

19



OFICINA ESPAÑOLA DE
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA



11 Número de publicación: **2 406 930**

51 Int. Cl.:

C07D 495/04 (2006.01)

A61K 31/4196 (2006.01)

A61P 19/00 (2006.01)

C07D 249/14 (2006.01)

C07D 401/04 (2006.01)

C07D 401/14 (2006.01)

C07D 403/04 (2006.01)

C07D 403/14 (2006.01)

C07D 409/14 (2006.01)

C07D 417/14 (2006.01)

12

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

96 Fecha de presentación y número de la solicitud europea: **28.12.2007 E 07866121 (2)**

97 Fecha y número de publicación de la concesión europea: **13.02.2013 EP 2114954**

54 Título: **Triazoles sustituidos con arilo bicíclico y heteroarilo bicíclico útiles como inhibidores de AXL**

30 Prioridad:

29.12.2006 US 882769 P

26.09.2007 US 975346 P

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

10.06.2013

73 Titular/es:

**RIGEL PHARMACEUTICALS, INC. (100.0%)
1180 VETERANS BOULEVARD
SOUTH SAN FRANCISCO, CA 94080, US**

72 Inventor/es:

**GOFF, DANE;
ZHANG, JING;
SINGH, RAJINDER;
HOLLAND, SACHA;
HECKRODT, THILO;
DING, PINGYU;
YU, JIAXIN y
LITVAK, JOANE**

74 Agente/Representante:

LINAGE GONZÁLEZ, Rafael

ES 2 406 930 T3

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

DESCRIPCIÓN

Triazoles sustituidos con arilo bicíclico y heteroarilo bicíclico útiles como inhibidores de AXL

5 **Campo de la invención**

Esta invención se refiere a triazoles sustituidos con arilo bicíclico y triazoles sustituidos con heteroarilo bicíclico y a composiciones farmacéuticas de los mismos que son útiles como inhibidores de receptores proteína tirosina cinasa, conocido como Axl. Esta invención se refiere también a compuestos y composiciones para su uso en el tratamiento de enfermedades y estados patológicos asociados con actividad de Axl, en particular, en el tratamiento de enfermedades y estados patológicos asociados con angiogénesis y/o proliferación celular.

Antecedentes de la invención

15 Todas las proteína cinasas que se han identificado hasta la fecha en el genoma humano comparten un dominio catalítico muy conservado de aproximadamente 300 aa. Este dominio se pliega en una estructura bilobular en la que residen sitios de unión a ATP y catalíticos. La complejidad de la regulación de las proteína cinasas posibilita muchos posibles mecanismos de inhibición que incluyen competencia con ligandos de activación, modulación de reguladores positivos y negativos, interferencia con dimerización de proteínas e inhibición alostérica o competitiva en el sustrato o en los sitios de unión a ATP.

25 Axl (también conocido como UFO, ARK y Tyro7; números de acceso de nucleótidos NM_021913 y NM_001699; números de acceso de proteínas NP_068713 y NP_001690) es una proteína tirosina cinasa receptora (RTK) que comprende un dominio de unión a ligando extracelular en el extremo C terminal y región citoplásmica en el N-terminal que contiene el dominio catalítico. El dominio extracelular de Axl posee una estructura única que yuxtapone repeticiones de inmunoglobulina y fibronectina Tipo III y recuerda la estructura de moléculas de adhesión de células neuronales. Axl y sus dos parientes próximos, Mer /Nyk y Sky (Tyro3 / Rse / Dtk), conocidos en conjunto como familia Tyro3 de RTK's, se unen todos y son estimulados en diversos grados por el mismo ligando, Gas6 (interrupción del crecimiento específico-6), una proteína secretada de aproximadamente 76 kDa con una homología significativa con el regulador de la cascada de la coagulación, Proteína S. Además de la unión a ligandos, el dominio extracelular de Axl ha mostrado que sufre interacciones homofílicas que median la agregación celular, lo que sugiere que puede darse una función importante de Axl para mediar la adhesión entre células.

35 Axl se expresa fundamentalmente en la vasculatura en células endoteliales (EC) y en células del músculo liso vascular (VSMC) y en células del linaje mieloide y también se detecta en células de cáncer de mama, condrocitos, células de Sertoli y neuronas. Varias funciones que incluyen protección de apoptosis inducida por la privación de suero, TNF- α , o la proteína vírica E1A, así como la migración y diferenciación celular asociada con la señalización de Axl en cultivos celulares. Sin embargo, ratones Axl^{-/-} no presentan un fenotipo de desarrollo manifiesto y la función fisiológica de Axl *in vivo* no se ha establecido de forma clara en la bibliografía.

40 La angiogénesis (formación de nuevos vasos sanguíneos) está limitada a funciones tales como la cicatrización de heridas y el ciclo reproductor femenino en adultos sanos. Este proceso fisiológico ha sido el elegido por tumores, garantizando de este modo un adecuado aporte sanguíneo que alimenta el crecimiento celular y facilita la metástasis. Una falta de regulación en la angiogénesis también es una característica de muchas otras enfermedades (por ejemplo, psoriasis, artritis reumatoide, endometriosis y ceguera debida a degeneración macular asociada a la edad (ADM), retinopatía de la prematuridad y diabetes) y contribuye con frecuencia a la progresión o patología del estado patológico.

50 También se ha descrito la sobreexpresión de Axl y/o su ligando en una amplia diversidad de tipos de tumores sólidos, incluyendo, pero sin quedar limitados a los mismos, de mama, renal, de endometrio, de ovario, de tiroides, carcinoma de pulmón no microcítico y melanoma uveal, así como en leucemias mieloides. Por otro lado, posee actividad transformante en células NIH3T3 y 32D. Se ha demostrado que la pérdida de expresión de Axl en células tumorales bloquea el crecimiento de neoplasmas humanos sólidos en un modelo de xenoinjerto de carcinoma de mama MDA-MB-231 *in vivo*. Considerados de forma conjunta, estos datos sugieren que la señalización de Axl puede regular de forma independiente la angiogénesis de EC y el crecimiento tumoral y, por tanto, representa una novedosa clase de diana para el desarrollo terapéutico contra tumores.

60 El nivel de expresión de proteínas Axl y Gas6 se ve incrementado en una diversidad de otros estados de enfermedad que incluyen endometriosis, lesión vascular y enfermedad renal y la señalización de Axl está implicada funcionalmente en las dos últimas indicaciones. La señalización de Axl - Gas6 amplifica las respuestas de las plaquetas y está implicada en la formación de trombos. De este modo, Axl puede representar potencialmente una diana terapéutica para una serie de diversos estados patológicos que incluyen tumores sólidos, incluyendo, aunque sin quedar limitados a los mismos, de mama, renal, de endometrio, de ovario, de tiroides, carcinoma de pulmón no microcítico y melanoma uveal; tumores líquidos, incluyendo, aunque sin quedar limitados a los mismos, leucemias (en particular leucemias mieloides), endometriosis, enfermedad/lesión vascular (incluyendo, aunque sin quedar limitados a, restenosis, aterosclerosis y trombosis), psoriasis; deterioro visual debido a degeneración macular;

retinopatía diabética y retinopatía de la prematuridad; enfermedad renal (incluyendo, aunque sin quedar limitados a, glomerulonefritis, nefropatía diabética y rechazo de trasplante renal), artritis reumatoide; osteoporosis, osteoartritis y cataratas.

5 El documento WO-A-2004/046120 se refiere a compuestos de diaminotriazol y a composiciones farmacéuticas de los mismos como inhibidores de la subfamilia FLT-3, FMS, c-KIT, PDGFR, JAK, AGC de proteína cinasas (por ejemplo, PKA, PDK, p70^{S6K}-1 y -2, y PKB), proteína cinasas CDK, GSK, SRC, ROCK y/o SYK. El documento describe además el uso de estos compuestos y composiciones para el tratamiento o prevención de una diversidad de trastornos.

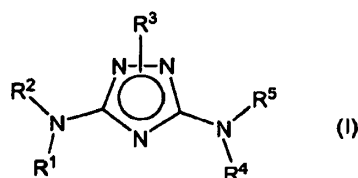
10

Sumario de la invención

Esta invención se refiere a ciertos triazoles sustituidos con arilo bicíclico y ciertos triazoles sustituidos con heteroarilo bicíclico que son útiles como inhibidores de Axl, a compuestos para su uso en el tratamiento de enfermedades y estados patológicos asociados con actividad de Axl y a composiciones farmacéuticas que comprenden dichos compuestos.

15

Por consiguiente, en un aspecto, la presente invención se refiere a un compuesto de fórmula (I):



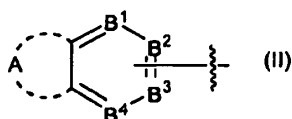
20

en la que:

R¹, R⁴ y R⁵ se seleccionan cada uno, de forma independiente, del grupo que consiste en hidrógeno, alquilo, arilo, aralquilo, -C(O)R⁹ y -C(O)N(R⁶)R⁷;

25

R² y R³ son cada uno, de forma independiente, un arilo bicíclico o un heteroarilo bicíclico de fórmula (II):



30

en la que:

A es una cadena alquileno que contiene de seis a diez carbonos, una cadena alquenileno que contiene de seis a diez carbonos, o una cadena alquinileno que contiene de seis a diez carbonos, donde uno o dos carbonos de la cadena alquileno, alquenileno o alquinileno están opcionalmente reemplazados por -NR⁹-, =N-, -O-, -S(O)_p- (donde p es 0, 1 o 2) o -P(O)_p- (donde p es 0, 1 o 2) y donde cada carbono en la cadena alquileno, la cadena alquenileno o la cadena alquinileno está opcionalmente sustituido, de forma independiente, con uno o dos sustituyentes seleccionados del grupo que consiste en oxo, tioxo, ciano, nitro, halo, haloalquilo, alquilo, cicloalquilo, cicloalquilalquilo, heteroarilo opcionalmente sustituido, heteroarilalquilo opcionalmente sustituido, heterociclilo opcionalmente sustituido, heterociclilalquilo opcionalmente sustituido, -R¹⁰-OR⁹, -R¹⁰-O-R¹¹-OR⁹, -R¹⁰-O-R¹¹-O-R¹¹-OR⁹, -R¹⁰-O-R¹¹-CN, -R¹⁰-O-R¹¹-C(O)OR⁹, -R¹⁰-O-R¹¹-C(O)N(R⁶)R⁷, -R¹⁰-O-R¹¹-S(O)_pR⁹ (donde p es 0, 1 o 2), -R¹⁰-O-R¹¹-N(R⁶)R⁷, -R¹⁰-O-R¹¹-C(NR¹²)N(R¹²)H, -R¹⁰-OC(O)-R⁹, -R¹⁰-N(R⁶)R⁷, -R¹⁰-C(O)R⁹, -R¹⁰-C(O)OR⁹, -R¹⁰-C(O)N(R⁶)R⁷, -R¹⁰-N(R⁶)C(O)OR¹⁴, -R¹⁰-N(R⁶)C(O)R⁹, -R¹⁰-N(R⁶)S(O)_tR⁹ (donde t es 1 o 2), -R¹⁰-S(O)_tOR⁹ (donde t es 1 o 2), -R¹⁰-S(O)_pR⁹ (donde p es 0, 1 o 2) y -R¹⁰-S(O)_tN(R⁶)R⁷ (donde t es 1 o 2); y

45

B¹, B², B³ y B⁴ son cada uno, de forma independiente, =C(R⁸)- o =N-, con la condición de que uno de B¹, B², B³ y B⁴ es un carbono unido directamente al nitrógeno al que su correspondiente R² o R³ está unido;

o R² se selecciona del grupo que consiste en un arilo bicíclico y un heteroarilo bicíclico de fórmula (II), como se ha definido antes, y R³ se selecciona del grupo que consiste en arilo y heteroarilo en el que cada uno de arilo y heteroarilo está opcionalmente sustituido con uno o más sustituyentes seleccionados del grupo que consiste en alquilo, alquenilo, alquinilo, halo, haloalquilo, haloalquenilo, haloalquinilo, oxo, tioxo, ciano, nitro, arilo opcionalmente sustituido, aralquilo opcionalmente sustituido, aralquenilo opcionalmente sustituido, aralquinilo opcionalmente sustituido, cicloalquilo opcionalmente sustituido, cicloalquilalquilo opcionalmente sustituido, cicloalquilalquenilo opcionalmente sustituido, cicloalquilalquinilo opcionalmente sustituido, heterociclilo opcionalmente sustituido, heterociclilalquilo opcionalmente sustituido, heterociclilalquenilo opcionalmente

55

- sustituido, heterociclilalquinilo opcionalmente sustituido, heteroarilo opcionalmente sustituido, heteroarilalquilo opcionalmente sustituido, heteroarilalquenilo opcionalmente sustituido, heteroarilalquinilo opcionalmente sustituido, $-R^{15}-OR^{14}$, $-R^{15}-OC(O)-R^{14}$, $-R^{15}-N(R^{14})_2$, $-R^{15}-C(O)R^{14}$, $-R^{15}-C(O)OR^{14}$, $-R^{15}-C(O)N(R^{14})_2$, $-R^{15}-N(R^{14})C(O)OR^{14}$, $-R^{15}-N(R^{14})C(O)R^{14}$, $-R^{15}-N(R^{14})S(O)_tR^{14}$ (donde t es 1 o 2), $-R^{15}-S(O)_tOR^{14}$ (donde t es 1 o 2), $-R^{15}-S(O)_pR^{14}$ (donde p es 0, 1 o 2) y $-R^{15}-S(O)_tN(R^{14})_2$ (donde t es 1 o 2), donde cada R^{14} es independientemente hidrógeno, alquilo, haloalquilo, cicloalquilo, cicloalquilalquilo, arilo, aralquilo, heterociclilo, heterociclilalquilo, heteroarilo o heteroarilalquilo, y cada R^{15} es, de forma independiente, un enlace directo o una cadena alquileno o alquenileno lineal o ramificada;
- o R^2 se selecciona del grupo que consiste en arilo y heteroarilo, cada uno opcionalmente sustituido con uno o más sustituyentes seleccionados del grupo que consiste en alquilo, alquenilo, alquinilo, halo, haloalquilo, haloalquenilo, haloalquinilo, oxo, tioxo, ciano, nitro, arilo opcionalmente sustituido, aralquilo opcionalmente sustituido, aralquenilo opcionalmente sustituido, aralquinilo opcionalmente sustituido, cicloalquilo opcionalmente sustituido, cicloalquilalquilo opcionalmente sustituido, cicloalquilalquenilo opcionalmente sustituido, cicloalquilalquinilo opcionalmente sustituido, heterociclilo opcionalmente sustituido, heterociclilalquilo opcionalmente sustituido, heterociclilalquenilo opcionalmente sustituido, heterociclilalquinilo opcionalmente sustituido, heteroarilo opcionalmente sustituido, heteroarilalquilo opcionalmente sustituido, heteroarilalquenilo opcionalmente sustituido, heteroarilalquinilo opcionalmente sustituido, $-R^{15}-OR^{14}$, $-R^{15}-OC(O)-R^{14}$, $-R^{15}-N(R^{14})_2$, $-R^{15}-C(O)R^{14}$, $-R^{15}-C(O)OR^{14}$, $-R^{15}-C(O)N(R^{14})_2$, $-R^{15}-N(R^{14})C(O)OR^{14}$, $-R^{15}-N(R^{14})C(O)R^{14}$, $-R^{15}-N(R^{14})S(O)_tR^{14}$ (donde t es 1 o 2), $-R^{15}-S(O)_tOR^{14}$ (donde t es 1 o 2), $-R^{15}-S(O)_pR^{14}$ (donde p es 0, 1 o 2) y $-R^{15}-S(O)_tN(R^{14})_2$ (donde t es 1 o 2), donde cada R^{14} es independientemente hidrógeno, alquilo, haloalquilo, cicloalquilo, cicloalquilalquilo, arilo, aralquilo, heterociclilo, heterociclilalquilo, heteroarilo o heteroarilalquilo, y cada R^{15} es, de forma independiente, un enlace directo o una cadena alquileno o alquenileno lineal o ramificada, y R^3 se selecciona del grupo que consiste en un arilo bicíclico y un heteroarilo bicíclico de fórmula (II), como se ha definido antes;
- cada R^6 y R^7 se selecciona, de forma independiente, del grupo que consiste en hidrógeno, alquilo, alquenilo, alquinilo, haloalquilo, haloalquenilo, haloalquinilo, hidroxialquilo, arilo opcionalmente sustituido, aralquilo opcionalmente sustituido, aralquenilo opcionalmente sustituido, aralquinilo opcionalmente sustituido, cicloalquilo opcionalmente sustituido, cicloalquilalquilo opcionalmente sustituido, cicloalquilalquenilo opcionalmente sustituido, cicloalquilalquinilo opcionalmente sustituido, heterociclilo opcionalmente sustituido, heterociclilalquilo opcionalmente sustituido, heterociclilalquenilo opcionalmente sustituido, heterociclilalquinilo opcionalmente sustituido, heteroarilo opcionalmente sustituido, heteroarilalquilo opcionalmente sustituido, heteroarilalquenilo opcionalmente sustituido, heteroarilalquinilo opcionalmente sustituido, $-R^{11}-OR^9$, $-R^{11}-CN$, $-R^{11}-NO_2$, $-R^{11}-N(R^9)_2$, $-R^{11}-C(O)OR^9$ y $-R^{11}-C(O)N(R^9)_2$, o cualquiera R^6 y R^7 , junto con el nitrógeno común al que están unidos ambos, forman un *N*-heteroarilo opcionalmente sustituido o un *N*-heterociclilo opcionalmente sustituido;
- cada R^8 se selecciona, de forma independiente, del grupo que consiste en hidrógeno, ciano, nitro, halo, haloalquilo, alquilo, cicloalquilo opcionalmente sustituido, cicloalquilalquilo opcionalmente sustituido, arilo opcionalmente sustituido, aralquilo opcionalmente sustituido, heteroarilo opcionalmente sustituido, heteroarilalquilo opcionalmente sustituido, heterociclilo opcionalmente sustituido, heterociclilalquilo opcionalmente sustituido, $-R^{10}-OR^9$, $-R^{10}-O-R^{11}-OR^9$, $-R^{10}-O-R^{11}-O-R^{11}-OR^9$, $-R^{10}-O-R^{11}-CN$, $-R^{10}-O-R^{11}-C(O)OR^9$, $-R^{10}-O-R^{11}-C(O)N(R^6)R^7$, $-R^{10}-O-R^{11}-S(O)_tR^9$ (donde p es 0, 1 o 2), $-R^{10}-O-R^{11}-N(R^6)R^7$, $-R^{10}-O-R^{11}-C(NR^{12})N(R^{12})H$, $-R^{10}-OC(O)-R^9$, $-R^{10}-N(R^6)R^7$, $-R^{10}-C(O)R^9$, $-R^{10}-C(O)OR^9$, $-R^{10}-C(O)N(R^6)R^7$, $-R^{10}-N(R^6)C(O)OR^{14}$, $-R^{10}-N(R^6)C(O)R^9$, $-R^{10}-N(R^6)S(O)_tR^9$ (donde t es 1 o 2), $-R^{10}-S(O)_tOR^9$ (donde t es 1 o 2), $-R^{10}-S(O)_pR^9$ (donde p es 0, 1 o 2) y $-R^{10}-S(O)_tN(R^6)R^7$ (donde t es 1 o 2);
- cada R^9 se selecciona, de forma independiente, del grupo que consiste en hidrógeno, alquilo, alquenilo, alquinilo, haloalquilo, haloalquenilo, haloalquinilo, arilo opcionalmente sustituido, aralquilo opcionalmente sustituido, aralquenilo opcionalmente sustituido, aralquinilo opcionalmente sustituido, cicloalquilo opcionalmente sustituido, cicloalquilalquilo opcionalmente sustituido, cicloalquilalquenilo opcionalmente sustituido, cicloalquilalquinilo opcionalmente sustituido, heterociclilo opcionalmente sustituido, heterociclilalquilo opcionalmente sustituido, heterociclilalquenilo opcionalmente sustituido, heterociclilalquinilo opcionalmente sustituido, heteroarilo opcionalmente sustituido, heteroarilalquilo opcionalmente sustituido, heteroarilalquenilo opcionalmente sustituido, y heteroarilalquinilo opcionalmente sustituido;
- cada R^{10} se selecciona, de forma independiente, del grupo que consiste en un enlace directo, una cadena alquileno lineal o ramificada, opcionalmente sustituida, una cadena alquenileno lineal o ramificada, opcionalmente sustituida, y una cadena alquinileno lineal o ramificada, opcionalmente sustituida;
- cada R^{11} se selecciona, de forma independiente, del grupo que consiste en una cadena alquileno lineal o ramificada, opcionalmente sustituida, una cadena alquenileno lineal o ramificada, opcionalmente sustituida, y una cadena alquinileno lineal o ramificada, opcionalmente sustituida; y
- cada R^{12} es hidrógeno, alquilo, ciano, nitro o $-OR^9$;

como un estereoisómero aislado o una de sus mezclas, o una de sus sales farmacéuticamente aceptables.

En otro aspecto, la presente invención se refiere a composiciones farmacéuticas que comprenden un excipiente farmacéuticamente aceptable y un compuesto de fórmula (I), como se ha descrito antes, como un estereoisómero aislado o una de sus mezclas, o una de sus sales farmacéuticamente aceptables.

En otro aspecto, la presente invención se refiere a un compuesto de fórmula (I), como se ha descrito antes, como un estereoisómero aislado o una de sus mezclas, o una de sus sales farmacéuticamente aceptables, o una cantidad terapéuticamente eficaz de una composición farmacéutica que comprende un excipiente farmacéuticamente aceptable y un compuesto de fórmula (I), como se ha descrito antes, como un estereoisómero aislado o una de sus mezclas, o una de sus sales farmacéuticamente aceptables para su uso en el tratamiento de una enfermedad o estado patológico asociado con actividad de Axl en un mamífero.

En otro aspecto, la presente invención proporciona ensayos para determinar la eficacia de un compuesto de la invención en la inhibición de la actividad de Axl en un ensayo celular.

Descripción detallada de la invención

Definiciones

Tal como se usa en la memoria descriptiva y en las reivindicaciones adjuntas, a no ser que se especifique lo contrario, los siguientes términos tienen el significado indicado:

"Amino" se refiere al radical $-NH_2$.

"Carboxi" se refiere al radical $-C(O)OH$.

"Ciano" se refiere al radical $-CN$.

"Nitro" se refiere al radical $-NO_2$.

"Oxa" se refiere al radical $-O-$.

"Oxo" se refiere al radical $=O$.

"Tioxo" se refiere al radical $=S$.

"Alquilo" se refiere a un radical de cadena hidrocarbonada lineal o ramificada que consiste únicamente en átomos de carbono y de hidrógeno, sin contener insaturación, que tiene de uno a doce átomos de carbono, preferiblemente de uno a ocho átomos de carbono o de uno a seis átomos de carbono ("alquilo inferior"), y que está unido al resto de la molécula por un enlace sencillo, por ejemplo, metilo, etilo, *N*-propilo, 1-metiletilo (*iso*-propilo), *N*-butilo, *N*-pentilo, 1,1-dimetiletilo (*t*-butilo), 3-metilhexilo, 2-metilhexilo, y similares. A no ser que se indique de otro modo de forma específica en la memoria descriptiva, un radical alquilo puede estar opcionalmente sustituido con uno o más de los siguientes sustituyentes: halo, ciano, nitro, oxo, tioxo, trimetilsilanilo, $-OR^{20}$, $-OC(O)-R^{20}$, $-N(R^{20})_2$, $-C(O)R^{20}$, $-C(O)OR^{20}$, $-C(O)N(R^{20})_2$, $-N(R^{20})C(O)OR^{20}$, $-N(R^{20})C(O)R^{20}$, $-N(R^{20})S(O)_tR^{20}$ (donde *t* es 1 o 2), $-S(O)_tOR^{20}$ (donde *t* es 1 o 2), $-S(O)_pR^{20}$ (donde *p* es 0, 1 o 2), y $-S(O)_tN(R^{20})_2$ (donde *t* es 1 o 2) donde cada R^{20} es independientemente hidrógeno, alquilo, haloalquilo, cicloalquilo, cicloalquilalquilo, arilo, aralquilo, heterociclilo, heterocicilalquilo, heteroarilo o heteroarilalquilo.

"Alquenilo" se refiere a un radical de cadena hidrocarbonada lineal o ramificada que consiste únicamente en átomos de carbono y de hidrógeno, que contiene al menos un doble enlace, que tiene de dos a doce átomos de carbono, preferiblemente de dos a ocho átomos de carbono y que está unido al resto de la molécula por un enlace sencillo, por ejemplo, etenilo, prop-1-enilo, but-1-enilo, pent-1-enilo, penta-1,4-dienilo. A no ser que se indique de otro modo de forma específica en la memoria descriptiva, un radical alquenilo puede estar opcionalmente sustituido con uno o más de los siguientes sustituyentes: halo, ciano, nitro, oxo, tioxo, trimetilsilanilo, $-OR^{20}$, $-OC(O)-R^{20}$, $-N(R^{20})_2$, $-C(O)R^{20}$, $-C(O)OR^{20}$, $-C(O)N(R^{20})_2$, $-N(R^{20})C(O)OR^{20}$, $-N(R^{20})C(O)R^{20}$, $-N(R^{20})S(O)_tR^{20}$ (donde *t* es 1 o 2), $-S(O)_tOR^{20}$ (donde *t* es 1 o 2), $-S(O)_pR^{20}$ (donde *p* es 0, 1 o 2), y $-S(O)_tN(R^{20})_2$ (donde *t* es 1 o 2) donde cada R^{20} es independientemente hidrógeno, alquilo, haloalquilo, cicloalquilo, cicloalquilalquilo, arilo, aralquilo, heterociclilo, heterocicilalquilo, heteroarilo o heteroarilalquilo.

"Alquinilo" se refiere a un radical de cadena hidrocarbonada lineal o ramificada que consiste únicamente en átomos de carbono y de hidrógeno, que contiene al menos un triple enlace, que tiene de dos a doce átomos de carbono, preferiblemente de dos a ocho átomos de carbono y que está unido al resto de la molécula por un enlace sencillo, por ejemplo, etinilo, propinilo, butinilo, pentinilo, hexinilo. A no ser que se indique de otro modo de forma específica en la memoria descriptiva, un radical alquinilo puede estar opcionalmente sustituido con uno o más de los siguientes sustituyentes: halo, ciano, nitro, oxo, tioxo, trimetilsilanilo, $-OR^{20}$, $-OC(O)-R^{20}$, $-N(R^{20})_2$, $-C(O)R^{20}$, $-C(O)OR^{20}$, -

$C(O)N(R^{20})_2$, $-N(R^{20})C(O)OR^{20}$, $-N(R^{20})C(O)R^{20}$, $-N(R^{20})S(O)_tR^{20}$ (donde t es 1 o 2), $-S(O)_tOR^{20}$ (donde t es 1 o 2), $-S(O)_pR^{20}$ (donde p es 0, 1 o 2), y $-S(O)_tN(R^{20})_2$ (donde t es 1 o 2) donde cada R^{20} es independientemente hidrógeno, alquilo, haloalquilo, cicloalquilo, cicloalquilalquilo, arilo, aralquilo, heterociclilo, heterociclilalquilo, heteroarilo o heteroarilalquilo.

5

"Alquilenlo" o "cadena alquilenlo" se refiere a una cadena hidrocarbonada divalente lineal o ramificada que une el resto de la molécula a un grupo radical, que consiste únicamente en carbono e hidrógeno, que no contiene insaturación y que tiene de uno a doce átomos de carbono, por ejemplo, metileno, etileno, propileno, *N*-butileno. La cadena alquilenlo está unida al resto de la molécula por un enlace sencillo y al grupo radical por un enlace sencillo. Los puntos de unión de la cadena alquilenlo al resto de la molécula y al grupo radical pueden ser a través de un carbono en la cadena alquilenlo o a través de dos carbonos cualesquiera en la cadena. A no ser que se indique de otro modo de forma específica en la memoria descriptiva, una cadena alquilenlo puede estar opcionalmente sustituida con uno o más de los siguientes sustituyentes: halo, ciano, nitro, arilo, cicloalquilo, heterociclilo, heteroarilo, oxo, tioxo, trimetilsilanilo, $-OR^{20}$, $-OC(O)-R^{20}$, $-N(R^{20})_2$, $-C(O)R^{20}$, $-C(O)OR^{20}$, $-C(O)N(R^{20})_2$, $-N(R^{20})C(O)OR^{20}$, $-N(R^{20})C(O)R^{20}$, $-N(R^{20})S(O)_tR^{20}$ (donde t es 1 o 2), $-S(O)_tOR^{20}$ (donde t es 1 o 2), $-S(O)_pR^{20}$ (donde p es 0, 1 o 2), y $-S(O)_tN(R^{20})_2$ (donde t es 1 o 2) donde cada R^{20} es independientemente hidrógeno, alquilo, haloalquilo, cicloalquilo, cicloalquilalquilo, arilo, aralquilo, heterociclilo, heterociclilalquilo, heteroarilo o heteroarilalquilo.

10

15

20

25

30

"Alquenileno" o "cadena alquenileno" se refiere a una cadena hidrocarbonada divalente lineal o ramificada que une el resto de la molécula a un grupo radical, que consiste únicamente en carbono e hidrógeno, que contiene al menos un doble enlace y que tiene de dos a doce átomos de carbono, por ejemplo, etenileno, propenileno, *N*-butenileno. La cadena alquenileno está unida al resto de la molécula por un enlace doble o un enlace sencillo y al grupo radical por un enlace doble o un enlace sencillo. Los puntos de unión de la cadena alquenileno al resto de la molécula y al grupo radical pueden ser a través de un carbono o dos carbonos cualesquiera en la cadena. A no ser que se indique de otro modo de forma específica en la memoria descriptiva, una cadena alquenileno puede estar opcionalmente sustituida con uno o más de los siguientes sustituyentes: halo, ciano, nitro, arilo, cicloalquilo, heterociclilo, heteroarilo, oxo, tioxo, trimetilsilanilo, $-OR^{20}$, $-OC(O)-R^{20}$, $-N(R^{20})_2$, $-C(O)R^{20}$, $-C(O)OR^{20}$, $-C(O)N(R^{20})_2$, $-N(R^{20})C(O)OR^{20}$, $-N(R^{20})C(O)R^{20}$, $-N(R^{20})S(O)_tR^{20}$ (donde t es 1 o 2), $-S(O)_tOR^{20}$ (donde t es 1 o 2), $-S(O)_pR^{20}$ (donde p es 0, 1 o 2), y $-S(O)_tN(R^{20})_2$ (donde t es 1 o 2) donde cada R^{20} es independientemente hidrógeno, alquilo, haloalquilo, cicloalquilo, cicloalquilalquilo, arilo, aralquilo, heterociclilo, heterociclilalquilo, heteroarilo o heteroarilalquilo.

35

40

45

"Alquinileno" o "cadena alquinileno" se refiere a una cadena hidrocarbonada divalente lineal o ramificada que une el resto de la molécula a un grupo radical, que consiste únicamente en carbono e hidrógeno, que contiene al menos un triple enlace y que tiene de dos a doce átomos de carbono, por ejemplo, propinileno, *N*-butinileno. La cadena alquinileno está unida al resto de la molécula por un enlace sencillo y al grupo radical por un enlace doble o un enlace sencillo. Los puntos de unión de la cadena alquinileno al resto de la molécula y al grupo radical pueden ser a través de un carbono o dos carbonos cualesquiera en la cadena. A no ser que se indique de otro modo de forma específica en la memoria descriptiva, una cadena alquinileno puede estar opcionalmente sustituida con uno o más de los siguientes sustituyentes: alquilo, alquenilo, halo, haloalquenilo, ciano, nitro, arilo, cicloalquilo, heterociclilo, heteroarilo, oxo, tioxo, trimetilsilanilo, $-OR^{20}$, $-OC(O)-R^{20}$, $-N(R^{20})_2$, $-C(O)R^{20}$, $-C(O)OR^{20}$, $-C(O)N(R^{20})_2$, $-N(R^{20})C(O)OR^{20}$, $-N(R^{20})C(O)R^{20}$, $-N(R^{20})S(O)_tR^{20}$ (donde t es 1 o 2), $-S(O)_tOR^{20}$ (donde t es 1 o 2), $-S(O)_pR^{20}$ (donde p es 0, 1 o 2), y $-S(O)_tN(R^{20})_2$ (donde t es 1 o 2) donde cada R^{20} es independientemente hidrógeno, alquilo, haloalquilo, cicloalquilo, cicloalquilalquilo, arilo, aralquilo, heterociclilo, heterociclilalquilo, heteroarilo o heteroarilalquilo.

50

"Alcoxi" se refiere a un radical de la fórmula $-OR_a$ en la que R_a es un radical alquilo como se ha definido antes que contiene de uno a doce átomos de carbono. La parte alquilo del radical alcoxi puede estar opcionalmente sustituida como se ha definido antes para un radical alquilo.

55

"Alcoxialquilo" se refiere a un radical de la fórmula $-R_b-O-R_a$ en la que R_a es un radical alquilo como se ha definido antes y R_b es una cadena alquilenlo como se ha definido antes. El átomo de oxígeno puede estar unido a cualquier carbono en el radical alquilo o la cadena alquilenlo. La parte alquilo del radical alcoxialquilo puede estar opcionalmente sustituida como se ha definido antes para un radical alquilo y la parte de cadena alquilenlo del radical alcoxialquilo puede estar opcionalmente sustituida como se ha definido antes para una cadena alquilenlo.

60

65

"Arilo" se refiere a un radical de sistema de anillo hidrocarbonado que comprende hidrógeno, 6 a 14 átomos de carbono y al menos un anillo aromático. Para los propósitos de la presente invención, el radical arilo puede ser un sistema monocíclico, bicíclico o tricíclico y puede incluir sistema de anillos espiro. Un radical arilo está habitualmente, aunque no necesariamente, unido a la molécula principal a través de un anillo aromático del radical. Para los propósitos de la presente invención, un radical "arilo" tal como se define en el presente documento, puede contener anillos que tengan más de 7 miembros y no puede contener anillos en los que dos miembros no adyacentes de los mismos estén conectados a través de un átomo o un grupo de átomos (es decir, un sistema de anillos con puente). Radicales arilo incluyen los derivados de acenafileno, antraceno, azuleno, benceno, 6,7,8,9-tetrahidro-5H-benzo[7]anuleno, fluoreno, *as*-indaceno, *s*-indaceno, indano, indeno, naftaleno, fenaleno y fenantreno.

A no ser que se indique de otro modo de forma específica en la memoria descriptiva, la expresión "arilo opcionalmente sustituido" pretende incluir radicales arilo opcionalmente sustituidos con uno o más sustituyentes seleccionados de forma independiente del grupo que consiste en alquilo, alquenilo, alquinilo, halo, haloalquilo, haloalquenilo, haloalquinilo, ciano, nitro, arilo opcionalmente sustituido, aralquilo opcionalmente sustituido, aralquenilo opcionalmente sustituido, aralquinilo opcionalmente sustituido, cicloalquilo opcionalmente sustituido, cicloalquilalquilo opcionalmente sustituido, cicloalquilalquenilo opcionalmente sustituido, cicloalquilalquinilo opcionalmente sustituido, heterociclilo opcionalmente sustituido, heterociclilalquilo opcionalmente sustituido, heterociclilalquenilo opcionalmente sustituido, heterociclilalquinilo opcionalmente sustituido, heteroarilo opcionalmente sustituido, heteroarilalquilo opcionalmente sustituido, heteroarilalquenilo opcionalmente sustituido, heteroarilalquinilo opcionalmente sustituido, $-R^{21}-OR^{20}$, $-R^{21}-OC(O)-R^{20}$, $-R^{21}-N(R^{20})_2$, $-R^{21}-C(O)R^{20}$, $-R^{21}-C(O)OR^{20}$, $-R^{21}-C(O)N(R^{20})_2$, $-R^{21}-O-R^{22}-C(O)N(R^{20})_2$, $-R^{21}-N(R^{20})C(O)OR^{20}$, $-R^{21}-N(R^{20})C(O)R^{20}$, $-R^{21}-N(R^{20})S(O)_tR^{20}$ (donde t es 1 o 2), $-R^{21}-S(O)_tOR^{20}$ (donde t es 1 o 2), $-R^{21}-S(O)_pR^{20}$ (donde p es 0, 1 o 2) y $-R^{21}-S(O)_tN(R^{20})_2$ (donde t es 1 o 2), donde cada R^{20} se selecciona de forma independiente del grupo que consiste en hidrógeno, alquilo, haloalquilo, cicloalquilo opcionalmente sustituido, cicloalquilalquilo opcionalmente sustituido, arilo opcionalmente sustituido, aralquilo opcionalmente sustituido, heterociclilo opcionalmente sustituido, heterociclilalquilo opcionalmente sustituido, heteroarilo opcionalmente sustituido y heteroarilalquilo opcionalmente sustituido, o dos R^{20} , junto con el nitrógeno común al que están unidos ambos, pueden formar, opcionalmente, un *N*-heterociclilo opcionalmente sustituido o un *N*-heteroarilo opcionalmente sustituido, cada R^{21} es, de forma independiente, un enlace directo o una cadena alquilenos o alquenileno lineal o ramificada, y R^{22} es una cadena alquilenos o alquenileno lineal o ramificada.

"Aralquilo" se refiere a un radical de la fórmula $-R_b-R_c$ en la que R_b es una cadena alquilenos tal como se ha definido antes y R_c es uno o más radicales arilo como se han definido antes, por ejemplo, bencilo, difenilmetilo. La parte de cadena alquilenos del radical aralquilo puede estar opcionalmente sustituida como se ha descrito antes para una cadena alquilenos. La parte arilo del radical aralquilo puede estar opcionalmente sustituida como se ha descrito antes para un arilo.

"Aralquenilo" se refiere a un radical de la fórmula $-R_d-R_c$ en la que R_d es una cadena alquenileno tal como se ha definido antes y R_c es uno o más radicales arilo como se han definido antes. La parte arilo de la de cadena alquenileno puede estar opcionalmente sustituida como se ha descrito antes para un arilo. La parte de cadena alquenileno del radical aralquenilo puede estar opcionalmente sustituida como se ha definido antes para un grupo alquenileno.

"Aralquinilo" se refiere a un radical de la fórmula $-R_e-R_c$ en la que R_e es una cadena alquinileno tal como se ha definido antes y R_c es uno o más radicales arilo como se han definido antes. La parte arilo de la de cadena alquinileno puede estar opcionalmente sustituida como se ha descrito antes para un arilo. La parte de cadena alquinileno del radical aralquinilo puede estar opcionalmente sustituida como se ha definido antes para un grupo alquinileno.

"Arioxi" se refiere a un radical de la fórmula $-OR_c$ en la que R_c es un arilo como se ha definido antes. La parte arilo del radical arioxi puede estar opcionalmente sustituida como se ha definido antes.

"Aralquiloxi" se refiere a un radical de la fórmula $-OR_f$ en la que R_f es un radical aralquilo como se ha definido antes. La parte aralquilo del radical aralquiloxi puede estar opcionalmente sustituida como se ha definido antes.

"Cicloalquilo" se refiere a un radical hidrocarbonado monocíclico o policíclico, no aromático estable que consiste únicamente en átomos de carbono y de hidrógeno, que puede incluir sistemas de anillos espiro o con puente, que tienen de tres a quince átomos de carbono, preferentemente que tienen de tres a diez átomos de carbono, más preferentemente de cinco a siete átomos de carbono y que es saturado o insaturado, y está unido al resto de la molécula por un enlace sencillo. Para los propósitos de la presente invención, un sistema de anillos con puente es un sistema en el que dos átomos de anillo no adyacentes del mismo están conectados a través de un átomo o grupo de átomos. Radicales cicloalquilo monocíclicos incluyen radicales cicloalquilo sin puente, por ejemplo, ciclopropilo, ciclobutilo, ciclopentilo, ciclohexilo, cicloheptilo y ciclooctilo. Radicales policíclicos incluyen radicales cicloalquilo condensados, espiro y con puente, por ejemplo, radicales C_{10} tales como adamantanilo (con puente) y decalinilo (condensado) y radicales C_7 tales como biciclo[3.2.0]heptanilo (condensado), norbornanilo y norbornenilo (con puente), así como radicales policíclicos sustituidos, por ejemplo, radicales C_7 sustituidos tales como 7,7-dimetilbiciclo[2.2.1]heptanilo (con puente). A no ser que se indique de otro modo de forma específica en la memoria descriptiva, el término "cicloalquilo opcionalmente sustituido" pretende incluir radicales cicloalquilo que están opcionalmente sustituidos con uno o más sustituyentes seleccionados de forma independiente del grupo que consiste en alquilo, alquenilo, alquinilo, halo, haloalquilo, haloalquenilo, haloalquinilo, oxo, tioxo, ciano, nitro, arilo opcionalmente sustituido, aralquilo opcionalmente sustituido, aralquenilo opcionalmente sustituido, aralquinilo opcionalmente sustituido, cicloalquilo opcionalmente sustituido, cicloalquilalquilo opcionalmente sustituido, cicloalquilalquenilo opcionalmente sustituido, cicloalquilalquinilo opcionalmente sustituido, heterociclilo opcionalmente sustituido, heterociclilalquilo opcionalmente sustituido, heterociclilalquenilo opcionalmente sustituido, heterociclilalquinilo opcionalmente sustituido, heteroarilo opcionalmente sustituido, heteroarilalquilo opcionalmente sustituido, heteroarilalquenilo opcionalmente sustituido, heteroarilalquinilo opcionalmente sustituido, $-R^{21}-OR^{20}$, $-R^{21}-OC(O)-R^{20}$, $-R^{21}-N(R^{20})_2$, $-R^{21}-C(O)R^{20}$, $-R^{21}-C(O)OR^{20}$, $-R^{21}-C(O)N(R^{20})_2$, $-R^{21}-N(R^{20})C(O)OR^{20}$, $-R^{21}-N(R^{20})C(O)R^{20}$,

- 5 -R²¹-N(R²⁰)S(O)_tR²⁰ (donde t es 1 o 2), -R²¹-S(O)_tOR²⁰ (donde t es 1 o 2), -R²¹-S(O)_pR²⁰ (donde p es 0, 1 o 2) y -R²¹-S(O)_tN(R²⁰)₂ (donde t es 1 o 2), donde cada R²⁰ se selecciona, de forma independiente, del grupo que consiste en hidrógeno, alquilo, haloalquilo, cicloalquilo opcionalmente sustituido, cicloalquilalquilo opcionalmente sustituido, arilo opcionalmente sustituido, aralquilo opcionalmente sustituido, heterociclilo opcionalmente sustituido, heterociclilalquilo
 10 opcionalmente sustituido, heteroarilo opcionalmente sustituido y heteroarilalquilo opcionalmente sustituido, o dos R²⁰, junto con el nitrógeno común al que están unidos ambos, pueden formar, opcionalmente, un N-heterociclilo opcionalmente sustituido o un N-heteroarilo opcionalmente sustituido, y cada R²¹ es, de forma independiente, un enlace directo o una cadena alquilenos o alquenileno lineal o ramificada.
- 15 "Cicloalquilalquilo" se refiere a un radical de la fórmula -R_bR_g en la que R_b es una cadena alquilenos como se ha definido antes y R_g es un radical cicloalquilo como se ha definido antes. La cadena alquilenos y el radical cicloalquilo pueden estar opcionalmente sustituidos como se ha definido antes.
- "Cicloalquilalqueno" se refiere a un radical de la fórmula -R_dR_g en la que R_d es una cadena alquenileno como se ha definido antes y R_g es un radical cicloalquilo como se ha definido antes. La cadena alquenileno y el radical cicloalquilo radical pueden estar opcionalmente sustituidos como se ha definido antes.
- 20 "Cicloalquilalquino" se refiere a un radical de la fórmula -R_eR_g en la que R_e es un radical alquilenos como se ha definido antes y R_g es un radical cicloalquilo como se ha definido antes. La cadena alquenileno y el radical cicloalquilo radical pueden estar opcionalmente sustituidos como se ha definido antes.
- "Halo" se refiere a bromo, cloro, fluoro o yodo.
- 25 "Haloalquilo" se refiere a un radical alquilo, como se ha definido antes, que está sustituido con uno o más radicales halo, como se ha definido antes, por ejemplo, trifluorometilo, difluorometilo, triclorometilo, 2,2,2-trifluoroetilo, 1-fluorometil-2-fluoroetilo, 3-bromo-2-fluoropropilo, 1-bromometil-2-bromoetilo y similares. La parte alquilo del radical haloalquilo puede estar opcionalmente sustituida como se ha definido antes para un radical alquilo.
- 30 "Haloalcoxi" se refiere a un radical alcoxi, como se ha definido antes, que está sustituido con uno o más radicales halo, como se ha definido antes, por ejemplo, trifluorometoxi, difluorometoxi, triclorometoxi, 2,2,2-trifluoroetoxi. La parte alcoxi del radical haloalcoxi puede estar opcionalmente sustituida como se ha definido antes para un radical alcoxi.
- 35 "Haloalqueno" se refiere a un radical alqueno, como se ha definido antes, que está sustituido con uno o más radicales halo, como se ha definido antes. La parte alqueno del radical haloalquilo puede estar opcionalmente sustituida como se ha definido antes para un radical alqueno.
- 40 "Haloalquino" se refiere a un radical alquino, como se ha definido antes, que está sustituido con uno o más radicales halo, como se ha definido antes. La parte alquino del radical haloalquilo puede estar opcionalmente sustituida como se ha definido antes para un radical alquino.
- 45 "Heterociclilo" se refiere a un radical no aromático de 3 a 18 miembros estable que comprende de uno a doce átomos de carbono y de uno a seis heteroátomos seleccionados del grupo que consiste en nitrógeno, oxígeno y azufre. A no ser que se indique de otro modo de forma específica en la memoria descriptiva, el radical heterociclilo puede ser un sistema de anillos monocíclico, bicíclico, tricíclico o tetracíclico, que puede incluir sistemas de anillo espiro o con puente; y los átomos de nitrógeno, carbono o azufre en el radical heterociclilo pueden estar
 50 opcionalmente oxidados; el átomo de nitrógeno puede estar opcionalmente cuaternizado; y el radical heterociclilo puede estar parcial o totalmente saturado. Ejemplos de tales radicales heterociclilo incluyen dioxolano, 1,4-diazepano, decahidroisoquinolilo, imidazolinilo, imidazolidinilo, isotiazolidinilo, isoxazolidinilo, morfolinilo, octahidroindolilo, octahidroisoindolilo, octahidro-1H-pirrol[3,2-c]piridinilo, octahidro-1H-pirrol[2,3-c]piridinilo, octahidro-1H-pirrol[3,4-b]piridinilo, octahidro-1H-pirrol[3,4-c]piridinilo, octahidro-1H-pirrol[1,2-a]pirazinilo, 2-oxopiperazinilo, 2-oxopiperidinilo, 2-oxopirrolidinilo, oxazolidinilo, piperidinilo, piperazinilo, 4-piperidonilo, pirrolidinilo, pirazolidinilo, quinuclidinilo, tiazolidinilo, tetrahidrofurilo, tienil[1,3]ditianilo, tritiano, tetrahidropirano, tiomorfolinilo, tiamorfolinilo, 1-oxo-tiomorfolinilo, 1,1-dioxo-tiomorfolinilo, azetidino, octahidropirrol[3,4-c]pirrolilo, octahidropirrol[3,4-b]pirrolilo, decahidropirazino[1,2-a]azepinilo, azepano, azabicyclo[3.2.1]octilo y 2,7-diazaspiro[4.4]nonano. A no ser que se indique de otro modo de forma específica en la memoria descriptiva, la expresión "heterociclilo opcionalmente sustituido" pretende incluir radicales heterociclilo como se han definido antes que están opcionalmente sustituidos con uno o más sustituyentes seleccionados del grupo que consiste en alquilo, alqueno, alquino, halo, haloalquilo, haloalqueno, haloalquino, oxo, tioxo, ciano, nitro, arilo opcionalmente sustituido, aralquilo opcionalmente sustituido, aralqueno opcionalmente sustituido, aralquino opcionalmente sustituido, cicloalquilo opcionalmente sustituido, cicloalquilalquilo opcionalmente sustituido, cicloalquilalqueno opcionalmente sustituido, cicloalquilalquino opcionalmente sustituido, heterociclilo
 55 opcionalmente sustituido, heterociclilalquilo opcionalmente sustituido, heterociclilalqueno opcionalmente sustituido, heterociclilalquino opcionalmente sustituido, heteroarilo opcionalmente sustituido, heteroarilalquilo opcionalmente sustituido, heteroarilalqueno opcionalmente sustituido, heteroarilalquino opcionalmente sustituido, -R²¹-OR²⁰, -R²¹-OC(O)-R²⁰, -R²¹-N(R²⁰)₂, -R²¹-C(O)R²⁰, -R²¹-C(O)OR²⁰, -R²¹-C(O)N(R²⁰)₂, -R²¹-N(R²⁰)C(O)OR²⁰, -R²¹-N(R²⁰)C(O)R²⁰,
 60
 65

- 5
10
15
20
25
30
35
40
45
50
55
60
65
- $-R^{21}-N(R^{20})S(O)_tR^{20}$ (donde t es 1 o 2), $-R^{21}-S(O)_tOR^{20}$ (donde t es 1 o 2), $-R^{21}-S(O)_pR^{20}$ (donde p es 0, 1 o 2) y $-R^{21}-S(O)_tN(R^{20})_2$ (donde t es 1 o 2), donde cada R^{20} se selecciona, de forma independiente, del grupo que consiste en hidrógeno, alquilo, haloalquilo, cicloalquilo opcionalmente sustituido, cicloalquilalquilo opcionalmente sustituido, arilo opcionalmente sustituido, aralquilo opcionalmente sustituido, heterociclilo opcionalmente sustituido, heterociclilalquilo opcionalmente sustituido, heteroarilo opcionalmente sustituido y heteroarilalquilo opcionalmente sustituido, o dos R^{20} , junto con el nitrógeno común al que están unidos ambos, pueden formar, opcionalmente, un *N*-heterociclilo opcionalmente sustituido o un *N*-heteroarilo opcionalmente sustituido, y cada R^{21} es, de forma independiente, un enlace directo o una cadena alquileno o alquenileno lineal o ramificada.
- "*N*-heterociclilo" se refiere a un radical heterociclilo como se ha definido antes que contiene al menos un nitrógeno y en el que el punto de unión del radical heterociclilo al resto de la molécula es a través de un átomo de nitrógeno en el radical heterociclilo. Un radical *N*-heterociclilo puede estar opcionalmente sustituido como se ha descrito antes para radicales heterociclilo.
- "Heterociclilalquilo" se refiere a un radical de la fórmula $-R_bR_h$ en la que R_b es una cadena alquileno como se ha definido antes y R_h es un radical heterociclilo como se ha definido antes, y si el heterociclilo es un heterociclilo que contiene nitrógeno, el heterociclilo puede estar unido al radical alquilo en el átomo de nitrógeno. La cadena alquileno del radical heterociclilalquilo puede estar opcionalmente sustituida como se ha definido antes para una cadena alquileno. La parte heterociclilo del radical heterociclilalquilo puede estar opcionalmente sustituida como se ha definido antes para un radical heterociclilo.
- "Heterociclilalquenilo" se refiere a un radical de la fórmula $-R_dR_h$ en la que R_d es una cadena alquenileno como se ha definido antes y R_h es un radical heterociclilo como se ha definido antes, y si el heterociclilo es un heterociclilo que contiene nitrógeno, el heterociclilo puede estar unido al radical alquilo en el átomo de nitrógeno. La cadena alquenileno del radical heterociclilalquenilo puede estar opcionalmente sustituida como se ha definido antes para una cadena alquenileno. La parte heterociclilo del radical heterociclilalquenilo puede estar opcionalmente sustituida como se ha definido antes para un radical heterociclilo.
- "Heterociclilalquinilo" se refiere a un radical de la fórmula $-R_eR_h$ en la que R_e es una cadena alquinileno como se ha definido antes y R_h es un radical heterociclilo como se ha definido antes, y si el heterociclilo es un heterociclilo que contiene nitrógeno, el heterociclilo puede estar unido al radical alquilo en el átomo de nitrógeno. La cadena alquinileno del radical heterociclilalquinilo puede estar opcionalmente sustituida como se ha definido antes para un radical heterociclilo.
- "Heteroarilo" se refiere a un radical de sistema e anillo de 5 a 14 miembros que comprende átomos de hidrógeno, de uno a trece átomos de carbono y de uno a seis heteroátomos seleccionados del grupo que consiste en nitrógeno, oxígeno y azufre, y al menos un anillo aromático. Un radical heteroarilo está habitualmente, aunque no necesariamente, unido a la molécula principal a través de un anillo aromático del radical heteroarilo. Para los propósitos de la presente invención, el radical heteroarilo puede ser un sistema de anillos monocíclico, bicíclico o tricíclico, que puede incluir sistema de anillos espiro; y los átomos de nitrógeno, carbono o azufre en el radical heteroarilo pueden estar opcionalmente oxidados; el átomo de nitrógeno puede estar opcionalmente cuaternizado. Para los propósitos de la presente invención, el anillo aromático del radical heteroarilo no contiene necesariamente un heteroátomo, con tal que un anillo del radical heteroarilo contenga un heteroátomo. Por ejemplo, 1,2,3,4-tetrahidroisoquinolin-7-ilo se considera un "heteroarilo" a efectos de la presente invención. Para los propósitos de la presente invención, un radical "heteroarilo" tal como se define en el presente documento no puede contener anillos que tengan más de 7 miembros y no puede contener anillos en los que dos miembros adyacentes de los mismos estén conectados a través de un átomo o un grupo de átomos (es decir, un sistema de anillos con puente). Ejemplos de radicales heteroarilo incluyen, aunque sin quedar limitados a los mismos, azepinilo, acridinilo, benzimidazolilo, benzindolilo, 1,3-benzodioxolilo, benzofuranilo, benzoaxazolilo, benzotiazolilo, benzotiadiazolilo, benzo[b][1,4]dioxepinilo, benzo[b][1,4]oxazinilo, 1,4-benzodioxanilo, benzonaftofuranilo, benzoxazolilo, benzodioxolilo, benzodioxinilo, benzopiranilo, benzopiranonilo, benzofuranilo, benzofuranonilo, benzotienilo (benzotiofenilo), benzotieno[3,2-d]pirimidinilo, benzotriazolilo, benzo[4,6]imidazo[1,2-a]piridinilo, carbazolilo, cinolinilo, ciclopenta[d]pirimidinilo, 6,7-dihidro-5H-ciclopenta[4,5]tieno[2,3-d]pirimidinilo, 5,6-dihidrobenzo[h]quinazolinilo, 5,6-dihidrobenzo[h]cinolinilo, 7',8'-dihidro-5'*H*-spiro[[1,3]dioxolano-2,6'-quinolin]-3'-ilo, 6,7-dihidro-5H-benzo[6,7]ciclohepta[1,2-c]piridazinilo, dibenzofuranilo, dibenzotiofenilo, furanilo, furanonilo, furo[3,2-c]piridinilo, furopirimidinilo, furopiridazinilo, furopirazinilo, isotiazolilo, imidazolilo, imidazopirimidinilo, imidazopiridazinilo, imidazopirazinilo, indazolilo, indolilo, indazolilo, isoindolilo, indolinilo, isoindolinilo, isoquinolinilo (isoquinolilo), indolizínilo, isoxazolilo, naftiridinilo, 1,6-naftiridinonilo, oxadiazolilo, 2-oxoazepinilo, oxazolilo, oxiranilo, 5,6,6a,7,8,9,10,10a-octahidrobenzo[h]quinazolinilo, 1-fenil-1*H*-pirrolilo, fenazinilo, fenotiazinilo, fenoxazinilo, ftalazinilo, fenantridinilo, pteridinilo, purinilo, pirrolilo, pirazolilo, pirazolo[3,4-d]pirimidinilo, piridinilo (piridilo), pirido[3,2-d]pirimidinilo, pirido[3,4-d]pirimidinilo, pirazinilo, pirimidinilo, piridazinilo (piridazilo), pirrolilo, pirrolopirimidinilo, pirrolopiridazinilo, pirrolopirazinilo, quinazolinilo, quinoxalinilo, quinolinilo, quinuclidinilo, isoquinolinilo, tetrahidroquinolinilo, 5,6,7,8-tetrahidroquinazolinilo, 2,3,4,5-tetrahidrobenzo[b]oxepinilo, 3,4-dihidro-2H-benzo[b][1,4]dioxepinilo, 6,7,8,9-tetrahidro-5H-ciclohepta[b]piridinilo, 6,7,8,9-tetrahidro-5*H*-pirido[3,2-c]azepinilo, 5,6,7,8-tetrahidrobenzo[4,5]tieno[2,3-d]pirimidinilo, 6,7,8,9-tetrahidro-5H-ciclohepta[4,5]tieno[2,3-d]pirimidinilo,

5,6,7,8-tetrahidropirido[4,5-c]piridazinilo, tiazolilo, tiadiazolilo, triazolilo, tetrazolilo, 1,2,3,4-tetrahidroisoquinolin-7-ilo, triazinilo, tieno[2,3-d]pirimidinilo, tienopirimidinilo (por ejemplo, tieno[3,2-d]pirimidinilo), tieno[2,3-c]piridinilo, tienopiridazinilo, tienopirazinilo y tiofenilo (tienilo). A no ser que se indique de otro modo de forma específica en la memoria descriptiva, la expresión "heteroarilo opcionalmente sustituido" pretende incluir radicales heteroarilo como se ha definido antes que están opcionalmente sustituidos con uno o más sustituyentes seleccionados del grupo que consiste en alquilo, alquenilo, alquinilo, halo, haloalquilo, haloalquenilo, haloalquinilo, oxo, tioxo, ciano, nitro, arilo opcionalmente sustituido, aralquilo opcionalmente sustituido, aralquenilo opcionalmente sustituido, aralquinilo opcionalmente sustituido, cicloalquilo opcionalmente sustituido, cicloalquilalquilo opcionalmente sustituido, cicloalquilalquenilo opcionalmente sustituido, cicloalquilalquinilo opcionalmente sustituido, heterociclilo opcionalmente sustituido, heterociclilalquilo opcionalmente sustituido, heterociclilalquenilo opcionalmente sustituido, heterociclilalquinilo opcionalmente sustituido, heteroarilo opcionalmente sustituido, heteroarilalquilo opcionalmente sustituido, heteroarilalquenilo opcionalmente sustituido, heteroarilalquinilo opcionalmente sustituido, $-R^{21}-OR^{20}$, $-R^{21}-OC(O)-R^{20}$, $-R^{21}-N(R^{20})_2$, $-R^{21}-C(O)R^{20}$, $-R^{21}-C(O)OR^{20}$, $-R^{21}-C(O)N(R^{20})_2$, $-R^{21}-N(R^{20})C(O)OR^{20}$, $-R^{21}-N(R^{20})C(O)R^{20}$, $-R^{21}-N(R^{20})S(O)_tR^{20}$ (donde t es 1 o 2), $-R^{21}-S(O)_tOR^{20}$ (donde t es 1 o 2), $-R^{21}-S(O)_pR^{20}$ (donde p es 0, 1 o 2) y $-R^{21}-S(O)_tN(R^{20})_2$ (donde t es 1 o 2), donde cada R^{20} se selecciona, de forma independiente, del grupo que consiste en hidrógeno, alquilo, haloalquilo, cicloalquilo opcionalmente sustituido, cicloalquilalquilo opcionalmente sustituido, arilo opcionalmente sustituido, aralquilo opcionalmente sustituido, heterociclilo opcionalmente sustituido, heterociclilalquilo opcionalmente sustituido, heteroarilo opcionalmente sustituido y heteroarilalquilo opcionalmente sustituido, o dos R^{20} , junto con el nitrógeno común al que están unidos ambos, pueden formar, opcionalmente, un *N*-heterociclilo opcionalmente sustituido o un *N*-heteroarilo opcionalmente sustituido, y cada R^{21} es, de forma independiente, un enlace directo o una cadena alquilenos o alquenileno lineal o ramificada.

"*N*-heteroarilo" se refiere a un radical heteroarilo como se ha definido antes que contiene al menos un nitrógeno y en el que el punto de unión del radical heteroarilo al resto de la molécula es a través de un átomo de nitrógeno en el radical heteroarilo. Un radical *N*-heteroarilo puede estar opcionalmente sustituido como se ha descrito antes para radicales heteroarilo.

"Heteroarilalquilo" se refiere a un radical de la fórmula $-R_bR_i$ en la que R_b es una cadena alquilenos como se ha definido antes y R_i es un radical heteroarilo como se ha definido antes. La parte heteroarilo del radical heteroarilalquilo puede estar opcionalmente sustituida como se ha definido antes para un heteroarilo. La parte de cadena alquilenos del radical heteroarilalquilo puede estar opcionalmente sustituida como se ha definido antes para una cadena alquilenos.

"Heteroarilalquenilo" se refiere a un radical de la fórmula $-R_dR_i$ en la que R_d es una cadena alquenileno como se ha definido antes y R_i es un radical heteroarilo como se ha definido antes. La parte heteroarilo del radical heteroarilalquenilo puede estar opcionalmente sustituida como se ha definido antes para un heteroarilo. La parte de cadena alquenileno del radical heteroarilalquenilo puede estar opcionalmente sustituida como se ha definido antes para una cadena alquenileno.

"Heteroarilalquinilo" se refiere a un radical de la fórmula $-R_eR_i$ en la que R_e es una cadena alquinileno como se ha definido antes y R_i es un radical heteroarilo como se ha definido antes. La parte heteroarilo del radical heteroarilalquinilo puede estar opcionalmente sustituida como se ha definido antes para un heteroarilo. La parte de cadena alquinileno del radical heteroarilalquinilo puede estar opcionalmente sustituida como se ha definido antes para una cadena alquinileno.

"Hidroxi alquilo" se refiere a un radical alquilo como se ha definido antes que está sustituido con uno o más radicales hidroxilo (-OH).

"Hidroxi alquenilo" se refiere a un radical alquenilo como se ha definido antes que está sustituido con uno o más radicales hidroxilo (-OH).

"Hidroxi alquinilo" se refiere a un radical alquinilo como se ha definido antes que está sustituido con uno o más radicales hidroxilo (-OH).

Ciertos grupos químicos nombrados en el presente documento pueden estar precedidos por una notación abreviada que indica el número total de átomos de carbono que se van a encontrar en el grupo químico indicado. Por ejemplo, alquilo C_7-C_{12} describe un grupo alquilo, como se ha definido antes, que tiene un total de 7 a 12 átomos de carbono, y cicloalquilalquilo C_4-C_{12} describe un grupo cicloalquilalquilo, como se ha definido antes, que tiene un total de 4 a 12 átomos de carbono. El número total de carbonos en la notación abreviada no incluye carbonos que puedan existir en los sustituyentes del grupo descrito.

"Compuesto estable" y "estructura estable" pretenden indicar un compuesto que es suficientemente robusto para resistir el aislamiento hasta un grado útil de pureza a partir de una reacción química, y la formulación en un agente terapéutico eficaz.

"Mamífero" incluye seres humanos y animales domésticos, tales como gatos, perros, cerdos, ganado vacuno,

ovejas, cabras, caballos o conejos. Preferentemente, para los propósitos de la presente invención, el mamífero es un ser humano.

5 "Opcional" u "opcionalmente" significa que el acontecimiento o las circunstancias descritas a continuación pueden tener lugar o no, y que la descripción incluye casos en los que dichos acontecimiento o circunstancias tienen lugar y casos en los que no. Por ejemplo, "arilo opcionalmente sustituido" significa que el radical arilo puede estar sustituido o no y que la descripción incluye tanto radicales arilo sustituidos como radicales arilo que no tienen ninguna sustitución. Cuando se describe un grupo funcional como "opcionalmente sustituido" y, a su vez, los sustituyentes del grupo funcional también están "opcionalmente sustituidos", y así sucesivamente, para los propósitos de la
10 presente invención, estas iteraciones se limitan a cinco, preferentemente estas iteraciones se limitan a dos.

"Excipiente farmacéuticamente aceptable" incluye, sin limitación, cualquier adyuvante, vehículo, excipiente, deslizante, agente edulcorante, diluyente, conservante, tinte/colorante, potenciador del sabor, tensioactivo, agente humectante, agente dispersante, agente de suspensión, estabilizante, agente isotónico, disolvente o emulsionante que haya aprobado la Food and Drug Administration estadounidense como aceptable para su uso en seres humanos o animales domésticos.
15

"Sal farmacéuticamente aceptable" incluye sales de adición tanto de ácido como de base.

20 "Sal de adición de ácido farmacéuticamente aceptable" se refiere a las sales que mantienen la eficacia y las propiedades biológicas de las bases libres, que no son indeseables ni biológicamente ni de otro modo, y que se forman con ácidos inorgánicos tales como ácido clorhídrico, ácido bromhídrico, ácido sulfúrico, ácido nítrico, ácido fosfórico y similares, y ácidos orgánicos tales como ácido acético, ácido 2,2-dicloroacético, ácido adípico, ácido algínico, ácido ascórbico, ácido aspártico, ácido bencenosulfónico, ácido benzoico, ácido 4-acetamidobenzoico, ácido canfórico, ácido canfor-10-sulfónico, ácido cáprico, ácido caproico, ácido caprílico, ácido carbónico, ácido cinámico, ácido cítrico, ácido ciclámico, ácido dodecilsulfónico, ácido etano-1,2-disulfónico, ácido etanosulfónico, ácido 2-hidroxietanosulfónico, ácido fórmico, ácido fumárico, ácido galactárico, ácido gentísico, ácido glucoheptónico, ácido glucónico, ácido glucurónico, ácido glutámico, ácido glutárico, ácido 2-oxoglutárico, ácido glicerofosfórico, ácido glicólico, ácido hipúrico, ácido isobutírico, ácido láctico, ácido lactobiónico, ácido láurico, ácido maleico, ácido málico, ácido malónico, ácido mandélico, ácido metanosulfónico, ácido mícico, ácido naftaleno-1,5-disulfónico, ácido naftaleno-2-sulfónico, ácido 1-hidroxi-2-naftoico, ácido nicotínico, ácido oleico, ácido orótico, ácido oxálico, ácido palmítico, ácido pamoico, ácido propiónico, ácido piroglutámico, ácido pirúvico, ácido salicílico, ácido 4-aminosalicílico, ácido sebácico, ácido esteárico, ácido succínico, ácido tartárico, ácido tiociánico, ácido *p*-toluenosulfónico, ácido trifluoroacético o ácido undecilénico.
25
30
35

"Sal de adición de base farmacéuticamente aceptable" se refiere a las sales que mantienen la eficacia y las propiedades biológicas de los ácidos libres, que no son indeseables ni biológicamente ni de otro modo. Estas sales se preparan a partir de la adición de una base inorgánica o una base orgánica al ácido libre. Las sales derivadas de bases inorgánicas incluyen las sales de sodio, potasio, litio, amonio, calcio, magnesio, hierro, cinc, cobre, manganeso y aluminio. Son sales inorgánicas preferentes las sales de amonio, sodio, potasio, calcio y magnesio. Las sales derivadas de bases orgánicas incluyen las de aminas primarias, secundarias y terciarias, aminas sustituidas, incluidas aminas sustituidas naturales, aminas cíclicas y resinas de intercambio iónico básicas, tales como amoniaco, isopropilamina, trimetilamina, dietilamina, trietilamina, tripropilamina, dietanolamina, etanolamina, 2-dimetilaminoetanol, 2-dietilaminoetanol, dicitlohexilamina, lisina, arginina, histidina, cafeína, procaína, hidrabamina, colina, betaína, benetamina, benzatina, etilendiamina, glucosamina, metilglucamina, teobromina, trietanolamina, trometamina, purinas, piperazina, piperidina, *N*-etilpiperidina, resinas de poliamina y similares. Son bases orgánicas particularmente preferentes isopropilamina, dietilamina, etanolamina, trimetilamina, dicitlohexilamina, colina y cafeína.
40
45

50 Una "composición farmacéutica" se refiere a una formulación de un compuesto de la invención y un medio aceptado de forma general en la técnica para la administración del compuesto biológicamente activo a mamíferos, por ejemplo, seres humanos. Este medio incluye todos los vehículos, diluyentes o excipientes farmacéuticamente aceptables para este fin.

55 "Cantidad terapéuticamente eficaz" se refiere a la cantidad de un compuesto de la invención que, cuando se administra a un mamífero, preferentemente un ser humano, es suficiente para efectuar un tratamiento, como se define más adelante, de una enfermedad o estado patológico de interés en el mamífero, preferentemente un ser humano. La cantidad de un compuesto de la invención que constituye una "cantidad terapéuticamente eficaz" variará en función del compuesto, la enfermedad o estado patológico y su gravedad, y la edad del mamífero que se va a tratar, pero la puede determinar de forma rutinaria un experto en la técnica teniendo en cuenta sus propios conocimientos y esta divulgación.
60

Tal como se usa en el presente documento, "tratar" o "tratamiento" cubre el tratamiento de la enfermedad o estado patológico de interés en un mamífero, preferentemente un ser humano, que padece la enfermedad o estado patológico de interés, e incluye:
65

- (i) evitar que se produzca la enfermedad o estado patológico en un mamífero, en particular, cuando este mamífero presenta una predisposición a la estado patológico pero todavía no se le ha diagnosticado;
- (ii) inhibir la enfermedad o estado patológico, es decir, detener su desarrollo;
- (iii) aliviar la enfermedad o estado patológico, es decir, provocar la regresión de la enfermedad o estado patológico; o
- (iv) estabilizar la enfermedad o estado patológico.

Tal como se usan en el presente documento, los términos "enfermedad" y "estado patológico" se pueden usar indistintamente o pueden ser diferentes en cuanto que la dolencia o estado patológico en particular puede no tener un agente causante conocido (por lo que aún no se ha aclarado la etiología) y, por lo tanto, no se reconoce aún como enfermedad sino simplemente como una estado patológico o síndrome indeseable, en el que los médicos han identificado un conjunto de síntomas más o menos específicos.

Los compuestos de la invención, o sus sales farmacéuticamente aceptables, pueden contener uno o más centros asimétricos y pueden dar lugar, por tanto, a enantiómeros, diastereómeros y otras formas estereoisómeras que se pueden definir, en términos de estereoquímica absoluta, como (*R*) o (*S*), o como (*D*) o (*L*) para aminoácidos. Se pretende que la presente invención incluya todos estos posibles isómeros, así como sus formas racémicas y ópticamente puras. Los isómeros ópticamente activos (+) y (-), (*R*) y (*S*) o (*D*) y (*L*) se pueden preparar usando sintones quirales o reactivos quirales, o resolverse usando técnicas convencionales, tales como HPLC usando una columna quiral. Cuando los compuestos descritos en el presente documento contienen dobles enlaces olefínicos u otros centros de asimetría geométrica, y a menos que se especifique lo contrario, se pretende que los compuestos incluyan tanto los isómeros geométricos *E* como los *Z*. Del mismo modo, se pretende que se incluyan también todas las formas tautómeras.

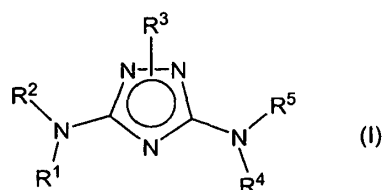
Un "estereoisómero" se refiere a un compuesto formado por los mismos átomos unidos por los mismos enlaces pero con estructuras tridimensionales diferentes, que no son intercambiables. La presente invención contempla diversos estereoisómeros y mezclas de los mismos e incluye "enantiómeros", que se refiere a dos estereoisómeros cuyas moléculas son imágenes especulares no superponibles entre sí.

Un "tautómero" se refiere al desplazamiento de un protón desde un átomo de una molécula a otro átomo de la misma molécula. La presente invención incluye tautómeros de cualquiera de dichos compuestos.

Los "atropoisómeros" son estereoisómeros que resultan de la rotación impedida alrededor de enlaces sencillos donde la barrera para la rotación es lo suficientemente alta para permitir el aislamiento de los conformeros (Eliel, E. L.; Wilen, S. H. Stereochemistry of Organic Compounds; Wiley & Sons: Nueva York, 1994; capítulo 14). La atropoisomería es significativa porque introduce un elemento de quiralidad en ausencia de átomos estereógenos. Se pretende que la invención englobe atropoisómeros, por ejemplo, en casos de rotación limitada alrededor de los enlaces sencillos que parten de la estructura nuclear de triazol, también son posibles los atropoisómeros y también se incluyen específicamente en los compuestos de la invención.

El protocolo de denominación química y los diagramas de estructura usados en el presente documento son una forma modificada del sistema de nomenclatura de la I.U.P.A.C. en el que los compuestos de la invención se nombran en el presente documento como derivados de la estructura nuclear central, es decir, la estructura de triazol. Para los nombres químicos complejos empleados en el presente documento, un grupo sustituyente se nombra antes del grupo al que está unido. Por ejemplo, ciclopropiletilo comprende un esqueleto de etilo con un sustituyente ciclopropilo. En los diagramas de estructura química, se identifican todos los enlaces, excepto algunos átomos de carbono, que se supone que están unidos a suficientes átomos de hidrógeno para completar la valencia

Para los propósitos de la presente invención, la descripción de un enlace que une el sustituyente R³ al resto triazol principal en la fórmula (I), como se muestra a continuación:



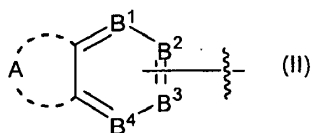
pretende incluir solo los dos regioisómeros mostrados a continuación, es decir, los compuestos de fórmula (Ia) y (Ib):

en la que:

R^1 , R^4 y R^5 se seleccionan cada uno, de forma independiente, del grupo que consiste en hidrógeno, alquilo, arilo, aralquilo, $-C(O)R^9$ y $-C(O)N(R^6)R^7$;

5

R^2 y R^3 son cada uno, de forma independiente, un arilo bicíclico o un heteroarilo bicíclico de fórmula (II):



10 en la que:

A es una cadena alquilenos que contiene de seis a diez carbonos, una cadena alquilenos que contiene de seis a diez carbonos, o una cadena alquilenos que contiene de seis a diez carbonos, donde uno o dos carbonos de la cadena alquilenos, alquilenos o alquilenos están opcionalmente reemplazados por $-NR^9$, $=N$ -, $-O$ -, $-S(O)_p$ (donde p es 0, 1 o 2) o $-P(O)_p$ (donde p es 0, 1 o 2) y donde cada carbono en la cadena alquilenos, la cadena alquilenos o la cadena alquilenos está opcionalmente sustituido, de forma independiente, con uno o dos sustituyentes seleccionados del grupo que consiste en oxo, tioxo, ciano, nitro, halo, haloalquilo, alquilo, cicloalquilo, cicloalquilalquilo, heteroarilo opcionalmente sustituido, heteroarilalquilo opcionalmente sustituido, heterocicliilo opcionalmente sustituido, heterociclilalquilo opcionalmente sustituido, $-R^{10}-OR^9$, $-R^{10}-O-R^{11}-OR^9$, $-R^{10}-O-R^{11}-O-R^{11}-OR^9$, $-R^{10}-O-R^{11}-CN$, $-R^{10}-O-R^{11}-C(O)OR^9$, $-R^{10}-O-R^{11}-C(O)N(R^6)R^7$, $-R^{10}-O-R^{11}-S(O)_pR^9$ (donde p es 0, 1 o 2), $-R^{10}-O-R^{11}-N(R^6)R^7$, $-R^{10}-O-R^{11}-C(NR^{12})N(R^{12})H$, $-R^{10}-OC(O)-R^9$, $-R^{10}-N(R^6)R^7$, $-R^{10}-C(O)R^9$, $-R^{10}-C(O)OR^9$, $-R^{10}-(O)N(R^6)R^7$, $-R^{10}N(R^6)C(O)OR^{14}$, $-R^{10}-N(R^6)C(O)R^9$, $-R^{10}-N(R^6)S(O)_tR^9$ (donde t es 1 o 2), $-R^{10}-S(O)_tOR^9$ (donde t es 1 o 2), $-R^{10}-S(O)_pR^9$ (donde p es 0, 1 o 2) y $-R^{10}-S(O)_tN(R^6)R^7$ (donde t es 1 o 2); y

25

B^1 , B^2 , B^3 y B^4 son cada uno, de forma independiente, $=C(R^8)-$ o $=N-$, con la condición de que uno de B^1 , B^2 , B^3 y B^4 es un carbono unido directamente al nitrógeno al que su correspondiente R^2 o R^3 está unido;

30

o R^2 se selecciona del grupo que consiste en un arilo bicíclico y un heteroarilo bicíclico de fórmula (II), como se ha definido antes, y R^3 se selecciona del grupo que consiste en arilo y heteroarilo, cada uno opcionalmente sustituido con uno o más sustituyentes seleccionados del grupo que consiste en alquilo, alquilenos, alquilenos, halo, haloalquilo, haloalquilenos, haloalquilenos, oxo, tioxo, ciano, nitro, arilo opcionalmente sustituido, aralquilo opcionalmente sustituido, aralquilenos opcionalmente sustituido, aralquilenos opcionalmente sustituido, cicloalquilo opcionalmente sustituido, cicloalquilalquilo opcionalmente sustituido, cicloalquilalquilenos opcionalmente sustituido, cicloalquilalquilenos opcionalmente sustituido, heterocicliilo opcionalmente sustituido, heterociclilalquilo opcionalmente sustituido, heterociclilalquilenos opcionalmente sustituido, heterociclilalquilenos opcionalmente sustituido, heteroarilalquilenos opcionalmente sustituido, heteroarilalquilenos opcionalmente sustituido, $-R^{15}-OR^{14}$, $-R^{15}-OC(O)-R^{14}$, $-R^{15}-N(R^{14})_2$, $-R^{15}-C(O)R^{14}$, $-R^{15}-C(O)OR^{14}$, $-R^{15}-C(O)N(R^{14})_2$, $-R^{15}-N(R^{14})C(O)OR^{14}$, $-R^{15}-N(R^{14})C(O)R^{14}$, $-R^{15}-N(R^{14})S(O)_tR^{14}$ (donde t es 1 o 2), $-R^{15}-S(O)_tOR^{14}$ (donde t es 1 o 2), $-R^{15}-S(O)_pR^{14}$ (donde p es 0, 1 o 2) y $-R^{15}-S(O)_tN(R^{14})_2$ (donde t es 1 o 2), donde cada R^{14} es independientemente hidrógeno, alquilo, haloalquilo, cicloalquilo, cicloalquilalquilo, arilo, aralquilo, heterocicliilo, heterociclilalquilo, heteroarilo o heteroarilalquilo, y cada R^{15} es, de forma independiente, un enlace directo o una cadena alquilenos o alquilenos lineal o ramificada;

35

40

45

o R^2 se selecciona del grupo que consiste en arilo y heteroarilo, cada uno opcionalmente sustituido con uno o más sustituyentes seleccionados del grupo que consiste en alquilo, alquilenos, alquilenos, halo, haloalquilo, haloalquilenos, haloalquilenos, oxo, tioxo, ciano, nitro, arilo opcionalmente sustituido, aralquilo opcionalmente sustituido, aralquilenos opcionalmente sustituido, aralquilenos opcionalmente sustituido, cicloalquilo opcionalmente sustituido, cicloalquilalquilo opcionalmente sustituido, cicloalquilalquilenos opcionalmente sustituido, heterocicliilo opcionalmente sustituido, heterociclilalquilo opcionalmente sustituido, heterociclilalquilenos opcionalmente sustituido, heteroarilalquilenos opcionalmente sustituido, heteroarilalquilenos opcionalmente sustituido, $-R^{15}-OR^{14}$, $-R^{15}-OC(O)-R^{14}$, $-R^{15}-N(R^{14})_2$, $-R^{15}-C(O)R^{14}$, $-R^{15}-C(O)OR^{14}$, $-R^{15}-C(O)N(R^{14})_2$, $-R^{15}-N(R^{14})C(O)OR^{14}$, $-R^{15}-N(R^{14})C(O)R^{14}$, $-R^{15}-N(R^{14})S(O)_tR^{14}$ (donde t es 1 o 2), $-R^{15}-S(O)_tOR^{14}$ (donde t es 1 o 2), $-R^{15}-S(O)_pR^{14}$ (donde p es 0, 1 o 2) y $-R^{15}-S(O)_tN(R^{14})_2$ (donde t es 1 o 2), donde cada R^{14} es independientemente hidrógeno, alquilo, haloalquilo, cicloalquilo, cicloalquilalquilo, arilo, aralquilo, heterocicliilo, heterociclilalquilo, heteroarilo o heteroarilalquilo, y cada R^{15} es, de forma independiente, un enlace directo o una cadena alquilenos o alquilenos lineal o ramificada, y R^3 se selecciona del grupo que consiste en un arilo bicíclico y un heteroarilo bicíclico de fórmula (II), como se ha definido antes;

50

55

60

cada R^6 y R^7 se selecciona, de forma independiente, del grupo que consiste en hidrógeno, alquilo, alquilenos,

alquinilo, haloalquilo, haloalquenilo, haloalquinilo, hidroxialquilo, arilo opcionalmente sustituido, aralquilo opcionalmente sustituido, aralquenilo opcionalmente sustituido, aralquinilo opcionalmente sustituido, cicloalquilo opcionalmente sustituido, cicloalquilalquilo opcionalmente sustituido, cicloalquilalquenilo opcionalmente sustituido, cicloalquilalquinilo opcionalmente sustituido, heterociclilo opcionalmente sustituido, heterociclilalquilo
 5 opcionalmente sustituido, heterociclilalquenilo opcionalmente sustituido, heterociclilalquinilo opcionalmente sustituido, heteroarilo opcionalmente sustituido, heteroarilalquilo opcionalmente sustituido, heteroarilalquenilo
 opcionalmente sustituido, heteroarilalquinilo opcionalmente sustituido, $-R^{11}-OR^9$, $-R^{11}-CN$, $-R^{11}-NO_2$, $-R^{11}-N(R^9)_2$, $-R^{11}-C(O)OR^9$ y $-R^{11}-C(O)N(R^9)_2$, o cualquier R^6 y R^7 , junto con el nitrógeno común al que están unidos ambos, forman un *N*-heteroarilo opcionalmente sustituido o un *N*-heterociclilo opcionalmente sustituido;

10 cada R^8 se selecciona, de forma independiente, del grupo que consiste en hidrógeno, ciano, nitro, halo, haloalquilo, alquilo, cicloalquilo opcionalmente sustituido, cicloalquilalquilo opcionalmente sustituido, arilo opcionalmente sustituido, aralquilo opcionalmente sustituido, heteroarilo opcionalmente sustituido, heteroarilalquilo
 15 opcionalmente sustituido, heterociclilo opcionalmente sustituido, heterociclilalquilo opcionalmente sustituido, $-R^{10}-OR^9$, $-R^{10}-O-R^{11}-OR^9$, $-R^{10}-O-R^{11}-O-R^{11}-OR^9$, $-R^{10}-O-R^{11}-CN$, $-R^{10}-O-R^{11}-C(O)OR^9$, $-R^{10}-O-R^{11}-C(O)N(R^6)R^7$, $-R^{10}-O-R^{11}-S(O)_pR^9$ (donde p es 0, 1 o 2), $-R^{10}-O-R^{11}-N(R^6)R^7$, $-R^{10}-O-R^{11}-C(NR^{12})N(R^{12})H$, $-R^{10}-OC(O)-R^9$, $-R^{10}-N(R^6)R^7$, $-R^{10}-C(O)R^9$, $-R^{10}-C(O)OR^9$, $-R^{10}-C(O)N(R^6)R^7$, $-R^{10}-N(R^6)C(O)OR^{14}$, $-R^{10}-N(R^6)C(O)R^9$, $-R^{10}-N(R^6)S(O)_tR^9$ (donde t es 1 o 2), $-R^{10}-S(O)_tOR^9$ (donde t es 1 o 2), $-R^{10}-S(O)_pR^9$ (donde p es 0, 1 o 2) y $-R^{10}-S(O)_tN(R^6)R^7$ (donde t es 1 o 2);

20 cada R^9 se selecciona, de forma independiente, del grupo que consiste en hidrógeno, alquilo, alquenilo, alquinilo, haloalquilo, haloalquenilo, haloalquinilo, arilo opcionalmente sustituido, aralquilo opcionalmente sustituido, aralquenilo opcionalmente sustituido, aralquinilo opcionalmente sustituido, cicloalquilo opcionalmente sustituido, cicloalquilalquilo opcionalmente sustituido, cicloalquilalquenilo opcionalmente sustituido, cicloalquilalquinilo
 25 opcionalmente sustituido, heterociclilo opcionalmente sustituido, heterociclilalquilo opcionalmente sustituido, heterociclilalquenilo opcionalmente sustituido, heterociclilalquinilo opcionalmente sustituido, heteroarilo opcionalmente sustituido, heteroarilalquilo opcionalmente sustituido, heteroarilalquenilo opcionalmente sustituido, y heteroarilalquinilo opcionalmente sustituido;

30 cada R^{10} se selecciona, de forma independiente, del grupo que consiste en un enlace directo, una cadena alquileo lineal o ramificada, opcionalmente sustituida, una cadena alquenileno lineal o ramificada, opcionalmente sustituida, y una cadena alquinileno lineal o ramificada, opcionalmente sustituida;

35 cada R^{11} se selecciona, de forma independiente, del grupo que consiste en una cadena alquileo lineal o ramificada, opcionalmente sustituida, una cadena alquenileno lineal o ramificada, opcionalmente sustituida, y una cadena alquinileno lineal o ramificada, opcionalmente sustituida; y

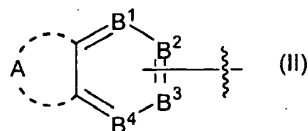
40 cada R^{12} es hidrógeno, alquilo, ciano, nitro o $-OR^9$;

como un estereoisómero aislado o una de sus mezclas, o una de sus sales farmacéuticamente aceptables.

