

19



OFICINA ESPAÑOLA DE
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA



11 Número de publicación: **2 446 298**

51 Int. Cl.:

C07D 249/18 (2006.01)

C07D 401/04 (2006.01)

C07D 403/04 (2006.01)

C07D 403/14 (2006.01)

C07D 405/04 (2006.01)

C07D 407/14 (2006.01)

C07D 409/04 (2006.01)

C07D 413/04 (2006.01)

C07D 413/14 (2006.01)

C07D 471/04 (2006.01)

12

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

96 Fecha de presentación y número de la solicitud europea: **10.10.2008 E 08806565 (1)**

97 Fecha y número de publicación de la concesión europea: **04.12.2013 EP 2217578**

54 Título: **Compuestos de [1,2,4]triazolo[1,5-a]piridina y [1,2,4]triazolo[1,5-c]pirimidina y su uso**

30 Prioridad:

10.10.2007 US 978792 P
10.10.2007 GB 0719803

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

07.03.2014

73 Titular/es:

CANCER RESEARCH TECHNOLOGY LIMITED
(100.0%)
Angel Building 407 St John Street
London EC1V 4AD, GB

72 Inventor/es:

PAVÉ, GRÉGOIRE ALEXANDRE;
FIRTH, JAMES DONALD;
STEWART, LORNA;
RIGOREAU, LAURENT JEAN MARTIN y
WYNNE, EMMA LOUISE

74 Agente/Representante:

VALLEJO LÓPEZ, Juan Pedro

ES 2 446 298 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

Compuestos de [1,2,4]triazolo[1,5-a]piridina y [1,2,4]triazolo[1,5-c]pirimidina y su uso

5 **Campo de la técnica**

La presente invención se refiere, en general, al campo de los compuestos terapéuticos y, más específicamente, a determinados compuestos de triazolo (a los que se hace referencia en el presente documento como compuestos de TAZ), y especialmente a determinados compuestos de [1,2,4]triazolo[1,5-a]piridina, que, entre otros, inhiben la función de receptor tirosina quinasa AXL. La presente invención también se refiere a composiciones farmacéuticas que comprenden tales compuestos, y el uso de tales compuestos y composiciones, tanto *in vitro* como *in vivo*, para inhibir la función de receptor tirosina quinasa AXL, y en el tratamiento de enfermedades y afecciones que están mediadas por el receptor tirosina quinasa AXL, que se mejoran por la inhibición de la función de receptor tirosina quinasa AXL, etc., incluyendo afecciones proliferativas tales como cáncer, etc.

15 **Antecedentes**

Se cita una serie de patentes y publicaciones en el presente documento con el fin de describir y divulgar más completamente la invención y el estado de la técnica a la que se refiere la invención.

A través de la totalidad de la presente memoria descriptiva, incluyendo las reivindicaciones que siguen, a menos que el contexto requiera lo contrario, se entenderá que la expresión “comprender”, y variaciones tales como “comprende” y “comprendiendo / que comprende”, comportan la inclusión de un entero o etapa o grupo de enteros o etapas que se indique, pero no la exclusión de ningún otro entero o etapa o grupo de enteros o etapas.

Ha de observarse que, tal como se usa en la memoria descriptiva y las reivindicaciones adjuntas, las formas singulares “un”, “una”, y “el / la” incluyen referencias plurales a menos que el contexto indique con claridad lo contrario. Por lo tanto, por ejemplo, una referencia a “un vehículo farmacéutico” incluye mezclas de dos o más de tales vehículos, y similares.

A menudo, se expresan intervalos en el presente documento como desde “aproximadamente” un valor particular, y / o hasta “aproximadamente” otro valor particular. Cuando se expresa un intervalo de este tipo, otra realización incluye desde el valor particular y / o hasta el otro valor particular. De forma análoga, cuando se expresan valores como aproximaciones, por el uso del antecedente “aproximadamente”, se entenderá que el valor particular forma otra realización.

La presente divulgación incluye información que puede ser útil en la comprensión de la presente invención. Esto no es una admisión de que parte alguna de la información que se proporciona en el presente documento sea técnica anterior o pertinente para la invención presentemente reivindicada, o de que publicación alguna a la que se haga referencia de manera específica o implícita sea técnica anterior.

El receptor tirosina quinasa Axl (números de registro de nucleótido NM_021913 y NM_001699) es una proteína de receptor tirosina quinasa (RTK) transmembrana y un miembro de la subfamilia RTK Axl. El gen RTK Axl tiene una ubicación cromosómica de 19q13.2 (véase, por ejemplo, O'Bryan y col., 1991). Axl también se conoce como UFO, ARK y TYRO7 y tiene Nomenclatura de Enzimas de la IUBMB EC 2.7.10.1.

La subfamilia de RTK Axl comprende Axl, Mer (Stk, Nyk) y Tyro3 (Rse / Dtk / Sky). Esta subfamilia se caracteriza por una estructura de dominio de proteínas común. La totalidad de la subfamilia de RTK Axl posee la combinación de dos dominios de tipo inmunoglobulina N-terminal extracelular y dos dominios de fibronectina III, una única región de tramo transmembrana seguido de dominio de quinasa C-terminal (véase, por ejemplo, Hafizi y col., 2006a).

Gas6 actúa como un ligando para la totalidad de la familia de RTK Axl, pero muestra diferentes afinidades para los receptores y activa las tres proteínas en grados variables. Gas6 es un miembro de familia de proteínas dependiente de la vitamina K y muestra una identidad de secuencia de un 43 % y la misma organización de dominio para la proteína S, una proteína sérica que se ha mostrado que es un regulador negativo de la coagulación de la sangre (véase, por ejemplo, Hafizi y col., 2006b).

Gas6 se regula por incremento en células de crecimiento detenido (véase, por ejemplo, Manfioletti y col., 1993), lo que indica una función en la protección de la célula frente al estrés celular. Desde entonces, se ha mostrado que Gas6 puede reticular monómeros de Axl y promover la supervivencia, la proliferación y la migración celular (véase, por ejemplo, Bellosta y col., 1997; Sainaghi y col., 2005; Fridell y col., 1998).

La unión homófila del dominio extracelular de Axl puede dar como resultado la agregación celular, y este evento es independiente de la actividad quinasa intracelular (véase, por ejemplo, Bellosta y col., 1995).

65

El dominio quinasa intracelular (ICD) de Axl es responsable de la capacidad de transformación oncogénica de RTK Axl. La ruta de transducción de señal de Gas6 / Axl funciona, aunque de manera no exclusiva, a través de la activación de la ruta de fosfatidilinositol 3-quinasa (PI3K) (véase, por ejemplo, Shankar y col., 2006).

5 La red de señalización de PI3K / Akt es crucial para unos procesos fisiológicos ampliamente divergentes que incluyen la progresión del ciclo celular, la diferenciación, la transcripción, la traducción y apoptosis (véase, por ejemplo, Hanada y col., 2004).

10 La activación de la señalización de PI3K / Akt da como resultado la perturbación del control de la proliferación y la apoptosis celular, derivándose una ventaja de crecimiento competitivo para células tumorales. La activación de Akt está asociada con la fosforilación de Ser⁴⁷³ (véase, por ejemplo, Alessi y col., 1996) y la supervisión de cambios en los niveles de Akt total y fosforada en el interior de la célula posibilita una evaluación de la eficacia de fármacos que actúan aguas arriba de Akt.

15 Se ha mostrado que el dominio intracelular de Axl quinasa está asociado con muchas proteínas (subunidades de p55 gamma, p85alfa y beta de PI3K, fosfolipasa C-gamma, Grb2, c-Src, Lck, SOCS-1, Nck2, RanBMP, C1-TEN y el propio ICD de Axl) (véase, por ejemplo, Hafizi y col., 2006a; Braunger y col., 1997; Hafizi y col., 2002).

20 Axl se expresa de manera ubicua a niveles bajos y es detectable en diversos órganos (véase, por ejemplo, Rescigno y col. 1991). Los patrones de expresión de los otros dos miembros de la familia (Mer y Tyro3) difieren de los de Axl. La expresión de Tyro3 se encuentra, de manera predominante, en el cerebro y en el SNC (véase, por ejemplo, Mark y col., 1994), y la expresión de Mer es de manera casi exclusiva en el linaje de células monocíticas (véase, por ejemplo, Graham y col., 1994).

25 La sobreexpresión de Axl se ha mostrado en numerosas líneas celulares de cáncer (por ejemplo, de colon, gástrico, de mama, de pulmón, AML, de tiroides, ocular, de próstata, melanoma ocular, de ovario, renal, y SCC) (véase, por ejemplo, Sainaghi y col., 2005; Sawaby y col., 2007; Vajkoczy y col., 2006; Meric y col., 2002; Shieh y col., 2005). Esta expresión se ha vinculado al desarrollo de fenotipo celular oncogénico (véase, por ejemplo, Shieh y col., 2005). La sobreexpresión de Axl se ha vinculado a la fase de enfermedad y prognosis (véase, por ejemplo, Sawabu y col., 2007; Shieh y col., 2005; Sun y col., 2003; Green y col., 2006).

30 La modulación de los niveles de Axl *in vivo* e *in vitro* muestra la implicación de Axl en la progresión de un fenotipo de cáncer. El silenciamiento mediado por siRNA muestra que Axl es un regulador de múltiples comportamientos angiogénicos *in vitro* y Axl atenuado reduce el crecimiento de las líneas celulares de carcinoma de mama en un xenoinjerto (véase, por ejemplo, Holland y col., 2005).

35 Existe una necesidad de agentes terapéuticos adicionales y mejores para el tratamiento de afecciones proliferativas, tal como cáncer, etc., incluyendo, por ejemplo, agentes terapéuticos adicionales y mejores que inhiban la función de receptor tirosina quinasa AXL.

40

[1,2,4]Triazolo[1,5-a]piridinas

45 El documento WO 2008/025821 (Wilson - Cellzome), y su solicitud de prioridad, el documento EP 1 894 931 (Wilson - Cellzome), se publicaron en marzo de 2008, después de la fecha de prioridad de la presente solicitud. Estos documentos describen determinados compuestos que no están abarcados por las reivindicaciones adjuntas.

50 El documento WO 2003/010167 (Nettekoven - Hoffmann LaRoche), que se corresponde con la patente de los Estados Unidos con N° 6.514.989 (Nettekoven), describe determinados compuestos de [1,2,4]triazolo[1,5-a]piridina. Sin embargo, en cada compuesto que tiene un sustituyente que se corresponde con -R^{5A}, el sustituyente que se correspondería con -R^{8A} es un grupo -H o -OMe, lo que no se permite por la presente definición de compuestos.

55 El documento WO 2003/031445 (Nettekoven - Hoffmann LaRoche), que se corresponde con la patente de los Estados Unidos con N° 6.693.116 (Nettekoven), describe determinados compuestos de [1,2,4]triazolo[1,5-a]piridina. Sin embargo, en cada compuesto, el sustituyente que se correspondería con -R^{5A} es un grupo -OMe, lo que no se permite por la presente definición de compuestos.

60 Nettekoven y col., 2003 (Nettekoven y col., 2003, Síntesis, Vol. 11, págs. 1649-1652) describe determinados compuestos de [1,2,4]triazolo[1,5-a]piridina. Sin embargo, en cada compuesto, el sustituyente que se correspondería con -R^{8A} es un grupo -OMe, lo que no se permite por la presente definición de compuestos.

65 El documento WO 2006/038116 (Butler - Warner Lambert) describe determinados compuestos de [1,2,4]triazoto[1,5-a]piridina. Sin embargo, en cada compuesto, el grupo que se correspondería con -NH-W es una urea, lo que no se permite por la presente definición de compuestos.

[1,2,4]Triazolol[1,5-c]pirimidinas

La patente de los Estados Unidos con Nº 5.358.950 (Bru-Magniez) describe determinados compuestos de [1,2,4]triazolo[1,5-c]pirimidina, que no están abarcados por las reivindicaciones adjuntas.

5 La patente de los Estados Unidos con Nº 3.046.276 (Miller), y su documento de prioridad, el documento GB 897.870 (Miller - ICI Limited) describen determinados compuestos de [1,2,4]triazolo[1,5-c]pirimidina, que no están abarcados por las reivindicaciones adjuntas.

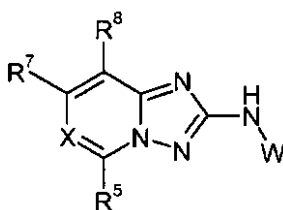
10 El documento WO 2005/018532 (Westman - Actar Ab.) describe determinados compuestos de 1H-[1,2,4]triazolo[1,5-c]quinazolina (que tienen un núcleo tricíclico condensado) que no están abarcados por la presente definición de compuestos.

15 La patente de los Estados Unidos con Nº 3.053.844 (Miller) y su documento de prioridad, el documento GB 873.223 (Miller - ICI Limited) describen determinados compuestos de [1,2,4]triazolo[1,5-c]pirimidina, que no están abarcados por las reivindicaciones adjuntas.

20 El documento EP 0 132 851 (Paul - American Cyanamid), y el artículo de revista relacionado, Medwig y col., 1990 (Medwig y col., 1990, J. Med. Chem., Vol. 33(4), págs. 1230-1241), describen determinados compuestos de [1,2,4]triazolo[1,5-c]pirimidina, que no están abarcados por las reivindicaciones adjuntas.

Sumario de la invención

25 Un primer aspecto de la invención es un compuesto seleccionado de compuestos de la siguiente fórmula, y sales, hidratos y solvatos farmacéuticamente aceptables de los mismos:



en la que:

30 -X= es independientemente -CR⁶=;
 -R⁵ es independientemente -R^{5A};
 -R⁶ es independientemente -R^{6A};
 -R⁷ es independientemente -R^{7A};
 35 -R⁸ es independientemente -R^{8A};
 -W es independientemente -W^A; y
 -W^A es independientemente -R^{WA1};

en los que:

40 -R^{5A} es independientemente -Q^{5A};
 -Q^{5A} es independientemente -R^{2A7} o -R^{2A8};
 -R^{6A} es independientemente -H;
 -R^{7A} es independientemente -H;
 45 -R^{8A} es independientemente -H;
 -R^{WA1} es independientemente -R^{1A7} o -R^{1A8};

en los que:

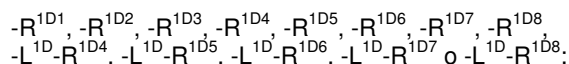
50 -R^{1A7} es independientemente fenilo; y
 -R^{1A8} es independientemente furanilo, tienilo, piridilo o pirimidinilo;

en los que:

55 -R^{1A7} y -R^{1A8} están sustituidos, de forma opcional, con uno o más sustituyentes -R^{1B1} y / o uno o más sustituyentes -R^{1B2};

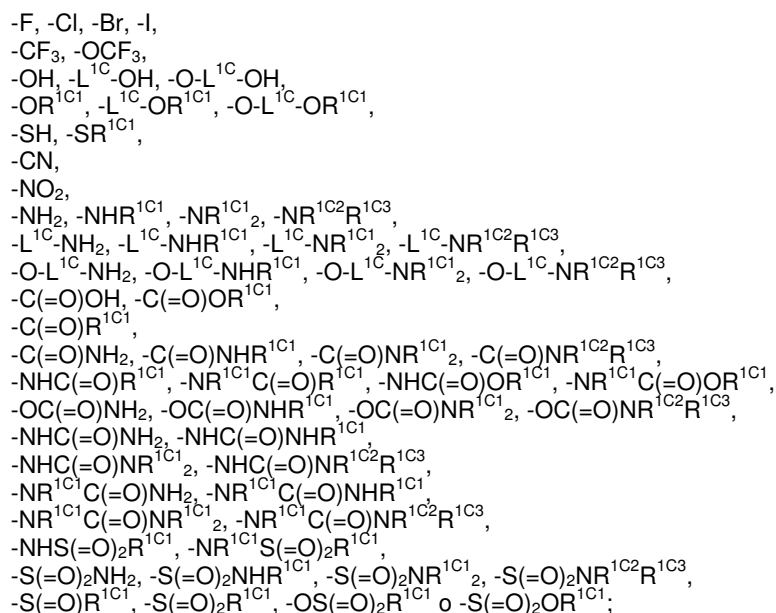
en los que:

cada $-R^{1B1}$ es independientemente:



5

cada $-R^{1B2}$ es independientemente:



20

25

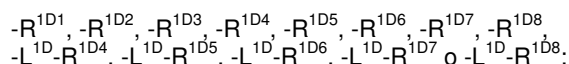
30

en los que:

cada $-L^{1C}$ es independientemente alquileo C_{1-5} alifático saturado;

cada $-NR^{1C2}R^{1C3}$ es independientemente azetidino, pirrolidino, imidazolidino, pirazolidino, piperidino, piperazino, morfolino, azepino o diazepino, y está sustituido, de forma opcional, con uno o más grupos seleccionados de alquilo C_{1-3} alifático saturado, $-F$ y $-CF_3$;

cada $-R^{1C1}$ es independientemente:



40

cada $-R^{1D1}$ es independientemente alquilo C_{1-6} alifático saturado;

cada $-R^{1D2}$ es independientemente alqueno C_{2-6} alifático;

cada $-R^{1D3}$ es independientemente alquino C_{2-6} alifático;

cada $-R^{1D4}$ es independientemente cicloalquilo C_{3-6} saturado;

cada $-R^{1D5}$ es independientemente cicloalqueno C_{3-6} ;

cada $-R^{1D6}$ es independientemente heterociclilo C_{3-8} no aromático;

cada $-R^{1D7}$ es independientemente carboarilo C_{6-10} ;

cada $-R^{1D8}$ es independientemente heteroarilo C_{5-10} ;

cada $-L^{1D}$ es independientemente alquileo C_{1-3} alifático saturado;

50

en los que:

cada $-R^{1D4}$, $-R^{1D5}$, $-R^{1D6}$, $-R^{1D7}$ y $-R^{1D8}$ está sustituido, de forma opcional, con uno o más sustituyentes $-R^{1E1}$ y / o uno o más sustituyentes $-R^{1E2}$,

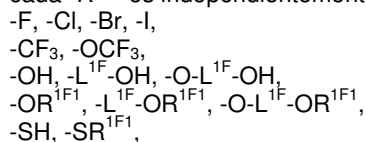
cada $-R^{1D1}$, $-R^{1D2}$, $-R^{1D3}$ y $-L^{1D}$ está sustituido, de forma opcional, con uno o más sustituyentes $-R^{1E2}$, y

55

en los que:

cada $-R^{1E1}$ es independientemente alquilo C_{1-4} alifático saturado, fenilo o bencilo;

cada $-R^{1E2}$ es independientemente:



65

-CN,
 -NO₂,
 -NH₂, -NHR^{1F1}, -NR^{1F1}₂, -NR^{1F2}R^{1F3},
 -L^{1F}-NH₂, -L^{1F}-NHR^{1F1}, -L^{1F}-NR^{1F1}₂, -L^{1F}-NR^{1F2}R^{1F3},
 -C(=O)OH, -C(=O)OR^{1F1},
 -C(=O)NH₂, -C(=O)NHR^{1F1}, -C(=O)NR^{1F1}₂ o -C(=O)NR^{1F2}R^{1F3};

en los que:

10 cada -R^{1F1} es independientemente alquilo C₁₋₄ alifático saturado, fenilo o bencilo;
 cada -L^{1F} es independientemente alquileno C₁₋₅ alifático saturado; y
 cada -NR^{1F2}R^{1F3} es independientemente azetidino, pirrolidino, imidazolidino, pirazolidino, piperidino,
 piperazino, morfolino, azepino o diazepino, y está sustituido, de forma opcional, con uno o más grupos
 15 seleccionados de alquilo C₁₋₃, -F y -CF₃;

en los que:

20 -R^{2A7} es independientemente fenilo o naftilo; y
 -R^{2A8} es independientemente furanilo, tienilo, pirazolilo, piridilo, pirimidinilo, 2,3-dihidro-benzofuranilo,
 benzo[1,3]dioxolilo, 2,3-dihidro-benzo[1,4]dioxinilo, 3,4-dihidro-2H-benzo[b][1,4]dioxepinilo o
 3,4-dihidro-2H-benzo[1,4]oxazinilo;

en los que:

25 -R^{2A7} y -R^{2A8} están sustituidos, de forma opcional, con uno o más sustituyentes -R^{2B1} y / o uno o más
 sustituyentes -R^{2B2};

en los que:

30 cada -R^{2B1} es independientemente:

-R^{2D1}, -R^{2D2}, -R^{2D3}, -R^{2D4}, -R^{2D5}, -R^{2D6}, -R^{2D7}, -R^{2D8}
 -L^{2D}-R^{2D4}, -L^{2D}-R^{2D5}, -L^{2D}-R^{2D6}, -L^{2D}-R^{2D7} o -L^{2D}-R^{2D8};

35 cada -R^{2B2} es independientemente:

-F, -Cl, -Br, -I,

-CF₃, -OCF₃,

-OH, -L^{2C}-OH, -O-L^{2C}-OH,

-OR^{2C1}, -L^{2C}-OR^{2C1}, -O-L^{2C}-OR^{2C1},

40 -SH, -SR^{2C1},

-CN,

-NO₂,

-NH₂, -NHR^{2C1}, -NR^{2C1}₂, -NR^{2C2}R^{2C3},

-L^{2C}-NH₂, -L^{2C}-NHR^{2C1}, -L^{2C}-NR^{2C1}₂, -L^{2C}-NR^{2C2}R^{2C3},

45 -O-L^{2C}-NH₂, -O-L^{2C}-NHR^{2C1}, -O-L^{2C}-NR^{2C1}₂, -O-L^{2C}-NR^{2C2}R^{2C3},

-C(=O)OH, -C(=O)OR^{2C1},

-C(=O)R^{2C1},

-C(=O)NH₂, -C(=O)NHR^{2C1}, -C(=O)NR^{2C1}₂, -C(=O)NR^{2C2}R^{2C3},

-NHC(=O)R^{2C1}, -NR^{2C1}C(=O)R^{2C1}, -NHC(=O)OR^{2C1}, -NR^{2C1}C(=O)OR^{2C1},

50 -OC(=O)NH₂, -OC(=O)NHR^{2C1}, -OC(=O)NR^{2C1}₂, -OC(=O)NR^{2C2}R^{2C3},

-NHC(=O)NH₂, -NHC(=O)NHR^{2C1},

-NHC(=O)NR^{2C1}₂, -NHC(=O)NR^{2C2}R^{2C3},

-NR^{2C1}C(=O)NH₂, -NR^{2C1}C(=O)NHR^{2C1},

-NR^{2C1}C(=O)NR^{2C1}₂, -NR^{2C1}C(=O)NR^{2C2}R^{2C3},

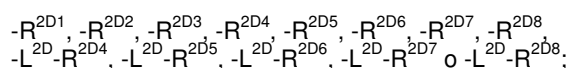
55 -NHS(=O)₂R^{2C1}, -NR^{2C1}S(=O)₂R^{2C1},

-S(=O)₂NH₂, -S(=O)₂NHR^{2C1}, -S(=O)₂NR^{2C1}₂, -S(=O)₂NR^{2C2}R^{2C3},

-S(=O)₂R^{2C1}, -S(=O)₂R^{2C1}, -OS(=O)₂R^{2C1} o -S(=O)₂OR^{2C1};

en los que:

60 cada -L^{2C} es independientemente alquileno C₁₋₅ alifático saturado;
 cada -NR^{2C2}R^{2C3} es independientemente azetidino, pirrolidino, imidazolidino, pirazolidino, piperidino,
 piperazino, morfolino, azepino o diazepino, y está sustituido, de forma opcional, con uno o más grupos
 65 seleccionados de alquilo C₁₋₃ alifático saturado, -F y -CF₃;
 cada -R^{2C1} es independientemente:



- 5 cada $-R^{2D1}$ es independientemente alquilo C_{1-6} alifático saturado;
 cada $-R^{2D2}$ es independientemente alqueno C_{2-6} alifático;
 cada $-R^{2D3}$ es independientemente alquino C_{2-6} alifático;
 cada $-R^{2D4}$ es independientemente cicloalquilo C_{3-6} saturado;
 cada $-R^{2D5}$ es independientemente cicloalqueno C_{3-6} ;
 10 cada $-R^{2D6}$ es independientemente heterociclilo C_{3-8} no aromático;
 cada $-R^{2D7}$ es independientemente carboarilo C_{6-10} ;
 cada $-R^{2D8}$ es independientemente heteroarilo C_{5-10} ;
 cada $-L^{2D}$ es independientemente alqueno C_{1-3} alifático saturado;

en los que:

- 15 cada $-R^{2D4}, -R^{2D5}, -R^{2D6}, -R^{2D7}$ y $-R^{2D8}$ está sustituido, de forma opcional, con uno o más sustituyentes $-R^{2E1}$
 y / o uno o más sustituyentes $-R^{2E2}$,
 cada $-R^{2D1}, -R^{2D2}, -R^{2D3}$ y $-L^{2D}$ está sustituido, de forma opcional, con uno o más sustituyentes $-R^{2E2}$, y

20 en los que:

- cada $-R^{2E1}$ es independientemente alquilo C_{1-4} alifático saturado, fenilo o bencilo;
 cada $-R^{2E2}$ es independientemente:
 25 $-F, -Cl, -Br, -I,$
 $-CF_3, -OCF_3,$
 $-OH, -L^{2F}-OH, -O-L^{2F}-OH,$
 $-OR^{2F1}, -L^{2F}-OR^{2F1}, -O-L^{2F}-OR^{2F1},$
 $-SH, -SR^{2F1},$
 30 $-CN,$
 $-NO_2,$
 $-NH_2, -NHR^{2F1}, -NR^{2F1}_2, -NR^{2F2}R^{2F3},$
 $-L^{2F}-NH_2, -L^{2F}-NHR^{2F1}, -L^{2F}-NR^{2F1}_2, -L^{2F}-NR^{2F2}R^{2F3},$
 $-C(=O)OH, -C(=O)OR^{2F1},$
 35 $-C(=O)NH_2, -C(=O)NHR^{2F1}, -C(=O)NR^{2F1}_2, -C(=O)NR^{2F2}R^{2F3};$

en los que:

- 40 cada $-R^{2F1}$ es independientemente alquilo C_{1-4} alifático saturado, fenilo o bencilo;
 cada $-L^{2F}$ es independientemente alqueno C_{1-5} alifático saturado; y
 cada $-NR^{2F2}R^{2F3}$ es independientemente azetidino, pirrolidino, imidazolidino, pirazolidino, piperidino,
 piperazino, morfolino, azepino o diazepino, y está sustituido, de forma opcional, con uno o más grupos
 seleccionados de alquilo C_{1-3} , $-F$ y $-CF_3$.

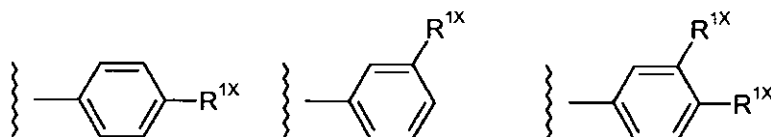
En una realización, $-R^{WA1}$ es independientemente $-R^{1A7}$.

45 En una realización, $-R^{WA1}$ es independientemente $-R^{1A8}$.

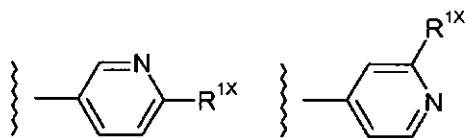
En una realización, $-Q^{5A}$ es independientemente $-R^{2A7}$.

50 En una realización, $-Q^{5A}$ es independientemente $-R^{2A8}$.

En una realización, $-R^{1A7}$, si se encuentra presente, está seleccionado independientemente de grupos de las
 siguientes fórmulas, en las que cada $-R^{1X}$ es independientemente $-R^{1B1}$ o $-R^{1B2}$:

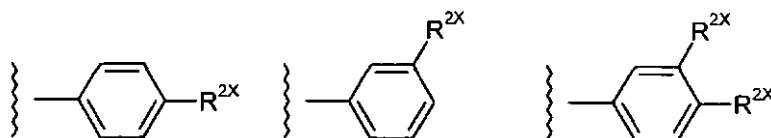


55 En una realización, $-R^{1A8}$, si se encuentra presente, está seleccionado independientemente de grupos de las
 siguientes fórmulas, en las que cada $-R^{1X}$ es independientemente $-R^{1B1}$ o $-R^{1B2}$:



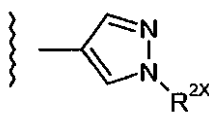
En una realización, $-R^{2A7}$, si se encuentra presente, está seleccionado independientemente de grupos de las siguientes fórmulas, en las que cada $-R^{2X}$ es independientemente $-R^{2B1}$ o $-R^{2B2}$:

5



En una realización, $-R^{2A8}$, si se encuentra presente, está seleccionado independientemente de grupos de la siguiente fórmula, en la que cada $-R^{2X}$ es independientemente $-R^{2B1}$ o $-R^{2B2}$:

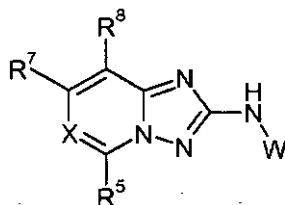
10



En una realización, $-R^{2A8}$, si se encuentra presente, es independientemente 2,3-dihidro-benzo[1,4]dioxin-6-ilo, y está sustituido de forma opcional.

15

Un segundo aspecto de la invención es un compuesto seleccionado de compuestos de la siguiente fórmula, y sales, hidratos y solvatos farmacéuticamente aceptables de los mismos:



20

en la que:

- X= es independientemente $-CR^6=$;
- R⁵ es independientemente $-R^{5A}$;
- R⁶ es independientemente $-R^{6A}$;
- R⁷ es independientemente $-R^{7A}$;
- R⁸ es independientemente $-R^{8A}$;
- W es independientemente $-W^A$; y
- W^A es independientemente $-C(=O)R^{WA2}$;

30

en los que:

- R^{5A} es independientemente $-Q^{5A}$;
- Q^{5A} es independientemente $-R^{2A7}$, $-R^{2A8}$ o $-NHR^{2C1}$;
- R^{6A} es independientemente -H;
- R^{7A} es independientemente -H;
- R^{8A} es independientemente -H;
- R^{WA2} es independientemente $-R^{1A1}$, $-R^{1A4}$ o $-L^{1A}-R^{1A4}$;

35

en los que:

- R^{1A1} es independientemente alquilo C₁₋₆ alifático saturado;
- cada -R^{1A4} es independientemente cicloalquilo C₃₋₆ saturado;
- L^{1A}- es independientemente alquileno C₁₋₃ alifático saturado;

40

45

en los que:

cada $-R^{1A4}$ está sustituido, de forma opcional, con uno o más sustituyentes $-R^{1B1}$ y / o uno o más sustituyentes $-R^{1B2}$, y

5 cada $-R^{1A1}$ y $-L^{1A}$ está sustituido, de forma opcional, con uno o más sustituyentes $-R^{1B2}$;

en los que:

cada $-R^{1B1}$ es independientemente:

10

$-R^{1D1}$, $-R^{1D2}$, $-R^{1D3}$, $-R^{1D4}$, $-R^{1D5}$, $-R^{1D6}$, $-R^{1D7}$, $-R^{1D8}$,
 $-L^{1D}-R^{1D4}$, $-L^{1D}-R^{1D5}$, $-L^{1D}-R^{1D6}$, $-L^{1D}-R^{1D7}$ o $-L^{1D}-R^{1D8}$;

cada $-R^{1B2}$ es independientemente:

15

$-F$, $-Cl$, $-Br$, $-I$,

$-CF_3$, $-OCF_3$,

$-OH$, $-L^{1C}-OH$, $-O-L^{1C}-OH$,

$-OR^{1C1}$, $-L^{1C}-OR^{1C1}$, $-O-L^{1C}-OR^{1C1}$,

$-SH$, $-SR^{1C1}$,

20

$-CN$,

$-NO_2$,

$-NH_2$, $-NHR^{1C1}$, $-NR^{1C1}$, $-NR^{1C2}R^{1C3}$,

$-L^{1C}-NH_2$, $-L^{1C}-NHR^{1C1}$, $-L^{1C}-NR^{1C1}$, $-L^{1C}-NR^{1C2}R^{1C3}$,

$-O-L^{1C}-NH_2$, $-O-L^{1C}-NHR^{1C1}$, $-O-L^{1C}-NR^{1C1}$, $-O-L^{1C}-NR^{1C2}R^{1C3}$,

25

$-C(=O)OH$, $-C(=O)OR^{1C1}$,

$-C(=O)R^{1C1}$,

$-C(=O)NH_2$, $-C(=O)NHR^{1C1}$, $-C(=O)NR^{1C1}$, $-C(=O)NR^{1C2}R^{1C3}$,

$-NHC(=O)R^{1C1}$, $-NR^{1C1}C(=O)R^{1C1}$, $-NHC(=O)OR^{1C1}$, $-NR^{1C1}C(=O)OR^{1C1}$,

$-OC(=O)NH_2$, $-OC(=O)NHR^{1C1}$, $-OC(=O)NR^{1C1}$, $-OC(=O)NR^{1C2}R^{1C3}$,

30

$-NHC(=O)NH_2$, $-NHC(=O)NHR^{1C1}$

$-NHC(=O)NR^{1C1}$, $-NHC(=O)NR^{1C2}R^{1C3}$,

$-NR^{1C1}C(=O)NH_2$, $-NR^{1C1}C(=O)NHR^{1C1}$,

$-NR^{1C1}C(=O)NR^{1C1}$, $-NR^{1C1}C(=O)NR^{1C2}R^{1C3}$,

$-NHS(=O)_2R^{1C1}$, $-NR^{1C1}S(=O)_2R^{1C1}$,

35

$-S(=O)_2NH_2$, $-S(=O)_2NHR^{1C1}$, $-S(=O)_2NR^{1C1}$, $-S(=O)_2NR^{1C2}R^{1C3}$,

$-S(=O)R^{1C1}$, $-S(=O)_2R^{1C1}$, $-OS(=O)_2R^{1C1}$ o $-S(=O)_2OR^{1C1}$;

en los que:

40

cada $-L^{1C}$ es independientemente alquileo C_{1-5} alifático saturado;

cada $-NR^{1C2}R^{1C3}$ es independientemente azetidino, pirrolidino, imidazolidino, pirazolidino, piperidino, piperazino, morfolino, azepino o diazepino, y está sustituido, de forma opcional, con uno o más grupos seleccionados de alquilo C_{1-3} alifático saturado, $-F$ y $-CF_3$;

cada $-R^{1C1}$ es independientemente:

45

$-R^{1D1}$, $-R^{1D2}$, $-R^{1D3}$, $-R^{1D4}$, $-R^{1D5}$, $-R^{1D6}$, $-R^{1D7}$, $-R^{1D8}$,
 $-L^{1D}-R^{1D4}$, $-L^{1D}-R^{1D5}$, $-L^{1D}-R^{1D6}$, $-L^{1D}-R^{1D7}$ o $-L^{1D}-R^{1D8}$;

cada $-R^{101}$ es independientemente alquilo C_{1-6} alifático saturado;

50

cada $-R^{1D2}$ es independientemente alqueno C_{2-6} alifático;

cada $-R^{1D3}$ es independientemente alquino C_{2-6} alifático;

cada $-R^{1D4}$ es independientemente cicloalquilo C_{3-6} saturado;

cada $-R^{1D5}$ es independientemente cicloalqueno C_{3-6} ;

cada $-R^{1D6}$ es independientemente heterociclilo C_{3-8} no aromático;

55

cada $-R^{1D7}$ es independientemente carboarilo C_{6-10} ;

cada $-R^{1D8}$ es independientemente heteroarilo C_{5-10} ;

cada $-L^{1D}$ es independientemente alqueno C_{1-3} alifático saturado;

en los que:

60

cada $-R^{1D4}$, $-R^{1D5}$, $-R^{1D6}$, $-R^{1D7}$ y $-R^{1D8}$ está sustituido, de forma opcional, con uno o más sustituyentes $-R^{1E1}$ y / o uno o más sustituyentes $-R^{1E2}$,

cada $-R^{1D1}$, $-R^{1D2}$, $-R^{1D3}$ y $-L^{1D}$ está sustituido, de forma opcional, con uno o más sustituyentes $-R^{1E2}$, y

65 en los que:

cada $-R^{1E1}$ es independientemente alquilo C_{1-4} alifático saturado, fenilo o bencilo;
 cada $-R^{1E2}$ es independientemente:

-F, -Cl, -Br, -I,
 -CF₃, -OCF₃,
 -OH, -L^{1F}-OH, -O-L^{1F}-OH,
 -OR^{1F1}, -L^{1F}-OR^{1F1}, -O-L^{1F}-OR^{1F1},
 -SH, -SR^{1F1},
 -CN,
 -NO₂,
 -NH₂, -NHR^{1F1}, -NR^{1F1}₂, -NR^{1F2}R^{1F3},
 -L^{1F}-NH₂, -L^{1F}-NHR^{1F1}, -L^{1F}-NR^{1F1}₂, -L^{1F}-NR^{1F2}R^{1F3},
 -C(=O)OH, -C(=O)OR^{1F1},
 -C(=O)NH₂, -C(=O)NHR^{1F1}, -C(=O)NR^{1F1}₂ o -C(=O)NR^{1F2}R^{1F3};

15 en los que:

cada $-R^{1F1}$ es independientemente alquilo C_{1-4} alifático saturado, fenilo o bencilo;
 cada $-L^{1F}$ es independientemente alquileno C_{1-5} alifático saturado; y
 cada $-NR^{1F2}R^{1F3}$ es independientemente azetidino, pirrolidino, imidazolidino, pirazolidino, piperidino,
 piperazino, morfolino, azepino o diazepino, y está sustituido, de forma opcional, con uno o más grupos
 seleccionados de alquilo C_{1-3} , -F y -CF₃;

en los que:

25 $-R^{2A7}$ es independientemente fenilo o naftilo; y
 $-R^{2A8}$ es independientemente furanilo, tienilo, pirazolilo, piridilo, pirimidinilo, 2,3-dihidro-benzofuranilo,
 benzo[1,3]dioxolilo, 2,3-dihidro-benzo[1,4]dioxinilo, 3,4-dihidro-2H-benzo[b][1,4]dioxepinilo o
 3,4-dihidro-2H-benzo[1,4]oxazinilo;

30 en los que:

$-R^{2A7}$ y $-R^{2A8}$ están sustituidos, de forma opcional, con uno o más sustituyentes $-R^{2B1}$ y / o uno o más
 sustituyentes $-R^{2B2}$;

35 en los que:

cada $-R^{2B1}$ es independientemente:

$-R^{2D1}$, $-R^{2D2}$, $-R^{2D3}$, $-R^{2D4}$, $-R^{2D5}$, $-R^{2D6}$, $-R^{2D7}$, $-R^{2D8}$,
 $-L^{2D}-R^{2D4}$, $-L^{2D}-R^{2D5}$, $-L^{2D}-R^{2D6}$, $-L^{2D}-R^{2D7}$ o $-L^{2D}-R^{2D8}$;

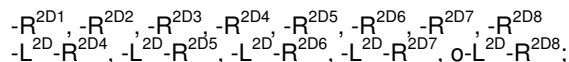
cada $-R^{2B2}$ es independientemente:

-F, -Cl, -Br, -I,
 -CF₃, -OCF₃,
 -OH, -L^{2C}-OH, -O-L^{2C}-OH,
 -OR^{2C1}, -L^{2C}-OR^{2C1}, -O-L^{2C}-OR^{2C1},
 -SH, -SR^{2C1},
 -CN,
 -NO₂,
 -NH₂, -NHR^{2C1}, -NR^{2C1}₂, -NR^{2C2}R^{2C3},
 -L^{2C}-NH₂, -L^{2C}-NHR^{2C1}, -L^{2C}-NR^{2C1}₂, -L^{2C}-NR^{2C2}R^{2C3},
 -O-L^{2C}-NH₂, -O-L^{2C}-NHR^{2C1}, -O-L^{2C}-NR^{2C1}₂, -O-L^{2C}-NR^{2C2}R^{2C3},
 -C(=O)OH, -C(=O)OR^{2C1},
 -C(=O)R^{2C1},
 -C(=O)NH₂, -C(=O)NHR^{2C1}, -C(=O)NR^{2C1}₂, -C(=O)NR^{2C2}R^{2C3},
 -NHC(=O)R^{2C1}, -NR^{2C1}C(=O)R^{2C1}, -NHC(=O)OR^{2C1}, -NR^{2C1}C(=O)OR^{2C1},
 -OC(=O)NH₂, -OC(=O)NHR^{2C1}, -OC(=O)NR^{2C1}₂, -OC(=O)NR^{2C2}R^{2C3},
 -NHC(=O)NH₂, -NHC(=O)NHR^{2C1},
 -NHC(=O)NR^{2C1}₂, -NHC(=O)NR^{2C2}R^{2C3},
 -NR^{2C1}C(=O)NH₂, -NR^{2C1}C(=O)NHR^{2C1},
 -NR^{2C1}C(=O)NR^{2C1}₂, -NR^{2C1}C(=O)NR^{2C2}R^{2C3},
 -NHS(=O)₂R^{2C1}, -NR^{2C1}S(=O)₂R^{2C1},
 -S(=O)₂NH₂, -S(=O)₂NHR^{2C1}, -S(=O)₂NR^{2C1}₂, -S(=O)₂NR^{2C2}R^{2C3},
 -S(=O)₂R^{2C1}, -S(=O)₂R^{2C1}, -OS(=O)₂R^{2C1} o -S(=O)₂OR^{2C1};

en los que:

cada $-L^{2C}$ es independientemente alquileo C_{1-5} alifático saturado;
 cada $-NR^{2C2}R^{2C3}$ es independientemente azetidino, pirrolidino, imidazolidino, pirazolidino, piperidino,
 piperazino, morfolino, azepino o diazepino, y está sustituido, de forma opcional, con uno o más grupos
 seleccionados de alquilo C_{1-3} alifático saturado, $-F$ y $-CF_3$;

5 cada $-R^{2C1}$ es independientemente:



10 cada $-R^{2D1}$ es independientemente alquilo C_{1-6} alifático saturado;

cada $-R^{2D2}$ es independientemente alqueno C_{2-6} alifático;

cada $-R^{2D3}$ es independientemente alquino C_{2-6} alifático;

cada $-R^{2D4}$ es independientemente cicloalquilo C_{3-6} saturado;

cada $-R^{2D5}$ es independientemente cicloalqueno C_{3-6} ;

15 cada $-R^{2D6}$ es independientemente heterociclico C_{3-8} no aromático;

cada $-R^{2D7}$ es independientemente carboarilo C_{6-10} ;

cada $-R^{2D8}$ es independientemente heteroarilo C_{5-10} ;

cada $-L^{2D}$ es independientemente alquileo C_{1-3} alifático saturado;

20 en los que:

cada $-R^{2D4}, -R^{2D5}, -R^{2D6}, -R^{2D7}$ y $-R^{2D8}$ está sustituido, de forma opcional, con uno o más sustituyentes $-R^{2E1}$
 y / o uno o más sustituyentes $-R^{2E2}$;

25 cada $-R^{2D1}, -R^{2D2}, -R^{2D3}$ y $-L^{2D}$ está sustituido, de forma opcional, con uno o más sustituyentes $-R^{2E2}$, y

en los que:

30 cada $-R^{2E1}$ es independientemente alquilo C_{1-4} alifático saturado, fenilo o bencilo;

cada $-R^{2E2}$ es independientemente:

$-F, -Cl, -Br, -I,$

$-CF_3, -OCF_3,$

$-OH, -L^{2F}-OH, -O-L^{2F}-OH,$

$-OR^{2F1}, -L^{2F}-OR^{2F1}, -O-L^{2F}-OR^{2F1},$

$-SH, -SR^{2F1},$

35 $-CN,$

$-NO_2,$

$-NH_2, -NHR^{2F1}, -NR^{2F1}_2, -NR^{2F2}R^{2F3},$

$-L^{2F}-NH_2, -L^{2F}-NHR^{2F1}, -L^{2F}-NR^{2F1}_2, -L^{2F}-NR^{2F2}R^{2F3},$

$-C(=O)OH, -C(=O)OR^{2F1}$

40 $-C(=O)NH_2, -C(=O)NHR^{2F1}, -C(=O)NR^{2F1}_2$ o $-C(=O)NR^{2F2}R^{2F3};$

en los que:

45 cada $-R^{2F1}$ es independientemente alquilo C_{1-4} alifático saturado, fenilo o bencilo;

cada $-L^{2F}$ es independientemente alquileo C_{1-5} alifático saturado; y

cada $-NR^{2F2}R^{2F3}$ es independientemente azetidino, pirrolidino, imidazolidino, pirazolidino, piperidino,
 piperazino, morfolino, azepino o diazepino, y está sustituido, de forma opcional, con uno o más grupos
 seleccionados de alquilo C_{1-3} , $-F$ y $-CF_3$.

50 con la condición de que el compuesto no sea un compuesto seleccionado de los siguientes compuestos:

(5-fenil-[1,2,4]triazolo[1,5-a]piridin-2-il)-amida del ácido ciclopropanocarboxílico (PP-001) (WW-001);

[5-(3-acetilamino-fenil)-[1,2,4]triazolo[1,5-a]piridin-2-il]-amida del ácido ciclopropanocarboxílico (PP-002)
 (WW-002);

55 {5-[4-(4-metil-piperazin-1-il)-fenil]-[1,2,4]triazolo[1,5-a]piridin-2-il}-amida del ácido ciclopropanocarboxílico
 (PP-003) (WW-003);

[5-(3-cloro-fenil)-[1,2,4]triazolo[1,5-a]piridin-2-il]-amida del ácido ciclopropanocarboxílico (PP-004) (WW-004);

[5-(4-metoxi-fenil)-[1,2,4]triazolo[1,5-a]piridin-2-il]-amida del ácido ciclopropanocarboxílico (PP-005)
 (WW-005);

60 [5-(6-metoxi-piridin-3-il)-[1,2,4]triazolo[1,5-a]piridin-2-il]-amida del ácido ciclopropanocarboxílico (PP-006)
 (WW-006);

[5-(3-fluoro-fenil)-[1,2,4]triazolo[1,5-a]piridin-2-il]-amida del ácido ciclopropanocarboxílico (PP-007)
 (WW-007);

[5-(4-hidroxi-3,5-dimetil-fenil)-[1,2,4]triazolo[1,5-a]piridin-2-il]-amida del ácido ciclopropanocarboxílico
 (PP-008) (WW-008);

65 4-[2-(ciclopropanocarbonil-amino)-[1,2,4]triazolo[1,5-a]piridin-5-il]-N-(2-dimetilamino-etil)-benzamida

- (PP-009) (WW-009);
 [5-(2,4-dimetoxi-fenil)-[1,2,4]triazolo[1,5-a]piridin-2-il]-amida del ácido ciclopropanocarboxílico (PP-010) (WW-010);
 5 [5-(3-metanosulfonilamino-fenil)-[1,2,4]triazolo[1,5-a]piridin-2-il]-amida del ácido ciclopropanocarboxílico (PP-011) (WW-011);
 [5-(2-dimetilamino-fenil)-[1,2,4]triazolo[1,5-a]piridin-2-il]-amida del ácido ciclopropanocarboxílico (PP-012);
 [5-(3-cloro-4-fluoro-fenil)-[1,2,4]triazolo[1,5-a]piridin-2-il]-amida del ácido ciclopropanocarboxílico (PP-013);
 [5-(3-trifluorometoxi-fenil)-[1,2,4]triazolo[1,5-a]piridin-2-il]-amida del ácido ciclopropanocarboxílico (PP-014);
 10 [5-((E)-estiril)-[1,2,4]triazolo[1,5-a]piridin-2-il]-amida del ácido ciclopropanocarboxílico (PP-015);
 (5-tiofen-3-il-[1,2,4]triazolo[1,5-a]piridin-2-il)-amida del ácido ciclopropanocarboxílico (PP-016);
 3-ciclohexil-N-[5-(4-hidroxi-3,5-dimetil-fenil)-[1,2,4]triazolo[1,5-a]piridin-2-il]-propionamida (PP-017);
 (5-tiofen-3-il-[1,2,4]triazolo[1,5-a]piridin-2-il)-amida del ácido ciclohexanocarboxílico (PP-018);
 3-metoxi-N-(5-tiofen-3-il-[1,2,4]triazolo[1,5-a]piridin-2-il)-propionamida (PP-021);
 15 4-[2-(ciclopropanocarbonil-amino)-[1,2,4]triazolo[1,5-a]piridin-5-il]-N-(2-hidroxi-etil)-benzamida (PP-022); y
 (5-furan-3-il-[1,2,4]triazolo[1,5-a]piridin-2-il)-amida del ácido ciclopropanocarboxílico (PP-023).

En una realización, $-R^{WA2}$ es independientemente $-R^{1A1}$.

En una realización, $-R^{WA2}$ es independientemente $-R^{1A4}$.

20 En una realización, $-R^{WA2}$ es independientemente $-L^{1A}-R^{1A4}$.

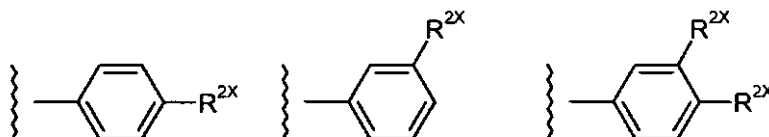
En una realización, $-Q^{5A}$ es independientemente $-R^{2A7}$.

25 En una realización, $-Q^{5A}$ es independientemente $-R^{2A8}$.

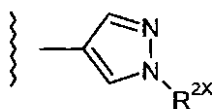
En una realización, $-Q^{5A}$ es independientemente $-NHR^{2C1}$.

En una realización, cada $-R^{1A4}$, si se encuentra presente, es independientemente cicloalquilo C_3 saturado.

30 En una realización, $-R^{2A7}$, si se encuentra presente, está seleccionado independientemente de grupos de las siguientes fórmulas, en las que cada $-R^{2X}$ es independientemente $-R^{2B1}$ o $-R^{2B2}$:



35 En una realización, $-R^{2A8}$, si se encuentra presente, está seleccionado independientemente de grupos de la siguiente fórmula, en la que cada $-R^{2X}$ es independientemente $-R^{2B1}$ o $-R^{2B2}$:



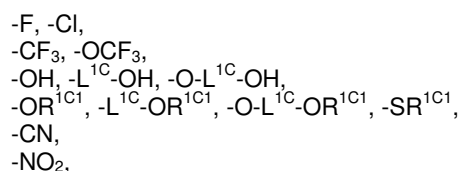
40 En una realización, $-R^{2A8}$, si se encuentra presente, es independientemente 2,3-dihidro-benzo[1,4]dioxin-6-ilo, y está sustituido de forma opcional.

En una realización (del aspecto primero o segundo):

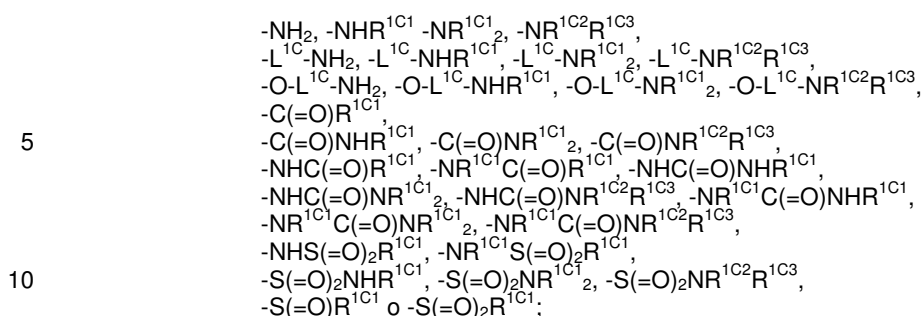
45 cada $-R^{1B1}$ es independientemente:



50 cada $-R^{1B2}$ es independientemente:

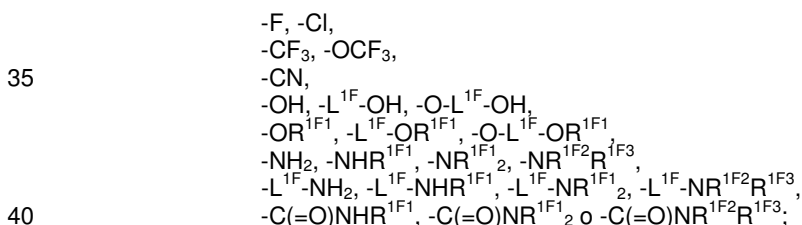


55



15
20
25
30

cada $-\text{L}^{1\text{C}}$ es alquileo C_{1-3} alifático saturado;
 cada $-\text{NR}^{1\text{C}2}\text{R}^{1\text{C}3}$ es independientemente pirrolidino, piperidino, piperazino o morfolino, y está sustituido, de forma opcional, con uno o más grupos seleccionados de alquilo C_{1-3} alifático saturado, $-\text{F}$ y $-\text{CF}_3$;
 cada $-\text{R}^{1\text{C}1}$ es independientemente: $-\text{R}^{1\text{D}1}$, $-\text{R}^{1\text{D}7}$, $-\text{R}^{1\text{D}8}$, $-\text{L}^{1\text{D}}-\text{R}^{1\text{D}7}$ o $-\text{L}^{1\text{D}}-\text{R}^{1\text{D}8}$;
 cada $-\text{L}^{1\text{D}}$, si se encuentra presente, es independientemente $-\text{CH}_2-$;
 cada $-\text{R}^{1\text{D}1}$, si se encuentra presente, es independientemente alquilo C_{1-3} alifático saturado;
 cada $-\text{R}^{1\text{D}4}$, si se encuentra presente, es independientemente cicloalquilo C_{5-6} saturado;
 cada $-\text{R}^{1\text{D}6}$, si se encuentra presente, es independientemente pirrolidinilo, piperidinilo, piperazinilo, morfolinilo, tetrahydrofuranoilo o tetrahidropiranilo, y está sustituido de forma opcional;
 cada $-\text{R}^{1\text{D}7}$, si se encuentra presente, es independientemente fenilo o naftilo, y está sustituido de forma opcional;
 cada $-\text{R}^{1\text{D}8}$, si se encuentra presente, es independientemente furanilo, tienilo, pirrolilo, imidazolilo, pirazolilo, triazolilo, oxazolilo, isoxazolilo, tiazolilo, isotiazolilo, piridilo, pirimidinilo o piridazinilo, y está sustituido de forma opcional; o
 cada $-\text{R}^{1\text{D}8}$, si se encuentra presente, es independientemente benzofuranilo, benzotienilo, benzopirrolilo, benzoimidazolilo, benzopirazolilo, benzotriazolilo, benzoxazolilo, benzoisoxazolilo, benzotiazolilo, benzoisotiazolilo, benzopiridilo, benzopiridinilo o benzopiridazinilo, y está sustituido de forma opcional;
 cada $-\text{R}^{1\text{E}1}$ es independientemente alquilo C_{1-4} alifático saturado;
 cada $-\text{R}^{1\text{E}2}$ es independientemente:



45

cada $-\text{R}^{1\text{F}1}$ es independientemente alquilo C_{1-4} alifático saturado;
 cada $-\text{L}^{1\text{F}}$ es alquileo C_{1-3} alifático saturado; y
 cada $-\text{NR}^{1\text{F}2}\text{R}^{1\text{F}3}$ es independientemente pirrolidino, piperidino, piperazino o morfolino, y está sustituido, de forma opcional, con uno o más grupos seleccionados de alquilo C_{1-3} , $-\text{F}$ y $-\text{CF}_3$.

En una realización (del aspecto primero o segundo):

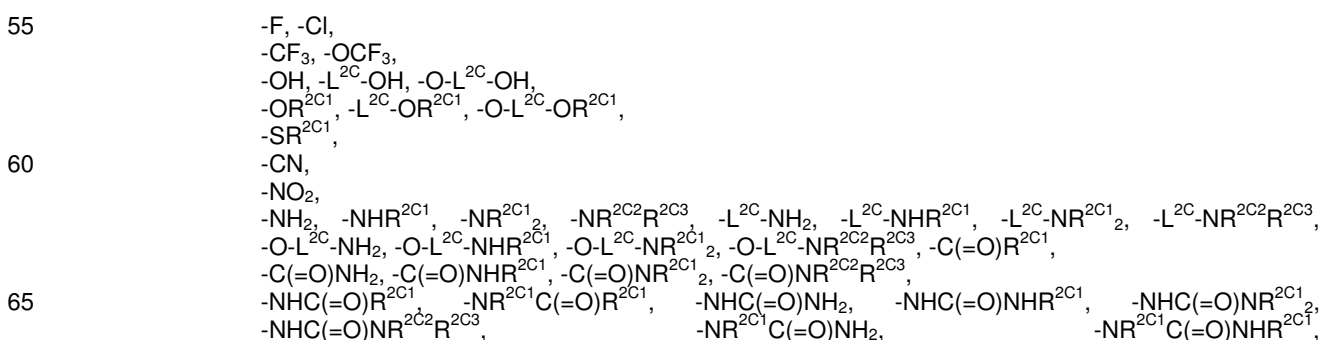
50

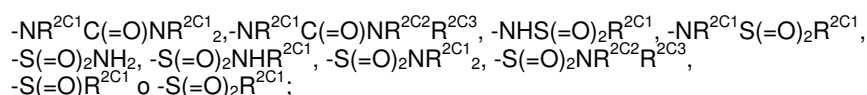
cada $-\text{R}^{2\text{B}1}$ es independientemente:

$$-\text{R}^{2\text{D}1}, -\text{R}^{2\text{D}2}, -\text{R}^{2\text{D}4}, -\text{R}^{2\text{D}7}, -\text{R}^{2\text{D}8}, -\text{L}^{2\text{D}}-\text{R}^{2\text{D}4}, -\text{L}^{2\text{D}}-\text{R}^{2\text{D}7} \text{ o } -\text{L}^{2\text{D}}-\text{R}^{2\text{D}8};$$

55

cada $-\text{R}^{2\text{B}2}$ es independientemente:





- 5 cada $-\text{L}^{2\text{C}}$ es alquileo C_{1-3} alifático saturado;
 cada $-\text{NR}^{2\text{C}2}\text{R}^{2\text{C}3}$ es independientemente pirrolidino, piperidino, piperazino o morfolino, y está sustituido, de forma opcional, con uno o más grupos seleccionados de alquilo C_{1-3} alifático saturado, $-\text{F}$ y $-\text{CF}_3$;
 cada $-\text{R}^{2\text{C}1}$ es independientemente: $-\text{R}^{2\text{D}1}$, $-\text{R}^{2\text{D}7}$, $-\text{R}^{2\text{D}8}$, $-\text{L}^{2\text{D}}-\text{R}^{2\text{D}7}$ o $-\text{L}^{2\text{D}}-\text{R}^{2\text{D}8}$;
 cada $-\text{L}^{2\text{D}}$, si se encuentra presente, es independientemente $-\text{CH}_2-$;
 10 cada $-\text{R}^{2\text{D}1}$, si se encuentra presente, es independientemente alquilo C_{1-3} alifático saturado;
 cada $-\text{R}^{2\text{D}4}$, si se encuentra presente, es independientemente cicloalquilo C_{5-6} saturado;
 cada $-\text{R}^{2\text{D}6}$, si se encuentra presente, es independientemente pirrolidinilo, piperidinilo, piperazinilo, morfolinilo, tetrahidrofuranilo o tetrahidropiranilo, y está sustituido de forma opcional;
 cada $-\text{R}^{2\text{D}7}$, si se encuentra presente, es independientemente fenilo o naftilo, y está sustituido de forma
 15 opcional;
 cada $-\text{R}^{2\text{D}8}$, si se encuentra presente, es independientemente furanilo, tienilo, pirrolilo, imidazolilo, pirazolilo, triazolilo, oxazolilo, isoxazolilo, tiazolilo, isotiazolilo, piridilo, pirimidinilo o piridazinilo, y está sustituido de forma opcional; o
 cada $-\text{R}^{2\text{D}8}$, si se encuentra presente, es independientemente benzofuranilo, benzotienilo, benzopirrolilo,
 20 benzoimidazolilo, benzopirazolilo, benzotriazolilo, benzoxazolilo, benzoisoxazolilo, benzotiazolilo, benzoisotiazolilo, benzopiridilo, benzopirimidinilo o benzopiridazinilo, y está sustituido de forma opcional;
 cada $-\text{R}^{2\text{E}1}$ es independientemente alquilo C_{1-4} alifático saturado;
 cada $-\text{R}^{2\text{E}2}$ es independientemente:

- 25 $-\text{F}$, $-\text{Cl}$,
 $-\text{CF}_3$, $-\text{OCF}_3$,
 $-\text{OH}$, $-\text{L}^{2\text{F}}-\text{OH}$, $-\text{O}-\text{L}^{2\text{F}}-\text{OH}$,
 $-\text{OR}^{2\text{F}1}$, $-\text{L}^{2\text{F}}-\text{OR}^{2\text{F}}$, $-\text{O}-\text{L}^{2\text{F}}-\text{OR}^{2\text{F}1}$,
 $-\text{CN}$,
 30 $-\text{NH}_2$, $-\text{NHR}^{2\text{F}1}$, $-\text{NR}^{2\text{F}1}_2$, $-\text{NR}^{2\text{F}2}\text{R}^{2\text{F}3}$,
 $-\text{L}^{2\text{F}}-\text{NH}_2$, $-\text{L}^{2\text{F}}-\text{NHR}^{2\text{F}1}$, $-\text{L}^{2\text{F}}-\text{NR}^{2\text{F}1}_2$, $-\text{L}^{2\text{F}}-\text{NR}^{2\text{F}2}\text{R}^{2\text{F}3}$,
 $-\text{C}(=\text{O})\text{NHR}^{2\text{F}1}$, $-\text{C}(=\text{O})\text{NR}^{2\text{F}1}_2$ o $-\text{C}(=\text{O})\text{NR}^{2\text{F}2}\text{R}^{2\text{F}3}$;

- 35 cada $-\text{R}^{2\text{F}1}$ es independientemente alquilo C_{1-4} alifático saturado;
 cada $-\text{L}^{2\text{F}}$ es alquileo C_{1-3} alifático saturado; y
 cada $-\text{NR}^{2\text{F}2}\text{R}^{2\text{F}3}$ es independientemente pirrolidino, piperidino, piperazino o morfolino, y está sustituido, de forma opcional, con uno o más grupos seleccionados de alquilo C_{1-3} , $-\text{F}$ y $-\text{CF}_3$.

- 40 En una realización del primer aspecto, el compuesto está seleccionado de los siguientes compuestos, y sales, hidratos y solvatos farmacéuticamente aceptables de los mismos:

- 45 XX-001, XX-002, XX-004, XX-005, XX-006, XX-007, XX-008, XX-009, XX-010, XX-011, XX-012, XX-014,
 XX-015, XX-016, XX-017, XX-018, XX-019, XX-021, XX-022, XX-023, XX-024, XX-025, XX-026, XX-027,
 XX-028, XX-029, XX-030, XX-031, XX-032, XX-033, XX-034, XX-035, XX-036, XX-037, XX-038, XX-040,
 XX-041, XX-042, XX-043, XX-044, XX-045, XX-046, XX-047, XX-048, XX-049, XX-052, XX-053, XX-054,
 XX-055, XX-056, XX-057, XX-059, XX-060, XX-061, XX-063, XX-064, XX-065, XX-066, XX-067, XX-069,
 XX-070, XX-071, XX-072, XX-073, XX-074, XX-075, XX-076, XX-077, XX-078, XX-079, XX-080, XX-081,
 XX-082, XX-083, XX-087, XX-088, XX-089, XX-090, XX-092, XX-093, XX-094, XX-095, XX-096, XX-097,
 XX-098, XX-099, XX-100, XX-101, XX-102, XX-103, XX-104, XX-105, XX-106, XX-107, XX-108, XX-109,
 50 XX-110, XX-111, XX-112, XX-113, XX-114, XX-115, XX-116, XX-117, XX-118, XX-119, XX-120, XX-121,
 XX-122, XX-123, XX-124, XX-125, XX-126, XX-127, XX-128, XX-129, XX-130, XX-131, XX-132, XX-133,
 XX-134, XX-135, XX-136, XX-137, XX-138, XX-139, XX-140, XX-141, XX-142, XX-143, XX-144, XX-145,
 XX-146, XX-147, XX-148, XX-149, XX-150, XX-151, XX-153, XX-154, XX-155, XX-156, XX-157, XX-158,
 XX-159, XX-160, XX-161, XX-162, XX-163, XX-164, XX-165, XX-166, XX-167, XX-168, XX-169, XX-170,
 55 XX-171, XX-172, XX-173, XX-174, XX-175, XX-176, XX-177, XX-178, XX-179, XX-180, XX-181, XX-182,
 XX-183, XX-184, XX-185, XX-186, XX-187, XX-188, XX-189, XX-190, XX-191, XX-192, XX-193, XX-194,
 XX-195, XX-196, XX-197, XX-198, XX-199, XX-200, XX-201, XX-202, XX-203, XX-204, XX-205, XX-206,
 XX-207, XX-208, XX-209, XX-210, XX-211, XX-212, XX-213, XX-215, XX-216, XX-217, XX-218, XX-219,
 XX-220, XX-221, XX-222, XX-223, XX-224, XX-225, XX-226, XX-227, XX-228, XX-229, XX-230, XX-231,
 60 XX-232, XX-233, XX-234, XX-235, XX-236, XX-237, XX-238, XX-239, XX-240, XX-241, XX-242, XX-243,
 XX-244, XX-245, XX-246, XX-247, XX-248, XX-249, XX-250, XX-251, XX-252, XX-253, XX-254, XX-255,
 XX-256, XX-257, XX-258, XX-259, XX-260, XX-261, XX-262, XX-263, XX-264, XX-265, XX-266, XX-267,
 XX-268, XX-269, XX-270, XX-271, XX-272, XX-273, XX-274, XX-275, XX-276, XX-278, XX-279, XX-280,
 XX-282, XX-283, XX-284, XX-285, XX-286, XX-287, XX-288, XX-289, XX-290, XX-291, XX-292, XX-295,
 65 XX-296, XX-297, XX-298, XX-299, XX-300, XX-301, XX-302, XX-303, XX-304, XX-305, XX-306, XX-307,
 XX-308, XX-309, XX-312, XX-313, XX-314, XX-315, XX-316, XX-318, XX-319, XX-320, XX-321, XX-322,

5 XX-326, XX-328, XX-329, XX-330, XX-331, XX-332, XX-333, XX-334, XX-335, XX-336, XX-337, XX-338,
 XX-339, XX-340, XX-341, XX-342, XX-343, XX-344, XX-345, XX-349, XX-350, XX-351, XX-352, XX-353,
 XX-354, XX-355, XX-356, XX-357, XX-358, XX-359, XX-360, XX-361, XX-362, XX-365, XX-366, XX-367,
 XX-368, XX-369, XX-374, XX-375, XX-377, XX-378, XX-379, XX-380, XX-381, XX-382, XX-383, XX-384,
 XX-385, XX-386, XX-387, XX-388, XX-389, XX-390, XX-391, XX-392, XX-393, XX-394, XX-395, XX-396,
 XX-397, XX-398, XX-399, XX-400, XX-401, XX-402, XX-403, XX-404, XX-405, XX-407, XX-408, XX-409,
 XX-410, XX-411, XX-412, XX-413, XX-414, XX-415, XX-416, XX-417, XX-418, XX-419, XX-420, XX-421,
 XX-422, XX-423, XX-432, XX-433, XX-434, XX-438, XX-440, XX-441, XX-442, XX-443, XX-444, XX-445,
 10 XX-446, XX-447, XX-448, XX-449, XX-450, XX-451, XX-452, XX-453, XX-454, XX-455, XX-456, XX-457,
 XX-458, XX-459, XX-460, XX-462, XX-463, XX-464, XX-465, XX-466, XX-467, XX-468, y XX-469.

En una realización del segundo aspecto, el compuesto está seleccionado de los siguientes compuestos, y sales, hidratos y solvatos farmacéuticamente aceptables de los mismos:

15 WW-012, WW-013, WW-014, WW-015, WW-016, WW-017, WW-019, WW-020, WW-021, WW-022, WW-023,
 WW-024, WW-025, WW-026, WW-027, WW-028, WW-029, WW-030, WW-031, WW-032, WW-033, WW-034,
 WW-035, WW-036, WW-037, WW-038, WW-039, WW-040, WW-041, WW-042, WW-043, WW-044, WW-046,
 WW-047, WW-048, WW-049, WW-050, WW-051, WW-052, WW-053, WW-054, WW-055, WW-057, WW-058,
 20 WW-060, WW-061, WW-062, WW-063, WW-064, WW-067, WW-068, WW-069, WW-070, WW-071, WW-073,
 WW-074, WW-075, WW-076, WW-077, WW-078, WW-079, WW-080, WW-081, WW-082, WW-083, WW-084,
 WW-086, WW-087, WW-088, WW-089, WW-090, WW-091, WW-093, WW-094, WW-095, WW-096, WW-097,
 WW-098, WW-099, WW-100, WW-101, WW-102, WW-103, WW-104, WW-105, WW-107, WW-108, WW-109,
 WW-110, WW-112, WW-113, WW-114, WW-115, WW-116, WW-117, WW-118, WW-119, WW-120, WW-121,
 WW-122, WW-124, WW-125, WW-127, WW-128, WW-129, WW-130, WW-131, WW-132, WW-134, WW-135,
 25 WW-136, WW-137, WW-138, WW-139, WW-140, WW-141, WW-142, WW-143, WW-144, WW-147, WW-148,
 WW-150, WW-151, WW-152, WW-153, WW-154, WW-155, WW-156, WW-157, WW-158, WW-159, WW-160,
 WW-161, WW-162, WW-163, WW-165, WW-166, y WW-167.

30 Un tercer aspecto de la invención es una composición farmacéutica que comprende un compuesto del aspecto primero o segundo, y un vehículo o diluyente farmacéuticamente aceptable.

Un cuarto aspecto de la invención es un compuesto del aspecto primero o segundo, para su uso en el tratamiento del cuerpo humano o animal mediante terapia.

35 Un quinto aspecto de la invención es un compuesto del aspecto primero o segundo, para su uso en un método de tratamiento de:

40 una afección proliferativa; o cáncer; o
 cáncer de tumor sólido; o
 cáncer de tumor líquido; o
 cáncer hematológico; o
 cáncer de colon, cáncer gástrico, cáncer de mama, cáncer de pulmón, leucemia mieloide aguda, cáncer de
 tiroides, cáncer ocular, cáncer de próstata, cáncer de melanoma ocular, cáncer de ovario, cáncer renal,
 45 cáncer de piel o carcinoma de células escamosas.

Un sexto aspecto de la invención es el uso de un compuesto del aspecto primero o segundo en la preparación de un medicamento para el tratamiento de:

50 una afección proliferativa; o
 cáncer; o
 cáncer de tumor sólido; o
 cáncer de tumor líquido; o
 cáncer hematológico; o
 55 cáncer de colon, cáncer gástrico, cáncer de mama, cáncer de pulmón, leucemia mieloide aguda, cáncer de
 tiroides, cáncer ocular, cáncer de próstata, cáncer de melanoma ocular, cáncer de ovario, cáncer renal,
 cáncer de piel o carcinoma de células escamosas.

Descripción detallada de la invención

60 Se describen en el presente documento determinados compuestos de triazolo (a los que se hace referencia en el presente documento como compuestos de TAZ), tal como se describe en el presente documento.

Otro aspecto de la invención se refiere a una composición (por ejemplo, una composición farmacéutica) que comprende un compuesto de TAZ, tal como se describe en el presente documento, y un vehículo o un diluyente farmacéuticamente aceptables.

También se describe en el presente documento un método para preparar una composición (por ejemplo, una composición farmacéutica) que comprende la etapa de mezclar un compuesto de TAZ, tal como se describe en el presente documento, y un vehículo o diluyente farmacéuticamente aceptable.

- 5 También se describe en el presente documento un método de inhibición de la función de receptor tirosina quinasa AXL en una célula, *in vitro* o *in vivo*, que comprende poner en contacto la célula con una cantidad eficaz de un compuesto de TAZ, tal como se describe en el presente documento.

- 10 También se describe en el presente documento un método de regulación (por ejemplo, inhibición) de la proliferación celular (por ejemplo, proliferación de una célula), inhibición de la progresión del ciclo celular, promoción de la apoptosis, o una combinación de una o más de estas, *in vitro* o *in vivo*, que comprende poner en contacto una célula con una cantidad eficaz de un compuesto de TAZ, tal como se describe en el presente documento.

- 15 También se describe en el presente documento un método de tratamiento que comprende administrar, a un sujeto que necesita de tratamiento, una cantidad terapéuticamente efectiva de un compuesto de TAZ, tal como se describe en el presente documento, preferiblemente en forma de una composición farmacéutica.

