74 (2H, s), 7,86 (1H, d), 8,05 (1H, d), 9,03 (1H, s)	324,3
30	I-789	1,70-1, 83 (2H, m), 3, 28 (3H, s), 3,30-3, 45 (4H, m), 4,00 (3H, s), 7,06-7, 10 (1H, m), 7,34-7, 41 (1H, m), 7,49-7, 55 (1H, m), 7, 68-7, 71 (1H, m), 7, 76-7, 91 (4H, m), 8,05-8, 12 (2H, m), 9,79 (1H, s)	454,31
35	I-790	4, 15 (3H, s), 7,10 (2H, an), 7,25-7, 32 (2H, m), 7, 60-7, 74 (8H, m), 9,73 (1H, an)	385,24
40	I-791	4,19 (3H, s), 7,24 (2H, an), 7,26-7, 34 (3H, m), 7,42-7,46 (1H, m), 7,58-7, 64 (3H, m), 7,70 (2H, m), 8,39 (1H, an), 9,63 (1H, an)	385,32
45	I-792	3,95 (3H, s), 4,20 (3H, s), 7,25-7, 30 (1H, d), 7, 38-7,45 (2H, m), 7,50-7, 55 (1H, t), 7, 70-7, 75 (1H, d), 7, 85-7, 95 (3H, m), 8,25 (1H, s), 9,75 (1H, s)	
50			
55			
60			
65			

ES 2 318 189 T3

5	I-793	4,85 (3H, s), 7,12-7, 18 (1H, d), 7,20-7, 30 (2H, s), 7,45-7, 55 (1H, t), 7,70 (1H, s), 7,75-7, 90 (3H, m), 8,12ppm (1H, s), 8,3-8, 5 (1H, s), 9, 75 (1H, s)	
10	I-794	(CD3OD/CDC13) : 2,93 (3H, d), 7,21 (2H, d), 7, 23 (2H, d), 7,44 (1H, t), 7,50 (1H, t), 7,52 (2H, d), 7, 81 (2H, m)	403,4
15	I-795	3,62 (2H, s), 3,64 (3H, s), 6,79 (1H, d), 7,23 (1H, t), 7,38 (1H, t), 7,48 (1H, s), 7,52 (1H, t), 20 7, 56 (1H, d), 7,80 (2H, s), 7,88 (1H, d), 8, 08 (1H, d), 9,40 (1H, s)	381,3
25	I-796	3,85 (3H, s), 7,00 (1H, dd), 7,28 (2H, s an), 7,35 (1H, d), 7,46-7, 49 (2H, m), 7,81 (1H, d), 7,82 30 (2H, s an), 7,93 (1H, d), 8,09 (1H, s), 9,36 (1H, s)	418,23
35	I-797	1,40 (9H, s), 1, 54-1,66 (2H, m), 2,94-3, 04 (2H, m), 3,24-3, 35 (2H, m), 4,01 (3H, s), 6,82 (1H, ant, J = 5,5Hz), 7,05-7, 62 (1H, m), 7, 34-7,41 (1H, m), 7, 48-7, 40 55 (1H, m), 7,68-7, 70 (1H, m), 7,77-7, 81 (1H, m), 7,81-7, 91 (3H, m), 8,05-8, 10 (1H, m), 9,80 45 (1H, s)	539,41
50	I-798	2,38-2, 52 (6H, m), 3,38-3, 48 (2H, m), 3,58-3, 68 (4H, m), 4,04 (3H, s), 7,08-7, 12 (1H, m), 7,35-7,41 (1H, m), 7,49-7, 56 (1H, m), 7,70-7, 74 (1H, m), 55 7,80-7, 92 (4H, m), 8,04-8, 10 (1H, m), 8,23-8, 29 (1H, m), 9,80 (1H, s)	495,39
60	I-800	,62-1, 74 (2H, m), 2,29-2, 41 (6H, m), 3,25-3, 36 (2H, m), 3,52-3, 61 (4H, m), 4,00 (3H, s), 7,05-7,61 (1H, m), 7,34-7, 41	509,37
65			

ES 2 318 189 T3

5		(1H, m), 7,48-7, 55 (1H, m), 7,68-7, 71 (1H, m), 7,73-7, 80 (1H, m), 7,81-7, 90 (3H, m), 8,00-8, 10 (2H, m), 9,78 (1H, s)	
10	I-801	2,81 (3H, d, J = 5, 3Hz), 3,99 (3H, s), 7,04-7, 10 (1H, m), 7,34-7, 40 (1H, m), 7,69-7, 71 (1H, m), 7,78-7, 91 (1H, m), 7,82-7, 91 (3H, m), 7,95-8, 00 (1H, m), 8,06-8, 10 (1H, m), 9,78 (1H, s)	396,31
15			
20	I-802	3, 85 (3H, s), 7,12-7, 18 (3H, m), 7,70-7, 85 (8H, m), 9,75 (1H, s)	
25	I-803	6,45-6, 50 (2H, s), 6,95-7, 0 (1H, d), 7,30 (1H, s), 7,33-7, 37 (1H, d), 7,4 (1H, s), 7, 45-7,50 (1H, t), 7,65-7, 70 (1H, d), 7,70-7, 75 (1H, s), 7,78-7, 83 (1H, d), 8,07 (1H, s), 9,75 (2H, m)	
30			
35	I-804	7, 40-7,45 (1H, t), 7,50-7, 55 (1H, t), 7, 90-7, 95 (3H, m), 8,05-8, 15 (5H, m)	
40	I-805	6,60 (1H, d), 6, 98-7, 05 (1H, d), 7,25-7, 30 (2H, s), 7,40ppm (1H, s), 7,5 (1H, d), 7, 80-7, 90 (3H, 404 m), 7, 95-8, 00 (2H, d), 9,8-9, 9 (1H, s), 10,45 (1H, s)	404
45			
50	I-806	2,32 (3H, s), 2,36 (3H, s), 3,61 (3H, s), 3,77 (6H, s), 4,16 (3H, s), 6,97 (2H, s), 7,36 (2H, d), 7,62 (2H, s an), 9,05 (1H, s an)	363,34
55	I-807	2, 40 (3H, d), 3,61 (3H, s), 3,78 (6H, s), 7,00 (2H, s), 7,27 (1H, d), 7,42 (2H, s an), 9,11 (1H, s)	363,34
60	I-808	7,04-7, 15 (1H, m), 7,34-7, 41 (1H, m), 7,49-7, 55 (1H, m), 7,59-7, 67 (2H, m), 7,70-7, 92 (6H, m), 8,04-8, 11 (1H, m), 9,74 (1H, s)	352,27
65			