Otra realización de un compuesto de fórmula (Ia), como se ha expuesto antes, es el compuesto de fórmula (Ia) en la que:

45 R^1 , R^4 y R^5 se seleccionan cada uno, de forma independiente, del grupo que consiste en hidrógeno, alquilo, arilo, aralquilo, $-C(O)R^9$ y $-C(O)N(R^6)R^7$;

R^2 es un arilo bicíclico o un heteroarilo bicíclico de fórmula (II):



en la que:

55 A es una cadena alquileo que contiene de seis a diez carbonos, una cadena alquenileno que contiene de seis a diez carbonos, o una cadena alquinileno que contiene de seis a diez carbonos, donde uno o dos carbonos de la cadena alquileo, alquenileno o alquinileno están opcionalmente reemplazados por $-NR^9$, $=N-$, $-O-$, $-S(O)_p$ (donde p es 0, 1 o 2) o $-P(O)_p$ (donde p es 0, 1 o 2) y donde cada carbono en la cadena alquileo, la cadena alquenileno o la cadena alquinileno está opcionalmente sustituido, de forma independiente, con uno o dos
 60 sustituyentes seleccionados del grupo que consiste en oxo, tioxo, ciano, nitro, halo, haloalquilo, alquilo, cicloalquilo, cicloalquilalquilo, heteroarilo opcionalmente sustituido, heteroarilalquilo opcionalmente sustituido, heterociclilo opcionalmente sustituido, heterociclilalquilo opcionalmente sustituido, $-R^{10}-OR^9$, $-R^{10}-O-R^{11}-OR^9$, $-R^{10}-O-R^{11}-O-R^{11}-OR^9$, $-R^{10}-O-R^{11}-CN$, $-R^{10}-O-R^{11}-C(O)OR^9$, $-R^{10}-O-R^{11}-C(O)N(R^6)R^7$, $-R^{10}-O-R^{11}-S(O)_pR^9$

(donde p es 0, 1 o 2), $-R^{10}-O-R^{11}-N(R^6)R^7$, $-R^{10}-O-R^{11}-C(NR^{12})N(R^{12})H$, $-R^{10}-OC(O)-R^9$, $-R^{10}-N(R^6)R^7$, $-R^{10}-C(O)R^9$, $-R^{10}-C(O)OR^9$, $-R^{10}-C(O)N(R^6)R^7$, $-R^{10}-N(R^6)C(O)OR^{14}$, $-R^{10}-N(R^6)C(O)R^9$, $-R^{10}-N(R^6)S(O)_tR^9$ (donde t es 1 o 2), $-R^{10}-S(O)_tOR^9$ (donde t es 1 o 2), $-R^{10}-S(O)_pR^9$ (donde p es 0, 1 o 2) y $-R^{10}-S(O)_tN(R^6)R^7$ (donde t es 1 o 2); y

5 B^1 , B^2 , B^3 y B^4 son cada uno, de forma independiente, $=C(R^8)-$ o $=N-$, con la condición de que uno de B^1 , B^2 , B^3 y B^4 es un carbono unido directamente al nitrógeno al que está unido R^2 ;

10 R^3 se selecciona del grupo que consiste en arilo y heteroarilo, cada uno opcionalmente sustituido con uno o más sustituyentes seleccionados del grupo que consiste en alquilo, alquenilo, alquinilo, halo, haloalquilo, haloalquenilo, haloalquinilo, oxo, tioxo, ciano, nitro, arilo opcionalmente sustituido, aralquilo opcionalmente sustituido, aralquenilo opcionalmente sustituido, aralquinilo opcionalmente sustituido, cicloalquilo opcionalmente sustituido, cicloalquilalquilo opcionalmente sustituido, cicloalquilalquenilo opcionalmente sustituido, cicloalquilalquinilo opcionalmente sustituido, heterociclilo opcionalmente sustituido, heterocicilalquilo opcionalmente sustituido, heterocicilalquenilo opcionalmente sustituido, heterocicilalquinilo opcionalmente sustituido, heteroarilo opcionalmente sustituido, heteroarilalquilo opcionalmente sustituido, heteroarilalquenilo opcionalmente sustituido, heteroarilalquinilo opcionalmente sustituido, $-R^{15}-OR^{14}$, $-R^{15}-OC(O)-R^{14}$, $-R^{15}-N(R^{14})_2$, $-R^{15}-C(O)R^{14}$, $-R^{15}-C(O)OR^{14}$, $-R^{15}-C(O)N(R^{14})_2$, $-R^{15}-N(R^{14})C(O)OR^{14}$, $-R^{15}-N(R^{14})C(O)R^{14}$, $-R^{15}-N(R^{14})S(O)_tR^{14}$ (donde t es 1 o 2), $-R^{15}-S(O)_tOR^{14}$ (donde t es 1 o 2), $-R^{15}-S(O)_pR^{14}$ (donde p es 0, 1 o 2) y $-R^{15}-S(O)_tN(R^{14})_2$ (donde t es 1 o 2), donde cada R^{14} es independientemente hidrógeno, alquilo, haloalquilo, cicloalquilo, cicloalquilalquilo, arilo, aralquilo, heterociclilo, heterocicilalquilo, heteroarilo o heteroarilalquilo, y cada R^{15} es, de forma independiente, un enlace directo o una cadena alquilenilo o alquenileno lineal o ramificada;

25 cada R^6 y R^7 se selecciona, de forma independiente, del grupo que consiste en hidrógeno, alquilo, alquenilo, alquinilo, haloalquilo, haloalquenilo, haloalquinilo, hidroxialquilo, arilo opcionalmente sustituido, aralquilo opcionalmente sustituido, aralquenilo opcionalmente sustituido, aralquinilo opcionalmente sustituido, cicloalquilo opcionalmente sustituido, cicloalquilalquilo opcionalmente sustituido, cicloalquilalquenilo opcionalmente sustituido, cicloalquilalquinilo opcionalmente sustituido, heterociclilo opcionalmente sustituido, heterocicilalquilo opcionalmente sustituido, heterocicilalquenilo opcionalmente sustituido, heterocicilalquinilo opcionalmente sustituido, heteroarilo opcionalmente sustituido, heteroarilalquilo opcionalmente sustituido, heteroarilalquenilo opcionalmente sustituido, heteroarilalquinilo opcionalmente sustituido, $-R^{11}-OR^9$, $-R^{11}-CN$, $-R^{11}-NO_2$, $-R^{11}-N(R^9)_2$, $-R^{11}-C(O)OR^9$ y $-R^{11}-C(O)N(R^9)_2$, o cualquier R^6 y R^7 , junto con el nitrógeno común al que están unidos ambos, forman un *N*-heteroarilo opcionalmente sustituido o un *N*-heterociclilo opcionalmente sustituido;

35 cada R^8 se selecciona, de forma independiente, del grupo que consiste en hidrógeno, ciano, nitro, halo, haloalquilo, alquilo, cicloalquilo opcionalmente sustituido, cicloalquilalquilo opcionalmente sustituido, heteroarilo opcionalmente sustituido, heteroarilalquilo opcionalmente sustituido, heterociclilo opcionalmente sustituido, heterocicilalquilo opcionalmente sustituido, $-R^{10}-OR^9$, $-R^{10}-O-R^{11}-OR^9$, $-R^{10}-O-R^{11}-O-R^{11}-OR^9$, $-R^{10}-O-R^{11}-CN$, $-R^{10}-O-R^{11}-C(O)OR^9$, $-R^{10}-O-R^{11}-C(O)N(R^6)R^7$, $-R^{10}-O-R^{11}-S(O)_pR^9$ (donde p es 0, 1 o 2), $-R^{10}-O-R^{11}-N(R^6)R^7$, $-R^{10}-O-R^{11}-C(NR^{12})N(R^{12})H$, $-R^{10}-OC(O)-R^9$, $-R^{10}-N(R^6)R^7$, $-R^{10}-C(O)R^9$, $-R^{10}-C(O)OR^9$, $-R^{10}-C(O)N(R^6)R^7$, $-R^{10}-N(R^6)C(O)OR^{14}$, $-R^{10}-N(R^6)C(O)R^9$, $-R^{10}-N(R^6)S(O)_tR^9$ (donde t es 1 o 2), $-R^{10}-S(O)_tOR^9$ (donde t es 1 o 2), $-R^{10}-S(O)_pR^9$ (donde p es 0, 1 o 2) y $-R^{10}-S(O)_tN(R^6)R^7$ (donde t es 1 o 2);

45 cada R^9 se selecciona, de forma independiente, del grupo que consiste en hidrógeno, alquilo, alquenilo, alquinilo, haloalquilo, haloalquenilo, haloalquinilo, arilo opcionalmente sustituido, aralquilo opcionalmente sustituido, aralquenilo opcionalmente sustituido, aralquinilo opcionalmente sustituido, cicloalquilo opcionalmente sustituido, cicloalquilalquilo opcionalmente sustituido, cicloalquilalquenilo opcionalmente sustituido, cicloalquilalquinilo opcionalmente sustituido, heterociclilo opcionalmente sustituido, heterocicilalquilo opcionalmente sustituido, heterocicilalquenilo opcionalmente sustituido, heterocicilalquinilo opcionalmente sustituido, heteroarilo opcionalmente sustituido, heteroarilalquilo opcionalmente sustituido, heteroarilalquenilo opcionalmente sustituido, y heteroarilalquinilo opcionalmente sustituido;

55 cada R^{10} se selecciona, de forma independiente, del grupo que consiste en un enlace directo, una cadena alquilenilo lineal o ramificada, opcionalmente sustituida, una cadena alquenileno lineal o ramificada, opcionalmente sustituida, y una cadena alquinileno lineal o ramificada, opcionalmente sustituida;

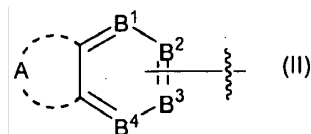
60 cada R^{11} se selecciona, de forma independiente, del grupo que consiste en una cadena alquilenilo lineal o ramificada, opcionalmente sustituida, una cadena alquenileno lineal o ramificada, opcionalmente sustituida, y una cadena alquinileno lineal o ramificada, opcionalmente sustituida; y

60 cada R^{12} es hidrógeno, alquilo, ciano, nitro o $-OR^9$.

Otra realización de un compuesto de fórmula (Ia), como se ha expuesto antes, es el compuesto de fórmula (Ia) en la que:

65 R^1 , R^4 y R^5 son cada uno hidrógeno;

R² es un arilo bicíclico de fórmula (II):



5

en la que:

A es una cadena alquileo que contiene seis carbonos, donde cada carbono en la cadena alquileo está, de forma independiente, opcionalmente sustituido con uno o dos sustituyentes seleccionados del grupo que consiste en oxo, tioxo, ciano, nitro, halo, haloalquilo, alquilo, cicloalquilo, cicloalquilalquilo, heteroarilo opcionalmente sustituido, heteroarilalquilo opcionalmente sustituido, heterociclilo opcionalmente sustituido, heterocicilalquilo opcionalmente sustituido, -R¹⁰-OR⁹, -R¹⁰-OC(O)-R⁹, -R¹⁰-N(R⁶)R⁷, -R¹⁰-C(O)R⁹, -R¹⁰-C(O)OR⁹, -R¹⁰-C(O)N(R⁶)R⁷, -R¹⁰-N(R⁶)C(O)OR¹⁴, -R¹⁰-N(R⁶)C(O)R⁹, -R¹⁰-N(R⁶)S(O)_tR⁹ (donde t es 1 o 2), -R¹⁰-S(O)_tOR⁹ (donde t es 1 o 2), -R¹⁰-S(O)_pR⁹ (donde p es 0, 1 o 2) y -R¹⁰-S(O)_tN(R⁶)R⁷ (donde t es 1 o 2); y

15

B¹, B², B³ y B⁴ son cada uno, de forma independiente, =C(R⁸)-, con la condición de que uno de B¹, B², B³ y B⁴ es un carbono unido directamente al nitrógeno al que está unido R²;

R³ es un arilo monocíclico o un heteroarilo monocíclico, cada uno opcionalmente sustituido con uno o más sustituyentes seleccionados del grupo que consiste en alquilo, alqueno, halo, haloalquilo, haloalqueno, ciano, nitro, arilo opcionalmente sustituido, aralquilo opcionalmente sustituido, cicloalquilo opcionalmente sustituido, cicloalquilalquilo opcionalmente sustituido, heterociclilo opcionalmente sustituido, heterocicilalquilo opcionalmente sustituido, heteroarilo opcionalmente sustituido, heteroarilalquilo opcionalmente sustituido, -R¹⁵-OR¹⁴, -R¹⁵-OC(O)-R¹⁴, -R¹⁵-N(R¹⁴)₂, -R¹⁵-C(O)R¹⁴, -R¹⁵-C(O)OR¹⁴, -R¹⁵-C(O)N(R¹⁴)₂, -R¹⁵-N(R¹⁴)C(O)OR¹⁴, -R¹⁵-N(R¹⁴)C(O)R¹⁴, -R¹⁵-N(R¹⁴)S(O)_tR¹⁴ (donde t es 1 o 2), -R¹⁵-S(O)_tOR¹⁴ (donde t es 1 o 2), -R¹⁵-S(O)_pR¹⁴ (donde p es 0, 1 o 2) y -R¹⁵-S(O)_tN(R¹⁴)₂ (donde t es 1 o 2), donde cada R¹⁴ es independientemente hidrógeno, alquilo, haloalquilo, cicloalquilo, cicloalquilalquilo, arilo, aralquilo, heterociclilo, heterocicilalquilo, heteroarilo o heteroarilalquilo, y cada R¹⁵ es, de forma independiente, un enlace directo o una cadena alquileo o alqueno lineal o ramificada;

30

cada R⁶ y R⁷ se selecciona, de forma independiente, del grupo que consiste en hidrógeno, alquilo, haloalquilo, hidroxialquilo, arilo opcionalmente sustituido, aralquilo opcionalmente sustituido, cicloalquilo opcionalmente sustituido, cicloalquilalquilo opcionalmente sustituido, heterociclilo opcionalmente sustituido, heterocicilalquilo opcionalmente sustituido, heteroarilo opcionalmente sustituido, heteroarilalquilo opcionalmente sustituido, -R¹¹-OR⁹, -R¹¹-CN, -R¹¹-NO₂, -R¹¹-N(R⁹)₂, -R¹¹-C(O)OR⁹ y -R¹¹-C(O)N(R⁹)₂, o cualquier R⁶ y R⁷, junto con el nitrógeno común al que están unidos ambos, forman un N-heteroarilo opcionalmente sustituido o un N-heterociclilo opcionalmente sustituido;

35

cada R⁸ se selecciona, de forma independiente, del grupo que consiste en hidrógeno, ciano, nitro, halo, haloalquilo, alquilo, cicloalquilo opcionalmente sustituido, cicloalquilalquilo opcionalmente sustituido, heteroarilo opcionalmente sustituido, heteroarilalquilo opcionalmente sustituido, heterociclilo opcionalmente sustituido, heterocicilalquilo opcionalmente sustituido, -R¹⁰-OR⁹, -R¹⁰-OC(O)-R⁹, -R¹⁰-N(R⁶)R⁷, -R¹⁰-C(O)R⁹, -R¹⁰-C(O)OR⁹, -R¹⁰-C(O)N(R⁶)R⁷, -R¹⁰-N(R⁶)C(O)OR¹⁴, -R¹⁰-N(R⁶)C(O)R⁹, -R¹⁰-N(R⁶)S(O)_tR⁹ (donde t es 1 o 2), -R¹⁰-S(O)_tOR⁹ (donde t es 1 o 2), -R¹⁰-S(O)_pR⁹ (donde p es 0, 1 o 2) y -R¹⁰-S(O)_tN(R⁶)R⁷ (donde t es 1 o 2);

45

cada R⁹ se selecciona, de forma independiente, del grupo que consiste en hidrógeno, alquilo, alqueno, haloalquilo, haloalqueno, arilo opcionalmente sustituido, aralquilo opcionalmente sustituido, cicloalquilo opcionalmente sustituido, cicloalquilalquilo opcionalmente sustituido, heterociclilo opcionalmente sustituido, heterocicilalquilo opcionalmente sustituido, heteroarilo opcionalmente sustituido y heteroarilalquilo opcionalmente sustituido;

50

cada R¹⁰ se selecciona, de forma independiente, del grupo que consiste en un enlace directo y una cadena alquileo lineal o ramificada opcionalmente sustituida; y

55

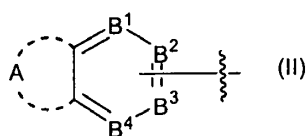
cada R¹¹ es una cadena alquileo lineal o ramificada opcionalmente sustituida.

60

Otra realización de un compuesto de fórmula (Ia), como se ha expuesto antes, es el compuesto de fórmula (Ia) en la que:

R¹, R⁴ y R⁵ son cada uno hidrógeno;

R² es un heteroarilo bicíclico de fórmula (II):



en la que:

5 A es una cadena alquileo que contiene seis carbonos, donde uno o dos carbonos de la cadena alquileo están
 opcionalmente reemplazados por $-NR^9$, $=N-$, $-O-$, $-S(O)_p-$ (donde p es 0, 1 o 2) o $-P(O)_p-$ (donde p es 0, 1 o 2)
 y donde cada carbono en la cadena alquileo está, de forma independiente, opcionalmente sustituido con uno
 o dos sustituyentes seleccionados del grupo que consiste en oxo, tioxo, ciano, nitro, halo, haloalquilo, alquilo,
 10 cicloalquilo, cicloalquilalquilo, heteroarilo opcionalmente sustituido, heteroarilalquilo opcionalmente sustituido,
 heterociclilo opcionalmente sustituido, heterocicilalquilo opcionalmente sustituido, $-R^{10}-OR^9$, $-R^{10}-OC(O)-R^9$,
 $-R^{10}-N(R^6)R^7$, $-R^{10}-C(O)R^9$, $-R^{10}-C(O)OR^9$, $-R^{10}-C(O)N(R^6)R^7$, $-R^{10}-N(R^6)C(O)OR^{14}$, $-R^{10}-N(R^6)C(O)R^9$, $-R^{10}-$
 $N(R^6)S(O)_tR^9$ (donde t es 1 o 2), $-R^{10}-S(O)_tOR^9$ (donde t es 1 o 2), $-R^{10}-S(O)_pR^9$ (donde p es 0, 1 o 2) y $-R^{10}-$
 $S(O)_tN(R^6)R^7$ (donde t es 1 o 2); y

15 B^1 , B^2 , B^3 y B^4 son cada uno, de forma independiente, $=C(R^8)-$ o $=N-$, con la condición de que uno de B^1 , B^2 , B^3 y
 B^4 es $=N-$ y uno de B^1 , B^2 , B^3 y B^4 es un carbono unido directamente al nitrógeno al que está unido R^2 ;

R^3 es un arilo monocíclico o un heteroarilo monocíclico, cada uno opcionalmente sustituido con uno o más
 20 sustituyentes seleccionados del grupo que consiste en alquilo, alqueno, halo, haloalquilo, haloalqueno, ciano,
 nitro, arilo opcionalmente sustituido, aralquilo opcionalmente sustituido, cicloalquilo opcionalmente sustituido,
 cicloalquilalquilo opcionalmente sustituido, heterociclilo opcionalmente sustituido, heterocicilalquilo
 opcionalmente sustituido, heteroarilo opcionalmente sustituido, heteroarilalquilo opcionalmente sustituido, $-R^{15}-$
 OR^{14} , $-R^{15}-OC(O)-R^{14}$, $-R^{15}-N(R^{14})_2$, $-R^{15}-C(O)R^{14}$, $-R^{15}-C(O)OR^{14}$, $-R^{15}-C(O)N(R^{14})_2$, $-R^{15}-N(R^{14})C(O)OR^{14}$, $-R^{15}-$
 $N(R^{14})C(O)R^{14}$, $-R^{15}-N(R^{14})S(O)_tR^{14}$ (donde t es 1 o 2), $-R^{15}-S(O)_tOR^{14}$ (donde t es 1 o 2), $-R^{15}-S(O)_pR^{14}$ (donde p
 25 es 0, 1 o 2) y $-R^{15}-S(O)_tN(R^{14})_2$ (donde t es 1 o 2), donde cada R^{14} es independientemente hidrógeno, alquilo,
 haloalquilo, cicloalquilo, cicloalquilalquilo, arilo, aralquilo, heterociclilo, heterocicilalquilo, heteroarilo o
 heteroarilalquilo, y cada R^{15} es, de forma independiente, un enlace directo o una cadena alquileo o alqueno
 lineal o ramificada;

30 cada R^6 y R^7 se selecciona, de forma independiente, del grupo que consiste en hidrógeno, alquilo, haloalquilo,
 hidroxialquilo, arilo opcionalmente sustituido, aralquilo opcionalmente sustituido, cicloalquilo opcionalmente
 sustituido, cicloalquilalquilo opcionalmente sustituido, heterociclilo opcionalmente sustituido, heterocicilalquilo
 opcionalmente sustituido, heteroarilo opcionalmente sustituido, heteroarilalquilo opcionalmente sustituido, $-R^{11}-$
 OR^9 , $-R^{11}-CN$, $-R^{11}-NO_2$, $-R^{11}-N(R^9)_2$, $-R^{11}-C(O)OR^9$ y $-R^{11}-C(O)N(R^9)_2$, o cualquier R^6 y R^7 , junto con el nitrógeno
 35 común al que están unidos ambos, forman un *N*-heteroarilo opcionalmente sustituido o un *N*-heterociclilo
 opcionalmente sustituido;

cada R^8 se selecciona, de forma independiente, del grupo que consiste en hidrógeno, ciano, nitro, halo, haloalquilo,
 40 alquilo, cicloalquilo opcionalmente sustituido, cicloalquilalquilo opcionalmente sustituido, heteroarilo
 opcionalmente sustituido, heteroarilalquilo opcionalmente sustituido, heterociclilo opcionalmente sustituido,
 heterocicilalquilo opcionalmente sustituido, $-R^{10}-OR^9$, $-R^{10}-OC(O)-R^9$, $-R^{10}-N(R^6)R^7$, $-R^{10}-C(O)R^9$, $-R^{10}-C(O)OR^9$,
 $-R^{10}-C(O)N(R^6)R^7$, $-R^{10}-N(R^6)C(O)OR^{14}$, $-R^{10}-N(R^6)C(O)R^9$, $-R^{10}-N(R^6)S(O)_tR^9$ (donde t es 1 o 2), $-R^{10}-S(O)_tOR^9$
 (donde t es 1 o 2), $-R^{10}-S(O)_pR^9$ (donde p es 0, 1 o 2) y $-R^{10}-S(O)_tN(R^6)R^7$ (donde t es 1 o 2);

45 cada R^9 se selecciona, de forma independiente, del grupo que consiste en hidrógeno, alquilo, alqueno, haloalquilo,
 haloalqueno, arilo opcionalmente sustituido, aralquilo opcionalmente sustituido, cicloalquilo opcionalmente
 sustituido, cicloalquilalquilo opcionalmente sustituido, heterociclilo opcionalmente sustituido, heterocicilalquilo
 opcionalmente sustituido, heteroarilo opcionalmente sustituido y heteroarilalquilo opcionalmente sustituido;

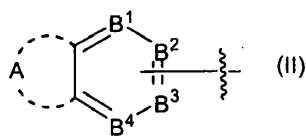
50 cada R^{10} se selecciona, de forma independiente, del grupo que consiste en un enlace directo y una cadena alquileo
 lineal o ramificada opcionalmente sustituida; y

cada R^{11} es una cadena alquileo lineal o ramificada opcionalmente sustituida.

55 Otra realización de un compuesto de fórmula (Ia), como se ha expuesto antes, es el compuesto de fórmula (Ia) en la
 que:

R^1 , R^4 y R^5 son cada uno hidrógeno;

60 R^2 es un heteroarilo bicíclico de fórmula (II):



en la que:

5 A es una cadena alquileo que contiene seis carbonos, donde uno o dos carbonos de la cadena alquileo están
 opcionalmente reemplazados por $-NR^9$, $=N-$, $-O-$, $-S(O)_p$ (donde p es 0, 1 o 2) o $-P(O)_p$ (donde p es 0, 1 o 2)
 y donde cada carbono en la cadena alquileo está, de forma independiente, opcionalmente sustituido con uno
 o dos sustituyentes seleccionados del grupo que consiste en oxo, tioxo, ciano, nitro, halo, haloalquilo, alquilo,
 10 cicloalquilo, cicloalquilalquilo, heteroarilo opcionalmente sustituido, heteroarilalquilo opcionalmente sustituido,
 heterociclilo opcionalmente sustituido, heterocicilalquilo opcionalmente sustituido, $-R^{10}-OR^9$, $-R^{10}-OC(O)-R^9$,
 $-R^{10}-N(R^6)R^7$, $-R^{10}-C(O)R^9$, $-R^{10}-C(O)OR^9$, $-R^{10}-C(O)N(R^6)R^7$, $-R^{10}-N(R^6)C(O)OR^9$, $-R^{10}-N(R^6)C(O)R^9$, $-R^{10}-$
 $N(R^6)S(O)_tR^9$ (donde t es 1 o 2), $-R^{10}-S(O)_tOR^9$ (donde t es 1 o 2), $-R^{10}-S(O)_pR^9$ (donde p es 0, 1 o 2) y $-R^{10}-$
 $S(O)_tN(R^6)R^7$ (donde t es 1 o 2); y

15 B^1 , B^2 , B^3 y B^4 son cada uno, de forma independiente, $=C(R^8)-$ o $=N-$, con la condición de que uno de B^1 , B^2 , B^3 y
 B^4 es $=N-$ y uno de B^1 , B^2 , B^3 y B^4 es un carbono unido directamente al nitrógeno al que está unido R^2 ;

20 R^3 es un arilo monocíclico opcionalmente sustituido con uno o más sustituyentes seleccionados del grupo que
 consiste en alquilo, alqueno, halo, haloalquilo, haloalqueno, ciano, nitro, arilo opcionalmente sustituido,
 aralquilo opcionalmente sustituido, cicloalquilo opcionalmente sustituido, cicloalquilalquilo opcionalmente
 sustituido, heterociclilo opcionalmente sustituido, heterocicilalquilo opcionalmente sustituido, heteroarilo
 opcionalmente sustituido, heteroarilalquilo opcionalmente sustituido, $-R^{15}-OR^{14}$, $-R^{15}-OC(O)-R^{14}$, $-R^{15}-N(R^{14})_2$,
 $-R^{15}-C(O)R^{14}$, $-R^{15}-C(O)OR^{14}$, $-R^{15}-C(O)N(R^{14})_2$, $-R^{15}-N(R^{14})C(O)OR^{14}$, $-R^{15}-N(R^{14})C(O)R^{14}$, $-R^{15}-N(R^{14})S(O)_tR^{14}$
 (donde t es 1 o 2), $-R^{15}-S(O)_tOR^{14}$ (donde t es 1 o 2), $-R^{15}-S(O)_pR^{14}$ (donde p es 0, 1 o 2) y $-R^{15}-S(O)_tN(R^{14})_2$
 (donde t es 1 o 2), donde cada R^{14} es independientemente hidrógeno, alquilo, haloalquilo, cicloalquilo,
 25 cicloalquilalquilo, arilo, aralquilo, heterociclilo, heterocicilalquilo, heteroarilo o heteroarilalquilo, y cada R^{15} es, de
 forma independiente, un enlace directo o una cadena alquileo o alqueno lineal o ramificada;

30 cada R^6 y R^7 se selecciona, de forma independiente, del grupo que consiste en hidrógeno, alquilo, haloalquilo,
 hidroxialquilo, arilo opcionalmente sustituido, aralquilo opcionalmente sustituido, cicloalquilo opcionalmente
 sustituido, cicloalquilalquilo opcionalmente sustituido, heterociclilo opcionalmente sustituido, heterocicilalquilo
 opcionalmente sustituido, heteroarilo opcionalmente sustituido, heteroarilalquilo opcionalmente sustituido, $-R^{11}-$
 OR^9 , $-R^{11}-CN$, $-R^{11}-NO_2$, $-R^{11}-N(R^9)_2$, $-R^{11}-C(O)OR^9$ y $-R^{11}-C(O)N(R^9)_2$, o cualquier R^6 y R^7 , junto con el nitrógeno
 común al que están unidos ambos, forman un *N*-heteroarilo opcionalmente sustituido o un *N*-heterociclilo
 35 opcionalmente sustituido;

40 cada R^8 se selecciona, de forma independiente, del grupo que consiste en hidrógeno, ciano, nitro, halo, haloalquilo,
 alquilo, cicloalquilo opcionalmente sustituido, cicloalquilalquilo opcionalmente sustituido, heteroarilo
 opcionalmente sustituido, heteroarilalquilo opcionalmente sustituido, heterociclilo opcionalmente sustituido,
 heterocicilalquilo opcionalmente sustituido, $-R^{10}-OR^9$, $-R^{10}-OC(O)-R^9$, $-R^{10}-N(R^6)R^7$, $-R^{10}-C(O)R^9$, $-R^{10}-C(O)OR^9$,
 $-R^{10}-C(O)N(R^6)R^7$, $-R^{10}-N(R^6)C(O)OR^9$, $-R^{10}-N(R^6)C(O)R^9$, $-R^{10}-N(R^6)S(O)_tR^9$ (donde t es 1 o 2), $-R^{10}-S(O)_tOR^9$
 (donde t es 1 o 2), $-R^{10}-S(O)_pR^9$ (donde p es 0, 1 o 2) y $-R^{10}-S(O)_tN(R^6)R^7$ (donde t es 1 o 2);

45 cada R^9 se selecciona, de forma independiente, del grupo que consiste en hidrógeno, alquilo, alqueno, haloalquilo,
 haloalqueno, arilo opcionalmente sustituido, aralquilo opcionalmente sustituido, cicloalquilo opcionalmente
 sustituido, cicloalquilalquilo opcionalmente sustituido, heterociclilo opcionalmente sustituido, heterocicilalquilo
 opcionalmente sustituido, heteroarilo opcionalmente sustituido y heteroarilalquilo opcionalmente sustituido;

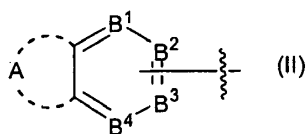
50 cada R^{10} se selecciona, de forma independiente, del grupo que consiste en un enlace directo y una cadena alquileo
 lineal o ramificada opcionalmente sustituida; y

cada R^{11} es una cadena alquileo lineal o ramificada opcionalmente sustituida.

55 Otra realización de un compuesto de fórmula (Ia), como se ha expuesto antes, es el compuesto de fórmula (Ia) en la
 que:

R^1 , R^4 y R^5 son cada uno hidrógeno;

60 R^2 es un heteroarilo bicíclico de fórmula (II):



en la que:

5 A es una cadena alquileo que contiene seis carbonos, donde uno o dos carbonos de la cadena alquileo están
 opcionalmente reemplazados por $-NR^9$ -, $=N$ -, $-O$ -, $-S(O)_p$ - (donde p es 0, 1 o 2) o $-P(O)_p$ - (donde p es 0, 1 o 2)
 y donde cada carbono en la cadena alquileo está, de forma independiente, opcionalmente sustituido con uno
 o dos sustituyentes seleccionados del grupo que consiste en oxo, tioxo, ciano, nitro, halo, haloalquilo, alquilo,
 cicloalquilo, cicloalquilalquilo, heteroarilo opcionalmente sustituido, heteroarilalquilo opcionalmente sustituido,
 10 heterociclilo opcionalmente sustituido, heterocicilalquilo opcionalmente sustituido, $-R^{10}-OR^9$, $-R^{10}-OC(O)-R^9$,
 $-R^{10}-N(R^6)R^7$, $-R^{10}-C(O)R^9$, $-R^{10}-C(O)OR^9$, $-R^{10}-C(O)N(R^6)R^7$, $-R^{10}-N(R^6)C(O)OR^9$, $-R^{10}-N(R^6)C(O)R^9$, $-R^{10}-$
 $N(R^6)S(O)_tR^9$ (donde t es 1 o 2), $-R^{10}-S(O)_tOR^9$ (donde t es 1 o 2), $-R^{10}-S(O)_pR^9$ (donde p es 0, 1 o 2) y $-R^{10}-$
 $S(O)_tN(R^6)R^7$ (donde t es 1 o 2); y

15 B^1 , B^2 , B^3 y B^4 son cada uno, de forma independiente, $=C(R^8)-$, con la condición de que uno de B^1 , B^2 , B^3 y B^4 es
 un carbono unido directamente al nitrógeno al que está unido R^2 ;

R^3 es un heteroarilo monocíclico opcionalmente sustituido con uno o más sustituyentes seleccionados del grupo que
 consiste en alquilo, alqueno, halo, haloalquilo, haloalqueno, ciano, nitro, arilo opcionalmente sustituido,
 20 aralquilo opcionalmente sustituido, cicloalquilo opcionalmente sustituido, cicloalquilalquilo opcionalmente
 sustituido, heterociclilo opcionalmente sustituido, heterocicilalquilo opcionalmente sustituido, heteroarilo
 opcionalmente sustituido, heteroarilalquilo opcionalmente sustituido, $-R^{15}-OR^{14}$, $-R^{15}-OC(O)-R^{14}$, $-R^{15}-N(R^{14})_2$,
 $-R^{15}-C(O)R^{14}$, $-R^{15}-C(O)OR^{14}$, $-R^{15}-C(O)N(R^{14})_2$, $-R^{15}-N(R^{14})C(O)OR^{14}$, $-R^{15}-N(R^{14})C(O)R^{14}$, $-R^{15}-N(R^{14})S(O)_tR^{14}$
 (donde t es 1 o 2), $-R^{15}-S(O)_tOR^{14}$ (donde t es 1 o 2), $-R^{15}-S(O)_pR^{14}$ (donde p es 0, 1 o 2) y $-R^{15}-S(O)_tN(R^{14})_2$
 25 (donde t es 1 o 2), donde cada R^{14} es independientemente hidrógeno, alquilo, haloalquilo, cicloalquilo,
 cicloalquilalquilo, arilo, aralquilo, heterociclilo, heterocicilalquilo, heteroarilo o heteroarilalquilo, y cada R^{15} es, de
 forma independiente, un enlace directo o una cadena alquileo o alqueno lineal o ramificada;

cada R^6 y R^7 se selecciona, de forma independiente, del grupo que consiste en hidrógeno, alquilo, haloalquilo,
 30 hidroxialquilo, arilo opcionalmente sustituido, aralquilo opcionalmente sustituido, cicloalquilo opcionalmente
 sustituido, cicloalquilalquilo opcionalmente sustituido, heterociclilo opcionalmente sustituido, heterocicilalquilo
 opcionalmente sustituido, heteroarilo opcionalmente sustituido, heteroarilalquilo opcionalmente sustituido, $-R^{11}-$
 OR^9 , $-R^{11}-CN$, $-R^{11}-NO_2$, $-R^{11}-N(R^9)_2$, $-R^{11}-C(O)OR^9$ y $-R^{11}-C(O)N(R^9)_2$, o cualquier R^6 y R^7 , junto con el nitrógeno
 común al que están unidos ambos, forman un *N*-heteroarilo opcionalmente sustituido o un *N*-heterociclilo
 35 opcionalmente sustituido;

cada R^8 se selecciona, de forma independiente, del grupo que consiste en hidrógeno, ciano, nitro, halo, haloalquilo,
 alquilo, cicloalquilo opcionalmente sustituido, cicloalquilalquilo opcionalmente sustituido, heteroarilo
 40 opcionalmente sustituido, heteroarilalquilo opcionalmente sustituido, heterociclilo opcionalmente sustituido,
 heterocicilalquilo opcionalmente sustituido, $-R^{10}-OR^9$, $-R^{10}-OC(O)-R^9$, $-R^{10}-N(R^6)R^7$, $-R^{10}-C(O)R^9$, $-R^{10}-C(O)OR^9$,
 $-R^{10}-C(O)N(R^6)R^7$, $-R^{10}-N(R^6)C(O)OR^9$, $-R^{10}-N(R^6)C(O)R^9$, $-R^{10}-N(R^6)S(O)_tR^9$ (donde t es 1 o 2), $-R^{10}-S(O)_tOR^9$
 (donde t es 1 o 2), $-R^{10}-S(O)_pR^9$ (donde p es 0, 1 o 2) y $-R^{10}-S(O)_tN(R^6)R^7$ (donde t es 1 o 2);

cada R^9 se selecciona, de forma independiente, del grupo que consiste en hidrógeno, alquilo, alqueno, haloalquilo,
 45 haloalqueno, arilo opcionalmente sustituido, aralquilo opcionalmente sustituido, cicloalquilo opcionalmente
 sustituido, cicloalquilalquilo opcionalmente sustituido, heterociclilo opcionalmente sustituido, heterocicilalquilo
 opcionalmente sustituido, heteroarilo opcionalmente sustituido y heteroarilalquilo opcionalmente sustituido;

cada R^{10} se selecciona, de forma independiente, del grupo que consiste en un enlace directo y una cadena alquileo
 50 lineal o ramificada opcionalmente sustituida; y

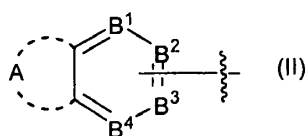
cada R^{11} es una cadena alquileo lineal o ramificada opcionalmente sustituida.

Otra realización de un compuesto de fórmula (Ia), como se ha expuesto antes, es el compuesto de fórmula (Ia) en la
 55 que:

R^1 , R^4 y R^5 son cada uno hidrógeno;

R^2 es un heteroarilo bicíclico de fórmula (II):

60



en la que:

5 A es una cadena alquileno que contiene seis carbonos, donde un carbono de la cadena alquileno está reemplazado por $-NR^9$ y donde cada carbono en la cadena alquileno está, de forma independiente, opcionalmente sustituido con uno o dos sustituyentes seleccionados del grupo que consiste en oxo, tioxo, ciano, nitro, halo, haloalquilo, alquilo, cicloalquilo, cicloalquilalquilo, heteroarilo opcionalmente sustituido, heteroarilalquilo opcionalmente sustituido, heterociclilo opcionalmente sustituido, heterocicliilalquilo opcionalmente sustituido, $-R^{10}-OR^9$, $-R^{10}-OC(O)-R^9$, $-R^{10}-N(R^6)R^7$, $-R^{10}-C(O)R^9$, $-R^{10}-C(O)OR^9$, $-R^{10}-C(O)N(R^6)R^7$, $-R^{10}-N(R^6)C(O)OR^{14}$, $-R^{10}-N(R^6)C(O)R^9$, $-R^{10}-N(R^6)S(O)_tR^9$ (donde t es 1 o 2), $-R^{10}-S(O)_tOR^9$ (donde t es 1 o 2), $-R^{10}-S(O)_pR^9$ (donde p es 0, 1 o 2) y $-R^{10}-S(O)_tN(R^6)R^7$ (donde t es 1 o 2); y

15 B^1 , B^2 , B^3 y B^4 son cada uno, de forma independiente, $=C(R^8)-$, con la condición de que uno de B^1 , B^2 , B^3 y B^4 es un carbono unido directamente al nitrógeno al que está unido R^2 ;

20 R^3 es heteroarilo monocíclico seleccionado del grupo que consiste en furanilo, piranilo, piridinilo, pirimidinilo y piridazinilo, cada uno opcionalmente sustituido con uno o más sustituyentes seleccionados del grupo que consiste en alquilo, alquenilo, halo, haloalquilo, haloalquenilo, ciano, nitro, cicloalquilo opcionalmente sustituido, cicloalquilalquilo opcionalmente sustituido, $-R^{15}-OR^{14}$, $-R^{15}-OC(O)-R^{14}$, $-R^{15}-N(R^{14})_2$, $-R^{15}-C(O)R^{14}$, $-R^{15}-C(O)OR^{14}$, $-R^{15}-C(O)N(R^{14})_2$, $-R^{15}-N(R^{14})C(O)OR^{14}$, $-R^{15}-N(R^{14})C(O)R^{14}$, $-R^{15}-N(R^{14})S(O)_tR^{14}$ (donde t es 1 o 2), $-R^{15}-S(O)_tR^{14}$ (donde t es 1 o 2), $-R^{15}-S(O)_pR^{14}$ (donde p es 0, 1 o 2) y $-R^{15}-S(O)_tN(R^{14})_2$ (donde t es 1 o 2), donde cada R^{14} es independientemente hidrógeno, alquilo, haloalquilo, arilo, y aralquilo y cada R^{15} es, de forma independiente, un enlace directo o una cadena alquileno lineal o ramificada;

25 cada R^6 y R^7 se selecciona, de forma independiente, del grupo que consiste en hidrógeno, alquilo, alquenilo, haloalquilo, haloalquenilo, hidroxialquilo, cicloalquilo opcionalmente sustituido, cicloalquilalquilo opcionalmente sustituido, $-R^{11}-OR^9$, $-R^{11}-CN$, $-R^{11}-NO_2$, $-R^{11}-N(R^9)_2$, $-R^{11}-C(O)OR^9$ y $-R^{11}-C(O)N(R^9)_2$;

30 cada R^8 se selecciona, de forma independiente, del grupo que consiste en hidrógeno, ciano, nitro, halo, haloalquilo, alquilo, cicloalquilo opcionalmente sustituido, cicloalquilalquilo opcionalmente sustituido, $-R^{10}-OR^9$, $-R^{10}-OC(O)-R^9$, $-R^{10}-N(R^6)R^7$, $-R^{10}-C(O)R^9$, $-R^{10}-C(O)OR^9$, $-R^{10}-C(O)N(R^6)R^7$, $-R^{10}-N(R^6)C(O)OR^{14}$, $-R^{10}-N(R^6)C(O)R^9$, $-R^{10}-N(R^6)S(O)_tR^9$ (donde t es 1 o 2), $-R^{10}-S(O)_tOR^9$ (donde t es 1 o 2), $-R^{10}-S(O)_pR^9$ (donde p es 0, 1 o 2) y $-R^{10}-S(O)_tN(R^6)R^7$ (donde t es 1 o 2);

35 cada R^9 se selecciona, de forma independiente, del grupo que consiste en hidrógeno, alquilo, haloalquilo, arilo opcionalmente sustituido, aralquilo opcionalmente sustituido, cicloalquilo opcionalmente sustituido, cicloalquilalquilo opcionalmente sustituido, heterociclilo opcionalmente sustituido, heterocicliilalquilo opcionalmente sustituido, heteroarilo opcionalmente sustituido y heteroarilalquilo opcionalmente sustituido;

40 cada R^{10} se selecciona, de forma independiente, del grupo que consiste en un enlace directo y una cadena alquileno lineal o ramificada opcionalmente sustituida; y

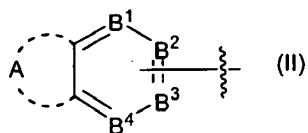
45 cada R^{11} es una cadena alquileno lineal o ramificada opcionalmente sustituida.

Otra realización de un compuesto de fórmula (Ia), como se ha expuesto antes, es el compuesto de fórmula (Ia) que es N^3 -(3-ciclopentil-1,2,3,4,5,6-hexahidrobencodiazocin-9-il)-1-(5-(trifluorometil)piridin-2-il)-1H-1,2,4-triazol-3,5-diamina.

50 Otra realización de un compuesto de fórmula (Ia), como se ha expuesto antes, es el compuesto de fórmula (Ia) en la que:

R^1 , R^4 y R^5 son cada uno hidrógeno;

55 R^2 es un heteroarilo bicíclico de fórmula (II):



en la que:

A es una cadena alquileo que contiene seis carbonos, donde al menos un carbono de la cadena alquileo está reemplazado por $-NR^9$, $=N-$, $-O-$, $-S(O)_p-$ (donde p es 0, 1 o 2) o $-P(O)_p-$ (donde p es 0, 1 o 2) y donde cada carbono en la cadena alquileo está, de forma independiente, opcionalmente sustituido con uno o dos sustituyentes seleccionados del grupo que consiste en oxo, tioxo, ciano, nitro, halo, haloalquilo, alquilo, cicloalquilo, cicloalquilalquilo, heteroarilo opcionalmente sustituido, heteroarilalquilo opcionalmente sustituido, heterociclilo opcionalmente sustituido, heterocicilalquilo opcionalmente sustituido, $-R^{10}-OR^9$, $-R^{10}-OC(O)-R^9$, $-R^{10}-N(R^6)R^7$, $-R^{10}-C(O)R^9$, $-R^{10}-C(O)OR^9$, $-R^{10}-C(O)N(R^6)R^7$, $-R^{10}-N(R^6)C(O)OR^9$, $-R^{10}-N(R^6)S(O)_tR^9$ (donde t es 1 o 2), $-R^{10}-S(O)_tOR^9$ (donde t es 1 o 2), $-R^{10}-S(O)_pR^9$ (donde p es 0, 1 o 2) y $-R^{10}-S(O)_tN(R^6)R^7$ (donde t es 1 o 2); y

B^1 , B^2 , B^3 y B^4 son cada uno, de forma independiente, $=C(R^8)-$, con la condición de que uno de B^1 , B^2 , B^3 y B^4 es un carbono unido directamente al nitrógeno al que está unido R^2 ;

R^3 es un heteroarilo bicíclico seleccionado del grupo que consiste en benzotiazolilo, benzofuranilo, indolilo, benzimidazolilo, indazolilo, quinolinilo, isoquinolinilo, quinazolinilo, quinoxalinilo, imidazopirimidinilo, pirrolopirimidinilo, furopirimidinilo, tienopirimidinilo, tienopiridazinilo, furopiridazinilo, pirrolopiridazinilo, imidazopiridazinilo, tienopirazinilo, furopirazinilo, pirrolopirazinilo e imidazopirizinilo, cada uno opcionalmente sustituido con uno o más sustituyentes seleccionados del grupo que consiste en alquilo, alquenilo, alquinilo, halo, haloalquilo, haloalquenilo, haloalquinilo, oxo, tioxo, ciano, nitro, arilo opcionalmente sustituido, aralquilo opcionalmente sustituido, aralquenilo opcionalmente sustituido, aralquinilo opcionalmente sustituido, cicloalquilo opcionalmente sustituido, cicloalquilalquilo opcionalmente sustituido, cicloalquilalquenilo opcionalmente sustituido, cicloalquilalquinilo opcionalmente sustituido, heterociclilo opcionalmente sustituido, heterocicilalquilo opcionalmente sustituido, heterocicilalquenilo opcionalmente sustituido, heterocicilalquinilo opcionalmente sustituido, heteroarilo opcionalmente sustituido, heteroarilalquilo opcionalmente sustituido, heteroarilalquenilo opcionalmente sustituido, heteroarilalquinilo opcionalmente sustituido, $-R^{15}-OR^{14}$, $-R^{15}-OC(O)-R^{14}$, $-R^{15}-N(R^{14})_2$, $-R^{15}-C(O)R^{14}$, $-R^{15}-C(O)OR^{14}$, $-R^{15}-C(O)N(R^{14})_2$, $-R^{15}-N(R^{14})C(O)OR^{14}$, $-R^{15}-N(R^{14})C(O)R^{14}$, $-R^{15}-N(R^{14})S(O)_tR^{14}$ (donde t es 1 o 2), $-R^{15}-S(O)_tOR^{14}$ (donde t es 1 o 2), $-R^{15}-S(O)_pR^{14}$ (donde p es 0, 1 o 2) y $-R^{15}-S(O)_tN(R^{14})_2$ (donde t es 1 o 2), donde cada R^{14} es independientemente hidrógeno, alquilo, haloalquilo, cicloalquilo, cicloalquilalquilo, arilo, aralquilo, heterociclilo, heterocicilalquilo, heteroarilo o heteroarilalquilo, y cada R^{15} es, de forma independiente, un enlace directo o una cadena alquileo o alquenileno lineal o ramificada;

cada R^6 y R^7 se selecciona, de forma independiente, del grupo que consiste en hidrógeno, alquilo, haloalquilo, hidroxialquilo, arilo opcionalmente sustituido, aralquilo opcionalmente sustituido, cicloalquilo opcionalmente sustituido, cicloalquilalquilo opcionalmente sustituido, heterociclilo opcionalmente sustituido, heterocicilalquilo opcionalmente sustituido, heteroarilo opcionalmente sustituido, heteroarilalquilo opcionalmente sustituido, $-R^{11}-OR^9$, $-R^{11}-CN$, $-R^{11}-NO_2$, $-R^{11}-N(R^9)_2$, $-R^{11}-C(O)OR^9$ y $-R^{11}-C(O)N(R^9)_2$, o cualquier R^6 y R^7 , junto con el nitrógeno común al que están unidos ambos, forman un *N*-heteroarilo opcionalmente sustituido o un *N*-heterociclilo opcionalmente sustituido;

cada R^8 se selecciona, de forma independiente, del grupo que consiste en hidrógeno, ciano, nitro, halo, haloalquilo, alquilo, cicloalquilo opcionalmente sustituido, cicloalquilalquilo opcionalmente sustituido, heteroarilo opcionalmente sustituido, heteroarilalquilo opcionalmente sustituido, heterociclilo opcionalmente sustituido, heterocicilalquilo opcionalmente sustituido, $-R^{10}-OR^9$, $-R^{10}-OC(O)-R^9$, $-R^{10}-N(R^6)R^7$, $-R^{10}-C(O)R^9$, $-R^{10}-C(O)OR^9$, $-R^{10}-C(O)N(R^6)R^7$, $-R^{10}-N(R^6)C(O)OR^9$, $-R^{10}-N(R^6)C(O)R^9$, $-R^{10}-N(R^6)S(O)_tR^9$ (donde t es 1 o 2), $-R^{10}-S(O)_tOR^9$ (donde t es 1 o 2), $-R^{10}-S(O)_pR^9$ (donde p es 0, 1 o 2) y $-R^{10}-S(O)_tN(R^6)R^7$ (donde t es 1 o 2);

cada R^9 se selecciona, de forma independiente, del grupo que consiste en hidrógeno, alquilo, alquenilo, haloalquilo, haloalquenilo, arilo opcionalmente sustituido, aralquilo opcionalmente sustituido, cicloalquilo opcionalmente sustituido, cicloalquilalquilo opcionalmente sustituido, heterociclilo opcionalmente sustituido, heterocicilalquilo opcionalmente sustituido, heteroarilo opcionalmente sustituido y heteroarilalquilo opcionalmente sustituido;

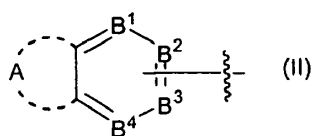
cada R^{10} se selecciona, de forma independiente, del grupo que consiste en un enlace directo y una cadena alquileo lineal o ramificada opcionalmente sustituida; y

cada R^{11} es una cadena alquileo lineal o ramificada opcionalmente sustituida.

Otra realización de un compuesto de fórmula (Ia), como se ha expuesto antes, es el compuesto de fórmula (Ia) en la que:

R^1 , R^4 y R^5 son cada uno hidrógeno;

R^2 es un heteroarilo bicíclico de fórmula (II):



en la que:

5 A es una cadena alquileo que contiene seis carbonos, donde al menos un carbono de la cadena alquileo está reemplazado por $-NR^9$ o $-O-$ y donde cada carbono en la cadena alquileo está, de forma independiente, opcionalmente sustituido con uno o dos sustituyentes seleccionados del grupo que consiste en oxo, tioxo, ciano, nitro, halo, haloalquilo, alquilo, $-R^{10}-OR^9$, $-R^{10}-OC(O)-R^9$, $-R^{10}-N(R^6)R^7$, $-R^{10}-C(O)R^9$, $-R^{10}-C(O)OR^9$, $-R^{10}-C(O)N(R^6)R^7$, $-R^{10}-N(R^6)C(O)OR^{14}$, $-R^{10}-N(R^6)C(O)R^9$, $-R^{10}-N(R^6)S(O)_tR^9$ (donde t es 1 o 2), $-R^{10}-S(O)_tOR^9$ (donde t es 1 o 2), $-R^{10}-S(O)_pR^9$ (donde p es 0, 1 o 2) y $-R^{10}-S(O)_tN(R^6)R^7$ (donde t es 1 o 2); y

B^1 , B^2 , B^3 y B^4 son cada uno, de forma independiente, $=C(R^8)-$, con la condición de que uno de B^1 , B^2 , B^3 y B^4 es un carbono unido directamente al nitrógeno al que está unido R^2 ;

15 R^3 es un heteroarilo bicíclico seleccionado del grupo que consiste en tienopirimidinilo, quinazolinilo y benzotiazolilo, cada uno opcionalmente sustituido con uno o más sustituyentes seleccionados del grupo que consiste en alquilo, alqueno, halo, haloalquilo, oxo, tioxo, ciano, nitro, $-R^{15}-OR^{14}$, $-R^{15}-OC(O)-R^{14}$, $-R^{15}-N(R^{14})_2$, $-R^{15}-C(O)R^{14}$, $-R^{15}-C(O)OR^{14}$, $-R^{15}-C(O)N(R^{14})_2$, $-R^{15}-N(R^{14})C(O)OR^{14}$, $-R^{15}-N(R^{14})C(O)R^{14}$, $-R^{15}-N(R^{14})S(O)_tR^{14}$ (donde t es 1 o 2), $-R^{15}-S(O)_tOR^{14}$ (donde t es 1 o 2), $-R^{15}-S(O)_pR^{14}$ (donde p es 0, 1 o 2) y $-R^{15}-S(O)_tN(R^{14})_2$ (donde t es 1 o 2), donde cada R^{14} es independientemente hidrógeno, alquilo, haloalquilo, cicloalquilo, cicloalquilalquilo, arilo, aralquilo, heterociclilo, heterociclilalquilo, heteroarilo o heteroarilalquilo, y cada R^{15} es, de forma independiente, un enlace directo o una cadena alquileo o alqueno lineal o ramificada;

25 cada R^6 y R^7 se selecciona, de forma independiente, del grupo que consiste en hidrógeno, alquilo, haloalquilo, hidroxialquilo, arilo opcionalmente sustituido, aralquilo opcionalmente sustituido, cicloalquilo opcionalmente sustituido, cicloalquilalquilo opcionalmente sustituido, heterociclilo opcionalmente sustituido, heterociclilalquilo opcionalmente sustituido, heteroarilo opcionalmente sustituido, heteroarilalquilo opcionalmente sustituido, $-R^{11}-OR^9$, $-R^{11}-CN$, $-R^{11}-NO_2$, $-R^{11}-N(R^9)_2$, $-R^{11}-C(O)OR^9$ y $-R^{11}-C(O)N(R^9)_2$, o cualquier R^6 y R^7 , junto con el nitrógeno común al que están unidos ambos, forman un *N*-heteroarilo opcionalmente sustituido o un *N*-heterociclilo opcionalmente sustituido;

35 cada R^8 se selecciona, de forma independiente, del grupo que consiste en hidrógeno, ciano, nitro, halo, haloalquilo, alquilo, cicloalquilo opcionalmente sustituido, cicloalquilalquilo opcionalmente sustituido, heteroarilo opcionalmente sustituido, heteroarilalquilo opcionalmente sustituido, heterociclilo opcionalmente sustituido, heterociclilalquilo opcionalmente sustituido, $-R^{10}-OR^9$, $-R^{10}-OC(O)-R^9$, $-R^{10}-N(R^6)R^7$, $-R^{10}-C(O)R^9$, $-R^{10}-C(O)OR^9$, $-R^{10}-C(O)N(R^6)R^7$, $-R^{10}-N(R^6)C(O)OR^{14}$, $-R^{10}-N(R^6)C(O)R^9$, $-R^{10}-N(R^6)S(O)_tR^9$ (donde t es 1 o 2), $-R^{10}-S(O)_tOR^9$ (donde t es 1 o 2), $-R^{10}-S(O)_pR^9$ (donde p es 0, 1 o 2) y $-R^{10}-S(O)_tN(R^6)R^7$ (donde t es 1 o 2);

40 cada R^9 se selecciona, de forma independiente, del grupo que consiste en hidrógeno, alquilo, alqueno, haloalquilo, haloalqueno, arilo opcionalmente sustituido, aralquilo opcionalmente sustituido, cicloalquilo opcionalmente sustituido, cicloalquilalquilo opcionalmente sustituido, heterociclilo opcionalmente sustituido, heterociclilalquilo opcionalmente sustituido, heteroarilo opcionalmente sustituido y heteroarilalquilo opcionalmente sustituido;

45 cada R^{10} se selecciona, de forma independiente, del grupo que consiste en un enlace directo y una cadena alquileo lineal o ramificada opcionalmente sustituida; y

cada R^{11} es una cadena alquileo lineal o ramificada opcionalmente sustituida.

50 Otra realización de un compuesto de fórmula (Ia), como se ha expuesto antes, es el compuesto de fórmula (Ia) seleccionado del grupo que consiste en:

N^3 -(3-ciclopentil-1,2,3,4,5,6-hexahidrobencodiazocin-8-il)-1-(6-fluoroquinazolin-4-il)-1*H*-1,2,4-triazol-3,5-diamina;

1-(benzodiazol-2-il)- N^3 -(3-ciclopentil-1,2,3,4,5,6-hexahidrobencodiazocin-8-il)-1*H*-1,2,4-triazol-3,5-diamina;

55 1-(benzodiazol-2-il)- N^3 -(3-ciclopentil-1,2,3,4,5,6-hexahidrobencodiazocin-9-il)-1*H*-1,2,4-triazol-3,5-diamina;

1-(2-cloro-7-metiltieno[3,2-*d*]pirimidin-4-il)- N^3 -(2,3,4,5-tetrahidrobencodiazocin-8-il)-1*H*-1,2,4-triazol-3,5-diamina;

60 N^3 -(3-ciclopentil-1,2,3,4,5,6-hexahidro-benzodiazocin-8-il)-1-(6,7-dimetoxi-quinazolin-4-il)-1*H*-[1,2,4]triazol-3,5-diamina;

1-(2-cloro-7-metiltieno[3,2-*d*]pirimidin-4-il)-*N*³-(3-ciclopentil-1,2,3,4,5,6-hexahidrobenzo[*d*]azocin-8-il)-1-*H*-1,2,4-triazol-3,5-diamina;

5 *N*³-(3-(biciclo[2.2.1]heptan-2-il)-1,2,3,4,5,6-hexahidrobenzo[*d*]azocin-8-il)-1-(2-cloro-7-metiltieno[3,2-*d*]pirimidin-4-il)-1-*H*-1,2,4-triazol-3,5-diamina;

*N*³-(3-(biciclo[2.2.1]heptan-2-il)-1,2,3,4,5,6-hexahidrobenzo[*d*]azocin-8-il)-1-(6,7-dimetoxiquinazolin-4-il)-1-*H*-1,2,4-triazol-3,5-diamina;

10 *N*³-(3-ciclopentil-1,2,3,4,5,6-hexahidrobenzo[*d*]azocin-8-il)-1-(7-metiltieno[3,2-*d*]pirimidin-4-il)-1-*H*-1,2,4-triazol-3,5-diamina;

15 *N*³-(3-(biciclo[2.2.1]heptan-2-il)-1,2,3,4,5,6-hexahidrobenzo[*d*]azocin-8-il)-1-(7-metiltieno[3,2-*d*]pirimidin-4-il)-1-*H*-1,2,4-triazol-3,5-diamina;

*N*³-(1-oxo-1,2,3,4,5,6-hexahidrobenzo[*c*]azocin-9-il)-1-(2-cloro-7-metiltieno[3,2-*d*]pirimidin-4-il)-1-*H*-1,2,4-triazol-3,5-diamina;

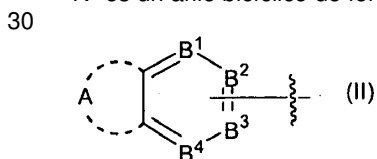
20 *N*³-(1-oxo-1,2,3,4,5,6-hexahidrobenzo[*c*]azocin-9-il)-1-(7-metiltieno[3,2-*d*]pirimidin-4-il)-1-*H*-1,2,4-triazol-3,5-diamina; y

*N*³-(1-oxo-1,2,3,4,5,6-hexahidrobenzo[*c*]azocin-9-il)-1-(6,7-dimetoxiquinazolin-4-il)-1-*H*-1,2,4-triazol-3,5-diamina.

Otra realización de un compuesto de fórmula (Ia), como se ha expuesto antes, es el compuesto de fórmula (Ia) en la que:

*R*¹, *R*⁴ y *R*⁵ son cada uno hidrógeno;

*R*² es un arilo bicíclico de fórmula (II):



en la que:

35 A es una cadena alquileo que contiene seis carbonos, donde cada carbono en la cadena alquileo está, de forma independiente, opcionalmente sustituido con uno o dos sustituyentes seleccionados del grupo que consiste en oxo, tioxo, ciano, nitro, halo, haloalquilo, alquilo, cicloalquilo, cicloalquilalquilo, heteroarilo opcionalmente sustituido, heterociclilo opcionalmente sustituido, -*R*¹⁰-OR⁹, -*R*¹⁰-OC(O)-*R*⁹, -*R*¹⁰-N(*R*⁶)*R*⁷, -*R*¹⁰-C(O)*R*⁹, -*R*¹⁰-C(O)OR⁹, -*R*¹⁰-C(O)N(*R*⁶)*R*⁷, -*R*¹⁰-N(*R*⁶)C(O)OR¹⁴, -*R*¹⁰-N(*R*⁶)C(O)*R*⁹, -*R*¹⁰-N(*R*⁶)S(O)_{*t*}*R*⁹ (donde *t* es 1 o 2), -*R*¹⁰-S(O)_{*t*}OR⁹ (donde *t* es 1 o 2), -*R*¹⁰-S(O)_{*p*}*R*⁹ (donde *p* es 0, 1 o 2) y -*R*¹⁰-S(O)_{*t*}N(*R*⁶)*R*⁷ (donde *t* es 1 o 2); y

45 *B*¹, *B*², *B*³ y *B*⁴ son cada uno, de forma independiente, =C(*R*⁸)-, con la condición de que uno de *B*¹, *B*², *B*³ y *B*⁴ es un carbono unido directamente al nitrógeno al que está unido *R*²;

50 *R*³ es un arilo bicíclico o un heteroarilo bicíclico, cada uno opcionalmente sustituido con uno o más sustituyentes seleccionados del grupo que consiste en alquilo, alqueno, halo, haloalquilo, haloalqueno, ciano, nitro, arilo opcionalmente sustituido, aralquilo opcionalmente sustituido, cicloalquilo opcionalmente sustituido, cicloalquilalquilo opcionalmente sustituido, heterociclilo opcionalmente sustituido, heterociclilalquilo opcionalmente sustituido, heteroarilo opcionalmente sustituido, heteroarilalquilo opcionalmente sustituido, -*R*¹⁵-OR¹⁴, -*R*¹⁵-OC(O)-*R*¹⁴, -*R*¹⁵-N(*R*¹⁴)₂, -*R*¹⁵-C(O)*R*¹⁴, -*R*¹⁵-C(O)OR¹⁴, -*R*¹⁵-C(O)N(*R*¹⁴)₂, -*R*¹⁵-N(*R*¹⁴)C(O)OR¹⁴, -*R*¹⁵-N(*R*¹⁴)C(O)*R*¹⁴, -*R*¹⁵-N(*R*¹⁴)S(O)_{*t*}*R*¹⁴ (donde *t* es 1 o 2), -*R*¹⁵-S(O)_{*t*}OR¹⁴ (donde *t* es 1 o 2), -*R*¹⁵-S(O)_{*p*}*R*¹⁴ (donde *p* es 0, 1 o 2) y -*R*¹⁵-S(O)_{*t*}N(*R*¹⁴)₂ (donde *t* es 1 o 2), donde cada *R*¹⁴ es independientemente hidrógeno, alquilo, haloalquilo, cicloalquilo, cicloalquilalquilo, arilo, aralquilo, heterociclilo, heterociclilalquilo, heteroarilo o heteroarilalquilo, y cada *R*¹⁵ es, de forma independiente, un enlace directo o una cadena alquileo o alqueno lineal o ramificada;

60 cada *R*⁶ y *R*⁷ se selecciona, de forma independiente, del grupo que consiste en hidrógeno, alquilo, haloalquilo, hidroxialquilo, arilo opcionalmente sustituido, aralquilo opcionalmente sustituido, cicloalquilo opcionalmente sustituido, cicloalquilalquilo opcionalmente sustituido, heterociclilo opcionalmente sustituido, heterociclilalquilo opcionalmente sustituido, heteroarilo opcionalmente sustituido, heteroarilalquilo opcionalmente sustituido, -*R*¹¹-OR⁹, -*R*¹¹-CN, -*R*¹¹-NO₂, -*R*¹¹-N(*R*⁹)₂, -*R*¹¹-C(O)OR⁹ y -*R*¹¹-C(O)N(*R*⁹)₂, o cualquier *R*⁶ y *R*⁷, junto con el nitrógeno

común al que están unidos ambos, forman un *N*-heteroarilo opcionalmente sustituido o un *N*-heterociclilo opcionalmente sustituido;

5 cada R^8 se selecciona, de forma independiente, del grupo que consiste en hidrógeno, ciano, nitro, halo, haloalquilo, alquilo, cicloalquilo opcionalmente sustituido, cicloalquilalquilo opcionalmente sustituido, heteroarilo opcionalmente sustituido, heteroarilalquilo opcionalmente sustituido, heterociclilo opcionalmente sustituido, heterocicliilalquilo opcionalmente sustituido, $-R^{10}-OR^9$, $-R^{10}-OC(O)-R^9$, $-R^{10}-N(R^6)R^7$, $-R^{10}-C(O)R^9$, $-R^{10}-C(O)OR^9$, $-R^{10}-C(O)N(R^6)R^7$, $-R^{10}-N(R^6)C(O)OR^{14}$, $-R^{10}-N(R^6)C(O)R^9$, $-R^{10}-N(R^6)S(O)_tR^9$ (donde *t* es 1 o 2), $-R^{10}-S(O)_tOR^9$ (donde *t* es 1 o 2), $-R^{10}-S(O)_pR^9$ (donde *p* es 0, 1 o 2) y $-R^{10}-S(O)_tN(R^6)R^7$ (donde *t* es 1 o 2);

10 cada R^9 se selecciona, de forma independiente, del grupo que consiste en hidrógeno, alquilo, alqueno, haloalquilo, haloalqueno, arilo opcionalmente sustituido, aralquilo opcionalmente sustituido, cicloalquilo opcionalmente sustituido, cicloalquilalquilo opcionalmente sustituido, heterociclilo opcionalmente sustituido, heterocicliilalquilo opcionalmente sustituido, heteroarilo opcionalmente sustituido y heteroarilalquilo opcionalmente sustituido;

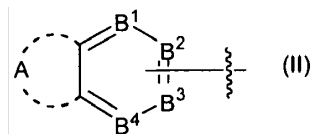
15 cada R^{10} se selecciona, de forma independiente, del grupo que consiste en un enlace directo y una cadena alqueno lineal o ramificada opcionalmente sustituida; y

20 cada R^{11} es una cadena alqueno lineal o ramificada opcionalmente sustituida.

Otra realización de un compuesto de fórmula (Ia), como se ha expuesto antes, es el compuesto de fórmula (Ia) en la que:

25 R^1 , R^4 y R^5 son cada uno hidrógeno;

R^2 es un arilo bicíclico de fórmula (II):



30 en la que:

A es una cadena alqueno que contiene seis carbonos, donde cada carbono en la cadena alqueno está, de forma independiente, opcionalmente sustituido con uno o dos sustituyentes seleccionados del grupo que consiste en oxo, tioxo, ciano, nitro, halo, haloalquilo, alquilo, cicloalquilo, cicloalquilalquilo, heteroarilo opcionalmente sustituido, heteroarilalquilo opcionalmente sustituido, heterociclilo opcionalmente sustituido, heterocicliilalquilo opcionalmente sustituido, $-R^{10}-OR^9$, $-R^{10}-OC(O)-R^9$, $-R^{10}-N(R^6)R^7$, $-R^{10}-C(O)R^9$, $-R^{10}-C(O)OR^9$, $-R^{10}-C(O)N(R^6)R^7$, $-R^{10}-N(R^6)C(O)OR^{14}$, $-R^{10}-N(R^6)C(O)R^9$, $-R^{10}-N(R^6)S(O)_tR^9$ (donde *t* es 1 o 2), $-R^{10}-S(O)_tOR^9$ (donde *t* es 1 o 2), $-R^{10}-S(O)_pR^9$ (donde *p* es 0, 1 o 2) y $-R^{10}-S(O)_tN(R^6)R^7$ (donde *t* es 1 o 2); y

40 B^1 , B^2 , B^3 y B^4 son cada uno, de forma independiente, $=C(R^8)-$, con la condición de que uno de B^1 , B^2 , B^3 y B^4 es un carbono unido directamente al nitrógeno al que está unido R^2 ;

45 R^3 es un heteroarilo bicíclico seleccionado del grupo que consiste en benzotiazolilo, benzofuranilo, indolilo, benzimidazolilo, indazolilo, quinolinilo, isoquinolinilo, quinazolinilo, quinoxalinilo, imidazopirimidinilo, pirrolopirimidinilo, furopirimidinilo, tienopirimidinilo, tienopiridazinilo, furopiridazinilo, pirrolopiridazinilo, imidazopiridazinilo, tienopirazinilo, furopirazinilo, pirrolopirazinilo e imidazopirazinilo, cada uno opcionalmente sustituido con uno o más sustituyentes seleccionados del grupo que consiste en alquilo, alqueno, halo, haloalquilo, oxo, tioxo, ciano, nitro, $-R^{15}-OR^{14}$, $-R^{15}-OC(O)-R^{14}$, $-R^{15}-N(R^{14})_2$, $-R^{15}-C(O)R^{14}$, $-R^{15}-C(O)OR^{14}$, $-R^{15}-C(O)N(R^{14})_2$, $-R^{15}-N(R^{14})C(O)OR^{14}$, $-R^{15}-N(R^{14})C(O)R^{14}$, $-R^{15}-N(R^{14})S(O)_tR^{14}$ (donde *t* es 1 o 2), $-R^{15}-S(O)_tOR^{14}$ (donde *t* es 1 o 2), $-R^{15}-S(O)_pR^{14}$ (donde *p* es 0, 1 o 2) y $-R^{15}-S(O)_tN(R^{14})_2$ (donde *t* es 1 o 2), donde cada R^{14} es independientemente hidrógeno, alquilo, haloalquilo, cicloalquilo, cicloalquilalquilo, arilo, aralquilo, heterociclilo, heterocicliilalquilo, heteroarilo o heteroarilalquilo, y cada R^{15} es, de forma independiente, un enlace directo o una cadena alqueno o alqueno lineal o ramificada;

55 cada R^6 y R^7 se selecciona, de forma independiente, del grupo que consiste en hidrógeno, alquilo, haloalquilo, hidroxialquilo, arilo opcionalmente sustituido, aralquilo opcionalmente sustituido, cicloalquilo opcionalmente sustituido, cicloalquilalquilo opcionalmente sustituido, heterociclilo opcionalmente sustituido, heterocicliilalquilo opcionalmente sustituido, heteroarilo opcionalmente sustituido, heteroarilalquilo opcionalmente sustituido, $-R^{11}-OR^9$, $-R^{11}-CN$, $-R^{11}-NO_2$, $-R^{11}-N(R^9)_2$, $-R^{11}-C(O)OR^9$ y $-R^{11}-C(O)N(R^9)_2$, o cualquier R^6 y R^7 , junto con el nitrógeno común al que están unidos ambos, forman un *N*-heteroarilo opcionalmente sustituido o un *N*-heterociclilo opcionalmente sustituido;

5 cada R^8 se selecciona, de forma independiente, del grupo que consiste en hidrógeno, ciano, nitro, halo, haloalquilo, alquilo, cicloalquilo opcionalmente sustituido, cicloalquilalquilo opcionalmente sustituido, heteroarilo opcionalmente sustituido, heteroarilalquilo opcionalmente sustituido, heterociclilo opcionalmente sustituido, heterociclilalquilo opcionalmente sustituido, $-R^{10}-OR^9$, $-R^{10}-OC(O)-R^9$, $-R^{10}-N(R^6)R^7$, $-R^{10}-C(O)R^9$, $-R^{10}-C(O)OR^9$, $-R^{10}-C(O)N(R^6)R^7$, $-R^{10}-N(R^6)C(O)OR^{14}$, $-R^{10}-N(R^6)C(O)R^9$, $-R^{10}-N(R^6)S(O)_tR^9$ (donde t es 1 o 2), $-R^{10}-S(O)_tOR^9$ (donde t es 1 o 2), $-R^{10}-S(O)_pR^9$ (donde p es 0, 1 o 2) y $-R^{10}-S(O)_tN(R^6)R^7$ (donde t es 1 o 2);

10 cada R^9 se selecciona, de forma independiente, del grupo que consiste en hidrógeno, alquilo, alqueno, haloalquilo, haloalqueno, arilo opcionalmente sustituido, aralquilo opcionalmente sustituido, cicloalquilo opcionalmente sustituido, cicloalquilalquilo opcionalmente sustituido, heterociclilo opcionalmente sustituido, heterociclilalquilo opcionalmente sustituido, heteroarilo opcionalmente sustituido y heteroarilalquilo opcionalmente sustituido;

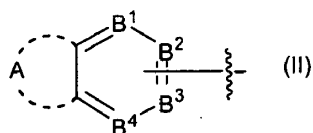
15 cada R^{10} se selecciona, de forma independiente, del grupo que consiste en un enlace directo y una cadena alqueno lineal o ramificada opcionalmente sustituida; y

20 cada R^{11} es una cadena alqueno lineal o ramificada opcionalmente sustituida.