- 20 También se describe en el presente documento un compuesto de TAZ tal como se describe en el presente documento para su uso en un método de tratamiento del cuerpo humano o animal mediante terapia.

También se describe en el presente documento el uso de un compuesto de TAZ, tal como se describe en el presente documento, en la preparación de un medicamento para su uso en el tratamiento.

- 25 En una realización, el tratamiento es el tratamiento de una enfermedad o afección que está mediada por el receptor tirosina quinasa AXL.

En una realización, el tratamiento es el tratamiento de una enfermedad o afección que se mejora por la inhibición de la función de receptor tirosina quinasa AXL.

- 30 En una realización, el tratamiento es el tratamiento de una afección proliferativa.

En una realización, el tratamiento es el tratamiento de cáncer.

- 35 En una realización, el tratamiento es el tratamiento de cáncer de tumor sólido.

En una realización, el tratamiento es el tratamiento de cáncer de tumor líquido.

En una realización, el tratamiento es el tratamiento de cáncer hematológico.

- 40 En una realización, el tratamiento es el tratamiento de: cáncer de colon, cáncer gástrico, cáncer de mama, cáncer de pulmón, leucemia mieloide aguda, cáncer de tiroides, cáncer ocular, cáncer de próstata, cáncer de melanoma ocular, cáncer de ovario, cáncer renal, cáncer de piel o carcinoma de células escamosas.

- 45 También se describe en el presente documento un kit que comprende (a) un compuesto de TAZ, tal como se describe en el presente documento, preferiblemente provisto como una composición farmacéutica y en un recipiente adecuado y / o con un envasado adecuado; y (b) instrucciones para su uso, por ejemplo, instrucciones escritas acerca de cómo administrar el compuesto.

- 50 También se describe en el presente documento un compuesto de TAZ que puede obtenerse mediante un método de síntesis tal como se describe en el presente documento, o un método que comprende un método de síntesis tal como se describe en el presente documento.

- 55 También se describe en el presente documento un compuesto de TAZ que se obtiene mediante un método de síntesis tal como se describe en el presente documento, o un método que comprende un método de síntesis tal como se describe en el presente documento.

También se describen en el presente documento productos intermedios novedosos, tal como se describe en el presente documento, que son adecuados para su uso en los métodos de síntesis que se describen en el presente documento.

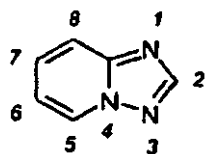
- 60 También se describe en el presente documento el uso de tales productos intermedios novedosos, tal como se describe en el presente documento, en los métodos de síntesis que se describen en el presente documento.

Compuestos

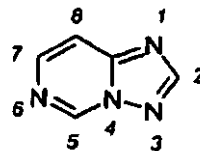
- 65 Se describen en el presente documento determinadas [1,2,4]triazolo[1,5-a]piridinas y [1,2,4]triazolo[1,5-c]pirimidinas

(a las que, por conveniencia, se hace referencia de manera colectiva en el presente documento como “compuestos de triazolo” o “compuestos de TAZ”) que son 2-aminas o 2-amidas.

En una realización especialmente preferida, los compuestos son 2-aminas.

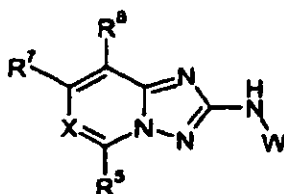


(1,2,4)Triazolo[1,5-a]piridina



[1,2,4]Triazolo[1,5-c]pirimidina

5 En una realización, los compuestos están seleccionados de compuestos de la siguiente fórmula, y sales, hidratos y solvatos farmacéuticamente aceptables de los mismos:



10 en la que:

-X= es independientemente -CR⁶= o -N=;

15 y en la que:

si -X= es -CR⁶=, entonces:

20 -R⁵ es independientemente -R^{5A};
 -R⁶ es independientemente -R^{6A};
 -R⁷ es independientemente -R^{7A};
 -R⁸ es independientemente -R^{8A}; y
 -W es independientemente -W^A;

25 en los que:

30 -R^{5A} es independientemente -Q^{5A};
 -R^{6A} es independientemente -H o -Q^{6A};
 -R^{7A} es independientemente -H o -Q^{7A};
 -R^{8A} es independientemente -H o -Q^{8A}; y
 -W^A es independientemente -R^{WA1} o -C(=O)R^{WA2};

si -X= es -N=, entonces:

35 -R⁵ es independientemente -R^{5B};
 -R⁷ es independientemente -R^{7B};
 -R⁸ es independientemente -R^{8B}; y
 -W es independientemente -W^B;

40 en los que:

45 -R^{5B} es independientemente -Q^{5B};
 -R^{7B} es independientemente -H o -Q^{7B};
 -R^{8B} es independientemente -H o -Q^{8B}; y
 -W^B es independientemente -R^{WB1} o -C(=O)R^{WB2}.

“Aminas” y “Amidas”

En una realización (“aminas”):

50 -W^A es independientemente -R^{WA1}; y

$-W^B$ es independientemente $-R^{WB1}$.

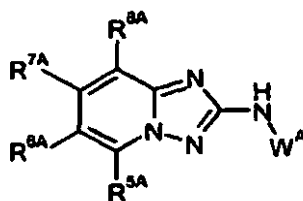
El grupo $-X=$

5 En una realización, $-X=$ es independientemente $-CR^6=$ o $-N=$.

En una realización

10 $-X=$ es independientemente $-CR^6=$;
 $-R^5$ es independientemente $-R^{5A}$;
 $-R^8$ es independientemente $-R^{6A}$;
 $-R^7$ es independientemente $-R^{7A}$;
 $-R^8$ es independientemente $-R^{8A}$; y
 $-W$ es independientemente $-W^A$;

15 como, por ejemplo, en:



20 El grupo $-W^A$

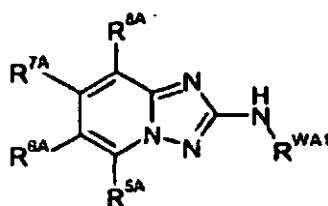
En una realización, $-W^A$ es independientemente $-R^{WA1}$.

Combinaciones de los grupos $-X=$ y $-W$

25 En una realización:

30 $-X=$ es independientemente $-CR^6=$;
 $-R^5$ es independientemente $-R^{5A}$;
 $-R^6$ es independientemente $-R^{6A}$;
 $-R^7$ es independientemente $-R^{7A}$;
 $-R^8$ es independientemente $-R^{8A}$;
 $-W$ es independientemente $-W^A$; y
 $-W^A$ es independientemente $-R^{WA1}$;

35 como, por ejemplo, en:



40 El grupo $-R^{6A}$

En una realización, $-R^{6A}$, si se encuentra presente, es independientemente $-H$.

El grupo $-R^{7A}$

45 En una realización, $-R^{7A}$ es independientemente $-H$.

El grupo $-R^{8A}$

50 En una realización, $-R^{8A}$ es independientemente $-H$.

El grupo -R^{WA1}

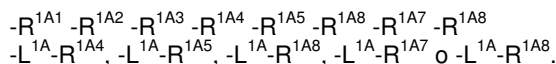
En una realización, -R^{WA1}, si se encuentra presente, es independientemente -R^{1A7} o -R^{1A8}.

5 En una realización, -R^{WA1}, si se encuentra presente, es independientemente -R^{1A7}.

En una realización, -R^{WA1}, si se encuentra presente, es independientemente -R^{1A8}.

El grupo -R^{WA2}

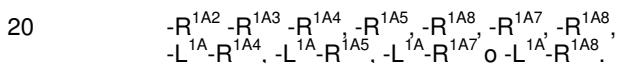
10 En una realización, -R^{WA2}, si se encuentra presente, es independientemente:



15

El grupo -R^{WB1}

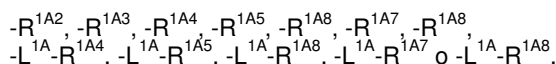
En una realización, -R^{WB1}, si se encuentra presente, es independientemente:



20

El grupo -R^{WB2}

25 En una realización, -R^{WB2}, si se encuentra presente, es independientemente:



30 Los grupos asociados con -R^{WA1}, -R^{WA2}, -R^{WB1} y -R^{WB2}

En una realización

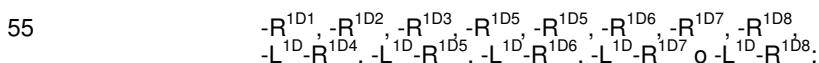
- 35 cada -R^{1A1} es independientemente alquilo C₁₋₆ alifático saturado;
 cada -R^{1A2} es independientemente alqueno C₂₋₆ alifático;
 cada -R^{1A3} es independientemente alquino C₂₋₆ alifático;
 cada -R^{1A4} es independientemente cicloalquilo C₃₋₆ saturado;
 cada -R^{1A5} es independientemente cicloalqueno C₃₋₆;
 cada -R^{1A6} es independientemente heterociclilo C₃₋₈ no aromático;
 40 cada -R^{1A7} es independientemente carboarilo C₆₋₁₀;
 cada -R^{1A8} es independientemente heteroarilo C₅₋₁₀;
 cada -L^{1A} es independientemente alqueno C₁₋₃ alifático saturado;

en los que:

- 45 cada -R^{1A4}, -R^{1A5}, -R^{1A6}, -R^{1A7} y -R^{1A8} está sustituido de forma opcional, por ejemplo, con uno o más sustituyentes -R^{1B1} y / o uno o más sustituyentes -R^{1B2}, y
 cada -R^{1A1}, -R^{1A2}, -R^{1A3} y -L^{1A} está sustituido de forma opcional, por ejemplo, con uno o más sustituyentes
 50 -R^{1B2},

en los que:

cada -R^{1B1} es independientemente:



55

cada -R^{1B2} es independientemente:

- 60 -F, -Cl, -Br, -I,
 -CF₃, -OCF₃,
 -OH, -L^{1C}-OH, -O-L^{1C}-OH,
 -OR^{1C1}, -L^{1C}-OR^{1C1}, -O-L^{1C}-OR^{1C1},
 -SH, -SR^{1C1},
 65 -CN,
 -NO₂,

$-\text{NH}_2, -\text{NHR}^{1\text{C}1}, -\text{NR}^{1\text{C}1}, -\text{NR}^{1\text{C}2}\text{R}^{1\text{C}3},$
 $-\text{L}^{1\text{C}}-\text{NH}_2, -\text{L}^{1\text{C}}-\text{NHR}^{1\text{C}1}, -\text{L}^{1\text{C}}-\text{NR}^{1\text{C}1}, -\text{L}^{1\text{C}}-\text{NR}^{1\text{C}2}\text{R}^{1\text{C}3},$
 $-\text{O}-\text{L}^{1\text{C}}-\text{NH}_2, -\text{O}-\text{L}^{1\text{C}}-\text{NHR}^{1\text{C}1}, -\text{O}-\text{L}^{1\text{C}}-\text{NR}^{1\text{C}1}, -\text{O}-\text{L}^{1\text{C}}-\text{NR}^{1\text{C}2}\text{R}^{1\text{C}3},$
 $-\text{C}(=\text{O})\text{OH}, -\text{C}(=\text{O})\text{OR}^{1\text{C}1},$
 $-\text{C}(=\text{O})\text{R}^{1\text{C}1},$
 $-\text{C}(=\text{O})\text{NH}_2, -\text{C}(=\text{O})\text{NHR}^{1\text{C}1}, -\text{C}(=\text{O})\text{NR}^{1\text{C}1}, -\text{C}(=\text{O})\text{NR}^{1\text{C}2}\text{R}^{1\text{C}3},$
 $-\text{NHC}(=\text{O})\text{R}^{1\text{C}1}, -\text{NR}^{1\text{C}1}\text{C}(=\text{O})\text{R}^{1\text{C}1}, -\text{NHC}(=\text{O})\text{OR}^{1\text{C}1}, -\text{NR}^{1\text{C}1}\text{C}(=\text{O})\text{OR}^{1\text{C}1},$
 $-\text{OC}(=\text{O})\text{NH}_2, -\text{OC}(=\text{O})\text{NHR}^{1\text{C}1}, -\text{OC}(=\text{O})\text{NR}^{1\text{C}1}, -\text{OC}(=\text{O})\text{NR}^{1\text{C}2}\text{R}^{1\text{C}3},$
 $-\text{NHC}(=\text{O})\text{NH}_2, -\text{NHC}(=\text{O})\text{NHR}^{1\text{C}1},$
 $-\text{NHC}(=\text{O})\text{NR}^{1\text{C}1}, -\text{NHC}(=\text{O})\text{NR}^{1\text{C}2}\text{R}^{1\text{C}3},$
 $-\text{NR}^{1\text{C}1}\text{C}(=\text{O})\text{NH}_2, -\text{NR}^{1\text{C}1}\text{C}(=\text{O})\text{NHR}^{1\text{C}1},$
 $-\text{NR}^{1\text{C}1}\text{C}(=\text{O})\text{NR}^{1\text{C}1}, -\text{NR}^{1\text{C}1}\text{C}(=\text{O})\text{NR}^{1\text{C}2}\text{R}^{1\text{C}3},$
 $-\text{NHS}(=\text{O})_2\text{R}^{1\text{C}1}, -\text{NR}^{1\text{C}1}\text{S}(=\text{O})_2\text{R}^{1\text{C}1},$
 $-\text{S}(=\text{O})_2\text{NH}_2, -\text{S}(=\text{O})_2\text{NHR}^{1\text{C}1}, -\text{S}(=\text{O})_2\text{NR}^{1\text{C}1}, -\text{S}(=\text{O})_2\text{NR}^{1\text{C}2}\text{R}^{1\text{C}3},$
 $-\text{S}(=\text{O})\text{R}^{1\text{C}1}, -\text{S}(=\text{O})_2\text{R}^{1\text{C}1}, -\text{OS}(=\text{O})_2\text{R}^{1\text{C}1}$ o $-\text{S}(=\text{O})_2\text{OR}^{1\text{C}1};$

en los que:

cada $-\text{L}^{1\text{C}}$ - es independientemente alquileo C_{1-5} alifático saturado;
 en cada grupo $-\text{NR}^{1\text{C}2}\text{R}^{1\text{C}3}$, $\text{R}^{1\text{C}2}$ y $\text{R}^{1\text{C}3}$, tomado junto con el átomo de nitrógeno al que están unidos, forman un anillo no aromático de 4-, 5-, 6-, o 7 miembros que tiene exactamente 1 heteroátomo en el anillo o exactamente 2 heteroátomos en el anillo, en el que uno de dichos exactamente 2 heteroátomos en el anillo es N, y el otro de dichos exactamente 2 heteroátomos en el anillo es independientemente N u O;
 cada $-\text{R}^{1\text{C}1}$ es independientemente:

$-\text{R}^{1\text{D}1}, -\text{R}^{1\text{D}2}, -\text{R}^{1\text{D}3}, -\text{R}^{1\text{D}4}, -\text{R}^{1\text{D}5}, -\text{R}^{1\text{D}6}, -\text{R}^{1\text{D}7}, -\text{R}^{1\text{D}8}$
 $-\text{L}^{1\text{D}}-\text{R}^{1\text{D}4}, -\text{L}^{1\text{D}}-\text{R}^{1\text{D}5}, -\text{L}^{1\text{D}}-\text{R}^{1\text{D}6}, -\text{L}^{1\text{D}}-\text{R}^{1\text{D}7}$ o $-\text{L}^{1\text{D}}-\text{R}^{1\text{D}8},$

cada $-\text{R}^{1\text{D}1}$ es independientemente alquilo C_{1-6} alifático saturado;
 cada $-\text{R}^{1\text{D}2}$ es independientemente alqueno C_{2-6} alifático;
 cada $-\text{R}^{1\text{D}3}$ es independientemente alquino C_{2-6} alifático;
 cada $-\text{R}^{1\text{D}4}$ es independientemente cicloalquilo C_{3-6} saturado;
 cada $-\text{R}^{1\text{D}5}$ es independientemente cicloalqueno C_{3-6} ;
 cada $-\text{R}^{1\text{D}6}$ es independientemente heterociclilo C_{3-8} no aromático;
 cada $-\text{R}^{1\text{D}7}$ es independientemente carboarilo C_{6-10} ;
 cada $-\text{R}^{1\text{D}8}$ es independientemente heteroarilo C_{5-10} ;
 cada $-\text{L}^{1\text{D}}$ - es independientemente alquileo C_{1-3} alifático saturado;

en los que:

cada $-\text{R}^{1\text{D}4}, -\text{R}^{1\text{D}5}, -\text{R}^{1\text{D}6}, -\text{R}^{1\text{D}7}$ y $-\text{R}^{1\text{D}8}$ está sustituido de forma opcional, por ejemplo, con uno o más sustituyentes $-\text{R}^{1\text{E}1}$ y /o uno o más sustituyentes $-\text{R}^{1\text{E}2}$,
 cada $-\text{R}^{1\text{D}1}, -\text{R}^{1\text{D}2}, -\text{R}^{1\text{D}3}$ y $-\text{L}^{1\text{D}}$ - está sustituido de forma opcional, por ejemplo, con uno o más sustituyentes $-\text{R}^{1\text{E}2}$, y

en los que:

cada $-\text{R}^{1\text{E}1}$ es independientemente alquilo C_{1-4} alifático saturado, fenilo o bencilo;
 cada $-\text{R}^{1\text{E}2}$ es independientemente:

$-\text{F}, -\text{Cl}, -\text{Br}, -\text{I},$
 $-\text{CF}_3, -\text{OCF}_3,$
 $-\text{OH}, -\text{L}^{1\text{F}}-\text{OH}, -\text{O}-\text{L}^{1\text{F}}-\text{OH},$
 $-\text{OR}^{1\text{F}1}, -\text{L}^{1\text{F}}-\text{OR}^{1\text{F}1}, -\text{O}-\text{L}^{1\text{F}}-\text{OR}^{1\text{F}1},$
 $-\text{SH}, -\text{SR}^{1\text{F}1},$
 $-\text{CN},$
 $-\text{NO}_2,$
 $-\text{NH}_2, -\text{NHR}^{1\text{F}1}, -\text{NR}^{1\text{F}1}, -\text{NR}^{1\text{F}2}\text{R}^{1\text{F}3},$
 $-\text{L}^{1\text{F}}-\text{NH}_2, -\text{L}^{1\text{F}}-\text{NHR}^{1\text{F}1}, -\text{L}^{1\text{F}}-\text{NR}^{1\text{F}1}, -\text{L}^{1\text{F}}-\text{NR}^{1\text{F}2}\text{R}^{1\text{F}3},$
 $-\text{C}(=\text{O})\text{OH}, -\text{C}(=\text{O})\text{OR}^{1\text{F}1},$
 $-\text{C}(=\text{O})\text{NH}_2, -\text{C}(=\text{O})\text{NHR}^{1\text{F}1}, -\text{C}(=\text{O})\text{NR}^{1\text{F}1}$ o $-\text{C}(=\text{O})\text{NR}^{1\text{F}2}\text{R}^{1\text{F}3};$

en los que:

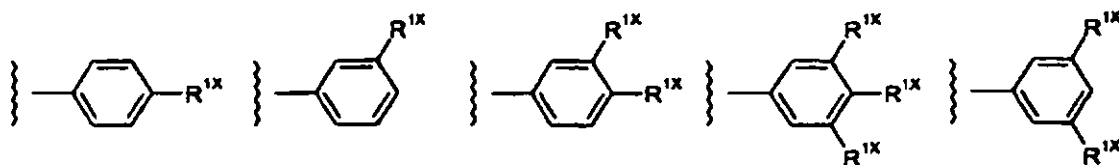
cada $-\text{R}^{1\text{F}1}$ es independientemente alquilo C_{1-4} alifático saturado, fenilo o bencilo;
 cada $-\text{L}^{1\text{F}}$ - es independientemente alquileo C_{1-5} alifático saturado; y

en cada grupo $-NR^{1F2}R^{1F3}$, R^{1F2} y R^{1F3} , tomado junto con el átomo de nitrógeno al que están unidos, forman un anillo no aromático de 4-, 5-, 6-, o 7 miembros que tiene exactamente 1 heteroátomo en el anillo o exactamente 2 heteroátomos en el anillo, en el que uno de dichos exactamente 2 heteroátomos en el anillo es N, y el otro de dichos exactamente 2 heteroátomos en el anillo es independientemente N u O.

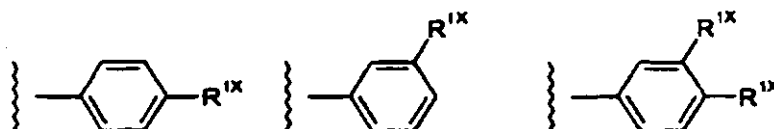
5 En una realización, cada $-R^{1A7}$, si se encuentra presente, es independientemente fenilo o naftilo, y está sustituido de forma opcional.

10 En una realización, cada $-R^{1A7}$, si se encuentra presente, es independientemente fenilo, y está sustituido de forma opcional.

En una realización, cada $-R^{1A7}$, si se encuentra presente, está seleccionado independientemente de grupos de las siguientes fórmulas, en las que cada $-R^{1X}$ es independientemente $-R^{1B1}$ o $-R^{1B2}$:



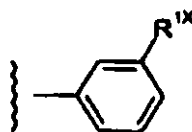
15 En una realización, cada $-R^{1A7}$, si se encuentra presente, está seleccionado independientemente de grupos de las siguientes fórmulas, en las que cada $-R^{1X}$ es independientemente $-R^{1B1}$ o $-R^{1B2}$:



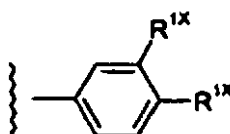
20 En una realización, cada $-R^{1A1}$, si se encuentra presente, está seleccionado independientemente de grupos de la siguiente fórmula, en la que cada $-R^{1X}$ es independientemente $-R^{1B1}$ o $-R^{1B2}$:



25 En una realización, cada $-R^{1A7}$, si se encuentra presente, está seleccionado independientemente de grupos de la siguiente fórmula, en la que cada $-R^{1X}$ es independientemente $-R^{1B1}$ o $-R^{1B2}$:



30 En una realización, cada $-R^{1A7}$, si se encuentra presente, está seleccionado independientemente de grupos de la siguiente fórmula, en la que cada $-R^{1X}$ es independientemente $-R^{1B1}$ o $-R^{1B2}$:



35 En una realización, cada $-R^{1A8}$, si se encuentra presente, es independientemente heteroarilo C_{5-6} , y está sustituido de forma opcional.

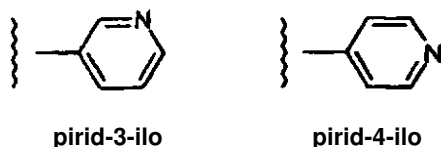
40 En una realización, cada $-R^{1A8}$, si se encuentra presente, es independientemente furanilo, tienilo, pirrolilo, imidazolilo, pirazolilo, triazolilo, oxazolilo, isoxazolilo, tiazolilo, isotiazolilo, piridilo, pirimidinilo o piridazinilo, y está sustituido de

forma opcional.

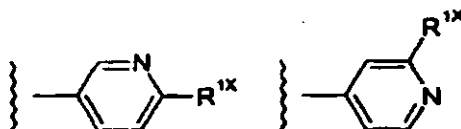
En una realización, cada $-R^{1A8}$, si se encuentra presente, es independientemente furanilo, tienilo, piridilo o pirimidinilo, y está sustituido de forma opcional.

5 En una realización, cada $-R^{1A8}$, si se encuentra presente, es independientemente piridilo, y está sustituido de forma opcional.

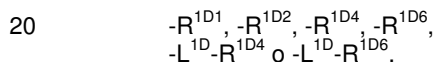
10 En una realización, cada $-R^{1A8}$, si se encuentra presente, es independientemente pirid-3-ilo o pirid-4-ilo, y está sustituido de forma opcional.



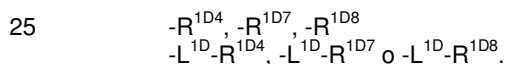
15 En una realización, cada $-R^{1A8}$, si se encuentra presente, está seleccionado independientemente de grupos de las siguientes fórmulas, en las que cada $-R^{1X}$ es independientemente $-R^{1B1}$ o $-R^{1B2}$:



En una realización, cada $-R^{1B1}$ es independientemente:



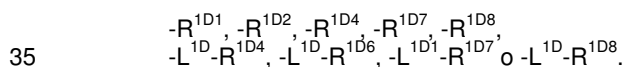
En una realización, cada $-R^{1B1}$ es independientemente:



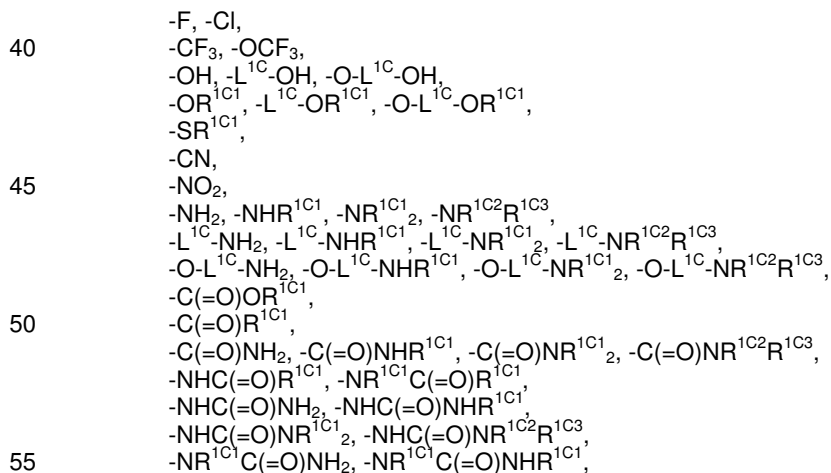
En una realización, cada $-R^{1B1}$ es independientemente:

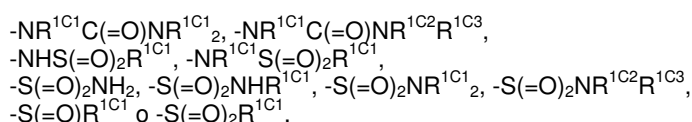


En una realización, cada $-R^{1B1}$ es independientemente:

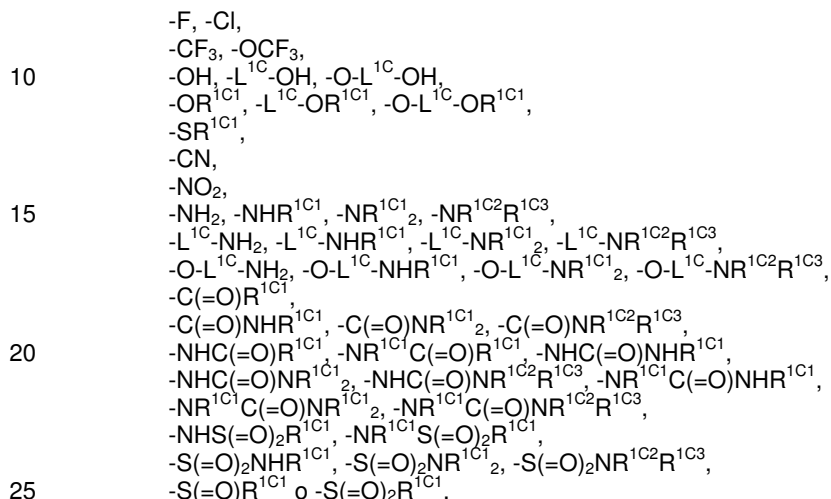


En una realización, cada $-R^{1B2}$ es independientemente:





5 En una realización, cada $-\text{R}^{1\text{B}2}$ es independientemente:

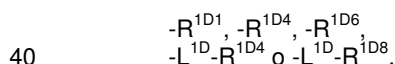


En una realización, cada $-\text{L}^{1\text{C}}$ es alquileo C_{1-3} alifático saturado.

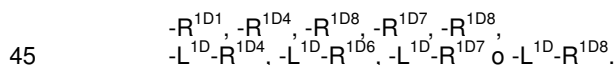
30 En una realización, cada $-\text{NR}^{1\text{C}2}\text{R}^{1\text{C}3}$ es independientemente azetidino, pirrolidino, imidazolidino, pirazolidino, piperidino, piperazino, morfolino, azepino o diazepino, y está sustituido de forma opcional, por ejemplo, con uno o más grupos seleccionados de alquilo C_{1-3} alifático saturado, $-\text{F}$ y $-\text{CF}_3$.

35 En una realización, cada $-\text{NR}^{1\text{C}2}\text{R}^{1\text{C}3}$ es independientemente pirrolidino, piperidino, piperazino o morfolino, y está sustituido de forma opcional, por ejemplo, con uno o más grupos seleccionados de alquilo C_{1-3} alifático saturado, $-\text{F}$ y $-\text{CF}_3$.

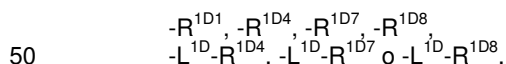
En una realización, cada $-\text{R}^{1\text{C}1}$ es independientemente:



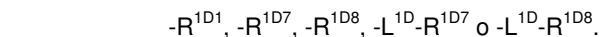
En una realización, cada $-\text{R}^{1\text{C}1}$ es independientemente:



En una realización, cada $-\text{R}^{1\text{C}1}$ es independientemente:



En una realización, cada $-\text{R}^{1\text{C}1}$ es independientemente:



En una realización, cada $-\text{R}^{1\text{C}1}$ es independientemente $-\text{R}^{1\text{D}1}$, $-\text{R}^{1\text{D}7}$ o $-\text{L}^{1\text{D}}-\text{R}^{1\text{D}7}$.

En una realización, cada $-\text{R}^{1\text{C}1}$ es independientemente $-\text{R}^{1\text{D}7}$ o $-\text{L}^{1\text{D}}-\text{R}^{1\text{D}7}$.

60 En una realización, cada $-\text{R}^{1\text{C}1}$ es independientemente $-\text{R}^{1\text{D}1}$.

En una realización, cada $-\text{L}^{1\text{D}}$, si se encuentra presente, es independientemente $-\text{CH}_2-$.

En una realización, cada $-\text{R}^{1\text{D}1}$, si se encuentra presente, es independientemente alquilo C_{1-3} alifático saturado.

65 En una realización, cada $-\text{R}^{1\text{D}4}$, si se encuentra presente, es independientemente cicloalquilo C_{5-6} saturado.

En una realización, cada $-R^{1D6}$, si se encuentra presente, es independientemente azetidino, pirrolidino, imidazolidino, pirazolidino, piperidino, piperazino, morfolino, azepino, diazepino, tetrahydrofurano, tetrahidropirano, dioxano, y está sustituido de forma opcional.

- 5 En una realización, cada $-R^{1D6}$, si se encuentra presente, es independientemente pirrolidino, piperidino, piperazino, morfolino, tetrahydrofurano o tetrahidropirano, y está sustituido de forma opcional.

En una realización, cada $-R^{1D7}$, si se encuentra presente, es independientemente fenilo o naftilo, y está sustituido de forma opcional.

- 10 En una realización, cada $-R^{1D7}$, si se encuentra presente, es independientemente fenilo, y está sustituido de forma opcional.

- 15 En una realización, cada $-R^{1D8}$, si se encuentra presente, es independientemente heteroarilo C_{5-6} , y está sustituido de forma opcional.

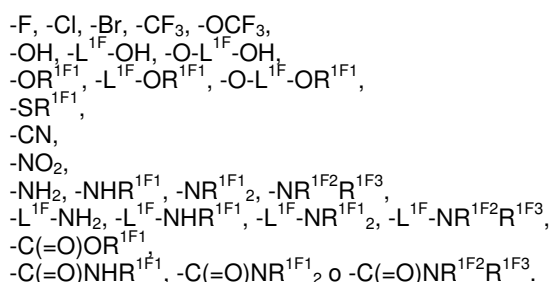
En una realización, cada $-R^{1D8}$, si se encuentra presente, es independientemente furano, tienilo, pirrolo, imidazolo, pirazolo, triazolo, oxazolo, isoxazolo, tiazolo, isotiazolo, piridilo, pirimidino o piridazino, y está sustituido de forma opcional.

- 20 En una realización, cada $-R^{1D8}$, si se encuentra presente, es independientemente heteroarilo C_{9-10} , y está sustituido de forma opcional.

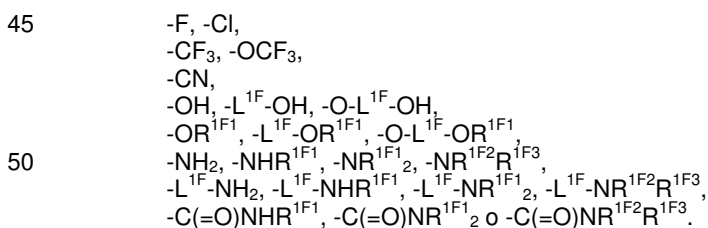
- 25 En una realización, cada $-R^{1D8}$, si se encuentra presente, es independientemente benzofurano, benzotieno, benzopirrolilo, benzoimidazolo, benzopirazolo, benzotriazolo, benzoxazolo, benzoisoxazolo, benzotiazolo, benzoisotiazolo, benzopiridilo, benzopirimidino o benzopiridazino, y está sustituido de forma opcional.

En una realización, cada $-R^{1E1}$ es independientemente alquilo C_{1-4} alifático saturado.

- 30 En una realización, cada $-R^{1E2}$ es independientemente:



En una realización, cada $-R^{1E2}$ es independientemente:



- 55 En una realización, cada $-R^{1F1}$ es independientemente alquilo C_{1-4} alifático saturado.

En una realización, cada $-L^{1F}$ es alquileo C_{1-3} alifático saturado.

- 60 En una realización, cada $-NR^{1F2}R^{1F3}$ es independientemente azetidino, pirrolidino, imidazolidino, pirazolidino, piperidino, piperazino, morfolino, azepino o diazepino, y está sustituido de forma opcional, por ejemplo, con uno o más grupos seleccionados de alquilo C_{1-3} , $-F$ y $-CF_3$.

En una realización, cada $-NR^{1F2}R^{1F3}$ es independientemente pirrolidino, piperidino, piperazino o morfolino, y está sustituido de forma opcional, por ejemplo, con uno o más grupos seleccionados de alquilo C_{1-3} , $-F$ y $-CF_3$.

El grupo -Q^{5A}

En una realización, -Q^{5A}, si se encuentra presente, es independientemente -R^{2A7} o -R^{2A8}.

5 En una realización, -Q^{5A}, si se encuentra presente, es independientemente -R^{2A7}.

En una realización, -Q^{5A}, si se encuentra presente, es independientemente -R^{2A8}.

El grupo -Q^{8A}

10 En una realización, -Q^{8A}, si se encuentra presente, es independientemente:

15 -R^{2A1}, -R^{2A2}, -R^{2A3}, -R^{2A4}, -R^{2A5}, -R^{2A6}, -R^{2A7}, -R^{2A8},
 -L^{2A}-R^{2A4}, -L^{2A}-R^{2A5}, -L^{2A}-R^{2A6}, -L^{2A}-R^{2A7}, -L^{2A}-R^{1A8},
 -F, -Cl, -Br, -I,
 -CF₃, -OCF₃,
 -OH, -L^{2C}-OH, -O-L^{2C}-OH,
 -L^{2C}-OR^{2C1}, -O-L^{2C}-OR^{2C1},
 -SH, -SR^{2C1},
 20 -NO₂,
 -NH₂, -NHR^{2C1}, -NR^{2C1}, -NR^{2C2}R^{2C3},
 -L^{2C}-NH₂, -L^{2C}-NHR^{2C1}, -L^{2C}-NR^{2C1}, -L^{2C}-NR^{2C2}R^{2C3},
 -O-L^{2C}-NH₂, -O-L^{2C}-NHR^{2C1}, -O-L^{2C}-NR^{2C1}, -O-L^{2C}-NR^{2C2}R^{2C3},
 -C(=O)R^{2C1},
 25 -C(=O)NH₂, -C(=O)NHR^{2C1}, -C(=O)NR^{2C1}, -C(=O)NR^{2C2}R^{2C3},
 -NHC(=O)R^{2C1}, -NR^{2C1}C(=O)R^{2C1},
 -NHC(=O)OR^{2C1}, -NR^{2C1}C(=O)OR^{2C1},
 -OC(=O)NH₂, -OC(=O)NHR^{2C1}, -OC(=O)NR^{2C1}, -OC(=O)NR^{2C2}R^{2C3},
 30 -NHC(=O)NH₂, -NHC(=O)NHR^{2C1},
 -NHC(=O)NR^{2C1}, -NHC(=O)NR^{2C2}R^{2C3},
 -NR^{2C1}C(=O)NH₂, -NR^{2C1}C(=O)NHR^{2C1},
 -NR^{2C1}C(=O)NR^{2C1}, -NR^{2C1}C(=O)NR^{2C2}R^{2C3},
 -NHS(=O)₂R^{2C1}, -NR^{1C1}S(=O)₂R^{2C1},
 35 -S(=O)₂NH₂, -S(=O)₂NHR^{2C1}, -S(=O)₂NR^{2C1}, -S(=O)₂NR^{2C2}R^{2C3},
 -S(=O)R^{2C1}, -S(=O)₂R^{2C1}, -OS(=O)₂R^{2C1} o -S(=O)₂OR^{2C1}.

El grupo -Q^{5B}

40 En una realización, -Q^{5B}, si se encuentra presente, es independientemente:

45 -R^{2A2}, -R^{2A3}, -R^{2A4}, -R^{2A5}, -R^{2A6}, -R^{2A7}, -R^{2A8},
 -L^{2A}-R^{2A4}, -L^{2A}-R^{2A5}, -L^{2A}-R^{2A8}, -L^{2A}-R^{2A7}, -L^{2A}-R^{1A8},
 -F, -Cl, -Br, -I,
 -CF₃, -OCF₃,
 -OH, -L^{2C}-OH, -O-L^{2C}-OH,
 -OR^{2C1}, -L^{2C}-OR^{2C1}, -O-L^{2C}-OR^{2C1},
 -SH, -SR^{2C1},
 -CN,
 -NO₂,
 50 -NH₂, -NHR^{2C1}, -NR^{2C1}, -NR^{2C2}R^{2C3},
 -L^{2C}-NH₂, -L^{2C}-NHR^{2C1}, -L^{2C}-NR^{2C1}, -L^{2C}-NR^{2C2}R^{2C3},
 -O-L^{2C}-NH₂, -O-L^{2C}-NHR^{2C1}, -O-L^{2C}-NR^{2C1}, -O-L^{2C}-NR^{2C2}R^{2C3},
 -C(=O)OH, -C(=O)OR^{2C1},
 -C(=O)R^{2C1},
 55 -C(=O)NH₂, -C(=O)NHR^{2C1}, -C(=O)NR^{2C1}, -C(=O)NR^{2C2}R^{2C3},
 -NHC(=O)R^{2C1}, -NR^{2C1}C(=O)R^{2C1}, -NHC(=O)OR^{2C1}, -NR^{2C1}C(=O)OR^{2C1},
 -OC(=O)NH₂, -OC(=O)NHR^{2C1}, -OC(=O)NR^{2C1}, -OC(=O)NR^{2C2}R^{2C3},
 -NHC(=O)NH₂, -NHC(=O)NHR^{2C1},
 -NHC(=O)NR^{2C1}, -NHC(=O)NR^{2C2}R^{2C3},
 60 -NR^{2C1}C(=O)NH₂, -NR^{2C1}C(=O)NHR^{2C1},
 -NR^{2C1}C(=O)NR^{2C1}, -NR^{2C1}C(=O)NR^{2C2}R^{2C3},
 -NHS(=O)₂R^{2C1}, -NR^{1C1}S(=O)₂R^{2C1},
 -S(=O)₂NH₂, -S(=O)₂NHR^{2C1}, -S(=O)₂NR^{2C1}, -S(=O)₂NR^{2C2}R^{2C3},
 -S(=O)R^{2C1}, -S(=O)₂R^{2C1}, -OS(=O)₂R^{2C1} o -S(=O)₂OR^{2C1}.

65

El grupo -Q^{8B}

En una realización, -Q^{8B}, si se encuentra presente, es independientemente:

- 5 -R^{2A1}, -R^{2A2}, -R^{2A3}, -R^{2A4}, -R^{2A5}, -R^{2A6}, -R^{2A7}, -R^{2A8},
 -L^{2A}-R^{2A4}, -L^{2A}-R^{2A5}, -L^{2A}-R^{2A6}, -L^{2A}-R^{2A7}, -L^{2A}-R^{1A8},
 -F, -Cl, -Br, -I,
 -CF₃, -OCF₃,
 -OH, -L^{2C}-OH, -O-L^{2C}-OH,
 10 -OR^{2C1}, -L^{2C}-OR^{2C1}, -O-L^{2C}-OR^{2C1},
 -SH, -SR^{2C1},
 -CN,
 -NO₂,
 -NH₂, -NHR^{2C1}, -NR^{2C1}₂, -NR^{2C2}R^{2C3},
 15 -L^{2C}-NH₂, -L^{2C}-NHR^{2C1}, -L^{2C}-NR^{2C1}₂, -L^{2C}-NR^{2C2}R^{2C3},
 -O-L^{2C}-NH₂, -O-L^{2C}-NHR^{2C1}, -O-L^{2C}-NR^{2C1}₂, -O-L^{2C}-NR^{2C2}R^{2C3},
 -C(=O)OH, -C(=O)OR^{2C1},
 -C(=O)R^{2C1},
 -C(=O)NH₂, -C(=O)NHR^{2C1}, -C(=O)NR^{2C1}₂, -C(=O)NR^{2C2}R^{2C3},
 20 -NHC(=O)R^{2C1}, -NR^{2C1}C(=O)R^{2C1},
 -NHC(=O)OR^{2C1}, -NR^{2C1}C(=O)OR^{2C1},
 -OC(=O)NH₂, -OC(=O)NHR^{2C1}, -OC(=O)NR^{2C1}₂, -OC(=O)NR^{2C2}R^{2C3},
 -NHC(=O)NH₂, -NHC(=O)NHR^{2C1},
 -NHC(=O)NR^{2C1}₂, -NHC(=O)NR^{2C2}R^{2C3},
 25 -NR^{2C1}C(=O)NH₂, -NR^{2C1}C(=O)NHR^{2C1},
 -NR^{2C1}C(=O)NR^{1C1}₂, -NR^{2C1}C(=O)NR^{2C2}R^{2C3},
 -NHS(=O)₂R^{2C1}, -NR^{1C1}S(=O)₂R^{2C1},
 -S(=O)₂NH₂, -S(=O)₂NHR^{2C1}, -S(=O)₂NR^{2C1}₂, -S(=O)₂NR^{2C2}R^{2C3},
 -S(=O)R^{2C1}, -S(=O)₂R^{2C1}, -OS(=O)₂R^{2C1} o -S(=O)₂OR^{2C1}.

30 Los grupos -Q^{6A}, Q^{7A} y -Q^{7B}

En una realización, cada de -Q^{6A}, -Q^{7A} y -Q^{7B}, si se encuentra presente, es independientemente:

- 35 -R^{2A1}, -R^{2A2}, -R^{2A3}, -R^{2A4}, -R^{2A5}, -R^{2A6}, -R^{2A7}, -R^{2A8},
 -L^{2A}-R^{2A4}, -L^{2A}-R^{2A5}, -L^{2A}-R^{2A6}, -L^{2A}-R^{2A7}, -L^{2A}-R^{1A8},
 -F, -Cl, -Br, -I,
 -CF₃, -OCF₃,
 -OH, -L^{2C}-OH, -O-L^{2C}-OH,
 40 -OR^{2C1}, -L^{2C}-OR^{2C1}, -O-L^{2C}-OR^{2C1},
 -SH, -SR^{2C1},
 -CN,
 -NO₂,
 -NH₂, -NHR^{2C1}, -NR^{2C1}₂, -NR^{2C2}R^{2C3},
 45 -L^{2C}-NH₂, -L^{2C}-NHR^{2C1}, -L^{2C}-NR^{2C1}₂, -L^{2C}-NR^{2C2}R^{2C3},
 -O-L^{2C}-NH₂, -O-L^{2C}-NHR^{2C1}, -O-L^{2C}-NR^{2C1}₂, -O-L^{2C}-NR^{2C2}R^{2C3},
 -C(=O)OH, -C(=O)OR^{2C1},
 -C(=O)R^{2C1},
 -C(=O)NH₂, -C(=O)NHR^{2C1}, -C(=O)NR^{2C1}₂, -C(=O)NR^{2C2}R^{2C3},
 50 -NHC(=O)R^{2C1}, -NR^{2C1}C(=O)R^{2C1},
 -NHC(=O)OR^{2C1}, -NR^{2C1}C(=O)OR^{2C1},
 -OC(=O)NH₂, -OC(=O)NHR^{2C1}, -OC(=O)NR^{2C1}₂, -OC(=O)NR^{2C2}R^{2C3},
 -NHC(=O)NH₂, -NHC(=O)NHR^{2C1},
 -NHC(=O)NR^{2C1}₂, -NHC(=O)NR^{2C2}R^{2C3},
 55 -NR^{2C1}C(=O)NH₂, -NR^{2C1}C(=O)NHR^{2C1},
 -NR^{2C1}C(=O)NR^{1C1}₂, -NR^{2C1}C(=O)NR^{2C2}R^{2C3},
 -NHS(=O)₂R^{2C1}, -NR^{1C1}S(=O)₂R^{2C1},
 -S(=O)₂NH₂, -S(=O)₂NHR^{2C1}, -S(=O)₂NR^{2C1}₂, -S(=O)₂NR^{2C2}R^{2C3},
 -S(=O)R^{2C1}, -S(=O)₂R^{2C1}, -OS(=O)₂R^{2C1} o -S(=O)₂OR^{2C1}.

60 Los grupos asociados con -Q^{5A}, -Q^{5B}, -Q^{6A}, -Q^{7A}, -Q^{7B}, -Q^{8A} y -Q^{8B}

En una realización:

- 65 cada -R^{2A1} es independientemente alquilo C₁₋₆ alifático saturado;
 cada -R^{2A2} es independientemente alquenilo C₂₋₈ alifático;

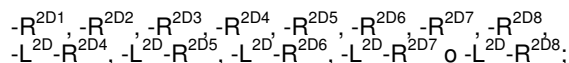
cada $-R^{2A3}$ es independientemente alquínulo C_{2-6} alifático;
 cada $-R^{2A4}$ es independientemente cicloalquilo C_{3-6} saturado;
 cada $-R^{2A5}$ es independientemente cicloalquénulo C_{3-6} ;
 cada $-R^{2A6}$ es independientemente heterociclilo C_{3-8} no aromático;
 cada $-R^{2A7}$ es independientemente carboarilo C_{6-10} ;
 cada $-R^{2AB}$ es independientemente heteroarilo C_{5-10} ;
 cada $-L^{2A}$ es independientemente alquénulo C_{1-3} alifático saturado;

en los que:

cada $-R^{2A4}$, $-R^{2A5}$, $-R^{2A6}$, $-R^{2A7}$ y $-R^{2A8}$ está sustituido de forma opcional, por ejemplo, con uno o más sustituyentes $-R^{2B1}$ y / o uno o más sustituyentes $-R^{2B2}$, y
 cada $-R^{2A1}$, $-R^{2A2}$, $-R^{2A3}$ y $-L^{2A}$ está sustituido de forma opcional, por ejemplo, con uno o más sustituyentes $-R^{2B2}$,

en los que:

cada $-R^{2B1}$ es independientemente:

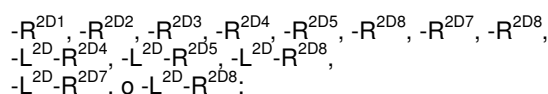


cada $-R^{2B2}$ es independientemente:

$-F$, $-Cl$, $-Br$, $-I$,
 $-CF_3$, $-OCF_3$,
 $-OH$, $-L^{2C}-OH$, $-O-L^{2C}-OH$,
 $-OR^{2C1}$, $-L^{2C}-OR^{2C1}$, $-O-L^{2C}-OR^{2C1}$,
 $-SH$, $-SR^{2C1}$,
 $-CN$,
 $-NO_2$,
 $-NH_2$, $-NHR^{2C1}$, $-NR^{2C1}$, $-NR^{2C2}R^{2C3}$,
 $-L^{2C}-NH_2$, $-L^{2C}-NHR^{2C1}$, $-L^{2C}-NR^{2C1}$, $-L^{2C}-NR^{2C2}R^{2C3}$,
 $-O-L^{2C}-NH_2$, $-O-L^{2C}-NHR^{2C1}$, $-O-L^{2C}-NR^{2C1}$, $-O-L^{2C}-NR^{2C2}R^{2C3}$,
 $-C(=O)OH$, $-C(=O)OR^{2C1}$,
 $-C(=O)R^{2C1}$,
 $-C(=O)NH_2$, $-C(=O)NHR^{2C1}$, $-C(=O)NR^{2C1}$, $-C(=O)NR^{2C2}R^{2C3}$,
 $-NHC(=O)R^{2C1}$, $-NR^{2C1}(=O)R^{2C1}$,
 $-NHC(=O)OR^{2C1}$, $-NR^{2C1}(=O)OR^{2C1}$,
 $-OC(=O)NH_2$, $-OC(=O)NHR^{2C1}$, $-OC(=O)NR^{2C1}$, $-OC(=O)NR^{2C2}R^{2C3}$,
 $-NHC(=O)NH_2$, $-NHC(=O)NHR^{2C1}$,
 $-NHC(=O)NR^{2C1}$, $-NHC(=O)NR^{2C2}R^{2C3}$,
 $-NR^{2C1}(=O)NH_2$, $-NR^{2C1}C(=O)NHR^{2C1}$,
 $-NR^{2C1}C(=O)NR^{2C1}$, $-NR^{2C1}C(=O)NR^{2C2}R^{2C3}$,
 $-NHS(=O)_2R^{2C1}$, $-NR^{2C1}S(=O)_2R^{2C1}$,
 $-S(=O)_2NH_2$, $-S(=O)_2NHR^{2C1}$, $-S(=O)_2NR^{2C1}$, $-S(=O)_2NR^{2C2}R^{2C3}$,
 $-S(=O)_2R^{2C1}$, $-S(=O)_2R^{2C1}$, $-OS(=O)_2R^{2C1}$ o $-S(=O)_2OR^{2C1}$;

en los que:

cada $-L^{2C}$ es independientemente alquénulo C_{1-5} alifático saturado;
 en cada grupo $-NR^{2C2}R^{2C3}$, R^{2C2} y R^{2C3} , tomado junto con el átomo de nitrógeno al que están unidos, forman un anillo no aromático de 4-, 5-, 6-, o 7 miembros que tiene exactamente 1 heteroátomo en el anillo o exactamente 2 heteroátomos en el anillo, en el que uno de dichos exactamente 2 heteroátomos en el anillo es N, y el otro de dichos exactamente 2 heteroátomos en el anillo es independientemente N u O;
 cada $-R^{2C1}$ es independientemente:



cada $-R^{2D1}$ es independientemente alquilo C_{1-6} alifático saturado;
 cada $-R^{2D2}$ es independientemente alquénulo C_{2-6} alifático;
 cada $-R^{2D3}$ es independientemente alquínulo C_{2-6} alifático;
 cada $-R^{2D4}$ es independientemente cicloalquilo C_{3-6} saturado;
 cada $-R^{2D5}$ es independientemente cicloalquénulo C_{3-6} ;

cada $-R^{2D6}$ es independientemente heterociclilo C_{3-8} no aromático;
 cada $-R^{2D7}$ es independientemente carboarilo C_{6-10} ;
 cada $-R^{2D8}$ es independientemente heteroarilo C_{5-10} ;
 cada $-L^{2D}$ es independientemente alquileno C_{1-3} alifático saturado;

5

en los que:

cada $-R^{2D4}$, $-R^{2D5}$, $-R^{2D6}$, $-R^{2D7}$ y $-R^{2D8}$ está sustituido de forma opcional, por ejemplo, con uno o más sustituyentes $-R^{2E1}$ y/o uno o más sustituyentes $-R^{2E2}$,
 cada $-R^{2D1}$, $-R^{2D2}$, $-R^{2D3}$ y $-L^{2D}$ está sustituido de forma opcional, por ejemplo, con uno o más sustituyentes $-R^{2E2}$, y

10

en los que:

cada $-R^{2E1}$ es independientemente alquilo C_{1-4} alifático saturado, fenilo o bencilo;
 cada $-R^{2E2}$ es independientemente:

15

-F, -Cl, -Br, -I,
 -CF₃, -OCF₃.
 -OH, $-L^{2F}-OH$, $-O-L^{2F}-OH$,
 $-OR^{2F1}$, $-L^{2F}-OR^{2F1}$, $-O-L^{2F}-OR^{2F1}$,
 -SH, $-SR^{2F1}$,
 -CN,
 -NO₂,
 -NH₂, $-NHR^{2F1}$, $-NR^{2F1}_2$, $-NR^{2F2}R^{2F3}$,
 $-L^{2F}-NH_2$, $-L^{2F}-NHR^{2F1}$, $-L^{2F}-NR^{2F1}_2$, $-L^{2F}-NR^{2F2}R^{2F3}$,
 -C(=O)OH, -C(=O)OR^{2F1},
 -C(=O)NH₂, -C(=O)NHR^{2F1}, -C(=O)NR^{2F1}₂ o -C(=O)NR^{2F2}R^{2F3};

20

25

30 en los que:

cada $-R^{2F1}$ es independientemente alquilo C_{1-4} alifático saturado, fenilo o bencilo;
 cada $-L^{2F}$ es independientemente alquileno C_{1-5} alifático saturado; y
 en cada grupo $-NR^{2F2}R^{2F3}$, R^{2F2} y R^{2F3} , tomado junto con el átomo de nitrógeno al que están unidos, forman un anillo no aromático de 4-, 5-, 6-, o 7 miembros que tiene exactamente 1 heteroátomo en el anillo o exactamente 2 heteroátomos en el anillo, en el que uno de dichos exactamente 2 heteroátomos en el anillo es N, y el otro de dichos exactamente 2 heteroátomos en el anillo es independientemente N u O.

35

40 En una realización, cada $-L^{2A}$, si se encuentra presente, es independientemente $-CH_2-$.

40

En una realización, cada $-R^{2A1}$, si se encuentra presente, es independientemente alquilo C_{1-3} alifático saturado.

En una realización, cada $-R^{2A4}$, si se encuentra presente, es independientemente cicloalquilo C_{5-6} saturado.

45

En una realización, cada $-R^{2A6}$, si se encuentra presente, es independientemente azetidino, pirrolidino, imidazolidino, pirazolidino, piperidino, piperazino, morfolino, azepino, diazepino, tetrahydrofurano, tetrahydropirano, dioxano, y está sustituido de forma opcional.

50

En una realización, cada $-R^{2A6}$, si se encuentra presente, es independientemente pirrolidino, piperidino, piperazino, morfolino, tetrahydrofurano o tetrahydropirano, y está sustituido de forma opcional.

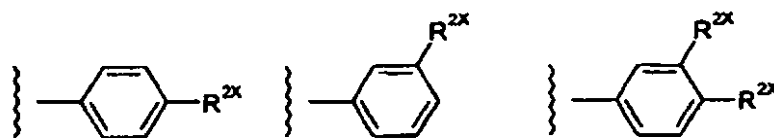
En una realización, cada $-R^{2A7}$, si se encuentra presente, es independientemente fenilo o naftilo, y está sustituido de forma opcional.

55

En una realización, cada $-R^{2A7}$, si se encuentra presente, es independientemente fenilo, y está sustituido de forma opcional.

En una realización, cada $-R^{2A7}$, si se encuentra presente, está seleccionado independientemente de grupos de las siguientes fórmulas, en las que cada $-R^{2X}$ es independientemente $-R^{2B1}$ o $-R^{2B2}$.

60



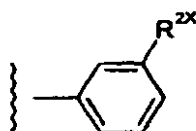
En una realización, cada $-R^{2A7}$, si se encuentra presente, está seleccionado independientemente de grupos de las siguientes fórmulas, en las que cada $-R^{2x}$ es independientemente $-R^{2B1}$ o $-R^{2B2}$:

5



En una realización, cada $-R^{2A7}$, si se encuentra presente, está seleccionado independientemente de grupos de las siguientes fórmulas, en las que cada $-R^{2x}$ es independientemente $-R^{2B1}$ o $-R^{2B2}$:

10



En una realización, cada $-R^{2A8}$, si se encuentra presente, es independientemente heteroarilo C_{5-6} , y está sustituido de forma opcional.

15

En una realización, cada $-R^{2A8}$, si se encuentra presente, es independientemente furanilo, tienilo, pirrolilo, imidazolilo, pirazolilo, triazolilo, oxazolilo, isoxazolilo, tiazolilo, isotiazolilo, piridilo, pirimidinilo o piridazinilo, y está sustituido de forma opcional.

En una realización, cada $-R^{2A8}$, si se encuentra presente, es independientemente furanilo, tienilo, pirazolilo, piridilo o pirimidinilo y está sustituido de forma opcional.

20

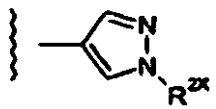
En una realización, cada $-R^{2A8}$, si se encuentra presente, es independientemente pirazolilo, y está sustituido de forma opcional.

25

En una realización, cada $-R^{2A8}$, si se encuentra presente, es independientemente pirazol-4-ilo, y está sustituido de forma opcional.

En una realización, cada $-R^{2A8}$, si se encuentra presente, está seleccionado independientemente de grupos de la siguiente fórmula, en la que cada $-R^{2x}$ es independientemente $-R^{2B1}$ o $-R^{2B2}$:

30



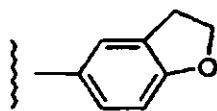
En una realización, cada $-R^{2A8}$, si se encuentra presente, es independientemente heteroarilo C_{9-10} , y está sustituido de forma opcional.

35

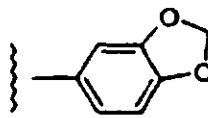
En una realización, cada $-R^{2A8}$, si se encuentra presente, es independientemente 2,3-dihidro-benzofuranilo, benzo[1,3]dioxolilo, 2,3-dihidro-benzo[1,4]dioxinilo, 3,4-dihidro-2H-benzo[b][1,4]dioxepinilo o 3,4-dihidro-2H-benzo[1,4]oxazinilo, y está sustituido de forma opcional.

40

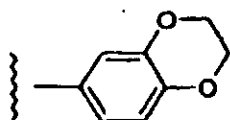
En una realización, cada $-R^{2A8}$, si se encuentra presente, es independientemente 2,3-dihidro-benzofuran-5-ilo, benzo[1,3]dioxol-5-ilo, 2,3-dihidro-benzo[1,4]dioxin-6-ilo, 3,4-dihidro-2H-benzo[b][1,4]dioxepin-7-ilo o 3,4-dihidro-2H-benzo[1,4]oxazin-7-ilo; y está sustituido de forma opcional.



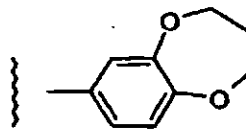
2,3-dihydrobenzofuran-5-ilo



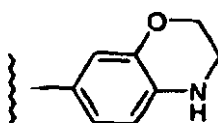
benzo[1,3]dioxol-5-ilo



2,3-dihidro-benzo[1,4]dioxin-6-ilo



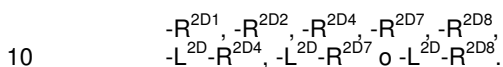
3,4-dihidro-2H-benzo[b][1,4]dioxepin-7-ilo



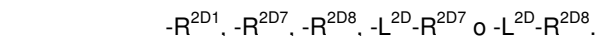
3,4-dihidro-2H-benzo[1,4]oxazin-7-ilo

5 En una realización, cada $-R^{2A8}$, si se encuentra presente, es independientemente 2,3-dihidro-benzo[1,4]dioxin-6-ilo, y está sustituido de forma opcional.

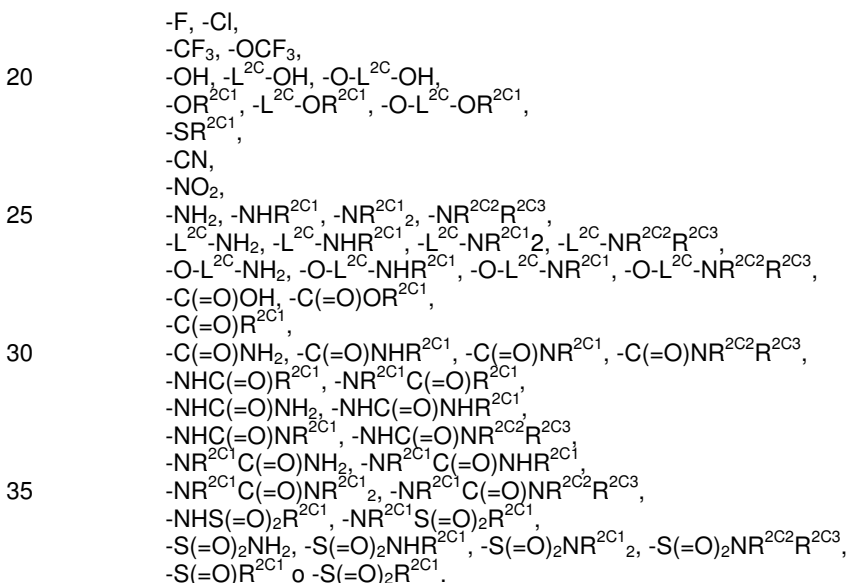
En una realización, cada $-R^{2B1}$ es independientemente:



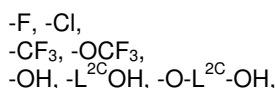
En una realización, cada $-R^{2B1}$ es independientemente:

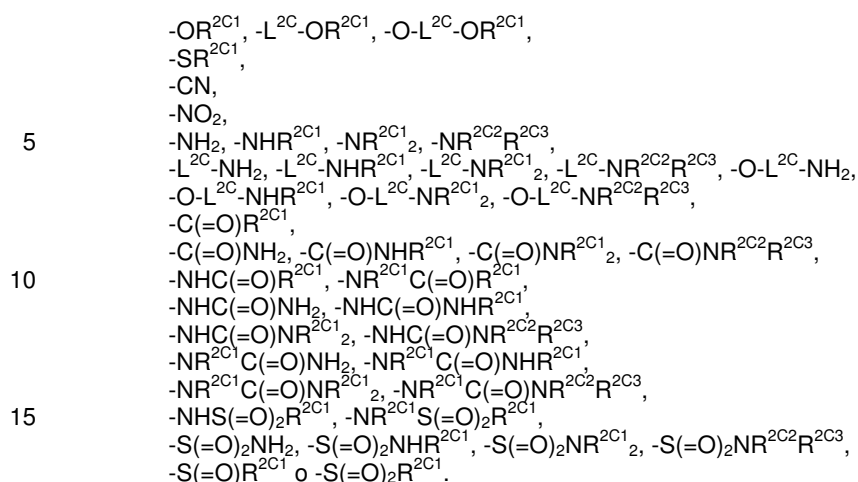


En una realización, cada $-R^{2B2}$ es independientemente:



40 En una realización, cada $-R^{2B2}$ es independientemente:



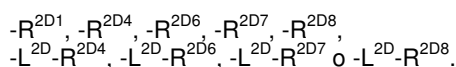


20 En una realización, cada $-\text{L}^{2\text{C}}$ es alquileo C_{1-3} alifático saturado.

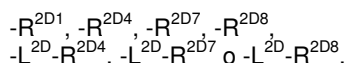
En una realización, cada $-\text{NR}^{2\text{C}2}\text{R}^{2\text{C}3}$ es independientemente azetidino, pirrolidino, imidazolidino, pirazolidino, piperidino, piperazino, morfolino, azepino o diazepino, y está sustituido de forma opcional, por ejemplo, con uno o más grupos seleccionados de alquilo C_{1-3} alifático saturado, $-\text{F}$ y $-\text{CF}_3$.

25 En una realización, cada $-\text{NR}^{2\text{C}2}\text{R}^{2\text{C}3}$ es independientemente pirrolidino, piperidino, piperazino o morfolino, y está sustituido de forma opcional, por ejemplo, con uno o más grupos seleccionados de alquilo C_{1-3} alifático saturado, $-\text{F}$ y $-\text{CF}_3$.

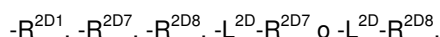
30 En una realización, cada $-\text{R}^{2\text{C}1}$ es independientemente:



35 En una realización, cada $-\text{R}^{2\text{C}1}$ es independientemente:



40 En una realización, cada $-\text{R}^{2\text{C}1}$ es independientemente:



En una realización, cada $-\text{R}^{2\text{C}1}$ es independientemente $-\text{R}^{2\text{D}1}$, $-\text{R}^{2\text{D}7}$ o $-\text{L}^{2\text{D}}-\text{R}^{2\text{D}7}$.

45 En una realización, cada $-\text{R}^{2\text{C}1}$ es independientemente $-\text{R}^{2\text{D}7}$ o $-\text{L}^{2\text{D}}-\text{R}^{2\text{D}7}$.

En una realización, cada $-\text{R}^{2\text{C}1}$ es independientemente $-\text{R}^{2\text{D}1}$.

50 En una realización, cada $-\text{L}^{2\text{D}}$, si se encuentra presente, es independientemente $-\text{CH}_2-$.

En una realización, cada $-\text{R}^{2\text{D}1}$, si se encuentra presente, es independientemente alquilo C_{1-3} alifático saturado.

En una realización, cada $-\text{R}^{2\text{D}4}$, si se encuentra presente, es independientemente cicloalquilo C_{5-6} saturado.

55 En una realización, cada $-\text{R}^{2\text{D}6}$, si se encuentra presente, es independientemente azetidino, pirrolidino, imidazolidino, pirazolidino, piperidino, piperazino, morfolino, azepino, diazepino, tetrahydrofuranoilo, tetrahidropiranoilo, dioxanoilo, y está sustituido de forma opcional.

60 En una realización, cada $-\text{R}^{2\text{D}6}$, si se encuentra presente, es independientemente pirrolidino, piperidino, piperazino, morfolino, tetrahydrofuranoilo o tetrahidropiranoilo, y está sustituido de forma opcional.

En una realización, cada $-\text{R}^{2\text{D}7}$, si se encuentra presente, es independientemente fenilo o naftilo, y está sustituido de forma opcional.

65 En una realización, cada $-\text{R}^{2\text{D}7}$, si se encuentra presente, es independientemente fenilo, y está sustituido de forma opcional.

En una realización, cada $-R^{2D8}$, si se encuentra presente, es independientemente heteroarilo C_{5-6} , y está sustituido de forma opcional.

5 En una realización, cada $-R^{2D8}$, si se encuentra presente, es independientemente furanilo, tienilo, pirrolilo, imidazolilo, pirazolilo, triazolilo, oxazolilo, isoxazolilo, tiazolilo, isotiazolilo, piridilo, pirimidinilo o piridazinilo, y está sustituido de forma opcional.

10 En una realización, cada $-R^{2D8}$, si se encuentra presente, es independientemente heteroarilo C_{9-10} , y está sustituido de forma opcional.

10 En una realización, cada $-R^{2D8}$, si se encuentra presente, es independientemente benzofuranilo, benzotienilo, benzopirrolilo, benzoimidazolilo, benzopirazolilo, benzotriazolilo, benzoxazolilo, benzoisoxazolilo, benzotiazolilo, benzoisotiazolilo, benzopiridilo, benzopirimidinilo o benzopiridazinilo, y está sustituido de forma opcional.

15 En una realización, cada $-R^{2E1}$ es independientemente alquilo C_{1-4} alifático saturado.

En una realización, cada $-R^{2E2}$ es independientemente:

20
 -F, -Cl,
 -CF₃, -OCF₃,
 -OH, -L^{2F}-OH, -O-L^{2F}-OH,
 -OR^{2F1}, -L^{2F}-OR^{2F1}, -O-L^{2F}-OR^{2F1},
 -SR^{2F1},
 -CN,
 25
 -NO₂,
 -NH₂, -NHR^{2F1}, -NR^{2F1}₂, -NR^{2F2}R^{2F3},
 -L^{2F}-NH₂, -L^{2F}-NHR^{2F1}, -L^{2F}-NR^{2F1}₂, -L^{2F}-NR^{2F2}R^{2F3},
 -C(=O)OR^{2F1},
 30
 -C(=O)NH₂, -C(=O)NHR^{2F1}, -C(=O)NR^{2F1}₂ o -C(=O)NR^{2F2}R^{2F3}.

En una realización, cada $-R^{2E2}$ es independientemente:

35
 -F, -Cl,
 -CF₃, -OCF₃,
 -OH, -L^{2F}-OH, -O-L^{2F}-OH,
 -OR^{2F1}, -L^{2F}-OR^{2F1}, -O-L^{2F}-OR^{2F1},
 -CN,
 -NH₂, -NHR^{2F1}, -NR^{2F1}₂, -NR^{2F2}R^{2F3},
 40
 -L^{2F}-NH₂, -L^{2F}-NHR^{2F1}, -L^{2F}-NR^{2F1}₂, -L^{2F}-NR^{2F2}R^{2F3},
 -C(=O)NHR^{2F1}, -C(=O)NR^{2F1}₂ o -C(=O)NR^{2F2}R^{2F3}.

En una realización, cada $-R^{2F1}$ es independientemente alquilo C_{1-4} alifático saturado.

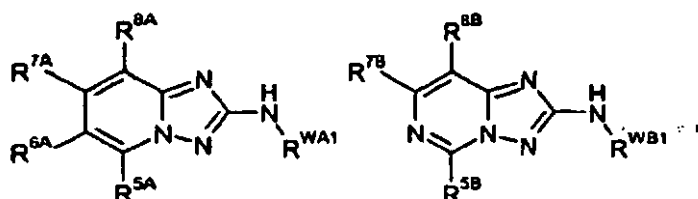
En una realización, cada $-L^{2F}$ es alquileo C_{1-3} alifático saturado.

45 En una realización, cada $-NR^{2F2}R^{2F3}$ es independientemente azetidino, pirrolidino, imidazolidino, pirazolidino, piperidino, piperazino, morfolino, azepino o diazepino, y está sustituido de forma opcional, por ejemplo, con uno o más grupos seleccionados de alquilo C_{1-3} , -F y -CF₃.

50 En una realización, cada $-NR^{2F2}R^{2F3}$ es independientemente pirrolidino, piperidino, piperazino o morfolino, y está sustituido de forma opcional, por ejemplo, con uno o más grupos seleccionados de alquilo C_{1-3} , -F y -CF₃.

Algunos compuestos especialmente preferidos

55 En una realización especialmente preferida, el compuesto está seleccionado de compuestos de las siguientes fórmulas, y sales, hidratos y solvatos farmacéuticamente aceptables de los mismos:



en la que:

- 5 -R^{5A} es independientemente -Q^{5A};
 -R^{6A} es independientemente -H;
 -R^{7A} es independientemente -H;
 -R^{8A} es independientemente -H;
- 10 -R^{5B} es independientemente -Q^{5B};
 -R^{7B} es independientemente -H;
 -R^{8B} es independientemente -H;
- 15 -R^{WA1} es independientemente -R^{1A7} o -R^{1A8};
 -R^{WB1} es independientemente -R^{1A7} o -R^{1A8};
- Q^{5A} es independientemente -R^{2A7} o -R^{2A8}; y
 -Q^{5B} es independientemente -R^{2A7} o -R^{2A8};

en los que cada -R^{1A7}, -R^{1A8}, -R^{2A7} y -R^{2A8} es tal como se define en el presente documento.

20 En una realización, adicionalmente:

- R^{WA1} es independientemente -R^{1A7}; y
 -R^{WB1} es independientemente -R^{1A7}.

25 En una realización, adicionalmente:

- 30 -R^{WA1} es independientemente -R^{1A7};
 -R^{WB1} es independientemente -R^{1A7};
 -Q^{5A} es independientemente -R^{2A7}; y
 -Q^{5B} es independientemente -R^{2A7}.

Peso molecular

35 En una realización, el compuesto BA tiene un peso molecular de 174 a 1200.

En una realización, el valor mínimo del intervalo es a partir de 180, 200, 225, 250, 275, 300, o 350.

En una realización, el valor máximo del intervalo es 1100, 1000, 900, 800, 700, o 600.

