



(19)



OFICINA ESPAÑOLA DE
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA

(11) Número de publicación: **2 359 007**

(51) Int. Cl.:

C07D 401/12 (2006.01) **C07D 403/12** (2006.01)
A61K 31/4439 (2006.01) **A61K 31/506** (2006.01)
A61P 37/08 (2006.01) **C07D 401/14** (2006.01)
C07D 403/14 (2006.01) **C07D 405/14** (2006.01)
C07D 413/14 (2006.01) **C07D 487/04** (2006.01)
C07D 487/08 (2006.01)

(12)

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

(96) Número de solicitud europea: **05799808 .0**

(96) Fecha de presentación : **19.09.2005**

(97) Número de publicación de la solicitud: **1791830**

(97) Fecha de publicación de la solicitud: **06.06.2007**

(54) Título: **Compuestos de diaminotriazol útiles como inhibidores de proteínas quinasas.**

(30) Prioridad: **17.09.2004 US 610902 P**

(45) Fecha de publicación de la mención BOPI:
17.05.2011

(45) Fecha de la publicación del folleto de la patente:
17.05.2011

(73) Titular/es:
VERTEX PHARMACEUTICALS INCORPORATED
130 Waverly Street
Cambridge, Massachusetts 02139, GB

(72) Inventor/es: **Salituro, Francesco, G.;**
Ledeboer, Mark W.;
Ledford, Brian;
Wang, Jian;
Pierce, Albert, C.;
Duffy, John, P. y
Messersmith, David

(74) Agente: **Elzaburu Márquez, Alberto**

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

Compuestos de diaminotriazol útiles como inhibidores de proteínas quinasas.

CAMPO TÉCNICO DE LA INVENCION

- 5 La presente invención se refiere a compuestos útiles como inhibidores de quinasas Janus (JAK). La presente invención también se refiere a compuestos útiles como inhibidores de la quinasa Aurora-2, quinasa Flt3, quinasa GSK-3 y KDR. La invención también proporciona composiciones farmacéuticamente aceptables que comprenden los compuestos de la invención y métodos de uso de las composiciones en el tratamiento de diversos trastornos.

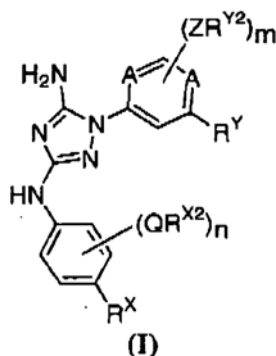
ANTECEDENTES DE LA INVENCION

- 10 Las quinasas Janus (JAK) son una familia de tirosina quinasas que consisten en JAK1, JAK2, JAK3 y TYK2. Las JAK juegan un papel crítico en la señalización de citocinas. Los sustratos corriente abajo de la familia de quinasas JAK incluyen las proteínas de transducción de señales y activadoras de la transcripción (STAT). La señalización de JAK/STAT se ha implicado en la mediación de muchas respuestas inmunes anómalas tales como alergias, asma, enfermedades autoinmunes tales como rechazo de trasplantes, artritis reumatoide, esclerosis lateral amiotrófica y esclerosis múltiple, así como en malignidades sólidas y hematológicas tales como leucemias y linfomas. JAK2
- 15 también se ha implicado en trastornos mieloproliferativos que incluyen policitemia vera, trombocitemia esencial, mielofibrosis idiopática crónica, metaplasia mieloide con mielofibrosis, leucemia mieloide crónica, leucemia mielomonocítica crónica, leucemia eosinofílica crónica, síndrome hipereosinofílico y mastocitosis sistémica.

- 20 El documento W02004/046120 describe diaminotriazoles útiles como inhibidores de proteína quinasas, incluyendo Flt3, FMS, c-Kit, PDGFR, JAK, la subfamilia AGC de proteína quinasas, CDK, GSK, Src, ROCK y/o Syk. Sin embargo, existe la necesidad de crear compuestos que sean inhibidores más selectivos de proteína quinasas, tales como los que inhiben Aurora-2, Flt3, KDR, JAK2 y JAK3. En particular, sería deseable crear compuestos que fueran útiles como inhibidores de quinasas de la familia JAK.

COMPENDIO DE LA INVENCION

- 25 Ahora se ha descubierto que compuestos de esta invención, y composiciones farmacéuticamente aceptables de los mismos, son eficaces como inhibidores de proteína quinasas. En ciertas realizaciones, estos compuestos, y sus composiciones farmacéuticamente aceptables, son eficaces como inhibidores de proteína quinasas GSK-3, JAK-2, JAK-3, Flt3, KDR o Aurora-2. En realizaciones preferidas, estos compuestos y composiciones farmacéuticamente aceptables son inhibidores de JAK-2 o JAK-3. Estos compuestos tienen la fórmula genera I:



- 30 o una sal farmacéuticamente aceptable de los mismos, en las que las variables son como se definen en el presente documento.

- Estos compuestos y sus composiciones farmacéuticas son útiles para tratar o prevenir una diversidad de trastornos que incluyen, pero sin limitación, alergias, asma, enfermedades autoinmunes tales como rechazo de trasplantes, artritis reumatoide, esclerosis lateral amiotrófica y esclerosis múltiple, así como en malignidades sólidas y hematológicas tales como leucemias y linfomas. Los compuestos y composiciones farmacéuticas de los mismos
- 35 también son útiles en el tratamiento o prevención de trastornos mieloproliferativos que incluyen policitemia vera, trombocitemia esencial, mielofibrosis idiopática crónica, metaplasia mieloide con mielofibrosis, leucemia mieloide crónica, leucemia mielomonocítica crónica, leucemia eosinofílica crónica, síndrome hipereosinofílico y mastocitosis sistémica.

DESCRIPCIÓN DETALLADA DE LA INVENCION

Definiciones y Terminología General

Como se usa en la presente memoria, se aplicarán las siguientes definiciones a menos que se indique otra cosa.

Para los fines de esta invención, los elementos químicos se identifican de acuerdo con la Tabla Periódica de los Elementos, versión CAS, Handbook of Chemistry, and Physics, 75ª Ed. Además, los principios generales de la química orgánica se describen en "Organic Chemistry", Thomas Sorrell, University Science Books, Sausalito: 1999; "March's Advanced Organic Chemistry", 5ª Ed., Ed.: Smith, M.B. and March, J., John Wiley & Sons, New York: 2001; "Encyclopedia of Organic Transformations"; Ed.: Richard C. Larock. John Wiley & Sons, Nueva York: 1999; "Encyclopedia of Reagents for Organic Synthesis" Ed.: Leo A. Paquette, John Wiley & Sons, Nueva York: 1995; T.W. Greene & P.G.M. Wutz, "Protective Groups in Organic Synthesis", 3ª Edición, John Wiley & Sons, Inc. (1999) (y ediciones anteriores) cuyo contenido completo se incorpora en la presente memoria como referencia.

Como se describe en la presente memoria, los compuestos de la invención pueden estar opcionalmente sustituidos con uno o más sustituyentes, tales como los ilustrados de forma general anteriormente, o se ejemplifican por clases, subclases y especies particulares de la invención. Se apreciará que la frase "opcionalmente sustituido" se usa indistintamente con la frase "sustituido o sin sustituir". En general, el término "sustituido", esté o no precedido por el término "opcionalmente", se refiere al reemplazo de radicales hidrógeno en una estructura dada con el radical de un sustituyente especificado. A menos 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 entre un grupo especificado, el sustituyente puede ser igual o 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 factibles. El término "estable", como se usa en la presente memoria, se refiere a compuestos que no se alteran sustancialmente cuando se someten a condiciones que permiten su producción, detección y preferiblemente su recuperación, purificación y uso para uno o más de los fines descritos en la presente memoria. En algunas realizaciones, un compuesto estable o un compuesto químicamente factible 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", como se usa en la presente memoria, se refiere a una cadena de hidrocarburo lineal (es decir, sin ramificar) o ramificada, sustituida o sin sustituir, 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", "carboalifático" o "cicloalquilo"), que tiene un solo punto de unión con el resto de la molécula. A menos 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 otras realizaciones, los grupos alifáticos contienen 1-8 átomos de carbono alifáticos. Aún en otras realizaciones, los grupos alifáticos contienen 1-6 átomos de carbono alifáticos, y todavía en otras realizaciones, los grupos alifáticos contienen 1-4 átomos de carbono alifáticos. En algunas realizaciones, "cicloalifático" (o "carbociclo" o "cicloalquilo") se refiere a un hidrocarburo C₃₋₈ monocíclico o hidrocarburo C₈₋₁₂ bicíclico que está completamente saturado o que contiene una o más unidades de insaturación, pero que no es aromático, que tiene un solo punto de unión con el resto de la molécula donde cualquier anillo individual en dicho sistema de anillos bicíclico tiene 3-7 miembros. Los grupos alifáticos adecuados incluyen, pero sin limitación, grupos alquilo, alqueno y alquino lineales o ramificados, sustituidos o sin sustituir, e híbridos de los mismos tales como (cicloalquil)alquilo, (cicloalqueno)alquilo o (cicloalquil)alqueno.

El término "heteroalifático", como se usa en la presente memoria, se refiere a 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 estar sustituidos o sin sustituir, ser ramificados o no ramificados, cíclicos o acíclicos, e incluyen grupos "heterociclo", "heterocicilo", "heterocicloalifático" o "heterocíclicos".

El término "heterociclo", "heterocicilo", "heterocicloalifático" o "heterocíclico" como se usa en la presente memoria se refiere a sistemas de anillos monocíclicos, bicíclicos o tricíclicos, no aromáticos, en los que uno o más miembros del anillo son un heteroátomo seleccionado independientemente. En algunas realizaciones, el grupo "heterociclo", "heterocicilo", "heterocicloalifático" o "heterocíclico" tiene de tres a catorce miembros por anillo, donde uno o más miembros de anillo son un heteroátomo seleccionado independientemente entre oxígeno, azufre, nitrógeno o fósforo, y cada anillo del sistema contiene de 3 a 7 miembros de anillo.

Los ejemplos de anillos heterocíclicos incluyen benzoimidazolona (por ejemplo, 3-1H-benzoimidazol-2-ona, 3-(1-alquil)-benzimidazol-2-ona), tetrahidrofuranilo (por ejemplo, 2-tetrahidrofuranilo, 3-tetrahidrofuranilo), tetrahidrotiofenilo (por ejemplo, 2-tetrahidro-tiofenilo, 3-tetrahidrotiofenilo), morfolino (por ejemplo, 2-morfolino, 3-morfolino, 4-morfolino), tiomorfolino (por ejemplo, 2-tiomorfolino, 3-tiomorfolino, 4-tiomorfolino), pirrolidinilo (por ejemplo, 1-pirrolidinilo, 2-pirrolidinilo, 3-pirrolidinilo), tetrahidropiperazinilo (por ejemplo, 1-tetrahidropiperazinilo, 2-tetrahidropiperazinilo, 3-tetrahidropiperazinilo), piperidinilo (por ejemplo, 1-piperidinilo, 2-piperidinilo, 3-piperidinilo, 4-piperidinilo), pirazolinilo (por ejemplo, 1-pirazolinilo, 3-pirazolinilo, 4-pirazolinilo, 5-pirazolinilo), tiazolidinilo (por ejemplo, 2-tiazolidinilo, 3-tiazolidinilo, 4-tiazolidinilo), imidazolidinilo (por ejemplo, 1-imidazolidinilo, 2-imidazolidinilo, 4-imidazolidinilo, 5-imidazolidinilo), indolinilo, tetrahidroquinolinilo, tetrahidroisoquinolinilo, benzotiolano, benzoditiano y dihidro-imidazol-2-ona (1,3-dihidro-imidazol-2-ona).

El término "heteroátomo" se refiere a 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-2H-pirrolilo), NH (como en pirrolidinilo) o NR^+ (como en pirrolidinilo N-sustituido)).

5 El término "insaturado", como se usa en la presente memoria, significa que un resto tiene una o más unidades de insaturación.

El término "alcoxi" o "tioalquilo", como se usa en la presente memoria, se refiere a un grupo alquilo, como se ha definido previamente, unido a una cadena de carbono principal a través de un átomo de oxígeno ("alcoxi") o azufre ("tioalquilo").

10 Los términos "haloalquilo", "haloalquenilo" y "haloalcoxi" se refieren a alquilo, alquenilo o alcoxi, como puede ser el caso, sustituido con uno o más átomos de halógeno. El término "halógeno" se refiere a F, Cl, Br o I.

15 El término "arilo", usado solo o como parte de un resto mayor, como en "aralquilo", "aralcoxi" o "ariloxialquilo", se refiere a sistemas de anillos monocíclicos, bicíclicos y tricíclicos que tienen un total de cinco a catorce miembros de anillo, donde al menos un anillo del sistema es aromático y donde cada anillo del sistema contiene de 3 a 7 miembros de anillo. El término "arilo" puede usarse indistintamente con la expresión "anillo de arilo". El término "arilo" también se refiere a sistemas de anillos de heteroarilo como se define más adelante en la presente memoria.

20 El término "heteroarilo", usado solo o como parte de un resto mayor, como en "heteroaralquilo" o "heteroarilalcoxi", se refiere a sistemas de anillos monocíclicos, bicíclicos y tricíclicos que tienen un total de cinco a catorce miembros de anillo, donde al menos un anillo del sistema es aromático, al menos un anillo del sistema contiene uno o más heteroátomos, y donde cada anillo del sistema contiene de 3 a 7 miembros de anillo. El término "heteroarilo" puede usarse indistintamente con la expresión "anillo de heteroarilo" o el término "heteroaromático".

25 Los ejemplos de anillos de heteroarilo incluyen furanilo (por ejemplo, 2-furanilo, 3-furanilo), imidazolilo (por ejemplo, N-imidazolilo, 2-imidazolilo, 4-imidazolilo, 5-imidazolilo) benzoimidazolilo, isoxazolilo (por ejemplo, 3-isoxazolilo, 4-isoxazolilo, 5-isoxazolilo), oxazolilo (por ejemplo, 2-oxazolilo, 4-oxazolilo, 5-oxazolilo), pirrolilo (por ejemplo, N-pirrolilo, 2-pirrolilo, 3-pirrolilo), piridilo (por ejemplo, 2-piridilo, 3-piridilo, 4-piridilo), pirimidinilo (por ejemplo, 2-pirimidinilo, 4-pirimidinilo, 5-pirimidinilo), piridazinilo (por ejemplo, 3-piridazinilo), tiazolilo (por ejemplo, 2-tiazolilo, 4-tiazolilo, 5-tiazolilo), tetrazolilo (por ejemplo, 5-tetrazolilo), triazolilo (por ejemplo, 2-triazolilo y 5-triazolilo), tienilo, (por ejemplo, 2-tienilo, 3-tienilo), benzofurilo, tiofenilo, benzotiofenilo, indolilo (por ejemplo, 2-indolilo), pirazolilo (por ejemplo, 2-pirazolilo), isotiazolilo, oxadiazolilo (por ejemplo, 1,2,3-oxadiazolilo), oxadiazolilo (por ejemplo, 1,2,5-oxadiazolilo), oxadiazolilo (por ejemplo, 1,2,4-oxadiazolilo), triazolilo (por ejemplo, 1,2,3-triazolilo), tiadiazolilo (por ejemplo, 1,2,3-tiadiazolilo), tiadiazolilo (por ejemplo, 1,3,4-tiadiazolilo), tiadiazolilo (por ejemplo, 1,2,5-tiadiazolilo), purinilo, pirazinilo, triazinilo (por ejemplo, 1,3,5-triazinilo), quinolinilo (por ejemplo, 2-quinolinilo, 3-quinolinilo, 4-quinolinilo) e isoquinolinilo (por ejemplo, 1-isoquinolinilo, 3-isoquinolinilo o 4-isoquinolinilo).

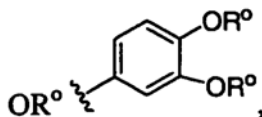
35 Un grupo arilo (incluyendo aralquilo, aralcoxi, ariloxialquilo y similares) o heteroarilo (incluyendo heteroaralquilo y heteroarilalcoxi y similares) puede contener uno o más sustituyentes. Los sustituyentes adecuados en el átomo de carbono insaturado de un grupo arilo o heteroarilo se seleccionan entre halógeno; $-\text{R}^*$; $-\text{OR}^*$; $-\text{SR}^*$; 1,2-metilendioxi; 1,2-etilendioxi; fenilo (Ph) opcionalmente sustituido con R^* ; $-\text{O}(\text{Ph})$ opcionalmente sustituido con R^* ; $-(\text{CH}_2)_{1-2}(\text{Ph})$ opcionalmente sustituido con R^* ; $-\text{CH}=\text{CH}(\text{Ph})$ opcionalmente sustituido con R^* ; $-\text{NO}_2$; $-\text{CN}$; $-\text{N}(\text{R}^*)_2$; $-\text{NR}^*\text{C}(\text{O})\text{R}^*$; $-\text{NR}^*\text{C}(\text{S})\text{R}^*$; $-\text{NR}^*\text{C}(\text{O})\text{N}(\text{R}^*)_2$; $-\text{NR}^*\text{C}(\text{S})\text{N}(\text{R}^*)_2$; $-\text{NR}^*\text{CO}_2\text{R}^*$; $-\text{NR}^*\text{NR}^*\text{C}(\text{O})\text{R}^*$; $-\text{NR}^*\text{NR}^*\text{C}(\text{O})\text{N}(\text{R}^*)_2$; $-\text{NR}^*\text{NR}^*\text{CO}_2\text{R}^*$; $-\text{C}(\text{O})\text{C}(\text{O})\text{R}^*$; $-\text{C}(\text{O})\text{CH}_2\text{C}(\text{O})\text{R}^*$; $-\text{CO}_2\text{R}^*$; $-\text{C}(\text{O})\text{R}^*$; $-\text{C}(\text{S})\text{R}^*$; $-\text{C}(\text{O})\text{N}(\text{R}^*)_2$; $-\text{C}(\text{S})\text{N}(\text{R}^*)_2$; $-\text{C}(\text{=NH})\text{N}(\text{R}^*)_2$; $-\text{OC}(\text{O})\text{N}(\text{R}^*)_2$; $-\text{OC}(\text{O})\text{R}^*$; $-\text{C}(\text{O})\text{N}(\text{OR}^*)\text{R}^*$; $-\text{C}(\text{NOR}^*)\text{R}^*$; $-\text{S}(\text{O})_2\text{R}^*$; $-\text{S}(\text{O})_3\text{R}^*$; $-\text{SO}_2\text{N}(\text{R}^*)_2$; $-\text{S}(\text{O})\text{R}^*$; $-\text{NR}^*\text{SO}_2\text{N}(\text{R}^*)_2$; $-\text{NR}^*\text{SO}_2\text{R}^*$; $-\text{N}(\text{OR}^*)\text{R}^*$; $-\text{C}(\text{=NH})\text{N}(\text{R}^*)_2$; o $-(\text{CH}_2)_{0-2}\text{NHC}(\text{O})\text{R}^*$ donde cada caso independiente de R^* se selecciona entre hidrógeno, alifático C_{1-6} opcionalmente sustituido, un heteroarilo de 5-6 miembros sin sustituir o anillo heterocíclico, fenilo, $-\text{O}(\text{Ph})$ o $-\text{CH}_2(\text{Ph})$, o, a pesar de la definición anterior, dos casos independientes de R^* , en el mismo sustituyente o en sustituyentes diferentes, tomados junto con el átomo o átomos a los que está unido cada grupo R^* , forman un anillo de heterocíclico, arilo o heteroarilo de 5-8 miembros o un anillo de cicloalquilo de 3-8 miembros que tiene 0-3 heteroátomos seleccionados independientemente entre nitrógeno, oxígeno o azufre. Los sustituyentes opcionales en el grupo alifático de R^* se seleccionan entre NH_2 , $\text{NH}(\text{alifático } \text{C}_{1-4})$, $\text{N}(\text{alifático } \text{C}_{1-4})_2$, halógeno, alifático C_{1-4} , OH , $\text{O}(\text{alifático } \text{C}_{1-4})$, NO_2 , CN , CO_2H , $\text{CO}_2(\text{alifático } \text{C}_{1-4})$, $\text{O}(\text{haloalifático } \text{C}_{1-4})$, o halo(alifático $\text{C}_{1-4})$, donde cada uno de los grupos alifáticos C_{1-4} anteriores de R^* está sin sustituir.

50 Un grupo alifático o heteroalifático, o un anillo heterocíclico no aromático, puede contener uno o más sustituyentes. Los sustituyentes adecuados en el carbono saturado de un grupo alifático o heteroalifático, o de un anillo heterocíclico no aromático, se seleccionan entre los indicados anteriormente para el carbono insaturado de un grupo arilo o heteroarilo y además incluyen los siguientes: $=\text{O}$, $=\text{S}$, $=\text{NNHR}^*$, $=\text{NN}(\text{R}^*)_2$, $=\text{NNHC}(\text{O})\text{R}^*$, $=\text{NNHCO}_2(\text{alquilo})$, $=\text{NNHSO}_2(\text{alquilo})$ o $=\text{NR}^*$, donde cada R^* se selecciona independientemente entre hidrógeno o un alifático C_{1-6} opcionalmente sustituido. Los sustituyentes opcionales en el grupo alifático de R^* se seleccionan entre NH_2 , $\text{NH}(\text{alifático } \text{C}_{1-4})$, $\text{N}(\text{alifático } \text{C}_{1-4})_2$, halógeno, alifático C_{1-4} , OH , $\text{O}(\text{alifático } \text{C}_{1-4})$, NO_2 , CN , CO_2H , $\text{CO}_2(\text{alifático } \text{C}_{1-4})$, $\text{O}(\text{haloalifático } \text{C}_{1-4})$ o halo(alifático $\text{C}_{1-4})$, donde cada uno de los grupos alifáticos C_{1-4} anteriores de R^* está sin sustituir.

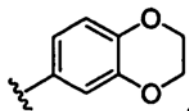
Los sustituyentes opcionales en el nitrógeno de un anillo heterocíclico no aromático se seleccionan entre $-R^+$, $-N(R^+)_2$, $-C(O)R^+$, $-CO_2R^+$, $-C(O)C(O)R^+$, $-C(O)CH_2C(O)R^+$, $-SO_2R^+$, $-SO_2N(R^+)_2$, $-C(=S)N(R^+)_2$, $-C(=NH)-N(R^+)_2$ o $-NR^+SO_2R^+$; donde R^+ es hidrógeno, un alifático C_{1-6} opcionalmente sustituido, fenilo opcionalmente sustituido, $-O(Ph)$ opcionalmente sustituido, $-CH_2(Ph)$ opcionalmente sustituido, $-(CH_2)_{1-2}(Ph)$ opcionalmente sustituido; $-CH=CH(Ph)$; o un heteroarilo o anillo heterocíclico de 5-6 miembros sin sustituir que tiene de uno a cuatro heteroátomos seleccionados independientemente entre oxígeno, nitrógeno o azufre, o, a pesar de la definición anterior, dos casos independientes de R^+ , en el mismo sustituyente o en sustituyentes diferentes, tomados junto con el átomo o átomos a los que está unido cada grupo R^+ , forman un anillo de heterociclilo, arilo o heteroarilo de 5-8 miembros o un anillo de cicloalquilo de 3-8 miembros que tiene 0-3 heteroátomos seleccionados independientemente entre nitrógeno, oxígeno o azufre. Los sustituyentes opcionales en el grupo alifático o el anillo de fenilo de R^+ se seleccionan entre NH_2 , NH (alifático C_{1-4}), N (alifático $C_{1-4})_2$, halógeno, alifático C_{1-4} , OH , O (alifático C_{1-4}), NO_2 , CN , CO_2HCO_2 (alifático C_{1-4}), O (haloalifático C_{1-4}) o halo(alifático C_{1-4}), donde cada uno de los grupos alifáticos C_{1-4} anteriores de R^+ está sin sustituir.

La expresión "cadena alquilideno" se refiere a una cadena de carbono lineal o ramificada que puede estar totalmente saturada o tener una o más unidades de insaturación y que tiene dos puntos de unión con el resto de la molécula.

Como se ha detallado anteriormente, en algunas realizaciones, dos casos independientes de R^+ (o R^+ , o cualquier otra variable definida análogamente en la presente memoria) se toman junto con el átomo o átomos a los que está unida cada variable para formar un anillo de heterociclilo, arilo o heteroarilo de 5-8 miembros o un anillo de cicloalquilo de 3-8 miembros que tiene 0-3 heteroátomos seleccionados independientemente entre nitrógeno, oxígeno o azufre. Los anillos ejemplares que se forman cuando dos casos independientes de R^+ (o R^+ , o cualquier otra variable definida análogamente en la presente memoria) se toman junto con el átomo o átomos a los que está unida cada variable incluyen, pero sin limitación, los siguientes: a) dos casos independientes de R^+ (o R^+ , o cualquier otra variable definida análogamente en la presente memoria) que están unidos al mismo átomo y se toman junto con ese átomo forman un anillo, por ejemplo, $N(R^+)_2$, donde los dos casos 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 casos independientes de R^+ (o R^+ , o cualquier otra variable definida análogamente en la presente memoria) que están unidos a átomos diferentes y se toman junto con esos dos átomos para formar un anillo, por ejemplo, cuando un grupo fenilo está sustituido con dos caso de



estos dos casos de R^+ se toman junto con los átomos de oxígeno a los que están unidos para formar un anillo condensado de 6 miembros que contiene oxígeno:

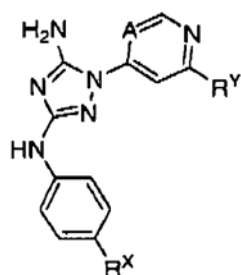


Se apreciará que puede formarse una diversidad de otros anillos cuando dos casos independientes de R^+ (o R^+ , o cualquier otra variable definida análogamente en la presente memoria) se toman junto con el átomo o átomos a los que está unida cada variable y que los ejemplos detallados anteriormente no pretenden ser limitantes.

A menos que se indique otra cosa, las estructuras representadas en la presente memoria también pretenden incluir todas las formas isoméricas (por ejemplo, enantioméricas, diastereoméricas y geométricas (o conformacionales)) de la estructura; por ejemplo, las configuraciones R y S para cada centro asimétrico, isómeros con dobles enlaces (Z) y (E), e isómeros conformacionales (Z) y (E). Por lo tanto, los isómeros estereoquímicos individuales así como las mezclas enantioméricas, diastereoméricas y geométricas (o conformacionales) de los compuestos de la presente invención están dentro del alcance de la invención. A menos que se indique otra cosa, todas las formas tautoméricas de los compuestos de la invención están dentro del alcance de la invención. Además, a menos que se indique otra cosa, las estructuras representadas también pretenden incluir compuestos que se diferencian únicamente en la presencia de uno o más átomos enriquecidos con isótopos. Por ejemplo, los compuestos que tienen las estructuras de la presente invención excepto por el reemplazo del hidrógeno por deuterio o tritio, o el reemplazo de un carbono ^{12}C por un carbono ^{13}C o ^{14}C , están dentro del alcance de esta invención. Dichos compuestos son útiles, por ejemplo, como herramientas analíticas o sondas en ensayos biológicos.

Descripción de Compuestos de la Invención

La invención proporciona un compuesto de fórmula I:



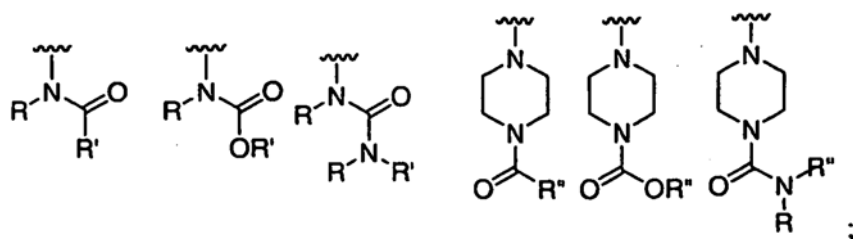
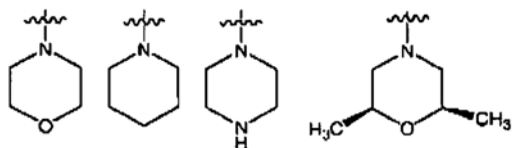
(I)

o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, en la que:

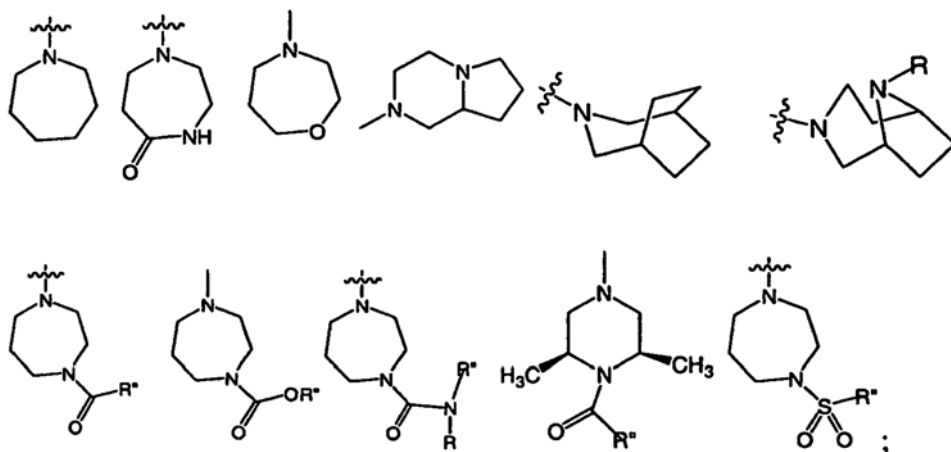
A es N o CR¹;

5 R¹ es H, halógeno o un alquilo C₁₋₆;

R^X se selecciona entre



R^Y se selecciona entre



cada caso de R se selecciona independientemente entre hidrógeno o un grupo alifático C₁₋₆ opcionalmente sustituido con J o J'; y

R' se selecciona independientemente entre hidrógeno o un grupo seleccionado entre alifático C₁₋₈ opcionalmente sustituido hasta con tres casos de J o J', arilo C₆₋₁₀ opcionalmente sustituido hasta con tres casos de J, un anillo de heteroarilo que tiene 5-10 átomos en el anillo opcionalmente sustituido hasta con tres casos de J, o un anillo de heterociclilo que tiene 3-10 átomos en el anillo opcionalmente sustituido hasta con tres casos de J o J', o donde R y R', tomados juntos, forman un anillo de cicloalquilo, heterociclilo, arilo o heteroarilo de 5-8 miembros que tiene 0-3 heteroátomos seleccionados independientemente entre nitrógeno, oxígeno o azufre, estando cada anillo opcional e independientemente sustituido hasta con tres casos de J;

cada caso de R" se selecciona independientemente entre hidrógeno o un grupo seleccionado entre alifático C₁₋₈ opcionalmente sustituido hasta con tres casos de J o J', arilo C₆₋₁₀ opcionalmente sustituido hasta con tres casos de J, un anillo de heteroarilo que tiene 5-10 átomos en el anillo opcionalmente sustituido hasta con tres casos de J, o un anillo de heterociclilo que tiene 3-10 átomos en el anillo opcionalmente sustituido hasta con tres casos de J o J', o donde R y R" tomados juntos forman un anillo de cicloalquilo, heterociclilo, arilo o heteroarilo de 5-8 miembros que tiene 0-3 heteroátomos seleccionados independientemente entre nitrógeno, oxígeno o azufre, estando cada anillo opcional e independientemente sustituido hasta con tres casos de J;

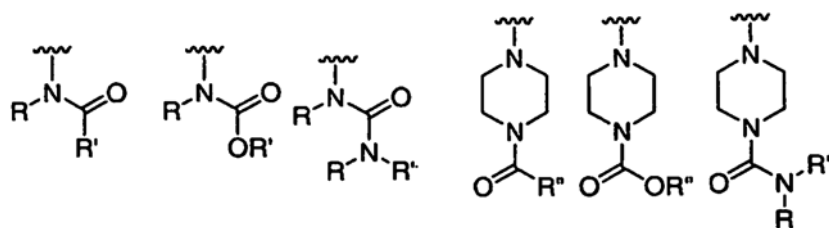
cada caso de J se selecciona independientemente entre halógeno; -R°; -OR°; -SR°; 1,2-metilendioxi; 1,2-etilendioxi; fenilo (Ph) opcionalmente sustituido con R°; -O(Ph) opcionalmente sustituido con R°; -(CH₂)₁₋₂(Ph) opcionalmente sustituido con R°; -CH=CH(Ph) opcionalmente sustituido con R°; -NO₂; -CN; -N(R°)₂; -NR°C(O)R°; -NR°C(S)R°; -NR°C(O)N(R°)₂; -NR°C(S)N(R°)₂; -NR°CO₂R°; -NR°NR°C(O)R°; -NR°NR°C(O)N(R°)₂; -NR°NR°CO₂R°; -C(O)C(O)R°; -C(O)C(O)OR°; -C(O)C(O)N(R°)₂; -C(O)CH₂C(O)R°; -CO₂R°; -C(O)R°; -C(S)R°; -C(S)OR°; -C(O)N(R°)₂; -C(S)N(R°)₂; -C(=NH)-N(R°)₂; -OC(O)N(R°)₂; -OC(O)R°; -C(O)N(OR°)R°; -C(NOR°)R°; -S(O)₂R°; -S(O)₃R°; -SO₂N(R°)₂; -S(O)R°; -NR°SO₂N(R°)₂; -NR°SO₂R°; -N(OR°)R°; -C(=NH)-N(R°)₂; C(=NOR°)R°; (CH₂)₀₋₂NHC(O)R°; -P(O)₂R°; -PO(R°)₂; -OPO(R°)₂; o -P(O)(H)(OR°);

donde cada caso independiente de R° se selecciona entre hidrógeno, alifático C₁₋₆ opcionalmente sustituido, heteroarilo o anillo heterocíclico de 5-6 miembros opcionalmente sustituido, fenilo (Ph) opcionalmente sustituido; -O(Ph) opcionalmente sustituido; -(CH₂)₁₋₂(Ph) opcionalmente sustituido; -CH=CH(Ph) opcionalmente sustituido; o, dos casos independientes de R°, en el mismo sustituyente o en sustituyentes diferentes, tomados junto con el átomo o átomos a los que está unido cada grupo R°, forman un anillo de heterociclilo, arilo o heteroarilo de 5-8 miembros o un anillo de cicloalquilo de 3-8 miembros que tiene 0-3 heteroátomos seleccionados independientemente entre nitrógeno, oxígeno o azufre;

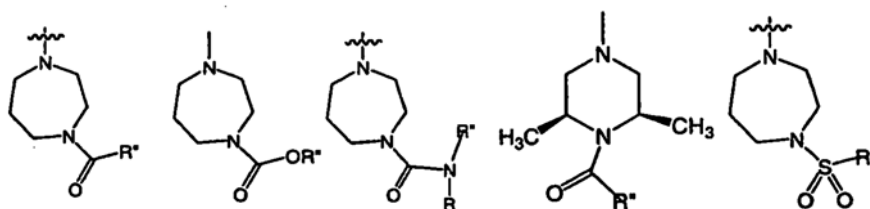
donde un sustituyente para un grupo alifático de R° es heteroarilo opcionalmente sustituido, heterocíclico opcionalmente sustituido, NH₂, NH(alifático C₁₋₆), N(alifático C₁₋₆)₂, halógeno, alifático C₁₋₆, OH, O(alifático C₁₋₆), NO₂, CN, CO₂H, CO₂(alifático C₁₋₆), O(haloalifático C₁₋₆) o halo(alifático C₁₋₆), donde cada uno de estos grupos alifáticos C₁₋₆ de R° está sin sustituir;

donde un sustituyente para un grupo fenilo, heteroarilo o heterocíclico de R° es alifático C₁₋₆, NH₂, NH(alifático C₁₋₄), N(alifático C₁₋₆)₂, halógeno, alifático C₁₋₆, OH, O(alifático C₁₋₆), NO₂, CN, CO₂HCO₂(alifático C₁₋₆), O(haloalifático C₁₋₆) o halo(alifático C₁₋₆), donde cada uno de estos grupos alifáticos C₁₋₆ de R° está sin sustituir; cada caso de J' se selecciona independientemente entre =O, =S, =NNHR*, =NN(R*)₂, =NNHC(O)R*, =NNHCO₂(alquilo), =NNHSO₂(alquilo) o =NR*, donde cada R* se selecciona independientemente entre hidrógeno o un alifático C₁₋₆ opcionalmente sustituido; donde un grupo alifático de R* está opcionalmente sustituido con NH₂, NH(alifático C₁₋₄), N(alifático C₁₋₄)₂, halógeno, alifático C₁₋₄, OH, O(alifático C₁₋₄), NO₂, CN, CO₂H, CO₂(alifático C₁₋₄), O(haloalifático C₁₋₄) o halo(alifático C₁₋₄), donde cada uno de los grupos alifáticos C₁₋₄ de R* está sin sustituir.

En ciertas realizaciones, R^x se selecciona entre



En ciertas realizaciones de la invención, R^y es

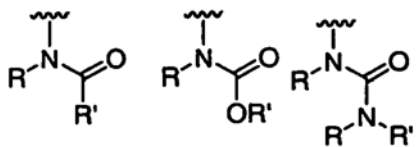


En ciertas realizaciones, A es N.

En otras realizaciones, A es CR².

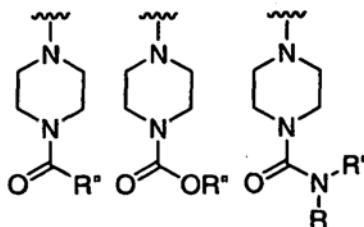
En otras realizaciones, A es CH.

- 5 En algunas realizaciones, R^X se selecciona entre



- 10 En otras realizaciones, R' es un alifático C₁₋₆, fenilo o un grupo heteroarilo de 5-8 miembros, donde R' está opcionalmente sustituido hasta con tres casos de J. En otras realizaciones, R' es un grupo alifático C₁₋₆ o fenilo, donde R' está opcionalmente sustituido hasta con tres casos de J, donde J es -COOR°, -OR°, R° o -CF₃, y donde R° es un grupo alifático C₁₋₃. En otras realizaciones adicionales, R' es metilo, etilo, propilo, isopropilo, -CH₂-isopropilo, butilo, t-butilo, -CH₂-t-butilo o ciclohexilo, donde R' está opcionalmente sustituido con -COOR°, -OR° o R°. En ciertas realizaciones, R es hidrógeno o metilo.