Otra realización de un compuesto de fórmula (Ia), como se ha expuesto antes, es el compuesto de fórmula (Ia) en la que:

25 R^1 , R^4 y R^5 son cada uno hidrógeno;

R^2 es un arilo bicíclico de fórmula (II):



en la que:

30 A es una cadena alqueno que contiene seis carbonos, donde cada carbono en la cadena alqueno está, de forma independiente, opcionalmente sustituido con uno o dos sustituyentes seleccionados del grupo que consiste en oxo, tioxo, ciano, nitro, halo, haloalquilo, alquilo, cicloalquilo, cicloalquilalquilo, heteroarilo opcionalmente sustituido, heteroarilalquilo opcionalmente sustituido, heterociclilo opcionalmente sustituido, heterociclilalquilo opcionalmente sustituido, $-R^{10}-OR^9$, $-R^{10}-OC(O)-R^9$, $-R^{10}-N(R^6)R^7$, $-R^{10}-C(O)R^9$, $-R^{10}-C(O)OR^9$, $-R^{10}-C(O)N(R^6)R^7$, $-R^{10}-N(R^6)C(O)OR^{14}$, $-R^{10}-N(R^6)C(O)R^9$, $-R^{10}-N(R^6)S(O)_tR^9$ (donde t es 1 o 2), $-R^{10}-S(O)_tOR^9$ (donde t es 1 o 2), $-R^{10}-S(O)_pR^9$ (donde p es 0, 1 o 2) y $-R^{10}-S(O)_tN(R^6)R^7$ (donde t es 1 o 2); y

35 B^1 , B^2 , B^3 y B^4 son cada uno, de forma independiente, $=C(R^8)-$, con la condición de que uno de B^1 , B^2 , B^3 y B^4 es un carbono unido directamente al nitrógeno al que está unido R^2 ;

40 R^3 es tienopirimidinilo opcionalmente sustituido con uno o más sustituyentes seleccionados del grupo que consiste en alquilo, alqueno, halo, haloalquilo, oxo, tioxo, ciano, nitro, $-R^{15}-OR^{14}$, $-R^{15}-OC(O)-R^{14}$, $-R^{15}-N(R^{14})_2$, $-R^{15}-C(O)R^{14}$, $-R^{15}-C(O)OR^{14}$, $-R^{15}-C(O)N(R^{14})_2$, $-R^{15}-N(R^{14})C(O)OR^{14}$, $-R^{15}-N(R^{14})C(O)R^{14}$, $-R^{15}-N(R^{14})S(O)_tR^{14}$ (donde t es 1 o 2), $-R^{15}-S(O)_tR^{14}$ (donde t es 1 o 2), $-R^{15}-S(O)_pR^{14}$ (donde p es 0, 1 o 2) y $-R^{15}-S(O)_tN(R^{14})_2$ (donde t es 1 o 2), donde cada R^{14} es independientemente hidrógeno, alquilo, haloalquilo, cicloalquilo, cicloalquilalquilo, arilo, aralquilo, heterociclilo, heterociclilalquilo, heteroarilo o heteroarilalquilo, y cada R^{15} es, de forma independiente, un enlace directo o una cadena alqueno o alqueno lineal o ramificada;

45 cada R^6 y R^7 se selecciona, de forma independiente, del grupo que consiste en hidrógeno, alquilo, haloalquilo, hidroxialquilo, arilo opcionalmente sustituido, aralquilo opcionalmente sustituido, cicloalquilo opcionalmente sustituido, cicloalquilalquilo opcionalmente sustituido, heterociclilo opcionalmente sustituido, heterociclilalquilo opcionalmente sustituido, heteroarilo opcionalmente sustituido, heteroarilalquilo opcionalmente sustituido, $-R^{11}-OR^9$, $-R^{11}-CN$, $-R^{11}-NO_2$, $-R^{11}-N(R^9)_2$, $-R^{11}-C(O)OR^9$ y $-R^{11}-C(O)N(R^9)_2$, o cualquier R^6 y R^7 , junto con el nitrógeno común al que están unidos ambos, forman un *N*-heteroarilo opcionalmente sustituido o un *N*-heterociclilo opcionalmente sustituido;

50 cada R^8 se selecciona, de forma independiente, del grupo que consiste en hidrógeno, ciano, nitro, halo, haloalquilo, alquilo, cicloalquilo opcionalmente sustituido, cicloalquilalquilo opcionalmente sustituido, heteroarilo opcionalmente sustituido, heteroarilalquilo opcionalmente sustituido, heterociclilo opcionalmente sustituido, heterociclilalquilo opcionalmente sustituido, $-R^{10}-OR^9$, $-R^{10}-OC(O)-R^9$, $-R^{10}-N(R^6)R^7$, $-R^{10}-C(O)R^9$, $-R^{10}-C(O)OR^9$, $-R^{10}-C(O)N(R^6)R^7$, $-R^{10}-N(R^6)C(O)OR^{14}$, $-R^{10}-N(R^6)C(O)R^9$, $-R^{10}-N(R^6)S(O)_tR^9$ (donde t es 1 o 2), $-R^{10}-S(O)_tOR^9$ (donde t es 1 o 2), $-R^{10}-S(O)_pR^9$ (donde p es 0, 1 o 2) y $-R^{10}-S(O)_tN(R^6)R^7$ (donde t es 1 o 2);

cada R^9 se selecciona, de forma independiente, del grupo que consiste en hidrógeno, alquilo, alqueno, haloalquilo, haloalqueno, arilo opcionalmente sustituido, aralquilo opcionalmente sustituido, cicloalquilo opcionalmente sustituido, cicloalquilalquilo opcionalmente sustituido, heterociclilo opcionalmente sustituido, heterocicliclilalquilo opcionalmente sustituido, heteroarilo opcionalmente sustituido y heteroarilalquilo opcionalmente sustituido;

cada R^{10} se selecciona, de forma independiente, del grupo que consiste en un enlace directo y una cadena alquilo lineal o ramificada opcionalmente sustituida; y

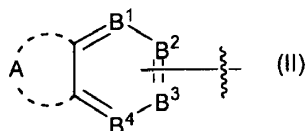
cada R^{11} es una cadena alquilo lineal o ramificada opcionalmente sustituida.

Otra realización de un compuesto de fórmula (Ia), como se ha expuesto antes, es el compuesto de fórmula (Ia) que es 1-(2-cloro-7-metilieno[3,2-*d*]pirimidin-4-il)- N^9 -(9-(pirrolidin-1-il)-5,6,7,8,9,10-hexahidrobenzo[8]anulen-2-il)-1*H*-1,2,4-triazol-3,5-diamina.

Otra realización de un compuesto de fórmula (Ia), como se ha expuesto antes, es el compuesto de fórmula (Ia) en la que:

R^1 , R^4 y R^5 son cada uno hidrógeno;

R^2 es un heteroarilo bicíclico de fórmula (II):



en la que:

A es una cadena alquilo que contiene seis carbonos en la que cada carbono en la cadena alquilo está, de forma independiente, opcionalmente sustituido con uno o dos sustituyentes seleccionados del grupo que consiste en oxo, tioxo, ciano, nitro, halo, haloalquilo, alquilo, cicloalquilo, cicloalquilalquilo, heteroarilo opcionalmente sustituido, heteroarilalquilo opcionalmente sustituido, heterociclilo opcionalmente sustituido, heterocicliclilalquilo opcionalmente sustituido, $-R^{10}-OR^9$, $-R^{10}-OC(O)-R^9$, $-R^{10}-N(R^6)R^7$, $-R^{10}-C(O)R^9$, $-R^{10}-C(O)OR^9$, $-R^{10}-C(O)N(R^6)R^7$, $-R^{10}-N(R^6)C(O)OR^{14}$, $-R^{10}-N(R^6)C(O)R^9$, $-R^{10}-N(R^6)S(O)_tR^9$ (donde t es 1 o 2), $-R^{10}-S(O)_tOR^9$ (donde t es 1 o 2), $-R^{10}-S(O)_pR^9$ (donde p es 0, 1 o 2) y $-R^{10}-S(O)_tN(R^6)R^7$ (donde t es 1 o 2); y

B^1 , B^2 , B^3 y B^4 son cada uno, de forma independiente, $=C(R^8)-$ o $=N-$, con la condición de que uno de B^1 , B^2 , B^3 y B^4 es $=N-$ y uno de B^1 , B^2 , B^3 y B^4 es un carbono unido directamente al nitrógeno al que está unido R^2 ;

R^3 es un heteroarilo bicíclico opcionalmente sustituido con uno o más sustituyentes seleccionados del grupo que consiste en alquilo, alqueno, halo, haloalquilo, oxo, tioxo, ciano, nitro, $-R^{15}-OR^{14}$, $-R^{15}-OC(O)-R^{14}$, $-R^{15}-N(R^{14})_2$, $-R^{15}-C(O)R^{14}$, $-R^{15}-C(O)OR^{14}$, $-R^{15}-C(O)N(R^{14})_2$, $-R^{15}-N(R^{14})C(O)OR^{14}$, $-R^{15}-N(R^{14})C(O)R^{14}$, $-R^{15}-N(R^{14})S(O)_tR^{14}$ (donde t es 1 o 2), $-R^{15}-S(O)_tOR^{14}$ (donde t es 1 o 2), $-R^{15}-S(O)_pR^{14}$ (donde p es 0, 1 o 2) y $-R^{15}-S(O)_tN(R^{14})_2$ (donde t es 1 o 2), donde cada R^{14} es independientemente hidrógeno, alquilo, haloalquilo, cicloalquilo, cicloalquilalquilo, arilo, aralquilo, heterociclilo, heterocicliclilalquilo, heteroarilo o heteroarilalquilo, y cada R^{15} es, de forma independiente, un enlace directo o una cadena alquilo o alqueno lineal o ramificada;

cada R^6 y R^7 se selecciona, de forma independiente, del grupo que consiste en hidrógeno, alquilo, haloalquilo, hidroxialquilo, arilo opcionalmente sustituido, aralquilo opcionalmente sustituido, cicloalquilo opcionalmente sustituido, cicloalquilalquilo opcionalmente sustituido, heterociclilo opcionalmente sustituido, heterocicliclilalquilo opcionalmente sustituido, heteroarilo opcionalmente sustituido, heteroarilalquilo opcionalmente sustituido, $-R^{11}-OR^9$, $-R^{11}-CN$, $-R^{11}-NO_2$, $-R^{11}-N(R^9)_2$, $-R^{11}-C(O)OR^9$ y

$-R^{11}-C(O)N(R^9)_2$, o cualquier R^6 y R^7 , junto con el nitrógeno común al que están unidos ambos, forman un *N*-heteroarilo opcionalmente sustituido o un *N*-heterociclilo opcionalmente sustituido;

cada R^8 se selecciona, de forma independiente, del grupo que consiste en hidrógeno, ciano, nitro, halo, haloalquilo, alquilo, cicloalquilo opcionalmente sustituido, cicloalquilalquilo opcionalmente sustituido, heteroarilo opcionalmente sustituido, heteroarilalquilo opcionalmente sustituido, heterociclilo opcionalmente sustituido, heterocicliclilalquilo opcionalmente sustituido, $-R^{10}-OR^9$, $-R^{10}-OC(O)-R^9$, $-R^{10}-N(R^6)R^7$, $-R^{10}-C(O)R^9$, $-R^{10}-C(O)OR^9$, $-R^{10}-C(O)N(R^6)R^7$, $-R^{10}-N(R^6)C(O)OR^{14}$, $-R^{10}-N(R^6)C(O)R^9$, $-R^{10}-N(R^6)S(O)_tR^9$ (donde t es 1 o 2), $-R^{10}-S(O)_tOR^9$ (donde t es 1 o 2), $-R^{10}-S(O)_pR^9$ (donde p es 0, 1 o 2) y $-R^{10}-S(O)_tN(R^6)R^7$ (donde t es 1 o 2);

cada R^9 se selecciona, de forma independiente, del grupo que consiste en hidrógeno, alquilo, alqueno, haloalquilo, haloalqueno, arilo opcionalmente sustituido, aralquilo opcionalmente sustituido, cicloalquilo opcionalmente

sustituido, cicloalquilalquilo opcionalmente sustituido, heterociclilo opcionalmente sustituido, heterocicilalquilo opcionalmente sustituido, heteroarilo opcionalmente sustituido y heteroarilalquilo opcionalmente sustituido;

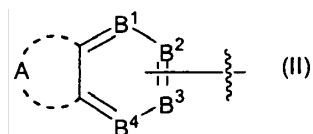
5 cada R¹⁰ se selecciona, de forma independiente, del grupo que consiste en un enlace directo y una cadena alquileno lineal o ramificada opcionalmente sustituida; y

cada R¹¹ es una cadena alquileno lineal o ramificada opcionalmente sustituida.

Otra realización de un compuesto de fórmula (Ia), como se ha expuesto antes, es el compuesto de fórmula (Ia) en la que:

R¹, R⁴ y R⁵ son cada uno hidrógeno;

R² es un heteroarilo bicíclico de fórmula (II):



en la que:

20 A es una cadena alquileno que contiene seis carbonos en la que cada carbono en la cadena alquileno está, de forma independiente, opcionalmente sustituido con uno o dos sustituyentes seleccionados del grupo que consiste en oxo, tioxo, ciano, nitro, halo, haloalquilo, alquilo, cicloalquilo, cicloalquilalquilo, heteroarilo
 25 opcionalmente sustituido, heteroarilalquilo opcionalmente sustituido, heterociclilo opcionalmente sustituido, heterocicilalquilo opcionalmente sustituido, -R¹⁰-OR⁹, -R¹⁰-OC(O)-R⁹, -R¹⁰-N(R⁶)R⁷, -R¹⁰-C(O)R⁹, -R¹⁰-C(O)OR⁹, -R¹⁰-C(O)N(R⁶)R⁷, -R¹⁰-N(R⁶)C(O)OR¹⁴, -R¹⁰-N(R⁶)C(O)R⁹, -R¹⁰-N(R⁶)S(O)_tR⁹ (donde t es 1 o 2), -R¹⁰-S(O)_tOR⁹ (donde t es 1 o 2), -R¹⁰-S(O)_pR⁹ (donde p es 0, 1 o 2) y -R¹⁰-S(O)_tN(R⁶)R⁷ (donde t es 1 o 2); y

B¹, B², B³ y B⁴ son cada uno, de forma independiente, =C(R⁸)- o =N-, con la condición de que uno de B¹, B², B³ y B⁴ es =N- y uno de B¹, B², B³ y B⁴ es un carbono unido directamente al nitrógeno al que está unido R²;

30 R³ es un heteroarilo bicíclico seleccionado del grupo que consiste en benzotiazolilo, benzofuranilo, indolilo, benzimidazolilo, indazolilo, quinolinilo, isoquinolinilo, quinazolinilo, quinoxalinilo, imidazopirimidinilo, pirrolopirimidinilo, furopirimidinilo, tienopirimidinilo, tienopiridazinilo, furopiridazinilo, pirrolopiridazinilo, imidazopiridazinilo, tienopirazinilo, furopirazinilo, pirrolopirazinilo e imidazopirizinilo, cada uno opcionalmente
 35 sustituido con uno o más sustituyentes seleccionados del grupo que consiste en alquilo, alquenilo, halo, haloalquilo, oxo, tioxo, ciano, nitro, -R¹⁵-OR¹⁴, -R¹⁵-OC(O)-R¹⁴, -R¹⁵-N(R¹⁴)₂, -R¹⁵-C(O)R¹⁴, -R¹⁵-C(O)OR¹⁴, -R¹⁵-C(O)N(R¹⁴)₂, -R¹⁵-N(R¹⁴)C(O)OR¹⁴, -R¹⁵-N(R¹⁴)C(O)R¹⁴, -R¹⁵-N(R¹⁴)S(O)_tR¹⁴ (donde t es 1 o 2), -R¹⁵-S(O)_tOR¹⁴ (donde t es 1 o 2), -R¹⁵-S(O)_pR¹⁴ (donde p es 0, 1 o 2) y -R¹⁵-S(O)_tN(R¹⁴)₂ (donde t es 1 o 2), donde cada R¹⁴ es independientemente hidrógeno, alquilo, haloalquilo, cicloalquilo, cicloalquilalquilo, arilo, aralquilo, heterociclilo, heterocicilalquilo, heteroarilo o heteroarilalquilo, y cada R¹⁵ es, de forma independiente, un enlace directo o una
 40 cadena alquileno o alquenileno lineal o ramificada;

45 cada R⁶ y R⁷ se selecciona, de forma independiente, del grupo que consiste en hidrógeno, alquilo, haloalquilo, hidroxialquilo, arilo opcionalmente sustituido, aralquilo opcionalmente sustituido, cicloalquilo opcionalmente sustituido, cicloalquilalquilo opcionalmente sustituido, heterociclilo opcionalmente sustituido, heterocicilalquilo opcionalmente sustituido, heteroarilo opcionalmente sustituido, heteroarilalquilo opcionalmente sustituido, -R¹¹-OR⁹, -R¹¹-CN, -R¹¹-NO₂, -R¹¹-N(R⁹)₂, -R¹¹-C(O)OR⁹ y -R¹¹-C(O)N(R⁹)₂, o cualquier R⁶ y R⁷, junto con el nitrógeno común al que están unidos ambos, forman un N-heteroarilo opcionalmente sustituido o un N-heterociclilo
 50 opcionalmente sustituido;

55 cada R⁸ se selecciona, de forma independiente, del grupo que consiste en hidrógeno, ciano, nitro, halo, haloalquilo, alquilo, cicloalquilo opcionalmente sustituido, cicloalquilalquilo opcionalmente sustituido, heteroarilo opcionalmente sustituido, heteroarilalquilo opcionalmente sustituido, heterociclilo opcionalmente sustituido, heterocicilalquilo opcionalmente sustituido, -R¹⁰-OR⁹, -R¹⁰-OC(O)-R⁹, -R¹⁰-N(R⁶)R⁷, -R¹⁰-C(O)R⁹, -R¹⁰-C(O)OR⁹, -R¹⁰-C(O)N(R⁶)R⁷, -R¹⁰-N(R⁶)C(O)OR¹⁴, -R¹⁰-N(R⁶)C(O)R⁹, -R¹⁰-N(R⁶)S(O)_tR⁹ (donde t es 1 o 2), -R¹⁰-S(O)_tOR⁹ (donde t es 1 o 2), -R¹⁰-S(O)_pR⁹ (donde p es 0, 1 o 2) y -R¹⁰-S(O)_tN(R⁶)R⁷ (donde t es 1 o 2);

60 cada R⁹ se selecciona, de forma independiente, del grupo que consiste en hidrógeno, alquilo, alquenilo, haloalquilo, haloalquenilo, arilo opcionalmente sustituido, aralquilo opcionalmente sustituido, cicloalquilo opcionalmente sustituido, cicloalquilalquilo opcionalmente sustituido, heterociclilo opcionalmente sustituido, heterocicilalquilo opcionalmente sustituido, heteroarilo opcionalmente sustituido y heteroarilalquilo opcionalmente sustituido;

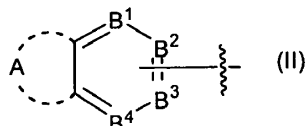
cada R¹⁰ se selecciona, de forma independiente, del grupo que consiste en un enlace directo y una cadena alquileo lineal o ramificada opcionalmente sustituida; y

cada R¹¹ es una cadena alquileo lineal o ramificada opcionalmente sustituida.

Otra realización de un compuesto de fórmula (Ia), como se ha expuesto antes, es el compuesto de fórmula (Ia) en la que:

R¹, R⁴ y R⁵ son cada uno hidrógeno;

R² es un heteroarilo bicíclico de fórmula (II):



en la que:

A es una cadena alquileo que contiene seis carbonos en la que cada carbono en la cadena alquileo está, de forma independiente, opcionalmente sustituido con uno o dos sustituyentes seleccionados del grupo que consiste en oxo, tioxo, ciano, nitro, halo, haloalquilo, alquilo, cicloalquilo, cicloalquilalquilo, heteroarilo opcionalmente sustituido, heteroarilalquilo opcionalmente sustituido, heterociclilo opcionalmente sustituido, heterocicilalquilo opcionalmente sustituido, -R¹⁰-OR⁹, -R¹⁰-OC(O)-R⁹, -R¹⁰-N(R⁶)R⁷, -R¹⁰-C(O)R⁹, -R¹⁰-C(O)OR⁹, -R¹⁰-C(O)N(R⁶)R⁷, -R¹⁰-N(R⁶)C(O)OR¹⁴, -R¹⁰-N(R⁶)C(O)R⁹, -R¹⁰-N(R⁶)S(O)_tR⁹ (donde t es 1 o 2), -R¹⁰-S(O)_tOR⁹ (donde t es 1 o 2), -R¹⁰-S(O)_pR⁹ (donde p es 0, 1 o 2) y -R¹⁰-S(O)_tN(R⁶)R⁷ (donde t es 1 o 2); y

B¹, B², B³ y B⁴ son cada uno, de forma independiente, =C(R⁸)- o =N-, con la condición de que uno de B¹, B², B³ y B⁴ es =N- y uno de B¹, B², B³ y B⁴ es un carbono unido directamente al nitrógeno al que está unido R²;

R³ es tienopirimidinilo opcionalmente sustituido con uno o más sustituyentes seleccionados del grupo que consiste en alquilo, alqueno, halo, haloalquilo, oxo, tioxo, ciano, nitro, -R¹⁵-OR¹⁴, -R¹⁵-OC(O)-R¹⁴, -R¹⁵-N(R¹⁴)₂, -R¹⁵-C(O)R¹⁴, -R¹⁵-C(O)OR¹⁴, -R¹⁵-C(O)N(R¹⁴)₂, -R¹⁵-N(R¹⁴)C(O)OR¹⁴, -R¹⁵-N(R¹⁴)C(O)R¹⁴, -R¹⁵-N(R¹⁴)S(O)_tR¹⁴ (donde t es 1 o 2), -R¹⁵-S(O)_tOR¹⁴ (donde t es 1 o 2), -R¹⁵-S(O)_pR¹⁴ (donde p es 0, 1 o 2) y -R¹⁵-S(O)_tN(R¹⁴)₂ (donde t es 1 o 2), donde cada R¹⁴ es independientemente hidrógeno, alquilo, haloalquilo, cicloalquilo, cicloalquilalquilo, arilo, aralquilo, heterociclilo, heterocicilalquilo, heteroarilo o heteroarilalquilo, y cada R¹⁵ es, de forma independiente, un enlace directo o una cadena alquileo o alqueno lineal o ramificada;

cada R⁶ y R⁷ se selecciona, de forma independiente, del grupo que consiste en hidrógeno, alquilo, haloalquilo, hidroxialquilo, arilo opcionalmente sustituido, aralquilo opcionalmente sustituido, cicloalquilo opcionalmente sustituido, cicloalquilalquilo opcionalmente sustituido, heterociclilo opcionalmente sustituido, heterocicilalquilo opcionalmente sustituido, heteroarilo opcionalmente sustituido, heteroarilalquilo opcionalmente sustituido, -R¹¹-OR⁹, -R¹¹-CN, -R¹¹-NO₂, -R¹¹-N(R⁹)₂, -R¹¹-C(O)OR⁹ y -R¹¹-C(O)N(R⁹)₂;

cada R⁸ se selecciona, de forma independiente, del grupo que consiste en hidrógeno, ciano, nitro, halo, haloalquilo, alquilo, cicloalquilo opcionalmente sustituido, cicloalquilalquilo opcionalmente sustituido, heteroarilo opcionalmente sustituido, heteroarilalquilo opcionalmente sustituido, heterociclilo opcionalmente sustituido, heterocicilalquilo opcionalmente sustituido, -R¹⁰-OR⁹, -R¹⁰-OC(O)-R⁹, -R¹⁰-N(R⁶)R⁷, -R¹⁰-C(O)R⁹, -R¹⁰-C(O)OR⁹, -R¹⁰-C(O)N(R⁶)R⁷, -R¹⁰-N(R⁶)C(O)OR¹⁴, -R¹⁰-N(R⁶)C(O)R⁹, -R¹⁰-N(R⁶)S(O)_tR⁹ (donde t es 1 o 2), -R¹⁰-S(O)_tOR⁹ (donde t es 1 o 2), -R¹⁰-S(O)_pR⁹ (donde p es 0, 1 o 2) y -R¹⁰-S(O)_tN(R⁶)R⁷ (donde t es 1 o 2);

cada R⁹ se selecciona, de forma independiente, del grupo que consiste en hidrógeno, alquilo, alqueno, haloalquilo, haloalqueno, arilo opcionalmente sustituido, aralquilo opcionalmente sustituido, cicloalquilo opcionalmente sustituido, cicloalquilalquilo opcionalmente sustituido, heterociclilo opcionalmente sustituido, heterocicilalquilo opcionalmente sustituido, heteroarilo opcionalmente sustituido y heteroarilalquilo opcionalmente sustituido;

cada R¹⁰ se selecciona, de forma independiente, del grupo que consiste en un enlace directo y una cadena alquileo lineal o ramificada opcionalmente sustituida; y

cada R¹¹ es una cadena alquileo lineal o ramificada opcionalmente sustituida.

Otra realización de un compuesto de fórmula (Ia), como se ha expuesto antes, es el compuesto de fórmula (Ia) seleccionado del grupo que consiste en:

1-(2-cloro-7-metilteno[3,2-d]pirimidin-4-il)-N³-(7-oxo-5,6,8,9,10-pentahidrocicloocta[b]piridin-3-il)-1H-1,2,4-triazol-3,5-

diamina;

1-(2-cloro-7-metiltieno[3,2-d]pirimidin-4-il)-N^β-(7-(pirrolidin-1-il)-5,6,7,8,9,10-hexahidrocicloocta[b]piridin-3-il)-1H-1,2,4-triazol-3,5-diamina;

5 1-(7-metiltieno[3,2-d]pirimidin-4-il)-N^β-(7-(pirrolidin-1-il)-5,6,7,8,9,10-hexahidrocicloocta[b]piridin-3-il)-1H-1,2,4-triazol-3,5-diamina;

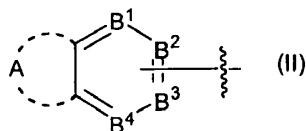
10 N^β-(7-(ciclohexilamino)-5,6,7,8,9,10-hexahidrocicloocta[b]piridin-3-il)-1-(7-metiltieno[3,2-d]pirimidin-4-il)-1H-1,2,4-triazol-3,5-diamina;

N^β-(7-(4-metilpiperazin-1-il)-5,6,7,8,9,10-hexahidrocicloocta[b]piridin-3-il)-1-(7-metiltieno[3,2-d]pirimidin-4-il)-1H-1,2,4-triazol-3,5-diamina.

15 Otra realización de un compuesto de fórmula (Ia), como se ha expuesto antes, es el compuesto de fórmula (Ia) en la que:

R¹, R⁴ y R⁵ son cada uno hidrógeno;

20 R² es un arilo bicíclico o un heteroarilo bicíclico de fórmula (II):



en la que:

25 A es una cadena alquileo que contiene seis carbonos, donde uno o dos carbonos de la cadena alquileo están opcionalmente reemplazados por -NR⁹-, =N-, -O-, -S(O)_p- (donde p es 0, 1 o 2) o -P(O)_p- (donde p es 0, 1 o 2) y donde cada carbono en la cadena alquileo está, de forma independiente, opcionalmente sustituido con uno o dos sustituyentes seleccionados del grupo que consiste en oxo, tioxo, ciano, nitro, halo, haloalquilo, alquilo, cicloalquilo, cicloalquilalquilo, heteroarilo opcionalmente sustituido, heteroarilalquilo opcionalmente sustituido, heterociclilo opcionalmente sustituido, heterocicilalquilo opcionalmente sustituido, -R¹⁰-OR⁹, -R¹⁰-OC(O)-R⁹, -R¹⁰-N(R⁶)R⁷, -R¹⁰-C(O)R⁹, -R¹⁰-C(O)OR⁹, -R¹⁰-C(O)N(R⁶)R⁷, -R¹⁰-N(R⁶)C(O)OR¹⁴, -R¹⁰-N(R⁶)C(O)R⁹, -R¹⁰-N(R⁶)S(O)_tR⁹ (donde t es 1 o 2), -R¹⁰-S(O)_tOR⁹ (donde t es 1 o 2), -R¹⁰-S(O)_pR⁹ (donde p es 0, 1 o 2) y -R¹⁰-S(O)_tN(R⁶)R⁷ (donde t es 1 o 2); y

35 B¹, B², B³ y B⁴ son cada uno, de forma independiente, =C(R⁸)- o =N-, con la condición de que uno de B¹, B², B³ y B⁴ es un carbono unido directamente al nitrógeno al que está unido R²;

40 R³ es un arilo tricíclico o un heteroarilo tricíclico, cada uno opcionalmente sustituido con uno o más sustituyentes seleccionados del grupo que consiste en alquilo, alquenoilo, alquinilo, halo, haloalquilo, haloalquenoilo, haloalquinilo, oxo, tioxo, ciano, nitro, arilo opcionalmente sustituido, aralquilo opcionalmente sustituido, aralquenoilo opcionalmente sustituido, aralquinilo opcionalmente sustituido, cicloalquilo opcionalmente sustituido, cicloalquilalquilo opcionalmente sustituido, cicloalquilalquenoilo opcionalmente sustituido, cicloalquilalquinilo opcionalmente sustituido, heterociclilo opcionalmente sustituido, heterocicilalquilo opcionalmente sustituido, heterocicilalquenoilo opcionalmente sustituido, heterocicilalquinilo opcionalmente sustituido, heteroarilo opcionalmente sustituido, heteroarilalquilo opcionalmente sustituido, heteroarilalquenoilo opcionalmente sustituido, heteroarilalquinilo opcionalmente sustituido, -R¹⁵-OR¹⁴, -R¹⁵-OC(O)-R¹⁴, -R¹⁵-N(R¹⁴)₂, -R¹⁵-C(O)R¹⁴, -R¹⁵-C(O)OR¹⁴, -R¹⁵-C(O)N(R¹⁴)₂, -R¹⁵-N(R¹⁴)C(O)OR¹⁴, -R¹⁵-N(R¹⁴)C(O)R¹⁴, -R¹⁵-N(R¹⁴)S(O)_tR¹⁴ (donde t es 1 o 2), -R¹⁵-S(O)_tOR¹⁴ (donde t es 1 o 2), -R¹⁵-S(O)_pR¹⁴ (donde p es 0, 1 o 2) y -R¹⁵-S(O)_tN(R¹⁴)₂ (donde t es 1 o 2), donde cada R¹⁴ es independientemente hidrógeno, alquilo, haloalquilo, cicloalquilo, cicloalquilalquilo, arilo, aralquilo, heterociclilo, heterocicilalquilo, heteroarilo o heteroarilalquilo, y cada R¹⁵ es, de forma independiente, un enlace directo o una cadena alquileo o alquenoilo lineal o ramificada;

55 cada R⁶ y R⁷ se selecciona, de forma independiente, del grupo que consiste en hidrógeno, alquilo, haloalquilo, hidroxialquilo, arilo opcionalmente sustituido, aralquilo opcionalmente sustituido, cicloalquilo opcionalmente sustituido, cicloalquilalquilo opcionalmente sustituido, heterociclilo opcionalmente sustituido, heterocicilalquilo opcionalmente sustituido, heteroarilo opcionalmente sustituido, heteroarilalquilo opcionalmente sustituido, -R¹¹-OR⁹, -R¹¹-CN, -R¹¹-NO₂, -R¹¹-N(R⁹)₂, -R¹¹-C(O)OR⁹ y -R¹¹-C(O)N(R⁹)₂, o cualquier R⁶ y R⁷, junto con el nitrógeno común al que están unidos ambos, forman un N-heteroarilo opcionalmente sustituido o un N-heterociclilo opcionalmente sustituido;

60 cada R⁸ se selecciona, de forma independiente, del grupo que consiste en hidrógeno, ciano, nitro, halo, haloalquilo,

alquilo, cicloalquilo opcionalmente sustituido, cicloalquilalquilo opcionalmente sustituido, heteroarilo opcionalmente sustituido, heteroarilalquilo opcionalmente sustituido, heterociclilo opcionalmente sustituido, heterocicilalquilo opcionalmente sustituido, $-R^{10}-OR^9$, $-R^{10}-OC(O)-R^9$, $-R^{10}-N(R^6)R^7$, $-R^{10}-C(O)R^9$, $-R^{10}-C(O)OR^9$, $-R^{10}-C(O)N(R^6)R^7$, $-R^{10}-N(R^6)C(O)OR^{14}$, $-R^{10}-N(R^6)C(O)R^9$, $-R^{10}-N(R^6)S(O)_tR^9$ (donde t es 1 o 2), $-R^{10}-S(O)_tOR^9$ (donde t es 1 o 2), $-R^{10}-S(O)_pR^9$ (donde p es 0, 1 o 2) y $-R^{10}-S(O)_tN(R^6)R^7$ (donde t es 1 o 2);

5 cada R^9 se selecciona, de forma independiente, del grupo que consiste en hidrógeno, alquilo, alqueno, haloalquilo, haloalqueno, arilo opcionalmente sustituido, aralquilo opcionalmente sustituido, cicloalquilo opcionalmente sustituido, cicloalquilalquilo opcionalmente sustituido, heterociclilo opcionalmente sustituido, heterocicilalquilo
10 opcionalmente sustituido, heteroarilo opcionalmente sustituido y heteroarilalquilo opcionalmente sustituido;

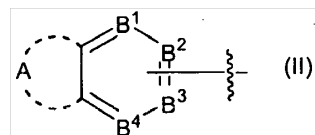
cada R^{10} se selecciona, de forma independiente, del grupo que consiste en un enlace directo y una cadena alquilo lineal o ramificada opcionalmente sustituida; y

15 cada R^{11} es una cadena alquilo lineal o ramificada opcionalmente sustituida.

Otra realización de un compuesto de fórmula (Ia), como se ha expuesto antes, es el compuesto de fórmula (Ia) en la que:

20 R^1 , R^4 y R^5 son cada uno hidrógeno;

R^2 es un arilo bicíclico de fórmula (II):



25 en la que:

A es una cadena alquilo que contiene seis carbonos, donde cada carbono en la cadena alquilo está, de forma independiente, opcionalmente sustituido con uno o dos sustituyentes seleccionados del grupo que consiste en oxo, tioxo, ciano, nitro, halo, haloalquilo, alquilo, cicloalquilo, cicloalquilalquilo, heteroarilo
30 opcionalmente sustituido, heteroarilalquilo opcionalmente sustituido, heterociclilo opcionalmente sustituido, heterocicilalquilo opcionalmente sustituido, $-R^{10}-OR^9$, $-R^{10}-OC(O)-R^9$, $-R^{10}-N(R^6)R^7$, $-R^{10}-C(O)R^9$, $-R^{10}-C(O)OR^9$, $-R^{10}-C(O)N(R^6)R^7$, $-R^{10}-N(R^6)C(O)OR^{14}$, $-R^{10}-N(R^6)C(O)R^9$, $-R^{10}-N(R^6)S(O)_tR^9$ (donde t es 1 o 2), $-R^{10}-S(O)_tOR^9$ (donde t es 1 o 2), $-R^{10}-S(O)_pR^9$ (donde p es 0, 1 o 2) y $-R^{10}-S(O)_tN(R^6)R^7$ (donde t es 1 o 2); y

35 B^1 , B^2 , B^3 y B^4 son cada uno, de forma independiente, $=C(R^8)-$, con la condición de que uno de B^1 , B^2 , B^3 y B^4 es un carbono unido directamente al nitrógeno al que está unido R^2 ;

R^3 es un arilo tricíclico o un heteroarilo tricíclico, cada uno opcionalmente sustituido con uno o más sustituyentes seleccionados del grupo que consiste en alquilo, halo, haloalquilo, oxo, tioxo, ciano, nitro, arilo opcionalmente
40 sustituido, aralquilo opcionalmente sustituido, cicloalquilo opcionalmente sustituido, cicloalquilalquilo opcionalmente sustituido, heterociclilo opcionalmente sustituido, heterocicilalquilo opcionalmente sustituido, heteroarilo opcionalmente sustituido, heteroarilalquilo opcionalmente sustituido, $-R^{15}-OR^{14}$, $-R^{15}-OC(O)-R^{14}$, $-R^{15}-N(R^{14})_2$, $-R^{15}-C(O)R^{14}$, $-R^{15}-C(O)OR^{14}$, $-R^{15}-C(O)N(R^{14})_2$, $-R^{15}-N(R^{14})C(O)OR^{14}$, $-R^{15}-N(R^{14})C(O)R^{14}$, $-R^{15}-N(R^{14})S(O)_tR^{14}$ (donde t es 1 o 2), $-R^{15}-S(O)_tOR^{14}$ (donde t es 1 o 2), $-R^{15}-S(O)_pR^{14}$ (donde p es 0, 1 o 2) y $-R^{15}-S(O)_tN(R^{14})_2$ (donde t es 1 o 2), donde cada R^{14} es independientemente hidrógeno, alquilo, haloalquilo, cicloalquilo, cicloalquilalquilo, arilo, aralquilo, heterociclilo, heterocicilalquilo, heteroarilo o heteroarilalquilo, y cada R^{15} es, de forma independiente, un enlace directo o una cadena alquilo o alqueno lineal o ramificada;

50 cada R^6 y R^7 se selecciona, de forma independiente, del grupo que consiste en hidrógeno, alquilo, alqueno, haloalquilo, hidroalquilo, arilo opcionalmente sustituido, aralquilo opcionalmente sustituido, cicloalquilo opcionalmente sustituido, cicloalquilalquilo opcionalmente sustituido, heterociclilo opcionalmente sustituido, heterocicilalquilo opcionalmente sustituido, heteroarilo opcionalmente sustituido, heteroarilalquilo opcionalmente
55 sustituido, $-R^{11}-OR^9$, $-R^{11}-CN$, $-R^{11}-NO_2$, $-R^{11}-N(R^9)_2$, $-R^{11}-C(O)OR^9$ y $-R^{11}-C(O)N(R^9)_2$, o cualquier R^6 y R^7 , junto con el nitrógeno común al que están unidos ambos, forman un *N*-heteroarilo opcionalmente sustituido o un *N*-heterociclilo opcionalmente sustituido;

60 cada R^8 se selecciona, de forma independiente, del grupo que consiste en hidrógeno, ciano, nitro, halo, haloalquilo, alquilo, cicloalquilo opcionalmente sustituido, cicloalquilalquilo opcionalmente sustituido, heteroarilo opcionalmente sustituido, heteroarilalquilo opcionalmente sustituido, heterociclilo opcionalmente sustituido, heterocicilalquilo opcionalmente sustituido, $-R^{10}-OR^9$, $-R^{10}-OC(O)-R^9$, $-R^{10}-N(R^6)R^7$, $-R^{10}-C(O)R^9$, $-R^{10}-C(O)OR^9$, $-R^{10}-C(O)N(R^6)R^7$, $-R^{10}-N(R^6)C(O)OR^{14}$, $-R^{10}-N(R^6)C(O)R^9$, $-R^{10}-N(R^6)S(O)_tR^9$ (donde t es 1 o 2), $-R^{10}-S(O)_tOR^9$

(donde t es 1 o 2), $-R^{10}-S(O)_pR^9$ (donde p es 0, 1 o 2) y $-R^{10}-S(O)_tN(R^6)R^7$ (donde t es 1 o 2);

cada R^9 se selecciona, de forma independiente, del grupo que consiste en hidrógeno, alquilo, alqueno, haloalquilo, haloalqueno, arilo opcionalmente sustituido, aralquilo opcionalmente sustituido, cicloalquilo opcionalmente sustituido, cicloalquilalquilo opcionalmente sustituido, heterociclilo opcionalmente sustituido, heterociclalquilo opcionalmente sustituido, heteroarilo opcionalmente sustituido y heteroarilalquilo opcionalmente sustituido;

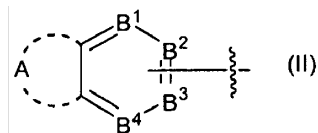
cada R^{10} se selecciona, de forma independiente, del grupo que consiste en un enlace directo y una cadena alqueno lineal o ramificada opcionalmente sustituida; y

cada R^{11} es una cadena alqueno lineal o ramificada opcionalmente sustituida.

Otra realización de un compuesto de fórmula (Ia), como se ha expuesto antes, es el compuesto de fórmula (Ia) en la que:

R^1 , R^4 y R^5 son cada uno hidrógeno;

R^2 es un heteroarilo bicíclico de fórmula (II):



en la que:

A es una cadena alqueno que contiene seis carbonos, donde uno o dos carbonos de la cadena alqueno están opcionalmente reemplazados por $-NR^9$, $=N-$, $-O-$, $-S(O)_p-$ (donde p es 0, 1 o 2) o $-P(O)_p-$ (donde p es 0, 1 o 2) y donde cada carbono en la cadena alqueno está, de forma independiente, opcionalmente sustituido con uno o dos sustituyentes seleccionados del grupo que consiste en oxo, tioxo, ciano, nitro, halo, haloalquilo, alquilo, cicloalquilo, cicloalquilalquilo, heteroarilo opcionalmente sustituido, heteroarilalquilo opcionalmente sustituido, heterociclilo opcionalmente sustituido, heterociclalquilo opcionalmente sustituido, $-R^{10}-OR^9$, $-R^{10}-OC(O)-R^9$, $-R^{10}-N(R^6)R^7$, $-R^{10}-C(O)R^9$, $-R^{10}-C(O)OR^9$, $-R^{10}-C(O)N(R^6)R^7$, $-R^{10}-N(R^6)C(O)OR^{14}$, $-R^{10}-N(R^6)C(O)R^9$, $-R^{10}-N(R^6)S(O)_tR^9$ (donde t es 1 o 2), $-R^{10}-S(O)_tOR^9$ (donde t es 1 o 2), $-R^{10}-S(O)_pR^9$ (donde p es 0, 1 o 2) y $-R^{10}-S(O)_tN(R^6)R^7$ (donde t es 1 o 2); y

B^1 , B^2 , B^3 y B^4 son cada uno, de forma independiente, $=C(R^8)-$ o $=N-$, con la condición de que al menos uno de B^1 , B^2 , B^3 y B^4 es $=N-$ y que uno de B^1 , B^2 , B^3 y B^4 es un carbono unido directamente al nitrógeno al que está unido R^2 ;

R^3 es un arilo tricíclico o un heteroarilo tricíclico, cada uno opcionalmente sustituido con uno o más sustituyentes seleccionados del grupo que consiste en alquilo, halo, haloalquilo, oxo, tioxo, ciano, nitro, arilo opcionalmente sustituido, aralquilo opcionalmente sustituido, cicloalquilo opcionalmente sustituido, cicloalquilalquilo opcionalmente sustituido, heterociclilo opcionalmente sustituido, heterociclalquilo opcionalmente sustituido, heteroarilo opcionalmente sustituido, heteroarilalquilo opcionalmente sustituido, $-R^{15}-OR^{14}$, $-R^{15}-OC(O)-R^{14}$, $-R^{15}-N(R^{14})_2$, $-R^{15}-C(O)R^{14}$, $-R^{15}-C(O)OR^{14}$, $-R^{15}-C(O)N(R^{14})_2$, $-R^{15}-N(R^{14})C(O)OR^{14}$, $-R^{15}-N(R^{14})C(O)R^{14}$, $-R^{15}-N(R^{14})S(O)_tR^{14}$ (donde t es 1 o 2), $-R^{15}-S(O)_tOR^{14}$ (donde t es 1 o 2), $-R^{15}-S(O)_pR^{14}$ (donde p es 0, 1 o 2) y $-R^{15}-S(O)_tN(R^{14})_2$ (donde t es 1 o 2), donde cada R^{14} es independientemente hidrógeno, alquilo, haloalquilo, cicloalquilo, cicloalquilalquilo, arilo, aralquilo, heterociclilo, heterociclalquilo, heteroarilo o heteroarilalquilo, y cada R^{15} es, de forma independiente, un enlace directo o una cadena alqueno o alqueno lineal o ramificada;

cada R^6 y R^7 se selecciona, de forma independiente, del grupo que consiste en hidrógeno, alquilo, alqueno, haloalquilo, hidroalquilo, arilo opcionalmente sustituido, aralquilo opcionalmente sustituido, cicloalquilo opcionalmente sustituido, cicloalquilalquilo opcionalmente sustituido, heterociclilo opcionalmente sustituido, heterociclalquilo opcionalmente sustituido, heteroarilo opcionalmente sustituido, heteroarilalquilo opcionalmente sustituido, $-R^{11}-OR^9$, $-R^{11}-CN$, $-R^{11}-NO_2$, $-R^{11}-N(R^9)_2$, $-R^{11}-C(O)OR^9$ y $-R^{11}-C(O)N(R^9)_2$, o cualquier R^6 y R^7 , junto con el nitrógeno común al que están unidos ambos, forman un *N*-heteroarilo opcionalmente sustituido o un *N*-heterociclilo opcionalmente sustituido;

cada R^8 se selecciona, de forma independiente, del grupo que consiste en hidrógeno, ciano, nitro, halo, haloalquilo, alquilo, cicloalquilo opcionalmente sustituido, cicloalquilalquilo opcionalmente sustituido, heteroarilo opcionalmente sustituido, heteroarilalquilo opcionalmente sustituido, heterociclilo opcionalmente sustituido, heterociclalquilo opcionalmente sustituido, $-R^{10}-OR^9$, $-R^{10}-OC(O)-R^9$, $-R^{10}-N(R^6)R^7$, $-R^{10}-C(O)R^9$, $-R^{10}-C(O)OR^9$, $-R^{10}-C(O)N(R^6)R^7$, $-R^{10}-N(R^6)C(O)OR^{14}$, $-R^{10}-N(R^6)C(O)R^9$, $-R^{10}-N(R^6)S(O)_tR^9$ (donde t es 1 o 2), $-R^{10}-S(O)_tOR^9$ (donde t es 1 o 2), $-R^{10}-S(O)_pR^9$ (donde p es 0, 1 o 2) y $-R^{10}-S(O)_tN(R^6)R^7$ (donde t es 1 o 2);

5 cada R⁹ se selecciona, de forma independiente, del grupo que consiste en hidrógeno, alquilo, alqueno, haloalquilo, haloalqueno, arilo opcionalmente sustituido, aralquilo opcionalmente sustituido, cicloalquilo opcionalmente sustituido, cicloalquilalquilo opcionalmente sustituido, heterociclilo opcionalmente sustituido, heterociclilalquilo opcionalmente sustituido, heteroarilo opcionalmente sustituido y heteroarilalquilo opcionalmente sustituido;

cada R¹⁰ se selecciona, de forma independiente, del grupo que consiste en un enlace directo y una cadena alqueno lineal o ramificada opcionalmente sustituida; y

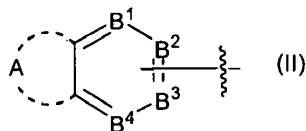
10 cada R¹¹ es una cadena alqueno lineal o ramificada opcionalmente sustituida.

Otra realización de un compuesto de fórmula (Ia), como se ha expuesto antes, es el compuesto de fórmula (Ia) en la que:

15 R¹, R⁴ y R⁵ se seleccionan cada uno, de forma independiente, del grupo que consiste en hidrógeno, alquilo, arilo, aralquilo, -C(O)R⁹ y -C(O)N(R⁶)R⁷;

20 R² es un arilo o un heteroarilo, cada uno opcionalmente sustituido con uno o más sustituyentes seleccionados del grupo que consiste en alquilo, alqueno, alquino, halo, haloalquilo, haloalqueno, haloalquino, oxo, tioxo, ciano, nitro, arilo opcionalmente sustituido, aralquilo opcionalmente sustituido, aralqueno opcionalmente sustituido, aralquino opcionalmente sustituido, cicloalquilo opcionalmente sustituido, cicloalquilalquilo opcionalmente sustituido, heterociclilo opcionalmente sustituido, heterociclilalquilo opcionalmente sustituido, heterociclilalqueno opcionalmente sustituido, heterociclilalquino opcionalmente sustituido, heteroarilo opcionalmente sustituido, heteroarilalquilo
25 opcionalmente sustituido, heteroarilalqueno opcionalmente sustituido, heteroarilalquino opcionalmente sustituido, -R¹⁵-OR¹⁴, -R¹⁵-OC(O)-R¹⁴, -R¹⁵-N(R¹⁴)₂, -R¹⁵-C(O)R¹⁴, -R¹⁵-C(O)OR¹⁴, -R¹⁵-C(O)N(R¹⁴)₂, -R¹⁵-N(R¹⁴)C(O)OR¹⁴, -R¹⁵-N(R¹⁴)C(O)R¹⁴, -R¹⁵-N(R¹⁴)S(O)_tR¹⁴ (donde t es 1 o 2), -R¹⁵-S(O)_tOR¹⁴ (donde t es 1 o 2), -R¹⁵-S(O)_pR¹⁴ (donde p es 0, 1 o 2) y -R¹⁵-S(O)_tN(R¹⁴)₂ (donde t es 1 o 2), donde cada R¹⁴ es independientemente hidrógeno, alquilo, haloalquilo, cicloalquilo, cicloalquilalquilo, arilo, aralquilo, heterociclilo, heterociclilalquilo,
30 heteroarilo o heteroarilalquilo, y cada R¹⁵ es, de forma independiente, un enlace directo o una cadena alqueno lineal o ramificada;

R³ es un arilo bicíclico o un heteroarilo bicíclico de fórmula (II):



en la que:

40 A es una cadena alqueno que contiene de seis a diez carbonos, una cadena alqueno que contiene de seis a diez carbonos, o una cadena alquino que contiene de seis a diez carbonos, donde uno o dos carbonos de la cadena alqueno, alqueno o alquino están opcionalmente reemplazados por -NR⁹-, =N-, -O-, -S(O)_p- (donde p es 0, 1 o 2) o -P(O)_p- (donde p es 0, 1 o 2) y donde cada carbono en la cadena alqueno, la cadena alqueno o la cadena alquino está opcionalmente sustituido, de forma independiente, con uno o dos sustituyentes seleccionados del grupo que consiste en oxo, tioxo, ciano, nitro, halo, haloalquilo, alquilo, cicloalquilo, cicloalquilalquilo, heteroarilo opcionalmente sustituido, heteroarilalquilo opcionalmente sustituido, heterociclilo opcionalmente sustituido, heterociclilalquilo opcionalmente sustituido, -R¹⁰-OR⁹, -R¹⁰-O-R¹¹-OR⁹,
45 -R¹⁰-O-R¹¹-O-R¹¹-OR⁹, -R¹⁰-O-R¹¹-CN, -R¹⁰-O-R¹¹-C(O)OR⁹, -R¹⁰-O-R¹¹-C(O)N(R⁶)R⁷, -R¹⁰-O-R¹¹-S(O)_pR⁹ (donde p es 0, 1 o 2), -R¹⁰-O-R¹¹-N(R⁶)R⁷, -R¹⁰-O-R¹¹-C(NR¹²)N(R¹²)H, -R¹⁰-OC(O)-R⁹, -R¹⁰-N(R⁶)R⁷, -R¹⁰-C(O)R⁹, -R¹⁰-C(O)OR⁹, -R¹⁰-C(O)N(R⁶)R⁷, -R¹⁰-N(R⁶)C(O)OR¹⁴, -R¹⁰-N(R⁶)C(O)R⁹, -R¹⁰-N(R⁶)S(O)_tR⁹ (donde t es 1 o 2), -R¹⁰-S(O)_tOR⁹ (donde t es 1 o 2), -R¹⁰-S(O)_pR⁹ (donde p es 0, 1 o 2) y -R¹⁰-S(O)_tN(R⁶)R⁷ (donde t es 1 o 2); y

55 B¹, B², B³ y B⁴ son cada uno, de forma independiente, =C(R⁸)- o =N-, con la condición de que uno de B¹, B², B³ y B⁴ es un carbono unido directamente al nitrógeno al que está unido R³;

60 cada R⁶ y R⁷ se selecciona, de forma independiente, del grupo que consiste en hidrógeno, alquilo, alqueno, alquino, haloalquilo, haloalqueno, haloalquino, hidroxialquilo, arilo opcionalmente sustituido, aralquilo opcionalmente sustituido, aralqueno opcionalmente sustituido, aralquino opcionalmente sustituido, cicloalquilo opcionalmente sustituido, cicloalquilalquilo opcionalmente sustituido, cicloalquilalqueno opcionalmente sustituido, cicloalquilalquino opcionalmente sustituido, heterociclilo opcionalmente sustituido, heterociclilalquilo
opcionalmente sustituido, heterociclilalqueno opcionalmente sustituido, heterociclilalquino opcionalmente sustituido, heteroarilo opcionalmente sustituido, heteroarilalquilo opcionalmente sustituido, heteroarilalqueno

opcionalmente sustituido, heteroarilalquinilo opcionalmente sustituido, $-R^{11}-OR^9$, $-R^{11}-CN$, $-R^{11}-NO_2$, $-R^{11}-N(R^9)_2$, $-R^{11}-C(O)OR^9$ y $-R^{11}-C(O)N(R^9)_2$, o cualquier R^6 y R^7 , junto con el nitrógeno común al que están unidos ambos, forman un *N*-heteroarilo opcionalmente sustituido o un *N*-heterociclilo opcionalmente sustituido;

5 cada R^8 se selecciona, de forma independiente, del grupo que consiste en hidrógeno, ciano, nitro, halo, haloalquilo, alquilo, cicloalquilo opcionalmente sustituido, cicloalquilalquilo opcionalmente sustituido, arilo opcionalmente sustituido, aralquilo opcionalmente sustituido, heteroarilo opcionalmente sustituido, heteroarilalquilo
 10 opcionalmente sustituido, heterociclilo opcionalmente sustituido, heterociclilalquilo opcionalmente sustituido, $-R^{10}-OR^9$, $-R^{10}-O-R^{11}-OR^9$, $-R^{10}-O-R^{11}-O-R^{11}-OR^9$, $-R^{10}-O-R^{11}-CN$, $-R^{10}-O-R^{11}-C(O)OR^9$, $-R^{10}-O-R^{11}-C(O)N(R^6)R^7$, $-R^{10}-O-R^{11}-S(O)_pR^9$ (donde p es 0, 1 o 2), $-R^{10}-O-R^{11}-N(R^6)R^7$, $-R^{10}-O-R^{11}-C(NR^{12})N(R^{12})H$, $-R^{10}-OC(O)-R^9$, $-R^{10}-N(R^6)R^7$, $-R^{10}-C(O)R^9$, $-R^{10}-C(O)OR^9$, $-R^{10}-C(O)N(R^6)R^7$, $-R^{10}-N(R^6)C(O)OR^{14}$, $-R^{10}-N(R^6)C(O)R^9$, $-R^{10}-N(R^6)S(O)_tR^9$ (donde t es 1 o 2), $-R^{10}-S(O)_tOR^9$ (donde t es 1 o 2), $-R^{10}-S(O)_pR^9$ (donde p es 0, 1 o 2) y $-R^{10}-S(O)_tN(R^6)R^7$ (donde t es 1 o 2);

15 cada R^9 se selecciona, de forma independiente, del grupo que consiste en hidrógeno, alquilo, alqueno, alquinilo, haloalquilo, haloalqueno, haloalquinilo, arilo opcionalmente sustituido, aralquilo opcionalmente sustituido, aralqueno
 20 opcionalmente sustituido, aralquinilo opcionalmente sustituido, cicloalquilo opcionalmente sustituido, cicloalquilalquilo opcionalmente sustituido, cicloalquilalqueno opcionalmente sustituido, cicloalquilalquinilo opcionalmente sustituido, heterociclilo opcionalmente sustituido, heterociclilalquilo opcionalmente sustituido, heterociclilalqueno
 25 opcionalmente sustituido, heterociclilalquinilo opcionalmente sustituido, heteroarilo opcionalmente sustituido, heteroarilalquilo opcionalmente sustituido, heteroarilalqueno opcionalmente sustituido, y heteroarilalquinilo opcionalmente sustituido;

cada R^{10} se selecciona, de forma independiente, del grupo que consiste en un enlace directo, una cadena alqueno
 25 lineal o ramificada, opcionalmente sustituida, una cadena alqueno lineal o ramificada, opcionalmente sustituida, y una cadena alqueno lineal o ramificada, opcionalmente sustituida;

cada R^{11} se selecciona, de forma independiente, del grupo que consiste en una cadena alqueno lineal o ramificada,
 30 opcionalmente sustituida, una cadena alqueno lineal o ramificada, opcionalmente sustituida, y una cadena alqueno lineal o ramificada, opcionalmente sustituida; y

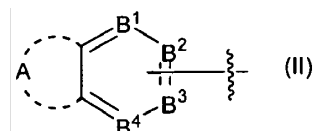
cada R^{12} es hidrógeno, alquilo, ciano, nitro o $-OR^9$.

35 Otra realización de un compuesto de fórmula (Ia), como se ha expuesto antes, es el compuesto de fórmula (Ia) en la que:

R^1 , R^4 y R^5 son cada uno hidrógeno;

40 R^2 es un arilo monocíclico o un heteroarilo monocíclico, cada uno opcionalmente sustituido con uno o más sustituyentes seleccionados del grupo que consiste en alquilo, alqueno, halo, haloalquilo, haloalqueno, ciano, nitro, arilo opcionalmente sustituido, aralquilo
 45 opcionalmente sustituido, cicloalquilo opcionalmente sustituido, cicloalquilalquilo opcionalmente sustituido, heteroarilo opcionalmente sustituido, heteroarilalquilo opcionalmente sustituido, $-R^{15}-OR^{14}$, $-R^{15}-OC(O)-R^{14}$, $-R^{15}-N(R^{14})_2$, $-R^{15}-C(O)R^{14}$, $-R^{15}-C(O)OR^{14}$, $-R^{15}-C(O)N(R^{14})_2$, $-R^{15}-N(R^{14})C(O)OR^{14}$, $-R^{15}-N(R^{14})C(O)R^{14}$, $-R^{15}-N(R^{14})S(O)_tR^{14}$ (donde t es 1 o 2), $-R^{15}-S(O)_tOR^{14}$ (donde t es 1 o 2), $-R^{15}-S(O)_pR^{14}$ (donde p es 0, 1 o 2) y $-R^{15}-S(O)_tN(R^{14})_2$ (donde t es 1 o 2), donde cada R^{14} es independientemente hidrógeno, alquilo, haloalquilo, cicloalquilo, cicloalquilalquilo, arilo, aralquilo, heterociclilo, heterociclilalquilo, heteroarilo o heteroarilalquilo, y cada R^{15} es, de forma independiente, un enlace directo o una cadena alqueno o alqueno lineal o ramificada;

50 R^3 es un arilo bicíclico de fórmula (II):



55 en la que:

A es una cadena alqueno que contiene seis carbonos, donde cada carbono en la cadena alqueno está, de forma independiente, opcionalmente sustituido con uno o dos sustituyentes seleccionados del grupo que
 60 consiste en oxo, tioxo, ciano, nitro, halo, haloalquilo, alquilo, cicloalquilo, cicloalquilalquilo, heteroarilo opcionalmente sustituido, heteroarilalquilo opcionalmente sustituido, heterociclilo opcionalmente sustituido, heterociclilalquilo opcionalmente sustituido, $-R^{10}-OR^9$, $-R^{10}-OC(O)-R^9$, $-R^{10}-N(R^6)R^7$, $-R^{10}-C(O)R^9$, $-R^{10}-C(O)OR^9$, $-R^{10}-C(O)N(R^6)R^7$, $-R^{10}-N(R^6)C(O)OR^{14}$, $-R^{10}-N(R^6)C(O)R^9$, $-R^{10}-N(R^6)S(O)_tR^9$ (donde t es 1 o 2), -

$R^{10}-S(O)_tOR^9$ (donde t es 1 o 2), $-R^{10}-S(O)_pR^9$ (donde p es 0, 1 o 2) y $-R^{10}-S(O)_tN(R^6)R^7$ (donde t es 1 o 2); y

B^1 , B^2 , B^3 y B^4 son cada uno, de forma independiente, $=C(R^8)-$, con la condición de que uno de B^1 , B^2 , B^3 y B^4 es un carbono unido directamente al nitrógeno al que está unido R^3 ;

5 cada R^6 y R^7 se selecciona, de forma independiente, del grupo que consiste en hidrógeno, alquilo, alquenoilo, haloalquilo, hidroxialquilo, arilo opcionalmente sustituido, aralquilo opcionalmente sustituido, cicloalquilo
 10 opcionalmente sustituido, cicloalquilalquilo opcionalmente sustituido, heterociclilo opcionalmente sustituido, heterocicilalquilo opcionalmente sustituido, heteroarilo opcionalmente sustituido, heteroarilalquilo opcionalmente sustituido, $-R^{11}-OR^9$, $-R^{11}-CN$, $-R^{11}-NO_2$, $-R^{11}-N(R^9)_2$, $-R^{11}-C(O)OR^9$ y $-R^{11}-C(O)N(R^9)_2$, o cualquier R^6 y R^7 , junto con el nitrógeno común al que están unidos ambos, forman un *N*-heteroarilo opcionalmente sustituido o un *N*-heterociclilo opcionalmente sustituido;

15 cada R^8 se selecciona, de forma independiente, del grupo que consiste en hidrógeno, ciano, nitro, halo, haloalquilo, alquilo, cicloalquilo opcionalmente sustituido, cicloalquilalquilo opcionalmente sustituido, heteroarilo
 20 opcionalmente sustituido, heteroarilalquilo opcionalmente sustituido, heterociclilo opcionalmente sustituido, heterocicilalquilo opcionalmente sustituido, $-R^{10}-OR^9$, $-R^{10}-OC(O)-R^9$, $-R^{10}-N(R^6)R^7$, $-R^{10}-C(O)R^9$, $-R^{10}-C(O)OR^9$, $-R^{10}-C(O)N(R^6)R^7$, $-R^{10}-N(R^6)C(O)OR^{14}$, $-R^{10}-N(R^6)C(O)R^9$, $-R^{10}-N(R^6)S(O)_tR^9$ (donde t es 1 o 2), $-R^{10}-S(O)_tOR^9$ (donde t es 1 o 2), $-R^{10}-S(O)_pR^9$ (donde p es 0, 1 o 2) y $-R^{10}-S(O)_tN(R^6)R^7$ (donde t es 1 o 2);

25 cada R^9 se selecciona, de forma independiente, del grupo que consiste en hidrógeno, alquilo, alquenoilo, haloalquilo, haloalquenoilo, arilo opcionalmente sustituido, aralquilo opcionalmente sustituido, cicloalquilo opcionalmente sustituido, cicloalquilalquilo opcionalmente sustituido, heterociclilo opcionalmente sustituido, heterocicilalquilo
 30 opcionalmente sustituido, heteroarilo opcionalmente sustituido y heteroarilalquilo opcionalmente sustituido;

35 cada R^{10} se selecciona, de forma independiente, del grupo que consiste en un enlace directo y una cadena alquileno lineal o ramificada opcionalmente sustituida; y

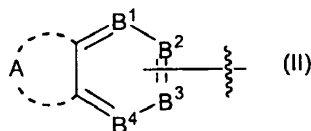
40 cada R^{11} es una cadena alquileno lineal o ramificada opcionalmente sustituida.

Otra realización de un compuesto de fórmula (Ia), como se ha expuesto antes, es el compuesto de fórmula (Ia) en la que:

45 R^1 , R^4 y R^5 son cada uno hidrógeno;

50 R^2 es un arilo monocíclico o un heteroarilo monocíclico, cada uno opcionalmente sustituido con uno o más sustituyentes seleccionados del grupo que consiste en alquilo, alquenoilo, halo, haloalquilo, haloalquenoilo, oxo, tioxo, ciano, nitro, arilo opcionalmente sustituido, aralquilo opcionalmente sustituido, cicloalquilo opcionalmente sustituido, cicloalquilalquilo opcionalmente sustituido, heterociclilo opcionalmente sustituido, heterocicilalquilo
 55 opcionalmente sustituido, heteroarilo opcionalmente sustituido, heteroarilalquilo opcionalmente sustituido, $-R^{15}-OR^{14}$, $-R^{15}-OC(O)-R^{14}$, $-R^{15}-N(R^{14})_2$, $-R^{15}-C(O)R^{14}$, $-R^{15}-C(O)OR^{14}$, $-R^{15}-C(O)N(R^{14})_2$, $-R^{15}-N(R^{14})C(O)OR^{14}$, $-R^{15}-N(R^{14})C(O)R^{14}$, $-R^{15}-N(R^{14})S(O)_tR^{14}$ (donde t es 1 o 2), $-R^{15}-S(O)_tOR^{14}$ (donde t es 1 o 2), $-R^{15}-S(O)_pR^{14}$ (donde p es 0, 1 o 2) y $-R^{15}-S(O)_tN(R^{14})_2$ (donde t es 1 o 2), donde cada R^{14} es independientemente hidrógeno, alquilo, haloalquilo, cicloalquilo, cicloalquilalquilo, arilo, aralquilo, heterociclilo, heterocicilalquilo, heteroarilo o heteroarilalquilo, y cada R^{15} es, de forma independiente, un enlace directo o una cadena alquileno o alquenoilo lineal o ramificada;

R^3 es un heteroarilo bicíclico de fórmula (II):



en la que:

55 A es una cadena alquileno que contiene seis carbonos, donde uno o dos carbonos de la cadena alquileno están opcionalmente reemplazados por $-NR^9-$, $=N-$, $-O-$, $-S(O)_p-$ (donde p es 0, 1 o 2) o $-P(O)_p-$ (donde p es 0, 1 o 2) y donde cada carbono en la cadena alquileno está, de forma independiente, opcionalmente sustituido con uno o dos sustituyentes seleccionados del grupo que consiste en oxo, tioxo, ciano, nitro, halo, haloalquilo, alquilo, cicloalquilo, cicloalquilalquilo, heteroarilo opcionalmente sustituido, heteroarilalquilo opcionalmente sustituido, heterociclilo opcionalmente sustituido, heterocicilalquilo opcionalmente sustituido, $-R^{10}-OR^9$, $-R^{10}-OC(O)-R^9$, $-R^{10}-N(R^6)R^7$, $-R^{10}-C(O)R^9$, $-R^{10}-C(O)OR^9$, $-R^{10}-C(O)N(R^6)R^7$, $-R^{10}-N(R^6)C(O)OR^{14}$, $-R^{10}-N(R^6)C(O)R^9$, $-R^{10}-N(R^6)S(O)_tR^9$ (donde t es 1 o 2), $-R^{10}-S(O)_tOR^9$ (donde t es 1 o 2), $-R^{10}-S(O)_pR^9$ (donde p es 0, 1 o 2) y $-R^{10}-S(O)_tN(R^6)R^7$ (donde t es 1 o 2); y

B^1 , B^2 , B^3 y B^4 son cada uno, de forma independiente, $=C(R^8)-$ o $=N-$, con la condición de que al menos uno de B^1 , B^2 , B^3 y B^4 es $=N-$ y que uno de B^1 , B^2 , B^3 y B^4 es un carbono unido directamente al nitrógeno al que está unido R^3 ;

5 cada R^6 y R^7 se selecciona, de forma independiente, del grupo que consiste en hidrógeno, alquilo, alqueno, haloalquilo, hidroxialquilo, arilo opcionalmente sustituido, aralquilo opcionalmente sustituido, cicloalquilo opcionalmente sustituido, cicloalquilalquilo opcionalmente sustituido, heterociclilo opcionalmente sustituido, heterocicilalquilo opcionalmente sustituido, heteroarilo opcionalmente sustituido, heteroarilalquilo opcionalmente sustituido, $-R^{11}-OR^9$, $-R^{11}-CN$, $-R^{11}-NO_2$, $-R^{11}-N(R^9)_2$, $-R^{11}-C(O)OR^9$ y $-R^{11}-C(O)N(R^9)_2$, o cualquier R^6 y R^7 , junto con el nitrógeno común al que están unidos ambos, forman un *N*-heteroarilo opcionalmente sustituido o un *N*-heterociclilo opcionalmente sustituido;

15 cada R^8 se selecciona, de forma independiente, del grupo que consiste en hidrógeno, ciano, nitro, halo, haloalquilo, alquilo, cicloalquilo opcionalmente sustituido, cicloalquilalquilo opcionalmente sustituido, arilo opcionalmente sustituido, aralquilo opcionalmente sustituido, heteroarilo opcionalmente sustituido, heteroarilalquilo opcionalmente sustituido, heterociclilo opcionalmente sustituido, heterocicilalquilo opcionalmente sustituido, $-R^{10}-OR^9$, $-R^{10}-OC(O)-R^9$, $-R^{10}-N(R^6)R^7$, $-R^{10}-C(O)R^9$, $-R^{10}-C(O)OR^9$, $-R^{10}-C(O)N(R^6)R^7$, $-R^{10}-N(R^6)C(O)OR^{14}$, $-R^{10}-N(R^6)C(O)R^9$, $-R^{10}-N(R^6)S(O)_tR^9$ (donde t es 1 o 2), $-R^{10}-S(O)_pR^9$ (donde t es 1 o 2), $-R^{10}-S(O)_pR^9$ (donde p es 0, 1 o 2) y $-R^{10}-S(O)_tN(R^6)R^7$ (donde t es 1 o 2);

20 cada R^9 se selecciona, de forma independiente, del grupo que consiste en hidrógeno, alquilo, alqueno, haloalquilo, haloalqueno, arilo opcionalmente sustituido, aralquilo opcionalmente sustituido, cicloalquilo opcionalmente sustituido, cicloalquilalquilo opcionalmente sustituido, heterociclilo opcionalmente sustituido, heterocicilalquilo opcionalmente sustituido, heteroarilo opcionalmente sustituido y heteroarilalquilo opcionalmente sustituido;

25 cada R^{10} se selecciona, de forma independiente, del grupo que consiste en un enlace directo y una cadena alquilo lineal o ramificada opcionalmente sustituida; y

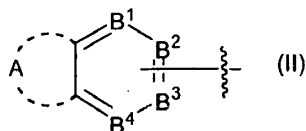
30 cada R^{11} es una cadena alquilo lineal o ramificada opcionalmente sustituida.

Otra realización de un compuesto de fórmula (Ia), como se ha expuesto antes, es el compuesto de fórmula (Ia) en la que:

35 R^1 , R^4 y R^5 son cada uno hidrógeno;

R^2 es un arilo monocíclico opcionalmente sustituido con uno o más sustituyentes seleccionados del grupo que consiste en alquilo, alqueno, halo, haloalquilo, haloalqueno, ciano, nitro, arilo opcionalmente sustituido, aralquilo opcionalmente sustituido, cicloalquilo opcionalmente sustituido, cicloalquilalquilo opcionalmente sustituido, heterociclilo opcionalmente sustituido, heterocicilalquilo opcionalmente sustituido, heteroarilo opcionalmente sustituido, heteroarilalquilo opcionalmente sustituido, $-R^{15}-OR^{14}$, $-R^{15}-OC(O)-R^{14}$, $-R^{15}-N(R^{14})_2$, $-R^{15}-C(O)R^{14}$, $-R^{15}-C(O)OR^{14}$, $-R^{15}-C(O)N(R^{14})_2$, $-R^{15}-N(R^{14})C(O)OR^{14}$, $-R^{15}-N(R^{14})C(O)R^{14}$, $-R^{15}-N(R^{14})S(O)_tR^{14}$ (donde t es 1 o 2), $-R^{15}-S(O)_pR^{14}$ (donde t es 1 o 2), $-R^{15}-S(O)_pR^{14}$ (donde p es 0, 1 o 2) y $-R^{15}-S(O)_tN(R^{14})_2$ (donde t es 1 o 2), donde cada R^{14} es independientemente hidrógeno, alquilo, haloalquilo, cicloalquilo, cicloalquilalquilo, arilo, aralquilo, heterociclilo, heterocicilalquilo, heteroarilo o heteroarilalquilo, y cada R^{15} es, de forma independiente, un enlace directo o una cadena alquilo o alqueno lineal o ramificada;

R^3 es un heteroarilo bicíclico de fórmula (II):



en la que:

55 A es una cadena alquilo que contiene seis carbonos, donde uno o dos carbonos de la cadena alquilo están opcionalmente reemplazados por $-NR^9-$, $=N-$, $-O-$, $-S(O)_p-$ (donde p es 0, 1 o 2) o $-P(O)_p$ (donde p es 0, 1 o 2) y donde cada carbono en la cadena alquilo está, de forma independiente, opcionalmente sustituido con uno o dos sustituyentes seleccionados del grupo que consiste en oxo, tioxo, ciano, nitro, halo, haloalquilo, alquilo, cicloalquilo, cicloalquilalquilo, heteroarilo opcionalmente sustituido, heteroarilalquilo opcionalmente sustituido, heterociclilo opcionalmente sustituido, heterocicilalquilo opcionalmente sustituido, $-R^{10}-OR^9$, $-R^{10}-OC(O)-R^9$, $-R^{10}-N(R^6)R^7$, $-R^{10}-C(O)R^9$, $-R^{10}-C(O)OR^9$, $-R^{10}-C(O)N(R^6)R^7$, $-R^{10}-N(R^6)C(O)OR^{14}$, $-R^{10}-N(R^6)C(O)R^9$, $-R^{10}-N(R^6)S(O)_tR^9$ (donde t es 1 o 2), $-R^{10}-S(O)_pR^9$ (donde t es 1 o 2), $-R^{10}-S(O)_pR^9$ (donde p es 0, 1 o 2) y $-R^{10}-S(O)_tN(R^6)R^7$ (donde t es 1 o 2); y

B^1 , B^2 , B^3 y B^4 son cada uno, de forma independiente, $=C(R^8)-$ o $=N-$, con la condición de que al menos uno de B^1 , B^2 , B^3 y B^4 es $=N-$ y que uno de B^1 , B^2 , B^3 y B^4 es un carbono unido directamente al nitrógeno al que está unido R^3 ;

5 cada R^6 y R^7 se selecciona, de forma independiente, del grupo que consiste en hidrógeno, alquilo, alqueno, haloalquilo, hidroxialquilo, arilo opcionalmente sustituido, aralquilo opcionalmente sustituido, cicloalquilo opcionalmente sustituido, cicloalquilalquilo opcionalmente sustituido, heterociclilo opcionalmente sustituido, heterociclilalquilo opcionalmente sustituido, heteroarilo opcionalmente sustituido, heteroarilalquilo opcionalmente sustituido, $-R^{11}-OR^9$, $-R^{11}-CN$, $-R^{11}-NO_2$, $-R^{11}-N(R^9)_2$, $-R^{11}-C(O)OR^9$ y $-R^{11}-C(O)N(R^9)_2$, o cualquier R^6 y R^7 , junto con el nitrógeno común al que están unidos ambos, forman un *N*-heteroarilo opcionalmente sustituido o un *N*-heterociclilo opcionalmente sustituido;

15 cada R^8 se selecciona, de forma independiente, del grupo que consiste en hidrógeno, ciano, nitro, halo, haloalquilo, alquilo, cicloalquilo opcionalmente sustituido, cicloalquilalquilo opcionalmente sustituido, arilo opcionalmente sustituido, aralquilo opcionalmente sustituido, heteroarilo opcionalmente sustituido, heteroarilalquilo opcionalmente sustituido, heterociclilo opcionalmente sustituido, heterociclilalquilo opcionalmente sustituido, $-R^{10}-OR^9$, $-R^{10}-OC(O)-R^9$, $-R^{10}-N(R^6)R^7$, $-R^{10}-C(O)R^9$, $-R^{10}-C(O)OR^9$, $-R^{10}-C(O)N(R^6)R^7$, $-R^{10}-N(R^6)C(O)OR^{14}$, $-R^{10}-N(R^6)C(O)R^9$, $-R^{10}-N(R^6)S(O)_tR^9$ (donde t es 1 o 2), $-R^{10}-S(O)_pOR^9$ (donde t es 1 o 2), $-R^{10}-S(O)_pR^9$ (donde p es 0, 1 o 2) y $-R^{10}-S(O)_tN(R^6)R^7$ (donde t es 1 o 2);

20 cada R^9 se selecciona, de forma independiente, del grupo que consiste en hidrógeno, alquilo, alqueno, haloalquilo, haloalqueno, arilo opcionalmente sustituido, aralquilo opcionalmente sustituido, cicloalquilo opcionalmente sustituido, cicloalquilalquilo opcionalmente sustituido, heterociclilo opcionalmente sustituido, heterociclilalquilo opcionalmente sustituido, heteroarilo opcionalmente sustituido y heteroarilalquilo opcionalmente sustituido;

25 cada R^{10} se selecciona, de forma independiente, del grupo que consiste en un enlace directo y una cadena alquileno lineal o ramificada opcionalmente sustituida; y

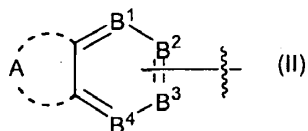
30 cada R^{11} es una cadena alquileno lineal o ramificada opcionalmente sustituida.