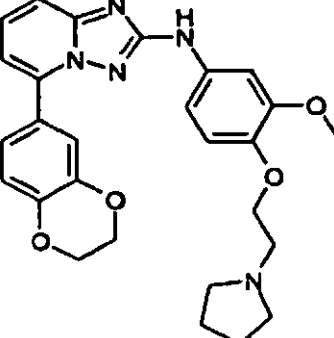
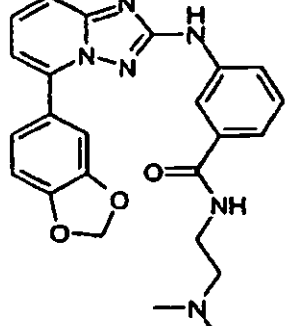
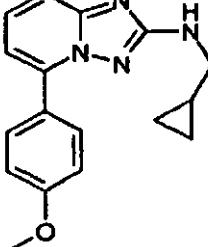
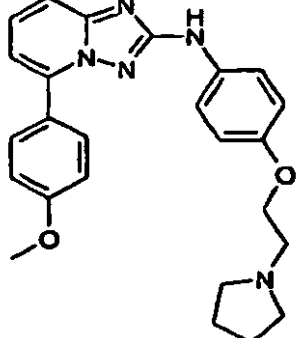
40 En una realización, el intervalo es 180 a 600.

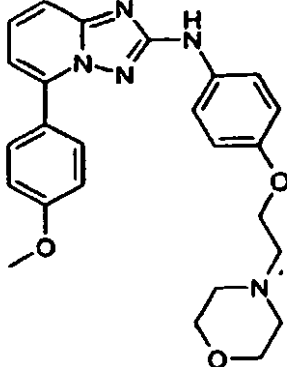
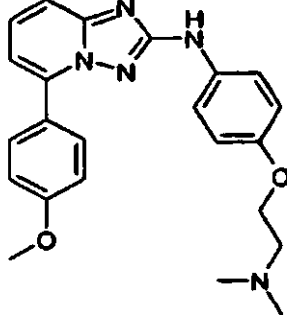
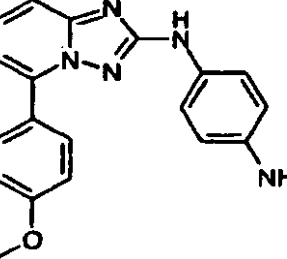
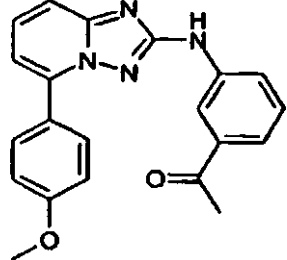
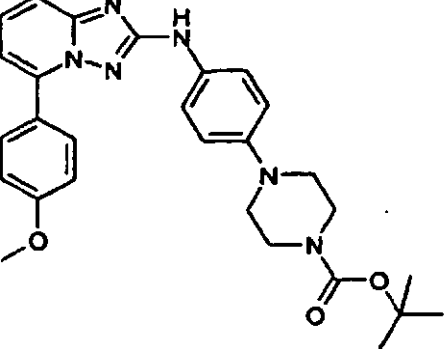
Combinaciones

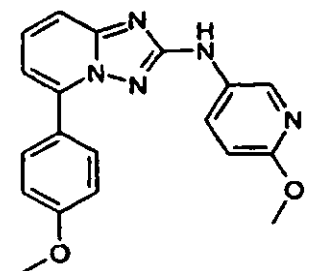
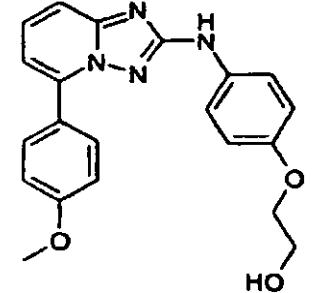
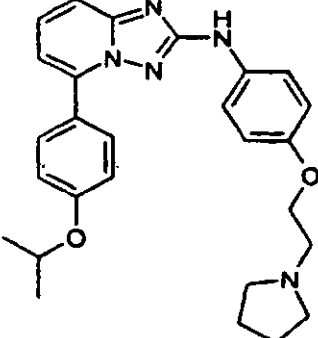
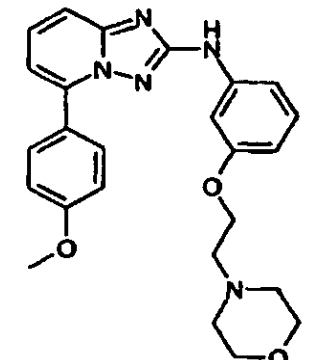
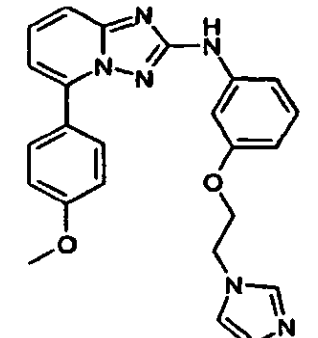
45 Todas y cada una de las combinaciones compatibles de las realizaciones que se han descrito en lo que antecede se divulga de manera explícita en el presente documento, como si todas y cada una de las combinaciones se enunciara de manera individual y explícita.

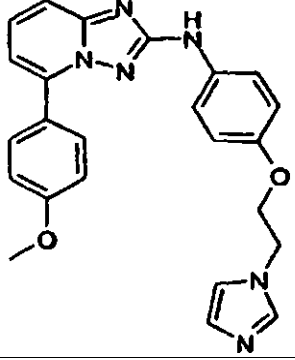
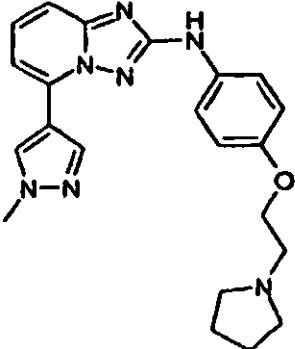
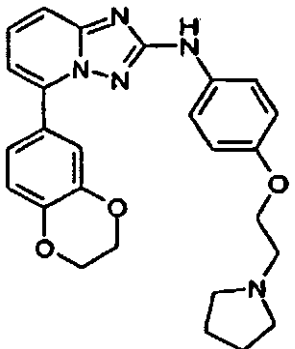
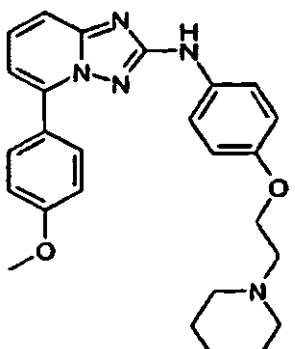
Ejemplos de Realizaciones específicas

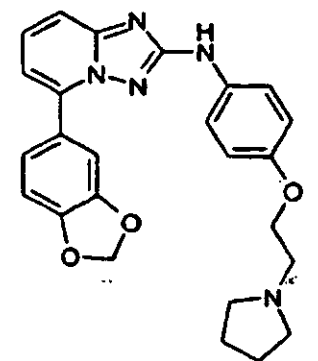
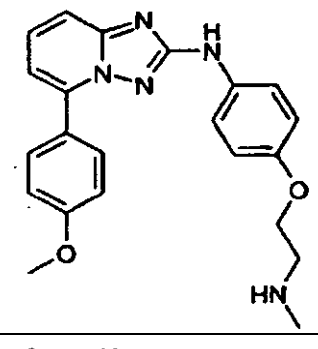
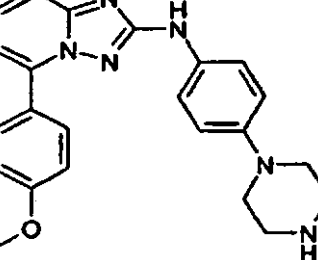
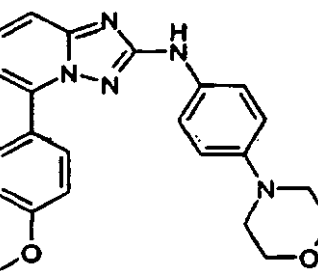
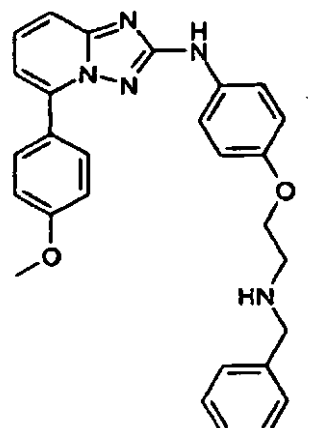
50 En una realización, los compuestos están seleccionados de compuestos de las siguientes fórmulas y sales, hidratos y solvatos farmacéuticamente aceptables de los mismos:

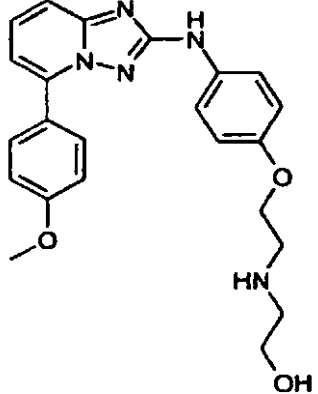
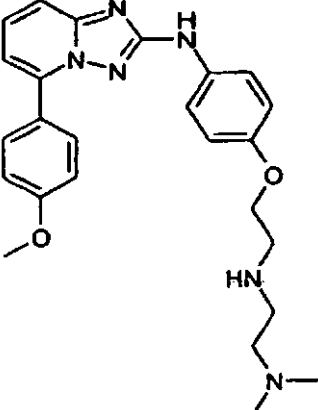
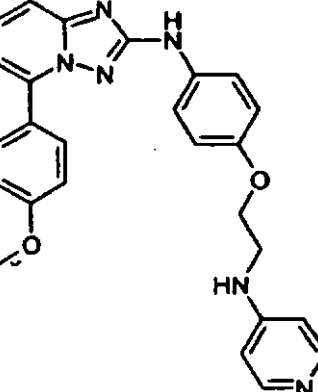
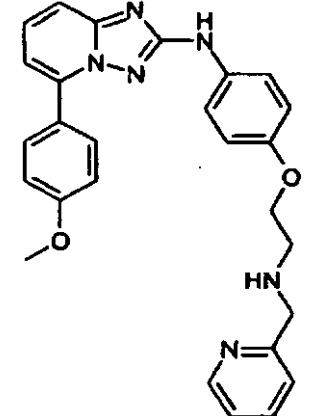
Nº	Código	Estructura
170	XX-001	
171	XX-002	
172	XX-003	
173	XX-004	

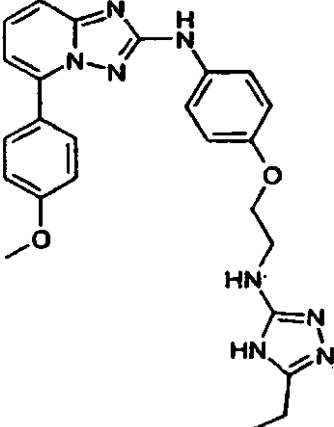
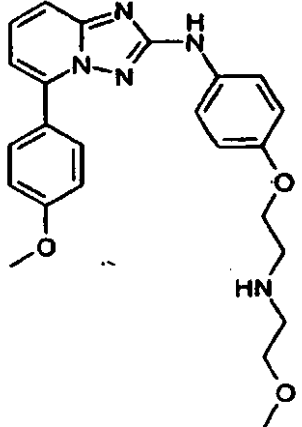
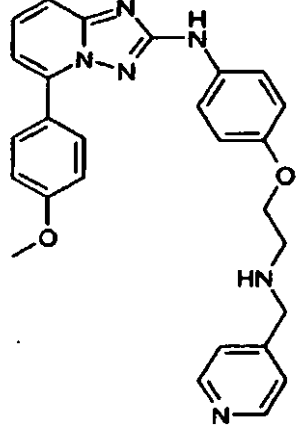
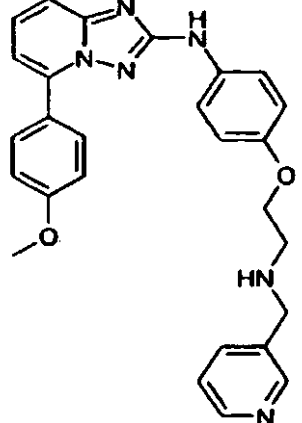
174	XX-005	
175	XX-006	
176	XX-007	
177	XX-008	
178	XX-009	

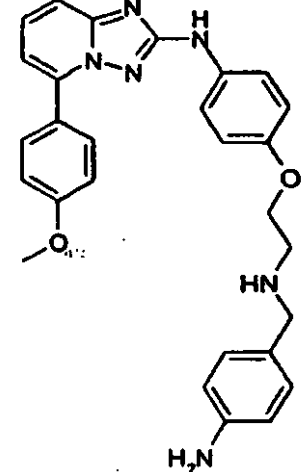
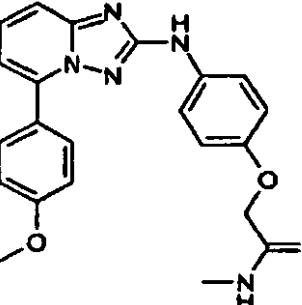
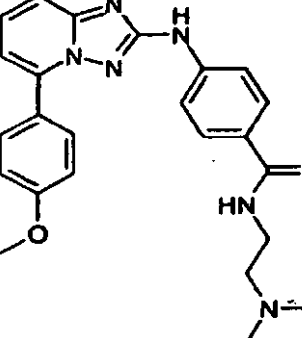
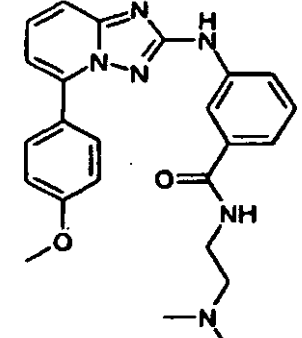
179	XX-010	
180	XX-011	
181	XX-012	
183	XX-014	
184	XX-015	

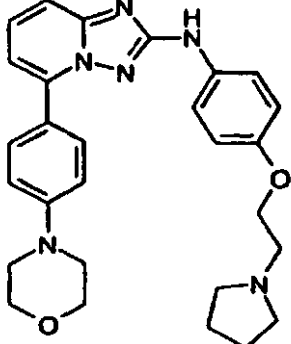
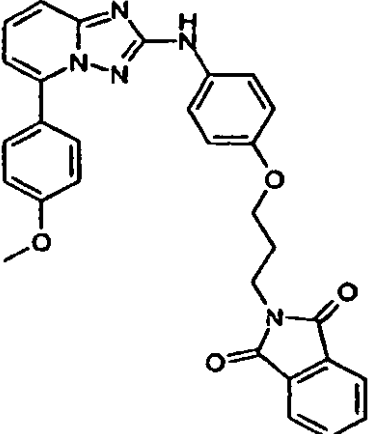
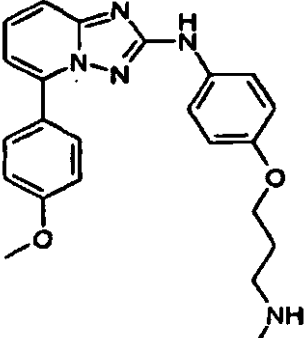
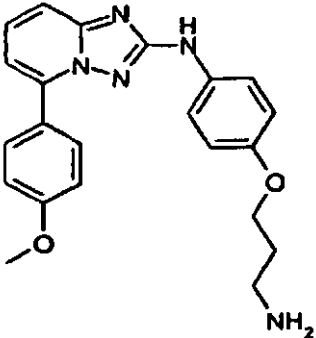
185	XX-016	
186	XX-017	
187	XX-018	
188	XX-019	

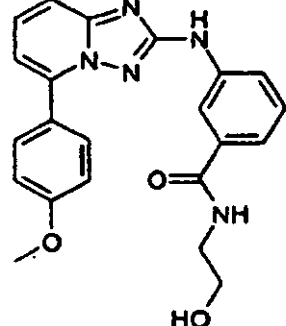
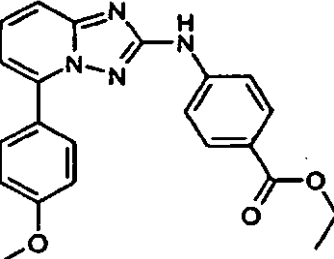
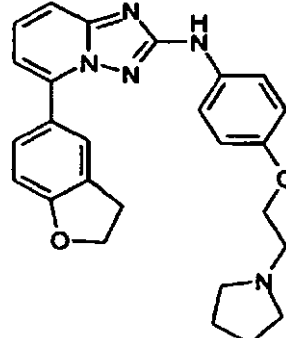
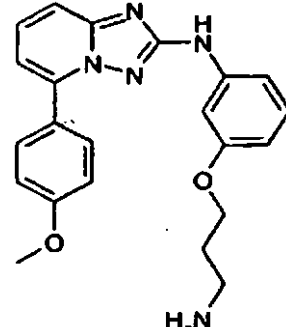
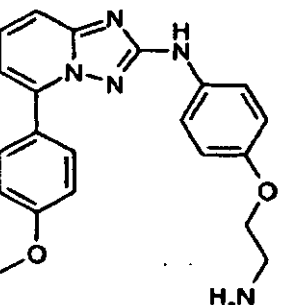
190	XX-021	
191	XX-022	
192	XX-023	
193	XX-024	
194	XX-025	

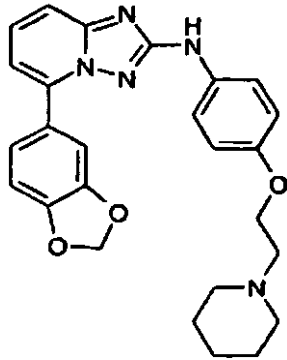
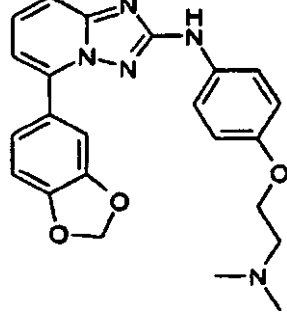
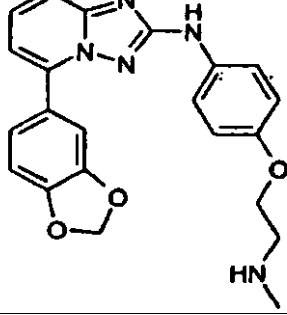
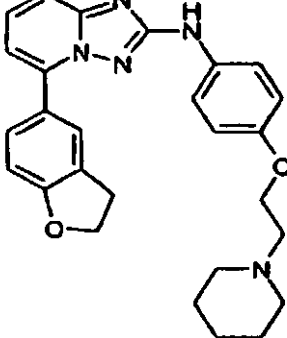
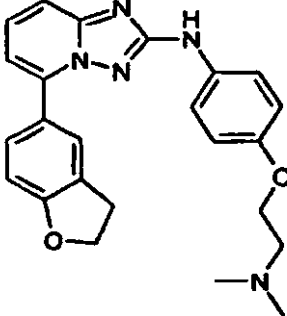
195	XX-026	 <chem>COc1ccc(cc1)-c2cc3nc(NC4=CC=C(OCCO)C4)nn3</chem>
196	XX-027	 <chem>COc1ccc(cc1)-c2cc3nc(NC4=CC=C(OCCN(C)C)C4)nn3</chem>
197	XX-028	 <chem>COc1ccc(cc1)-c2cc3nc(NC4=CC=C(OCCN5=CC=NC=C5)C4)nn3</chem>
198	XX-029	 <chem>COc1ccc(cc1)-c2cc3nc(NC4=CC=C(OCCN5=CC=NC=C5)C4)nn3</chem>

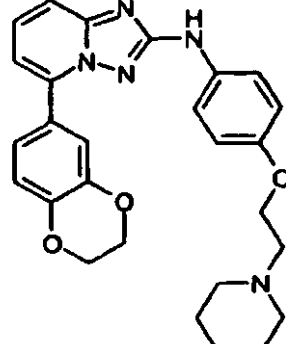
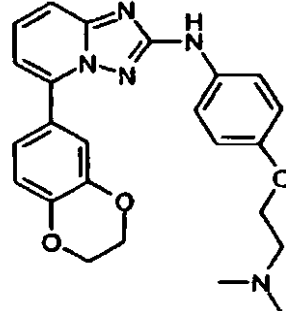
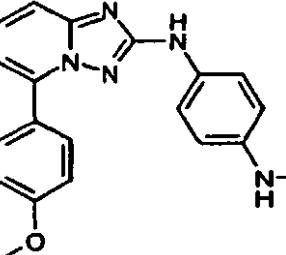
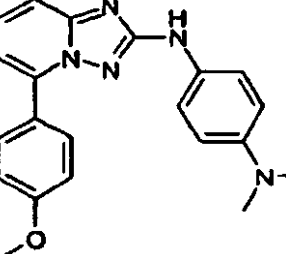
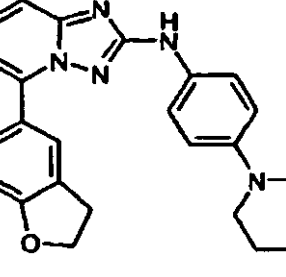
199	XX-030	
200	XX-031	
201	XX-032	
202	XX-033	

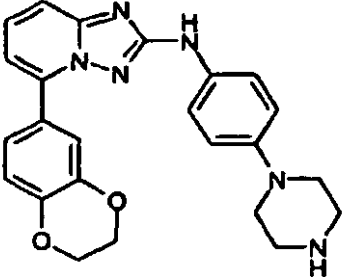
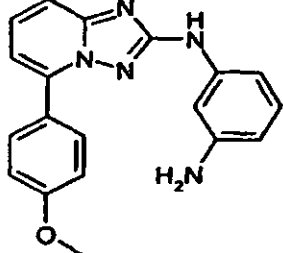
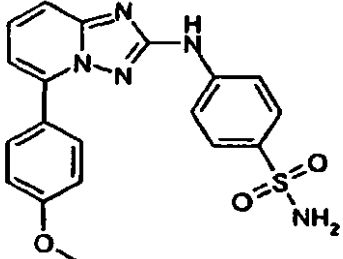
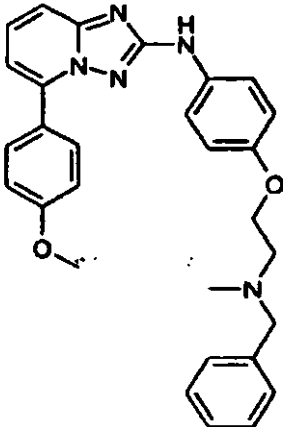
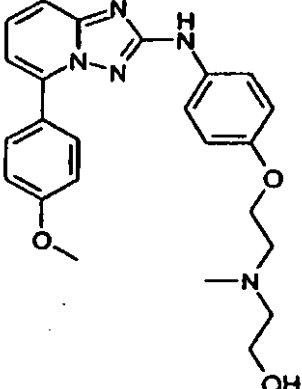
<p>203</p>	<p>XX-034</p>	
<p>204</p>	<p>XX-035</p>	
<p>205</p>	<p>XX-036</p>	
<p>206</p>	<p>XX-037</p>	

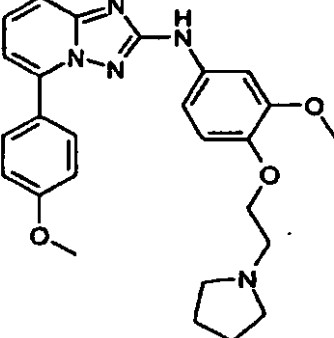
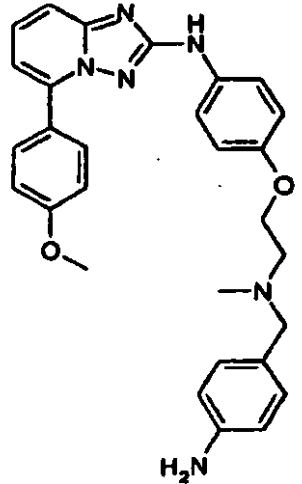
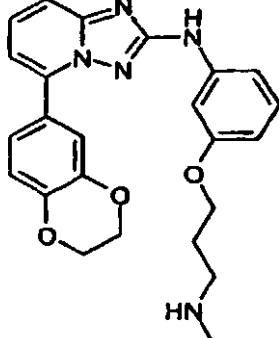
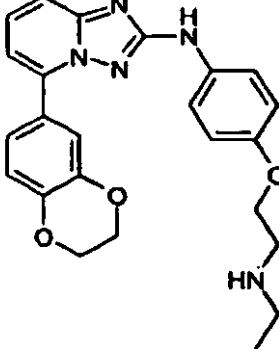
207	XX-038	
208	Compuesto de referencia XX-039	
209	XX-040	
210	XX-041	

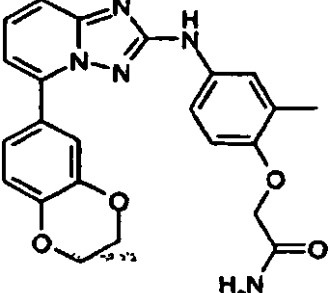
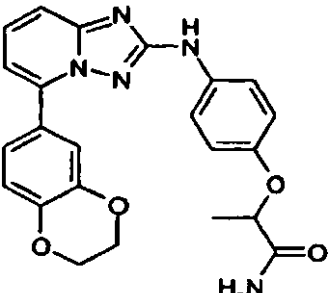
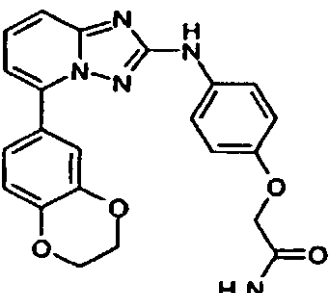
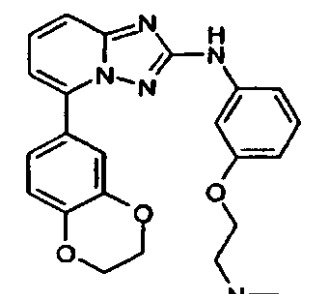
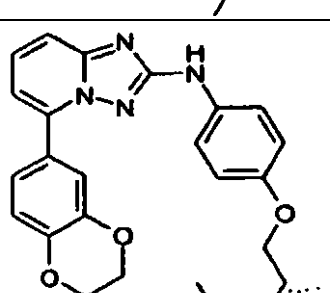
211	XX-042	
212	XX-043	
213	XX-044	
214	XX-045	
215	XX-046	

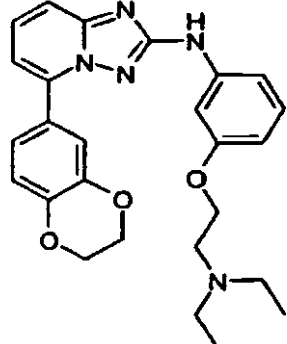
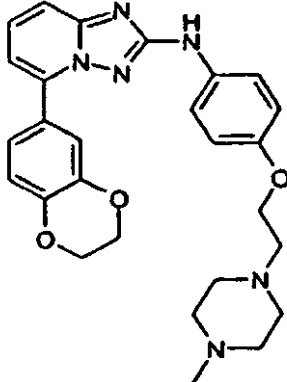
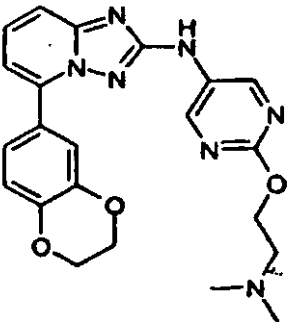
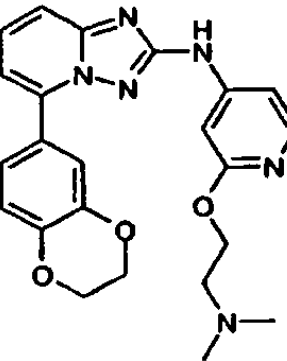
216	XX-047	
217	XX-048	
218	XX-049	
221	XX-052	
222	XX-053	

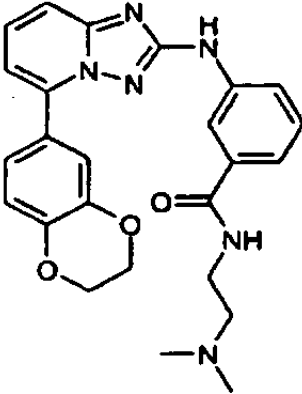
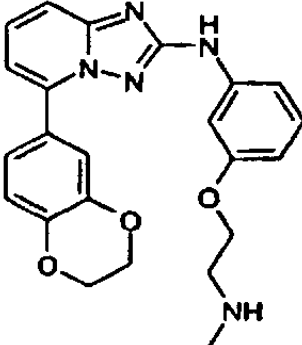
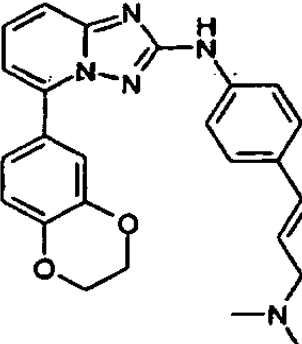
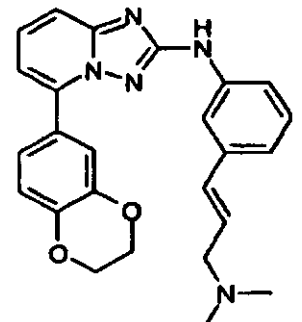
223	XX-054	
224	XX-055	
225	XX-056	
226	XX-057	
228	XX-059	

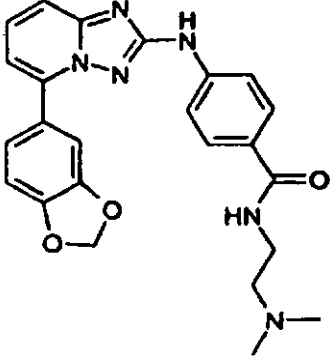
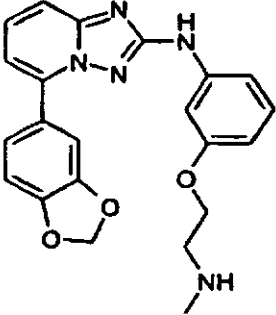
229	XX-060	
230	XX-061	
232	XX-063	
233	XX-064	
234	XX-065	

235	XX-066	
236	XX-067	
238	XX-069	
239	XX-070	

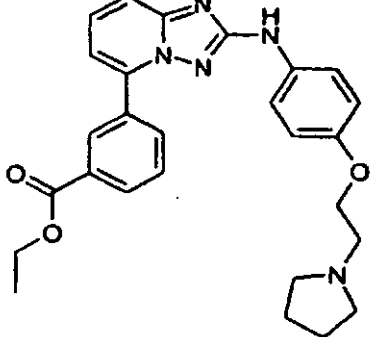
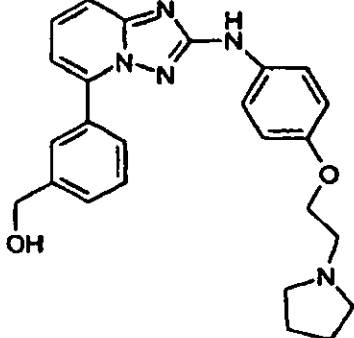
240	XX-071	
241	XX-072	
242	XX-073	
243	XX-074	
244	XX-075	

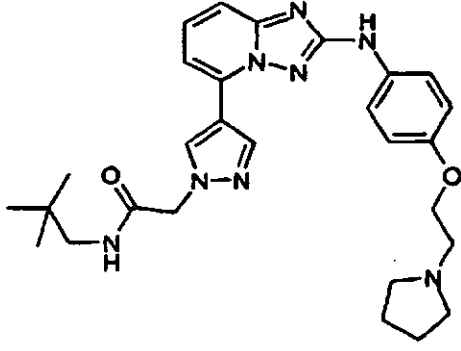
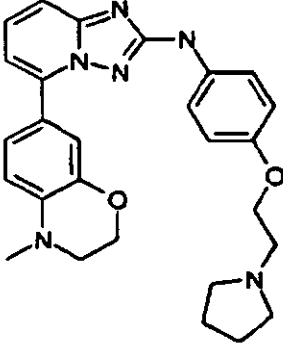
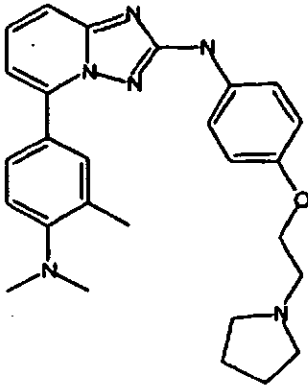
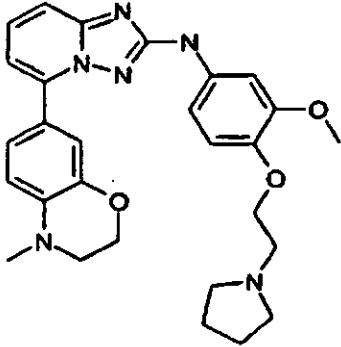
245	XX-076	
246	XX-077	
247	XX-078	
248	XX-079	

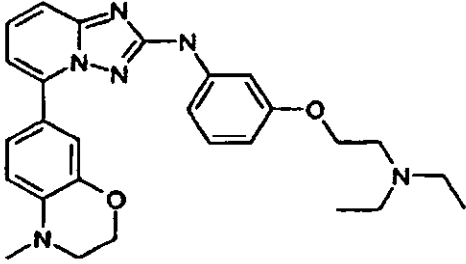
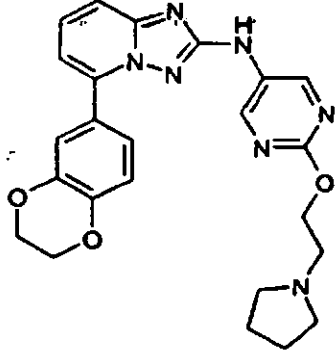
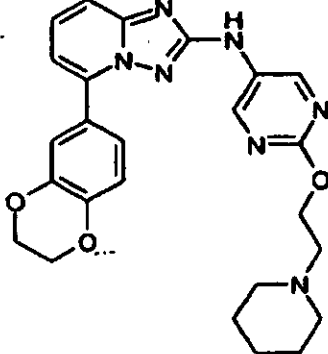
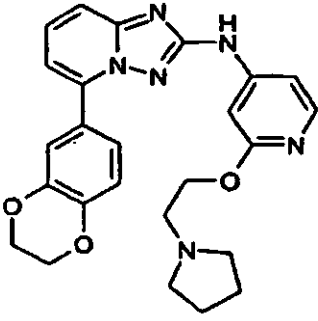
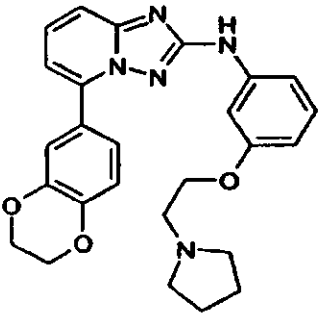
249	XX-080	
250	XX-081	
251	XX-082	
252	XX-083	

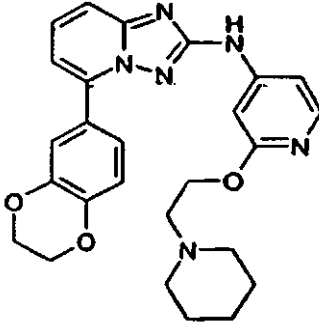
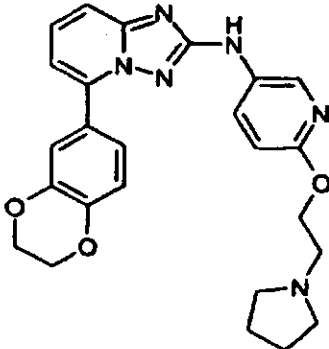
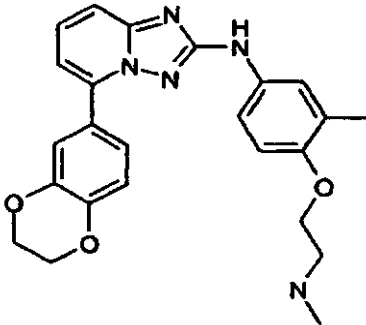
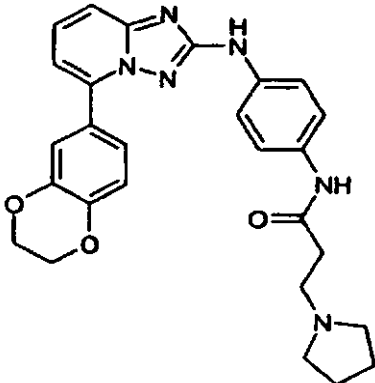
256	XX-087	
257	XX-088	

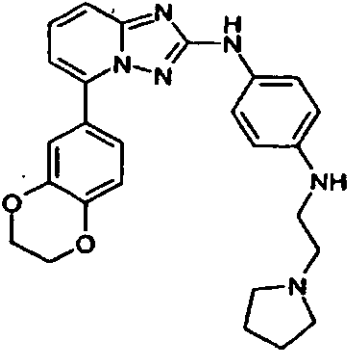
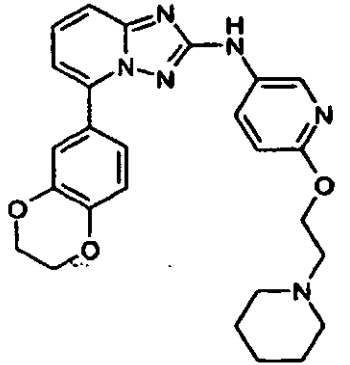
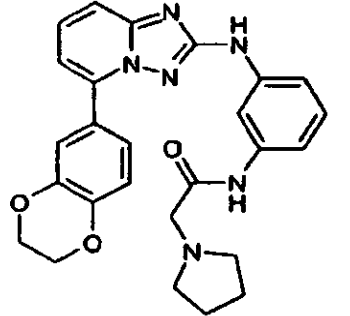
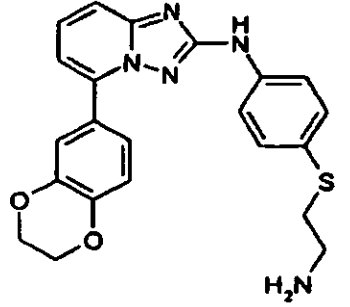
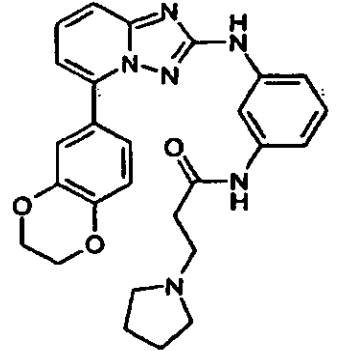
En una realización, los compuestos están seleccionados de compuestos de las siguientes fórmulas y sales, hidratos y solvatos farmacéuticamente aceptables de los mismos:

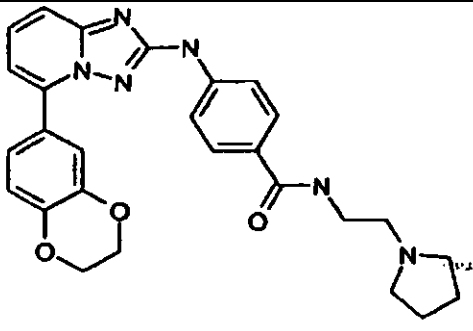
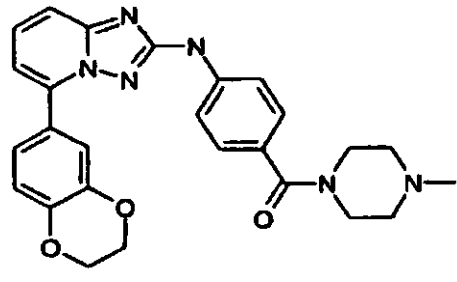
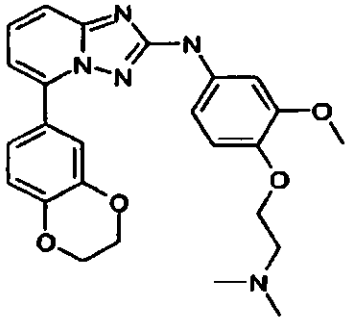
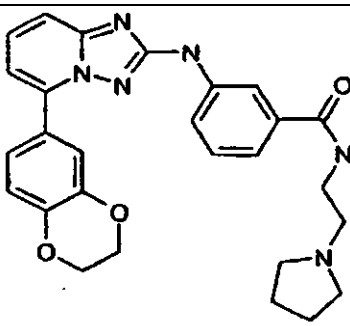
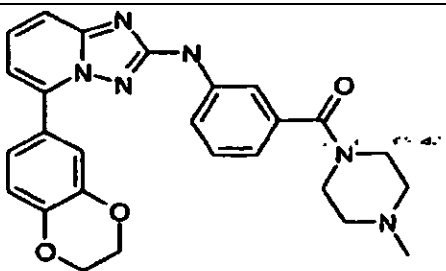
Nº	Código	Estructura
258	XX-089	
259	XX-090	

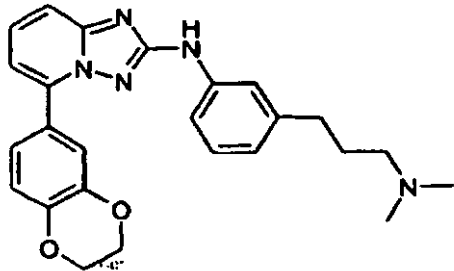
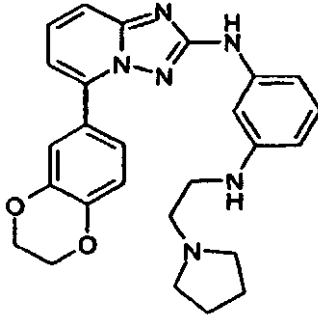
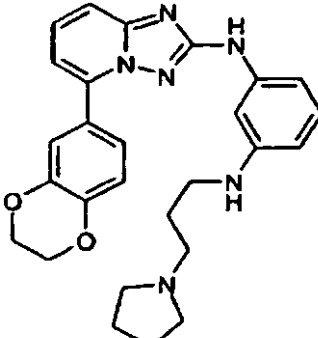
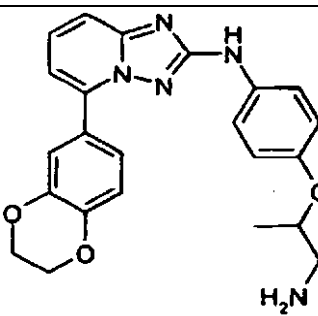
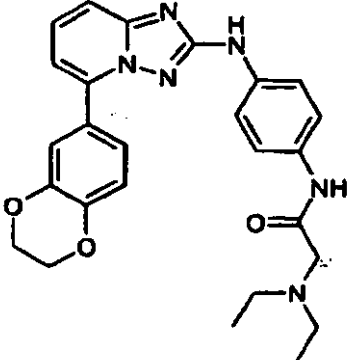
261	XX-092	 <p>Chemical structure XX-092: A complex molecule featuring a central benzimidazole ring system. One nitrogen of the benzimidazole is substituted with a 4-(2-(pyrrolidin-2-yl)ethoxy)phenyl group. The other nitrogen is substituted with a 1-(2-((tert-butylamino)carbonyl)ethyl)-1H-imidazole-2-yl group. The benzimidazole is also substituted at the 2-position with a 1-methyl-2,3-dihydro-1,4-benzodioxin-5-yl group.</p>
262	XX-093	 <p>Chemical structure XX-093: A complex molecule featuring a central benzimidazole ring system. One nitrogen of the benzimidazole is substituted with a 4-(2-(pyrrolidin-2-yl)ethoxy)phenyl group. The other nitrogen is substituted with a 1-methyl-2,3-dihydro-1,4-benzodioxin-5-yl group.</p>
263	XX-094	 <p>Chemical structure XX-094: A complex molecule featuring a central benzimidazole ring system. One nitrogen of the benzimidazole is substituted with a 4-(2-(pyrrolidin-2-yl)ethoxy)phenyl group. The other nitrogen is substituted with a 1-(2-methylphenyl)pyrrolidine group.</p>
264	XX-095	 <p>Chemical structure XX-095: A complex molecule featuring a central benzimidazole ring system. One nitrogen of the benzimidazole is substituted with a 4-(2-(pyrrolidin-2-yl)ethoxy)-3-methoxyphenyl group. The other nitrogen is substituted with a 1-methyl-2,3-dihydro-1,4-benzodioxin-5-yl group.</p>

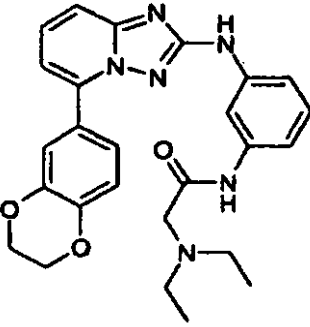
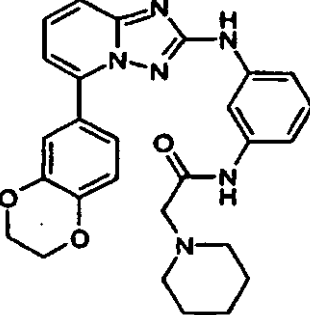
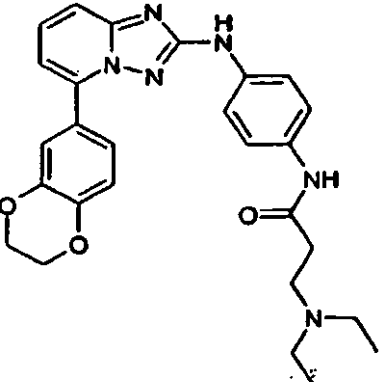
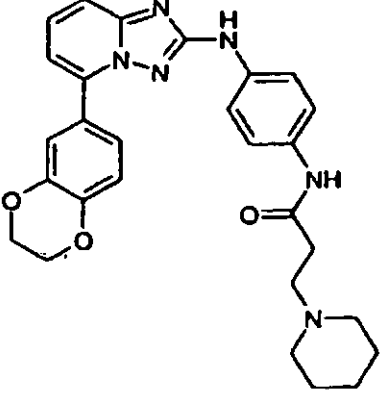
<p>265</p>	<p>XX-096</p>	
<p>266</p>	<p>XX-097</p>	
<p>267</p>	<p>XX-098</p>	
<p>268</p>	<p>XX-099</p>	
<p>269</p>	<p>XX-100</p>	

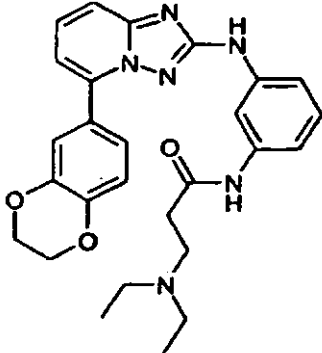
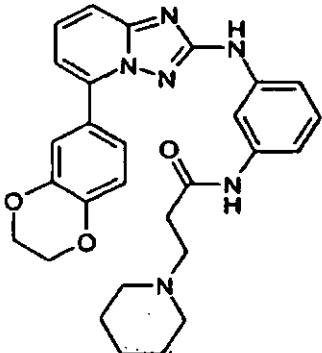
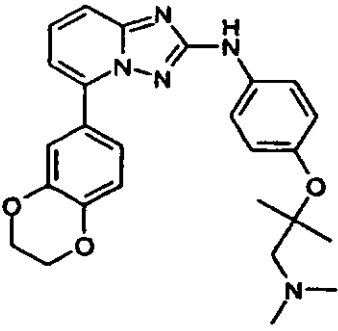
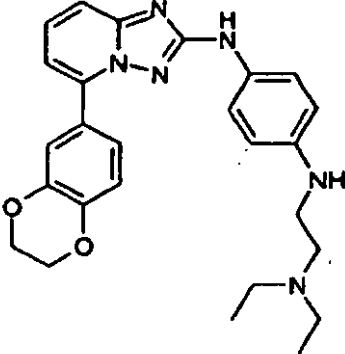
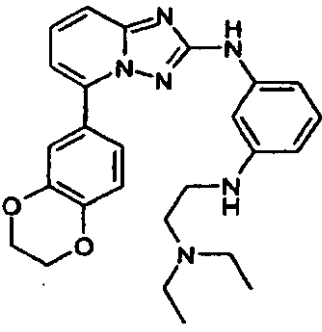
<p>270</p>	<p>XX-101</p>	 <p>Chemical structure of XX-101: A central 1,2,4-triazole ring is substituted at the 5-position with a benzodioxole group (a benzene ring fused to a 1,3-dioxole ring) and at the 3-position with a 2-((4-(2-(1,3-dioxol-5-yl)phenoxy)phenyl)ethoxy)pyridine group.</p>
<p>271</p>	<p>XX-102</p>	 <p>Chemical structure of XX-102: A central 1,2,4-triazole ring is substituted at the 5-position with a benzodioxole group and at the 3-position with a 2-((4-(2-(1,3-dioxol-5-yl)phenoxy)phenyl)ethoxy)pyridine group.</p>
<p>272</p>	<p>XX-103</p>	 <p>Chemical structure of XX-103: A central 1,2,4-triazole ring is substituted at the 5-position with a benzodioxole group and at the 3-position with a 2-((3-(2-(1,3-dioxol-5-yl)phenoxy)phenyl)ethoxy)pyridine group.</p>
<p>273</p>	<p>XX-104</p>	 <p>Chemical structure of XX-104: A central 1,2,4-triazole ring is substituted at the 5-position with a benzodioxole group and at the 3-position with a 2-((4-(2-(1,3-dioxol-5-yl)phenoxy)phenyl)ethoxy)pyridine group.</p>

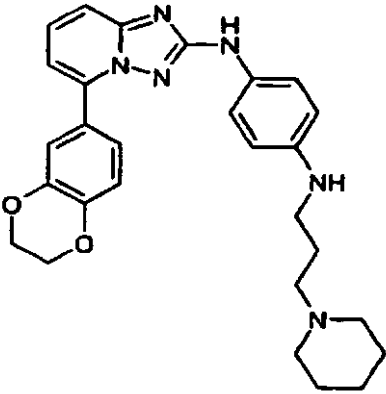
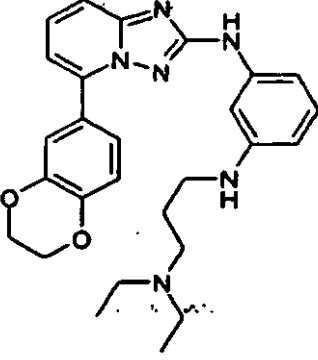
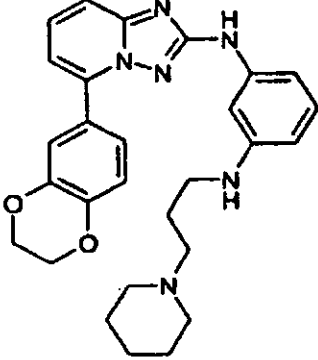
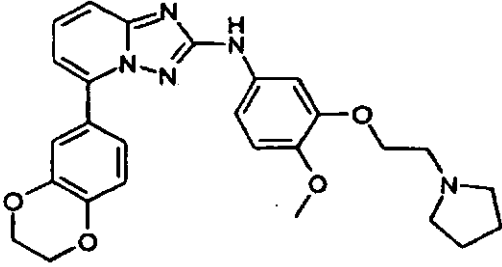
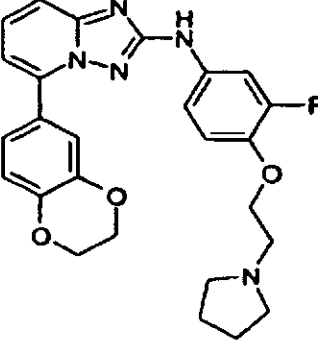
274	XX-105	
275	XX-106	
276	XX-107	
277	XX-108	
278	XX-109	

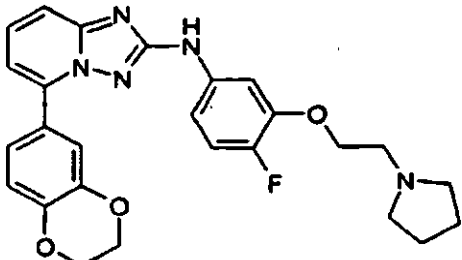
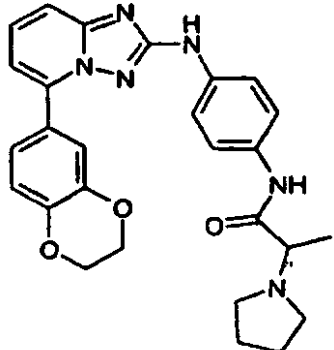
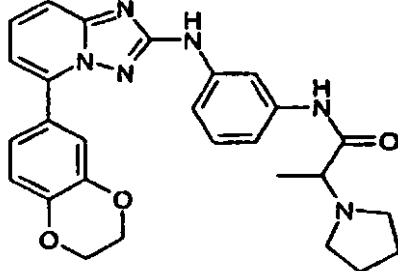
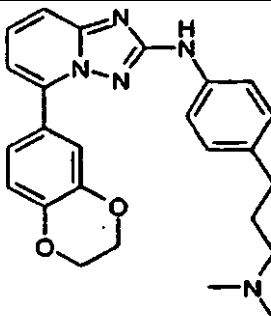
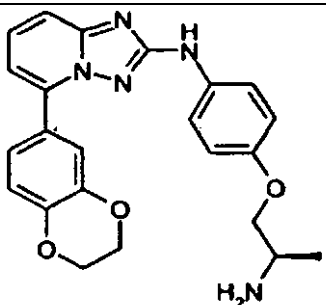
279	XX-110	
280	XX-111	
281	XX-112	
282	XX-113	
283	XX-114	

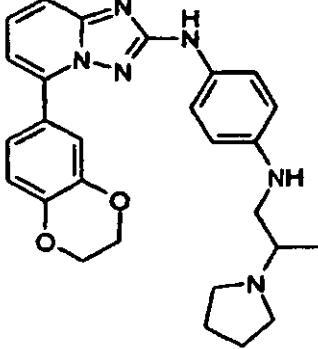
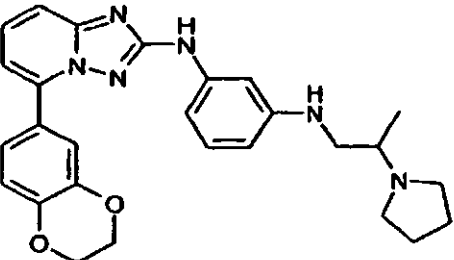
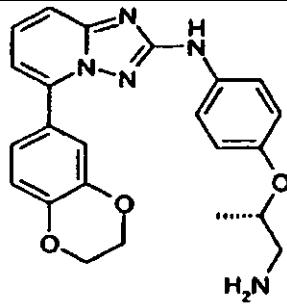
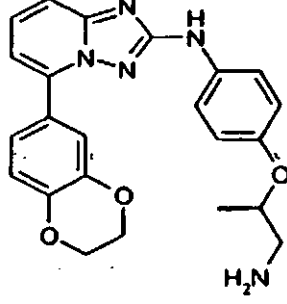
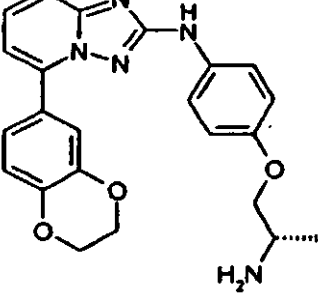
284	XX-115	
285	XX-116	
286	XX-117	
287	XX-118	
288	XX-119	

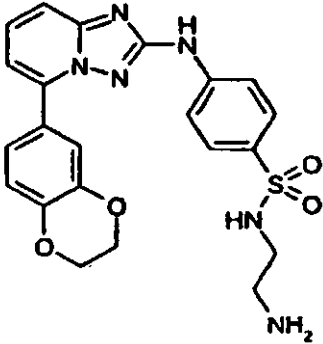
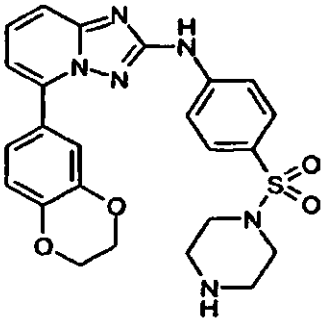
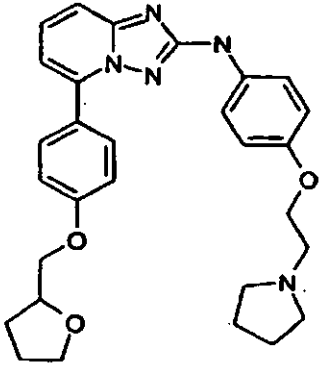
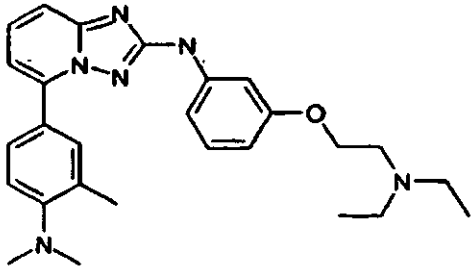
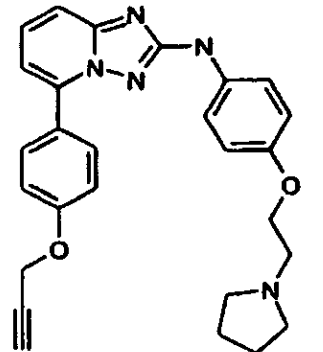
289	XX-120	 <p>Chemical structure of XX-120: A 1,3-benzoxazole ring system is connected at the 4-position to a benzimidazole ring system. The benzimidazole ring has an NH group at the 2-position, which is further substituted with a benzyl group. The benzimidazole ring is also substituted at the 5-position with a propyl chain that ends in a secondary amine group (N-ethyl).</p>
290	XX-121	 <p>Chemical structure of XX-121: Similar to XX-120, it features a 1,3-benzoxazole ring system connected to a benzimidazole ring system. The benzimidazole ring has an NH group at the 2-position, which is substituted with a benzyl group. The benzimidazole ring is also substituted at the 5-position with a propyl chain that ends in a secondary amine group (N-piperidine).</p>
291	XX-122	 <p>Chemical structure of XX-122: Similar to XX-120, it features a 1,3-benzoxazole ring system connected to a benzimidazole ring system. The benzimidazole ring has an NH group at the 2-position, which is substituted with a benzyl group. The benzimidazole ring is also substituted at the 5-position with a propyl chain that ends in a secondary amine group (N-ethyl).</p>
292	XX-123	 <p>Chemical structure of XX-123: Similar to XX-120, it features a 1,3-benzoxazole ring system connected to a benzimidazole ring system. The benzimidazole ring has an NH group at the 2-position, which is substituted with a benzyl group. The benzimidazole ring is also substituted at the 5-position with a propyl chain that ends in a secondary amine group (N-piperidine).</p>

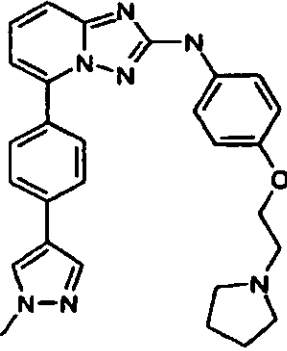
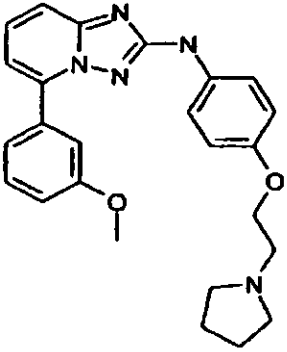
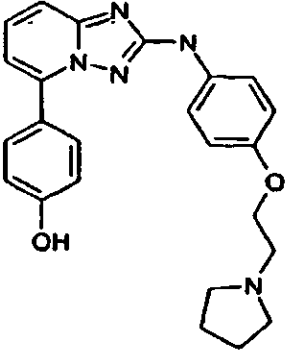
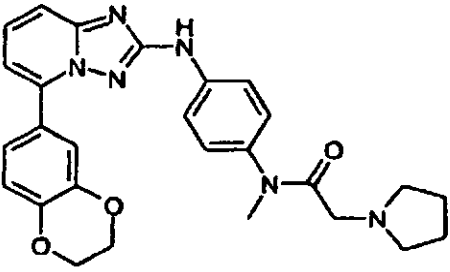
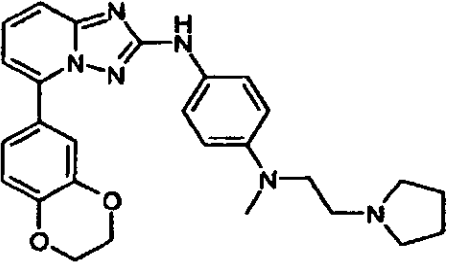
293	XX-124	
294	XX-125	
295	XX-126	
296	XX-127	
297	XX-128	

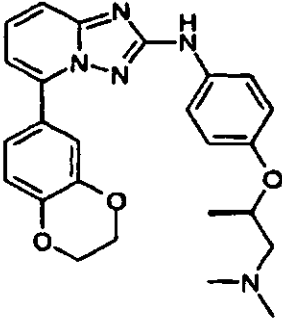
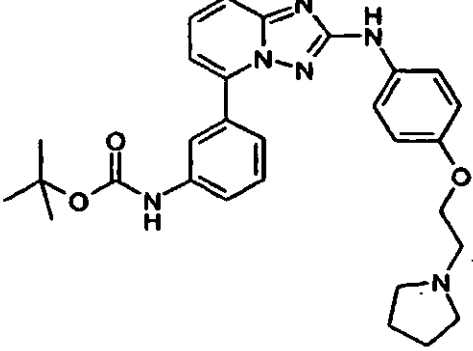
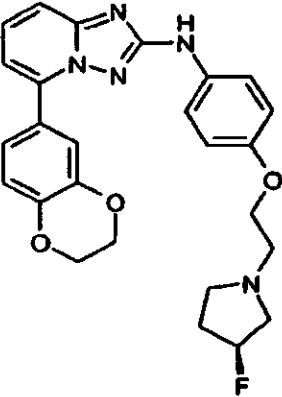
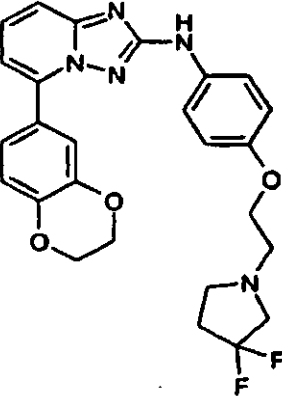
298	XX-129	
299	XX-130	
300	XX-131	
301	XX-132	
302	XX-133	

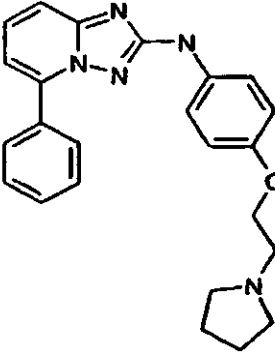
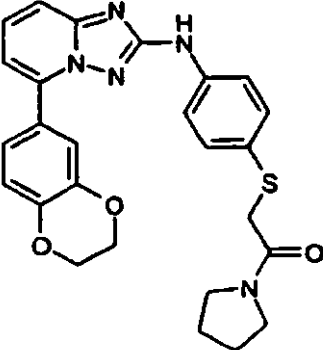
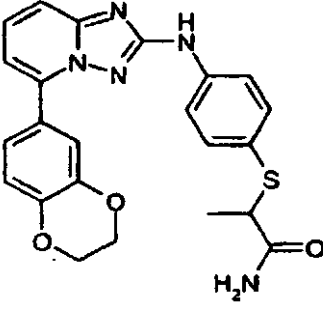
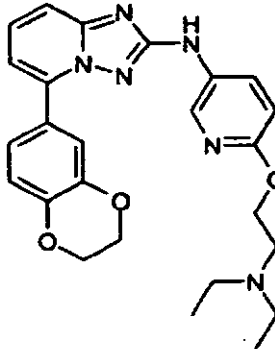
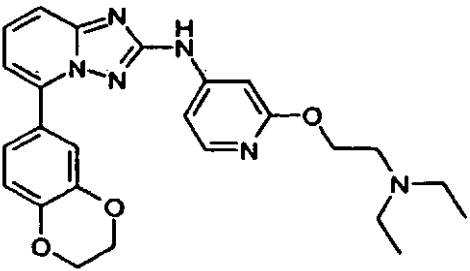
303	XX-134	 <p>Chemical structure of compound XX-134: A pyridine ring substituted at the 2-position with a 1,2,4-triazole ring, which is further substituted at the 5-position with an NH group. This NH group is connected to a para-substituted benzene ring. The benzene ring has a fluorine atom at the 3-position and a 2-(pyrrolidin-1-yl)ethoxy group at the 4-position.</p>
304	XX-135	 <p>Chemical structure of compound XX-135: A pyridine ring substituted at the 2-position with a 1,2,4-triazole ring, which is further substituted at the 5-position with an NH group. This NH group is connected to a para-substituted benzene ring. The benzene ring has an NH group at the 4-position, which is connected to a carbonyl group. The carbonyl group is further substituted with a methyl group and a pyrrolidine ring.</p>
305	XX-136	 <p>Chemical structure of compound XX-136: A pyridine ring substituted at the 2-position with a 1,2,4-triazole ring, which is further substituted at the 5-position with an NH group. This NH group is connected to a para-substituted benzene ring. The benzene ring has an NH group at the 4-position, which is connected to a carbonyl group. The carbonyl group is further substituted with a methyl group and a pyrrolidine ring.</p>
306	XX-137	 <p>Chemical structure of compound XX-137: A pyridine ring substituted at the 2-position with a 1,2,4-triazole ring, which is further substituted at the 5-position with an NH group. This NH group is connected to a para-substituted benzene ring. The benzene ring has a propyl chain at the 4-position, which is terminated by a dimethylamino group.</p>
307	XX-138	 <p>Chemical structure of compound XX-138: A pyridine ring substituted at the 2-position with a 1,2,4-triazole ring, which is further substituted at the 5-position with an NH group. This NH group is connected to a para-substituted benzene ring. The benzene ring has a 2-aminoethyl group at the 4-position.</p>

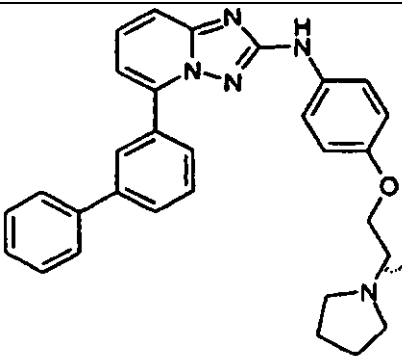
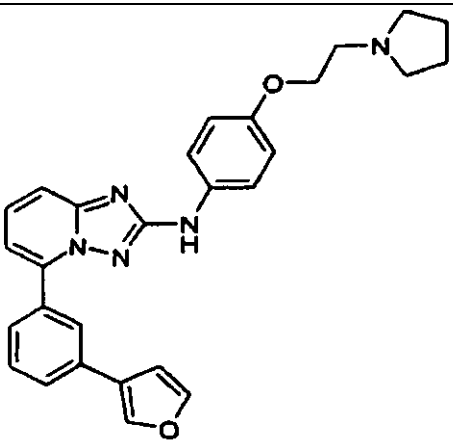
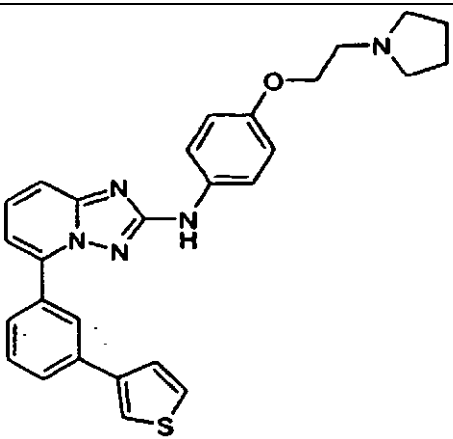
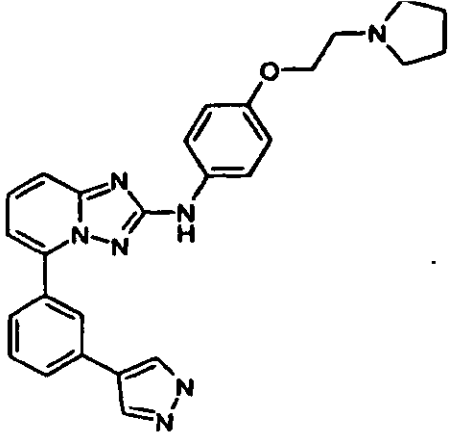
308	XX-139	
309	XX-140	
310	XX-141	
311	XX-142	
312	XX-143	

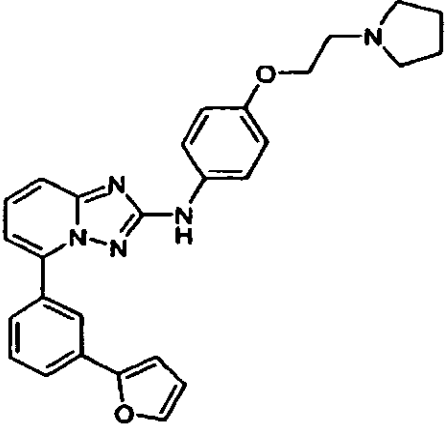
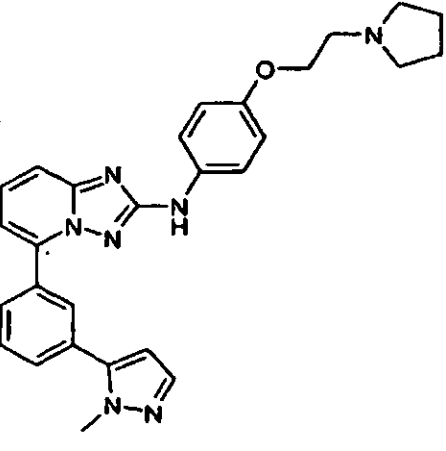
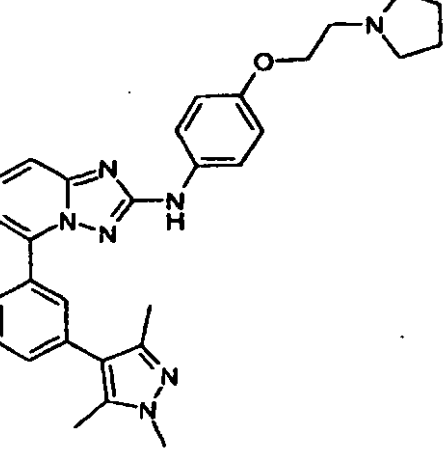
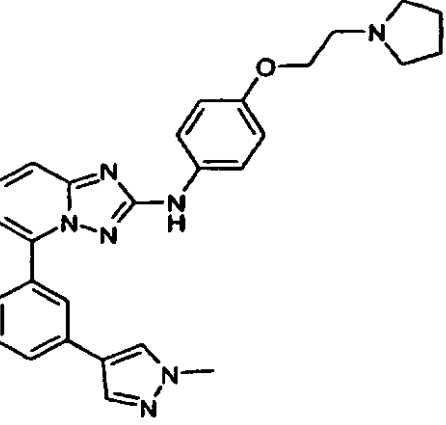
313	XX-144	
314	XX-145	
315	XX-146	
316	XX-147	
317	XX-148	