ES 2 318 189 T3

5	I-809	6,24 (2H, s), 7,16-7, 29 (1H, m), 7,31-7, 42 (1H, m), 7,49-7, 59 (1H, m), 7,80-7, 99 (4H, m), 8, 00-8,10 (2H, m), 10,416 (1H, s)	352,23
10	I-810	7, 25 (1H, m), 7,30-7, 40 (3H, m), 7,45-7, 55 (1H, m), 7,75-7, 91 (4H, m), 7,99-8, 02 (1H, m), 8, 04-8,10 (1H, m), 9,51 (1H, s)	352,23
15	I-811	0,81 (3H, t), 1,19-1, 45 (4H, m), 2,79-2, 89 (2H, m), 7,25-7, 31 (1H, m), 7,34-7, 40 (1H, m), 7, 41-7, 55 (3H, m), 7,76-7, 91 (4H, m), 8,05-8, 15 (2H, m), 9,79 (1H, s)	444,27
20	I-812	7,05-7, 18 (6H, m), 7,20-7, 23 (1H, t), 7,40-7, 50 (4H, m), 7,70-7, 75 (2H, d), 7,80-7, 85 (2H, d), 45-8, 50 (2H, s), 9,80- 9, 85 (1H, s), 10,9 (1H, s)	482
25	I-813	7, 05-7,20 (8H, m), 7,35-7, 50 (4H, m), 7,70-7, 75 (2H, d), 7,80-7, 85 (2H, d), 9,90-9, 95 (1H, s)	480
30	I-814	7, 14 (2H, s an), 7,27 (1H, td), 7,69-7, 74 (5H, m), 7,90 (2H, s an), 8,11 (1H, dd), 9,92 (1H, s)	406,22
35	I-815	3,51 (2H, s), 6,79 (1H, d), 7,21 (1H, t), 7,36 (1H, t), 7,47 (1H, s), 7,50 (2H, m), 7,80 (2H, s), 7,87 (1H, d), 8,07 (1H, d), 9,38 (1H, s), 12,27 (1H, s)	367,3
40	I-816	3,48 (2H, s), 7,20 (2H, d), 7,34 (1H, t), 7,38 (1H, t), 7,48 (1H, t), 7,50 (2H, d), 7, 79 (2H, s), 7,87 (1H, d), 8,06 (1H, d), 9,35 (1H, s), 12, 18 (1H, s)	367,3
45	I-817	2,42 (3H, s), 7,25 (2H, s), 7,29 (2H, m), 7, 42 (1H, t), 7,49 (2H, bs), 7, 77 (1H, dd), 8,06 (1H, s), 9,62 (1H, s)	352,24
50	I-818	,5-1, 6 (2H, m), 2,2-2, 3 (6H,	515
55			
60			
65			

ES 2 318 189 T3

5		m), 2,8-2, 9 (2H, m), 3,45-3, 5 (4H, m), 6,2 (2H, s), 7,35-7, 7 (5H, m), 8,0-8,1 (3H, m), 8, 25 (1H, s) y 10,4 (1H, s)	
10	I-819	,91-3, 10 (4H, m), 3,61-3, 71 (4H, m), 7,20-7, 28 (1H, m), 7,35-7, 41 (1H, m), 7,49-7, 59 (2H, m), 7, 75-7,60 (1H, m), 7,85-7, 93 (3H, m), 8,08-8, 10 (1H, m), 8, 19-8,21 (1H, m), 9,89 (1H, s)	458,24
15			
20	I-820	3,3 (6H, s), 7,4 (1H, m), 7,55 (1H, m), 7,6-7, 7 (2H, m), 7,78-7,8 (2H, m), 7,88-7,9 (3H, m), 8,1 (1H,m) y 10,5 (1H, s)	416
25			
30	I-821	1,3-1,4 (2H, m), 1,5-1,6 (4 H, m), 2,8-2,9 (4H, m), 7,4 (1H, m), 7,5 (H, m), 7,6-7,65 (2H, m), 7,7-7,8 (2H, m), 7,9-7,95 (3H, m), 8,1 (1 H, d), 10,05 (H, s)	456
35			
40	I-822	2,22-2,38 (6H, m), 2,90-3,00 (2H, m), 3,42-3,53 (4H, m), 6,21(2H, san), 7,35-7,42 (1H, m), 7,49-7,68 (4H, m), 7,98-8,12 (3H, m), 829 (1H, san), 10,40 (1H, san)	501,28
45			
50	I-823	2,24-2,3,8 (6H, m), 2,91-3,00 (2H, m), 3,43-3,50 (4H, m), 7,28-7,56 (5H, m), 7,75-7,81 (4H, m), 8,04-8,10 (1H, m), 8,11-8,18 (1H, m), 9,79 (1H, s)	501,29
55			
60	I-824	1,61 (6H, d), 5,59 (1 H, m), 7,16 (2H, bs), 7,28 (5H, m); 7,42 (1H, t), 7,66 (2H, m), 7,81(1 H, m), 8,14 (1H, t), 9,54 (1H, s)	413,39
65			
	I-825	3,63 (3H, s), 3,79 (6H, s), 5,83 (2H, s), 7,13 (3H, m), 7,36 (2H, t), 7,68 (2H, d), 9,57 (1H, s), 9,68 (1H, s)	385,4
	I-826	3,60 (3H, s), 3,80 (6H, s), 7,00 (2H, s), 7,15 (1H, t), 7,37 (4H,	385,4

ES 2 318 189 T3

		m), 7,63 (2H, d), 9,01(1H, s), 9,40 (1H, s)	
5	I-827	2,8-2,9 (4H, m), 3,6-3,7 (4H, m), 7,4 (H, m), 7,5 (H, m), 7,6-7,7 (2H, m), 7,75-7,8 (2H, m), 7,9- 7,95 2H, m, NH , 8,1 (H, m) y 10,1 (H, s)	458
10			
15	I-828	2,40-2,55 (3H, d), 7,25-7,30 (1H, m), 7,30-7,41 (2H, m), 7,48-7,55 (2H, m), 7,78-7,91(4H, m), 8,06- 8,15 2H, m), 9,79 (1H, s)	402,24
20	I-829	7,13 (2H, s), 7,35-7,39 (3H; m), 7,45-7,48 (1H, m), 7,65 (2H, an), 7,68-7,74 (6H, m), 8,03 (1H, an), 9,84 (1H, an)	414
25	I-830	1,20-1,46 (6H, m), 2,15-2,39 (6H, m), 2,90-3,00 (2H, m), 7,26-7,55 (5H, m), 7,76-7,93 (4H, m), 8,05- 8,18 (2H, m), 9,80 (1H, s)	499,33
30	I-831	2,4 (3H, d), 7,15 (H, m), 7,4 (H, m), 7,5 (H, m), 7,7 (2H, m), 7,75 (2H, m), 7,9 (3H, m), 8,05 (H, m) y 9,95 (H, s)	402,
35			
40	I-832	2,14 (3H, s), 2,23-2,42 (4H, m), 2,92-3,02 (4H m), 6,21(2H, s), 7,34-7,48 (2H, m), 7,50-7,58 (1H, m), 7,65-7,71(1H, m), 8,00-8,10 (3H, m), 8,28-8,31 (1H, m), 10,40 (1H, s)	471,27
45			
50	I-833	2,14 (3H, s), 2,33-2,43 (4H, m), 2,93-3,03 (4H, m), 7,20-7,26 (1H; m), 7,34-7,41 (1H, m), 7,49-7,58 (2H, m), 7,71-7,79 (1 H, m), 7,81-7,91 (3H, m), 8,09-8,12 (1H, m), 8,19-8,24 (1H, m), 9,86 (1H, s)	471,31
55			
60	I-834	2,08 (6H, s), 2,25-2,32 (2H, m), 2,88-2,98 (2H, m), 7,28-7,58 (5H, m), 7,78-7,92 (4H, m), 8,02-8,16 (2H,m), 9,79 (1H, s)	459,37
65	I-835	7,44 (2H, an), 7,65-7,69 (4H, m),	382,29