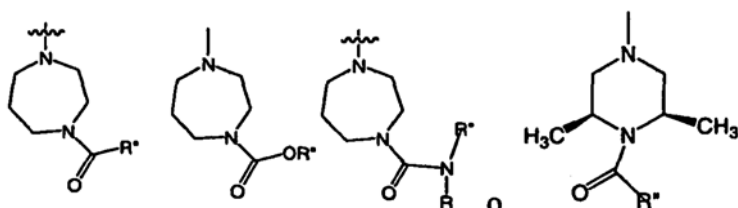
En algunas realizaciones, R^X se selecciona entre



- 15 En otras realizaciones, R'' se selecciona independientemente entre un grupo alifático C₁₋₆, fenilo o un grupo heterociclo de 5-8 miembros, donde R'' está opcionalmente sustituido hasta con tres casos de J. En otras realizaciones, R'' se selecciona independientemente entre un grupo alifático C₁₋₆ o fenilo, donde R'' está opcionalmente sustituido hasta con tres casos de J, donde J se selecciona entre halógeno, -CF₃, -CN, -COOR°, -COR° o -OR°, donde R° es un grupo alifático C₁₋₃. En otras realizaciones adicionales, R'' es metilo, etilo, propilo, isopropilo, -CH₂-isopropilo, butilo, t-butilo o -CH₂-t-butilo, donde R'' está opcionalmente sustituido con -CN, -COOR° o -OR°. En ciertas realizaciones, R es hidrógeno o metilo.
- 20

Las realizaciones específicas de R^X se representan en los compuestos de la Tabla 1.

En algunas realizaciones, R^Y se selecciona entre



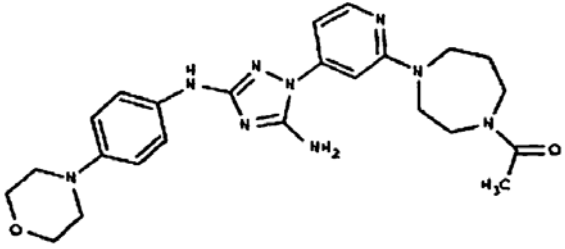
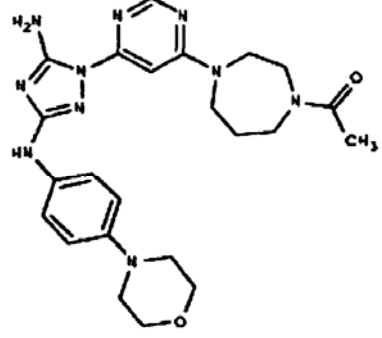
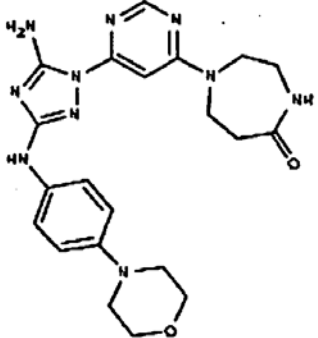
5 En otras realizaciones, R" se selecciona independientemente entre un grupo alifático C₁₋₆, fenilo o un grupo heterociclo de 5-8 miembros, donde R" está opcionalmente sustituido hasta con tres casos de J. En otras realizaciones, R" se selecciona independientemente entre un grupo alifático C₁₋₆ o fenilo, donde R" está opcionalmente sustituido hasta con tres casos de J, donde J se selecciona entre halógeno, -CF₃, -CN, -COOR°, -COR° o -OR°, donde R° es un grupo alifático C₁₋₃. En otras realizaciones más, R" es metilo, etilo, propilo, isopropilo, -CH₂-isopropilo, butilo, t-butilo o -CH₂-t-butilo, donde R" está opcionalmente sustituido con -CN, -COOR° o -OR°. En ciertas realizaciones, R es hidrógeno o metilo.

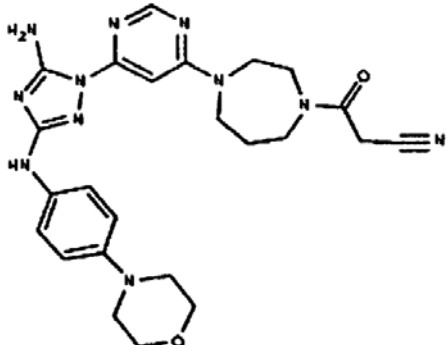
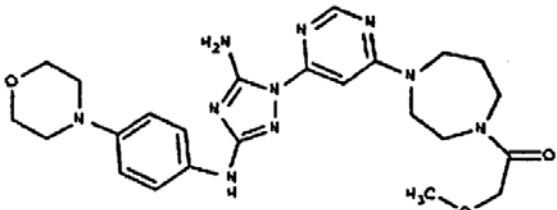
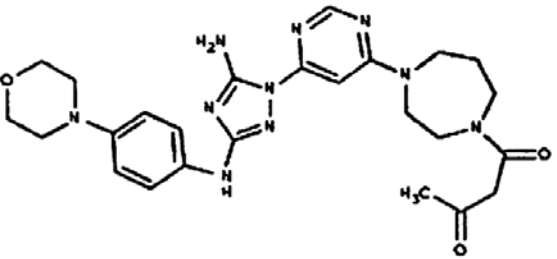
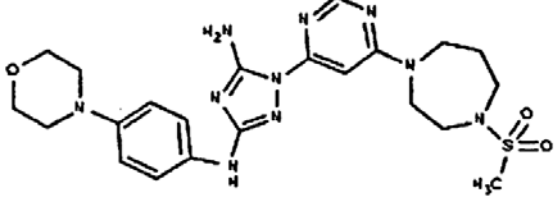
Las realizaciones específicas de R^Y se representan en los compuestos de la Tabla 1.

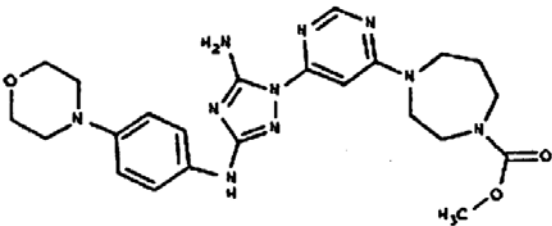
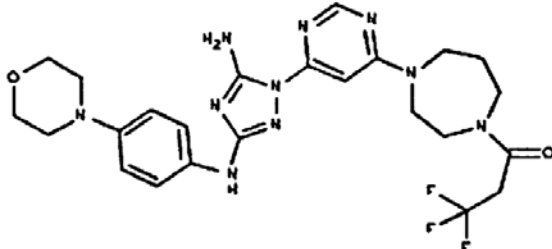
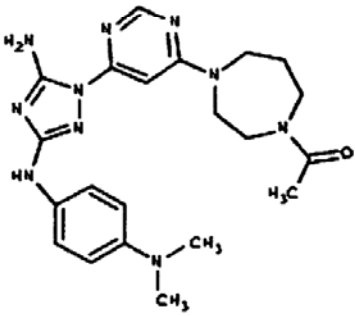
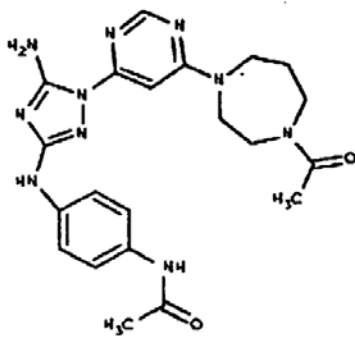
Los ejemplos representativos de compuestos de fórmula I se exponen en la Tabla 1.

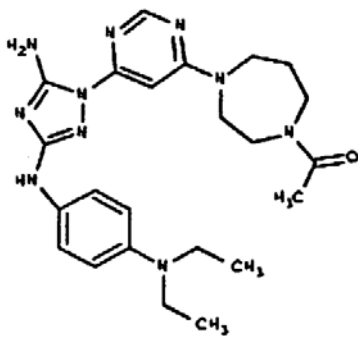
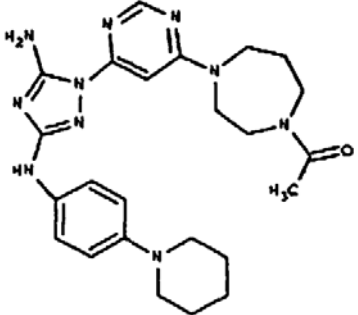
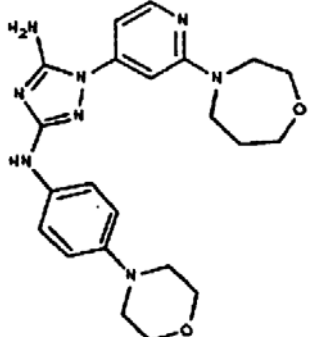
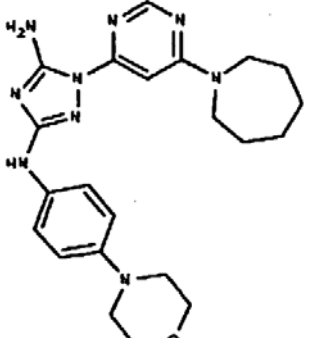
10

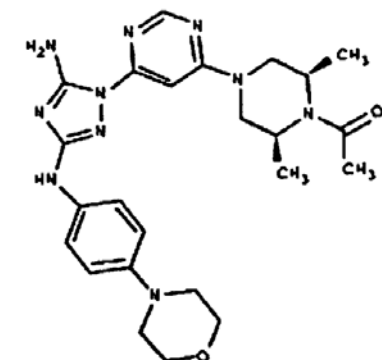
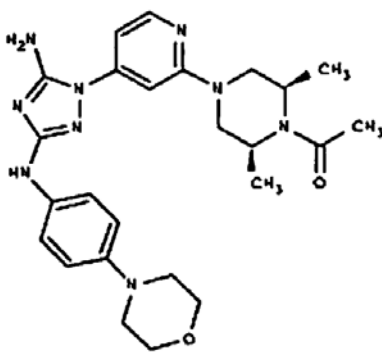
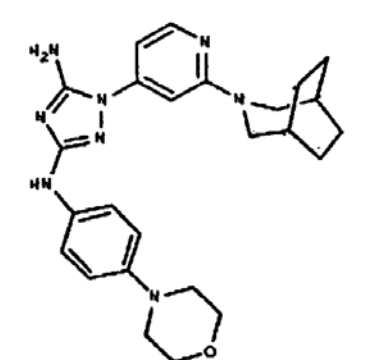
Tabla 1. Ejemplos de Compuestos de Fórmula I:

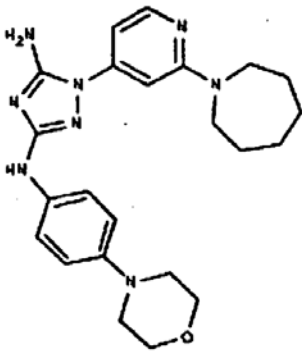
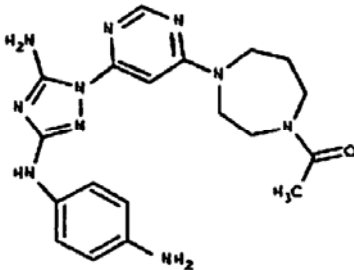
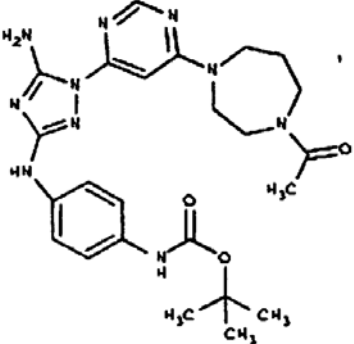
Compuesto	Comp. N° (I-N°)
	1
	2
	3

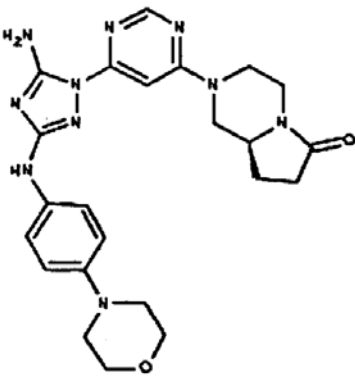
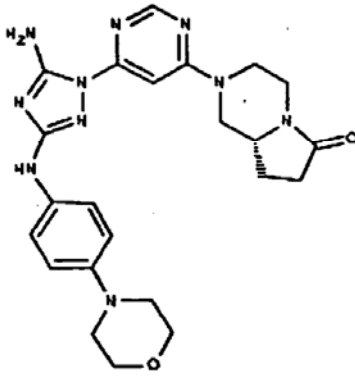
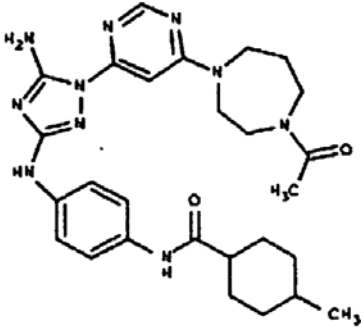
Compuesto	Comp. N° (I-N°)
	4
	5
	6
	7

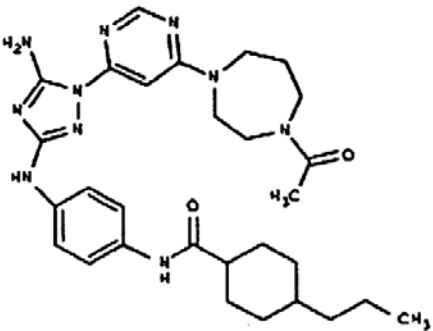
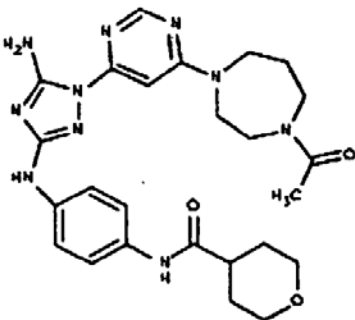
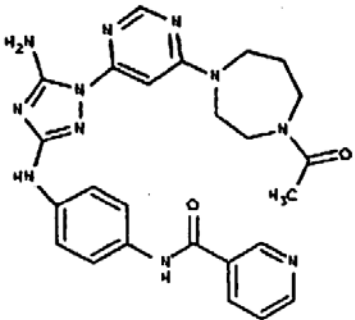
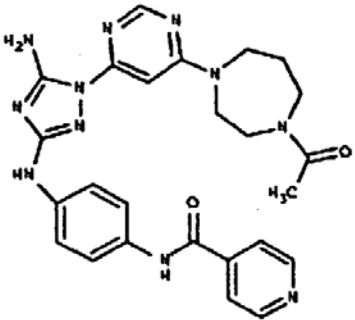
Compuesto	Comp. N° (I-N°)
	8
	9
	10
	11

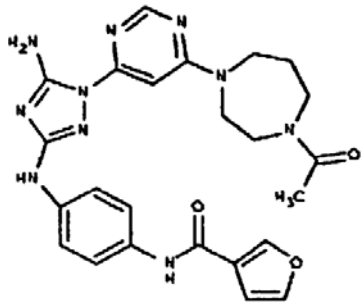
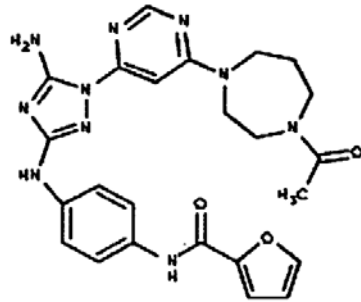
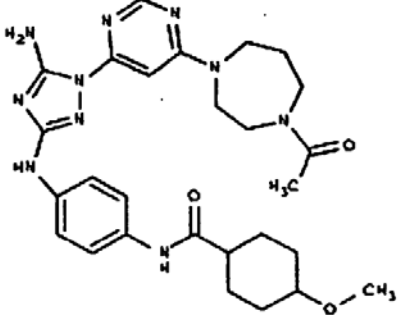
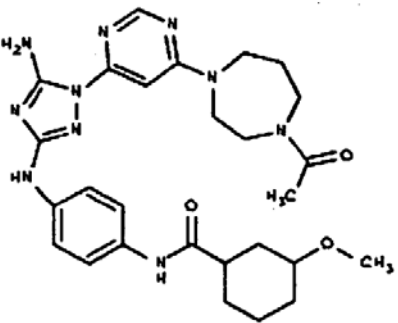
Compuesto	Comp. N° (I-N°)
	12
	13
	14
	15

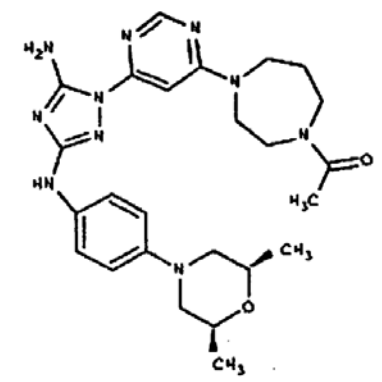
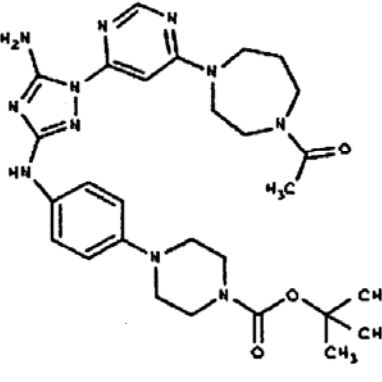
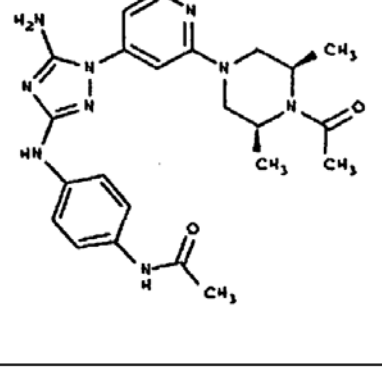
Compuesto	Comp. N° (I-N°)
	16
	17
	18

Compuesto	Comp. N° (I-N°)
	19
	20
	21

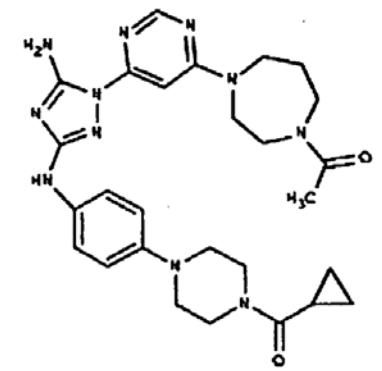
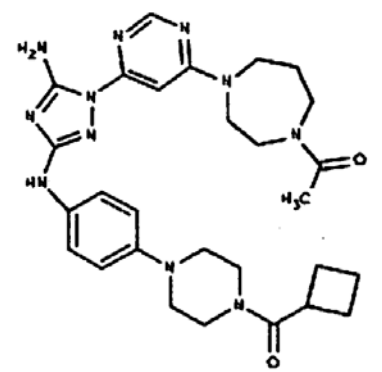
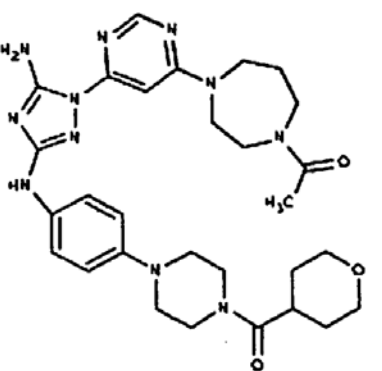
Compuesto	Comp. N° (I-N°)
	22
	23
	24

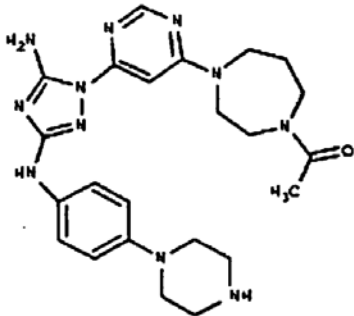
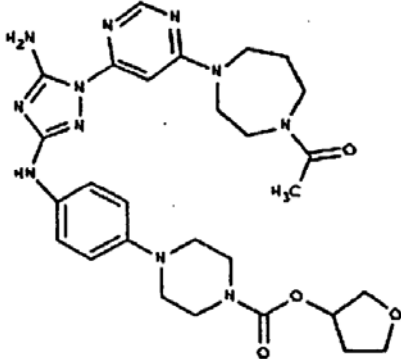
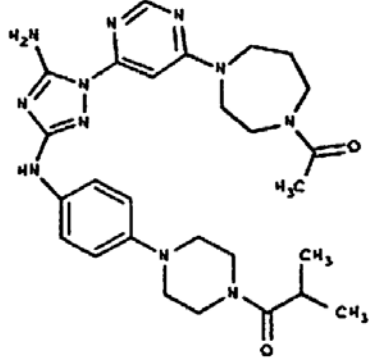
Compuesto	Comp. N° (I-N°)
	25
	26
	27
	28

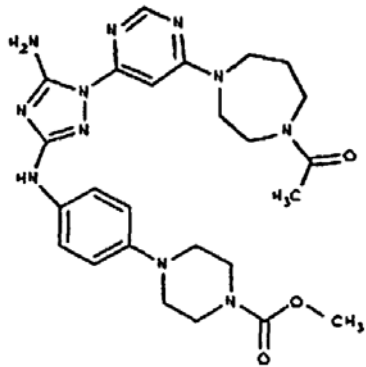
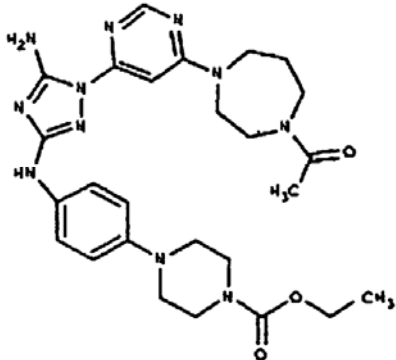
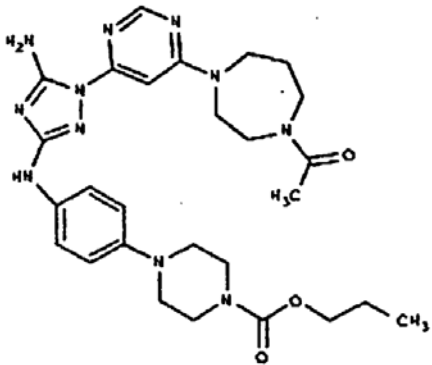
Compuesto	Comp. N° (I-N°)
	29
	30
	31
	32

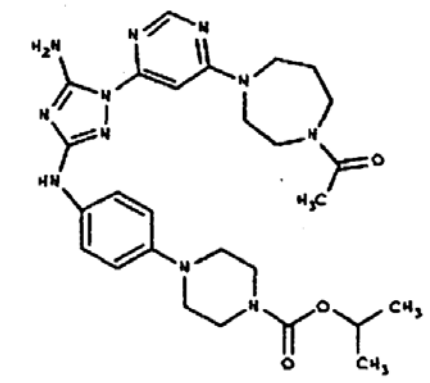
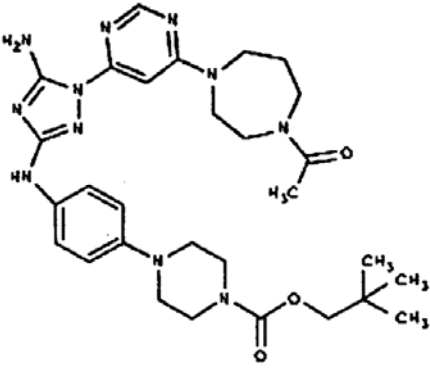
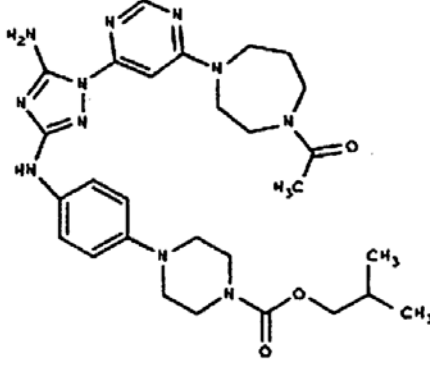
Compuesto	Comp. N° (I-N°)
	33
	34
	35

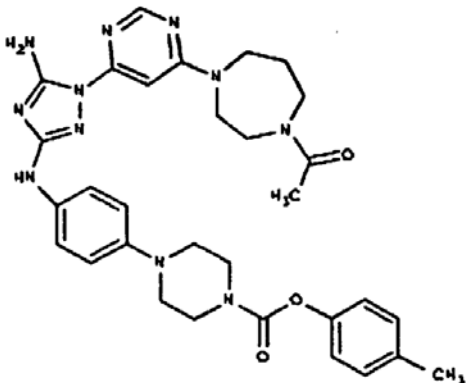
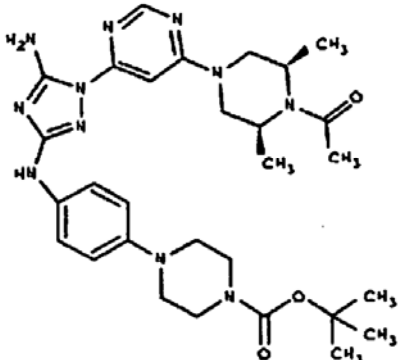
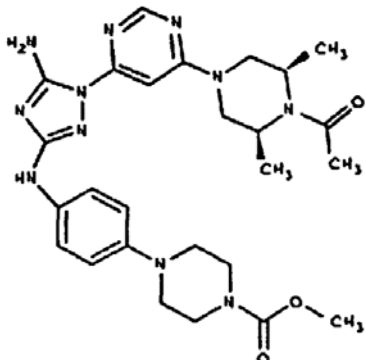
Compuesto	Comp. N° (I-N°)
	36
	37
	38

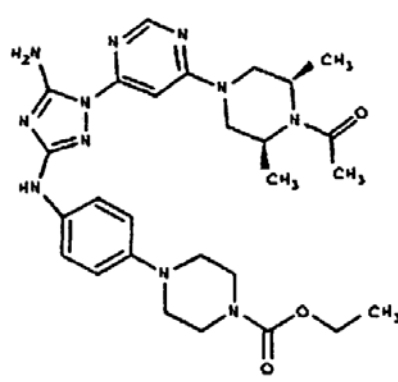
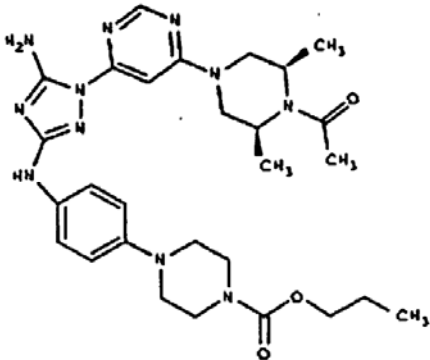
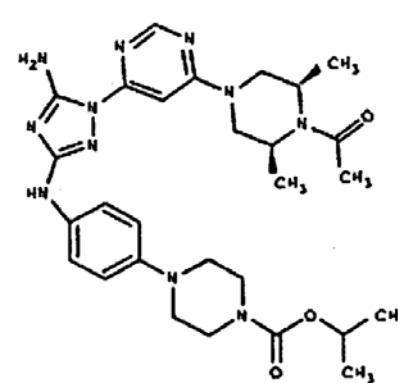
Compuesto	Comp. N° (I-N°)
	39
	40
	41

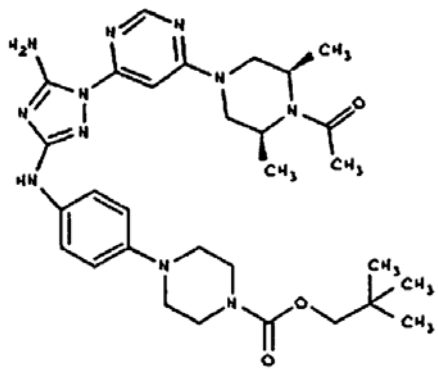
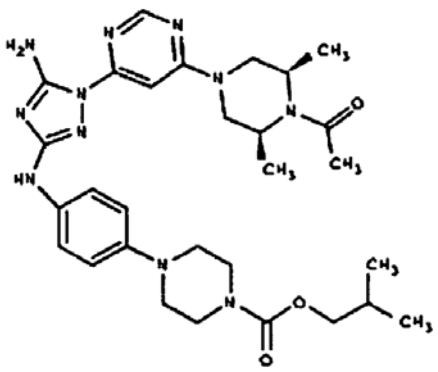
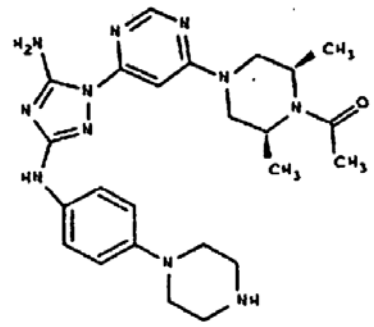
Compuesto	Comp. N° (I-N°)
	42
	43
	44

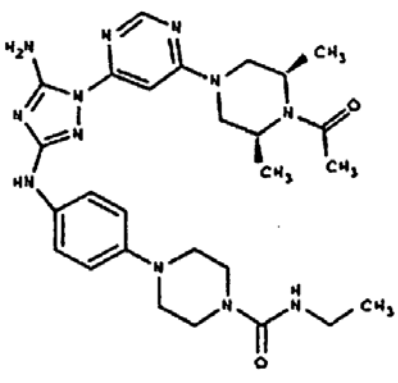
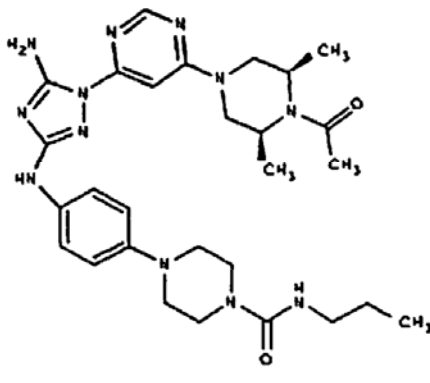
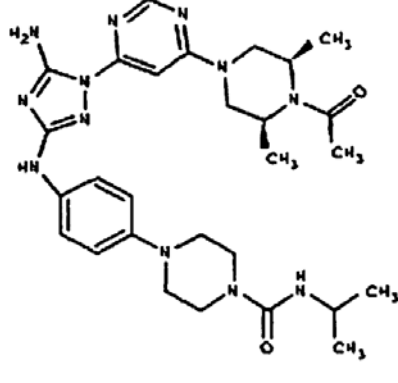
Compuesto	Comp. N° (I-N°)
	45
	46
	47

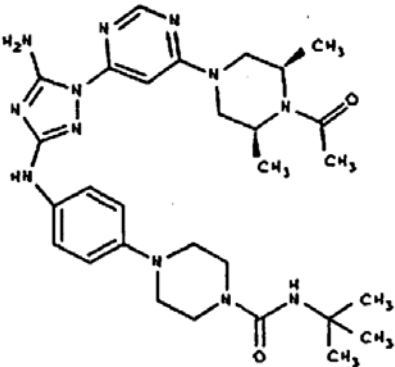
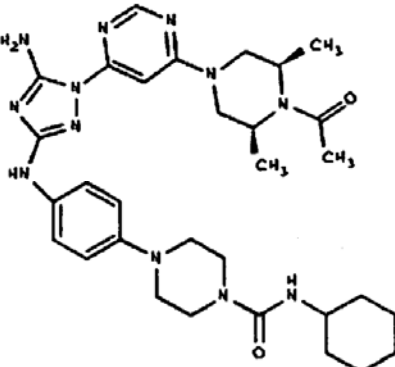
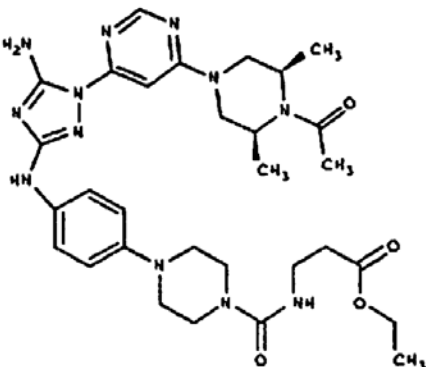
Compuesto	Comp. N° (I-N°)
	48
	49
	50

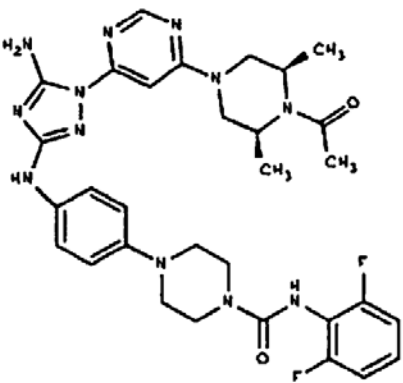
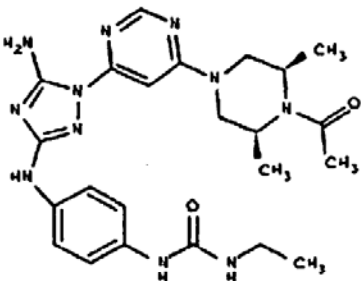
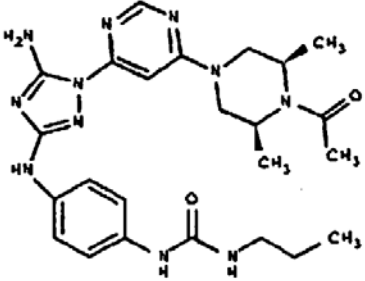
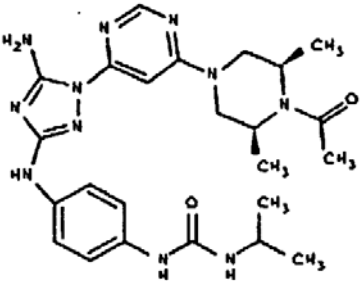
Compuesto	Comp. N° (I-N°)
	51
	52
	53

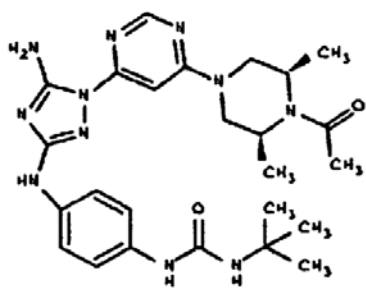
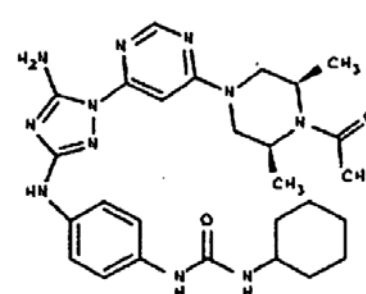
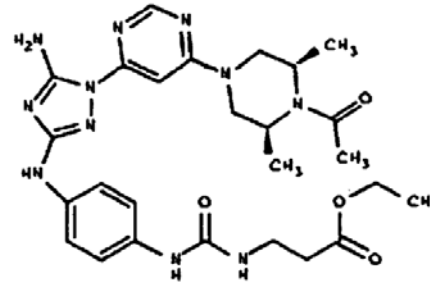
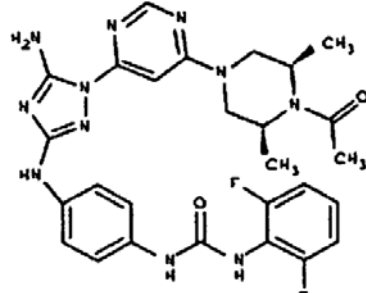
Compuesto	Comp. N° (I-N°)
	54
	55
	56

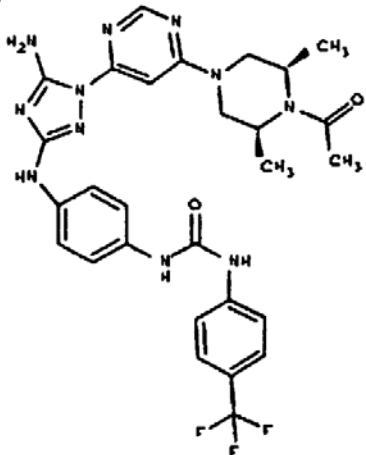
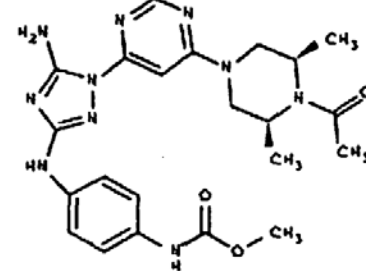
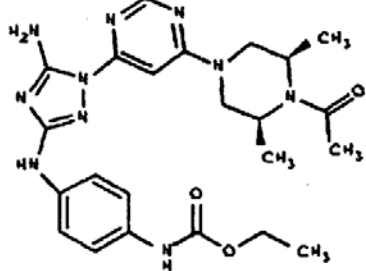
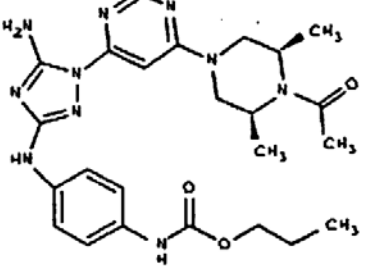
Compuesto	Comp. N° (I-N°)
 Chemical structure of compound 57: A complex molecule featuring a 1,2,4-triazole ring substituted with an amino group and a 4-(4-(4-(tert-butoxycarbonyl)piperidin-1-yl)phenyl)amino group. This triazole is linked via its 4-position to a pyrimidine ring, which is further substituted with a 2-(2,2-dimethylpropanoyl)pyrrolidine group.	57
 Chemical structure of compound 58: Similar to compound 57, but the ester group is a 2-methylpropanoate (isobutyrate) instead of a tert-butoxycarbonyl group.	58
 Chemical structure of compound 59: Similar to compound 57, but the piperidine ring is replaced by a 4-aminopiperidine ring.	59