Otra realización de un compuesto de fórmula (Ia), como se ha expuesto antes, es el compuesto de fórmula (Ia) en la que:

35 R^1 , R^4 y R^5 son cada uno hidrógeno;

R^2 es fenilo opcionalmente sustituido con uno o más sustituyentes seleccionados del grupo que consiste en alquilo, alqueno, halo, haloalquilo, haloalqueno, ciano, nitro, arilo opcionalmente sustituido, aralquilo opcionalmente sustituido, cicloalquilo opcionalmente sustituido, cicloalquilalquilo opcionalmente sustituido, heterociclilo opcionalmente sustituido, heterociclilalquilo opcionalmente sustituido, heteroarilo opcionalmente sustituido, heteroarilalquilo opcionalmente sustituido, $-R^{15}-OR^{14}$, $-R^{15}-OC(O)-R^{14}$, $-R^{15}-N(R^{14})_2$, $-R^{15}-C(O)R^{14}$, $-R^{15}-C(O)OR^{14}$, $-R^{15}-C(O)N(R^{14})_2$, $-R^{15}-N(R^{14})C(O)OR^{14}$, $-R^{15}-N(R^{14})C(O)R^{14}$, $-R^{15}-N(R^{14})S(O)_tR^{14}$ (donde t es 1 o 2), $-R^{15}-S(O)_pOR^{14}$ (donde t es 1 o 2), $-R^{15}-S(O)_pR^{14}$ (donde p es 0, 1 o 2) y $-R^{15}-S(O)_tN(R^{14})_2$ (donde t es 1 o 2), donde cada R^{14} es independientemente hidrógeno, alquilo, haloalquilo, cicloalquilo, cicloalquilalquilo, arilo, aralquilo, heterociclilo, heterociclilalquilo, heteroarilo o heteroarilalquilo, y cada R^{15} es, de forma independiente, un enlace directo o una cadena alquileno o alquenileno lineal o ramificada;

R^3 es un heteroarilo bicíclico de fórmula (II):



en la que:

55 A es una cadena alquileno que contiene seis carbonos, donde cada carbono en la cadena alquileno está, de forma independiente, opcionalmente sustituido con uno o dos sustituyentes seleccionados del grupo que consiste en oxo, tioxo, ciano, nitro, halo, haloalquilo, alquilo, cicloalquilo, cicloalquilalquilo, heteroarilo opcionalmente sustituido, heteroarilalquilo opcionalmente sustituido, heterociclilo opcionalmente sustituido, heterociclilalquilo opcionalmente sustituido, $-R^{10}-OR^9$, $-R^{10}-OC(O)-R^9$, $-R^{10}-N(R^6)R^7$, $-R^{10}-C(O)R^9$, $-R^{10}-C(O)OR^9$, $-R^{10}-C(O)N(R^6)R^7$, $-R^{10}-N(R^6)C(O)OR^{14}$, $-R^{10}-N(R^6)C(O)R^9$, $-R^{10}-N(R^6)S(O)_tR^9$ (donde t es 1 o 2), $-R^{10}-S(O)_pOR^9$ (donde t es 1 o 2), $-R^{10}-S(O)_pR^9$ (donde p es 0, 1 o 2) y $-R^{10}-S(O)_tN(R^6)R^7$ (donde t es 1 o 2); y

B^1 es $=N-$, B^2 es el carbono unido directamente al nitrógeno al que está unido R^3 , B^3 es $=N-$ y B^4 es $=C(R^8)-$;

- 5 cada R^6 y R^7 se selecciona, de forma independiente, del grupo que consiste en hidrógeno, alquilo, alqueno, haloalquilo, hidroxialquilo, arilo opcionalmente sustituido, aralquilo opcionalmente sustituido, cicloalquilo opcionalmente sustituido, cicloalquilalquilo opcionalmente sustituido, heterociclilo opcionalmente sustituido, heterociclilalquilo opcionalmente sustituido, heteroarilo opcionalmente sustituido, heteroarilalquilo opcionalmente sustituido, $-R^{11}-OR^9$, $-R^{11}-CN$, $-R^{11}-NO_2$, $-R^{11}-N(R^9)_2$, $-R^{11}-C(O)OR^9$ y $-R^{11}-C(O)N(R^9)_2$, o cualquier R^6 y R^7 , junto con el nitrógeno común al que están unidos ambos, forman un *N*-heteroarilo opcionalmente sustituido o un *N*-heterociclilo opcionalmente sustituido;
- 10 cada R^8 se selecciona, de forma independiente, del grupo que consiste en hidrógeno, ciano, nitro, halo, haloalquilo, alquilo, cicloalquilo opcionalmente sustituido, cicloalquilalquilo opcionalmente sustituido, heteroarilo opcionalmente sustituido, heteroarilalquilo opcionalmente sustituido, heterociclilo opcionalmente sustituido, heterociclilalquilo opcionalmente sustituido, $-R^{10}-OR^9$, $-R^{10}-OC(O)-R^9$, $-R^{10}-N(R^6)R^7$, $-R^{10}-C(O)R^9$, $-R^{10}-C(O)OR^9$, $-R^{10}-C(O)N(R^6)R^7$, $-R^{10}-N(R^6)C(O)OR^{14}$, $-R^{10}-N(R^6)C(O)R^9$, $-R^{10}-N(R^6)S(O)_tR^9$ (donde *t* es 1 o 2), $-R^{10}-S(O)_tOR^9$ (donde *t* es 1 o 2), $-R^{10}-S(O)_pR^9$ (donde *p* es 0, 1 o 2) y $-R^{10}-S(O)_tN(R^6)R^7$ (donde *t* es 1 o 2);
- 15 cada R^9 se selecciona, de forma independiente, del grupo que consiste en hidrógeno, alquilo, alqueno, haloalquilo, haloalqueno, arilo opcionalmente sustituido, aralquilo opcionalmente sustituido, cicloalquilo opcionalmente sustituido, cicloalquilalquilo opcionalmente sustituido, heterociclilo opcionalmente sustituido, heterociclilalquilo opcionalmente sustituido, heteroarilo opcionalmente sustituido y heteroarilalquilo opcionalmente sustituido;
- 20 cada R^{10} se selecciona, de forma independiente, del grupo que consiste en un enlace directo y una cadena alqueno lineal o ramificada opcionalmente sustituida; y
- 25 cada R^{11} es una cadena alqueno lineal o ramificada opcionalmente sustituida.
- Otra realización de un compuesto de fórmula (Ia), como se ha expuesto antes, es el compuesto de fórmula (Ia) seleccionado del grupo que consiste en:
- 30 1-(5,6,7,8,9,10-hexahidrocicloocta[d]pirimidin-2-il)- N^8 -(4-(2-(pirrolidin-1-il)etoxi)fenil)-1*H*-1,2,4-triazol-3,5-diamina;
- 1-(5,6,7,8,9,10-hexahidrocicloocta[d]pirimidin-2-il)- N^8 -(4-(4-metilpiperazin-1-il)fenil)-1*H*-1,2,4-triazol-3,5-diamina;
- 35 N^8 -(4-(4-ciclohexilpiperazin-1-il)fenil)-1-(5,6,7,8,9,10-hexahidrocicloocta[d]pirimidin-2-il)-1*H*-1,2,4-triazol-3,5-diamina;
- N^8 -(4-(4-(biciclo[2.2.1]heptan-2-il)piperazin-1-il)fenil)-1-(5,6,7,8,9,10-hexahidrocicloocta[d]pirimidin-2-il)-1*H*-1,2,4-triazol-3,5-diamina;
- 40 N^8 -(3-fluoro-4-(4-metil-1,4-diazepan-1-il)fenil)-1-(5,6,7,8,9,10-hexahidrocicloocta[d]pirimidin-2-il)-1*H*-1,2,4-triazol-3,5-diamina;
- (*R*)- N^8 -(4-(3-(dimetilamino)pirrolidin-1-il)fenil)-1-(5,6,7,8,9,10-hexahidrocicloocta[d]pirimidin-2-il)-1*H*-1,2,4-triazol-3,5-diamina;
- 45 (*S*)- N^8 -(4-(3-(dimetilamino)pirrolidin-1-il)fenil)-1-(5,6,7,8,9,10-hexahidrocicloocta[d]pirimidin-2-il)-1*H*-1,2,4-triazol-3,5-diamina;
- N^8 -(3-cloro-4-(4-ciclohexilpiperazin-1-il)fenil)-1-(5,6,7,8,9,10-hexahidrocicloocta[d]pirimidin-2-il)-1*H*-1,2,4-triazol-3,5-diamina;
- 50 1-(5,6,7,8,9,10-hexahidrocicloocta[d]pirimidin-2-il)- N^8 -(4-((4-metilpiperazin-1-il)metil)fenil)-1*H*-1,2,4-triazol-3,5-diamina;
- N^8 -(3-fluoro-4-(4-(pirrolidin-1-il)piperidin-1-il)fenil)-1-(5,6,7,8,9,10-hexahidrocicloocta[d]pirimidin-2-il)-1*H*-1,2,4-triazol-3,5-diamina;
- 55 N^8 -(3-fluoro-4-(4-morfolinopiperidin-1-il)fenil)-1-(5,6,7,8,9,10-hexahidrocicloocta[d]pirimidin-2-il)-1*H*-1,2,4-triazol-3,5-diamina;
- 60 1-(5,6,7,8,9,10-hexahidrocicloocta[c]piridazin-3-il)- N^8 -(4-(4-metilpiperazin-1-il)fenil)-1*H*-1,2,4-triazol-3,5-diamina;
- N^8 -(4-(4-(4-fluorofenil)piperazin-1-il)fenil)-1-(5,6,7,8,9,10-hexahidrocicloocta[d]pirimidin-2-il)-1*H*-1,2,4-triazol-3,5-diamina;
- 65 4-(4-(5-amino-1-(5,6,7,8,9,10-hexahidrocicloocta[d]pirimidin-2-il)-1*H*-1,2,4-triazol-3-ilamino)-2-fluorofenil)piperazin-1-carboxilato de etilo;

1-(5,6,7,8,9,10-hexahidrocicloocta[d]pirimidin-2-il)- N^{β} -(4-(2-metil-2-(pirrolidin-1-il)propoxi)fenil)-1*H*-1,2,4-triazol-3,5-diamina; y

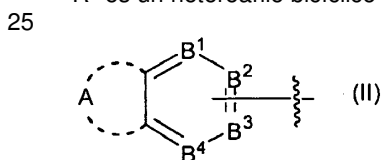
5 N^{β} -(3-fluoro-4-(4-(metilsulfonyl)piperazin-1-il)fenil)-1-(5,6,7,8,9,10-hexahidrocicloocta[d]pirimidin-2-il)-1*H*-1,2,4-triazol-3,5-diamina.

Otra realización de un compuesto de fórmula (Ia), como se ha expuesto antes, es el compuesto de fórmula (Ia) en la que:

10 R^1 , R^4 y R^5 son cada uno hidrógeno;

R^2 es fenilo opcionalmente sustituido con uno o más sustituyentes seleccionados del grupo que consiste en alquilo, alquenilo, halo, haloalquilo, haloalquenilo, ciano, nitro, arilo opcionalmente sustituido, aralquilo opcionalmente sustituido, cicloalquilo opcionalmente sustituido, cicloalquilalquilo opcionalmente sustituido, heterociclilo opcionalmente sustituido, heterocicilalquilo opcionalmente sustituido, heteroarilo opcionalmente sustituido, heteroarilalquilo opcionalmente sustituido, $-R^{15}-OR^{14}$, $-R^{15}-OC(O)-R^{14}$, $-R^{15}-N(R^{14})_2$, $-R^{15}-C(O)R^{14}$, $-R^{15}-C(O)OR^{14}$, $-R^{15}-C(O)N(R^{14})_2$, $-R^{15}-N(R^{14})C(O)OR^{14}$, $-R^{15}-N(R^{14})C(O)R^{14}$, $-R^{15}-N(R^{14})S(O)_tR^{14}$ (donde t es 1 o 2), $-R^{15}-S(O)_tOR^{14}$ (donde t es 1 o 2), $-R^{15}-S(O)_pR^{14}$ (donde p es 0, 1 o 2) y $-R^{15}-S(O)_tN(R^{14})_2$ (donde t es 1 o 2), donde cada R^{14} es independientemente hidrógeno, alquilo, haloalquilo, cicloalquilo, cicloalquilalquilo, arilo, aralquilo, heterociclilo, heterocicilalquilo, heteroarilo o heteroarilalquilo, y cada R^{15} es, de forma independiente, un enlace directo o una cadena alquilenos o alquenileno lineal o ramificada;

R^3 es un heteroarilo bicíclico de fórmula (II):



en la que:

30 A es una cadena alquilenos que contiene seis carbonos, donde cada carbono en la cadena alquilenos está, de forma independiente, opcionalmente sustituido con uno o dos sustituyentes seleccionados del grupo que consiste en oxo, tioxo, ciano, nitro, halo, haloalquilo, alquilo, cicloalquilo, cicloalquilalquilo, heteroarilo opcionalmente sustituido, heteroarilalquilo opcionalmente sustituido, heterociclilo opcionalmente sustituido, heterocicilalquilo opcionalmente sustituido, $-R^{10}-OR^9$, $-R^{10}-OC(O)-R^9$, $-R^{10}-N(R^6)R^7$, $-R^{10}-C(O)R^9$, $-R^{10}-C(O)OR^9$, $-R^{10}-C(O)N(R^6)R^7$, $-R^{10}-N(R^6)C(O)OR^{14}$, $-R^{10}-N(R^6)C(O)R^9$, $-R^{10}-N(R^6)S(O)_tR^9$ (donde t es 1 o 2), $-R^{10}-S(O)_tOR^9$ (donde t es 1 o 2), $-R^{10}-S(O)_pR^9$ (donde p es 0, 1 o 2) y $-R^{10}-S(O)_tN(R^6)R^7$ (donde t es 1 o 2); y

B^1 es $=C(R^8)-$, B^2 es el carbono unido directamente al nitrógeno, B^3 y B^4 son ambos $=N-$;

40 cada R^6 y R^7 se selecciona, de forma independiente, del grupo que consiste en hidrógeno, alquilo, alquenilo, haloalquilo, hidroxialquilo, arilo opcionalmente sustituido, aralquilo opcionalmente sustituido, cicloalquilo opcionalmente sustituido, cicloalquilalquilo opcionalmente sustituido, heterociclilo opcionalmente sustituido, heterocicilalquilo opcionalmente sustituido, heteroarilo opcionalmente sustituido, heteroarilalquilo opcionalmente sustituido, $-R^{11}-OR^9$, $-R^{11}-CN$, $-R^{11}-NO_2$, $-R^{11}-N(R^9)_2$, $-R^{11}-C(O)OR^9$ y $-R^{11}-C(O)N(R^9)_2$, o cualquier R^6 y R^7 , junto con el nitrógeno común al que están unidos ambos, forman un *N*-heteroarilo opcionalmente sustituido o un *N*-heterocicililo opcionalmente sustituido;

50 cada R^8 se selecciona, de forma independiente, del grupo que consiste en hidrógeno, ciano, nitro, halo, haloalquilo, alquilo, cicloalquilo opcionalmente sustituido, cicloalquilalquilo opcionalmente sustituido, heteroarilo opcionalmente sustituido, heteroarilalquilo opcionalmente sustituido, heterociclilo opcionalmente sustituido, heterocicilalquilo opcionalmente sustituido, $-R^{10}-OR^9$, $-R^{10}-OC(O)-R^9$, $-R^{10}-N(R^6)R^7$, $-R^{10}-C(O)R^9$, $-R^{10}-C(O)OR^9$, $-R^{10}-C(O)N(R^6)R^7$, $-R^{10}-N(R^6)C(O)OR^{14}$, $-R^{10}-N(R^6)C(O)R^9$, $-R^{10}-N(R^6)S(O)_tR^9$ (donde t es 1 o 2), $-R^{10}-S(O)_tOR^9$ (donde t es 1 o 2), $-R^{10}-S(O)_pR^9$ (donde p es 0, 1 o 2) y $-R^{10}-S(O)_tN(R^6)R^7$ (donde t es 1 o 2);

55 cada R^9 se selecciona, de forma independiente, del grupo que consiste en hidrógeno, alquilo, alquenilo, haloalquilo, haloalquenilo, arilo opcionalmente sustituido, aralquilo opcionalmente sustituido, cicloalquilo opcionalmente sustituido, cicloalquilalquilo opcionalmente sustituido, heterociclilo opcionalmente sustituido, heterocicilalquilo opcionalmente sustituido, heteroarilo opcionalmente sustituido y heteroarilalquilo opcionalmente sustituido;

60 cada R^{10} se selecciona, de forma independiente, del grupo que consiste en un enlace directo y una cadena alquilenos lineal o ramificada opcionalmente sustituida; y

cada R^{11} es una cadena alquileo lineal o ramificada opcionalmente sustituida.

Otra realización de un compuesto de fórmula (Ia), como se ha expuesto antes, es el compuesto de fórmula (Ia) seleccionado del grupo que consiste en:

N^3 -(4-(4-ciclohexilpiperazin-1-il)fenil)-1-(5,6,7,8,9,10-hexahidrocicloocta[c]piridazin-3-il)-1*H*-1,2,4-triazol-3,5-diamina;

N^3 -(3-fluoro-4-(4-(pirrolidin-1-il)piperidin-1-il)fenil)-1-(5,6,7,8,9,10-hexahidrocicloocta[c]piridazin-3-il)-1*H*-1,2,4-triazol-3,5-diamina; y

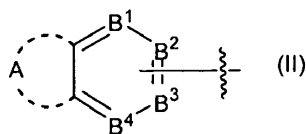
1-(5,6,7,8,9,10-hexahidrocicloocta[c]piridazin-3-il)- N^3 -(4-(2-(pirrolidin-1-il)etoxi)fenil)-1*H*-1,2,4-triazol-3,5-diamina.

Otra realización de un compuesto de fórmula (Ia), como se ha expuesto antes, es el compuesto de fórmula (Ia) en la que:

R^1 , R^4 y R^5 son cada uno hidrógeno;

R^2 es fenilo opcionalmente sustituido con uno o más sustituyentes seleccionados del grupo que consiste en alquilo, alqueno, halo, haloalquilo, haloalqueno, ciano, nitro, arilo opcionalmente sustituido, aralquilo opcionalmente sustituido, cicloalquilo opcionalmente sustituido, cicloalquilalquilo opcionalmente sustituido, heterociclilo opcionalmente sustituido, heterocicliclilalquilo opcionalmente sustituido, heteroarilo opcionalmente sustituido, heteroarilalquilo opcionalmente sustituido, $-R^{15}-OR^{14}$, $-R^{15}-OC(O)-R^{14}$, $-R^{15}-N(R^{14})_2$, $-R^{15}-C(O)R^{14}$, $-R^{15}-C(O)OR^{14}$, $-R^{15}-C(O)N(R^{14})_2$, $-R^{15}-N(R^{14})C(O)OR^{14}$, $-R^{15}-N(R^{14})C(O)R^{14}$, $-R^{15}-N(R^{14})S(O)_tR^{14}$ (donde t es 1 o 2), $-R^{15}-S(O)_tOR^{14}$ (donde t es 1 o 2), $-R^{15}-S(O)_pR^{14}$ (donde p es 0, 1 o 2) y $-R^{15}-S(O)_tN(R^{14})_2$ (donde t es 1 o 2), donde cada R^{14} es independientemente hidrógeno, alquilo, haloalquilo, cicloalquilo, cicloalquilalquilo, arilo, aralquilo, heterociclilo, heterocicliclilalquilo, heteroarilo o heteroarilalquilo, y cada R^{15} es, de forma independiente, un enlace directo o una cadena alquileo o alqueno lineal o ramificada;

R^3 es un heteroarilo bicíclico de fórmula (II):



en la que:

A es una cadena alquileo que contiene seis carbonos, donde cada carbono en la cadena alquileo está, de forma independiente, opcionalmente sustituido con uno o dos sustituyentes seleccionados del grupo que consiste en oxo, tioxo, ciano, nitro, halo, haloalquilo, alquilo, cicloalquilo, cicloalquilalquilo, heteroarilo opcionalmente sustituido, heteroarilalquilo opcionalmente sustituido, heterociclilo opcionalmente sustituido, heterocicliclilalquilo opcionalmente sustituido, $-R^{10}-OR^9$, $-R^{10}-OC(O)-R^9$, $-R^{10}-N(R^6)R^7$, $-R^{10}-C(O)R^9$, $-R^{10}-C(O)OR^9$, $-R^{10}-C(O)N(R^6)R^7$, $-R^{10}-N(R^6)C(O)OR^{14}$, $-R^{10}-N(R^6)C(O)R^9$, $-R^{10}-N(R^6)S(O)_tR^9$ (donde t es 1 o 2), $-R^{10}-S(O)_tOR^9$ (donde t es 1 o 2), $-R^{10}-S(O)_pR^9$ (donde p es 0, 1 o 2) y $-R^{10}-S(O)_tN(R^6)R^7$ (donde t es 1 o 2); y

B^1 es el carbono unido directamente al nitrógeno al que está unido R^3 , B^2 y B^4 son ambos $=N-$ y B^3 es $=C(R^8)-$;

cada R^6 y R^7 se selecciona, de forma independiente, del grupo que consiste en hidrógeno, alquilo, alqueno, haloalquilo, hidroalquilo, arilo opcionalmente sustituido, aralquilo opcionalmente sustituido, cicloalquilo opcionalmente sustituido, cicloalquilalquilo opcionalmente sustituido, heterociclilo opcionalmente sustituido, heterocicliclilalquilo opcionalmente sustituido, heteroarilo opcionalmente sustituido, heteroarilalquilo opcionalmente sustituido, $-R^{11}-OR^9$, $-R^{11}-CN$, $-R^{11}-NO_2$, $-R^{11}-N(R^9)_2$, $-R^{11}-C(O)OR^9$ y $-R^{11}-C(O)N(R^9)_2$, o cualquier R^6 y R^7 , junto con el nitrógeno común al que están unidos ambos, forman un *N*-heteroarilo opcionalmente sustituido o un *N*-heterociclilo opcionalmente sustituido;

cada R^8 se selecciona, de forma independiente, del grupo que consiste en hidrógeno, ciano, nitro, halo, haloalquilo, alquilo, cicloalquilo opcionalmente sustituido, cicloalquilalquilo opcionalmente sustituido, heteroarilo opcionalmente sustituido, heteroarilalquilo opcionalmente sustituido, heterociclilo opcionalmente sustituido, heterocicliclilalquilo opcionalmente sustituido, $-R^{10}-OR^9$, $-R^{10}-OC(O)-R^9$, $-R^{10}-N(R^6)R^7$, $-R^{10}-C(O)R^9$, $-R^{10}-C(O)OR^9$, $-R^{10}-C(O)N(R^6)R^7$, $-R^{10}-N(R^6)C(O)OR^{14}$, $-R^{10}-N(R^6)C(O)R^9$, $-R^{10}-N(R^6)S(O)_tR^9$ (donde t es 1 o 2), $-R^{10}-S(O)_tOR^9$ (donde t es 1 o 2), $-R^{10}-S(O)_pR^9$ (donde p es 0, 1 o 2) y $-R^{10}-S(O)_tN(R^6)R^7$ (donde t es 1 o 2);

cada R^9 se selecciona, de forma independiente, del grupo que consiste en hidrógeno, alquilo, alqueno, haloalquilo, haloalqueno, arilo opcionalmente sustituido, aralquilo opcionalmente sustituido, cicloalquilo opcionalmente sustituido, cicloalquilalquilo opcionalmente sustituido, heterociclilo opcionalmente sustituido, heterocicliclilalquilo

opcionalmente sustituido, heteroarilo opcionalmente sustituido y heteroarilalquilo opcionalmente sustituido;

cada R^{10} se selecciona, de forma independiente, del grupo que consiste en un enlace directo y una cadena alquileno lineal o ramificada opcionalmente sustituida; y

5 cada R^{11} es una cadena alquileno lineal o ramificada opcionalmente sustituida.

Otra realización de un compuesto de fórmula (Ia), como se ha expuesto antes, es el compuesto de fórmula (Ia) seleccionado del grupo que consiste en:

10 1-(5,6,7,8,9,10-hexahidrocicloocta[d]pirimidin-4-il)- N^3 -(4-(2-(pirrolidin-1-il)etoxi)fenil)-1*H*-1,2,4-triazol-3,5-diamina; y

1-(5,6,7,8,9,10-hexahidrocicloocta[d]pirimidin-4-il)- N^3 -(4-(4-metilpiperazin-1-il)fenil)-1*H*-1,2,4-triazol-3,5-diamina;

15 N^3 -(4-(4-(biciclo[2.2.1]heptan-2-il)piperazin-1-il)fenil)-1-(5,6,7,8,9,10-hexahidrocicloocta[d]pirimidin-4-il)-1*H*-1,2,4-triazol-3,5-diamina;

N^3 -(3-fluoro-4-(4-(pirrolidin-1-il)piperidin-1-il)fenil)-1-(5,6,7,8,9,10-hexahidrocicloocta[d]pirimidin-4-il)-1*H*-1,2,4-triazol-3,5-diamina; y

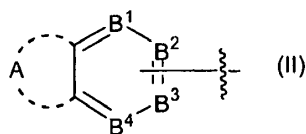
20 N^3 -(3-fluoro-4-(3-(pirrolidin-1-il)azetidín-1-il)fenil)-1-(5,6,7,8,9,10-hexahidrocicloocta[d]pirimidin-4-il)-1*H*-1,2,4-triazol-3,5-diamina.

Otra realización de un compuesto de fórmula (Ia), como se ha expuesto antes, es el compuesto de fórmula (Ia) en la que:

R^1 , R^4 y R^5 son cada uno hidrógeno;

30 R^2 es fenilo opcionalmente sustituido con uno o más sustituyentes seleccionados del grupo que consiste en alquilo, alquenilo, halo, haloalquilo, haloalquenilo, ciano, nitro, arilo opcionalmente sustituido, aralquilo opcionalmente sustituido, cicloalquilo opcionalmente sustituido, cicloalquilalquilo opcionalmente sustituido, heterociclilo opcionalmente sustituido, heterocicilalquilo opcionalmente sustituido, heteroarilo opcionalmente sustituido, heteroarilalquilo opcionalmente sustituido, $-R^{15}-OR^{14}$, $-R^{15}-OC(O)-R^{14}$, $-R^{15}-N(R^{14})_2$, $-R^{15}-C(O)R^{14}$, $-R^{15}-C(O)OR^{14}$, $-R^{15}-C(O)N(R^{14})_2$, $-R^{15}-N(R^{14})C(O)OR^{14}$, $-R^{15}-N(R^{14})C(O)R^{14}$, $-R^{15}-N(R^{14})S(O)_tR^{14}$ (donde t es 1 o 2), $-R^{15}-S(O)_tOR^{14}$ (donde t es 1 o 2), $-R^{15}-S(O)_pR^{14}$ (donde p es 0, 1 o 2) y $-R^{15}-S(O)_tN(R^{14})_2$ (donde t es 1 o 2), donde cada R^{14} es independientemente hidrógeno, alquilo, haloalquilo, cicloalquilo, cicloalquilalquilo, arilo, aralquilo, heterociclilo, heterocicilalquilo, heteroarilo o heteroarilalquilo, y cada R^{15} es, de forma independiente, un enlace directo o una cadena alquileno o alquenileno lineal o ramificada;

40 R^3 es un heteroarilo bicíclico de fórmula (II):



en la que:

45 A es una cadena alquileno que contiene seis carbonos, donde cada carbono en la cadena alquileno está, de forma independiente, opcionalmente sustituido con uno o dos sustituyentes seleccionados del grupo que consiste en oxo, tioxo, ciano, nitro, halo, haloalquilo, alquilo, cicloalquilo, cicloalquilalquilo, heteroarilo opcionalmente sustituido, heteroarilalquilo opcionalmente sustituido, heterociclilo opcionalmente sustituido, heterocicilalquilo opcionalmente sustituido, $-R^{10}-OR^9$, $-R^{10}-OC(O)-R^9$, $-R^{10}-N(R^6)R^7$, $-R^{10}-C(O)R^9$, $-R^{10}-C(O)OR^9$, $-R^{10}-C(O)N(R^6)R^7$, $-R^{10}-N(R^6)C(O)OR^9$, $-R^{10}-N(R^6)C(O)R^9$, $-R^{10}-N(R^6)S(O)_tR^9$ (donde t es 1 o 2), $-R^{10}-S(O)_tOR^9$ (donde t es 1 o 2), $-R^{10}-S(O)_pR^9$ (donde p es 0, 1 o 2) y $-R^{10}-S(O)_tN(R^6)R^7$ (donde t es 1 o 2); y

55 B^1 es =N-, B^2 es el carbono unido directamente al nitrógeno al que está unido R^3 , y B^3 y B^4 son ambos =C(R^8)-;

60 cada R^6 y R^7 se selecciona, de forma independiente, del grupo que consiste en hidrógeno, alquilo, alquenilo, haloalquilo, hidroxialquilo, arilo opcionalmente sustituido, aralquilo opcionalmente sustituido, cicloalquilo opcionalmente sustituido, cicloalquilalquilo opcionalmente sustituido, heterociclilo opcionalmente sustituido, heterocicilalquilo opcionalmente sustituido, heteroarilo opcionalmente sustituido, heteroarilalquilo opcionalmente sustituido, $-R^{11}-OR^9$, $-R^{11}-CN$, $-R^{11}-NO_2$, $-R^{11}-N(R^9)_2$, $-R^{11}-C(O)OR^9$ y $-R^{11}-C(O)N(R^9)_2$, o cualquier R^6 y R^7 , junto con el nitrógeno común al que están unidos ambos, forman un *N*-heteroarilo opcionalmente sustituido o un *N*-heterociclilo opcionalmente sustituido;

5 cada R⁸ se selecciona, de forma independiente, del grupo que consiste en hidrógeno, ciano, nitro, halo, haloalquilo, alquilo, cicloalquilo opcionalmente sustituido, cicloalquilalquilo opcionalmente sustituido, arilo opcionalmente sustituido, aralquilo opcionalmente sustituido, heteroarilo opcionalmente sustituido, heteroarilalquilo
 10 opcionalmente sustituido, heterociclilo opcionalmente sustituido, heterocicliclilalquilo opcionalmente sustituido, -R¹⁰-OR⁹, -R¹⁰-OC(O)-R⁹, -R¹⁰-N(R⁶)R⁷, -R¹⁰-C(O)R⁹, -R¹⁰-C(O)OR⁹, -R¹⁰-C(O)N(R⁶)R⁷, -R¹⁰-N(R⁶)C(O)OR¹⁴, -R¹⁰-N(R⁶)C(O)R⁹, -R¹⁰-N(R⁶)S(O)_tR⁹ (donde t es 1 o 2), -R¹⁰-S(O)_tOR⁹ (donde t es 1 o 2), -R¹⁰-S(O)_pR⁹ (donde p es 0, 1 o 2) y -R¹⁰-S(O)_tN(R⁶)R⁷ (donde t es 1 o 2);

10 cada R⁹ se selecciona, de forma independiente, del grupo que consiste en hidrógeno, alquilo, alqueno, haloalquilo, haloalqueno, arilo opcionalmente sustituido, aralquilo opcionalmente sustituido, cicloalquilo opcionalmente sustituido, cicloalquilalquilo opcionalmente sustituido, heterociclilo opcionalmente sustituido, heterocicliclilalquilo
 15 opcionalmente sustituido, heteroarilo opcionalmente sustituido y heteroarilalquilo opcionalmente sustituido;

15 cada R¹⁰ se selecciona, de forma independiente, del grupo que consiste en un enlace directo y una cadena alqueno lineal o ramificada opcionalmente sustituida; y

cada R¹¹ es una cadena alqueno lineal o ramificada opcionalmente sustituida.

20 Otra realización de un compuesto de fórmula (Ia), como se ha expuesto antes, es el compuesto de fórmula (Ia) seleccionado del grupo que consiste en:

1-(5,6,7,8,9,10-hexahidrocicloocta[b]piridin-2-il)-N^β-(4-(4-metilpiperazin-1-il)fenil)-1H-1,2,4-triazol-3,5-diamina;

25 1-(5,6,7,8,9,10-hexahidrocicloocta[b]piridin-2-il)-N^β-(4-(2-(pirrolidin-1-il)etoxi)fenil)-1H-1,2,4-triazol-3,5-diamina;

N^β-(3-fluoro-4-(4-(pirrolidin-1-il)piperidin-1-il)fenil)-1-(4-fenil-5,6,7,8,9,10-hexahidrocicloocta[b]piridin-2-il)-1H-1,2,4-triazol-3,5-diamina;

30 N^β-(4-(4-metilpiperazin-1-il)fenil)-1-(4-fenil-5,6,7,8,9,10-hexahidrocicloocta[b]piridin-2-il)-1H-1,2,4-triazol-3,5-diamina; y

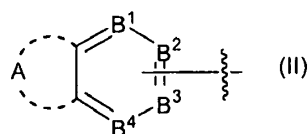
N^β-(4-(2-(pirrolidin-1-il)etoxi)fenil)-1-(4-fenil-5,6,7,8,9,10-hexahidrocicloocta[b]piridin-2-il)-1H-1,2,4-triazol-3,5-diamina.

35 Otra realización de un compuesto de fórmula (Ia), como se ha expuesto antes, es el compuesto de fórmula (Ia) en la que:

40 R¹, R⁴ y R⁵ son cada uno hidrógeno;

40 R² es un heteroarilo monocíclico opcionalmente sustituido con uno o más sustituyentes seleccionados del grupo que consiste en alquilo, alqueno, halo, haloalquilo, haloalqueno, ciano, nitro, arilo opcionalmente sustituido, aralquilo
 45 opcionalmente sustituido, cicloalquilo opcionalmente sustituido, cicloalquilalquilo opcionalmente sustituido, heterociclilo opcionalmente sustituido, heterocicliclilalquilo opcionalmente sustituido, heteroarilo opcionalmente sustituido, heteroarilalquilo opcionalmente sustituido, -R¹⁵-OR¹⁴, -R¹⁵-OC(O)-R¹⁴, -R¹⁵-N(R¹⁴)₂, -R¹⁵-C(O)R¹⁴, -R¹⁵-C(O)OR¹⁴, -R¹⁵-C(O)N(R¹⁴)₂, -R¹⁵-N(R¹⁴)C(O)OR¹⁴, -R¹⁵-N(R¹⁴)C(O)R¹⁴, -R¹⁵-N(R¹⁴)S(O)_tR¹⁴ (donde t es 1 o 2), -R¹⁵-S(O)_tOR¹⁴ (donde t es 1 o 2), -R¹⁵-S(O)_pR¹⁴ (donde p es 0, 1 o 2) y -R¹⁵-S(O)_tN(R¹⁴)₂ (donde t es 1 o 2), donde cada R¹⁴ es independientemente hidrógeno, alquilo, haloalquilo, cicloalquilo, cicloalquilalquilo, arilo, aralquilo, heterociclilo, heterocicliclilalquilo, heteroarilo o heteroarilalquilo, y cada R¹⁵ es, de
 50 forma independiente, un enlace directo o una cadena alqueno o alqueno lineal o ramificada;

R³ es un heteroarilo bicíclico de fórmula (II):



55 en la que:

60 A es una cadena alqueno que contiene seis carbonos, donde uno o dos carbonos de la cadena alqueno están opcionalmente reemplazados por -NR⁹-, =N-, -O-, -S(O)_p- (donde p es 0, 1 o 2) o -P(O)_p- (donde p es 0, 1 o 2) y donde cada carbono en la cadena alqueno está, de forma independiente, opcionalmente sustituido con uno o dos sustituyentes seleccionados del grupo que consiste en oxo, tioxo, ciano, nitro, halo, haloalquilo, alquilo, cicloalquilo, cicloalquilalquilo, heteroarilo opcionalmente sustituido, heteroarilalquilo opcionalmente sustituido,

heterociclilo opcionalmente sustituido, heterociclilalquilo opcionalmente sustituido, $-R^{10}-OR^9$, $-R^{10}-OC(O)-R^9$, $-R^{10}-N(R^6)R^7$, $-R^{10}-C(O)R^9$, $-R^{10}-C(O)OR^9$, $-R^{10}-C(O)N(R^6)R^7$, $-R^{10}-N(R^6)C(O)OR^{14}$, $-R^{10}-N(R^6)C(O)R^9$, $-R^{10}-N(R^6)S(O)_tR^9$ (donde t es 1 o 2), $-R^{10}-S(O)_tOR^9$ (donde t es 1 o 2), $-R^{10}-S(O)_pR^9$ (donde p es 0, 1 o 2) y $-R^{10}-S(O)_tN(R^6)R^7$ (donde t es 1 o 2); y

5 B^1 , B^2 , B^3 y B^4 son cada uno, de forma independiente, $=C(R^8)-$ o $=N-$, con la condición de que al menos uno de B^1 , B^2 , B^3 y B^4 es $=N-$ y que uno de B^1 , B^2 , B^3 y B^4 es un carbono unido directamente al nitrógeno al que está unido R^3 ;

10 cada R^6 y R^7 se selecciona, de forma independiente, del grupo que consiste en hidrógeno, alquilo, alqueno, haloalquilo, hidroxialquilo, arilo opcionalmente sustituido, aralquilo opcionalmente sustituido, cicloalquilo opcionalmente sustituido, cicloalquilalquilo opcionalmente sustituido, heterociclilo opcionalmente sustituido, heterociclilalquilo opcionalmente sustituido, heteroarilo opcionalmente sustituido, heteroarilalquilo opcionalmente sustituido, $-R^{11}-OR^9$, $-R^{11}-CN$, $-R^{11}-NO_2$, $-R^{11}-N(R^9)_2$, $-R^{11}-C(O)OR^9$ y $-R^{11}-C(O)N(R^9)_2$, o cualquier R^6 y R^7 , junto con el nitrógeno común al que están unidos ambos, forman un *N*-heteroarilo opcionalmente sustituido o un *N*-heterociclilo opcionalmente sustituido;

20 cada R^8 se selecciona, de forma independiente, del grupo que consiste en hidrógeno, ciano, nitro, halo, haloalquilo, alquilo, cicloalquilo opcionalmente sustituido, cicloalquilalquilo opcionalmente sustituido, arilo opcionalmente sustituido, aralquilo opcionalmente sustituido, heteroarilo opcionalmente sustituido, heteroarilalquilo opcionalmente sustituido, heterociclilo opcionalmente sustituido, heterociclilalquilo opcionalmente sustituido, $-R^{10}-OR^9$, $-R^{10}-OC(O)-R^9$, $-R^{10}-N(R^6)R^7$, $-R^{10}-C(O)R^9$, $-R^{10}-C(O)OR^9$, $-R^{10}-C(O)N(R^6)R^7$, $-R^{10}-N(R^6)C(O)OR^{14}$, $-R^{10}-N(R^6)C(O)R^9$, $-R^{10}-N(R^6)S(O)_tR^9$ (donde t es 1 o 2), $-R^{10}-S(O)_tOR^9$ (donde t es 1 o 2), $-R^{10}-S(O)_pR^9$ (donde p es 0, 1 o 2) y $-R^{10}-S(O)_tN(R^6)R^7$ (donde t es 1 o 2);

25 cada R^9 se selecciona, de forma independiente, del grupo que consiste en hidrógeno, alquilo, alqueno, haloalquilo, haloalqueno, arilo opcionalmente sustituido, aralquilo opcionalmente sustituido, cicloalquilo opcionalmente sustituido, cicloalquilalquilo opcionalmente sustituido, heterociclilo opcionalmente sustituido, heterociclilalquilo opcionalmente sustituido, heteroarilo opcionalmente sustituido y heteroarilalquilo opcionalmente sustituido;

30 cada R^{10} se selecciona, de forma independiente, del grupo que consiste en un enlace directo y una cadena alqueno lineal o ramificada opcionalmente sustituida; y

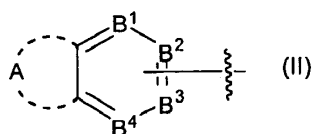
35 cada R^{11} es una cadena alqueno lineal o ramificada opcionalmente sustituida.

Otra realización de un compuesto de fórmula (Ia), como se ha expuesto antes, es el compuesto de fórmula (Ia) en la que:

40 R^1 , R^4 y R^5 son cada uno hidrógeno;

45 R^2 es piridinilo opcionalmente sustituido con uno o más sustituyentes seleccionados del grupo que consiste en alquilo, alqueno, halo, haloalquilo, haloalqueno, ciano, nitro, arilo opcionalmente sustituido, aralquilo opcionalmente sustituido, cicloalquilo opcionalmente sustituido, cicloalquilalquilo opcionalmente sustituido, heterociclilo opcionalmente sustituido, heterociclilalquilo opcionalmente sustituido, heteroarilo opcionalmente sustituido, heteroarilalquilo opcionalmente sustituido, $-R^{15}-OR^{14}$, $-R^{15}-OC(O)-R^{14}$, $-R^{15}-N(R^{14})_2$, $-R^{15}-C(O)R^{14}$, $-R^{15}-C(O)OR^{14}$, $-R^{15}-C(O)N(R^{14})_2$, $-R^{15}-N(R^{14})C(O)OR^{14}$, $-R^{15}-N(R^{14})C(O)R^{14}$, $-R^{15}-N(R^{14})S(O)_tR^{14}$ (donde t es 1 o 2), $-R^{15}-S(O)_tOR^{14}$ (donde t es 1 o 2), $-R^{15}-S(O)_pR^{14}$ (donde p es 0, 1 o 2) y $-R^{15}-S(O)_tN(R^{14})_2$ (donde t es 1 o 2), donde cada R^{14} es independientemente hidrógeno, alquilo, haloalquilo, cicloalquilo, cicloalquilalquilo, arilo, aralquilo, heterociclilo, heterociclilalquilo, heteroarilo o heteroarilalquilo, y cada R^{15} es, de forma independiente, un enlace directo o una cadena alqueno o alqueno lineal o ramificada;

50 R^3 es un heteroarilo bicíclico de fórmula (II):



55 en la que:

60 A es una cadena alqueno que contiene seis carbonos, donde cada carbono en la cadena alqueno está, de forma independiente, opcionalmente sustituido con uno o dos sustituyentes seleccionados del grupo que consiste en oxo, tioxo, ciano, nitro, halo, haloalquilo, alquilo, cicloalquilo, cicloalquilalquilo, heteroarilo opcionalmente sustituido, heteroarilalquilo opcionalmente sustituido, heterociclilo opcionalmente sustituido, heterociclilalquilo opcionalmente sustituido, $-R^{10}-OR^9$, $-R^{10}-OC(O)-R^9$, $-R^{10}-N(R^6)R^7$, $-R^{10}-C(O)R^9$, $-R^{10}-$

$C(O)OR^9$, $-R^{10}-C(O)N(R^6)R^7$, $-R^{10}-N(R^6)C(O)OR^{14}$, $-R^{10}-N(R^6)C(O)R^9$, $-R^{10}-N(R^6)S(O)_tR^9$ (donde t es 1 o 2), $-R^{10}-S(O)_tOR^9$ (donde t es 1 o 2), $-R^{10}-S(O)_pR^9$ (donde p es 0, 1 o 2) y $-R^{10}-S(O)_tN(R^6)R^7$ (donde t es 1 o 2); y

B^1 es el carbono unido directamente al nitrógeno al que está unido R^3 , B^2 y B^4 son ambos =N- y B^3 es =C(R^8)-;

5 cada R^6 y R^7 se selecciona, de forma independiente, del grupo que consiste en hidrógeno, alquilo, alqueno, haloalquilo, hidroalquilo, arilo opcionalmente sustituido, aralquilo opcionalmente sustituido, cicloalquilo opcionalmente sustituido, cicloalquilalquilo opcionalmente sustituido, heterociclilo opcionalmente sustituido, heterocicilalquilo opcionalmente sustituido, heteroarilo opcionalmente sustituido, heteroarilalquilo opcionalmente sustituido, $-R^{11}-OR^9$, $-R^{11}-CN$, $-R^{11}-NO_2$, $-R^{11}-N(R^9)_2$, $-R^{11}-C(O)OR^9$ y $-R^{11}-C(O)N(R^9)_2$, o cualquier R^6 y R^7 , junto con el nitrógeno común al que están unidos ambos, forman un *N*-heteroarilo opcionalmente sustituido o un *N*-heterociclilo opcionalmente sustituido;

15 cada R^8 se selecciona, de forma independiente, del grupo que consiste en hidrógeno, ciano, nitro, halo, haloalquilo, alquilo, cicloalquilo opcionalmente sustituido, cicloalquilalquilo opcionalmente sustituido, heteroarilo opcionalmente sustituido, heteroarilalquilo opcionalmente sustituido, heterociclilo opcionalmente sustituido, heterocicilalquilo opcionalmente sustituido, $-R^{10}-OR^9$, $-R^{10}-OC(O)-R^9$, $-R^{10}-N(R^6)R^7$, $-R^{10}-C(O)R^9$, $-R^{10}-C(O)OR^9$, $-R^{10}-C(O)N(R^6)R^7$, $-R^{10}-N(R^6)C(O)OR^{14}$, $-R^{10}-N(R^6)C(O)R^9$, $-R^{10}-N(R^6)S(O)_tR^9$ (donde t es 1 o 2), $-R^{10}-S(O)_tOR^9$ (donde t es 1 o 2), $-R^{10}-S(O)_pR^9$ (donde p es 0, 1 o 2) y $-R^{10}-S(O)_tN(R^6)R^7$ (donde t es 1 o 2);

20 cada R^9 se selecciona, de forma independiente, del grupo que consiste en hidrógeno, alquilo, alqueno, haloalquilo, haloalqueno, arilo opcionalmente sustituido, aralquilo opcionalmente sustituido, cicloalquilo opcionalmente sustituido, cicloalquilalquilo opcionalmente sustituido, heterociclilo opcionalmente sustituido, heterocicilalquilo opcionalmente sustituido, heteroarilo opcionalmente sustituido y heteroarilalquilo opcionalmente sustituido;

25 cada R^{10} se selecciona, de forma independiente, del grupo que consiste en un enlace directo y una cadena alquilo lineal o ramificada opcionalmente sustituida; y

30 cada R^{11} es una cadena alquilo lineal o ramificada opcionalmente sustituida.

Otra realización de un compuesto de fórmula (Ia), como se ha expuesto antes, es el compuesto de fórmula (Ia) seleccionado del grupo que consiste en:

35 N^3 -(6-(4-(azepan-1-il)piperidin-1-il)piridin-3-il)-1-(5,6,7,8,9,10-hexahidrocicloocta[*d*]pirimidin-4-il)-1*H*-1,2,4-triazol-3,5-diamina; y

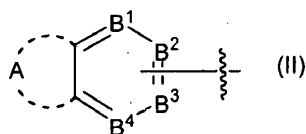
N^3 -(6-(4-((pirrolidin-1-il)metil)piperidin-1-il)piridin-3-il)-1-(5,6,7,8,9,10-hexahidrocicloocta[*d*]pirimidin-4-il)-1*H*-1,2,4-triazol-3,5-diamina.

40 Otra realización de un compuesto de fórmula (Ia), como se ha expuesto antes, es el compuesto de fórmula (Ia) en la que:

R^1 , R^4 y R^5 son cada uno hidrógeno;

45 R^2 es un arilo bicíclico o un heteroarilo bicíclico, cada uno opcionalmente sustituido con uno o más sustituyentes seleccionados del grupo que consiste en alquilo, alqueno, halo, haloalquilo, haloalqueno, oxo, tioxo, ciano, nitro, arilo opcionalmente sustituido, aralquilo opcionalmente sustituido, cicloalquilo opcionalmente sustituido, cicloalquilalquilo opcionalmente sustituido, heterociclilo opcionalmente sustituido, heterocicilalquilo opcionalmente sustituido, heteroarilo opcionalmente sustituido, heteroarilalquilo opcionalmente sustituido, $-R^{15}-OR^{14}$, $-R^{15}-OC(O)-R^{14}$, $-R^{15}-N(R^{14})_2$, $-R^{15}-C(O)R^{14}$, $-R^{15}-C(O)OR^{14}$, $-R^{15}-C(O)N(R^{14})_2$, $-R^{15}-N(R^{14})C(O)OR^{14}$, $-R^{15}-N(R^{14})C(O)R^{14}$, $-R^{15}-N(R^{14})S(O)_tR^{14}$ (donde t es 1 o 2), $-R^{15}-S(O)_tOR^{14}$ (donde t es 1 o 2), $-R^{15}-S(O)_pR^{14}$ (donde p es 0, 1 o 2) y $-R^{15}-S(O)_tN(R^{14})_2$ (donde t es 1 o 2), donde cada R^{14} es independientemente hidrógeno, alquilo, haloalquilo, cicloalquilo, cicloalquilalquilo, arilo, aralquilo, heterociclilo, heterocicilalquilo, heteroarilo o heteroarilalquilo, y cada R^{15} es, de forma independiente, un enlace directo o una cadena alquilo lineal o ramificada;

R^3 es un arilo bicíclico o un heteroarilo bicíclico de fórmula (II):



60 en la que:

A es una cadena alquileo que contiene seis carbonos, donde uno o dos carbonos de la cadena alquileo están opcionalmente reemplazados por $-NR^9$, $=N-$, $-O-$, $-S(O)_p-$ (donde p es 0, 1 o 2) o $-P(O)_p-$ (donde p es 0, 1 o 2) y donde cada carbono en la cadena alquileo está, de forma independiente, opcionalmente sustituido con uno o dos sustituyentes seleccionados del grupo que consiste en oxo, tioxo, ciano, nitro, halo, haloalquilo, alquilo, cicloalquilo, cicloalquilalquilo, heteroarilo opcionalmente sustituido, heteroarilalquilo opcionalmente sustituido, heterociclilo opcionalmente sustituido, heterocicilalquilo opcionalmente sustituido, $-R^{10}-OR^9$, $-R^{10}-OC(O)-R^9$, $-R^{10}-N(R^6)R^7$, $-R^{10}-C(O)R^9$, $-R^{10}-C(O)OR^9$, $-R^{10}-C(O)N(R^6)R^7$, $-R^{10}-N(R^6)C(O)OR^9$, $-R^{10}-N(R^6)C(O)R^9$, $-R^{10}-N(R^6)S(O)_tR^9$ (donde t es 1 o 2), $-R^{10}-S(O)_tOR^9$ (donde t es 1 o 2), $-R^{10}-S(O)_pR^9$ (donde p es 0, 1 o 2) y $-R^{10}-S(O)_tN(R^6)R^7$ (donde t es 1 o 2); y

B^1 , B^2 , B^3 y B^4 son cada uno, de forma independiente, $=C(R^8)-$ o $=N-$, con la condición de que uno de B^1 , B^2 , B^3 y B^4 es un carbono unido directamente al nitrógeno al que está unido R^3 ;

cada R^6 y R^7 se selecciona, de forma independiente, del grupo que consiste en hidrógeno, alquilo, alqueno, haloalquilo, hidroxialquilo, arilo opcionalmente sustituido, aralquilo opcionalmente sustituido, cicloalquilo opcionalmente sustituido, cicloalquilalquilo opcionalmente sustituido, heterociclilo opcionalmente sustituido, heterocicilalquilo opcionalmente sustituido, heteroarilo opcionalmente sustituido, heteroarilalquilo opcionalmente sustituido, $-R^{11}-OR^9$, $-R^{11}-CN$, $-R^{11}-NO_2$, $-R^{11}-N(R^9)_2$, $-R^{11}-C(O)OR^9$ y $-R^{11}-C(O)N(R^9)_2$, o cualquier R^6 y R^7 , junto con el nitrógeno común al que están unidos ambos, forman un *N*-heteroarilo opcionalmente sustituido o un *N*-heterociclilo opcionalmente sustituido;

cada R^8 se selecciona, de forma independiente, del grupo que consiste en hidrógeno, ciano, nitro, halo, haloalquilo, alquilo, cicloalquilo opcionalmente sustituido, cicloalquilalquilo opcionalmente sustituido, heteroarilo opcionalmente sustituido, heteroarilalquilo opcionalmente sustituido, heterociclilo opcionalmente sustituido, heterocicilalquilo opcionalmente sustituido, $-R^{10}-OR^9$, $-R^{10}-OC(O)-R^9$, $-R^{10}-N(R^6)R^7$, $-R^{10}-C(O)R^9$, $-R^{10}-C(O)OR^9$, $-R^{10}-C(O)N(R^6)R^7$, $-R^{10}-N(R^6)C(O)OR^9$, $-R^{10}-N(R^6)C(O)R^9$, $-R^{10}-N(R^6)S(O)_tR^9$ (donde t es 1 o 2), $-R^{10}-S(O)_tOR^9$ (donde t es 1 o 2), $-R^{10}-S(O)_pR^9$ (donde p es 0, 1 o 2) y $-R^{10}-S(O)_tN(R^6)R^7$ (donde t es 1 o 2);

cada R^9 se selecciona, de forma independiente, del grupo que consiste en hidrógeno, alquilo, alqueno, haloalquilo, haloalqueno, arilo opcionalmente sustituido, aralquilo opcionalmente sustituido, cicloalquilo opcionalmente sustituido, cicloalquilalquilo opcionalmente sustituido, heterociclilo opcionalmente sustituido, heterocicilalquilo opcionalmente sustituido, heteroarilo opcionalmente sustituido y heteroarilalquilo opcionalmente sustituido;

cada R^{10} se selecciona, de forma independiente, del grupo que consiste en un enlace directo y una cadena alquileo lineal o ramificada opcionalmente sustituida; y

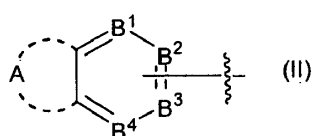
cada R^{11} es una cadena alquileo lineal o ramificada opcionalmente sustituida.

Otra realización de un compuesto de fórmula (Ia), como se ha expuesto antes, es el compuesto de fórmula (Ia) en la que:

R^1 , R^4 y R^5 son cada uno hidrógeno;

R^2 es un arilo bicíclico o un heteroarilo bicíclico, cada uno opcionalmente sustituido con uno o más sustituyentes seleccionados del grupo que consiste en alquilo, alqueno, halo, haloalquilo, haloalqueno, oxo, tioxo, ciano, nitro, arilo opcionalmente sustituido, aralquilo opcionalmente sustituido, cicloalquilo opcionalmente sustituido, cicloalquilalquilo opcionalmente sustituido, heterociclilo opcionalmente sustituido, heterocicilalquilo opcionalmente sustituido, heteroarilo opcionalmente sustituido, heteroarilalquilo opcionalmente sustituido, $-R^{15}-OR^{14}$, $-R^{15}-OC(O)-R^{14}$, $-R^{15}-N(R^{14})_2$, $-R^{15}-C(O)R^{14}$, $-R^{15}-C(O)OR^{14}$, $-R^{15}-C(O)N(R^{14})_2$, $-R^{15}-N(R^{14})C(O)OR^{14}$, $-R^{15}-N(R^{14})C(O)R^{14}$, $-R^{15}-N(R^{14})S(O)_tR^{14}$ (donde t es 1 o 2), $-R^{15}-S(O)_tOR^{14}$ (donde t es 1 o 2), $-R^{15}-S(O)_pR^{14}$ (donde p es 0, 1 o 2) y $-R^{15}-S(O)_tN(R^{14})_2$ (donde t es 1 o 2), donde cada R^{14} es independientemente hidrógeno, alquilo, haloalquilo, cicloalquilo, cicloalquilalquilo, arilo, aralquilo, heterociclilo, heterocicilalquilo, heteroarilo o heteroarilalquilo, y cada R^{15} es, de forma independiente, un enlace directo o una cadena alquileo o alqueno lineal o ramificada;

R^3 es un arilo bicíclico de fórmula (II):



en la que:

A es una cadena alquileo que contiene seis carbonos, donde cada carbono en la cadena alquileo está, de

forma independiente, opcionalmente sustituido con uno o dos sustituyentes seleccionados del grupo que consiste en oxo, tioxo, ciano, nitro, halo, haloalquilo, alquilo, cicloalquilo, cicloalquilalquilo, heteroarilo opcionalmente sustituido, heteroarilalquilo opcionalmente sustituido, heterociclilo opcionalmente sustituido, heterocicilalquilo opcionalmente sustituido, $-R^{10}-OR^9$, $-R^{10}-OC(O)-R^9$, $-R^{10}-N(R^6)R^7$, $-R^{10}-C(O)R^9$, $-R^{10}-C(O)OR^9$, $-R^{10}-C(O)N(R^6)R^7$, $-R^{10}-N(R^6)C(O)OR^{14}$, $-R^{10}-N(R^6)C(O)R^9$, $-R^{10}-N(R^6)S(O)_tR^9$ (donde t es 1 o 2), $-R^{10}-S(O)_tOR^9$ (donde t es 1 o 2), $-R^{10}-S(O)_pR^9$ (donde p es 0, 1 o 2) y $-R^{10}-S(O)_tN(R^6)R^7$ (donde t es 1 o 2); y

B^1 , B^2 , B^3 y B^4 son cada uno, de forma independiente, $=C(R^8)-$, con la condición de que uno de B^1 , B^2 , B^3 y B^4 es un carbono unido directamente al nitrógeno al que está unido R^3 ;

cada R^6 y R^7 se selecciona, de forma independiente, del grupo que consiste en hidrógeno, alquilo, alqueno, haloalquilo, hidroxialquilo, arilo opcionalmente sustituido, aralquilo opcionalmente sustituido, cicloalquilo opcionalmente sustituido, cicloalquilalquilo opcionalmente sustituido, heterociclilo opcionalmente sustituido, heterocicilalquilo opcionalmente sustituido, heteroarilo opcionalmente sustituido, heteroarilalquilo opcionalmente sustituido, $-R^{11}-OR^9$, $-R^{11}-CN$, $-R^{11}-NO_2$, $-R^{11}-N(R^9)_2$, $-R^{11}-C(O)OR^9$ y $-R^{11}-C(O)N(R^9)_2$, o cualquier R^6 y R^7 , junto con el nitrógeno común al que están unidos ambos, forman un *N*-heteroarilo opcionalmente sustituido o un *N*-heterociclilo opcionalmente sustituido;

cada R^8 se selecciona, de forma independiente, del grupo que consiste en hidrógeno, ciano, nitro, halo, haloalquilo, alquilo, cicloalquilo opcionalmente sustituido, cicloalquilalquilo opcionalmente sustituido, heteroarilo opcionalmente sustituido, heteroarilalquilo opcionalmente sustituido, heterociclilo opcionalmente sustituido, heterocicilalquilo opcionalmente sustituido, $-R^{10}-OR^9$, $-R^{10}-OC(O)-R^9$, $-R^{10}-N(R^6)R^7$, $-R^{10}-C(O)R^9$, $-R^{10}-C(O)OR^9$, $-R^{10}-C(O)N(R^6)R^7$, $-R^{10}-N(R^6)C(O)OR^{14}$, $-R^{10}-N(R^6)C(O)R^9$, $-R^{10}-N(R^6)S(O)_tR^9$ (donde t es 1 o 2), $-R^{10}-S(O)_tOR^9$ (donde t es 1 o 2), $-R^{10}-S(O)_pR^9$ (donde p es 0, 1 o 2) y $-R^{10}-S(O)_tN(R^6)R^7$ (donde t es 1 o 2);

cada R^9 se selecciona, de forma independiente, del grupo que consiste en hidrógeno, alquilo, alqueno, haloalquilo, haloalqueno, arilo opcionalmente sustituido, aralquilo opcionalmente sustituido, cicloalquilo opcionalmente sustituido, cicloalquilalquilo opcionalmente sustituido, heterociclilo opcionalmente sustituido, heterocicilalquilo opcionalmente sustituido, heteroarilo opcionalmente sustituido y heteroarilalquilo opcionalmente sustituido;

cada R^{10} se selecciona, de forma independiente, del grupo que consiste en un enlace directo y una cadena alquileno lineal o ramificada opcionalmente sustituida; y

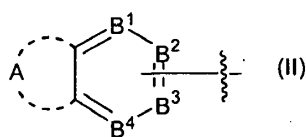
cada R^{11} es una cadena alquileno lineal o ramificada opcionalmente sustituida.

Otra realización de un compuesto de fórmula (Ia), como se ha expuesto antes, es el compuesto de fórmula (Ia) en la que:

R^1 , R^4 y R^5 son cada uno hidrógeno;

R^2 es un arilo bicíclico o un heteroarilo bicíclico, cada uno opcionalmente sustituido con uno o más sustituyentes seleccionados del grupo que consiste en alquilo, alqueno, halo, haloalquilo, haloalqueno, oxo, tioxo, ciano, nitro, arilo opcionalmente sustituido, aralquilo opcionalmente sustituido, cicloalquilo opcionalmente sustituido, cicloalquilalquilo opcionalmente sustituido, heterociclilo opcionalmente sustituido, heterocicilalquilo opcionalmente sustituido, heteroarilo opcionalmente sustituido, heteroarilalquilo opcionalmente sustituido, $-R^{15}-OR^{14}$, $-R^{15}-OC(O)-R^{14}$, $-R^{15}-N(R^{14})_2$, $-R^{15}-C(O)R^{14}$, $-R^{15}-C(O)OR^{14}$, $-R^{15}-C(O)N(R^{14})_2$, $-R^{15}-N(R^{14})C(O)OR^{14}$, $-R^{15}-N(R^{14})C(O)R^{14}$, $-R^{15}-N(R^{14})S(O)_tR^{14}$ (donde t es 1 o 2), $-R^{15}-S(O)_tOR^{14}$ (donde t es 1 o 2), $-R^{15}-S(O)_pR^{14}$ (donde p es 0, 1 o 2) y $-R^{15}-S(O)_tN(R^{14})_2$ (donde t es 1 o 2), donde cada R^{14} es independientemente hidrógeno, alquilo, haloalquilo, cicloalquilo, cicloalquilalquilo, arilo, aralquilo, heterociclilo, heterocicilalquilo, heteroarilo o heteroarilalquilo, y cada R^{15} es, de forma independiente, un enlace directo o una cadena alquileno o alqueno lineal o ramificada;

R^3 es un heteroarilo bicíclico de fórmula (II):



en la que:

A es una cadena alquileno que contiene seis carbonos, donde uno o dos carbonos de la cadena alquileno están opcionalmente reemplazados por $-NR^9$, $=N-$, $-O-$, $-S(O)_p-$ (donde p es 0, 1 o 2) o $-P(O)_p-$ (donde p es 0, 1 o 2) y donde cada carbono en la cadena alquileno está, de forma independiente, opcionalmente sustituido con uno o dos sustituyentes seleccionados del grupo que consiste en oxo, tioxo, ciano, nitro, halo, haloalquilo, alquilo,

cicloalquilo, cicloalquilalquilo, heteroarilo opcionalmente sustituido, heteroarilalquilo opcionalmente sustituido, heterociclilo opcionalmente sustituido, heterocicilalquilo opcionalmente sustituido, $-R^{10}-OR^9$, $-R^{10}-OC(O)-R^9$, $-R^{10}-N(R^6)R^7$, $-R^{10}-C(O)R^9$, $-R^{10}-C(O)OR^9$, $-R^{10}-C(O)N(R^6)R^7$, $-R^{10}-N(R^6)C(O)OR^{14}$, $-R^{10}-N(R^6)C(O)R^9$, $-R^{10}-N(R^6)S(O)_tR^9$ (donde t es 1 o 2), $-R^{10}-S(O)_tOR^9$ (donde t es 1 o 2), $-R^{10}-S(O)_pR^9$ (donde p es 0, 1 o 2) y $-R^{10}-S(O)_tN(R^6)R^7$ (donde t es 1 o 2); y

B^1 , B^2 , B^3 y B^4 son cada uno, de forma independiente, $=C(R^8)-$ o $=N-$, con la condición de que al menos uno de B^1 , B^2 , B^3 y B^4 es $=N-$ y que uno de B^1 , B^2 , B^3 y B^4 es un carbono unido directamente al nitrógeno al que está unido R^3 ;

cada R^6 y R^7 se selecciona, de forma independiente, del grupo que consiste en hidrógeno, alquilo, alqueno, haloalquilo, hidroxialquilo, arilo opcionalmente sustituido, aralquilo opcionalmente sustituido, cicloalquilo opcionalmente sustituido, cicloalquilalquilo opcionalmente sustituido, heterociclilo opcionalmente sustituido, heterocicilalquilo opcionalmente sustituido, heteroarilo opcionalmente sustituido, heteroarilalquilo opcionalmente sustituido, $-R^{11}-OR^9$, $-R^{11}-CN$, $-R^{11}-NO_2$, $-R^{11}-N(R^9)_2$, $-R^{11}-C(O)OR^9$ y $-R^{11}-C(O)N(R^9)_2$, o cualquier R^6 y R^7 , junto con el nitrógeno común al que están unidos ambos, forman un *N*-heteroarilo opcionalmente sustituido o un *N*-heterociclilo opcionalmente sustituido;

cada R^8 se selecciona, de forma independiente, del grupo que consiste en hidrógeno, ciano, nitro, halo, haloalquilo, alquilo, cicloalquilo opcionalmente sustituido, cicloalquilalquilo opcionalmente sustituido, heteroarilo opcionalmente sustituido, heteroarilalquilo opcionalmente sustituido, heterociclilo opcionalmente sustituido, heterocicilalquilo opcionalmente sustituido, $-R^{10}-OR^9$, $-R^{10}-OC(O)-R^9$, $-R^{10}-N(R^6)R^7$, $-R^{10}-C(O)R^9$, $-R^{10}-C(O)OR^9$, $-R^{10}-C(O)N(R^6)R^7$, $-R^{10}-N(R^6)C(O)OR^{14}$, $-R^{10}-N(R^6)C(O)R^9$, $-R^{10}-N(R^6)S(O)_tR^9$ (donde t es 1 o 2), $-R^{10}-S(O)_tOR^9$ (donde t es 1 o 2), $-R^{10}-S(O)_pR^9$ (donde p es 0, 1 o 2) y $-R^{10}-S(O)_tN(R^6)R^7$ (donde t es 1 o 2);

cada R^9 se selecciona, de forma independiente, del grupo que consiste en hidrógeno, alquilo, alqueno, haloalquilo, haloalqueno, arilo opcionalmente sustituido, aralquilo opcionalmente sustituido, cicloalquilo opcionalmente sustituido, cicloalquilalquilo opcionalmente sustituido, heterociclilo opcionalmente sustituido, heterocicilalquilo opcionalmente sustituido, heteroarilo opcionalmente sustituido y heteroarilalquilo opcionalmente sustituido;

cada R^{10} se selecciona, de forma independiente, del grupo que consiste en un enlace directo y una cadena alquilo lineal o ramificada opcionalmente sustituida; y

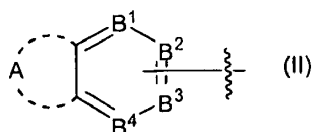
cada R^{11} es una cadena alquilo lineal o ramificada opcionalmente sustituida.

Otra realización de un compuesto de fórmula (Ia), como se ha expuesto antes, es el compuesto de fórmula (Ia) en la que:

R^1 , R^4 y R^5 son cada uno hidrógeno;

R^2 es un heteroarilo bicíclico seleccionado del grupo que consiste en benzotiazolilo, benzofuranilo, indolilo, benzimidazolilo, indazolilo, quinolinilo, isoquinolinilo, quinazolinilo, quinoxalinilo, imidazopirimidinilo, pirrolopirimidinilo, furopirimidinilo, tienopirimidinilo, tienopiridazinilo, furopiridazinilo, pirrolopiridazinilo, imidazopiridazinilo, tienopirazinilo, furopirazinilo, pirrolopirazinilo e imidazopirizinilo, cada uno opcionalmente sustituido con uno o más sustituyentes seleccionados del grupo que consiste en alquilo, alqueno, halo, haloalquilo, oxo, tioxo, ciano, nitro, $-R^{15}-OR^{14}$, $-R^{15}-OC(O)-R^{14}$, $-R^{15}-N(R^{14})_2$, $-R^{15}-C(O)R^{14}$, $-R^{15}-C(O)OR^{14}$, $-R^{15}-C(O)N(R^{14})_2$, $-R^{15}-N(R^{14})C(O)OR^{14}$, $=R^{15}-N(R^{14})C(O)R^{14}$, $-R^{15}-N(R^{14})S(O)_tR^{14}$ (donde t es 1 o 2), $-R^{15}-S(O)_tOR^{14}$ (donde t es 1 o 2), $-R^{15}-S(O)_pR^{14}$ (donde p es 0, 1 o 2) y $-R^{15}-S(O)_tN(R^{14})_2$ (donde t es 1 o 2), donde cada R^{14} es independientemente hidrógeno, alquilo, haloalquilo, cicloalquilo, cicloalquilalquilo, arilo, aralquilo, heterociclilo, heterocicilalquilo, heteroarilo o heteroarilalquilo, y cada R^{15} es, de forma independiente, un enlace directo o una cadena alquilo o alqueno lineal o ramificada;

R^3 es un heteroarilo bicíclico de fórmula (II):



en la que:

A es una cadena alquilo que contiene seis carbonos, donde cada carbono en la cadena alquilo está, de forma independiente, opcionalmente sustituido con uno o dos sustituyentes seleccionados del grupo que consiste en oxo, tioxo, ciano, nitro, halo, haloalquilo, alquilo, cicloalquilo, cicloalquilalquilo, heteroarilo opcionalmente sustituido, heteroarilalquilo opcionalmente sustituido, heterociclilo opcionalmente sustituido,

heterociclilalquilo opcionalmente sustituido, $-R^{10}-OR^9$, $-R^{10}-OC(O)-R^9$, $-R^{10}-N(R^6)R^7$, $-R^{10}-C(O)R^9$, $-R^{10}-C(O)OR^9$, $-R^{10}-C(O)N(R^6)R^7$, $-R^{10}-N(R^6)C(O)OR^{14}$, $-R^{10}-N(R^6)C(O)R^9$, $-R^{10}-N(R^6)S(O)_tR^9$ (donde t es 1 o 2), $-R^{10}-S(O)_tOR^9$ (donde t es 1 o 2), $-R^{10}-S(O)_pR^9$ (donde p es 0, 1 o 2) y $-R^{10}-S(O)_tN(R^6)R^7$ (donde t es 1 o 2); y

5 B^1 es =N-, B^2 es el carbono unido directamente al nitrógeno al que está unido R^3 , B^3 es =N- y B^4 es =C(R^8)-;

10 cada R^6 y R^7 se selecciona, de forma independiente, del grupo que consiste en hidrógeno, alquilo, alqueno, haloalquilo, hidroxialquilo, arilo opcionalmente sustituido, aralquilo opcionalmente sustituido, cicloalquilo opcionalmente sustituido, cicloalquilalquilo opcionalmente sustituido, heterociclilo opcionalmente sustituido, heterociclilalquilo opcionalmente sustituido, heteroarilo opcionalmente sustituido, heteroarilalquilo opcionalmente sustituido, $-R^{11}-OR^9$, $-R^{11}-CN$, $-R^{11}-NO_2$, $-R^{11}-N(R^9)_2$, $-R^{11}-C(O)OR^9$ y $-R^{11}-C(O)N(R^9)_2$, o cualquier R^6 y R^7 , junto con el nitrógeno común al que están unidos ambos, forman un *N*-heteroarilo opcionalmente sustituido o un *N*-heterociclilo opcionalmente sustituido;

15 cada R^8 se selecciona, de forma independiente, del grupo que consiste en hidrógeno, ciano, nitro, halo, haloalquilo, alquilo, cicloalquilo opcionalmente sustituido, cicloalquilalquilo opcionalmente sustituido, heteroarilo opcionalmente sustituido, heteroarilalquilo opcionalmente sustituido, heterociclilo opcionalmente sustituido, heterociclilalquilo opcionalmente sustituido, $-R^{10}-OR^9$, $-R^{10}-OC(O)-R^9$, $-R^{10}-N(R^6)R^7$, $-R^{10}-C(O)R^9$, $-R^{10}-C(O)OR^9$, $-R^{10}-C(O)N(R^6)R^7$, $-R^{10}-N(R^6)C(O)OR^{14}$, $-R^{10}-N(R^6)C(O)R^9$, $-R^{10}-N(R^6)S(O)_tR^9$ (donde t es 1 o 2), $-R^{10}-S(O)_tOR^9$ (donde t es 1 o 2), $-R^{10}-S(O)_pR^9$ (donde p es 0, 1 o 2) y $-R^{10}-S(O)_tN(R^6)R^7$ (donde t es 1 o 2);

20 cada R^9 se selecciona, de forma independiente, del grupo que consiste en hidrógeno, alquilo, alqueno, haloalquilo, haloalqueno, arilo opcionalmente sustituido, aralquilo opcionalmente sustituido, cicloalquilo opcionalmente sustituido, cicloalquilalquilo opcionalmente sustituido, heterociclilo opcionalmente sustituido, heterociclilalquilo opcionalmente sustituido, heteroarilo opcionalmente sustituido y heteroarilalquilo opcionalmente sustituido;

25 cada R^{10} se selecciona, de forma independiente, del grupo que consiste en un enlace directo y una cadena alquileno lineal o ramificada opcionalmente sustituida; y

30 cada R^{11} es una cadena alquileno lineal o ramificada opcionalmente sustituida.

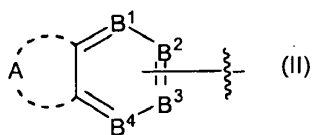
Otra realización de un compuesto de fórmula (Ia), como se ha expuesto antes, es el compuesto de fórmula (Ia) que es 1-(5,6,7,8,9,10-hexahidrocicloocta[d]pirimidin-2-il)-*N*³-(2-metil-1,2,3,4-tetrahydroisoquinolin-7-il)-1*H*-1,2,4-triazol-3,5-diamina.

35 Otra realización de un compuesto de fórmula (Ia), como se ha expuesto antes, es el compuesto de fórmula (Ia) en la que:

40 R^1 , R^4 y R^5 son cada uno hidrógeno;

45 R^2 es un arilo tricíclico o un heteroarilo tricíclico, cada uno opcionalmente sustituido con uno o más sustituyentes seleccionados del grupo que consiste en alquilo, alqueno, halo, haloalquilo, haloalqueno, oxo, tioxo, ciano, nitro, arilo opcionalmente sustituido, aralquilo opcionalmente sustituido, cicloalquilo opcionalmente sustituido, cicloalquilalquilo opcionalmente sustituido, heterociclilo opcionalmente sustituido, heterociclilalquilo opcionalmente sustituido, heteroarilo opcionalmente sustituido, heteroarilalquilo opcionalmente sustituido, $-R^{15}-OR^{14}$, $-R^{15}-OC(O)-R^{14}$, $-R^{15}-N(R^{14})_2$, $-R^{15}-C(O)R^{14}$, $-R^{15}-C(O)OR^{14}$, $-R^{15}-C(O)N(R^{14})_2$, $-R^{15}-N(R^{14})C(O)OR^{14}$, $-R^{15}-N(R^{14})C(O)R^{14}$, $-R^{15}-N(R^{14})S(O)_tR^{14}$ (donde t es 1 o 2), $-R^{15}-S(O)_tOR^{14}$ (donde t es 1 o 2), $-R^{15}-S(O)_pR^{14}$ (donde p es 0, 1 o 2) y $-R^{15}-S(O)_tN(R^{14})_2$ (donde t es 1 o 2), donde cada R^{14} es independientemente hidrógeno, alquilo, haloalquilo, cicloalquilo, cicloalquilalquilo, arilo, aralquilo, heterociclilo, heterociclilalquilo, heteroarilo o heteroarilalquilo, y cada R^{15} es, de forma independiente, un enlace directo o una cadena alquileno o alqueno lineal o ramificada;

R^3 es un arilo bicíclico o un heteroarilo bicíclico de fórmula (II):



en la que:

60 A es una cadena alquileno que contiene seis carbonos, donde uno o dos carbonos de la cadena alquileno están opcionalmente reemplazados por $-NR^9$, =N-, -O-, $-S(O)_p$ - (donde p es 0, 1 o 2) o $-P(O)_p$ - (donde p es 0, 1 o 2) y donde cada carbono en la cadena alquileno está, de forma independiente, opcionalmente sustituido con uno o dos sustituyentes seleccionados del grupo que consiste en oxo, tioxo, ciano, nitro, halo, haloalquilo, alquilo,

5 cicloalquilo, cicloalquilalquilo, heteroarilo opcionalmente sustituido, heteroarilalquilo opcionalmente sustituido, heterociclilo opcionalmente sustituido, heterociclilalquilo opcionalmente sustituido, $-R^{10}-OR^9$, $-R^{10}-OC(O)-R^9$, $-R^{10}-N(R^6)R^7$, $-R^{10}-C(O)R^9$, $-R^{10}-C(O)OR^9$, $-R^{10}-C(O)N(R^6)R^7$, $-R^{10}-N(R^6)C(O)OR^{14}$, $-R^{10}-N(R^6)C(O)R^9$, $-R^{10}-N(R^6)S(O)_tR^9$ (donde t es 1 o 2), $-R^{10}-S(O)_tOR^9$ (donde t es 1 o 2), $-R^{10}-S(O)_pR^9$ (donde p es 0, 1 o 2) y $-R^{10}-S(O)_tN(R^6)R^7$ (donde t es 1 o 2); y

B^1 , B^2 , B^3 y B^4 son cada uno, de forma independiente, $=C(R^8)-$ o $=N-$, con la condición de que uno de B^1 , B^2 , B^3 y B^4 es un carbono unido directamente al nitrógeno al que está unido R^3 ;

10 cada R^6 y R^7 se selecciona, de forma independiente, del grupo que consiste en hidrógeno, alquilo, alqueno, haloalquilo, hidroalquilo, arilo opcionalmente sustituido, aralquilo opcionalmente sustituido, cicloalquilo opcionalmente sustituido, cicloalquilalquilo opcionalmente sustituido, heterociclilo opcionalmente sustituido, heterociclilalquilo opcionalmente sustituido, heteroarilo opcionalmente sustituido, heteroarilalquilo opcionalmente sustituido, $-R^{11}-OR^9$, $-R^{11}-CN$, $-R^{11}-NO_2$, $-R^{11}-N(R^9)_2$, $-R^{11}-C(O)OR^9$ y $-R^{11}-C(O)N(R^9)_2$, o cualquier R^6 y R^7 , junto con el nitrógeno común al que están unidos ambos, forman un *N*-heteroarilo opcionalmente sustituido o un *N*-heterociclilo opcionalmente sustituido;

20 cada R^8 se selecciona, de forma independiente, del grupo que consiste en hidrógeno, ciano, nitro, halo, haloalquilo, alquilo, cicloalquilo opcionalmente sustituido, cicloalquilalquilo opcionalmente sustituido, heteroarilo opcionalmente sustituido, heteroarilalquilo opcionalmente sustituido, heterociclilo opcionalmente sustituido, heterociclilalquilo opcionalmente sustituido, $-R^{10}-OR^9$, $-R^{10}-OC(O)-R^9$, $-R^{10}-N(R^6)R^7$, $-R^{10}-C(O)R^9$, $-R^{10}-C(O)OR^9$, $-R^{10}-C(O)N(R^6)R^7$, $-R^{10}-N(R^6)C(O)OR^{14}$, $-R^{10}-N(R^6)C(O)R^9$, $-R^{10}-N(R^6)S(O)_tR^9$ (donde t es 1 o 2), $-R^{10}-S(O)_tOR^9$ (donde t es 1 o 2), $-R^{10}-S(O)_pR^9$ (donde p es 0, 1 o 2) y $-R^{10}-S(O)_tN(R^6)R^7$ (donde t es 1 o 2);

25 cada R^9 se selecciona, de forma independiente, del grupo que consiste en hidrógeno, alquilo, alqueno, haloalquilo, haloalqueno, arilo opcionalmente sustituido, aralquilo opcionalmente sustituido, cicloalquilo opcionalmente sustituido, cicloalquilalquilo opcionalmente sustituido, heterociclilo opcionalmente sustituido, heterociclilalquilo opcionalmente sustituido, heteroarilo opcionalmente sustituido y heteroarilalquilo opcionalmente sustituido;

30 cada R^{10} se selecciona, de forma independiente, del grupo que consiste en un enlace directo y una cadena alquilo lineal o ramificada opcionalmente sustituida; y

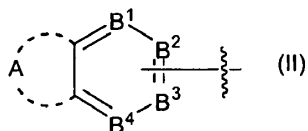
cada R^{11} es una cadena alquilo lineal o ramificada opcionalmente sustituida.