## ES 2 318 189 T3

	7,74-7,88 (3H, m), 8,05 (1H, d), 8,36 (1H, ds), 9,22 (1H, d)		
5	I-836	3,65-3,72 (2H, m), 3,95-4,00 (2H, t), 4,80-0,85 (1H, t), 6,85-6,95 (4H, m), 7,55-7,70 (4H, dd), 9,0 (1H, s)	448
10	I-837	1,37 (3H, t), 4,66 (2H, q), 5,91 (2H, s), 7,30 (2H, m), 7,39 (2H, s an), 7,47 (1H, d), 7,55 1H, t), 7,69 (2H, m), 8,02 (1H, d), 8,08 (1H, s), 10,75 (1H, s)	399,29
15	I-838	7,21 (2H, s), 7,47 (2H, s an), 7,73-7,75 (2H, m), 7,83-7,85 (2H, m), 8,02-8,06 (2H, m), 10, 07 (1H, s an), 12,96 (1H, s an)	432,20
20	I-839	3,13-3,54 (4H, m), 5,02 (2H, s), 6,21-6,40 (1H, m), 7,00-7,18 (2H, m), 7,20-7,50 (6H, m), 7,60-3 8,23 (5H, m), 9,50-9,60 (1H, m)	525,3
25	I-840	2,86 (3H, s an), 6,60-6,70 (1H, m), 7,15 (2H, s an), 7,56-7,93 (7H, m), 8,28-8,40 (1H, m), 9,69 (1H, s)	362,32
30	I-841	1,81 (4H, m), 2,67-2,72 (4H, m), 7,14 (2H, s), 7,52 (2H, an), 7,63-7,70 (4H, m), 9,81 (1H, s)	392,2
35	I-842	7,14-7,16 (3H, m), 7,45-7,49 (6H, m), 7,67-7,73 430,3 (4H, m), 9,68 (1H, s), 11,36 (1H, an)	430,3
40	I-843	6,57 (2H, s), 7,32 (2H, m), 7, 82-7,88 (4H, m), 9,54 (1H, an)	373,2
45	I-844	3,4-3,7 (10H, m), 4,4-4,5 (2H, s), 7,1-7,2 (4H, m), 7,4-7,5 (1H, d), 7,70-7,75 (2H, d), 7,80-7,85 (2H, d), 9,45-9,55 (2H, s), 10,0 (1H, s)	516
50	I-845	2,8 (3H, s), 3,0-3,4 (10H, m), 4,2-4,3 (2H, s), 7,1-7,2 (2H, d), 7,2-7,25 (1H, d), 7,4-7,45 (2H, d), 7,70-7,75 (2H, d),	530
55			
60			
65			

ES 2 318 189 T3

	7,80-7, 85 (2H, d), 10, 0 (1H, s)	
5	I-846 4,40 (2H, s), 7,05-7, 10 (2H, d), 7,15 (2H, s), 7,35-7, 45 (2H, m), 7,55 (1H, s), 7,70-7, 75 (2H, d), 7, 85-7,90 (2H, d), 10,0 (1H, s)	461
10	I-847 7, 13 (2H, s an), 7, 74 (4H, m), 7,83 (2H, s), 8, 06 (1H, d), 8,17 (1H, d), 9,78 (1H, s)	367,2
15	I-848 3,15-3, 19 (2H, m), 3,41-3, 47 (2H, m), 7,00- 7,03 (2H, m), 7,10 (2H, s), 7,63-7, 68 (2H, m), 7,76-7, 79 (4H, m), 8, 30 (1H, s an), 9,43 (1H, s)	502,32
20	I-853 7,15 (2H, s), 7,54-7, 58 (1H, m), 7,72-7, 80 (5H, m), 7,99-8, 04 (2H, m), 8,10-8, 12 (3H, m), 8,64 (1H, d), 9,70 (1H, s)	382,32
25	I-854 7,16 (2H, s), 7,72 (2H, d), 7,79 (2H, d), 8,00 (1H, d), 8,29 (2H, s an), 8,37 (1H, d), 8,86 (1H, s), 9,88 (1H, s)	389,24
30	I-855 2,80 (3H, d), 7,10 (2H, s), 7,42 (2H, s an), 7,68-7, 74 (2H, m), 7,83-7, 85 (2H, m), 7,92-7, 94 (2H, m), 8, 45 (1H, s an), 10,00 (1H, s an), 11,99 (1H, s an)	445,32
35	I-852 2,25ppm (3H, s), 3,95ppm (3H, s), 7,6-7, 8ppm (4H, m), 7,8-7, 9ppm (2H, s), 7,90-7, 95ppm (2H, d), 10,0ppm (1H, s)	436
40	I-851 ,44 (3H, t), 4,78 (2H, q), 7,29 (5H, m), 7,45 (1H, t), 7,62 (3H, m), 7,79 (1H, bs), 8,19 (1H, m), 9,67 (1H, s)	
45	I-849 5,75 (2H, s), 7,21 (5H, m), 7,25 (1H, t), 7,45 (1H, s), 7,53 (1H, d), 7,62 (2H, d), 8,00 (1H, s), 8,32 (IH, d)	371,4
50	I-850 6,01 (2H, s), 7,20 (2H, m), 7,28 (2H, s), 7,44 (1H, s an), 7,64 (1H, s an), 7,76 (2H, d), 7,93	371,4
55		
60		
65		

ES 2 318 189 T3

	(2H, d), 10,98 (1H, s), 12,85 (1H, s)		
5	I-856	4,31 (2H, s), 7,08 (2H, s), 7,20 (2H, m), 7,30 (5H, m), 7,72 (4H, m), 7,79 (1H, d), 8,02 (1H, d), 9,78 (1H s)	423,4
10	I-857	3,07-3, 18 (2H, m), 3,49-3, 51 (2H, m), 6,36-6, 43 (1H, m), 7,10-7, 17 (2H, m), 7,60-8, 21 (8H, m), 9,62 (1H, s an),	391,3
15	I-858	2,45 (3H, d), 7,16 (2H, s), 7,80 (2H, s), 7,86 (2H, d), 8,20-8, 21 (3H, m), 8,93 (1H, s), 9,93 (1H, s)	403,23
20	I-859	, 14 (2H, s), 7,58 (3H, d), 7, 74 (4H, m), 7, 94 (2H, s), 8,16 (3H, m), 8,45 (1H, d), 9,78 (1H, s)	409,3
25	I-864	3,33-3, 61 (4H, m), 4,76-4, 86 (1H, m), 6,70-6, 76 (1H, m), 7,10-7, 20 (2H, m), 7,65-7, 87 (7H, m), 8,28-8, 35 (1H, m), 9,69 (1H, s)	392,28
30	I-860	2,86 (3H, s), 2,87 (3H, s), 3,37- 3, 41 (2H, m), 3, 80-3,85 (2H, m), 7,16 (2H, s), 7,49 (2H, s), 7, 58-7, 60 (2H, m), 7,67 (1H, t J 5, 8 Hz), 7, 72-7,74 (2H, m), 9,36 (1H, an), 9,76 (1H, an)	425,3
35	I-861	2,81 (3H, s), 3,12-3, 25 (4H, m), 3,48-3, 51 (2H, m), 3,86-3, 90 (2H, m), 7,00 (2H, s), 7,13 (2H, s), 7, 7,62-7,64 (2H, m), 7,71-7, 75 (2H, m), 9,65 (1H, s), 9,78 (1H, an)	437,3
40	I-862	3,05 (3H, d J 5,0 Hz), 7,14 (2H, s), 7,49 (2H, s), 7,57-7, 59 (2H, m), 7,71-7, 74 (2H, m), 9,74 (1H, an)	368,3
45	I-863	7,11 (2H, s), 7,23 (2H, s), 7,69 (4H, m), 9,70 (1H, an)	373,2
50			
55			
60			
65			