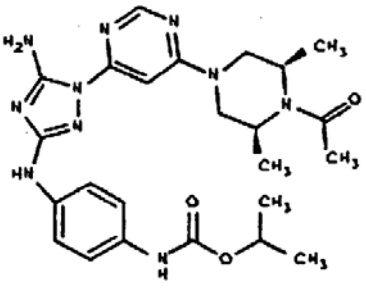
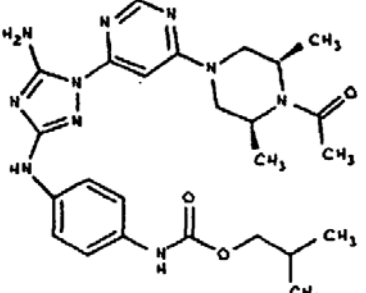
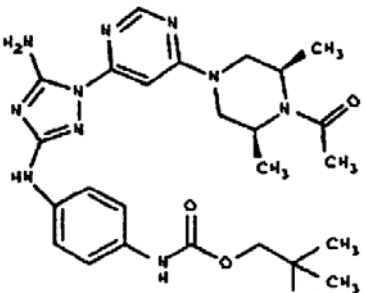
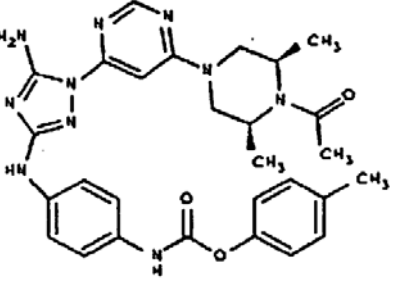
Compuesto	Comp. N° (I-N°)
	60
	61
	62

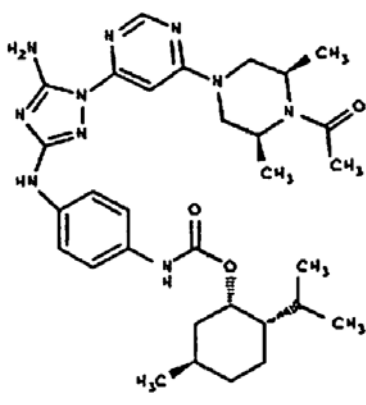
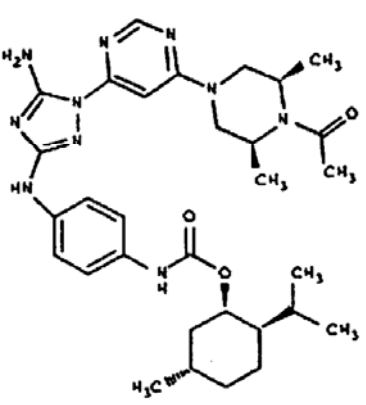
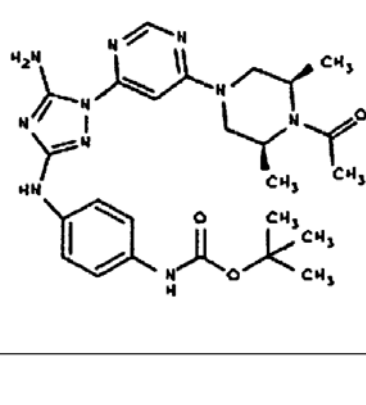
Compuesto	Comp. N° (I-N°)
	63
	64
	65

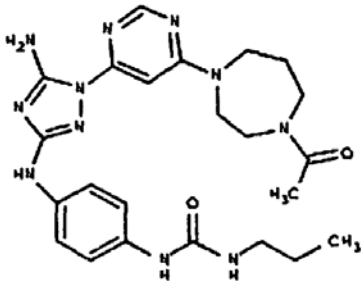
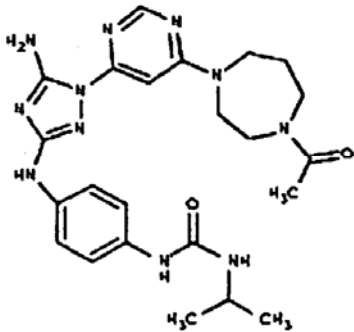
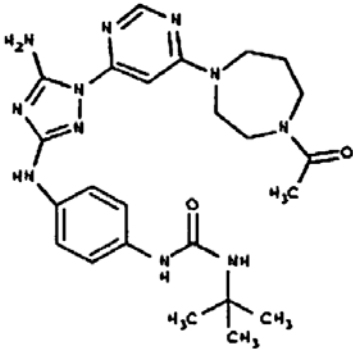
Compuesto	Comp. N° (I-N°)
	66
	67
	68
	69

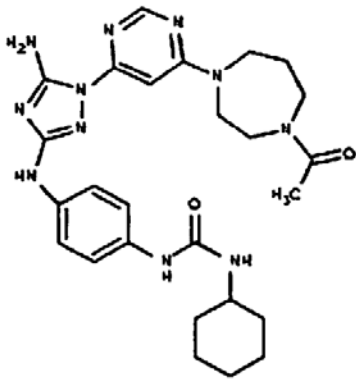
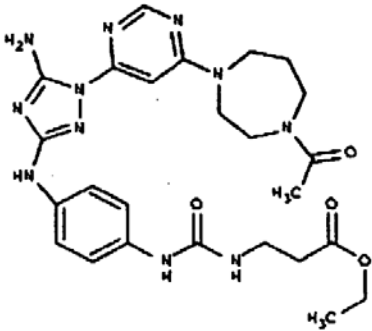
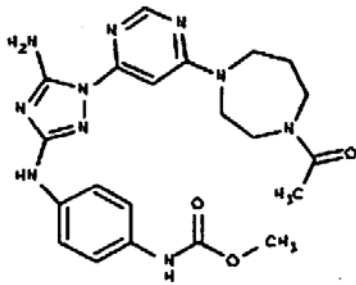
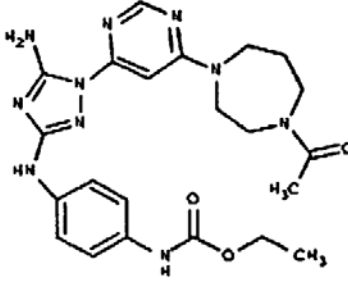
Compuesto	Comp. N° (I-N°)
	70
	71
	72
	73

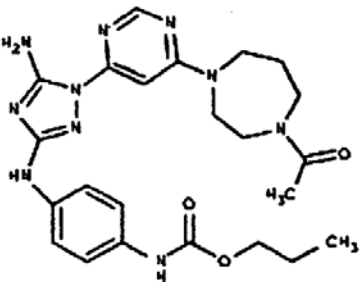
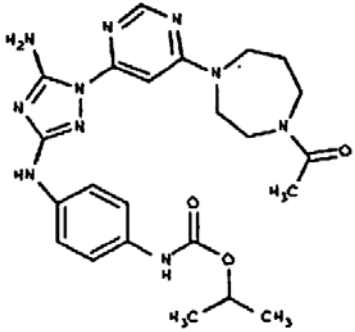
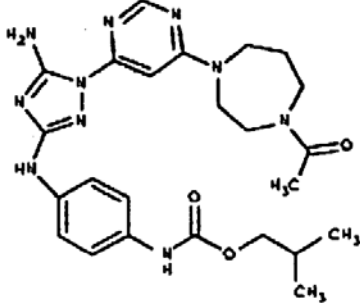
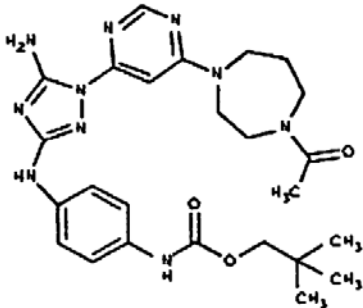
Compuesto	Comp. N° (I-N°)
	74
	75
	76
	77

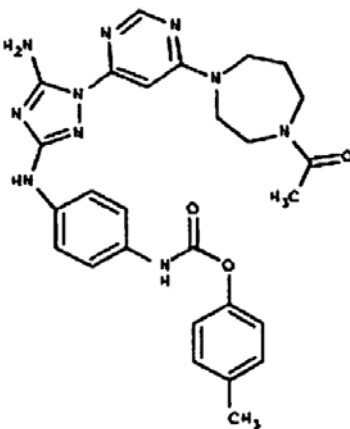
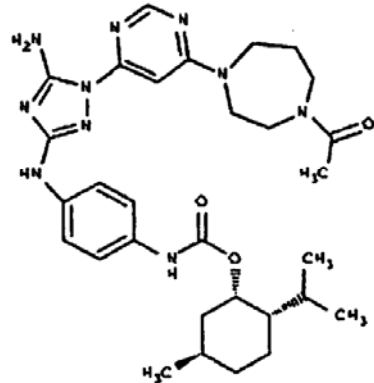
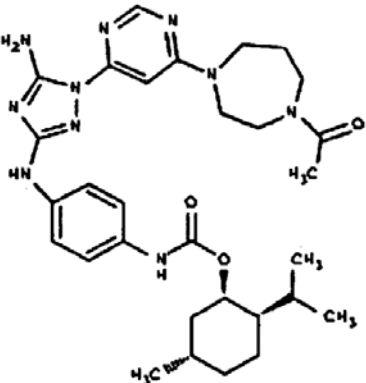
Compuesto	Comp. N° (I-N°)
	78
	79
	80
	81

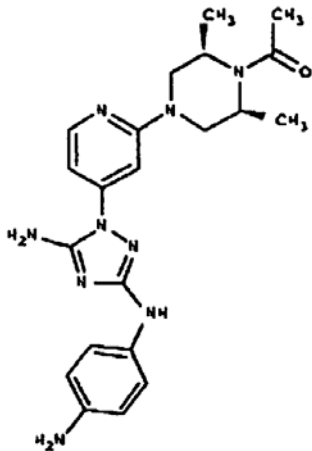
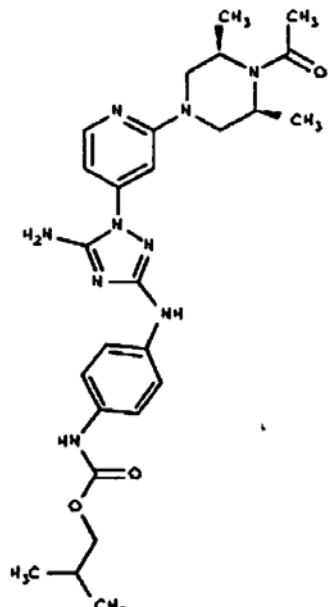
Compuesto	Comp. N° (I-N°)
	82
	83
	84

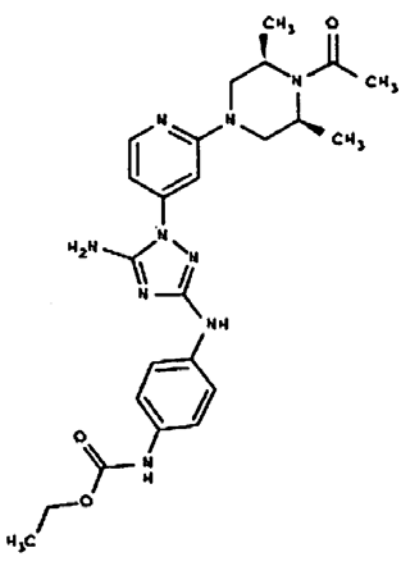
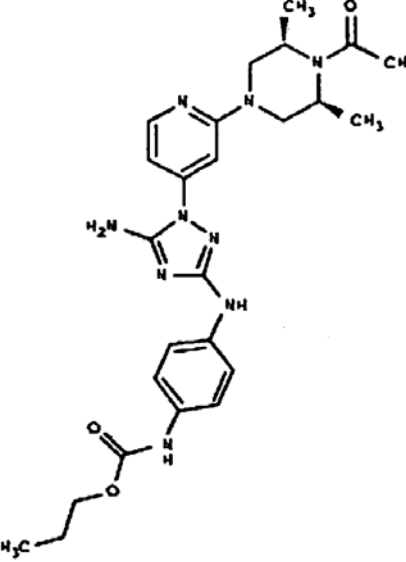
Compuesto	Comp. N° (I-N°)
	85
	86
	87

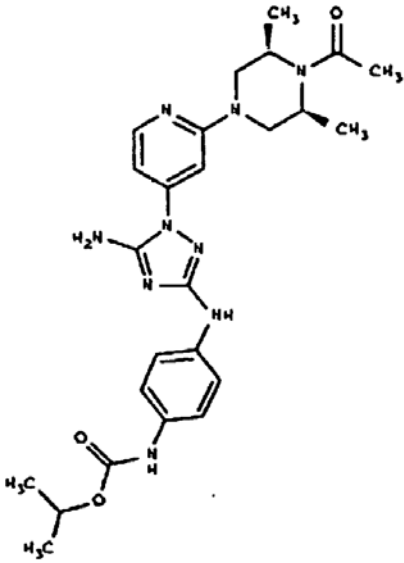
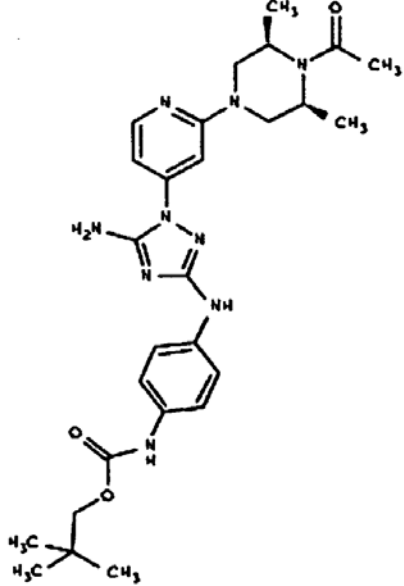
Compuesto	Comp. N° (I-N°)
	88
	89
	90
	91

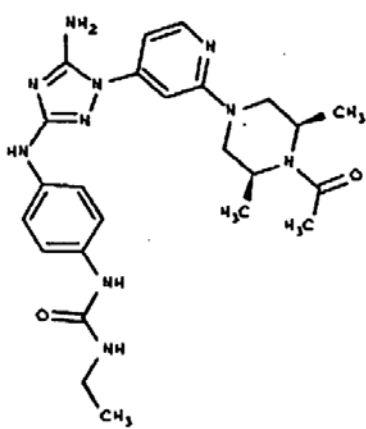
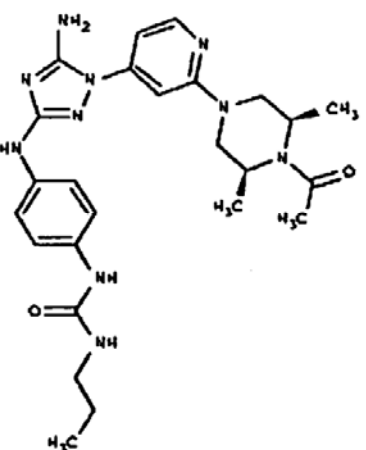
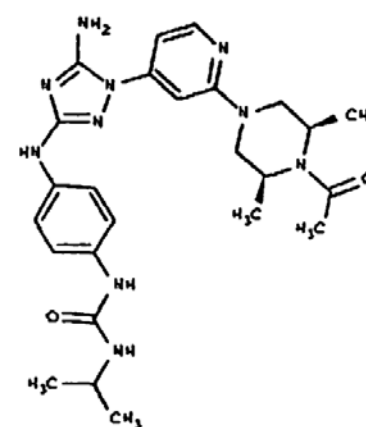
Compuesto	Comp. N° (I-N°)
	92
	93
	94
	95

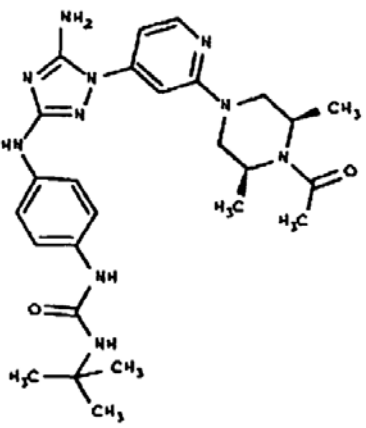
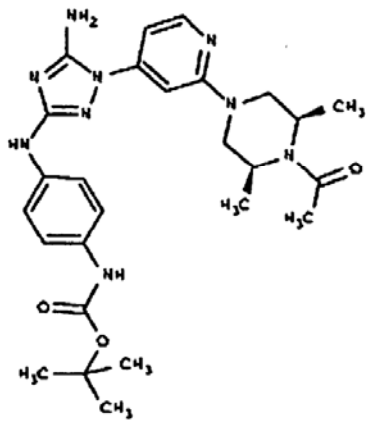
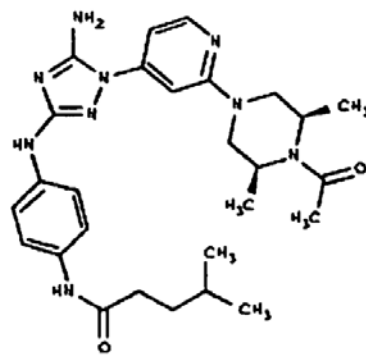
Compuesto	Comp. N° (I-N°)
	96
	97
	98

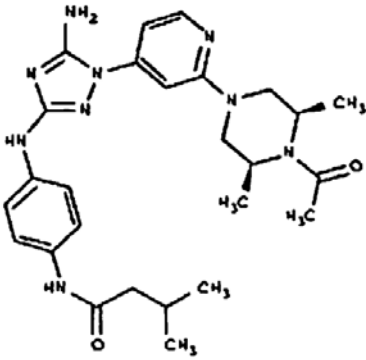
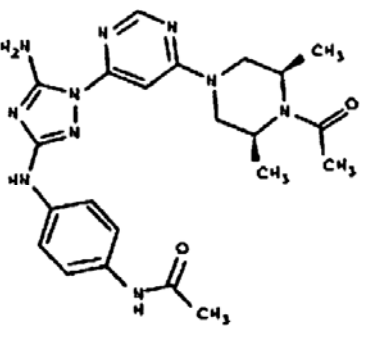
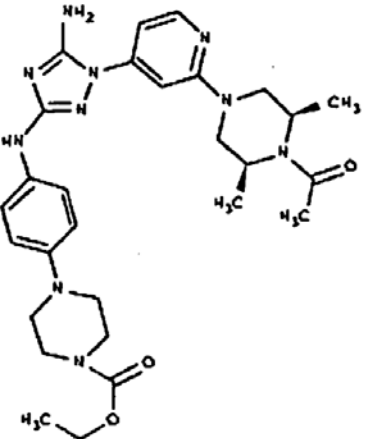
Compuesto	Comp. N° (I-N°)
	99
	100

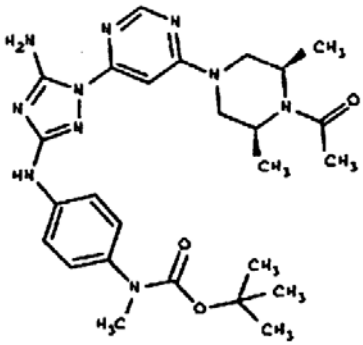
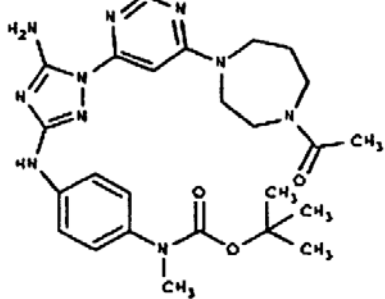
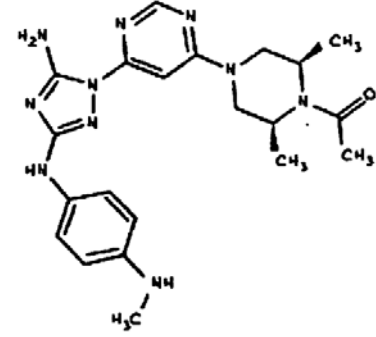
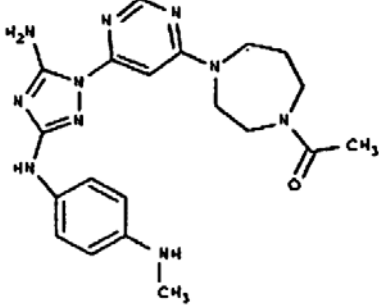
Compuesto	Comp. N° (I-N°)
 Chemical structure of compound 101: A 4-((4-((4-aminophenyl)hydrazono)-1,2,4-triazin-5-yl)pyridin-2-yl)-2,2,4-trimethyl-5-oxo-1,4-dihydropyrimidin-3-yl acetate. The structure features a pyridine ring connected at its 2-position to the 4-position of a 1,2,4-triazine ring. The triazine ring has an amino group at position 5 and is connected at position 4 via a hydrazono group to a 4-aminophenyl ring. This phenyl ring is further connected via an amide linkage to an ester group, which is a 2-methylpropyl ester. The pyrimidine ring is substituted with two methyl groups and an acetyl group.	101
 Chemical structure of compound 102: A 4-((4-((4-aminophenyl)hydrazono)-1,2,4-triazin-5-yl)pyridin-2-yl)-2,2,4-trimethyl-5-oxo-1,4-dihydropyrimidin-3-yl propyl acetate. The structure is identical to compound 101, except the ester group is a 3-methylpropyl ester.	102

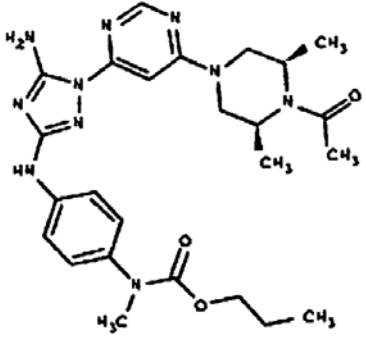
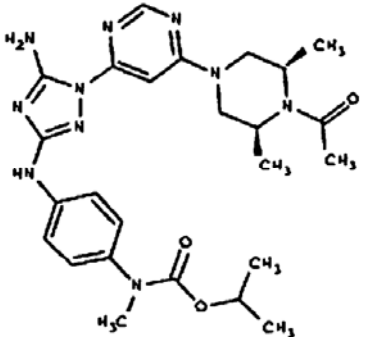
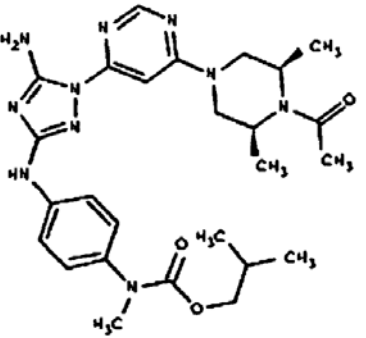
Compuesto	Comp. N° (I-N°)
 Chemical structure of compound 103: A 4-((4-((4-aminophenyl)hydrazono)-1,2,4-triazin-5-yl)pyridin-2-yl)-2-methylpiperidine-1-carboxamide derivative. The structure features a central triazine ring connected to a pyridine ring and a 4-aminophenyl ring. The pyridine ring is substituted with a 2-methylpiperidine-1-carboxamide group. The 4-aminophenyl ring is substituted with a 4-((4-aminophenyl)hydrazono)-1,2,4-triazin-5-yl group.	103
 Chemical structure of compound 104: A 4-((4-((4-aminophenyl)hydrazono)-1,2,4-triazin-5-yl)pyridin-2-yl)-2-methylpiperidine-1-carboxamide derivative. The structure features a central triazine ring connected to a pyridine ring and a 4-aminophenyl ring. The pyridine ring is substituted with a 2-methylpiperidine-1-carboxamide group. The 4-aminophenyl ring is substituted with a 4-((4-aminophenyl)hydrazono)-1,2,4-triazin-5-yl group.	104

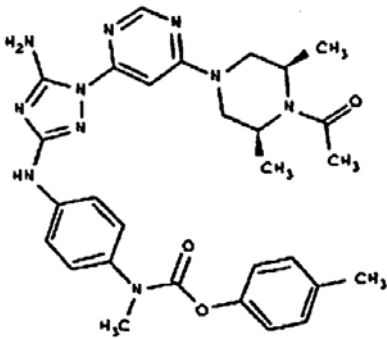
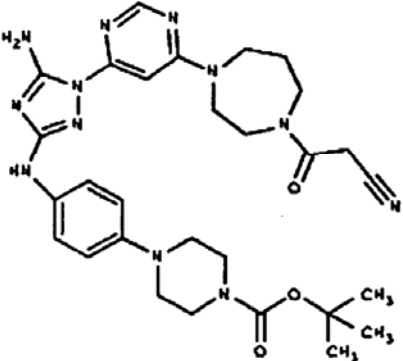
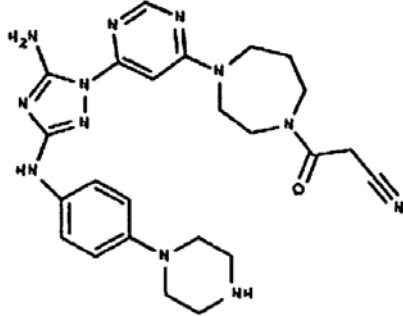
Compuesto	Comp. N° (I-N°)
	105
	106
	107

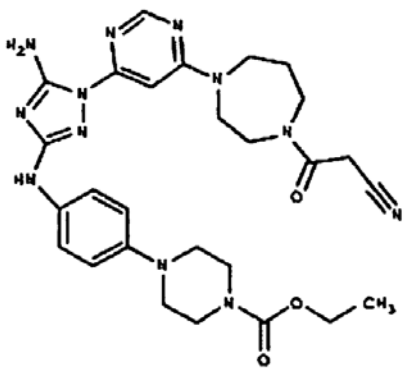
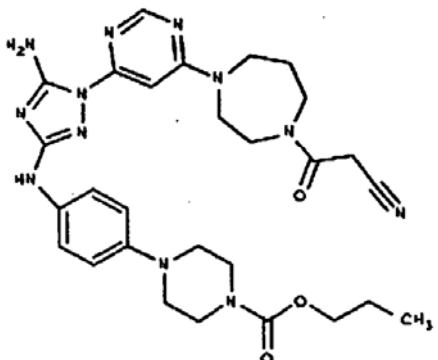
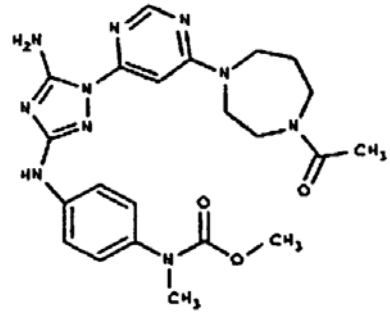
Compuesto	Comp. N° (I-N°)
	108
	109
	110

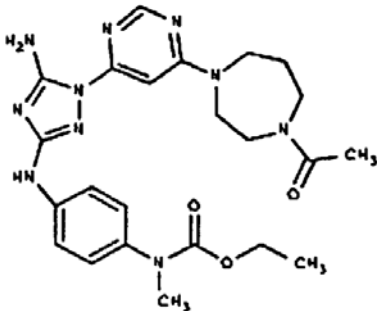
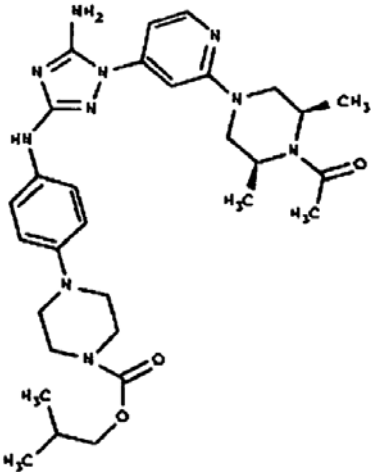
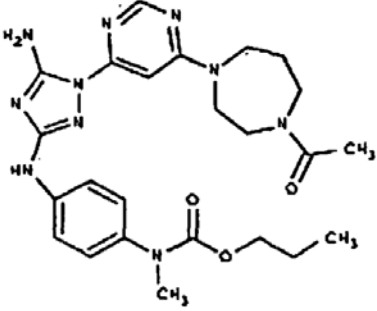
Compuesto	Comp. N° (I-N°)
	111
	112
	113

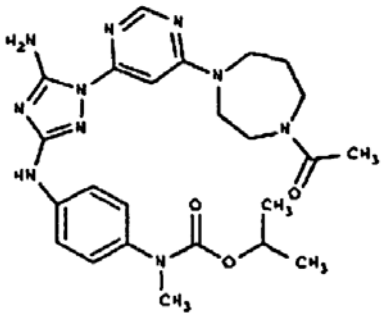
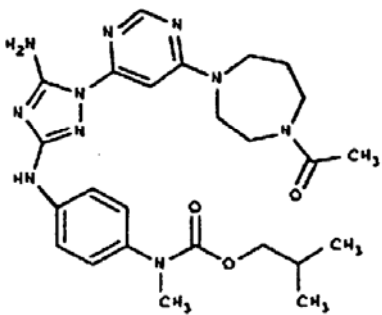
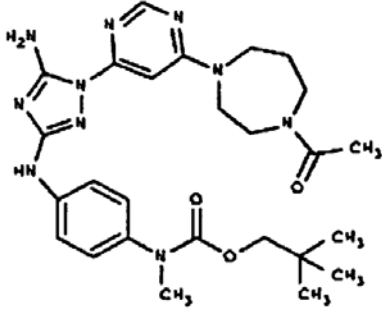
Compuesto	Comp. N° (I-N°)
	114
	115
	116
	117

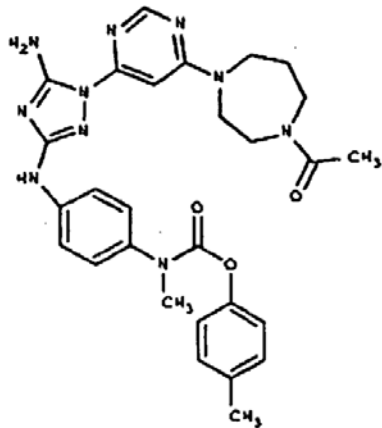
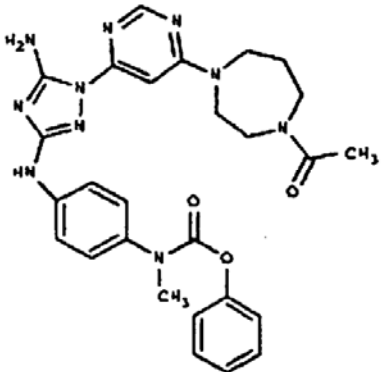
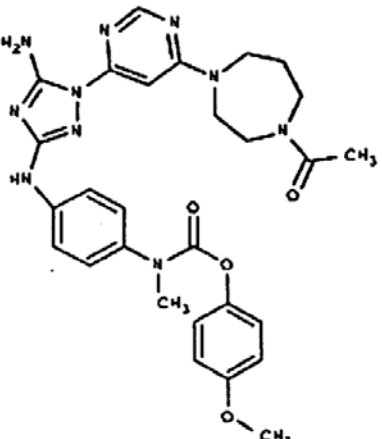
Compuesto	Comp. N° (I-N°)
	118
	119
	120

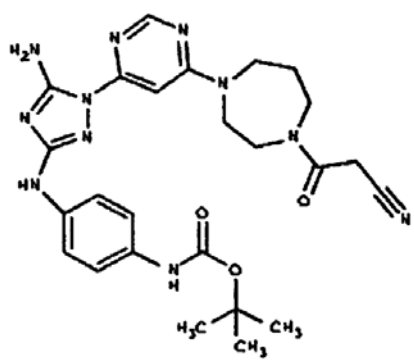
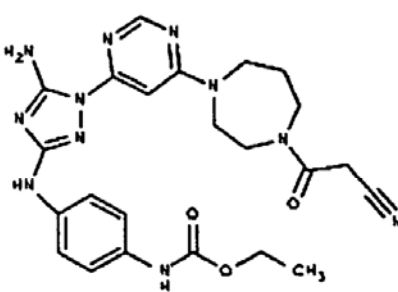
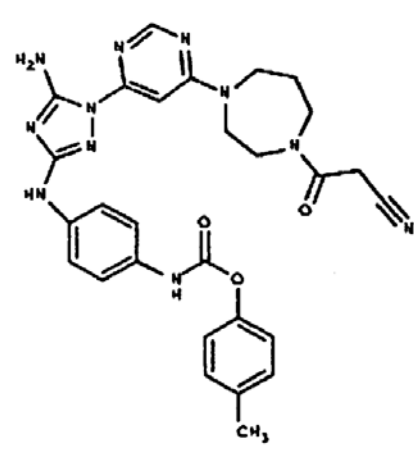
Compuesto	Comp. N° (I-N°)
	121
	122
	123

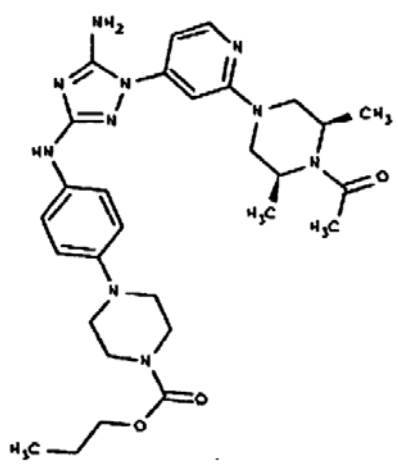
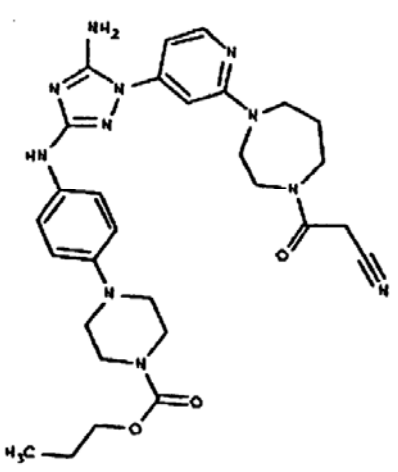
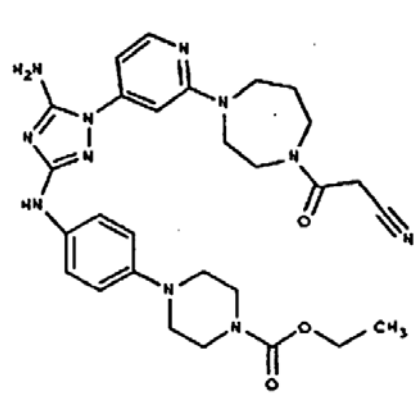
Compuesto	Comp. N° (I-N°)
	124
	125
	126

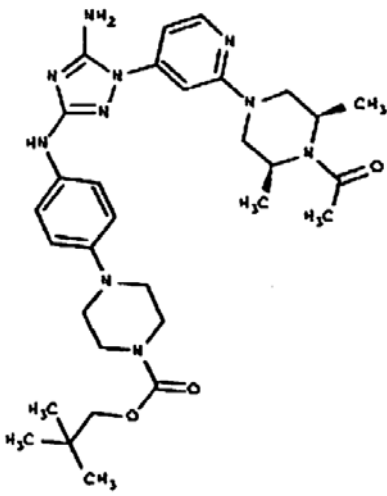
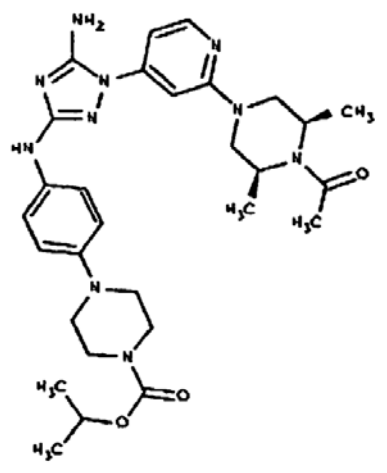
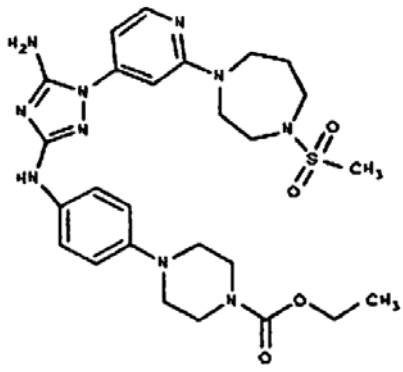
Compuesto	Comp. N° (I-N°)
	127
	128
	129

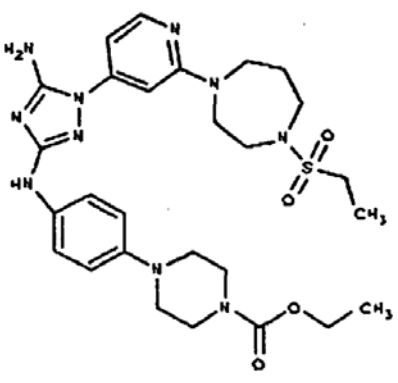
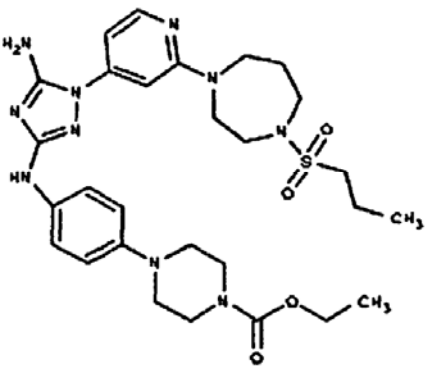
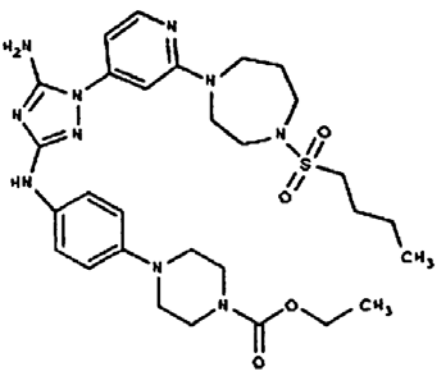
Compuesto	Comp. N° (I-N°)
	130
	131
	132

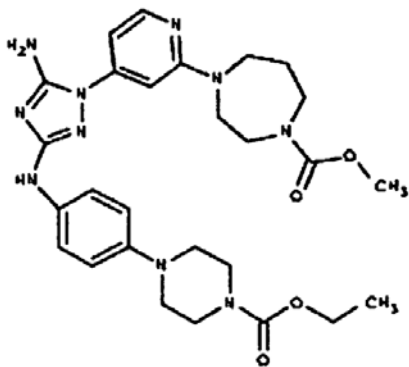
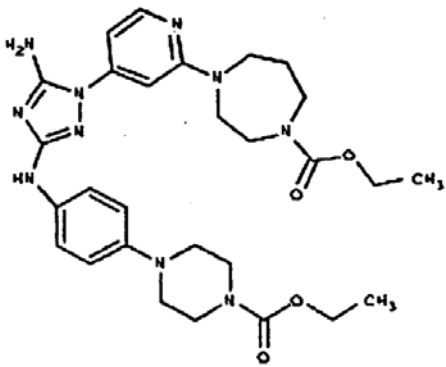
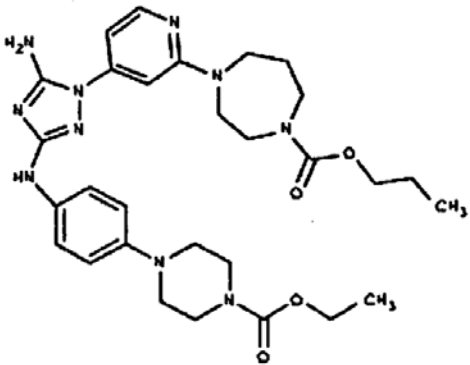
Compuesto	Comp. N° (I-N°)
	133
	134
	135