318	XX-149	
319	XX-150	
320	XX-151	
322	XX-153	
323	XX-154	

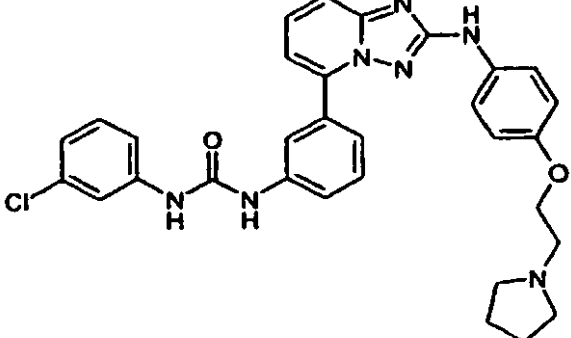
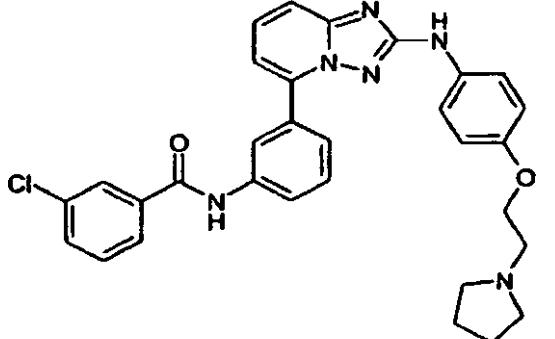
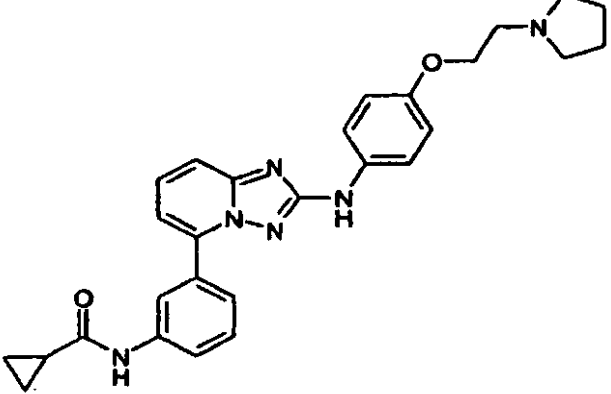
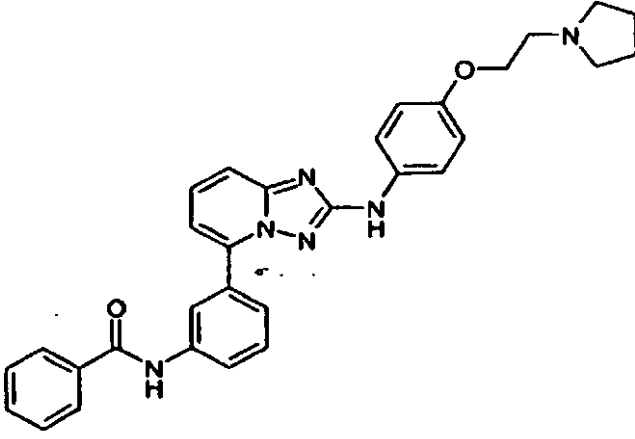
324	XX-155	 <p>Chemical structure of compound XX-155: A benzimidazole ring system is substituted at the 2-position with a 2,3-dihydrobenzofuran group. The benzimidazole ring is further substituted at the 4-position with an NH group, which is connected to a para-substituted phenyl ring. This phenyl ring is linked via an ether oxygen to a 2-methylpropyl chain, which is terminated by a dimethylamino group.</p>
325	XX-156	 <p>Chemical structure of compound XX-156: A benzimidazole ring system is substituted at the 2-position with a 2,3-dihydrobenzofuran group. The benzimidazole ring is further substituted at the 4-position with an NH group, which is connected to a para-substituted phenyl ring. This phenyl ring is linked via an ether oxygen to a 2-(2-(tert-butoxycarbonylamino)phenyl)ethyl chain, which is terminated by a pyrrolidine ring.</p>
326	XX-157	 <p>Chemical structure of compound XX-157: A benzimidazole ring system is substituted at the 2-position with a 2,3-dihydrobenzofuran group. The benzimidazole ring is further substituted at the 4-position with an NH group, which is connected to a para-substituted phenyl ring. This phenyl ring is linked via an ether oxygen to a 2-(2-(2-fluoropyrrolidin-1-yl)ethyl)ethyl chain.</p>
327	XX-158	 <p>Chemical structure of compound XX-158: A benzimidazole ring system is substituted at the 2-position with a 2,3-dihydrobenzofuran group. The benzimidazole ring is further substituted at the 4-position with an NH group, which is connected to a para-substituted phenyl ring. This phenyl ring is linked via an ether oxygen to a 2-(2-(2,2-difluoropyrrolidin-1-yl)ethyl)ethyl chain.</p>

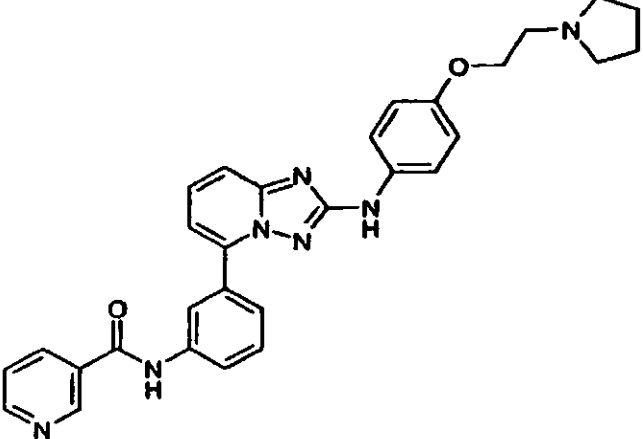
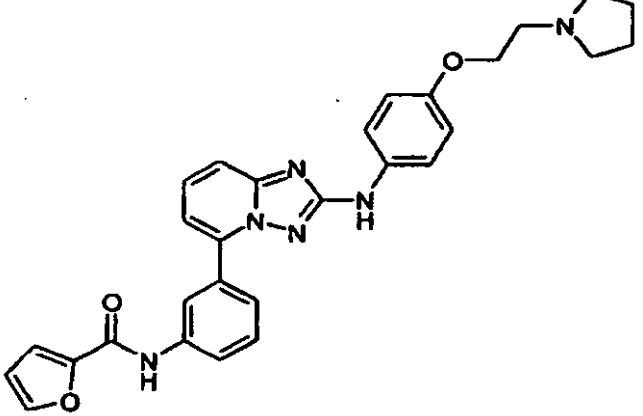
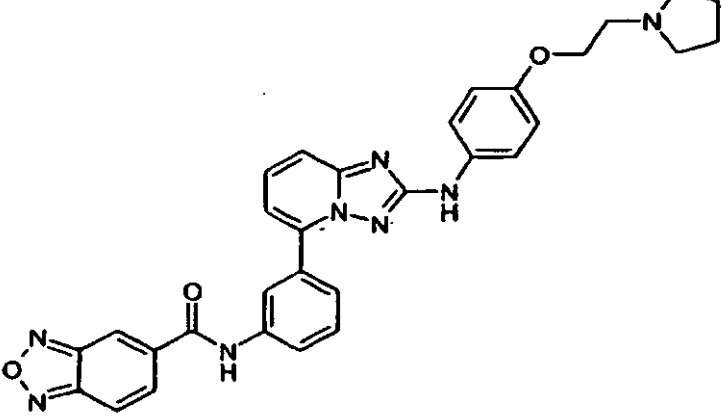
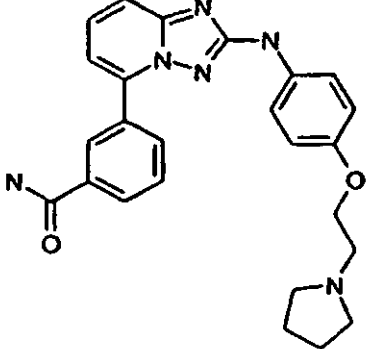
328	XX-159	
329	XX-160	
330	XX-161	
331	XX-162	
332	XX-163	

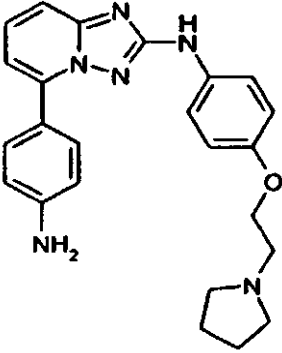
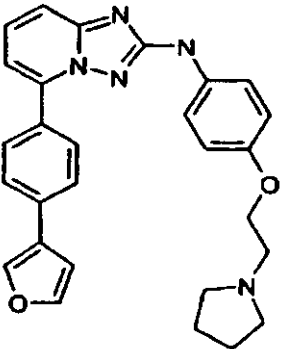
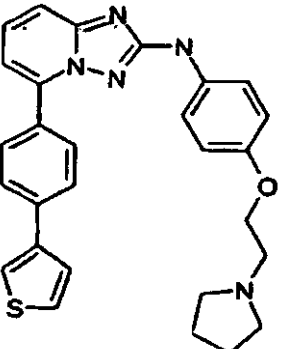
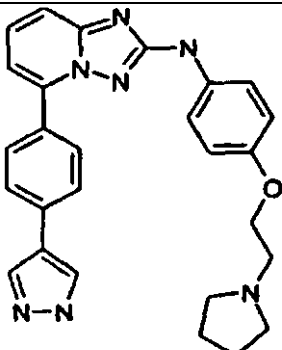
333	XX-164	
334	XX-165	
335	XX-166	
336	XX-167	

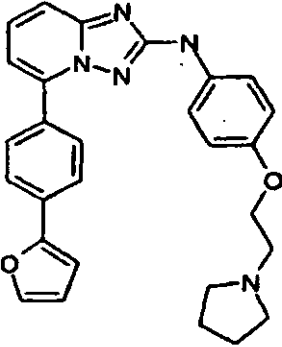
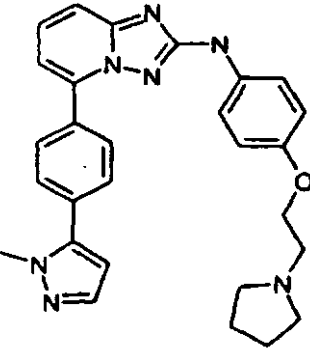
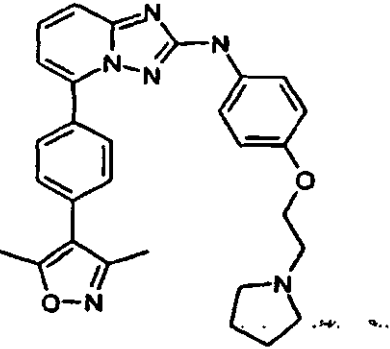
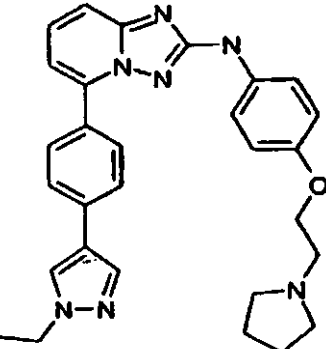
337	XX-168	 <p>Chemical structure of compound XX-168: A pyridine ring substituted at the 2-position with a 1,2,4-triazole ring. The 5-position of the pyridine ring is substituted with a phenyl ring, which is further substituted at the 3-position with a furfuryl group. The 1,2,4-triazole ring is substituted at the 4-position with a 4-(2-(2-pyrrolidinyl)ethoxy)phenyl group.</p>
338	XX-169	 <p>Chemical structure of compound XX-169: A pyridine ring substituted at the 2-position with a 1,2,4-triazole ring. The 5-position of the pyridine ring is substituted with a phenyl ring, which is further substituted at the 3-position with a 1-methyl-1H-imidazole ring. The 1,2,4-triazole ring is substituted at the 4-position with a 4-(2-(2-pyrrolidinyl)ethoxy)phenyl group.</p>
339	XX-170	 <p>Chemical structure of compound XX-170: A pyridine ring substituted at the 2-position with a 1,2,4-triazole ring. The 5-position of the pyridine ring is substituted with a phenyl ring, which is further substituted at the 3-position with a 4,5-dimethyl-1H-imidazole ring. The 1,2,4-triazole ring is substituted at the 4-position with a 4-(2-(2-pyrrolidinyl)ethoxy)phenyl group.</p>
340	XX-171	 <p>Chemical structure of compound XX-171: A pyridine ring substituted at the 2-position with a 1,2,4-triazole ring. The 5-position of the pyridine ring is substituted with a phenyl ring, which is further substituted at the 3-position with a 1-methyl-1H-imidazole ring. The 1,2,4-triazole ring is substituted at the 4-position with a 4-(2-(2-pyrrolidinyl)ethoxy)phenyl group.</p>

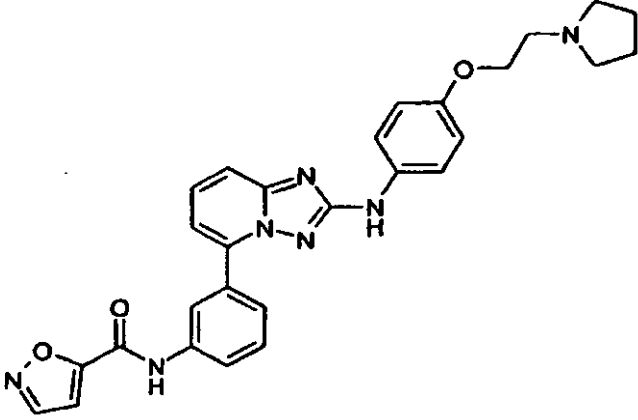
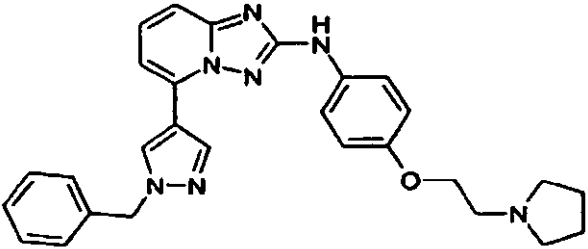
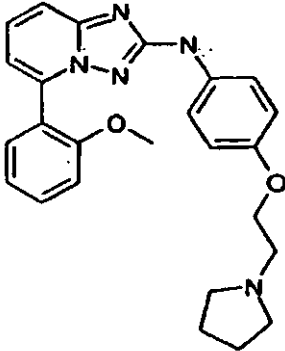
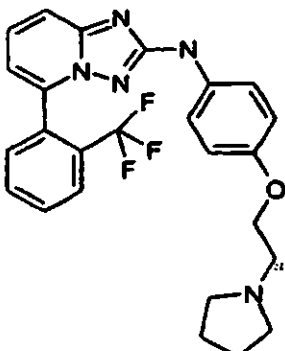
341	XX-172	
342	XX-173	
343	XX-174	
344	XX-175	

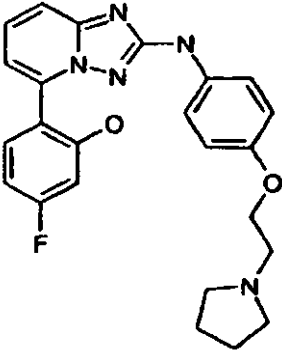
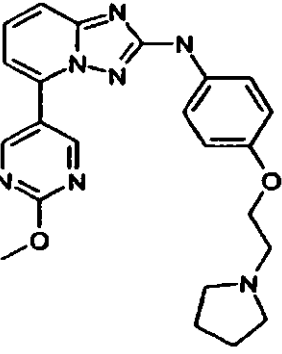
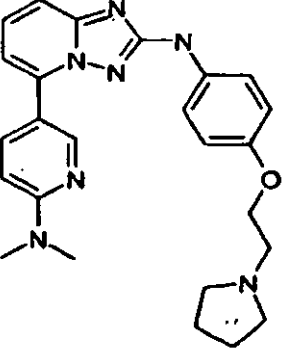
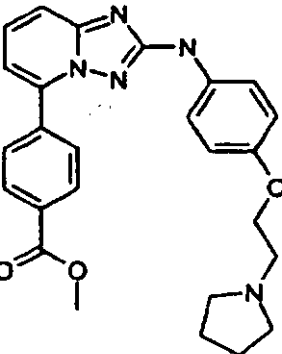
345	XX-176	 <p>Chemical structure of compound XX-176: A central benzimidazole ring system is substituted at the 2-position with a 4-(3-chlorophenyl)phenyl group and at the 7-position with a 4-(2-(pyrrolidin-2-yl)ethoxy)phenyl group. The 5-position of the benzimidazole is substituted with a 4-(3-chlorophenyl)phenyl group via an amide linkage.</p>
346	XX-177	 <p>Chemical structure of compound XX-177: A central benzimidazole ring system is substituted at the 2-position with a 4-(3-chlorophenyl)phenyl group and at the 7-position with a 4-(2-(pyrrolidin-2-yl)ethoxy)phenyl group. The 5-position of the benzimidazole is substituted with a 4-(3-chlorophenyl)phenyl group via an amide linkage.</p>
347	XX-178	 <p>Chemical structure of compound XX-178: A central benzimidazole ring system is substituted at the 2-position with a 4-(cyclopropylmethyl)phenyl group and at the 7-position with a 4-(2-(pyrrolidin-2-yl)ethoxy)phenyl group. The 5-position of the benzimidazole is substituted with a 4-(cyclopropylmethyl)phenyl group via an amide linkage.</p>
348	XX-179	 <p>Chemical structure of compound XX-179: A central benzimidazole ring system is substituted at the 2-position with a 4-(benzoyl)phenyl group and at the 7-position with a 4-(2-(pyrrolidin-2-yl)ethoxy)phenyl group. The 5-position of the benzimidazole is substituted with a 4-(benzoyl)phenyl group via an amide linkage.</p>

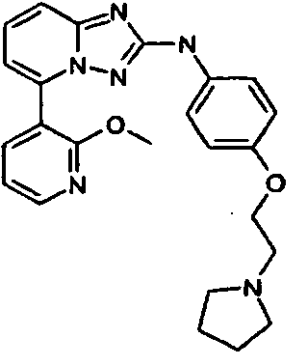
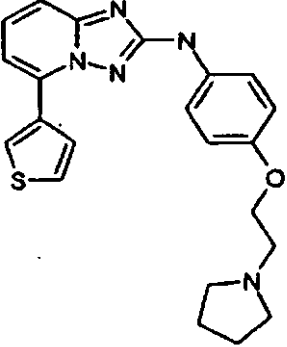
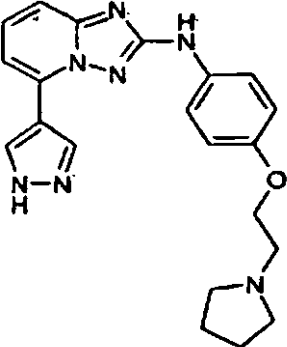
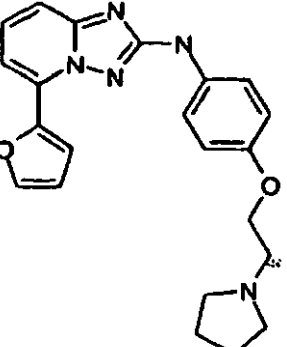
349	XX-180	 <p>Chemical structure of compound XX-180: A central benzimidazole ring system is substituted at the 2-position with a 4-(2-(pyridin-3-yl)ethyl)phenyl group and at the 5-position with a 4-(2-(pyridin-3-yl)ethyl)phenyl group. The 4-position of the benzimidazole is substituted with a 4-(2-(pyridin-3-yl)ethyl)phenyl group.</p>
350	XX-181	 <p>Chemical structure of compound XX-181: A central benzimidazole ring system is substituted at the 2-position with a 4-(2-(furan-2-yl)ethyl)phenyl group and at the 5-position with a 4-(2-(furan-2-yl)ethyl)phenyl group. The 4-position of the benzimidazole is substituted with a 4-(2-(furan-2-yl)ethyl)phenyl group.</p>
351	XX-182	 <p>Chemical structure of compound XX-182: A central benzimidazole ring system is substituted at the 2-position with a 4-(2-(5-isoxazolyl)ethyl)phenyl group and at the 5-position with a 4-(2-(5-isoxazolyl)ethyl)phenyl group. The 4-position of the benzimidazole is substituted with a 4-(2-(5-isoxazolyl)ethyl)phenyl group.</p>
352	XX-183	 <p>Chemical structure of compound XX-183: A central benzimidazole ring system is substituted at the 2-position with a 4-(2-(4-isoxazolyl)ethyl)phenyl group and at the 5-position with a 4-(2-(4-isoxazolyl)ethyl)phenyl group. The 4-position of the benzimidazole is substituted with a 4-(2-(4-isoxazolyl)ethyl)phenyl group.</p>

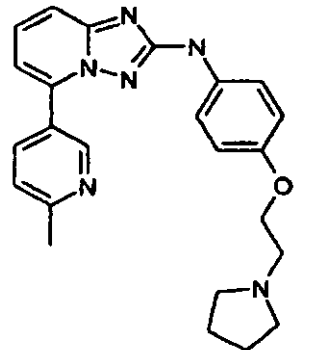
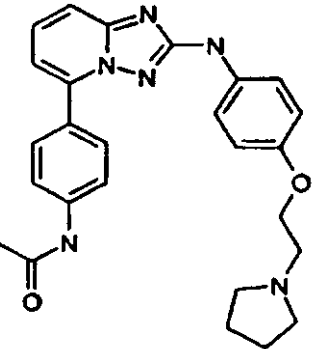
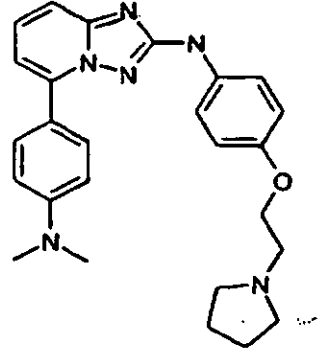
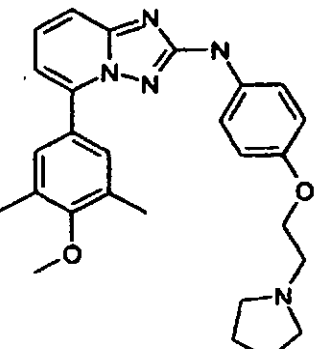
353	XX-184	
354	XX-185	
355	XX-186	
356	XX-187	

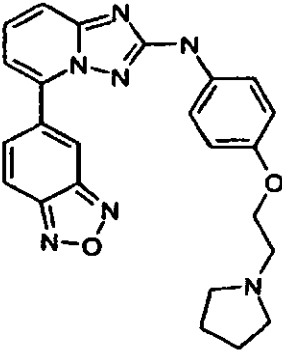
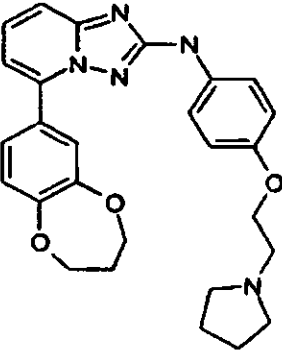
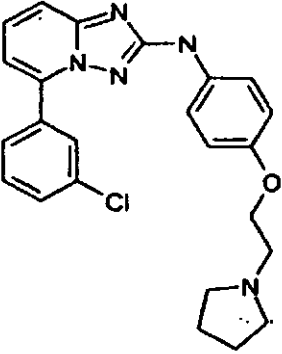
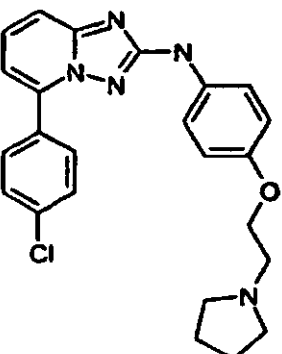
357	XX-188	 <p>Chemical structure of XX-188: A central 1,2,4-triazole ring is substituted at the 5-position with a 4-(furan-2-yl)phenyl group and at the 3-position with a 4-(2-(pyrrolidin-1-yl)ethoxy)phenyl group.</p>
358	XX-189	 <p>Chemical structure of XX-189: A central 1,2,4-triazole ring is substituted at the 5-position with a 4-(1-methyl-1H-imidazol-2-yl)phenyl group and at the 3-position with a 4-(2-(pyrrolidin-1-yl)ethoxy)phenyl group.</p>
359	XX-190	 <p>Chemical structure of XX-190: A central 1,2,4-triazole ring is substituted at the 5-position with a 4-(2,6-dimethyl-1,3,4-oxadiazol-5-yl)phenyl group and at the 3-position with a 4-(2-(pyrrolidin-1-yl)ethoxy)phenyl group.</p>
360	XX-191	 <p>Chemical structure of XX-191: A central 1,2,4-triazole ring is substituted at the 5-position with a 4-(1-ethyl-1H-imidazol-2-yl)phenyl group and at the 3-position with a 4-(2-(pyrrolidin-1-yl)ethoxy)phenyl group.</p>

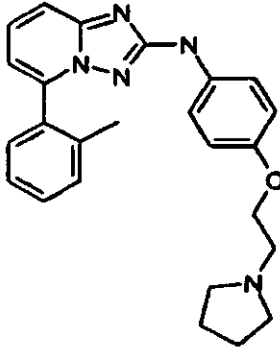
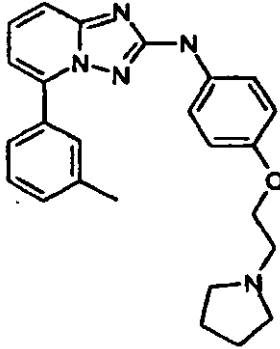
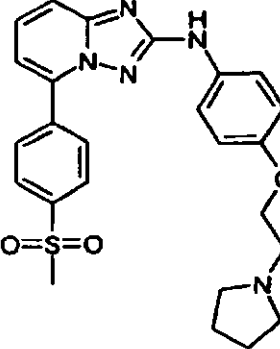
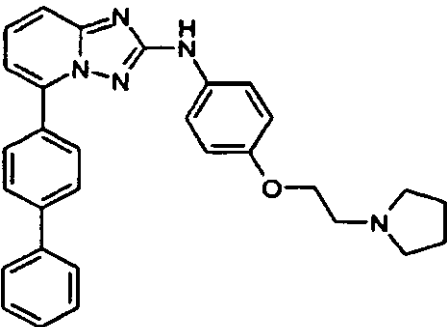
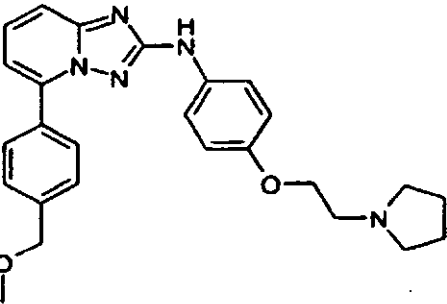
361	XX-192	 <p>Chemical structure of compound XX-192: A central pyridine ring is substituted at the 2-position with a 1H-imidazole ring. The 4-position of the pyridine ring is substituted with a benzamide group (-NH-C(=O)-C₅H₄N₂). The 5-position of the pyridine ring is substituted with a benzamide group (-NH-C₆H₄-O-CH₂-CH₂-N₁), where N₁ is a pyrrolidine ring.</p>
362	XX-193	 <p>Chemical structure of compound XX-193: A central pyridine ring is substituted at the 2-position with a 1H-imidazole ring. The 4-position of the pyridine ring is substituted with a benzimidazole ring. The 5-position of the pyridine ring is substituted with a benzamide group (-NH-C₆H₄-O-CH₂-CH₂-N₁), where N₁ is a pyrrolidine ring.</p>
363	XX-194	 <p>Chemical structure of compound XX-194: A central pyridine ring is substituted at the 2-position with a 1H-imidazole ring. The 4-position of the pyridine ring is substituted with a benzimidazole ring. The 5-position of the pyridine ring is substituted with a methoxy group (-OCH₃). The 6-position of the pyridine ring is substituted with a benzamide group (-NH-C₆H₄-O-CH₂-CH₂-N₁), where N₁ is a pyrrolidine ring.</p>
364	XX-195	 <p>Chemical structure of compound XX-195: A central pyridine ring is substituted at the 2-position with a 1H-imidazole ring. The 4-position of the pyridine ring is substituted with a benzimidazole ring. The 5-position of the pyridine ring is substituted with a trifluoromethyl group (-CF₃). The 6-position of the pyridine ring is substituted with a benzamide group (-NH-C₆H₄-O-CH₂-CH₂-N₁), where N₁ is a pyrrolidine ring.</p>

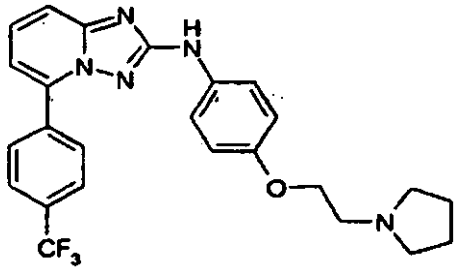
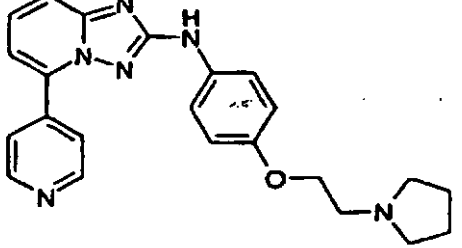
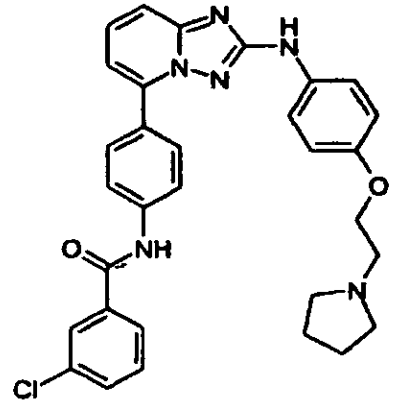
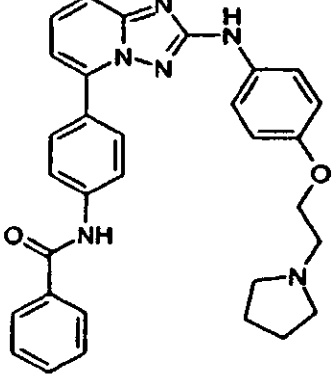
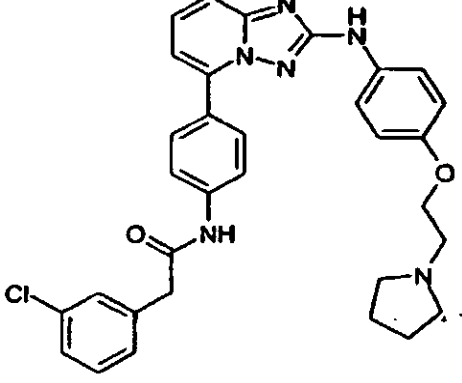
365	XX-196	 <p>Chemical structure of compound XX-196: A pyridine ring substituted at the 2-position with a 4-fluorophenyl group and at the 3-position with a 1,2,4-triazole ring. The 1,2,4-triazole ring is further substituted at the 5-position with a 4-(2-(pyrrolidin-1-yl)ethoxy)phenyl group.</p>
366	XX-197	 <p>Chemical structure of compound XX-197: A pyridine ring substituted at the 2-position with a 4-methoxy-1,2,4-triazole ring and at the 3-position with a 1,2,4-triazole ring. The 1,2,4-triazole ring is further substituted at the 5-position with a 4-(2-(pyrrolidin-1-yl)ethoxy)phenyl group.</p>
367	XX-198	 <p>Chemical structure of compound XX-198: A pyridine ring substituted at the 2-position with a 4-(dimethylamino)-1,2,4-triazole ring and at the 3-position with a 1,2,4-triazole ring. The 1,2,4-triazole ring is further substituted at the 5-position with a 4-(2-(pyrrolidin-1-yl)ethoxy)phenyl group.</p>
368	XX-199	 <p>Chemical structure of compound XX-199: A pyridine ring substituted at the 2-position with a 4-methoxybenzoyl group and at the 3-position with a 1,2,4-triazole ring. The 1,2,4-triazole ring is further substituted at the 5-position with a 4-(2-(pyrrolidin-1-yl)ethoxy)phenyl group.</p>

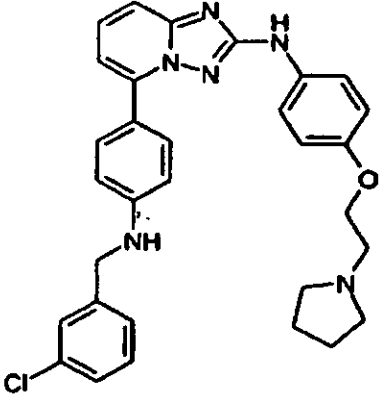
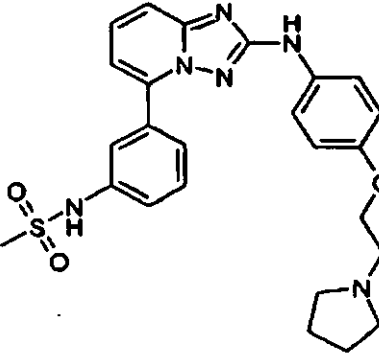
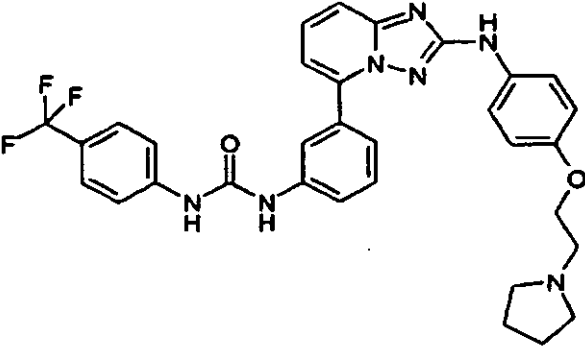
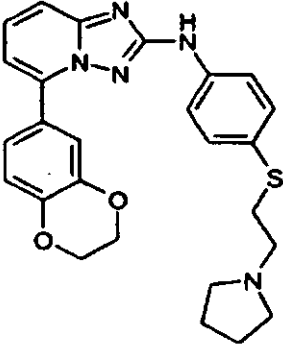
369	XX-200	
370	XX-201	
371	XX-202	
372	XX-203	

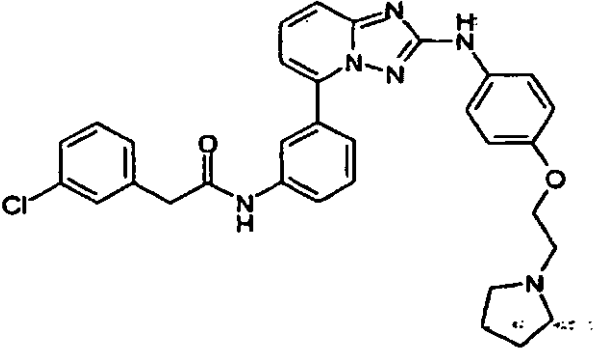
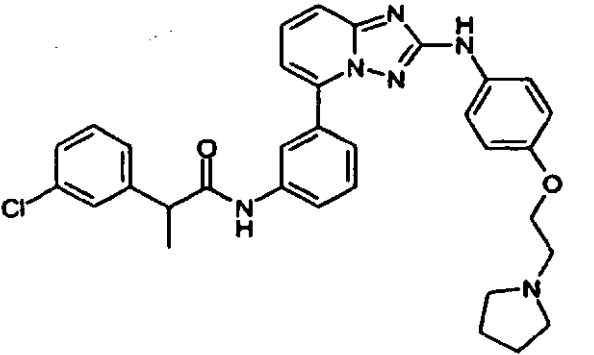
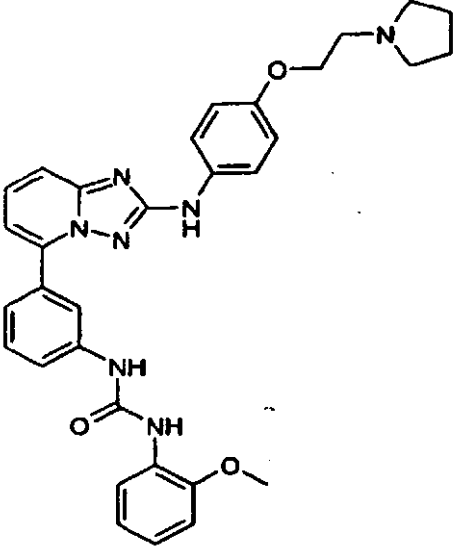
373	XX-204	 <p>Chemical structure of compound XX-204: A central 1,2,4-triazole ring is connected at its 5-position to a pyridine ring. The pyridine ring is substituted at its 3-position with a 4-methylpyridin-2-yl group. The triazole ring is also connected at its 3-position to a 4-(2-(pyrrolidin-1-yl)ethoxy)phenyl group.</p>
374	XX-205	 <p>Chemical structure of compound XX-205: A central 1,2,4-triazole ring is connected at its 5-position to a pyridine ring. The pyridine ring is substituted at its 3-position with a 4-(acetamido)phenyl group. The triazole ring is also connected at its 3-position to a 4-(2-(pyrrolidin-1-yl)ethoxy)phenyl group.</p>
375	XX-206	 <p>Chemical structure of compound XX-206: A central 1,2,4-triazole ring is connected at its 5-position to a pyridine ring. The pyridine ring is substituted at its 3-position with a 4-(dimethylamino)phenyl group. The triazole ring is also connected at its 3-position to a 4-(2-(pyrrolidin-1-yl)ethoxy)phenyl group.</p>
376	XX-207	 <p>Chemical structure of compound XX-207: A central 1,2,4-triazole ring is connected at its 5-position to a pyridine ring. The pyridine ring is substituted at its 3-position with a 3,4-dimethoxyphenyl group. The triazole ring is also connected at its 3-position to a 4-(2-(pyrrolidin-1-yl)ethoxy)phenyl group.</p>

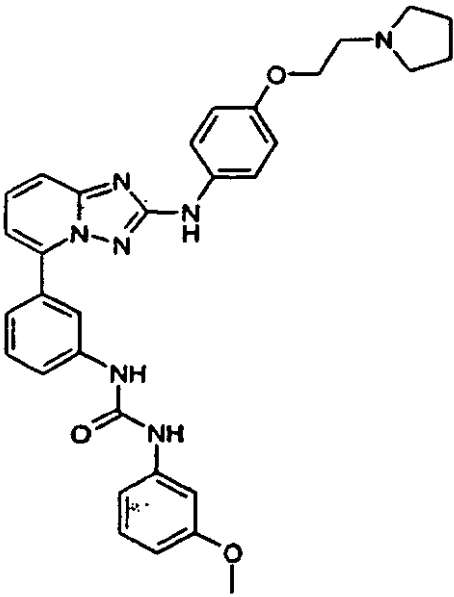
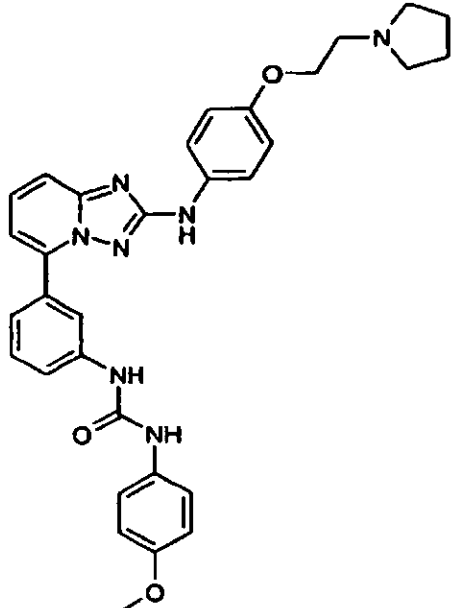
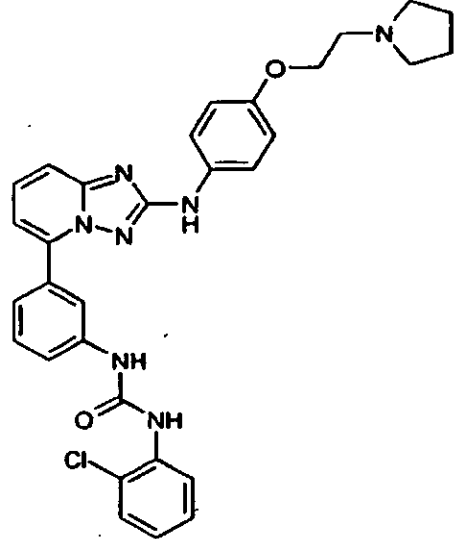
377	XX-208	 <p>Chemical structure of compound XX-208: A pyridine ring is connected at the 2-position to a 1,2,4-triazole ring. The 5-position of the pyridine ring is connected to a benzene ring. The 1-position of the triazole ring is connected to a benzene ring. The 4-position of this benzene ring is connected to a propyl chain, which is further connected to a nitrogen atom in a pyrrolidine ring.</p>
378	XX-209	 <p>Chemical structure of compound XX-209: A pyridine ring is connected at the 2-position to a 1,2,4-triazole ring. The 5-position of the pyridine ring is connected to a benzene ring. The 1-position of the triazole ring is connected to a benzene ring. The 4-position of this benzene ring is connected to a propyl chain, which is further connected to a nitrogen atom in a pyrrolidine ring. The benzene ring at the 5-position of the pyridine ring has a morpholine ring attached at the 2-position.</p>
379	XX-210	 <p>Chemical structure of compound XX-210: A pyridine ring is connected at the 2-position to a 1,2,4-triazole ring. The 5-position of the pyridine ring is connected to a benzene ring. The 1-position of the triazole ring is connected to a benzene ring. The 4-position of this benzene ring is connected to a propyl chain, which is further connected to a nitrogen atom in a pyrrolidine ring. The benzene ring at the 5-position of the pyridine ring has a chlorine atom attached at the 3-position.</p>
380	XX-211	 <p>Chemical structure of compound XX-211: A pyridine ring is connected at the 2-position to a 1,2,4-triazole ring. The 5-position of the pyridine ring is connected to a benzene ring. The 1-position of the triazole ring is connected to a benzene ring. The 4-position of this benzene ring is connected to a propyl chain, which is further connected to a nitrogen atom in a pyrrolidine ring. The benzene ring at the 5-position of the pyridine ring has a chlorine atom attached at the 4-position.</p>

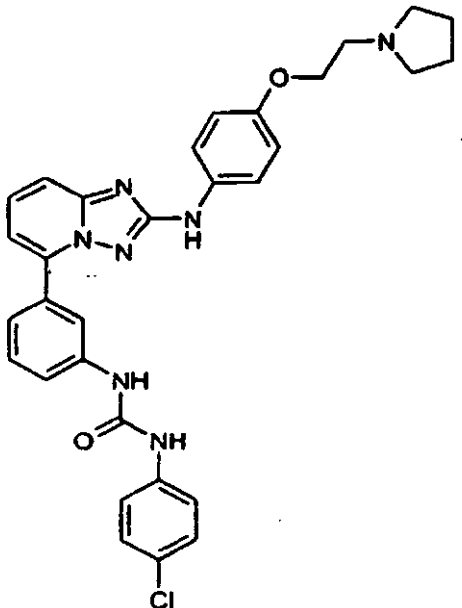
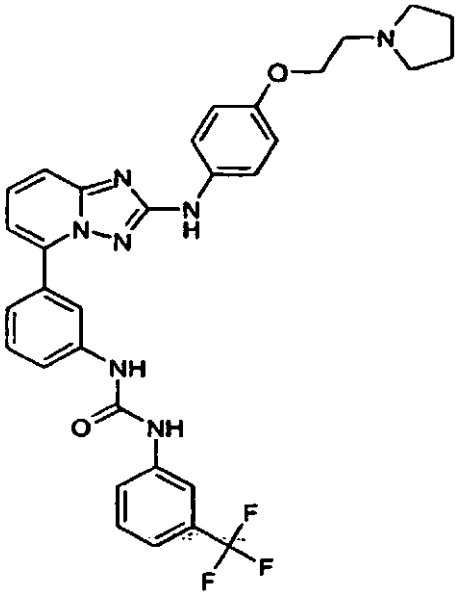
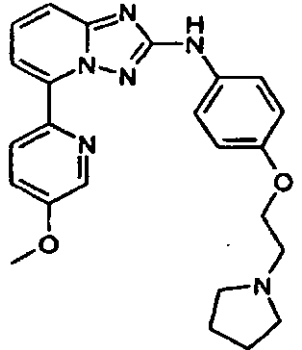
381	XX-212	
382	XX-213	
384	XX-215	
385	XX-216	
386	XX-217	

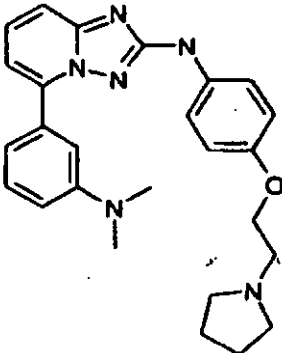
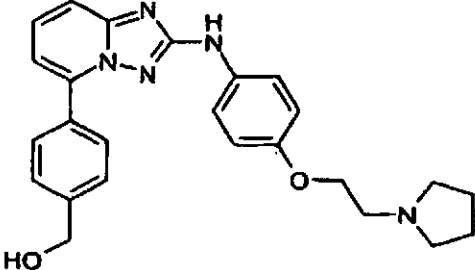
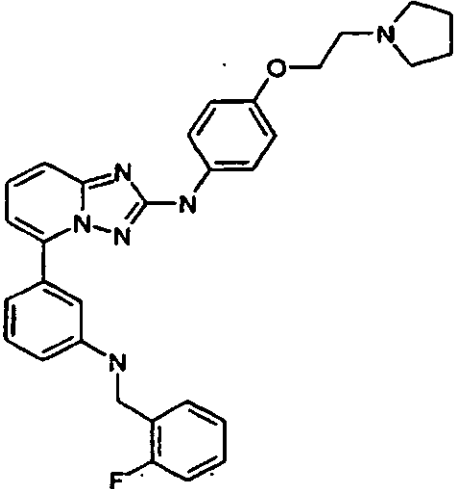
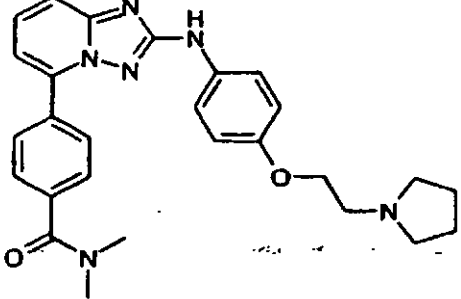
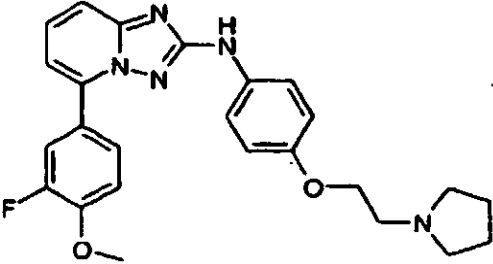
387	XX-218	
388	XX-219	
389	XX-220	
390	XX-221	
391	XX-222	

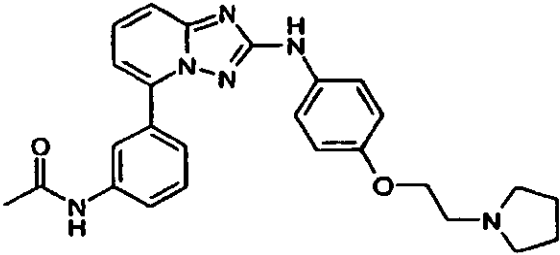
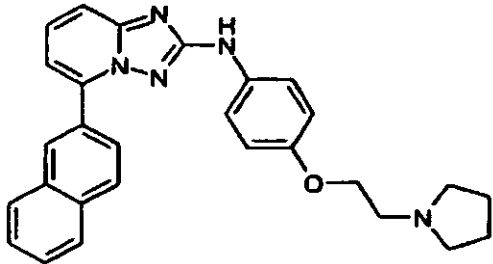
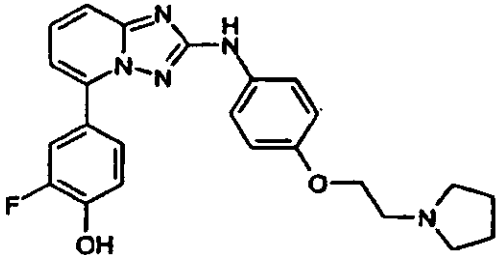
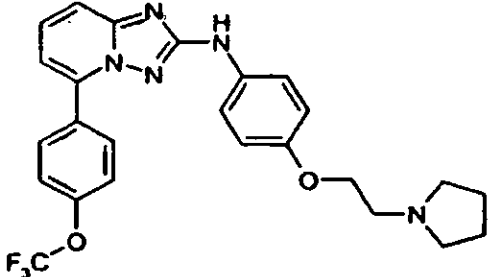
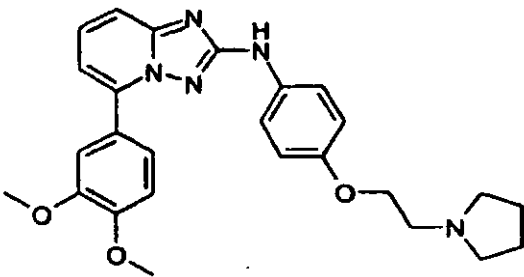
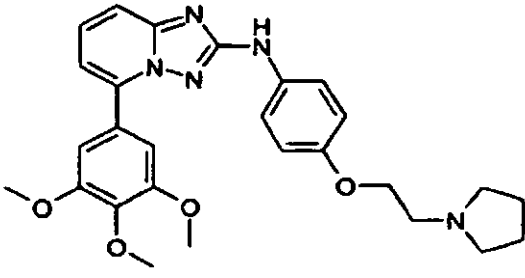
392	XX-223	
393	XX-224	
394	XX-225	
395	XX-226	

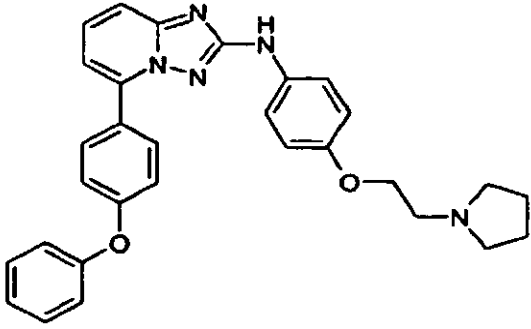
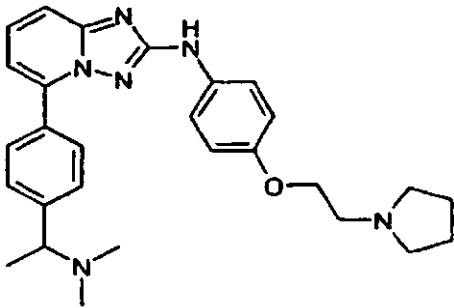
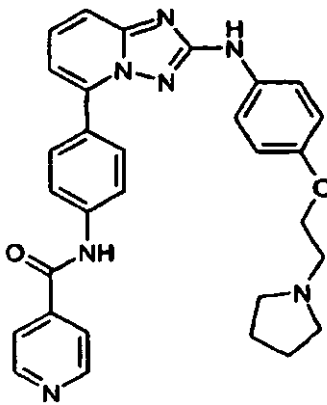
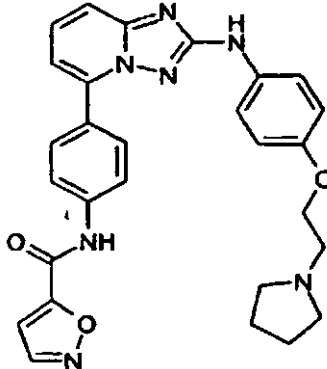
396	XX-227	 <p>Chemical structure of compound XX-227: A central benzimidazole ring system is substituted at the 2-position with a 4-chlorophenyl group and at the 5-position with a 4-(2-(4-chlorophenyl)ethyl)phenyl group. The 1-position of the benzimidazole is linked via a methylene group to a 4-(2-(pyrrolidin-1-yl)ethoxy)phenyl group.</p>
397	XX-228	 <p>Chemical structure of compound XX-228: A central benzimidazole ring system is substituted at the 2-position with a 4-chlorophenyl group and at the 5-position with a 4-(2-(4-chlorophenyl)ethyl)phenyl group. The 1-position of the benzimidazole is linked via a methylene group to a 4-(2-(pyrrolidin-1-yl)ethoxy)phenyl group.</p>
398	XX-229	 <p>Chemical structure of compound XX-229: A central benzimidazole ring system is substituted at the 2-position with a 4-(2-(4-(3-methoxyphenyl)urea)phenyl)phenyl group and at the 5-position with a 4-(2-(pyrrolidin-1-yl)ethoxy)phenyl group.</p>

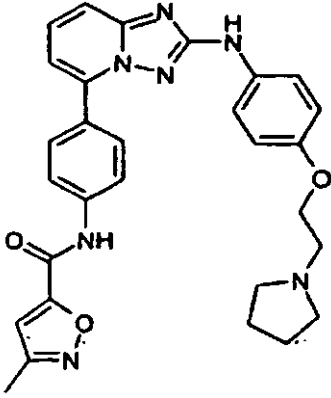
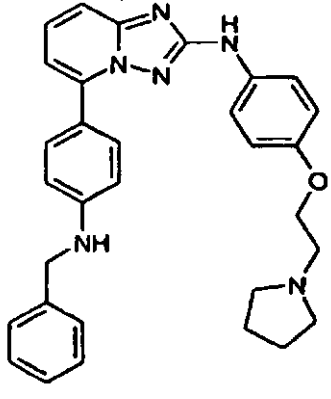
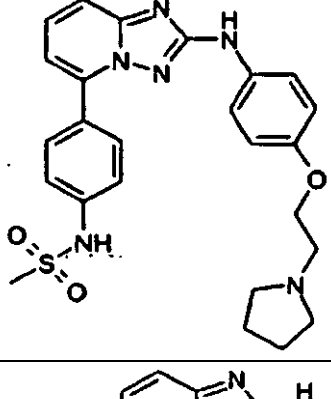
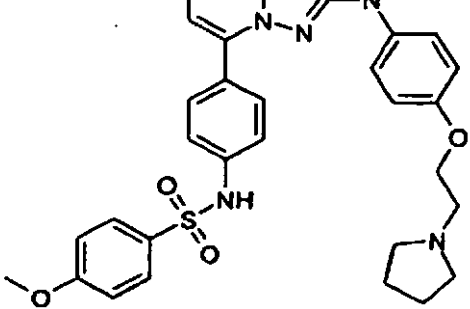
399	XX-230	 <p>Chemical structure of compound 399: A pyridine ring substituted at the 2-position with a 1,2,4-triazole ring. The 5-position of the pyridine is attached to a phenyl ring, which is further substituted at the 3-position with an amide group (-NH-C(=O)-NH-). This amide group is connected to another phenyl ring substituted at the 3-position with a methoxy group (-OCH₃). The 1-position of the triazole ring is attached to a phenyl ring, which is further substituted at the 4-position with a 2-(2-(pyrrolidin-1-yl)ethoxy)phenyl group.</p>
400	XX-231	 <p>Chemical structure of compound 400: A pyridine ring substituted at the 2-position with a 1,2,4-triazole ring. The 5-position of the pyridine is attached to a phenyl ring, which is further substituted at the 3-position with an amide group (-NH-C(=O)-NH-). This amide group is connected to another phenyl ring substituted at the 4-position with a methoxy group (-OCH₃). The 1-position of the triazole ring is attached to a phenyl ring, which is further substituted at the 4-position with a 2-(2-(pyrrolidin-1-yl)ethoxy)phenyl group.</p>
401	XX-232	 <p>Chemical structure of compound 401: A pyridine ring substituted at the 2-position with a 1,2,4-triazole ring. The 5-position of the pyridine is attached to a phenyl ring, which is further substituted at the 3-position with an amide group (-NH-C(=O)-NH-). This amide group is connected to another phenyl ring substituted at the 2-position with a chlorine atom (-Cl). The 1-position of the triazole ring is attached to a phenyl ring, which is further substituted at the 4-position with a 2-(2-(pyrrolidin-1-yl)ethoxy)phenyl group.</p>

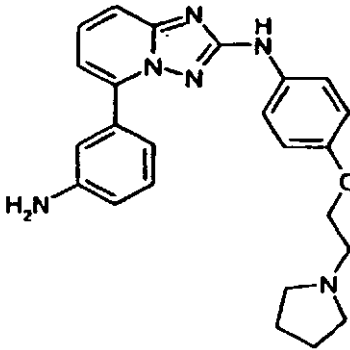
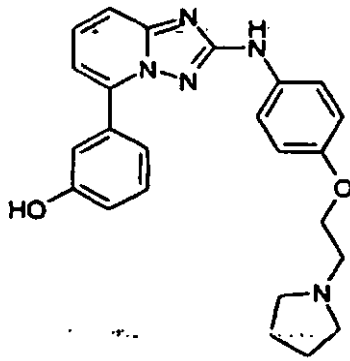
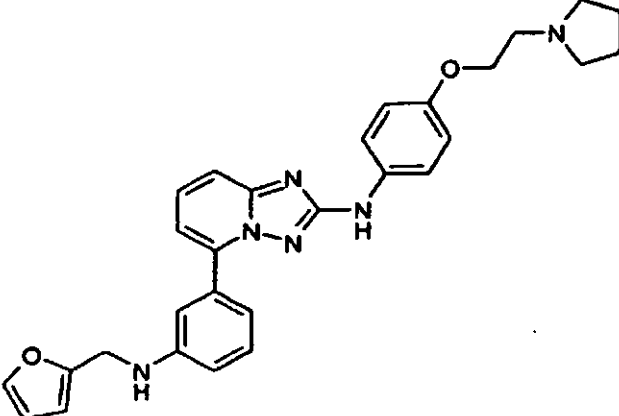
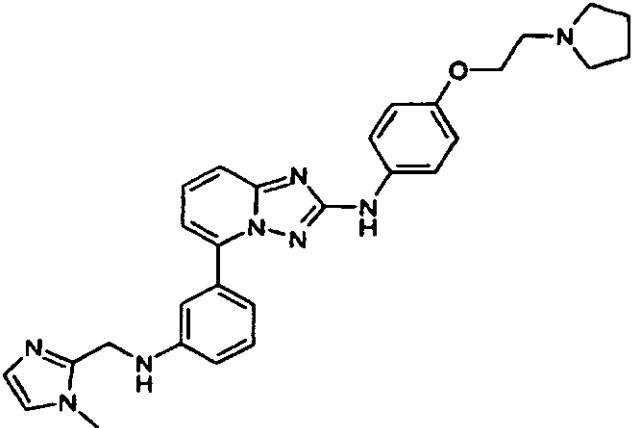
402	XX-233	 <p>Chemical structure of XX-233: A benzimidazole ring system is substituted at the 2-position with a 4-(2-(4-chlorophenyl)amino)phenylamino group and at the 5-position with a 4-(2-(4-(2-(4-chlorophenyl)amino)phenylamino)phenoxy)butylpyrrolidine group.</p>
403	XX-234	 <p>Chemical structure of XX-234: A benzimidazole ring system is substituted at the 2-position with a 4-(2-(4-(2,2,2-trifluorophenyl)amino)phenylamino)phenylamino group and at the 5-position with a 4-(2-(4-(2-(4-(2,2,2-trifluorophenyl)amino)phenylamino)phenoxy)butylpyrrolidine group.</p>
404	XX-235	 <p>Chemical structure of XX-235: A benzimidazole ring system is substituted at the 2-position with a 4-(2-(4-(2-(4-methoxyphenyl)amino)phenylamino)phenoxy)butylpyrrolidine group and at the 5-position with a 4-(2-(4-(2-(4-methoxyphenyl)amino)phenylamino)phenoxy)butylpyrrolidine group.</p>

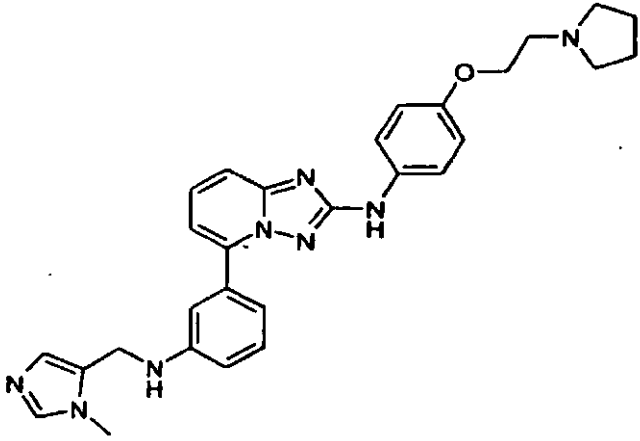
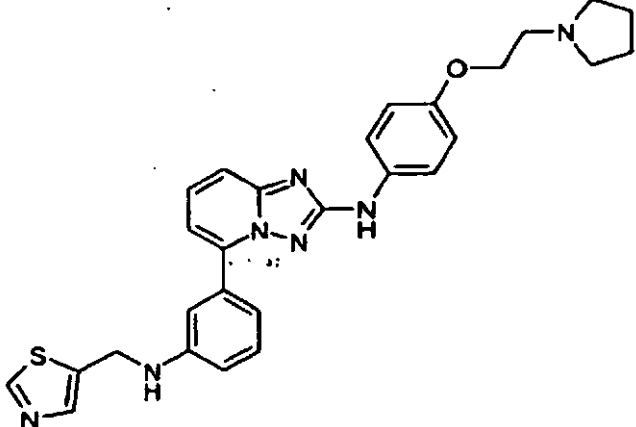
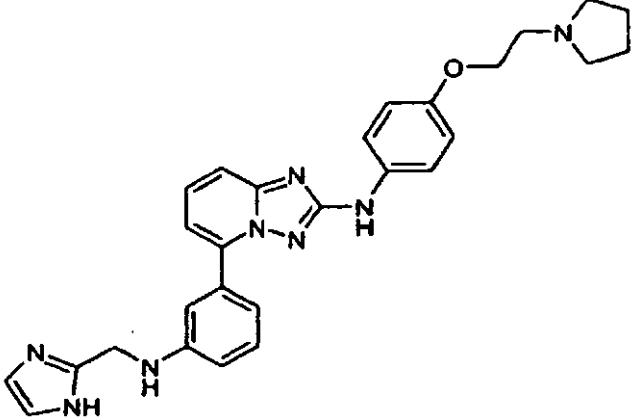
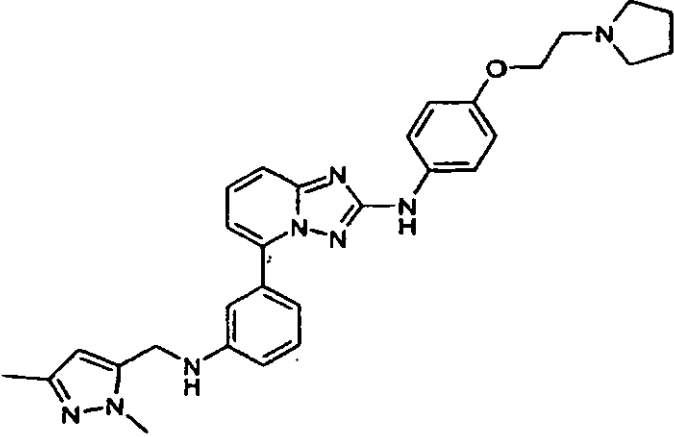
405	XX-236	
406	XX-237	
407	XX-238	
408	XX-239	
409	XX-240	

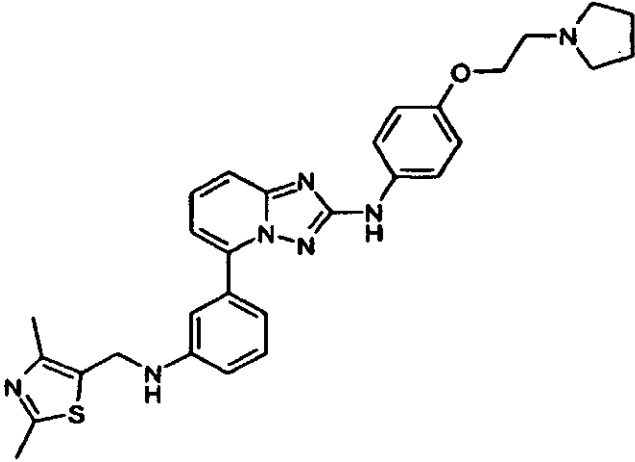
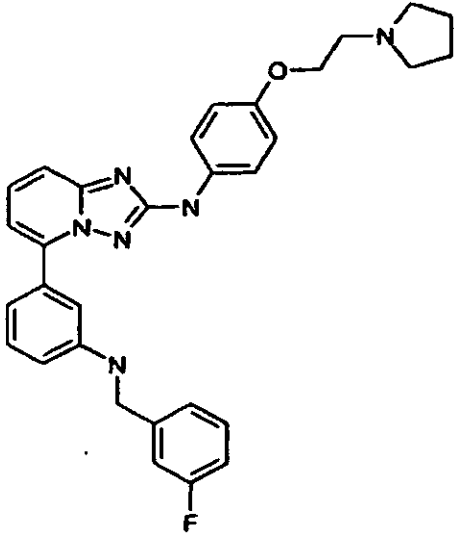
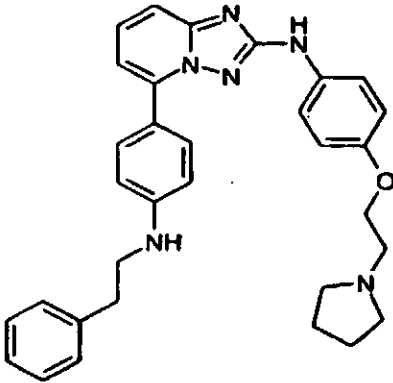
410	XX-241	
411	XX-242	
412	XX-243	
413	XX-244	
414	XX-245	
415	XX-246	

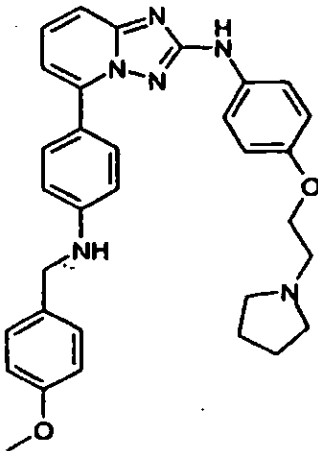
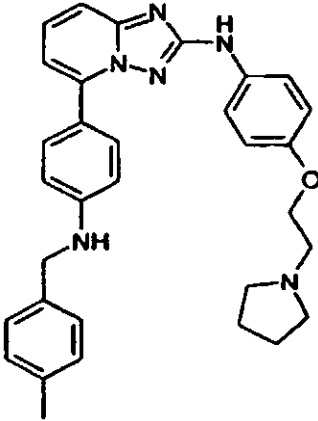
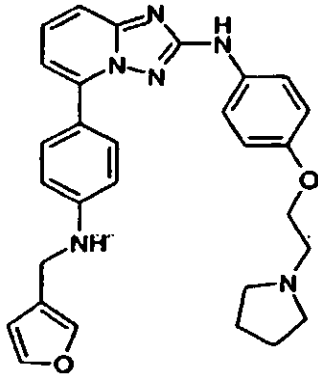
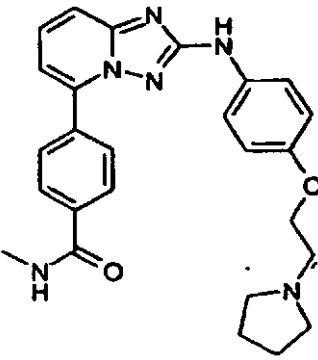
416	XX-247	
417	XX-248	
418	XX-249	
419	XX-250	

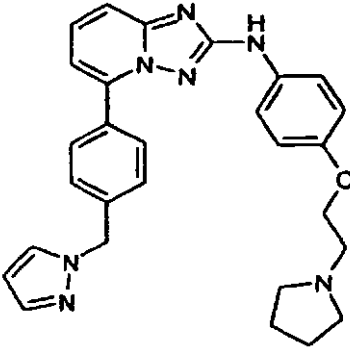
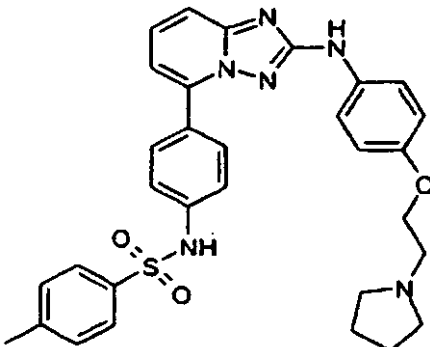
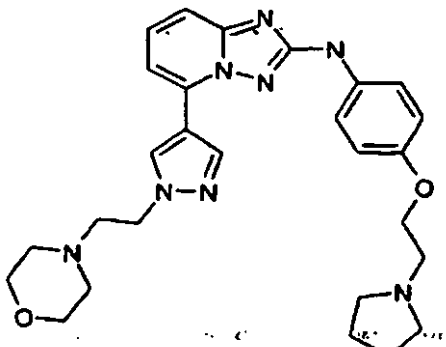
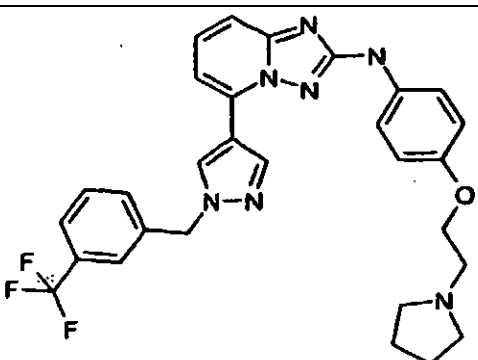
420	XX-251	 <p>Chemical structure of compound XX-251. It features a central pyridine ring fused to a 1,2,4-triazole ring. The pyridine ring is substituted at the 4-position with a para-phenylene ring, which is further substituted at the 4-position with an amide group (-NH-C(=O)-). The amide group is attached to a 5-methylisoxazole ring. The triazole ring is substituted at the 5-position with an amide group (-NH-), which is attached to a para-phenylene ring. This para-phenylene ring is further substituted at the 3-position with a 2-(2-(pyrrolidin-1-yl)ethoxy)ethyl group.</p>
421	XX-252	 <p>Chemical structure of compound XX-252. It features a central pyridine ring fused to a 1,2,4-triazole ring. The pyridine ring is substituted at the 4-position with a para-phenylene ring, which is further substituted at the 4-position with a benzylamino group (-NH-CH₂-C₆H₅). The triazole ring is substituted at the 5-position with an amide group (-NH-), which is attached to a para-phenylene ring. This para-phenylene ring is further substituted at the 3-position with a 2-(2-(pyrrolidin-1-yl)ethoxy)ethyl group.</p>
422	XX-253	 <p>Chemical structure of compound XX-253. It features a central pyridine ring fused to a 1,2,4-triazole ring. The pyridine ring is substituted at the 4-position with a para-phenylene ring, which is further substituted at the 4-position with a methanesulfonyl group (-NH-SO₂-CH₃). The triazole ring is substituted at the 5-position with an amide group (-NH-), which is attached to a para-phenylene ring. This para-phenylene ring is further substituted at the 3-position with a 2-(2-(pyrrolidin-1-yl)ethoxy)ethyl group.</p>
423	XX-254	 <p>Chemical structure of compound XX-254. It features a central pyridine ring fused to a 1,2,4-triazole ring. The pyridine ring is substituted at the 4-position with a para-phenylene ring, which is further substituted at the 4-position with a methanesulfonyl group (-NH-SO₂-) attached to a 4-methoxyphenyl ring. The triazole ring is substituted at the 5-position with an amide group (-NH-), which is attached to a para-phenylene ring. This para-phenylene ring is further substituted at the 3-position with a 2-(2-(pyrrolidin-1-yl)ethoxy)ethyl group.</p>

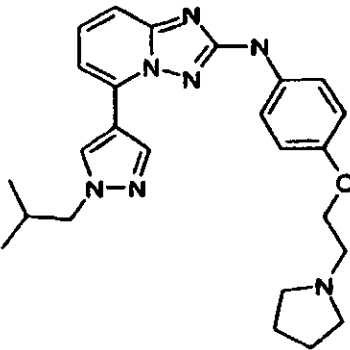
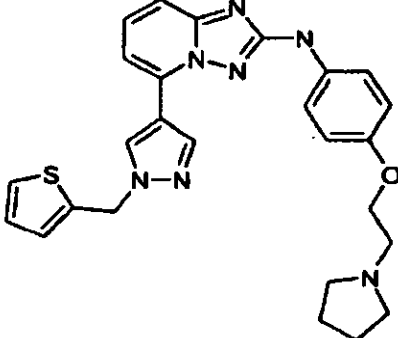
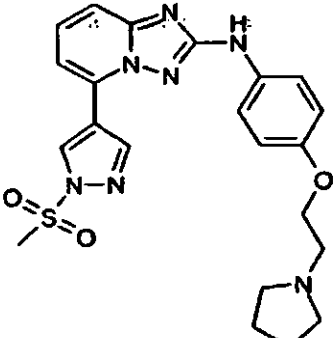
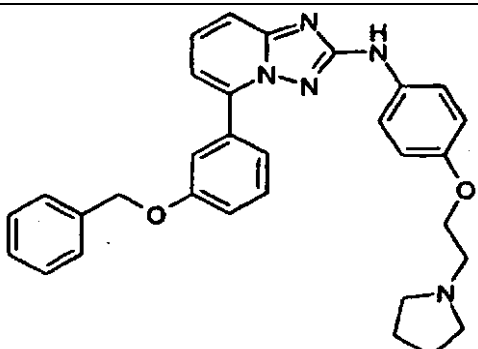
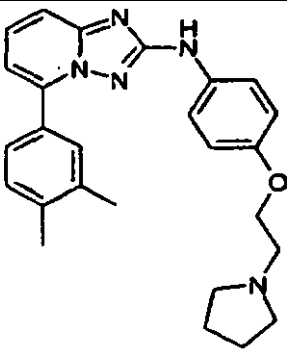
<p>424</p>	<p>XX-255</p>	
<p>425</p>	<p>XX-256</p>	
<p>426</p>	<p>XX-257</p>	
<p>427</p>	<p>XX-258</p>	