## ES 2 318 189 T3

5	I-865	3,17-3,20 (2H, m), 3,84-3,90 (2h, m), 6,85- 6,91 (4H, m), 7,64-7,67 (2H, m), 7,74-7,76 (2H, m), 9,31 (1H, s)	447,29
10	I-866	1,95 (1H, m), 2,2 (1H, m), 3,1 (1H, m), 3,25 (1H, m), 3,35 (1H, m), 3,45 (1H, m), 4,6 (1H, s an), 6,7 (1H, s an, ar), 7,2 (2H, s an), 7,7-7,95 (4H, m), 8,1 (1H, s an), 8,4 (1H, s an), 8,4 (1H, s), 9,2 (1H, s an) 9,45 (1H, s)	417
15	I-867	1,49 (3H, d an, J = 5,9Hz), 5,20-5,35 (1H, m), 6,72-6,80 (1H, m), 7,10-7,80 (10H, m), 8,09-8,30 (2H, m), 9,68 (1H, s)	452,3
20	I-868	1,86-2,20 (2H, m), 3,35-3,60 (2H, m), 4,58-4,80 (1H, m), 6,40, 6,80, (1H, s anX2), 7,16-7,58 (10H, m), 7,68-7,90 (4H, m), 8,12-8,38 (2H, m), 9,74 (1H, s)	482,4
25	I-869	2,64 (3H, s), 4,18 (2H, t), 6,95 (4H, s), 7,66 (2H, d), 7,76 (2H, d), 8,42 (2H, s an), 9,36 (1H, s)	461,3
30	I-870	0,9-1,9 (4H, m), 2,6-3,1 (4H, m), 3,8 (1H, m, CH), 4,3 (, (2H, s an), 6,8 (1H, s), 7,1 (2H, s an) 7,7-7,9 (6H, m), 8,4 (1H, s), 9,7 (1H, s)	431
35	I-871	4,39-4,68 (2H, m), 6,70-6,83 (1H, m), 7,10-7,48 (6H, m), 7,60-7,84 (5H, m), 8,09-8,39 (2H, m), 9,69 (1H, s)	438
40	I-872	2,69 (6H, s an), 4,22 (2H, t), 6,96-7,05 (4H, m), 7,11 (2H, s), 7,67 (2H, d), 7,77 (2H, d), 9,46(1H, s)	475,3
45			
50			
55			

### B) Datos Biológicos

60

#### Ejemplo 1

#### *Inhibición de FLT-3*

65

Los compuestos se rastrearon con respecto a su capacidad para inhibir la actividad de FLT-3 usando un ensayo radiométrico de unión al filtro. Este ensayo controla la incorporación de <sup>33</sup>P en un sustrato poli(Glu, Tyr) 4:1 (pE4Y). Las reacciones se llevaron a cabo en una solución que contenía HEPES 100 mM (pH 7,5), MgCl<sub>2</sub> 10 mM, NaCl 25 mM, DTT 1 mM, BSA al 0,01% y DMSO al 2,5%. Las concentraciones de sustrato finales en el ensayo eran ATP 90

## ES 2 318 189 T3

$\mu\text{M}$  y 0,5 mg/ml de pE4Y (ambos de Sigma Chemicals, St Louis, MO). La concentración final de compuestos está generalmente entre 0,01 y 5  $\mu\text{M}$ . Típicamente, se efectuó una valoración de 12 puntos preparando diluciones en serie a partir de una reserva de DMSO 10 mM de compuesto de prueba. Las reacciones se llevaron a cabo a temperatura ambiente.

5 Se prepararon dos soluciones de ensayo. La solución 1 contiene HEPES 100 mM (pH 7,5),  $\text{MgCl}_2$  10 mM, NaCl 25 mM, 1 mg/ml de pE4Y y ATP 180  $\mu\text{M}$  (que contiene 0,3  $\mu\text{Ci}$  de  $[\gamma\text{-}^{33}\text{P}]\text{ATP}$  para cada reacción). La solución 2 contiene HEPES 100 mM (pH 7,5),  $\text{MgCl}_2$  10 mM, NaCl 25 mM, DTT 2 mM, BSA al 0,02% y FLT-3 3 nM. El ensayo se efectuó en una placa de 96 pocillos mezclando 50  $\mu\text{l}$  de cada una de la Solución 1 y 2,5 ml de los compuestos de prueba. La reacción se inició con la Solución 2. Después de la incubación durante 20 minutos a temperatura ambiente, la reacción se detuvo con 50  $\mu\text{l}$  de TCA al 20% que contenía 0,4 mM de ATP. Todo el volumen de reacción se transfirió a continuación a una placa filtrante y se lavó con TCA al 5% mediante un Harvester9600 de TOMTEC (Hamden, CT). La cantidad de incorporación de  $^{33}\text{P}$  en pE4y se analizó mediante un Packard TopCount Microplate Scintillation Counter (Meriden, CT). Los datos se ajustaron usando el software Prism para dar una  $\text{IC}_{50}$  o  $\text{K}_i$ .

15 En general, los compuestos de la invención, incluyendo los compuestos de la Tabla 1, son eficaces para la inhibición de FLT-3.

### 20 Ejemplo 2

#### *Inhibición de c-KIT*

25 Los compuestos se rastrearon con respecto a su capacidad para inhibir la actividad de c-KIT usando un ensayo radiométrico de unión al filtro. Este ensayo controla la incorporación de  $^{33}\text{P}$  en un sustrato poli(Glu, Tyr) 4:1 (pE4Y). Las reacciones se llevaron a cabo en una solución que contenía HEPES 100 mM (pH 7,5),  $\text{MgCl}_2$  10 mM, NaCl 25 mM, DTT 1 mM, BSA al 0,01% y DMSO al 2,5%. Las concentraciones de sustrato finales en el ensayo eran ATP 700  $\mu\text{M}$  y 0,5 mg/ml de pE4Y (ambos de Sigma Chemicals, St Louis, MO). La concentración final de compuestos está generalmente entre 0,01 y 5  $\mu\text{M}$ . Típicamente, se efectuó una valoración de 12 puntos preparando diluciones en serie a partir de una reserva de DMSO 10 mM de compuesto de prueba. Las reacciones se llevaron a cabo a temperatura ambiente.

35 Se prepararon dos soluciones de ensayo. La solución 1 contiene HEPES 100 mM (pH 7,5),  $\text{MgCl}_2$  10 mM, NaCl 25 mM, 1 mg/ml de pE4Y y ATP 1,4 mM (que contiene 0,5  $\mu\text{Ci}$  de  $[\gamma\text{-}^{33}\text{P}]\text{ATP}$  para cada reacción). La solución 2 contiene HEPES 100 mM (pH 7,5),  $\text{MgCl}_2$  10 mM, NaCl 25 mM, DTT 2 mM, BSA al 0,02% y c-KIT 25 nM. El ensayo se efectuó en una placa de 96 pocillos mezclando 33  $\mu\text{l}$  de Solución 1 y 1,65  $\mu\text{l}$  de los compuestos de prueba. La reacción se inició con 33  $\mu\text{l}$  de Solución 2. Después de la incubación durante 20 minutos a temperatura ambiente, la reacción se detuvo con 50  $\mu\text{l}$  de TCA al 10% que contenía 0,2 mM de ATP. Todo el volumen de reacción se transfirió a continuación a una placa filtrante y se lavó con TCA al 5% mediante un Harvester9600 de TOMTEC (Hamden, CT). La cantidad de incorporación de  $^{33}\text{P}$  en pE4y se analizó mediante un Packard TopCount Microplate Scintillation Counter (Meriden, CT). Los datos se ajustaron usando el software Prism para dar una  $\text{IC}_{50}$  o  $\text{K}_i$ .

45 En general, los compuestos de la invención, incluyendo los compuestos de la Tabla 1, son eficaces para la inhibición de c-KIT.

### Ejemplo 3

#### *Inhibición de GSK-3*

50 Los compuestos se rastrearon con respecto a su capacidad para inhibir la actividad de GSK-3 $\beta$  (AA 1-420) usando un sistema de enzimas acopladas estándar (Fox *et al*(1998) *Protein Sci.* 7, 2249). Las reacciones se llevaron a cabo en una solución que contenía HEPES 100 mM (pH 7,5),  $\text{MgCl}_2$  10 mM, NaCl 25 mM, NADH 300  $\mu\text{M}$ , DTT 1 mM y DMSO al 1,5%. Las concentraciones de sustrato finales en el ensayo eran ATP (Sigma Chemicals, St Louis, MO) 20  $\mu\text{M}$  y péptido (American Peptide, Sunnyvale, CA) 300  $\mu\text{M}$ . Las reacciones se llevaron a cabo a 30°C y GSK-3 $\beta$  20 nM. Las concentraciones finales de los componentes del sistema de enzimas acopladas eran fosfonolpiruvato 2,5 mM, NADH 300  $\mu\text{M}$ , 30  $\mu\text{g/ml}$  de piruvato quinasa y 10  $\mu\text{g/ml}$  de lactato deshidrogenasa.