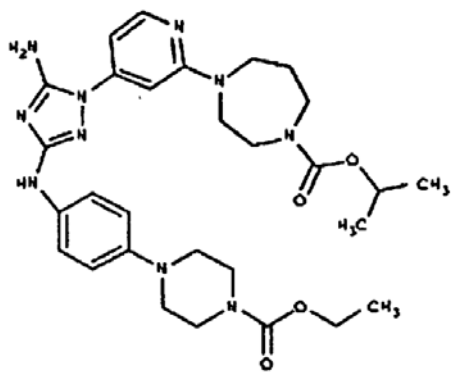
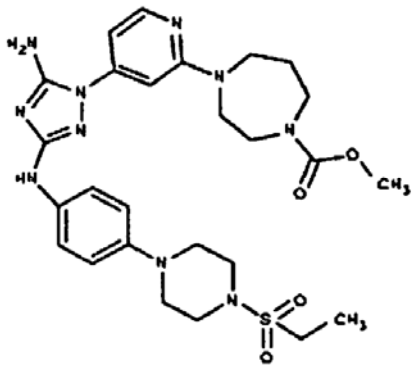
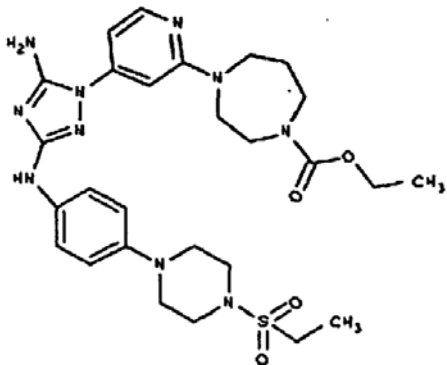
Compuesto	Comp. N° (I-N°)
	136
	137
	138

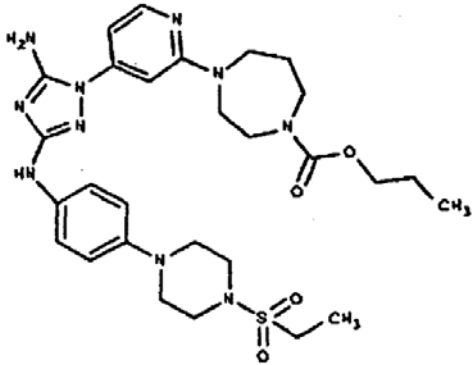
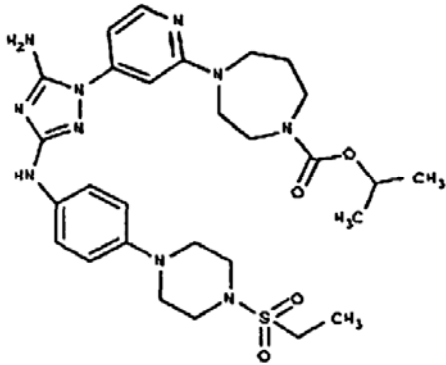
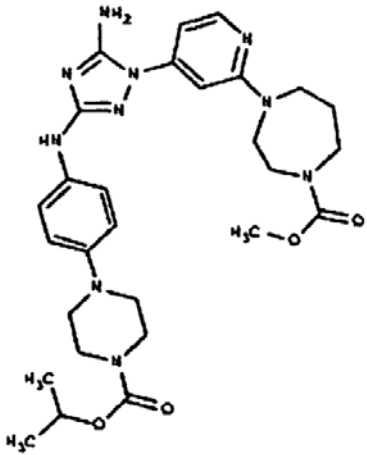
Compuesto	Comp. N° (I-N°)
	139
	140
	141

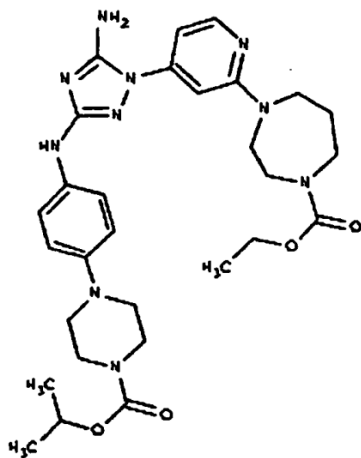
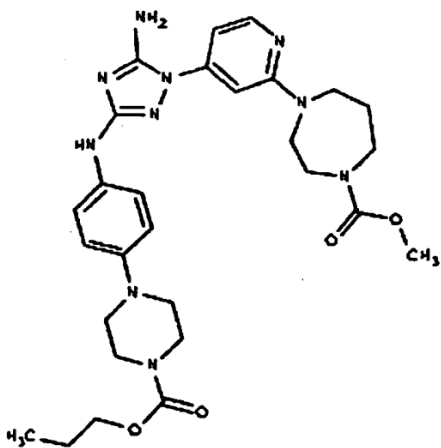
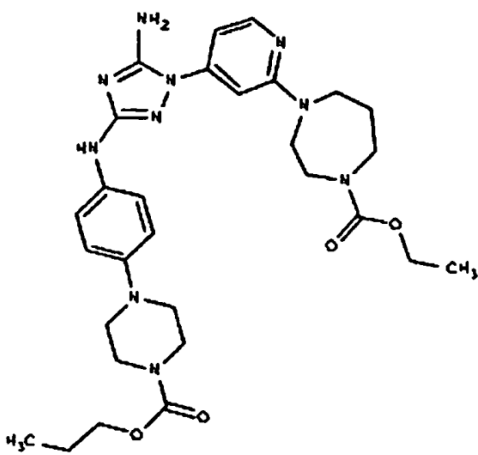
Compuesto	Comp. N° (I-N°)
	142
	143
	144

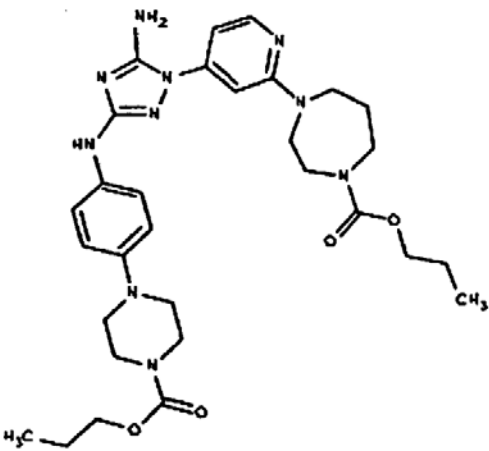
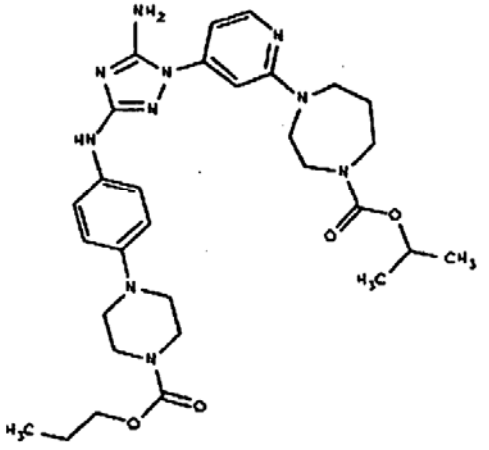
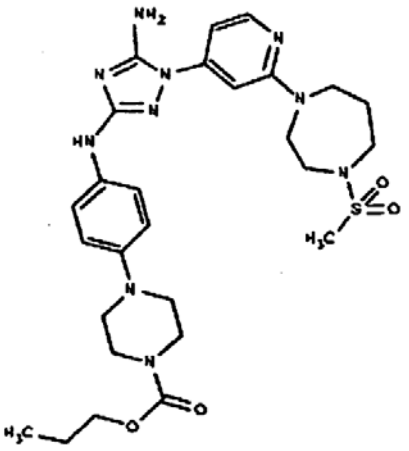
Compuesto	Comp. N° (I-N°)
	145
	146
	147

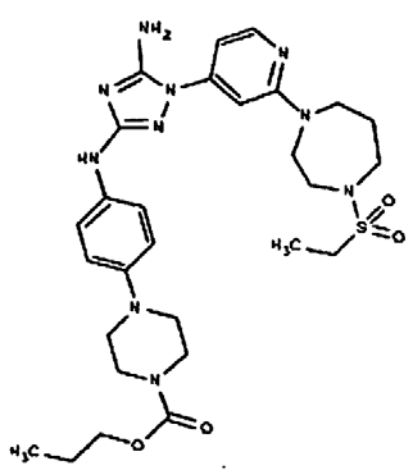
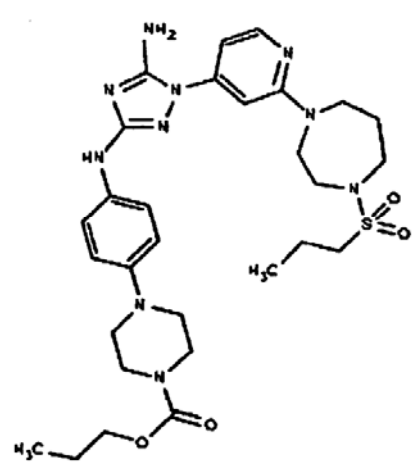
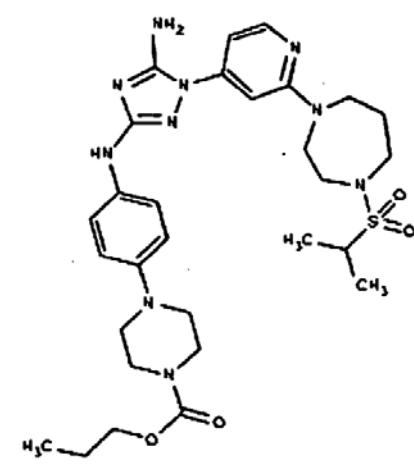
Compuesto	Comp. N° (I-N°)
	148
	149
	150

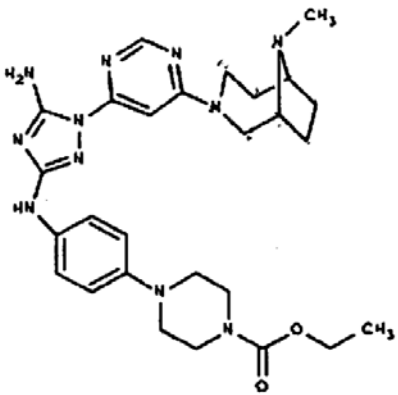
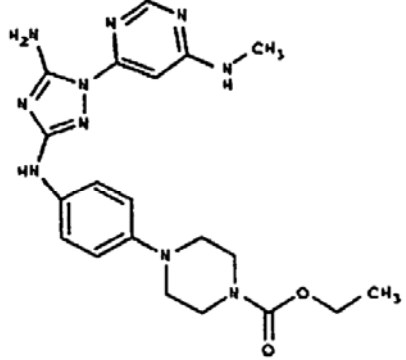
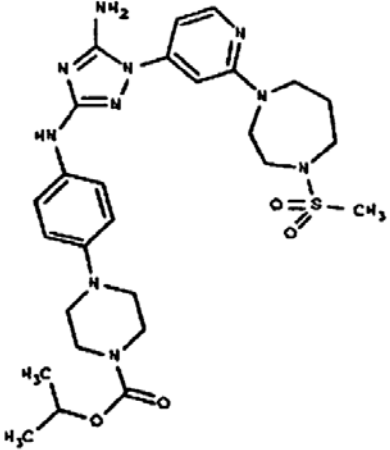
Compuesto	Comp. N° (I-N°)
	151
	152
	153

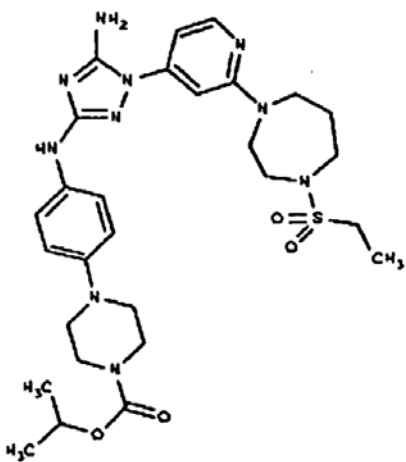
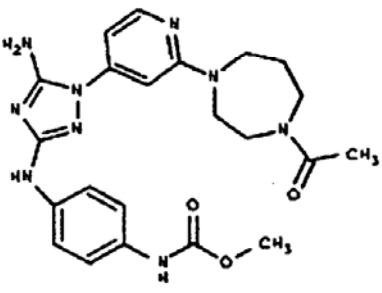
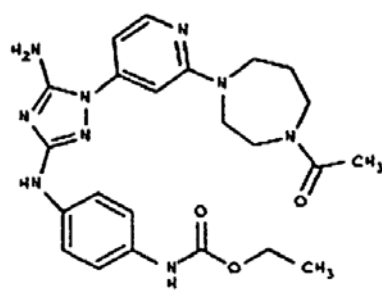
Compuesto	Comp. N° (I-N°)
	154
	155
	156

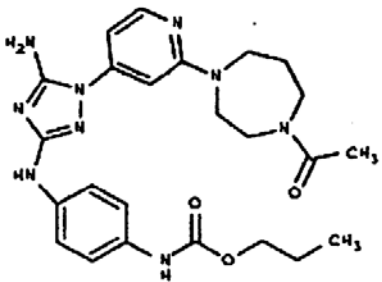
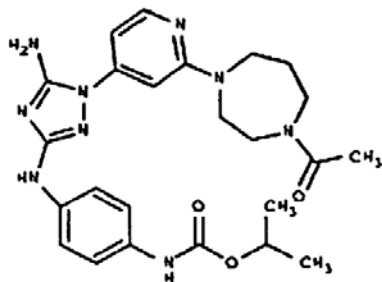
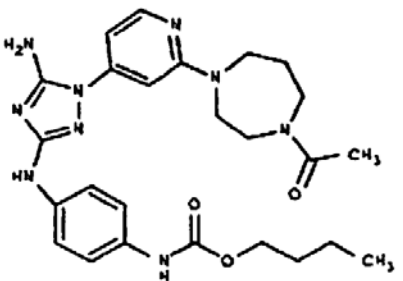
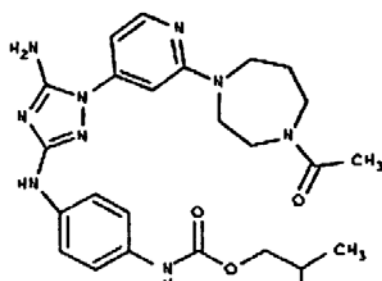
Compuesto	Comp. N° (I-N°)
	157
	158
	159

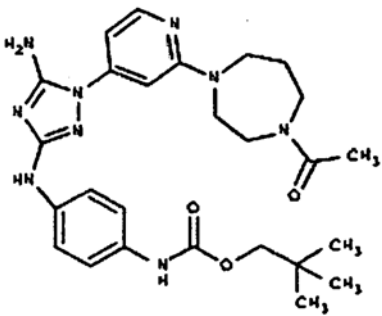
Compuesto	Comp. N° (I-N°)
	160
	161
	162

Compuesto	Comp. N° (I-N°)
	163
	164
	165

Compuesto	Comp. N° (I-N°)
	166
	167
	168

Compuesto	Comp. N° (I-N°)
	169
	170
	171

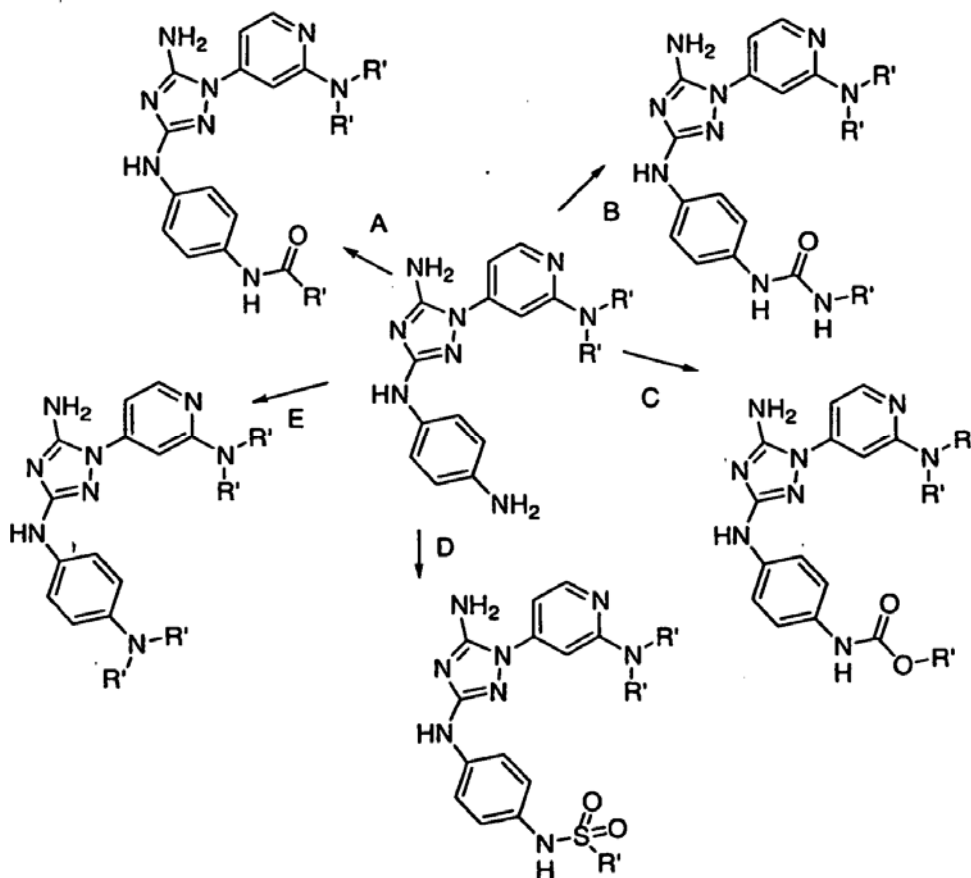
Compuesto	Comp. N° (I-N°)
	172
	173
	174
	175

Compuesto	Comp. N° (I-N°)
	176

Metodología Sintética General:

Los compuestos de esta invención pueden prepararse, en general, por métodos conocidos por los expertos en la materia para compuestos análogos, por métodos como los ilustrados por los siguientes esquemas generales, y por los ejemplos preparativos que siguen. Los procesos para preparar los compuestos de esta invención son como se describen en los esquemas y ejemplos. En los esquemas, las variables son como se definen en los compuestos (por ejemplo, fórmula I), o en la presente memoria, o como se reconoce fácilmente remitiéndose a estos compuestos.

El Esquema 7 representa la síntesis de ciertos compuestos ejemplares en los que Ar^1 y Ar^2 están sustituidos.

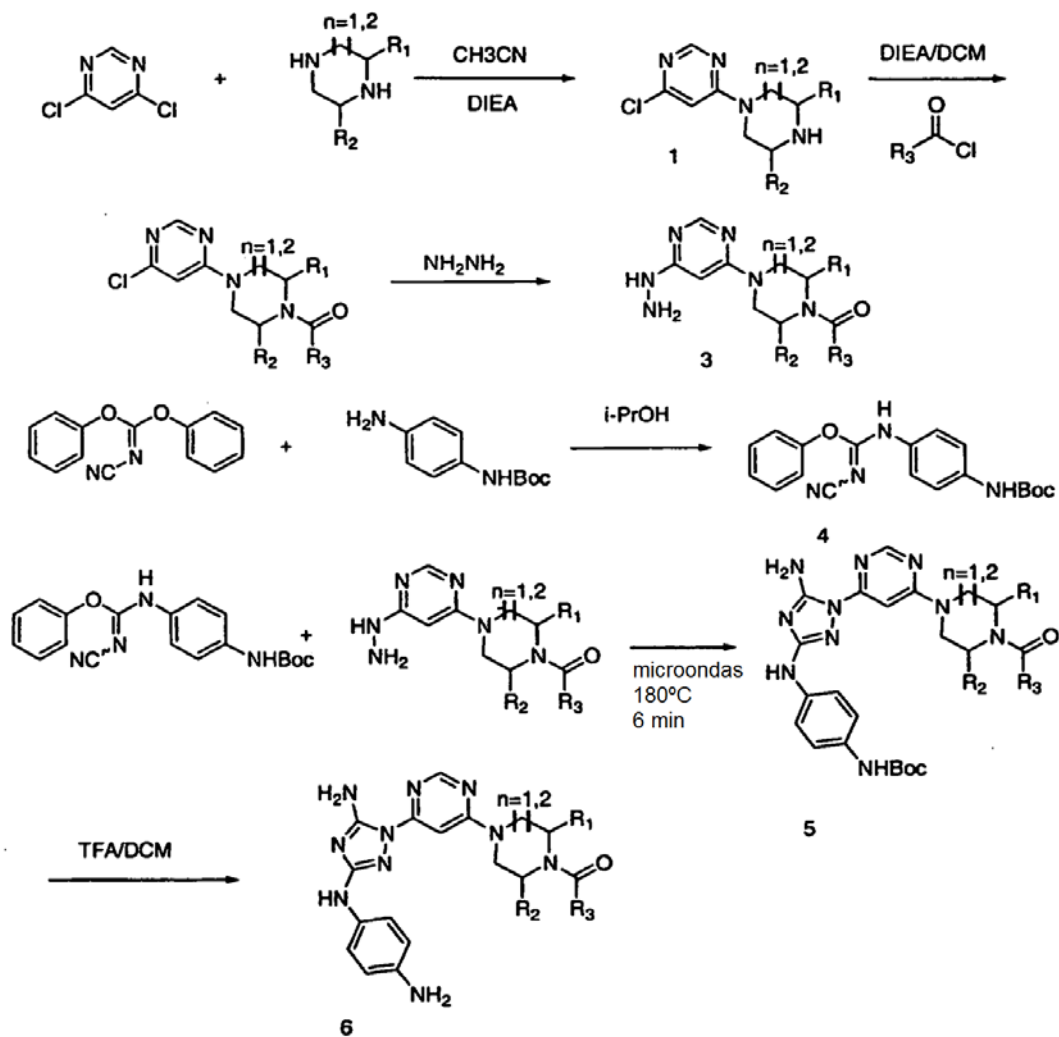


Condiciones generales: disolvente, base, reactivo de acoplamiento apropiado, por ejemplo: A. DMF, DIEA, RCOCI; B. DMF, IEA, isocianato; C. DMF, DIEA, cloroformiato D. DMF, DIEA, 1SO₂R; E. iPrOH, haluro de alquilo, calor.

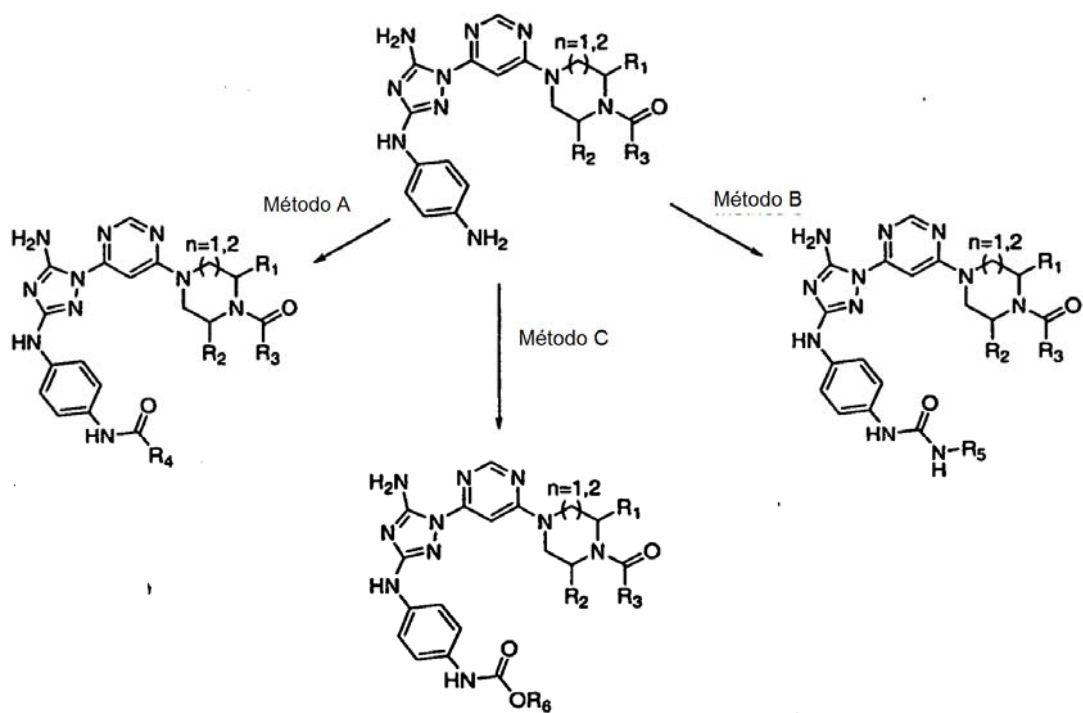
El Esquema 7 representa una ruta para los compuestos de esta invención en la que un Ar^1 está sustituido con un

5 derivado de amina, específicamente en el que R^2 es $(T)_nAr^1$, y Ar^1 está sustituido con un derivado de amina. En el Esquema 7, el grupo amina se hace reaccionar en condiciones de acoplamiento convencionales para proporcionar un derivado de amina. Debería entenderse que la síntesis representada podría modificarse para proporcionar también otros derivados de amina. Además, podrían usarse condiciones de acoplamiento distintas a las representadas. Dichos métodos son bien conocidos por los expertos (véase, por ejemplo, Greene o Greene & Wutz, Protective Groups in Organic Synthesis; documento WO 01/81330). Debería entenderse que las condiciones se elegirían típicamente para que fueran compatibles con (es decir, no reactivas para) los sustituyentes restantes (por ejemplo, el $-NR^1R^2$).

Esquema 1: Ruta para compuestos de diamino triazol.



Esquema 2: Ruta para derivados de compuestos de diamino triazol.

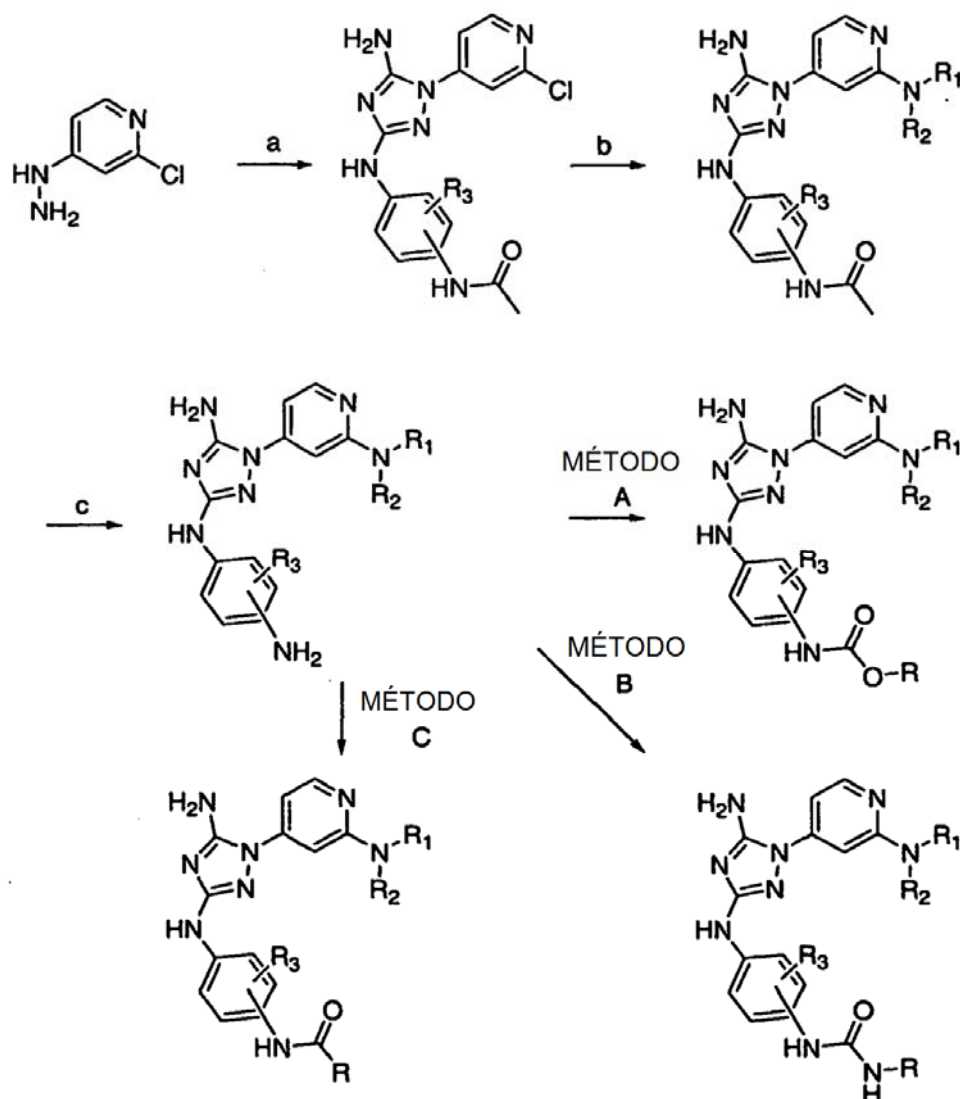


Método A: DMF, DIEA, T.A., cloruro de carboxilato

Método B: DMF, DIEA, T.A., isocianato

Método C: DMF, DIEA, T.A., cloroformiato

Esquema 3: Ruta para compuestos de diamino triazol.



(a) N-ciano-N'-aril-O-fenilisourea, NMP, DIEA, MO, 160-220°C, 6-15 min; (b) HNR₁R₂, NMP, MO, 220-250°C, 6-15 min; (c) HCl 6 N, 95°C; MÉTODO A: ClCO₂R (cloroformiato), DIEA, DMF; MÉTODO B: OCN-R (isocianato), DIEA, DMF; MÉTODO C: RCO₂H (ácido carboxílico), DCC, DCM o RCOCl (cloruro de ácido), DIEA o piridina, DMF

Otra ruta general para compuestos de esta invención se representa en el Esquema 3. Aunque en el Esquema 3 se representan reactivos específicos, los expertos apreciarán que también podrían usarse otras etapas y reactivos para realizar la síntesis representada. Los siguientes Esquemas 4 y 5 representan este esquema general de manera más específica.

Usos, Formulaciones y Administración

Composiciones farmacéuticamente aceptables

Como se ha analizado anteriormente, la presente invención proporciona compuestos que son inhibidores de proteína quinasas y, por lo tanto, los presentes compuestos son útiles para el tratamiento de enfermedades, trastornos y afecciones que incluyen, pero sin limitación, trastornos alérgicos, trastornos proliferativos, trastornos autoinmunes, afecciones asociadas con trasplantes de órganos, trastornos inflamatorios, trastornos mediados inmunológicamente, enfermedades virales o enfermedades destructivas de hueso (tales como trastornos de resorción ósea). Por

consiguiente, en otro aspecto de la presente invención se proporcionan composiciones farmacéuticamente aceptables, donde estas composiciones comprenden cualquiera de los compuestos descritos en el presente documento y opcionalmente comprenden un vehículo, adyuvante o excipiente farmacéuticamente aceptable. En ciertas realizaciones, estas composiciones opcionalmente comprenden además uno o más agentes terapéuticos adicionales.

También se apreciará que ciertos de los compuestos de la presente invención pueden existir en forma libre para el tratamiento, o cuando sea apropiado, como un derivado farmacéuticamente aceptable del mismo. De acuerdo con la presente invención, un derivado farmacéuticamente aceptable incluye, pero sin limitación, sales farmacéuticamente aceptables, ésteres, sales de dichos ésteres o cualquier otro aducto o derivado que, tras la administración a un paciente que lo necesita, es capaz de proporcionar, directa o indirectamente, un compuesto como el descrito en el presente documento de otra manera, o un metabolito o residuo del mismo.

Como se usa en el presente documento, la expresión "sal farmacéuticamente aceptable" se refiere a las sales que, dentro del alcance de un criterio médico razonable, son adecuadas para uso en contacto con los tejidos de seres humanos y animales inferiores sin toxicidad, irritación o respuesta alérgica indebida y similares, y están relacionadas con una relación razonable de beneficios/riesgos. Una "sal farmacéuticamente aceptable" significa cualquier sal no tóxica o sal de un éster de un compuesto de esta invención que, tras la administración a un receptor, es capaz de proporcionar, directa o indirectamente, un compuesto de esta invención o un metabolito o residuo del mismo que inhibe la quinasa de interés, incluyendo Aurora-2, Flt3, KDR, JAK2 y JAK3. En realizaciones particulares, el compuesto o sal farmacéuticamente aceptable del mismo inhibe JAK2 o JAK3.

Las sales farmacéuticamente aceptables son bien conocidas en la técnica. Por ejemplo, S. M. Berge et al., describen sales farmacéuticamente aceptables con detalle en J. Pharmaceutical Sciences, 1977, 66, 1-19, incorporado en el presente documento como referencia. Las sales farmacéuticamente aceptables de los compuestos de esta invención incluyen las derivadas de ácidos y bases inorgánicas y orgánicas adecuadas. Son ejemplos de sales de adición de ácidos no tóxicas, farmacéuticamente aceptables, 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 mediante el uso de otros métodos usados en la técnica tales como intercambio iónico.

Otras sales farmacéuticamente aceptables incluyen sales adipato, alginato, ascorbato, aspartato, bencenosulfonato, benzoato, bisulfato, borato, butirato, alcanforato, alcanforsulfonato, citrato, ciclopentanopropionato, digluconato, dodecilsulfato, etanosulfonato, formiato, fumarato, glucoheptonato, glicerofosfato, gluconato, hemisulfato, heptanoato, hexanoato, hidroyoduro, 2-hidroxi-etanosulfonato, lactobionato, lactato, laurato, lauril sulfato, 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. Las sales derivadas de bases apropiadas incluyen sales de metales alcalinos, de metales alcalinotérreos, de amonio y de $N^+(alquilo\ C_{1-4})_4$.

Esta invención también prevé la cuaternización de cualquier grupo que contenga nitrógeno básico de los compuestos analizados en el presente documento. Mediante dicha cuaternización pueden obtenerse productos solubles o dispersables en agua o aceite. Las sales de metales alcalinos o alcalinotérreos representativas incluyen sodio, litio, potasio, calcio, magnesio y similares. Otras sales farmacéuticamente aceptables incluyen, cuando es apropiado, cationes no tóxicos de amonio, amonio cuaternario y amina formados usando contraiones tales como haluro, hidróxido, carboxilato, sulfato, fosfato, nitrato, alquil sulfonato inferior y aril sulfonato.

Como se ha descrito anteriormente, las composiciones farmacéuticamente aceptables de la presente invención además comprenden un vehículo, adyuvante o excipiente farmacéuticamente aceptable que, como se usa en el presente documento, incluye todos y cada uno de los disolventes, diluyentes u otros vehículos líquidos, adyuvantes de dispersión o suspensión, agentes tensioactivos, agentes isotónicos, agentes espesantes o emulsionantes, conservantes, aglutinantes sólidos, lubricantes y similares, adecuados para la forma de dosificación particular deseada. Remington's Pharmaceutical Sciences, Decimosexta Edición, E. W. Martin (Mack Publishing Co., Easton, Pa., 1980) describe diversos vehículos usados en la formulación de composiciones farmacéuticamente aceptables y técnicas conocidas para su preparación. Excepto cuando cualquier medio excipiente convencional sea incompatible con los compuestos de la invención, tal como por la producción de cualquier efecto biológico indeseable o porque interaccione de otra manera de una manera perjudicial con cualquier otro componente de la composición farmacéuticamente aceptable, se contempla su uso dentro del alcance de esta invención.

Algunos ejemplos de materiales que pueden servir como vehículos farmacéuticamente aceptables incluyen, pero sin limitación, agentes de intercambio iónico, alúmina, estearato de aluminio, lecitina, proteínas séricas tales como albúmina de suero humano, sustancias tamponantes 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, hidrógeno fosfato disódico, hidrógeno fosfato potásico, cloruro sódico, sales de cinc, sílice coloidal, trisilicato de magnesio, polivinil pirrolidona, poliácridatos, ceras, polímeros de bloque de polietileno-polioxipropileno, lanolina, 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, etil celulosa y acetato de celulosa;

tragacanto en polvo; malta; gelatina; talco; excipientes tales como manteca de cacao y ceras de supositorios; aceites tales como aceite de cacahuete, aceite de semilla 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 tamponantes tales como hidróxido de magnesio e hidróxido de aluminio; ácido algínico; agua sin pirógenos; solución salina isotónica; solución de Ringer; y alcohol etílico, y también pueden estar presentes en la composición soluciones tampón fosfato, así como otros lubricantes compatibles no tóxicos tales como lauril sulfato sódico y estearato de magnesio, así como agentes colorantes, agentes de liberación, agentes de recubrimiento, edulcorantes, saporíferos y agentes de perfume, conservantes y antioxidantes, de acuerdo con al criterio del formulador.