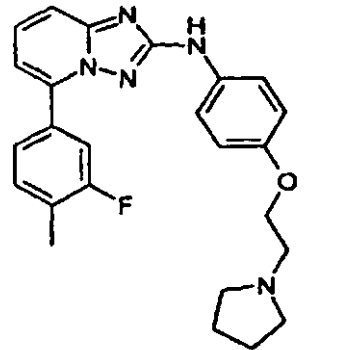
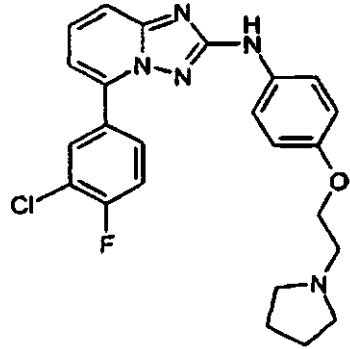
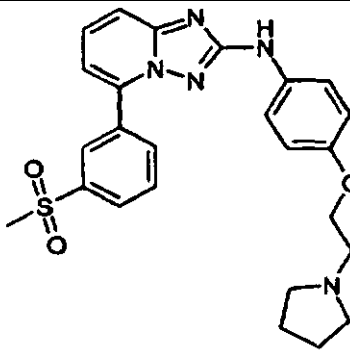
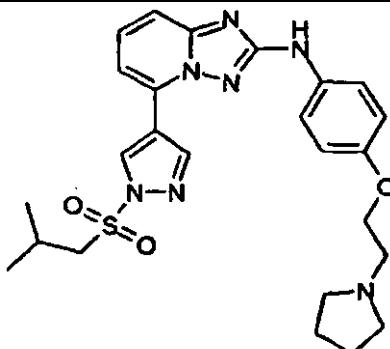
428	XX-259	 <p>Chemical structure of XX-259: A central benzimidazole ring system is substituted at the 2-position with a 4-(2-(1-methyl-1H-imidazol-2-yl)ethyl)phenyl group and at the 5-position with a 4-(2-(pyrrolidin-1-yl)ethoxy)phenyl group.</p>
429	XX-260	 <p>Chemical structure of XX-260: A central benzimidazole ring system is substituted at the 2-position with a 4-(2-(1,3,4-thiazol-5-yl)ethyl)phenyl group and at the 5-position with a 4-(2-(pyrrolidin-1-yl)ethoxy)phenyl group.</p>
430	XX-261	 <p>Chemical structure of XX-261: A central benzimidazole ring system is substituted at the 2-position with a 4-(2-(1H-imidazol-2-yl)ethyl)phenyl group and at the 5-position with a 4-(2-(pyrrolidin-1-yl)ethoxy)phenyl group.</p>
431	XX-262	 <p>Chemical structure of XX-262: A central benzimidazole ring system is substituted at the 2-position with a 4-(2-(1-methyl-4-methyl-1H-imidazol-2-yl)ethyl)phenyl group and at the 5-position with a 4-(2-(pyrrolidin-1-yl)ethoxy)phenyl group.</p>

432	XX-263	 <p>Chemical structure of compound XX-263: A 1,2,4-triazolo[4,3-a]pyridine core is substituted at the 5-position with a 4-(2-(4-methyl-1,3,4-thiazol-5-yl)ethyl)phenyl group and at the 7-position with a 4-(2-(pyrrolidin-1-yl)ethoxy)phenyl group.</p>
433	XX-264	 <p>Chemical structure of compound XX-264: A 1,2,4-triazolo[4,3-a]pyridine core is substituted at the 5-position with a 4-(benzylamino)phenyl group and at the 7-position with a 4-(2-(pyrrolidin-1-yl)ethoxy)phenyl group.</p>
434	XX-265	 <p>Chemical structure of compound XX-265: A 1,2,4-triazolo[4,3-a]pyridine core is substituted at the 5-position with a 4-(2-phenylethylamino)phenyl group and at the 7-position with a 4-(2-(pyrrolidin-1-yl)ethoxy)phenyl group.</p>

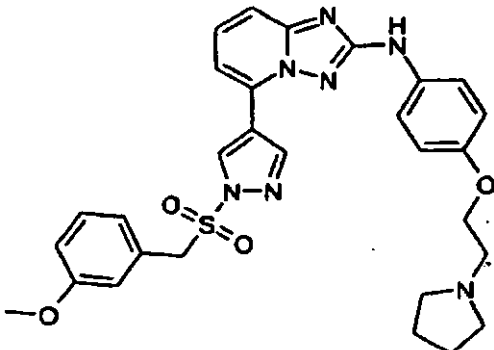
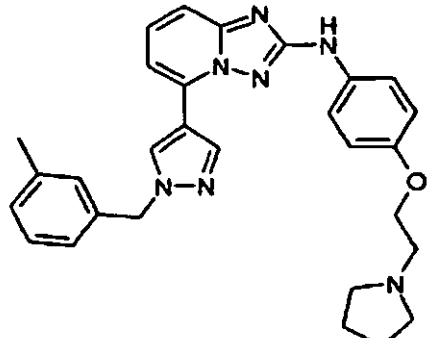
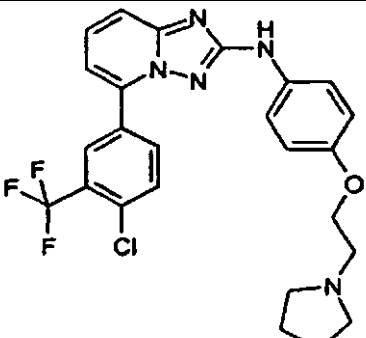
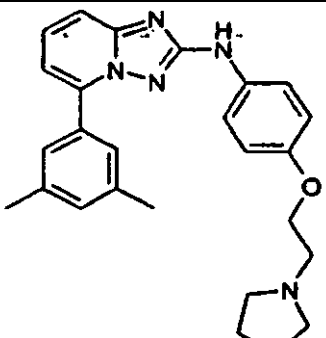
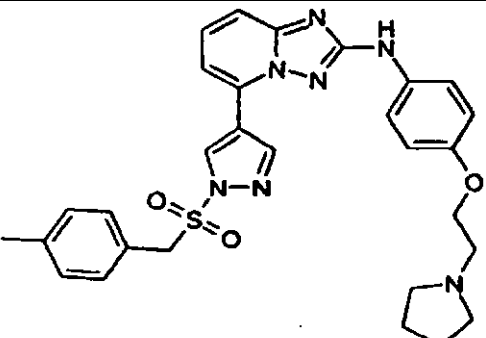
435	XX-266	
436	XX-267	
437	XX-268	
438	XX-269	

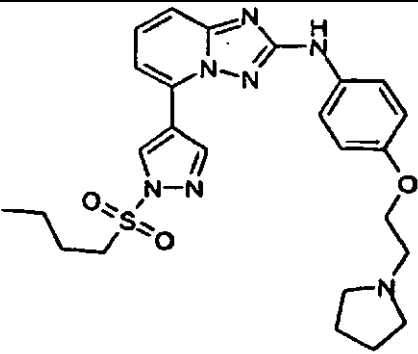
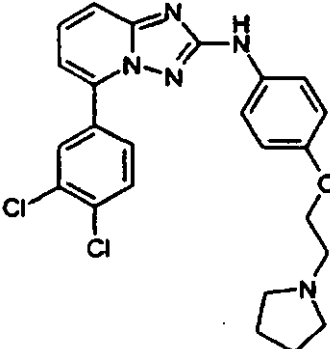
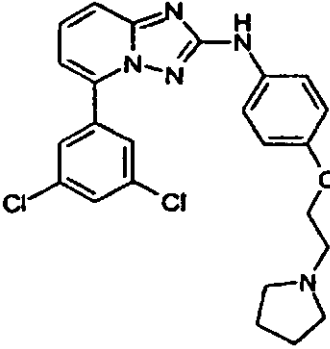
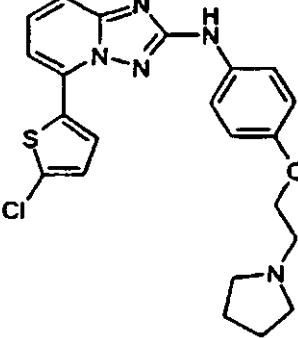
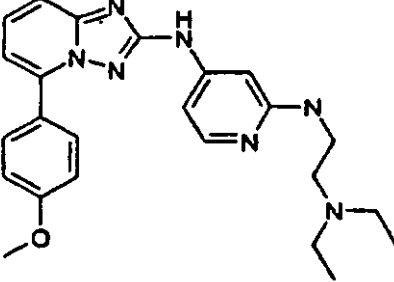
439	XX-270	 <p>Chemical structure of XX-270: A central benzimidazole ring system is substituted at the 2-position with a 4-(1H-imidazol-2-ylmethyl)phenyl group and at the 4-position with a 4-(2-(pyrrolidin-2-yl)ethoxy)phenyl group.</p>
440	XX-271	 <p>Chemical structure of XX-271: A central benzimidazole ring system is substituted at the 2-position with a 4-(2-(pyrrolidin-2-yl)ethoxy)phenyl group and at the 4-position with a 4-(4-(methylsulfamoyl)phenyl)phenyl group.</p>
441	XX-272	 <p>Chemical structure of XX-272: A central benzimidazole ring system is substituted at the 2-position with a 4-(2-(pyrrolidin-2-yl)ethoxy)phenyl group and at the 4-position with a 4-(1-(2-(morpholin-2-yl)ethyl)-1H-imidazol-2-yl)phenyl group.</p>
442	XX-273	 <p>Chemical structure of XX-273: A central benzimidazole ring system is substituted at the 2-position with a 4-(2-(pyrrolidin-2-yl)ethoxy)phenyl group and at the 4-position with a 4-(1-(2-(4-(difluoromethyl)phenyl)ethyl)-1H-imidazol-2-yl)phenyl group.</p>

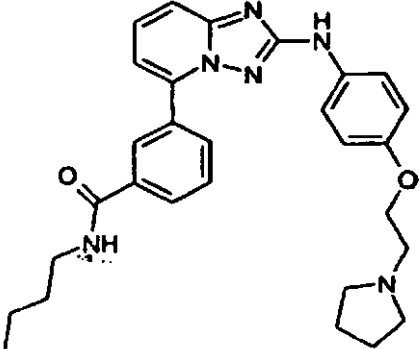
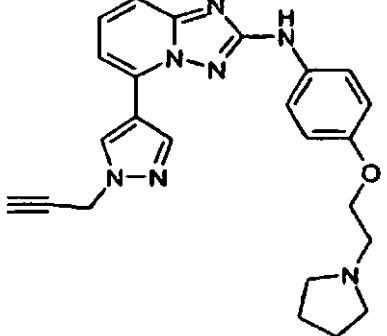
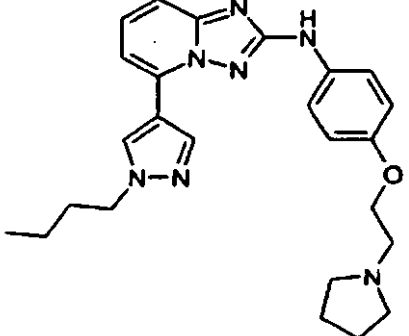
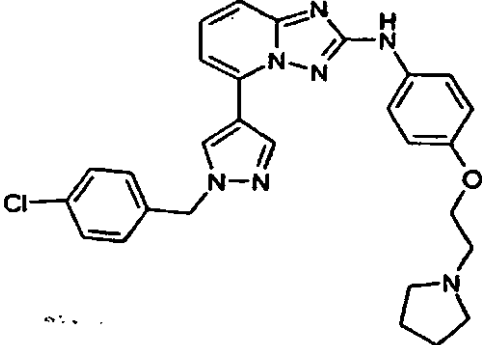
443	XX-274	
444	XX-275	
445	XX-276	
447	XX-278	
448	XX-279	

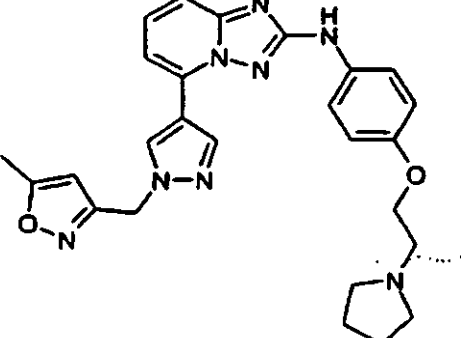
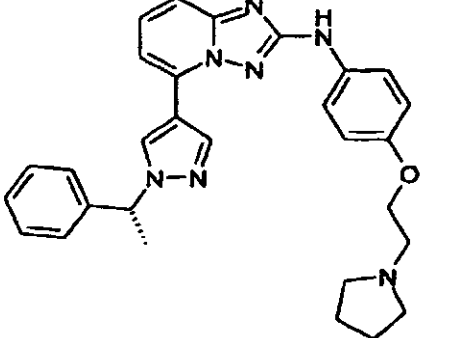
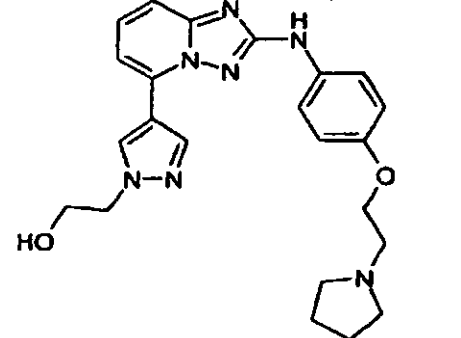
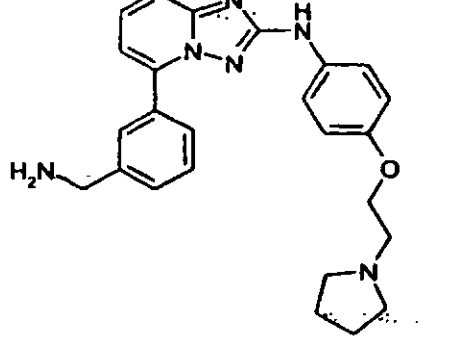
449	XX-280	
451	XX-282	
452	XX-283	
453	XX-284	

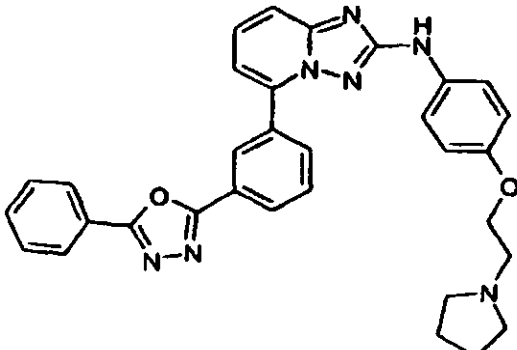
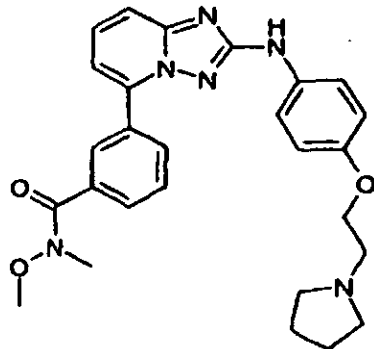
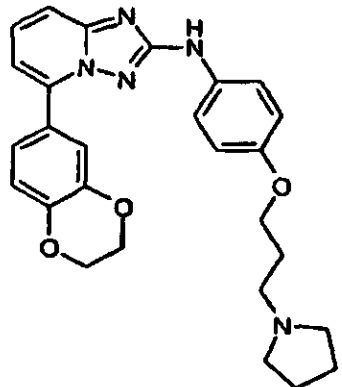
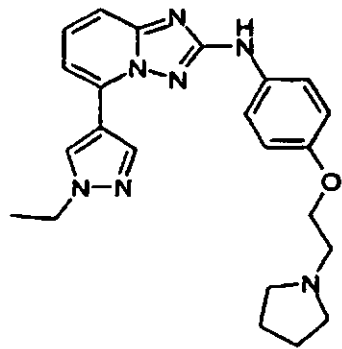
454	XX-285	
455	XX-286	
456	XX-287	
457	XX-288	

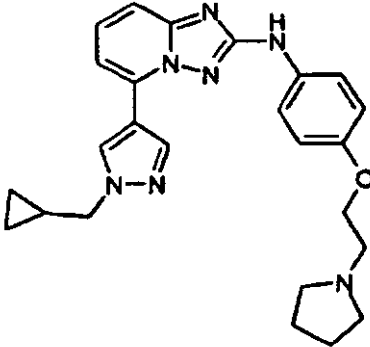
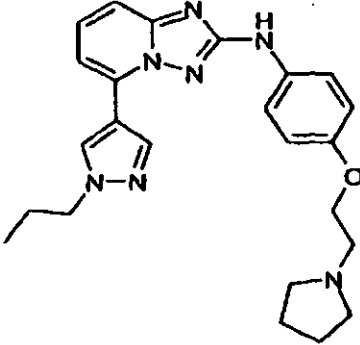
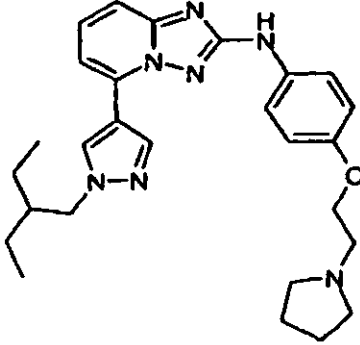
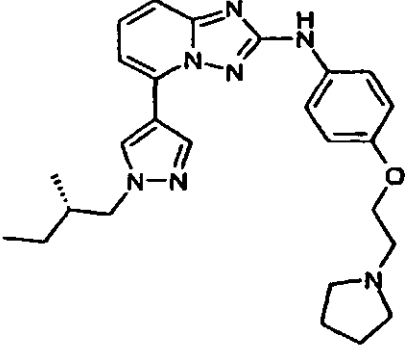
458	XX-289	
459	XX-290	
460	XX-291	
461	XX-292	
464	XX-295	

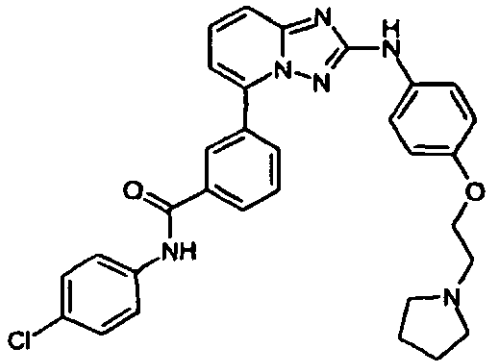
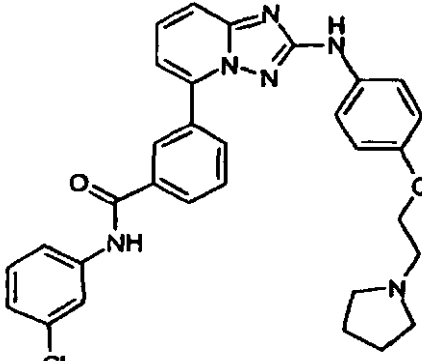
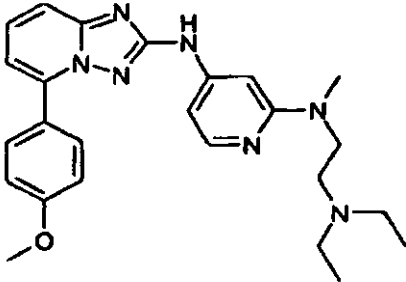
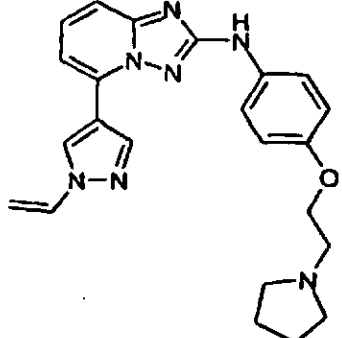
465	XX-296	
466	XX-297	
467	XX-298	
468	XX-299	
469	XX-300	

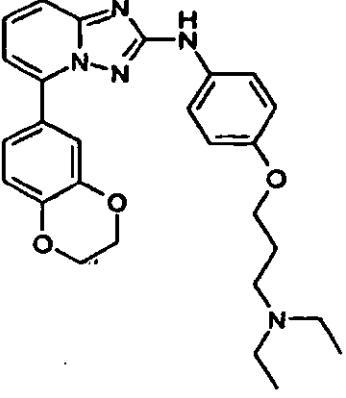
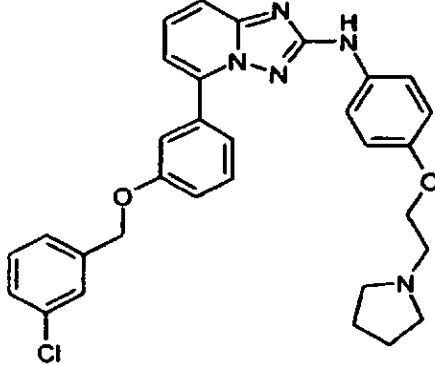
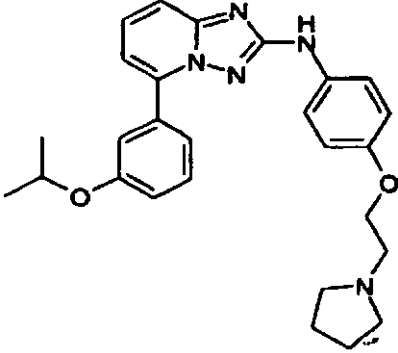
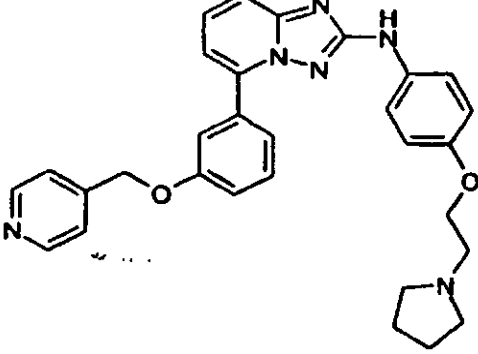
470	XX-301	
471	XX-302	
472	XX-303	
473	XX-304	

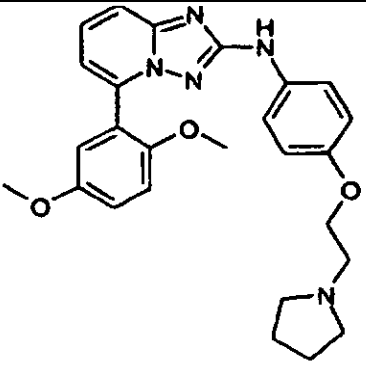
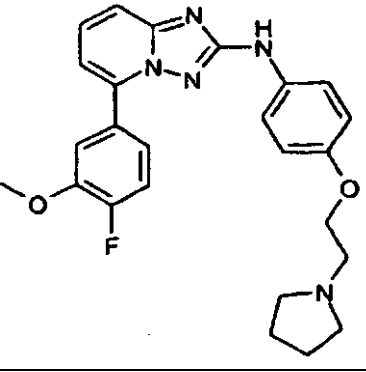
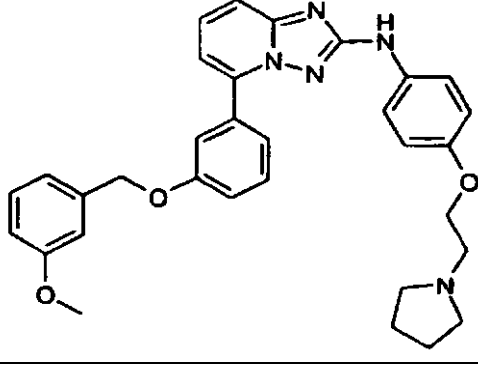
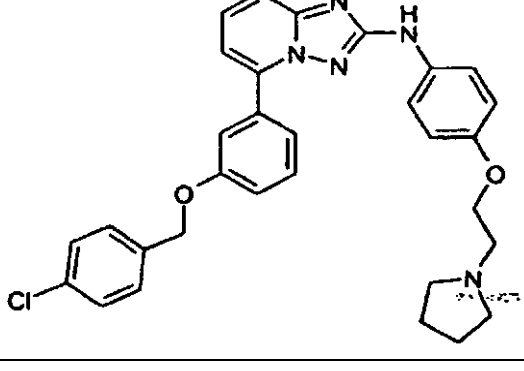
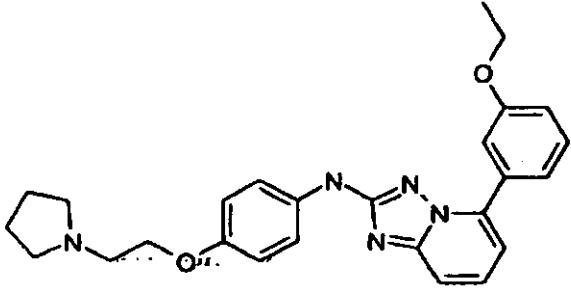
474	XX-305	 <p>Chemical structure of XX-305: A central pyridine ring is substituted at the 2-position with a 1,2,4-triazole ring. The 4-position of the pyridine ring is substituted with a 1,2,4-triazole ring. The 5-position of the pyridine ring is substituted with a 1,2,4-triazole ring. The 1-position of the 1,2,4-triazole ring at the 4-position is substituted with a 4-(2-(pyrrolidin-2-yl)ethoxy)phenyl group. The 1-position of the 1,2,4-triazole ring at the 5-position is substituted with a 2-(2-methyl-1,2,4-oxazol-5-yl)ethyl group.</p>
475	XX-306	 <p>Chemical structure of XX-306: A central pyridine ring is substituted at the 2-position with a 1,2,4-triazole ring. The 4-position of the pyridine ring is substituted with a 1,2,4-triazole ring. The 5-position of the pyridine ring is substituted with a 1,2,4-triazole ring. The 1-position of the 1,2,4-triazole ring at the 4-position is substituted with a 4-(2-(pyrrolidin-2-yl)ethoxy)phenyl group. The 1-position of the 1,2,4-triazole ring at the 5-position is substituted with a 1-phenylethyl group.</p>
476	XX-307	 <p>Chemical structure of XX-307: A central pyridine ring is substituted at the 2-position with a 1,2,4-triazole ring. The 4-position of the pyridine ring is substituted with a 1,2,4-triazole ring. The 5-position of the pyridine ring is substituted with a 1,2,4-triazole ring. The 1-position of the 1,2,4-triazole ring at the 4-position is substituted with a 4-(2-(pyrrolidin-2-yl)ethoxy)phenyl group. The 1-position of the 1,2,4-triazole ring at the 5-position is substituted with a 2-hydroxyethyl group.</p>
477	XX-308	 <p>Chemical structure of XX-308: A central pyridine ring is substituted at the 2-position with a 1,2,4-triazole ring. The 4-position of the pyridine ring is substituted with a 1,2,4-triazole ring. The 5-position of the pyridine ring is substituted with a 1,2,4-triazole ring. The 1-position of the 1,2,4-triazole ring at the 4-position is substituted with a 4-(2-(pyrrolidin-2-yl)ethoxy)phenyl group. The 1-position of the 1,2,4-triazole ring at the 5-position is substituted with a 2-aminoethyl group.</p>

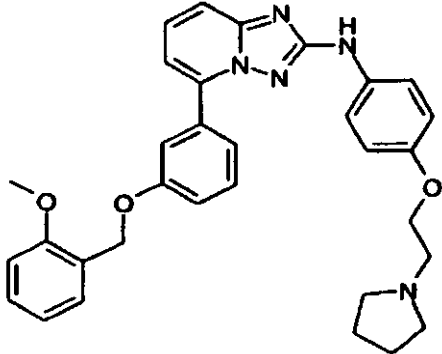
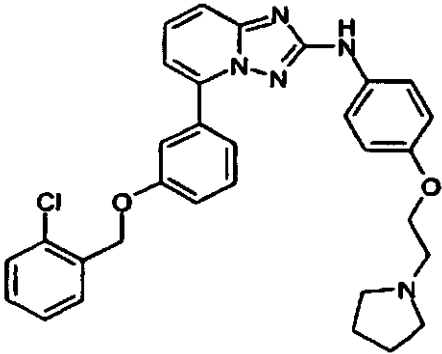
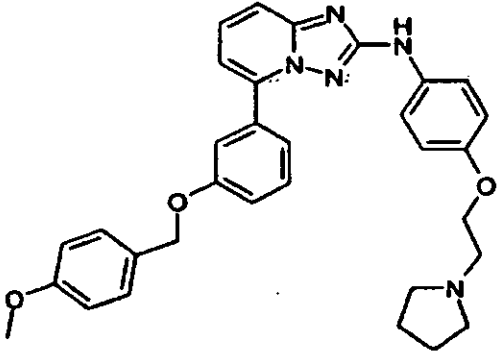
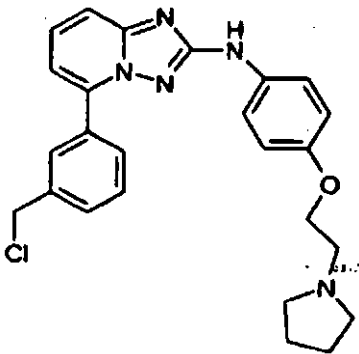
478	XX-309	
479	Compuesto de referencia XX-310	
481	XX-312	
484	XX-315	

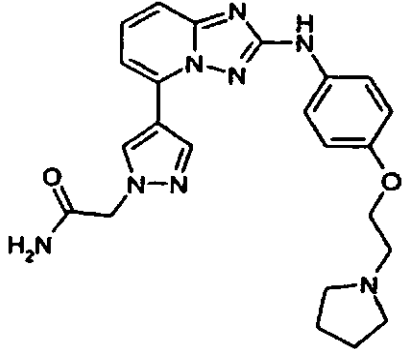
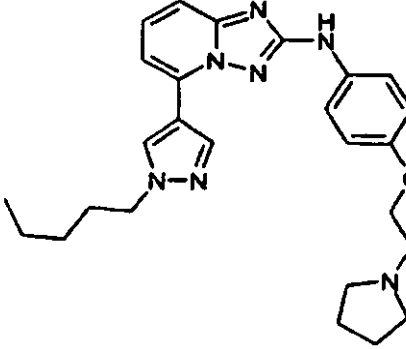
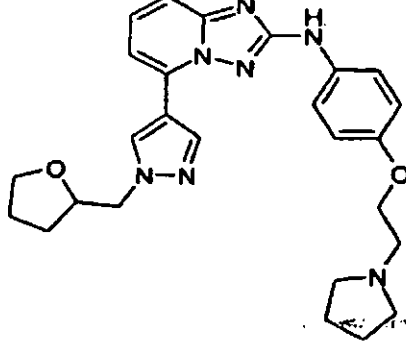
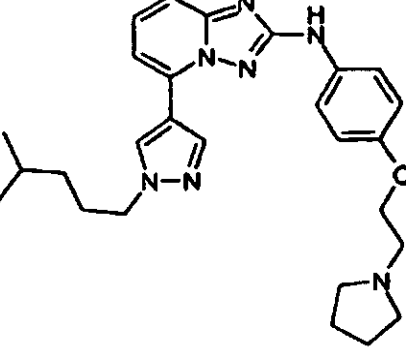
485	XX-316	 <p>Chemical structure of XX-316: A pyridine ring fused to a 1,2,4-triazole ring. The pyridine ring has a 1,2,4-triazole ring attached at the 2-position. The 1,2,4-triazole ring has a cyclopropylmethyl group attached at the 5-position. The 1,2,4-triazole ring has an NH group attached at the 4-position. The NH group is attached to a para-substituted phenyl ring. The phenyl ring has a 2-(pyrrolidin-1-yl)ethoxy group attached at the para position.</p>
487	XX-318	 <p>Chemical structure of XX-318: A pyridine ring fused to a 1,2,4-triazole ring. The pyridine ring has a 1,2,4-triazole ring attached at the 2-position. The 1,2,4-triazole ring has a propyl group attached at the 5-position. The 1,2,4-triazole ring has an NH group attached at the 4-position. The NH group is attached to a para-substituted phenyl ring. The phenyl ring has a 2-(pyrrolidin-1-yl)ethoxy group attached at the para position.</p>
488	XX-319	 <p>Chemical structure of XX-319: A pyridine ring fused to a 1,2,4-triazole ring. The pyridine ring has a 1,2,4-triazole ring attached at the 2-position. The 1,2,4-triazole ring has a 1-ethylpropyl group attached at the 5-position. The 1,2,4-triazole ring has an NH group attached at the 4-position. The NH group is attached to a para-substituted phenyl ring. The phenyl ring has a 2-(pyrrolidin-1-yl)ethoxy group attached at the para position.</p>
489	XX-320	 <p>Chemical structure of XX-320: A pyridine ring fused to a 1,2,4-triazole ring. The pyridine ring has a 1,2,4-triazole ring attached at the 2-position. The 1,2,4-triazole ring has a 1-ethylpropyl group attached at the 5-position, with the ethyl group shown with a wedge bond. The 1,2,4-triazole ring has an NH group attached at the 4-position. The NH group is attached to a para-substituted phenyl ring. The phenyl ring has a 2-(pyrrolidin-1-yl)ethoxy group attached at the para position.</p>

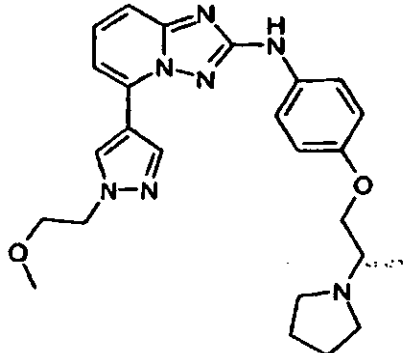
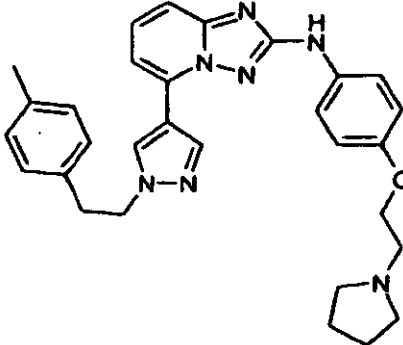
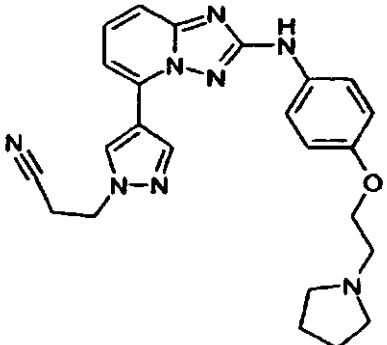
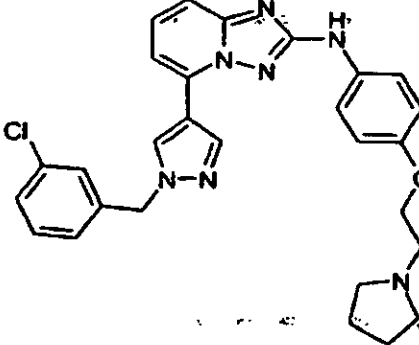
490	XX-321	 <chem>Clc1ccc(cc1)NC(=O)c2ccc(cc2)c3nc4c(ncn4)c5ccc(cc5N)C6=CC=C(C=C6)OCCCN7CCCC7</chem>
491	XX-322	 <chem>Clc1ccc(cc1)NC(=O)c2ccc(cc2)c3nc4c(ncn4)c5ccc(cc5N)C6=CC=C(C=C6)OCCCN7CCCC7</chem>
495	XX-326	 <chem>COc1ccc(cc1)NC(=O)c2ccc(cc2)c3nc4c(ncn4)c5ccc(cc5N)C6=CC=C(C=C6)N(C)CCN(C)CC</chem>
497	XX-328	 <chem>C=CN1C=CN1c2ccc(cc2)c3nc4c(ncn4)c5ccc(cc5N)C6=CC=C(C=C6)OCCCN7CCCC7</chem>

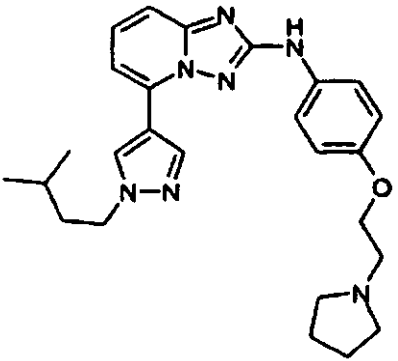
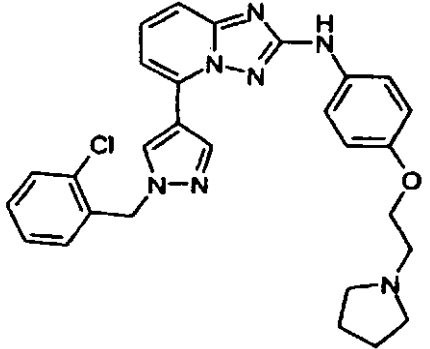
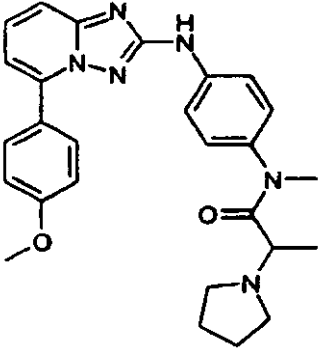
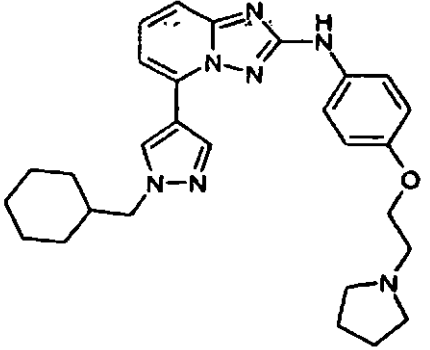
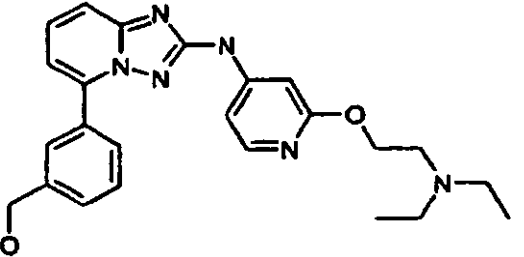
498	XX-329	
499	XX-330	
500	XX-331	
501	XX-332	

502	XX-333	
503	XX-334	
504	XX-335	
505	XX-336	
506	XX-337	

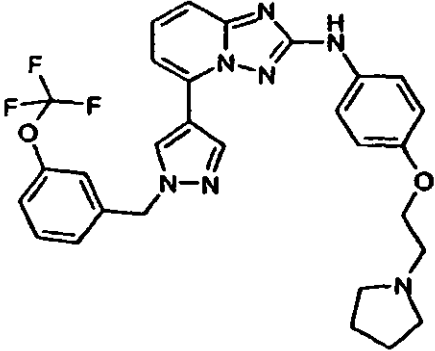
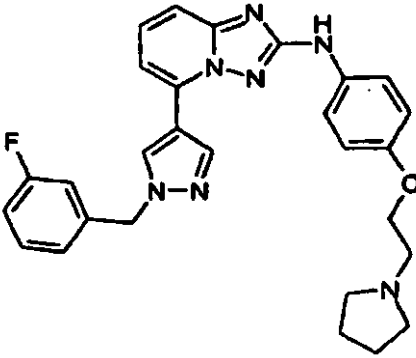
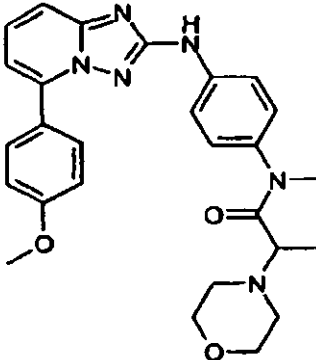
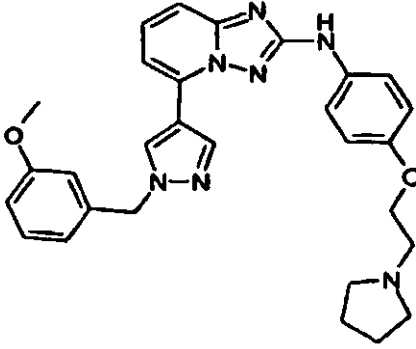
507	XX-338	 <p>Chemical structure of compound XX-338: A central benzimidazole ring system is substituted at the 2-position with a benzyl group (where the benzene ring has a methoxy group at the 3-position) and at the 4-position with a benzyl group (where the benzene ring has a methoxy group at the 3-position). The 5-position of the benzimidazole is substituted with a 4-(2-(pyrrolidin-1-yl)ethoxy)phenylamino group.</p>
508	XX-339	 <p>Chemical structure of compound XX-339: A central benzimidazole ring system is substituted at the 2-position with a benzyl group (where the benzene ring has a chlorine atom at the 3-position) and at the 4-position with a benzyl group (where the benzene ring has a chlorine atom at the 3-position). The 5-position of the benzimidazole is substituted with a 4-(2-(pyrrolidin-1-yl)ethoxy)phenylamino group.</p>
509	XX-340	 <p>Chemical structure of compound XX-340: A central benzimidazole ring system is substituted at the 2-position with a benzyl group (where the benzene ring has a methoxy group at the 4-position) and at the 4-position with a benzyl group (where the benzene ring has a methoxy group at the 4-position). The 5-position of the benzimidazole is substituted with a 4-(2-(pyrrolidin-1-yl)ethoxy)phenylamino group.</p>
510	XX-341	 <p>Chemical structure of compound XX-341: A central benzimidazole ring system is substituted at the 2-position with a benzyl group (where the benzene ring has a chlorine atom at the 3-position) and at the 4-position with a benzyl group (where the benzene ring has a chlorine atom at the 3-position). The 5-position of the benzimidazole is substituted with a 4-(2-(pyrrolidin-1-yl)ethoxy)phenylamino group.</p>

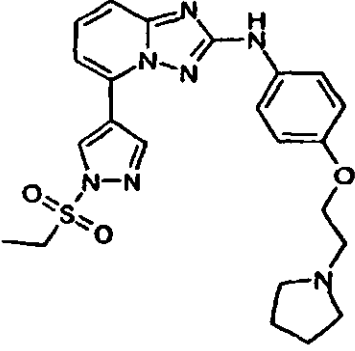
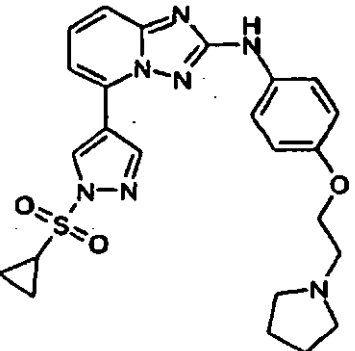
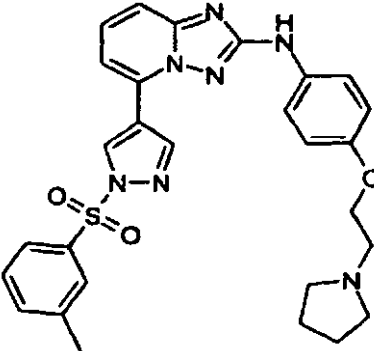
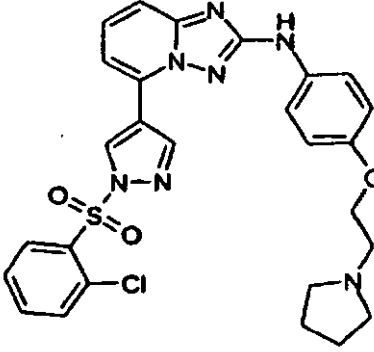
511	XX-342	 <p>Chemical structure XX-342: A central pyridine ring is fused to a benzotriazole ring system. The pyridine ring is substituted at the 2-position with a 1H-imidazole ring, which is further substituted at the 2-position with a primary amide group (-CONH₂). The benzotriazole ring is substituted at the 4-position with a benzamide group (-NH-C₆H₄-O-CH₂-CH₂-N₁-cyclopentane). The benzamide group is oriented para to the oxygen atom.</p>
512	XX-343	 <p>Chemical structure XX-343: A central pyridine ring is fused to a benzotriazole ring system. The pyridine ring is substituted at the 2-position with a 1H-imidazole ring, which is further substituted at the 2-position with a propyl group (-CH₂-CH₂-CH₃). The benzotriazole ring is substituted at the 4-position with a benzamide group (-NH-C₆H₄-O-CH₂-CH₂-N₁-cyclopentane). The benzamide group is oriented para to the oxygen atom.</p>
513	XX-344	 <p>Chemical structure XX-344: A central pyridine ring is fused to a benzotriazole ring system. The pyridine ring is substituted at the 2-position with a 1H-imidazole ring, which is further substituted at the 2-position with a tetrahydrofuran-2-ylmethyl group (-CH₂-THF). The benzotriazole ring is substituted at the 4-position with a benzamide group (-NH-C₆H₄-O-CH₂-CH₂-N₁-cyclopentane). The benzamide group is oriented para to the oxygen atom.</p>
514	XX-345	 <p>Chemical structure XX-345: A central pyridine ring is fused to a benzotriazole ring system. The pyridine ring is substituted at the 2-position with a 1H-imidazole ring, which is further substituted at the 2-position with a 4-isobutylphenyl group (-CH₂-CH₂-CH₂-CH₂-C₆H₄-CH₃). The benzotriazole ring is substituted at the 4-position with a benzamide group (-NH-C₆H₄-O-CH₂-CH₂-N₁-cyclopentane). The benzamide group is oriented para to the oxygen atom.</p>

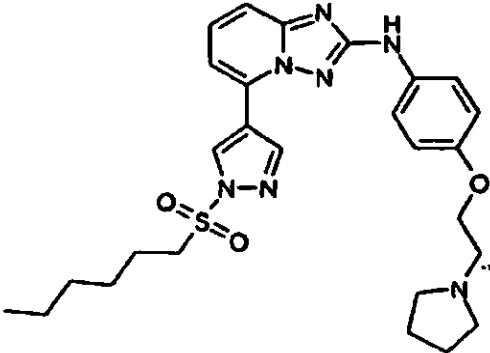
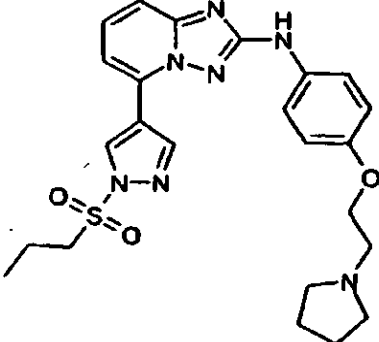
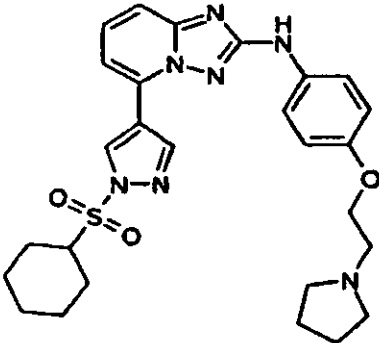
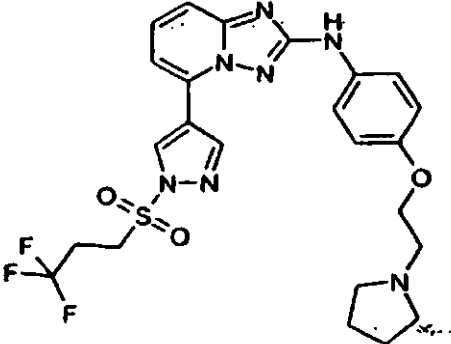
518	XX-349	
519	XX-350	
520	XX-351	
521	XX-352	

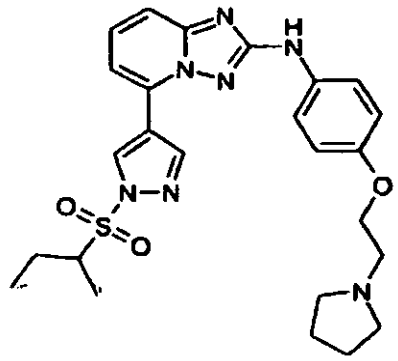
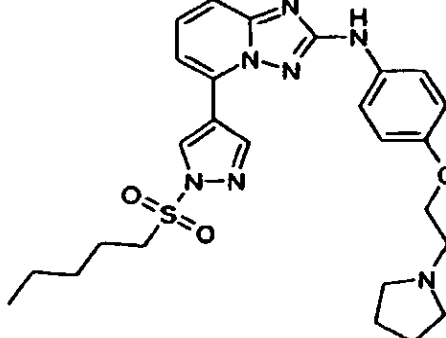
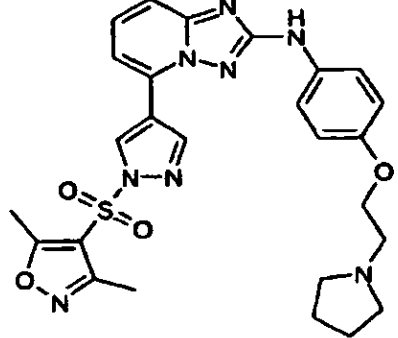
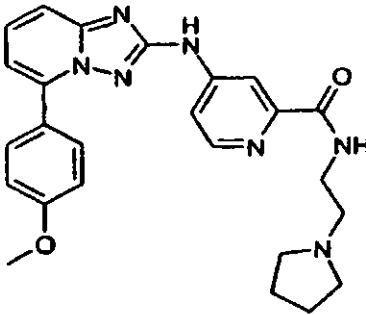
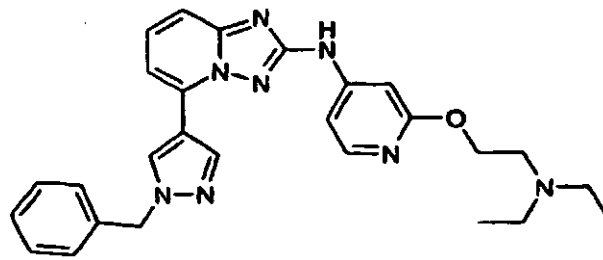
522	XX-353	
523	XX-354	
524	XX-355	
525	XX-356	
526	XX-357	

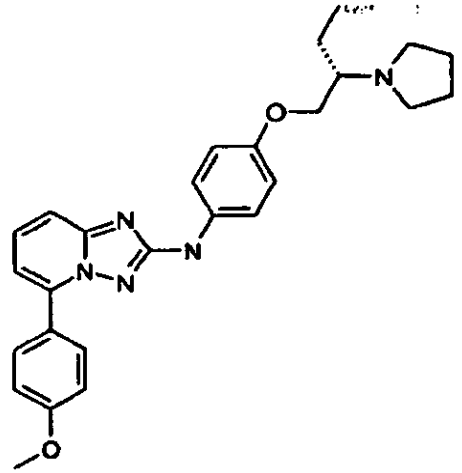
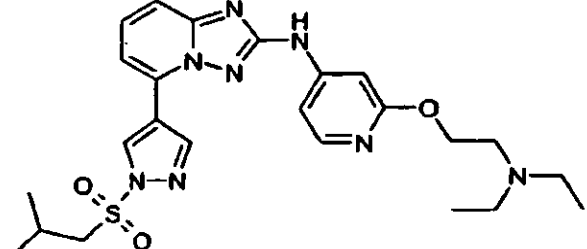
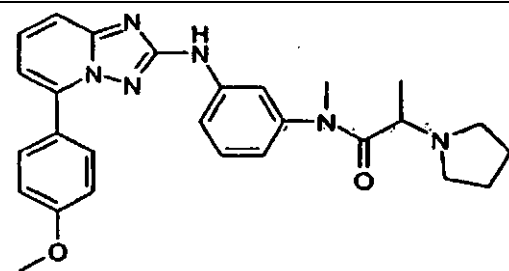
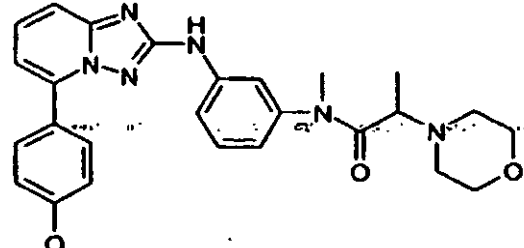
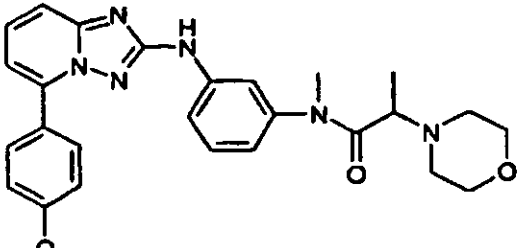
527	XX-358	
528	XX-359	
529	XX-360	
530	XX-361	
531	XX-362	
534	XX-365	

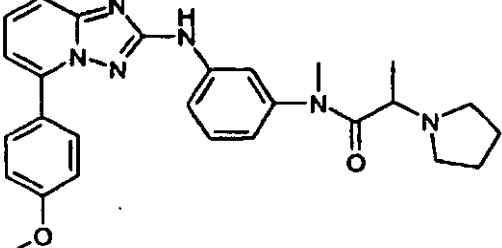
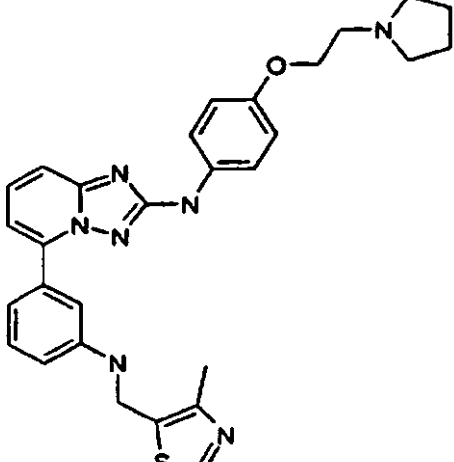
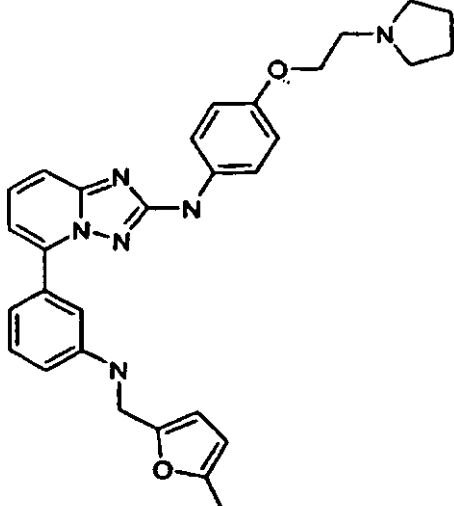
535	XX-366	
536	XX-367	
537	XX-368	
538	XX-369	

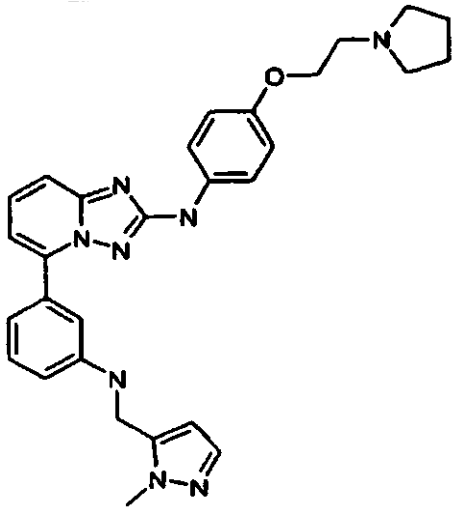
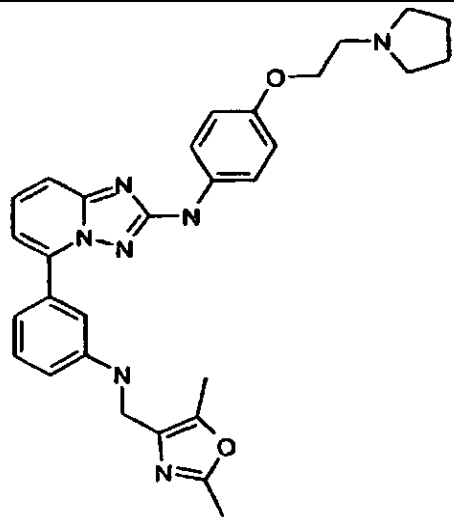
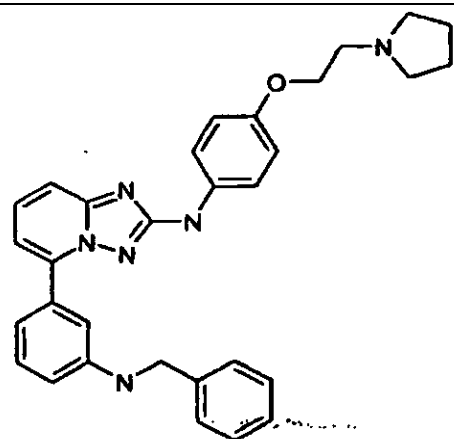
543	XX-374	
544	XX-375	
546	XX-377	
547	XX-378	

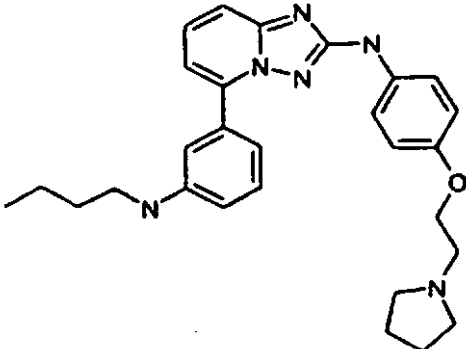
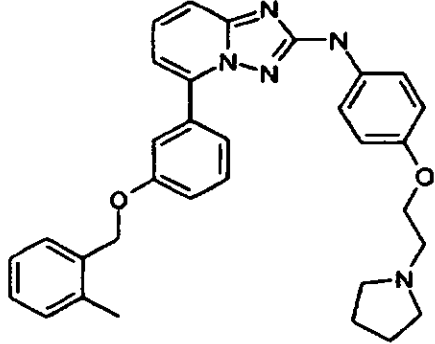
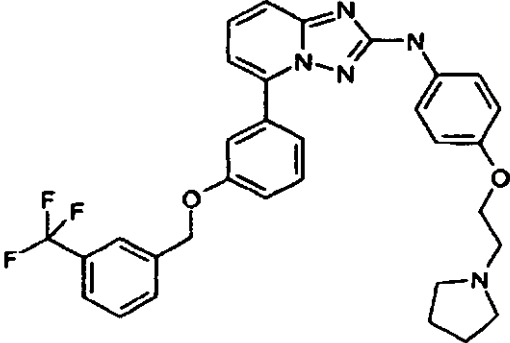
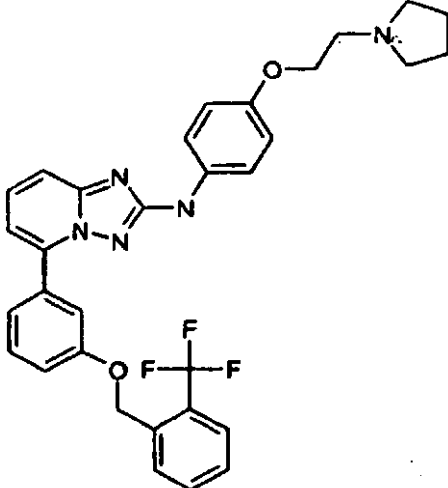
548	XX-379	 <p>Chemical structure of XX-379: A pyridine ring fused to a 1,2,4-triazole ring. The pyridine ring is substituted at the 3-position with a 1,2,4-triazole ring. The 1,2,4-triazole ring is substituted at the 5-position with a propylsulfonamide group (-NH-SO₂-CH₂-CH₂-CH₃). The 1,2,4-triazole ring is also substituted at the 4-position with a 4-(2-(pyrrolidin-1-yl)ethoxy)phenylamino group (-NH-C₆H₄-O-CH₂-CH₂-N-pyrrolidine).</p>
549	XX-380	 <p>Chemical structure of XX-380: A pyridine ring fused to a 1,2,4-triazole ring. The pyridine ring is substituted at the 3-position with a 1,2,4-triazole ring. The 1,2,4-triazole ring is substituted at the 5-position with a propylsulfonamide group (-NH-SO₂-CH₂-CH₂-CH₃). The 1,2,4-triazole ring is also substituted at the 4-position with a 4-(2-(pyrrolidin-1-yl)ethoxy)phenylamino group (-NH-C₆H₄-O-CH₂-CH₂-N-pyrrolidine).</p>
550	XX-381	 <p>Chemical structure of XX-381: A pyridine ring fused to a 1,2,4-triazole ring. The pyridine ring is substituted at the 3-position with a 1,2,4-triazole ring. The 1,2,4-triazole ring is substituted at the 5-position with a cyclohexylsulfonamide group (-NH-SO₂-C₆H₁₁). The 1,2,4-triazole ring is also substituted at the 4-position with a 4-(2-(pyrrolidin-1-yl)ethoxy)phenylamino group (-NH-C₆H₄-O-CH₂-CH₂-N-pyrrolidine).</p>
551	XX-382	 <p>Chemical structure of XX-382: A pyridine ring fused to a 1,2,4-triazole ring. The pyridine ring is substituted at the 3-position with a 1,2,4-triazole ring. The 1,2,4-triazole ring is substituted at the 5-position with a (2,2,2-trifluoroethyl)sulfonamide group (-NH-SO₂-CH₂-CH₂-CF₃). The 1,2,4-triazole ring is also substituted at the 4-position with a 4-(2-(pyrrolidin-1-yl)ethoxy)phenylamino group (-NH-C₆H₄-O-CH₂-CH₂-N-pyrrolidine).</p>

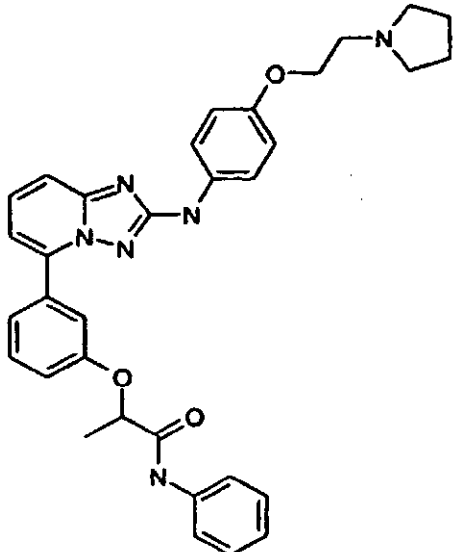
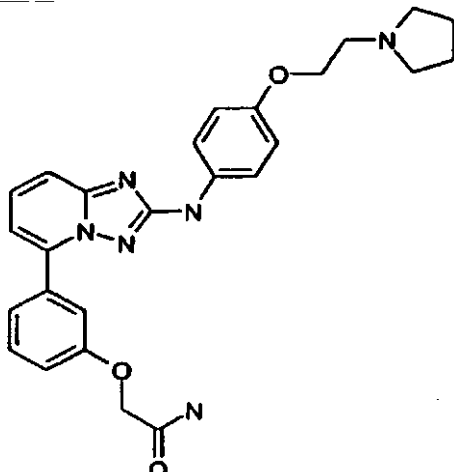
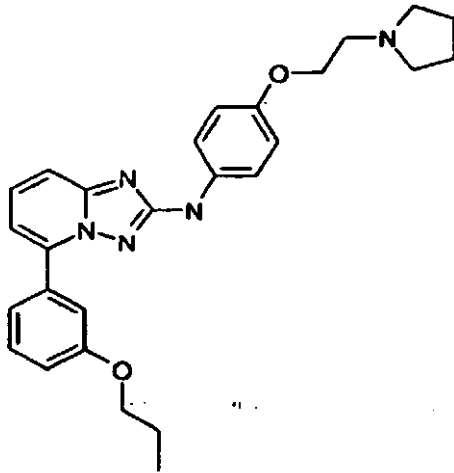
552	XX-383	
553	XX-384	
554	XX-385	
555	XX-386	
556	XX-387	

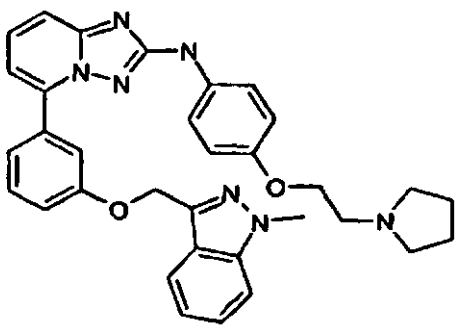
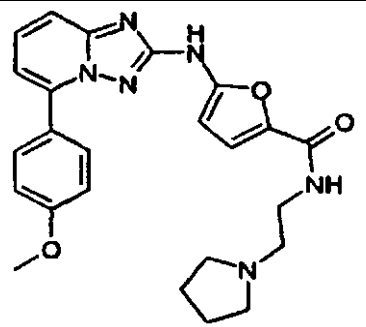
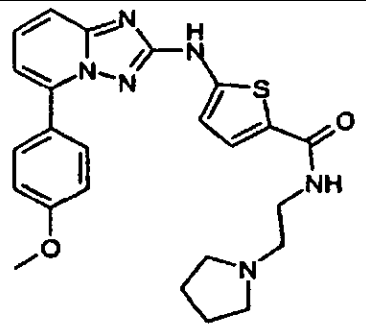
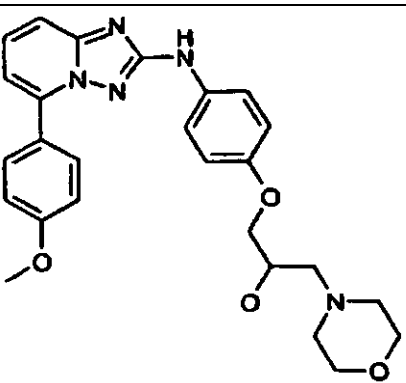
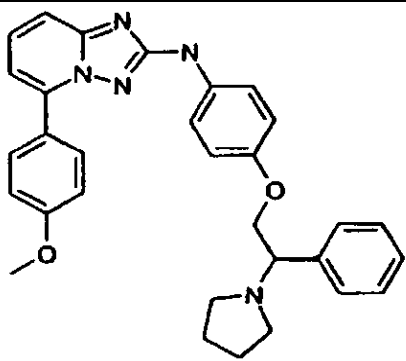
557	XX-388	
558	XX-389	
559	XX-390	
560	XX-391	
561	XX-392	

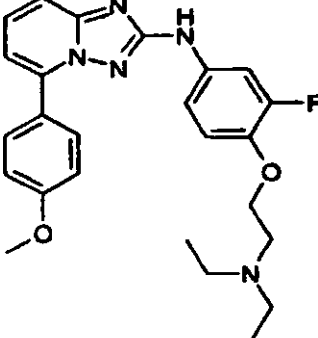
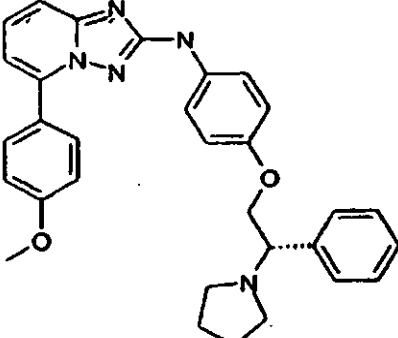
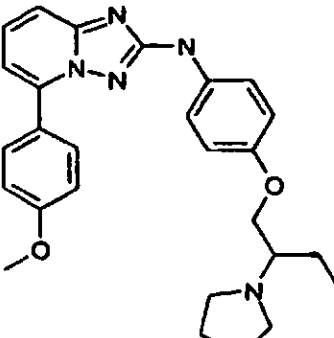
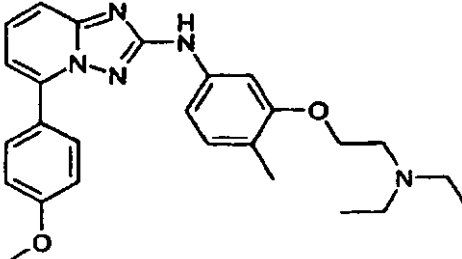
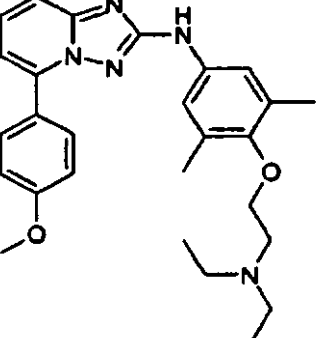
562	XX-393	 <p>Chemical structure of XX-393: A pyridine ring fused to a 1,2,4-triazole ring. The triazole ring has an NH group at position 5. The pyridine ring has a 4-methoxyphenyl group at position 2. The triazole ring is connected at position 4 to a 4-(N-methyl-N-(2-methylpyrrolidin-1-yl)acetamido)phenyl group.</p>
563	XX-394	 <p>Chemical structure of XX-394: A pyridine ring fused to a 1,2,4-triazole ring. The triazole ring has an NH group at position 5. The pyridine ring has a 4-(N-methyl-N-(2-methylpyrrolidin-1-yl)acetamido)phenyl group at position 2. The triazole ring is connected at position 4 to a 4-(2-methylpyrrolidin-1-yl)oxyphenyl group.</p>
564	XX-395	 <p>Chemical structure of XX-395: A pyridine ring fused to a 1,2,4-triazole ring. The triazole ring has an NH group at position 5. The pyridine ring has a 4-(N-methyl-N-(2-methylpyrrolidin-1-yl)acetamido)phenyl group at position 2. The triazole ring is connected at position 4 to a 4-(2-methylfuran-2-yl)oxyphenyl group.</p>

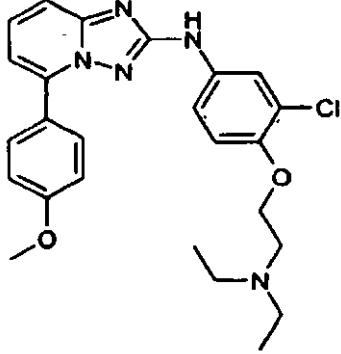
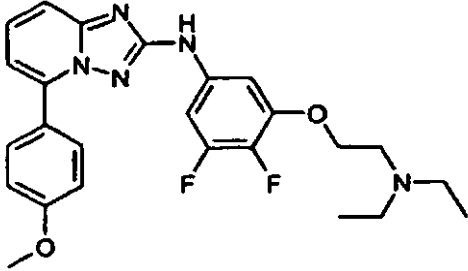
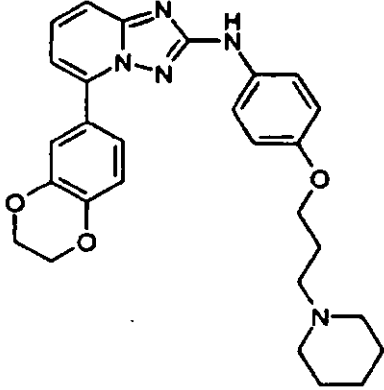
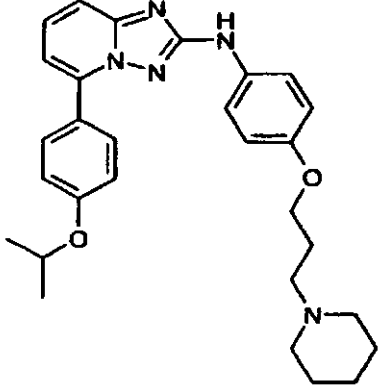
565	XX-396	 <p>Chemical structure of XX-396: A pyridine ring substituted at the 2-position with a 1,2,4-triazole ring. The 5-position of the pyridine ring is substituted with a phenyl ring. The 3-position of this phenyl ring is substituted with a methylene group (-CH₂-) which is further substituted with a 1,2,4-triazole ring. The 4-position of the phenyl ring is substituted with a methylene group (-CH₂-) which is further substituted with a 4-(2-(pyrrolidin-1-yl)ethoxy)phenyl group.</p>
566	XX-397	 <p>Chemical structure of XX-397: A pyridine ring substituted at the 2-position with a 1,2,4-triazole ring. The 5-position of the pyridine ring is substituted with a phenyl ring. The 3-position of this phenyl ring is substituted with a methylene group (-CH₂-) which is further substituted with a 2,5-dimethyl-1,3,4-oxadiazole ring. The 4-position of the phenyl ring is substituted with a methylene group (-CH₂-) which is further substituted with a 4-(2-(pyrrolidin-1-yl)ethoxy)phenyl group.</p>
567	XX-398	 <p>Chemical structure of XX-398: A pyridine ring substituted at the 2-position with a 1,2,4-triazole ring. The 5-position of the pyridine ring is substituted with a phenyl ring. The 3-position of this phenyl ring is substituted with a methylene group (-CH₂-) which is further substituted with a phenyl ring. The 4-position of the phenyl ring is substituted with a methylene group (-CH₂-) which is further substituted with a 4-(2-(pyrrolidin-1-yl)ethoxy)phenyl group.</p>