35 Otra realización de un compuesto de fórmula (Ia), como se ha expuesto antes, es el compuesto de fórmula (Ia) en la que:

R^1 , R^4 y R^5 son cada uno hidrógeno;

40 R^2 es un arilo tricíclico o un heteroarilo tricíclico, cada uno opcionalmente sustituido con uno o más sustituyentes seleccionados del grupo que consiste en alquilo, alqueno, halo, haloalquilo, haloalqueno, oxo, tioxo, ciano, nitro, arilo opcionalmente sustituido, aralquilo opcionalmente sustituido, cicloalquilo opcionalmente sustituido, cicloalquilalquilo opcionalmente sustituido, heterociclilo opcionalmente sustituido, heterociclilalquilo opcionalmente sustituido, heteroarilo opcionalmente sustituido, heteroarilalquilo opcionalmente sustituido, $-R^{15}-OR^{14}$, $-R^{15}-OC(O)-R^{14}$, $-R^{15}-N(R^{14})_2$, $-R^{15}-C(O)R^{14}$, $-R^{15}-C(O)OR^{14}$, $-R^{15}-C(O)N(R^{14})_2$, $-R^{15}-N(R^{14})C(O)OR^{14}$, $-R^{15}-N(R^{14})C(O)R^{14}$, $-R^{15}-N(R^{14})S(O)_tR^{14}$ (donde t es 1 o 2), $-R^{15}-S(O)_tOR^{14}$ (donde t es 1 o 2), $-R^{15}-S(O)_pR^{14}$ (donde p es 0, 1 o 2) y $-R^{15}-S(O)_tN(R^{14})_2$ (donde t es 1 o 2), donde cada R^{14} es independientemente hidrógeno, alquilo, haloalquilo, cicloalquilo, cicloalquilalquilo, arilo, aralquilo, heterociclilo, heterociclilalquilo, heteroarilo o heteroarilalquilo, y cada R^{15} es, de forma independiente, un enlace directo o una cadena alquilo lineal o ramificada;

R^3 es un arilo bicíclico de fórmula (II):



55 en la que:

60 A es una cadena alquilo que contiene seis carbonos, donde cada carbono en la cadena alquilo está, de forma independiente, opcionalmente sustituido con uno o dos sustituyentes seleccionados del grupo que consiste en oxo, tioxo, ciano, nitro, halo, haloalquilo, alquilo, cicloalquilo, cicloalquilalquilo, heteroarilo opcionalmente sustituido, heteroarilalquilo opcionalmente sustituido, heterociclilo opcionalmente sustituido, heterociclilalquilo opcionalmente sustituido, $-R^{10}-OR^9$, $-R^{10}-OC(O)-R^9$, $-R^{10}-N(R^6)R^7$, $-R^{10}-C(O)R^9$, $-R^{10}-$

$C(O)OR^9$, $-R^{10}-C(O)N(R^6)R^7$, $-R^{10}-N(R^6)C(O)OR^{14}$, $-R^{10}-N(R^6)C(O)R^9$, $-R^{10}-N(R^6)S(O)_tR^9$ (donde t es 1 o 2), $-R^{10}-S(O)_iOR^9$ (donde t es 1 o 2), $-R^{10}-S(O)_pR^9$ (donde p es 0, 1 o 2) y $-R^{10}-S(O)_iN(R^6)R^7$ (donde t es 1 o 2); y

B^1 , B^2 , B^3 y B^4 son cada uno, de forma independiente, $=C(R^8)-$, con la condición de que uno de B^1 , B^2 , B^3 y B^4 es un carbono unido directamente al nitrógeno al que está unido R^3 ;

cada R^6 y R^7 se selecciona, de forma independiente, del grupo que consiste en hidrógeno, alquilo, alqueno, haloalquilo, hidroalquilo, arilo opcionalmente sustituido, aralquilo opcionalmente sustituido, cicloalquilo opcionalmente sustituido, cicloalquilalquilo opcionalmente sustituido, heterociclilo opcionalmente sustituido, heterocicilalquilo opcionalmente sustituido, heteroarilo opcionalmente sustituido, heteroarilalquilo opcionalmente sustituido, $-R^{11}-OR^9$, $-R^{11}-CN$, $-R^{11}-NO_2$, $-R^{11}-N(R^9)_2$, $-R^{11}-C(O)OR^9$ y $-R^{11}-C(O)N(R^9)_2$, o cualquier R^6 y R^7 , junto con el nitrógeno común al que están unidos ambos, forman un *N*-heteroarilo opcionalmente sustituido o un *N*-heterociclilo opcionalmente sustituido;

cada R^8 se selecciona, de forma independiente, del grupo que consiste en hidrógeno, ciano, nitro, halo, haloalquilo, alquilo, cicloalquilo opcionalmente sustituido, cicloalquilalquilo opcionalmente sustituido, heteroarilo opcionalmente sustituido, heteroarilalquilo opcionalmente sustituido, heterociclilo opcionalmente sustituido, heterocicilalquilo opcionalmente sustituido, $-R^{10}-OR^9$, $-R^{10}-OC(O)-R^9$, $-R^{10}-N(R^6)R^7$, $-R^{10}-C(O)R^9$, $-R^{10}-C(O)OR^9$, $-R^{10}-C(O)N(R^6)R^7$, $-R^{10}-N(R^6)C(O)OR^{14}$, $-R^{10}-N(R^6)C(O)R^9$, $-R^{10}-N(R^6)S(O)_tR^9$ (donde t es 1 o 2), $-R^{10}-S(O)_iOR^9$ (donde t es 1 o 2), $-R^{10}-S(O)_pR^9$ (donde p es 0, 1 o 2) y $-R^{10}-S(O)_iN(R^6)R^7$ (donde t es 1 o 2);

cada R^9 se selecciona, de forma independiente, del grupo que consiste en hidrógeno, alquilo, alqueno, haloalquilo, haloalqueno, arilo opcionalmente sustituido, aralquilo opcionalmente sustituido, cicloalquilo opcionalmente sustituido, cicloalquilalquilo opcionalmente sustituido, heterociclilo opcionalmente sustituido, heterocicilalquilo opcionalmente sustituido, heteroarilo opcionalmente sustituido y heteroarilalquilo opcionalmente sustituido;

cada R^{10} se selecciona, de forma independiente, del grupo que consiste en un enlace directo y una cadena alquileno lineal o ramificada opcionalmente sustituida; y

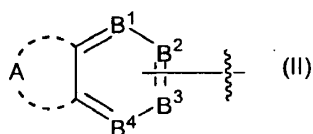
cada R^{11} es una cadena alquileno lineal o ramificada opcionalmente sustituida.

Otra realización de un compuesto de fórmula (Ia), como se ha expuesto antes, es el compuesto de fórmula (Ia) en la que:

R^1 , R^4 y R^5 son cada uno hidrógeno;

R^2 es un arilo tricíclico o un heteroarilo tricíclico, cada uno opcionalmente sustituido con uno o más sustituyentes seleccionados del grupo que consiste en alquilo, alqueno, halo, haloalquilo, haloalqueno, oxo, tioxo, ciano, nitro, arilo opcionalmente sustituido, aralquilo opcionalmente sustituido, cicloalquilo opcionalmente sustituido, cicloalquilalquilo opcionalmente sustituido, heterociclilo opcionalmente sustituido, heterocicilalquilo opcionalmente sustituido, heteroarilo opcionalmente sustituido, heteroarilalquilo opcionalmente sustituido, $-R^{15}-OR^{14}$, $-R^{15}-OC(O)-R^{14}$, $-R^{15}-N(R^{14})_2$, $-R^{15}-C(O)R^{14}$, $-R^{15}-C(O)OR^{14}$, $-R^{15}-C(O)N(R^{14})_2$, $-R^{15}-N(R^{14})C(O)OR^{14}$, $-R^{15}-N(R^{14})C(O)R^{14}$, $-R^{15}-N(R^{14})S(O)_tR^{14}$ (donde t es 1 o 2), $-R^{15}-S(O)_iOR^{14}$ (donde t es 1 o 2), $-R^{15}-S(O)_pR^{14}$ (donde p es 0, 1 o 2) y $-R^{15}-S(O)_iN(R^{14})_2$ (donde t es 1 o 2), donde cada R^{14} es independientemente hidrógeno, alquilo, haloalquilo, cicloalquilo, cicloalquilalquilo, arilo, aralquilo, heterociclilo, heterocicilalquilo, heteroarilo o heteroarilalquilo, y cada R^{15} es, de forma independiente, un enlace directo o una cadena alquileno o alqueno lineal o ramificada;

R^3 es un heteroarilo bicíclico de fórmula (II):



en la que:

A es una cadena alquileno que contiene seis carbonos, donde uno o dos carbonos de la cadena alquileno están opcionalmente reemplazados por $-NR^9$, $=N-$, $-O-$, $-S(O)_p-$ (donde p es 0, 1 o 2) o $-P(O)_p-$ (donde p es 0, 1 o 2) y donde cada carbono en la cadena alquileno está, de forma independiente, opcionalmente sustituido con uno o dos sustituyentes seleccionados del grupo que consiste en oxo, tioxo, ciano, nitro, halo, haloalquilo, alquilo, cicloalquilo, cicloalquilalquilo, heteroarilo opcionalmente sustituido, heteroarilalquilo opcionalmente sustituido, heterociclilo opcionalmente sustituido, heterocicilalquilo opcionalmente sustituido, $-R^{10}-OR^9$, $-R^{10}-OC(O)-R^9$, $-R^{10}-N(R^6)R^7$, $-R^{10}-C(O)R^9$, $-R^{10}-C(O)OR^9$, $-R^{10}-C(O)N(R^6)R^7$, $-R^{10}-N(R^6)C(O)OR^{14}$, $-R^{10}-N(R^6)C(O)R^9$, $-R^{10}-N(R^6)S(O)_tR^9$ (donde t es 1 o 2), $-R^{10}-S(O)_iOR^9$ (donde t es 1 o 2), $-R^{10}-S(O)_pR^9$ (donde p es 0, 1 o 2) y $-R^{10}-$

$S(O)_tN(R^6)R^7$ (donde t es 1 o 2); y

B^1 , B^2 , B^3 y B^4 son cada uno, de forma independiente, $=C(R^8)-$ o $=N-$, con la condición de que al menos uno de B^1 , B^2 , B^3 y B^4 es $=N-$ y que uno de B^1 , B^2 , B^3 y B^4 es un carbono unido directamente al nitrógeno al que está unido R^3 ;

cada R^6 y R^7 se selecciona, de forma independiente, del grupo que consiste en hidrógeno, alquilo, alquenoilo, haloalquilo, hidroxialquilo, arilo opcionalmente sustituido, aralquilo opcionalmente sustituido, cicloalquilo opcionalmente sustituido, cicloalquilalquilo opcionalmente sustituido, heterociclilo opcionalmente sustituido, heterociclilalquilo opcionalmente sustituido, heteroarilo opcionalmente sustituido, heteroarilalquilo opcionalmente sustituido, $-R^{11}-OR^9$, $-R^{11}-CN$, $-R^{11}-NO_2$, $-R^{11}-N(R^9)_2$, $-R^{11}-C(O)OR^9$ y $-R^{11}-C(O)N(R^9)_2$, o cualquier R^6 y R^7 , junto con el nitrógeno común al que están unidos ambos, forman un *N*-heteroarilo opcionalmente sustituido o un *N*-heterociclilo opcionalmente sustituido;

cada R^8 se selecciona, de forma independiente, del grupo que consiste en hidrógeno, ciano, nitro, halo, haloalquilo, alquilo, cicloalquilo opcionalmente sustituido, cicloalquilalquilo opcionalmente sustituido, heteroarilo opcionalmente sustituido, heteroarilalquilo opcionalmente sustituido, heterociclilo opcionalmente sustituido, heterociclilalquilo opcionalmente sustituido, $-R^{10}-OR^9$, $-R^{10}-OC(O)-R^9$, $-R^{10}-N(R^6)R^7$, $-R^{10}-C(O)R^9$, $-R^{10}-C(O)OR^9$, $-R^{10}-C(O)N(R^6)R^7$, $-R^{10}-N(R^6)C(O)OR^{14}$, $-R^{10}-N(R^6)C(O)R^9$, $-R^{10}-N(R^6)S(O)_tR^9$ (donde t es 1 o 2), $-R^{10}-S(O)_tOR^9$ (donde t es 1 o 2), $-R^{10}-S(O)_pR^9$ (donde p es 0, 1 o 2) y $-R^{10}-S(O)_tN(R^6)R^7$ (donde t es 1 o 2);

cada R^9 se selecciona, de forma independiente, del grupo que consiste en hidrógeno, alquilo, alquenoilo, haloalquilo, haloalquenoilo, arilo opcionalmente sustituido, aralquilo opcionalmente sustituido, cicloalquilo opcionalmente sustituido, cicloalquilalquilo opcionalmente sustituido, heterociclilo opcionalmente sustituido, heterociclilalquilo opcionalmente sustituido, heteroarilo opcionalmente sustituido y heteroarilalquilo opcionalmente sustituido;

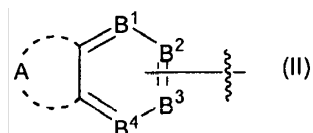
cada R^{10} se selecciona, de forma independiente, del grupo que consiste en un enlace directo y una cadena alquileno lineal o ramificada opcionalmente sustituida; y

cada R^{11} es una cadena alquileno lineal o ramificada opcionalmente sustituida.

Otra realización de un compuesto de fórmula (Ia), como se ha expuesto antes, es el compuesto de fórmula (Ia) en la que:

R^1 , R^4 y R^5 se seleccionan cada uno, de forma independiente, del grupo que consiste en hidrógeno, alquilo, arilo, aralquilo, $-C(O)R^9$ y $-C(O)N(R^6)R^7$;

R^2 y R^3 son cada uno, de forma independiente, un arilo bicíclico o un heteroarilo bicíclico de fórmula (II):



en la que:

A es una cadena alquileno que contiene de seis a diez carbonos, una cadena alquenoilo que contiene de seis a diez carbonos, o una cadena alquinileno que contiene de seis a diez carbonos, donde uno o dos carbonos de la cadena alquileno, alquenoilo o alquinileno están opcionalmente reemplazados por $-NR^9-$, $=N-$, $-O-$, $-S(O)_p-$ (donde p es 0, 1 o 2) o $-P(O)_p-$ (donde p es 0, 1 o 2) y donde cada carbono en la cadena alquileno, la cadena alquenoilo o la cadena alquinileno está opcionalmente sustituido, de forma independiente, con uno o dos sustituyentes seleccionados del grupo que consiste en oxo, tioxo, ciano, nitro, halo, haloalquilo, alquilo, cicloalquilo, cicloalquilalquilo, heteroarilo opcionalmente sustituido, heteroarilalquilo opcionalmente sustituido, heterociclilo opcionalmente sustituido, heterociclilalquilo opcionalmente sustituido, $-R^{10}-OR^9$, $-R^{10}-O-R^{11}-OR^9$, $-R^{10}-O-R^{11}-CN$, $-R^{10}-O-R^{11}-C(O)OR^9$, $-R^{10}-O-R^{11}-C(O)N(R^6)R^7$, $-R^{10}-O-R^{11}-S(O)_pR^9$ (donde p es 0, 1 o 2), $-R^{10}-O-R^{11}-N(R^6)R^7$, $-R^{10}-O-R^{11}-C(NR^{12})N(R^{12})H$, $-R^{10}-OC(O)-R^9$, $-R^{10}-N(R^6)R^7$, $-R^{10}-C(O)R^9$, $-R^{10}-C(O)OR^9$, $-R^{10}-C(O)N(R^6)R^7$, $-R^{10}-N(R^6)C(O)OR^{14}$, $-R^{10}-N(R^6)C(O)R^9$, $-R^{10}-N(R^6)S(O)_tR^9$ (donde t es 1 o 2), $-R^{10}-S(O)_tOR^9$ (donde t es 1 o 2), $-R^{10}-S(O)_pR^9$ (donde p es 0, 1 o 2) y $-R^{10}-S(O)_tN(R^6)R^7$ (donde t es 1 o 2); y

B^1 , B^2 , B^3 y B^4 son, de forma independiente, $=C(R^8)-$ o $=N-$, con la condición de que uno de B^1 , B^2 , B^3 y B^4 es un carbono unido directamente al nitrógeno al que su correspondiente R^2 o R^3 está unido;

cada R^6 y R^7 se selecciona, de forma independiente, del grupo que consiste en hidrógeno, alquilo, alquenoilo, alquinilo, haloalquilo, haloalquenoilo, haloalquinilo, hidroxialquilo, arilo opcionalmente sustituido, aralquilo

opcionalmente sustituido, aralquenilo opcionalmente sustituido, aralquinilo opcionalmente sustituido, cicloalquilo opcionalmente sustituido, cicloalquilalquilo opcionalmente sustituido, cicloalquilalquenilo opcionalmente sustituido, cicloalquilalquinilo opcionalmente sustituido, heterociclilo opcionalmente sustituido, heterocicilalquilo opcionalmente sustituido, heterocicilalquenilo opcionalmente sustituido, heterocicilalquinilo opcionalmente sustituido, heteroarilo opcionalmente sustituido, heteroarilalquilo opcionalmente sustituido, heteroarilalquenilo opcionalmente sustituido, heteroarilalquinilo opcionalmente sustituido, $-R^{11}-OR^9$, $-R^{11}-CN$, $-R^{11}-NO_2$, $-R^{11}-N(R^9)_2$, $-R^{11}-C(O)OR^9$ y $-R^{11}-C(O)N(R^9)_2$, o cualquier R^6 y R^7 , junto con el nitrógeno común al que están unidos ambos, forman un *N*-heteroarilo opcionalmente sustituido o un *N*-heterociclilo opcionalmente sustituido;

10 cada R^8 se selecciona, de forma independiente, del grupo que consiste en hidrógeno, ciano, nitro, halo, haloalquilo, alquilo, cicloalquilo opcionalmente sustituido, cicloalquilalquilo opcionalmente sustituido, heteroarilo opcionalmente sustituido, heteroarilalquilo opcionalmente sustituido, heterociclilo opcionalmente sustituido, heterocicilalquilo opcionalmente sustituido, $-R^{10}-OR^9$, $-R^{10}-O-R^{11}-OR^9$, $-R^{10}-O-R^{11}-O-R^{11}-OR^9$, $-R^{10}-O-R^{11}-CN$, $-R^{10}-O-R^{11}-C(O)OR^9$, $-R^{10}-O-R^{11}-C(O)N(R^6)R^7$, $-R^{10}-O-R^{11}-S(O)_pR^9$ (donde p es 0, 1 o 2), $-R^{10}-O-R^{11}-N(R^6)R^7$, $-R^{10}-O-R^{11}-C(NR^{12})N(R^{12})H$, $-R^{10}-OC(O)-R^9$, $-R^{10}-N(R^6)R^7$, $-R^{10}-C(O)R^9$, $-R^{10}C(O)OR^9$, $-R^{10}-C(O)N(R^6)R^7$, $-R^{10}-N(R^6)C(O)OR^{14}$, $-R^{10}-N(R^6)C(O)R^9$, $-R^{10}-N(R^6)S(O)_tR^9$ (donde t es 1 o 2), $-R^{10}-S(O)_tOR^9$ (donde t es 1 o 2), $-R^{10}-S(O)_pR^9$ (donde p es 0, 1 o 2) y $-R^{10}-S(O)_t(R^6)R^7$ (donde t es 1 o 2);

20 cada R^9 se selecciona, de forma independiente, del grupo que consiste en hidrógeno, alquilo, alquenilo, alquinilo, haloalquilo, haloalquenilo, haloalquinilo, arilo opcionalmente sustituido, aralquilo opcionalmente sustituido, aralquenilo opcionalmente sustituido, aralquinilo opcionalmente sustituido, cicloalquilo opcionalmente sustituido, cicloalquilalquilo opcionalmente sustituido, cicloalquilalquenilo opcionalmente sustituido, cicloalquilalquinilo opcionalmente sustituido, heterociclilo opcionalmente sustituido, heterocicilalquilo opcionalmente sustituido, heterocicilalquenilo opcionalmente sustituido, heterocicilalquinilo opcionalmente sustituido, heteroarilo opcionalmente sustituido, heteroarilalquilo opcionalmente sustituido, heteroarilalquenilo opcionalmente sustituido, y heteroarilalquinilo opcionalmente sustituido;

30 cada R^{10} se selecciona, de forma independiente, del grupo que consiste en un enlace directo, una cadena alquileo lineal o ramificada, opcionalmente sustituida, una cadena alquilenilo lineal o ramificada, opcionalmente sustituida, y una cadena alquinileno lineal o ramificada, opcionalmente sustituida;

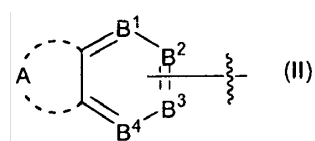
35 cada R^{11} se selecciona, de forma independiente, del grupo que consiste en una cadena alquileo lineal o ramificada, opcionalmente sustituida, una cadena alquilenilo lineal o ramificada, opcionalmente sustituida, y una cadena alquinileno lineal o ramificada, opcionalmente sustituida; y

cada R^{12} es hidrógeno, alquilo, ciano, nitro o $-OR^9$.

Otra realización de un compuesto de fórmula (Ia), como se ha expuesto antes, es el compuesto de fórmula (Ia) en la que:

40 R^1 , R^4 y R^5 son cada uno hidrógeno;

R^2 y R^3 son cada uno un arilo bicíclico de fórmula (II):



en la que:

50 A es una cadena alquileo que contiene seis carbonos que contiene seis carbonos, donde uno o dos carbonos de la cadena alquileo están opcionalmente reemplazados por $-NR^9$, $=N-$, $-O-$, $-S(O)_p-$ (donde p es 0, 1 o 2) o $-P(O)_p-$ (donde p es 0, 1 o 2) y donde cada carbono en la cadena alquileo está, de forma independiente, opcionalmente sustituido con uno o dos sustituyentes seleccionados del grupo que consiste en oxo, tioxo, ciano, nitro, halo, haloalquilo, alquilo, cicloalquilo, cicloalquilalquilo, heteroarilo opcionalmente sustituido, heteroarilalquilo opcionalmente sustituido, heterociclilo opcionalmente sustituido, heterocicilalquilo opcionalmente sustituido, $-R^{10}-OR^9$, $-R^{10}-OC(O)-R^9$, $-R^{10}-N(R^6)R^7$, $-R^{10}-C(O)R^9$, $-R^{10}-C(O)OR^9$, $-R^{10}-C(O)N(R^6)R^7$, $-R^{10}-N(R^6)C(O)OR^{14}$, $-R^{10}-N(R^6)C(O)R^9$, $-R^{10}-N(R^6)S(O)_tR^9$ (donde t es 1 o 2), $-R^{10}-S(O)_tOR^9$ (donde t es 1 o 2), $-R^{10}-S(O)_pR^9$ (donde p es 0, 1 o 2) y $-R^{10}-S(O)_tN(R^6)R^7$ (donde t es 1 o 2); y

60 B^1 , B^2 , B^3 y B^4 son cada uno, de forma independiente, $=C(R^8)-$ o $=N-$, con la condición de que uno de B^1 , B^2 , B^3 y B^4 es un carbono unido directamente al nitrógeno al que su correspondiente R^2 o R^3 está unido;

cada R^6 y R^7 se selecciona, de forma independiente, del grupo que consiste en hidrógeno, alquilo, alquenilo,

haloalquilo, hidroxialquilo, arilo opcionalmente sustituido, aralquilo opcionalmente sustituido, cicloalquilo opcionalmente sustituido, cicloalquilalquilo opcionalmente sustituido, heterociclilo opcionalmente sustituido, heterocicilalquilo opcionalmente sustituido, heteroarilo opcionalmente sustituido, heteroarilalquilo opcionalmente sustituido, -R¹¹-OR⁹, -R¹¹-CN, -R¹¹-NO₂, -R¹¹-N(R⁹)₂, -R¹¹-C(O)OR⁹ y -R¹¹-C(O)N(R⁹)₂, o cualquier R⁶ y R⁷, junto con el nitrógeno común al que están unidos ambos, forman un *N*-heteroarilo opcionalmente sustituido o un *N*-heterociclilo opcionalmente sustituido;

10 cada R⁸ se selecciona, de forma independiente, del grupo que consiste en hidrógeno, ciano, nitro, halo, haloalquilo, alquilo, cicloalquilo opcionalmente sustituido, cicloalquilalquilo opcionalmente sustituido, heteroarilo opcionalmente sustituido, heteroarilalquilo opcionalmente sustituido, heterociclilo opcionalmente sustituido, heterocicilalquilo opcionalmente sustituido, -R¹⁰-OR⁹, -R¹⁰-OC(O)-R⁹, -R¹⁰-N(R⁶)R⁷, -R¹⁰-C(O)R⁹, -R¹⁰-C(O)OR⁹, -R¹⁰-C(O)N(R⁶)R⁷, -R¹⁰-N(R⁶)C(O)OR¹⁴, -R¹⁰-N(R⁶)C(O)R⁹, -R¹⁰-N(R⁶)S(O)_tR⁹ (donde t es 1 o 2), -R¹⁰-S(O)_tOR⁹ (donde t es 1 o 2), -R¹⁰-S(O)_pR⁹ (donde p es 0, 1 o 2) y -R¹⁰-S(O)_tN(R⁶)R⁷ (donde t es 1 o 2);

15 cada R⁹ se selecciona, de forma independiente, del grupo que consiste en hidrógeno, alquilo, alqueno, haloalquilo, haloalqueno, arilo opcionalmente sustituido, aralquilo opcionalmente sustituido, cicloalquilo opcionalmente sustituido, cicloalquilalquilo opcionalmente sustituido, heterociclilo opcionalmente sustituido, heterocicilalquilo opcionalmente sustituido, heteroarilo opcionalmente sustituido y heteroarilalquilo opcionalmente sustituido;

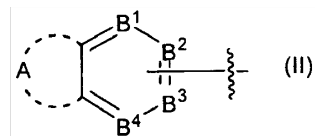
20 cada R¹⁰ se selecciona, de forma independiente, del grupo que consiste en un enlace directo y una cadena alquileno lineal o ramificada opcionalmente sustituida; y

cada R¹¹ es una cadena alquileno lineal o ramificada opcionalmente sustituida.

25 Otra realización de un compuesto de fórmula (Ia), como se ha expuesto antes, es el compuesto de fórmula (Ia) en la que:

R¹, R⁴ y R⁵ son cada uno hidrógeno;

30 R² y R³ son cada uno un heteroarilo bicíclico de fórmula (II):



en la que:

35 A es una cadena alquileno que contiene seis carbonos, donde uno o dos carbonos de la cadena alquileno están opcionalmente reemplazados por -NR⁹-, =N-, -O-, -S(O)_p- (donde p es 0, 1 o 2) o -P(O)_p- (donde p es 0, 1 o 2) y donde cada carbono en la cadena alquileno está, de forma independiente, opcionalmente sustituido con uno o dos sustituyentes seleccionados del grupo que consiste en oxo, tioxo, ciano, nitro, halo, haloalquilo, alquilo, cicloalquilo, cicloalquilalquilo, heteroarilo opcionalmente sustituido, heteroarilalquilo opcionalmente sustituido, heterociclilo opcionalmente sustituido, heterocicilalquilo opcionalmente sustituido, -R¹⁰-OR⁹, -R¹⁰-OC(O)-R⁹, -R¹⁰-N(R⁶)R⁷, -R¹⁰-C(O)R⁹, -R¹⁰-C(O)OR⁹, -R¹⁰-C(O)N(R⁶)R⁷, -R¹⁰-N(R⁶)C(O)OR¹⁴, -R¹⁰-N(R⁶)C(O)R⁹, -R¹⁰-N(R⁶)S(O)_tR⁹ (donde t es 1 o 2), -R¹⁰-S(O)_tOR⁹ (donde t es 1 o 2), -R¹⁰-S(O)_pR⁹ (donde p es 0, 1 o 2) y -R¹⁰-S(O)_tN(R⁶)R⁷ (donde t es 1 o 2); y

45 B¹, B², B³ y B⁴ son cada uno, de forma independiente, =C(R⁸)- o =N-, con la condición de que al menos uno de B¹, B², B³ y B⁴ es =N- y que uno de B¹, B², B³ y B⁴ es un carbono unido directamente al nitrógeno al que su correspondiente R² o R³ está unido;

50 cada R⁶ y R⁷ se selecciona, de forma independiente, del grupo que consiste en hidrógeno, alquilo, alqueno, haloalquilo, hidroxialquilo, arilo opcionalmente sustituido, aralquilo opcionalmente sustituido, cicloalquilo opcionalmente sustituido, cicloalquilalquilo opcionalmente sustituido, heterociclilo opcionalmente sustituido, heterocicilalquilo opcionalmente sustituido, heteroarilo opcionalmente sustituido, heteroarilalquilo opcionalmente sustituido, -R¹¹OR⁹, -R¹¹-CN, -R¹¹-NO₂, -R¹¹-N(R⁹)₂, -R¹¹-C(O)OR⁹ y -R¹¹-C(O)N(R⁹)₂, o cualquier R⁶ y R⁷, junto con el nitrógeno común al que están unidos ambos, forman un *N*-heteroarilo opcionalmente sustituido o un *N*-heterociclilo opcionalmente sustituido;

60 cada R⁸ se selecciona, de forma independiente, del grupo que consiste en hidrógeno, ciano, nitro, halo, haloalquilo, alquilo, cicloalquilo opcionalmente sustituido, cicloalquilalquilo opcionalmente sustituido, heteroarilo opcionalmente sustituido, heteroarilalquilo opcionalmente sustituido, heterociclilo opcionalmente sustituido, heterocicilalquilo opcionalmente sustituido, -R¹⁰-OR⁹, -R¹⁰-OC(O)-R⁹, -R¹⁰-N(R⁶)R⁷, -R¹⁰-C(O)R⁹, -R¹⁰-C(O)OR⁹, -R¹⁰-C(O)N(R⁶)R⁷, -R¹⁰-N(R⁶)C(O)OR¹⁴, -R¹⁰-N(R⁶)C(O)R⁹, -R¹⁰-N(R⁶)S(O)_tR⁹ (donde t es 1 o 2), -R¹⁰-S(O)_tOR⁹

(donde t es 1 o 2), $-R^{10}-S(O)_pR^9$ (donde p es 0, 1 o 2) y $-R^{10}-S(O)_tN(R^6)R^7$ (donde t es 1 o 2);

cada R^9 se selecciona, de forma independiente, del grupo que consiste en hidrógeno, alquilo, alqueno, haloalquilo, haloalqueno, arilo opcionalmente sustituido, aralquilo opcionalmente sustituido, cicloalquilo opcionalmente sustituido, cicloalquilalquilo opcionalmente sustituido, heterociclilo opcionalmente sustituido, heterociclilalquilo opcionalmente sustituido, heteroarilo opcionalmente sustituido y heteroarilalquilo opcionalmente sustituido;

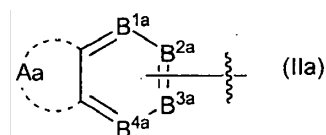
cada R^{10} se selecciona, de forma independiente, del grupo que consiste en un enlace directo y una cadena alqueno lineal o ramificada opcionalmente sustituida; y

cada R^{11} es una cadena alqueno lineal o ramificada opcionalmente sustituida.

Otra realización de un compuesto de fórmula (Ia), como se ha expuesto antes, es el compuesto de fórmula (Ia) en la que:

R^1 , R^4 y R^5 son cada uno hidrógeno;

R^2 es un arilo bicíclico de fórmula (II) que tiene la siguiente fórmula (IIa):

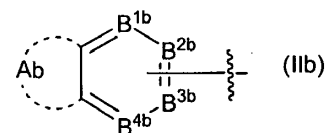


en la que:

Aa es una cadena alqueno que contiene seis carbonos, donde cada carbono en la cadena alqueno está, de forma independiente, opcionalmente sustituido con uno o dos sustituyentes seleccionados del grupo que consiste en oxo, tioxo, ciano, nitro, halo, haloalquilo, alquilo, cicloalquilo, cicloalquilalquilo, heteroarilo opcionalmente sustituido, heteroarilalquilo opcionalmente sustituido, heterociclilo opcionalmente sustituido, heterociclilalquilo opcionalmente sustituido, $-R^{10}-OR^9$, $-R^{10}-OC(O)-R^9$, $-R^{10}-N(R^6)R^7$, $-R^{10}-C(O)R^9$, $-R^{10}-C(O)OR^9$, $-R^{10}-C(O)N(R^6)R^7$, $-R^{10}-N(R^6)C(O)OR^{14}$, $-R^{10}-N(R^6)C(O)R^9$, $-R^{10}-N(R^6)S(O)_tR^9$ (donde t es 1 o 2), $-R^{10}-S(O)_tOR^9$ (donde t es 1 o 2), $-R^{10}-S(O)_pR^9$ (donde p es 0, 1 o 2) y $-R^{10}-S(O)_tN(R^6)R^7$ (donde t es 1 o 2); y

B^{1a} , B^{2a} , B^{3a} y B^{4a} son cada uno, de forma independiente, $=C(R^8)-$, con la condición de que uno de B^{1a} , B^{2a} , B^{3a} y B^{4a} es un carbono unido directamente al nitrógeno al que está unido R^2 ;

R^3 es un heteroarilo bicíclico de fórmula (II) que tiene la siguiente fórmula (IIb):



en la que:

Ab es una cadena alqueno que contiene seis carbonos, en la que cada carbono de la cadena alqueno puede estar reemplazado por $-NR^9-$, $=N-$, $-O-$, $-S(O)_p$ (donde p es 0, 1 o 2) o $-P(O)_p$ (donde p es 0, 1 o 2) y donde cada carbono en la cadena alqueno está, de forma independiente, opcionalmente sustituido con uno o dos sustituyentes seleccionados del grupo que consiste en oxo, tioxo, ciano, nitro, halo, haloalquilo, alquilo, cicloalquilo, cicloalquilalquilo, heteroarilo opcionalmente sustituido, heterociclilo opcionalmente sustituido, $-R^{10}-OR^9$, $-R^{10}-O-R^{11}-OR^9$, $-R^{10}-O-R^{11}-O-R^{11}-OR^9$, $-R^{10}-O-R^{11}-CN$, $-R^{10}-O-R^{11}-C(O)OR^9$, $-R^{11}-O-R^{11}-C(O)N(R^6)R^7$, $-R^{10}-O-R^{11}-S(O)_pR^9$ (donde p es 0, 1 o 2), $-R^{10}-O-R^{11}-N(R^6)R^7$, $-R^{10}-O-R^{11}-C(NR^{12})N(R^{12})H$, $-R^{10}-OC(O)-R^9$, $-R^{10}-N(R^6)R^7$, $-R^{10}-C(O)R^9$, $-R^{10}-C(O)OR^9$, $-R^{10}-C(O)N(R^6)R^7$, $-R^{10}-N(R^6)C(O)OR^{14}$, $-R^{10}-N(R^6)C(O)R^9$, $-R^{10}-N(R^6)S(O)_tR^9$ (donde t es 1 o 2), $-R^{10}-S(O)_tOR^9$ (donde t es 1 o 2), $-R^{10}-S(O)_pR^9$ (donde p es 0, 1 o 2) y $-R^{10}-S(O)_tN(R^6)R^7$ (donde t es 1 o 2); y

B^{1b} , B^{2b} , B^{3b} y B^{4b} son cada uno, de forma independiente, $=C(R^8)-$ o $=N-$, con la condición de que al menos uno de B^{1b} , B^{2b} , B^{3b} y B^{4b} es $=N-$ y uno de B^{1b} , B^{2b} , B^{3b} y B^{4b} es un carbono unido directamente al nitrógeno al que está unido R^3 ;

cada R^6 y R^7 se selecciona, de forma independiente, del grupo que consiste en hidrógeno, alquilo, alqueno, haloalquilo, hidroxialquilo, arilo opcionalmente sustituido, aralquilo opcionalmente sustituido, cicloalquilo opcionalmente sustituido, cicloalquilalquilo opcionalmente sustituido, heterociclilo opcionalmente sustituido,

heterociclilalquilo opcionalmente sustituido, heteroarilo opcionalmente sustituido, heteroarilalquilo opcionalmente sustituido, $-R^{11}-OR^9$, $-R^{11}-CN$, $-R^{11}-NO_2$, $-R^{11}-N(R^9)_2$, $-R^{11}-C(O)OR^9$ y $-R^{11}-C(O)N(R^9)_2$, o cualquier R^6 y R^7 , junto con el nitrógeno común al que están unidos ambos, forman un *N*-heteroarilo opcionalmente sustituido o un *N*-heterociclilo opcionalmente sustituido;

5 cada R^8 se selecciona, de forma independiente, del grupo que consiste en hidrógeno, ciano, nitro, halo, haloalquilo, alquilo, cicloalquilo opcionalmente sustituido, cicloalquilalquilo opcionalmente sustituido, heteroarilo opcionalmente sustituido, heteroarilalquilo opcionalmente sustituido, heterociclilo opcionalmente sustituido, heterociclilalquilo opcionalmente sustituido, $-R^{10}-OR^9$, $-R^{10}-OC(O)-R^9$, $-R^{10}-N(R^6)R^7$, $-R^{10}-C(O)R^9$, $-R^{10}-C(O)OR^9$, $-R^{10}-C(O)N(R^6)R^7$, $-R^{10}-N(R^6)C(O)OR^{14}$, $-R^{10}-N(R^6)C(O)R^9$, $-R^{10}-N(R^6)S(O)_tR^9$ (donde *t* es 1 o 2), $-R^{10}-S(O)_tOR^9$ (donde *t* es 1 o 2), $-R^{10}-S(O)_pR^9$ (donde *p* es 0, 1 o 2) y $-R^{10}-S(O)_tN(R^6)R^7$ (donde *t* es 1 o 2);

15 cada R^9 se selecciona, de forma independiente, del grupo que consiste en hidrógeno, alquilo, alqueno, haloalquilo, haloalqueno, arilo opcionalmente sustituido, aralquilo opcionalmente sustituido, cicloalquilo opcionalmente sustituido, cicloalquilalquilo opcionalmente sustituido, heterociclilo opcionalmente sustituido, heterociclilalquilo opcionalmente sustituido, heteroarilo opcionalmente sustituido y heteroarilalquilo opcionalmente sustituido;

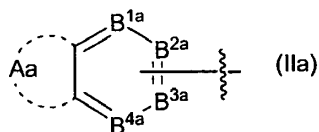
20 cada R^{10} se selecciona, de forma independiente, del grupo que consiste en un enlace directo y una cadena alquileno lineal o ramificada opcionalmente sustituida; y

25 cada R^{11} es una cadena alquileno lineal o ramificada opcionalmente sustituida.

Otra realización de un compuesto de fórmula (Ia), como se ha expuesto antes, es el compuesto de fórmula (Ia) en la que:

30 R^1 , R^4 y R^5 son cada uno hidrógeno;

R^2 es un heteroarilo bicíclico de fórmula (II) que tiene la siguiente fórmula (IIa):

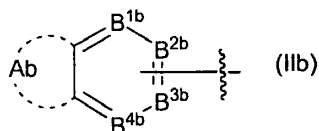


en la que:

35 Aa es una cadena alquileno que contiene seis carbonos, donde uno o dos carbonos de la cadena alquileno están opcionalmente reemplazados por $-NR^9$, $=N-$, $-O-$, $-S(O)_p-$ (donde *p* es 0, 1 o 2) o $-P(O)_p-$ (donde *p* es 0, 1 o 2) y donde cada carbono en la cadena alquileno está, de forma independiente, opcionalmente sustituido con uno o dos sustituyentes seleccionados del grupo que consiste en oxo, tioxo, ciano, nitro, halo, haloalquilo, alquilo, cicloalquilo, cicloalquilalquilo, heteroarilo opcionalmente sustituido, heteroarilalquilo opcionalmente sustituido, heterociclilo opcionalmente sustituido, heterociclilalquilo opcionalmente sustituido, $-R^{10}-OR^9$, $-R^{10}-OC(O)-R^9$, $-R^{10}-N(R^6)R^7$, $-R^{10}-C(O)R^9$, $-R^{10}-C(O)OR^9$, $-R^{10}-C(O)N(R^6)R^7$, $-R^{10}-N(R^6)C(O)OR^{14}$, $-R^{10}-N(R^6)C(O)R^9$, $-R^{10}-N(R^6)S(O)_tR^9$ (donde *t* es 1 o 2), $-R^{10}-S(O)_tOR^9$ (donde *t* es 1 o 2), $-R^{10}-S(O)_pR^9$ (donde *p* es 0, 1 o 2) y $-R^{10}-S(O)_tN(R^6)R^7$ (donde *t* es 1 o 2); y

45 B^{1a} , B^{2a} , B^{3a} y B^{4a} son cada uno, de forma independiente, $=C(R^8)-$ o $=N-$, con la condición de que al menos uno de B^{1a} , B^{2a} , B^{3a} y B^{4a} es $=N-$ y que uno de B^{1a} , B^{2a} , B^{3a} y B^{4a} es un carbono unido directamente al nitrógeno al que está unido R^2 ;

R^3 es un arilo bicíclico de fórmula (II) que tiene la siguiente fórmula (IIb):



en la que:

55 Ab es una cadena alquileno que contiene seis carbonos, donde cada carbono en la cadena alquileno está, de forma independiente, opcionalmente sustituido con uno o dos sustituyentes seleccionados del grupo que consiste en oxo, tioxo, ciano, nitro, halo, haloalquilo, alquilo, cicloalquilo, cicloalquilalquilo, heteroarilo opcionalmente sustituido, heterociclilo opcionalmente sustituido, $-R^{10}-OR^9$, $-R^{10}-OC(O)-R^9$, $-R^{10}-N(R^6)R^7$, $-R^{10}-C(O)R^9$, $-R^{10}-C(O)OR^9$, $-R^{10}-C(O)N(R^6)R^7$, $-R^{10}-N(R^6)C(O)OR^{14}$, $-R^{10}-N(R^6)C(O)R^9$, $-R^{10}-N(R^6)S(O)_tR^9$ (donde

t es 1 o 2), $-R^{10}-S(O)_tOR^9$ (donde t es 1 o 2), $-R^{10}-S(O)_pR^9$ (donde p es 0, 1 o 2) y $-R^{10}-S(O)_tN(R^6)R^7$ (donde t es 1 o 2); y

B^{1b} , B^{2b} , B^{3b} y B^{4b} son cada uno, de forma independiente, $=C(R^8)-$, con la condición de que uno de B^{1b} , B^{2b} , B^{3b} y B^{4b} es un carbono unido directamente al nitrógeno al que está unido R^3 ;

cada R^6 y R^7 se selecciona, de forma independiente, del grupo que consiste en hidrógeno, alquilo, alquenoilo, haloalquilo, hidroxialquilo, arilo opcionalmente sustituido, aralquilo opcionalmente sustituido, cicloalquilo opcionalmente sustituido, cicloalquilalquilo opcionalmente sustituido, heterociclilo opcionalmente sustituido, heterociclilalquilo opcionalmente sustituido, heteroarilo opcionalmente sustituido, heteroarilalquilo opcionalmente sustituido, $-R^{11}-OR^9$, $-R^{11}-CN$, $-R^{11}-NO_2$, $-R^{11}-N(R^9)_2$, $-R^{11}-C(O)OR^9$ y $-R^{11}-C(O)N(R^9)_2$, o cualquier R^6 y R^7 , junto con el nitrógeno común al que están unidos ambos, forman un *N*-heteroarilo opcionalmente sustituido o un *N*-heterociclilo opcionalmente sustituido;

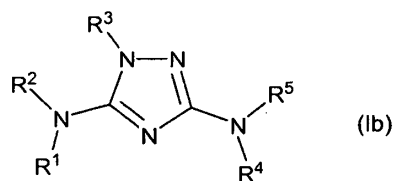
cada R^8 se selecciona, de forma independiente, del grupo que consiste en hidrógeno, ciano, nitro, halo, haloalquilo, alquilo, cicloalquilo opcionalmente sustituido, cicloalquilalquilo opcionalmente sustituido, heteroarilo opcionalmente sustituido, heteroarilalquilo opcionalmente sustituido, heterociclilo opcionalmente sustituido, heterociclilalquilo opcionalmente sustituido, $-R^{10}-OR^9$, $-R^{10}-OC(O)-R^9$, $-R^{10}-N(R^6)R^7$, $-R^{10}-C(O)R^9$, $-R^{10}-C(O)OR^9$, $-R^{10}-C(O)N(R^6)R^7$, $-R^{10}-N(R^6)C(O)OR^{14}$, $-R^{10}-N(R^6)C(O)R^9$, $-R^{10}-N(R^6)S(O)_tR^9$ (donde t es 1 o 2), $-R^{10}-S(O)_tOR^9$ (donde t es 1 o 2), $-R^{10}-S(O)_pR^9$ (donde p es 0, 1 o 2) y $-R^{10}-S(O)_tN(R^6)R^7$ (donde t es 1 o 2);

cada R^9 se selecciona, de forma independiente, del grupo que consiste en hidrógeno, alquilo, alquenoilo, haloalquilo, haloalquenoilo, arilo opcionalmente sustituido, aralquilo opcionalmente sustituido, cicloalquilo opcionalmente sustituido, cicloalquilalquilo opcionalmente sustituido, heterociclilo opcionalmente sustituido, heterociclilalquilo opcionalmente sustituido, heteroarilo opcionalmente sustituido y heteroarilalquilo opcionalmente sustituido;

cada R^{10} se selecciona, de forma independiente, del grupo que consiste en un enlace directo y una cadena alquileno lineal o ramificada opcionalmente sustituida; y

cada R^{11} es una cadena alquileno lineal o ramificada opcionalmente sustituida.

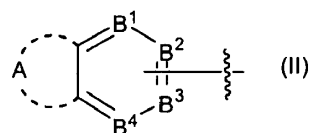
Otra realización de un compuesto de fórmula (Ia), como se ha expuesto antes, es el compuesto de fórmula (Ib):



en la que:

R^1 , R^4 y R^5 se seleccionan cada uno, de forma independiente, del grupo que consiste en hidrógeno, alquilo, arilo, aralquilo, $-C(O)R^9$ y $-C(O)N(R^6)R^7$;

R^2 y R^3 son cada uno, de forma independiente, un arilo bicíclico o un heteroarilo bicíclico de fórmula (II):



en la que:

A es una cadena alquileno que contiene de seis a diez carbonos, una cadena alquenoilo que contiene de seis a diez carbonos, o una cadena alquinileno que contiene de seis a diez carbonos, donde uno o dos carbonos de la cadena alquileno, alquenoilo o alquinileno están opcionalmente reemplazados por $-NR^9-$, $=N-$, $-O-$, $-S(O)_p-$ (donde p es 0, 1 o 2) o $-P(O)_p-$ (donde p es 0, 1 o 2) y donde cada carbono en la cadena alquileno, la cadena alquenoilo o la cadena alquinileno está opcionalmente sustituido, de forma independiente, con uno o dos sustituyentes seleccionados del grupo que consiste en oxo, tioxo, ciano, nitro, halo, haloalquilo, alquilo, cicloalquilo, cicloalquilalquilo, heteroarilo opcionalmente sustituido, heteroarilalquilo opcionalmente sustituido, heterociclilo opcionalmente sustituido, heterociclilalquilo opcionalmente sustituido, $-R^{10}-OR^9$, $-R^{10}-O-R^{11}-OR^9$, $-R^{10}-O-R^{11}-CN$, $-R^{10}-O-R^{11}-C(O)OR^9$, $-R^{10}-O-R^{11}-C(O)N(R^6)R^7$, $-R^{10}-O-R^{11}-S(O)_pR^9$ (donde p es 0, 1 o 2), $-R^{10}-O-R^{11}-N(R^6)R^7$, $-R^{10}-O-R^{11}-C(NR^{12})N(R^{12})H$, $-R^{10}-OC(O)-R^9$, $-R^{10}-N(R^6)R^7$, $-R^{10}-C(O)R^9$, $-R^{10}-C(O)OR^9$; $-R^{10}-C(O)N(R^6)R^7$, $-R^{10}-N(R^6)C(O)OR^{14}$, $-R^{10}-N(R^6)C(O)R^9$, $-R^{10}-N(R^6)S(O)_tR^9$ (donde

t es 1 o 2), $-R^{10}-S(O)_tOR^9$ (donde t es 1 o 2), $-R^{10}-S(O)_pR^9$ (donde p es 0, 1 o 2) y $-R^{10}-S(O)_tN(R^6)R^7$ (donde t es 1 o 2); y

B^1 , B^2 , B^3 y B^4 son cada uno, de forma independiente, $=C(R^8)-$ o $=N-$, con la condición de que uno de B^1 , B^2 , B^3 y B^4 es un carbono unido directamente al nitrógeno al que su correspondiente R^2 o R^3 está unido;

o R^2 se selecciona del grupo que consiste en un arilo bicíclico y un heteroarilo bicíclico de fórmula (II), como se ha definido antes, y R^3 se selecciona del grupo que consiste en arilo y heteroarilo, cada uno opcionalmente sustituido con uno o más sustituyentes seleccionados del grupo que consiste en alquilo, alquenilo, alquinilo, halo, haloalquilo, haloalquenilo, haloalquinilo, oxo, tioxo, ciano, nitro, arilo opcionalmente sustituido, aralquilo opcionalmente sustituido, aralquenilo opcionalmente sustituido, aralquinilo opcionalmente sustituido, cicloalquilo opcionalmente sustituido, cicloalquilalquilo opcionalmente sustituido, cicloalquilalquenilo opcionalmente sustituido, cicloalquilalquinilo opcionalmente sustituido, heterociclilo opcionalmente sustituido, heterocicilalquilo opcionalmente sustituido, heterocicilalquenilo opcionalmente sustituido, heterocicilalquinilo opcionalmente sustituido, heteroarilo opcionalmente sustituido, heteroarilalquilo opcionalmente sustituido, heteroarilalquenilo opcionalmente sustituido, heteroarilalquinilo opcionalmente sustituido, $-R^{15}-OR^{14}$, $-R^{15}-OC(O)-R^{14}$, $-R^{15}-N(R^{14})_2$, $-R^{15}-C(O)R^{14}$, $-R^{15}-C(O)OR^{14}$, $-R^{15}-C(O)N(R^{14})_2$, $-R^{15}-N(R^{14})C(O)OR^{14}$, $-R^{15}-N(R^{14})C(O)R^{14}$, $-R^{15}-N(R^{14})S(O)_tR^{14}$ (donde t es 1 o 2), $-R^{15}-S(O)_tOR^{14}$ (donde t es 1 o 2), $-R^{15}-S(O)_pR^{14}$ (donde p es 0, 1 o 2) y $-R^{15}-S(O)_tN(R^{14})_2$ (donde t es 1 o 2), donde cada R^{14} es independientemente hidrógeno, alquilo, haloalquilo, cicloalquilo, cicloalquilalquilo, arilo, aralquilo, heterociclilo, heterocicilalquilo, heteroarilo o heteroarilalquilo, y cada R^{15} es, de forma independiente, un enlace directo o una cadena alquilenilo o alquenileno lineal o ramificada;

o R^2 se selecciona del grupo que consiste en arilo y heteroarilo, cada uno opcionalmente sustituido con uno o más sustituyentes seleccionados del grupo que consiste en alquilo, alquenilo, alquinilo, halo, haloalquilo, haloalquenilo, haloalquinilo, oxo, tioxo, ciano, nitro, arilo opcionalmente sustituido, aralquilo opcionalmente sustituido, aralquenilo opcionalmente sustituido, aralquinilo opcionalmente sustituido, cicloalquilo opcionalmente sustituido, cicloalquilalquilo opcionalmente sustituido, cicloalquilalquenilo opcionalmente sustituido, heterociclilo opcionalmente sustituido, heterocicilalquilo opcionalmente sustituido, heterocicilalquinilo opcionalmente sustituido, heteroarilo opcionalmente sustituido, heteroarilalquilo opcionalmente sustituido, heteroarilalquenilo opcionalmente sustituido, heteroarilalquinilo opcionalmente sustituido, $-R^{15}-OR^{14}$, $-R^{15}-OC(O)-R^{14}$, $-R^{15}-N(R^{14})_2$, $-R^{15}-C(O)R^{14}$, $-R^{15}-C(O)OR^{14}$, $-R^{15}-C(O)N(R^{14})_2$, $-R^{15}-N(R^{14})C(O)OR^{14}$, $-R^{15}-N(R^{14})C(O)R^{14}$, $-R^{15}-N(R^{14})S(O)_tR^{14}$ (donde t es 1 o 2), $-R^{15}-S(O)_tOR^{14}$ (donde t es 1 o 2), $-R^{15}-S(O)_pR^{14}$ (donde p es 0, 1 o 2) y $-R^{15}-S(O)_tN(R^{14})_2$ (donde t es 1 o 2), donde cada R^{14} es independientemente hidrógeno, alquilo, haloalquilo, cicloalquilo, cicloalquilalquilo, arilo, aralquilo, heterociclilo, heterocicilalquilo, heteroarilo o heteroarilalquilo, y cada R^{15} es, de forma independiente, un enlace directo o una cadena alquilenilo o alquenileno lineal o ramificada, y R^3 se selecciona del grupo que consiste en un arilo bicíclico y un heteroarilo bicíclico de fórmula (II), como se ha definido antes;

cada R^6 y R^7 se selecciona, de forma independiente, del grupo que consiste en hidrógeno, alquilo, alquenilo, alquinilo, haloalquilo, haloalquenilo, haloalquinilo, hidroxialquilo, arilo opcionalmente sustituido, aralquilo opcionalmente sustituido, aralquenilo opcionalmente sustituido, aralquinilo opcionalmente sustituido, cicloalquilo opcionalmente sustituido, cicloalquilalquilo opcionalmente sustituido, cicloalquilalquenilo opcionalmente sustituido, cicloalquilalquinilo opcionalmente sustituido, heterociclilo opcionalmente sustituido, heterocicilalquilo opcionalmente sustituido, heterocicilalquenilo opcionalmente sustituido, heterocicilalquinilo opcionalmente sustituido, heteroarilo opcionalmente sustituido, heteroarilalquilo opcionalmente sustituido, heteroarilalquenilo opcionalmente sustituido, heteroarilalquinilo opcionalmente sustituido, $-R^{11}-OR^9$, $-R^{11}-CN$, $-R^{11}-NO_2$, $-R^{11}-N(R^9)_2$, $-R^{11}-C(O)OR^9$ y $-R^{11}-C(O)N(R^9)_2$, o cualquier R^6 y R^7 , junto con el nitrógeno común al que están unidos ambos, forman un *N*-heteroarilo opcionalmente sustituido o un *N*-heterociclilo opcionalmente sustituido;

cada R^8 se selecciona, de forma independiente, del grupo que consiste en hidrógeno, ciano, nitro, halo, haloalquilo, alquilo, cicloalquilo opcionalmente sustituido, cicloalquilalquilo opcionalmente sustituido, heteroarilo opcionalmente sustituido, heteroarilalquilo opcionalmente sustituido, heterociclilo opcionalmente sustituido, heterocicilalquilo opcionalmente sustituido, $-R^{10}-OR^9$, $-R^{10}-O-R^{11}-OR^9$, $-R^{10}-O-R^{11}-O-R^{11}-OR^9$, $-R^{10}-O-R^{11}-CN$, $-R^{10}-O-R^{11}-C(O)OR^9$, $-R^{10}-O-R^{11}-C(O)N(R^6)R^7$, $-R^{10}-O-R^{11}-S(O)_pR^9$ (donde p es 0, 1 o 2), $-R^{10}-O-R^{11}-N(R^6)R^7$, $-R^{10}-O-R^{11}-C(NR^{12})N(R^{12})H$, $-R^{10}-OC(O)-R^9$, $-R^{10}-N(R^6)R^7$, $-R^{10}-C(O)R^9$, $-R^{10}-C(O)OR^9$, $-R^{10}-C(O)N(R^6)R^7$, $-R^{10}-N(R^6)C(O)OR^9$, $-R^{10}-N(R^6)C(O)R^9$, $-R^{10}-N(R^6)S(O)_tR^9$ (donde t es 1 o 2), $-R^{10}-S(O)_tOR^9$ (donde t es 1 o 2), $-R^{10}-S(O)_pR^9$ (donde p es 0, 1 o 2) y $-R^{10}-S(O)_tN(R^6)R^7$ (donde t es 1 o 2);

cada R^9 se selecciona, de forma independiente, del grupo que consiste en hidrógeno, alquilo, alquenilo, alquinilo, haloalquilo, haloalquenilo, haloalquinilo, arilo opcionalmente sustituido, aralquilo opcionalmente sustituido, aralquenilo opcionalmente sustituido, aralquinilo opcionalmente sustituido, cicloalquilo opcionalmente sustituido, cicloalquilalquilo opcionalmente sustituido, cicloalquilalquenilo opcionalmente sustituido, cicloalquilalquinilo opcionalmente sustituido, heterociclilo opcionalmente sustituido, heterocicilalquilo opcionalmente sustituido, heterocicilalquenilo opcionalmente sustituido, heterocicilalquinilo opcionalmente sustituido, heteroarilo opcionalmente sustituido, heteroarilalquilo opcionalmente sustituido, heteroarilalquenilo opcionalmente sustituido,

y heteroarilalquino opcionalmente sustituido;

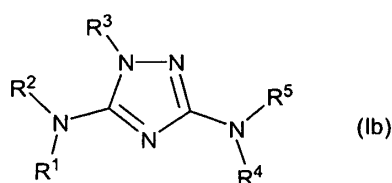
5 cada R¹⁰ se selecciona, de forma independiente, del grupo que consiste en un enlace directo, una cadena alqueno lineal o ramificada, opcionalmente sustituida, una cadena alqueno lineal o ramificada, opcionalmente sustituida, y una cadena alqueno lineal o ramificada, opcionalmente sustituida;

10 cada R¹¹ se selecciona, de forma independiente, del grupo que consiste en una cadena alqueno lineal o ramificada, opcionalmente sustituida, una cadena alqueno lineal o ramificada, opcionalmente sustituida, y una cadena alqueno lineal o ramificada, opcionalmente sustituida; y

10 cada R¹² es hidrógeno, alquilo, ciano, nitro o -OR⁹;

como un estereoisómero aislado o una de sus mezclas, o una de sus sales farmacéuticamente aceptables.

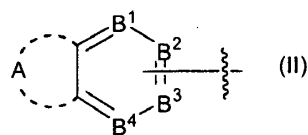
15 Otra realización de la invención, como se ha expuesto antes en el sumario de la invención, es aquella en la que el compuesto de fórmula (I) es un compuesto de fórmula (Ib):



20 en la que:

R¹, R⁴ y R⁵ se seleccionan cada uno, de forma independiente, del grupo que consiste en hidrógeno, alquilo, arilo, aralquilo, -C(O)R⁹ y -C(O)N(R⁶)R⁷;

25 R² y R³ son cada uno, de forma independiente, un arilo bicíclico o un heteroarilo bicíclico de fórmula (II):



en la que:

30 A es una cadena alqueno que contiene de seis a diez carbonos, una cadena alqueno que contiene de seis a diez carbonos, o una cadena alqueno que contiene de seis a diez carbonos, donde uno o dos carbonos de la cadena alqueno, alqueno o alqueno están opcionalmente reemplazados por -NR⁹-, =N-, -O-, -S(O)_p- (donde p es 0, 1 o 2) o -P(O)_p- (donde p es 0, 1 o 2) y donde cada carbono en la cadena alqueno, la cadena alqueno o la cadena alqueno está opcionalmente sustituido, de forma independiente, con uno o dos sustituyentes seleccionados del grupo que consiste en oxo, tioxo, ciano, nitro, halo, haloalquilo, alquilo, cicloalquilo, cicloalquilalquilo, heteroarilo opcionalmente sustituido, heteroarilalquilo opcionalmente sustituido, heterocicliilo opcionalmente sustituido, heterociclilalquilo opcionalmente sustituido, -R¹⁰-OR⁹, -R¹⁰-O-R¹¹-OR⁹, -R¹⁰-O-R¹¹-O-R¹¹-OR⁹, -R¹⁰-O-R¹¹-CN, -R¹⁰-O-R¹¹-C(O)OR⁹, -R¹⁰-O-R¹¹-C(O)N(R⁶)R⁷, -R¹⁰-O-R¹¹-S(O)_pR⁹ (donde p es 0, 1 o 2), -R¹⁰-O-R¹¹-N(R⁶)R⁷, -R¹⁰-O-R¹¹-C(NR¹²)N(R¹²)H, -R¹⁰-OC(O)-R⁹, -R¹⁰-N(R⁶)R⁷, -R¹⁰-C(O)R⁹, -R¹⁰-C(O)OR⁹, -R¹⁰-C(O)N(R⁶)R⁷, -R¹⁰-N(R⁶)C(O)OR¹⁴, -R¹⁰-N(R⁶)C(O)R⁹, -R¹⁰-N(R⁶)S(O)_tR⁹ (donde t es 1 o 2), -R¹⁰-S(O)_tOR⁹ (donde t es 1 o 2), -R¹⁰-S(O)_pR⁹ (donde p es 0, 1 o 2) y -R¹⁰-S(O)_tN(R⁶)R⁷ (donde t es 1 o 2); y

45 B¹, B², B³ y B⁴ son cada uno, de forma independiente, =C(R⁸)- o =N-, con la condición de que uno de B¹, B², B³ y B⁴ es un carbono unido directamente al nitrógeno al que su correspondiente R² o R³ está unido;

o R² se selecciona del grupo que consiste en un arilo bicíclico y un heteroarilo bicíclico de fórmula (II), como se ha definido antes, y R³ se selecciona del grupo que consiste en arilo y heteroarilo, cada uno opcionalmente sustituido con uno o más sustituyentes seleccionados del grupo que consiste en alquilo, alqueno, alqueno, halo, haloalquilo, haloalqueno, haloalqueno, oxo, tioxo, ciano, nitro, arilo opcionalmente sustituido, aralquilo opcionalmente sustituido, aralqueno opcionalmente sustituido, aralqueno opcionalmente sustituido, cicloalquilo opcionalmente sustituido, cicloalquilalquilo opcionalmente sustituido, cicloalquilalqueno opcionalmente sustituido, cicloalquilalqueno opcionalmente sustituido, heterocicliilo opcionalmente sustituido, heterociclilalquilo opcionalmente sustituido, heterociclilalqueno opcionalmente sustituido, heterociclilalqueno opcionalmente sustituido, heterociclilalqueno opcionalmente sustituido, heterociclilalqueno opcionalmente sustituido, heteroarilo opcionalmente sustituido, heteroarilalquilo opcionalmente sustituido, heteroarilalqueno opcionalmente sustituido, -R¹⁵-OR¹⁴, -R¹⁵-OC(O)-R¹⁴, -R¹⁵-N(R¹⁴)₂, -

$R^{15}-C(O)R^{14}$, $-R^{15}C(O)OR^{14}$, $-R^{15}-C(O)N(R^{14})_2$, $-R^{15}-N(R^{14})C(O)OR^{14}$, $-R^{15}-N(R^{14})C(O)R^{14}$, $-R^{15}-N(R^{14})S(O)_tR^{14}$ (donde t es 1 o 2), $-R^{15}-S(O)_tOR^{14}$ (donde t es 1 o 2), $-R^{15}-S(O)_pR^{14}$ (donde p es 0, 1 o 2) y $-R^{15}-S(O)_tN(R^{14})_2$ (donde t es 1 o 2), donde cada R^{14} es independientemente hidrógeno, alquilo, haloalquilo, cicloalquilo, cicloalquilalquilo, arilo, aralquilo, heterociclilo, heterocicliclalquilo, heteroarilo o heteroarilalquilo, y cada R^{15} es, de forma independiente, un enlace directo o una cadena alquilenos o alquilenos lineal o ramificada;

o R^2 se selecciona del grupo que consiste en arilo y heteroarilo, cada uno opcionalmente sustituido con uno o más sustituyentes seleccionados del grupo que consiste en alquilo, alqueno, alquino, halo, haloalquilo, haloalqueno, haloalquino, oxo, tioxo, ciano, nitro, arilo opcionalmente sustituido, aralquilo opcionalmente sustituido, aralqueno opcionalmente sustituido, aralquino opcionalmente sustituido, cicloalquilo opcionalmente sustituido, cicloalquilalquilo opcionalmente sustituido, cicloalquilalqueno opcionalmente sustituido, cicloalquilalquino opcionalmente sustituido, heterociclilo opcionalmente sustituido, heterocicliclalquilo opcionalmente sustituido, heterocicliclalqueno opcionalmente sustituido, heterocicliclalquino opcionalmente sustituido, heteroarilo opcionalmente sustituido, heteroarilalquilo opcionalmente sustituido, heteroarilalqueno opcionalmente sustituido, heteroarilalquino opcionalmente sustituido, $-R^{15}-OR^{14}$, $-R^{15}-OC(O)-R^{14}$, $-R^{15}-N(R^{14})_2$, $-R^{15}-C(O)R^{14}$, $-R^{15}-C(O)OR^{14}$, $-R^{15}-C(O)N(R^{14})_2$, $-R^{15}-N(R^{14})C(O)OR^{14}$, $-R^{15}-N(R^{14})C(O)R^{14}$, $-R^{15}-N(R^{14})S(O)_tR^{14}$ (donde t es 1 o 2), $-R^{15}-S(O)_tOR^{14}$ (donde t es 1 o 2), $-R^{15}-S(O)_pR^{14}$ (donde p es 0, 1 o 2) y $-R^{15}-S(O)_tN(R^{14})_2$ (donde t es 1 o 2), donde cada R^{14} es independientemente hidrógeno, alquilo, haloalquilo, cicloalquilo, cicloalquilalquilo, arilo, aralquilo, heterociclilo, heterocicliclalquilo, heteroarilo o heteroarilalquilo, y cada R^{15} es, de forma independiente, un enlace directo o una cadena alquilenos o alquilenos lineal o ramificada, y R^3 se selecciona del grupo que consiste en un arilo bicíclico y un heteroarilo bicíclico de fórmula (II), como se ha definido antes;

cada R^6 y R^7 se selecciona, de forma independiente, del grupo que consiste en hidrógeno, alquilo, alqueno, alquino, haloalquilo, haloalqueno, haloalquino, hidroxialquilo, arilo opcionalmente sustituido, aralquilo opcionalmente sustituido, aralqueno opcionalmente sustituido, aralquino opcionalmente sustituido, cicloalquilo opcionalmente sustituido, cicloalquilalquilo opcionalmente sustituido, cicloalquilalqueno opcionalmente sustituido, cicloalquilalquino opcionalmente sustituido, heterociclilo opcionalmente sustituido, heterocicliclalquilo opcionalmente sustituido, heterocicliclalqueno opcionalmente sustituido, heterocicliclalquino opcionalmente sustituido, heteroarilo opcionalmente sustituido, heteroarilalquilo opcionalmente sustituido, heteroarilalqueno opcionalmente sustituido, heteroarilalquino opcionalmente sustituido, $-R^{11}-OR^9$, $-R^{11}-CN$, $-R^{11}-NO_2$, $-R^{11}-N(R^9)_2$, $-R^{11}-C(O)OR^9$ y $-R^{11}-C(O)N(R^9)_2$, o cualquier R^6 y R^7 , junto con el nitrógeno común al que están unidos ambos, forman un *N*-heteroarilo opcionalmente sustituido o un *N*-heterociclilo opcionalmente sustituido;

cada R^8 se selecciona, de forma independiente, del grupo que consiste en hidrógeno, ciano, nitro, halo, haloalquilo, alquilo, cicloalquilo opcionalmente sustituido, cicloalquilalquilo opcionalmente sustituido, heteroarilo opcionalmente sustituido, heteroarilalquilo opcionalmente sustituido, heterociclilo opcionalmente sustituido, heterocicliclalquilo opcionalmente sustituido, $-R^{10}-OR^9$, $-R^{10}-O-R^{11}-OR^9$, $-R^{10}-O-R^{11}-O-R^{11}-OR^9$, $-R^{10}-O-R^{11}-CN$, $-R^{10}-O-R^{11}-C(O)OR^9$, $-R^{10}-O-R^{11}-C(O)N(R^6)R^7$, $-R^{10}-O-R^{11}-S(O)_pR^9$ (donde p es 0, 1 o 2), $-R^{10}-O-R^{11}-N(R^6)R^7$, $-R^{10}-O-R^{11}-C(NR^{12})N(R^{12})H$, $-R^{10}-OC(O)-R^9$, $-R^{10}-N(R^6)R^7$, $-R^{10}-C(O)R^9$, $-R^{10}-C(O)OR^9$, $-R^{10}-C(O)N(R^6)R^7$, $-R^{10}-N(R^6)C(O)OR^{14}$, $-R^{10}-N(R^6)C(O)R^9$, $-R^{10}-N(R^6)S(O)_tR^9$ (donde t es 1 o 2), $-R^{10}-S(O)_tOR^9$ (donde t es 1 o 2), $-R^{10}-S(O)_pR^9$ (donde p es 0, 1 o 2) y $-R^{10}-S(O)_tN(R^6)R^7$ (donde t es 1 o 2);

cada R^9 se selecciona, de forma independiente, del grupo que consiste en hidrógeno, alquilo, alqueno, alquino, haloalquilo, haloalqueno, haloalquino, arilo opcionalmente sustituido, aralquilo opcionalmente sustituido, aralqueno opcionalmente sustituido, aralquino opcionalmente sustituido, cicloalquilo opcionalmente sustituido, cicloalquilalquilo opcionalmente sustituido, cicloalquilalqueno opcionalmente sustituido, cicloalquilalquino opcionalmente sustituido, heterociclilo opcionalmente sustituido, heterocicliclalquilo opcionalmente sustituido, heterocicliclalqueno opcionalmente sustituido, heterocicliclalquino opcionalmente sustituido, heteroarilo opcionalmente sustituido, heteroarilalquilo opcionalmente sustituido, heteroarilalqueno opcionalmente sustituido, y heteroarilalquino opcionalmente sustituido;

cada R^{10} se selecciona, de forma independiente, del grupo que consiste en un enlace directo, una cadena alquilenos lineal o ramificada, opcionalmente sustituida, una cadena alquilenos lineal o ramificada, opcionalmente sustituida, y una cadena alquilenos lineal o ramificada, opcionalmente sustituida;

cada R^{11} se selecciona, de forma independiente, del grupo que consiste en una cadena alquilenos lineal o ramificada, opcionalmente sustituida, una cadena alquilenos lineal o ramificada, opcionalmente sustituida, y una cadena alquilenos lineal o ramificada, opcionalmente sustituida; y

cada R^{12} es hidrógeno, alquilo, ciano, nitro o $-OR^9$;

como un estereoisómero aislado o una de sus mezclas, o una de sus sales farmacéuticamente aceptables.

Realizaciones preferidas de R^1 , R^2 , R^3 , R^4 y R^5 de los compuestos de fórmula (Ib) son las mismas que se han expuesto antes para R^1 , R^2 , R^3 , R^4 y R^5 de los compuestos de fórmula (Ia).

5 En cualquiera de las realizaciones divulgadas antes, heteroarilos tricíclicos opcionalmente sustituidos preferidos para R^2 o R^3 se seleccionan del grupo que consiste en benzonaftofuranilo, benzotieno[3,2-d]pirimidinilo, benzo[4,6]imidazo[1,2-a]piridinilo, carbazolilo, 6,7-dihidro-5H-ciclopenta[4,5]tieno[2,3-d]pirimidinilo, 5,6-dihidrobenzo[h]quinazolinilo, 5,6-dihidrobenzo[h]cinolinilo, 6,7-dihidro-5H-benzo[6,7]ciclohepta[1,2-c]piridazinilo, 5,6,6a,7,8,9,10,10a-octahidrobenzo[h]quinazolinilo, fenantridinilo, 5,6,7,8-tetrahidrobenzo[4,5]tieno[2,3-d]pirimidinilo, y 6,7,8,9-tetrahidro-5H-ciclohepta[4,5]tieno[2,3-d]pirimidinilo.

10 En cualquiera de las realizaciones divulgadas antes, heteroarilos bicíclicos opcionalmente sustituidos preferidos para R^2 o R^3 se seleccionan del grupo que consiste en benzotiazolilo, benzofuranilo, indolilo, benzimidazolilo, indazolilo, quinolinilo, isoquinolinilo, quinazolinilo, quinoxalinilo, imidazopirimidinilo, pirrolopirimidinilo, furopirimidinilo, tienopirimidinilo, tienopiridazinilo, furopiridazinilo, pirrolopiridazinilo, imidazopiridazinilo, tienopirazinilo, furopirazinilo, pirrolopirazinilo e imidazopirizinilo.

15 En cualquiera de las realizaciones divulgadas antes, heteroarilos monocíclicos opcionalmente sustituidos preferidos para R^2 y R^3 se seleccionan del grupo que consiste en furanilo, tienilo, piridinilo, pirimidinilo, pirazinilo y piridazinilo.

20 Se prefieren determinadas realizaciones de los diversos aspectos de las composiciones farmacéuticas de la invención que comprenden un excipiente farmacéuticamente aceptable y un compuesto de fórmula (I), como se describe anteriormente en el sumario de la invención.

25 En una realización de estas composiciones farmacéuticas el compuesto de fórmula (I) que contienen se selecciona de entre una cualquiera de las realizaciones del compuesto de fórmula (Ia), como se describe anteriormente, o de entre cualquier combinación de realizaciones del compuesto de fórmula (Ia), como se describe anteriormente, o el compuesto de fórmula (I) que contienen se selecciona de entre una cualquiera de las realizaciones del compuesto de fórmula (Ib), como se describe anteriormente, o de entre cualquier combinación de realizaciones del compuesto de fórmula (Ib), como se describe anteriormente.

30 Se prefieren determinadas realizaciones de los diversos aspectos de compuestos para su uso en el tratamiento de una enfermedad o estado patológico asociada con la actividad de Axl en un mamífero, en el que se administra un compuesto de fórmula (I) a un mamífero que lo necesita en una cantidad terapéuticamente eficaz.

35 En una realización se selecciona la enfermedad o estado patológico del grupo que consiste en artritis reumatoide, vasculopatías, lesiones vasculares, psoriasis, deterioro de la vista debido a degeneración macular, retinopatía diabética, retinopatía de la prematuridad, nefropatías, osteoporosis, osteoartritis y cataratas.

En una realización, una manifestación de la enfermedad o estado patológico es la formación de tumores sólidos en dicho mamífero.

40 En una realización se selecciona la enfermedad o estado patológico del grupo que consiste en carcinoma de mama, carcinoma renal, carcinoma de endometrio, carcinoma ovárico, carcinoma de tiroides, carcinoma de pulmón no microcítico y melanoma uveal.

45 En una realización, una manifestación de la enfermedad o estado patológico es la formación de tumores líquidos en dicho mamífero.

En una realización, la enfermedad o estado patológico es leucemia mielógena o linfoma.

50 En una realización, la enfermedad o estado patológico es endometriosis.

55 En una realización los compuestos de fórmula (I) utilizados en ella se seleccionan de entre una cualquiera de las realizaciones del compuesto de fórmula (Ia), como se describe anteriormente, o de entre cualquier combinación de realizaciones del compuesto de fórmula (Ia), como se describe anteriormente, o el compuesto de fórmula (I) que contiene se selecciona de entre una cualquiera de las realizaciones del compuesto de fórmula (Ib), como se describe anteriormente, o de entre cualquier combinación de realizaciones del compuesto de fórmula (Ib), como se describe anteriormente.

60 Otra realización de la invención es una composición farmacéutica de la invención, como se describe anteriormente en el sumario de la invención, para su uso en el tratamiento de una enfermedad o estado patológico asociada con la actividad de Axl administrando al mamífero una cantidad terapéuticamente eficaz, en la que se selecciona la enfermedad o estado patológico del grupo que consiste en artritis reumatoide, vasculopatías/lesiones vasculares (incluidas, entre otras, reestenosis, aterosclerosis y trombosis), psoriasis, deterioro de la vista debido a degeneración macular, retinopatía diabética o retinopatía de la prematuridad, nefropatías (incluidas, entre otras, glomerulonefritis, nefropatía diabética y rechazo de trasplante renal), osteoporosis, osteoartritis y cataratas.

65 Otra realización de la invención es una composición farmacéutica de la invención, como se describe anteriormente

en el sumario de la invención, para su uso en el tratamiento de una enfermedad o estado patológico asociada con la actividad de Axl administrando al mamífero una cantidad terapéuticamente eficaz, en la que se selecciona la enfermedad o estado patológico del grupo que consiste en carcinoma de mama, carcinoma renal, carcinoma de endometrio, carcinoma ovárico, carcinoma de tiroides, carcinoma de pulmón no microcítico, melanoma, carcinoma de próstata, sarcoma, cáncer gástrico, melanoma uveal, leucemia mielógena y linfoma.

Otra realización de la invención es una composición farmacéutica de la invención, como se describe anteriormente en el sumario de la invención, para su uso en el tratamiento de una enfermedad o estado patológico asociada con la actividad de Axl administrando al mamífero una cantidad terapéuticamente eficaz, en la que la enfermedad o estado patológico es endometriosis.

Se entiende que cualquier realización de los compuestos de fórmula (Ia) y los compuestos de fórmula (Ib), como se describen anteriormente, y cualquier sustituyente específico descrito en el presente documento para un grupo R¹, R², R³, R⁴, R⁵, R⁶, R⁷, R⁸, R⁹, R¹⁰, R¹¹, R¹², R¹⁴ y R¹⁵ de los compuestos de fórmula (Ia) y los compuestos de fórmula (Ib), como se describen anteriormente, se pueden combinar independientemente con otras realizaciones y/o sustituyentes de compuestos de fórmula (Ia) y compuestos de fórmula (Ib) para formar realizaciones de las invenciones que no se describen de forma específica anteriormente. Además, en el caso de que se enumere una lista de sustituyentes para cualquier grupo R en particular en una realización y/o reivindicación en particular, se entiende que se puede eliminar cada sustituyente individual de la realización y/o reivindicación en particular y que la lista de sustituyentes restante se considerará dentro del alcance de la invención.

En las secciones siguientes se describen con más detalle realizaciones específicas de la invención.

Utilidad y pruebas de los compuestos de la invención

Recientemente, se identificó el RTK oncógeno Axl como un regulador de la migración haptotáctica, que es un acontecimiento clave en la angiogénesis, usando un protocolo de cribado genético funcional de base retroviral. La inhibición de Axl por silenciamiento mediado por ARNi bloqueó la migración de células endoteliales, la proliferación y la formación de tubos *in vitro*. Estas observaciones, que se divulgaron en el Congreso Anual de la American Association Cancer Research, 16-20 de abril de 2005, Anaheim, California, y en el 7º Simposio Anual sobre agentes antiangiogénicos, 10-13 de febrero de 2005, San Diego, California; (Requirement for The Receptor Tyrosine Kinase Axl in Angiogenesis and Tumor Growth, Holland, S.J. Powell, M.J., Franci, C., Chan, E., Frieria, A.M., Atchison, R., Xu, W., McLaughlin, J., Swift, S.E., Pali, E., Yam, G., Wong, S., Xu, X., Hu, Y., Lasaga, J., Shen, M., Yu, S., Daniel, R., Hitoshi, Y., Bogenberger, J., Nor, J.E., Payan, D.G y Lorens, J.B), se corroboraron con un estudio *in vivo* que demostró que la inactivación estable de Axl mediada por shARNi, impedía la formación de vasos sanguíneos humanos funcionales en un modelo de angiogénesis humana en ratón. Estas observaciones se publicaron en una revista con revisores externos (Holland SJ, Powell MJ, Franci C, Chan EW, Frieria AM, Atchison RE, McLaughlin J, Swift SE, Pall ES, Yam G, Wong S, Lasaga J, Shen MR, Yu S, Xu W, Hitoshi Y, Bogenberger J, Nor JE, Payan DG, Lorens JB. "Multiple roles for the receptor tyrosine kinase axl in tumor formation." Cancer Res. (2005) vol. 65, pág. 9294-303. Estas observaciones también se divulgan en la solicitud de patente de EE. UU. publicada 2005/0118604 y en la solicitud de patente europea 1 563 094. Por lo tanto, la señalización por Axl, tiene un impacto sobre varias funciones necesarias para la neovascularización *in vitro* y regula la angiogénesis *in vivo*. La regulación de estos procesos proangiogénicos requería la actividad catalítica de Axl. Así, la estimulación angiogénica mediada por Axl sería sensible a la modulación por un inhibidor de molécula pequeña de la actividad catalítica de Axl.

En consecuencia, los compuestos de la invención son inhibidores de molécula pequeña de la actividad catalítica de Axl y, por lo tanto, son útiles en el tratamiento de enfermedades y afecciones que se asocian con la actividad catalítica de Axl, incluidas las enfermedades y afecciones que se caracterizan por la angiogénesis y/o la proliferación celular. En particular, los compuestos de la invención y las composiciones farmacéuticas de la invención son útiles en el tratamiento de enfermedades y afecciones que se alivian por la modulación de la actividad de Axl. Para los propósitos de la presente invención, las enfermedades y afecciones que se alivian por la "modulación de la actividad de Axl" incluyen enfermedades y afecciones que se alivian por una disminución de la actividad de Axl y enfermedades y afecciones que se alivian por un aumento de la actividad de Axl. Preferentemente, estas enfermedades y afecciones se alivian por una disminución de la actividad de Axl. Las enfermedades y afecciones que se alivian por la modulación de la actividad de Axl incluyen tumores sólidos, incluidos carcinoma de mama, renal, de endometrio, ovárico, de tiroides y de pulmón no microcítico, melanoma, carcinoma de próstata, sarcoma, cáncer gástrico y melanoma uveal; tumores líquidos, incluidos, entre otros, leucemias (en particular leucemias mielógenas) y linfomas; endometriosis, vasculopatías/lesiones vasculares (incluidas, entre otras, reestenosis, aterosclerosis y trombosis), psoriasis; deterioro de la vista debido a degeneración macular; retinopatía diabética y retinopatía de la prematuridad, nefropatías (incluidas glomerulonefritis, nefropatía diabética y rechazo de trasplante renal), artritis reumatoide; osteoartritis, osteoporosis y cataratas.