10 *Usos de Compuestos y Composiciones Farmacéuticamente aceptables*

En otro aspecto adicional, la presente invención proporciona un compuesto, o una composición farmacéuticamente aceptable que comprende un compuesto, para uso en el tratamiento o reducción de la gravedad de trastornos alérgicos, trastornos proliferativos, trastornos autoinmunes, afecciones asociadas con trasplantes de órganos, trastornos inflamatorios, trastornos mediados inmunológicamente, enfermedades virales o trastornos destructivos de hueso (tales como trastornos de resorción ósea). En ciertas realizaciones de la presente invención, una "cantidad eficaz" del compuesto o de la composición farmacéuticamente aceptable es la cantidad eficaz para uso en el tratamiento o reducción de la gravedad de la enfermedad, trastorno o afección de interés. Los compuestos y composiciones de acuerdo con el método de la presente invención pueden administrarse usando cualquier cantidad y cualquier vía de administración eficaz para tratar o reducir la gravedad de la enfermedad, trastorno o afección de interés. La cantidad exacta necesaria variará de un sujeto a otro, dependiendo de la especie, edad y estado general del sujeto, la gravedad de la infección, el agente particular, su modo de administración y similares. Los compuestos de la invención preferiblemente se formulan en forma de dosificación unitaria para facilitar la administración y la uniformidad de la dosificación. La expresión "forma de dosificación unitaria", como se usa en el presente documento, se refiere a una unidad físicamente discreta de agente apropiada para el paciente a tratar. Sin embargo, se entenderá que el uso diario total de los compuestos y composiciones de la presente invención se decidirá por el médico a cargo del caso dentro del alcance de un criterio médico razonable. El nivel de dosificación eficaz específico para cualquier paciente u organismo particular dependerá de una diversidad de factores que incluyen el trastorno a tratar y la gravedad del trastorno; la actividad del compuesto específico empleado; la composición específica empleada; la edad, peso corporal, salud general, sexo y dieta del paciente; el momento de administración, la vía de administración y la velocidad de excreción del compuesto específico empleado; la duración del tratamiento; fármacos usados en combinación o simultáneamente con el compuesto específico empleado, y factores similares bien conocidos en las técnicas médicas. El término "paciente", como se usa en el presente documento, significa un animal, preferiblemente un mamífero y más preferiblemente un ser humano.

Las composiciones farmacéuticamente aceptables de esta invención pueden administrarse a seres humanos y otros animales por vía oral, rectal, parenteral, intracisternal, intravaginal, intraperitoneal, tópica (tal como por medio de polvos, pomadas o gotas), bucal, como una pulverización oral o nasal, o similares, dependiendo de la gravedad de la infección a tratar. En ciertas realizaciones, los compuestos de la invención pueden administrarse por vía oral o parenteral a niveles de dosificación de aproximadamente 0,01 mg/kg a aproximadamente 50 mg/kg y preferiblemente de aproximadamente 1 mg/kg a aproximadamente 25 mg/kg, de peso corporal del sujeto al día, una o más veces al día, para obtener el efecto terapéutico deseado.

Las formas de dosificación líquidas para administración oral incluyen, pero sin limitación, emulsiones, microemulsiones, soluciones, suspensiones, jarabes y elixires farmacéuticamente aceptables. Además de los compuestos activos, las formas de dosificación líquidas pueden contener diluyente 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, aceites (en particular, aceites de semilla de algodón, cacahuete, maíz, germen, oliva, ricino y sésamo), glicerol, alcohol tetrahidrofurfurílico, polietilenglicoles y ésteres de ácidos grasos de sorbitano, y mezclas de los mismos. Además de diluyentes inertes, las composiciones orales también pueden incluir adyuvantes tales como agentes humectantes, agentes emulsionantes y de suspensión, edulcorantes, saporíferos y agentes de perfume.

Las preparaciones inyectables, por ejemplo, suspensiones acuosas u oleaginosas inyectables estériles pueden formularse de acuerdo con la técnica conocida usando agentes de dispersión 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 no tóxico y aceptable para la vía parenteral, por ejemplo, como una solución en 1,3-butanodiol. Entre los vehículos y disolventes aceptables que pueden emplearse se encuentran agua, solución de Ringer, solución de cloruro sódico isotónica y U.S.P. Además, convencionalmente se emplean como disolventes o medios de suspensión aceites fijos estériles. Para este fin puede emplearse cualquier aceite fijo insípido incluyendo mono- o diglicéridos sintéticos. Además, en la preparación de inyectables se usan ácidos grasos tales como ácido oleico.

Las formulaciones inyectables pueden esterilizarse, por ejemplo, por filtración a través de un filtro de retención de bacterias o mediante la incorporación de agentes de esterilización 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, con frecuencia es deseable ralentizar la absorción del compuesto tras la inyección subcutánea o intramuscular. Esto puede conseguirse mediante el uso de una suspensión líquida de material cristalino o amorfo con baja solubilidad en agua. La velocidad de absorción del compuesto entonces depende de su velocidad de disolución que, a su vez, puede depender del tamaño del cristal y de la forma cristalina. Como alternativa, la absorción retardada de una forma de compuesto administrada por vía parenteral se consigue disolviendo o suspendiendo el compuesto en un vehículo oleoso. Las formas de depósito inyectables se obtienen formando matrices de microcápsulas del compuesto en polímeros biodegradables tales como polilactida-poliglicolida. Dependiendo de la relación entre compuesto y polímero y de la naturaleza del polímero particular empleado, puede controlarse la velocidad de liberación del compuesto. Los ejemplos de otros polímeros biodegradables incluyen poli(ortoésteres) y poli(anhídridos). Las formulaciones inyectables de depósito también se preparan atrapando el compuesto en liposomas o microemulsiones que son compatibles con tejidos corporales.

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

Las formas de dosificación sólidas para administración oral incluyen cápsulas, comprimidos, píldoras, polvos y gránulos. En dichas formas de dosificación sólidas, el compuesto activo se mezcla con al menos un excipiente o vehículo inerte, farmacéuticamente aceptable, tal como citrato sódico o fosfato dicálcico y/o a) cargas o aditivos tales como almidones, lactosa, sacarosa, glucosa, manito y ácido silícico, b) aglutinantes tales como, por ejemplo, carboximetilcelulosa, alginatos, gelatina, polivinilpirrolidona, sacarosa y goma arábiga, c) humectantes tales como glicerol, d) agentes disgregantes tales como agar-agar, carbonato cálcico, almidón de patata o tapioca, ácido algínico, ciertos silicatos y carbonato sódico, e) agentes para retrasar la disolución 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 de bentonita, y i) lubricantes tales como talco, estearato cálcico, estearato de magnesio, polietilenglicoles sólidos, lauril sulfato sódico y mezclas de los mismos. En el caso de las cápsulas, comprimidos y píldoras, la forma de dosificación también puede comprender agentes tamponantes.

También pueden emplearse composiciones sólidas de un tipo similar 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 recubrimientos y cubiertas tales como recubrimientos entéricos y otros recubrimientos bien conocidos en la técnica de formulación farmacéutica. Opcionalmente pueden contener agentes opacificadores y también pueden ser de una composición tal que liberen el ingrediente o ingredientes activos únicamente, o preferentemente, en cierta parte del tracto intestinal, opcionalmente de una manera retardada. Los ejemplos de composiciones de inclusión que pueden usarse incluyen sustancias poliméricas y ceras. También pueden emplearse composiciones sólidas de un tipo similar 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 como se ha indicado anteriormente. Las formas de dosificación sólidas de comprimidos, grageas, cápsulas, píldoras y gránulos pueden prepararse con recubrimientos y cubiertas tales como recubrimientos entéricos, recubrimientos de control de la liberación y otros recubrimientos bien conocidos en la técnica de la formulación farmacéutica. En dichas formas de dosificación sólidas, el compuesto activo puede mezclarse con al menos un diluyente inerte tal como sacarosa, lactosa o almidón. Dichas formas de dosificación también pueden comprender, como es la práctica normal, sustancias adicionales distintas de diluyentes inertes, por ejemplo, lubricantes para la fabricación de comprimidos y otros adyuvantes para la obtención de comprimidos tales como estearato de magnesio y celulosa microcristalina. En el caso de las cápsulas, comprimidos y píldoras, las formas de dosificación también pueden comprender agentes tamponantes. Opcionalmente pueden contener agentes opacificadores y también pueden ser de una composición tal que liberen el ingrediente o ingredientes activos únicamente, o preferentemente, en cierta parte del tracto intestinal, opcionalmente de una manera retardada. Los ejemplos de composiciones de inclusión que pueden usarse incluyen sustancias poliméricas y ceras.

Las formas de dosificación para administración tópica o transdérmica de un compuesto de esta invención incluyen pomadas, pastas, cremas, lociones, geles, polvos, soluciones, pulverizaciones, inhalantes o parches. El componente activo se mezcla en condiciones estériles con un vehículo farmacéuticamente aceptable y cualquier conservante necesario o tampón que pueda requerirse. También se contemplan dentro del alcance de esta invención formulaciones oftálmicas, gotas para los oídos y gotas para los ojos. Además, la presente invención contempla el uso de parches transdérmicos que tienen la ventaja añadida de proporcionar la liberación controlada de un compuesto al cuerpo. Dichas formas de dosificación pueden prepararse disolviendo o distribuyendo el compuesto en el medio apropiado. También pueden usarse potenciadores de la absorción para aumentar el flujo del compuesto a través de la piel. La velocidad puede controlarse proporcionando una membrana de control de la velocidad o

dispersando el compuesto en una matriz polimérica o gel.

Como se ha descrito anteriormente en general, los compuestos de la invención son útiles como inhibidores de proteína quinasas. En una realización, los compuestos y composiciones de la invención son inhibidores de una o más de Aurora-2, Flt3, KDR, JAK2 y JAK3. En ciertas realizaciones preferidas, estos compuestos son eficaces como inhibidores de JAK2 y JAK3. De esta manera, sin deseo de limitarse por ninguna teoría particular, los compuestos y composiciones son particularmente útiles para tratar o reducir la gravedad de una enfermedad, afección o trastorno en el que la activación de una o más de las proteína quinasas, incluyendo las quinasas Aurora-2, Flt3, KDR, JAK2 y JAK3, está implicada en la enfermedad, afección o trastorno. Cuando la activación de las quinasas Aurora-2, Flt3, KDR, JAK2 y JAK3 está implicada en una enfermedad, afección o trastorno particular, la enfermedad, afección o trastorno también puede denominarse “enfermedad mediada por Aurora-2, Flt3, KDR, JAK2 y JAK3” o síntoma de la enfermedad. Por consiguiente, en otro aspecto, la presente invención proporciona un compuesto para uso en el tratamiento o reducción de la gravedad de una enfermedad, afección o trastorno, cuando la activación de una o más proteína quinasas, incluyendo las quinasas Aurora-2, Flt3, KDR, JAK2 y JAK3, está implicada en el estado de enfermedad.

La actividad de un compuesto utilizado en esta invención como inhibidor de una proteína quinasa puede ensayarse *in vitro*, *in vivo* o en una línea celular. Los ensayos *in vitro* incluyen ensayos que determinan la inhibición de la actividad de fosforilación o la actividad ATPasa de, por ejemplo, Aurora-2, Flt3, KDR, JAK2 y JAK3 activada. Los ensayos *in vitro* alternativos cuantifican la capacidad del inhibidor de unirse a la proteína quinasa. La unión del inhibidor puede medirse mediante el radiomarcaje del inhibidor antes de la unión, el aislamiento del inhibidor/enzima, la formación de un complejo y la determinación de la cantidad de radiomarcador unido. Como alternativa, la unión del inhibidor puede determinarse realizando un experimento de competición en el que se incuban nuevos inhibidores con, por ejemplo, Aurora-2, Flt3, KDR, JAK2 y JAK3 unida a radioligandos conocidos.

La expresión “inhibe de forma medible”, como se usa en el presente documento, significa un cambio medible en una actividad quinasa entre una muestra que comprende una composición y una quinasa y una muestra equivalente que comprende la quinasa en ausencia de la composición.

La expresión “enfermedad mediada por FLT-3”, como se usa en el presente documento, significa cualquier enfermedad u otra afección perjudicial en la que se sabe que interviene una quinasa de la familia FLT-3. Dichas afecciones incluyen, sin limitación, trastornos hematopoyéticos, en particular leucemia mielógena aguda (AML), leucemia promielocítica aguda (APL) y leucemia linfocítica aguda (ALL).

La expresión “enfermedad mediada por JAK”, como se usa en el presente documento, significa cualquier enfermedad u otra afección perjudicial en la que se sabe que interviene una quinasa de la familia JAK, en particular JAK-3. Dichas afecciones incluyen, sin limitación, respuestas inmunes tales como reacciones alérgicas o de hipersensibilidad de tipo I, asma, enfermedades autoinmunes tales como rechazo de trasplantes, enfermedad de injerto contra hospedador, artritis reumatoide, esclerosis lateral amiotrófica y esclerosis múltiple, trastornos neurodegenerativos tales como esclerosis lateral amiotrófica familiar (FALS), así como en malignidades sólidas y hematológicas tales como leucemias y linfomas. Las afecciones en las que interviene JAK2 incluyen trastornos mieloproliferativos tales como policitemia vera, trombocitemia esencial, mielofibrosis idiopática crónica, metaplasia mieloide con mielofibrosis, leucemia mieloide crónica, leucemia mielomonocítica crónica, leucemia eosinofílica crónica, síndrome hipereosinofílico y mastocitosis sistémica.

La expresión “enfermedad mediada por AUR” o “afección mediada por AUR”, como se usa en el presente documento, significa cualquier enfermedad u otra afección perjudicial en la que se sabe que interviene la proteína quinasa AUR. Dichas afecciones incluyen, sin limitación, trastornos alérgicos, especialmente asma.

También se apreciará que los compuestos y composiciones farmacéuticamente aceptables de la presente invención pueden emplearse en terapias de combinación, es decir, los compuestos y composiciones farmacéuticamente aceptables pueden administrarse junto con, antes o después de uno o más procedimientos médicos o terapéuticos deseados distintos. La combinación particular de terapias (agentes terapéuticos o procedimientos) a emplear en un régimen de combinación tendrá en cuenta la compatibilidad de los agentes terapéuticos y/o procedimientos deseados y el efecto terapéutico deseado a conseguir. También se apreciará que las terapias empleadas pueden conseguir un efecto deseado para el mismo trastorno (por ejemplo, un compuesto de la invención puede administrarse conjuntamente con otro agente usado para tratar el mismo trastorno) o pueden conseguir diferentes efectos (por ejemplo, el control de algún efecto adverso). Como se usa en el presente documento, los agentes terapéuticos adicionales que se administran normalmente para tratar o prevenir una enfermedad particular, o afección, se conocen como “apropiados para la enfermedad o afección a tratar”.

Por ejemplo, los agentes quimioterapéuticos u otros agentes antiproliferativos pueden combinarse con los compuestos de esta invención para tratar enfermedades proliferativas y cáncer. Los ejemplos de agentes quimioterapéuticos conocidos incluyen, pero sin limitación Por ejemplo, otras terapias o agentes anticancerosos que pueden usarse en combinación con los agentes anticancerosos de la presente invención incluyen cirugía, radioterapia (en solo algunos ejemplos, radiación gamma, radioterapia con haces de neutrones, radioterapia con haces de electrones, terapia de protones, braquiterapia e isótopos radiactivos sistémicos, por nombrar algunos),

terapia endocrina, modificadores de la respuesta biológica (interferones, interleucinas y factor de necrosis tumoral (TNF), por nombrar algunos), hipertermia y crioterapia, agentes para atenuar cualquier efecto adverso (por ejemplo, antieméticos), y otros fármacos quimioterapéuticos aprobados que incluyen, pero sin limitación, fármacos alquilantes (mecloretamina, clorambucilo, Ciclofosfamida, Melfalán, Ifosfamida), antimetabolitos (Metotrexato), antagonistas de purina y antagonistas de pirimidina (6-Mercaptopurina, 5-Fluorouracilo, Citarabina, Gemcitabina), venenos del 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, Flutamida y Megestrol), Gleevec™, adriamicina, dexametasona y ciclofosfamida. Para un análisis más exhaustivo de terapias actualizadas para cánceres véase <http://www.nci.nih.gov/>, una lista de los fármacos de oncología aprobados por la FDA en <http://www.fda.gov/cder/cancer/druglistframe.htm>, y el Merck Manual, decimoséptima edición 1999, cuyo contenido se incorpora por completo en el presente documento como 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 Aricept® y Exelon®; tratamientos para la enfermedad de Parkinson tales como L-DOPA/carbidopa, entacapona, ropinrol, pramipexol, bromocriptina, pergolida, trihexifenidilo y amantadina; agentes para tratar la esclerosis múltiple (EM) tales como interferón beta (por ejemplo, Avonex® y Rebif®), Copaxone® y mitoxantrona; tratamientos para el asma tales como albuterol y Singular®; agentes para tratar la esquizofrenia tales como ziprexa, risperdal, seroquel y haloperidol; agentes antiinflamatorios tales como corticosteroides, bloqueantes de TNF, IL-1 RA, azatioprina, ciclofosfamida y sulfasalazina; agentes inmunomoduladores e inmunosupresores tales como ciclosporina, tacrolimus, rapamicina, micofenolato mofetil, interferones, corticosteroides, ciclofosfamida, azatioprina y sulfasalazina; factores neurotróficos tales como inhibidores de acetilcolinesterasa, inhibidores de MAO, interferones, anticonvulsivantes, bloqueantes de los canales de iones, riluzol y agentes contra el Parkinson; agentes para tratar enfermedades cardiovasculares tales como beta-bloqueantes, inhibidores de ACE, diuréticos, nitratos, bloqueantes de los canales de calcio y estatinas; agentes para tratar enfermedades hepáticas tales como corticosteroides, colestiramina, interferones y agentes antivirales; agentes para tratar trastornos de la sangre tales como corticosteroides, agentes antileucémicos y factores de crecimiento; y agentes para tratar trastornos de inmunodeficiencia tales como gamma globulina.

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

Los compuestos de esta invención o composiciones farmacéuticamente aceptables de los mismos también pueden incorporarse en composiciones para el recubrimiento de dispositivos médicos implantables tales como prótesis, válvulas artificiales, injertos vasculares, endoprótesis y catéteres. Por consiguiente, la presente invención, en otro aspecto, incluye una composición para recubrir un dispositivo implantable que comprende un compuesto de la presente invención como se ha descrito anteriormente en general, y en clases y subclases en el presente documento, y un vehículo adecuado para recubrir dicho dispositivo implantable. En otro aspecto adicional, la presente invención incluye un dispositivo implantable recubierto con una composición que comprende un compuesto de la presente invención como se ha descrito en general anteriormente, y en clases y subclases en el presente documento, y un vehículo adecuado para recubrir dicho dispositivo implantable.

Se han usado endoprótesis vasculares, por ejemplo, para solucionar reestenosis (un re-estrechamiento de la pared del vaso después de una lesión). Sin embargo, los pacientes que usan endoprótesis u otros dispositivos implantables tienen riesgo de formación de coágulos o de activación de plaquetas. Estos efectos indeseados pueden prevenirse o mitigarse recubriendo previamente el dispositivo con una composición farmacéuticamente aceptable que comprende un inhibidor de quinasa. Se describen recubrimientos adecuados y la preparación general de dispositivos implantables recubiertos en las patentes de Estados Unidos 6.099.562; 5.886.026; y 5.304.121. Los recubrimientos típicamente son materiales poliméricos biocompatibles tales como polímero de hidrogel, polimetildisiloxano, policaprolactona, polietilenglicol, ácido poliláctico, etileno-acetato de vinilo y mezclas de los mismos. Los recubrimientos opcionalmente pueden cubrirse adicionalmente mediante una capa superior adecuada de fluorosilicona, polisacáridos, polietilenglicol, fosfolípidos o combinaciones de los mismos para impartir características de liberación controlada a la composición.

Otro aspecto de la invención se refiere a un compuesto de fórmula I o una composición que comprende dicho compuesto, para uso en la inhibición de la actividad de una proteína quinasa (por ejemplo, Aurora-2) en un paciente.

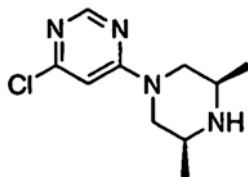
Otro aspecto de la invención se refiere a la inhibición de una proteína quinasa (por ejemplo, la actividad de Aurora-2 en una muestra biológica), comprendiendo dicho método *ex vivo* poner en contacto dicha muestra biológica con un compuesto de fórmula I o una composición que comprende dicho compuesto. La expresión "muestra biológica", como se usa en el presente documento, incluye, sin limitación, cultivos celulares o extractos de los mismos; material de biopsia obtenido a partir de un mamífero o extractos del mismo; y sangre, saliva, orina, heces, semen, lágrimas u otros fluidos corporales o extractos de los mismos.

La inhibición de la actividad quinasas, incluyendo Aurora-2, Flt3, KDR, JAK2 y JAK3 en una muestra biológica es útil por una diversidad de fines que se conocen por un experto en la materia. Los ejemplos de dichos fines incluyen, pero sin limitación, transfusión de sangre, trasplante de órganos, almacenamiento de muestras biológicas y ensayos biológicos.

5 Ejemplos

Los compuestos de fórmula general I se prepararon de acuerdo con los procedimientos generales descritos en los Esquemas y Ejemplos de la presente memoria.

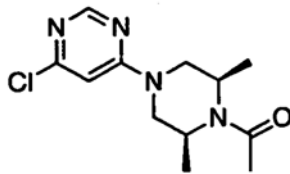
Ejemplo 1. Preparación de 4-cloro-6-((3S,5R)-3,5-dimetilpiperazin-1-il)pirimidina (1)



1

- 10 A una solución de 4,6-dicloropirimidina (14,9 g, 100,0 mmol) en 150 ml de acetonitrilo anhidro se le añadió en porciones (2S,6R)-2,6-dimetilpiperazina (22,8 g, 200,0 mmol) durante 10 min. La reacción se mantuvo a temperatura ambiente usando un baño de agua y se agitó durante 20 minutos más. Precipitó un sólido de la solución durante el transcurso de la reacción. El sólido se retiró por filtración. El filtrado se concentró para dar un material oleoso. Este material se disolvió en EtOAc (300 ml) y la capa orgánica se lavó con agua (100 ml x 3). La capa orgánica se secó sobre Na₂SO₄. La retirada del disolvente dejó un producto oleoso, como producto deseado confirmado por LC/MS (MS+1 = 227,1). Este material tuvo un peso de 22,1 g (rendimiento 97,6%).

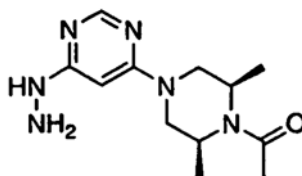
Ejemplo 2. Preparación de 1-((2S,6R)-4-(6-cloropirimidin-4-il)-2,6-dimetilpiperazin-1-il)etanona (2)



2

- 20 A una solución de 4-cloro-6-((3S,5R)-3,5-dimetilpiperazin-1-il)pirimidina (1, 10,29 g, 45,4 mmol) y DIEA (8,80 g, 68,1 mmol, 1,50 equiv.) en 100 ml de DCM se le añadió en porciones cloruro de acetilo (4,03 ml, 56,7 mmol, 1,25 equiv.) a temperatura ambiente durante 10 min. La reacción se agitó a temperatura ambiente durante 30 min más. A la reacción se le añadió NaHCO₃ acuoso y la capa orgánica se lavó con NaHCO₃ (100 ml x 2) seguido de una solución acuosa saturada de NaCl. La capa orgánica se secó sobre Na₂SO₄. La retirada del disolvente dejó un aceite de color amarillo. Este material oleoso se trituró en éter dietílico para proporcionar un sólido de color blanco. El sólido se recogió por filtración y se lavó de nuevo con éter dietílico. El sólido se secó al vacío y tuvo un peso de 11,95 g. El rendimiento fue de 98,2%. LC/MS (M+1 = 269,1):

Ejemplo 3. Preparación de 3

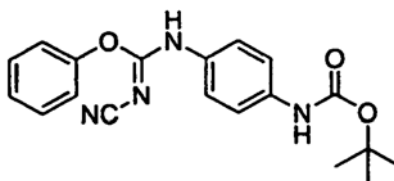


3

- 30 A una solución de 1-((2S,6R)-4-(6-cloropirimidin-4-il)-2,6-dimetilpiperazin-1-il)etanona (2, 9,61 g, 35,7 mmol) en 75 ml de THF anhidro se le añadió hidrazina (5,72 g, 5,60 ml, 178,8 mmol, 5,0 equiv.). Precipitó un sólido de la solución

durante el transcurso de la reacción. La reacción se agitó y se calentó a reflujo durante una noche. La reacción se enfrió a temperatura ambiente. El sólido se recogió por filtración y se lavó con metanol frío (25 ml x 3) para deshacerse del exceso de hidrazina y su sal HCl. El sólido se secó al vacío y tuvo un peso de 8,95 g (rendimiento de 83,3%). LC/MS ($M+1 = 265,2$).

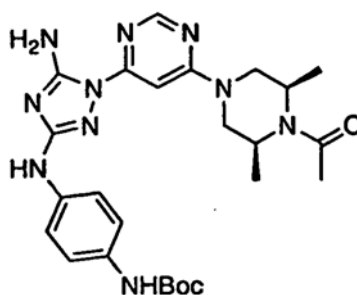
5 Ejemplo 4. Preparación de 4-((Z)-1-ciano-2-fenilisoureido)fenilcarbamato de *terc*-butilo (4)



4

A una suspensión de cianocarbonimidato de difenilo (11,04 g, 46,4 mmol) en 130 ml de isopropanol se le añadió 4-aminofenilcarbamato de *terc*-butilo (9,20 g, 44,2 mmol). La reacción se agitó a temperatura ambiente durante una noche y el sólido se recogió por filtración. El sólido se secó al vacío and tuvo un peso de 10,85 g (rendimiento de 69,7%). LC/MS ($M+1 = 353,2$).

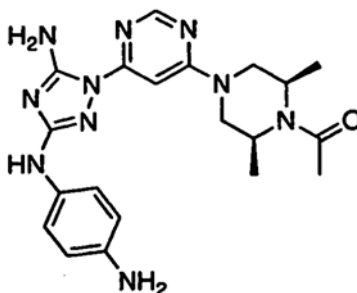
Ejemplo 5. Preparación de 5



5

A una solución de 3 (3,17 g, 12,0 mmol) y 4-((Z)-1-ciano-2-fenilisoureido)fenilcarbamato de *terc*-butilo (4, 3,52 g, 10,0 mmol) en 6 ml de NMP se le añadió 1 ml de DIEA. La reacción se cerró herméticamente en un tubo de reacción para microondas y se calentó en un reactor de microondas a 180°C durante 6 min. La reacción se enfrió a temperatura ambiente y se repartió entre acetato de etilo y agua. La capa orgánica se lavó con agua dos veces y se secó sobre Na_2SO_4 . La retirada del disolvente dejó un sólido de color amarillo. Este sólido se lavó con DCM para proporcionar un sólido de color blanco. RMN: DMSO- d_6 : 8,98 (s a, 1H); 8,94 (s, 1H); 8,38 (s, 1H); 7,72 (s a, 2H); 7,45 (d, 2H); 7,25 (d, 2H); 6,73 (s, 1H); 4,60-4,10 (m, 4H); 3,20 (m, 2H); 2,02 (s, 3H); 1,40 (s, 9H); 1,15 (m, 6H). LC/MS ($M+1 = 523,3$).

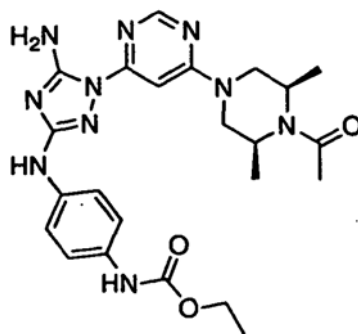
Ejemplo 6. Preparación de 1-((2S,6R)-4-(6-(3-(4-aminofenilamino)-5-amino-1H-1,2,4-triazol-1-il)pirimidin-4-il)-2,6-dimetilpiperazin-1-il)etanona (6)



6

5 A una solución de 6 (2,0 g, 3,83 mmol) en 15 ml de DCM se le añadieron 5 ml TFA. La reacción se agitó a temperatura ambiente durante 30 min. El análisis por HPLC mostró que la reacción se había completado. El disolvente se retiró al vacío y el material oleoso resultante se repartió entre DCM y NaHCO₃ acuoso. La capa orgánica se lavó varias veces con NaHCO₃ acuoso y se secó sobre Na₂SO₄. La retirada del disolvente proporcionó 1,56 g del producto deseado (el rendimiento fue de 96,9%).

Ejemplo 7. Método general para la formación de carbamato. Lo siguiente es un ejemplo típico para la formación de carbamato. Preparación de I-76

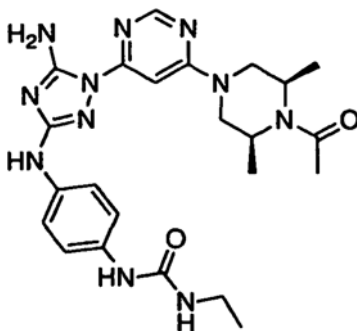


I-76

10 A una solución de 1-((2*S*,6*R*)-4-(6-(3-(4-aminofenilamino)-5-amino-1*H*-1,2,4-triazol-1-il)pirimidin-4-il)-2,6-dimetilpiperazin-1-il)etanona (21 mg, 0,05 mmol) en 2 ml de DMF se le añadió cloroformiato de etilo (6,5 mg, 0,06 mmol, 1,2 equiv.). A la reacción también se le añadió una gota de DIEA. La reacción se agitó a temperatura ambiente durante 20 min. El material en bruto de la reacción se inyectó en una P-HPLC y se obtuvieron 18 mg del producto deseado en forma de una sal TFA.

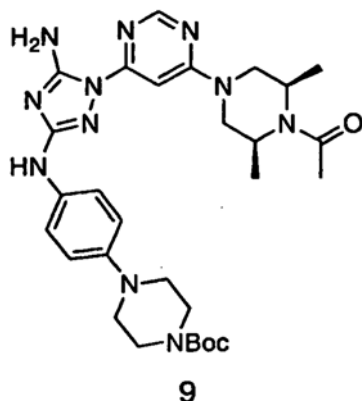
Ejemplo 8. Método general para la formación de una urea.

15 Lo siguiente es un ejemplo típico para la formación de una urea:

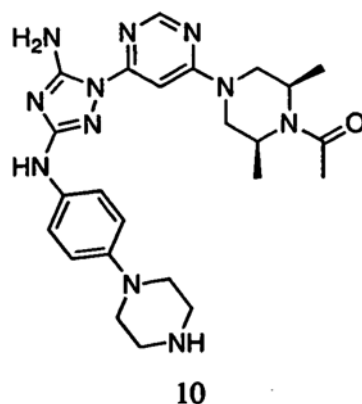


I-67

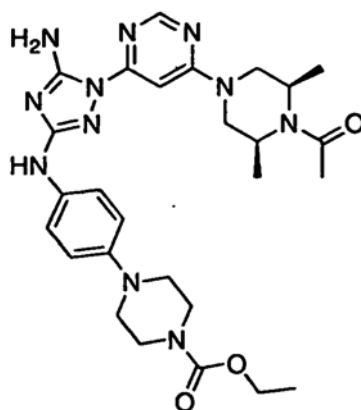
20 A una solución de 1-((2*S*,6*R*)-4-(6-(3-(4-aminofenilamino)-5-amino-1*H*-1,2,4-triazol-1-il)pirimidin-4-il)-2,6-dimetilpiperazin-1-il)etanona (21 mg, 0,05 mmol) en 2 ml de DMF se le añadió isocianatoetano (4,2 mg, 0,06 mmol, 1,2 equiv.). A la reacción también se le añadió una gota de DIEA. La reacción se agitó a temperatura ambiente durante 20 min. El material en bruto de la reacción se inyectó en una P-HPLC y se obtuvieron 17 mg del producto deseado en forma de una sal TFA.

Ejemplo 9. Preparación de 9

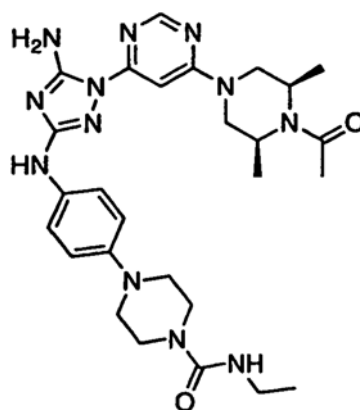
A una solución de 3 (1,58 g, 12,0 mmol) y 4-(4-((Z)-1-ciano-2-fenilisoureido)fenil)piperazina-1-carboxilato de *tert*-butilo (2,10 g, 5,0 mmol) en 6 ml NMP se le añadió 1 ml de DIEA. La reacción se cerró herméticamente en un tubo de reacción para microondas y se calentó en un reactor de microondas a 180°C durante 6 min. La reacción se enfrió a temperatura ambiente y se repartió entre acetato de etilo y agua. La capa orgánica se lavó con agua dos veces y se secó sobre Na₂SO₄. La retirada del disolvente dejó un sólido de color amarillo. Este sólido se lavó con DCM para proporcionar un sólido de color blanco. RMN en DMSO-d₆: 8,86 (s, 1H); 8,38 (s, 1H); 7,70 (s a, 2H); 7,48 (d, 2H); 6,90 (d, 2H); 6,70 (s, 1H); 4,65-4,15 (m, 4H); 3,45 (m, 4H); 3,18 (m, 2H); 2,98 (m, 4H); 2,20 (s, 3H); 1,38 (s, 9H); 1,22 (m, 6H); LC/MS (M+1 = 592,3).

Ejemplo 10. Preparación de 1-((2S,6R)-4-(6-(3-(4-(piperazin-1-il)fenilamino)-5-amino-1H-1,2,4-triazol-1-il)pirimidin-4-il)-2,6-dimetilpiperazin-1-il)etanona (10)

A una solución de 9 (1,0 g, 1,70 mmol) en 15 ml de DCM se le añadieron 5 ml TFA. La reacción se agitó a temperatura ambiente durante 30 min. El análisis por HPLC mostró que la reacción se había completado. El disolvente se retiró al vacío y el material oleoso resultante se repartió entre DCM y NaHCO₃ acuoso. La capa orgánica se lavó varias veces con NaHCO₃ acuoso y se secó sobre Na₂SO₄. La retirada del disolvente proporcionó 805 mg del producto deseado (el rendimiento fue de 96,9%).

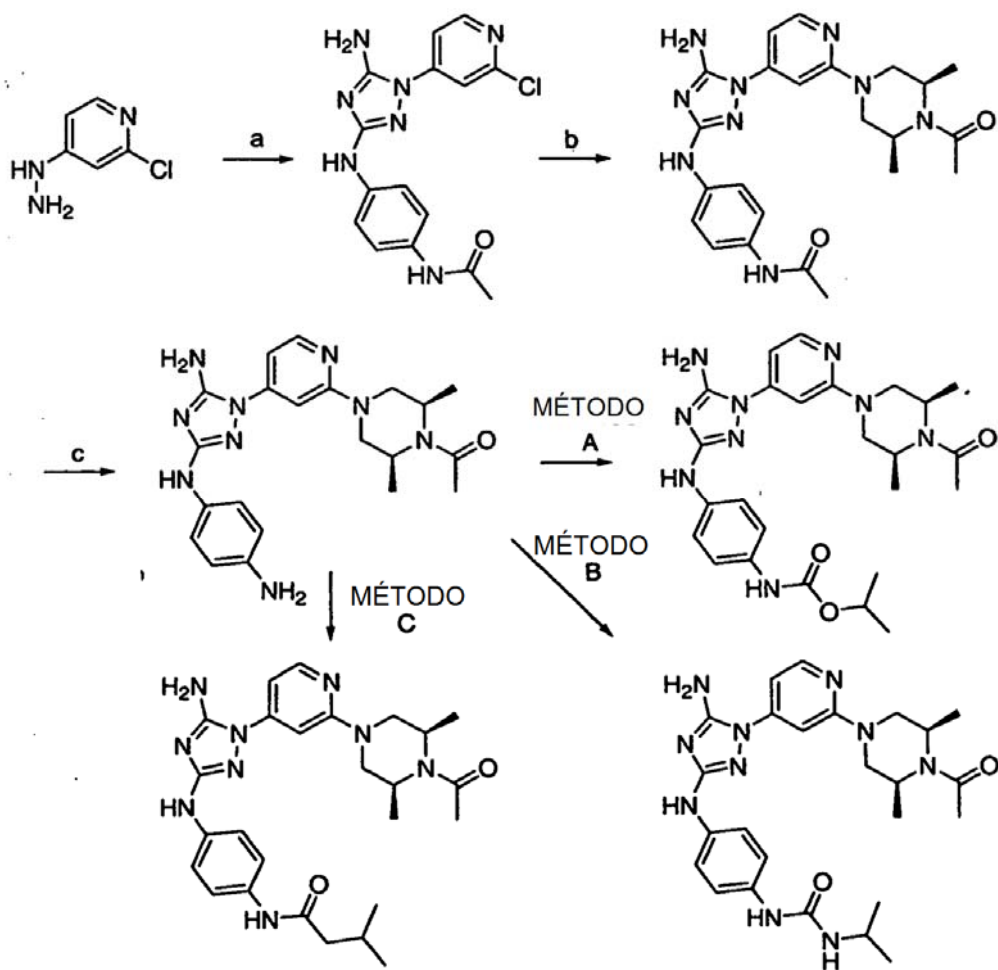
Ejemplo 11. Preparación de I-113**I-113**

El método general para la formación de carbamato como se ha descrito anteriormente se utilizó aquí para preparar I-113,

5 **Ejemplo 12. Preparación de I-60****I-60**

El método general para la formación de urea como se ha descrito anteriormente se utilizó aquí para preparar I-60.

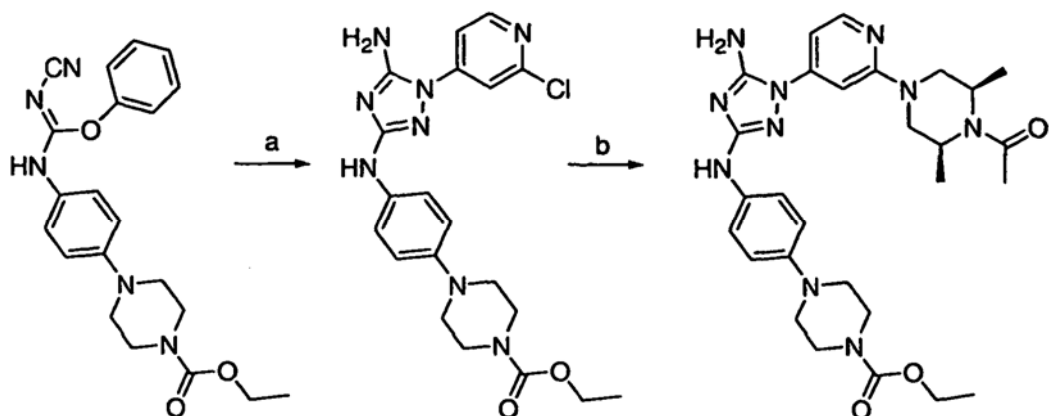
Esquema 4: Ruta para compuestos de diamino triazol



(a) N-ciano-N'-(4-acetamidofenil)-O-fenilisourea, NMP, DIEA, MO, 220°C; (b) i: *cis*-2,6-dimetilpiperazina, NMP, MO, 250°C, ii: Ac₂O, base; (c) HCl 6 N, 95°C; MÉTODO A: cloroformiato de isopropilo, DIEA, DMF; MÉTODO B: isocianato de isopropilo, DIEA, DMF; MÉTODO C: ácido isovalérico, DCC, DCM.