60 Se preparó una solución tamponadora de reserva de ensayo que contenía todos los reactivos listados anteriormente con la excepción de ATP y el compuesto de prueba de interés. La solución tamponadora de reserva de ensayo (175  $\mu\text{l}$ ) se incubó en una placa de 96 pocillos con 5  $\mu\text{l}$  del compuesto de prueba de interés a concentraciones finales que variaban de 0,002  $\mu\text{M}$  a 30  $\mu\text{M}$ , a 30°C durante 10 min. Típicamente, se efectuó una valoración de 12 puntos preparando diluciones en serie (a partir de reservas de compuesto 10 mM) con DMSO de los compuestos de prueba en placas hijas. La reacción se inició mediante la adición de 20  $\mu\text{l}$  de ATP (concentración final 20  $\mu\text{M}$ ). Las velocidades de reacción se obtuvieron usando un lector de placas Molecular Devices Spectramax (Sunnyvale, CA) durante 10 min a 30°C. Los valores de  $\text{K}_i$  se determinaron a partir de los datos de velocidad como una función de la concentración de inhibidor.



## ES 2 318 189 T3

En general, los compuestos de la invención, incluyendo los compuestos de la Tabla 1, son eficaces para la inhibición de GSK-3.

### 5 Ejemplo 4

#### *Inhibición de CDK-2*

Los compuestos se rastrearon con respecto a su capacidad para inhibir la actividad de CDK-2/ciclina A usando un sistema de enzimas acopladas estándar (Fox *et al*(1998) *Protein Sci.* 7, 2249). Las reacciones se llevaron a cabo en HEPES 100 mM (pH 7,5), MgCl<sub>2</sub> 10 mM, NaCl 25 mM, DTT 1 mM y DMSO al 1,5%. Las concentraciones de sustrato finales en el ensayo eran ATP (Sigma Chemicals) 100 μM y péptido (American Peptide, Sunnyvale, CA) 100 μM. Los ensayos se llevaron a cabo a 30°C y CDK-2/ciclina A 25 nM. Las concentraciones finales de los componentes del sistema de enzimas acopladas eran fosfonolpiruvato 2,5 mM, NADH 350 μM, 30 μg/ml de piruvato quinasa y 10 μg/ml de lactato deshidrogenasa.

Se preparó una solución tamponadora de reserva de prueba que contenía todos los reactivos listados anteriormente, con la excepción de CDK-2/ciclina A, DTT y el compuesto de prueba de interés. Se pusieron 56 μl de la reacción de prueba en una placa de 384 pocillos seguido por adición de 1 μl de reserva de DMSO 2 mM que contenía el compuesto de prueba (concentración de compuesto final 30 μM). La placa se preincubó durante ~10 minutos a 30°C y la reacción se inició mediante la adición de 10 μl de enzima (concentración final 25 nM). Las velocidades de reacción se obtuvieron usando un lector de placas BioRad Ultramark (Hercules, CA) a lo largo de un tiempo de lectura de 5 minutos a 30°C. Los valores de K<sub>i</sub> se determinaron de acuerdo con métodos estándar.

En general, los compuestos de la invención, incluyendo los compuestos de la Tabla 1, son eficaces para la inhibición de CDK-2.

### Ejemplo 5

#### *Inhibición de Src*

Los compuestos se evalúan como inhibidores de quinasa Src humana usando bien un ensayo basado en radiactividad o bien un ensayo espectrofotométrico.

#### *Ensayo de Inhibición de Src A: Ensayo basado en radiactividad*

Los compuestos se ensayan como inhibidores de quinasa Src humana recombinante de longitud completa (de Upstate Biotechnology, N° cat. 14-117) expresada y purificada a partir de células baculovirales. La actividad de quinasa Src se controla siguiendo la incorporación de <sup>33</sup>P procedente de ATP en la tirosina de un sustrato polímero de poli-Glu-Tyr aleatorio de composición Glu:Tyr = 4:1 (Sigma, N° cat. P-0275). Las siguientes son las concentraciones finales de los componentes del ensayo: HEPES 0,05 M, pH 7,6, MgCl<sub>2</sub> 10 mM, DTT 2 mM, 0,25 mg/ml de BSA, ATP 10 μM (1-2 μCi de <sup>33</sup>P-ATP por reacción), 5 mg/ml de poli Glu-Tyr y 1-2 unidades de quinasa Src humana recombinante. En un ensayo típico, todos los componentes de la reacción con la excepción de ATP se premezclan y se dividen en partes alícuotas en pocillos de una placa de ensayo. Inhibidores disueltos en DMSO se añaden a los pocillos para dar una concentración final de DMSO de 2,5%. La placa de ensayo se incuba a 30°C durante 10 min antes de iniciar la reacción con <sup>33</sup>P-ATP. Después de 20 min de reacción, las reacciones se extinguen con 150 μl de ácido tricloroacético (TCA) al 10% que contiene Na<sub>3</sub>PO<sub>4</sub> 20 mM. Las muestras extinguidas se transfieren a continuación a una placa filtrante de 96 pocillos (Whatman, UNI-Filter GF/F Glass Fiber Filter, N° cat. 7700-3310) instalada en una tubería de vacío para placas filtrantes. Las placas filtrantes se lavan cuatro veces con TCA al 10% que contiene Na<sub>3</sub>PO<sub>4</sub> 20 mM y a continuación cuatro veces con metanol. Se añaden a continuación a cada pocillo 200 μl de fluido de centelleo. Las placas se sellaron y la cantidad de radiactividad asociada con los filtros se cuantifica en un contador de centelleo TopCount. La radiactividad incorporada se representa como una función de la concentración de inhibidor. Los datos se ajustan a un modelo cinético de inhibición competitiva para dar la K<sub>i</sub> para el compuesto.

#### *Ensayo de Inhibición de Src B: Ensayo espectrofotométrico*

El ADP producido a partir de ATP por la fosforilación catalizada por quinasa Src recombinante humana del sustrato poli-Glu-Tyr se cuantifica usando un ensayo de enzimas acopladas (Fox *et al* (1998) *Protein Sci* 7, 2249). En este ensayo, una molécula de NADH se oxida hasta NAD para cada molécula de ADP producida en la reacción de la quinasa. La desaparición de NADH se sigue convenientemente a 340 nm.

Las siguientes son las concentraciones finales de los componentes de ensayo: HEPES 0,025 M, pH 7,6, MgCl<sub>2</sub> 10 mM, DTT 2 mM, 0,25 mg/ml de poli-Glu-Tyr y 25 nM de quinasa Src humana recombinante. Las concentraciones finales de los componentes del sistema de enzimas acopladas son fosfonolpiruvato 2,5 mM, NADH 200 μM, 30 μg/ml de piruvato quinasa y 10 μg/ml de lactato deshidrogenasa.

## ES 2 318 189 T3

En un ensayo típico, todos los componentes de la reacción con la excepción de la ATP se premezclan y se añaden en partes alícuotas a pocillos de una placa de ensayo. Inhibidores disueltos en DMSO se añaden a los pocillos para dar una concentración final de DMSO de 2,5%. La placa de ensayo se incubó a 30°C durante 10 min antes de iniciar la reacción con ATP 10  $\mu$ M. El cambio de absorbancia a 340 nm con el tiempo, la velocidad de la reacción, se controla en un lector de placas Molecular Devices. Los datos de velocidad como una función de la concentración de inhibidor se ajustan a un modelo cinético de inhibición competitiva para dar la  $K_i$  para el compuesto.

En general, los compuestos de la invención, incluyendo los compuestos de la Tabla 1, son eficaces para la inhibición de Src.