Además de las anteriores, los compuestos de la invención son útiles en el tratamiento de enfermedades y afecciones a las que afectan los siguientes procesos biológicos: invasión, migración, metástasis o resistencia a fármacos como se manifiesta en el cáncer; biología de células madre como se manifiesta en el cáncer; invasión, migración, adhesión o angiogénesis como se manifiesta en la endometriosis; remodelación vascular como se manifiesta en las

- cardiovasculopatías, hipertensión o lesiones vasculares; homeostasis ósea como se manifiesta en la osteoporosis o la osteoartritis; infecciones víricas como se manifiesta, por ejemplo, en la infección por virus del Ébola; o diferenciación como se manifiesta en la obesidad. Los compuestos de la invención también se pueden usar para modular procesos inflamatorios tratando infecciones, actuando como adyuvantes de vacunas y/o potenciado la respuesta inmunitaria en pacientes inmunodeficientes.
- 5
- Los siguientes modelos animales proporcionan orientación a un experto en la técnica para probar los compuestos de la invención para su uso en el tratamiento de la enfermedad o estado patológico indicada.
- 10 Se puede probar el uso de los compuestos de la invención en el tratamiento de leucemias y linfomas probando los compuestos en el modelo de injerto en ratón IDCG usando líneas celulares cancerosas humanas que expresan Axl, incluidas HeLa, MDA-MB-231, SK-OV-3, OVCAR-8, DU145, H1299, ACHN, A498 y Caki-1.
- Se puede probar el uso de los compuestos de la invención en el tratamiento de leucemias en el modelo de injerto en ratón IDCG o nu/nu usando líneas celulares de leucemia LMA y LMC que expresan Axl.
- 15
- Se puede probar el uso de los compuestos de la invención en el tratamiento de endometriosis usando el modelo de endometriosis en ratón singénico (véase Somigliana, E. et al., "Endometrial ability to implant in ectopic sites can be prevented by interleukin-12 in a murine model of endometriosis", *Hum. Reprod.* (1999), vol. 14, N.º 12, pág. 2944-50). También se puede probar el uso de los compuestos en el tratamiento de la usando el modelo de endometriosis en rata (véase Lebovic, D.I. et al., "Peroxisome proliferator-activated receptor-gamma induces regression of endometrial explants in a rat model of endometriosis", *Fertil. Steril.* (2004), 82 supl. 3, pág. 1008-13).
- 20
- Se puede probar el uso de los compuestos de la invención en el tratamiento de la reestenosis usando el modelo de lesión por globo de arteria carótida en rata (véase Kim, D.W. et al., "Novel oral formulation of paclitaxel inhibits neointimal hyperplasia in a rat carotid artery injury model", *Circulation* (2004), vol. 109, N.º 12, pág. 1558-63, publicado en línea el 8 de marzo de 2004).
- 25
- También se puede probar el uso de los compuestos de la invención para el tratamiento de la reestenosis usando el modelo de angioplastia coronaria transluminal percutánea en ratón con deficiencia de apoE (véase von der Thusen, J.H. et al., "Adenoviral transfer of endothelial nitric oxide synthase attenuates lesion formation in a novel murine model of postangioplasty restenosis", *Arterioscler. Thromb. Vasc. Biol.* (2004), vol. 24, N.º 2, pág. 357-62).
- 30
- Se puede probar el uso de los compuestos de la invención en el tratamiento de la aterosclerosis/trombosis en el modelo de ratón con deficiencia de ApoE (véase Nakashima, Y. et al., "ApoE-deficient mice develop lesions of all phases of atherosclerosis throughout the arterial tree", *Arterioscler. Thromb.* (1994), vol. 14, N.º 1, pág. 133-40).
- 35
- También se puede probar el uso de los compuestos de la invención en el tratamiento de la trombosis usando el modelo de tromboembolia pulmonar inducido por colágeno y epinefrina y el modelo de trombosis venosa inducida por estasis (véase Angelillo-Scherrer A. et al., "Role of Gas6 receptors in platelet signaling during thrombus stabilization and implications for antithrombotic therapy", *J Clin Invest.* (2005) vol. 115, pág. 237-46).
- 40
- Se puede probar el uso de los compuestos de la invención en el tratamiento de la psoriasis usando el modelo en ratón IDCG o el modelo de psoriasis de piel humana (véase Nickoloff, B.J. et al., "Severe combined immunodeficiency mouse and human psoriatic skin chimeras. Validation of a new animal model", *Am. J. Pathol.* (1995), vol. 146, N.º 3, pág. 580-8).
- 45
- Se puede probar el uso de los compuestos de la invención en el tratamiento de degeneración macular senil o la retinopatía diabética usando el modelo de angiogénesis corneal en rata (véase Sarayba MA, Li L, Tungsiripat T, Liu NH, Sweet PM, Patel AJ, Osann KE, Chittiboyina A, Benson SC, Pershadsingh HA, Chuck RS. Inhibition of corneal neovascularization by a peroxisome proliferator-activated receptor-gamma ligand. *Exp Eye Res.* marzo de 2005;80(3):435-42) o el modelo de neovascularización coroidea en ratón inducida por láser (véase Bora, P.S., et al., "Immunotherapy for choroidal neovascularization in a laser-induced mouse model simulating exudative (wet) macular degeneration", *Proc. Natl. Acad. Sci. U.S.A.* (2003), vol. 100, N.º 5, pág. 2679-84, publicado en línea el 14 de febrero de 2003).
- 50
- Se puede probar el uso de los compuestos de la invención en el tratamiento de la retinopatía de la prematuridad en el modelo de retinopatía de la prematuridad en ratón (véase Smith, L.E. et al., "Oxygen-induced retinopathy in the mouse", *Invest. Ophthalmol. Vis. Sci.* (1994), vol. 35, N.º 1, pág. 101-11).
- 55
- Se puede probar el uso de los compuestos de la invención en el tratamiento de la glomerulonefritis o la nefropatía diabética en el modelo de glomerulonefritis proliferativa mesangial inducida por anti-Thy1.1 en rata (véase Smith, L.E. et al. citado anteriormente).
- 60
- Se puede probar el uso de los compuestos de la invención en el tratamiento del rechazo del trasplante renal usando un modelo de rechazo crónico de trasplante renal en rata (véase Yin, J.L. et al., "Expression of growth arrest-specific
- 65

gene 6 and its receptors in a rat model of chronic renal transplant rejection", *Transplantation* (2002), vol. 73, N.º 4, pág. 657-60).

5 Se puede probar el uso de los compuestos de la invención en el tratamiento de la artritis reumatoide usando el modelo CAIA en ratón (véase Phadke, K. et al., "Evaluation of the effects of various anti-arthritic drugs on type II collagen-induced mouse arthritis model", *Immunopharmacology* (1985), vol. 10, N.º 1, pág. 51-60).

10 Se puede probar el uso de los compuestos de la invención en el tratamiento de la osteoartritis usando el modelo de STR/ORT en ratón (véase Brewster, M. et al., "Ro 32-3555, an orally active collagenase selective inhibitor, prevents structural damage in the STR/ORT mouse model of osteoarthritis", *Arthritis. Rheum.* (1998), vol. 41, N.º 9, pág. 1639-44).

15 Se puede probar el uso de los compuestos de la invención en el tratamiento de la osteoporosis usando el modelo de rata ovariectomizada (véase Wronski, T.J. et al., "Endocrine and pharmacological suppressors of bone turnover protect against osteopenia in ovariectomized rats", *Endocrinology* (1989), vol. 125, n.º 2, pág. 810-6) o el modelo de ratona ovariectomizada (véase Alexander, J.M. et al., "Human parathyroid hormone 1-34 reverses bone loss in ovariectomized mice", *J Bone Miner Res.* (2001), vol. 16, n.º 9, pág. 1665-73; Fujioka, M. et al., "Equol, a metabolite of daidzein, inhibits bone loss in ovariectomized mice", *J Nutr.* (2004), vol. 134, n.º 10, pág. 2623-7).

20 Se puede probar el uso de los compuestos de la invención en el tratamiento de las cataratas usando el modelo inducido por H₂O₂ (véase Kadoya, K. et al., "Role of calpain in hydrogen peroxide induced cataract", *Curr. Eye Res.* (1993), vol. 12, N.º 4, pág. 341-6) o el modelo de ratón de Emory (véase Sheets, N.L. et al., "Cataract- and lens-specific upregulation of ARK receptor tyrosine kinase in Emory mouse cataract", *Invest. Ophthalmol. Vis. Sci.* (2002), vol. 43, N.º 6, pág. 1870-5).

25

Composiciones farmacéuticas de la invención y administración

30 La administración de los compuestos de la invención, o sus sales farmacéuticamente aceptables, en forma pura o en una composición farmacéutica apropiada, se puede llevar a cabo por medio de cualquiera de los modos de administración aceptados de agentes que tienen utilidades similares. Las composiciones farmacéuticas de la invención se pueden preparar combinando un compuesto de la invención con un vehículo, diluyente o excipiente farmacéuticamente aceptable apropiado, y se pueden formular como preparaciones en forma sólida, semisólida, líquida o gaseosa, tales como comprimidos, cápsulas, polvos, gránulos, pomadas, soluciones, supositorios, inyecciones, inhaladores, geles, microesferas y aerosoles. Las vías de administración típicas para estas

35 composiciones farmacéuticas incluyen, entre otras, oral, tópica, transdérmica, inhalación, parenteral, sublingual, bucal, rectal, vaginal e intranasal. Tal como se usa en el presente documento, el término parenteral incluye inyecciones subcutáneas, intravenosas, intramusculares, intraesternales o técnicas de infusión. Las composiciones farmacéuticas de la invención se formulan de forma que se permite que los ingredientes activos que contienen estén biodisponibles tras la administración de la composición a un paciente. Las composiciones que se van a administrar a

40 un sujeto o paciente adoptan la forma de una o más unidades de dosificación, donde por ejemplo, un comprimido puede ser una unidad de dosificación individual, y un recipiente de un compuesto de la invención en forma de aerosol puede contener una pluralidad de unidades de dosificación. Se conocen procedimientos reales para preparar estas formas de dosificación o resultarán evidentes para los expertos en la técnica; por ejemplo, véase Remington: *The Science and Practice of Pharmacy*, 20ª edición (Philadelphia College of Pharmacy and Science, 2000). La

45 composición que se va a administrar contendrá, en cualquier caso, una cantidad terapéuticamente eficaz de un compuesto de la invención, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, para el tratamiento de una enfermedad o estado patológico de interés de acuerdo con las enseñanzas de la presente invención.

50 Una composición farmacéutica de la invención puede estar en forma de sólido o líquido. En un aspecto, el/los vehículo(s) son partículas; de forma que las composiciones están, por ejemplo, en forma de comprimido o polvo. El/los vehículo(s) puede(n) ser líquido(s), siendo las composiciones, por ejemplo, un aceite oral, un líquido inyectable o un aerosol, que es útil, por ejemplo, para su administración por inhalación.

55 Preferentemente, cuando está destinada a administración por vía oral, la composición farmacéutica está en forma sólida o líquida, donde se incluyen formas semisólidas, semilíquidas, en suspensión y en gel dentro de las formas consideradas en el presente documento como sólidas o líquidas.

60 Como composición sólida para administración por vía oral, se puede formular la composición farmacéutica como polvo, gránulo, comprimido, pastilla, cápsula, goma de mascar u obleas. Típicamente, una composición sólida de este tipo contendrá uno o más diluyentes inertes o vehículos comestibles. Además, pueden estar presentes uno o más de los siguientes: aglutinantes tales como carboximetilcelulosa, etilcelulosa, celulosa microcristalina, goma tragacanto o gelatina; excipientes tales como almidón, lactosa o dextrinas, agentes disgregantes tales como ácido algínico, alginato de sodio, Primogel, almidón de maíz; lubricantes tales como estearato de magnesio o Sterotex; deslizantes tales como dióxido de silicio coloidal; agentes edulcorantes tales como sacarosa o sacarina; un agente

65 saborizante tal como menta piperita, salicilato de metilo o saborizante de naranja; y un agente colorante.

Cuando la composición farmacéutica está en forma de cápsula, por ejemplo, una cápsula de gelatina, puede contener, además de los materiales del tipo anterior, un vehículo líquido tal como polietilenglicol o aceite.

5 La composición farmacéutica puede estar en forma de líquido, por ejemplo, un elixir, jarabe, solución, emulsión o suspensión. El líquido puede ser para administración por vía oral o para administración por inyección, como dos ejemplos. Cuando está destinada a administración por vía oral, la composición preferente contiene, además de los presentes compuestos, uno o más de un agente edulcorante, conservantes, tinte/colorante y un potenciador del sabor. En una composición destinada a su administración por inyección, se pueden incluir uno o más de un tensioactivo, conservante, agente humectante, agente dispersante, agente de suspensión, agente tamponador, 10 estabilizante e isotónico.

15 Las composiciones farmacéuticas líquidas de la invención, sean soluciones o suspensiones, pueden incluir uno o más de los siguientes adyuvantes: diluyentes estériles tales como agua para inyectables, solución salina, preferentemente solución salina fisiológica, solución de Ringer, cloruro de sodio isotónico, aceites fijos tales como mono o diglicéridos sintéticos que pueden servir como disolvente o medio de suspensión, polietilenglicoles, glicerina, propilenglicol u otros disolventes; agentes antibacterianos tales como alcohol bencílico o metilparabeno; antioxidantes tales como ácido ascórbico o bisulfito de sodio; agente quelantes tales como ácido etilendiaminotetraacético; tampones tales como acetatos, citratos o fosfatos y agentes para ajustar la tonicidad tales como cloruro de sodio o dextrosa. La preparación parenteral se puede incluir en ampollas, jeringuillas desechables o 20 viales de varias dosis fabricados de vidrio o plástico. La solución salina fisiológica es un adyuvante preferente. Preferentemente, una composición farmacéutica inyectable es estéril.

25 Una composición farmacéutica líquida de la invención destinada a administración por vía parenteral u oral debería contener una cantidad de un compuesto de la invención tal que se obtenga una dosificación adecuada. Típicamente, esta cantidad es de al menos el 0,01 % de un compuesto de la invención en la composición. Cuando está destinada a administración por vía oral, esta cantidad puede variar hasta entre el 0,1 y aproximadamente el 70 % del peso de la composición. Las composiciones farmacéuticas preferentes contienen entre aproximadamente el 4 % y aproximadamente el 75 % del compuesto de la invención. Las composiciones farmacéuticas y preparaciones preferentes de acuerdo con la invención se preparan de forma que una dosificación parenteral contiene entre el 0,01 30 y el 10 % en peso del compuesto antes de la dilución de la invención.

35 La composición farmacéutica de la invención puede estar destinada a administración por vía tópica, en cuyo caso el vehículo puede comprender de forma adecuada una base de solución, emulsión, pomada o gel. La base puede comprender, por ejemplo, uno o más de los siguientes: vaselina, lanolina, polietilenglicoles, cera de abeja, aceite mineral, diluyentes tales como agua y alcohol, y emulsionantes y estabilizantes. En una composición farmacéutica para administración por vía tópica pueden estar presentes agentes espesantes. Si está destinada a administración transdérmica, la composición puede incluir un parche transdérmico o un dispositivo de iontoforesis. Las formulaciones tópicas pueden contener una concentración del compuesto de la invención de desde aproximadamente el 0,1 hasta aproximadamente el 10 % p/v (peso por unidad de volumen).

40 La composición farmacéutica de la invención puede estar destinada a administración por vía rectal, en forma, por ejemplo, de un supositorio, que se fundirá en el recto y liberará el fármaco. La composición para administración por vía rectal puede contener una base oleaginoso como un excipiente no irritante adecuado. Estas bases incluyen lanolina, manteca de cacao y polietilenglicol.

45 La composición farmacéutica de la invención puede incluir diversos materiales, que modifican la forma física de una forma de dosificación sólida o líquida. Por ejemplo, la composición puede incluir materiales que forman una capa de recubrimiento alrededor de los ingredientes activos. Típicamente, los materiales que forman la capa de recubrimiento son inertes y se pueden seleccionar, por ejemplo, de entre azúcar, goma shellac y otros agentes de recubrimiento entéricos. De forma alternativa, se pueden encerrar los ingredientes activos en una cápsula de 50 gelatina.

55 La composición farmacéutica de la invención en forma sólida o líquida puede incluir un agente que se une al compuesto de la invención y, de este modo, ayuda a la administración del compuesto. Los agentes adecuados que pueden actuar de este modo incluyen un anticuerpo monoclonal o policlonal, una proteína o un liposoma.

60 La composición farmacéutica de la invención puede consistir en unidades de dosificación que se pueden administrar como un aerosol. El término aerosol se usa para indicar una variedad de sistemas que van desde los de naturaleza coloidal hasta sistemas que consisten en envases presurizados. La administración puede ser por un gas licuado o comprimido o por un sistema de bomba adecuado que dispense los ingredientes activos. Los aerosoles de compuestos de la invención se pueden administrar en sistemas de una sola fase, bifásicos o trifásicos con el fin de administrar el/los ingrediente(s) activo(s). La administración del aerosol incluye el recipiente necesario, activadores, válvulas, recipientes secundarios, que conjuntamente forman un kit. Un experto en la técnica, sin excesiva 65 experimentación, puede determinar los aerosoles preferentes.

Las composiciones farmacéuticas de la invención se pueden preparar por metodologías bien conocidas en la técnica

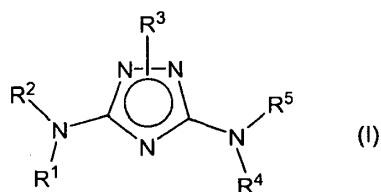
farmacéutica. Por ejemplo, se puede preparar una composición farmacéutica destinada a su administración por inyección combinando un compuesto de la invención con agua destilada estéril con el fin de formar una solución. Se puede añadir un tensioactivo para facilitar la formación de una solución o suspensión homogénea. Los tensioactivos son compuestos que interactúan de forma no covalente con el compuesto de la invención con el fin de facilitar la disolución o suspensión homogénea del compuesto en el sistema de administración acuoso.

Los compuestos de la invención, o sus sales farmacéuticamente aceptables, se administran en una cantidad terapéuticamente eficaz, que variará en función de una variedad de factores, incluidos la actividad del compuesto específico empleado; la estabilidad metabólica y la duración de la acción del compuesto; la edad, peso corporal, estado de salud general, sexo y alimentación del paciente; el modo y el momento de administración; la velocidad de excreción; la combinación de fármacos; la gravedad de la enfermedad o estado patológico en particular; y el sujeto sometido a tratamiento. En general, una dosis diaria terapéuticamente eficaz es (para un mamífero de 70 kg) desde aproximadamente 0,001 mg/kg (es decir, 0,07 g) hasta aproximadamente 100 mg/kg (es decir, 7,0 mg); preferentemente una dosis terapéuticamente eficaz es (para un mamífero de 70 kg) desde aproximadamente 0,01 mg/kg (es decir, 0,7 mg) hasta aproximadamente 50 mg/kg (es decir, 3,5 g); más preferentemente una dosis terapéuticamente eficaz es (para un mamífero de 70 kg) desde aproximadamente 1 mg/kg (es decir, 70 mg) hasta aproximadamente 25 mg/kg (es decir, 1,75 g).

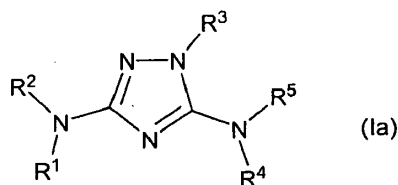
Los compuestos de la invención, o sales farmacéuticamente aceptables de los mismos, también se pueden administrar simultáneamente con, antes de o después de la administración de uno o más agentes terapéuticos distintos. Este tratamiento combinado incluye la administración de una formulación de dosificación farmacéutica individual que contiene un compuesto de la invención y uno o más agentes activos adicionales, así como la administración del compuesto de la invención y cada agente activo tiene su propia formulación de dosificación farmacéutica independiente. Por ejemplo, un compuesto de la invención y el otro agente activo se pueden administrar al paciente juntos en una composición de dosificación oral individual tal como un comprimido o una cápsula, o se puede administrar cada agente en formulaciones de dosificación oral independientes. Cuando se usan formulaciones de dosificación independientes, se pueden administrar los compuestos de la invención y uno o más agentes activos adicionales esencialmente al mismo tiempo, es decir, de forma concurrente, o por separado en momentos escalonados, es decir, secuencialmente; se entiende que el tratamiento combinado incluye todas estas pautas.

Preparación de los compuestos de la invención

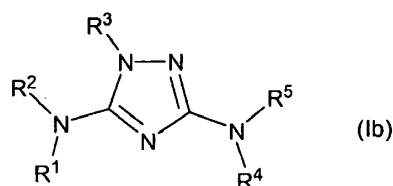
El siguiente Esquema de reacción ilustra procedimientos para preparar compuestos de esta invención, es decir, compuestos de fórmula (I):



en la que R¹, R², R³, R⁴ y R⁵ son como se describen antes en el sumario de la invención para compuestos de fórmula (I), como estereoisómeros aislados o mezclas de los mismos, como tautómeros o mezclas de los mismos, o como sales farmacéuticamente aceptables o *N*-óxidos. En particular, el Esquema de reacción siguiente ilustra procedimientos para preparar compuestos de fórmula (Ia):



en la que R¹, R², R³, R⁴ y R⁵ son como se describen antes en el sumario de la invención para compuestos de fórmula (Ia), como estereoisómeros aislados o mezclas de los mismos, como tautómeros o mezclas de los mismos, o como sales farmacéuticamente aceptables o *N*-óxidos, y procedimientos para preparar compuestos de fórmula (Ib);



5 en la que R^1 , R^2 , R^3 , R^4 y R^5 son como se describen antes en el sumario de la invención para compuestos de fórmula (Ib), como estereoisómeros aislados o mezclas de los mismos, como tautómeros o mezclas de los mismos, o como sales farmacéuticamente aceptables o *N*-óxidos. Se sobreentiende que en los siguientes Esquemas de reacción, se permiten combinaciones de sustituyentes y/o variables de las fórmulas representadas solo si tales combinaciones dan lugar a compuestos estables.

10 Los expertos en la técnica apreciarán que en los procedimientos descritos a continuación puede ser necesario que los grupos funcionales de los compuestos intermedios estén protegidos por grupos protectores adecuados. Tales grupos funcionales incluyen hidroxilo, amino, mercapto y ácido carboxílico. Grupos protectores adecuados para hidroxilo incluyen trialkilsililo o dialkylsililo (por ejemplo, *t*-butildimetilsililo, *t*-butildifenilsililo o trimetilsililo), tetrahidropiraniilo, bencilo. Grupos protectores adecuados para amino, amidino y guanidino incluyen bencilo, *t*-butoxicarbonilo, benciloxicarbonilo. Grupos protectores adecuados para mercapto incluyen -C(O)-R" (donde R" es alquilo, arilo o arilalquilo), *p*-metoxibencilo, tritilo. Grupos protectores adecuados para ácidos carboxílicos incluyen ésteres de alquilo, arilo o arilalquilo.

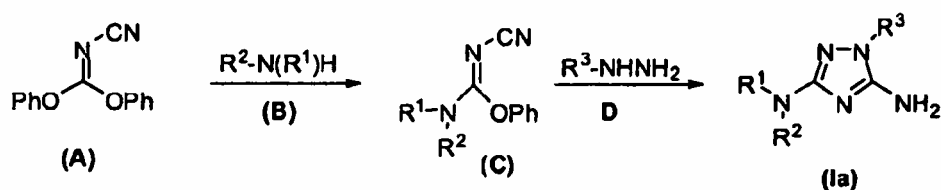
Los grupos protectores se pueden añadir o retirar de acuerdo con técnicas convencionales, que son conocidas por los expertos medios en la técnica y son como se describe en el presente documento.

El uso de grupos protectores se describe con detalle en Greene, T.W. and P.G.M. Wuts, *Greene's Protective Groups in Organic Synthesis* (1999), 3ª Ed., Wiley. Como apreciará un experto en la técnica, el grupo protector puede ser también una resina polimérica tal como resina de Wang, resina de Rink o una resina de cloruro de 2-clorotritilo.

25 Se sobreentiende que un experto medio en la técnica será capaz de preparar los compuestos de la invención por procedimientos similares a los procedimientos descritos en el presente documento o por procedimientos conocidos por un experto medio en la técnica. También se sobreentiende que un experto medio en la técnica será capaz de preparar de una forma similar a la descrita más adelante otros compuestos de fórmula (I) no ilustrados de forma específica más adelante usando los componentes de partida apropiados y modificando los parámetros de la síntesis según sea necesario. En general, los componentes de partida se pueden obtener de suministradores tales como Sigma Aldrich, Lancaster Synthesis, Inc., Maybridge, Matrix Scientific, TCI y Fluorochem USA, etc. o sintetizarse de acuerdo con fuentes conocidas por los expertos en la técnica (véase, por ejemplo, *Advanced Organic Chemistry: Reactions, Mechanisms, and Structure*, 5ª edición (Wiley, diciembre de 2000)) o prepararse como se describe en la presente invención. Los espectros de RMN de ^1H se registraron en CDCl_3 , $\text{DMSO-}d_6$, CD_3OD , Acetona- d_6 con trimetilsilano (TMS) como patrón de referencia interno usando un equipo Gemini 300 MHz. Los reaccionantes y disolventes se adquirieron de suministradores comerciales y se usan sin modificación adicional. La cromatografía en columna ultrarrápida se llevó a cabo usando gel de sílice (230-400 mallas) bajo una presión positiva de nitrógeno. Los espectros de CL-EM para la pureza y masa se registraron usando equipos de CL-EM Waters. Para diluir las reacciones y lavar los productos se usó agua desionizada. La salmuera usada se preparó disolviendo cloruro sódico en agua desionizada hasta el punto de saturación.

Los compuestos de fórmula (Ia), como se representa a continuación en el Esquema de reacción 1 siguiente, en el que R^1 , R^2 y R^3 son como se ha definido antes en el sumario de la invención para compuestos de fórmula (I) y R^4 y R^5 son hidrógeno, se preparan de forma general como se ilustra a continuación en el Esquema de reacción 1 en el que R^1 , R^2 y R^3 son como se ha definido antes en el sumario de la invención para compuestos de fórmula (I):

ESQUEMA DE REACCIÓN 1

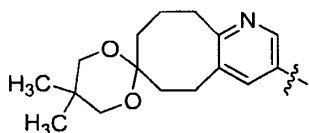


50 Los compuestos de fórmula (A), fórmula (B) y fórmula (D) están disponibles de forma comercial o se pueden preparar por procedimientos conocidos por los expertos en la técnica o por procedimientos divulgados en el presente documento.

En general, los compuestos de fórmula (Ia) se preparan, como se representa por el Esquema de reacción 1, tratando en primer lugar un compuesto de fórmula (A) (1,1 equiv) con una cantidad equivalente de una anilina de fórmula (B) en un disolvente polar, incluyendo alcohol isopropílico, a temperatura ambiente durante una noche. La diarilisoorea producto de fórmula (C) precipita por lo general y su aislamiento se puede llevar a cabo por filtración, lavando con un disolvente apropiado y secando. Se añade hidrato de hidrazina de fórmula (D) (2 equivalentes) a una suspensión del compuesto de fórmula (C) en un alcohol u otro disolvente apropiado. En general, la reacción de formación del anillo se produce a temperatura ambiente y el triazol producto de fórmula (Ia) se puede aislar por técnicas convencionales de aislamiento. Los compuestos de fórmula (Ia) se pueden tratar a continuación con un agente alquilante o acilante sustituido de forma apropiada en condiciones convencionales para formar compuestos de fórmula (Ia) en la que R⁴ y R⁵ son como se describe antes en el sumario de la invención para compuestos de fórmula (I).

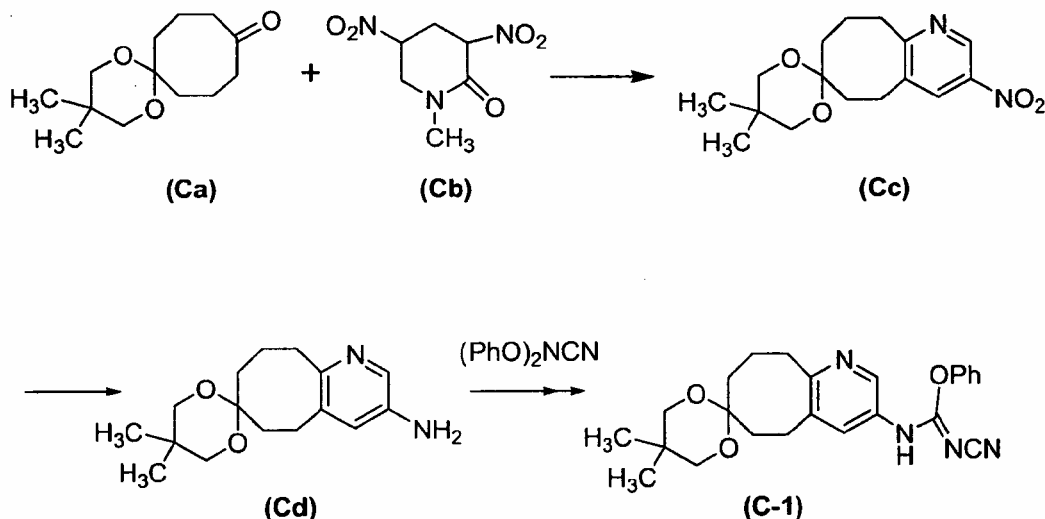
Los compuestos de fórmula (Ib) se pueden preparar usando la ruta de síntesis expuesta en el Esquema de reacción 1 en cantidades variables, dependiendo de la naturaleza estérica y electrónica de R¹, R² y R³ así como de las condiciones de reacción particulares empleadas. En algunos casos, los compuestos de fórmula (Ib) se aíslan como isómeros minoritarios junto con los compuestos de fórmula (Ia) como isómeros mayoritarios, por ejemplo, durante la cromatografía en columna, como se describe en el presente documento.

Los compuestos de fórmula (C-1) son compuestos de fórmula (C), como se ha mostrado antes en el Esquema de reacción 1, en el que R¹ es hidrógeno y R² es 5',5'-dimetil-6,8,9,10-tetrahidro-5H-spiro[cicloocta[b]piridin-7,2'-[1,3]dioxano]-3-ilo, es decir, en el que R² tiene la siguiente estructura:



Los compuestos de fórmula (C-1) se pueden preparar de acuerdo con el procedimiento descrito a continuación en el Esquema de reacción 2:

ESQUEMA DE REACCIÓN 2



Los compuestos de fórmula (Ca) y (Cb) están disponibles de forma comercial o se pueden preparar de acuerdo con procedimientos conocidos por un experto en la técnica.

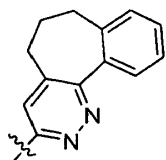
En general, los compuestos de fórmula (C-1) se preparan, como se representa por el Esquema de reacción 2, calentando en primer lugar una mezcla del compuesto de fórmula (Ca) (1,0 equiv) y un compuesto de fórmula (Cb) (0,96 equiv) y amoniaco en un disolvente prótico, tal como, metanol, hasta temperatura de reflujo. El compuesto de fórmula (Cc) se aísla seguidamente de la mezcla de reacción por técnicas convencionales de aislamiento.

El compuesto de fórmula (Cc) se reduce seguidamente en condiciones convencionales de reducción conocidas por un experto en la técnica para proporcionar el compuesto de fórmula (Cd).

Una mezcla de cantidades molares equivalentes del compuesto de fórmula (Cd), cianocarboimidato de difenilo y diisopropiletilamina en un disolvente prótico, tal como alcohol isopropílico, se agita a temperatura ambiente durante un período de tiempo de 8 horas a 16 horas, preferentemente durante aproximadamente 16 horas, para formar el

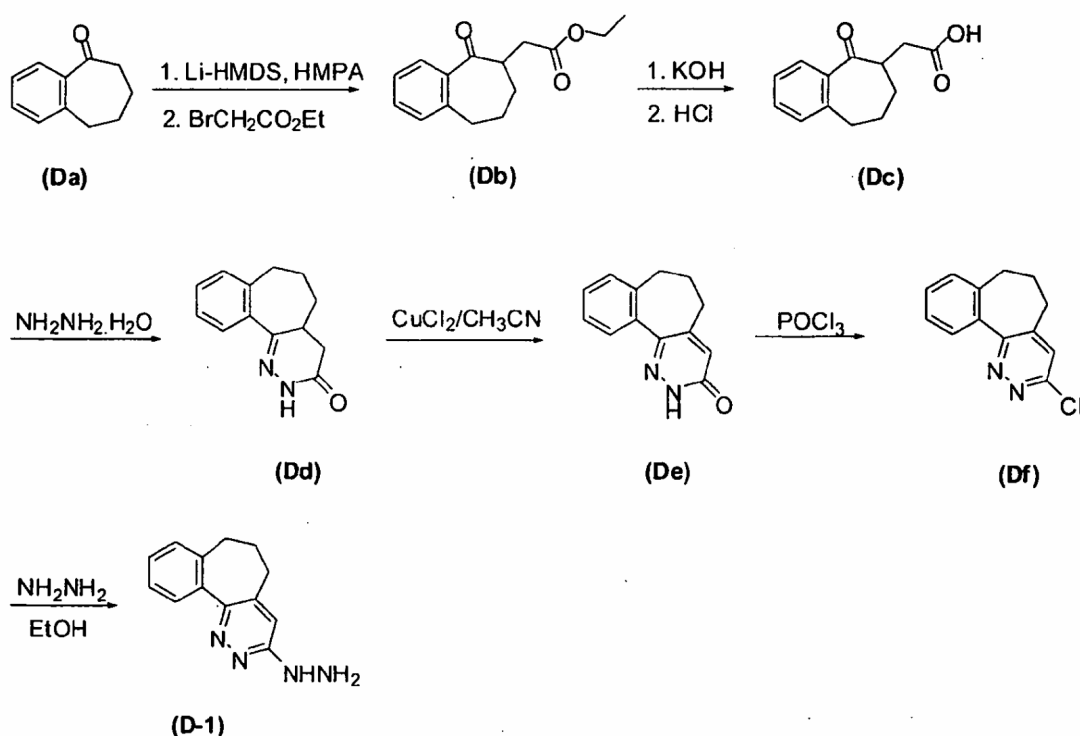
compuesto de fórmula (C-1), que se aísla de la mezcla de reacción por técnicas convencionales de aislamiento conocidas por un experto en la técnica.

5 Los compuestos de fórmula (Da) son compuestos de fórmula (D), como se muestra antes en el Esquema de reacción 1, en los que R³ es un heteroarilo tricíclico de la fórmula siguiente:



10 Los compuestos de fórmula (Da) se pueden preparar de acuerdo con el procedimiento descrito a continuación en el Esquema de reacción 3.

ESQUEMA DE REACCIÓN 3



15 Los compuestos de fórmula (Da) están disponibles de forma comercial o se pueden preparar por procedimientos conocidos por los expertos en la técnica o por procedimientos divulgados en el presente documento.

En general, los compuestos de fórmula (D-1) se preparan, como se representa en el Esquema de reacción 3, disolviendo primero el compuesto de fórmula (Da) (1,0 equiv) en un disolvente polar aprótico anhidro o mezcla de tales disolventes, por ejemplo, tetrahidrofurano con hexametilsililamida (HMPA) (1,2 equiv). La solución resultante se agita a temperatura ambiente durante aproximadamente 10 minutos y luego se enfría hasta una temperatura de aproximadamente -10 °C a aproximadamente 5 °C, preferentemente a 0 °C. Se añade entonces, gota a gota a la mezcla agitada durante un período de aproximadamente 20 minutos a 40 minutos, preferentemente durante 30 minutos, manteniendo la temperatura de la mezcla resultante a entre aproximadamente -10 °C y aproximadamente 5 °C, preferentemente a 0 °C, una base fuerte, bis(trimetilsilil)amida de litio (Li-HMDS) (1,1 equiv). A continuación, se añade bromoacetato de etilo (2,5 equiv) al anión resultante de (Da) y la mezcla resultante se agita durante un período de tiempo adicional de aproximadamente 5 minutos a 15 minutos, preferentemente durante aproximadamente 10 minutos y luego se deja calentar hasta temperatura ambiente y se agita a temperatura ambiente durante un período de tiempo de aproximadamente 30 minutos a 3 horas, preferentemente durante aproximadamente 2 horas. A continuación, el compuesto de fórmula (Db) se aísla de la mezcla de reacción por técnicas convencionales de aislamiento conocidas por un experto en la técnica, tales como evaporación del disolvente y purificación por cromatografía en columna ultrarrápida.

El compuesto de fórmula (Db) se trata seguidamente en condiciones de hidrólisis básica para formar el compuesto

de fórmula (Dc), que se aísla de la mezcla de reacción por técnicas convencionales de aislamiento conocidas por un experto en la técnica.

5 El compuesto de fórmula (Dc) (1,0 equiv) se trata seguidamente con hidrato de hidrazina (1,25 equiv) en presencia de un disolvente prótico polar, tal como etanol, para proporcionar el compuesto de fórmula (Dd), que se aísla de la mezcla de reacción por técnicas convencionales de aislamiento conocidas por un experto en la técnica.

10 A continuación, se lleva a reflujo en acetonitrilo una mezcla del compuesto de fórmula (Dd) (1,0 equiv) y cloruro de cobre (II) anhidro (2,0 equiv) para proporcionar el compuesto insaturado de fórmula (De), que se aísla de la mezcla de reacción por técnicas convencionales de aislamiento conocidas por un experto en la técnica.

15 Se lleva a reflujo una mezcla del compuesto de fórmula (De) y cloruro de fosforilo, durante un período de tiempo de aproximadamente 1 hora a 3 horas, preferentemente durante aproximadamente 2 horas para aromatizar y clorar el anillo que contiene la unión N-N. Después de enfriar hasta temperatura ambiente, el compuesto de fórmula (Df) se aísla de la mezcla de reacción por técnicas convencionales de aislamiento conocidas por un experto en la técnica.

20 Los expertos apreciarán que el compuesto de fórmula (Df) se puede usar para preparar la 3-anilina correspondiente que se puede usar como una anilina de fórmula (B), como se representa en el Esquema de reacción 1 anterior, para preparar otras realizaciones de la invención.

25 Se lleva a reflujo una mezcla del compuesto de fórmula (Df) (1,0 equiv) e hidrazina anhidra (19,8 equiv) en un disolvente prótico, tal como etanol, durante un período de tiempo de aproximadamente 4 horas y 24 horas, preferentemente durante aproximadamente 16 horas. Después de enfriar hasta temperatura ambiente, se añade agua a la mezcla y el compuesto de fórmula (D-1) se aísla entonces de la mezcla de reacción por técnicas convencionales de aislamiento conocidas por un experto en la técnica.

30 Todos los compuestos de la invención que existen en forma de base o ácido libre se pueden convertir a sus sales farmacéuticamente aceptables por tratamiento con la base o ácido inorgánico u orgánico apropiados por procedimientos conocidos por un experto medio en la técnica. Las sales de los compuestos de la invención se pueden convertir a su forma de base o ácido libre por técnicas convencionales conocidas por un experto en la técnica.

35 Las siguientes Preparaciones sintéticas específicas (para Intermedios) y Ejemplos sintéticos (para compuestos de la invención) se proporcionan como una guía para ayudar a la práctica de la invención. El número a continuación de cada compuesto siguiente se refiere a su número en la tabla 1, como se describe con más detalle a continuación.

PREPARACIÓN DE SÍNTESIS 1

40 Compuesto de fórmula (Cc)

45 Una mezcla de 3,3-dimetil-1,5-dioxaspiro[5.7]tridecan-10-ona (compuesto de fórmula (Ca)) (1,32 g, 5,83 mmol), 1-metil-3,5-dinitro-1H-piridin-2-ona (compuesto de fórmula (Cb)) (1,07 g, 5,3 mmol) y solución de amoníaco 7N en metanol (45 ml) se calentó a 80 °C en un recipiente herméticamente cerrado durante una noche. El disolvente se evaporó y el residuo se disolvió en diclorometano (DCM). La porción soluble se concentró y se purificó por cromatografía ultrarrápida sobre gel de sílice (hexano/acetato de etilo, 3:1) dando el compuesto de fórmula (Cc), 5',5'-dimetil-3-nitro-6,8,9,10-tetrahidro-5H-spiro[cicloocta[b]piridin-7,2'-[1,3]dioxano] (1,5 g, 92,5%); RMN de ¹H (DMSO-d₆, 300 MHz) 9,09 (s, 1H), 8,40 (s, 1H), 3,37 (m, 4H), 3,02 (t, 2H), 2,89 (m, 2H), 2,02 (m, 2H), 1,77 (m, 2H), 1,58 (t, 2H), 0,86 (d, 6H) ppm; EM (EP) 306,99 (M+H).

50 PREPARACIÓN DE SÍNTESIS 2

Compuesto de fórmula (Cd)

55 El compuesto de fórmula (Cc), 5',5'-dimetil-3-nitro-6,8,9,10-tetrahidro-5H-spiro[cicloocta[b]piridin-7,2'-[1,3]dioxano], se sometió a hidrogenación en solución de etanol/THF sobre Pd al 10%/C durante 1 hora a 2,758 x 10⁵ Pa dando el compuesto de fórmula (Cd), 5',5'-dimetil-6,8,9,10-tetrahidro-5H-spiro[cicloocta[b]piridin-7,2'-[1,3]dioxan]-3-amina, con rendimiento cuantitativo; EM (EP) 277,67 (M+2H).

PREPARACIÓN DE SÍNTESIS 3

60 Compuesto de fórmula (C-1)

65 Una mezcla del compuesto de fórmula (Cd), 5',5'-dimetil-6,8,9,10-tetrahidro-5H-spiro[cicloocta[b]piridin-7,2'-[1,3]dioxan]-3-amina (1,08 g, 3,9 mmol), difenilcianocarboimidato (0,93g, 3,9 mmol), diisopropiletilamina (680 μl, 3,9 mmol) y alcohol isopropílico (15 ml) se agitó a temperatura ambiente durante una noche. El disolvente se evaporó, y el residuo se purificó por cromatografía ultrarrápida sobre gel de sílice (acetato de etilo) hasta el compuesto de

fórmula (C-1), *N*-ciano-*N*-(5',5'-dimetil-6,8,9,10-tetrahidro-5*H*-spiro[cicloocta[*b*]piridin-7,2'-[1,3]dioxano]-3-il)carbamidato de fenilo, (1,09 g, 66,8%); RMN de ¹H (DMSO-d₆, 300 MHz) 10,81 (s, 1H), 8,36 (s, 1H), 7,64 (s, 1H), 7,42 (t, 2H), 7,28 (m, 3H), 3,37 (m, 4H), 2,87 (t, 2H), 2,73 (m, 2H), 1,97 (m, 2H), 1,70 (m, 2H), 1,54 (m, 2H), 0,85 (d, 6H) ppm; EM (EP) 421,01 (M+H).

5

PREPARACIÓN DE SÍNTESIS 4

Síntesis de 2-(5-oxo-6,7,8,9-tetrahidro-5*H*-benzo[7]anulen-6-il)acetato de etilo

10 Compuesto de fórmula (Db)

A una mezcla de 1-benzosuberona (5,0 g, 31,2 mmol, Aldrich) en tetrahidrofurano seco (THF) (20 ml) se añadió hexametilfosforamida (6,5 ml, 37,5 mmol) (99%, Aldrich). La mezcla resultante se agitó a temperatura ambiente durante 10 min y luego se enfrió hasta 0 °C con un baño de hielo-agua, se añadió, gota a gota en 30 minutos, solución 1,0 M de bis(trimetilsilil)-amida de litio en THF (32,7 ml, 32,7 mmol). Después de la adición, la mezcla de reacción se agitó a 0 °C durante 30 min. A continuación, se añadió bromoacetato de etilo (8,7 ml, 78,1 mmol). Después de agitar durante otros 10 minutos, la mezcla de reacción se calentó hasta temperatura ambiente y se agitó durante 2 h. Se evaporó el disolvente, el residuo se diluyó con acetato de etilo (EtOAc) (300 ml), y se lavó con agua y salmuera. Después de secar (MgSO₄), filtrar y concentrar, el residuo se purificó por cromatografía en columna ultrarrápida eluyendo con hexanos-acetato de etilo (6:1 → 4:1) proporcionando 6,6 g del compuesto de fórmula (Db), 2-(5-oxo-6,7,8,9-tetrahidro-5*H*-benzo[7]anulen-6-il)acetato de etilo, como un aceite naranja (84%), RMN de ¹H (300 MHz, CDCl₃) δ: 7,69-7,21 (m, 4H), 4,22-4,05 (m, 2H), 3,40-3,30 (m, 1H), 3,12-2,92 (m, 3H), 2,52-2,43 (m, 1H), 2,20-1,58 (m, 4H), 1,28-1,21 (m, 3H); CL-EM: pureza: 91,8%; EM (m/e): 247 (MH⁺).

25 PREPARACIÓN DE SÍNTESIS 5

Síntesis de ácido 2-(5-oxo-6,7,8,9-tetrahidro-5*H*-benzo[7]anulen-6-il)acético

Compuesto de fórmula (Dc)

30

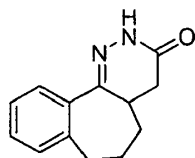
El compuesto de fórmula (Db), 2-(5-oxo-6,7,8,9-tetrahidro-5*H*-benzo[7]anulen-6-il)acetato de etilo, (6,6 g, 26,8 mmol) se disolvió en etanol (EtOH) (30 ml), a continuación, se añadió solución acuosa de hidróxido potásico al 10% (KOH) (37,5 ml, 67 mmol) y la mezcla resultante se llevó a reflujo durante 2 h. Después de enfriar hasta temperatura ambiente, se eliminó por evaporación el EtOH. El residuo se extrajo dos veces con EtOAc (15 ml x 2). La fase acuosa se traspasó a continuación a un matraz y se enfrió con un baño de hielo-agua, se añadió, gota a gota, HCl concentrado para ajustar el pH a aproximadamente 2,0. Se añadió entonces EtOAc (60 ml), se separaron las fases, y la fase acuosa se extrajo con EtOAc. Los extractos reunidos se lavaron con salmuera. Después de secar (MgSO₄), filtrar y concentrar, se obtuvo el compuesto de fórmula (Dc), ácido 2-(5-oxo-6,7,8,9-tetrahidro-5*H*-benzo[7]anulen-6-il)acético, como un aceite naranja (5,7 g, 97%); RMN de ¹H (300 MHz, CDCl₃) δ: 7,71-7,68 (m, 1H), 7,41-7,20 (m, 3H), 3,37-3,31 (m, 1H), 3,12-2,91 (m, 3H), 2,57-2,49 (m, 1H), 2,15-1,90 (m, 2H), 1,75-1,62 (m, 2H); CL-EM: pureza: 100%; EM (m/e): 219(MH⁺).

40

PREPARACIÓN DE SÍNTESIS 6

45 Síntesis de 4a,5,6,7-tetrahidro-2*H*-benzo[6,7]ciclohepta[*c*]piridazin-3(4*H*)-ona

Compuesto de fórmula (Dd)



50

A. Una mezcla del compuesto de fórmula (Dc), ácido 2-(5-oxo-6,7,8,9-tetrahidro-5*H*-benzo[7]anulen-6-il)acético, (5,7 g, 26,1 mmol) e hidrato de hidrazina (1,6 ml, 32,7 mmol) en 20 ml de etanol se llevó a reflujo durante 2 h, se enfrió y se filtró (se lavó con una pequeña cantidad de EtOH) dando el compuesto de fórmula (Dd), 4a,5,6,7-tetrahidro-2*H*-benzo[6,7]ciclohepta[*c*]piridazin-3(4*H*)-ona, como un sólido blanco (4,7 g, 84%); RMN de ¹H (300 MHz, CDCl₃) δ: 8,61 (s ancho, 1H), 7,53-7,14 (m, 4H), 2,98-2,75 (m, 3H), 2,58 (dd, *J* = 15,3, 16,8 Hz, 1H), 2,31 (dd, *J* = 12,0, 16,8 Hz, 1H), 1,96-1,59 (m, 4H); CL-EM: pureza: 100%; EM (m/e): 215 (MH⁺).

55

B. De forma alternativa, se agitó una mezcla de benzosuberona (10,6 g, 66,2 mmol), ácido glioxílico monohidratado (6,08 g, 66,2 mmol), hidróxido sódico (10,6 g, 265 mmol), etanol (40 ml) y agua (100 ml) durante una noche a temperatura ambiente, y seguidamente se calentó bajo reflujo durante 1 hora. La mezcla se enfrió, luego se diluyó con agua y se extrajo dos veces con diclorometano (luego se desechó). La fase acuosa se acidificó entonces con

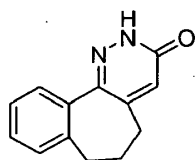
60

ácido clorhídrico acuoso al 10%. Se añadió hielo para enfriar. La mezcla se filtró a continuación dando un sólido amarillo pálido, 10,5 g (después de secar al aire). El sólido bruto se calentó entonces a 100 °C durante 1 h con una mezcla de ácido acético (60 ml), agua (30 ml) y polvo de cinc (6 g). La mezcla de reacción se enfrió hasta temperatura ambiente y se filtró. El filtrado se extrajo con acetato de etilo. La fase orgánica se lavó tres veces con solución saturada de cloruro sódico, luego se secó sobre sulfato sódico anhidro y se concentró a vacío. El residuo bruto se calentó con etanol (25 ml) y monohidrato de hidrazina (10 ml) bajo reflujo durante 3 h. El disolvente se eliminó a vacío y el residuo se cristalizó en benceno/etanol, 1/1, dando 4a,5,6,7-tetrahidro-2H-benzo[6,7]ciclohepta[c]piridazin-3(4H)-ona como un sólido blanco, 2,31 g; RMN de ¹H (CDCl₃, 300 MHz) 8,66 (s, 1H), 7,52 (d, 1H), 7,24-7,50 (m, 2H), 7,16 (d, 2H), 2,75-3,00 (m, 3H), 2,56 (dd, 1H), 2,31 (dd, 1H), 1,60-1,90 (m, 4H) ppm; EM (EP) 215 (M+H). Este procedimiento siguió el descrito por V. Peesapati and S.C. Venkata, *Indian J. Chem.*, 41 B, 839 (2002).

PREPARACIÓN DE SÍNTESIS 7

15 Síntesis de 3-oxo-6,7-dihidro-5H-benzo[6,7]ciclohepta[1,2-c]piridazina

Compuesto de fórmula (De)



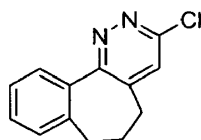
20 A. Una mezcla del compuesto de fórmula (Dd), 4a,5,6,7-tetrahidro-2H-benzo[6,7]ciclohepta[c]piridazin-3(4H)-ona (4,7 g, 22 mmol) y cloruro de cobre (II) anhidro (6 g, 44 mmol) se llevó a reflujo en acetonitrilo (45 ml) durante 2 horas. Después de enfriar hasta temperatura ambiente, la mezcla se vertió en hielo-agua (200 g) y el sólido obtenido se lavó dos veces con solución de HCl al 10% (aproximadamente 20 ml x 2) y dos veces con agua fría (aproximadamente 20 ml x 2). Después de secar por congelación, se obtuvo el compuesto de fórmula (De), 3-oxo-6,7-dihidro-5H-benzo[6,7]ciclohepta[1,2-c]piridazina (4,2 g, 90%) como un sólido blanco, RMN de ¹H (300 MHz, CDCl₃) δ: 10,80 (s ancho, 1H), 7,53-7,21 (m, 4H), 6,77 (s, 1H), 2,66 (t, J = 6,9 Hz, 2H), 2,45 (t, J = 6,9 Hz, 2H), 2,14 (cuant, J = 6,9 Hz, 2H); CL-EM: pureza: 100%; EM (m/e): 213 (MH⁺).

30 B. De forma alternativa, se calentó bajo reflujo durante 1,5 horas una solución de 4a,5,6,7-tetrahidro-2H-benzo[6,7]ciclohepta[c]piridazin-3(4H)-ona (2,31 g, 10,74 mmol), m-nitrobencenosulfonato sódico (2,48 g, 11 mmol), hidróxido sódico (1,86 g, 46,5 mmol) en agua (80 ml). La solución se enfrió hasta temperatura ambiente, y seguidamente, se acidificó con ácido clorhídrico concentrado. El sólido que precipitó se separó por filtración, se lavó con agua y se cristalizó en etanol dando 3-oxo-6,7-dihidro-5H-benzo[6,7]ciclohepta[1,2-c]piridazina como cristales color castaño, 1,46 g; RMN de ¹H (DMSO-d₆, 300 MHz) 13,04 (s, 1H), 7,25-7,45 (m, 4H), 6,78 (s, 1H), 2,49 (m, 2H), 2,35 (m, 2H), 2,04 (m, 2H) ppm; EM (EP) 213 (M+H).

PREPARACIÓN DE SÍNTESIS 8

40 Síntesis de 3-cloro-6,7-dihidro-5H-benzo[6,7]ciclohepta[1,2-c]piridazina

Compuesto de fórmula (Df)



45 A. Una mezcla del compuesto de fórmula (De), 3-oxo-6,7-dihidro-5H-benzo[6,7]ciclohepta[1,2-c]piridazina (4,0 g, 19,3 mmol) y POCl₃ (20 ml) se llevó a reflujo durante 2 h. Después de enfriar hasta temperatura ambiente, se evaporaron los volátiles. El residuo se vertió en una mezcla de hielo-agua y bicarbonato sódico, se añadió CH₂Cl₂ (200 ml) para disolver el sólido. Se separaron las fases y la fase acuosa se extrajo una vez más con CH₂Cl₂. Las fases orgánicas reunidas se lavaron con salmuera. Después de secar (MgSO₄), filtrar y concentrar, se obtuvo el compuesto de fórmula (Df), 3-cloro-6,7-dihidro-5H-benzo[6,7]ciclohepta[1,2-c]piridazina como un sólido amarillo (4,3 g, 99%), RMN de ¹H (300 MHz, CDCl₃) δ: 7,82 (m, 1H), 7,45-7,24 (m, 4H), 2,59-2,51 (m, 4H), 2,27 (cuant, J = 6,9 Hz, 2H); CL-EM: pureza: 100%; EM (m/e): 231 (MH⁺).

55 B. De forma alternativa, se calentó 3-oxo-6,7-dihidro-5H-benzo[6,7]ciclohepta[1,2-c]piridazina con 20 ml de oxiclóruo de fósforo (III) a 100 °C durante 4,75 h. El disolvente se eliminó a vacío. El residuo se trató con hielo y solución saturada de bicarbonato sódico. El sólido que se formó se separó por filtración, se lavó bien con agua y se

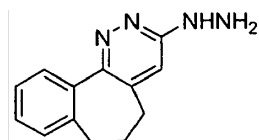
secó al aire proporcionando la 3-cloro-6,7-dihidro-5H-benzo[6,7]ciclohepta[1,2-c]piridazina correspondiente (1,6 g); RMN de ^1H (CDCl_3 , 300 MHz) 7,82 (m, 1H), 7,44 (m, 2H), 7,39 (s, 1H), 7,27 (m, 1H), 2,55 (m, 4H), 2,32 (m, 2H) ppm; EM (EP) 231/233 (M+H).

5 PREPARACIÓN DE SÍNTESIS 9

Síntesis de 3-hidrazino-6,7-dihidro-5H-benzo[6,7]ciclohepta[1,2-c]piridazina

Compuesto de fórmula (D-1)

10

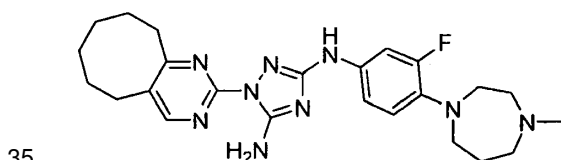


A. Una mezcla del compuesto de fórmula (Df), 3-cloro-6,7-dihidro-5H-benzo[6,7]ciclohepta[1,2-c]piridazina, (4,3 g, 18,6 mmol) e hidrazina anhidra (11,7 ml, 370 mmol) en 45 ml de etanol se llevó a reflujo durante 16 h. Después de enfriar hasta temperatura ambiente, se añadieron 5 ml de agua y se evaporaron seguidamente los volátiles. Al residuo sólido se añadió agua fría (aproximadamente 80 ml). Después de someter a ultrasonidos durante 10 min, el sólido resultante se recogió por filtración y se lavó tres veces con agua fría. Después de secar por congelación, se obtuvo el compuesto de fórmula (D-1), 3-hidrazino-6,7-dihidro-5H-benzo[6,7]ciclohepta[1,2-c]piridazina, (4,14 g, 98%) como un sólido amarillo claro, RMN de ^1H (300 MHz, CD_3OD) 6: 7,59 (m, 1H), 7,39-7,26 (m, 3H), 7,04 (s, 1H), 2,54 (t, $J = 6,9$ Hz, 2H), 2,47 (t, $J = 6,9$ Hz, 2H), 2,18 (cuant, $J = 6,9$ Hz, 2H); CL-EM: pureza: 100%; EM (m/e) : 227 (MH^+).

B. De forma alternativa, se calentó 3-cloro-6,7-dihidro-5H-benzo[6,7]ciclohepta[1,2-c]piridazina (1,6 g) con hidrazina anhidra (4 ml) en etanol (50 ml) a 100 °C durante 4,75 h. El disolvente se eliminó a vacío. El residuo se repartió entre cloroformo y carbonato potásico acuoso saturado 1 M. La fase orgánica se secó sobre sulfato sódico anhidro y se concentró a vacío dando 3-hidrazino-6,7-dihidro-5H-benzo[6,7]ciclohepta[1,2-c]piridazina como un sólido color pardo; RMN de ^1H (CDCl_3 , 300 MHz) 7,74 (m, 1H), 7,30 (m, 2H), 7,17 (m, 1H), 6,92 (s, 1H), 2,49 (m, 2H), 2,39 (m, 2H), 2,12 (m, 2H) ppm; EM (EP) 227 (M+H).

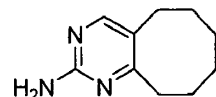
30 Ejemplo de síntesis 1

Síntesis de N^3 -(3-fluoro-4-(4-metil-1,4-diazepan-1-il)fenil)-1-(5,6,7,8,9,10-hexahidrocicloocta[d]pirimidin-2-il)-1H-1,2,4-triazol-3,5-diamina



35

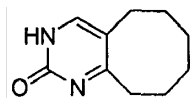
A. Síntesis de 5,6,7,8,9,10-Hexahidrocicloocta[d]pirimidin-2-amina



40

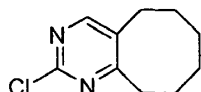
Se calentaron a 100 °C durante 18 h ciclooctanona (5,0 g, 39,7 mmol) y t-butoxi bis(dimetilamino)metano (6,9 g, 39,7 mmol). El disolvente se eliminó a vacío. El residuo bruto se recogió en etanol anhidro (80 ml). Se añadieron clorhidrato de guanidina (7,6 g, 0,08 mol, 2 eq.) y sodio metálico (1,84 g, 0,08 mol). Después de disolver el sodio, la mezcla se calentó hasta reflujo durante 41 horas. Después de enfriar hasta temperatura ambiente, se añadieron sodio metálico (0,47 g) y clorhidrato de guanidina (1,5 g) y se reanudó el calentamiento durante otras 23 h. La mezcla de reacción se concentró a vacío y luego se repartió entre cloroformo y agua. La fase acuosa se extrajo una vez con cloroformo. Las fases orgánicas reunidas se lavaron con solución acuosa saturada de cloruro sódico, se secó sobre sulfato sódico anhidro y se concentró a vacío dando 5,6,7,8,9,10-hexahidrocicloocta[d]pirimidin-2-amina como un sólido amarillo pálido, 5,51 g; RMN de ^1H (CDCl_3 , 300 MHz) 7,92 (s, 1H), 5,19 (s ancho, 2H), 2,67 (m, 2H), 2,57 (m, 2H), 1,74 (m, 2H), 1,59 (m, 2H), 1,25-1,50 (m, 4H) ppm; RMN de ^{13}C (CDCl_3 , 75 MHz) 170,41, 162,09, 157,55, 123,62, 34,19, 32,60, 30,14, 28,64, 26,30, 26,05; EM (EP) 178 (M+H). La anilina, 5,6,7,8,9,10-hexahidrocicloocta[d]pirimidin-2-amina, se puede usar para preparar la hidrazina correspondiente como se ha descrito antes o, de forma alternativa, se puede usar como una anilina (B) como se ha expuesto en el Esquema de reacción 1 antes.

55

B. Síntesis de 5,6,7,8,9,10-hexahidrocicloocta[d]pirimidin-2(3H)-ona

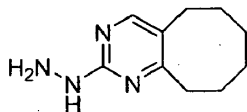
- 5 Se calentó bajo reflujo en ácido clorhídrico acuoso al 50% (80 ml) durante 23 h 5,6,7,8,9,10-hexahidrocicloocta[d]pirimidin-2-amina (5,51 g). La mezcla de reacción se concentró a vacío. El residuo se repartió entre solución saturada de bicarbonato sódico y cloroformo. La fase orgánica se secó sobre sulfato sódico anhidro y se concentró a vacío dando 5,6,7,8,9,10-hexahidrocicloocta[d]pirimidin-2(3H)-ona como un sólido blanco; EM (EP) 179 (M+H)

10

C. Síntesis de 2-cloro-5,6,7,8,9,10-hexahidrocicloocta[d]pirimidina

- 15 Se calentó en oxícloruro de fósforo (III) (50 ml) durante 1,75 horas 5,6,7,8,9,10-hexahidrocicloocta[d]pirimidin-2(3H)-ona bruta (50 ml) durante 1,75 h. El disolvente se eliminó a vacío y el residuo se trató con agua-hielo y solución acuosa 1 M de carbonato potásico, la fase acuosa se extrajo con una mezcla de éter dietílico y acetato de etilo. La fase orgánica se secó sobre sulfato sódico anhidro y se concentró a vacío dando 2-cloro-5,6,7,8,9,10-hexahidrocicloocta[d]pirimidina como un sólido amarillo, 1,5 g; RMN de ^1H (CDCl_3 , 300 MHz) 8,18 (s, 1H), 2,82 (m, 2H), 2,66 (m, 2H), 1,74 (m, 2H), 1,61 (m, 2H), 1,34 (m, 4H) ppm; RMN de ^{13}C (CDCl_3 , 75 MHz) 173,25, 158,66 (2C), 132,74, 34,28, 32,03, 30,20, 28,57, 26,02, 25,90; EM (EP) 197/199 (M+H).

20

D. Síntesis de 2-hidrazinil-5,6,7,8,9,10-hexahidrocicloocta[d]pirimidina

25

- Se trató 2-cloro-5,6,7,8,9,10-hexahidrocicloocta[d]pirimidina (1,5 g) con piridina anhidra (15 ml) e hidrazina anhidra (7 ml) a 120 °C durante 3,75 h. El disolvente se eliminó a vacío. El residuo se repartió entre cloroformo y solución acuosa 1M de carbonato potásico. La fase orgánica se secó sobre sulfato sódico anhidro y se concentró a vacío dando 2-hidrazinil-5,6,7,8,9,10-hexahidrocicloocta[d]pirimidina como un sólido beige, 1,28 g; RMN de ^1H (CDCl_3 , 300 MHz) 8,00 (s, 1H), 6,63 (s ancho, 1H), 3,93 (s ancho, 2H), 2,76 (m, 2a), 2,60 (m, 2H), 1,74 (m, 2H), 1,63 (m, 2H), 1,40 (m, 4H) ppm; RMN de ^{13}C (CDCl_3 , 75 MHz) 170,57, 163,81, 157,22, 124,14, 34,31, 32,65, 30,24, 28,66, 26,32, 26,08; EM (EP) 193(M+H).

30

E. Síntesis de N^3 -(3-fluoro-4-(4-metil-1,4-diazepan-1-il)fenil)-1-(5,6,7,8,9,10-hexahidrocicloocta[d]pirimidin-2-il)-1H-1,2,4-triazol-3,5-diamina

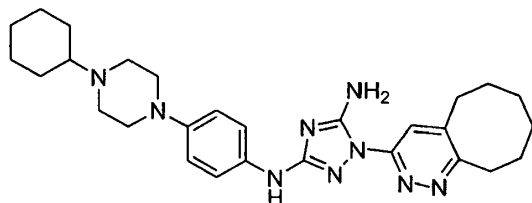
35

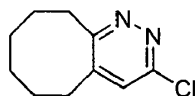
- Se disolvieron 2-hidrazinil-5,6,7,8,9,10-hexahidrocicloocta[d]pirimidina (58 mg, 0,30 mmol) y *N*-ciano-*N*-(3-fluoro-4-(4-metil-1,4-diazepan-1-il)fenil)carbamimidato de (Z)-fenilo (111 mg, 0,30 mmol) en *N*-metilpirrolidona anhidra (0,5 ml) y se sometió a irradiación de microondas (220 °C, 10 min). La mezcla de reacción bruta se purificó directamente por cromatografía de fase inversa C-18, eluyendo con acetonitrilo y agua que contenía ácido fórmico al 0,05% dando N^3 -(3-fluoro-4-(4-metil-1,4-diazepan-1-il)fenil)-1-(5,6,7,8,9,10-hexahidrocicloocta[d]pirimidin-2-il)-1H-1,2,4-triazol-3,5-diamina, compuesto nº 4, como un sólido beige, 30 mg; RMN de ^1H ($\text{CDCl}_3/\text{MeOD}_4$, 300 MHz) 8,22 (s, 1H), 8,19 (s, 1H), 7,26 (d, 1H), 6,93 (d, 1H), 6,71 (t, 1H), 3,23 (m, 6H), 3,16 (m, 2H), 2,81 (m, 2H), 2,69 (s, 3H), 2,61 (m, 2H), 2,12 (m, 2H), 1,69 (m, 2H), 1,56 (m, 2H), 1,27 (m, 4H) ppm; EM (EP) 466,27 (M+H).

45

Ejemplo de síntesis 2**Síntesis de N^3 -(4-(4-ciclohexilpiperazin-1-il)fenil)-1-(5,6,7,8,9,10-hexahidrocicloocta[c]piridazin-3-il)-1H-1,2,4-triazol-3,5-diamina**

50



A. Síntesis de 3-cloro-5,6,7,8,9,10-hexahidrocicloocta[c]piridazina

5

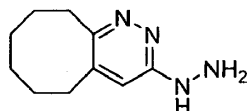
Se calentaron a 50 °C durante 5,25 h ciclooctanona (6,31 g, 51 mmol) y ácido glicólico monohidratado (4,6 g, 51 mmol) puros, siguiendo el procedimiento de K. Ueno *et. al.*, *Heterocycles*, 57, 723 (2002). Se añadió hidrato de hidrazina (3,6 ml) y se continuó calentando durante 1 h. La mezcla de reacción se enfrió hasta temperatura ambiente y el sólido que precipitó se separó por filtración, se lavó bien con éter dietílico y se secó al aire. El sólido amarillo céreo bruto se calentó a continuación con oxiclورو de fósforo (III) en exceso a 100 °C durante 2,25 h. El disolvente se eliminó a vacío y el residuo se trató con hielo-agua, a continuación, solución acuosa 1M de carbonato potásico. La fase acuosa se extrajo con una mezcla de acetato de etilo y metanol. La fase orgánica se secó sobre sulfato sódico anhidro y se concentró a vacío. El producto bruto se hizo pasar sobre una almohadilla de gel de sílice, eluyendo con hexanos/acetato de etilo 1/1 dando 3-cloro-5,6,7,8,9,10-hexahidrocicloocta[c]piridazina como un aceite marrón, 1,36 g; RMN de ¹H (CDCl₃, 300 MHz) 7,17 (s, 1H), 3,07 (m, 2H), 2,70 (m, 2H), 1,79 (m, 2H), 1,72 (m, 2H), 1,34 (m, 4H) ppm; RMN de ¹³C (CDCl₃, 75 MHz) 163,61, 155,01, 144,37, 127,40, 32,23, 31,71, 31,45, 30,94, 26,07, 25,82; EM (EP) 197/199 (M+H).

10

15

B. Síntesis de 3-hidrazinil-5,6,7,8,9,10-hexahidrocicloocta[c]piridazina

20

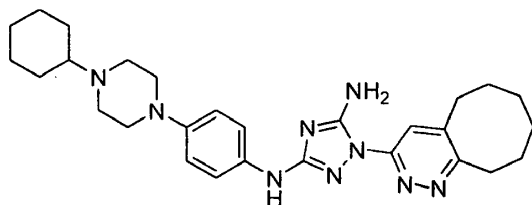


Se trató 3-cloro-5,6,7,8,9,10-hexahidrocicloocta[c]piridazina (1,36 g) con piridina anhidra (10 ml) y e hidrazina anhidra (3 ml) a 100 °C durante 5,5 h. El disolvente se eliminó a vacío y el residuo se repartió entre cloroformo y solución acuosa saturada de carbonato potásico. La fase orgánica se secó sobre sulfato sódico anhidro y se concentró a vacío proporcionando 3-hidrazinil-5,6,7,8,9,10-hexahidrocicloocta[c]piridazina; RMN de ¹H (CDCl₃, 300 MHz) 6,71 (s, 1H), 3,01 (m, 2H), 2,68 (m, 2H), 1,70-1,85 (m, 4H), 1,40 (m, 4H) ppm; EM (EP) 193 (M+H).

25

C. Síntesis de N³-(4-(4-ciclohexilpiperazin-1-il)fenil)-1-(5,6,7,8,9,10-hexahidrocicloocta[c]piridazin-3-il)-1H-1,2,4-triazol-3,5-diamina

30



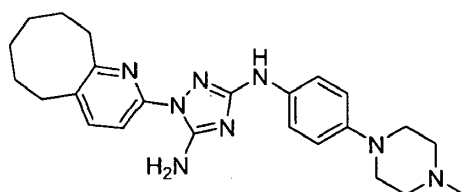
Se suspendieron en isopropanol (3 ml) 3-hidrazinil-5,6,7,8,9,10-hexahidrocicloocta[c]piridazina (101 mg, 0,53 mmol) y N-ciano-N-(4-(4-ciclohexilpiperazin-1-il)fenil)carbamidato de (Z)-fenilo (212 mg, 0,53 mmol) y se sometió a radiación de microondas (150 °C, 20 min). Se purificó una porción del producto bruto por HPLC de fase inversa C-18 dando N³-(4-(4-ciclohexilpiperazin-1-il)fenil)-1-(5,6,7,8,9,10-hexahidrocicloocta[c]piridazin-3-il)-1H-1,2,4-triazol-3,5-diamina, compuesto nº 16, 17 mg. RMN de ¹H (CDCl₃, 300 MHz) 8,41 (s, 1H), 7,55 (d, 2H), 6,92 (d, 2H), 3,38 (m, 3H), 3,15 (m, 6H), 2,96 (m, 1H), 2,80 (m, 2H), 2,11 (m, 2H), 1,67-1,90 (m, 7H), 1,05-1,45 (m, 10H) ppm; EM (EP) 502,28 (M+H).

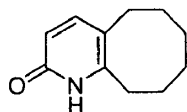
35

40

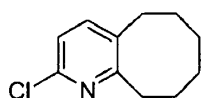
Ejemplo de síntesis 3**Síntesis de 1-(5,6,7,8,9,10-hexahidrocicloocta[b]piridin-2-il)-N³-(4-(4-metilpiperazin-1-il)fenil)-1H-1,2,4-triazol-3,5-diamina**

45

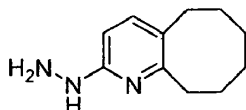


A. Síntesis de 5,6,7,8,9,10-hexahidrocicloocta[b]piridin-2(1H)-ona

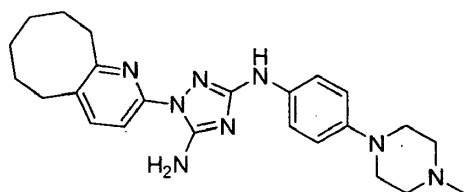
- 5 Se burbujeó amoníaco intensamente en metanol anhidro (200 ml) durante 10 min. A continuación, se añadieron propiolato de metilo (7,26 g, 86,3 mmol) y ciclooctanona (9,4 g, 74,5 mmol). La solución se calentó en un recipiente de acero inoxidable a 100 °C durante 6 h y, a continuación, se dejó enfriar hasta temperatura ambiente durante una noche. El disolvente se eliminó a vacío y el residuo se purificó por cromatografía ultrarrápida sobre gel de sílice, eluyendo con diclorometano al 96% y amoníaco 2M al 4% en solución de metanol dando 5,6,7,8,9,10-hexahidrocicloocta[b]piridin-2(1H)-ona; RMN de ¹H (CDCl₃, 300 MHz) 7,21 (d, 1H), 6,37 (d, 1H), 2,73 (m, 2H), 2,48 (m, 2H), 1,86 (m, 2H), 1,76 (m, 2H), 1,40 (m, 4H) ppm; EM (EP) 178 (M+H).

B. Síntesis de 2-cloro-5,6,7,8,9,10-hexahidrocicloocta[b]piridina

- 15 Se calentó 5,6,7,8,9,10-hexahidrocicloocta[b]piridin-2(1H)-ona con oxiclورو de fósforo (III) en exceso a 100 °C durante 8 h. El disolvente se eliminó a vacío. El residuo se trató con hielo y solución acuosa 1M de carbonato potásico, y a continuación se extrajo con cloroformo. La fase orgánica se secó sobre sulfato sódico anhidro y se concentró a vacío. La cromatografía ultrarrápida sobre gel de sílice eluyendo con una mezcla de una mezcla de diclorometano al 96% y metanol al 4% dio 2-cloro-5,6,7,8,9,10-hexahidrocicloocta[b]piridina como un aceite marrón; RMN de ¹H (CDCl₃, 300 MHz) 7,32 (d, 1H), 7,06 (d, 1H), 2,92 (m, 2H), 2,74 (m, 2H), 1,79 (m, 2H), 1,69 (m, 2H), 1,38 (m, 4H) ppm; RMN de ¹³C (CDCl₃, 75 MHz) 161,86, 147,73, 140,19, 135,65, 122,26, 34,33, 32,30, 31,52, 30,83, 26,26, 26,14; EM (EP) 196/198 (M+H).

C. Síntesis de 2-hidrazinil-5,6,7,8,9,10-hexahidrocicloocta[b]piridina

- 30 Se trató 2-cloro-5,6,7,8,9,10-hexahidrocicloocta[b]piridina con etanol (20 ml) e hidrazina anhidra (5 ml) en un tubo herméticamente cerrado a temperatura de baño de 150 °C durante 7 h. Experimentos iniciales mostraron que la adición no dio como resultado etanol en ebullición a presión atmosférica. La HPLC mostró que la adición fue incompleta, por lo que la mezcla de reacción se calentó a 150 °C durante otras 7 h. Se eliminó el disolvente a presión reducida y el residuo se purificó por cromatografía ultrarrápida sobre gel de sílice, eluyendo con diclorometano al 95% y 5% de una solución 2M de amoníaco en metanol; RMN de ¹H (CDCl₃, 300 MHz) 7,19 (d, 1H), 6,51 (d, 1H), 5,85 (s ancho, 1H), 3,77 (s ancho, 2H), 2,79 (m, 2H), 2,63 (m, 2H), 1,73 (m, 2H), 1,62 (m, 2H), 1,36 (m, 4H) ppm; RMN de ¹³C (CDCl₃, 75 MHz) 156,87, 158,54, 138,81, 126,67, 104,58, 34,72, 32,67, 31,45, 30,85, 26,41, 26,37; EM (EP) 192 (M+H).

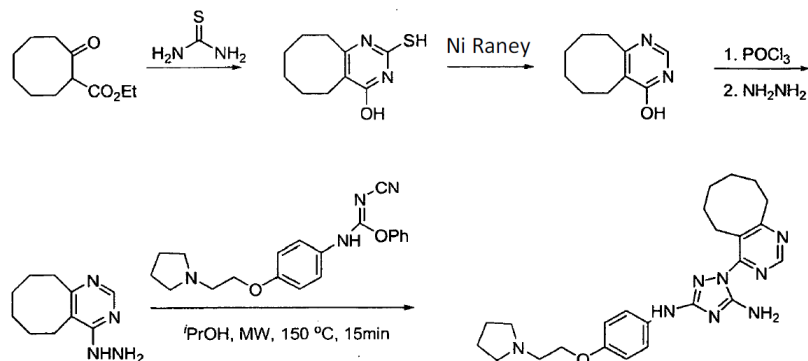
D. Síntesis de 1-(5,6,7,8,9,10-hexahidrocicloocta[b]piridin-2-il)-N³-(4-(4-metilpiperazin-1-il)fenil)-1H-1,2,4-triazol-3,5-diamina

- 45 Se suspendieron en isopropanol 2-hidrazinil-5,6,7,8,9,10-hexahidrocicloocta[b]piridina (81 mg, 0,42 mmol) y N³-ciano-N-(4-(4-metilpiperazin-1-il)fenil)carbamidato de (Z)-fenilo (142 mg, 0,42 mmol) y se sometieron a radiación de microondas (150 °C, 20 min). El producto bruto se purificó por HPLC de fase inversa C-18 dando 1-(5,6,7,8,9,10-hexahidrocicloocta[b]piridin-2-il)-N³-(4-(4-metilpiperazin-1-il)fenil)-1H-1,2,4-triazol-3,5-diamina, compuesto n^o 23, como un sólido blanco, 92 mg; RMN de ¹H (DMSO-d₆, 300 MHz) 8,69 (s, 1H), 8,13 (s, 1H), 7,65 (d, 1H), 7,55 (s, 1H), 7,44 (d, 2H), 7,41 (d, 1H), 6,84 (d, 2H), 3,01 (m, 4H), 2,90 (m, 2H), 2,75 (m, 2H), 2,50 (m, 4H), 2,25 (s, 3H), 1,71 (m, 2H), 1,63 (m, 2H), 1,33 (m, 4H) ppm; EM (EP) 433,17 (M+H).

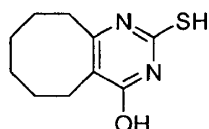
Ejemplo de síntesis 4

Síntesis de 1-(5,6,7,8,9,10-hexahidrocicloocta[d]pirimidin-4-il)-N³-(4-(2-(pirrolidin-1-il)etoxi)fenil)-1H-1,2,4-triazol-3,5-diamina

5



A. Síntesis de 2-mercapto-5,6,7,8,9,10-hexahidrocicloocta[d]pirimidin-4-ol

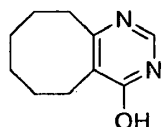


10

Se añadieron 700 mg de NaOEt (10 mmol; 1,0 equiv) a 6 ml de EtOH absoluto. A esta solución se añadieron, con agitación, 2 g de 2-ceto-ciclooctilcarboxilato de etilo (10 mmol; 1,0 equiv) y 1 g de tiourea (13 mmol; 1,3 equiv). La mezcla se llevó a reflujo durante 6 horas. Después de enfriar, la mezcla se vertió en hielo y se acidificó con ácido clorhídrico. Se obtuvieron 1,33 g de 2-mercapto-5,6,7,8,9,10-hexahidrocicloocta[d]pirimidin-4-ol (63% de rendimiento) como un sólido blanco.

15

B. Síntesis de 5,6,7,8,9,10-hexahidrocicloocta[d]pirimidin-4-ol

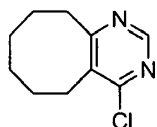


20

Se llevó a reflujo durante 5 horas una mezcla de 2-mercapto-5,6,7,8,9,10-hexahidrocicloocta[d]pirimidin-4-ol (1 g; 4,76 mmol) y 10 g de níquel Raney en 40 ml de EtOH absoluto y se filtró. El filtrado se evaporó dando 5,6,7,8,9,10-hexahidrocicloocta[d]pirimidin-4-ol como un sólido gris pálido (0,66 g; 78% de rendimiento).

25

C. Síntesis de 4-cloro-5,6,7,8,9,10-hexahidrocicloocta[d]pirimidina

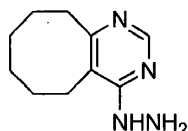


30

Se calentó a 100 °C durante 2 horas una mezcla de 5,6,7,8,9,10-hexahidrocicloocta[d]pirimidin-4-ol (0,66 g; 3,7 mmol; 1,0 equiv) en 3,3 ml de POCl₃ (37 mmol; 10 equiv). La reacción se enfrió y se vertió sobre hielo. La solución se ajustó a aproximadamente pH 5 con hidróxido amónico. El aceite se extrajo con éter y el extracto se secó sobre MgSO₄. El disolvente se evaporó dando 4-cloro-5,6,7,8,9,10-hexahidrocicloocta[d]pirimidina como un aceite amarillo transparente (0,71 g; 98% de rendimiento).