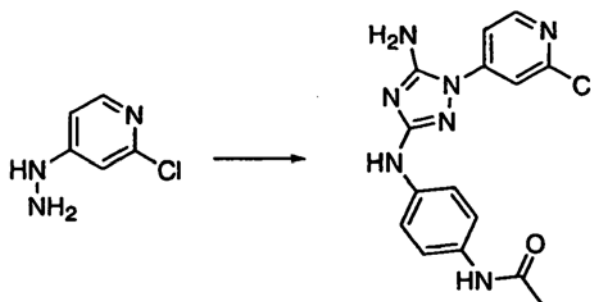
5

Esquema 5: Ruta para compuestos de diamino triazol.



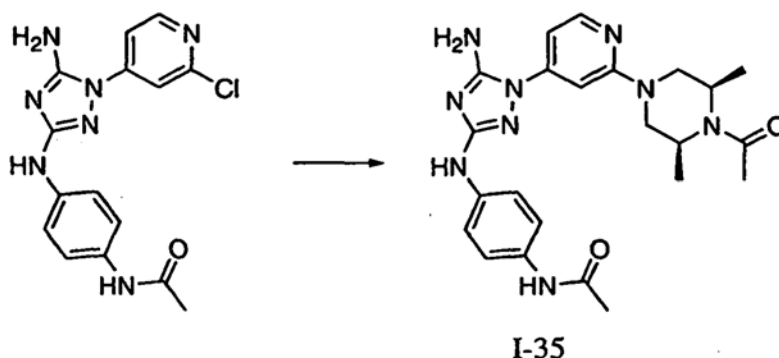
1-(2-cloropiridin-4-il)-hidrazina, NMP, MO, 220°C; (b) *cis*-2,6-dimetilpiperazina, NMP, MO, 250°C.

Ejemplo 13.



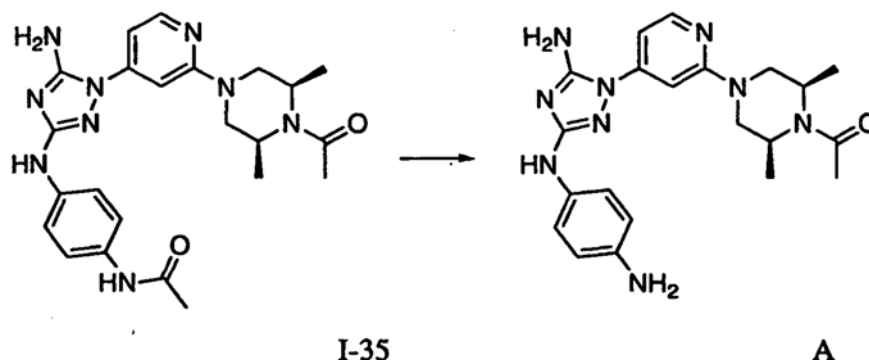
N-{4-[5-Amino-1-(2-cloro-piridin-4-il)-1H-[1,2,4]triazol-3-ilamino]-fenil}-acetamida. Un recipiente de reacción para microondas se cargó con 1,34 g de (2-cloro-piridin-4-il)-hidrazina (7,48 mmol, 1,1 equiv.) y 2,00 g de N-ciano-N'-(4-acetamidofenil)-O-fenilisourea (6,80 mmol, 1 equiv.). Los sólidos se disolvieron en 40 ml de NMP y 8 ml de DIEA. El recipiente cerrado herméticamente se calentó a 220°C durante 6 min con irradiación con microondas. Después de la refrigeración, la solución resultante se vertió en 200 ml de bicarbonato sódico saturado. El precipitado se recogió y se lavó con 3 x 100 ml de agua. Después del secado azeotrópico (3 x 50 ml de acetonitrilo), el sólido de color amarillo oscuro (2,0 g, 5,80 mmol, rendimiento de 85%) se usó sin purificación adicional. ¹H RMN (500 Mhz, DMSO-d₆) □ 9,68 (1 H, s), 9,00 (1 H, s), 8,40 (1 H, d), 7,67 (2 H, m), 7,50 (2 H, d), 7,40 (2 H, d), 6,95 (2 H, s), 2,0 (3 H, s) ppm. LCMS: 2,16 minutos/343,95 (M+H).

Ejemplo 14. Preparación de I-35

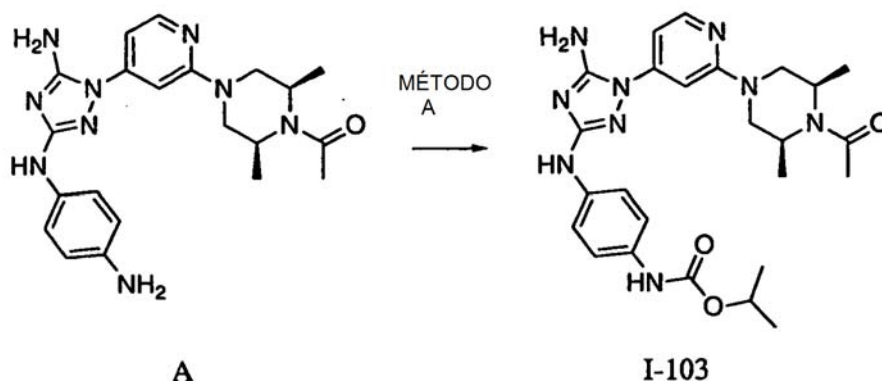


N-(4-{1-[2-(4-Acetil-3,5-dimetil-piperazin-1-il)-piridin-4-il]-5-amino-1H-[1,2,4]triazol-3-ilamino}-fenil)-acetamida.

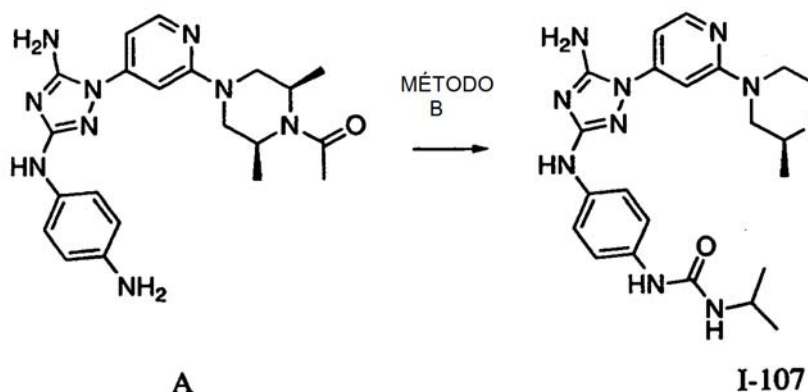
A una solución de 100 mg de N-(4-[5-Amino-1-(2-cloro-piridin-4-il)-1H-[1,2,4]triazol-3-ilamino]-fenil)-acetamida (0,291 mmol, 1 equiv.) en 5 ml de NMP se le añadieron 100 mg de *cis*-2,6-dimetilpiperazina (0,877 mmol, 3,0 equiv.). La solución agitada se calentó a 250°C con irradiación con microondas durante 15 min. La mezcla de reacción se concentró al vacío por vertido y después se disolvió de nuevo en 5 ml de CH₂Cl₂ y 5 ml de DMF. A la solución agitada se le añadieron secuencialmente 1 ml de base de Hunig y 100 ml de anhídrido acético. Después de 3 h a 25°C, la mezcla de reacción se concentró para dar un aceite oscuro y se purificó por cromatografía ultrarrápida (EtOAc), produciendo 15 mg de N-(4-{1-[2-(4-Acetil-3,5-dimetilpiperazin-1-il)-piridin-4-il]-5-amino-1H-[1,2,4]triazol-3-ilamino}-fenil)-acetamida (0,0323 mmol, rendimiento de 11%) en forma de un sólido de color amarillo.

Ejemplo 15. Preparación de I-41

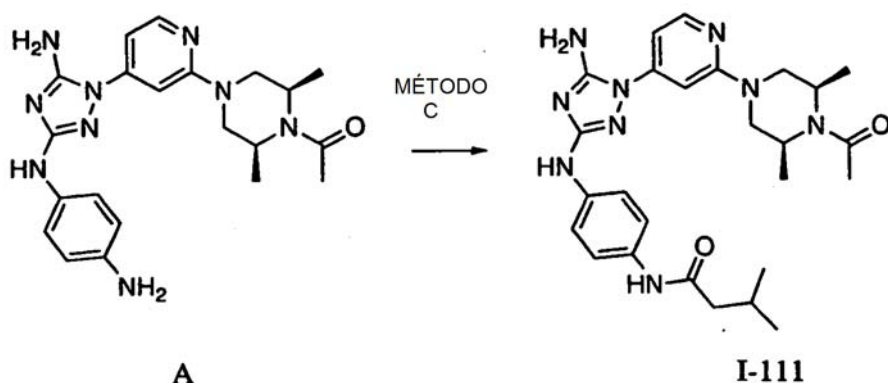
Compuesto A: Se disolvieron 223,4 mg (0,48 mmol) de I-7 en 2,0 ml de HCl 6 N. La mezcla de reacción se calentó a 95°C. Después de 1 hora, la mezcla de reacción se dejó enfriar a TA. Todos los volátiles se retiraron a presión reducida. La última traza de agua se retiró azeotrópicamente por co-distilación con tolueno. El residuo se bombeó con alto vacío durante una noche. Rendimiento: Suponer 100%. ¹H RMN (500 MHz, DMSO-d₆) δ 8,36 (s, a, 1H), 8,11 (s, a, 1H), 7,25 (s, a, 2H), 6,90 (d, a, 2H), 6,53 (d, a, 4H), 4,59 - 3,98 (m, 6H), 3,04 (s, a, 2H), 2,03 (m, 3H), 1,20 (s, a, 6H). LC/MS: 1,51 min/422,2 (M+H).

Ejemplo 16. Preparación de I-103

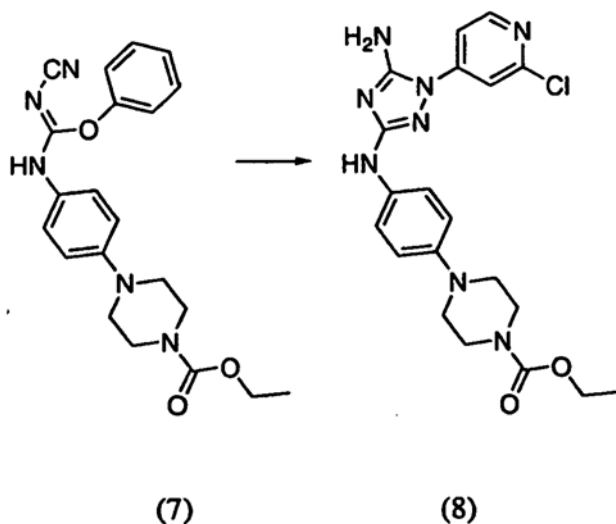
MÉTODO A: I-103: Se disolvieron 46,0 mg (0,10 mmol) de I-7, 80 ml (0,46 mmol) de DIEA y 120 ml de una solución 1,0 M de cloroformiato de isopropilo (0,12 mmol) en 1,0 ml de DMF. La mezcla de reacción se dejó en agitación a TA durante una noche. La mezcla de reacción se diluyó con 2,0 ml de H₂O y se filtró a través de un disco de 0,45 μm. Después, la solución resultante se inyectó en el sistema de HPLC preparativa (en 2 lotes) eluyendo con Acetonitrilo al 5-95%/Agua. Rendimiento: 8,8 mg, aproximadamente 14%.

Ejemplo 17. Preparación de I-107

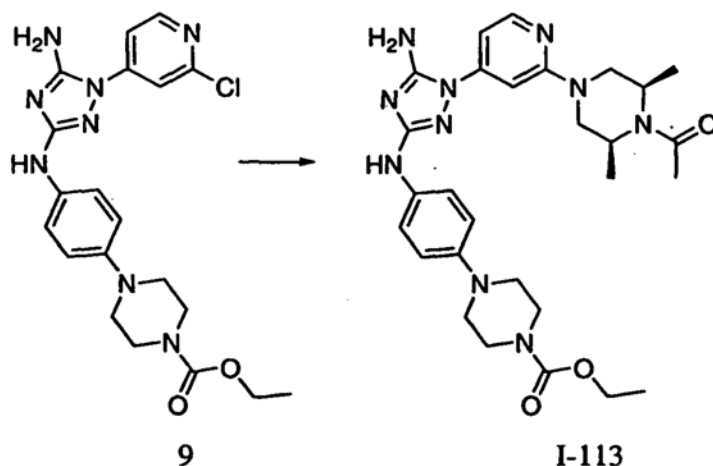
MÉTODO B: I-107: Se disolvieron 55,0 mg (0,12 mmol) de I-7, 100 ml (0,56 mmol) de DIEA y 12,3 mg (0,14 mmol) de isocianato de isopropilo en 1,0 ml de DMF. La mezcla de reacción se dejó en agitación a TA durante una noche. La mezcla de reacción se diluyó con 2,0 ml de H₂O y se filtró a través de un disco de 0,45 μ m. Después, la solución resultante se inyectó en el sistema de HPLC preparativa (en 2 lotes) eluyendo con Acetonitrilo al 5%-95%/Agua. Rendimiento: 35,3 mg, aproximadamente 47%.

Ejemplo 18. Preparación de I-111

MÉTODO C: I-111: Se disolvieron 31,2 mg (0,30 mmol) de ácido isovalérico en 850 ml de CH₂Cl₂. Se añadieron 150 ml (0,15 mmol) de una solución 1,0 M de DCC en CH₂Cl₂. Después de agitar durante 15 min a TA, la solución se filtró sobre 55,6 mg (0,121 mmol) de I-7. El material filtrado se lavó a su través con 2,0 ml de DMF. La mezcla de reacción resultante se dejó en agitación a TA durante una noche. La mezcla de reacción se diluyó con 2,0 ml de H₂O y se filtró a través de un disco de 0,45 μ m. Después, la solución resultante se inyectó en el sistema de HPLC preparativa (en 2 lotes) y eluyendo con Acetonitrilo al 10%-90%/Agua. Rendimiento: 23,6 mg, aproximadamente 40%.

Ejemplo 19. Preparación de I-111

(8): Se suspendieron 5,25 g (13,3 mmol) de (7), 3,78 g (17,5 mmol) de (2-Cloro-piridin-4-il)-hidrazina y 13,3 ml (74,7 mmol) de DIEA en 26,6 ml de NMP. La mezcla de reacción se tapó y se calentó a 220°C con irradiación con microondas. Después de 6 min, la mezcla de reacción se dejó enfriar a TA. Después, la mezcla de reacción se vertió en una solución saturada acuosa de bicarbonato sódico. Esta fase acuosa se diluyó con EtOAc y las capas se separaron. La capa orgánica se secó sobre MgSO₄, se filtró y se evaporó a sequedad. Este material en bruto se sometió a cromatografía sobre 15,24 cm (6 pulgadas) de gel de sílice eluyendo con MeOH al 5 - 9%/CH₂Cl₂. El material aún ligeramente en bruto se recrystalizó en EtOAc/Hexano. Rendimiento: 1,38 g, aproximadamente 23%.

Ejemplo 20. Preparación de I-113

I-55: Se suspendieron 603,6 mg (1,36 mmol) de (9) y 622,5 mg (5,5 mmol) de 2,6-dimetilpiperazina en NMP. La mezcla de reacción se calentó a 250°C con irradiación con microondas. Después de 15 min, la mezcla de reacción se dejó enfriar a TA. Se añadieron 130 ml (1,6 mmol) de piridina seguido de 1,3 ml (13,8 mmol) de anhídrido acético. Después de 30 min, la mezcla de reacción se añadió lentamente a una solución saturada de bicarbonato sódico. El producto se extrajo con EtOAc, se secó sobre MgSO₄, se filtró y se evaporó a sequedad. Este material en bruto se sometió a cromatografía sobre 5,24 cm (6 pulgadas) de gel de sílice eluyendo con MeOH al 5 - 9%/CH₂Cl₂. Rendimiento: 108 mg, aproximadamente 14%.

Ejemplo 21. RMN y Espectrometría de Masas de los Compuestos

Los datos analíticos para ciertos compuestos de la presente invención se recogieron y se registraron como se indica a continuación: La RMN de protones se recogió usando un instrumento Bruker AMX 500 y el disolvente apropiado. El método de LC/MS usó una columna Hypersil BDS C18 de 5 micrómetros, 2,1 x 50 mm, con un caudal de 1,0 ml/min y con un gradiente apropiado. Las muestras del espectrómetro de masas se analizaron en un espectrómetro

5

de masas Micro Mass ZQ o Quattro II operado en modo MS sencillo con ionización por electronebulización. Las muestras se introdujeron en el espectrómetro de masas usando inyección de flujo (FIA) o cromatografía. La fase móvil para todos los análisis del espectrómetro de masas consistieron en mezclas de acetonitrilo-agua. TFA en algunos casos. La Tabla 2 que se muestra a continuación representa los datos espectrales de masas LC ejemplares (LC/MS), tiempo de retención (TR) y datos de ^1H RMN para ciertos compuestos de la presente invención, donde los números de los compuestos en la Tabla 2 corresponden a los compuestos representados en la Tabla 1 (las celdas vacías indican que no se realizó el ensayo).

Tabla 2

Nº de Comp.	LC/MS	TR	RMN
1		2,11	500 MHz $\text{CH}_3\text{CN-d}_3$: 8,05 (m, 1H), 7,75 (d, 2H), 7,6 (d, 2H), 7,2 (m, 2H), 3,9 (m, 7H), 3,7 (m, 6H), 2,15 (s, 3H) 2,0 (m, 5H)
2	479,00	1,96	^1H RMN (500 MHz, DMSO-d_6) δ 8,95 (1H, s a), 8,39 (1H, d), 7,73 (2H, s a), 7,5,1 (2H, d), 6,99 (2H, s a), 6,61 (1H, d), 3,88 (7H, m), 3,63 (5H, m), 3,44 (2H, t), 3,40 (2H, t), 1,95-1,93 (3H, m), 1,82 (2H, m) ppm.
3	451,00 1,76		^1H RMN (500 MHz, DMSO-d_6) δ 8,86 (1H, s), 8,40 (1H, s), 7,73 (2H, s), 7,69 (1H, t), 7,50 (2H, d) 6,89 (2H, d), 6,80 (1H, s), 4,30 (2H, t), 3,83 (2H, m), 3,71 (5H, m), 3,42 (4H, m), 3,30 (3H, m), 3,0 (4H, m), 2,60 (2H, m) ppm.
4	534,00	1,96 2,47	^1H RMN (500 MHz, DMSO-d_6) δ 9,05 (1H, s a), 8,40 (1H, d), 7,78 (2H, s a), 7,56 (2H, s a), 7,40-6,90 (3H, m), 6,63 (1H, s a), 3,98-3,60 (8H, m), 3,54 (1H, m), 3,40 (2H, m), 3,42 (4H, m), 3,0 (4H, m) ppm.
5		2,44	
6		2,43	
7		2,48	
8		2,59, 2,61	
9		2,65	
10	437,20	1,50	DMSO-d_6 : 9,42 (s a, 1H); 8,32 (d, 1H); 7,81 (s a, 2H); 7,68 (d, 2H); 7,49 (m, 2H); 6,65 (d, 1H); 3,60-4,00 (m, 6H); 3,42 (m, 2H); 3,08 (m, 6H); 1,75-1,98 (m, 5H);
11	451,10	2,20	DMSO-d_6 : 9,6 (s, 1H); 9,03 (s, 1H); 8,35 (d, 1H); 7,80 (s a, 2H); 7,45 (d, 2H); 7,42 (d, 2H); 6,62 (m, 1H); 4,55 (m, 1H); 3,55-3,95 (m, 6H); 3,43 (m, 2H); 1,75-1,95 (m, 5H); 1,95 (s, 3H) 1,30 (dd, 6H)
12	465,10	1,70	DMSO-d_6 : 10,90 (s a, 0,9H); 9,55 (s, 1H); 8,36 (d, 1H); 7,82 (s a, 2H); 7,75 (d, 2H); 7,50 (m, 2H); 6,63 (m, 1H); 3,40-3,95 (m, 12H); 1,75-1,98 (m, 5H); 1,02 (t, 6H)
13	477,00	1,80	DMSO-d_6 : 9,52 (s, 1H); 8,41 (d, 1H); 7,81 (s a, 2H); 7,75 (m, 2H); 7,51 (m, 2H); 6,65 (m, 1H); 3,40-3,95 (m, 6H); 3,45 (m, 6H); 1,40-1,98 (m, 11H);

Nº de Comp.	LC/MS	TR	RMN
14	437,00	2,10	500 MHz (dmso) 9,00 (s, 1H), 8,05 (d, 1H), 7,49 (d, 1H), 7,18 (m, 2H), 7,17-6,95 (m complejo, 4H), 3,76 (m complejo, 6H), 3,76 (m, 4H), 3,69 (dd, 2H), 1,94 (m, 2H) ppm
15		2,72	
16		2,60	500 MHz, DMSO-d6: 9,1 (m a, 1H), 8,4 (s, 1H), 7,77 (m, 2H), 7,6 (m, 2H), 7,1 (m, 2H), 6,77 (s, 1H), 4,3 (m, 3H), 3,8 (m, 4H), 3,2 (m, 7H), 2,03 (s, 3H), 1,15 (m a, 6H)
17	492,00	2,50	500 Hz (dmso) 8,98 (s, 1H), 8,11 (d, 1H), 7,51 (d, 2H); 7,16-6,97 (m, 4H), 6,91 (m, 2H), 4,70-4,17 (m ancho, 2H), 4,15 (d, 2H), 3,78 (m, 4H), 3,24 (m, 2H), 3,13 (m, 4H), 2,03 (s, 3H), 1,23 (m, 6H) ppm
18	461,00	2,90	500 Hz (dmso) 8,92 (s, 1H), 8,03 (d, 1H), 7,47 (d, 2H), 7,20-6,93 (m a, 4H), 6,91 (m, 2H), 3,75 (m, 8H), 3,03 (m, 4H), 2,21 (m, 2H), 1,68 (s, 8H) ppm
19	435,00	2,70	500 Hz (dmso) 9,00 (s, 1H), 8,00 (d, 1H), 7,48 (d, 2H), 7,18 (m, 1H), 7,07 (s a, 2H), 7,03 (s, 1H), 6,93 (d, 2H), 3,75 (dd, 4H), 3,71 (dd, 4H), 3,05 (m, 4H), 1,81 (m, 4H), 1,55 (m, 4H) ppm
20	409,00	2,20	DMSO-d6: 9,70 (s a, 2H); 9,35 (s a, 1H); 8,35 (d, 1h); 7,80 (s a, 2h); 7,68 (d, 2H); 7,22 (d, 2H); 6,62 (m, 1H); 3,62-3,98 (m, 6H); 3,35-3,45 (m, 2H); 1,75-1,98 (m, 5H)
21	509,00	3,10	DMSO-d6: 9,02 (s a, 1H); 8,98 (s, 1H); 8,35 (d, 1H); 7,76 (s a, 2H); 7,45 (d, 2H); 7,28 (d, 2H); 6,62 (m, 1H); 3,55-4,00 (m, 6H); 3,42-3,50 (m, 2H); 1,72-1,98 (m, 5H); 1,42 (s, 9H)
22	477,00	3,30	500 MHz (dmso) 9,08 (s a, 1H), 8,42 (s, 1H), 7,78 (s a, 2H), 7,58 (d, 2H), 7,12 (s a, 2H), 6,81 (s, 1H), 4,62 (m, 1H), 4,43 (m, 1H), 3,92 (d, 1H), 3,81 (m, 4H), 3,60 (m, 1H), 3,20 (m, 4H), 2,94 (ddd, 1H), 2,84 (ddd, 1H), 2,76 (t, 1H), 2,30 (m, 2H), 2,18 (m, 1H), 1,65 (m, 1H)
23	477,00	3,20	
24	533,00	3,30	
25	561,10	3,80	DMSO-d6: 9,52 (s, 1H); 9,02 (s, 1H); 8,35 (d, 1H); 7,74 (s a, 2H); 7,48 (m, 4H); 6,60 m, 1H); 3,55-4,00 (m, 6H); 3,45 (m, 2H); 2,15 (m, 1H); 1,75-1,95 (m, 9H); 1,15-1,45 (m, 7H); 0,85-0,95 (m, 5H);

N° de Comp.	LC/MS	TR	RMN
26	521,00	2,40	DMSO-d6: 9,62 (s, 1H); 9,02 (s, 1H); 8,35 (d, 1H); 7,74 (s a, 2H); 7,48 (m, 4H); 6,62 (m, 1H); 3,55-4,00 (m, 8H); 3,45 (m, 4H); 2,45 (m, 1H); 1,75-1,95 (m, 5H); 1,60 (m, 4H)
27	514,00	2,10	DMSO-d6: 10,28 (s, 1H); 9,18 (s, 1H); 9,15 (s, 1H); 8,76 (d, 1H); 8,35 (d, 2H); 7,78 (s a, 2H); 7,54-7,60 (m, 5H); 6,62 (m, 1H); 3,55-4,00 (m, 6H); 3,40-3,45 (m, 2H); 1,75-1,98 (m, 5H)
28	514,00	2,10	DMSO-d6: 10,40 (s, 1H); 9,18 (s, 1H); 8,80 (d, 2H); 8,40 (d, 1H); 7,90 (d, 2H); 7,78 (s a, 2H); 7,54-7,60 (m, 4H); 6,62 (m, 1H); 3,55-4,00 (m, 6H); 3,40-3,45 (m, 2H); 1,75-1,98 (m, 5H)
29	503,00	2,60	DMSO-d6: 9,73 (s, 1H); 9,18 (s, 1H); 8,42 (d, 1H); 8,34 (s, 1H); 9,78 (s, 1H); 9,77 (s a, 2H); 7,55 (m, 4H); 6,95 (s, 1H); 6,63 (m, 1H); 3,55-4,00 (m, 6H); 3,40-3,45 (m, 2H); 1,75-1,98 (m, 5H)
30	503,00	2,60	DMSO-d6: 9,95 (s, 1H); 9,13 (s, 1H); 8,34 (d, 1H); 7,92 (s, 1H); 7,78 (s a, 2H); 7,55 (m, 4H); 7,26 (d, 1H); 6,65 (m, 2H); 3,55-4,00 (m, 6H); 3,40-3,45 (m, 2H); 1,75-1,98 (m, 5H)
31	549,00	2,70	
32	549,00	2,75	
33	507,10	2,30	DMSO-d6: 9,02 (s a, 1H); 8,40 (d, 1H); 7,75 (s a, 2H); 7,50 (m, 2H); 7,03 (m, 2H); 6,60 (m, 1H); 3,60-4,00 (m, 8H); 3,45 (m, 4H); 2,45 (m, 2H); 1,75-2,00 (m, 5H); 1,15 (d, 6H)
34	578,10	2,80	DMSO-d6: 8,88 (s, 1H); 8,35 (d, 1H); 7,65 (s a, 2H); 7,48 (d, 2H); 6,85 (d, 2H); 6,62 (m, 1H); 3,40-4,00 (m, 12H); 2,94 (m, 4H); 1,75-2,00 (m, 5H); 1,40 (s, 9H)
	578,20	2,70	DMSO-d6: 08,85 (s, 1H); 8,31 (d, 1H); 7,69 (s, 2H); 7,45 (d, 2H); 6,85 (d, 2H); 6,62 (m, 1H); 4,00-3,55 (m, 6H); 3,40 (m, 6H); 2,92 (m, 4H); 2,00-1,75 (m, 5H); 1,32 (s, 9H)
	578,30	2,70	DMSO-d6: 9,25 (s a, 1H); 8,35 (d, 1H); 7,80 (s a, 2H); 7,62 (m, 2H); 7,22 (m, 2H); 6,62 (m, 1H); 4,00-3,55 (m, 10H); 3,50 (m, 2H); 3,28 (m, 4H); 2,32 (m, 3H); 2,00-1,75 (m, 5H); 1,35 (s, 9H)
	578,40	2,70	
35	464,08	1,63	¹ H RMN (500 MHz, MeOD-d4) δ 8,14 (1H, d), 7,48 (2H, d), 7,40 (3H, m), 7,03 (1H, s), 6,95 (1H, d), 3,70 (2H, m), 3,30 (4H, m), 2,15 (3H, s), 2,09 (3H, s), 1,30 (6H, d) ppm.
36	562,10	2,50	DMSO-d6: 9,02 (s a, 1H); 8,38 (d, 1H); 7,73 (s a, 2H); 7,50 (m, 2H); 7,03 (m, 2H); 6,60 (m, 1H); 3,30-4,00 (m, 12H); 3,08 (m, 4H); 1,75-2,00 (m, 5H); 1,19 (s, 9H)

N° de Comp.	LC/MS	TR	RMN
37	548,10	2,30	DMSO-d6: 9,02 (s a, 1H); 8,38 (d, 1H); 7,73 (s a, 2H); 7,52 (m, 2H); 7,03 (m, 2H); 6,62 (m, 1H); 3,30-4,00 (m, 12H); 3,08 (m, 4H); 2,32 (t, 2H); 1,75-2,00 (m, 5H); 1,58 (m, 2H); 0,85 (t, 3H)
38	562,20	2,50	DMSO-d6: 9,02 (s a, 1H); 8,38 (d, 1H); 7,73 (s a, 2H); 7,52 (m, 2H); 7,03 (m, 2H); 6,62 (m, 1H); 3,30-4,00 (m, 12H); 3,08 (m, 4H); 2,22 (d, 2H); 1,75-2,00 (m, 6H); 0,88 (d, 6H)
39	546,10	2,20	DMSO-d6: 9,02 (s a, 1H); 8,38 (d, 1H); 7,73 (s a, 2H); 7,52 (m, 2H); 7,03 (m, 2H); 6,62 (m, 1H); 3,30-4,00 (m, 12H); 3,08 (m, 4H); 1,75-2,00 (m, 6H); 0,72 (m, 4H)
40	560,10	2,40	DMSO-d6: 9,02 (s a, 1H); 8,38 (d, 1H); 7,73 (s a, 2H); 7,52 (m, 2H); 7,03 (m, 2H); 6,62 (m, 1H); 3,30-4,00 (m, 12H); 3,08 (m, 4H); 2,10-2,20 (m, 4H); 1,75-2,00 (m, 8H)
41 1	590,10	2,20	DMSO-d6: 9,02 (s a, 1H); 8,38 (d, 1H); 7,73 (s a, 2H); 7,52 (m, 2H); 7,03 (m, 2H); 6,62 (m, 1H); 3,50-4,00 (m, 12H); 3,37-4,43 (m, 4H); 3,08 (m, 4H); 2,90 (m, 1H); 1,75-2,00 (m, 5H); 1,60 (m, 4H)
42	478,10	1,60	
43	592,20	2,20	DMSO-d6: 9,02 (s a, 1H); 8,40 (d, 1H); 7,75 (s a, 2H); 7,50 (m, 2H); 7,00 (m, 2H); 6,60 (m, 1H); 5,18 (m, 1H); 3,40-4,00 (m, 16H); 3,15 (m, 4H); 1,75-2,00 (m, 7H)
44	548,20	2,30	DMSO-d6: 9,02 (s a, 1H); 8,40 (d, 1H); 7,75 (s a, 2H); 7,50 (m, 2H); 7,05 (m, 2H); 6,60 (m, 1H); 3,40-4,00 (m, 12H); 3,15 (m, 4H); 2,95 (m, 1H); 1,75-2,00 (m, 5H); 1,02 (d, 6H)
45	536,10	2,20	DMSO-d6: 9,10 (s a, 1H); 8,38 (d, 1H); 7,75 (s a, 2H); 7,60 (m, 2H); 7,05 (m, 2H); 6,60 (m, 1H); 3,40-4,00 (m, 15H); 3,15 (m, 4H); 1,75-2,00 (m, 5H);
46	550,10	2,40	DMSO-d6: 9,10 (s a, 1H); 8,38 (d, 1H); 7,75 (s a, 2H); 7,60 (m, 2H); 7,05 (m, 2H); 6,60 (m, 1H); 4,08 (c, 2H); 3,40-4,00 (m, 12H); 3,15 (m, 4H); 1,75-2,00 (m, 5H); 1,15 (t, 3H)

N° de Comp.	LC/MS	TR	RMN
47	564,20,56 4,50,564,4 0	2,60	DMSO-d6: 9,10 (s a, 1H); 8,38 (d, 1H); 7,75 (s a, 2H); 7,60 (m, 2H); 7,05 (m, 2H); 6,60 (m, 1H); 4,03 (c, 2H); 3,40-4,00 (m, 12H); 3,15 (m, 4H); 1,75-2,00 (m, 5H); 1,55 (m, 2H); 0,88 (t, 3H) 2,70,2,60, DMSO-d6: 8,88 (s, 1H); 8,38 (d, 1H); 7,68 (s a, 2H); 7,46 (d, 2H); 6,88 (d, 2H); 6,60 (m, 1H); 3,95 (t, 2H); 4,00-3,55 (m, 6H); 3,50-3,38 (m, 6H); 2,98 (m, 4H); 2,00-1,75 (m, 5H); 1,60 (m, 2H); 0,85 (t, 3H) DMSO-d6: 9,30 (s a, 1H); 8,35 (d, 1H); 7,76 (s a, 2H); 7,60 (m, 2H); 7,28 (m, 2H); 6,60 (m, 1H); 3,98 (c, 2H); 4,00-3,55 (m, 8H); 3,40-3,20 (m, 8H); 2,30 (s, 3H); 1,95-1,75 (m, 5H); 1,55 (m, 2H); 0,88 (t, 3H)
48	564,20	2,60	DMSO-d6: 9,10 (s a, 1H); 8,38 (d, 1H); 7,75 (s a, 2H); 7,60 (m, 2H); 7,05 (m, 2H); 6,60 (m, 1H); 4,80 (m, 1H); 3,40-4,00 (m, 12H); 3,15 (m, 4H); 1,75-2,00 (m, 5H); 1,22 (d, 6H)
49	592,20	3,10	DMSO-d6: 9,10 (s a, 1H); 8,38 (d, 1H); 7,75 (s a, 2H); 7,60 (m, 2H); 7,05 (m, 2H); 6,60 (m, 1H); 3,40-4,00 (m, 14H); 3,15 (m, 4H); 1,75-2,00 (m, 5H); 0,90 (s, 9H)
50	578,20	3,10	DMSO-d6: 9,10 (s a, 1H); 8,38 (d, 1H); 7,75 (s a, 2H); 7,60 (m, 2H); 7,05 (m, 2H); 6,60 (m, 1H); 3,40-4,00 (m, 14H); 3,15 (m, 4H); 1,75-2,00 (m, 6H); 0,88 (d, 6H)
51	612,20	3,20	DMSO-d6: 9,10 (s a, 1H); 8,38 (d, 1H); 7,75 (s a, 2H); 7,60 (m, 2H); 7,15 (d, 2H); 7,05 (m, 4H); 6,60 (m, 1H); 3,40-4,00 (m, 12H); 3,15 (m, 4H); 2,22 (s, 3H); 1,75-2,00 (m, 6H);
52	592,30,59 2,40	3,00, 2,90	DMSO-d6: 8,86 (s, 1H); 8,38 (s, 1H); 7,70 (s a, 2H); 7,48 (d, 2H); 6,90 (d, 2H); 6,70 (s, 1H); 4,65-4,15 (m, 4H); 3,45 (m, 4H); 3,18 (m, 2H); 2,98 (m, 4H); 2,20 (s, 3H); 1,38 (s, 9H); 1,22 (m, 6H) DMSO-d6: 9,25 (s a, 1H); 8,35 (s, 1H); 7,78 (s a, 2H); 7,62 (d, 2H); 7,23 (m, 2H); 6,75 (s, 1H); 4,60-4,00 (m, 6H); 3,22 (m, 8H); 2,28 (s, 3H); 2,02 (s, 3H); 1,41 (s, 9H); 1,18 (m, 6H)
53	550,30	2,40	DMSO-d6: 9,12 (s a, 1H); 8,35 (s, 1H); 7,75 (s a, 2H); 7,56 (m, 2H); 7,10 (m, 2H); 6,76 (m, 1H); 4,65-4,10 (m, 4H); 3,38 (s, 3H); 3,50 (m, 4h); 3,15 (m, 6H); 2,20 (s, 3H); 1,12 (m, 6H)
54	564,30,56 4,30	2,60,2,60	DMSO-d6: 9,09 (s a, 1H); 8,39 (s, 1H); 7,80 (s a, 2H); 7,56 (m, 2H); 7,08 (m, 2H); 6,76 (m, 1H); 4,65-4,10 (m, 4H); 4,03 (c, 2H); 3,50 (m, 4H); 3,20-3,10 (m, 6H); 2,10 (s, 3H); 1,15 (t, 3H); 1,12 (m, 6H) 2,60,2,60 DMSO-d6: 9,22 (s a, 1H); 8,38 (s, 1H); 7,78 (s a, 2H); 7,60 (m, 2H); 7,20 (m, 2H); 6,65 (s, 1H); 4,60-4,00 (m, 4H); 4,06 (c, 2H); 3,80 (m, 4H); 3,20 (m, 6H); 2,32 (s, 3H); 2,02 (s, 3H); 1,18 (t, 3H); 1,15 (m, 6H)