### Ejemplo 6

#### *Inhibición de SYK*

Los compuestos se rastrearon con respecto a su capacidad para inhibir SYK usando un ensayo de enzimas acopladas estándar (Fox *et al* (1998) *Protein Sci.* 7, 2249). Las reacciones se llevaron a cabo en HEPES 100 mM, pH 7,5,  $MgCl_2$  10 mM, NaCl 25 mM, DTT 1 mM y DMSO al 1,5%. Las concentraciones finales de sustrato en el ensayo eran ATP (Sigma Chemical Co.) 200  $\mu$ M y péptido poli-Glu-Tyr (Sigma Chemical Co.) 4  $\mu$ M. Los ensayos se llevaron a cabo a 30°C y SYK 200 nM. Las concentraciones finales de los componentes del sistema de enzimas acopladas eran fosfoenolpiruvato 2,5  $\mu$ M, NADH 300  $\mu$ M, 30  $\mu$ g/ml de piruvato quinasa y 10  $\mu$ g/ml de lactato deshidrogenasa.

Se preparó una solución tamponadora de reserva de ensayo que contenía todos los reactivos listados anteriormente, con la excepción de SYK, DTT y el compuesto de prueba de interés. 56  $\mu$ l de la reacción de prueba se pusieron en una placa de 96 pocillos seguido por la adición de 1  $\mu$ l de reserva de DMSO 2 mM que contenía el compuesto de prueba (concentración final de compuesto 30  $\mu$ M). La placa se preincubó durante ~10 minutos a 30°C y la reacción se inició mediante la adición de 10  $\mu$ l de enzima (concentración final 25 nM). Las velocidades de reacción se obtuvieron usando un lector de placas BioRad Ultramark (Hercules, CA) a lo largo de un tiempo de lectura de 5 minutos a 30°C, y los valores de  $K_i$  se determinaron de acuerdo con métodos estándar.

En general, los compuestos de la invención, incluyendo los compuestos de la Tabla 1, son eficaces para la inhibición de SYK.

### Ejemplo 7

#### *Inhibición de FMS*

Los compuestos se rastrearon con respecto a su capacidad para inhibir la actividad de FMS usando un ensayo radiométrico de unión a filtro. Este ensayo controla la incorporación de  $^{33}P$  en un sustrato poli(Glu, Tyr) 4:1 (pE4Y). Las reacciones se llevaron a cabo en una solución que contenía HEPES 100 mM (pH 7,5),  $MgCl_2$  10 mM, NaCl 25 mM, DTT 1 mM, BSA al 0,01% y DMSO al 2,5%. Las concentraciones finales de sustrato en el ensayo eran ATP 90  $\mu$ M y 0,5 mg/ml de pE4Y (ambos de Sigma Chemicals, St Louis, MO). La concentración final de compuesto está generalmente entre 0,01 y 5  $\mu$ M. Típicamente, se efectuó una valoración de 12 puntos preparando diluciones en serie a partir de una reserva de DMSO 10 mM de compuesto de prueba. Las reacciones se llevaron a cabo a temperatura ambiente.

Se prepararon dos soluciones de ensayo. La Solución 1 contiene HEPES 100 mM (pH 7,5),  $MgCl_2$  10 mM, NaCl 25 mM, 1 mg/ml de pE4Y y ATP 180  $\mu$ M (que contiene 0,3  $\mu$ Ci de [ $\gamma$ - $^{33}P$ ]ATP para cada reacción). La Solución 2 contiene HEPES 100 mM (pH 7,5),  $MgCl_2$  10 mM, NaCl 25 mM, DTT 2 mM, BSA al 0,02% y FMS 3 nM. El ensayo se efectuó en una placa de 96 pocillos mezclando 50  $\mu$ l de Solución 1 y 2,5 ml de los compuestos de prueba. La reacción se inició con Solución 2. Después de la incubación durante 20 minutos a temperatura ambiente, la reacción se detuvo con 50  $\mu$ l de TCA al 20% que contenía 0,4 mM de ATP. Todo el volumen de reacción se transfirió a continuación a una placa filtrante y se lavó con TCA al 5% mediante un Harvester9600 de TOMTEC (Hamden, CT). La cantidad de incorporación de  $^{33}P$  en pE4y se analizó mediante un Packard TopCount Microplate Scintillation Counter (Meriden, CT). Los datos se ajustaron usando software Prism para dar una  $IC_{50}$  o  $K_i$ .

En general, los compuestos de la invención, incluyendo los compuestos de la Tabla 1, son eficaces para la inhibición de FMS.

### Ejemplo 8

#### *Ensayo de Inhibición de Rock*

Los compuestos se rastrearon con respecto a su capacidad para inhibir la actividad de ROCK I (AA 6-553) usando un sistema de enzimas acopladas estándar (Fox *et al* (1998) *Protein Sci.* 7, 2249). Las reacciones se llevaron a cabo en una solución que contenía HEPES 100 mM (pH 7,5),  $MgCl_2$  10 mM, NaCl 25 mM, DTT 2 mM y DMSO al

## ES 2 318 189 T3

1,5%. Las concentraciones finales de sustrato en el ensayo eran ATP (Sigma Chemicals, St Louis, MO) 45  $\mu$ M y péptido (American Peptide, Sunnyvale, CA) 200  $\mu$ M. Las reacciones se llevaron a cabo a 30°C y ROCK I 45 nM. Las concentraciones finales de los componentes del sistema de enzimas acopladas eran fosfonolpiruvato 2,5 mM, NADH 350  $\mu$ M, 30  $\mu$ g/ml de piruvato quinasa y 10  $\mu$ g/ml de lactato deshidrogenasa.

5

Se encontró que ciertos compuestos de la invención inhibían ROCK.

### Ejemplo 9

10

#### *Ensayo de Inhibición de JAK3*

La inhibición por los compuestos de JAK se ensayó mediante el método descrito por G. R. Brown, *et al*, *Bioorg. Med. Chem. Lett.* 2000, vol. 10, pp 575-579 de la siguiente manera. A placas Maxisorb, previamente revestidas a 4°C con poli(Glu, Ala, Tyr) 6:3:1 y a continuación lavadas con solución salina tamponada con fosfato al 0,05% y Tween (PBST), se añadieron ATP 2  $\mu$ M, MgCl<sub>2</sub> 5 mM y una solución de compuesto en DMSO. La reacción se comenzó con la enzima JAK y las placas se incubaron durante 60 minutos a 30°C. Las placas se lavaron a continuación con PBST, se añadieron 100  $\mu$ l de anticuerpo 4G10 conjugado a HRP y la placa se incubó durante 90 minutos a 30°C. La placa se lavó de nuevo con PBST, se añaden 100  $\mu$ l de solución de TMB y las placas se incubaron durante otros 30 minutos a 30°C. Se añadió ácido sulfúrico (100  $\mu$ l de 1M) para detener la reacción y la placa se lee a 450 nm para obtener las densidades ópticas para el análisis para determinar valores de K<sub>i</sub>.

20

Los compuestos se probaron y se encontró que inhibían JAK-3.