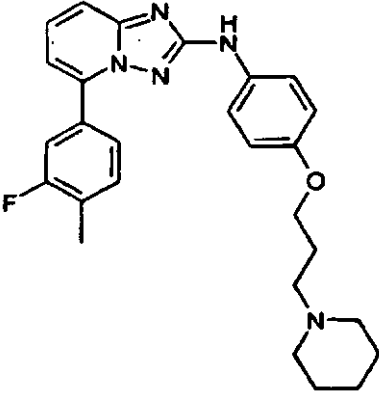
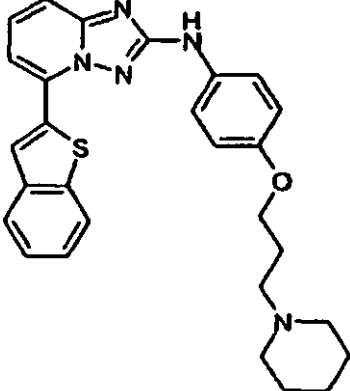
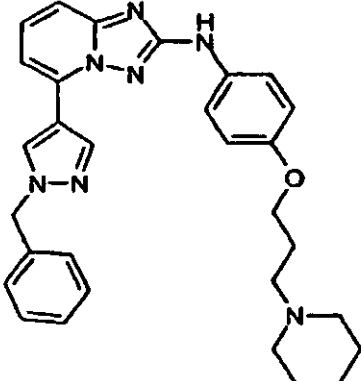
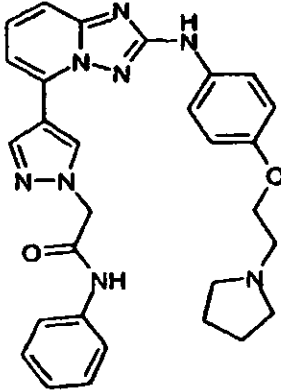
568	XX-399	
569	XX-400	
570	XX-401	
571	XX-402	

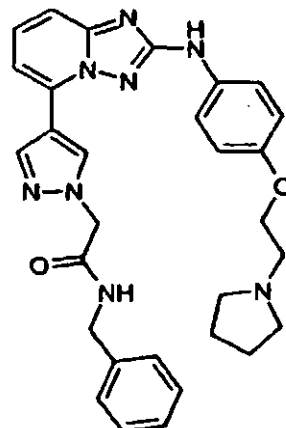
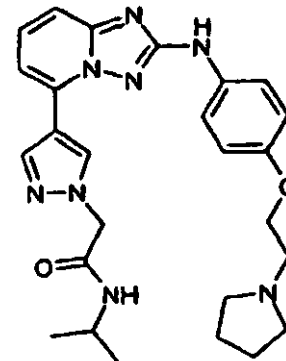
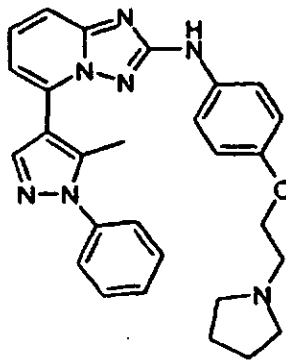
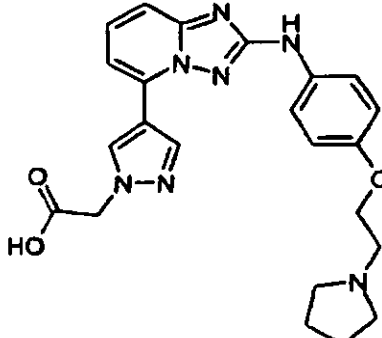
572	XX-403	 <p>Chemical structure of XX-403: A pyridine ring fused to a 1,2,4-triazole ring. The pyridine ring is substituted at the 3-position with a phenyl ring. The triazole ring is substituted at the 5-position with a phenyl ring. This phenyl ring is further substituted at the para position with a 2-(2-(2-phenylacetamido)propoxy)ethyl piperidine group.</p>
573	XX-404	 <p>Chemical structure of XX-404: A pyridine ring fused to a 1,2,4-triazole ring. The pyridine ring is substituted at the 3-position with a phenyl ring. The triazole ring is substituted at the 5-position with a phenyl ring. This phenyl ring is further substituted at the para position with a 2-(2-oxoethyl)oxyethyl piperidine group.</p>
574	XX-405	 <p>Chemical structure of XX-405: A pyridine ring fused to a 1,2,4-triazole ring. The pyridine ring is substituted at the 3-position with a phenyl ring. The triazole ring is substituted at the 5-position with a phenyl ring. This phenyl ring is further substituted at the para position with a 2-(2-propoxy)ethyl piperidine group.</p>

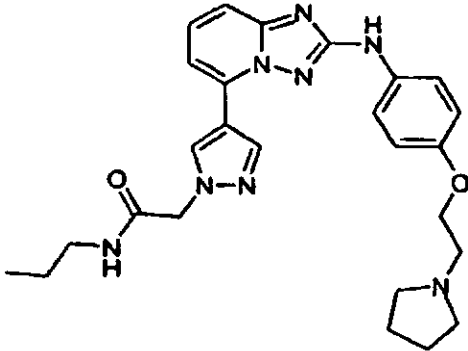
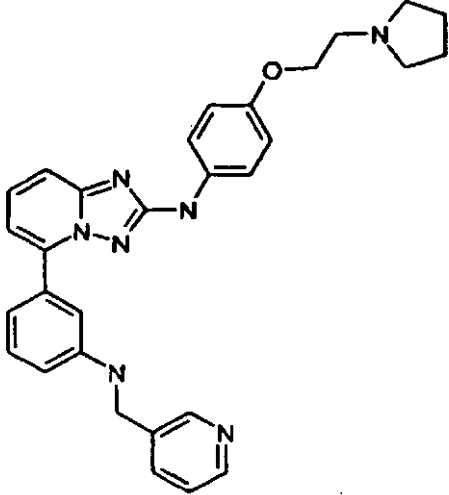
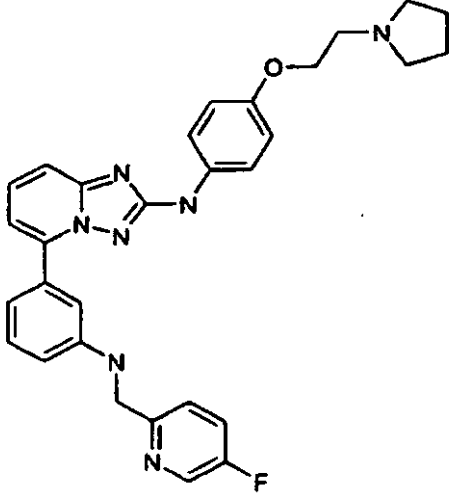
576	XX-407	
577	XX-408	
578	XX-409	
579	XX-410	
580	XX-411	

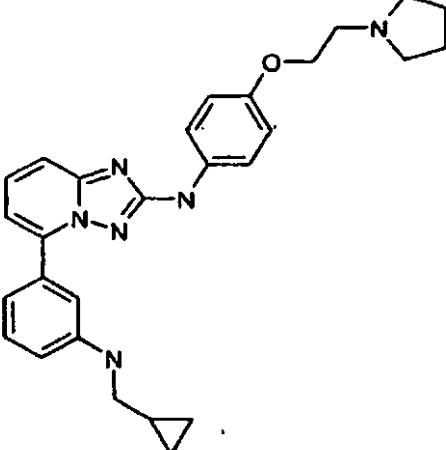
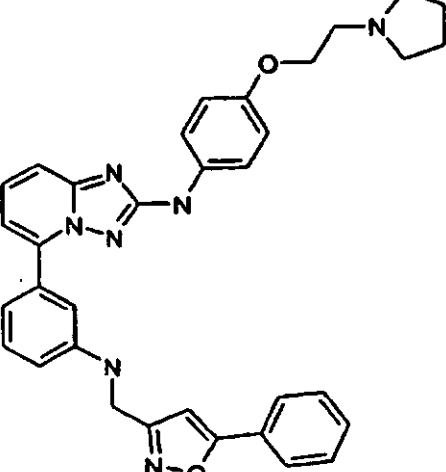
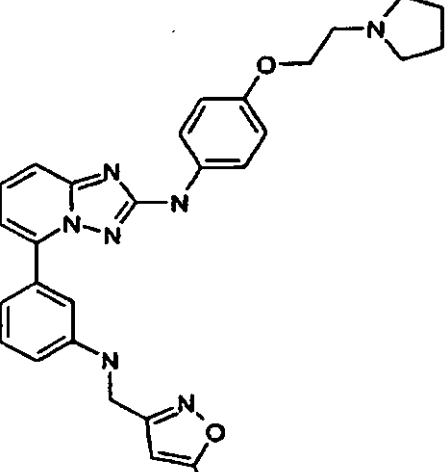
581	XX-412	
582	XX-413	
583	XX-414	
584	XX-415	
585	XX-416	

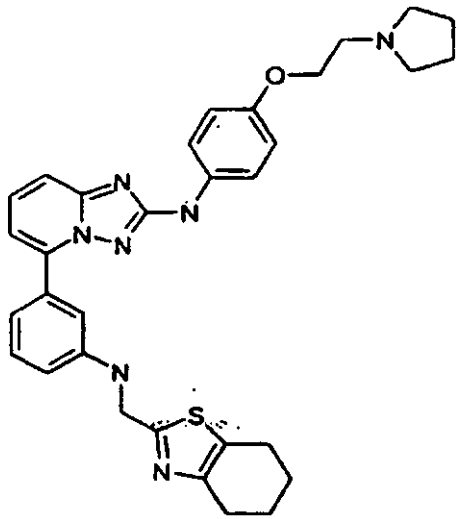
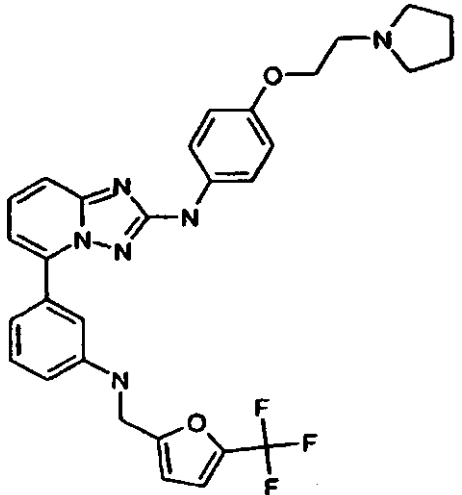
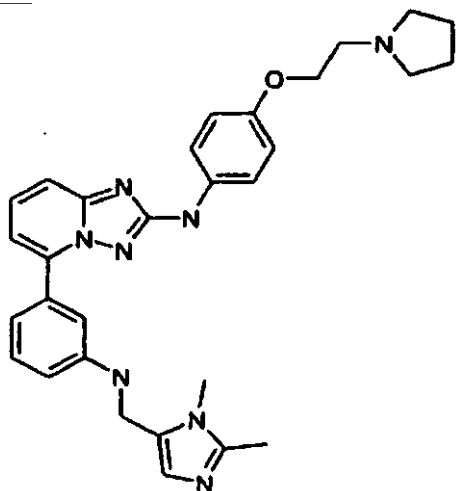
586	XX-417	 <chem>CCN(CC)CCOC1=CC=C(N1)C2=CN3C=NC=C3N2C4=CC=C(OC)C=C4</chem>
587	XX-418	 <chem>CCN(CC)CCOC1=CC=C(N1)C2=CN3C=NC=C3N2C4=CC(=C(C=C4)F)F</chem>
588	XX-419	 <chem>C1CCNCC1OC2=CC=C(N2)C3=CN4C=NC=C4N3</chem>
589	XX-420	 <chem>CC(C)OC1=CC=C(N1)C2=CN3C=NC=C3N2C4=CC=C(N4)OC5CCNCC5</chem>

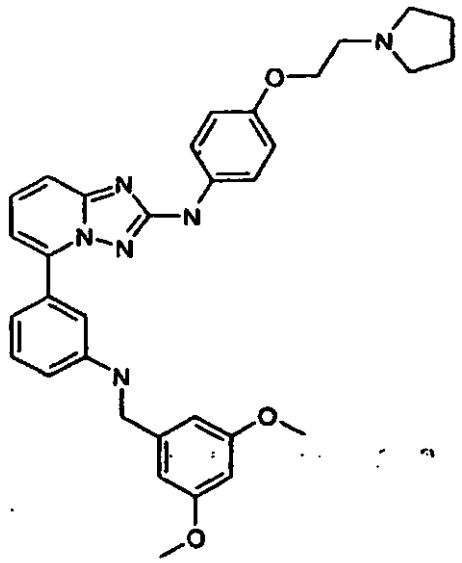
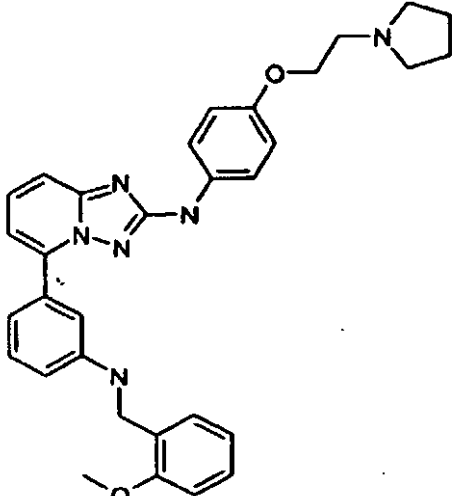
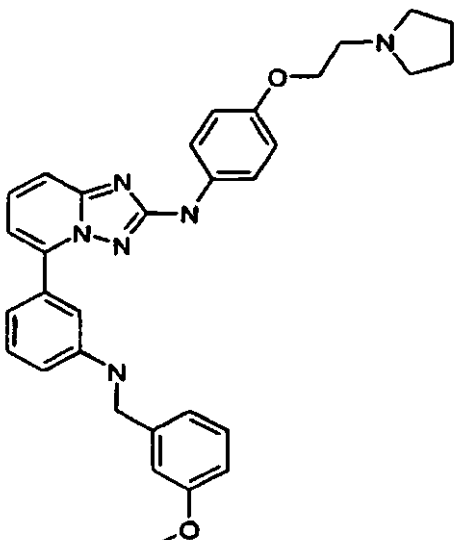
590	XX-421	
591	XX-422	
592	XX-423	
601	XX-432	

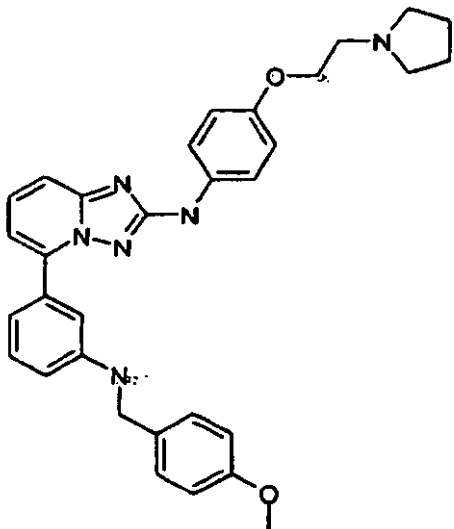
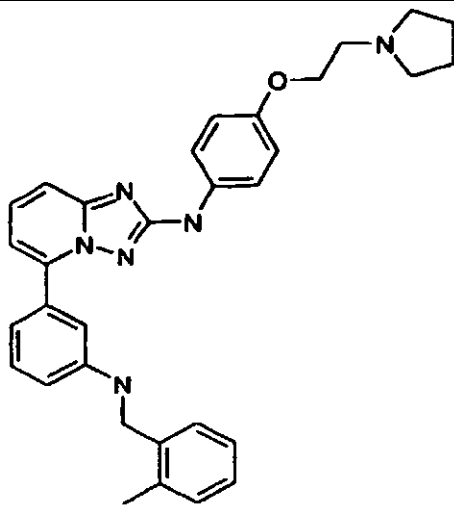
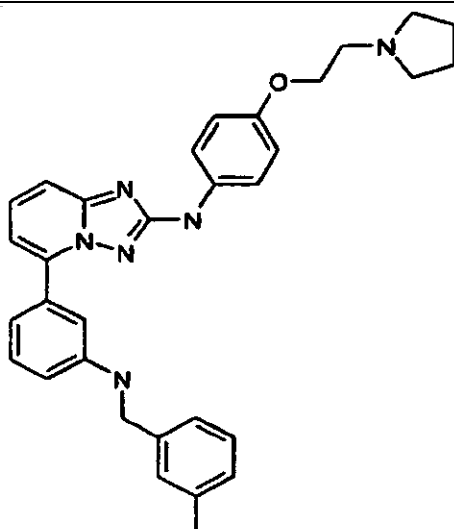
602	XX-433	 <p>Chemical structure of compound XX-433: A central pyridine ring is substituted at the 2-position with a 1,2,4-triazole ring. The 4-position of the triazole is substituted with a benzyl group. The 5-position of the triazole is substituted with a 4-(2-(pyrrolidin-1-yl)ethoxy)phenyl group. The 6-position of the pyridine ring is substituted with a 1,2,4-triazole ring. The 4-position of this triazole is substituted with a benzyl group. The 5-position of this triazole is substituted with a 4-(2-(pyrrolidin-1-yl)ethoxy)phenyl group. The 6-position of this pyridine ring is substituted with a 1,2,4-triazole ring. The 4-position of this triazole is substituted with a benzyl group. The 5-position of this triazole is substituted with a 4-(2-(pyrrolidin-1-yl)ethoxy)phenyl group.</p>
603	XX-434	 <p>Chemical structure of compound XX-434: A central pyridine ring is substituted at the 2-position with a 1,2,4-triazole ring. The 4-position of the triazole is substituted with a benzyl group. The 5-position of the triazole is substituted with a 4-(2-(pyrrolidin-1-yl)ethoxy)phenyl group. The 6-position of the pyridine ring is substituted with a 1,2,4-triazole ring. The 4-position of this triazole is substituted with a benzyl group. The 5-position of this triazole is substituted with a 4-(2-(pyrrolidin-1-yl)ethoxy)phenyl group. The 6-position of this pyridine ring is substituted with a 1,2,4-triazole ring. The 4-position of this triazole is substituted with a benzyl group. The 5-position of this triazole is substituted with a 4-(2-(pyrrolidin-1-yl)ethoxy)phenyl group.</p>
607	XX-438	 <p>Chemical structure of compound XX-438: A central pyridine ring is substituted at the 2-position with a 1,2,4-triazole ring. The 4-position of the triazole is substituted with a benzyl group. The 5-position of the triazole is substituted with a 4-(2-(pyrrolidin-1-yl)ethoxy)phenyl group. The 6-position of the pyridine ring is substituted with a 1,2,4-triazole ring. The 4-position of this triazole is substituted with a benzyl group. The 5-position of this triazole is substituted with a 4-(2-(pyrrolidin-1-yl)ethoxy)phenyl group. The 6-position of this pyridine ring is substituted with a 1,2,4-triazole ring. The 4-position of this triazole is substituted with a benzyl group. The 5-position of this triazole is substituted with a 4-(2-(pyrrolidin-1-yl)ethoxy)phenyl group.</p>
609	XX-440	 <p>Chemical structure of compound XX-440: A central pyridine ring is substituted at the 2-position with a 1,2,4-triazole ring. The 4-position of the triazole is substituted with a benzyl group. The 5-position of the triazole is substituted with a 4-(2-(pyrrolidin-1-yl)ethoxy)phenyl group. The 6-position of the pyridine ring is substituted with a 1,2,4-triazole ring. The 4-position of this triazole is substituted with a benzyl group. The 5-position of this triazole is substituted with a 4-(2-(pyrrolidin-1-yl)ethoxy)phenyl group. The 6-position of this pyridine ring is substituted with a 1,2,4-triazole ring. The 4-position of this triazole is substituted with a benzyl group. The 5-position of this triazole is substituted with a 4-(2-(pyrrolidin-1-yl)ethoxy)phenyl group.</p>

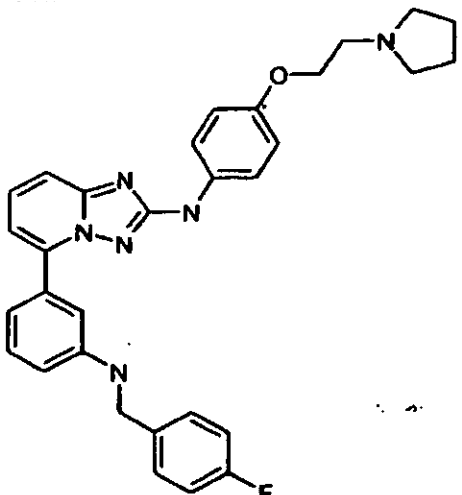
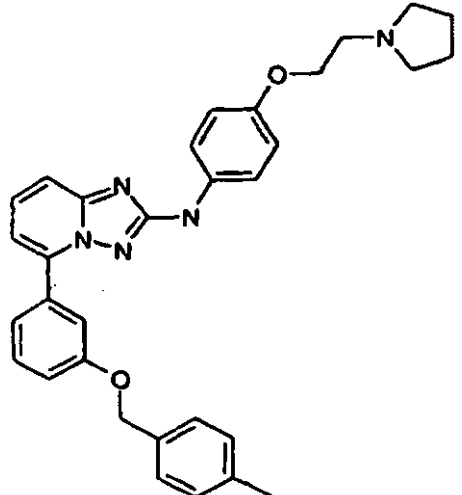
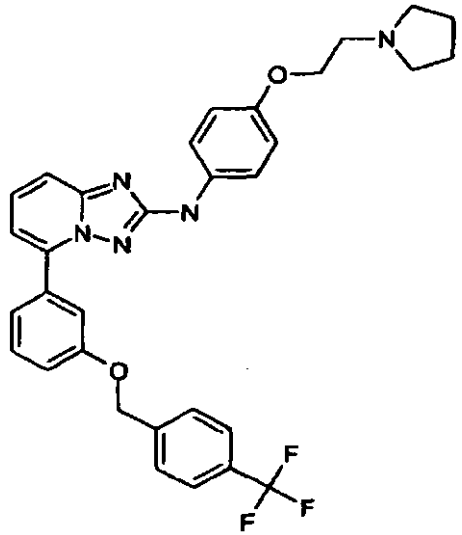
610	XX-441	 <p>Chemical structure of XX-441: A complex molecule featuring a central benzimidazole ring system. One nitrogen of the benzimidazole is substituted with a propyl group. The other nitrogen is substituted with a 4-(2-(pyrrolidin-1-yl)ethoxy)phenyl group. The 2-position of the benzimidazole is substituted with a 1,2,4-triazole ring, which is further substituted at its 4-position with a propyl group.</p>
611	XX-442	 <p>Chemical structure of XX-442: A complex molecule featuring a central benzimidazole ring system. One nitrogen of the benzimidazole is substituted with a 4-(2-(pyrrolidin-1-yl)ethoxy)phenyl group. The other nitrogen is substituted with a 4-(2-(pyrrolidin-1-yl)ethoxy)phenyl group. The 2-position of the benzimidazole is substituted with a 4-(2-(pyrrolidin-1-yl)ethoxy)phenyl group.</p>
612	XX-443	 <p>Chemical structure of XX-443: A complex molecule featuring a central benzimidazole ring system. One nitrogen of the benzimidazole is substituted with a 4-(2-(pyrrolidin-1-yl)ethoxy)phenyl group. The other nitrogen is substituted with a 4-(2-(pyrrolidin-1-yl)ethoxy)phenyl group. The 2-position of the benzimidazole is substituted with a 4-(2-(pyrrolidin-1-yl)ethoxy)phenyl group. The 4-position of the phenyl ring is substituted with a fluorine atom.</p>

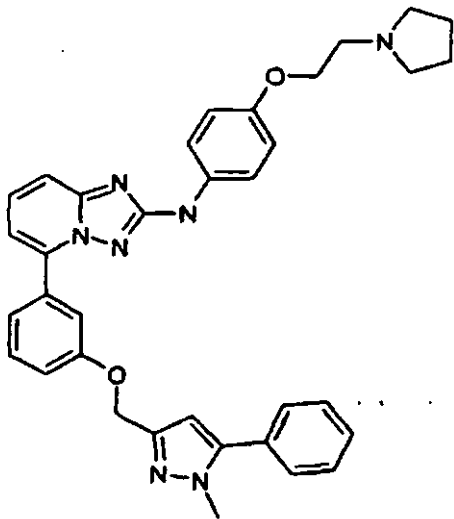
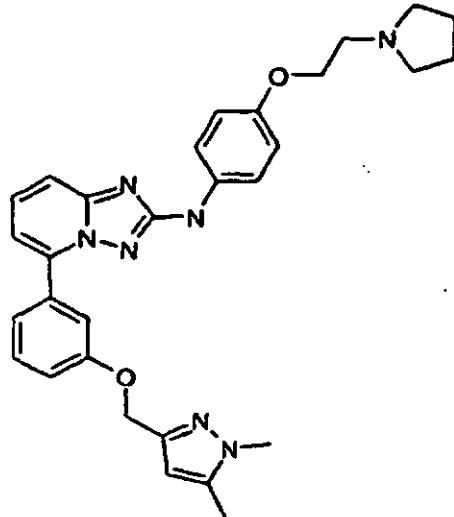
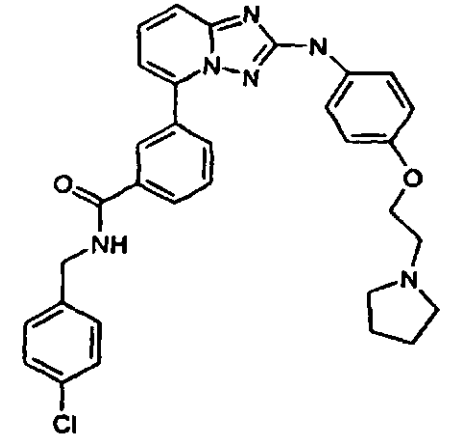
613	XX-444	 <p>Chemical structure of XX-444: A pyridine ring fused to a 1,2,4-triazole ring. The pyridine ring is substituted at the 3-position with a phenyl ring, which is further substituted at the para position with a nitrogen atom connected to a propyl chain ending in a pyrrolidine ring. The triazole ring is substituted at the 5-position with a nitrogen atom connected to a phenyl ring, which is further substituted at the para position with an oxygen atom connected to a propyl chain ending in a pyrrolidine ring.</p>
614	XX-445	 <p>Chemical structure of XX-445: A pyridine ring fused to a 1,2,4-triazole ring. The pyridine ring is substituted at the 3-position with a phenyl ring, which is further substituted at the para position with a nitrogen atom connected to a methylene group, which is then connected to a 5-phenylisoxazole ring. The triazole ring is substituted at the 5-position with a nitrogen atom connected to a phenyl ring, which is further substituted at the para position with an oxygen atom connected to a propyl chain ending in a pyrrolidine ring.</p>
615	XX-446	 <p>Chemical structure of XX-446: A pyridine ring fused to a 1,2,4-triazole ring. The pyridine ring is substituted at the 3-position with a phenyl ring, which is further substituted at the para position with a nitrogen atom connected to a methylene group, which is then connected to a 5-methylisoxazole ring. The triazole ring is substituted at the 5-position with a nitrogen atom connected to a phenyl ring, which is further substituted at the para position with an oxygen atom connected to a propyl chain ending in a pyrrolidine ring.</p>

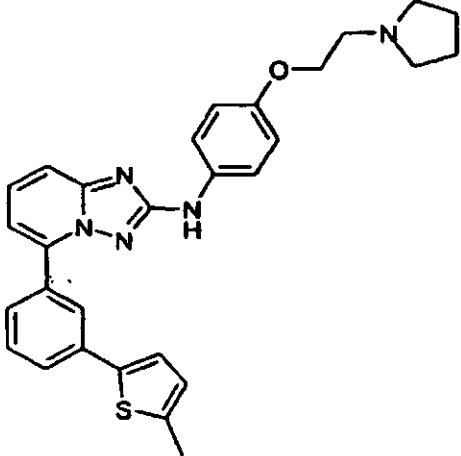
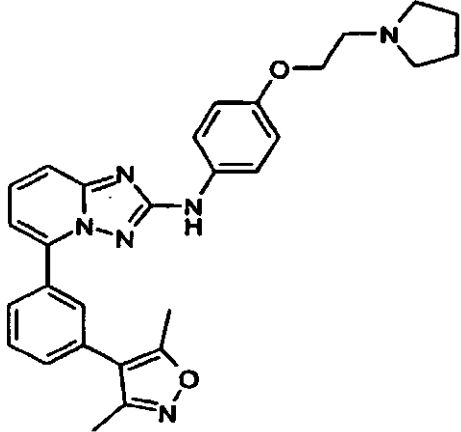
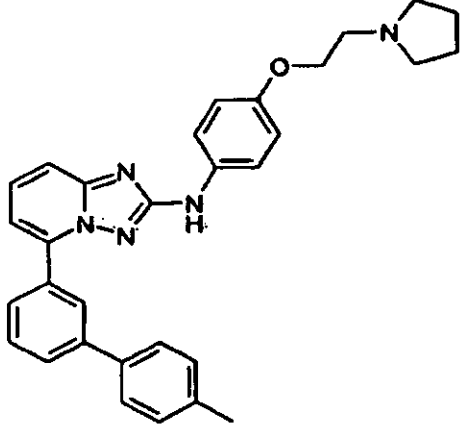
616	XX-447	 <p>Chemical structure of compound XX-447: A central benzimidazole ring system is substituted at the 2-position with a phenyl ring. This phenyl ring is further substituted at the para position with a methylene group (-CH₂-) which is bonded to the nitrogen of a 1,2,4-thiazole ring fused to a cyclohexane ring. The benzimidazole ring is also substituted at the 5-position with a methylene group (-CH₂-) which is bonded to the nitrogen of a phenyl ring. This phenyl ring is further substituted at the para position with a methylene group (-CH₂-) which is bonded to an oxygen atom, which is in turn bonded to another methylene group (-CH₂-) and finally to the nitrogen of a pyrrolidine ring.</p>
617	XX-448	 <p>Chemical structure of compound XX-448: Similar to XX-447, but the thiazole ring is replaced by a furan ring. The furan ring is substituted at the 2-position with a trifluoromethyl group (-CF₃).</p>
618	XX-449	 <p>Chemical structure of compound XX-449: Similar to XX-447, but the thiazole ring is replaced by a 1,2,4-triazole ring. The triazole ring is substituted at the 5-position with a methyl group (-CH₃).</p>

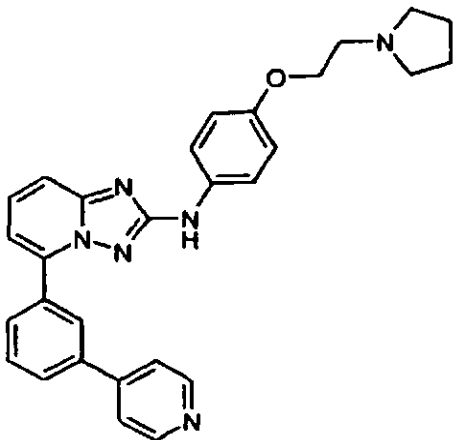
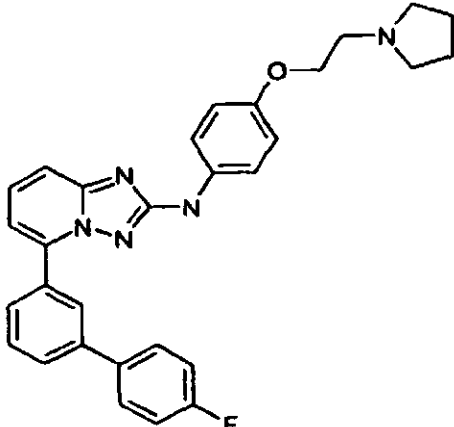
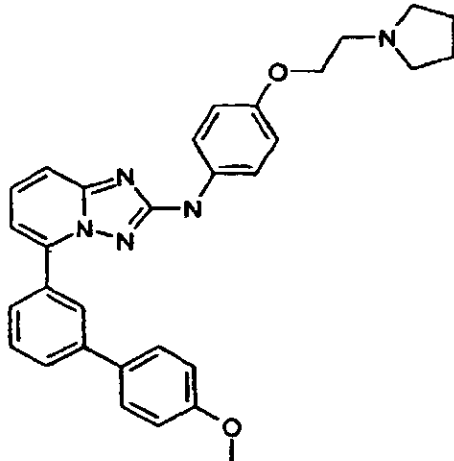
619	XX-450	 <p>Chemical structure of XX-450: A pyridine ring substituted at the 2-position with a 1,2,4-triazole ring. The triazole ring is further substituted at the 5-position with a 4-(2-(3,4,5-trimethoxyphenyl)amino)phenoxy group. The pyridine ring is also substituted at the 4-position with a 3-(4-(2-(3,4,5-trimethoxyphenyl)amino)phenoxy)propylpiperidine group.</p>
620	XX-451	 <p>Chemical structure of XX-451: A pyridine ring substituted at the 2-position with a 1,2,4-triazole ring. The triazole ring is further substituted at the 5-position with a 4-(2-(2-methoxyphenyl)amino)phenoxy group. The pyridine ring is also substituted at the 4-position with a 3-(4-(2-(2-methoxyphenyl)amino)phenoxy)propylpiperidine group.</p>
621	XX-452	 <p>Chemical structure of XX-452: A pyridine ring substituted at the 2-position with a 1,2,4-triazole ring. The triazole ring is further substituted at the 5-position with a 4-(2-(4-methoxyphenyl)amino)phenoxy group. The pyridine ring is also substituted at the 4-position with a 3-(4-(2-(4-methoxyphenyl)amino)phenoxy)propylpiperidine group.</p>

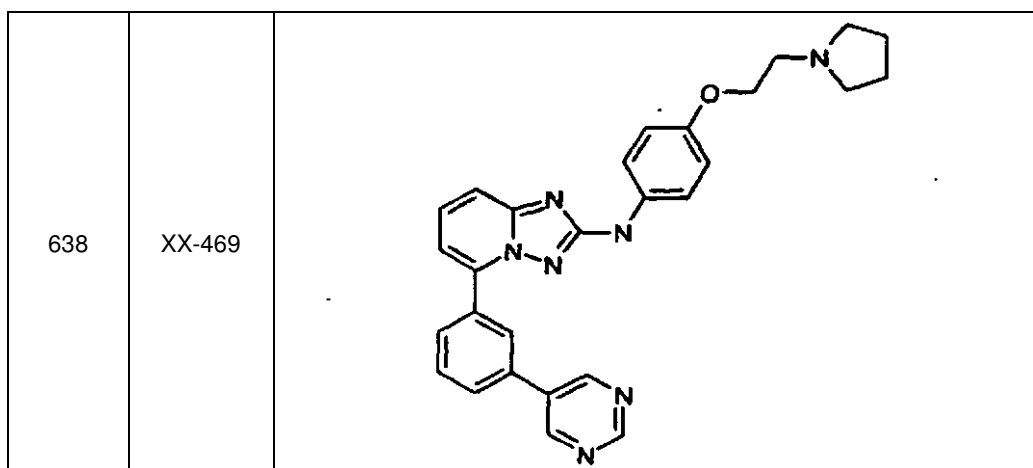
622	XX-453	 <p>Chemical structure of XX-453: A central pyridine ring is substituted at the 2-position with a 1,2,4-triazole ring. The 4-position of the pyridine ring is substituted with a phenyl ring. The 5-position of the pyridine ring is substituted with a benzyl group, which is further substituted with a 4-methoxyphenyl ring. The 1-position of the triazole ring is substituted with a 4-(2-(pyrrolidin-1-yl)ethoxy)phenyl ring.</p>
623	XX-454	 <p>Chemical structure of XX-454: A central pyridine ring is substituted at the 2-position with a 1,2,4-triazole ring. The 4-position of the pyridine ring is substituted with a phenyl ring. The 5-position of the pyridine ring is substituted with a benzyl group, which is further substituted with a 2-methylphenyl ring. The 1-position of the triazole ring is substituted with a 4-(2-(pyrrolidin-1-yl)ethoxy)phenyl ring.</p>
624	XX-455	 <p>Chemical structure of XX-455: A central pyridine ring is substituted at the 2-position with a 1,2,4-triazole ring. The 4-position of the pyridine ring is substituted with a phenyl ring. The 5-position of the pyridine ring is substituted with a benzyl group, which is further substituted with a 4-methylphenyl ring. The 1-position of the triazole ring is substituted with a 4-(2-(pyrrolidin-1-yl)ethoxy)phenyl ring.</p>

625	XX-456	 <p>Chemical structure of XX-456: A benzimidazole core substituted at the 2-position with a 4-(2-(4-fluorophenyl)ethyl)phenyl group and at the 5-position with a 4-(2-(4-(2-(pyrrolidin-1-yl)ethoxy)phenyl)phenyl)phenyl group.</p>
626	XX-457	 <p>Chemical structure of XX-457: A benzimidazole core substituted at the 2-position with a 4-(2-(4-methylphenyl)ethoxy)phenyl group and at the 5-position with a 4-(2-(4-(2-(pyrrolidin-1-yl)ethoxy)phenyl)phenyl)phenyl group.</p>
627	XX-458	 <p>Chemical structure of XX-458: A benzimidazole core substituted at the 2-position with a 4-(2-(4-(trifluoromethyl)phenyl)ethoxy)phenyl group and at the 5-position with a 4-(2-(4-(2-(pyrrolidin-1-yl)ethoxy)phenyl)phenyl)phenyl group.</p>

628	XX-459	 <p>Chemical structure of XX-459: A pyridine ring is substituted at the 2-position with a 1,2,4-triazole ring. The 5-position of the pyridine is attached to a phenyl ring, which is further linked via an ether oxygen to a methylene group (-CH2-). This methylene group is attached to the 4-position of an imidazole ring. The 2-position of the imidazole ring is substituted with a methyl group, and the 5-position is attached to a phenyl ring. The 1-position of the triazole ring is attached to a phenyl ring, which is further linked via an ether oxygen to a methylene group (-CH2-), which is then attached to another methylene group (-CH2-) leading to a pyrrolidine ring.</p>
629	XX-460	 <p>Chemical structure of XX-460: A pyridine ring is substituted at the 2-position with a 1,2,4-triazole ring. The 5-position of the pyridine is attached to a phenyl ring, which is further linked via an ether oxygen to a methylene group (-CH2-). This methylene group is attached to the 4-position of an imidazole ring. The 2-position of the imidazole ring is substituted with a methyl group, and the 5-position is attached to a phenyl ring. The 1-position of the triazole ring is attached to a phenyl ring, which is further linked via an ether oxygen to a methylene group (-CH2-), which is then attached to another methylene group (-CH2-) leading to a pyrrolidine ring.</p>
631	XX-462	 <p>Chemical structure of XX-462: A pyridine ring is substituted at the 2-position with a 1,2,4-triazole ring. The 5-position of the pyridine is attached to a phenyl ring, which is further linked via an ether oxygen to a methylene group (-CH2-). This methylene group is attached to the 4-position of an imidazole ring. The 2-position of the imidazole ring is substituted with a methyl group, and the 5-position is attached to a phenyl ring. The 1-position of the triazole ring is attached to a phenyl ring, which is further linked via an ether oxygen to a methylene group (-CH2-), which is then attached to another methylene group (-CH2-) leading to a pyrrolidine ring. Additionally, the 4-position of the phenyl ring attached to the 5-position of the pyridine is substituted with a carbonyl group (-C(=O)-), which is further linked to a methylene group (-CH2-), which is then attached to a nitrogen atom (-NH-). This nitrogen atom is attached to a methylene group (-CH2-), which is further attached to a phenyl ring substituted with a chlorine atom (-Cl).</p>

632	XX-463	 <p>Chemical structure of XX-463: A pyridine ring fused to a 1,2,4-triazole ring. The pyridine ring is substituted at the 3-position with a phenyl ring, which is further substituted at the para position with a 2-methylthiophene ring. The triazole ring is substituted at the 5-position with a phenyl ring, which is further substituted at the para position with a 2-(2-(pyrrolidin-1-yl)ethoxy)phenyl group.</p>
633	XX-464	 <p>Chemical structure of XX-464: A pyridine ring fused to a 1,2,4-triazole ring. The pyridine ring is substituted at the 3-position with a phenyl ring, which is further substituted at the para position with a 2-methylisoxazole ring. The triazole ring is substituted at the 5-position with a phenyl ring, which is further substituted at the para position with a 2-(2-(pyrrolidin-1-yl)ethoxy)phenyl group.</p>
634	XX-465	 <p>Chemical structure of XX-465: A pyridine ring fused to a 1,2,4-triazole ring. The pyridine ring is substituted at the 3-position with a phenyl ring, which is further substituted at the para position with a 4-methylphenyl ring. The triazole ring is substituted at the 5-position with a phenyl ring, which is further substituted at the para position with a 2-(2-(pyrrolidin-1-yl)ethoxy)phenyl group.</p>

635	XX-466	 <p>Chemical structure of compound XX-466: A pyridine ring is substituted at the 2-position with a 1,2,4-triazole ring. The 5-position of the pyridine ring is substituted with a phenyl ring, which is further substituted at the para position with a pyridine ring. The 1-position of the triazole ring is substituted with a benzamide group, where the benzene ring is substituted at the para position with a 2-(2-(pyrrolidin-1-yl)ethoxy)phenyl group.</p>
636	XX-467	 <p>Chemical structure of compound XX-467: A pyridine ring is substituted at the 2-position with a 1,2,4-triazole ring. The 5-position of the pyridine ring is substituted with a phenyl ring, which is further substituted at the para position with a 4-fluorophenyl ring. The 1-position of the triazole ring is substituted with a benzamide group, where the benzene ring is substituted at the para position with a 2-(2-(pyrrolidin-1-yl)ethoxy)phenyl group.</p>
637	XX-468	 <p>Chemical structure of compound XX-468: A pyridine ring is substituted at the 2-position with a 1,2,4-triazole ring. The 5-position of the pyridine ring is substituted with a phenyl ring, which is further substituted at the para position with a 4-methoxyphenyl ring. The 1-position of the triazole ring is substituted with a benzamide group, where the benzene ring is substituted at the para position with a 2-(2-(pyrrolidin-1-yl)ethoxy)phenyl group.</p>



Formas sustancialmente purificadas

5 También se describen en el presente documento compuestos de TAZ, tal como se describe en el presente documento, en forma sustancialmente purificada y / o en una forma sustancialmente libre de contaminantes.

10 En una realización, la forma sustancialmente purificada es por lo menos un 50 % en peso, por ejemplo, por lo menos un 60 % en peso, por ejemplo, por lo menos un 70 % en peso, por ejemplo, por lo menos un 80 % en peso, por ejemplo, por lo menos un 90 % en peso, por ejemplo, por lo menos un 95 % en peso, por ejemplo, por lo menos un 97 % en peso, por ejemplo, por lo menos un 98 % en peso, por ejemplo, por lo menos un 99 % en peso.

15 A menos que se especifique, la forma sustancialmente purificada se refiere al compuesto en cualquier estereoisómero o forma enantiomérica. Por ejemplo, en una realización, la forma sustancialmente purificada se refiere a una mezcla de estereoisómeros, es decir, purificados con respecto a otros compuestos. En una realización, la forma sustancialmente purificada se refiere a un estereoisómero, por ejemplo, estereoisómero ópticamente puro. En una realización, la forma sustancialmente purificada se refiere a una mezcla de enantiómeros. En una realización, la forma sustancialmente purificada se refiere a una mezcla equimolar de enantiómeros (es decir, una mezcla racémica, un racemato). En una realización, la forma sustancialmente purificada se refiere a un enantiómero, por ejemplo, enantiómero ópticamente puro.

20 En una realización, los contaminantes representan no más de un 50 % en peso, por ejemplo, no más de un 40 % en peso, por ejemplo, no más de un 30 % en peso, por ejemplo, no más de un 20 % en peso, por ejemplo, no más de un 10 % en peso, por ejemplo, no más de un 5 % en peso, por ejemplo, no más de un 3 % en peso, por ejemplo, no más de un 2 % en peso, por ejemplo, no más de un 1 % en peso.

25 A menos que se especifique, los contaminantes se refieren a otros compuestos, es decir, que no sean estereoisómeros o enantiómeros. En una realización, los contaminantes se refieren a otros compuestos y otros estereoisómeros. En una realización, los contaminantes se refieren a otros compuestos y el otro enantiómero.

30 En una realización, la forma sustancialmente purificada es por lo menos un 60 % ópticamente pura (es decir, un 60 % del compuesto, de forma molar, es el estereoisómero o enantiómero deseado, y un 40 % es el estereoisómero o enantiómero no deseado), por ejemplo, por lo menos un 70 % ópticamente pura, por ejemplo, por lo menos un 80 % ópticamente pura, por ejemplo, por lo menos un 90 % ópticamente pura, por ejemplo, por lo menos un 95 % ópticamente pura, por ejemplo, por lo menos un 97 % ópticamente pura, por ejemplo, por lo menos un 98 % ópticamente pura, por ejemplo, por lo menos un 99 % ópticamente pura.

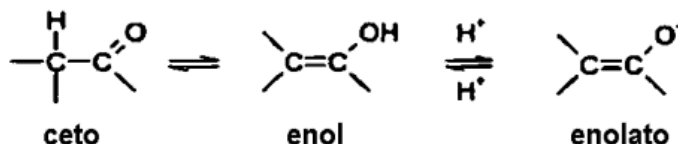
Isómeros

40 Ciertos compuestos pueden existir en una o más formas geométricas, ópticas, enantioméricas, diastereoméricas, epiméricas, atrópicas, estereoisoméricas, tautoméricas, conformacionales o anoméricas particulares, incluyendo pero sin limitación, formas cis- y trans-; formas E- y Z-; formas c-, t-, y r-; formas endo- y exo-; formas R-, S-, y meso-; formas D- y L-; formas d- e l-; formas (+) y (-); formas ceto-, enol-, y enolato-; formas syn- y anti-; formas sinclinal- y anticlinal-; formas α - y β -; formas axial y ecuatorial; formas bote-, silla-, torcida-, sobre-, y semisilla-; y combinaciones de las mismas, a los que se hace referencia de manera colectiva en lo sucesivo en el presente documento como "isómeros" (o "formas isoméricas").

45 Obsérvese que, excepto tal como se analiza en lo sucesivo para las formas tautoméricas, específicamente excluidas del término "isómeros", tal como se usa en el presente documento, son isómeros estructurales (o constitucionales) (es decir, isómeros que difieren en las conexiones entre los átomos en lugar de meramente por la posición de los átomos

en el espacio). Por ejemplo, una referencia a un grupo metoxilo, $-\text{OCH}_3$, no ha de interpretarse como una referencia a su isómero estructural, un grupo hidroximetilo, $-\text{CH}_2\text{OH}$. De forma análoga, una referencia a orto-clorofenilo no ha de interpretarse como una referencia a su isómero estructural, meta-clorofenilo. Sin embargo, una referencia a una clase de estructuras bien puede incluir formas isoméricas que, estructuralmente, caigan dentro de esa clase (por ejemplo, alquilo C_{1-7} incluye n-propilo e iso-propilo; butilo incluye n-, iso-, sec- y terc-butilo; metoxifenilo incluye orto-, meta- y para-metoxifenilo).

La exclusión anterior no se refiere a las formas tautoméricas, por ejemplo, formas ceto-, enol-, y enolato- como, por ejemplo, en los siguientes pares tautoméricos: ceto / enol (que se ilustran en lo sucesivo), imina / enamina, amida / imino alcohol, amidina / amidina, nitroso / oxima, tiocetona / enetiol, N-nitroso / hidroxiazó, y nitro / aci-nitro.



Obsérvese que, en el término "isómero" se encuentran específicamente incluidos compuestos con una o más sustituciones isotópicas. Por ejemplo, H puede encontrarse en cualquier forma isotópica, incluyendo ^1H , ^2H (D) y ^3H (T); C puede encontrarse en cualquier forma isotópica, incluyendo ^{12}C , ^{13}C y ^{14}C ; O puede encontrarse en cualquier forma isotópica, incluyendo ^{16}O y ^{18}O ; y similares.

A menos que se especifique lo contrario, una referencia a un compuesto particular incluye la totalidad de tales formas isoméricas, incluyendo mezclas (por ejemplo, mezclas racémicas) del mismo. Métodos para la preparación (por ejemplo, síntesis asimétrica) y separación (por ejemplo, cristalización fraccionada y medios cromatográficos) de tales formas isoméricas o bien son conocidos en la técnica o bien se obtienen fácilmente al adaptar los métodos que se enseñan en el presente documento, o métodos conocidos, de una forma conocida.

25 Salas

Puede ser conveniente o deseable preparar, purificar, y / o manejar una sal correspondiente del compuesto, por ejemplo, una sal farmacéuticamente aceptable. En Berge y col., 1977, "*Pharmaceutically Acceptable Salts*", J. Pharm. Sci., Vol. 66, págs. 1-19, se analizan ejemplos de sales farmacéuticamente aceptables.

Por ejemplo, si el compuesto es aniónico, o tiene un grupo funcional que puede ser aniónico (por ejemplo, $-\text{COOH}$ puede ser $-\text{COO}^-$), entonces una sal puede formarse con un catión adecuado. Los ejemplos de cationes inorgánicos adecuados incluyen, pero sin limitación, iones de metales alcalinos tales como Na^+ y K^+ , cationes alcalinotérreos tales como Ca^{2+} y Mg^{2+} , y otros cationes tales como Al^{3+} . Los ejemplos de cationes orgánicos adecuados incluyen, pero sin limitación, ión amonio (es decir, NH_4^+) e iones amonio sustituidos (por ejemplo, NH_3R^+ , NH_2R_2^+ , NHR_3^+ , NR_4^+). Son ejemplos de algunos iones amonio sustituidos adecuados los derivados de: etilamina, dietilamina, dicitclohexilamina, trietilamina, butilamina, etilendiamina, etanolamina, dietanolamina, piperazina, bencilamina, fenilbencilamina, colina, meglumina, y trometamina, así como aminoácidos, tales como lisina y arginina. Un ejemplo de un ión amonio cuaternario común es $\text{N}(\text{CH}_3)_4^+$.

Si el compuesto es catiónico, o tiene un grupo funcional que puede ser catiónico (por ejemplo, $-\text{NH}_2$ puede ser $-\text{NH}_3^+$), entonces una sal puede formarse con un anión adecuado. Los ejemplos de aniones inorgánicos adecuados incluyen, pero sin limitación, los obtenidos a partir de los siguientes ácidos inorgánicos: clorhídrico, bromhídrico, yodhídrico, sulfúrico, sulfuroso, nítrico, nitroso, fosfórico y fosforoso.

Ejemplos de aniones orgánicos adecuados incluyen, pero sin limitación, los obtenidos a partir de los siguientes ácidos orgánicos: 2-acetiloxibenzoico, acético, ascórbico, aspártico, benzoico, canforsulfónico, cinnámico, cítrico, edético, etanodisulfónico, etanosulfónico, fumárico, gluheptónico, glucónico, glutámico, glicólico, hidroximaleico, hidroxinaftaleno carboxílico, isetiónico, láctico, lactobiónico, láurico, maleico, málico, metanosulfónico, múcico, oleico, oxálico, palmítico, pamoico, pantoténico, fenilacético, fenilsulfónico, propiónico, pirúvico, salicílico, esteárico, succínico, sulfanílico, tartárico, toluenosulfónico y valérico. Los ejemplos de aniones orgánicos poliméricos adecuados incluyen, pero sin limitación, los obtenidos a partir de los siguientes ácidos poliméricos: ácido tánico, carboximetil celulosa.

A menos que se especifique lo contrario, una referencia a un compuesto particular también incluye las formas de sal del mismo.

Hidratos y solvatos

Puede ser conveniente o deseable preparar, purificar, y / o manejar un hidrato o solvato correspondiente del compuesto. El término "solvato" se usa en el presente documento en el sentido convencional para referirse a un

complejo de soluto (por ejemplo, compuesto, sal de compuesto) y disolvente. Si el disolvente es agua, puede hacerse referencia de manera conveniente al solvato como un hidrato, por ejemplo, un mono-hidrato, un di-hidrato, un tri-hidrato, etc.

- 5 A menos que se especifique lo contrario, una referencia a un compuesto particular también incluye las formas de solvato y de hidrato del mismo.

Formas químicamente protegidas

- 10 Puede ser conveniente o deseable preparar, purificar, y / o manejar el compuesto en una forma químicamente protegida. El término "forma químicamente protegida" se usa en el presente documento en el sentido químico convencional y se refiere a un compuesto en el que uno o más grupos funcionales reactivos están protegidos frente a reacciones químicas no deseables bajo unas condiciones especificadas (por ejemplo, pH, temperatura, radiación, disolvente, y similares). En la práctica, se emplean métodos químicos bien conocidos para volver no reactivo de
- 15 manera reversible un grupo funcional, que sería reactivo de lo contrario, bajo unas condiciones especificadas. En una forma químicamente protegida, uno o más grupos funcionales reactivos se encuentran en forma de un grupo protegido o de protección (que también se conoce como un grupo enmascarado o de enmascaramiento o un grupo bloqueado o de bloqueo). Al proteger un grupo funcional reactivo, las reacciones que implican otros grupos funcionales reactivos no protegidos pueden realizarse, sin afectar al grupo protegido; el grupo de protección puede retirarse, habitualmente en
- 20 una etapa subsiguiente, sin afectar sustancialmente al resto de la molécula. Véase, por ejemplo, *Protective Groups in Organic Synthesis* (T. Green y P. Wuts; 4ª edición; John Wiley and Sons, 2006).

Una amplia diversidad de tales métodos "de protección", "de bloqueo", o "de enmascaramiento" se usan ampliamente y se conocen bien en la síntesis orgánica. Por ejemplo, un compuesto que tiene dos grupos funcionales reactivos no equivalentes, ambos de los cuales serían reactivos bajo unas condiciones especificadas, puede derivatizarse para

25 volver uno de los grupos funcionales "protegido" y, por lo tanto, no reactivo, bajo las condiciones especificadas; protegido de este modo, el compuesto puede usarse como un reactivo que tiene efectivamente solo un grupo funcional reactivo. Después de que la reacción deseada (que implica el otro grupo funcional) se ha completado, el grupo protegido puede "desprotegerse" para devolver este a su funcionalidad original.

30 Por ejemplo, un grupo hidroxilo puede protegerse como un éter (-O) o un éster (-OC(=O)R), por ejemplo, como: un t-butil éter; un bencil, benzhidril (difenilmetilo) o tritil (trifenilmetil) éter; un trimetilsilil o t-butildimetilsilil éter; o un éster acetílico (-OC(=O)CH₃, -OAc).

35 Por ejemplo, un grupo aldehído o cetona puede protegerse como un acetal (R-CH(O)₂) o cetal (R₂C(O)₂), respectivamente, en el que el grupo carbonilo (>C=O) se convierte en un diéter (>C(O)₂), por reacción con, por ejemplo, un alcohol primario. El grupo aldehído o cetona se regenera fácilmente por hidrólisis usando un gran exceso de agua en presencia de ácido.

40 Por ejemplo, un grupo amina puede protegerse, por ejemplo, como una amida (-NRCO-R) o un uretano (-NRCO-O), por ejemplo, como: una metil amida (-NHCO-CH₃); una benciloxi amida (-NHCO-OCH₂C₆H₅, -NH-Cbz); como una t-butoxi amida (-NHCO-OC(CH₃)₃, -NH-Boc); una 2-bifenil-2-propoxi amida (-NHCO-OC(CH₃)₂C₆H₄C₆H₅, -NH-Bpoc), como una 9-fluorenilmetoxi amida (-NH-Fmoc), como una 6-nitroveratriloxi amida (-NH-Nvoc), como una 2-trimetilsililetiloxi amida (-NH-Teoc), como una 2,2,2-tricloroetiloxi amida (-NH-Troc), como una aliloxi amida

45 (-NH-Alloc), como una 2-(fenilsulfonil)etiloxi amida (-NH-Psec); o, en casos adecuados (por ejemplo, aminas cíclicas), como un radical nitróxido (>N-O●).

Por ejemplo, un grupo ácido carboxílico puede protegerse como un éster por ejemplo, como: un éster alquílico C₁₋₇ (por ejemplo, un éster metílico, un éster t-butílico); un éster haloalquílico C₁₋₇ (por ejemplo, un éster trihaloalquílico C₁₋₇); un éster tri-alquil C₁₋₇ silil- alquílico C₁₋₇; o un éster aril C₅₋₂₀-alquílico C₁₋₇ (por ejemplo, un éster bencilico; un éster nitrobenílico); o como una amida, por ejemplo, como una metil amida.

50

Por ejemplo, un grupo tiol puede protegerse como un tioéter (-SR), por ejemplo, como: un bencil tioéter; un acetamidometil éter (-S-CH₂NHC(=O)CH₃).

55

Síntesis química

Varios métodos para la síntesis química de compuestos de TAZ que se describen en el presente documento se describen en el presente documento. Estos y / u otros métodos bien conocidos pueden modificarse y / o adaptarse de

60 formas conocidas con el fin de facilitar la síntesis de compuestos adicionales.

Composiciones

También se describe en el presente documento una composición (por ejemplo, una composición farmacéutica) que comprende un compuesto de TAZ, tal como se describe en el presente documento, y un vehículo, diluyente o

65 excipiente farmacéuticamente aceptable.

También se describe en el presente documento un método para preparar una composición (por ejemplo, una composición farmacéutica) que comprende mezclar un compuesto de TAZ, tal como se describe en el presente documento, y un vehículo, diluyente o excipiente farmacéuticamente aceptable.

5 Usos

Los compuestos que se describen en el presente documento son útiles, por ejemplo, en el tratamiento de enfermedades y estados que se mejoran por la inhibición del receptor tirosina quinasa AXL, tal como, por ejemplo, afecciones proliferativas, cáncer, etc.

10

Uso en métodos de inhibición del receptor tirosina quinasa AXL

15

También se describe en el presente documento un método de inhibición de la función de receptor tirosina quinasa AXL, *in vitro* o *in vivo*, que comprende poner en contacto un receptor tirosina quinasa AXL con una cantidad eficaz de un compuesto de TAZ, tal como se describe en el presente documento.

20

También se describe en el presente documento un método de inhibición de la función de receptor tirosina quinasa AXL en una célula, *in vitro* o *in vivo*, que comprende poner en contacto la célula con una cantidad eficaz de un compuesto de TAZ, tal como se describe en el presente documento.

Se describen en el presente documento, y / o se conocen en la técnica, ensayos adecuados para determinar la inhibición de la función de receptor tirosina quinasa AXL.

25

Uso en métodos de inhibición de la proliferación celular, etc.

Los compuestos de TAZ que se describen en el presente documento, por ejemplo, (a) regulan (por ejemplo, inhiben) la proliferación celular; (b) inhiben la progresión del ciclo celular; (c) promueven la apoptosis; o (d) una combinación de una o más de estas.

30

También se describe en el presente documento un método de regulación (por ejemplo, inhibición) de la proliferación celular (por ejemplo, proliferación de una célula), inhibición de la progresión del ciclo celular, promoción de la apoptosis, o una combinación de una o más de estas, *in vitro* o *in vivo*, que comprende poner en contacto una célula con una cantidad eficaz de un compuesto de TAZ, tal como se describe en el presente documento.

35

En una realización, el método es un método de regulación (por ejemplo, inhibición) de la proliferación celular (por ejemplo, proliferación de una célula), *in vitro* o *in vivo*, que comprende poner en contacto una célula con una cantidad eficaz de un compuesto de TAZ, tal como se describe en el presente documento.

40

En una realización, el método se realiza *in vitro*.

En una realización, el método se realiza *in vivo*.

En una realización, el compuesto de TAZ se proporciona en forma de composición farmacéuticamente aceptable.

45

Cualquier tipo de célula puede tratarse, incluyendo pero sin limitación, de pulmón, gastrointestinal (incluyendo, por ejemplo, de intestino, de colon), de mama (mamaria), de ovario, de próstata, de hígado (hepático), de riñón (renal), de vejiga, de páncreas, de cerebro y de piel.

50

Un experto en la materia puede determinar fácilmente si un compuesto candidato regula (por ejemplo, inhibe) o no la proliferación celular, etc. Por ejemplo, en el presente documento se describen ensayos que pueden usarse de manera conveniente para evaluar la actividad ofrecida por un compuesto particular.

55

Por ejemplo, una muestra de células (por ejemplo, a partir de un tumor) puede cultivarse *in vitro* y un compuesto ponerse en contacto con dichas células, y observarse el efecto del compuesto sobre esas células. Como un ejemplo de "efecto", puede determinarse el estatus morfológico de las células (por ejemplo, vivas o muertas, etc.). Cuando se encuentre que el compuesto ejerce influencia sobre las células, esto puede usarse como un marcador de pronóstico o de diagnóstico de la eficacia del compuesto en métodos de tratamiento de un paciente que porta células del mismo tipo celular.

60 Uso en métodos de terapia

También se describe en el presente documento un compuesto de TAZ, tal como se describe en el presente documento, para su uso en un método de tratamiento del cuerpo humano o animal mediante terapia.

65

Uso en la fabricación de medicamentos

También se describe en el presente documento el uso de un compuesto de TAZ, tal como se describe en el presente documento, en la preparación de un medicamento para su uso en el tratamiento

5 En una realización, el medicamento comprende el compuesto de TAZ.

Métodos de tratamiento

10 También se describe en el presente documento un método de tratamiento que comprende administrar, a un paciente que necesita de tratamiento, una cantidad terapéuticamente eficaz de un compuesto de TAZ, tal como se describe en el presente documento, preferiblemente en forma de una composición farmacéutica.

Afecciones tratadas - afecciones mediadas por el receptor tirosina quinasa AXL

15 En una realización (por ejemplo, de uso en métodos de terapia, de uso en la fabricación de medicamentos, de métodos de tratamiento), el tratamiento es el tratamiento de una enfermedad o afección que está mediada por el receptor tirosina quinasa AXL.

Afecciones tratadas - afecciones mejoradas por la inhibición de la función de receptor tirosina quinasa AXL

20 En una realización (por ejemplo, de uso en métodos de terapia, de uso en la fabricación de medicamentos, de métodos de tratamiento), el tratamiento es el tratamiento de: una enfermedad o afección que se mejora por la inhibición de la función de receptor tirosina quinasa AXL.

Afecciones tratadas - afecciones proliferativas y cáncer

25 En una realización (por ejemplo, de uso en métodos de terapia, de uso en la fabricación de medicamentos, de métodos de tratamiento), el tratamiento es el tratamiento de: una afección proliferativa.

30 El término "afección proliferativa", tal como se usa en el presente documento, se refiere a una proliferación celular no deseada o no controlada de células excesivas o anómalas que es no deseada, tal como, crecimiento neoplásico o hiperplásico.

35 En una realización, el tratamiento es el tratamiento de: una afección proliferativa caracterizada por proliferación benigna, pre-maligna o maligna, incluyendo pero sin limitación, neoplasias, hiperplasias y tumores (por ejemplo, histiocitoma, glioma, astrocitoma, osteoma), cánceres (véase en lo sucesivo), psoriasis, enfermedades óseas, trastornos fibroproliferativos (por ejemplo, de tejidos conectivos), fibrosis pulmonar, aterosclerosis, proliferación celular de músculo liso en los vasos sanguíneos, tal como estenosis o reestenosis a continuación de angioplastia.

40 En una realización, el tratamiento es el tratamiento de: cáncer.

45 En una realización, el tratamiento es el tratamiento de: cáncer de pulmón, cáncer de pulmón de células pequeñas, cáncer de pulmón de células no pequeñas, cáncer gastrointestinal, cáncer de estómago, cáncer de intestino, cáncer de colon, cáncer rectal, cáncer colorrectal, cáncer de tiroides, cáncer de mama, cáncer de ovario, cáncer de endometrio, cáncer de próstata; cáncer testicular, cáncer de hígado, cáncer de riñón, carcinoma de células renales, cáncer de vejiga, cáncer pancreático, cáncer de cerebro, glioma, sarcoma, osteosarcoma, cáncer óseo, cáncer nasofaríngeo (por ejemplo, cáncer de cabeza, cáncer de cuello), cáncer de piel, cáncer escamoso, sarcoma de Kaposi, melanoma, melanoma maligno, linfoma o leucemia.

50 En una realización, el tratamiento es el tratamiento de:

55 un carcinoma, por ejemplo un carcinoma de la vejiga, de mama, de colon (por ejemplo, carcinomas colorrectales tales como adenocarcinoma de colon y adenoma de colon), de riñón, de epidermis, de hígado, de pulmón (por ejemplo, adenocarcinoma, cáncer de pulmón de células pequeñas y carcinomas de pulmón de células no pequeñas), de esófago, de vesícula biliar, de ovario, de páncreas (por ejemplo, carcinoma pancreático exocrino), de estómago, de cuello uterino, tiroides, de próstata, de piel (por ejemplo, carcinoma de células escamosas);

60 un tumor hematopoyético de linaje linfoide, por ejemplo leucemia, leucemia linfocítica aguda, linfoma de células B, linfoma de células T, linfoma de Hodgkin, linfoma no de Hodgkin, linfoma de células pilosas, o linfoma de Burkett; un tumor hematopoyético de linaje mielóide, por ejemplo leucemias mielógenas agudas y crónicas, síndrome mielodisplásico, o leucemia promielocítica;

65 un tumor de origen mesenquimal, por ejemplo fibrosarcoma o rhabdomyosarcoma; un tumor del el nervioso central o periférico, por ejemplo astrocitoma, neuroblastoma, glioma o schwannoma; melanoma; seminoma; teratocarcinoma; osteosarcoma; xerodermia pigmentosa; queratocantoma; cáncer folicular de tiroides; o sarcoma de Kaposi.

En una realización, el tratamiento es el tratamiento de cáncer de tumor sólido.

En una realización, el tratamiento es el tratamiento de cáncer de tumor líquido.

5 En una realización, el tratamiento es el tratamiento de cáncer hematológico.

En una realización, el tratamiento es el tratamiento de: cáncer de colon, cáncer gástrico, cáncer de mama, cáncer de pulmón, leucemia mieloide aguda, cáncer de tiroides, cáncer ocular, cáncer de próstata, cáncer de melanoma ocular, cáncer de ovario, cáncer renal, cáncer de piel o carcinoma de células escamosas.

10 El efecto anti-cancerígeno puede surgir a través de uno o más mecanismos, incluyendo pero sin limitación, la regulación de la proliferación celular, la inhibición de la progresión del ciclo celular, la inhibición de la angiogénesis (la formación de nuevos vasos sanguíneos), la inhibición de la metástasis (la propagación de un tumor a partir de su origen), la inhibición de la invasión (la propagación de células tumorales en las estructuras normales colindantes), o la promoción de la apoptosis (muerte celular programada). Los compuestos de la presente invención pueden usarse en el tratamiento de los cánceres que se describen en el presente documento, independientes de los mecanismos que se analizan en el presente documento.

20 Tratamiento

El término "tratamiento", tal como se usa en el presente documento en el contexto del tratamiento de una afección, se refiere, en general, a tratamiento y terapia, ya sea de un ser humano o un animal (por ejemplo, en aplicaciones veterinarias), en el que se consigue algún efecto terapéutico deseado, por ejemplo, la inhibición de la progresión de la afección, e incluye una reducción en la tasa de progresión, una detención en la tasa de progresión, el alivio de los síntomas de la afección, la mejoría de la afección, y la cura de la afección. También se incluye el tratamiento como una medida profiláctica (es decir, profilaxis). Por ejemplo, el uso con pacientes que no han desarrollado aún la afección, pero que corren el riesgo de desarrollar la afección, está abarcado por el término "tratamiento".

30 Por ejemplo, el tratamiento incluye la profilaxis del cáncer, la reducción de la incidencia del cáncer, el alivio de los síntomas del cáncer, etc.

El término "cantidad terapéuticamente efectiva", tal como se usa en el presente documento, se refiere a esa cantidad de un compuesto, o un material, composición o forma farmacéutica que comprende un compuesto, que es efectivo para producir algún efecto terapéutico deseado, conmensurable con una relación de beneficio / riesgo razonable, cuando se administra de acuerdo con un régimen de tratamiento deseado.

40 Terapias de combinación

El término "tratamiento" incluye tratamientos y terapias de combinación, en los que dos o más tratamientos o terapias se combinan, por ejemplo, de manera secuencial o simultánea. Por ejemplo, los compuestos que se describen en el presente documento también pueden usarse en terapias de combinación, por ejemplo, en conjunción con otros agentes, por ejemplo, agentes citotóxicos, agentes anticancerígenos, etc. Los ejemplos de tratamientos y terapias incluyen, pero sin limitación, quimioterapia (la administración de agentes activos, incluyendo, por ejemplo, fármacos, anticuerpos (por ejemplo, como en inmunoterapia), profármacos (por ejemplo, como en terapia fotodinámica, GDEPT, ADEPT, etc.); cirugía; terapia de radiación; terapia fotodinámica; terapia génica; y dietas controladas.

50 Por ejemplo, puede ser beneficioso combinar el tratamiento con un compuesto tal como se describe en el presente documento con otros uno o más (por ejemplo, 1, 2, 3, 4) agentes o terapias que regula el crecimiento o la supervivencia o la diferenciación celular a través de un mecanismo diferente, tratando de este modo varios elementos distintivos característicos del desarrollo del cáncer.

También se describe en el presente documento un compuesto tal como se describe en el presente documento, junto con uno o más agentes terapéuticos adicionales, tal como se describe a continuación.

55 La combinación particular sería según el criterio del médico que seleccionaría dosificaciones usando su conocimiento general común y regímenes de dosificación conocidos por un experto.

60 Los agentes (es decir, el compuesto que se describe en el presente documento, más uno o más otros agentes) pueden administrarse de manera simultánea o secuencial, y pueden administrarse en programas de dosificación variables de manera individual y a través de diferentes rutas. Por ejemplo, cuando se administran de manera secuencial, los agentes pueden administrarse a intervalos poco separados (por ejemplo, durante un periodo de 5-10 minutos) o a intervalos más largos (por ejemplo, 1, 2, 3, 4 o más horas de separación, o periodos incluso más largos de separación en donde se requiera), siendo conmensurable el régimen de dosificación preciso con las propiedades del agente o agentes terapéuticos.

65

Los agentes (es decir, el compuesto que se describe en el presente caso, más uno o más otros agentes) pueden formularse de manera conjunta en una única forma farmacéutica, o como alternativa, los agentes individuales pueden formularse por separado y presentarse de manera conjunta en forma de un kit, de forma opcional con instrucciones para su uso.

5

Otros usos

Los compuestos de TAZ que se describen en el presente documento también pueden usarse como aditivos de cultivo de células para inhibir la función de receptor tirosina quinasa AXL, por ejemplo, para inhibir la proliferación celular, etc.

10

Los compuestos de TAZ que se describen en el presente documento también pueden usarse como parte de un ensayo *In vitro*, por ejemplo, con el fin de determinar si es probable que un huésped candidato se beneficie de un tratamiento con el compuesto en cuestión.

15

Los compuestos de TAZ que se describen en el presente documento también pueden usarse como un patrón, por ejemplo, en un ensayo, con el fin de identificar otros compuestos, otros inhibidores de la función de receptor tirosina quinasa AXL, otros agentes anti-proliferativos, otros agentes anti-cancerígenos, etc.

Kits

20

También se describe en el presente documento un kit que comprende (a) un compuesto de TAZ tal como se describe en el presente documento, o una composición que comprende un compuesto de TAZ tal como se describe en el presente documento, por ejemplo, preferiblemente provisto en un recipiente adecuado y/o con un envasado adecuado; y (b) instrucciones para su uso, por ejemplo, instrucciones escritas acerca de cómo administrar el compuesto o composición.

25

Las instrucciones escritas también pueden incluir una lista de indicaciones para las que el principio activo es un tratamiento adecuado.

Rutas de administración

30

El compuesto de TAZ o composición farmacéutica que comprende el compuesto de TAZ puede administrarse a un sujeto mediante cualquier ruta conveniente de administración, ya sea por vía sistémica / periférica o tópica (es decir, en el sitio de acción deseada).

35

Las rutas de administración incluyen, pero sin limitación, oral (por ejemplo, por ingestión); bucal; sublingual; transdérmica (incluyendo, por ejemplo, mediante un parche, una tirita, etc.); transmucosa (incluyendo, por ejemplo, mediante un parche, una tirita, etc.); intranasal (por ejemplo, por pulverización nasal); ocular (por ejemplo, por gotas oculares); pulmonar (por ejemplo, por terapia de inhalación o de insuflación usando, por ejemplo, a través de un aerosol, por ejemplo, a través de la boca o la nariz); rectal (por ejemplo, por supositorio o enema); vaginal (por ejemplo, por óvulo vaginal); parenteral, por ejemplo, por inyección, incluyendo subcutánea, intradérmica, intramuscular, intravenosa, intraarterial, intracardiaca, intratecal, intraespinal, intracapsular, subcapsular, intraorbital, intraperitoneal, intratraqueal, subcuticular, intraarticular, subaracnoidea, e intraestemal; por implante de un depósito o reservorio, por ejemplo, por vía subcutánea o intramuscular.