N° de Comp.	LC/MS	TR	RMN
55	578,40,57 8,40	2,80,2,80	DMSO-d6: 9,09 (s a, 1H); 8,35 (s, 1H); 7,75 (s a, 2H); 7,56 (m, 2H); 7,08 (m, 2H); 6,76 (m, 1H); 4,65-4,10 (m, 4H); 4,00 (c, 2H); 3,55 (m, 4H); 3,30-3,10 (m, 6H); 2,10 (s, 3H); 1,15 (t, 3H); 1,55 (m, 2H); 1,12 (m, 6H); 0,85 (t, 3H) DMSO-d6: 9,22 (s a, 1H); 8,38 (s, 1H); 7,78 (s a, 2H); 7,60 (m, 2H); 7,20 (m, 2H); 6,65 (s, 1H); 4,60-4,00 (m, 4H); 4,00 (c, 2H); 3,80 (m, 4H); 3,20 (m, 6H); 2,32 (s, 3H); 2,02 (s, 3H); 1,58 (m, 2H); 1,15 (m, 6H); 0,88 (t, 3H)
56	578,40	2,80	DMSO-d6: 9,08 (s a, 1H); 8,38 (s, 1H); 7,78 (s a, 2H); 7,56 (m, 2H); 7,05 (m, 2H); 6,75 (m, 1H); 4,80 (m, 1H); 4,60-4,10 (m, 4H); 3,52 (m, 4H); 3,25-3,05 (m, 6H); 2,02 (s, 3H); 1,22 (d, 6H); 1,15 (m, 6H) (
57	606,40	3,30	DMSO-d6: 9,08 (s a, 1H); 8,38 (s, 1H); 7,78 (s a, 2H); 7,56 (m, 2H); 7,05 (m, 2H); 6,75 (m, 1H); 4,60-4,10 (m, 4H); 3,70 (s, 2H); 3,52 (m, 4H); 3,25-3,05 (m, 6H); 2,02 (s, 3H); 1,22 (m, 6H); 0,92 (s, 9H)
58	592,40	3,10	DMSO-d6: 9,08 (s a, 1H); 8,38 (s, 1H); 7,78 (s a, 2H); 7,56 (m, 2H); 7,05 (m, 2H); 6,75 (m, 1H); 4,60-4,10 (m, 4H); 3,80 (d, 2H); 3,52 (m, 4H); 3,25-3,05 (m, 6H); 2,02 (s, 3H); 1,85 (m, 1H); 1,22 (m, 6H); 0,88 (d, 6H)
59	492,40	1,80	DMSO-d6: 8,80 (s, 1H); 8,38 (s, 1H); 7,70 (s a, 2H); 7,48 (d, 2H); 6,85 (d, 2H); 6,78 (s, 1H); 4,60-4,10 (m, 4H); 3,40-3,10 (m, 6H); 2,95 (m, 2H); 2,85 (m, 2H); 2,05 (s, 3H); 1,12 (m, 6H)
60	563,40	2,20	DMSO-d6: 9,18 (s a, 1H); 8,32 (s, 1H); 7,75 (s a, 2H); 7,60 (d, 2H); 7,20 (m, 2H); 6,76 (s, 1H); 6,62 (s a, 1H); 4,60-4,10 (m, 4H); 3,50 (m, 4H); 3,20 (m, 6H); 3,08 (c, 2H); 2,06 (s, 3H); 1,16 (m, 6H); 0,98 (t, 3H)
61	577,40	2,30	DMSO-d6: 9,18 (s a, 1H); 8,32 (s, 1H); 7,75 (s a, 2H); 7,60 (d, 2H); 7,20 (m, 2H); 6,76 (s, 1H); 6,62 (s a, 1H); 4,60-4,10 (m, 4H); 3,55 (m, 4H); 3,22 (m, 6H); 3,00 (m, 2H); 2,06 (s, 3H); 1,40 (m, 2H); 1,16 (m, 6H); 0,80 (t, 3H)
62	577,40	2,30	DMSO-d6: 9,22 (s a, 1H); 8,38 (s, 1H); 7,76 (s a, 2H); 7,62 (d, 2H); 7,22 (m, 2H); 6,76 (s, 1H); 6,32 (m, 1H); 4,60-4,10 (m, 4H); 3,72 (m, 1H); 3,55 (m, 4H); 3,22 (m, 6H); 2,02 (s, 3H); 1,18 (m, 6H); 1,02 (d, 6H)
63	591,40	2,50	DMSO-d6: 9,22 (s a, 1H); 8,38 (s, 1H); 7,76 (s a, 2H); 7,62 (d, 2H); 7,22 (m, 2H); 6,76 (s, 1H); 5,92 (m, 1H); 4,60-4,10 (m, 4H); 3,55 (m, 4H); 3,22 (m, 6H); 2,02 (s, 3H); 1,22 (s, 9H); 1,18 (m, 6H)
64	617,40	2,60	DMSO-d6: 9,22 (s a, 1H); 8,38 (s, 1H); 7,76 (s a, 2H); 7,62 (d, 2H); 7,22 (m, 2H); 6,76 (s, 1H); 5,92 (m, 1H); 4,60-4,10 (m, 4H); 3,40-3,60 (m, 5H); 3,22 (m, 6H); 2,02 (s, 3H); 1,50-1,70 (m, 4H); 1,00-1,30 (m, 12H)
65	635,40	2,40	DMSO-d6: 9,15 (s a, 1H); 8,35 (s, 1H); 7,76 (s a, 2H); 7,55 (d, 2H); 7,20 (m, 2H); 6,76 (s, 1H); 6,66 (m, 1H); 4,60-4,10 (m, 4H); 4,02 (c, 2H); 3,50 (m, 4H); 3,25-3,05 (m, 8H); 2,50 (m, 2H) 2,20 (s, 3H); 1,08 (m, 9H)

N° de Comp.	LC/MS	TR	RMN
66	647,30	2,60	DMSO-d6: 9,10 (s, 1H); 8,35 (m, 2H); 7,75 (s a, 2H); 7,60 (m, 2H); 7,22 (m, 1H); 7,10 (m, 2H); 6,85 (M, 1H); 6,80 (s, 1H); 6,50 (m, 1H); 4,60-4,10 (m, 4H); 3,60 (m, 4H); 3,18 (m, 6H); 2,05 (s, 3H); 1,12 (m, 6H)
67	494,30	2,50	DMSO-d6: 8,92 (s, 1H); 8,35 (s, 1h); 8,12 (s, 1H); 7,75 (s a, 2H); 7,40 (d, 2H); 7,22 (d, 2H); 6,73 (s, 1H); 5,90 (s a, 1H); 4,60-4,10 (m, 4H); 3,20 (m, 2H); 3,10 (c, 2H); 2,02 (s, 3H); 1,15 (s a, 6H); 1,02 (t, 3H)
68	508,30	2,70	DMSO-d6: 8,92 (s, 1H); 8,35 (s, 1h); 8,12 (s, 1H); 7,75 (s a, 2H); 7,40 (d, 2H); 7,22 (d, 2H); 6,73 (s, 1H); 5,90 (s a, 1H); 4,60-4,10 (m, 4H); 3,20 (m, 2H); 3,10 (c, 2H); 2,02 (s, 3H); 1,40 (m, 2H); 1,15 (s a, 6H); 1,02 (t, 3H)
69	608,30	2,70	DMSO-d6: 8,92 (s, 1H); 8,35 (s, 1h); 8,12 (s, 1H); 7,75 (s a, 2H); 7,40 (d, 2H); 7,22 (d, 2H); 6,73 (s, 1H); 5,90 (s a, 1H); 4,60-4,10 (m, 4H); 3,80 (m, 1H); 3,19 (m, 2H); 2,02 (s, 3H); 1,15 (m, 6H); 1,05 (d, 6H)
70	522,30	2,90	DMSO-d6: 8,92 (s, 1H); 8,35 (s, 1h); 8,12 (s, 1H); 7,75 (s a, 2H); 7,40 (d, 2H); 7,22 (d, 2H); 6,73 (s, 1H); 5,90 (s a, 1H); 4,60-4,10 (m, 4H); 3,19 (m, 2H); 2,02 (s, 3H); 1,22 (s, 9H); 1,15 (m, 6H)
71	548,40	3,10	DMSO-d6: 8,92 (s, 1H); 8,35 (s, 1h); 8,12 (s, 1H); 7,75 (s a, 2H); 7,40 (d, 2H); 7,22 (d, 2H); 6,73 (s, 1H); 5,90 (s a, 1H); 4,60-4,10 (m, 4H); 3,42 (m, 1H); 3,20 (m, 2H); 2,02 (s, 3H); 1,78 (m, 2H); 1,68 (m, 2H); 1,55 (m, 1H); 1,30-1,00 (m, 11H)
72	566,40	2,70	DMSO-d6: 8,88 (s, 1H); 8,30 (s, 1h); 8,22 (s, 1H); 7,75 (s a, 3H); 7,40 (d, 2H); 7,22 (d, 2H); 6,73 (s, 1H); 6,10 (s a, 1H); 4,60-4,10 (m, 4H); 4,03 (m, 2H); 3,32-3,15 (m, 4H); 3,02 (m, 1H); 2,55 (m, 1H); 2,02 (s, 3H); 1,10 (m, 9H)
73	578,30	3,00	DMSO-d6: 8,98 (s, 1H); 8,60 (s, 1H); 8,32 (s, 1H); 7,95 (s, 1h); 7,75 (s a, 2H); 7,45 (d, 2h); 7,28 (d, 2H); 7,25 (m, 1H); 7,08 (m, 1H); 6,73 (s, 1H); 4,60-4,10 (m, 4h); 3,15 (m, 2H); 2,02 (s, 3h); 1,15 (m, 6H)
74	610,30	3,40	DMSO-d6: 9,12 (s, 1H); 9,02 (s, 1H); 8,35 (s, 1H); 7,85 (d, 1H); 7,92 (s, 1H); 7,75 (s a, 2H); 7,60 (m, 2h); 7,48 (d, 2H); 7,28 (d, 2h); 7,20 (m, 1H); 6,72 (s, 1H); 4,60-4,10 (m, 4H); 3,20 (m, 2h); 2,02 (s, 3H); 1,15 (m, 6H)
75	481,30	2,70	DMSO-d6: 9,22 (s, 1H); 9,00 (s, 1H); 8,38 (s, 1H); 7,70 (s a, 2H); 7,45 (d, 2H); 7,30 (d, 2H); 7,20 (m, 1H); 6,72 (s, 1H); 4,60-4,10 (m, 4H); 3,60 (s, 3H); 3,30 (m, 2H); 1,12 (m, 6H)

N° de Comp.	LC/MS	TR	RMN
76	495,30 495,30	2,90 2,80	DMSO-d6: 9,22 (s, 1H); 9,00 (s, 1H); 8,38 (s, 1H); 7,70 (s a, 2H); 7,45 (d, 2H); 7,30 (d, 2H); 7,20 (m, 1H); 6,72 (s, 1H); 4,60-4,10 (m, 4H); 4,02 (c, 2H); 3,20 (m, 2H); 1,16 (t, 3H); 1,12 (m, 6H) DMSO-d6: 9,30 (s a, 1H); 9,02 (s a, 1H); 8,40 (s, 1H); 7,75 (s a, 2H); 7,50 (d, 2H); 7,35 (d, 2H); 6,75 (s, 1H); 4,60-4,00 (m, 4H); 4,05 (c, 2H); 3,23 (m, 2H); 2,25 (s, 3H); 2,03 (s, 3H); 1,22 (t, 3H); 1,18 (m, 6H) (
77	509,30	3,10	DMSO-d6: 9,22 (s, 1H); 9,00 (s, 1H); 8,38 (s, 1H); 7,70 (s a, 2H); 7,45 (d, 2H); 7,30 (d, 2H); 7,20 (m, 1H); 6,72 (s, 1H); 4,60-4,10 (m, 4H); 3,98 (t, 2H); 3,20 (m, 2H); 2,02 (s, 3H); 1,55 (m, 2H); 1,15 (m, 6H); 0,89 (t, 3H)
78	509,30 509,40	3,10 3,10	DMSO-d6: 9,22 (s, 1H); 9,02 (s, 1H); 8,38 (s, 1H); 7,78 (s a, 2H); 7,50 (d, 2H); 7,32 (d, 2H); 6,72 (s, 1H); 4,84 (m, 1H); 4,60-0,00 (m, 4H); 3,28 (m, 2H); 2,02 (s, 3H); 1,22 (d, 6H); 1,18 (m, 6H)
79	523,30 523,30	3,30 3,30	DMSO-d6: 9,23 (s, 1H); 9,01 (s, 1H); 8,38 (s, 1H); 7,78 (s a, 2H); 7,48 (d, 2H); 7,32 (d, 2H); 6,78 (s, 1H); 4,60-4,10 (m, 4H); 3,85 (d, 2H); 3,20 (m, 2H); 2,02 (s, 3H); 1,88 (m, 1H); 1,15 (m, 6H); 0,86 (d, 6H) DMSO-d6: 9,22 (s, 1H); 9,02 (s, 1H); 8,38 (s, 1H); 7,78 (s a, 2H); 7,50 (d, 2H); 7,32 (d, 2H); 6,72 (s, 1H); 4,60-4,00 (m, 4H); 3,80 (d, 2H); 3,25 (m, 2H); 2,02 (s, 3H); 1,88 (m, 1H); 1,18 (m, 6H); 0,98 (d, 6H)
80	537,30 537,30	3,50 3,50	DMSO-d6: 9,23 (s, 1H); 9,01 (s, 1H); 8,38 (s, 1H); 7,78 (s a, 2H); 7,48 (d, 2H); 7,32 (d, 2H); 6,78 (s, 1H); 4,60-4,10 (m, 4H); 3,78 (d, 2H); 3,20 (m, 2H); 2,02 (s, 3H); 1,15 (m, 6H); 0,90 (s, 9H) DMSO-d6: 9,22 (s, 1H); 9,02 (s, 1H); 8,38 (s, 1H); 7,78 (s a, 2H); 7,50 (d, 2H); 7,32 (d, 2H); 6,72 (s, 1H); 4,60-4,00 (m, 4H); 3,80 (s, 2H); 3,25 (m, 2H); 2,02 (s, 3H); 1,18 (m, 6H); 0,92 (s, 9H)
81	557,30 557,30	3,50 3,50	DMSO-d6: 9,88 (s, 1H); 9,03 (s, 1H); 8,33 (s, 1H); 7,74 (s a, 2h); 7,53 (d, 2H); 7,32 (d, 2H); 7,18 (d, 2h); 7,06 (d, 2H); 6,72 (s, 1H); 4,60-4,10 (m, 4H); 3,16 (m, 2H); 2,38 (s, 3H); 2,02 (s, 3H); 1,15 (m, 6H) DMSO-d6: 9,86 (s a, 1H); 9,03 (s, 1H); 8,35 (s, 1H); 7,76 (s a, 2H); 7,55 (d, 2H); 7,35 (d, 2H); 7,21 (d, 2H); 7,05 (d, 2H); 6,75 (s, 1H); 4,60-4,00 (m, 4H); 3,22 (m, 2H); 2,30 (s, 3H); 2,02 (s, 3H); 1,18 (m, 6H)
82	605,30	4,40	DMSO-d6: 9,25 (s, 1H); 8,95 (s, 1H); 8,35 (s, 1H); 7,72 (s a, 2H); 7,45 (d, 2H); 7,32 (d, 2H); 6,65 (s, 1H); 4,60-4,10 (m, 6H); 3,20 (m, 2H); 2,05 (s, 3H); 1,98 (m, 2H); 1,65 (m, 2H); 1,45 (m, 1H); 1,38 (m, 1H); 1,18-1,00 (m, 8H); 0,85 (m, 6H); 0,78 (d, 3H)
83	605,30	4,40	DMSO-d6: 9,25 (s, 1H); 8,95 (s, 1H); 8,35 (s, 1H); 7,72 (s a, 2H); 7,45 (d, 2H); 7,32 (d, 2H); 6,65 (s, 1H); 4,60-4,10 (m, 6H); 3,20 (m, 2H); 2,05 (s, 3H); 1,98 (m, 2H); 1,65 (m, 2H); 1,45 (m, 1H); 1,38 (m, 1H); 1,18-1,00 (m, 8H); 0,85 (m, 6H); 0,78 (d, 3H)

N° de Comp.	LC/MS	TR	RMN
84	523,30	3,30	DMSO-d6: 8,98 (s a, 1H); 8,94 (s, 1H); 8,38 (s, 1H); 7,72 (s a, 2H); 7,45 (d, 2H); 7,25 (d, 2H); 6,73 (s, 1H); 4,60-4,10 (m, 4H); 3,20 (m, 2H); 2,02 (s, 3H); 1,40 (s, 9H); 1,15 (m, 6H)
85	494,30	2,40	DMSO-d6: 8,92 (s, 1H); 8,32 (d, 1H); 8,05 (s, 1H); 7,72 (s a, 2h); 7,38 (d, 2H); 7,22 (d, 2h); 6,63 (m, 1H); 6,02 (s a, 1H); 4,10-3,55 (m, 6H); 3,40 (m, 2H); 3,00 (t, 2H); 2,00-1,75 (m, 5H); 1,40 (m, 2H); 0,85 (t, 3H)
86	494,30	2,40	DMSO-d6: 8,92 (s, 1H); 8,32 (d, 1H); 8,05 (s, 1H); 7,72 (s a, 2h); 7,38 (d, 2H); 7,22 (d, 2h); 6,63 (m, 1H); 6,02 (s a, 1H); 4,10-3,55 (m, 7H); 3,40 (m, 2H); 1,75-2,00 (m, 5H); 1,05 (d, 6H)
87	508,30	2,70	
88	534,30	2,90	DMSO-d6: 8,92 (s, 1H); 8,32 (d, 1H); 8,05 (s, 1H); 7,72 (s a, 2h); 7,38 (d, 2H); 7,22 (d, 2h); 6,63 (m, 1H); 6,02 (s a, 1H); 4,10-3,55 (m, 6H); 3,40 (m, 3H); 1,45-2,10 (m, 10H); 1,35-1,00 (m, 5H)
89	552,30	2,50	
90	467,20	2,40	DMSO-d6: 9,25 (s a, 1H); 8,98 (s, 1H); 8,38 (s, 1H); 7,75 (s a, 2H); 7,42 (d, 2H); 7,28 (d, 2H); 6,60 (m, 1H); 4,10-3,55 (m, 6H); 3,60 (s, 3H); 3,42 (m, 2H); 2,00-1,75 (m, 5H)
91	481,30	2,60	DMSO-d6: 9,25 (s a, 1H); 8,98 (s, 1H); 8,38 (s, 1H); 7,75 (s a, 2H); 7,42 (d, 2H); 7,28 (d, 2H); 6,60 (m, 1H); 4,03 (c, 2H); 4,10-3,55 (m, 6H); 3,42 (m, 2H); 2,00-1,75 (m, 5H); 1,18 (t, 3H)
92	495,30	2,90	DMSO-d6: 9,25 (s a, 1H); 8,98 (s, 1H); 8,38 (s, 1H); 7,75 (s a, 2H); 7,42 (d, 2H); 7,28 (d, 2H); 6,60 (m, 1H); 4,10-3,55 (m, 6H); 3,98 (t, 2H); 3,42 (m, 2H); 2,00-1,75 (m, 5H); 1,58 (m, 2H); 0,93 (t, 3H)
93	495,30	2,80	DMSO-d6: 9,25 (s a, 1H); 8,98 (s, 1H); 8,38 (s, 1H); 7,75 (s a, 2H); 7,42 (d, 2H); 7,28 (d, 2H); 6,60 (m, 1H); 4,82 (m, 1H); 4,10-3,55 (m, 6H); 3,42 (m, 2H); 2,00-1,75 (m, 5H); 1,20 (d, 6H)
94	509,30	3,10	DMSO-d6: 9,25 (s a, 1H); 8,98 (s, 1H); 8,38 (s, 1H); 7,75 (s a, 2H); 7,42 (d, 2H); 7,28 (d, 2H); 6,60 (m, 1H); 4,10-3,55 (m, 6H); 3,60 (d, 2H); 3,42 (m, 2H); 2,00-1,75 (m, 5H); 0,89 (d, 6H)
95	523,30	3,30	DMSO-d6: 9,25 (s a, 1H); 8,98 (s, 1H); 8,38 (s, 1H); 7,75 (s a, 2H); 7,42 (d, 2H); 7,28 (d, 2H); 6,60 (m, 1H); 4,10-3,55 (m, 6H); 3,75 (s, 2H); 3,42 (m, 2H); 2,00-1,75 (m, 5H); 0,91 (s, 9H)

N° de Comp.	LC/MS	TR	RMN
96	543,30	3,30	DMSO-d6: 9,85 (s a, 1H); 9,05 (s a, 1H); 8,32 (d, 1H); 7,75 (s a, 2h); 7,50 (d, 2h); 7,32 (d, 2H); 7,20 (d, 2H); 7,05 (d, 2h); 6,60 (m, 1h); 4,10-3,55 (m, 6H); 3,40 (m, 2H); 2,25 (s, 3H); 2,00-1,75 (m, 5H)
97	591,30	3,30	DMSO-d6: 9,25 (s a, 1H); 8,86 (s a, 1h); 8,42 (d, 1H); 7,75 (s a, 2H); 7,45 (d, 2H); 7,32 (d, 2H); 6,62 (m, 1H); 4,50 (m, 1H); 4,10-3,55 (m, 6H); 3,40 (m, 2H); 2,00-1,20 (m, 11H); 1,10-0,72 (m, 12H)
98	591,30	4,20	DMSO-d6: 9,25 (s a, 1H); 8,86 (s a, 1h); 8,42 (d, 1H); 7,75 (s a, 2H); 7,45 (d, 2H); 7,32 (d, 2H); 6,62 (m, 1H); 4,50 (m, 1H); 4,10-3,55 (m, 6H); 3,40 (m, 2H); 2,00-1,20 (m, 11H); 1,10-0,72 (m, 12H)
99	422,20	1,51	8,36 (s a, 1H), 8,11 (s a, 1H), 7,25 (s a, 2H), 6,90 (d a, 2H), 6,53 3 (d a, 4H), 4,59-3,98 (m, 6H), 3,04 (s a, 2H), 2,03 (m, 3H), 1,20 (s a, 6H).
100	522,20	2,41	¹ H RMN (500 MHz, DMSO-d6) 9,31 (s a, 1H), 8,78 (s a, 1H), 8,11 (d, 1H), 7,47 (d, 2H), 7,32 (d, 2H), 7,17-6,79 (m, 4H), 4,14 (d, 2H), 3,84 (d, 4H), 3,25 (d, 2H), 2,08 (s, 3H), 1,91 (m, 1H), 1,23 (s a, 6H), 0,93 (d, 6H).
101	494,20	2,06	¹ H RMN (500 MHz, DMSO-d6) 9,29 (s a, 1H), 8,96 (s a, 1H), 8,10 (d, 1H), 7,47 (d, 2H), 7,31 (d, 2H), 7,06 (s a, 2H), 6,90 (s a, 2H), 4,09 (m, 3H), 3,23 (d, 2H), 2,08 (s, 3H), 1,23 (m, 12H).
102	508,20	2,25	¹ H RMN (500 MHz, DMSO-d6) 9,23 (s a, 1H), 8,93 (s a, 1H), 8,12 (d, 1H), 7,47 (d, 2H), 7,29 (d, 2H), 7,04 (s a, 2H), 6,83 (s a, 2H), 4,16 (d, 3H), 4,00 (m, 3H), 3,18 (d a, 2H), 2,07 (s, 3H), 1,63 (m, 2H), 1,22 (s a, 6H), 0,93 (t, 3H).
103	508,20	2,20	¹ H RMN (500 MHz, DMSO-d6) 9,23 (s a, 1H), 8,94 (s a, 1H), 8,10 (d, 1H), 7,46 (d, 2H), 7,30 (d, 2H), 7,05 (s a, 2H), 6,87 (s a, 2H), 4,85 (m, 1H), 4,15 (d, 2H), 3,21 (d a, 2H), 2,08 (s, 3H), 1,24 (m, 14H).
104	536,20	2,60	¹ H RMN (500 MHz, DMSO-d6) 9,26 (s a, 1H), 8,91 (s a, 1H), 8,11 (d, 1H), 7,49 (d, 2H), 7,31 (s a, 2H), 7,01 (s a, 2H), 6,78 (s a, 2H), 4,17 (d, 2H), 3,76 (s, 2H), 3,14 (m, 2H), 2,07 (s, 3H), 1,22 (m, 7H), 0,94 (m, 10H).
105	493,40	1,80	¹ H RMN (500 MHz, DMSO-d6) 8,88 (s a, 1H), 8,16-8,05 (m, 2H), 7,44 (d, 2H), 7,23 (d, 2H), 7,13-7,01 (m, 2H), 6,89 (s a, 1H), 5,94 (s a, 1H), 4,15 (d, 4H), 3,24 (s a, 1H), 3,08 (m, 2H), 2,08 (s, 3H), 1,32-1,11 (m, 8H), 1,04 (t, 3H).
106	507,40 1,90	(d,	¹ H RMN (500 MHz, DMSO-d6) 8,88 (s a, 1H), 8,11 (m, 2H), 7,42 (d, 2H), 7,22 (d, 2H), 7,06 (s a, 2H), 6,88 (s a, 1H), 5,99 (s a, 1H), 4,17 4H), 3,22 (s a, 1H), 3,02 (m, 2H), 2,08 (s, 3H), 1,42 (m, 2H), 1,25 (m, 8H), 0,87 (m, 3H).

N° de Comp.	LC/MS	TR	RMN
107	507,40	1,90	¹ H RMN (500 MHz, DMSO-d6) 8,87 (s a, 1H), 8,10 (m, 1H), 8,02 (s a, 1H), 7,43 (d, 2H), 7,23 (d, 2H), 7,06 (m, 2H), 6,87 (s a, 1H), 5,84 (s a, 1H), 4,15 (d, 4H), 3,74 (m, 1H), 3,23 (m, 1H), 2,07 (s, 3H), 1,25 (m, 8H), 1,07 (m, 6H).
108	521,40	2,10	¹ H RMN (500 MHz, DMSO-d6) 8,85 (s a, 1H), 8,10 (m, 1H), 7,97 (s a, 1H), 7,42 (d, 2H), 7,20 (m, 2H), 7,05 (m, 2H), 6,87 (s a, 1H), 5,83 (s a, 1H), 4,15 (d, 4H), 3,22 (s a, 1H), 2,07 (s, 3H), 1,30-1,17 (m, 17H).
109	522,40	2,40	¹ H RMN (500 MHz, DMSO-d6) 9,02 (s a, 1H), 8,92 (s a, 1H), 8,11 (d, 1H), 7,45 (d, 2H), 7,29 (d, 2H), 7,05 (s, 2H), 6,87 (s a, 2H) 4,16 (d, 2H), 3,23 (s a, 2H), 2,08 (s, 3H), 1,46 (s, 10H). 1,23 (s a, 7H).
110	520,30	2,51	
111	506,30	2,41	¹ H RMN (500 MHz, DMSO-d6) 9,62 (s, 1H), 9,00 (s a, 1H), 8,11 (s, 1H), 7,48 (dd, 4H), 7,13-6,77 (m, 4H), 4,15 (d, 4H), 3,22 (d a, 2H), 2,13 (m, 2H), 2,08 (s, 3H), 1,23 (s a, 6H), 0,93 (m, 7H).
112	465,40	2,40	DMSO-d6: 9,65 (s, 1H); 9,02 (s, 1H); 8,35 (s, 1H); 7,75 (s a, 2H); 7,52 (d, 2H); 7,40 (d, 2H); 6,74 (s, 1H); 4,60-4,00 (m, 4H); 3,20 (m, 2H); 2,05 (s, 3H); 2,02 (s, 3H); 1,15 (m, 6H)
113	563,30 563,20	2,10 2,03	¹ H RMN (500 MHz, DMSO-d6) 8,70 (s, 1H), 8,14 (d, 1H), 7,44 (d, 2H), 6,99-6,79 (m, 4H), 6,61 (s a, 2H), 4,20 (d a, 3H), 4,06 (c, 2H), 3,49 (m, 4H), 3,04 (d, 2H), 2,97 (m, 4H), 2,07 (s, 3H), 1,20 (m, 10H).
114	537,40	3,40	DMSO-d6: 9,18 (s, 1H); 8,38 (s, 1H); 7,76 (s a, 2H); 7,55 (d, 2H); 7,12 (d, 2H); 6,75 (m, 1H); 4,70-4,00 (m, 4H); 3,18 (m, 2H); 3,06 (s, 3H); 2,03 (s, 3H); 1,32 (s, 9H); 1,15 (m, 6H)
115	523,40	3,10	DMSO-d6: 9,15 (s, 1H); 8,34 (d, 1H); 7,72 (s a, 2H); 7,52 (d, 2H); 7,12 (d, 2H); 6,60 (m, 1H); 4,00-3,55 (m, 6H); 3,45-3,35 (m, 2H); 3,12 (s, 3H); 1,95-1,75 (m, 5H); 1,32 (s, 9H)
116	437,40	1,80	DMSO-d6: 8,60 (s, 1H); 8,35 (s, 1H); 7,68 (s a, 2H); 7,32 (d, 2H); 6,70 (s, 1H); 6,45 (d, 2H); 5,15 (s a, 1H); 4,60-4,00 (m, 4H); 3,22 (m, 2H); 2,62 (s, 3H); 2,02 (s, 3H); 1,16 (m, 6H)
117	423,40	1,60	DMSO-d6: 8,56 (s, 1H); 8,36 (d, 1H); 7,65 (s a, 2H); 7,28 (d, 2H); 6,55 (m, 1H); 6,45 (d, 2H); 5,15 (s a, 1H); 4,00-3,55 (m, 6H); 3,45-3,35 (m, 2H); 2,62 (s, 3H); 2,00-1,75 (m, 5H)
118	523,40	3,20	DMSO-d6: 9,18 (s, 1H); 8,32 (s, 1H); 7,78 (s a, 2H); 7,58 (d, 2H); 7,15 (d, 2H); 6,75 (m, 1H); 4,60-4,00 (m, 4H); 3,88 (c, 2H); 3,22 (m, 2H); 3,18 (s, 3H); 2,02 (s, 3H); 1,55 (m, 2H); 1,18 (m, 6H); 0,72 (m, 3H)

N° de Comp.	LC/MS	TR	RMN
119	523,40	3,20	DMSO-d6: 9,18 (s, 1H); 8,32 (s, 1H); 7,78 (s a, 2H); 7,58 (d, 2H); 7,15 (d, 2H); 6,75 (m, 1H); 4,78 (m, 1H); 4,60-4,00 (m, 4H); 3,22 (m, 2H); 3,18 (s, 3H); 2,02 (s, 3H); 1,18 (m, 12H);
120	537,40	3,40	DMSO-d6: 9,18 (s, 1H); 8,32 (s, 1H); 7,78 (s a, 2H); 7,58 (d, 2H); 7,15 (d, 2H); 6,75 (m, 1H); 4,60-4,00 (m, 4H); 3,75 (d, 2H); 3,22 (m, 2H); 3,18 (s, 3H); 2,02 (s, 3H); 1,76 (m, 1H); 1,18 (m, 6H); 0,75 (m, 6H);
121	571,40	3,60	DMSO-d6: 9,22 (s, 1H); 8,35 (s, 1H); 7,78 (s a, 2H); 7,65 (d, 2H); 7,32 (d, 2H); 7,15 (d, 2H); 6,96 (m, 2H); 6,72 (m, 1H); 4,60-4,00 (m, 4H); 3,22 (m, 5H); 2,20 (s, 3H); 2,02 (s, 3H); 1,18 (m, 6H)
122	603,40	2,80	DMSO-d6: 9,85 (s, 1H); 8,35 (d, 1H); 7,68 (s a, 2H); 7,47 (d, 2H); 6,86 (d, 2H); 6,63 (m, 1H); 4,00 (m, 2H); 4,00-3,55 (m, 6H); 3,40 (m, 6H); 2,92 (m, 4H); 1,90 (m, 2H); 1,32 (s, 9H)
123	503,40	1,70	DMSO-d6: 9,80 (s, 1H); 8,35 (d, 1H); 7,66 (s a, 2H); 7,42 (d, 2H); 6,83 (d, 2H); 6,63 (m, 1H); 4,00 (m, 2H); 4,00-3,20 (m, 8H); 2,85-2,95 (m, 8H); 1,90 (m, 2H);
124	575,40	2,50	DMSO-d6: 8,88 (s, 1H); 8,38 (d, 1H); 7,72 (s a, 2H); 7,48 (d, 2H); 6,96 (d, 2H); 6,62 (m, 1H); 4,06 (c, 2H); 4,03 (m, 2H); 4,00-3,60 (m, 4H); 3,55-3,35 (m, 8H); 2,92 (m, 4H); 1,85 (m, 2H); 1,15 (t, 3H)
125	589,40 2,70		DMSO-d6: 8,88 (s, 1H); 8,38 (d, 1H); 7,72 (s a, 2H); 7,48 (d, 2H); 6,96 (d, 2H); 6,62 (m, 1H); 4,00 (m, 2H); 3,96 (t, 2H); 4,00-3,60 (m, 4H); 3,55-3,35 (m, 8H); 2,92 (m, 4H); 1,85 (m, 2H); 1,58 (m, 2H); 0,82 (t, 3H)
126	481,40	2,60	DMSO-d6: 9,20 (s, 1H); 8,32 (d, 1H); 7,75 (s a, 2H); 7,52 (d, 2H); 7,15 (d, 2H); 6,60 (d, 1H); 4,10-3,55 (m, 9H); 3,40 (, 2H); 3,12 (s, 3H); 2,00-1,75 (m, 5H)
127	495,40	2,80	DMSO-d6: 9,20 (s, 1H); 8,32 (d, 1H); 7,75 (s a, 2H); 7,52 (d, 2H); 7,15 (d, 2H); 6,60 (d, 1H); 4,00 (m, 2H); 4,10-3,55 (m, 6H); 3,45 (2H); 3,10 (s, 3H); 2,00-1,75 (m, 5H); 1,10 (m, 3H)
128	591,30	2,57	¹ H RMN (500 MHz, DMSO-d6) 9,08 (s a, 1H), 8,11 (d, 1H), 7,53 (d, 2H), 7,15-7,01 (m, 6H), 4,14 (d, 3H), 3,83 (d, 2H). 3,59 (s a, 4H), 3,30 (d, 2H), 3,15 (s a, 4H), 2,08 (s, 3H), 1,89 (m, 1H), 1,23 (s a, 6H), 0,90 (m, 7H).
129	509,40	3,00	DMSO-d6: 9,20 (s, 1H); 8,32 (d, 1H); 7,76 (s a, 2H); 7,55 (d, 2H); 7,16 (d, 2H); 6,60 (m, 1H); 3,98 (m, 2H); 4,00-3,55 (m, 6H); 3,55 (m, 2H); 3,10 (s, 3H); 2,00-1,75 (m, 5H); 1,50 (m, 2H); 0,80 (m, 3H)
130	509,40	3,00	DMSO-d6: 9,20 (s, 1H); 8,32 (d, 1H); 7,76 (s a, 2H); 7,55 (d, 2H); 7,16 (d, 2H); 6,60 (m, 1H); 4,72 (m, 1H); 4,00-3,55 (m, 6H); 3,55 (m, 2H); 3,10 (s, 3H); 2,00-1,75 (m, 5H); 1,22 (m, 6H)

N° de Comp.	LC/MS	TR	RMN
131	523,40	3,20	DMSO-d6: 9,20 (s, 1H); 8,32 (d, 1H); 7,76 (s a, 2H); 7,55 (d, 2H); 7,16 (d, 2H); 6,60 (m, 1H); 4,00-3,55 (m, 8H); 3,55 (s, 2H); 3,12 (s, 3H); 2,00-1,75 (m, 6H); 0,80 (m, 6H)
132	537,40	3,40	DMSO-d6: 9,20 (s, 1H); 8,32 (d, 1H); 7,76 (s a, 2H); 7,55 (d, 2H); 7,16 (d, 2H); 6,60 (m, 1H); 4,00-3,55 (m, 8H); 3,55 (m, 2H); 3,12 (s, 3H); 2,00-1,75 (m, 5H); 0,70 (m, 9H)
133	557,30	3,40	DMSO-d6: 9,22 (s, 1H); 8,32 (d, 1H); 7,72 (s a, 2H); 7,58 (d, 2H); 7,25 (d, 2H); 7,15 (d, 2H); 6,98 (m, 2H); 6,60 (m, 1H); 4,00-3,55 (m, 6H); 3,40 (m, 2H); 3,20 (m, 3H); 2,20 (s, 3H); 2,00-1,75 (m, 5H)
134	543,30	3,20	DMSO-d6: 9,22 (s, 1H); 8,40 (d, 1H); 7,70 (s a, 2H); 7,62 (d, 2H); 7,30 (m, 4H); 7,18 (m, 1H); 7,10 (m, 2H); 6,60 (m, 1H); 4,00-3,55 (m, 6H); 3,40 (m, 2H); 3,28 (m, 3H); 2,00-1,75 (m, 5H)
135	573,30	3,20	DMSO-d6: 9,22 (s, 1H); 8,34 (d, 1H); 7,70 (s a, 2H); 7,62 (d, 2H); 7,20 (m, 2H); 7,00 (m, 2H); 6,90 (m, 2H); 6,62 (m, 1H); 4,00-3,55 (m, 9H); 3,40 (m, 2H); 3,25 (m, 3H); 2,00-1,75 (m, 5H)
136	534,30	3,10	DMSO-d6: 9,02 (s a, 1H); 8,92 (s, 1H); 8,40 (d, 1H); 7,62 (s a, 2H); 7,40 (d, 2H); 7,30 (d, 2H); 6,62 (m, 1H); 4,10-3,55 (m, 8H); 3,40 (m, 2H); 1,86 (m, 2H); 1,40 (s, 9H)
137	506,40	2,70	DMSO-d6: 9,32 (s, 1H); 8,95 (s, 1H); 8,32 (d, 1H); 7,75 (s a, 2H); 7,42 (d, 2H); 7,25 (d, 2H); 6,65 (m, 1H); 4,05 (c, 2H); 4,00 (m, 2H); 4,00-3,40 (m, 8H); 1,85 (m, 2H); 1,15 (t, 3H)
138	568,40	3,30	DMSO-d6: 9,88 (s a, 1H); 9,05 (s, 1H); 8,35 (d, 1H); 7,75 (s a, 2H); 7,50 (d, 2H); 7,32 (d, 2H); 7,18 (d, 2H); 7,02 (d, 2H); 6,62 (m, 1H); 3,98 (m, 2H); 4,00-3,30 (m, 8H); 2,29 (s, 3H); 1,88 (m, 2H);
139	577,20	2,31	¹ H RMN (500 MHz, CD30D) 8,04 (d, 1H). 7,65 (s a, 2H), 7,37 (m, 4H), 4,13-3,98 (m, 4H), 3,82 (s a, 4H), 3,61-3,32 (m, 5H), 2,65 (s, 8H), 2,20 (s, 3H), 1,70 (m, 2H), 1,38 (s a, 4H), 0,98 (t, 3H).
140	588,20	2,10	¹ H RMN (500 MHz, CD30D) 7,99 (m, 1H), 7,64 (m, 2H), 7,41-7,22 (m, 4H), 4,08 (t, 2H), 4,04-3,71 (m, 12H), 3,66 (m, 2H), 3,43 (s a, 3H), 2,65 (s, 4H), 2,03 (s a, 2H), 1,69 (m, 2H), 0,98 (t, 3H).
141	574,30	2,80	DMSO-d6: 8,95 (m, 1H); 8,05 (m, 1H); 7,50 (m, 2H); 7,05 (m, 1H); 6,90 (m, 5H); 4,00 (m, 4H); 4,00-3,50 (m, 4H); 3,00 (m, 4H); 1,85 (m, 2H); 1,22 (t, 3H)
142	605,30	2,00	¹ H RMN (500 MHz, DMSO-d6) 9,11 (s a, 1H), 8,11 (d, 1H), 7,53 (d, 2H), 7,17-6,96 (m, 6H), 4,14 (d, 2H), 3,75 (s, 2H), 3,61 (s a, 5H), 3,31 (d, 2H), 3,17 (s a, 4H), 2,08 (s, 3H), 1,24 (s a, 6H), 0,93 (s, 10 H).