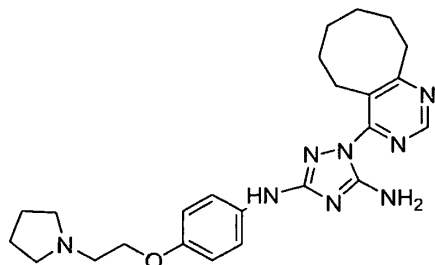
35

D. Síntesis de 4-hidrazino-5,6,7,8,9,10-hexahidrocicloocta[d]pirimidina



Se añadió monohidrato de hidrazina (0,21 ml; 4,34 mmol; 1,2 equiv) a una suspensión de 4-cloro-5,6,7,8,9,10-hexahidrocicloocta[*d*]pirimidina (0,71 g; 3,62 mmol; 1,0 equiv) en 8 ml de EtOH. La reacción se calentó a 60 °C durante una noche. El sólido se filtró, se lavó con H₂O y se secó dando 4-hidrazino-5,6,7,8,9,10-hexahidrocicloocta[*d*]pirimidina como un sólido blanquecino (0,42 g; 60% de rendimiento).

5 E. Síntesis de 1-(5,6,7,8,9,10-hexahidrocicloocta[*d*]pirimidin-4-il)-*N*³-(4-(2-(pirrolidin-1-il)etoxi)fenil)-1*H*-1,2,4-triazol-3,5-diamina



10 Se calentó en el aparato de microondas a 150 °C durante 15 min una mezcla de *N*-ciano-*N*'-[4-(pirrolidin-1-il)etoxi]fenil)-*O*-fenilisourea (50 mg; 0,14 mmol; 1,0 equiv) y 4-hidrazino-5,6,7,8,9,10-hexahidrocicloocta[*d*]pirimidina (28 mg; 0,14 mmol; 1 equiv) en 1 ml de isopropanol. La purificación por cromatografía en columna sobre gel de sílice eluyendo con CH₂Cl₂/MeOH/Et₃N (95/5/1) dio 1-(5,6,7,8,9,10-hexahidrocicloocta[*d*]pirimidin-4-il)-*N*³-(4-(2-(pirrolidin-1-il)etoxi)fenil)-1*H*-1,2,4-triazol-3,5-diamina, compuesto n° 20, como un sólido amarillo pálido (50 mg; 78% de rendimiento); RMN de ¹H (DMSO-*d*₆, 300 MHz) 8,85 (s ancho, 1H), 8,71 (s, 1H), 7,53 (s ancho, 2H), 7,43 (d, *J* = 9,0 Hz, 2H), 6,83 (d, *J* = 8,7 Hz, 2H), 4,05-3,98 (m, 2H), 3,40-3,22 (m, 4H), 3,00-2,95 (m, 2H), 2,72-2,58 (m, 4H), 1,92-1,83 (m, 2H), 1,78-1,68 (m, 6H), 1,48-1,32 (m, 4H) ppm; EM (EP) 449,54 (M+H), 447,25 (M-H).

20 Ejemplo de síntesis 5

De una forma similar a la descrita antes, usando los materiales de partida y reaccionantes sustituidos de forma adecuada, se prepararon los siguientes compuestos de fórmula (Ia):

25 1-(5,6,7,8,9,10-hexahidrocicloocta[*d*]pirimidin-4-il)-*N*³-(4-(4-metilpiperazin-1-il)fenil)-1*H*-1,2,4-triazol-3,5-diamina, compuesto n° 21, sólido marrón pálido; EM (EP) 434,42 (M+H);

30 *N*³-(4-(4-(biciclo[2,2,1]heptan-2-il)piperazin-1-il)fenil)-1-(5,6,7,8,9,10-hexahidrocicloocta[*d*]pirimidin-4-il)-1*H*-1,2,4-triazol-3,5-diamina, compuesto n° 24, sólido blanquecino; EM (EP) 514,66 (M+H), 512,40 (M-H);

35 1-(5,6,7,8,9,10-hexahidrocicloocta[*d*]pirimidin-2-il)-*N*³-(4-(2-(pirrolidin-1-il)etoxi)fenil)-1*H*-1,2,4-triazol-3,5-diamina, compuesto n° 1; RMN de ¹H (CDCl₃, 300 MHz) 8,31 (s, 1H), 7,32 (d, 2H), 7,16 (s ancho, 2H), 6,87 (s, 1H), 6,82 (d, 2H), 4,04 (t, 2H), 2,92-2,82 (m, 4H), 2,72 (m, 2H), 2,59 (m, 4H), 1,77 (m, 6H), 1,68 (m, 2H), 1,28 (m, 4H) ppm; RMN de ¹³C (CDCl₃, 75 MHz) 171,12, 158,78, 157,55, 155,74, 154,96, 153,73, 134,34, 129,20, 119,52, 115,40, 67,74, 55,50, 55,01, 34,52, 32,35, 30,38, 28,77, 26,14, 26,02, 23,88; EM (EP) 449,25 (M+H);

40 1-(5,6,7,8,9,10-hexahidrocicloocta[*d*]pirimidin-2-il)-*N*³-(4-(4-metilpiperazin-1-il)fenil)-1*H*-1,2,4-triazol-3,5-diamina, compuesto n° 2; RMN de ¹H (DMSO-*d*₆, 300 MHz) 8,70 (s, 1H), 8,47 (s, 1H), 7,60 (s, 2H), 7,45 (d, 2H), 6,82 (d, 2H), 3,00 (m, 2H), 2,90 (m, 2H), 2,75 (m, 2H), 2,48 (m, 6H), 2,21 (s, 3H), 1,82-1,76 (m, 4H), 1,36 (m, 4H) ppm; EM (EP) 434,34 (M+H);

45 *N*³-(4-(4-ciclohexilpiperazin-1-il)fenil)-1-(5,6,7,8,9,10-hexahidrocicloocta[*d*]pirimidin-2-il)-1*H*-1,2,4-triazol-3,5-diamina, compuesto n° 5; RMN de ¹H (DMSO-*d*₆, 300 MHz) 8,46 (s, 2H), 7,46 (d, 2H), 7,44 (s, 1H), 6,81 (d, 2H), 2,98 (m, 4H), 2,90 (m, 2H), 2,77 (m, 2H), 2,64 (m, 4H), 2,49 (m, 6H), 2,22 (m, 1H), 1,85-1,50 (m, 6H), 1,39 (m, 3H), 1,26 (m, 3H) ppm; EM (EP) 502 (M+H);

50 *N*³-(4-(4-(biciclo[2,2,1]heptan-2-il)piperazin-1-il)fenil)-1-(5,6,7,8,9,10-hexahidrocicloocta[*d*]pirimidin-2-il)-1*H*-1,2,4-triazol-3,5-diamina, compuesto n° 3; RMN de ¹H (CD₃CN/MeOD₄, 300 MHz) 8,41 (s, 1H), 8,27 (s, 1H), 7,49 (d, 2H), 6,87 (d, 2H), 3,15 (s, 2H), 2,90 (m, 6H), 2,80 (m, 2H), 2,50 (m, 1H), 2,27 (m, 1H), 2,00-1,60 (m, 8H), 1,55-1,15 (m, 10H) ppm; EM (EP) 514,31 (M+H);

55 (*R*)-*N*³-(4-(3-(dimetilamino)pirrolidin-1-il)fenil)-1-(5,6,7,8,9,10-hexahidrocicloocta[*d*]pirimidin-2-il)-1*H*-1,2,4-triazol-3,5-diamina, compuesto n° 6; RMN de ¹H (CDCl₃/MeOD₄, 300 MHz) 8,27 (s, 1H), 8,20 (s, 1H), 7,24 (d, 2H), 6,44 (d, 2H), 3,53 (m, 1H), 3,35 (m, 2H), 3,12 (m, 1H), 2,81 (m, 2H), 2,64 (m, 2H), 2,57 (s, 6H), 2,50 (m, 1H), 2,12 (m, 1H), 1,72 (m, 2H), 1,60 (m, 2H), 1,30 (m, 4H) ppm; EM (EP) 448,22 (M+H);

(*S*)-*N*³-(4-(3-(dimetilamino)pirrolidin-1-il)fenil)-1-(5,6,7,8,9,10-hexahidrocicloocta[*d*]pirimidin-2-il)-1*H*-1,2,4-triazol-3,5-

ES 2 406 930 T3

- diamina, compuesto nº 7; RMN de ^1H ($\text{CDCl}_3/\text{MeOD}_4$, 300 MHz) 8,23 (s, 1H), 8,21 (s, 1H), 7,25 (d, 2H), 6,46 (d, 2H), 3,15-3,40 (m, 5H), 2,84 (M, 2H), 2,68 (m, 2H), 2,49 (s, 6H), 2,24 (m, 1H), 2,06 (m, 1H), 1,75 (m, 2H), 1,62 (m, 2H), 1,33 (m, 4H) ppm; EM (EP) 448,20 (M+H);
- 5 N^3 -(3-cloro-4-(4-ciclohexilpiperazin-1-il)fenil)-1-(5,6,7,8,9,10-hexahidrocicloocta[d]pirimidin-2-il)-1*H*-1,2,4-triazol-3,5-diamina, compuesto nº 8, RMN de ^1H ($\text{CDCl}_3/\text{MeOD}_4$, 300 MHz) 8,25 (s, 1H), 8,19 (s, 1H), 7,45 (d, 1H), 7,20 (dd, 1H), 6,86 (d, 1H), 3,16 (m, 8H), 2,90 (m, 1H), 2,80 (m, 1H), 2,64 (m, 2H), 1,97 (m, 2H), 1,75 (m, 4H), 1,58 (m, 4H), 1,40-1,00 (m, 9H) ppm; EM (EP) 536,27 (M+H);
- 10 1-(5,6,7,8,9,10-hexahidrocicloocta[d]pirimidin-2-il)- N^3 -(4-((4-metilpiperazin-1-il)metil)fenil)-1*H*-1,2,4-triazol-3,5-diamina, compuesto nº 9, RMN de ^1H ($\text{CDCl}_3/\text{MeOD}_4$, 300 MHz) 8,27 (s, 2H), 7,37 (d, 2H), 7,12 (d, 2H), 3,50 (s, 2H), 2,85 (m, 6H), 2,66 (m, 6H), 2,50 (s, 3H), 1,76 (m, 2H), 1,64 (m, 2H), 1,34 (m, 4H) ppm; EM (EP) 448,22 (M+H);
- 15 N^3 -(3-fluoro-4-(4-(pirrolidin-1-il)piperidin-1-il)fenil)-1-(5,6,7,8,9,10-hexahidrocicloocta[d]pirimidin-2-il)-1*H*-1,2,4-triazol-3,5-diamina, compuesto nº 10, RMN de ^1H ($\text{DMSO}-d_6$, 300 MHz) 9,06 (s, 1H), 8,49 (s, 1H), 7,60 (s, 2H), 7,56 (dd, 1H), 7,17 (d, 1H), 6,93 (t, 1H), 3,15-3,35 (m, 8H), 2,89 (m, 2H), 2,40-2,80 (m, 7H), 1,95 (m, 2H), 1,45-1,75 (m, 8H), 1,37 (m, 4H) ppm; EM (EP) 506,40 (M+H);
- 20 N^3 -(3-fluoro-4-(4-morfolinopiperidin-1-il)fenil)-1-(5,6,7,8,9,10-hexahidrocicloocta[d]pirimidin-2-il)-1*H*-1,2,4-triazol-3,5-diamina, compuesto nº 25; RMN de ^1H (CDCl_3 , 300 MHz) 8,34 (s, 1H), 7,32 (d, 1H), 7,03 (d, 1H), 6,84 (t, 1H), 3,75 (m, 4H), 3,39 (m, 2H), 2,93 (m, 2H), 2,76 (m, 2H), 2,62 (M, 6H), 2,36 (m, 1H), 1,72-1,95 (m, 8H), 1,43 (m, 4H) ppm; EM (EP) 522,24 (M+H);
- 25 1-(5,6,7,8,9,10-hexahidrocicloocta[c]piridazin-3-il)- N^3 -(4-(4-metilpiperazin-1-il)fenil)-1*H*-1,2,4-triazol-3,5-diamina, compuesto nº 11; RMN de ^1H (CDCl_3 , 300 MHz) 10,75 (s, 1H), 8,36 (s, 1H), 7,64 (s, 1H), 7,53 (d, 2H), 6,88 (d, 2H), 3,32 (m, 4H), 3,11 (m, 6H), 2,82 (m, 2H), 2,64 (s, 3H), 1,87 (m, 2H), 1,78 (m, 2H), 1,41 (m, 4H) ppm; EM (EP) 434,22 (M+H);
- 30 1-(5,6,7,8,9,10-hexahidrocicloocta[d]pirimidin-2-il)- N^3 -(2-metil-1,2,3,4-tetrahidroisoquinolin-7-il)-1*H*-1,2,4-triazol-3,5-diamina, compuesto nº 12; RMN de ^1H ($\text{CDCl}_3/\text{MeOD}_4$, 300 MHz) 8,26 (s, 1H), 8,21 (s, 1H), 7,34 (dd, 1H), 7,16 (d, 1H), 6,97 (d, 1H), 4,07 (s, 2H), 3,18 (m, 2H), 2,95 (m, 2H), 2,86 (m, 2H), 2,71 (s, 3H), 2,68 (M, 2H), 1,76 (m, 2H), 1,64 (m, 2H), 1,34 (m, 4H) ppm; EM (EP) 405,21 (M+H);
- 35 N^3 -(4-(4-(4-fluorofenil)piperazin-1-il)fenil)-1-(5,6,7,8,9,10-hexahidrocicloocta[d]pirimidin-2-il)-1*H*-1,2,4-triazol-3,5-diamina, compuesto nº 13; RMN de ^1H ($\text{CDCl}_3/\text{MeOD}_4$, 300 MHz) 8,22 (s, 1H), 7,30 (d, 2H), 6,85 (m, 6H), 3,90 (m, 4H), 3,13 (m, 4H), 2,81 (m, 2H), 2,65 (m, 2H), 1,76 (m, 2H), 1,61 (m, 2H), 1,31 (m, 4H) ppm; EM (EP) 514,18 (M+H);
- 40 4-(4-(5-amino-1-(5,6,7,8,9,10-hexahidrocicloocta[d]pirimidin-2-il)-1*H*-1,2,4-triazol-3-ilamino)-2-fluorofenil)piperazin-1-carboxilato de etilo, compuesto nº 14; RMN de ^1H (CDCl_3 , 300 MHz) 8,36 (s, 1H), 7,40 (dd, 1H), 7,02 (dd, 1H), 6,87 (t, 1H), 6,70 (s ancho, 2H), 6,52 (s, 1H), 4,16 (q, 2H), 3,64 (m, 4H), 2,97 (m, 6H), 2,78 (m, 2H), 1,87 (m, 2H), 1,70 (m, 2H), 1,44 (m, 4H), 1,29 (t, 3H) ppm; EM (EP) 510,21 (M+H);
- 45 1-(5,6,7,8,9,10-hexahidrocicloocta[d]pirimidin-2-il)- N^3 -(4-(2-metil-2-(pirrolidin-1-il)propoxi)fenil)-1*H*-1,2,4-triazol-3,5-diamina, compuesto nº 15; RMN de ^1H (CDCl_3 , 300 MHz) 8,51 (s, 1H), 8,36 (s, 1H), 7,40 (d, 2H), 7,01 (s ancho, 2H), 6,82 (d, 2H), 4,03 (s, 2H), 3,39 (m, 4H), 2,95 (m, 2H), 2,76 (m, 2H), 1,99 (m, 4H), 1,85 (m, 2H), 1,71 (m, 2H), 1,49 (s, 6H), 1,43 (m, 4H) ppm; EM (EP) 477,19. (M+H);
- 50 N^3 -(3-fluoro-4-(4-(pirrolidin-1-il)piperidin-1-il)fenil)-1-(5,6,7,8,9,10-hexahidrocicloocta[c]piridazin-3-il)-1*H*-1,2,4-triazol-3,5-diamina, compuesto nº 17; RMN de ^1H (CDCl_3 , 300 MHz) 8,47 (s, 1H), 7,66 (d, 1H), 7,18 (t, 2H), 6,85 (m, 1H), 3,44 (m, 1H), 3,27 (m, 4H), 3,15 (m, 2H), 2,83 (m, 2H), 2,69 (m, 4H), 2,05 (m, 8H), 1,75-1,90 (m, 4H), 1,42 (m, 4H) ppm; EM (EP) 506,30 (M+H);
- 55 1-(5,6,7,8,9,10-hexahidrocicloocta[c]piridazin-3-il)- N^3 -(4-(2-(pirrolidin-1-il)etoxi)fenil)-1*H*-1,2,4-triazol-3,5-diamina, compuesto nº 18; RMN de ^1H (CDCl_3 , 300 MHz) 8,46 (s, 1H), 7,41 (d, 2H), 6,85 (d, 2H), 4,30 (m, 2H), 3,38 (m, 2H), 3,26 (m, 4H), 3,13 (m, 2H), 2,86 (m, 2H), 2,03 (m, 4H), 1,86 (m, 4H), 1,42 (m, 4H) ppm; EM (EP) 449,24 (M+H);
- 60 N^3 -(3-fluoro-4-(4-(metilsulfonil)piperazin-1-il)fenil)-1-(5,6,7,8,9,10-hexahidrocicloocta[d]pirimidin-2-il)-1*H*-1,2,4-triazol-3,5-diamina, compuesto nº 19; RMN de ^1H (CDCl_3 , 300 MHz) 8,36 (s, 1H), 7,39 (dd, 1H), 7,05 (d, 1H), 6,89 (t, 1H), 6,71 (s ancho, 2H), 6,59 (s, 1H), 3,40 (m, 4H), 3,11 (m, 4H), 2,97 (m, 2H), 2,83 (s, 3H), 2,78 (m, 2H), 1,87 (m, 2H), 1,62 (m, 2H), 1,44 (m, 4H) ppm; EM (EP) 516,19 (M+H); y
- 65 1-(5,6,7,8,9,10-hexahidrocicloocta[b]piridin-2-il)- N^3 -(4-(2-(pirrolidin-1-il)etoxi)fenil)-1*H*-1,2,4-triazol-3,5-diamina, compuesto nº 22; RMN de ^1H ($\text{CDCl}_3/\text{MeOD}_4$, 300 MHz) 8,38 (s, 1H), 7,46 (d, 2H), 6,84 (d, 2H), 4,26 (m, 2H), 3,46 (m, 2H), 3,56 (m, 4H), 2,89 (m, 2H), 2,73 (m, 2H), 2,05 (m, 4H), 1,75 (m, 2H), 1,67 (m, 2H), 1,36 (m, 4H) ppm; EM (EP) 448,13 (M+H);

- 1-(2-cloro-7-metiltieno[3,2-*d*]pirimidin-4-il)-*N*³-(3-ciclopentil-1,2,3,4,5,6-hexahidrobenzo[*d*]azocin-8-il)-1*H*-1,2,4-triazol-3,5-diamina, compuesto n° 26; RMN de ¹H (DMSO-*d*₆, 300 MHz) 9,51 (s, 1H), 8,27 (s, 1H), 7,93 (s ancho, 2H), 7,50 (m, 2H), 7,10 (m, 1H), 2,76 (m, 5H), 2,37 (s, 3H), 2,27 (m, 2H), 1,97-1,21 (m, 12H) ppm; EM (EP) 510,5 (M+H);
- 5 *N*³-(3-ciclopentil-1,2,3,4,5,6-hexahidro-benzo[*d*]azocin-8-il)-1-(6,7-dimetoxi-quinazolin-4-il)-1*H*-[1,2,4]triazol-3,5-diamina, compuesto n° 27; RMN de ¹H (DMSO-*d*₆, 300 MHz) 9,30 (s, 1H), 9,08 (s, 1H), 8,78 (s, 1H), 8,14 (s ancho, 2H), 7,75 (m, 1H), 7,36 (s, 1H), 7,11 (m, 2H), 3,98 (s, 3H), 3,94 (s, 3H), 2,70 (m, 5H), 2,25 (m, 2H), 1,97-1,21 (m, 12H) ppm; EM (EP) 515,3 (M+H);
- 10 1-(2-cloro-7-metiltieno[3,2-*d*]pirimidin-4-il)-*N*³-(2,3,4,5-tetrahidrobenzo[*b*][1,4]dioxocin-8-il)-1*H*-1,2,4-triazol-3,5-diamina, compuesto n° 28; RMN de ¹H (DMSO-*d*₆, 300 MHz) 9,32 (s, 1H), 8,25 (s, 1H), 7,91 (s, 2H), 7,34 (s, 1H), 7,25 (d, 1H), 6,91 (d, 1H), 4,31 (t, 2H), 4,11 (t, 2H), 2,37 (s, 3H), 1,82-1,75 (m, 4H) ppm; EM (EP) 444,31(M+H);
- 15 1-(2-cloro-7-metiltieno[3,2-*d*]pirimidin-4-il)-*N*³-(9-(pirrolidin-1-il)-5,6,7,8,9,10-hexahidrobenzo[8]anulen-2-il)-1*H*-1,2,4-triazol-3,5-diamina, compuesto n° 29; RMN de ¹H (CDCl₃/MeOD₄, 300 MHz) 7,75 (s, 1H), 7,53 (m, 1H), 7,31 (s, 1H), 7,07 (d, 1H), 3,30 (m, 9H), 3,14 (m, 2H), 2,65-2,90 (m, 2H), 2,42 (s, 3H), 2,01 (m, 4H), 1,81 (m, 2H), 1,75 (m, 1H), 1,55 (m, 1H), 1,10 (m, 1H) ppm; EM (EP) 509,15 (M+H);
- 20 *N*³-(3-ciclopentil-1,2,3,4,5,6-hexahidrobenzo[*d*]azocin-9-il)-1-(5-(trifluorometil)piridin-2-il)-1*H*-1,2,4-triazol-3,5-diamina, compuesto n° 30; RMN de ¹H (DMSO-*d*₆, 300 MHz) 9,01 (s, 1H), 8,73 (m, 1H), 8,30 (m, 1H), 7,76 (m, 3H), 7,44 (m, 1H), 7,23 (s, 1H), 6,93 (m, 1H), 2,89 (m, 1H), 2,66 (m, 6H), 1,69-1,18 (m, 12H) ppm; EM (EP) 472,2 (M+H);
- 25 *N*³-(3-ciclopentil-1,2,3,4,5,6-hexahidrobenzo[*d*]azocin-8-il)-1-(6-fluoroquinazolin-4-il)-1*H*-1,2,4-triazol-3,5-diamina, compuesto n° 31; RMN de ¹H (DMSO-*d*₆, 300 MHz) 9,61 (m, 1H), 9,27 (m, 1H), 8,93 (m, 1H), 8,37 (s ancho, 2H), 7,99 (m, 2H), 7,57 (m, 1H), 7,17 (m, 1H), 6,97 (m, 1H), 2,91 (m, 1H), 2,71 (m, 6H), 1,69-1,22 (m, 12H) ppm; EM (EP) 473,2 (M+H);
- 30 1-(benzo[*d*]triazol-2-il)-*N*³-(3-ciclopentil-1,2,3,4,5,6-hexahidrobenzo[*d*]azocin-8-il)-1*H*-1,2,4-triazol-3,5-diamina, compuesto n° 32; RMN de ¹H (DMSO-*d*₆, 300 MHz) 10,2 (s, 1H), 7,88 (m, 2H), 7,80 (m, 1H), 7,52 (m, 3H), 7,31 (m, 3H), 3,69 (m, 1H), 3,07 (m, 2H), 2,87 (m, 2H), 1,96 (m, 6H), 1,68-1,45 (m, 8H) ppm; EM (EP) 460,2 (M+H);
- 35 1-(benzo[*d*]triazol-2-il)-*N*³-(3-ciclopentil-1,2,3,4,5,6-hexahidrobenzo[*d*]azocin-9-il)-1*H*-1,2,4-triazol-3,5-diamina, compuesto n° 33; RMN de ¹H (DMSO-*d*₆, 300 MHz) 9,41 (m, 1H), 8,02 (m, 1H), 7,82 (m, 3H), 7,51 (m, 2H), 7,35 (m, 2H), 7,08 (m, 1H), 3,20 (m, 2H), 3,00 (m, 1H), 2,80 (m, 2H), 2,02-1,42 (m, 14H) ppm; EM (EP) 460,1 (M+H);
- 1-(2-cloro-7-metiltieno[3,2-*d*]pirimidin-4-il)-*N*³-(7-oxo-5,6,8,9,10-pentahidrocicloocta[*b*]piridin-3-il)-1*H*-1,2,4-triazol-3,5-diamina, compuesto n° 34;
- 40 *N*³-(3-fluoro-4-(4-(pirrolidin-1-il)piperidin-1-il)fenil)-1-(5,6,7,8,9,10-hexahidrocicloocta[*d*]pirimidin-4-il)-1*H*-1,2,4-triazol-3,5-diamina, compuesto n° 35; RMN de ¹H (DMSO-*d*₆, 300 MHz) 9,08 (s ancho, 1H), 8,72 (s, 1H), 7,56 (s ancho, 2H), 7,46 (d, *J* = 15,0 Hz, 1H), 7,11 (d, *J* = 8,4 Hz, 1H), 6,91 (t, *J* = 9,0 Hz, 1H), 3,20-3,16 (m, 2H), 3,00-2,96 (m, 2H), 2,63-2,55 (m, 4H), 2,44-2,40 (m, 4H), 2,10-2,00 (m, 1H), 1,90-1,88 (m, 4H), 1,71-1,67 (m, 6H), 1,54-1,37 (m, 6H) ppm; EM (EP) 506,32 (M+H);
- 45 *N*³-(3-fluoro-4-(3-(pirrolidin-1-il)azetidín-1-il)fenil)-1-(5,6,7,8,9,10-hexahidrocicloocta[*d*]pirimidin-4-il)-1*H*-1,2,4-triazol-3,5-diamina, compuesto n° 36; RMN de ¹H (DMSO-*d*₆, 300 MHz) 8,92 (s ancho, 1H), 8,71 (s, 1H), 7,56 (s ancho, 2H), 7,41 (d, *J* = 13,2 Hz, 1H), 7,06 (d, *J* = 8,7 Hz, 1H), 6,45 (t, *J* = 10,2 Hz, 1H), 3,88 (t, *J* = 7,2 Hz, 2H), 3,59 (t, *J* = 6,3 Hz, 2H), 2,98-2,96 (m, 2H), 2,56 (m, 1H), 2,42 (m, 6H), 1,89 (m, 2H), 1,74-1,68 (m, 6H), 1,42-1,36 (m, 4H) ppm; EM (EP) 478,20 (M+H);
- 50 1-(2-cloro-7-metiltieno[3,2-*d*]pirimidin-4-il)-*N*³-(7-(pirrolidin-1-il)-5,6,7,8,9,10-hexahidrocicloocta[*b*]piridin-3-il)-1*H*-1,2,4-triazol-3,5-diamina, compuesto n° 37;
- 55 *N*³-(3-(biciclo[2,2,1]heptan-2-il)-1,2,3,4,5,6-hexahidrobenzo[*d*]azocin-8-il)-1-(2-cloro-7-metiltieno[3,2-*d*]pirimidin-4-il)-1*H*-1,2,4-triazol-3,5-diamina, compuesto n° 38; RMN de ¹H (DMSO-*d*₆, 300 MHz) 9,53 (m, 1H), 8,27 (m, 1H), 7,95 (s ancho, 2H), 7,66 (m, 1H), 7,49 (m, 1H), 7,18 (m, 1H), 3,04 (m, 1H), 2,81 (m, 4H), 2,37 (s, 3H), 2,14 (m, 3H), 1,68-1,22 (m, 13H) ppm; EM (EP) 535,2 (M+H);
- 60 *N*³-(3-(biciclo[2,2,1]heptan-2-il)-1,2,3,4,5,6-hexahidrobenzo[*d*]azocin-8-il)-1-(6,7-dimetoxiquinazolin-4-il)-1*H*-1,2,4-triazol-3,5-diamina, compuesto n° 39; RMN de ¹H (DMSO-*d*₆, 300 MHz) 9,34 (s, 1H), 9,06 (s, 1H), 8,81 (s, 1H), 8,16 (s ancho, 2H), 7,78 (m, 1H), 7,36 (s, 1H), 7,15 (m, 1H), 7,05 (m, 1H), 3,98 (s, 3H), 3,94 (s, 3H), 3,48 (m, 1H), 3,02 (m, 4H), 2,06 (m, 5H), 1,84-1,22 (m, 11H) ppm; EM (EP) 541,2 (M+H);
- 65 1-(7-metiltieno[3,2-*d*]pirimidin-4-il)-*N*³-(7-(pirrolidin-1-il)-5,6,7,8,9,10-hexahidrocicloocta[*b*]piridin-3-il)-1*H*-1,2,4-triazol-3,5-diamina, compuesto n° 40;

N³-(3-ciclopentil-1,2,3,4,5,6-hexahidrobencodiazocin-8-il)-1-(7-metiltieno[3,2-d]pirimidin-4-il)-1*H*-1,2,4-triazol-3,5-diamina, compuesto n^o 41; RMN de ¹H (DMSO-d₆, 300 MHz) 9,42 (m, 1H), 8,88 (m, 1H), 8,18 (m, 1H), 8,11 (s ancho, 2H), 7,65 (m, 1H), 7,50 (m, 1H), 7,19 (m, 1H), 3,02 (m, 2H), 2,89 (m, 4H), 2,42 (s, 3H), 1,97 (m, 5H), 1,56 (m, 8H) ppm; EM (EP) 475,2 (M+H);

5 N³-(3-(biciclo[2,2,1]heptan-2-il)-1,2,3,4,5,6-hexahidrobencodiazocin-8-il)-1-(7-metiltieno[3,2-d]pirimidin-4-il)-1*H*-1,2,4-triazol-3,5-diamina, compuesto n^o 42; RMN de ¹H (DMSO-d₆, 300 MHz) 9,42 (m, 1H), 8,88 (m, 1H), 8,18 (m, 1H), 8,11 (s ancho, 2H), 7,75 (m, 1H), 7,50 (m, 1H), 7,14 (m, 1H), 3,53 (m, 1H), 3,03 (m, 4H), 2,42 (s, 3H), 2,11 (m, 5H), 1,77 (m, 2H), 1,56-1,22 (m, 9H) ppm; EM (EP) 501,2 (M+H);

10 N³-(7-(ciclohexilamino)-5,6,7,8,9,10-hexahidrocicloocta[b]piridin-3-il)-1-(7-metiltieno[3,2-d]pirimidin-4-il)-1*H*-1,2,4-triazol-3,5-diamina, compuesto n^o 43;

15 N³-(7-(4-metilpiperazin-1-il)-5,6,7,8,9,10-hexahidrocicloocta[b]piridin-3-il)-1-(7-metiltieno[3,2-d]pirimidin-4-il)-1*H*-1,2,4-triazol-3,5-diamina, compuesto n^o 44;

20 N³-(3-fluoro-4-(4-(pirrolidin-1-il)piperidin-1-il)fenil)-1-(4-fenil-5,6,7,8,9,10-hexahidrocicloocta[b]piridin-2-il)-1*H*-1,2,4-triazol-3,5-diamina, compuesto n^o 45; RMN de ¹H (DMSO-d₆, 300 MHz) 9,60 (s ancho, 1H), 9,06 (s, 1H), 7,43-7,50 (m, 3H), 7,41 (m, 1H), 7,33 (m, 2H), 7,21 (m, 2H), 6,93 (t, 1H), 3,53 (m, 2H), 3,26 (m, 2H), 2,99-3,20 (m, 4H), 2,45-2,66 (m, 6H), 2,00-2,10 (m, 3H), 1,64-1,85 (m, 6H), 1,39 (m, 6H); EM (EP) 581,30 (M+H);

25 N³-(4-(4-metilpiperazin-1-il)fenil)-1-(4-fenil-5,6,7,8,9,10-hexahidrocicloocta[b]piridin-2-il)-1*H*-1,2,4-triazol-3,5-diamina, compuesto n^o 46; RMN de ¹H (DMSO-d₆, 300 MHz) 8,67 (s, 1H), 7,61 (m, 1H), 7,44 (m, 2H), 7,31-7,40 (m, 4H), 7,20 (s, 1H), 6,79 (d, 2H), 2,97 (m, 6H), 2,65 (m, 2H), 2,40 (m, 4H), 2,18 (s, 3H), 1,76 (m, 2H), 1,35 (m, 6H); EM (EP) 509,31 (M+H);

30 N³-(4-(2-(pirrolidin-1-il)etoxi)fenil)-1-(4-fenil-5,6,7,8,9,10-hexahidrocicloocta[b]piridin-2-il)-1*H*-1,2,4-triazol-3,5-diamina, compuesto n^o 47; RMN de ¹H (CDCl₃/MeOD-4, 300 MHz) 7,36-7,45 (m, 4H), 7,30 (m, 1H), 7,26 (m, 2H), 7,16 (m, 1H), 6,90 (t, 1H), 4,28 (m, 2H), 3,79 (m, 2H), 3,47-3,60 (m, 4H), 2,97 (m, 2H), 2,68 (m, 2H), 2,05 (m, 4H), 1,80 (m, 2H), 1,30-1,45 (m, 6H); EM (EP) 542,31 (M+H);

35 N³-(1-oxo-1,2,3,4,5,6-hexahidrobencociazocin-9-il)-1-(2-cloro-7-metiltieno[3,2-d]pirimidin-4-il)-1*H*-1,2,4-triazol-3,5-diamina, compuesto n^o 48; RMN de ¹H (DMSO-d₆, 300 MHz) 9,54 (m, 2H), 8,16 (s, 1H), 7,94 (s ancho, 2H), 7,62 (d, 1H), 7,36 (s, 1H), 7,23 (d, 1H), 2,67 (s, 3H), 2,48 (m, 2H), 2,35 (m, 2H), 2,15 (m, 2H), 1,87 (m, 2H) ppm; EM (EP) 455,10 (M+H);

40 N³-(1-oxo-1,2,3,4,5,6-hexahidrobencociazocin-9-il)-1-(7-metiltieno[3,2-d]pirimidin-4-il)-1*H*-1,2,4-triazol-3,5-diamina, compuesto n^o 49; RMN de ¹H (DMSO-d₆, 300 MHz) 9,51 (m, 2H), 8,14 (s, 1H), 7,90 (s ancho, 2H), 7,62 (m, 2H), 7,35 (s, 1H), 7,21 (d, 1H), 2,51 (s, 3H), 2,46 (m, 2H), 2,48-2,32 (m, 2H), 2,12 (m, 2H), 1,81 (m, 2H) ppm; EM (EP) 421,15 (M+H);

45 N³-(1-oxo-1,2,3,4,5,6-hexahidrobencociazocin-9-il)-1-(6,7-dimetoxiquinazolin-4-il)-1*H*-1,2,4-triazol-3,5-diamina, compuesto n^o 50; RMN de ¹H (DMSO-d₆, 300 MHz) 9,46 (s, 1H), 9,39 (s, 1H), 9,00 (s, 1H), 8,81 (s, 1H), 8,13 (s, 2H), 7,53 (d, 1H), 7,37 (s, 1H), 7,25 (s, 1H), 7,14 (m, 1H), 3,98 (s, 3H), 3,90 (s, 3H), 2,77 (m, 2H), 2,38 (m, 2H), 2,01 (m, 2H), 1,83 (m, 2H) ppm; EM (EP) 461,13 (M+H), 459,30 (M-H);

50 N³-(6-(4-(azepan-1-il)piperidin-1-il)piridin-3-il)-1-(5,6,7,8,9,10-hexahidrocicloocta[d]pirimidin-4-il)-1*H*-1,2,4-triazol-3,5-diamina, compuesto n^o 51; RMN de ¹H (CD₃OD, 300 MHz) 8,83 (m, 1H), 8,38 (m, 1H), 8,08 (m, 1H), 7,45 (m, 1H), 4,33 (m, 2H), 3,46 (m, 6H), 3,29 (m, 6H), 3,10 (2H), 2,29 (m, 2H), 1,96 (m, 8H), 1,75 (m, 4H), 1,57 (m, 2H), 1,43 (m, 2H), 1,32 (m, 1H); EM (EP) 517,40 (M+H); y

N³-(6-(4-((pirrolidin-1-il)metil)piperidin-1-il)piridin-3-il)-1-(5,6,7,8,9,10-hexahidrocicloocta[d]pirimidin-4-il)-1*H*-1,2,4-triazol-3,5-diamina, compuesto n^o 52.

55 PRUEBAS DE LOS COMPUESTOS DE LA INVENCIÓN

Se probó la capacidad de los compuestos de la invención para inhibir la actividad de Axl en el siguiente ensayo.

60 ENSAYO DE INMUNOTRANSFERENCIA DE FOSFO-AKT EN CÉLULA

60 Reactivos y tampones:

Placa de cultivo celular: placa de ensayo de 96 pocillos (Corning 3610), blanca, fondo transparente, con tratamiento para cultivo tisular.

65 Células: células HeLa.

ES 2 406 930 T3

Medio de privación de nutrientes: Para la estimulación de Axl: FCS (suero fetal bovino) al 0,5 % en DMEM, más Axl/Fc (dominio extracelular de AXL fusionado con región Fc de inmunoglobulina) (R&D, 154-AL) 500 ng/ml.

- 5 Para la estimulación del EGF (factor de crecimiento epidérmico): FCS al 0,5 % en DMEM (medio Eagle modificado de Dulbecco).

Solución de poli-L-lisina al 0,01 % (la solución de trabajo): 10 µg/ml, diluido en PBS (solución salina tamponada con fosfato).

10

Entrecruzamiento de anticuerpos frente a Axl:

1º Ratón anti-Axl (R&D, MAB154).

- 15 2º IgG de cabra anti-ratón conjugada con biotina-SP AffiniPure (H+L) (Jackson ImmunoResearch N.º 115-065-003).

Tampón de fijación: formaldehído al 4 % en PBS.

Tampón de lavado: TritonX-100 al 0,1 % en PBS.

20

Tampón de desactivación: H₂O₂ al 3 %, azida al 0,1 % en tampón de lavado, la azida y el peróxido de hidrógeno (H₂O₂) se añaden recién preparados.

25

Tampón de bloqueo: BSA al 5 % en TBST (solución salina tamponada con Tris más Tween 20 al 0,1 %).

Anticuerpo primario: anticuerpo de conejo anti-fosfo-Akt humana (Cell Signaling 9271): diluido 1x250 en tampón de bloqueo.

30

Anticuerpo secundario: secundario de cabra anti-conejo conjugado con HRP (peroxidasa de rábano picante), solución madre: Jackson ImmunoResearch (cabra anti-conejo HRP, N.º 111-035-144) 1:1 diluido en glicerol, almacenar a -20 °C. La solución de trabajo: dilución 1x2000 de la solución madre en tampón de bloqueo.

35

Solución de trabajo quimioluminiscente (Pierce, 37030): sustrato quimioluminiscente para ELISA (ensayo inmunoabsorbente ligado a enzimas) SuperSignal Pico.

Solución violeta cristal: Solución madre: violeta cristal al 2,5 % en metanol, filtrado y mantenido a temperatura ambiente. La solución de trabajo: diluir la solución madre 1:20 con PBS inmediatamente antes de su uso.

40

SDS al 10 %: solución de trabajo: SDS al 5 % (dodecilsulfato de sodio), diluido en PBS

Procedimientos:

Día 1:

- 45 Se recubrió una placa de 96 pocillos TC (tratada para cultivo tisular) con 10 µg/ml de poli-L-lisina a 37 °C durante 30 min, se lavó dos veces con PBS y se secó al aire durante 5 minutos antes de añadir las células. Se sembraron células HeLa a 10.000 células/pocillo y se privó de alimento a las células en 100 µl de medio de inanición que contenía Axl/Fc durante 24 h.

Día 2:

Se pretrataron las células con compuestos de prueba añadiendo 100 µl de compuesto de prueba 2X al medio de inanición de las células. Se incubaron las células a 37 °C durante 1 h antes de la estimulación.

- 55 Se estimularon las células por entrecruzamiento de anticuerpos frente a Axl como sigue: Se preparó una mezcla 5X de anticuerpos 1º/2º frente a Axl (37,5 µg/ml del 1º/ 100 µg/ml del 2º) en medio de inanición y se mantuvieron inclinados a 4 °C mezclando exhaustivamente durante 1-2 horas para que se agruparan. Se calentó la mezcla resultante hasta 37 °C. Se añadieron 50 µl de agrupación 5X de anticuerpos 1º/2º frente a Axl a las células y se incubaron las células a 37 °C durante 5 min.

60

Después de 5 minutos de estimulación, se sacudió la placa para retirar el medio y se golpeó suavemente la placa sobre papel absorbente. Se añadió formaldehído (al 4,0 % en PBS, 100 µl) para fijar las células y se incubaron las células a temperatura ambiente durante 20 min sin agitación.

- 65 Se lavaron las células con un tampón de lavado de placas para retirar la solución de formaldehído. Se sacudió la

placa para retirar el exceso de tampón de lavado y se golpeó suavemente sobre papel absorbente. Se añadió tampón de desactivación (100 µl) a cada pocillo y se incubaron las células a temperatura ambiente durante 20 minutos sin agitación.

5 Se lavaron las células con un tampón de lavado de placas para retirar el tampón de desactivación. Se añadió tampón de bloqueo (100 µl) y se incubaron las células a temperatura ambiente durante al menos una hora con agitación suave.

10 Se lavaron las células con un tampón de lavado de placas y se añadió anticuerpo primario diluido (50 µl) a cada pocillo (en los pocillos de control negativo se añadió tampón de bloqueo en su lugar). Se incubaron las placas durante la noche a 4 °C con agitación suave.

Día 3:

15 Se retiró el tampón de lavado, se añadió anticuerpo secundario diluido (100 µl) y se incubaron las células a temperatura ambiente durante 1 hora con agitación suave. Durante la incubación, se llevó el reactivo quimioluminiscente a temperatura ambiente.

20 Se retiró el anticuerpo secundario lavando las células 1X con tampón de lavado, 1X con PBS por lavado de placa. Se retiró el PBS de la placa y se añadió el reactivo quimioluminiscente (80 µl: 40 µl de A y 40 µl de B) a cada pocillo a temperatura ambiente.

25 Se leyó la quimioluminiscencia resultante con un luminómetro en un plazo de 10 minutos para reducir al mínimo los cambios en la intensidad de señal. Después de leer la quimioluminiscencia, se lavaron las células 1X con tampón de lavado y 1X con PBS por lavado de placa. Se golpeó suavemente la placa sobre papel absorbente para retirar el exceso de líquido de los pocillos y se secó al aire a temperatura ambiente durante 5 minutos.

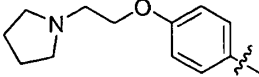
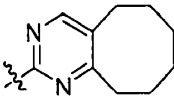
30 Se añadió solución de trabajo de violeta cristal (60 µl) a cada pocillo y se incubaron las células a temperatura ambiente durante 30 min. Se retiró la solución de violeta cristal y se aclararon las células con PBS, después se lavaron 3X con PBS (200 µl) durante 5 minutos cada vez.

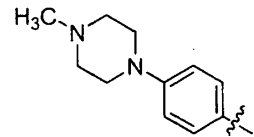
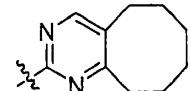
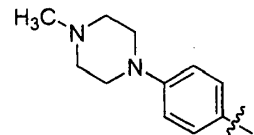
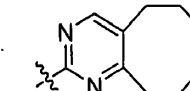
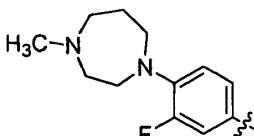
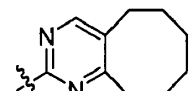
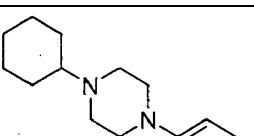
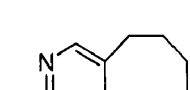
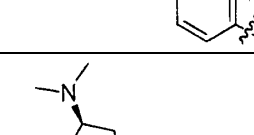
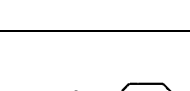
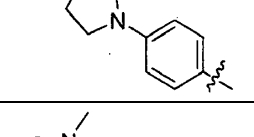
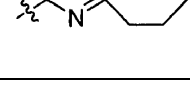
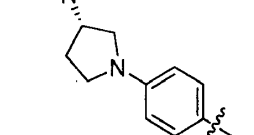
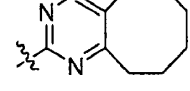
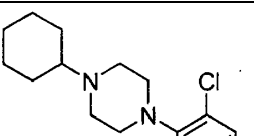
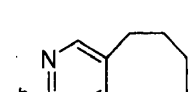
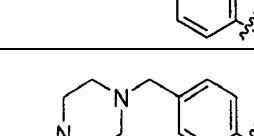
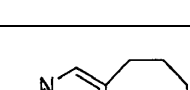
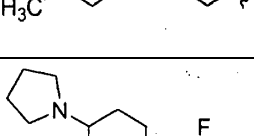
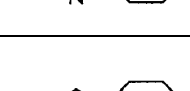
Se añadió solución de SDS al 5 % (70 µl) a cada pocillo y se incubaron las células en un agitador durante 30 min a temperatura ambiente.

35 Se leyó la absorbancia a 590 nM en un espectrofotómetro Wallac. Las lecturas a 590 nM indicaron el número de células relativo por pocillo. Este número de células relativo se usó después para normalizar cada lectura de luminiscencia.

40 Los resultados de la capacidad de los compuestos de la invención para inhibir la actividad de Axl, cuando se ensayan en el ensayo anterior, se muestra en la tabla siguiente, en la que el nivel de actividad (es decir, la CI₅₀) para cada compuesto se indica en la tabla. Los números de compuesto en la tabla se refieren a los compuestos divulgados en el presente documento que se han preparado por los procedimientos divulgados en el presente documento:

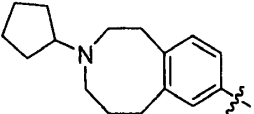
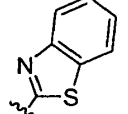
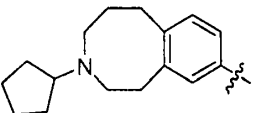
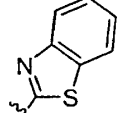
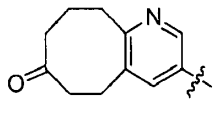
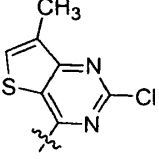
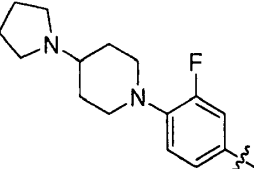
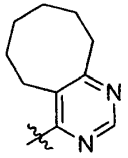
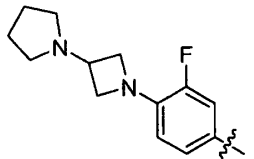
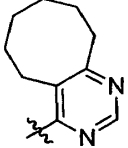
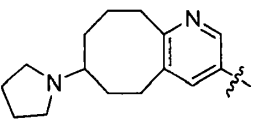
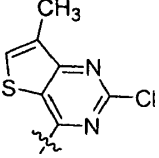
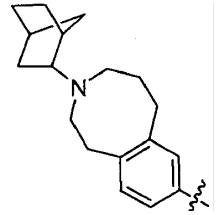
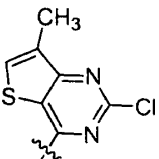
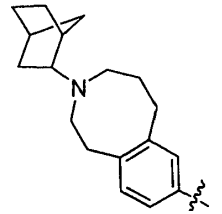
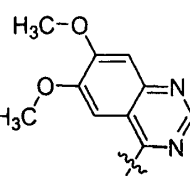
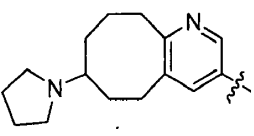
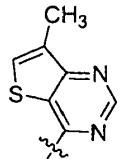
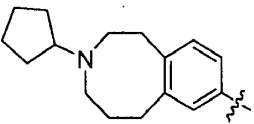
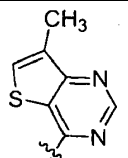
45 Tabla 1

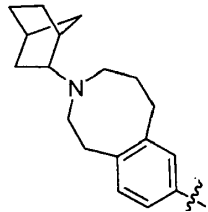
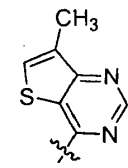
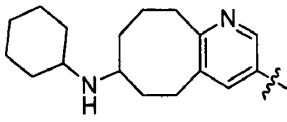
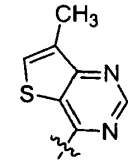
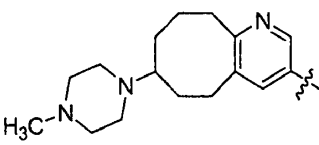
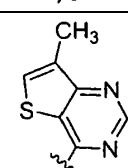
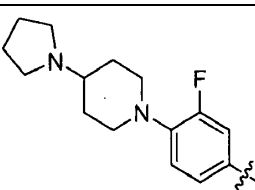
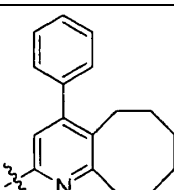
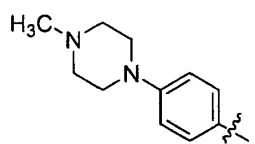
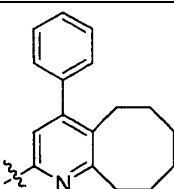
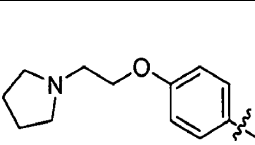
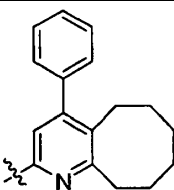
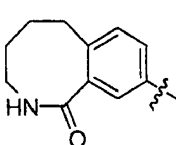
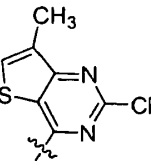
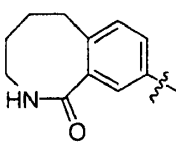
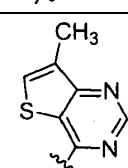
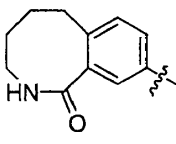
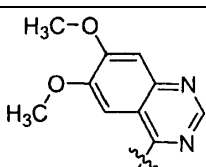
Comp. nº	Nombre del compuesto	R ¹	R ²	R ³	R ⁴	R ⁵	CI ₅₀
1	1-(5,6,7,8,9,10-hexahidrocicloocta[d]pirimidin-2-il)-N ³ -(4-(2-(pirrolidin-1-il)etoxi)fenil)-1H-1,2,4-triazol-3,5-diamina	H			H	H	A

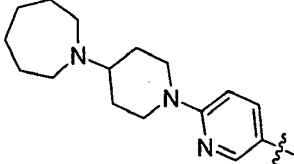
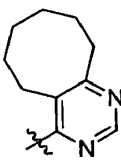
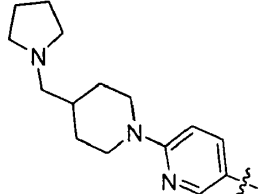
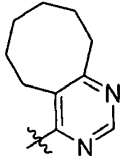
2	1-(5,6,7,8,9,10-hexahidrocicloocta[d]-pirimidin-2-il)- <i>N</i> ³ -(4-(4-metilpiperazin-1-il)fenil)-1 <i>H</i> -1,2,4-triazol-3,5-diamina	H			H	H	A
3	<i>N</i> ³ -(4-(4-(biciclo[2.2.1]heptan-2-il)piperazin-1-il)fenil)-1-(5,6,7,8,9,10-hexahidrocicloocta[d]-pirimidin-2-il)-1 <i>H</i> -1,2,4-triazol-3,5-diamina	H			H	H	A
4	<i>N</i> ³ -(3-fluoro-4-(4-metil-1,4-diazeapan-1-il)fenil)-1-(5,6,7,8,9,10-hexahidrocicloocta[d]-pirimidin-2-il)-1 <i>H</i> -1,2,4-triazol-3,5-diamina	H			H	H	A
5	<i>N</i> ³ -(4-(4-ciclohexilpiperazin-1-il)fenil)-1-(5,6,7,8,9,10-hexahidrocicloocta[d]-pirimidin-2-il)-1 <i>H</i> -1,2,4-triazol-3,5-diamina	H			H	H	A
6	(<i>R</i>)- <i>N</i> ³ -(4-(3-(dimetilamino)pirrolidin-1-il)fenil)-1-(5,6,7,8,9,10-hexahidrocicloocta[d]pirimidin-2-il)-1 <i>H</i> -1,2,4-triazol-3,5-diamina	H			H	H	B
7	(<i>S</i>)- <i>N</i> ³ -(4-(3-(dimetilamino)pirrolidin-1-il)fenil)-1-(5,6,7,8,9,10-hexahidrocicloocta[d]-pirimidin-2-il)-1 <i>H</i> -1,2,4-triazol-3,5-diamina	H			H	H	B
8	<i>N</i> ³ -(3-cloro-4-(4-ciclohexilpiperazin-1-il)fenil)-1-(5,6,7,8,9,10-hexahidrocicloocta[d]-pirimidin-2-il)-1 <i>H</i> -1,2,4-triazol-3,5-diamina	H			H	H	A
9	1-(5,6,7,8,9,10-hexahidrocicloocta[d]-pirimidin-2-il)- <i>N</i> ³ -(4-((4-metilpiperazin-1-il)metil)fenil)-1 <i>H</i> -1,2,4-triazol-3,5-diamina	H			H	H	B
10	<i>N</i> ³ -(3-fluoro-4-(4-(pirrolidin-1-il)piperidin-1-il)fenil)-1-(5,6,7,8,9,10-hexahidrocicloocta[d]-pirimidin-2-il)-1 <i>H</i> -1,2,4-triazol-3,5-diamina	H			H	H	A
11	1-(5,6,7,8,9,10-hexahidrocicloocta[c]-piridazin-3-il)- <i>N</i> ³ -(4-(4-metilpiperazin-1-il)fenil)-1 <i>H</i> -1,2,4-triazol-3,5-diamina	H			H	H	A

12	1-(5,6,7,8,9,10-hexahidrocicloocta[d]pirimidin-2-il)- <i>N</i> ³ -(2-metil-1,2,3,4-tetrahidroisoquinolin-7-il)-1 <i>H</i> -1,2,4-triazol-3,5-diamina	H			H	H	D
13	<i>N</i> ³ -(4-(4-(4-fluorofenil)piperazin-1-il)fenil)-1-(5,6,7,8,9,10-hexahidrocicloocta[d]pirimidin-2-il)-1 <i>H</i> -1,2,4-triazol-3,5-diamina	H			H	H	D
14	4-(4-(5-amino-1-(5,6,7,8,9,10-hexahidrocicloocta[d]pirimidin-2-il)-1 <i>H</i> -1,2,4-triazol-3-ilamino)-2-fluorofenil)piperazin-1-carboxilato de etilo	H			H	H	B
15	1-(5,6,7,8,9,10-hexahidrocicloocta[d]pirimidin-2-il)- <i>N</i> ³ -(4-(2-metil-2-(pirrolidin-1-il)propoxi)fenil)-1 <i>H</i> -1,2,4-triazol-3,5-diamina	H			H	H	A
16	<i>N</i> ³ -(4-(4-ciclohexilpiperazin-1-il)fenil)-1-(5,6,7,8,9,10-hexahidrocicloocta[c]piridazin-3-il)-1 <i>H</i> -1,2,4-triazol-3,5-diamina	H			H	HH	A
17	<i>N</i> ³ -(3-fluoro-4-(4-(pirrolidin-1-il)piperidin-1-il)fenil)-1-(5,6,7,8,9,10-hexahidrocicloocta[c]piridazin-3-il)-1 <i>H</i> -1,2,4-triazol-3,5-diamina	H			H	H	A
18	1-(5,6,7,8,9,10-hexahidrocicloocta[c]piridazin-3-il)- <i>N</i> ³ -(4-(2-(pirrolidin-1-il)etoxi)fenil)-1 <i>H</i> -1,2,4-triazol-3,5-diamina	H			H	H	A
19	<i>N</i> ³ -(3-fluoro-4-(4-(metilsulfonyl)piperazin-1-il)fenil)-1-(5,6,7,8,9,10-hexahidrocicloocta[d]pirimidin-2-il)-1 <i>H</i> -1,2,4-triazol-3,5-diamina	H			H	H	B
20	1-(5,6,7,8,9,10-Hexahidrocicloocta[d]pirimidin-4-il)- <i>N</i> ³ -(4-(2-(pirrolidin-1-il)etoxi)fenil)-1 <i>H</i> -1,2,4-triazol-3,5-diamina	H			H	H	A
21	(5,6,7,8,9,10-hexahidrocicloocta[d]pirimidin-4-il)- <i>N</i> ³ -(4-(4-metilpiperazin-1-il)fenil)-1 <i>H</i> -1,2,4-triazol-3,5-diamina	H			H	H	A

22	1-(5,6,7,8,9,10-hexahidrocicloocta[b]piridin-2-il)-N ³ -(4-(2-(pirrolidin-1-il)etoxi)fenil)-1H-1,2,4-triazol-3,5-diamina	H			H	H	A
23	1-(5,6,7,8,9,10-Hexahidrocicloocta[b]piridin-2-il)-N ³ -(4-(4-metilpiperazin-1-il)fenil)-1H-1,2,4-triazol-3,5-diamina	H			H	H	A
24	N ³ -(4-(4-(biciclo[2.2.1]heptan-2-il)piperazin-1-il)fenil)-1-(5,6,7,8,9,10-hexahidrocicloocta[d]pirimidin-4-il)-1H-1,2,4-triazol-3,5-diamina	H			H	H	A
25	N ³ -(3-fluoro-4-(4-morfolinopiperidin-1-il)fenil)-1-(5,6,7,8,9,10-hexahidrocicloocta[d]pirimidin-2-il)-1H-1,2,4-triazol-3,5-diamina	H			H	H	B
26	1-(2-cloro-7-metiltieno[3,2-d]pirimidin-4-il)-N ³ -(3-ciclopentil-1,2,3,4,5,6-hexahidrobenzo[d]azocin-8-il)-1H-1,2,4-triazol-3,5-diamina	H			H	H	A
27	N ³ -(3-ciclopentil-1,2,3,4,5,6-hexahidrobenzo[d]azocin-8-il)-1-(6,7-dimetoxi-quinazolin-4-il)-1H-[1,2,4]triazol-3,5-diamina	H			H	H	A
28	1-(2-cloro-7-metiltieno[3,2-d]pirimidin-4-il)-N ³ -(2,3,4,5-tetrahidrobenzo[b][1,4]dioxo-cin-8-il)-1H-1,2,4-triazol-3,5-diamina	H			H	H	A
29	1-(2-cloro-7-metiltieno[3,2-d]pirimidin-4-il)-N ³ -(9-(pirrolidin-1-il)-5,6,7,8,9,10-hexahidrobenzo[8]anulen-2-il)-1H-1,2,4-triazol-3,5-diamina	H			H	H	A
30	N ³ -(3-ciclopentil-1,2,3,4,5,6-hexahidrobenzo[d]azocin-9-il)-1-(5-(trifluorometil)piridin-2-il)-1H-1,2,4-triazol-3,5-diamina	H			H	H	A
31	N ³ -(3-ciclopentil-1,2,3,4,5,6-hexahidrobenzo[d]azocin-8-il)-1-(6-fluoroquinazolin-4-il)-1H-1,2,4-triazol-3,5-diamina	H			H	H	A

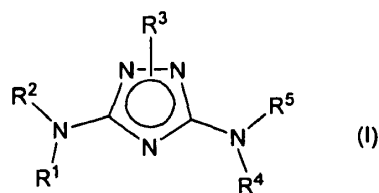
32	1-(benzo[d]tiazol-2-il)-N ^β -(3-ciclopentil-1,2,3,4,5,6-hexahidrobenzo[d]azocin-8-il)-1H-1,2,4-triazol-3,5-diamina	H			H	H	B
33	1-(benzo[d]tiazol-2-il)-N ^β -(3-ciclopentil-1,2,3,4,5,6-hexahidrobenzo[d]azocin-9-il)-1H-1,2,4-triazol-3,5-diamina	H			H	H	A
34	1-(2-cloro-7-metiltieno[3,2-d]pirimidin-4-il)-N ^β -(7-oxo-5,6,8,9,10-pentahidrocicloocta[b]piridin-3-il)-1H-1,2,4-triazol-3,5-diamina	H			H	H	A
35	N ^β -(3-fluoro-4-(4-(pirrolidin-1-il)piperidin-1-il)fenil)-1-(5,6,7,8,9,10-hexahidrocicloocta[d]pirimidin-4-il)-1H-1,2,4-triazol-3,5-diamina	H			H	H	A
36	N ^β -(3-fluoro-4-(3-(pirrolidin-1-il)azetidina-1-il)fenil)-1-(5,6,7,8,9,10-hexahidrocicloocta[d]pirimidin-4-il)-1H-1,2,4-triazol-3,5-diamina	H			H	H	A
37	1-(2-cloro-7-metiltieno[3,2-d]pirimidin-4-il)-N ^β -(7-(pirrolidin-1-il)-5,6,7,8,9,10-hexahidrocicloocta[b]piridin-3-il)-1H-1,2,4-triazol-3,5-diamina	H			H	H	A
38	N ^β -(3-(biciclo[2.2.1]heptan-2-il)-1,2,3,4,5,6-hexahidrobenzo[d]azocin-8-il)-1-(2-cloro-7-metiltieno[3,2-d]pirimidin-4-il)-1H-1,2,4-triazol-3,5-diamina	H			H	H	A
39	N ^β -(3-(biciclo[2.2.1]heptan-2-il)-1,2,3,4,5,6-hexahidrobenzo[d]azocin-8-il)-1-(6,7-dimetoxiquinazolin-4-il)-1H-1,2,4-triazol-3,5-diamina	H			H	H	A
40	1-(7-metiltieno[3,2-d]pirimidin-4-il)-N ^β -(7-(pirrolidin-1-il)-5,6,7,8,9,10-hexahidrocicloocta[b]piridin-3-il)-1H-1,2,4-triazol-3,5-diamina	H			H	H	A
41	N ^β -(3-ciclopentil-1,2,3,4,5,6-hexahidrobenzo[d]azocin-8-il)-1-(7-metiltieno[3,2-d]pirimidin-4-il)-1H-1,2,4-triazol-3,5-diamina	H			H	H	A

42	N^3 -(3-(biciclo[2.2.1]heptan-2-il)-1,2,3,4,5,6-hexahidrobenzo[d]azocin-8-il)-1-(7-metiltieno[3,2- <i>d</i>]pirimidin-4-il)-1 <i>H</i> -1,2,4-triazol-3,5-diamina	H			H	H	A
43	N^3 -(7-(ciclohexilamino)-5,6,7,8,9,10-hexahidrocicloocta[b]piridin-3-il)-1-(7-metiltieno[3,2- <i>d</i>]pirimidin-4-il)-1 <i>H</i> -1,2,4-triazol-3,5-diamina	H			H	H	A
44	N^3 -(7-(4-metilpiperazin-1-il)-5,6,7,8,9,10-hexahidrocicloocta[b]piridin-3-il)-1-(7-metiltieno[3,2- <i>d</i>]pirimidin-4-il)-1 <i>H</i> -1,2,4-triazol-3,5-diamina	H			H	H	A
45	N^3 -(3-fluoro-4-(4-(pirrolidin-1-il)piperidin-1-il)fenil)-1-(4-fenil-5,6,7,8,9,10-hexahidrocicloocta[b]piridin-2-il)-1 <i>H</i> -1,2,4-triazol-3,5-diamina	H			H	H	B
46	N^3 -(4-(4-metilpiperazin-1-il)fenil)-1-(4-fenil-5,6,7,8,9,10-hexahidrocicloocta[b]piridin-2-il)-1 <i>H</i> -1,2,4-triazol-3,5-diamina	H			H	H	B
47	N^3 -(4-(2-(pirrolidin-1-il)etoxi)fenil)-1-(4-fenil-5,6,7,8,9,10-hexahidrocicloocta[b]piridin-2-il)-1 <i>H</i> -1,2,4-triazol-3,5-diamina	H			H	H	B
48	N^3 -(1-oxo-1,2,3,4,5,6-hexahidrobenzo[c]azocin-9-il)-1-(2-cloro-7-metiltieno[3,2- <i>d</i>]pirimidin-4-il)-1 <i>H</i> -1,2,4-triazol-3,5-diamina	H			H	H	A
49	N^3 -(1-oxo-1,2,3,4,5,6-hexahidrobenzo[c]azocin-9-il)-1-(7-metiltieno[3,2- <i>d</i>]pirimidin-4-il)-1 <i>H</i> -1,2,4-triazol-3,5-diamina	H			H	H	B
50	N^3 -(1-oxo-1,2,3,4,5,6-hexahidrobenzo[c]azocin-9-il)-1-(6,7-dimetoxiquinazolin-4-il)-1 <i>H</i> -1,2,4-triazol-3,5-diamina	H			H	H	A

51	N^3 -(6-(4-(azepan-1-il)piperidin-1-il)piridin-3-il)-1-(5,6,7,8,9,10-hexahidrocicloocta[d]pirimidin-4-il)-1 <i>H</i> -1,2,4-triazol-3,5-diamina	H			H	H	A
52	N^3 -(6-(4-((pirrolidin-1-il)metil)piperidin-1-il)piridin-3-il)-1-(5,6,7,8,9,10-hexahidrocicloocta[d]pirimidin-4-il)-1 <i>H</i> -1,2,4-triazol-3,5-diamina	H			H	H	A

REIVINDICACIONES

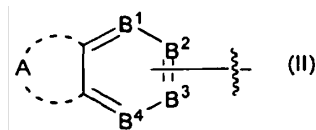
1. Un compuesto de fórmula (I):



en la que:

R^1 , R^4 y R^5 se seleccionan cada uno, de forma independiente, del grupo que consiste en hidrógeno, alquilo, arilo, aralquilo, $-C(O)R^9$ y $-C(O)N(R^6)R^7$;

R^2 y R^3 son cada uno, de forma independiente, un arilo bicíclico o un heteroarilo bicíclico de fórmula (II):



en la que:

A es una cadena alquilenilo que contiene de seis a diez carbonos, una cadena alquenileno que contiene de seis a diez carbonos, o una cadena alquinileno que contiene de seis a diez carbonos, donde uno o dos carbonos de la cadena alquilenilo, alquenileno o alquinileno están opcionalmente reemplazados por $-NR^9$ -, $=N$ -, $-O$ -, $-S(O)_p$ - (donde p es 0, 1 o 2) o $-P(O)_p$ - (donde p es 0, 1 o 2) y donde cada carbono en la cadena alquilenilo, la cadena alquenileno o la cadena alquinileno está opcionalmente sustituido, de forma independiente, con uno o dos sustituyentes seleccionados del grupo que consiste en oxo, tioxo, ciano, nitro, halo, haloalquilo, alquilo, cicloalquilo, cicloalquilalquilo, heteroarilo opcionalmente sustituido, heteroarilalquilo opcionalmente sustituido, heterociclilo opcionalmente sustituido, heterociclilalquilo opcionalmente sustituido, $-R^{10}-OR^9$, $-R^{10}-O-R^{11}-OR^9$, $-R^{10}-O-R^{11}-O-R^{11}-OR^9$, $-R^{10}-O-R^{11}-CN$, $-R^{10}-O-R^{11}-C(O)OR^9$, $-R^{10}-O-R^{11}-C(O)N(R^6)R^7$, $-R^{10}-O-R^{11}-S(O)_pR^9$ (donde p es 0, 1 o 2), $-R^{10}-O-R^{11}-N(R^6)R^7$, $-R^{10}-O-R^{11}-C(NR^{12})N(R^{12})H$, $-R^{10}-OC(O)-R^9$, $-R^{10}-N(R^6)R^7$, $-R^{10}-C(O)R^9$, $-R^{10}-C(O)OR^9$, $-R^{10}-C(O)N(R^6)R^7$, $-R^{10}-N(R^6)C(O)OR^{14}$, $-R^{10}-N(R^6)C(O)R^9$, $-R^{10}-N(R^6)S(O)_tR^9$ (donde t es 1 o 2), $-R^{10}-S(O)_tOR^9$ (donde t es 1 o 2), $-R^{10}-S(O)_pR^9$ (donde p es 0, 1 o 2) y $-R^{10}-S(O)_tN(R^6)R^7$ (donde t es 1 o 2); y

B^1 , B^2 , B^3 y B^4 son cada uno, de forma independiente, $=C(R^8)$ - o $=N$ -, con la condición de que uno de B^1 , B^2 , B^3 y B^4 es un carbono unido directamente al nitrógeno al que su correspondiente R^2 o R^3 está unido;

o R^2 se selecciona del grupo que consiste en un arilo bicíclico y un heteroarilo bicíclico de fórmula (II), como se ha definido antes, y R^3 se selecciona del grupo que consiste en arilo y heteroarilo en el que cada uno de arilo y heteroarilo está opcionalmente sustituido con uno o más sustituyentes seleccionados del grupo que consiste en alquilo, alquenilo, alquinilo, halo, haloalquilo, haloalquenilo, haloalquinilo, oxo, tioxo, ciano, nitro, arilo opcionalmente sustituido, aralquilo opcionalmente sustituido, aralquenilo opcionalmente sustituido, aralquinilo opcionalmente sustituido, cicloalquilo opcionalmente sustituido, cicloalquilalquilo opcionalmente sustituido, cicloalquilalquenilo opcionalmente sustituido, cicloalquilalquinilo opcionalmente sustituido, heterociclilo opcionalmente sustituido, heterociclilalquilo opcionalmente sustituido, heterociclilalquenilo opcionalmente sustituido, heterociclilalquinilo opcionalmente sustituido, heteroarilo opcionalmente sustituido, heteroarilalquilo opcionalmente sustituido, heteroarilalquinilo opcionalmente sustituido, $-R^{15}-OR^{14}$, $-R^{15}-OC(O)-R^{14}$, $-R^{15}-N(R^{14})_2$, $-R^{15}-C(O)R^{14}$, $-R^{15}-C(O)OR^{14}$, $-R^{15}-C(O)N(R^{14})_2$, $-R^{15}-N(R^{14})C(O)OR^{14}$, $-R^{15}-N(R^{14})C(O)R^{14}$, $-R^{15}-N(R^{14})S(O)_tR^{14}$ (donde t es 1 o 2), $-R^{15}-S(O)_tOR^{14}$ (donde t es 1 o 2), $-R^{15}-S(O)_pR^{14}$ (donde p es 0, 1 o 2) y $-R^{15}-S(O)_tN(R^{14})_2$ (donde t es 1 o 2), donde cada R^{14} es independientemente hidrógeno, alquilo, haloalquilo, cicloalquilo, cicloalquilalquilo, arilo, aralquilo, heterociclilo, heterociclilalquilo, heteroarilo o heteroarilalquilo, y cada R^{15} es, de forma independiente, un enlace directo o una cadena alquilenilo o alquenileno lineal o ramificada;

o R^2 se selecciona del grupo que consiste en arilo y heteroarilo, cada uno opcionalmente sustituido con uno o más sustituyentes seleccionados del grupo que consiste en alquilo, alquenilo, alquinilo, halo, haloalquilo, haloalquenilo, haloalquinilo, oxo, tioxo, ciano, nitro, arilo opcionalmente sustituido, aralquilo opcionalmente sustituido, aralquenilo opcionalmente sustituido, aralquinilo opcionalmente sustituido, cicloalquilo opcionalmente sustituido, cicloalquilalquilo opcionalmente sustituido, cicloalquilalquenilo opcionalmente sustituido,

cicloalquilalquinilo opcionalmente sustituido, heterociclilo opcionalmente sustituido, heterocicliclilalquilo opcionalmente sustituido, heterocicliclilalquenilo opcionalmente sustituido, heterocicliclilalquinilo opcionalmente sustituido, heteroarilo opcionalmente sustituido, heteroarilalquilo opcionalmente sustituido, heteroarilalquenilo
 5 opcionalmente sustituido, heteroarilalquinilo opcionalmente sustituido, $-R^{15}-OR^{14}$, $-R^{15}-OC(O)-R^{14}$, $-R^{15}-N(R^{14})_2$, $-R^{15}-C(O)R^{14}$, $-R^{15}-C(O)OR^{14}$, $-R^{15}-C(O)N(R^{14})_2$, $-R^{15}-N(R^{14})C(O)OR^{14}$, $-R^{15}-N(R^{14})C(O)R^{14}$, $-R^{15}-N(R^{14})S(O)_tR^{14}$ (donde t es 1 o 2), $-R^{15}-S(O)_tOR^{14}$ (donde t es 1 o 2), $-R^{15}-S(O)_pR^{14}$ (donde p es 0, 1 o 2) y $-R^{15}-S(O)_tN(R^{14})_2$ (donde t es 1 o 2), donde cada R^{14} es independientemente hidrógeno, alquilo, haloalquilo, cicloalquilo, cicloalquilalquilo, arilo, aralquilo, heterociclilo, heterocicliclilalquilo, heteroarilo o heteroarilalquilo, y cada R^{15} es, de forma independiente, un enlace directo o una cadena alquilenileno o alquilenileno lineal o ramificada, y R^3 se
 10 selecciona del grupo que consiste en un arilo bicíclico y un heteroarilo bicíclico de fórmula (II), como se ha definido antes;

cada R^6 y R^7 se selecciona, de forma independiente, del grupo que consiste en hidrógeno, alquilo, alquilenileno, alquilenileno, haloalquilenileno, haloalquilenileno, hidroxialquilenileno, arilo opcionalmente sustituido, aralquilenileno
 15 opcionalmente sustituido, aralquilenileno opcionalmente sustituido, aralquilenileno opcionalmente sustituido, cicloalquilenileno opcionalmente sustituido, cicloalquilalquilenileno opcionalmente sustituido, cicloalquilalquinileno opcionalmente sustituido, heterociclilo opcionalmente sustituido, heterocicliclilalquilenileno
 20 opcionalmente sustituido, heterocicliclilalquenileno opcionalmente sustituido, heterocicliclilalquinileno opcionalmente sustituido, heteroarilo opcionalmente sustituido, heteroarilalquilenileno opcionalmente sustituido, heteroarilalquenileno
 opcionalmente sustituido, heteroarilalquinileno opcionalmente sustituido, $-R^{11}-OR^9$, $-R^{11}-CN$, $-R^{11}-NO_2$, $-R^{11}-N(R^9)_2$, $-R^{11}-C(O)OR^9$ y $-R^{11}-C(O)N(R^9)_2$, o cualquier R^6 y R^7 , junto con el nitrógeno común al que están unidos ambos, forman un *N*-heteroarilo opcionalmente sustituido o un *N*-heterociclilo opcionalmente sustituido;

cada R^8 se selecciona, de forma independiente, del grupo que consiste en hidrógeno, ciano, nitro, halo, haloalquilenileno, alquilenileno, alquilenileno, haloalquilenileno, haloalquilenileno, arilo opcionalmente sustituido, aralquilenileno
 25 opcionalmente sustituido, aralquilenileno opcionalmente sustituido, heteroarilo opcionalmente sustituido, heteroarilalquilenileno
 30 opcionalmente sustituido, heterociclilo opcionalmente sustituido, heterocicliclilalquilenileno opcionalmente sustituido, heterocicliclilalquinileno opcionalmente sustituido, $-R^{10}-OR^9$, $-R^{10}-O-R^{11}-OR^9$, $-R^{10}-O-R^{11}-O-R^{11}-OR^9$, $-R^{10}-O-R^{11}-CN$, $-R^{10}-O-R^{11}-C(O)OR^9$, $-R^{10}-O-R^{11}-C(O)N(R^6)R^7$, $-R^{10}-O-R^{11}-S(O)_pR^9$ (donde p es 0, 1 o 2), $-R^{10}-O-R^{11}-N(R^6)R^7$, $-R^{10}-O-R^{11}-C(NR^{12})N(R^{12})H$, $-R^{10}-OC(O)-R^9$, $-R^{10}-N(R^6)R^7$, $-R^{10}-C(O)R^9$, $-R^{10}-C(O)OR^9$, $-R^{10}-C(O)N(R^6)R^7$, $-R^{10}-N(R^6)C(O)OR^{14}$, $-R^{10}-N(R^6)C(O)R^9$, $-R^{10}-N(R^6)S(O)_tR^9$ (donde t es 1 o 2), $-R^{10}-S(O)_tOR^9$ (donde t es 1 o 2), $-R^{10}-S(O)_pR^9$ (donde p es 0, 1 o 2) y $-R^{10}-S(O)_tN(R^6)R^7$ (donde t es 1 o 2);

cada R^9 se selecciona, de forma independiente, del grupo que consiste en hidrógeno, alquilenileno, alquilenileno, alquilenileno, haloalquilenileno, haloalquilenileno, arilo opcionalmente sustituido, aralquilenileno
 35 opcionalmente sustituido, aralquilenileno opcionalmente sustituido, cicloalquilenileno opcionalmente sustituido, cicloalquilalquilenileno
 40 opcionalmente sustituido, heterociclilo opcionalmente sustituido, heterocicliclilalquilenileno opcionalmente sustituido, heterocicliclilalquenileno
 45 opcionalmente sustituido, heterocicliclilalquinileno opcionalmente sustituido, heteroarilo
 opcionalmente sustituido, heteroarilalquilenileno opcionalmente sustituido, heteroarilalquenileno opcionalmente sustituido, y heteroarilalquinileno opcionalmente sustituido;

cada R^{10} se selecciona, de forma independiente, del grupo que consiste en un enlace directo, una cadena alquilenileno
 45 lineal o ramificada, opcionalmente sustituida, una cadena alquilenileno lineal o ramificada, opcionalmente sustituida, y una cadena alquilenileno lineal o ramificada, opcionalmente sustituida;

cada R^{11} se selecciona, de forma independiente, del grupo que consiste en una cadena alquilenileno lineal o ramificada,
 50 opcionalmente sustituida, una cadena alquilenileno lineal o ramificada, opcionalmente sustituida, y una cadena alquilenileno lineal o ramificada, opcionalmente sustituida; y

cada R^{12} es hidrógeno, alquilenileno, ciano, nitro o $-OR^9$;

como un estereoisómero aislado o una de sus mezclas, o una de sus sales farmacéuticamente aceptables;

55 donde "alquilenileno" se refiere un radical de cadena hidrocarbonada lineal o ramificada que consiste únicamente en átomos de carbono e hidrógeno, que no contiene insaturación, que tiene de uno a doce átomos de carbono y que está unido al resto de la molécula por un enlace sencillo, en el que el radical alquilenileno puede estar opcionalmente sustituido con uno o más de los siguientes sustituyentes: halo, ciano, nitro, oxo, tioxo, trimetilsilanilo, $-OR^{20}$, $-OC(O)-R^{20}$, $-N(R^{20})_2$, $-C(O)R^{20}$, $-C(O)OR^{20}$, $-C(O)N(R^{20})_2$, $-N(R^{20})C(O)OR^{20}$, $-N(R^{20})C(O)R^{20}$, $-N(R^{20})S(O)_tR^{20}$ (donde t es 1 o 2), $-S(O)_tOR^{20}$ (donde t es 1 o 2), $-S(O)_pR^{20}$ (donde p es 0, 1 o 2), y $-S(O)_tN(R^{20})_2$ (donde t es 1 o 2) donde cada R^{20}
 60 es independientemente hidrógeno, alquilenileno, haloalquilenileno, cicloalquilenileno, cicloalquilalquilenileno, arilo, aralquilenileno, heterociclilo, heterocicliclilalquilenileno, heteroarilo o heteroarilalquilenileno;

"alquilenileno" se refiere un radical de cadena hidrocarbonada lineal o ramificada que consiste únicamente en átomos de
 65 carbono e hidrógeno, que contiene al menos un doble enlace, que tiene de dos a doce átomos de carbono, y que está unido al resto de la molécula por un enlace sencillo, en el que el radical alquilenileno puede estar opcionalmente

sustituido con uno o más de los siguientes sustituyentes: halo, ciano, nitro, oxo, tioxo, trimetilsilanilo, $-\text{OR}^{20}$, $-\text{OC}(\text{O})-\text{R}^{20}$, $-\text{N}(\text{R}^{20})_2$, $-\text{C}(\text{O})\text{R}^{20}$, $-\text{C}(\text{O})\text{OR}^{20}$, $-\text{C}(\text{O})\text{N}(\text{R}^{20})_2$, $-\text{N}(\text{R}^{20})\text{C}(\text{O})\text{OR}^{20}$, $-\text{N}(\text{R}^{20})\text{C}(\text{O})\text{R}^{20}$, $-\text{N}(\text{R}^{20})\text{S}(\text{O})_t\text{R}^{20}$ (donde t es 1 o 2), $-\text{S}(\text{O})_i\text{OR}^{20}$ (donde t es 1 o 2), $-\text{S}(\text{O})_p\text{R}^{20}$ (donde p es 0, 1 o 2), y $-\text{S}(\text{O})_i\text{N}(\text{R}^{20})_2$ (donde t es 1 o 2) donde cada R^{20} es independientemente hidrógeno, alquilo, haloalquilo, cicloalquilo, cicloalquilalquilo, arilo, aralquilo, heterociclilo, heterocicllalquilo, heteroarilo o heteroarilalquilo;

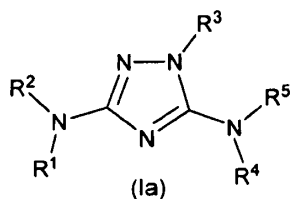
"alquinilo" se refiere un radical de cadena hidrocarbonada lineal o ramificada que consiste únicamente en átomos de carbono e hidrógeno, que contiene al menos un triple enlace, que opcionalmente contiene al menos un doble enlace, que tiene de dos a doce átomos de carbono, y que está unido al resto de la molécula por un enlace sencillo, en el que el radical alquinilo puede estar opcionalmente sustituido con uno o más de los siguientes sustituyentes: halo, ciano, nitro, oxo, tioxo, trimetilsilanilo, $-\text{OR}^{20}$, $-\text{OC}(\text{O})-\text{R}^{20}$, $-\text{N}(\text{R}^{20})_2$, $-\text{C}(\text{O})\text{R}^{20}$, $-\text{C}(\text{O})\text{OR}^{20}$, $-\text{C}(\text{O})\text{N}(\text{R}^{20})_2$, $-\text{N}(\text{R}^{20})\text{C}(\text{O})\text{OR}^{20}$, $-\text{N}(\text{R}^{20})\text{C}(\text{O})\text{R}^{20}$, $-\text{N}(\text{R}^{20})\text{S}(\text{O})_t\text{R}^{20}$ (donde t es 1 o 2), $-\text{S}(\text{O})_i\text{OR}^{20}$ (donde t es 1 o 2), $-\text{S}(\text{O})_p\text{R}^{20}$ (donde p es 0, 1 o 2), y $-\text{S}(\text{O})_i\text{N}(\text{R}^{20})_2$ (donde t es 1 o 2) donde cada R^{20} es independientemente hidrógeno, alquilo, haloalquilo, cicloalquilo, cicloalquilalquilo, arilo, aralquilo, heterociclilo, heterocicllalquilo, heteroarilo o heteroarilalquilo;

"alquilenilo" o "cadena alquilenilo" se refiere a una cadena hidrocarbonada divalente lineal o ramificada que une el resto de la molécula a un grupo radical, que consiste únicamente en carbono e hidrógeno, que no contiene insaturación y que tiene de uno a doce átomos de carbono, en el que la cadena alquilenilo está unida al resto de la molécula por un enlace sencillo y al grupo radical por un enlace sencillo, los puntos de unión de la cadena alquilenilo al resto de la molécula y al grupo radical pueden ser a través de un carbono en la cadena alquilenilo o a través de dos carbonos cualesquiera en la cadena, en el que la cadena alquilenilo puede estar opcionalmente sustituida con uno o más de los siguientes sustituyentes: halo, ciano, nitro, arilo, cicloalquilo, heterociclilo, heteroarilo, oxo, tioxo, trimetilsilanilo, $-\text{OR}^{20}$, $-\text{OC}(\text{O})-\text{R}^{20}$, $-\text{N}(\text{R}^{20})_2$, $-\text{C}(\text{O})\text{R}^{20}$, $-\text{C}(\text{O})\text{OR}^{20}$, $-\text{C}(\text{O})\text{N}(\text{R}^{20})_2$, $-\text{N}(\text{R}^{20})\text{C}(\text{O})\text{OR}^{20}$, $-\text{N}(\text{R}^{20})\text{C}(\text{O})\text{R}^{20}$, $-\text{N}(\text{R}^{20})\text{S}(\text{O})_t\text{R}^{20}$ (donde t es 1 o 2), $-\text{S}(\text{O})_i\text{OR}^{20}$ (donde t es 1 o 2), $-\text{S}(\text{O})_p\text{R}^{20}$ (donde p es 0, 1 o 2), y $-\text{S}(\text{O})_i\text{N}(\text{R}^{20})_2$ (donde t es 1 o 2) donde cada R^{20} es independientemente hidrógeno, alquilo, haloalquilo, cicloalquilo, cicloalquilalquilo, arilo, aralquilo, heterociclilo, heterocicllalquilo, heteroarilo o heteroarilalquilo;

"alquenileno" o "cadena alquenileno" se refiere a una cadena hidrocarbonada lineal o ramificada divalente que une el resto de la molécula a un grupo radical, que consiste únicamente en carbono e hidrógeno, que contiene al menos un doble enlace y que tiene de dos a doce átomos de carbono, en el que la cadena alquenileno está unida al resto de la molécula por un enlace doble o un enlace sencillo y al grupo radical por un enlace doble o un enlace sencillo, los puntos de unión de la cadena alquenileno al resto de la molécula y al grupo radical pueden ser a través de un carbono o dos carbonos cualesquiera en la cadena, en el que la cadena alquenileno puede estar opcionalmente sustituida con uno o más de los siguientes sustituyentes: halo, ciano, nitro, arilo, cicloalquilo, heterociclilo, heteroarilo, oxo, tioxo, trimetilsilanilo, $-\text{OR}^{20}$, $-\text{OC}(\text{O})-\text{R}^{20}$, $-\text{N}(\text{R}^{20})_2$, $-\text{C}(\text{O})\text{R}^{20}$, $-\text{C}(\text{O})\text{OR}^{20}$, $-\text{C}(\text{O})\text{N}(\text{R}^{20})_2$, $-\text{N}(\text{R}^{20})\text{C}(\text{O})\text{OR}^{20}$, $-\text{N}(\text{R}^{20})\text{C}(\text{O})\text{R}^{20}$, $-\text{N}(\text{R}^{20})\text{S}(\text{O})_t\text{R}^{20}$ (donde t es 1 o 2), $-\text{S}(\text{O})_i\text{OR}^{20}$ (donde t es 1 o 2), $-\text{S}(\text{O})_p\text{R}^{20}$ (donde p es 0, 1 o 2), y $-\text{S}(\text{O})_i\text{N}(\text{R}^{20})_2$ (donde t es 1 o 2) donde cada R^{20} es independientemente hidrógeno, alquilo, haloalquilo, cicloalquilo, cicloalquilalquilo, arilo, aralquilo, heterociclilo, heterocicllalquilo, heteroarilo o heteroarilalquilo;

"alquinileno" o "cadena alquinileno" se refiere a una cadena hidrocarbonada lineal o ramificada divalente que une el resto de la molécula a un grupo radical, que consiste únicamente en carbono e hidrógeno, que contiene al menos un triple enlace y que tiene de dos a doce átomos de carbono, en el que la cadena alquinileno está unida al resto de la molécula por un enlace sencillo y al grupo radical por un enlace doble o un enlace sencillo, los puntos de unión de la cadena alquinileno al resto de la molécula y al grupo radical pueden ser a través de un carbono o dos carbonos cualesquiera en la cadena, en el que la cadena alquinileno puede estar opcionalmente sustituida con uno o más de los siguientes sustituyentes: alquilo, alquenilo, halo, haloalquenilo, ciano, nitro, arilo, cicloalquilo, heterociclilo, heteroarilo, oxo, tioxo, trimetilsilanilo, $-\text{OR}^{20}$, $-\text{OC}(\text{O})-\text{R}^{20}$, $-\text{N}(\text{R}^{20})_2$, $-\text{C}(\text{O})\text{R}^{20}$, $-\text{C}(\text{O})\text{OR}^{20}$, $-\text{C}(\text{O})\text{N}(\text{R}^{20})_2$, $-\text{N}(\text{R}^{20})\text{C}(\text{O})\text{OR}^{20}$, $-\text{N}(\text{R}^{20})\text{C}(\text{O})\text{R}^{20}$, $-\text{N}(\text{R}^{20})\text{S}(\text{O})_t\text{R}^{20}$ (donde t es 1 o 2), $-\text{S}(\text{O})_i\text{OR}^{20}$ (donde t es 1 o 2), $-\text{S}(\text{O})_p\text{R}^{20}$ (donde p es 0, 1 o 2), y $-\text{S}(\text{O})_i\text{N}(\text{R}^{20})_2$ (donde t es 1 o 2) donde cada R^{20} es independientemente hidrógeno, alquilo, haloalquilo, cicloalquilo, cicloalquilalquilo, arilo, aralquilo, heterociclilo, heterocicllalquilo, heteroarilo o heteroarilalquilo.