25

#### *Ensayo de Inhibición de PDK-1*

Los compuestos se rastrearon con respecto a su capacidad para inhibir PDK-1 usando un ensayo de incorporación de fosfato radiactivo (Pitt y Lee, *J. Biomol. Screen.*, (1996) 1, 47). Los ensayos se llevaron a cabo en una mezcla de HEPES 100 mM (pH 7,5), MgCl<sub>2</sub> 10 mM, NaCl 25 mM, DTT 2 mM. Las concentraciones finales de sustrato eran en el ensayo eran ATP (Sigma Chemicals) 40  $\mu$ M y péptido (PDKtide, Upstate, Lake Placid, NY) 65  $\mu$ M. Los ensayos se llevaron a cabo a 30°C y PDK-1 25 nM en presencia de  $\sim$ 27,5 nCi/ $\mu$ l de [ $\gamma$ -<sup>32</sup>P]ATP (Amersham Pharmacia Biotech, Amersham, UK). Se preparó una solución tamponadora de reserva de ensayo que contenía todos los reactivos listados anteriormente, con la excepción de ATP, y el compuesto de prueba de interés. 15  $\mu$ l de la solución de reserva se pusieron en una placa de 96 pocillos seguido por la adición de 1  $\mu$ l de reserva de DMSO 0,5 mM que contenía el compuesto de prueba (concentración final de compuesto 25  $\mu$ M, concentración final de DMSO 5%). La placa se preincubó durante aproximadamente 10 minutos a 30°C y la reacción se inició mediante la adición de 4  $\mu$ l de ATP (concentración final 40  $\mu$ M).

35

La reacción se detuvo después de 10 minutos mediante la adición de 100  $\mu$ l de ácido fosfórico 100 mM, Tween-20 al 0,01%. Una placa de fosfoelulosa de 96 pocillos (Millipore, N° Cat. MAPHNOB50) se pretrató con 100  $\mu$ l de ácido fosfórico 100 mM, Tween-20 al 0,01%, antes de la adición de la mezcla de reacción (100  $\mu$ l). Se dejó que las manchas se embebieran durante al menos 5 minutos, antes de las etapas de lavado (4 x 200  $\mu$ l de ácido fosfórico 100 mM, Tween-20 al 0,01%). Después de secar, se añadieron 20  $\mu$ l de cóctel de centelleo de líquidos Optiphase "SuperMix" (Perkin Elmer) al pocillo antes del conteo por centelleo (1450 Microbeta Liquid Scintillation Counter, Wallac).

45

Los compuestos que mostraban más de 50% de inhibición frente a pocillos estándar que contenían la mezcla de ensayo y DMSO sin compuesto de prueba se valoraron para determinar los valores de IC<sub>50</sub>.

50

Los compuestos de la invención se probaron y se encontró que inhibían PDK-1.

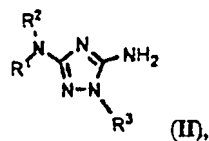
55

60

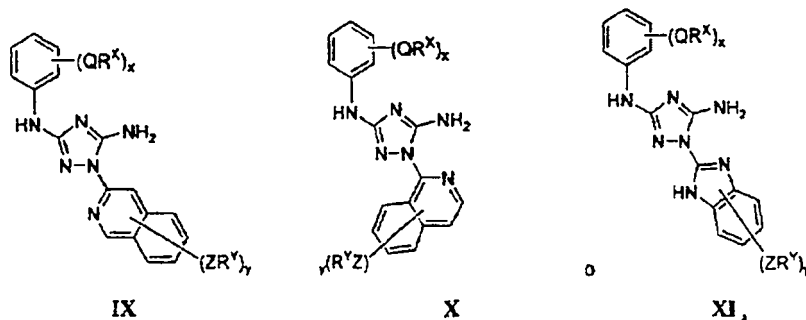
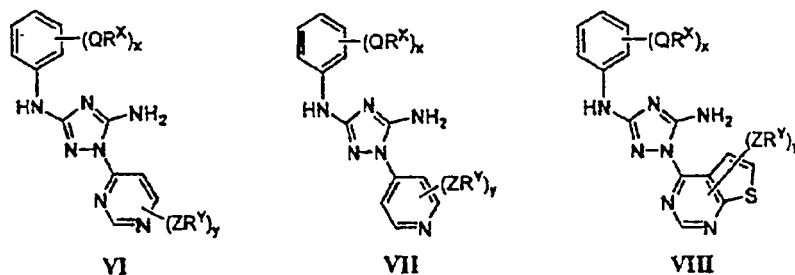
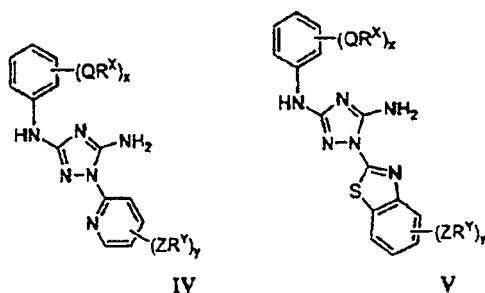
65

REIVINDICACIONES

1. Un compuesto de fórmula II



que tiene una de las fórmulas



55 en las que

Q es un enlace o es una cadena de alquilideno C<sub>1-6</sub>, en la que hasta dos unidades de metileno de Q se reemplazan opcionalmente por -NR-, -S-, -O-, -CS-, -CO<sub>2</sub>-, -OCO-, -CO-, -COCO-, -CONR-, -NRCO-, -NRCO<sub>2</sub>-, -SO<sub>2</sub>NR-, -NRSO<sub>2</sub>-, -CONRNR-, -NRCONR-, -OCONR-, -NRNR-, -NRSO<sub>2</sub>NR-, -SO-, -SO<sub>2</sub>-, -PO-, -PO<sub>2</sub>- o -POR-;

60 cada presencia de R<sup>X</sup> es independientemente R', halógeno, NO<sub>2</sub>, CN, OR', SR', N(R')<sub>2</sub>, NR'COR', NR'CONR'<sub>2</sub>, NR'CO<sub>2</sub>R', COR', CO<sub>2</sub>R', OCOR', CON(R')<sub>2</sub>, OCON(R')<sub>2</sub>, SOR', SO<sub>2</sub>R', SO<sub>2</sub>N(R')<sub>2</sub>, NR'SO<sub>2</sub>R', NR'SO<sub>2</sub>N(R')<sub>2</sub>, COCOR' o COCH<sub>2</sub>COR'; en donde al menos un QR<sup>X</sup> es distinto de hidrógeno;

65 Z es un enlace o es una cadena de alquilideno C<sub>1-6</sub> en la que hasta dos unidades de metileno de Z se reemplazan opcionalmente por -NR-, -S-, -O-, -CS-, -CO<sub>2</sub>-, -OCO-, -CO-, -COCO-, -CONR-, -NRCO-, -NRCO<sub>2</sub>-, -SO<sub>2</sub>NR-, -NRSO<sub>2</sub>-, -CONRNR-, -NRCONR-, -OCONR-, -NRNR-, -NRSO<sub>2</sub>NR-, -SO-, -SO<sub>2</sub>-, -PO-, -PO<sub>2</sub>- o -POR-;

## ES 2 318 189 T3

cada presencia de R<sup>Y</sup> es independientemente R', halógeno, NO<sub>2</sub>, CN, OR', SR', N(R')<sub>2</sub>, NR'COR', NR'CONR'<sub>2</sub>, NR'CO<sub>2</sub>R', COR', CO<sub>2</sub>R', OCOR', CON(R')<sub>2</sub>, OCON(R')<sub>2</sub>, SOR', SO<sub>2</sub>R', SO<sub>2</sub>N(R')<sub>2</sub>, NR'SO<sub>2</sub>R', NR'SO<sub>2</sub>N(R')<sub>2</sub>, COCOR' o COCH<sub>2</sub>COR';

5 x es 1-5;

y es 0-5; y

10 cada presencia de R es independientemente hidrógeno o un grupo alifático C<sub>1-6</sub> opcionalmente sustituido; y cada presencia de R' es independientemente hidrógeno o un grupo opcionalmente sustituido seleccionado de un grupo alifático C<sub>1-6</sub>, un anillo monocíclico saturado, parcialmente insaturado o totalmente insaturado de 3-8 miembros que tiene 0-3 heteroátomos seleccionados independientemente de nitrógeno, oxígeno o azufre, o un sistema anular bicíclico saturado, parcialmente insaturado o totalmente insaturado de 8-12 miembros que tiene 0-5 heteroátomos seleccionados independientemente de nitrógeno, oxígeno o azufre; o R y R', dos presencias de R o dos presencias de R' se toman  
15 junto con el átomo o los átomos a los que están unidos para formar un anillo monocíclico o bicíclico saturado, parcialmente insaturado o totalmente insaturado de 3-12 miembros opcionalmente sustituido que tiene 0-4 heteroátomos seleccionados independientemente de nitrógeno, oxígeno o azufre;

con tal de que:

20

a) cuando R<sup>3</sup> sea piridilo, entonces R<sup>2</sup> no sea fenilo simultáneamente sustituido con una presencia de OMe en la posición meta y una presencia de oxazol en la posición para; y

25

b) cuando R<sup>3</sup> sea pirimidinilo no sustituido, entonces R<sup>2</sup> no sea fenilo sustituido con p-OMe, fenilo sustituido con p-OEt o fenilo sustituido con o-OMe.