N° de Comp.	LC/MS	TR	RMN
143	577,30	2,22	¹ H RMN (500 MHz, DMSO-d6) 8,99 (s a, 1H), 8,11 (d, 1H), 7,50 (d, 2H), 7,13-6,84 (m, 6H), 4,80 (m, 1H), 4,14 (d, 2H). 3,54 (s a, 5H), 3,25 (d a, 2H), 3,09 (s a, 4H), 2,08 (s, 3H), 1,20 (m, 13H).
144	585,40	2,20	DMSO-d6: 9,02 (s a, 1H); 8,08 (d, 1H); 7,52 (d, 2H); 7,15 (m, 1H); 6,98 (m, 5H) 4,05 (c, 2H); 3,85 (m, 4H); 3,55 (m, 6H); 3,35 (m, 2H); 3,12 (m, 4H); 2,88 (s, 3H); 1,90 (m, 2H); 1,15 (t, 3H)
145	599,40	2,30	
146	613,50	2,10	
147	627,50	2,30	DMSO-d6: 8,95 (s a, 1H); 8,06 (d, 1H); 7,42 (m, 2H); 7,10-6,90 (m, 6H); 4,05 (c, 2h); 3,82 (m, 4H); 3,52 (m, 6H); 3,28 (m, 2H); 3,05 (m, 6H); 1,88 (m, 2H); 1,52 (m, 2H); 1,25 (m, 2H); 1,20 (t, 3H); 0,80 (t, 3H)
148	565,40	2,30	DMSO-d6: 8,95 (s a, 1H); 8,06 (d, 1H); 7,48 (m, 2H); 7,10-6,90 (m, 6H); 4,06 (c, 2H); 3,80 (m, 4H); 3,60 (m, 2H); 3,55 (s, 3H); 3,50 (m, 4H); 3,35 (m, 2H); 3,00 (m, 4H); 1,80 (m, 2H); 1,16 (t, 3H)
149	579,40	2,40	
150	593,50	2,20	8,95 (s a, 1H); 8,02 (d, 1H); 7,42 (m, 2H); 7,10-6,90 (m, 6h); 4,05 (c, 2H); 3,80-3,40 (m, 14H); 3,00 (m, 4H); 1,85 (m, 2H); 1,35 (m, 2H); 1,20 (m, 3H); 0,75 (m, 3H)
151	593,50	2,30	8,95 (s a, 1H); 8,02 (d, 1H); 7,42 (m, 2H); 7,10-6,90 (m, 6h); 4,62 (m, 1H); 4,02 (c, 2H); 3,80 (m, 4H); 3,60-3,40 (m, 8H); 3,02 (m, 4H); 1,80 (m, 2H); 1,20 (t, 3H); 1,02 (m, 6H)
152	585,30	2,00	
153	599,30	2,10	
154	613,30	2,30	DMSO-d6: 8,96 (s a, 1H); 8,03 (d, 1H); 7,42 (d, 2H); 7,20-6,80 (m, 6H); 3,80-3,60 (m, 8H); 3,40 (m, 2H); 3,35 (m, 4H); 3,10 (m, 6H); 1,85 (m, 2H); 1,45 (m, 2H); 1,22 (m, 3H); 0,80 (m, 3H)

Nº de Comp.	LC/MS	TR	RMN
155	613,30	2,30	DMSO-d6: 8,96 (s a, 1H); 8,03 (d, 1H); 7,42 (d, 2H); 7,20-6,80 (m, 6H); 4,60 (m, 1H); 3,90-3,10 (m, 6H); 3,32 (m, 6H); 3,12 (m, 6H); 1,80 (m, 2H); 1,22 (m, 3H); 1,06 (m, 6H)
156	579,20	1,70	¹ H RMN (500 MHz, CD30D) 7,98 (m, 1H), 7,69 (s a, 2H), 7,51-7,33 (m, 3H), 7,28 (s a, 1H), 4,94 (m, 1H), 3,97 -3,78 (m, 10H), 3,63 (s a, 3H), 3,60-3,42 (m, 6H), 1,96 (s a, 2H), 1,30 (d, 6H).
157	593,20	1,80	¹ H RMN (500 MHz, CD30D) 7,99 (m, 1H), 7,69 (s a, 2H), 7,51-7,34 (m, 3H), 7,28 (s a, 1H). 4,93 (m, 1H), 4,11-3,98 (m, 2H), 3,98-3,77 (m, 10H), 3,63-3,37 (m, 6H), 1,97 (s a, 2H), 1,28 (d, 6H), 1,15 (m, 3H).
158	579,20	1,70	¹ H RMN (500 MHz, DMSO-d6) 9,04 (s a, 1H), 8,07 (d, 1H), 7,50 (d, 2H), 7,18-6,96 (m, 6H), 3,99 (t, 2H), 3,87- 3,76 (m, 4H), 3,65 (m, 2H), 3,60- 3,49 (m, 8H), 3,41 (s a, 2H), 3,08 (s a, 3H), 1,85 (m, 2H), 1,59 (m, 2H), 0,91 (t, 3H).
159	593,20	1,80	¹ H RMN (500 MHz, DMSO-d6) 9,01 (s a, 1H), 8,06 (d, 1H), 7,49 (d, 2H), 7,16-6,92 (m, 6H), 3,99 (t, 2H), 3,87-3,77 (m, 4H), 3,65 (s a,2H), 3,54 (s a, SH), 3,41 (s a, 2H), 3,06 (s a, 4H), 1,84 (s a, 2H), 1,59 (m, 2H), 1,07 (m, 4H), 0,91 (t, 3H).
160	607,20	1,90	
161	607,20	1,90	
162	599,20	1,70	¹ H RMN (500 MHz, DMSO-d6) 9,03 (s a, 1H), 8,08 (d, 1H), 7,50 (d, 2H), 7,20-6,89 (m, 6H), 4,00 (t, 2H), 3,92-3,80 (m, 4H), 3,55 (m, 8H), 3,09 (s a, 4H), 2,90 (s, 3H), 1,92 (m, 2H), 1,60 (m, 2H), 0,90 (t, 3H).
163	613,20	1,70	
164	627,20	1,90	
165	627,20	1,80	

N° de Comp.	LC/MS	TR	RMN
166	548,30	2,00	DMSO-d6: 9,60 (s a, 1H); 8,95 (s a, 1H); 8,40 (s, 1H); 7,50 (d, 2H); 6,92 (d, 2H); 6,72 (s, 1H); 4,10-3,90 (m, 6H); 3,75 (m, 3H); 3,50 (m, 4H); 3,00 (m, 4H); 2,82 (d, 3h); 2,38 (m, 2H); 2,15 (m, 1H); 1,88 (m, 2H); 1,15 (t, 3h)
167	439,30	2,10	DMSO-d6: 8,99 (s a, 1H); 8,32 (s a, 1H); 7,75 (s a, 2H); 7,50 (m, 2H); 7,05 (m, 2H); 6,60 (m, 1H); 4,06 (c, 2H); 3,55 (m, 4H); 3,10 (m, 4H); 2,80 (s, 3H); 1,22 (t, 3H)
168	599,10	160	¹ H RMN (500 MHz, CD3OD) 7,98 (d, 1H), 7,64 (d, 2H), 7,40-7,27 (m, 4H), 4,99 (m, 1 H), 3,97 (s a, 3H), 3,79 (s a, 3H), 3,70 (t, 2H), 3,53-3,37 (m, 6H), 2,99 (s, 1H), 2,92 (s, 2H), 2,86 (s, 1H), 2,82 (s, 1H), 2,35 (t, 1H), 2,04 (m, 2H), 1,28 (m, 5H).
169	613,20	1,70	¹ H RMN (500 MHz, CD3OD) 7,99 (d, 1H), 7,65 (d, 2H), 7,39-7,25 (m, 4H), 4,93 (m, 1H), 3,93 (m, 4H), 3,80 (m, 4H), 3,73 (t, 2H), 3,53-3,39 (m, 6H), 3,11 (m, 2H), 2,03 (m, 2H), 1,28 (m, 9H).
170	465,90	2,39	DMSO-d6: 9,30 (s a, 1H); 9,02 (m, 1H); 8,03 (m, 1H); 7,42 (d, 2H); 7,28 (d, 2H); 7,10-6,90 (m, 3h); 3,80-3,60 (m, 6H); 3,60 (s, 3H); 3,50-3,40 (m, 2h); 1,95 (m, 3H); 1,85 (m, 2H)
171	479,90	2,67	DMSO-d6: 9,30 (s a, 1H); 9,02 (m, 1H); 8,03 (m, 1H); 7,42 (d, 2H); 7,28 (d, 2H); 7,10-6,90 (m, 3H); 4,04 (c, 2H); 3,80 (m, 6H); 3,50-3,40 (m, 2H); 1,95 (m, 3H); 1,85 (m, 2H); 1,22 (t, 3H)
172	493,90	3,03	DMSO-d6: 9,30 (s a, 1H); 9,02 (m, 1H); 8,03 (m, 1H); 7,42 (d, 2H); 7,28 (d, 2H); 7,10-6,90 (m, 3H); 3,98 (t, 2H); 3,90-3,60 (m, 6H); 3,50-3,40 (m, 2H); 1,95 (m, 3H); 1,85 (m, 2H); 1,60 (m, 2H); 0,90 (t, 3H)
173	493,90	2,97	DMSO-d6: 9,30 (s a, 1H); 9,02 (m, 1H); 8,03 (m, 1H); 7,42 (d, 2H); 7,28 (d, 2H); 7,10-6,90 (m, 3H); 4,82 (m, 1H); 3,90-3,60 (m, 6H); 3,50-3,40 (m, 2H); 1,95 (m, 3H); 1,85 (m, 2H); 1,22 (d, 6H)
174	507,90	3,40	DMSO-d6: 9,30 (s a, 1H); 9,02 (m, 1H); 8,03 (m, 1H); 7,42 (d, 2H); 7,28 (d, 2H); 7,10-6,90 (m, 3H); 4,02 (t, 2H); 3,90-3,60 (m, 6H); 3,50-3,40 (m, 2H); 1,95 (m, 3H); 1,85 (m, 2H); 1,60 (m, 2h); 1,36 (m, 2H); 0,90 (t, 3H)
175	507,90	3,38	DMSO-d6: 9,30 (s a, 1H); 9,02 (m, 1H); 8,03 (m, 1H); 7,42 (d, 2H); 7,28 (d, 2H); 7,10-6,90 (m, 3H); 3,90-3,60 (m, 6H); 3,80 (d, 2H); 3,50-3,40 (m, 2H); 1,95 (m, 3H); 1,85 (m, 3H); 0,89 (d, 6H)
176	522,00	3,70	DMSO-d6: 9,30 (s a, 1H); 9,02 (m, 1H); 8,03 (m, 1H); 7,42 (d, 2H); 7,28 (d, 2H); 7,10-6,90 (m, 3H); 4,00-3,30 (m, 10H); 1,95-1,85 (m, 5H); 0,88 (s, 9H)

Ejemplo 22. Inhibición de FLT-3:

Se exploraron compuestos con respecto a su capacidad de inhibir la actividad de FLT-3 usando un ensayo de unión a filtro radiométrico. Este ensayo supervisa la incorporación de ^{33}P en un sustrato poli(Glu, Tyr) 4:1 (pE4Y). Las reacciones se realizaron 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 del sustrato en el ensayo fueron ATP 90 μM y pE4Y a 0,5 mg/ml (ambos de Sigma Chemicals, St Louis, MO). La concentración final de compuestos generalmente está comprendida entre 0,01 y 5 μM . Típicamente, se realizó una titulación de 12 puntos preparando diluciones en serie a partir de una solución madre en DMSO 10 mM de compuesto de ensayo. Las reacciones se realizaron a temperatura ambiente. La Solución 1 contiene HEPES 100 mM (pH 7,5), MgCl_2 10 mM, NaCl 25 mM, pE4Y a 1 mg/ml y ATP 180 μM (que contiene 0,3 μCi de $[\gamma\text{-}^{33}\text{P}]\text{ATP}$ 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 FLT-3 3 nM. El ensayo se realizó en una placa de 96 pocillos mezclando 50 μl de Solución 1 y 2,5 ml de los compuestos de ensayo. La reacción se inició con Solución 2. Después de la incubación durante 20 minutos a temperatura ambiente, la reacción se detuvo con 50 μl de TCA al 20% que contenía una concentración 0,4 mM de ATP. Todo el volumen de reacción se transfirió después a una placa de filtro 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 por un Contador de Centelleo en Microplacas Packard TopCount (Meriden, CT). Los datos se ajustaron usando el software Prism para conseguir un valor de CI_{50} o K_i .

Muchos compuestos de la invención, incluyendo los compuestos de la Tabla 1, inhibían FLT-3.

Ejemplo 23: Inhibición de AUR-2:

Se exploran compuestos de la siguiente manera con respecto a su capacidad de inhibir Aurora-2 usando un ensayo enzimático acoplado convencional (Fox et al. (1998) Protein Sci 7, 2249). A una solución tampón de reserva de ensayo que contiene HEPES 0,1 M, 7,5, MgCl_2 10 mM, DTT 1 mM, NaCl 25 mM, fosfoenolpiruvato 2,5 mM, NADH 300 mM, piruvato quinasa a 30 mg/ml, lactato deshidrogenasa a 10 mg/ml, ATP 40 mM y péptido 800 μM (LRRASLG, American Peptide, Sunnyvale, CA) se le añade una solución en DMSO de un compuesto de la presente invención a una concentración final de 30 μM . La mezcla resultante se incubaba a 30°C durante 10 minutos. La reacción se inicia mediante la adición de 10 μl de solución madre de Aurora-2 para dar una concentración final de 70 nM en el ensayo. Las velocidades de reacción se obtienen controlando la absorbancia a 340 nm durante un tiempo de lectura de 5 minutos a 30°C usando un lector de placas BioRad Ultramark (Hercules, CA). Los valores de K_i se determinan a partir de los datos de velocidad en función de la concentración de inhibidor.

Muchos compuestos de la invención, incluyendo los compuestos de la Tabla 1, inhibían AUR-2 con un valor de K_i menor de 50 nM.

Ejemplo 24: Inhibición de KDR

Los compuestos se exploraron con respecto a su capacidad de inhibir KDR usando un ensayo enzimático acoplado convencional (Fox et al., Protein Sci., (1998) 7, 2249). Los ensayos se realizaron en una mezcla de HEPES 200 mM, 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 fueron ATP 300 μM (Sigma Chemicals) y poli E4Y (Sigma) 10 μM . Los ensayos se realizaron a 37°C y con KDR 30 nM. Las concentraciones finales de los componentes del sistema enzimático acoplado fueron fosfoenolpiruvato 2,5 mM, NADH 200 μM , piruvato quinasa a 30 $\mu\text{g/ml}$ y lactato deshidrogenasa a 10 $\mu\text{g/ml}$. Se preparó una solución madre de tampón de ensayo que contenía todos los reactivos indicados anteriormente con la excepción de ATP y el compuesto de ensayo de interés. Se pusieron 177 μl de la solución madre en una placa de 96 pocillos seguido de la adición de 3 μl de solución madre en DMSO 2 mM que contenía el compuesto de ensayo (concentración final de compuesto 30 μM). La placa se preincubó durante aproximadamente 10 minutos a 37°C y la reacción se inició por la adición de 20 μl de ATP (concentración final 300 μM). Las velocidades de reacción se obtuvieron usando un lector de placas Molecular Devices (Sunnyvale, CA) durante un tiempo de lectura de 5 minutos a 37°C. Los compuestos que mostraron una inhibición mayor de 50% frente a los pocillos patrón que contenían la mezcla de ensayo y DMSO sin compuesto de ensayo se valoraron para determinar los valores de CI_{50} .

Algunos compuestos de la invención, incluyendo los compuestos de la Tabla 1, inhibían KDR con un valor de K_i menor de 50 nM.

Ejemplo 25. Ensayo de Inhibición de JAK3

Los compuestos se exploraron con respecto a su capacidad de inhibir JAK usando el ensayo mostrado a continuación. Las reacciones se realizaron en un tampón quinasa que contenía HEPES 100 mM (pH 7,4), DTT 1 mM, MgCl_2 10 mM, NaCl 25 mM y BSA al 0,01%.

Las concentraciones de sustrato en el ensayo fueron ATP 5 μM (200 $\mu\text{Ci}/\mu\text{mol}$ de ATP) y poli(Glu)₄Tyr 1 μM . Las reacciones se realizaron a 25°C y con JAK3 1 nM.

A cada pocillo de una placa de policarbonato de 96 pocillos se le añadieron 1,5 μl de un inhibidor de JAK3 candidato

- 5 junto con 50 μ l de tampón quinasa que contenía poli(Glu)₄Tyr 2 μ M y ATP 10 μ M. Esto después se mezcló y se añadieron 50 μ l de tampón quinasa que contenía enzima JAK3 2 nM para iniciar la reacción. Después de 20 minutos a temperatura ambiente (25°C), la reacción se detuvo con 50 μ l de ácido tricloroacético (TCA) al 20% que también contenía ATP 0,4 mM. El contenido entero de cada pocillo después se transfirió a una placa de fibra de vidrio de 96 pocillos usando un recolector de células TomTek. Después del lavado, se añadieron 60 μ l de líquido de centelleo y se detectó la incorporación de ³³P en un Perkin Elmer TopCount.

Ejemplo 26. Ensayo de Inhibición de JAK2

Los ensayos se realizaron como se ha descrito anteriormente en el Ejemplo 25 con la excepción de que se usó la enzima JAK-2, la concentración final de poli(Glu)₄Tyr era 15 μ M y la concentración final de ATP era 12 μ M.

- 10 La Tabla 3 representa los datos de inhibición (K_i) de JAK2 y JAK3 para compuestos ejemplares. Los números del compuesto en la Tabla 3 corresponden a los compuestos representados en la Tabla 1. En la Tabla 3, "A" representa un valor de K_i menor de 0,05 μ M y "B" representa un valor de K_i comprendido entre 0,05 y 0,5 μ M para la enzima indicada.

Tabla 3

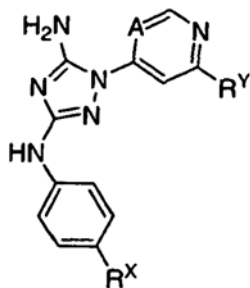
Compuesto n°	JAK2	JAK3	Compuesto n°	JAK2	JAK3	Compuesto n°	JAK2	JAK3
1	B	A	60	A	A	119	A	A
2	A	A	61	A	A	120	A	A
3	A	A	62	A	A	121	A	A
4	A	A	63	A	A	122	A	A
5	A	A	64	A	A	123	A	A
6	A	A	65	A	A	124	A	A
7	A	A	66	A	A	125	A	A
8	A	A	67	A	A	126	A	A
9	A	A	68	A	A	127	A	A
10	A	A	69	A	A	128	A	A
11	A	A	70	A	A	129	A	A
12	A	A	71	A	A	130	A	A
13	A	A	72	A	A	131	A	A
14	B	B	73	A	A	132	A	A
15	A	A	74	A	A	133	A	A
16	A	A	75	A	A	134	A	A
17	A	A	76	A	A	135	A	A
18	A	A	77	A	A	136	A	A
19	A	A	78	A	A	137	A	A
20	A	A	79	A	A	138	A	A
21	A	A	80	A	A	139	A	A
22	A	A	81	A	A	140	A	A
23	A	A	82	A	B	141		
24	A	A	83	A	N	142	A	A
25	B	B	84	A	A	143	A	A
26	A	A	85	A	A	144	B	B
27	A	A	86	A	A	145	B	B

Compuesto nº	JAK2	JAK3	Compuesto nº	JAK2	JAK3	Compuesto nº	JAK2	JAK3
28	A	A	87	A	A	146	B	B
29	A	A	88	A	A	147	B	B
30	A	A	89	A	A	148	B	B
31	A	A	90	A	A	149	B	B
32	A	A	91	A	A	150	B	B
33	A	A	92	A	A	151	B	B
34	A	A	93	A	A	152	B	B
35	A	A	94	A	A	153	B	B
36	A	A	95	A	A	154	B	B
37	A	A	96	A	A	155	B	B
38	A	A	97	B	B	156	B	B
39	A	A	98	B	B	157	B	B
40	A	A	99	A	A	158	B	B
41	A	A	100	A	A	159	B	B
42	A	A	101	A	A	160	B	B
43	A	A	102	A	A	161	B	B
44	A	A	103	A	A	162	B	B
45	A	A	104	A	A	163	B	B
46	A	A	105	A	A	164	B	B
47	A	A	106	A	A	165	B	B
48	A	A	107	A	A	166	A	A
49	A	A	108	A	A	167	A	A
50	A	A	109	A	A	168	B	B
51	A	A	110	A	A	169	B	B
52	A	A	111	A	A	170	B	B
53	A	A	112	A	A	171	B	A
54	A	A	113	A	A	172	B	A
55	A	A	114	A	A	173	B	A
56	A	A	115	A	A	174	B	B
57	A	A	116	A	A	175	B	B
58	A	A	117	A	A	176	B	B
59	A	A	118	A	A	119	A	A

Aunque se han descrito varias realizaciones de esta invención, es evidente que los ejemplos básicos de los presentes solicitantes pueden alterarse para proporcionar otras realizaciones que utilicen los compuestos y métodos de esta invención. Por lo tanto, se apreciará que el alcance de esta invención debe definirse por las reivindicaciones adjuntas en lugar de por las realizaciones específicas que se han representado a modo de ejemplo anteriormente.

REIVINDICACIONES

1. Un compuesto de fórmula I:



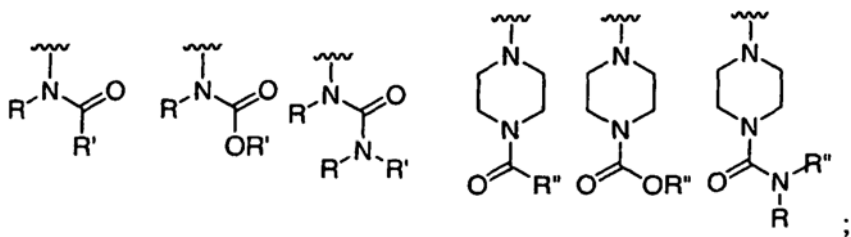
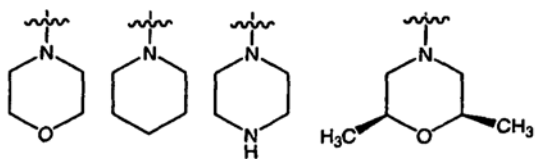
(I)

o una sal farmacéuticamente aceptable de mismo, en la que:

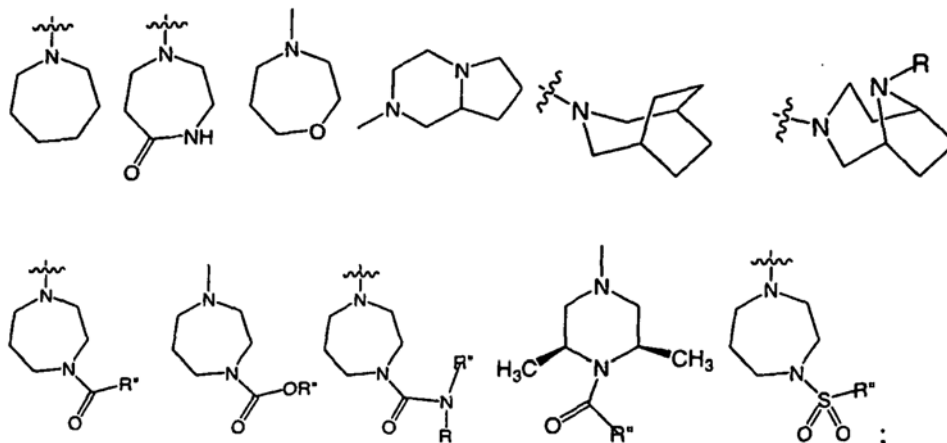
5 A es N o CR¹;

R¹ es H, halógeno o un alquilo C₁₋₆;

R^X se selecciona entre



R^Y se selecciona entre



cada caso de R se selecciona independientemente entre hidrógeno o un grupo alifático C₁₋₆ opcionalmente sustituido con J o J'; y

R' se selecciona independientemente entre hidrógeno o un grupo seleccionado entre alifático C₁₋₈ opcionalmente sustituido hasta con tres casos de J o J', arilo C₆₋₁₀ opcionalmente sustituido hasta con tres casos de J, un anillo de heteroarilo que tiene 5-10 átomos en el anillo opcionalmente sustituido hasta con tres casos de J, o un anillo de heterociclilo que tiene 3-10 átomos en el anillo opcionalmente sustituido hasta con tres casos de J o J', o donde R y R', tomados juntos, forman un anillo de cicloalquilo, heterociclilo, arilo o heteroarilo de 5-8 miembros que tiene 0-3 heteroátomos seleccionados independientemente entre nitrógeno, oxígeno o azufre, estando cada anillo opcional e independientemente sustituido hasta con tres casos de J;

cada caso de R" se selecciona independientemente entre hidrógeno o un grupo seleccionado entre alifático C₁₋₈ opcionalmente sustituido hasta con tres casos de J o J', arilo C₆₋₁₀ opcionalmente sustituido hasta con tres casos de J, un anillo de heteroarilo que tiene 5-10 átomos en el anillo opcionalmente sustituido hasta con tres casos de J, o un anillo de heterociclilo que tiene 3-10 átomos en el anillo opcionalmente sustituido hasta con tres casos de J o J', o donde R y R", tomados juntos, forman un anillo de cicloalquilo, heterociclilo, arilo o heteroarilo de 5-8 miembros que tiene 0-3 heteroátomos seleccionados independientemente entre nitrógeno, oxígeno o azufre, estando cada anillo opcional e independientemente sustituido hasta con tres casos de J;

cada caso de J se selecciona independientemente entre halógeno; -R°; -OR°; -SR°; 1,2-metilendioxi; 1,2-etilendioxi; fenilo (Ph) opcionalmente sustituido con R°; -O(Ph) opcionalmente sustituido con R°; -(CH₂)₁₋₂(Ph) opcionalmente sustituido con R°; -CH=CH(Ph) opcionalmente sustituido con R°; -NO₂; -CN; -N(R°)₂; -NR°C(O)R°; -NR°C(S)R°; -NR°C(O)N(R°)₂; -NR°C(S)N(R°)₂; -NR°CO₂R°; -NR°NR°C(O)R°; -NR°NR°C(O)N(R°)₂; -NR°NR°CO₂R°; -C(O)C(O)R°; -C(O)C(O)OR°; -C(O)C(O)N(R°)₂; -C(O)CH₂C(O)R°; -CO₂R°; -C(O)R°; -C(S)R°; -C(S)OR°; -C(O)N(R°)₂; -C(S)N(R°)₂; -C(=NH)-N(R°)₂; -OC(O)N(R°)₂; -OC(O)R°; -C(O)N(OR°)R°; -C(NOR°)R°; -S(O)₂R°; -S(O)₃R°; -SO₂N(R°)₂; -S(O)R°; -NR°SO₂N(R°)₂; -NR°SO₂R°; -N(OR°)R°; -C(=NH)-N(R°)₂; C(=NOR°)R°; (CH₂)₀₋₂NHC(O)R°; -P(O)₂R°; -PO(R°)₂; -OPO(R°)₂; o -P(O)(H)(OR°);

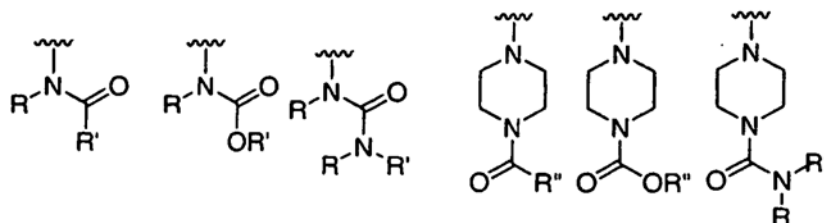
donde cada caso independiente de R° se selecciona entre hidrógeno, alifático C₁₋₆ opcionalmente sustituido, heteroarilo o anillo heterocíclico opcionalmente sustituido de 5-6 miembros, fenilo (Ph) opcionalmente sustituido; -O(Ph) opcionalmente sustituido; -(CH₂)₁₋₂(Ph) opcionalmente sustituido; -CH=CH(Ph) opcionalmente sustituido; o dos casos independientes de R°, en el mismo sustituyente o en sustituyentes diferentes, tomados junto con el átomo o átomos a los que está unido cada grupo R°, forman un anillo de heterociclilo, arilo o heteroarilo de 5-8 miembros o un anillo de cicloalquilo de 3-8 miembros que tiene 0-3 heteroátomos seleccionados independientemente entre nitrógeno, oxígeno o azufre;

donde un sustituyente para un grupo alifático de R° es heteroarilo opcionalmente sustituido, heterocíclico opcionalmente sustituido, NH₂, NH(alifático C₁₋₆), N(alifático C₁₋₆)₂, halógeno, alifático C₁₋₆, OH, O(alifático C₁₋₆), NO₂, CN, CO₂H, CO₂(alifático C₁₋₆), O(haloalifático C₁₋₆) o halo(alifático C₁₋₆), donde cada uno de estos grupos alifáticos C₁₋₆ de R° está sin sustituir;

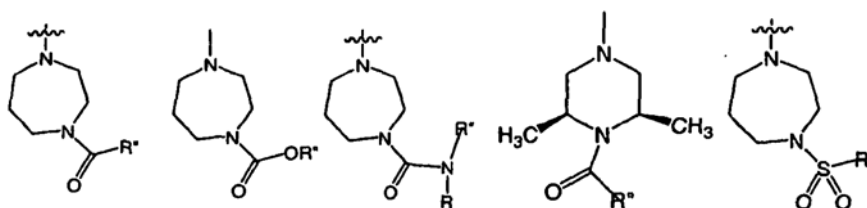
donde un sustituyente para un grupo fenilo, heteroarilo o heterocíclico de R° es alifático C₁₋₆, NH₂, NH(alifático C₁₋₄), N(alifático C₁₋₆)₂, halógeno, alifático C₁₋₆, OH, O(alifático C₁₋₆), NO₂, CN, CO₂H, CO₂(alifático C₁₋₆), O(haloalifático C₁₋₆) o halo(alifático C₁₋₆), donde cada uno de estos grupos alifáticos C₁₋₆ de R° está sin sustituir; cada caso de J' se selecciona independientemente entre =O, =S, =NNHR*, =NN(R*)₂, =NNHC(O)R*, =NNHCO₂ (alquilo), =NNHSO₂(alquilo) o =NR*, donde cada R* se selecciona independientemente entre hidrógeno o un alifático C₁₋₆ opcionalmente sustituido; donde un grupo alifático de R* está opcionalmente sustituido con NH₂, NH(alifático C₁₋₄), N(alifático C₁₋₄)₂, halógeno, alifático C₁₋₄, OH, O(alifático C₁₋₄), NO₂, CN, CO₂H, CO₂(alifático C₁₋₄), O(haloalifático C₁₋₄),

4) o halo(alifático C₁₋₄), donde cada uno de los grupos alifáticos C₁₋₄ de R* está sin sustituir.

2. El compuesto de acuerdo con la reivindicación 1, en el que R^x se selecciona entre



3. El compuesto de acuerdo con la reivindicación 1 o la reivindicación 2, en el que R^y es



5

4. El compuesto de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones 1-3, en el que A es N.

5. El compuesto de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones 1-3, en el que A es CH.

6. El compuesto de acuerdo con una de las reivindicaciones 1-3, en el que R' es un alifático C₁₋₆, fenilo o un grupo heteroarilo de 5-8 miembros, donde R' está opcionalmente sustituido hasta con tres casos de J.

10 7. El compuesto de acuerdo con la reivindicación 6, en el que R' es un grupo alifático C₁₋₆ o fenilo, donde R' está opcionalmente sustituido hasta con tres casos de J, donde J es -COOR^o, -ORR^o, R^o o -CF₃, y donde R^o es un grupo alifático C₁₋₃.

8. El compuesto de acuerdo con la reivindicación 7, en el que R' es metilo, etilo, propilo, isopropilo, -CH₂-isopropilo, butilo, t-butilo, -CH₂-t-butilo o ciclohexilo, donde R' está opcionalmente sustituido con -COOR^o, -OR^o o R^o.

15 9. El compuesto de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones 1-3, en el que R es hidrógeno o metilo.

10. El compuesto de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones 1-3, en el que cada R'' se selecciona independientemente entre un grupo alifático C₁₋₆, fenilo o un grupo heterociclo de 5-8 miembros, donde cada R'' está opcional e independientemente sustituido hasta con tres casos de J.

20 11. El compuesto de acuerdo con la reivindicación 10, en el que cada R'' se selecciona independientemente entre un grupo alifático C₁₋₆ o fenilo, donde cada R'' está opcionalmente sustituido hasta con tres casos de J, donde cada J se selecciona independientemente entre halógeno, -CF₃, -CN, -COOR^o, -COR^o o -OR^o, donde cada R^o es un grupo alifático C₁₋₃.

12. El compuesto de acuerdo con la reivindicación 11, en el que cada R'' es metilo, etilo, propilo, isopropilo, -CH₂-isopropilo, butilo, t-butilo o -CH₂-t-butilo, donde cada R'' está opcionalmente sustituido con -CN, -COOR^o o -OR^o.

25 13. Un compuesto seleccionado entre uno de los compuestos de la Tabla 1.

14. Una composición que comprende el compuesto de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones 1-13 y un transportador, adyuvante o vehículo farmacéuticamente aceptable.

30 15. La composición de acuerdo con la reivindicación 14, que comprende además un agente terapéutico adicional seleccionado entre un agente quimioterapéutico o antiproliferativo, un agente antiinflamatorio, un agente inmunomodulador o inmunosupresor, un factor neurotrófico, un agente para tratar enfermedades cardiovasculares, un agente para tratar diabetes o un agente para tratar trastornos de inmunodeficiencia.

16. La composición de acuerdo con la reivindicación 15, en la que dicho agente terapéutico es un agente inmunomodulador o inmunosupresor.

17. Un método para inhibir la actividad quinasa de JAK2 o JAK3 en una muestra biológica, que comprende poner en contacto dicha muestra biológica con el compuesto de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones 1-13 o una composición del mismo.
- 5 18. Un compuesto de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones 1-13 o una composición de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones 14 a 16, para uso en el tratamiento o reducción de la gravedad de una enfermedad o afección seleccionada entre una alergia, asma, una enfermedad autoinmune, rechazo de trasplantes (AML, enfermedad de Lou Gehrig), esclerosis múltiple (EM), una malignidad sólida, una malignidad hematológica o un trastorno mieloproliferativo en un paciente.
- 10 19. Un compuesto de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 13, o una composición de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones 14 a 16, para uso de acuerdo con la reivindicación 18, para uso junto con, antes de o después de un agente terapéutico adicional seleccionado entre un agente quimioterapéutico antiproliferativo, un agente antiinflamatorio, un agente inmunomodulador o inmunosupresor o un factor neurotrófico.
- 15 20. Un compuesto de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 13, o una composición de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones 14 a 16, para uso de acuerdo con la reivindicación 18, donde la enfermedad o trastorno es una reacción alérgica o de hipersensibilidad de tipo I, asma, esclerosis lateral amiotrófica (AML, enfermedad de Lou Gehrig), esclerosis múltiple (EM), rechazo de trasplantes, enfermedad de injerto contra hospedador, artritis reumatoide, leucemia, linfoma, policitemia vera, trombocitemia esencial, mielofibrosis idiopática crónica, metaplasia mieloide con mielofibrosis, leucemia mieloide crónica, leucemia mielomonocítica crónica, leucemia eosinofílica crónica, síndrome hipereosinofílico o mastocitosis sistémica.
- 20 21. Uso de un compuesto de una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 13, o de una composición de una cualquiera de las reivindicaciones 14 a 16, en la fabricación de un medicamento para tratar o reducir la gravedad de una enfermedad, afección o trastorno seleccionado entre una alergia, asma, una enfermedad autoinmune, rechazo de trasplantes (AML, enfermedad de Lou Gehrig), esclerosis múltiple (EM), una malignidad sólida, una malignidad hematológica o un trastorno mieloproliferativo; reacciones alérgicas o de hipersensibilidad de tipo I, asma, esclerosis lateral amiotrófica (AML, enfermedad de Lou Gehrig), esclerosis múltiple (EM), rechazo de trasplantes, enfermedad de injerto contra hospedador, artritis reumatoide, leucemia, linfoma, policitemia vera, trombocitemia esencial, mielofibrosis idiopática crónica, metaplasia mieloide con mielofibrosis, leucemia mieloide crónica, leucemia mielomonocítica crónica, leucemia eosinofílica crónica, síndrome hipereosinofílico o mastocitosis sistémica.
- 25