40

45

El sujeto / paciente

El sujeto / paciente puede ser un cordado, un vertebrado, un mamífero, un mamífero con placenta, un marsupial (por ejemplo, canguro, wombat), un roedor (por ejemplo, una cobaya, un hámster, una rata, un ratón), murinos (por ejemplo, un ratón), un lagomorfo (por ejemplo, un conejo), aviar (por ejemplo, un pájaro), canino (por ejemplo, un perro), felino (por ejemplo, un gato), equino (por ejemplo, un caballo), porcino (por ejemplo, un cerdo), ovino (por ejemplo, una oveja), bovino (por ejemplo, una vaca), un primate, simio (por ejemplo, un mono o simio), un mono (por ejemplo, tití, babuino), un simio (por ejemplo, gorila, chimpancé, orangután, gibón), o un ser humano.

50

Además, el sujeto / paciente puede ser cualquiera de sus formas de desarrollo, por ejemplo, un feto.

En una realización preferida, el sujeto / paciente es un ser humano.

Formulaciones

60

A pesar de que es posible que el compuesto de TAZ se administre solo, es preferible presentar este como una formulación farmacéutica (por ejemplo, composición, preparación, medicamento) que comprende por lo menos un compuesto de TAZ, tal como se describe en el presente documento, junto con otros uno o más principios activos farmacéuticamente aceptables bien conocidos por los expertos en la materia, incluyendo, pero sin limitación, vehículos, diluyentes, excipientes, adyuvantes, cargas, tampones, conservantes, anti-oxidantes, lubricantes, estabilizantes, agentes de solubilización, agentes tensioactivos (por ejemplo, agentes de humectación), agentes de

65

enmascaramiento, agentes colorantes, agentes aromatizantes, y agentes edulcorantes farmacéuticamente aceptables. La formulación puede comprender además otros agentes activos, por ejemplo, otros agentes terapéuticos o profilácticos.

- 5 También se describen en el presente documento composiciones farmacéuticas adicionales, tal como se ha definido en lo que antecede, y métodos de fabricación de una composición farmacéutica que comprende mezclar por lo menos un compuesto de TAZ, tal como se describe en el presente documento, junto con otros uno o más principios activos farmacéuticamente aceptables bien conocidos por los expertos en la materia, por ejemplo, vehículos, diluyentes, excipientes, etc. Si se formulan como unidades discretas (por ejemplo, comprimidos, etc.), cada unidad contiene una
10 cantidad predeterminada (dosificación) del compuesto.

El término “farmacéuticamente aceptable”, tal como se usa en el presente documento, se refiere a compuestos, principios activos, materiales, composiciones, formas farmacéuticas, etc., que son, dentro del alcance del criterio médico razonable, adecuados para su uso en contacto con los tejidos del sujeto en cuestión (por ejemplo, un ser humano) sin excesiva toxicidad, irritación, respuesta alérgica, u otro problema o complicación, conmensurable con una relación de beneficio / riesgo razonable. Cada vehículo, diluyente, excipiente, etc. también ha de ser “aceptable” en el sentido de ser compatible con los otros principios activos de la formulación.

Los vehículos, diluyentes, excipientes, etc. adecuados pueden encontrarse en textos farmacéuticos convencionales, por ejemplo, Remington's Pharmaceutical Sciences, 18ª edición, Mack Publishing Company, Easton, Pa., 1990; y Handbook of Pharmaceutical Excipients, 5ª edición, 2005.

Las formulaciones pueden prepararse mediante cualesquiera métodos bien conocidos en la técnica farmacéutica. Tales métodos incluyen la etapa de asociar el compuesto con un vehículo que constituye uno o más principios activos auxiliares. En general, las formulaciones se preparan al asociar, de una manera uniforme e íntima, el compuesto con vehículos (por ejemplo, vehículos líquidos, vehículo sólido finamente divididos, etc.), y conformando a continuación el producto, si es necesario.

La formulación puede prepararse para prever una liberación rápida o lenta; una liberación inmediata, retardada, temporizada o sostenida; o una combinación de las mismas.

Las formulaciones pueden encontrarse adecuadamente en forma de líquidos, soluciones (por ejemplo, acuosas, no acuosas), suspensiones (por ejemplo, acuosas, no acuosas), emulsiones (por ejemplo, de aceite en agua, de agua en aceite), elixires, jarabes, electuarios, enjuagues bucales, gotas, comprimidos (incluyendo, por ejemplo, comprimidos recubiertos), gránulos, polvos, grageas, pastillas; cápsulas (incluyendo, por ejemplo, cápsulas de gelatina), obleas, píldoras, ampollas, bolos, supositorios, óvulos vaginales, tinciones, geles, pastas, pomadas, cremas, lociones, aceites, espumas, pulverizaciones, nebulizaciones o aerosoles.

Las formulaciones pueden proporcionarse adecuadamente como un parche, una tirita adhesiva, vendaje, apósito o similares que está impregnado con uno o más compuestos y de forma opcional otros uno o más principios activos farmacéuticamente aceptables, incluyendo, por ejemplo, potenciadores de penetración, de permeación y de absorción. Las formulaciones también pueden proporcionarse adecuadamente en forma de un depósito o reservorio.

El compuesto puede estar disuelto en, suspendido en, o mezclado con otros uno o más principios activos farmacéuticamente aceptables. El compuesto puede presentarse en un liposoma u otro material microparticulado que se diseña para dirigirse al compuesto, por ejemplo, para componentes sanguíneos o uno o más órganos.

Las formulaciones adecuadas para la administración oral (por ejemplo, por ingestión) incluyen líquidos, soluciones (por ejemplo, acuosas, no acuosas), suspensiones (por ejemplo, acuosas, no acuosas), emulsiones (por ejemplo, de aceite en agua, de agua en aceite), elixires, jarabes, electuarios, comprimidos, gránulos, polvos, cápsulas, obleas, píldoras, ampollas, bolos.

Las formulaciones adecuadas para la administración bucal incluyen enjuagues bucales, grageas, pastillas, así como parches, tiritas adhesivas, depósitos y reservorios. Las grageas normalmente comprenden el compuesto en una base con sabor, habitualmente sacarosa y goma arábiga o goma tragacanto. Las pastillas normalmente comprenden el compuesto en una matriz inerte, tal como gelatina y glicerina, o sacarosa y goma arábiga. Los enjuagues bucales normalmente comprenden el compuesto en un vehículo líquido adecuado.

Las formulaciones adecuadas para la administración sublingual incluyen comprimidos, grageas, pastillas, cápsulas y píldoras.

Las formulaciones adecuadas para la administración transmucosa oral incluyen líquidos, soluciones (por ejemplo, acuosas, no acuosas), suspensiones (por ejemplo, acuosas, no acuosas), emulsiones (por ejemplo, de aceite en agua, de agua en aceite), enjuagues bucales, grageas, pastillas, así como parches, tiritas adhesivas, depósitos y reservorios.

Las formulaciones adecuadas para la administración transmucosa no oral incluyen líquidos, soluciones (por ejemplo,

acuosas, no acuosas), suspensiones (por ejemplo, acuosas, no acuosas), emulsiones (por ejemplo, de aceite en agua, de agua en aceite), supositorios, óvulos vaginales, geles, pastas, pomadas, cremas, lociones, aceites, así como parches, tiritas adhesivas, depósitos y reservorios.

- 5 Las formulaciones adecuadas para la administración transdérmica incluyen geles, pastas, pomadas, cremas, lociones y aceites, así como parches, tiritas adhesivas, vendajes, apósitos, depósitos y reservorios.

Los comprimidos pueden fabricarse por medios convencionales, por ejemplo, compresión o moldeo, de forma opcional con uno o más principios activos auxiliares. Los comprimidos comprimidos pueden prepararse mediante la compresión, en una máquina del compuesto en una forma fluida tal como un polvo o gránulos, mezclados de forma opcional con uno o más aglutinantes (por ejemplo, povidona, gelatina, goma arábiga, sorbitol, goma tragacanto, hidroxipropilmetil celulosa); cargas o diluyentes (por ejemplo, lactosa, celulosa microcristalina, hidrogenofosfato de calcio); lubricantes (por ejemplo, estearato de magnesio, talco, sílice); disgregantes (por ejemplo, almidón glicolato de sodio, povidona reticulada, carboximetil celulosa de sodio reticulada); agentes tensioactivos o dispersantes o de humectación (por ejemplo, lauril sulfato de sodio); conservantes (por ejemplo, p-hidroxibenzoato de metilo, p-hidroxibenzoato de propilo, ácido sórbico); aromas, agentes de potenciación de aroma y edulcorantes. Los comprimidos moldeados pueden fabricarse mediante el moldeo, en una máquina adecuada, de una mezcla del compuesto en polvo humedecido con un diluyente líquido inerte. De forma opcional, los comprimidos pueden estar recubiertos o ranurados, y pueden formularse con el fin de proporcionar una liberación lenta o controlada del compuesto en su interior usando, por ejemplo, hidroxipropilmetil celulosa en proporciones variables para proporcionar el perfil de liberación deseado. De forma opcional, los comprimidos pueden estar provistos con un recubrimiento, por ejemplo, para afectar a la liberación, por ejemplo un recubrimiento entérico, para proporcionar una liberación en partes del intestino que no sean el estómago.

- 25 Las pomadas se preparan normalmente a partir del compuesto y una base de pomada parafínica o miscible en agua.

Las cremas se preparan normalmente a partir del compuesto y una base de crema de aceite en agua. Si se desea, la fase acuosa de la base de crema puede incluir, por ejemplo, por lo menos aproximadamente un 30 % p / p de un alcohol polihidroxilado, es decir, un alcohol que tiene dos o más grupos hidroxilo tales como propilenglicol, butano-1,3-diol, manitol, sorbitol, glicerol y polietilenglicol y mezclas de los mismos. Las formulaciones tópicas pueden incluir, de manera deseable, un compuesto que potencie la absorción o la penetración del compuesto a través de la piel u otras áreas afectadas. Los ejemplos de tales potenciadores de la penetración dérmica incluyen dimetilsulfóxido y análogos relacionados.

- 35 Las emulsiones se preparan normalmente a partir del compuesto y una fase oleosa, que puede comprender, de forma opcional, meramente un emulsionante (conocido, por lo demás, como un emulgente), o esta puede comprender una mezcla de por lo menos un emulsionante con una grasa o un aceite o tanto con una grasa como con un aceite. Preferiblemente, un emulsionante hidrófilo se incluye junto con un emulsionante lipófilo que actúa como un estabilizante. También se prefiere incluir tanto un aceite como una grasa. De manera conjunta, el emulsionante o emulsionantes con o sin estabilizante o estabilizantes constituyen la así denominada cera emulsionante, y la cera junto con el aceite y / o grasa constituyen la así denominada base de pomada emulsionante que forma la fase dispersada oleosa de las formulaciones en crema.

Los estabilizantes de emulsión y emulgentes adecuados incluyen Tween 60, Span 80, alcohol cetostearílico, alcohol miristílico, monoestearato de glicerilo y lauril sulfato de sodio. La elección de aceites o grasas adecuados para la formulación se basa en conseguir las propiedades cosméticas deseadas, debido a que la solubilidad del compuesto en la mayor parte de aceites que es probable que se usen en las formulaciones de emulsión farmacéutica puede ser muy baja. Por lo tanto, la crema debería ser, preferiblemente, un producto no grasiento, que no manche y lavable con una consistencia adecuada para evitar que se filtre de tubos u otros recipientes. Pueden usarse ésteres alquílicos mono- o dibásicos de cadena recta o ramificada tales como di-isoadipato, estearato de isocetilo, diéster de propilenglicol de ácidos grasos de coco, miristato de isopropilo, oleato de decilo, palmitato de isopropilo, estearato de butilo, palmitato de 2-etilhexilo o una combinación de ésteres de cadena ramificada conocida como Crodamol CAP, siendo ésteres preferidos los tres últimos. Estos pueden usarse solos o en combinación dependiendo de las propiedades que se requieran. Como alternativa, pueden usarse lípidos de alto punto de fusión tales como parafina blanda blanca y / o parafina líquida u otros aceites minerales. Las formulaciones adecuadas para la administración intranasal, en donde el vehículo es un líquido, incluyen, por ejemplo, pulverización nasal, gotas nasales, o por administración en aerosol mediante nebulizador, incluyen soluciones acuosas u oleosas del compuesto.

Las formulaciones adecuadas para la administración intranasal, en donde el vehículo es un sólido, incluyen, por ejemplo, las que se presentan como un polvo grueso que tiene un tamaño de partícula, por ejemplo, en el intervalo de aproximadamente 20 a aproximadamente 500 micras que se administra de la forma en la que se toma el tabaco rapé, es decir, por inhalación rápida a través del conducto nasal a partir de un recipiente del polvo que se sujeta cerca de la nariz.

65

Las formulaciones adecuadas para la administración pulmonar (por ejemplo, por terapia de inhalación o de insuflación) incluyen las que se presentan como una pulverización en aerosol a partir de un envase presurizado, con el uso de un propelente adecuado, tal como diclorodifluorometano, triclorofluorometano, dicloro-tetrafluoroetano, dióxido de carbono u otros gases adecuados.

5 Las formulaciones adecuadas para la administración ocular incluyen gotas oculares en las que el compuesto se disuelve o se suspende en un vehículo adecuado, especialmente un disolvente acuoso para el compuesto.

10 Las formulaciones adecuadas para la administración rectal pueden presentarse como un supositorio con una base adecuada que comprende, por ejemplo, aceites naturales o endurecidos, ceras, grasas, polioles semi-líquidos o líquidos, por ejemplo, manteca de cacao o un salicilato; o como una solución o suspensión para tratamiento por enema.

15 Las formulaciones adecuadas para la administración vaginal pueden presentarse como óvulos vaginales, tampones, cremas, geles, pastas, espumas o formulaciones en pulverización que contienen además del compuesto, aquellos vehículos que en la técnica se sabe que son apropiados.

20 Las formulaciones adecuadas para la administración parenteral (por ejemplo, por inyección), incluyen líquidos acuosos o no acuosos, isotónicos, libres de pirógenos, estériles (por ejemplo, soluciones, suspensiones), en las que el compuesto se disuelve, se suspende o se proporciona de otro modo (por ejemplo, en un liposoma u otro material microparticulado). Tales líquidos pueden contener adicionalmente otros principios activos farmacéuticamente aceptables, tal como anti-oxidantes, tampones, conservantes, estabilizantes, bacterioestáticos, agentes de suspensión, agentes espesantes, y solutos que vuelven la formulación isotónica con la sangre (u otro fluido corporal pertinente) del destinatario previsto. Los ejemplos de excipientes incluyen, por ejemplo, agua, alcoholes, polioles, glicerol, aceites vegetales, y similares. Los ejemplos de vehículos isotónicos adecuados para su uso en tales formulaciones incluyen Inyección de Cloruro de Sodio, Solución de Ringer o Inyección de Ringer con Lactato. Normalmente, la concentración del compuesto en el líquido es de aproximadamente 1 ng / ml a aproximadamente 10 µg / ml, por ejemplo de aproximadamente 10 ng / ml a aproximadamente 1 µg / ml. Las formulaciones pueden presentarse en recipientes sellados de dosis unitaria o de múltiples dosis, por ejemplo, ampollas y viales, y pueden almacenarse en un estado de congelación en seco (liofilizado) requiriendo solo la adición del vehículo líquido estéril, por ejemplo agua para inyecciones, inmediatamente antes de su uso. Las soluciones y suspensiones de inyección extemporáneas pueden prepararse a partir de polvos estériles, gránulos y comprimidos.

35 Dosificación

Un experto en la materia apreciará que las dosificaciones apropiadas de los compuestos de TAZ, y composiciones que comprenden los compuestos de TAZ, pueden variar de paciente a paciente. La determinación de la dosificación óptima comportar en general el equilibrado del nivel de beneficio terapéutico frente a cualquier riesgo o efecto secundario perjudicial. El nivel de dosificación seleccionado dependerá de diversos factores incluyendo, pero sin limitación, la actividad del compuesto de TAZ particular, la ruta de administración, la hora de administración, la tasa de excreción del compuesto de TAZ, la duración del tratamiento, otros fármacos, compuestos, y / o materiales usados en combinación, la gravedad de la afección, y la especie, el sexo, la edad, el peso, el estado, la salud general, y la historia clínica del paciente. La cantidad de compuesto de TAZ y la ruta de administración serán, en última instancia, según el criterio del médico, veterinario o médico clínico, a pesar de que en general la dosificación se seleccionará para conseguir concentraciones locales en el sitio de acción que consiguen el efecto deseado sin causar un daño o efecto secundario perjudicial sustancial.

50 La administración puede efectuarse en una dosis, de manera continua o intermitente (por ejemplo, en dosis divididas a unos intervalos apropiados) a través de la totalidad del curso del tratamiento. Los métodos de determinación de la dosificación y los medios de administración más efectivos son bien conocidos por los expertos en la materia y variarán con la formulación usada para terapia, el fin de la terapia, la célula o células diana que se están tratando y el sujeto que se está tratando. Pueden realizarse unas administraciones únicas o múltiples, seleccionándose el patrón y el nivel de dosis por el médico, veterinario o médico clínico encargado.

55 En general, una dosis adecuada del compuesto de TAZ se encuentra en el intervalo de aproximadamente 10 µg a aproximadamente 250 mg (más normalmente, de aproximadamente 100 µg a aproximadamente 25 mg) por kilogramo de peso corporal del sujeto por día. Cuando el compuesto sea una sal, hidrato o solvato o similares, la cantidad que se administra se calcula en función del compuesto original y, de este modo, el peso real que va a usarse se aumenta de manera proporcional.

60 Ejemplos

Por conveniencia, se usan las siguientes abreviaturas comunes en el presente documento:

65 LCMS para Cromatografía líquida - espectrometría de masas.
HPLC para Cromatografía líquida de alta presión.

	RMN para Resonancia magnética nuclear.
	DMSO para Dimetilsulfóxido.
	RT para Tiempo de retención.
	MI para Ión molecular.
5	Boc para Terc-butoxicarbonilo.
	DIPEA para N,N-Di-isopropietilamina, base de Hunig.
	MeOH para Alcohol metílico, Metanol.
	EtOH para Alcohol etílico, Etanol.
10	Pd(dba) ₂ para Bis(dibencilidenoacetona)paladio (0).
	DMA para W,W-Dimetilacetamida.
	MW para Microondas.
	Et ₃ N para Trietilamina.
	DCM para Diclorometano, Cloruro de metileno.
15	NaOtBu para terc-butóxido de sodio.
	KOtBu para terc-butóxido de potasio.
	TFA para Ácido trifluoroacético.
	THF para Tetrahidrofurano.
	EtSO ₂ Cl para Cloruro de etanosulfonilo.
20	MsCl para Cloruro de metanosulfonilo.
	HBTU para Hexafluorofosfato de 2-(1H-benzotriazol-1-il)-1,1,3,3-tetrametilaminio.
	MP-TsOH para ácido p-toluenosulfónico microporoso.
	DMF para N,N-Dimetilformamida.
	BuLi para Butil litio.
25	Xantphos para 4,5-Bis(difenilfosfino)-9,9-dimetilxanteno.
	h para horas.
	min para minutos.

Ejemplos de síntesis

30 *Métodos generales: cromatografía ultrarrápida*

La cromatografía ultrarrápida se realizó usando gel de sílice BDH 60.

35 *Métodos generales: RMN*

Los espectros de RMN de protón se registraron usando una máquina de RMN Bruker AMX-300 a 300 MHz. Los desplazamientos se notificaron en valores de ppm en relación con un patrón interno de tetrametilsilano (TMS) o disolvente prótico residual. Las siguientes abreviaturas se usaron para describir los patrones de división: s (singlete), d (doblete), t (triplete), q (cuartete), m (multiplete), dd (doble-doblete), dt (doble-triplete), a (ancho).

40 *Métodos generales: Métodos de LCMS*

Las muestras analizadas por Cromatografía líquida de alta resolución - Espectrometría de masas emplearon las siguientes condiciones.

45 *Método 1*

El método 1 empleó bombas Gilson 306, una mezcladora Gilson 811C, un módulo manométrico Gilson 806, y un detector Gilson UV / VIS 152 a una longitud de onda de 254 nm. El espectrómetro de masas era un Finnigan AQA y se usó una columna C18 Waters SunFire, de 5 mm de tamaño de poro, de dimensiones 50 x 4,60 mm. El volumen de inyección fue de 10 µl.

La fase móvil consistió en una mezcla de agua y acetonitrilo con un contenido de un 0,1 % de ácido fórmico. El caudal de eluyente fue de 1,5 ml / min, usando un 95 % de agua : 5 % de acetonitrilo, se cambió linealmente a un 5 % de agua : 95 % de acetonitrilo a lo largo de 5,5 minutos y entonces se mantuvo en esta mezcla durante 2 minutos.

Método: 2

El método: 2 empleó bombas Waters 515, una mezcladora Waters 2525 y un detector de disposición ordenada de diodos Waters 2996. La detección se realizó entre 210 nm y 650 nm. El espectrómetro de masas era un Waters micromass ZQ y se usó una columna C18 Waters SunFire, de 5 mm de tamaño de poro, de dimensiones 50 x 4,60 mm. El volumen de inyección fue de 10 µl.

La fase móvil consistió en una mezcla de agua y acetonitrilo con un contenido de un 0,1 % de ácido fórmico. El caudal de eluyente fue de 1,5 ml / min, usando un 95 % de agua : 5 % de acetonitrilo, se cambió linealmente a un 5 % de agua : 95 % de acetonitrilo a lo largo de 5,5 minutos y entonces se mantuvo en esta mezcla durante 2 minutos.

Método: 3

El método: 3 empleó un sistema de LCMS LAA209 Waters ZQ MUX, bombas Waters 1525 y un detector de disposición ordenada de diodos Waters 2996 con un auto-muestreador CTC PAL. La detección se realizó entre 210 nm y 400 nm. El espectrómetro de masas era un Waters micromass ZQ y se usó una columna C18 Phenomenex Luna (31 mm de tamaño de poro) de dimensiones 50 x 4,60 mm. El volumen de inyección fue de 10 µl.

La fase móvil consistió en una mezcla de agua y acetonitrilo con un contenido de un 0,1 % de ácido fórmico. El caudal de eluyente fue de 2 ml / min, usando un 80 % de agua : 20 % de acetonitrilo, se cambió linealmente a un 20 % de agua : 80 % de acetonitrilo a lo largo de 2,5 minutos y entonces se mantuvo en esta mezcla durante 1,5 minutos.

Método básico

La bomba usada fue una Waters 2545 con válvulas que conducían a las diferentes columnas, el detector de UV fue un Waters 2996. La detección se realizó entre 210 nm y 650 nm. El espectrómetro de masas usado fue un Waters 3100 que detectó masas entre 100 y 700 g / mol. La columna usada fue una XBridge, 5 micras de tamaño de poro, C18, 50 x 4,60 mm. El volumen de inyección fue de 10 µl de una solución (alrededor de 1 mg / ml). El caudal fue de 1,5 ml / min y las fases móviles de agua de pH 10 con hidróxido de amonio al 0,03 % (3 ml / 10 l) y acetonitrilo con hidróxido de amonio al 0,03 % (3 ml / 10 l). La elución se comenzó a un 95 % de agua : 5 % de acetonitrilo variando hasta un 5 % de agua : 95 % de acetonitrilo a lo largo de 5,50 minutos. El nivel de eluyente se devolvió a las condiciones de partida de 95 % de agua : 5 % de acetonitrilo a lo largo de 6 segundos. Estas condiciones se mantuvieron durante 1,4 minutos para permitir que se equilibre la columna antes de que se inyecte la siguiente muestra. La ejecución duró 7 minutos en total.

Métodos generales: HPLC preparativa

Las muestras purificadas por cromatografía líquida de alta resolución dirigida por espectrometría de masas emplearon las siguientes condiciones.

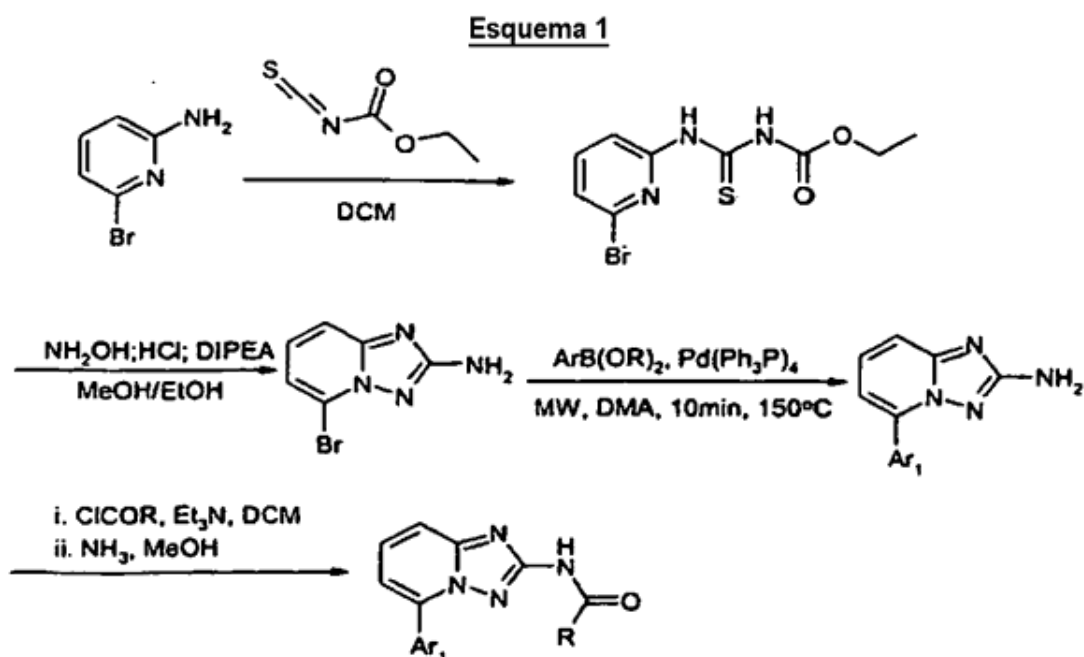
Bombas Waters 515, una mezcladora Waters 2525 y un detector de disposición ordenada de diodos Waters 2996. La detección se realizó entre 210 nm y 650 nm. El espectrómetro de masas era un Waters micromass ZQ y se usó una columna C18 SunFire, 5 mm de tamaño de poro, de dimensiones 50 x 19 mm. El volumen de inyección fue de hasta 500 µl de solución a una concentración máxima de 50 mg / ml. La fase móvil consistió en una mezcla de agua y acetonitrilo con un contenido de un 0,1 % de ácido fórmico. El caudal de eluyente fue de 25 ml / min usando un 95 % de agua, 5 % de acetonitrilo, cambiando linealmente a lo largo de 5,3 minutos a un 95 % de acetonitrilo, 5 % de agua, y manteniendo durante 0,5 minutos.

O los compuestos podrían purificarse siguiendo un método básico:

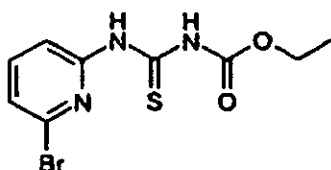
La bomba usada fue una Waters 2545 con válvulas que conducían a las diferentes columnas, el detector de UV fue un Waters 2996. La detección se realizó entre 210 nm y 650 nm. El espectrómetro de masas usado fue un Waters 3100 que detectó masas entre 100 y 700 g / mol. Se usó una columna C18 XBridge, 5 micras de tamaño de poro, de dimensiones 19 x 50 mm. El volumen de inyección fue elegido por el usuario y puede ser hasta 500 µl de la solución (máx 50 mg / ml). El caudal fue de 25 ml / min y las fases móviles de agua de pH 10 con hidróxido de amonio al 0,03 % (3 ml / 10 l) y acetonitrilo con hidróxido de amonio al 0,03 % (3 ml / 10 l). La elución se comenzó a un 95 % de agua : 5 % de acetonitrilo variando hasta un 5 % de agua : 95 % de acetonitrilo a lo largo de 5,30 minutos. El nivel de eluyente se devolvió a las condiciones de partida de 95 % de agua : 5 % de acetonitrilo a lo largo de 0,6 minutos. Estas condiciones se mantuvieron durante 1,4 minutos para permitir que se equilibre la columna antes de que se inyecte la siguiente muestra. La ejecución duró 7 minutos en total.

Procedimiento de síntesis general A

Los compuestos se sintetizaron partiendo de 2-amino-6-bromopiridina siguiendo el esquema que se ilustra en lo sucesivo. En general, 2-amino-6-bromopiridina e isotiocianato de etoxicarbonilo se agitan en diclorometano a temperatura ambiente. Después de la concentración a presión reducida y de lavar con un disolvente apropiado, el sólido se recogió por filtración. El derivado de tiourea que se sometió a un procedimiento de ciclación, empleando hidroxilamina en un disolvente prótico, para producir 2-amino-5-bromo-[1,2,4]triazolo[1,5-a]piridina intermedia. El derivado de bromo se implicó en una reacción de tipo Suzuki utilizando un catalizador de paladio u otro catalizador adecuado tal como tetraquis(trifenilfosfina)paladio y un ácido borónico o éster borónico adecuado. Los derivados de amida pueden sintetizarse partiendo de cloruros de ácido u otros ésteres o ácidos carboxílicos activados adecuados y un agente de acoplamiento de péptidos tal como HBTU.

Síntesis 1

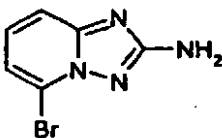
- 5 1-(6-Bromo-piridin-2-il)-3-carboetoxi-tiourea



- 10 A una solución de 2-amino-6-bromopiridina (25 g, 144,5 mmol) en diclorometano (25 ml) enfriada a 5 °C se añadió isotiocianato de etoxicarbonilo (17,1 ml, 144,5 mmol) gota a gota a lo largo de 15 min. La mezcla de reacción se dejó calentar a continuación a temperatura ambiente, a la que esta se agitó durante 16 h. La evaporación al vacío dio un sólido de color amarillo, que se recogió por filtración y se lavó de manera metódica con ciclohexano. No se requirió purificación adicional alguna. Rendimiento: 41,5 g, 94 %; método de LCMS: 1, RT: 5,66 min, MI: 304-306 [M+1].

15 Síntesis 2

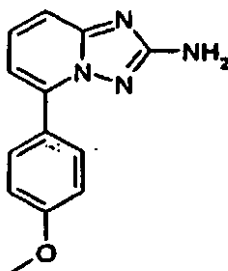
- 5-Bromo-[1,2,4]triazolo[1,5-a]piridin-2-ilamina



- 20 A una suspensión de clorhidrato de hidroxilamina (22,84 g, 329 mmol) en etanol / metanol (100 ml / 100 ml) se añadió N,N-diisopropilamina (34,4 ml, 197 mmol) y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 1 h. 1-(6-Bromo-piridin-2-il)-3-carboetoxi-tiourea (20 g, 65,75 mmol) se añadió a continuación y la mezcla se calentó lentamente a reflujo. Después de 3 h a reflujo, la mezcla se dejó enfriar y se filtró para recoger el sólido precipitado. Se recogió producto adicional por evaporación al vacío del filtrado, adición de agua y filtración. Los sólidos combinados se lavaron sucesivamente con agua, etanol / metanol y éter dietílico después se secaron al vacío para dar el compuesto esperado en forma de un sólido de color blanco. No se requirió purificación adicional alguna. Rendimiento: 12,3 g, 88 %; método de LCMS: 1, RT: 1,34 min, MI: 2133-215 [M+1].
- 25

Síntesis 3

5-(4-Metoxi-fenil)-[1,2,4]triazolo[1,5-a]piridin-2-ilamina



5

5-Bromo-[1,2,4]triazolo[1,5-a]piridin-2-ilamina (2 g, 9,4 mmol), ácido 4-metoxibenzenoborónico (1,71 g, 11,26 mmol), fosfato de potasio (3,98 g, 18,77 mmol) y tetraquis(trifenilfosfina)paladio (0,54 g, 0,47 mmol) se añadieron a un tubo de microondas que contiene una barra agitadora. Dimetilacetamida (12 ml) y agua (4 ml) se añadieron a continuación y la reacción se calentó a 150 °C durante 10 min. La reacción se filtró a través de sílice y se lavó con metanol y se concentró a presión reducida. El producto en bruto se suspendió en éter dietílico y el sólido se recogió y se usó sin purificación adicional. Rendimiento: 1,70 g, 71 %; método de LCMS: 1, RT: 3,43 min, MI: 241 [M+1]. RMN 1H (DMSO): 3,82 (s, 3H), 6,16 (s a, 2H), 6,96 (d, 1H), 7,06 (d, 2H), 7,29 (d, 1H), 7,46 (t, 1H), 7,92 (d, 2H).

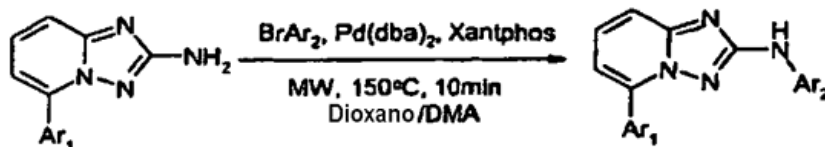
10

Procedimiento de síntesis general Q

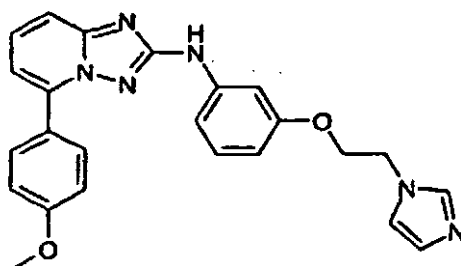
15

Los compuestos se sintetizaron partiendo de 5-aryl-[1,2,4]triazolo[1,5-a]piridin-2-ilamina (que se ha descrito en lo que antecede) siguiendo el esquema que se ilustra en lo sucesivo. En general, los derivados de amino pueden obtenerse a través de una reacción de acoplamiento cruzado convencional utilizando un catalizador tal como bis(dibencilidenoacetona)paladio y un derivado de bromo apropiado bajo condiciones normales.

20

Esquema 17Síntesis 24

25 [3-(2-Imidazol-1-il-etoxi)-fenil]-[5-(4-metoxi-fenil)-[1,2,4]triazolo[1,5-a]piridin-2-il]-amina (XX-015)

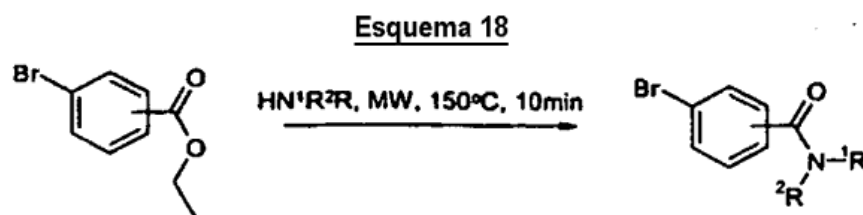


30

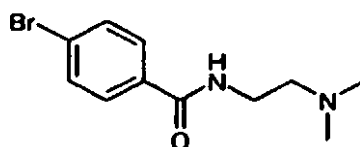
En un vial de microondas, 5-(4-metoxi-fenil)-[1,2,4]triazolo[1,5-a]piridin-2-ilamina (0,05 g, 0,208 mmol), 1-[2-(3-bromo-fenoxi)-etil]-1H-imidazol (0,073 g, 0,27 mmol), bis(dibencilidenoacetona)paladio (0,01 g, 0,01 mmol), xantphos (0,012 g, 0,02 mmol) y terc-butóxido de sodio (0,04 g, 0,416 mmol) se añadieron sucesivamente, se añadieron 1,4-Dioxano (1,2 ml) y dimetilacetamida (4 gotas) y el vial se cerró herméticamente y se calentó en el microondas (150 °C, 10 min). La mezcla se filtró y se purificó por LCMS preparativa. Método de LCMS: 2, RT: 3,36 min; MI: 427 [M+1]. RMN 1H (DMSO): 3,85 (s, 3H), 4,18 (t, 2H), 4,36 (t, 2H), 6,42 (dd, 1H), 6,94 (s, 1H), 7,11-7,15 (m, 5H), 7,26 (s, 1H), 7,46-7,64 (m, 3H), 7,78 (s, 1H), 8,02 (d, 2H), 9,65 (s, 1H).

35

Los compuestos se sintetizaron partiendo de ésteres bromoarílicos siguiendo el esquema que se ilustra en lo sucesivo.

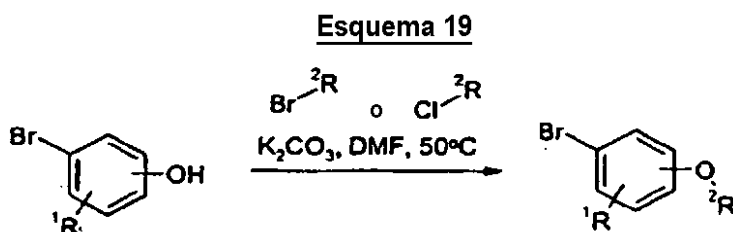
Síntesis 25

5 4-Bromo-N-(2-dimetilamino-etil)-benzamida

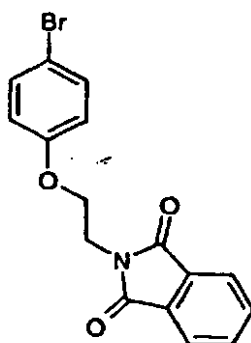


10 Un vial de microondas que contiene éster etílico del ácido 4-bromo-benzoico (1 g, 4,36 mmol) y N,N-dimetiletilendiamina (2,37 g, 21,38 mmol) se calentó bajo radiación de microondas (150 °C, 10 min). Los volátiles se retiraron bajo evaporación rotatoria y el producto en bruto se usó en la siguiente etapa sin purificación adicional. Rendimiento: 1,18 g, 100 %. Método de LCMS: 2, RT: 1,93 min; MI: 271-273 [M+1].

15 Los compuestos se sintetizaron partiendo de bromofenoles siguiendo el esquema que se ilustra en lo sucesivo.

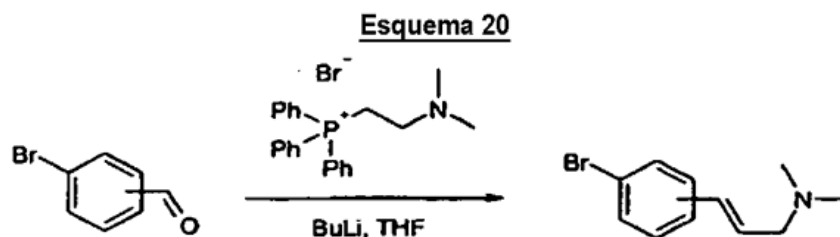
Síntesis 26

20 2-[2-(4-Bromo-fenoxi)-etil]-isoindolo-1,3-diona

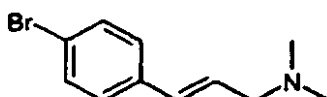


25 4-Bromofenol, N-(2-bromoetil)ftalimida y carbonato de potasio se suspendieron en dimetilformamida y se calentaron a 50 °C durante una noche en una atmósfera de nitrógeno. La dimetilformamida se retiró a presión reducida. El residuo resultante se repartió entre acetato de etilo y agua. La fase acuosa se extrajo dos veces con acetato de etilo. Los extractos orgánicos se combinaron, se lavaron varias veces con salmuera, se secaron sobre sulfato de magnesio, se filtraron y se concentraron al vacío. Rendimiento: 2 g, 98 %; método de LCMS: RT: 2, RT: 5,33 min, MI: 382 - 384 [M+1].

30 Los compuestos se sintetizaron partiendo de bromobenzaldehídos siguiendo el esquema que se ilustra en lo sucesivo.

Síntesis 27

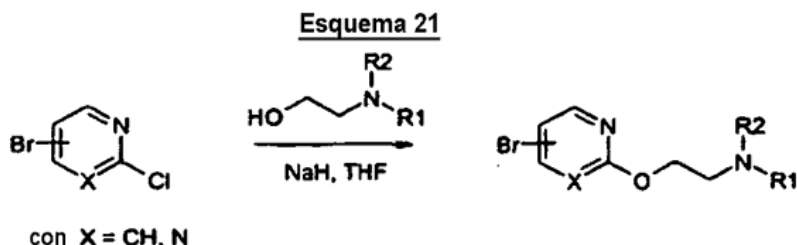
5 [(E)-3-(4-Bromo-fenil)-alil]-dimetil-amina



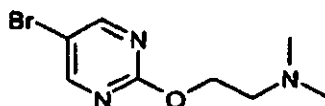
10 A una solución agitada de bromuro de (2-dimetilaminoetil)trifenilfosfonio (1,12 g, 2,7 mmol) en tetrahidrofurano (10 ml) se añadió n-BuLi 2,5 M en hexanos (1,08 ml, 2,7 mmol) bajo nitrógeno a 0 °C. Después de 30 minutos 4-bromobenzaldehído (0,5 g, 2,7 mmol) se añadió lentamente y la mezcla de reacción se agitó a 60 °C durante una noche. La mezcla de reacción se acidificó con ácido clorhídrico 2 M y se extrajo con tolueno. La capa acuosa se hizo a continuación alcalina con hidróxido de sodio 2 N y se extrajo dos veces con acetato de etilo. Los extractos orgánicos se combinaron, se secaron sobre sulfato de magnesio anhidro, se filtraron y se concentraron al vacío para dar el producto

15 en forma de un aceite de color amarillo. Rendimiento 0,41 g, 63 %. Método de LCMS: 2, RT: 2,62 min; MI: 240-242 [M+1].

20 Los compuestos se sintetizaron a partir de heterociclos de bromo - cloro siguiendo el esquema que se muestra en lo sucesivo. En general, los compuestos de heteroarilo de bromo pueden obtenerse por sustitución nucleófila de un aril halógeno activado por un alcohol en presencia de hidruro de sodio u otra base adecuada.

Síntesis 28

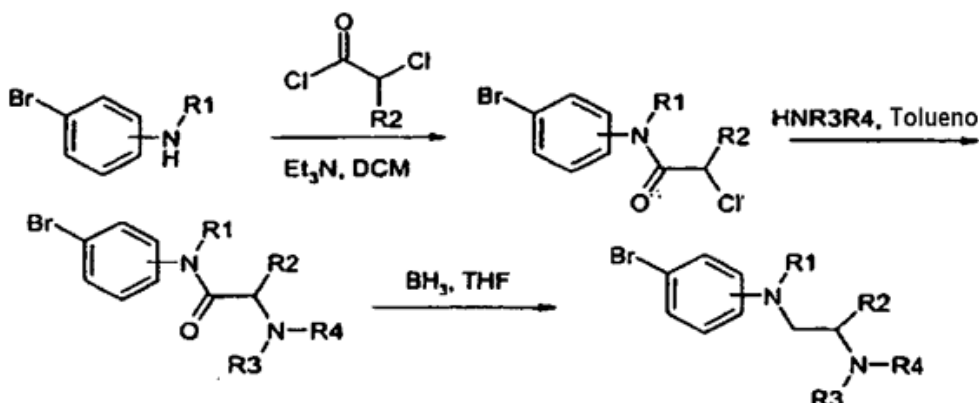
25 [2-(5-Bromo-pirimidin-2-iloxi)-etil]-dimetil-amina



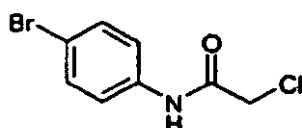
30 2-Dimetilaminoetanol (0,113 ml, 1,113 mmol) se suspendió en tetrahidrofurano anhidro (10 ml). Se añadió hidruro de sodio (al 60 % en aceite mineral, 0,134 g, 3,334 mmol) y la mezcla se agitó durante 5 minutos. Se añadió 5-bromo-2-cloropirimidina (0,2 g, 1,03 mmol) y la mezcla se agitó durante 2 horas. La mezcla de reacción se diluyó con cloruro de amonio acuoso al 10 % y se extrajo con acetato de etilo. El extracto se lavó con agua y salmuera, se secó sobre sulfato de magnesio anhidro, se filtró y se concentró al vacío. Método de LCMS: 1, RT: 0,63 min, MI: 246 - 248

35 [M+1].

Los compuestos se sintetizaron partiendo de bromoanilinas siguiendo el esquema que se ilustra en lo sucesivo.

Esquema 22Síntesis 29

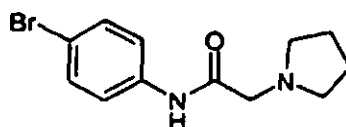
5 N-(4-Bromo-fenil)-2-cloro-acetamida



10 A una solución de bromoanilina (2 g, 11,63 mmol) y trietilamina (4,84 ml, 34,89 mmol) en diclorometano (50 ml) a 0 °C se añadió cloruro de cloroacetilo gota a gota (1,11 ml, 13,96 mol). La mezcla se agitó a 0 °C durante 15 min a continuación se calentó a temperatura ambiente y se agitó durante 1 hora. Se añadió cloruro de amonio acuoso saturado y la mezcla se extrajo dos veces con diclorometano. Los extractos orgánicos se combinaron, se lavaron con salmuera, se secaron sobre sulfato de magnesio anhidro, se filtraron y se concentraron al vacío. Rendimiento 2,20 g, 76 %. Método de LCMS: 2, RT: 4,85 min; MI: 289-291 [M+1].

Síntesis 30

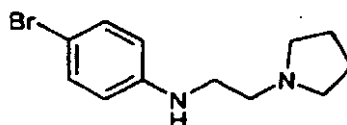
N-(4-Bromo-fenil)-2-pirrolidin-1-il-acetamida



20 N-(4-Bromo-fenil)-2-cloro-acetamida (0,3 g, 1,21 mmol) se disolvió en tolueno anhidro (10 ml). Se añadió pirrolidina (0,3 ml, 3,63 mmol) gota a gota a la mezcla, que a continuación se calentó a reflujo y se agitó durante una noche. El tolueno se retiró a presión reducida y el residuo se disolvió en acetato de etilo. Se añadió cloruro de amonio saturado y la capa acuosa se extrajo dos veces con acetato de etilo. Los extractos orgánicos se combinaron, se lavaron con salmuera, se secaron sobre sulfato de magnesio anhidro y se concentraron al vacío. Rendimiento 0,22 g, 65 %. Método de LCMS: 2, RT: 2,62 min; MI: 283-285 [M+1].

Síntesis 31

30 (4-Bromo-fenil)-(2-pirrolidin-1-il-etil)-amina

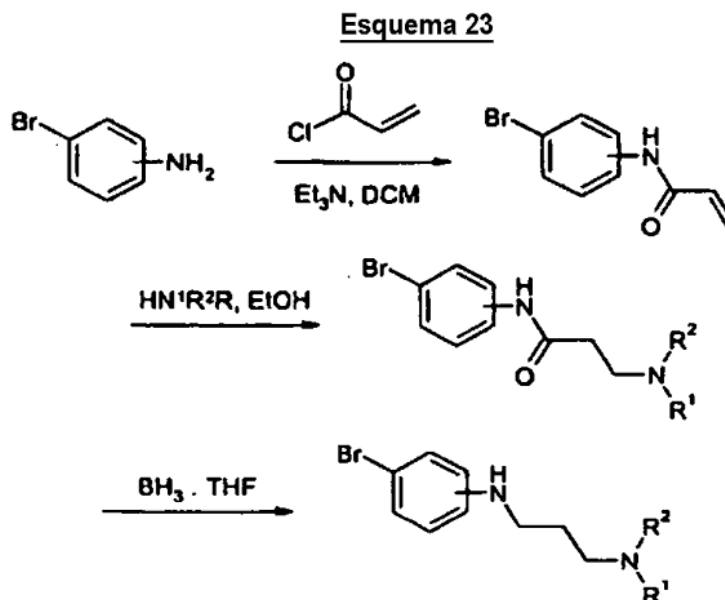


35 Una solución 1 M de BH₃ en tetrahidrofurano (7,7 ml, 7,7 mmol) se añadió gota a gota a N-(4-bromo-fenil)-2-pirrolidin-1-il-acetamida (0,22 g, 0,77 mmol) y la solución se agitó durante una noche a reflujo a continuación se hidrolizó subsiguientemente mediante la adición lenta de un exceso de metanol y sometiendo a reflujo

durante 2 horas más. El disolvente se retiró a presión reducida y se añadió cloruro de amonio acuoso. La fase acuosa se extrajo dos veces con acetato de etilo y los compuestos orgánicos se combinaron, se secaron sobre sulfato de magnesio anhidro y se concentraron al vacío para dar el producto deseado. Rendimiento 0,18 g, 86 %. Método de LCMS: 2, RT: 4,62 min; MI: 267-269 [M+1].

5

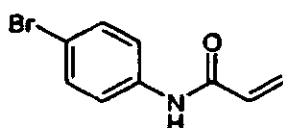
Los compuestos se sintetizaron partiendo de bromoanilinas siguiendo el esquema que se ilustra en lo sucesivo.



Síntesis 32

10

N-(4-Bromo-fenil)-acrilamida

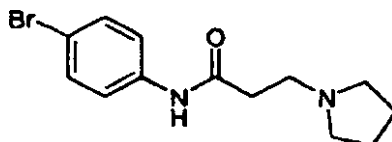


15 Una mezcla de 4-bromoanilina (2,0 g, 11,63 mmol) y trietilamina (1,9 ml, 13,96 mmol) en diclorometano (50 ml) se enfrió a 0 °C y cloruro de acrolóilo (1,04 ml, 12,76 mmol) se añadió gota a gota durante 5 min. La mezcla resultante se agitó durante 2 horas a 0 °C. La mezcla se diluyó con diclorometano, se lavó con salmuera y se secó sobre sulfato de magnesio, se filtró y se concentró al vacío para dar el producto deseado. Rendimiento 0,97 g, 37 %. Método de LCMS: 2, RT: 2,91 min; MI: 227-229 [M+1].

20

Síntesis 33

N-(4-Bromo-fenil)-3-pirrolidin-1-il-propionamida

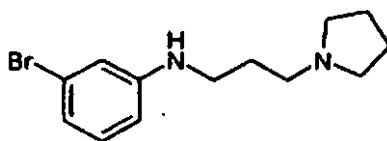


25

30 N-(4-Bromo-fenil)-acrilamida (0,3 g, 1,33 mmol) se disolvió en etanol. Se añadió pirrolidina (0,12 ml, 1,46 mmol) y la mezcla se calentó a reflujo durante una noche. El disolvente se retiró a presión reducida y el residuo se disolvió en acetato de etilo. Se añadió cloruro de amonio acuoso y la capa acuosa se extrajo dos veces con acetato de etilo. Los extractos orgánicos se combinaron, se secaron sobre sulfato de magnesio anhidro, se filtraron y se concentraron al vacío para producir el producto deseado. Rendimiento 0,24 g, 60 %. Método de LCMS: 2, RT: 2,67 min; MI: 297-299 [M+1].

Síntesis 34

(3-Bromo-fenil)-(3-pirrolidin-1-il-propil)-amina



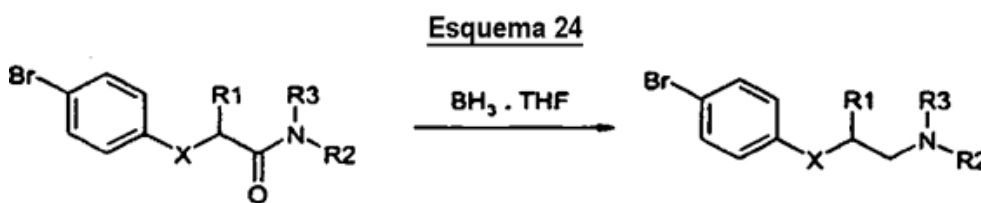
5

Una solución 1 M de BH_3 en tetrahidrofurano (10 ml, 10 mmol) se añadió gota a gota a N-(3-bromo-fenil)-3-pirrolidin-1-il-propionamida (0,3 g, 1 mmol) y la solución se agitó durante una noche a reflujo a continuación se hidrolizó subsiguientemente mediante la adición lenta de un exceso de metanol y sometiendo a reflujo durante 2 horas más. El disolvente se retiró a presión reducida y se añadió cloruro de amonio acuoso. La fase acuosa se extrajo dos veces con acetato de etilo y los compuestos orgánicos se combinaron, se secaron sobre sulfato de magnesio anhidro y se concentraron al vacío. El residuo resultante se disolvió en metanol y se cargó sobre un cartucho de SCX, que se lavó con metanol y el producto se eluyó subsiguientemente con amoniaco 2 M en metanol. La retirada de todos los disolventes bajo evaporación rotatoria dio el producto deseado Rendimiento 0,23 g, 82 %. Método de LCMS: 2, RT: 2,71 min; MI: 283-285 [M+1].

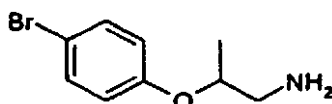
10

Los compuestos se sintetizaron a partir de 2-(4-bromo-fenoxi)-amidas tal como se muestra en el esquema en lo sucesivo. En general, la amida se redujo usando complejo de borano - tetrahidrofurano o mediante el uso de cualquier otro agente reductor adecuado.

20

Síntesis 35

25 2-(4-Bromo-fenoxi)-propilamina



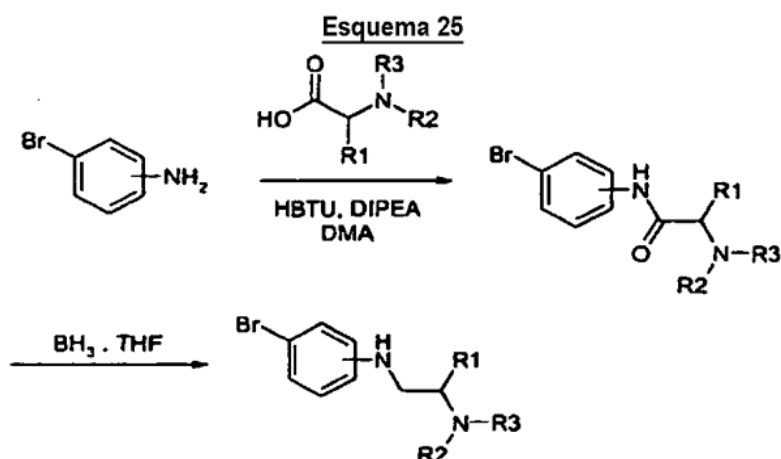
30

Una solución 1 M de borano en tetrahidrofurano (8,2 ml, 8,2 mmol) se añadió gota a gota a 2-(4-bromo-fenoxi)-propionamida (0,2 g, 0,82 mmol) y la solución se agitó durante una noche a reflujo a continuación se hidrolizó subsiguientemente mediante la adición lenta de un exceso de metanol y sometiendo a reflujo durante 2 horas más. El disolvente se retiró a presión reducida y se añadió cloruro de amonio acuoso. La fase acuosa se extrajo dos veces con acetato de etilo y los compuestos orgánicos se combinaron, se secaron sobre sulfato de magnesio anhidro y se concentraron al vacío para dar el producto deseado. Rendimiento 0,13 g, 68 %. Método de LCMS: 2, RT: 2,74 min; MI: 271-273 [M+1].

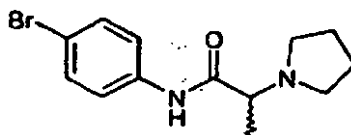
35

Los compuestos se sintetizaron a partir de bromoanilinas y ácidos carboxílicos tal como se muestra en el esquema en lo sucesivo. En general, HBTU o cualquier otro agente de acoplamiento adecuado puede usarse para formar la amida. Un complejo de borano - tetrahidrofurano o cualquier otro agente reductor adecuado puede usarse para la reducción subsiguiente.

40

Síntesis 36

- 5 N-(4-Bromo-fenil)-2-pirrolidin-1-il-propionamida

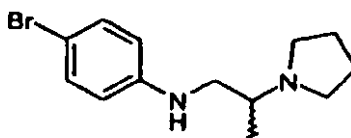


- 10 4-Bromo anilina (0,25 g, 1,45 mmol), ácido 2-pirrolidin-1-ilpropanoico (0,25 g, 1,74 mmol) y diisopropiletamina (0,3 ml, 1,74 mmol) se disolvieron en dimetilacetamida (5 ml). HBTU (0,66 g, 1,74 mmol) se añadió subsiguientemente y la mezcla se agitó durante una noche. La mezcla de reacción se añadió a agua y se extrajo dos veces con acetato de etilo. Los extractos orgánicos combinados se lavaron varias veces con salmuera, se secaron sobre sulfato de magnesio anhidro, se filtraron y se concentraron al vacío para dar el producto deseado. Rendimiento: 0,43 g, 100 %. Método de LCMS: 2, RT: 2,73 min; MI: 297-299 [M+1].

15

Síntesis 37

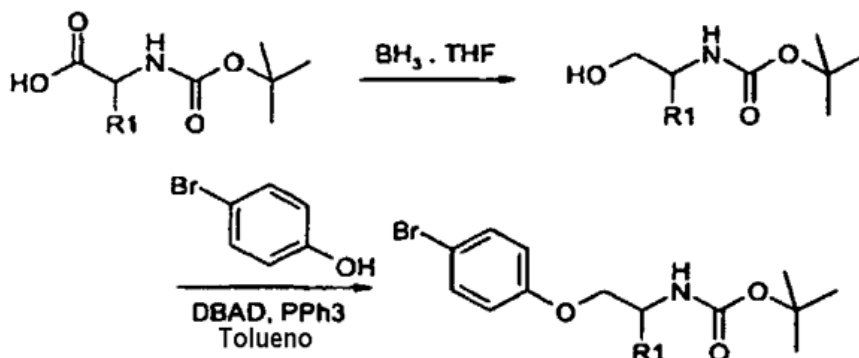
- (4-Bromo-fenil)-(2-pirrolidin-1-il-propil)-amina



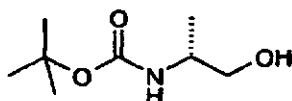
20

- 25 Una solución 1 M de BH_3 en tetrahidrofurano (10 ml, 10 mmol) se añadió gota a gota a N-(4-bromo-fenil)-2-pirrolidin-1-il-propionamida (0,44 g, 1,48 mmol) y la solución se agitó durante una noche a reflujo a continuación se hidrolizó subsiguientemente mediante la adición lenta de un exceso de metanol y sometiendo a reflujo durante 2 horas más. La mezcla de reacción se cargó sobre un cartucho de SCX, que se lavó con metanol y el producto se eluyó subsiguientemente con amoníaco 2 M en metanol. La retirada de todos los disolventes bajo evaporación rotatoria dio el producto deseado. Rendimiento: 0,04 g, 10 %. Método de LCMS: 2, RT: 3,07 min; MI: 283-285 [M+1].

- 30 Los compuestos se sintetizaron a partir de aminoácidos protegidos con Boc tal como se muestra en el esquema en lo sucesivo. Un complejo de borano - tetrahidrofurano o cualquier otro agente reductor adecuado puede usarse para la reducción selectiva del ácido. Puede usarse DBAD o cualquier otro reactivo de Mitsunobu y trifetilfosfina para formar el éter

Esquema 26**Síntesis 38**

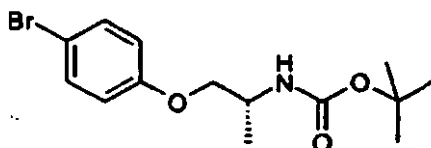
- 5 Éster terc-butílico del ácido ((R)-2-hidroxi-1-metil-etil)-carbámico



- 10 Una solución de Boc-D-Ala-OH (1,0 g, 528 mmol) en tetrahidrofurano (10 ml) se añadió gota a gota a una solución agitada de BH_3 , 1 M en tetrahidrofurano (10 ml) a 0 °C. La mezcla se agitó durante una hora más a 0 °C, a continuación se enfrió con ácido acético al 10 % en metanol. Después de la evaporación de disolvente, el producto en bruto se disolvió en acetato de etilo y se lavó con HCl 1 M, agua y a continuación hidrogenocarbonato de sodio 1 M. La capa orgánica se secó sobre sulfato de magnesio anhidro, se filtró y se concentró al vacío para dar el producto deseado. Rendimiento 0,39 g, 42 %. : RMN 1H (300 MHz, CDCl_3): 0,97 (d, 3H), 1,36 (s, 9H), 3,14 (m, 1H), 3,29 (m, 1H), 3,40 (m, 1H), 4,57 (m, 1 H)

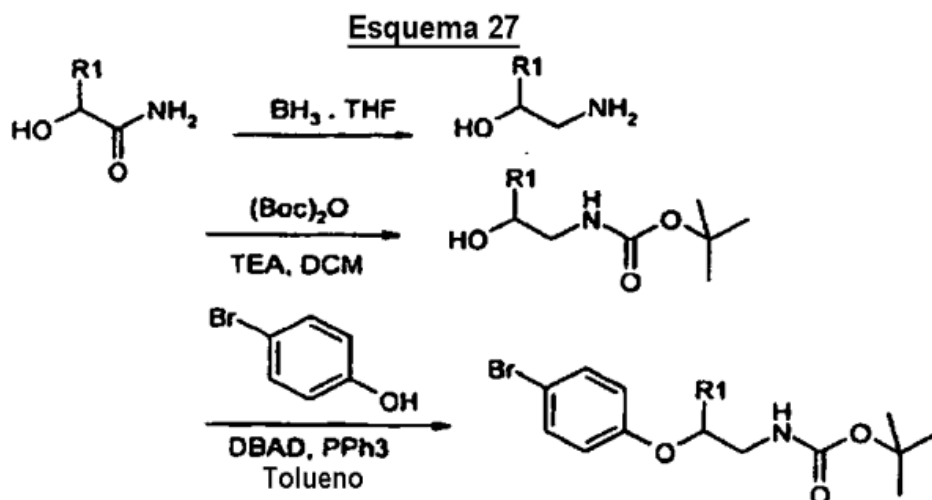
Síntesis 39

- 20 Éster terc-butílico del ácido [(R)-2-(4-Bromo-fenoxi)-1-metil-etil]-carbámico

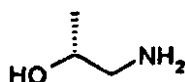


- 25 4-Bromofenol (0,2 g, 1,14 mmol), éster terc-butílico del ácido ((R)-2-hidroxi-1-metil-etil)-carbámico (0,2 g, 1,14 mmol) y trifetilfosfina (0,45 g, 1,71 mmol) se disolvieron en tolueno anhidro (10 ml) en una atmósfera de nitrógeno. Una solución de azodicarboxilato de di-terc-butilo (0,39 g, 1,71 mmol) en tolueno (5 ml) se añadió lentamente asegurando que la temperatura no superara 35 °C. La mezcla de reacción se calentó a 80 °C y se agitó durante una noche. El disolvente se retiró al vacío y el residuo se disolvió en acetato de etilo y subsiguientemente se lavó con HCl 1 M, agua y salmuera después se secó sobre sulfato de magnesio, se filtró y se concentró al vacío. La purificación por cromatografía ultrarrápida usando acetato de etilo al 10 % / ciclohexano como el eluyente dio el producto final. Rendimiento 80 mg, 21 %. Método de LCMS: 2, RT: 6,17 min; MI: 330-332 [M+1].

- 35 Se sintetizaron compuestos a partir de lactamidas tal como se muestra en el esquema en lo sucesivo. Un complejo de borano - tetrahidrofurano o cualquier otro agente reductor adecuado puede usarse para la reducción a la amina. Puede usarse dicarbonato de di-terc-butilo para proteger la amina, y puede usarse DBAD o cualquier otro reactivo de Mitsunobu y trifetilfosfina para formar el éter.

Síntesis 40

5 (R)-1-Amino-propan-2-ol

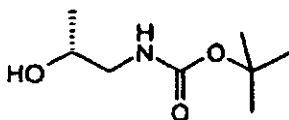


10 Una solución 1 M de borano en tetrahidrofurano (10 ml, 10 mmol) se añadió gota a gota a (R)-lactamida (0,5 g, 5,6 mmol) y la solución se agitó durante una noche a reflujo a continuación se hidrolizó subsiguientemente mediante la adición lenta de un exceso de metanol y sometiendo a reflujo durante 2 horas más. La mezcla de reacción se cargó sobre un cartucho de SCX, que se lavó con metanol y el producto se eluyó subsiguientemente con amoniaco 2 M en metanol. La retirada de todos los disolventes bajo evaporación rotatoria dio el producto deseado. Rendimiento: 0,20 g, 48 %. RMN 1H (300 MHz, COCl₃): 1,05 (d, 3H), 3,64 (m, 1 H) (CH₂ por debajo del pico del agua).

15

Síntesis 41

Éster terc-butílico del ácido ((R)-2-hidroxi-propil)-carbámico



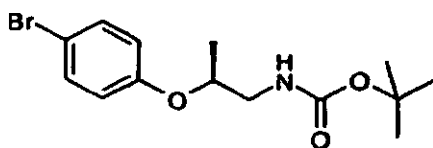
20

25 A una solución agitada de (R)-1-amino-propan-2-ol (0,2 g, 2,66 mmol) y trietilamina (385 μl, 2,78 mmol) en diclorometano (5 ml) a 0 °C se añadió dicarbonato de di-terc-butilo (0,6 g, 2,78 mmol) y la mezcla de reacción se agitó durante 1 h a 0 °C bajo N₂. Se añadió hidrogenocarbonato de sodio acuoso saturado y se extrajo dos veces con diclorometano. Los extractos orgánicos se combinaron, se lavaron con salmuera, se secaron sobre sulfato de magnesio anhidro, se filtraron y se concentraron al vacío para dar el producto deseado. Rendimiento 0,33 g, 70 %. RMN 1H (300 MHz, CDCl₃): 1,16 (d, 3H), 1,44 (s, 9H), 2,99 (m, 1H), 3,26 (m, 1H), 3,88 (m, 1H), 4,96 (s a, 1H)

Síntesis 42

30

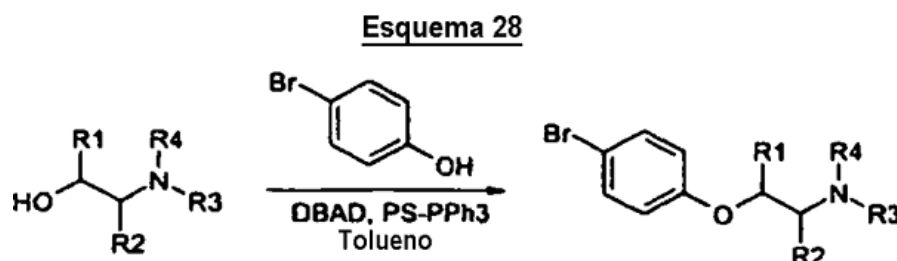
Éster terc-butílico del ácido [(S)-2-(4-Bromo-fenoxi)-propil]-carbámico



35 4-Bromofenol (0,33 g, 1,88 mmol), éster terc-butílico del ácido ((R)-2-hidroxi-propil)-carbámico (0,33 g, 1,88 mmol) y trifetilfosfina (0,74 g, 2,82 mmol) se disolvieron en tolueno anhidro. Una solución de azodicarboxilato de di-terc-butilo (0,65 g, 2,82 mmol) en tolueno (5 ml) se añadió lentamente asegurando que la temperatura no superara 35 °C. La mezcla de reacción se calentó a 80 °C y se agitó durante una noche. El disolvente se retiró al vacío y el residuo se disolvió en acetato de etilo y subsiguientemente se lavó con HCl 1 M, agua, a continuación salmuera y se secó sobre

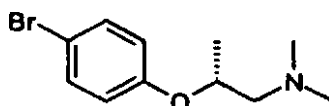
sulfato de magnesio, se filtró y se concentró al vacío para dar el producto deseado. Rendimiento: 0,62 g, 100. Método de LCMS: 2, RT: 6,18 min: MI: 330-332 [M+1].

- 5 Los compuestos se sintetizaron a partir de 4-bromofenol tal como se muestra en el esquema en lo sucesivo. En general, DBAD o cualquier otro reactivo de Mitsunobu y trifetilfosfina soportada en poliestireno puede usarse para formar el éter

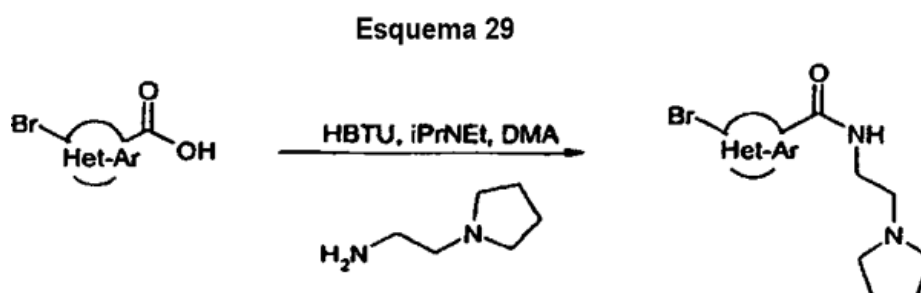


10 Síntesis 43

[(R)-2-(4-Bromo-fenoxi)-propil]-dimetil-amina

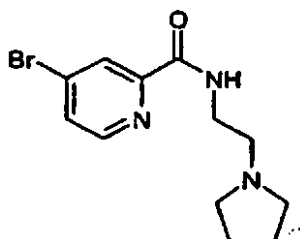


- 15 4-Bromofenol (0,2 g, 1,16 mmol) y (S)-(+)-1-dimetilamino-2-propanol (0,14 ml, 1,16 mmol) se disolvieron en diclorometano (10 ml). Se añadió PS-Trifenilfosfina (1,74 g, 1,74 mmol), seguido de azodicarboxilato de di-terc-butilo (0,4 g, 1,74 mmol). La mezcla se agitó durante una noche a temperatura ambiente, a continuación se filtró y el filtrado se lavó con hidrogenocarbonato de sodio, a continuación salmuera. La fase orgánica se secó sobre sulfato de magnesio anhidro, se filtró y se concentró al vacío para dar el producto deseado. Rendimiento: 0,3 g, 100 %.
- 20 Método de LCMS: 2, RT: 2,62 min; MI: 258-260 [M+1].



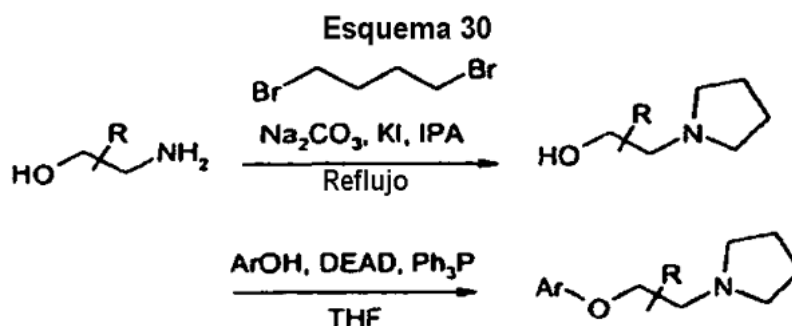
25 Síntesis 44

(2-Pirrolidin-1-il-etil)-amida del ácido 4-bromo-piridina-2-carboxílico



- 30 A una solución de ácido 4-bromo-piridina-2-carboxílico (0,2 g, 0,99 mmol) en dimetilacetamida (5 ml), se añadieron sucesivamente N,N-diisopropiletilamina (0,26 ml, 1,485 mmol), 1-(2-aminoetil)pirrolidina (0,17 g, 1,485 mmol) y HBTU (0,565 g, 1,485 mmol). La mezcla se agitó durante una noche y a continuación se hidrolizó. Se añadió acetato de etilo y las dos capas se separaron a continuación. La capa acuosa se extrajo con acetato de etilo y los compuestos orgánicos se combinaron, se lavaron con agua (x 2) a continuación salmuera y se secaron sobre sulfato de magnesio anhidro. El producto en bruto se usó sin purificación adicional. Rendimiento: 0,24 g, 80 %.
- 35 Método de LCMS: 2:1,92 min, 298-300 [M+1].

Los compuestos se sintetizaron a partir de un amino-alcohol tal como se muestra en el esquema en lo sucesivo. En general, la amina cíclica se obtuvo usando dibromobutano en condiciones convencionales. Se realizó a continuación una reacción de Mitsunobu para generar el derivado de amino-éter.

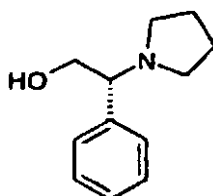


5

Síntesis 45

(R)-2-Fenil-2-pirrolidin-1-il-etanol

10

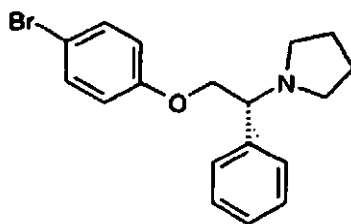


A una solución de (R)-2-amino-2-fenil-etanol (0,5 g, 3,64 mmol) en 2-propanol (40 ml) se añadieron carbonato de sodio (1 g, 9,48 mmol), 1,4-dibromobutano (0,57 ml, 4,74 mmol) y yoduro de potasio (catalítico) en sucesión, y la mezcla se calentó a reflujo durante una noche. Después de la filtración, el disolvente se retiró a presión reducida y el producto en bruto se usó sin purificación adicional (0,53 g, 76 %). Método de LCMS: 2, RT: 2,27 min; MI: 191-193 [M+1].