2. El compuesto de la reivindicación 1, que es un compuesto de fórmula (Ia):

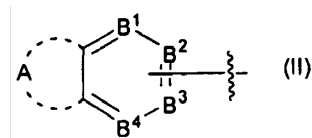


en la que R^1 , R^2 , R^3 , R^4 y R^5 son como se describen en la reivindicación 1; como un estereoisómero aislado o una de

sus mezclas, o una de sus sales farmacéuticamente aceptables.

3. El compuesto de la reivindicación 2, en el que:

5 R^2 es un arilo bicíclico o un heteroarilo bicíclico de fórmula (II):



en la que:

10 A es una cadena alquileo que contiene de seis a diez carbonos, una cadena alquenileno que contiene de seis a diez carbonos, o una cadena alquinileno que contiene de seis a diez carbonos, donde uno o dos carbonos de la cadena alquileo, alquenileno o alquinileno están opcionalmente reemplazados por $-NR^9$, $=N-$, $-O-$, $-S(O)_p$ (donde p es 0, 1 o 2) o $-P(O)_p$ (donde p es 0, 1 o 2) y donde cada carbono en la cadena alquileo, la cadena alquenileno o la cadena alquinileno está opcionalmente sustituido, de forma independiente, con uno o dos sustituyentes seleccionados del grupo que consiste en oxo, tioxo, ciano, nitro, halo, haloalquilo, alquilo, cicloalquilo, cicloalquilalquilo, heteroarilo opcionalmente sustituido, heteroarilalquilo opcionalmente sustituido, heterociclilo opcionalmente sustituido, heterocicilalquilo opcionalmente sustituido, $-R^{10}-OR^9$, $-R^{10}-O-R^{11}-OR^9$, $-R^{10}-O-R^{11}-O-R^{11}-OR^9$, $-R^{10}-O-R^{11}-CN$, $-R^{10}-O-R^{11}-C(O)OR^9$, $-R^{10}-O-R^{11}-C(O)N(R^6)R^7$, $-R^{10}-O-R^{11}-S(O)_pR^9$ (donde p es 0, 1 o 2), $-R^{10}-O-R^{11}-N(R^6)R^7$, $-R^{10}-O-R^{11}-C(NR^{12})N(R^{12})H$, $-R^{10}-OC(O)-R^9$, $-R^{10}-N(R^6)R^7$, $-R^{10}-C(O)R^9$, $-R^{10}-C(O)OR^9$, $-R^{10}-C(O)N(R^6)R^7$, $-R^{10}-N(R^6)C(O)OR^{14}$, $-R^{10}-N(R^6)C(O)R^9$, $-R^{10}-N(R^6)S(O)_tR^9$ (donde t es 1 o 2), $-R^{10}-S(O)_tOR^9$ (donde t es 1 o 2), $-R^{10}-S(O)_pR^9$ (donde p es 0, 1 o 2) y $-R^{10}-S(O)_tN(R^6)R^7$ (donde t es 1 o 2); y

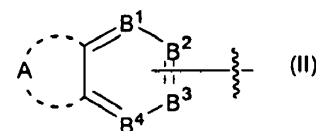
25 B^1 , B^2 , B^3 y B^4 son cada uno, de forma independiente, $=C(R^8)-$ o $=N-$, con la condición de que uno de B^1 , B^2 , B^3 y B^4 es un carbono unido directamente al nitrógeno al que está unido R^2 ;

30 R^3 se selecciona del grupo que consiste en arilo y heteroarilo, cada uno opcionalmente sustituido con uno o más sustituyentes seleccionados del grupo que consiste en alquilo, alquenilo, alquinilo, halo, haloalquilo, haloalquenilo, haloalquinilo, oxo, tioxo, ciano, nitro, arilo opcionalmente sustituido, aralquilo opcionalmente sustituido, aralqueno opcionalmente sustituido, aralquinilo opcionalmente sustituido, cicloalquilo opcionalmente sustituido, cicloalquilalquilo opcionalmente sustituido, cicloalquilalqueno opcionalmente sustituido, cicloalquilalquinilo opcionalmente sustituido, heterociclilo opcionalmente sustituido, heterocicilalquilo opcionalmente sustituido, heterocicilalqueno opcionalmente sustituido, heterocicilalquinilo opcionalmente sustituido, heteroarilo opcionalmente sustituido, heteroarilalquilo opcionalmente sustituido, heteroarilalqueno opcionalmente sustituido, heteroarilalquinilo opcionalmente sustituido, $-R^{15}-OR^{14}$, $-R^{15}-OC(O)-R^{14}$, $-R^{15}-N(R^{14})_2$, $-R^{15}-C(O)R^{14}$, $-R^{15}-C(O)OR^{14}$, $-R^{15}-C(O)N(R^{14})_2$, $-R^{15}-N(R^{14})C(O)OR^{14}$, $-R^{15}-N(R^{14})C(O)R^{14}$, $-R^{15}-N(R^{14})S(O)_tR^{14}$ (donde t es 1 o 2), $-R^{15}-S(O)_tOR^{14}$ (donde t es 1 o 2), $-R^{15}-S(O)_pR^{14}$ (donde p es 0, 1 o 2) y $-R^{15}-S(O)_tN(R^{14})_2$ (donde t es 1 o 2), donde cada R^{14} es independientemente hidrógeno, alquilo, haloalquilo, cicloalquilo, cicloalquilalquilo, arilo, aralquilo, heterociclilo, heterocicilalquilo, heteroarilo o heteroarilalquilo, y cada R^{15} es, de forma independiente, un enlace directo o una cadena alquileo o alquenileno lineal o ramificada.

4. El compuesto de la reivindicación 3, en el que:

45 R^1 , R^4 y R^5 son cada uno hidrógeno;

R^2 es un heteroarilo bicíclico de fórmula (II):



50 en la que:

55 A es una cadena alquileo que contiene seis carbonos, donde uno o dos carbonos de la cadena alquileo están opcionalmente reemplazados por $-NR^9$, $=N-$, $-O-$, $-S(O)_p$ (donde p es 0, 1 o 2) o $-P(O)_p$ (donde p es 0, 1 o 2) y donde cada carbono en la cadena alquileo está, de forma independiente, opcionalmente sustituido con uno o dos sustituyentes seleccionados del grupo que consiste en oxo, tioxo, ciano, nitro, halo, haloalquilo, alquilo, cicloalquilo, cicloalquilalquilo, heteroarilo opcionalmente sustituido, heteroarilalquilo opcionalmente sustituido, heterociclilo opcionalmente sustituido, heterocicilalquilo opcionalmente sustituido, $-R^{10}-OR^9$, $-R^{10}-OC(O)-R^9$, -

R^{10} -N(R⁶)R⁷, -R¹⁰-C(O)R⁹, -R¹⁰-C(O)OR⁹, -R¹⁰-C(O)N(R⁶)R⁷, -R¹⁰-N(R⁶)C(O)OR¹⁴, -R¹⁰-N(R⁶)C(O)R⁹, -R¹⁰-N(R⁶)S(O)_tR⁹ (donde t es 1 o 2), -R¹⁰-S(O)_tOR⁹ (donde t es 1 o 2), -R¹⁰-S(O)_pR⁹ (donde p es 0, 1 o 2) y -R¹⁰-S(O)_tN(R⁶)R⁷ (donde t es 1 o 2); y

5 B¹, B², B³ y B⁴ son cada uno, de forma independiente, =C(R⁸)- o =N-, con la condición de que uno de B¹, B², B³ y B⁴ es =N- y uno de B¹, B², B³ y B⁴ es un carbono unido directamente al nitrógeno al que está unido R²;

10 R³ es un arilo monocíclico o un heteroarilo monocíclico, cada uno opcionalmente sustituido con uno o más sustituyentes seleccionados del grupo que consiste en alquilo, alqueno, halo, haloalquilo, haloalqueno, ciano, nitro, arilo opcionalmente sustituido, aralquilo opcionalmente sustituido, cicloalquilo opcionalmente sustituido, cicloalquilalquilo opcionalmente sustituido, heterociclilo opcionalmente sustituido, heterocicilalquilo
15 opcionalmente sustituido, heteroarilo opcionalmente sustituido, heteroarilalquilo opcionalmente sustituido, -R¹⁵-OR¹⁴, -R¹⁵-OC(O)-R¹⁴, -R¹⁵-N(R¹⁴)₂, -R¹⁵-C(O)R¹⁴, -R¹⁵-C(O)OR¹⁴, -R¹⁵-C(O)N(R¹⁴)₂, -R¹⁵-N(R¹⁴)C(O)OR¹⁴, -R¹⁵-N(R¹⁴)C(O)R¹⁴, -R¹⁵-N(R¹⁴)S(O)_tR¹⁴ (donde t es 1 o 2), -R¹⁵-S(O)_tOR¹⁴ (donde t es 1 o 2), -R¹⁵-S(O)_pR¹⁴ (donde p es 0, 1 o 2) y -R¹⁵-S(O)_tN(R¹⁴)₂ (donde t es 1 o 2), donde cada R¹⁴ es independientemente hidrógeno, alquilo, haloalquilo, cicloalquilo, cicloalquilalquilo, arilo, aralquilo, heterociclilo, heterocicilalquilo, heteroarilo o heteroarilalquilo, y cada R¹⁵ es, de forma independiente, un enlace directo o una cadena alqueno o alqueno lineal o ramificada;

20 cada R⁶ y R⁷ se selecciona, de forma independiente, del grupo que consiste en hidrógeno, alquilo, haloalquilo, hidroxialquilo, arilo opcionalmente sustituido, aralquilo opcionalmente sustituido, cicloalquilo opcionalmente sustituido, cicloalquilalquilo opcionalmente sustituido, heterociclilo opcionalmente sustituido, heterocicilalquilo
25 opcionalmente sustituido, heteroarilo opcionalmente sustituido, heteroarilalquilo opcionalmente sustituido, -R¹¹-OR⁹, -R¹¹-CN, -R¹¹-NO₂, -R¹¹-N(R⁹)₂, -R¹¹-C(O)OR⁹ y -R¹¹-C(O)N(R⁹)₂, o cualquier R⁶ y R⁷, junto con el nitrógeno común al que están unidos ambos, forman un N-heteroarilo opcionalmente sustituido o un N-heterociclilo opcionalmente sustituido;

30 cada R⁸ se selecciona, de forma independiente, del grupo que consiste en hidrógeno, ciano, nitro, halo, haloalquilo, alquilo, cicloalquilo opcionalmente sustituido, cicloalquilalquilo opcionalmente sustituido, heteroarilo
opcionalmente sustituido, heteroarilalquilo opcionalmente sustituido, heterociclilo opcionalmente sustituido, heterocicilalquilo opcionalmente sustituido, -R¹⁰-OR⁹, -R¹⁰-OC(O)-R⁹, -R¹⁰-N(R⁶)R⁷, -R¹⁰-C(O)R⁹, -R¹⁰-C(O)OR⁹, -R¹⁰-C(O)N(R⁶)R⁷, -R¹⁰-N(R⁶)C(O)OR¹⁴, -R¹⁰-N(R⁶)C(O)R⁹, -R¹⁰-N(R⁶)S(O)_tR⁹ (donde t es 1 o 2), -R¹⁰-S(O)_tOR⁹ (donde t es 1 o 2), -R¹⁰-S(O)_pR⁹ (donde p es 0, 1 o 2) y -R¹⁰-S(O)_tN(R⁶)R⁷ (donde t es 1 o 2);

35 cada R⁹ se selecciona, de forma independiente, del grupo que consiste en hidrógeno, alquilo, alqueno, haloalquilo, haloalqueno, arilo opcionalmente sustituido, aralquilo opcionalmente sustituido, cicloalquilo opcionalmente sustituido, cicloalquilalquilo opcionalmente sustituido, heterociclilo opcionalmente sustituido, heterocicilalquilo
opcionalmente sustituido, heteroarilo opcionalmente sustituido y heteroarilalquilo opcionalmente sustituido;

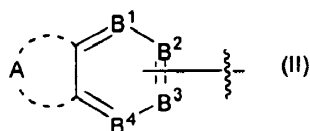
40 cada R¹⁰ se selecciona, de forma independiente, del grupo que consiste en un enlace directo y una cadena alqueno lineal o ramificada opcionalmente sustituida; y

cada R¹¹ es una cadena alqueno lineal o ramificada opcionalmente sustituida.

45 5. El compuesto de la reivindicación 3, en el que:

R¹, R⁴ y R⁵ son cada uno hidrógeno;

50 R² es un heteroarilo bicíclico de fórmula (II):



en la que:

55 A es una cadena alqueno que contiene seis carbonos, donde al menos un carbono de la cadena alqueno está reemplazado por -NR⁹-, =N-, -O-, -S(O)_p- (donde p es 0, 1 o 2) o -P(O)_p- (donde p es 0, 1 o 2) y donde cada carbono en la cadena alqueno está, de forma independiente, opcionalmente sustituido con uno o dos
60 sustituyentes seleccionados del grupo que consiste en oxo, tioxo, ciano, nitro, halo, haloalquilo, alquilo, cicloalquilo, cicloalquilalquilo, heteroarilo opcionalmente sustituido, heteroarilalquilo opcionalmente sustituido, heterociclilo opcionalmente sustituido, heterocicilalquilo opcionalmente sustituido, -R¹⁰-OR⁹, -R¹⁰-OC(O)-R⁹, -R¹⁰-N(R⁶)R⁷, -R¹⁰-C(O)R⁹, -R¹⁰-C(O)OR⁹, -R¹⁰-C(O)N(R⁶)R⁷, -R¹⁰-N(R⁶)C(O)OR¹⁴, -R¹⁰-N(R⁶)C(O)R⁹, -R¹⁰-N(R⁶)S(O)_tR⁹ (donde t es 1 o 2), -R¹⁰-S(O)_tOR⁹ (donde t es 1 o 2), -R¹⁰-S(O)_pR⁹ (donde p es 0, 1 o 2) y -R¹⁰-

$S(O)_tN(R^6)R^7$ (donde t es 1 o 2); y

B^1 , B^2 , B^3 y B^4 son cada uno, de forma independiente, $=C(R^8)-$, con la condición de que uno de B^1 , B^2 , B^3 y B^4 es un carbono unido directamente al nitrógeno al que está unido R^2 ;

R^3 es un heteroarilo bicíclico seleccionado del grupo que consiste en benzotiazolilo, benzofuranilo, indolilo, benzimidazolilo, indazolilo, quinolinilo, isoquinolinilo, quinazolinilo, quinoxalinilo, imidazopirimidinilo, pirrolopirimidinilo, furopirimidinilo, tienopirimidinilo, tienopiridazinilo, furopiridazinilo, pirrolopiridazinilo, imidazopiridazinilo, tienopirazinilo, furopirazinilo, pirrolopirazinilo e imidazopirizinilo, cada uno opcionalmente sustituido con uno o más sustituyentes seleccionados del grupo que consiste en alquilo, alquenilo, alquinilo, halo, haloalquilo, haloalquenilo, haloalquinilo, oxo, tioxo, ciano, nitro, arilo opcionalmente sustituido, aralquilo opcionalmente sustituido, aralquenilo opcionalmente sustituido, aralquinilo opcionalmente sustituido, cicloalquilo opcionalmente sustituido, cicloalquilalquilo opcionalmente sustituido, cicloalquilalquenilo opcionalmente sustituido, cicloalquilalquinilo opcionalmente sustituido, heterociclilo opcionalmente sustituido, heterociclilalquilo opcionalmente sustituido, heterociclilalquenilo opcionalmente sustituido, heterociclilalquinilo opcionalmente sustituido, heteroarilo opcionalmente sustituido, heteroarilalquilo opcionalmente sustituido, heteroarilalquenilo opcionalmente sustituido, heteroarilalquinilo opcionalmente sustituido, $-R^{15}-OR^{14}$, $-R^{15}-OC(O)-R^{14}$, $-R^{15}-N(R^{14})_2$, $-R^{15}-C(O)R^{14}$, $-R^{15}-C(O)OR^{14}$, $-R^{15}-C(O)N(R^{14})_2$, $-R^{15}-N(R^{14})C(O)OR^{14}$, $-R^{15}-N(R^{14})C(O)R^{14}$, $-R^{15}-N(R^{14})S(O)_tR^{14}$ (donde t es 1 o 2), $-R^{15}-S(O)_tOR^{14}$ (donde t es 1 o 2), $-R^{15}-S(O)_pR^{14}$ (donde p es 0, 1 o 2) y $-R^{15}-S(O)_tN(R^{14})_2$ (donde t es 1 o 2), donde cada R^{14} es independientemente hidrógeno, alquilo, haloalquilo, cicloalquilo, cicloalquilalquilo, arilo, aralquilo, heterociclilo, heterociclilalquilo, heteroarilo o heteroarilalquilo, y cada R^{15} es, de forma independiente, un enlace directo o una cadena alquilenos o alquenileno lineal o ramificada;

cada R^6 y R^7 se selecciona, de forma independiente, del grupo que consiste en hidrógeno, alquilo, haloalquilo, hidroxialquilo, arilo opcionalmente sustituido, aralquilo opcionalmente sustituido, cicloalquilo opcionalmente sustituido, cicloalquilalquilo opcionalmente sustituido, heterociclilo opcionalmente sustituido, heterociclilalquilo opcionalmente sustituido, heteroarilo opcionalmente sustituido, heteroarilalquilo opcionalmente sustituido, $-R^{11}-OR^9$, $-R^{11}-CN$, $-R^{11}-NO_2$, $-R^{11}-N(R^9)_2$, $-R^{11}-C(O)OR^9$ y $-R^{11}-C(O)N(R^9)_2$, o cualquier R^6 y R^7 , junto con el nitrógeno común al que están unidos ambos, forman un *N*-heteroarilo opcionalmente sustituido o un *N*-heterociclilo opcionalmente sustituido;

cada R^8 se selecciona, de forma independiente, del grupo que consiste en hidrógeno, ciano, nitro, halo, haloalquilo, alquilo, cicloalquilo opcionalmente sustituido, cicloalquilalquilo opcionalmente sustituido, heteroarilo opcionalmente sustituido, heteroarilalquilo opcionalmente sustituido, heterociclilo opcionalmente sustituido, heterociclilalquilo opcionalmente sustituido, $-R^{10}-OR^9$, $-R^{10}-OC(O)-R^9$, $-R^{10}-N(R^6)R^7$, $-R^{10}-C(O)R^9$, $-R^{10}-C(O)OR^9$, $-R^{10}-C(O)N(R^6)R^7$, $-R^{10}-N(R^6)C(O)OR^{14}$, $-R^{10}-N(R^6)C(O)R^9$, $-R^{10}-N(R^6)S(O)_tR^9$ (donde t es 1 o 2), $-R^{10}-S(O)_tOR^9$ (donde t es 1 o 2), $-R^{10}-S(O)_pR^9$ (donde p es 0, 1 o 2) y $-R^{10}-S(O)_tN(R^6)R^7$ (donde t es 1 o 2);

cada R^9 se selecciona, de forma independiente, del grupo que consiste en hidrógeno, alquilo, alquenilo, haloalquilo, haloalquenilo, arilo opcionalmente sustituido, aralquilo opcionalmente sustituido, cicloalquilo opcionalmente sustituido, cicloalquilalquilo opcionalmente sustituido, heterociclilo opcionalmente sustituido, heterociclilalquilo opcionalmente sustituido, heteroarilo opcionalmente sustituido y heteroarilalquilo opcionalmente sustituido;

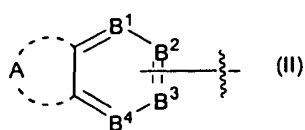
cada R^{10} se selecciona, de forma independiente, del grupo que consiste en un enlace directo y una cadena alquilenos lineal o ramificada opcionalmente sustituida; y

cada R^{11} es una cadena alquilenos lineal o ramificada opcionalmente sustituida.

6. El compuesto de la reivindicación 3, en el que:

R^1 , R^4 y R^5 son cada uno hidrógeno;

R^2 es un arilo bicíclico de fórmula (II):



en la que:

A es una cadena alquilenos que contiene seis carbonos, donde cada carbono en la cadena alquilenos está, de forma independiente, opcionalmente sustituido con uno o dos sustituyentes seleccionados del grupo que consiste en oxo, tioxo, ciano, nitro, halo, haloalquilo, alquilo, cicloalquilo, cicloalquilalquilo, heteroarilo opcionalmente sustituido, heterociclilo opcionalmente sustituido, $-R^{10}-OR^9$, $-R^{10}-OC(O)-R^9$, $-R^{10}-N(R^6)R^7$, $-R^{10}-$

$C(O)R^9$, $-R^{10}-C(O)OR^9$, $-R^{10}-C(O)N(R^6)R^7$, $-R^{10}-N(R^6)C(O)OR^{14}$, $-R^{10}-N(R^6)C(O)R^9$, $-R^{10}-N(R^6)S(O)_tR^9$ (donde t es 1 o 2), $-R^{10}-S(O)_tOR^9$ (donde t es 1 o 2), $-R^{10}-S(O)_pR^9$ (donde p es 0, 1 o 2) y $-R^{10}-S(O)_tN(R^6)R^7$ (donde t es 1 o 2); y

5 B^1 , B^2 , B^3 y B^4 son cada uno, de forma independiente, $=C(R^8)-$, con la condición de que uno de B^1 , B^2 , B^3 y B^4 es un carbono unido directamente al nitrógeno al que está unido R^2 ;

10 R^3 es un arilo bicíclico o un heteroarilo bicíclico, cada uno opcionalmente sustituido con uno o más sustituyentes seleccionados del grupo que consiste en alquilo, alqueno, halo, haloalquilo, haloalqueno, ciano, nitro, arilo opcionalmente sustituido, aralquilo opcionalmente sustituido, cicloalquilo opcionalmente sustituido, cicloalquilalquilo opcionalmente sustituido, heterociclilo opcionalmente sustituido, heterocicilalquilo opcionalmente sustituido, heteroarilo opcionalmente sustituido, heteroarilalquilo opcionalmente sustituido, $-R^{15}-OR^{14}$, $-R^{15}-OC(O)-R^{14}$, $-R^{15}-N(R^{14})_2$, $-R^{15}-C(O)R^{14}$, $-R^{15}-C(O)OR^{14}$, $-R^{15}-C(O)N(R^{14})_2$, $-R^{15}-N(R^{14})C(O)OR^{14}$, $-R^{15}-N(R^{14})C(O)R^{14}$, $-R^{15}-N(R^{14})S(O)_tR^{14}$ (donde t es 1 o 2), $-R^{15}-S(O)_tOR^{14}$ (donde t es 1 o 2), $-R^{15}-S(O)_pR^{14}$ (donde p es 0, 1 o 2) y $-R^{15}-S(O)_tN(R^{14})_2$ (donde t es 1 o 2), donde cada R^{14} es independientemente hidrógeno, alquilo, haloalquilo, cicloalquilo, cicloalquilalquilo, arilo, aralquilo, heterociclilo, heterocicilalquilo, heteroarilo o heteroarilalquilo, y cada R^{15} es, de forma independiente, un enlace directo o una cadena alqueno o alqueno lineal o ramificada;

20 cada R^6 y R^7 se selecciona, de forma independiente, del grupo que consiste en hidrógeno, alquilo, haloalquilo, hidroxialquilo, arilo opcionalmente sustituido, aralquilo opcionalmente sustituido, cicloalquilo opcionalmente sustituido, cicloalquilalquilo opcionalmente sustituido, heterociclilo opcionalmente sustituido, heterocicilalquilo opcionalmente sustituido, heteroarilo opcionalmente sustituido, heteroarilalquilo opcionalmente sustituido, $-R^{11}-OR^9$, $-R^{11}-CN$, $-R^{11}-NO_2$, $-R^{11}-N(R^9)_2$, $-R^{11}-C(O)OR^9$ y $-R^{11}-C(O)N(R^9)_2$, o cualquier R^6 y R^7 , junto con el nitrógeno común al que están unidos ambos, forman un *N*-heteroarilo opcionalmente sustituido o un *N*-heterociclilo opcionalmente sustituido;

30 cada R^8 se selecciona, de forma independiente, del grupo que consiste en hidrógeno, ciano, nitro, halo, haloalquilo, alquilo, cicloalquilo opcionalmente sustituido, cicloalquilalquilo opcionalmente sustituido, heteroarilo opcionalmente sustituido, heteroarilalquilo opcionalmente sustituido, heterociclilo opcionalmente sustituido, heterocicilalquilo opcionalmente sustituido, $-R^{10}-OR^9$, $-R^{10}-OC(O)-R^9$, $-R^{10}-N(R^6)R^7$, $-R^{10}-C(O)R^9$, $-R^{10}-C(O)OR^9$, $-R^{10}-C(O)N(R^6)R^7$, $-R^{10}-N(R^6)C(O)OR^{14}$, $-R^{10}-N(R^6)C(O)R^9$, $-R^{10}-N(R^6)S(O)_tR^9$ (donde t es 1 o 2), $-R^{10}-S(O)_tOR^9$ (donde t es 1 o 2), $-R^{10}-S(O)_pR^9$ (donde p es 0, 1 o 2) y $-R^{10}-S(O)_tN(R^6)R^7$ (donde t es 1 o 2);

35 cada R^9 se selecciona, de forma independiente, del grupo que consiste en hidrógeno, alquilo, alqueno, haloalquilo, haloalqueno, arilo opcionalmente sustituido, aralquilo opcionalmente sustituido, cicloalquilo opcionalmente sustituido, cicloalquilalquilo opcionalmente sustituido, heterociclilo opcionalmente sustituido, heterocicilalquilo opcionalmente sustituido, heteroarilo opcionalmente sustituido y heteroarilalquilo opcionalmente sustituido;

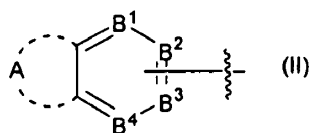
40 cada R^{10} se selecciona, de forma independiente, del grupo que consiste en un enlace directo y una cadena alqueno lineal o ramificada opcionalmente sustituida; y

cada R^{11} es una cadena alqueno lineal o ramificada opcionalmente sustituida.

45 7. El compuesto de la reivindicación 3, en el que:

R^1 , R^4 y R^5 son cada uno hidrógeno;

50 R^2 es un heteroarilo bicíclico de fórmula (II):



en la que:

55 A es una cadena alqueno que contiene seis carbonos en la que cada carbono en la cadena alqueno está, de forma independiente, opcionalmente sustituido con uno o dos sustituyentes seleccionados del grupo que consiste en oxo, tioxo, ciano, nitro, halo, haloalquilo, alquilo, cicloalquilo, cicloalquilalquilo, heteroarilo opcionalmente sustituido, heteroarilalquilo opcionalmente sustituido, heterociclilo opcionalmente sustituido, heterocicilalquilo opcionalmente sustituido, $-R^{10}-OR^9$, $-R^{10}-OC(O)-R^9$, $-R^{10}-N(R^6)R^7$, $-R^{10}-C(O)R^9$, $-R^{10}-C(O)OR^9$, $-R^{10}-C(O)N(R^6)R^7$, $-R^{10}-N(R^6)C(O)OR^{14}$, $-R^{10}-N(R^6)C(O)R^9$, $-R^{10}-N(R^6)S(O)_tR^9$ (donde t es 1 o 2), $-R^{10}-S(O)_tOR^9$ (donde t es 1 o 2), $-R^{10}-S(O)_pR^9$ (donde p es 0, 1 o 2) y $-R^{10}-S(O)_tN(R^6)R^7$ (donde t es 1 o 2); y

B¹, B², B³ y B⁴ son cada uno, de forma independiente, =C(R⁸)- o =N-, con la condición de que uno de B¹, B², B³ y B⁴ es =N- y uno de B¹, B², B³ y B⁴ es un carbono unido directamente al nitrógeno al que está unido R²;

R³ es un heteroarilo bicíclico opcionalmente sustituido con uno o más sustituyentes seleccionados del grupo que consiste en alquilo, alqueniilo, halo, haloalquilo, oxo, tioxo, ciano, nitro, -R¹⁵-OR¹⁴, -R¹⁵-OC(O)-R¹⁴, -R¹⁵-N(R¹⁴)₂, -R¹⁵-C(O)R¹⁴, -R¹⁵-C(O)OR¹⁴, -R¹⁵-C(O)N(R¹⁴)₂, -R¹⁵-N(R¹⁴)C(O)OR¹⁴, -R¹⁵-N(R¹⁴)C(O)R¹⁴, -R¹⁵-N(R¹⁴)S(O)_tR¹⁴ (donde t es 1 o 2), -R¹⁵-S(O)_tOR¹⁴ (donde t es 1 o 2), -R¹⁵-S(O)_pR¹⁴ (donde p es 0, 1 o 2) y -R¹⁵-S(O)_tN(R¹⁴)₂ (donde t es 1 o 2), donde cada R¹⁴ es independientemente hidrógeno, alquilo, haloalquilo, cicloalquilo, cicloalquilalquilo, arilo, aralquilo, heterociclilo, heterocicilalquilo, heteroarilo o heteroarilalquilo, y cada R¹⁵ es, de forma independiente, un enlace directo o una cadena alquilenilo o alqueniilo lineal o ramificada;

cada R⁶ y R⁷ se selecciona, de forma independiente, del grupo que consiste en hidrógeno, alquilo, haloalquilo, hidroxialquilo, arilo opcionalmente sustituido, aralquilo opcionalmente sustituido, cicloalquilo opcionalmente sustituido, cicloalquilalquilo opcionalmente sustituido, heterociclilo opcionalmente sustituido, heterocicilalquilo opcionalmente sustituido, heteroarilo opcionalmente sustituido, heteroarilalquilo opcionalmente sustituido, -R¹¹-OR⁹, -R¹¹-CN, -R¹¹-NO₂, -R¹¹-N(R⁹)₂, -R¹¹-C(O)OR⁹ y -R¹¹-C(O)N(R⁹)₂, o cualquier R⁶ y R⁷, junto con el nitrógeno común al que están unidos ambos, forman un N-heteroarilo opcionalmente sustituido o un N-heterociclilo opcionalmente sustituido;

cada R⁸ se selecciona, de forma independiente, del grupo que consiste en hidrógeno, ciano, nitro, halo, haloalquilo, alquilo, cicloalquilo opcionalmente sustituido, cicloalquilalquilo opcionalmente sustituido, heteroarilo opcionalmente sustituido, heteroarilalquilo opcionalmente sustituido, heterociclilo opcionalmente sustituido, heterocicilalquilo opcionalmente sustituido, -R¹⁰-OR⁹, -R¹⁰-OC(O)-R⁹, -R¹⁰-N(R⁶)R⁷, -R¹⁰-C(O)R⁹, -R¹⁰-C(O)OR⁹, -R¹⁰-C(O)N(R⁶)R⁷, -R¹⁰-N(R⁶)C(O)OR¹⁴, -R¹⁰-N(R⁶)C(O)R⁹, -R¹⁰-N(R⁶)S(O)_tR⁹ (donde t es 1 o 2), -R¹⁰-S(O)_tOR⁹ (donde t es 1 o 2), -R¹⁰-S(O)_pR⁹ (donde p es 0, 1 o 2) y -R¹⁰-S(O)_tN(R⁶)R⁷ (donde t es 1 o 2);

cada R⁹ se selecciona, de forma independiente, del grupo que consiste en hidrógeno, alquilo, alqueniilo, haloalquilo, haloalqueniilo, arilo opcionalmente sustituido, aralquilo opcionalmente sustituido, cicloalquilo opcionalmente sustituido, cicloalquilalquilo opcionalmente sustituido, heterociclilo opcionalmente sustituido, heterocicilalquilo opcionalmente sustituido, heteroarilo opcionalmente sustituido y heteroarilalquilo opcionalmente sustituido;

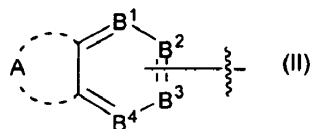
cada R¹⁰ se selecciona, de forma independiente, del grupo que consiste en un enlace directo y una cadena alquilenilo lineal o ramificada opcionalmente sustituida; y

cada R¹¹ es una cadena alquilenilo lineal o ramificada opcionalmente sustituida.

8. El compuesto de la reivindicación 3, en el que:

R¹, R⁴ y R⁵ son cada uno hidrógeno;

R² es un arilo bicíclico o un heteroarilo bicíclico de fórmula (II):



en la que:

A es una cadena alquilenilo que contiene seis carbonos, donde uno o dos carbonos de la cadena alquilenilo están opcionalmente reemplazados por -NR⁹, =N-, -O-, -S(O)_p- (donde p es 0, 1 o 2) o -P(O)_p- (donde p es 0, 1 o 2) y donde cada carbono en la cadena alquilenilo está, de forma independiente, opcionalmente sustituido con uno o dos sustituyentes seleccionados del grupo que consiste en oxo, tioxo, ciano, nitro, halo, haloalquilo, alquilo, cicloalquilo, cicloalquilalquilo, heteroarilo opcionalmente sustituido, heteroarilalquilo opcionalmente sustituido, heterociclilo opcionalmente sustituido, heterocicilalquilo opcionalmente sustituido, -R¹⁰-OR⁹, -R¹⁰-OC(O)-R⁹, -R¹⁰-N(R⁶)R⁷, -R¹⁰-C(O)R⁹, -R¹⁰-C(O)OR⁹, -R¹⁰-C(O)N(R⁶)R⁷, -R¹⁰-N(R⁶)C(O)OR¹⁴, -R¹⁰-N(R⁶)C(O)R⁹, -R¹⁰-N(R⁶)S(O)_tR⁹ (donde t es 1 o 2), -R¹⁰-S(O)_tOR⁹ (donde t es 1 o 2), -R¹⁰-S(O)_pR⁹ (donde p es 0, 1 o 2) y -R¹⁰-S(O)_tN(R⁶)R⁷ (donde t es 1 o 2); y

B¹, B², B³ y B⁴ son cada uno, de forma independiente, =C(R⁸)- o =N-, con la condición de que uno de B¹, B², B³ y B⁴ es un carbono unido directamente al nitrógeno al que está unido R²;

R³ es un arilo tricíclico o un heteroarilo tricíclico, cada uno opcionalmente sustituido con uno o más sustituyentes seleccionados del grupo que consiste en alquilo, alqueniilo, alquinilo, halo, haloalquilo, haloalqueniilo, haloalquinilo, oxo, tioxo, ciano, nitro, arilo opcionalmente sustituido, aralquilo opcionalmente sustituido,

aralquenilo opcionalmente sustituido, aralquinilo opcionalmente sustituido, cicloalquilo opcionalmente sustituido, cicloalquilalquilo opcionalmente sustituido, cicloalquilalquenilo opcionalmente sustituido, cicloalquilalquinilo opcionalmente sustituido, heterociclilo opcionalmente sustituido, heterocicilalquilo opcionalmente sustituido, heterocicilalquenilo opcionalmente sustituido, heterocicilalquinilo opcionalmente sustituido, heteroarilo
 5 opcionalmente sustituido, heteroarilalquilo opcionalmente sustituido, heteroarilalquenilo opcionalmente sustituido, heteroarilalquinilo opcionalmente sustituido, $-R^{15}-OR^{14}$, $-R^{15}-OC(O)-R^{14}$, $-R^{15}-N(R^{14})_2$, $-R^{15}-C(O)R^{14}$, $-R^{15}-C(O)OR^{14}$, $-R^{15}-C(O)N(R^{14})_2$, $-R^{15}-N(R^{14})C(O)OR^{14}$, $-R^{15}-N(R^{14})C(O)R^{14}$, $-R^{15}-N(R^{14})S(O)_tR^{14}$ (donde t es 1 o 2), $-R^{15}-S(O)_tOR^{14}$ (donde t es 1 o 2), $-R^{15}-S(O)_pR^{14}$ (donde p es 0, 1 o 2) y $-R^{15}-S(O)_tN(R^{14})_2$ (donde t es 1 o 2),
 10 donde cada R^{14} es independientemente hidrógeno, alquilo, haloalquilo, cicloalquilo, cicloalquilalquilo, arilo, aralquilo, heterociclilo, heterocicilalquilo, heteroarilo o heteroarilalquilo, y cada R^{15} es, de forma independiente, un enlace directo o una cadena alquilenos o alquenileno lineal o ramificada;

cada R^6 y R^7 se selecciona, de forma independiente, del grupo que consiste en hidrógeno, alquilo, haloalquilo, hidroxilalquilo, arilo opcionalmente sustituido, aralquilo opcionalmente sustituido, cicloalquilo opcionalmente
 15 sustituido, cicloalquilalquilo opcionalmente sustituido, heterociclilo opcionalmente sustituido, heterocicilalquilo opcionalmente sustituido, heteroarilo opcionalmente sustituido, heteroarilalquilo opcionalmente sustituido, $-R^{11}-OR^9$, $-R^{11}-CN$, $-R^{11}-NO_2$, $-R^{11}-N(R^9)_2$, $-R^{11}-C(O)OR^9$ y $-R^{11}-C(O)N(R^9)_2$, o cualquier R^6 y R^7 , junto con el nitrógeno común al que están unidos ambos, forman un *N*-heteroarilo opcionalmente sustituido o un *N*-heterociclilo
 20 opcionalmente sustituido;

cada R^8 se selecciona, de forma independiente, del grupo que consiste en hidrógeno, ciano, nitro, halo, haloalquilo, alquilo, cicloalquilo opcionalmente sustituido, cicloalquilalquilo opcionalmente sustituido, heteroarilo
 25 opcionalmente sustituido, heteroarilalquilo opcionalmente sustituido, heterociclilo opcionalmente sustituido, heterocicilalquilo opcionalmente sustituido, $-R^{10}-OR^9$, $-R^{10}-OC(O)-R^9$, $-R^{10}-N(R^6)R^7$, $-R^{10}-C(O)R^9$, $-R^{10}-C(O)OR^9$, $-R^{10}-C(O)N(R^6)R^7$, $-R^{10}-N(R^6)C(O)OR^9$, $-R^{10}-N(R^6)C(O)R^9$, $-R^{10}-N(R^6)S(O)_tR^9$ (donde t es 1 o 2), $-R^{10}-S(O)_tOR^9$ (donde t es 1 o 2), $-R^{10}-S(O)_pR^9$ (donde p es 0, 1 o 2) y $-R^{10}-S(O)_tN(R^6)R^7$ (donde t es 1 o 2);

cada R^9 se selecciona, de forma independiente, del grupo que consiste en hidrógeno, alquilo, alquenilo, haloalquilo, haloalquenilo, arilo opcionalmente sustituido, aralquilo opcionalmente sustituido, cicloalquilo opcionalmente
 30 sustituido, cicloalquilalquilo opcionalmente sustituido, heterociclilo opcionalmente sustituido, heterocicilalquilo opcionalmente sustituido, heteroarilo opcionalmente sustituido y heteroarilalquilo opcionalmente sustituido;

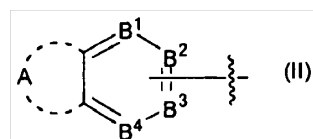
cada R^{10} se selecciona, de forma independiente, del grupo que consiste en un enlace directo y una cadena alquilenos
 35 lineal o ramificada opcionalmente sustituida; y

cada R^{11} es una cadena alquilenos lineal o ramificada opcionalmente sustituida.

9. El compuesto de la reivindicación 2, en el que:

R^2 es un arilo o un heteroarilo, cada uno opcionalmente sustituido con uno o más sustituyentes seleccionados del
 40 grupo que consiste en alquilo, alquenilo, alquinilo, halo, haloalquilo, haloalquenilo, haloalquinilo, oxo, tioxo, ciano, nitro, arilo opcionalmente sustituido, aralquilo opcionalmente sustituido, aralquenilo opcionalmente sustituido, aralquinilo opcionalmente sustituido, cicloalquilo opcionalmente sustituido, cicloalquilalquilo opcionalmente
 45 sustituido, cicloalquilalquenilo opcionalmente sustituido, cicloalquilalquinilo opcionalmente sustituido, heterociclilo opcionalmente sustituido, heterocicilalquilo opcionalmente sustituido, heterocicilalquenilo opcionalmente sustituido, heterocicilalquinilo opcionalmente sustituido, heteroarilo opcionalmente sustituido, heteroarilalquilo
 50 opcionalmente sustituido, heteroarilalquenilo opcionalmente sustituido, heteroarilalquinilo opcionalmente sustituido, $-R^{15}-OR^{14}$, $-R^{15}-OC(O)-R^{14}$, $-R^{15}-N(R^{14})_2$, $-R^{15}-C(O)R^{14}$, $-R^{15}-C(O)OR^{14}$, $-R^{15}-C(O)N(R^{14})_2$, $-R^{15}-N(R^{14})C(O)OR^{14}$, $-R^{15}-N(R^{14})C(O)R^{14}$, $-R^{15}-N(R^{14})S(O)_tR^{14}$ (donde t es 1 o 2), $-R^{15}-S(O)_tOR^{14}$ (donde t es 1 o 2), $-R^{15}-S(O)_pR^{14}$ (donde p es 0, 1 o 2) y $-R^{15}-S(O)_tN(R^{14})_2$ (donde t es 1 o 2), donde cada R^{14} es independientemente
 hidrógeno, alquilo, haloalquilo, cicloalquilo, cicloalquilalquilo, arilo, aralquilo, heterociclilo, heterocicilalquilo,
 heteroarilo o heteroarilalquilo, y cada R^{15} es, de forma independiente, un enlace directo o una cadena alquilenos o
 alquenileno lineal o ramificada;

R^3 es un arilo bicíclico o un heteroarilo bicíclico de fórmula (II):



en la que:

A es una cadena alquilenos que contiene de seis a diez carbonos, una cadena alquenileno que contiene de seis a diez carbonos, o una cadena alquinileno que contiene de seis a diez carbonos, donde uno o dos carbonos de

la cadena alquileo, alqueniлено o alquinileno están opcionalmente reemplazados por $-NR^9$ -, $=N$ -, $-O$ -, $-S(O)_p$ - (donde p es 0, 1 o 2) o $-P(O)_p$ - (donde p es 0, 1 o 2) y donde cada carbono en la cadena alquileo, la cadena alqueniлено o la cadena alquinileno está opcionalmente sustituido, de forma independiente, con uno o dos sustituyentes seleccionados del grupo que consiste en oxo, tioxo, ciano, nitro, halo, haloalquilo, alquilo, cicloalquilo, cicloalquilalquilo, heteroarilo opcionalmente sustituido, heteroarilalquilo opcionalmente sustituido, heterociclilo opcionalmente sustituido, heterocicilalquilo opcionalmente sustituido, $-R^{10}-OR^9$, $-R^{10}-O-R^{11}-OR^9$, $-R^{10}-O-R^{11}-O-R^{11}-OR^9$, $-R^{10}-O-R^{11}-CN$, $-R^{10}-O-R^{11}-C(O)OR^9$, $-R^{10}-O-R^{11}-C(O)N(R^6)R^7$, $-R^{10}-O-R^{11}-S(O)_pR^9$ (donde p es 0, 1 o 2), $-R^{10}-O-R^{11}-N(R^6)R^7$, $-R^{10}-O-R^{11}-C(NR^{12})N(R^{12})H$, $-R^{10}-OC(O)-R^9$, $-R^{10}-N(R^6)R^7$, $-R^{10}-C(O)R^9$, $-R^{10}-C(O)OR^9$, $-R^{10}-C(O)N(R^6)R^7$, $-R^{10}-N(R^6)C(O)OR^{14}$, $-R^{10}-N(R^6)C(O)R^9$, $-R^{10}-N(R^6)S(O)_tR^9$ (donde t es 1 o 2), $-R^{10}-S(O)_tOR^9$ (donde t es 1 o 2), $-R^{10}-S(O)_pR^9$ (donde p es 0, 1 o 2) y $-R^{10}-S(O)_tN(R^6)R^7$ (donde t es 1 o 2); y

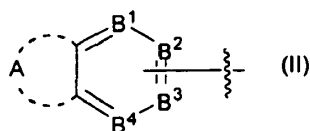
B^1 , B^2 , B^3 y B^4 son cada uno, de forma independiente, $=C(R^8)$ - o $=N$ -, con la condición de que uno de B^1 , B^2 , B^3 y B^4 es un carbono unido directamente al nitrógeno al que está unido R^3 .

10. El compuesto de la reivindicación 9, en el que:

R^1 , R^4 y R^5 son cada uno hidrógeno;

R^2 es un arilo monocíclico o un heteroarilo monocíclico, cada uno opcionalmente sustituido con uno o más sustituyentes seleccionados del grupo que consiste en alquilo, alqueniлено, halo, haloalquilo, haloalqueniлено, oxo, tioxo, ciano, nitro, arilo opcionalmente sustituido, aralquilo opcionalmente sustituido, cicloalquilo opcionalmente sustituido, cicloalquilalquilo opcionalmente sustituido, heterociclilo opcionalmente sustituido, heterocicilalquilo opcionalmente sustituido, heteroarilo opcionalmente sustituido, heteroarilalquilo opcionalmente sustituido, $-R^{15}-OR^{14}$, $-R^{15}-OC(O)-R^{14}$, $-R^{15}-N(R^{14})_2$, $-R^{15}-C(O)R^{14}$, $-R^{15}-C(O)OR^{14}$, $-R^{15}-C(O)N(R^{14})_2$, $-R^{15}-N(R^{14})C(O)OR^{14}$, $-R^{15}-N(R^{14})C(O)R^{14}$, $-R^{15}-N(R^{14})S(O)_tR^{14}$ (donde t es 1 o 2), $-R^{15}-S(O)_tOR^{14}$ (donde t es 1 o 2), $-R^{15}-S(O)_pR^{14}$ (donde p es 0, 1 o 2) y $-R^{15}-S(O)_tN(R^{14})_2$ (donde t es 1 o 2), donde cada R^{14} es independientemente hidrógeno, alquilo, haloalquilo, cicloalquilo, cicloalquilalquilo, arilo, aralquilo, heterociclilo, heterocicilalquilo, heteroarilo o heteroarilalquilo, y cada R^{15} es, de forma independiente, un enlace directo o una cadena alquileo o alqueniлено lineal o ramificada;

R^3 es un heteroarilo bicíclico de fórmula (II):



en la que:

A es una cadena alquileo que contiene seis carbonos, donde uno o dos carbonos de la cadena alquileo están opcionalmente reemplazados por $-NR^9$ -, $=N$ -, $-O$ -, $-S(O)_p$ - (donde p es 0, 1 o 2) o $-P(O)_p$ - (donde p es 0, 1 o 2) y donde cada carbono en la cadena alquileo está, de forma independiente, opcionalmente sustituido con uno o dos sustituyentes seleccionados del grupo que consiste en oxo, tioxo, ciano, nitro, halo, haloalquilo, alquilo, cicloalquilo, cicloalquilalquilo, heteroarilo opcionalmente sustituido, heteroarilalquilo opcionalmente sustituido, heterociclilo opcionalmente sustituido, heterocicilalquilo opcionalmente sustituido, $-R^{10}-OR^9$, $-R^{10}-OC(O)-R^9$, $-R^{10}-N(R^6)R^7$, $-R^{10}-C(O)R^9$, $-R^{10}-C(O)OR^9$, $-R^{10}-C(O)N(R^6)R^7$, $-R^{10}-N(R^6)C(O)OR^{14}$, $-R^{10}-N(R^6)C(O)R^9$, $-R^{10}-N(R^6)S(O)_tR^9$ (donde t es 1 o 2), $-R^{10}-S(O)_tOR^9$ (donde t es 1 o 2), $-R^{10}-S(O)_pR^9$ (donde p es 0, 1 o 2) y $-R^{10}-S(O)_tN(R^6)R^7$ (donde t es 1 o 2); y

B^1 , B^2 , B^3 y B^4 son cada uno, de forma independiente, $=C(R^8)$ - o $=N$ -, con la condición de que al menos uno de B^1 , B^2 , B^3 y B^4 es $=N$ - y que uno de B^1 , B^2 , B^3 y B^4 es un carbono unido directamente al nitrógeno al que está unido R^3 ;

cada R^6 y R^7 se selecciona, de forma independiente, del grupo que consiste en hidrógeno, alquilo, alqueniлено, haloalquilo, hidroxialquilo, arilo opcionalmente sustituido, aralquilo opcionalmente sustituido, cicloalquilo opcionalmente sustituido, cicloalquilalquilo opcionalmente sustituido, heterociclilo opcionalmente sustituido, heterocicilalquilo opcionalmente sustituido, heteroarilo opcionalmente sustituido, heteroarilalquilo opcionalmente sustituido, $-R^{11}-OR^9$, $-R^{11}-CN$, $-R^{11}-NO_2$, $-R^{11}-N(R^9)_2$, $-R^{11}-C(O)OR^9$ y $-R^{11}-C(O)N(R^9)_2$, o cualquier R^6 y R^7 , junto con el nitrógeno común al que están unidos ambos, forman un *N*-heteroarilo opcionalmente sustituido o un *N*-heterociclilo opcionalmente sustituido;

cada R^8 se selecciona, de forma independiente, del grupo que consiste en hidrógeno, ciano, nitro, halo, haloalquilo, alquilo, cicloalquilo opcionalmente sustituido, cicloalquilalquilo opcionalmente sustituido, arilo opcionalmente sustituido, aralquilo opcionalmente sustituido, heteroarilo opcionalmente sustituido, heteroarilalquilo

opcionalmente sustituido, heterociclilo opcionalmente sustituido, heterocicilalquilo opcionalmente sustituido, $-R^{10}-OR^9$, $-R^{10}-OC(O)-R^9$, $-R^{10}-N(R^6)R^7$, $-R^{10}-C(O)R^9$, $-R^{10}-C(O)OR^9$, $-R^{10}-C(O)N(R^6)R^7$, $-R^{10}-N(R^6)C(O)OR^{14}$, $-R^{10}-N(R^6)C(O)R^9$, $-R^{10}-N(R^6)S(O)_tR^9$ (donde t es 1 o 2), $-R^{10}-S(O)_tOR^9$ (donde t es 1 o 2), $-R^{10}-S(O)_pR^9$ (donde p es 0, 1 o 2) y $-R^{10}-S(O)_tN(R^6)R^7$ (donde t es 1 o 2);

5 cada R^9 se selecciona, de forma independiente, del grupo que consiste en hidrógeno, alquilo, alqueno, haloalquilo, haloalqueno, arilo opcionalmente sustituido, aralquilo opcionalmente sustituido, cicloalquilo opcionalmente sustituido, cicloalquilalquilo opcionalmente sustituido, heterociclilo opcionalmente sustituido, heterocicilalquilo opcionalmente sustituido, heteroarilo opcionalmente sustituido y heteroarilalquilo opcionalmente sustituido;

10 cada R^{10} se selecciona, de forma independiente, del grupo que consiste en un enlace directo y una cadena alqueno lineal o ramificada opcionalmente sustituida; y

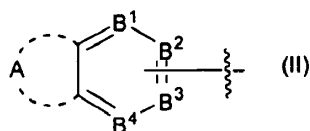
15 cada R^{11} es una cadena alqueno lineal o ramificada opcionalmente sustituida.

11. El compuesto de la reivindicación 9, en el que:

R^1 , R^4 y R^5 son cada uno hidrógeno;

20 R^2 es un arilo bicíclico o un heteroarilo bicíclico, cada uno opcionalmente sustituido con uno o más sustituyentes seleccionados del grupo que consiste en alquilo, alqueno, halo, haloalquilo, haloalqueno, oxo, tioxo, ciano, nitro, arilo opcionalmente sustituido, aralquilo opcionalmente sustituido, cicloalquilo opcionalmente sustituido, cicloalquilalquilo opcionalmente sustituido, heterociclilo opcionalmente sustituido, heterocicilalquilo opcionalmente sustituido, heteroarilo opcionalmente sustituido, heteroarilalquilo opcionalmente sustituido, $-R^{15}-OR^{14}$, $-R^{15}-OC(O)-R^{14}$, $-R^{15}-N(R^{14})_2$, $-R^{15}-C(O)R^{14}$, $-R^{15}-C(O)OR^{14}$, $-R^{15}-C(O)N(R^{14})_2$, $-R^{15}-N(R^{14})C(O)OR^{14}$, $-R^{15}-N(R^{14})C(O)R^{14}$, $-R^{15}-N(R^{14})S(O)_tR^{14}$ (donde t es 1 o 2), $-R^{15}-S(O)_tOR^{14}$ (donde t es 1 o 2), $-R^{15}-S(O)_pR^{14}$ (donde p es 0, 1 o 2) y $-R^{15}-S(O)_tN(R^{14})_2$ (donde t es 1 o 2), donde cada R^{14} es independientemente hidrógeno, alquilo, haloalquilo, cicloalquilo, cicloalquilalquilo, arilo, aralquilo, heterociclilo, heterocicilalquilo, heteroarilo o heteroarilalquilo, y cada R^{15} es, de forma independiente, un enlace directo o una cadena alqueno o alqueno lineal o ramificada;

R^3 es un arilo bicíclico o un heteroarilo bicíclico de fórmula (II):



en la que:

35 A es una cadena alqueno que contiene seis carbonos, donde uno o dos carbonos de la cadena alqueno están opcionalmente reemplazados por $-NR^9$, $=N-$, $-O-$, $-S(O)_p-$ (donde p es 0, 1 o 2) o $-P(O)_p-$ (donde p es 0, 1 o 2) y donde cada carbono en la cadena alqueno está, de forma independiente, opcionalmente sustituido con uno o dos sustituyentes seleccionados del grupo que consiste en oxo, tioxo, ciano, nitro, halo, haloalquilo, alquilo, cicloalquilo, cicloalquilalquilo, heteroarilo opcionalmente sustituido, heteroarilalquilo opcionalmente sustituido, heterociclilo opcionalmente sustituido, heterocicilalquilo opcionalmente sustituido, $-R^{10}-OR^9$, $-R^{10}-OC(O)-R^9$, $-R^{10}-N(R^6)R^7$, $-R^{10}-C(O)R^9$, $-R^{10}-C(O)OR^9$, $-R^{10}-C(O)N(R^6)R^7$, $-R^{10}-N(R^6)C(O)OR^{14}$, $-R^{10}-N(R^6)C(O)R^9$, $-R^{10}-N(R^6)S(O)_tR^9$ (donde t es 1 o 2), $-R^{10}-S(O)_tOR^9$ (donde t es 1 o 2), $-R^{10}-S(O)_pR^9$ (donde p es 0, 1 o 2) y $-R^{10}-S(O)_tN(R^6)R^7$ (donde t es 1 o 2); y

50 B^1 , B^2 , B^3 y B^4 son cada uno, de forma independiente, $=C(R^8)-$ o $=N-$, con la condición de que uno de B^1 , B^2 , B^3 y B^4 es un carbono unido directamente al nitrógeno al que está unido R^3 ;

55 cada R^6 y R^7 se selecciona, de forma independiente, del grupo que consiste en hidrógeno, alquilo, alqueno, haloalquilo, hidroalquilo, arilo opcionalmente sustituido, aralquilo opcionalmente sustituido, cicloalquilo opcionalmente sustituido, cicloalquilalquilo opcionalmente sustituido, heterociclilo opcionalmente sustituido, heterocicilalquilo opcionalmente sustituido, heteroarilo opcionalmente sustituido, heteroarilalquilo opcionalmente sustituido, $-R^{11}-OR^9$, $-R^{11}-CN$, $-R^{11}-NO_2$, $-R^{11}-N(R^9)_2$, $-R^{11}-C(O)OR^9$ y $-R^{11}-C(O)N(R^9)_2$, o cualquier R^6 y R^7 , junto con el nitrógeno común al que están unidos ambos, forman un *N*-heteroarilo opcionalmente sustituido o un *N*-heterociclilo opcionalmente sustituido;

60 cada R^8 se selecciona, de forma independiente, del grupo que consiste en hidrógeno, ciano, nitro, halo, haloalquilo, alquilo, cicloalquilo opcionalmente sustituido, cicloalquilalquilo opcionalmente sustituido, heteroarilo opcionalmente sustituido, heteroarilalquilo opcionalmente sustituido, heterociclilo opcionalmente sustituido, heterocicilalquilo opcionalmente sustituido, $-R^{10}-OR^9$, $-R^{10}-OC(O)-R^9$, $-R^{10}-N(R^6)R^7$, $-R^{10}-C(O)R^9$, $-R^{10}-C(O)OR^9$, -

$R^{10}-C(O)N(R^6)R^7$, $-R^{10}-N(R^6)C(O)OR^{14}$, $-R^{10}-N(R^6)C(O)R^9$, $-R^{10}-N(R^6)S(O)_tR^9$ (donde t es 1 o 2), $-R^{10}-S(O)_iOR^9$ (donde t es 1 o 2), $-R^{10}-S(O)_pR^9$ (donde p es 0, 1 o 2) y $-R^{10}-S(O)_iN(R^6)R^7$ (donde t es 1 o 2);

5 cada R^9 se selecciona, de forma independiente, del grupo que consiste en hidrógeno, alquilo, alqueno, haloalquilo, haloalqueno, arilo opcionalmente sustituido, aralquilo opcionalmente sustituido, cicloalquilo opcionalmente sustituido, cicloalquilalquilo opcionalmente sustituido, heterociclilo opcionalmente sustituido, heterociclilalquilo opcionalmente sustituido, heteroarilo opcionalmente sustituido y heteroarilalquilo opcionalmente sustituido;

10 cada R^{10} se selecciona, de forma independiente, del grupo que consiste en un enlace directo y una cadena alqueno lineal o ramificada opcionalmente sustituida; y

cada R^{11} es una cadena alqueno lineal o ramificada opcionalmente sustituida.

12. El compuesto de una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 11, seleccionado del grupo que consiste en:

15 N^3 -(3-ciclopentil-1,2,3,4,5,6-hexahidrobencodiazocin-9-il)-1-(5-(trifluorometil)piridin-2-il)-1*H*-1,2,4-triazol-3,5-diamina;

N -(3-ciclopentil-1,2,3,4,5,6-hexahidrobencodiazocin-8-il)-1-(6-fluoroquinazolin-4-il)-1*H*-1,2,4-triazol-3,5-diamina;

20 1-(benzodiazol-2-il)- N^3 -(3-ciclopentil-1,2,3,4,5,6-hexahidrobencodiazocin-8-il)-1*H*-1,2,4-triazol-3,5-diamina;

1-(benzodiazol-2-il)- N^3 -(3-ciclopentil-1,2,3,4,5,6-hexahidrobencodiazocin-9-il)-1*H*-1,2,4-triazol-3,5-diamina;

25 1-(2-cloro-7-metiltieno[3,2-*d*]pirimidin-4-il)- N^3 -(2,3,4,5-tetrahidrobencodiazocin-8-il)-1*H*-1,2,4-triazol-3,5-diamina;

N^3 -(3-ciclopentil-1,2,3,4,5,6-hexahidro-benzodiazocin-8-il)-1-(6,7-dimetoxi-quinazolin-4-il)-1*H*-[1,2,4]triazol-3,5-diamina;

30 1-(2-cloro-7-metiltieno[3,2-*d*]pirimidin-4-il)- N^3 -(3-ciclopentil-1,2,3,4,5,6-hexahidrobencodiazocin-8-il)-1*H*-1,2,4-triazol-3,5-diamina;

N^3 -(3-(biciclo[2.2.1]heptan-2-il)-1,2,3,4,5,6-hexahidrobencodiazocin-8-il)-1-(2-cloro-7-metiltieno[3,2-*d*]pirimidin-4-il)-1*H*-1,2,4-triazol-3,5-diamina;

35 N^3 -(3-(biciclo[2.2.1]heptan-2-il)-1,2,3,4,5,6-hexahidrobencodiazocin-8-il)-1-(6,7-dimetoxiquinazolin-4-il)-1*H*-1,2,4-triazol-3,5-diamina;

40 N^3 -(3-ciclopentil-1,2,3,4,5,6-hexahidrobencodiazocin-8-il)-1-(7-metiltieno[3,2-*d*]pirimidin-4-il)-1*H*-1,2,4-triazol-3,5-diamina;

N^3 -(3-(biciclo[2.2.1]heptan-2-il)-1,2,3,4,5,6-hexahidrobencodiazocin-8-il)-1-(7-metiltieno[3,2-*d*]pirimidin-4-il)-1*H*-1,2,4-triazol-3,5-diamina;

45 N^3 -(1-oxo-1,2,3,4,5,6-hexahidrobencociazocin-9-il)-1-(2-cloro-7-metiltieno[3,2-*d*]pirimidin-4-il)-1*H*-1,2,4-triazol-3,5-diamina;

N^3 -(1-oxo-1,2,3,4,5,6-hexahidrobencociazocin-9-il)-1-(7-metiltieno[3,2-*d*]pirimidin-4-il)-1*H*-1,2,4-triazol-3,5-diamina;

50 N^3 -(1-oxo-1,2,3,4,5,6-hexahidrobencociazocin-9-il)-1-(6,7-dimetoxiquinazolin-4-il)-1*H*-1,2,4-triazol-3,5-diamina;

1-(2-cloro-7-metiltieno[3,2-*d*]pirimidin-4-il)- N^3 -(9-(pirrolidin-1-il)-5,6,7,8,9,10-hexahidrobencodiazocin-8-il)-1*H*-1,2,4-triazol-3,5-diamina;

55 1-(2-cloro-7-metiltieno[3,2-*d*]pirimidin-4-il)- N^3 -(7-oxo-5,6,8,9,10-pentahidrocicloocta[b]piridin-3-il)-1*H*-1,2,4-triazol-3,5-diamina;

1-(2-cloro-7-metiltieno[3,2-*d*]pirimidin-4-il)- N^3 -(7-(pirrolidin-1-il)-5,6,7,8,9,10-hexahidrocicloocta[b]piridin-3-il)-1*H*-1,2,4-triazol-3,5-diamina;

60 1-(7-metiltieno[3,2-*d*]pirimidin-4-il)- N^3 -(7-(pirrolidin-1-il)-5,6,7,8,9,10-hexahidrocicloocta[b]piridin-3-il)-1*H*-1,2,4-triazol-3,5-diamina;

65 N^3 -(7-(ciclohexilamino)-5,6,7,8,9,10-hexahidrocicloocta[b]piridin-3-il)-1-(7-metiltieno[3,2-*d*]pirimidin-4-il)-1*H*-1,2,4-triazol-3,5-diamina;

- N^3 -(7-(4-metilpiperazin-1-il)-5,6,7,8,9,10-hexahidrocicloocta[*b*]piridin-3-il)-1-(7-metiltieno[3,2-*d*]pirimidin-4-il)-1*H*-1,2,4-triazol-3,5-diamina;
- 5 1-(5,6,7,8,9,10-hexahidrocicloocta[*d*]pirimidin-2-il)- N^3 -(4-(2-(pirrolidin-1-il)etoxi)fenil)-1*H*-1,2,4-triazol-3,5-diamina;
- 1-(5,6,7,8,9,10-hexahidrocicloocta[*d*]pirimidin-2-il)- N^3 -(4-(4-metilpiperazin-1-il)fenil)-1*H*-1,2,4-triazol-3,5-diamina;
- N^3 -(4-(4-ciclohexilpiperazin-1-il)fenil)-1-(5,6,7,8,9,10-hexahidrocicloocta[*d*]pirimidin-2-il)-1*H*-1,2,4-triazol-3,5-diamina;
- 10 N^3 -(4-(4-(biciclo[2.2.1]heptan-2-il)piperazin-1-il)fenil)-1-(5,6,7,8,9,10-hexahidrocicloocta[*d*]pirimidin-2-il)-1*H*-1,2,4-triazol-3,5-diamina;
- N^3 -(3-fluoro-4-(4-metil-1,4-diazepan-1-il)fenil)-1-(5,6,7,8,9,10-hexahidrocicloocta[*d*]pirimidin-2-il)-1*H*-1,2,4-triazol-3,5-diamina;
- 15 (R)- N^3 -(4-(3-(dimetilamino)pirrolidin-1-il)fenil)-1-(5,6,7,8,9,10-hexahidrocicloocta[*d*]pirimidin-2-il)-1*H*-1,2,4-triazol-3,5-diamina;
- (S)- N^3 -(4-(3-(dimetilamino)pirrolidin-1-il)fenil)-1-(5,6,7,8,9,10-hexahidrocicloocta[*d*]pirimidin-2-il)-1*H*-1,2,4-triazol-3,5-diamina;
- 20 N^3 -(3-cloro-4-(4-ciclohexilpiperazin-1-il)fenil)-1-(5,6,7,8,9,10-hexahidrocicloocta[*d*]pirimidin-2-il)-1*H*-1,2,4-triazol-3,5-diamina;
- 25 1-(5,6,7,8,9,10-hexahidrocicloocta[*d*]pirimidin-2-il)- N^3 -(4-((4-metilpiperazin-1-il)metil)fenil)-1*H*-1,2,4-triazol-3,5-diamina;
- N^3 -(3-fluoro-4-(4-(pirrolidin-1-il)piperidin-1-il)fenil)-1-(5,6,7,8,9,10-hexahidrocicloocta[*d*]pirimidin-2-il)-1*H*-1,2,4-triazol-3,5-diamina;
- 30 N^3 -(3-fluoro-4-(4-morfolinopiperidin-1-il)fenil)-1-(5,6,7,8,9,10-hexahidrocicloocta[*d*]pirimidin-2-il)-1*H*-1,2,4-triazol-3,5-diamina;
- 35 1-(5,6,7,8,9,10-hexahidrocicloocta[*c*]piridazin-3-il)- N^3 -(4-(4-metilpiperazin-1-il)fenil)-1*H*-1,2,4-triazol-3,5-diamina;
- N^3 -(4-(4-(4-fluorofenil)piperazin-1-il)fenil)-1-(5,6,7,8,9,10-hexahidrocicloocta[*d*]pirimidin-2-il)-1*H*-1,2,4-triazol-3,5-diamina;
- 40 4-(4-(5-amino-1-(5,6,7,8,9,10-hexahidrocicloocta[*d*]pirimidin-2-il)-1*H*-1,2,4-triazol-3-ilamino)-2-fluorofenil)piperazin-1-carboxilato de etilo;
- 1-(5,6,7,8,9,10-hexahidrocicloocta[*d*]pirimidin-2-il)- N^3 -(4-(2-metil-2-(pirrolidin-1-il)propoxi)fenil)-1*H*-1,2,4-triazol-3,5-diamina;
- 45 N^3 -(3-fluoro-4-(4-(metilsulfonyl)piperazin-1-il)fenil)-1-(5,6,7,8,9,10-hexahidrocicloocta[*d*]pirimidin-2-il)-1*H*-1,2,4-triazol-3,5-diamina;
- N^3 -(4-(4-ciclohexilpiperazin-1-il)fenil)-1-(5,6,7,8,9,10-hexahidrocicloocta[*c*]piridazin-3-il)-1*H*-1,2,4-triazol-3,5-diamina;
- 50 N^3 -(3-fluoro-4-(4-(pirrolidin-1-il)piperidin-1-il)fenil)-1-(5,6,7,8,9,10-hexahidrocicloocta[*c*]piridazin-3-il)-1*H*-1,2,4-triazol-3,5-diamina;
- 1-(5,6,7,8,9,10-hexahidrocicloocta[*c*]piridazin-3-il)- N^3 -(4-(2-(pirrolidin-1-il)etoxi)fenil)-1*H*-1,2,4-triazol-3,5-diamina;
- 55 1-(5,6,7,8,9,10-hexahidrocicloocta[*d*]pirimidin-4-il)- N^3 -(4-(2-(pirrolidin-1-il)etoxi)fenil)-1*H*-1,2,4-triazol-3,5-diamina; y
- 1-(5,6,7,8,9,10-hexahidrocicloocta[*d*]pirimidin-4-il)- N^3 -(4-(4-metilpiperazin-1-il)fenil)-1*H*-1,2,4-triazol-3,5-diamina;
- 60 N^3 -(4-(4-(biciclo[2.2.1]heptan-2-il)piperazin-1-il)fenil)-1-(5,6,7,8,9,10-hexahidrocicloocta[*d*]pirimidin-4-il)-1*H*-1,2,4-triazol-3,5-diamina;
- N^3 -(3-fluoro-4-(4-(pirrolidin-1-il)piperidin-1-il)fenil)-1-(5,6,7,8,9,10-hexahidrocicloocta[*d*]pirimidin-4-il)-1*H*-1,2,4-triazol-3,5-diamina;
- 65 N^3 -(3-fluoro-4-(3-(pirrolidin-1-il)azetidín-1-il)fenil)-1-(5,6,7,8,9,10-hexahidrocicloocta[*d*]pirimidin-4-il)-1*H*-1,2,4-triazol-3,5-diamina;

- 1-(5,6,7,8,9,10-hexahidrocicloocta[b]piridin-2-il)- N^{β} -(4-(4-metilpiperazin-1-il)fenil)-1*H*-1,2,4-triazol-3,5-diamina;
- 5 1-(5,6,7,8,9,10-hexahidrocicloocta[b]piridin-2-il)- N^{β} -(4-(2-(pirrolidin-1-il)etoxi)fenil)-1*H*-1,2,4-triazol-3,5-diamina;
- N^{β} -(3-fluoro-4-(4-(pirrolidin-1-il)piperidin-1-il)fenil)-1-(4-fenil-5,6,7,8,9,10-hexahidrocicloocta[b]piridin-2-il)-1*H*-1,2,4-triazol-3,5-diamina;
- 10 N^{β} -(4-(4-metilpiperazin-1-il)fenil)-1-(4-fenil-5,6,7,8,9,10-Hexahidrocicloocta[b]piridin-2-il)-1*H*-1,2,4-triazol-3,5-diamina;
- N^{β} -(4-(2-(pirrolidin-1-il)etoxi)fenil)-1-(4-fenil-5,6,7,8,9,10-hexahidrocicloocta[b]piridin-2-il)-1*H*-1,2,4-triazol-3,5-diamina;
- 15 N^{β} -(6-(4-(azepan-1-il)piperidin-1-il)piridin-3-il)-1-(5,6,7,8,9,10-hexahidrocicloocta[d]pirimidin-4-il)-1*H*-1,2,4-triazol-3,5-diamina;
- N^{β} -(6-(4-((pirrolidin-1-il)metil)piperidin-1-il)piridin-3-il)-1-(5,6,7,8,9,10-hexahidrocicloocta[d]pirimidin-4-il)-1*H*-1,2,4-triazol-3,5-diamina; y
- 20 1-(5,6,7,8,9,10-hexahidrocicloocta[d]pirimidin-2-il)- N^{β} -(2-metil-1,2,3,4-tetrahidroisoquinolin-7-il)-1*H*-1,2,4-triazol-3,5-diamina.
- 25 13. Una composición farmacéutica que comprende un excipiente farmacéuticamente aceptable y un compuesto de una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 12, como un estereoisómero aislado o una de sus mezclas, o una de sus sales farmacéuticamente aceptables.
- 30 14. Un compuesto de una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 12, como un estereoisómero aislado o una de sus mezclas, o una de sus sales farmacéuticamente aceptables; o una cantidad terapéuticamente eficaz de la composición farmacéutica de la reivindicación 13 para su uso en el tratamiento de una enfermedad o estado patológico asociados con actividad de Axl en un mamífero.