2. El compuesto de acuerdo con la reivindicación 1, en el que cada presencia de QR<sup>X</sup> o ZR<sup>Y</sup> es independientemente R', halógeno, CN, NO<sub>2</sub>, -N(R')<sub>2</sub>, -CH<sub>2</sub>N(R')<sub>2</sub>, -OR', -CH<sub>2</sub>OR', -SR', -CH<sub>2</sub>SR', -COOR', -NRCOR', -CON(R')<sub>2</sub>, -SO<sub>2</sub>N(R')<sub>2</sub>, -CONR(CH<sub>2</sub>)<sub>2</sub>N(R')<sub>2</sub>, -CONR(CH<sub>2</sub>)<sub>3</sub>N(R')<sub>2</sub>, -CONR(CH<sub>2</sub>)<sub>4</sub>N(R')<sub>2</sub>, -O(CH<sub>2</sub>)<sub>2</sub>OR', -O(CH<sub>2</sub>)<sub>3</sub>OR', -O(CH<sub>2</sub>)<sub>4</sub>OR', -O(CH<sub>2</sub>)<sub>2</sub>N(R')<sub>2</sub>, -O(CH<sub>2</sub>)<sub>3</sub>N(R')<sub>2</sub> o -O(CH<sub>2</sub>)<sub>4</sub>N(R')<sub>2</sub>; por ejemplo

30

en donde los grupos QR<sup>X</sup> o ZR<sup>Y</sup> son cada uno independientemente Cl, Br, F, CF<sub>3</sub>, Me, Et, CN, -COOH, -N(CH<sub>3</sub>)<sub>2</sub>, -N(Et)<sub>2</sub>, -N(iPr)<sub>2</sub>, -O(CH<sub>2</sub>)<sub>2</sub>OCH<sub>3</sub>, -CONH<sub>2</sub>, -COOCH<sub>3</sub>, -OH, -CH<sub>2</sub>OH, -NHCOCH<sub>3</sub>, -SO<sub>2</sub>NH<sub>2</sub>, metilendioxi, etilendioxi, -O(CH<sub>2</sub>)<sub>2</sub>N-morfolino, -O(CH<sub>2</sub>)<sub>3</sub>N-morfolino, -O(CH<sub>2</sub>)<sub>4</sub>N-morfolino, -O(CH<sub>2</sub>)<sub>2</sub>N-piperazinilo, O(CH<sub>2</sub>)<sub>3</sub>N-piperazinilo, O(CH<sub>2</sub>)<sub>4</sub>N-piperazinilo, -NHCH(CH<sub>2</sub>OH)fenilo, -CONH(CH<sub>2</sub>)<sub>2</sub>N-morfolino, -CONH(CH<sub>2</sub>)<sub>2</sub>N-piperazinilo, -CONH(CH<sub>2</sub>)<sub>3</sub>N-morfolino, -CONH(CH<sub>2</sub>)<sub>3</sub>N-piperazinilo, -CONH(CH<sub>2</sub>)<sub>4</sub>N-morfolino, -CONH(CH<sub>2</sub>)<sub>4</sub>N-piperazinilo, -SO<sub>2</sub>NH(CH<sub>2</sub>)<sub>2</sub>N-morfolino, -SO<sub>2</sub>NH(CH<sub>2</sub>)<sub>2</sub>N-piperazinilo, -SO<sub>2</sub>NH(CH<sub>2</sub>)<sub>3</sub>N-morfolino, -SO<sub>2</sub>NH(CH<sub>2</sub>)<sub>3</sub>N-piperazinilo, -SO<sub>2</sub>NH(CH<sub>2</sub>)<sub>4</sub>N-morfolino, -SO<sub>2</sub>NH(CH<sub>2</sub>)<sub>4</sub>N-piperazinilo, donde cada uno de los grupos fenilo, morfolino, piperazinilo o piperidinilo precedentes está opcionalmente sustituido, o un grupo opcionalmente sustituido  
40 seleccionado de alcoxi C<sub>1-4</sub>, fenilo, feniloxi, bencilo, piperidinilo, piperazinilo, morfolino o benciloxi.

3. Una composición farmacéutica que comprende un compuesto de acuerdo con la reivindicación 1, o una de sus sales farmacéuticamente aceptables, y un adyuvante, portador o vehículo farmacéuticamente aceptable.

45

4. La composición de acuerdo con la reivindicación 3, que comprende además un agente terapéutico adicional seleccionado de un agente quimioterapéutico o antiproliferativo, un agente para tratar la enfermedad de Alzheimer, un agente para tratar la enfermedad de Parkinson, un agente para tratar la esclerosis múltiple (MS), un agente para tratar el asma, un agente para tratar la esquizofrenia, un agente antiinflamatorio, un agente inmunomodulador o inmunosupresor, un factor neurotrófico, un agente para tratar una enfermedad cardiovascular, un agente para tratar trastornos óseos destructivos, un agente para tratar una enfermedad hepática, un agente para tratar un trastorno sanguíneo o un agente para tratar un trastorno de inmunodeficiencia.

50

5. Una composición de acuerdo con la reivindicación 3 o un compuesto de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones 1-2, para inhibir la actividad de quinasa FLT-3 en un paciente.

55

6. Un método para inhibir la actividad de quinasa FLT-3 en una muestra biológica, que comprende la etapa de poner en contacto dicha muestra biológica con:

60

a) una composición de acuerdo con la reivindicación 3; o

b) un compuesto de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones 1-2.

7. Uso de un compuesto de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones 1-2, o una composición de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones 3-4, en la fabricación de un medicamento para la aplicación terapéutica en:

65

trastornos alérgicos, trastornos proliferativos, trastornos autoinmunes, estados asociados con el trasplante de órganos, trastornos inflamatorios, trastornos mediados inmunológicamente o trastornos óseos destructivos;

## ES 2 318 189 T3

cáncer, enfermedad de Alzheimer, restenosis, angiogénesis, glomerulonefritis, citomegalovirus, VIH, herpes, psoriasis, aterosclerosis, alopecia, una enfermedad autoinmune, una infección viral, un trastorno neurodegenerativo, un trastorno asociado con apoptosis de timocitos o un trastorno proliferativo;

5 trastornos hematopoyéticos, en particular leucemia mielógena aguda (AML, por sus siglas en inglés), leucemia promielocítica aguda (APL) y leucemia linfocítica aguda (ALL);

10 respuestas inmunitarias tales como reacciones alérgicas o de hipersensibilidad tipo I, asma, enfermedades autoinmunes tales como rechazo de trasplantes, enfermedad del injerto contra el huésped, artritis reumatoide, esclerosis lateral amiotrófica y esclerosis múltiple, trastornos neurodegenerativos tales como esclerosis lateral amiotrófica familiar (FALS), así como en enfermedades malignas sólidas y hematológicas tales como leucemias y linfomas; un trastorno proliferativo o cáncer; o

15 cáncer pancreático, prostático u ovárico.

20

25

30

35

40

45

50

55

60

65