15

Síntesis 46

20 1-[(R)-2-(4-Bromo-fenoxi)-1-fenil-etil]-pirrolidina

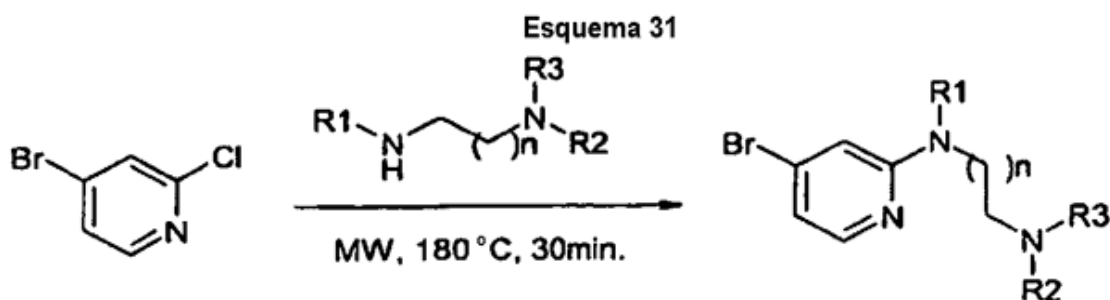


25

A una solución de 4-bromofenol (0,226 g, 1,31 mmol) en tetrahydrofurano, se añadieron trifenilfosfina (0,342 g, 1,31 mmol), (R)-2-fenil-2-pirrolidin-1-il-etanol (0,3 g, 1,57 mmol) y azodicarboxilato de dietilo (0,205 ml, 1,31 mmol) sucesivamente. La solución se agitó durante una noche a temperatura ambiente y el disolvente se retiró a presión reducida. El producto en bruto se pasó a través de una columna SCX, que se lavó con metanol y a continuación el compuesto se liberó usando una solución de amoníaco en metanol (2 M) y se concentró a presión reducida. El aceite resultante se usó sin purificación adicional. Rendimiento: 0,43 g, 80 %. Método de LCMS: 2, RT: 3,36 min; MI: 346-348 [M+1].

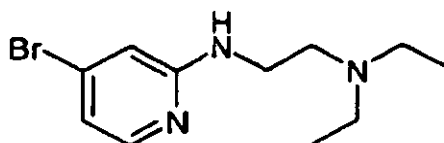
30

Los compuestos se sintetizaron a partir de 4-bromo-2-cloropiridina tal como se muestra en el esquema en lo sucesivo. En general, la 2-aminopiridina se obtuvo por adición nucleófila de la función amina sobre el derivado de bromo-cloro bajo condiciones de microondas.



Síntesis 47

- 5 N'-(4-Bromo-piridin-2-il)-N,N-dietil-etano-1,2-diamina



- 10 En un vial de microondas, 4-bromo-2-cloro-piridina (0,3 g, 1,56 mmol) y N,N-dietiletilendiamina (0,9 g, 7,8 mmol) se calentaron bajo irradiaciones de microondas (180 °C, 30 min). Agua y acetato de etilo se añadieron a continuación y las capas se separaron. La capa acuosa se extrajo con acetato de etilo y los compuestos orgánicos se combinaron, se lavaron dos veces con salmuera, se secaron sobre sulfato de magnesio y se concentraron a presión reducida. El producto en bruto se usó sin purificación adicional. Rendimiento: 0,31 g, 71 %. Método de LCMS: 2, RT: 0,47 min; MI: 272-274 [M+1].

15

Los siguientes compuestos se sintetizaron usando el mismo método general.

Nº de código	Caracterización
XX-024	RT: 4,38 min; MI: 401; método 1
XX-022	RT: 3,26 min; MI: 390; método 1
XX-021	RT: 3,33 min; MI: 444; método 1
XX-019	RT: 3,38 min; MI: 444; método: 2
XX-018	RT: 3,32 min; MI: 458; método: 2
XX-017	RT: 3,01 min; MI: 404; método: 2
XX-016	RT: 3,32 min; MI: 427; método 1
XX-015	RT: 3,36 min; MI: 427; método 1
XX-013	RT: 5,13 min; MI: 388; método: 2
XX-012	RT: 3,56 min; MI: 458; método: 2
XX-011	RT: 3,77 min; MI: 377; método: 2
XX-010	RT: 4,22 min; MI: 348; método: 2
XX-009	RT: 4,95 min; MI: 501; método 1
XX-007	RT: 2,47 min; MI: 332; método: 2
XX-008	RT: 4,56 min; MI: 359; método: 2
XX-006	RT: 2,54 min; MI: 404; método: 2
XX-005	RT: 2,57 min; MI: 446; método: 2
XX-004	RT: 2,57 min; MI: 430; método: 2
XX-014	RT: 3,28 min; MI: 446; método: 2
XX-036	RT: 2,48 min; MI: 431; método: 2
XX-054	RT: 2,64 min, MI: 472, método: 2
XX-057	RT: 2,61 min, MI: 360, método: 2
XX-056	RT: 2,53 min, MI: 346, método: 2
XX-055	RT: 2,54 min, MI: 432, método: 2
XX-053	RT: 2,54 min, MI: 416, método: 2

ES 2 446 298 T3

XX-052	RT: 2,65 min, MI: 456, método: 2
XX-049	RT: 2,52 min, MI: 404, método: 2
XX-048	RT: 2,53 min, MI: 418, método: 2
XX-047	RT: 2,62 min, MI: 458, método: 2
XX-044	RT: 2,61 min, MI: 442, método: 2
XX-063	RT: 3,82 min, MI: 396, método: 2
XX-043	RT: 5,11 min; MI: 389; método: 2
XX-040	RT: 3,34 min; MI: 404; método 1
XX-038	RT: 3,32 min; MI: 485; método 1
XX-035	RT: 4,46 min; MI: 404; método 1
XX-042	RT: 4,14 min; MI: 404; método: 2
XX-037	RT: 2,50 min; MI: 431; método: 2
XX-039	RT: 4,87 min; MI: 520; método: 2
XX-001	RT: 3,38 min; MI: 488; método 1
XX-066	RT: 3,38 min; MI: 460; método 1
XX-069	RT: 2,60 min, MI: 432, método: 2
XX-070	RT: 2,53 min, MI: 432, método: 2
XX-071	RT: 3,72 min, MI: 432, método: 2
XX-072	RT: 3,68 min, MI: 432, método: 2
XX-073	RT: 3,58 min, MI: 418, método: 2
XX-074	RT: 2,57 min, MI: 432, método: 2
XX-075	RT: 2,65 min, MI: 460, método: 2
XX-076	RT: 2,66 min, MI: 460, método: 2
XX-077	RT: 2,58 min, MI: 487, método: 2
XX-078	RT: 2,42 min, MI: 434, método: 2
XX-079	RT: 2,32 min, MI: 433, método: 2
XX-080	RT: 2,52 min, MI: 459, método: 2
XX-081	RT: 2,53 min, MI: 418, método: 2
XX-082	RT: 2,66 min, MI: 427, método: 2
XX-083	RT: 2,67 min, MI: 428, método: 2
XX-087	RT: 2,50 min, MI: 445, método: 2
XX-088	RT: 2,50 min, MI: 404, método: 2
XX-002	RT: 2,51 min, MI: 445, método: 2

Los siguientes compuestos también se sintetizaron usando el mismo método general.

Nº de código	LCMS
XX-097	RT: 2,44 min, MI: 460, método: 2
XX-094	RT: 2,24 min, MI: 457, método: 2
XX-098	RT: 2,47 min, MI: 474, método: 2
XX-099	RT: 2,32 min, MI: 459, método: 2
XX-438	RT: 2,57 min, MI: 480,33, método: 2
XX-272	RT: 1,91 min, MI: 503, método: 2
XX-100	RT: 2,62 min, MI: 458, método: 2
XX-101	RT: 2,38 min, MI: 473, método: 2
XX-102	RT: 2,51 min, MI: 459, método: 2
XX-103	RT: 2,59 min, MI: 432, método: 2
XX-104	RT: 2,57 min, MI: 485, método: 2
XX-386	RT: 2,45 min, MI: 458, método: 2
XX-105	RT: 2,57 min, MI: 457, método: 2

ES 2 446 298 T3

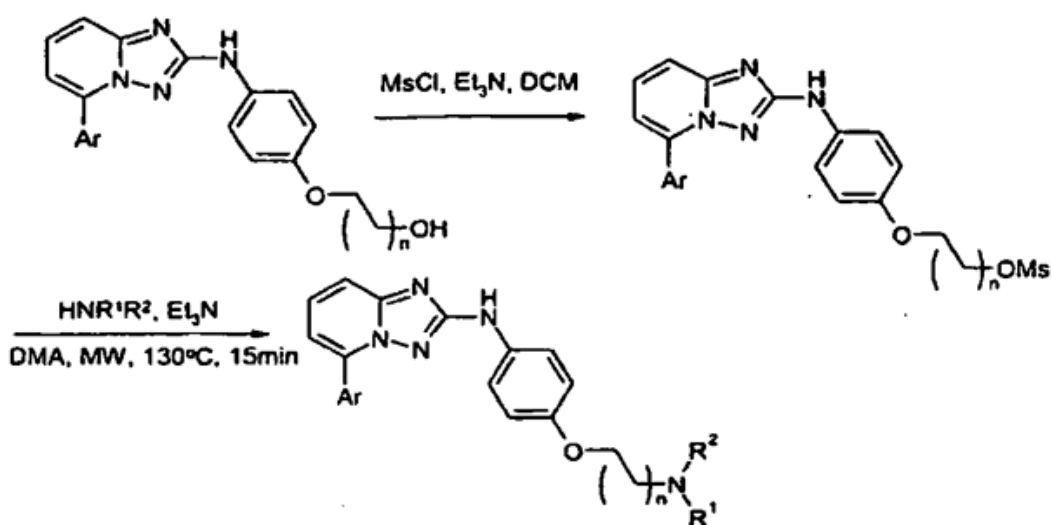
XX-274	RT:2,57 min, MI: 446, método: 2
XX-300	RT: 2,03 min, MI: 432 [M+1].
XX-326	RT: 2,54 min. MI: 446, método: 2
XX-413	RT:2,87 min, MI: 506, método: 2
XX-411	RT:2,86 min, MI: 506, método: 2
XX-410	RT:2,52 min, MI: 476, método: 2
XX-412	RT:2,66 min, MI: 450, Método 2
XX-416	RT:2,75 min, MI: 460, método: 2
XX-417	RT:2,76 min, MI: 466, método: 2
XX-418	RT:2,83 min, MI: 468, método: 2
XX-415	RT:2,75 min, MI: 446, método: 2
XX-414	RT:2,71 min, MI: 458, método: 2
XX-409	RT:2,49 min, MI: 463, método: 2
XX-106	RT: 2,51 min, MI: 473, método: 2
XX-107	RT: 2,58 min, MI: 471, método: 2
XX-108	RT: 2,62 min, MI: 420, método: 2
XX-109	RT: 2,61 min, MI: 485, método: 2
XX-116	RT: 2,64 min, MI: 457, método: 2
XX-117	RT: 2,62 min, MI: 471, método: 2
XX-118	RT: 2,58 min, MI: 418, método: 2
XX-275	RT:2,59 min, MI: 486, método: 2
XX-119	RT: 2,58 min, MI: 473, método: 2
XX-120	RT: 2,63 min, MI: 473, método: 2
XX-408	RT: 2,49 min, MI: 447, método: 2
XX-121	RT: 2,65 min, MI: 485, método: 2
XX-122	RT: 2,58 min, MI: 487, método: 2
XX-387	RT: 2,51 min, MI: 483 [M+1], método: 2
XX-123	RT: 2,61 min, MI: 499, método: 2
XX-124	RT: 2,66 min, MI: 487, método: 2
XX-388	RT: 2,80 min, MI: 458, método: 2
XX-125	RT: 2,67 min, MI: 499, método: 2
XX-126	RT: 2,68 min, MI: 460, método: 2
XX-127	RT: 2,59 min, MI: 459, método: 2
XX-128	RT: 2,66 min, MI: 459, método 2
XX-129	RT: 2,41 min, MI: 485, método: 2
XX-130	RT: 2,63 min, MI: 473, método: 2
XX-131	RT: 2,65 min, MI: 485, método: 2
XX-132	RT: 2,63 min, MI: 488, método: 2
XX-133	RT: 2,68 min. MI: 476, método: 2
XX-134	RT: 2,71 min. MI: 476, método: 2
XX-135	RT: 2,57 min. MI: 485, método: 2
XX-136	RT: 2,62 min, MI: 485, método: 2
XX-139	RT: 2,63 min, MI: 471, método: 2
XX-140	RT: 2,71 min, MI: 471, método: 2
XX-144	RT: 2,55 min, MI: 467, método: 2
XX-145	RT: 2,66 min, MI: 493, método:-2
XX-153	RT: 2,58 min, MI: 485, método: 2
XX-154	RT: 2,63 min, MI: 471, método: 2
XX-155	RT: 2,64 min, MI: 446, método: 2
XX-160	RT: 4,24 min, MI: 488, método: 2

XX-161	RT: 3,90 min, MI: 448, método: 2
XX-162	RT: 2,57 min, MI: 461, método: 2
XX-163	RT: 2,39 min, MI: 461, método: 2
XX-173	RT: 2,66 min, MI: 523, método: 2
XX-226	RT: 2,75 min, MI: 474, método: 2
XX-355	RT: 2,71 min, MI: 471, método: 2
XX-368	RT: 2,62 min, MI: 487, método: 2
XX-390	RT: 2,66 min, MI: 471, método: 2
XX-391	RT: 2,66 min, MI: 487, método: 2
XX-393	RT: 2,69 min, MI: 457, método: 2
XX-392	RT: 4,50 min, MI: 473, método: básico
XX-093	RT:2,66 min; MI: 471; método: 2
XX-095	RT:2,63 min; MI: 501; método: 2
XX-096	RT:2,71 min; MI: 473; método: 2
XX-110	RT:2,57 min; MI: 485; método: 2
XX-111	RT:2,43 min, MI: 471; método: 2
XX-112	RT:2,54 min, MI: 462; método: 2
XX-113	RT:2,55 min, MI: 485; método: 2
XX-114	RT:2,45 min, MI: 471; método: 2
XX-147	RT:2,45 min, MI: 459; método: 2
XX-150	RT:2,61 min, MI: 430; método: 2
XX-159	RT:2,57 min, MI: 400; método: 2

Procedimiento de síntesis general R

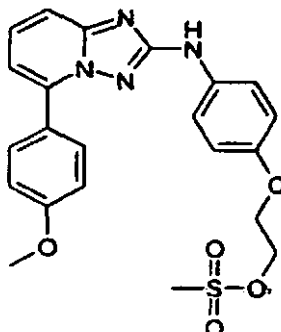
5 Los compuestos se sintetizaron partiendo de 2-{4-[5-(4-aril)[1,2,4]triazolo[1,5-a]piridin-2-ilamino]-fenoxi}-etanol, por ejemplo, 2-{4-[5-(4-metoxi-fenil-[1,2,4]triazolo[1,5-a]piridin-2-ilamino)-fenoxi]-etanol (XX-011, que se ha descrito en lo que antecede), siguiendo el esquema que se ilustra en lo sucesivo. En general, después de la conversión del alcohol terminal en un grupo saliente tal como un mesilato, puede realizarse un desplazamiento por una amina bajo condiciones de microondas o condiciones térmicas.

Esquema 32



Síntesis 48

Éster 2-{4-[5-(4-metoxi-fenil)-[1,2,4]triazolo[1,5-a]piridin-2-ilamino]-fenoxi}-etílico del ácido metanosulfónico



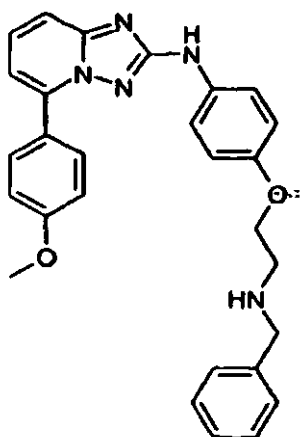
5

2-{4-[5-(4-metoxi-fenil)-[1,2,4]triazolo[1,5-a]piridin-2-ilamino]-fenoxi}-etanol (XX-011) (0,48 g, 1,26 mmol) se disolvió en diclorometano (20 ml). Trietil amina (0,805 ml, 5,8 mmol) se añadió y la mezcla se enfrió a 0 °C, a continuación cloruro de metanosulfonilo (0,39 ml, 5,05 mmol) se añadió gota a gota y la reacción se dejó calentar a temperatura ambiente.

10 La mezcla de reacción se lavó con hidrogenocarbonato de sodio al 5 %, se secó sobre sulfato de magnesio y se concentró al vacío y se usó sin purificación adicional. Método de LCMS: 1, RT: 5,11 min, MI: 455 [M+1].

Síntesis 49

15 {4-[2-(Bencil-metil-amino)-etoxi]-fenil}-[5-(4-metoxi-fenil)-[1,2,4]triazolo[1,5-a]piridin-2-il]-amina (XX-025)



20 Éster 2-{4-[5-(4-metoxi-fenil)-[1,2,4]triazolo[1,5-a]piridin-2-ilamino]-fenoxi}-etílico del ácido metanosulfónico (0,05 g, 0,11 mmol) se disolvió en dimetilacetamida (1 ml). N-Bencilmetilamina (0,071 ml, 0,55 mmol) y trietilamina (0,076 ml, 0,55 mmol) se añadieron y la reacción se calentó a 130 °C durante 15 minutos en el microondas. La mezcla de reacción se transfirió a un vial y se purificó por HPLC preparativa. Método de LCMS: 2, RT: 2,86 min, MI: 466 [M+1].

25 Los siguientes compuestos se sintetizaron usando el mismo método general.

Nº de código	Caracterización
XX-025	RT: 2,86 min, MI: 466, método: 2
XX-026	RT: 2,53 min, MI: 420, método: 2
XX-027	RT: 2,37 min, MI: 447, método: 2
XX-028	RT: 2,68 min, MI: 453, método: 2
XX-029	RT: 2,70 min, MI: 467, método: 2
XX-030	RT: 2,72 min, MI: 471, método: 2
XX-031	RT: 2,61 min, MI: 434, método: 2
XX-032	RT: 2,54 min, MI: 467, método: 2

XX-033	RT: 2,52 min, MI: 467, método: 2
XX-034	RT: 2,57 min, MI: 481, método: 2
XX-067	RT: 2,57 min, MI: 495, método: 2
XX-065	RT: 2,50 min, MI: 434, método: 2
XX-064	RT: 2,77 min, MI: 480, método: 2

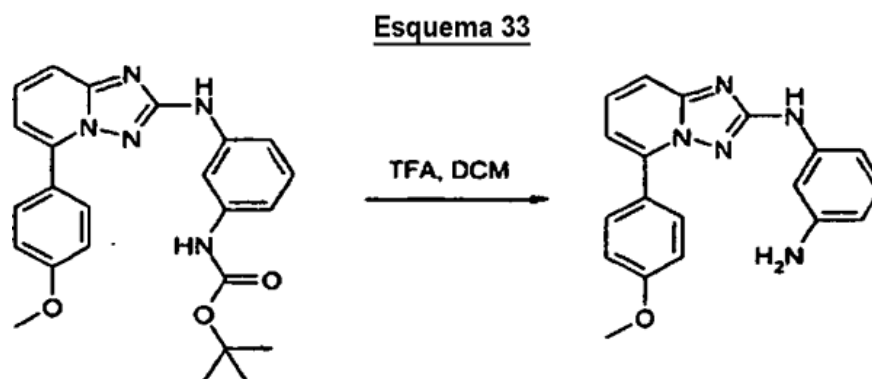
Los siguientes compuestos también se sintetizaron usando el mismo método general.

Nº de código	LCMS
XX-157	RT: 2,62 min, MI: 476, método: 2
XX-158	RT: 2,95 min, MI: 494, método: 2
XX-312	RT: 2,65 min, MI: 472, método: 2
XX-329	RT: 2,66 min, MI: 474, método: 2

5 Procedimiento de síntesis general S

El compuesto se sintetizó partiendo de éster terc-butílico del ácido {4-[5-(4-metoxi-fenil)-[1,2,4]triazolo[1,5-a]piridin-2-ilamino]-fenil-carbámico (que se ha descrito en lo que antecede) siguiendo el esquema que se ilustra en lo sucesivo. En general, el grupo Boc puede escindirse utilizando ácido trifluoroacético u otras condiciones adecuadas conocidas por un experto en la materia.

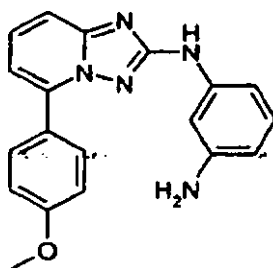
10



Síntesis 50

15

N-[5-(4-Metoxi-fenil)-[1,2,4]triazolo[1.5-a]piridin-2-il]-benceno-1,3-diamina (XX-061)



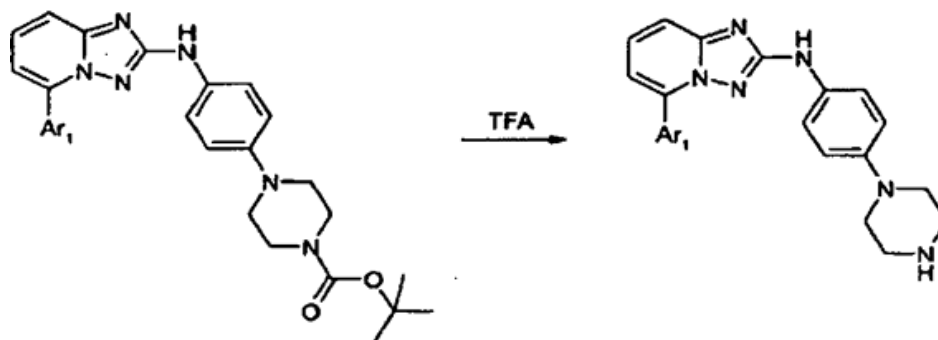
- 20 Se disolvió éster terc-butílico del ácido {4-[5-(4-metoxi-fenil)-[1,2,4]triazoto[1,5-a]piridin-2-ilamino]-fenil-carbámico (0,08 g, 0,186 mmol) en diclorometano (3 ml) y se añadió ácido trifluoroacético (1 ml). La mezcla se agitó durante 3 horas a temperatura ambiente a continuación se neutralizó con hidrogenocarbonato de sodio acuoso saturado y se extrajo dos veces con acetato de etilo. Los extractos orgánicos se combinaron, se secaron sobre sulfato de magnesio anhidro y se concentraron al vacío. El residuo se disolvió en dimetilacetamida y se purificó por LCMS preparativa.
- 25 Método de LCMS: 2, RT: 2,91 min, MI: 332.

El siguiente compuesto se sintetizó usando el mismo método general.

Nº de código	Caracterización
XX-061	RT: 2,91 min, MI: 332, método: 2

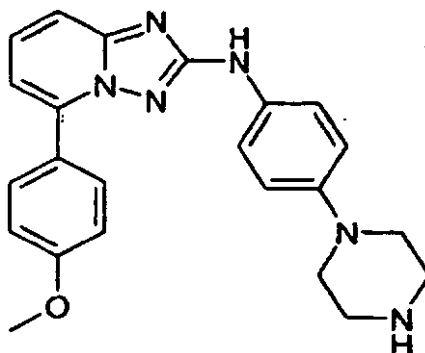
Procedimiento de síntesis general T

- 5 Los compuestos se sintetizaron partiendo de la 5-aryl(4-piperazin-1-il-fenil)-[1,2,4]triazolo[1,5-a]piridin-2-il-amina protegida con Boc (que se ha descrito en lo que antecede) siguiendo el esquema que se ilustra en lo sucesivo. En general, el grupo Boc puede escindirise utilizando ácido trifluoroacético u otras condiciones adecuadas conocidas por un experto en la materia.

Esquema 34Síntesis 51

10

[5-(4-Metoxi-fenil)-[1,2,4]triazolo[1,5-a]piridin-2-il)-(4-piperazin-1-il-fenil)-amina (XX-023)



- 15 Una solución de 5-(4-metoxi-fenil)-[1,2,4]triazolo[1,5-a]piridin-2-ilamina (XX-009) (0,05 g, 0,208 mmol) en ácido trifluoroacético (1 ml) se agitó durante 2 horas. Hidrogenocarbonato de sodio saturado se añadió hasta la neutralidad y la mezcla se extrajo con acetato de etilo. El producto en bruto se purificó por HPLC preparativa. Método de LCMS: 2, RT: 3,18 min; MI: 401 [M+1]. RMN 1H (DMSO): 2,47-2,52 (m, 4H), 3,08-3,15 (m, 4H), 3,86 (s, 3H), 6,93 (d, 2H), 7,09-7,15 (m, 3H), 7,47 (dd, 1H), 7,55-7,61 (m, 3H), 8,02 (d, 2H), 9,37 (s, 1 H)

20

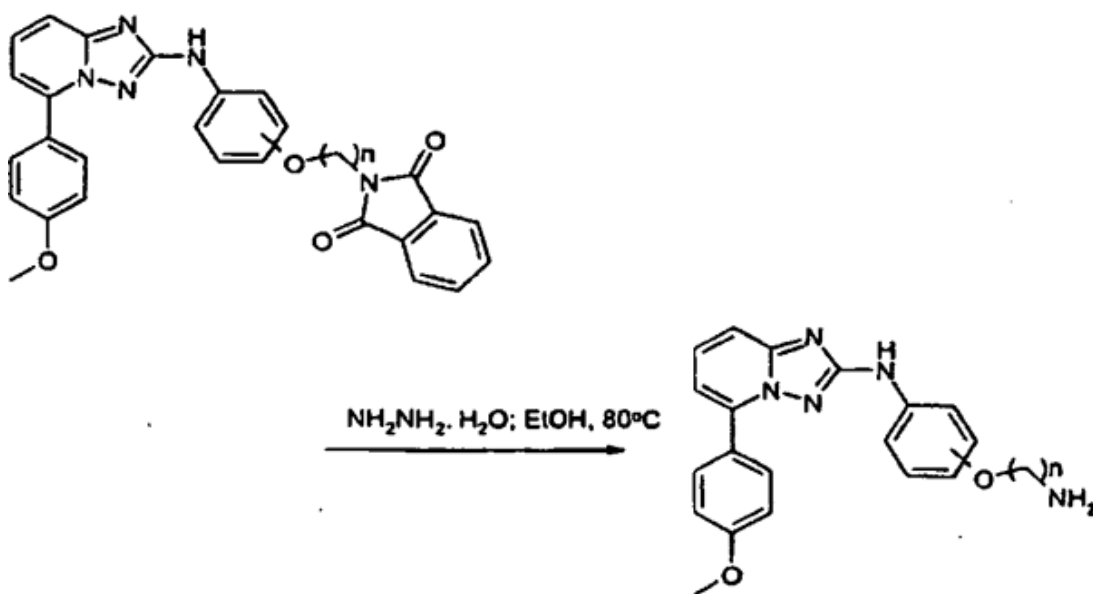
Los siguientes compuestos se sintetizaron usando el mismo método general.

Nº de código	Caracterización
XX-023	RT: 3,18 min; MI: 401; método: 2
XX-060	RT: 2,51 min, MI: 429, método: 2
XX-059	RT: 2,51 min, MI: 413, método: 2

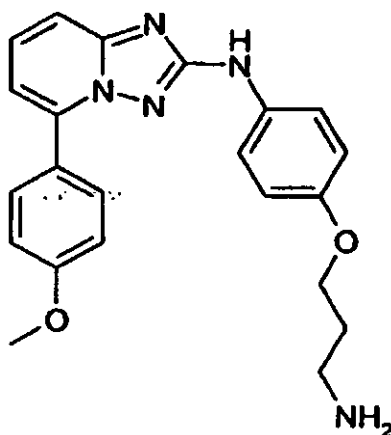
Procedimiento de síntesis general U

25

Los compuestos se sintetizaron partiendo de las ftalimido-[5-(4-metoxi-fenil)-[1,2,4]triazolo[1,5-a]piridin-2-il]-fenil-aminas (que se han descrito en lo que antecede) siguiendo el esquema que se ilustra en lo sucesivo. En general, el grupo ftalimido puede retirarse por hidrazinolisis en un disolvente de reflujo tal como etanol.

Esquema 35Síntesis 52

- 5 [4-(3-Amino-propoxi)-fenil]-(5-(4-metoxi-fenil)-[1,2,4]triazolo[1,5-a]piridin-2-il)-amina (XX-041)



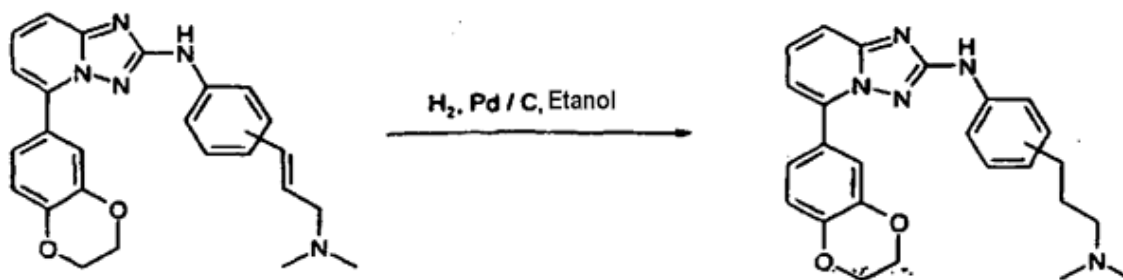
- 10 A una solución de 2-(3-{4-[5-(4-metoxi-fenil)-[1,2,4]triazolo[1,5-a]piridin-2-ilamino]-fenoxy}-propil)-isoindolo-1,3-diona (XX-039) (0,1 g, 0,192 mmol) en etanol (2 ml), se añadió hidrazina hidrato (0,05 ml, 0,192 mmol) y la solución se calentó a reflujo durante una noche. Después de la retirada de los volátiles a presión reducida, el producto en bruto se purificó por HPLC preparativa. Método de LCMS: 2: RT: 2,62 min, MI: 390 [M+1].

- 15 Los siguientes compuestos se sintetizaron usando el mismo método general.

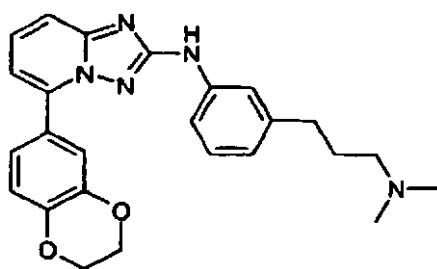
Nº de código	Caracterización
XX-046	RT: 2,52 min, MI: 376, método: 2
XX-045	RT: 2,62 min, MI: 390, método: 2
XX-041	RT: 2,53 min; MI: 390; método 1

Procedimiento de síntesis general V

- 20 Los compuestos se sintetizaron partiendo de las [5-(2,3-dihidro-benzo[1,4]dioxin-6-il)-[1,2,4]triazolo[1,5-a]piridin-2-il]-[(3-dimetilamino-propenil)-fenil]-aminas (que se han descrito en lo que antecede) siguiendo el esquema que se ilustra en lo sucesivo. En general, el alqueno puede reducirse usando hidrólisis catalizada con paladio en un disolvente tal como etanol.

Esquema 36**Síntesis 53**

- 5 [5-(2,3-Dihidro-benzo[1,4]dioxin-6-il)-[1,2,4]triazolo[1,5-a]piridin-2-il]-[3-(3-dimetilamino-propil)-fenil]-amina (XX-115)



- 10 [5-(2,3-Dihidro-benzo[1,4]dioxan-6-il)-[1,2,4]triazolo[1,5-a]piridin-2-il]-[3-((E)-3-dimetilamino-propenil)-fenil]-amina (80 mg, 0,186 mmol) se disolvió en etanol desgasificado (10 ml) y se añadió paladio al 5 % sobre carbono (50 mg). El matraz se evacuó a continuación volvieron a llenarse con nitrógeno, lo que se repitió 3 veces y el matraz se evacuó por última vez. Un balón de hidrógeno se fijó al matraz y la solución se agitó durante una noche. La reacción se filtró a través de celite, se lavó con acetato de etilo y se concentró al vacío a continuación se purificó por LCMS preparativa. Método de LCMS: 2, RT: 2,64 min; MI: 430 [M+1].

15

Los siguientes compuestos se sintetizaron usando el mismo método general.

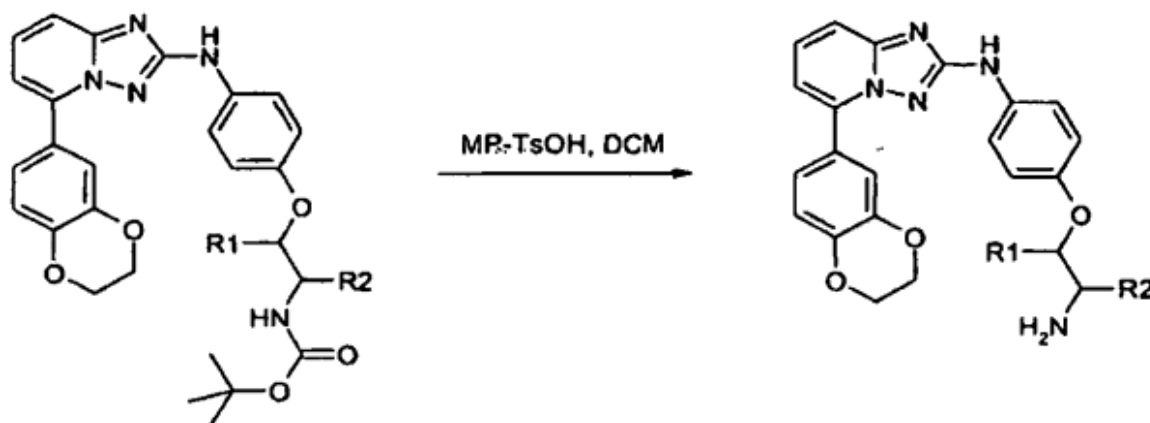
Nº de código	LCMS
XX-115	RT: 2,64 min, MI: 430, método: 2
XX-137	RT: 2,72 min, MI: 430, método: 2

Procedimiento de síntesis general W

20

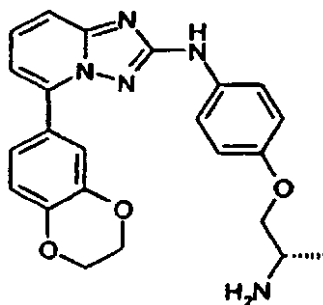
Los compuestos se sintetizaron partiendo de ésteres terc-butílicos del ácido (2-{4-[5-(2,3-dihidrobencio[1,4]dioxin-6-il)-[1,2,4]triazolo[1,5-a]piridin-2-ilamino]fenoxi}-alquil)-carbámico protegidos con Boc (que se han descrito en lo que antecede) siguiendo el esquema que se ilustra en lo sucesivo. En general, el grupo Boc puede escindirse utilizando MP-TsOH o ácido trifluoroacético u otras condiciones adecuadas conocidas por un experto en la materia.

25

Esquema 37

Síntesis 54

[4-((S)-2-Amino-propoxi)-fenil]-[5-(2,3-dihidro-benzo[1,4]dioxin-6-il)-[1,2,4]triazolo[1,5-a]piridin-2-il]-amina (XX-143)



5

Éster terc-butílico del ácido
 ((S)-2-{4-[5-(2,3-dihidro-benzo[1,4]dioxin-6-il)-[1,2,4]triazolo[1,5-a]piridin-2-ilamino]-fenoxi}-propil)-carbámico (100 mg, 0,196 mmol) se disolvió en diclorometano (4 ml) y se añadió MP-TsOH (1 g, 3,23 mmol): La mezcla se agitó durante una noche a temperatura ambiente. La resina se recogió por filtración y se lavó con metanol. El producto a continuación se escindió de la resina con amoniaco 2 M en metanol. El eluyente se concentró al vacío y el producto se purificó por LCMS preparativa.

10

Los siguientes compuestos se sintetizaron usando el mismo método general.

15

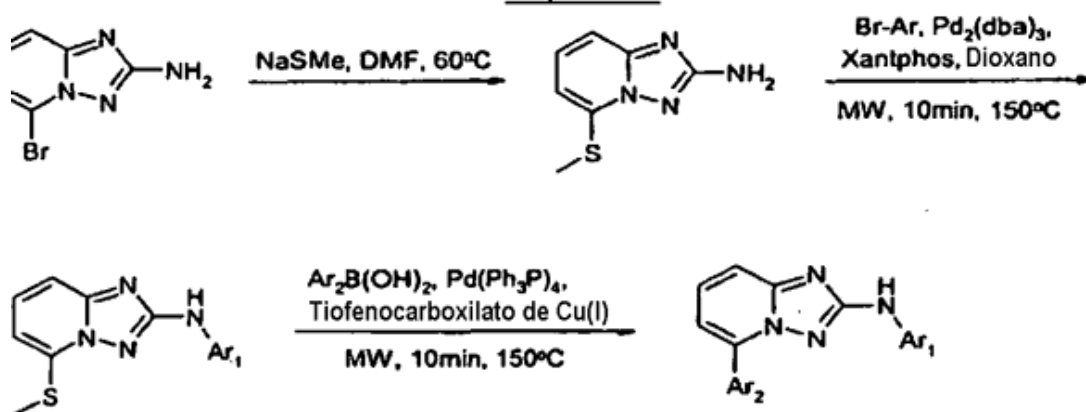
Nº de código	LCMS
XX-138	RT: 2,6 min, MI: 418, método: 2
XX-141	RT: 2,6 min, MI: 418, método: 2
XX-142	RT: 2,51 min, MI: 418, método: 2
XX-143	RT: 2,59 min, MI: 418, método: 2

Procedimiento de síntesis general X

20

Los compuestos se sintetizaron partiendo de 5-bromo-[1,2,4]triazolo[1,5-a]piridin-2-ilamina siguiendo el esquema que se ilustra en lo sucesivo. En general, agitar el material de partida con tiometóxido de sodio en dimetilformamida a 60 °C formó el derivado de metilsulfanilo. Esto se vio seguido a continuación de una reacción de Buchwald para introducir el primer grupo arilo y subsiguientemente una reacción de tipo Suzuki mediada con cobre para introducir el segundo grupo arilo.

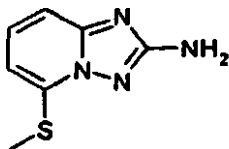
Esquema 38



25

Síntesis 55

5-Metilsulfanil-[1,2,4]triazolo[1,5-a]piridin-2-ilamina



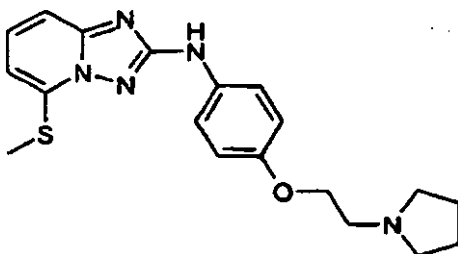
5

A una solución agitada de 5-bromo-[1,2,4]triazolo[1,5-a]piridin-2-ilamina (20 g, 93,9 mmol) en dimetilformamida (60 ml) se añadió tiometóxido de sodio (8,60 g, 122 mmol) en porciones, y la mezcla de reacción se agitó a 60 °C durante 2 horas. La mezcla se dejó enfriar, se añadió agua (350 ml) y el producto se recogió por filtración para dar el compuesto esperado en forma de un sólido de color blanco. No se requirió purificación adicional alguna. Rendimiento: 15,7 g, 93 %; método de LCMS: 3, RT: 1,38 min, MI: 181 [M+1].

10

Síntesis 56

15 (5-Metilsulfanil-[1,2,4]triazolo[1,5-a]piridin-2-il)-[4-(2-pirrolidin-1-il-etoxi)-fenil]-amina



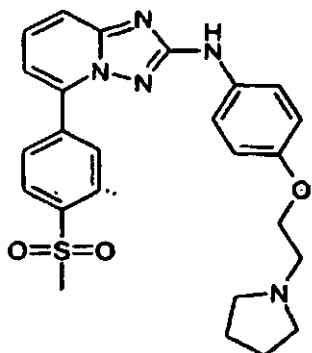
Un vial de microondas que contiene 5-metilsulfanil-[1,2,4]triazolo[1,5-a]piridin-2-ilamina (13,5 g, 74,9 mmol). 1-(2-(4-bromofenoxi)etil)pirrolidina (20,2 ml, 97,3 mmol), tris(dibencilidenoacetona)dipaladio (3,42 g, 3,74 mmol), xantphos (4,33 g, 7,49 mmol), terc-butóxido de sodio (14,7 g, 150 mmol) y 1,4-dioxano (90 ml) se calentó bajo radiación de microondas (150 °C, 10 min). N,N-Dimetilacetamida (1 ml) se añadió para ayudar con la absorción de microondas. Los volátiles se retiraron bajo evaporación rotatoria y el producto a continuación se purificó por cromatografía en columna ultrarrápida graduada (metanol al 2-10 % : diclorometano) para proporcionar un sólido de color marrón pálido. Rendimiento: 19,3 g, 70 %; método de LCMS: 2, RT: 2,28 min, MI: 370 [M+1]. ¹H RMN (CDCl₃, 300 MHz): 7,53 (d, 2H), 7,40 (d 1H), 7,26 (d, 1H), 7,10 (s, 1H), 6,93 (d 2H), 6,64 (d, 1H), 4,11 (t, 2H), 2,90 (t, 2H), 2,64 (s, 7H), 1,81 (s, 4H).

20

25

Síntesis 57

30 [5-(4-Metanosulfonil-fenil)-[1,2,4]triazolo[1,5-a]piridin-2-il)-[4-(2-pirrolidin-1-il-etoxi)-fenil]-amina (XX-215)



(5-metilsulfanil-[1,2,4]triazolo[1,5-a]piridin-2-il)-[4-(2-pirrolidin-1-il-etoxi)-fenil]-amina (50 mg, 0,135 mmol), ácido 4-metanosulfoniloxibencenoborónico (60 mg, 0,300 mmol), tiofeno carboxilato de cobre (I) (575 mg, 0,300 mmol), tetraquis(trifenilfosfina)paladio (16 mg, 0,014 mmol) y tetrahidrofurano (1,2 ml) se añadieron a un tubo de microondas que contiene una barra agitadora. La mezcla se calentó bajo irradiación de microondas a 150 °C durante 10 min. La mezcla de reacción se cargó sobre un cartucho de SCX, que se lavó con metanol y el producto se eluyó subsiguientemente con amoniaco 2 M en metanol. Habiendo retirado todos los disolventes bajo evaporación rotatoria, el producto se purificó por HPLC preparativa. Método de LCMS: 3, RT: 2,39 min, MI: 478 [M+1]. ¹H RMN (CDCl₃, 300

35

40

ES 2 446 298 T3

MHz): 8,54 (s, 1H), 8,25 (d, 2H), 8,13 (d, 2H), 7,55 (d, 2H), 7,47 (d, 2H), 7,03 (t, 1H), 6,92 (t, 3H), 4,24 (t, 2H), 3,19 (t, 2H), 3,16 (s, 3H), 3,02 (s, 4H), 1,89 (s, 4H).

Los siguientes compuestos se sintetizaron usando el mismo método general.

5

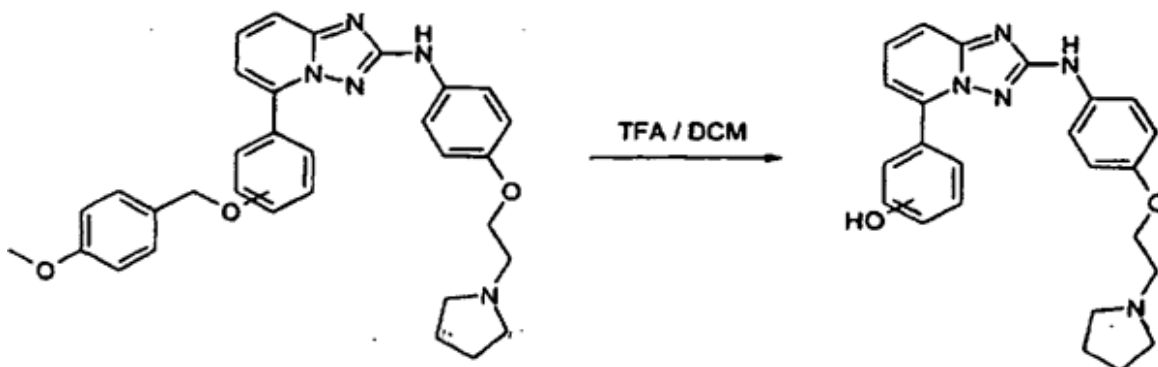
Nº de código	Caracterización
XX-216	RT: 3,06 min, MI: 476, método: 3
XX-419	RT: 2,67 min, MI: 486, método: 2
XX-420	RT: 2,92 min, MI: 486,32, método: 2
XX-421	RT: 2,84 min, MI: 460,33, método: 2
XX-422	RT: 3,14 min, MI: 484,3, método: 2
XX-423	RT: 2,68 min, MI: 508,37, método: 2
XX-213	RT: 2,63 min, MI: 414, método: 2
XX-201	RT: 2,56 min, MI: 406, método: 2
XX-215	RT: 2,39 min, MI: 478, método: 3
XX-200	RT: 2,37 min, MI: 431, método: 2
XX-217	RT: 2,57 min, MI: 444, método: 3
XX-212	RT: 2,73 min, MI: 414, método: 2
XX-218	RT: 2,81 min, MI: 468, método: 3
XX-361	RT: 2,41 min, MI: 433, método: 2
XX-219	RT: 2,03 min, MI: 401, método: 3
XX-237	RT: 2,32 min, MI: 430, método: 3
XX-090	RT: 2,33 min, MI: 430, método: 3
XX-239	RT: 2,36 min, MI: 471, método: 3
XX-236	RT: 2,48 min, MI: 443, método: 2
XX-240	RT: 2,66 min, MI: 448, método: 3
XX-241	RT: 2,36 min, MI: 457, método: 3
XX-362	RT: 2,63 min, MI: 435, método: 2
XX-242	RT: 2,87 min, MI: 450, método: 3
XX-357	RT: 2,43 min, MI: 433, método: 2
XX-243	RT: 2,46 min, MI: 434, método: 3
XX-244	RT: 2,90 min, MI: 484, método: 3
XX-207	RT: 2,78 min, MI: 458, método: 2
XX-363	RT: 2,34 min, MI: 442, método: 2
XX-358	RT: 2,38 min, MI: 447, método: 2
XX-210	RT: 2,61 min, MI: 434, método: 2
XX-245	RT: 2,52 min, MI: 460, método: 3
XX-208	RT: 2,62 min, MI: 442, método: 2
XX-246	RT: 2,55 min, MI: 490, método: 3
XX-247	RT: 3,04 min, MI: 492, método: 3
XX-209	RT: 2,66 min, MI: 472, método: 2
XX-248	RT: 2,01 min, MI: 471, método: 3
XX-211	RT: 2,45 min, MI: 434, método: 2
XX-206	RT: 2,67 min, MI: 443, método: 2
XX-156	RT: 2,82 min, MI: 515, método: 2
XX-199	RT: 2,64 min, MI: 458, método: 2
XX-269	RT: 2,30 min, MI: 457, método: 2
XX-205	RT: 2,37 min, MI: 457, método: 2
XX-270	RT: 2,63 min, MI: 480, método: 2
XX-278	RT: 3,02 min, MI: 506, método: 2
XX-279	RT: 2,79 min, MI: 428, método: 2

XX-359	RT: 2,42 min, MI: 451, método: 2
XX-280	RT: 2,78 min, MI: 432, método: 2
XX-204	RT: 2,09 min, MI: 415, método: 2
XX-282	RT: 2,80 min, MI: 451, método: 2
XX-283	RT: 2,37 min, MI: 478, método: 2
XX-360	RT: 2,66 min, MI: 461, método: 2
XX-291	RT: 2,89 min, MI: 502, método: 2
XX-194	RT: 2,54 min, MI: 430, método: 2
XX-292	RT: 2,82 min, MI: 428, método: 2
XX-293	RT: 2,88 min, MI: 440, método: 2
XX-195	RT: 2,81 min, MI: 468, método: 2
XX-297	RT: 2,86 min, MI: 468, método: 2
XX-298	RT: 2,87 min, MI: 468, método: 2
XX-299	RT: 2,69 min, MI: 440, método: 2
XX-365	RT: 2,73 min, MI: 458, método: 2
XX-235	RT: 2,43 min, MI: 431, método: 2
XX-202	RT: 2,29 min, MI: 390, método: 2
XX-089	RT: 2,73 min, MI: 472, método: 2
XX-331	RT: 5,05 min, MI: 458, método: básico
XX-333	RT: 2,62 min, MI: 460, método: 2
XX-334	RT: 2,73 min, MI: 448, método: 2
XX-196	RT: 2,49 min, MI: 434, método: 2
XX-335	RT: 3,04 min, MI: 536, método: 2
XX-336	RT: 3,10 min, MI: 540, método: 2
XX-337	RT: 2,79 min, MI: 444, método: 2
XX-338	RT: 3,08 min, MI: 536, método: 2
XX-339	RT: 3,16 min, MI: 540, método: 2
XX-340	RT: 3,07 min, MI: 536, método: 2
XX-183	RT: 2,18 min, MI: 443, método: 2
XX-197	RT: 2,32 min, MI: 432, método: 2
XX-198	RT: 2,07 min, MI: 444, método: 2
XX-203	RT: 2,55 min, MI: 390, método: 2

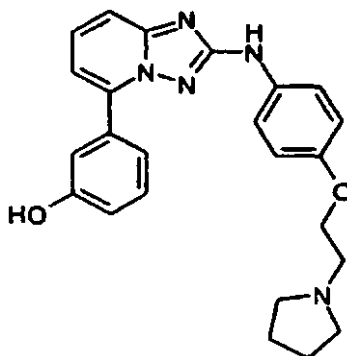
Procedimiento de síntesis general Y

5 Los compuestos se sintetizaron partiendo de {5-[3-(4-metoxi-benciloxi)-fenil]-[1,2,4]triazolo[1,5-a]piriden-2-il}-[4-(2-pirrolidin-1-il-etoxi)-fenil]-amina o {5-[4-(4-metoxi-benciloxi)-fenil]-[1,2,4]triazolo[1,5-a]piriden-2-il}-[4-(2-pirrolidin-1-il-etoxi)-fenil]-amina (que se han descrito en lo que antecede) siguiendo el esquema que se ilustra en lo sucesivo. El grupo para-metoxibencilo puede retirarse usando ácido trifluoroacético o cualesquiera otras condiciones conocidas por un experto en la materia.

Esquema 39

Síntesis 58

- 5 3-[2-[4-(2-Pirrolidin-1-il-etoxi)-fenilamino]-[1,2,4]triazolo[1,5-a]piridin-5-il]-fenol (XX-256)



- 10 {5-[3-(4-metoxi-fenoxi)-fenil]-[1,2,4]triazolo[1,5-a]piridin-2-il}-[4-(2-pirrolidin-1-il-etoxi)-fenil]-amina (2,90 g, 5,41 mmol) se disolvió en diclorometano (10 ml). Ácido trifluoroacético (10 ml) se añadió y la mezcla de reacción se agitó durante 2 horas. La neutralización se realizó mediante la adición de hidrogenocarbonato de sodio acuoso saturado. La fase acuosa se extrajo dos veces con diclorometano, a continuación los extractos orgánicos combinados se lavaron con salmuera, se secaron sobre sulfato de magnesio anhidro, se filtraron y se concentraron al vacío para dar el compuesto deseado. Rendimiento 2,01 g, 89 %. 50 mg se purificaron por HPLC preparativa.

15

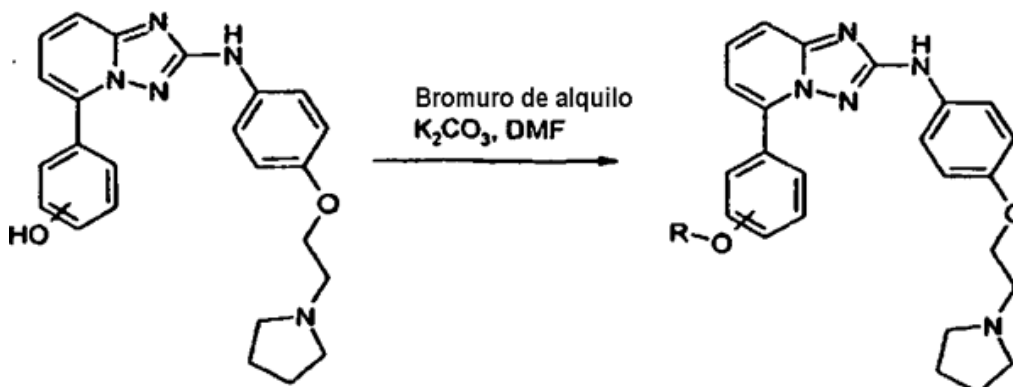
Los siguientes compuestos se sintetizaron usando el mismo método general.

Nº de código	Caracterización
XX-256	RT: 2,39 min, MI: 416, método: 2
XX-151	RT:2,40 min, MI: 416, método: 2

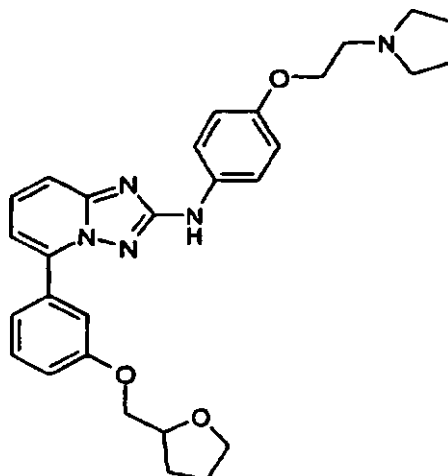
Procedimiento de síntesis general Z

20

Los compuestos se sintetizaron partiendo de {2-[4-(2-pirrolidin-1-il-etoxi)-fenilamino]-[1,2,4]triazolo[1,5-a]piridin-5-il}-fenoles (que se han descrito en lo que antecede) siguiendo el esquema en lo sucesivo.

Esquema 40Síntesis 59

- 5 [4-(2-Pirrolidin-1-il-etoxi)-fenil]-{5-[3-(tetrahidro-furan-2-ilmetoxi)-fenil]-[1,2,4]triazolo[1,5-a]piriden-2-il}-amina (XX-175)



- 10 Bromuro de tetrahydrofurfurilo (20 mg, 0,18 mmol) se añadió a una solución agitada de 3-{2-[4-(2-pirrolidin-1-il-etoxi)-fenilamino]-[1,2,4]triazolo[1,5-a]piridin-5-il}fenol (50 mg, 0,12 mmol) y carbonato de potasio (25 mg, 0,18 mmol) en dimetilformamida (1,5 ml): La mezcla se calentó durante una noche a 80 °C a continuación se enfrió y se transfirió a un vial para una purificación por HPLC preparativa. RT: 2,70 min, MI: 500,22, método: 2.

- 15 Los siguientes compuestos se sintetizaron usando el mismo método general.

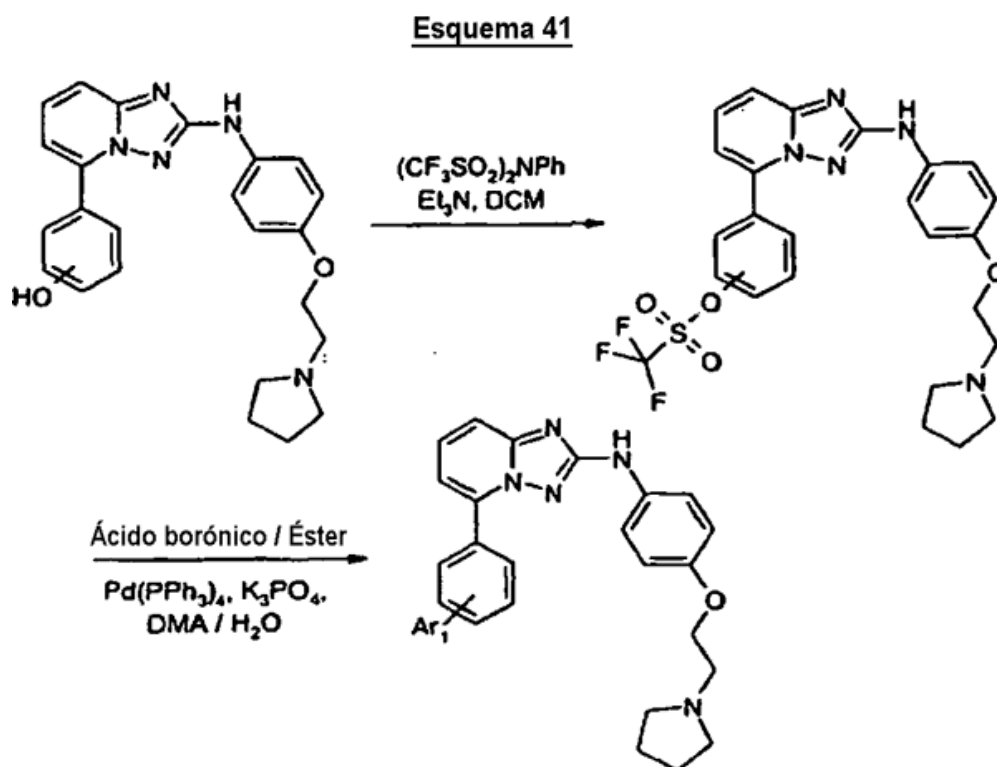
Nº de código	Caracterización
XX-175	RT:270 min, MI: 500, método: 2
XX-330	RT: 2,82 min, MI: 540, método: básico
XX-332	RT: 3,86 min, MI: 508, método: básico
XX-146	RT:2,76 min, MI: 500; método: 2
XX-148	RT:2,78 min, MI: 454, método: 2
XX-341	RT: 2,56 min, MI: 448, método: 2
XX-400	RT: 3,1 min, MI: 520, método: 2
XX-401	RT: 3,21 min, MI: 574, método: 2
XX-402	RT: 3,16 min, MI: 574, método: 2
XX-403	RT: 2,85 min, MI: 563, método: 2
XX-404	RT: 3,31 min, MI: 472, método: 2
XX-405	RT: 5,26 min, MI: 458, método: 2
XX-407	RT: 3,23 min, MI: 560, método: 2

XX-457	MI: 520,40, RT: 5,71 min, método: básico
XX-458	MI: 574,36, RT: 5,80 min, método: básico
XX-459	MI: 577,44, RT: 2,77 min, método: 2
XX-460	MI: 524,40, RT: 2,63 min, método: 2

Procedimiento de síntesis general AA

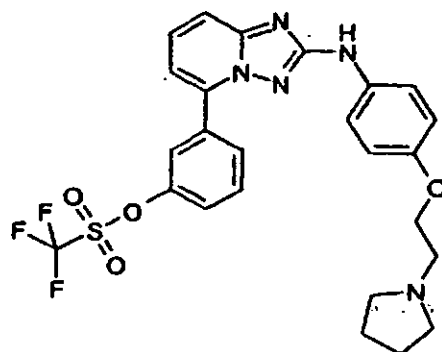
5 Los compuestos se sintetizaron partiendo de {2-[4-(2-pirrolidin-1-il-etoxi)-fenilamino]-[1,2,4]triazolo[1,5-a]piridin-5-il}-fenoles (que se han descrito en lo que antecede) siguiendo el esquema que se ilustra en lo sucesivo. Puede lograrse la formación de triflato usando N-fenil-bis(trifluorometanosulfonimida) o cualquier otro método conocido por un experto en la materia. El subsiguiente bi-arilo puede formarse usando química de Suzuki utilizando tetraquis(trifenilfosfina)paladio u otro catalizador adecuado.

10



Síntesis 60

15 Éster 3-{2-[4-(2-pirrolidin-1-il-etoxi)-fenilamino]-[1,2,4]triazolo[1,5-a]piridin-5-il}-fenilflico del ácido trifluoro-metanosulfónico

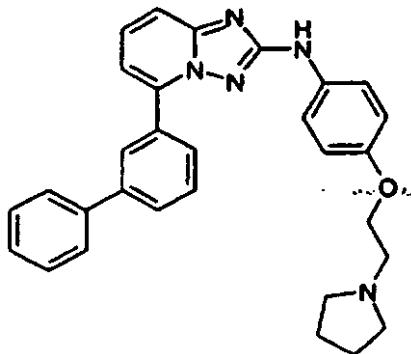


20 N-Fenil-bis(trifluorometanosulfonimida) (0,51 g, 1,44 mmol) se añadió a una solución agitada de 3-{2-[4-(2-pirrolidin-1-il-etoxi)-fenilamino]-[1,2,4]triazolo[1,5-a]piridin-5-il}-fenol 0,4 g, 0,96 mmol) y trietilamina (0,27 ml, 1,92 mmol) en diclorometano (20 ml). La mezcla se agitó durante 2 horas a temperatura ambiente. Se añadió agua y el

producto se extrajo en diclorometano (x 2). Los extractos orgánicos se combinaron, se lavaron con salmuera, se secaron sobre sulfato de magnesio anhidro, se filtraron y se concentraron al vacío para dar el producto deseado. Rendimiento 0,53 g, 100 %. LCMS RT: 5,08 min, MI: 548, método: 2.

5 Síntesis 61

(5-Bifenil-3-il-[1,2,4]triazolo[1,5-a]piridin-2-il)-[4-(2-pirrolidin-1-il-etoxi)-fenil]-amina (XX-164)



10 Un vial de microondas se cargó con éster
3-{2-[4-(2-pirrolidin-1-il-etoxi)-fenilamino]-[1,2,4]triazolo[1,5-a]piridin-5-il}-fenílico del ácido trifluoro-metanosulfónico
(50 mg, 0,09 mmol), ácido bencenoborónico (15 mg, 0,12 mmol), tetrakis(trifenilfosfina)paladio (10 mg, 0,009 mmol),
15 fosfato de potasio (0,5 M en agua, 0,36 ml, 0,18 mmol) y N,N'-dimetilacetamida (1 ml). La reacción se calentó a 150 °C
durante 10 minutos bajo irradiación de microondas. Después, la mezcla se filtró a través de un lecho de sílice, se lavó
con metanol y se concentró al vacío. El producto se purificó por LCMS preparativa para producir el producto deseado.
RT: 2,96 min, MI: 476,22, método: 2

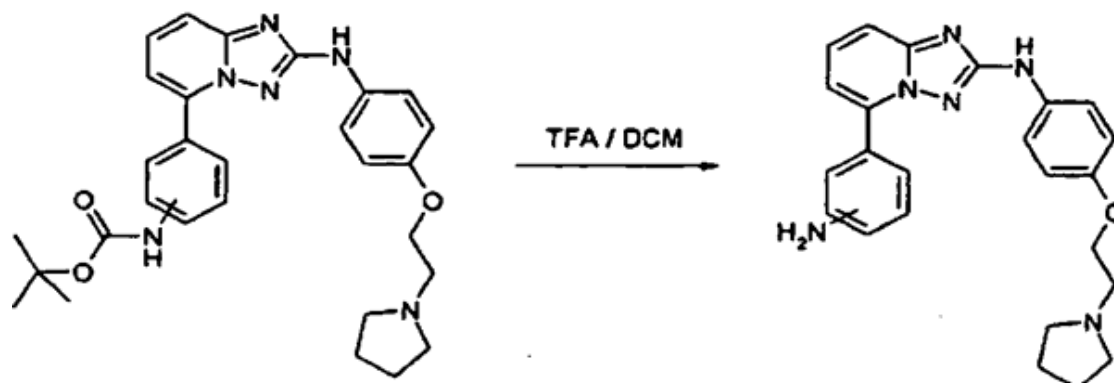
Los siguientes compuestos se sintetizaron usando el mismo método general.

20

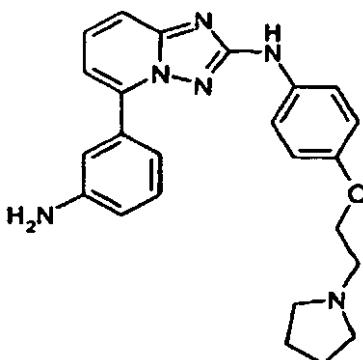
Nº de código	Caracterización
XX-164	RT: 2,96 min, MI: 476, método: 2
XX-188	RT: 2,9 min, MI: 466, método: 2
XX-165	RT: 2,82 min, MI: 466, método: 2
XX-185	RT: 2,96 min, MI: 466, método: 2
XX-166	RT: 2,91 min, MI: 482, método: 2
XX-167	RT: 2,52 min, MI: 466, método: 2
XX-186	RT: 2,96 min, MI: 482, método: 2
XX-187	RT: 2,49 min, MI: 466, método: 2
XX-168	RT: 2,86 min, MI: 466, método: 2
XX-191	RT: 2,67 min, MI: 495, método: 2
XX-149	RT: 2,62 min, MI: 480, método: 2
XX-189	RT: 2,59 min, MI: 480, método: 2
XX-169	RT: 2,58 min, MI: 480, método: 2
XX-190	RT: 2,75 min, MI: 495, método: 2
XX-170	RT: 2,62 min, MI: 508, método: 2
XX-171	RT: 2,58 min, MI: 480, método: 2
XX-172	RT: 2,66 min, MI: 494, método: 2
XX-463	MI: 496,30, RT: 3,00 min, método: 2
XX-464	MI: 495,32, RT: 2,66 min, método: 2
XX-465	MI: 490,37, RT: 3,04 min, método: 2
XX-466	MI: 478,30, RT: 2,22 min, método: 2
XX-467	MI: 494,34, RT: 2,96 min, método: 2
XX-468	MI: 506,35, RT: 2,93 min, método: 2
XX-469	MI: 478,30, RT: 2,45 min, método: 2

Procedimiento de síntesis general BB

Los compuestos se sintetizaron partiendo de éster terc-butílico del ácido (3-{2-[4-(2-pirrolidin-1-il-etoxi)-fenilamino]-[1,2,4]triazolo[1,5-a]piridin-5-il}-fenil)-carbámico (que se ha descrito en lo que antecede) siguiendo el esquema que se ilustra en lo sucesivo. El grupo Boc puede retirarse usando ácido trifluoroacético o cualesquiera otras condiciones conocidas por un experto en la materia.

Esquema 4210 Síntesis 62

[5-(3-Amino-fenil)-[1,2,4]triazolo[1,5-a]piridin-2-il]-[4-(2-pirrolidin-1-il-etoxi)-fenil]-amina (XX-255)



15 Éster terc-butílico del ácido (3-{2-[4-(2-Pirrolidin-1-il-etoxi)-fenilamino]-[1,2,4]triazolo[1,5-a]piridin-5-il}-fenil)-carbámico (1,39 g, 2,71 mmol) se disolvió en diclorometano (10 ml). Ácido trifluoroacético (10 ml) se añadió y la mezcla de reacción se agitó durante 2 horas. La neutralización se realizó mediante la adición de hidrogenocarbonato de sodio acuoso saturado. La fase acuosa se extrajo dos veces con diclorometano, y los extractos orgánicos combinados se lavaron con salmuera, se secaron sobre sulfato de magnesio anhidro, se filtraron y se concentraron al vacío para dar el compuesto deseado. Rendimiento 830 mg, 74 %. 50 mg se purificaron por LCMS preparativa.

20

Los siguientes compuestos se sintetizaron usando el mismo método general.

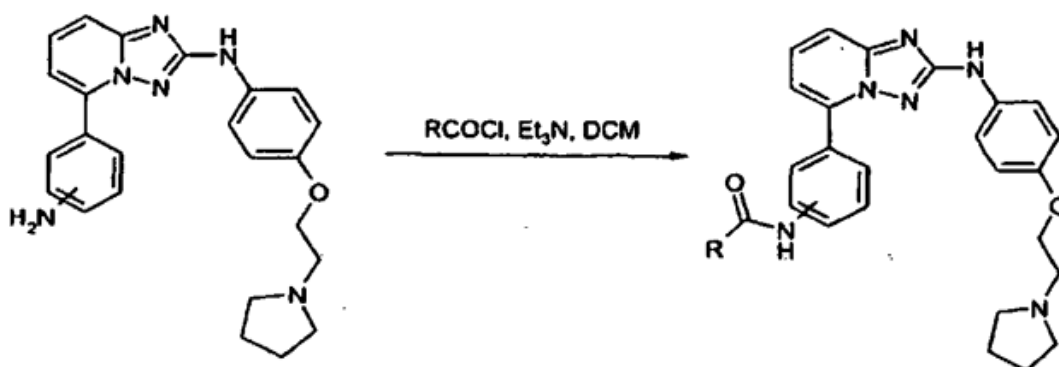
Nº de código	Caracterización
XX-255	RT:2,17 min, MI: 415, método: 2
XX-184	RT:2,32 min, MI: 415, método: 2

25 Procedimiento de síntesis general BB

Los compuestos se sintetizaron partiendo de {2-[4-(2-pirrolidin-1-il-etoxi)-fenilamino]-[1,2,4]triazolo[1,5-a]piridin-5-il}-aminas siguiendo el esquema que se ilustra en lo sucesivo. La reacción de la anilina con un cloruro de acilo puede realizarse en presencia de trietilamina para generar la amida correspondiente.

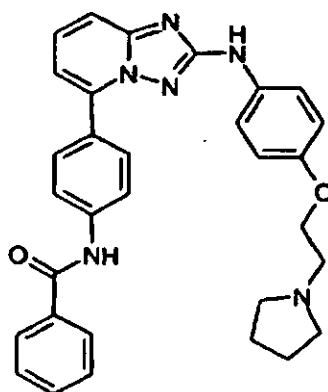
30

Esquema 43



Síntesis 63

- 5 N-(4-{2-[4-(2-Pirrolidin-1-il-etoxi)-fenilamino]-[1,2,4]triazolo[1,5-a]piridin-5-il}-fenil)-benzamida (XX-221)



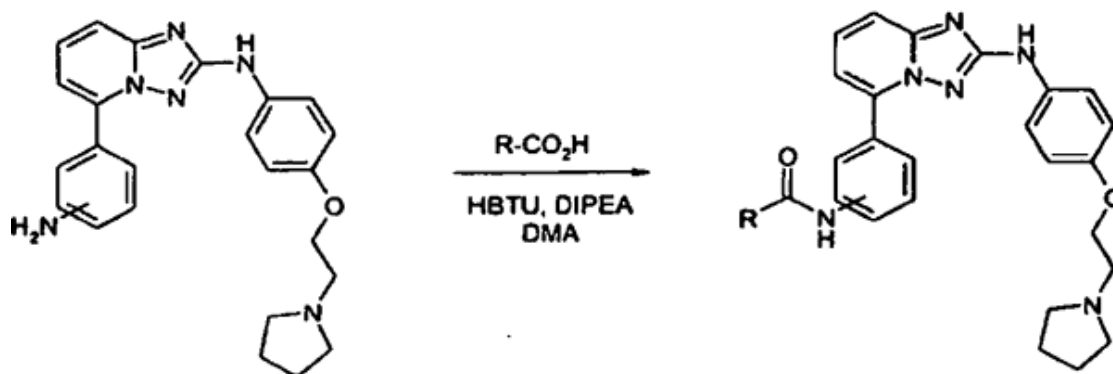
- 10 A una suspensión agitada de [5-(4-amino-fenil)-[1,2,4]triazolo[1,5-a]piridin-2-il]-[4-(2-pirrolidin-1-il-etoxi)-fenil]-amina (0,05 g, 0,121 mmol) y trietilamina (19 μ l, 0,133 mmol) en diclorometano (1 ml) se añadió cloruro de benzoílo (17 μ l, 0,133 mmol). La mezcla se agitó durante 18 horas a temperatura ambiente, a continuación se filtró a través de un lecho de sílice, se lavó con metanol y los filtrados se combinaron y se concentraron al vacío. El producto se purificó por LCMS preparativa para proporcionar el producto deseado RT: 2,77 min, MI: 519, método: 2; 1H RMN (DMSO, 300 MHz): 8,62 (s, 1H), 8,07 (2H, d), 7,97 (2H, d), 7,92 (d, 2H), 7,54-7,41 (m, 5H), 7,01 (1H, d), 6,85 (d, 2H), 4,31 (t, 2H), 3,37 (t, 2H), 3,26 (s, 4H), 3,12 (s, 1H), 2,99 (s, 1H), 2,02 (s, 4H).
- 15

Los siguientes compuestos se sintetizaron usando el mismo método general.

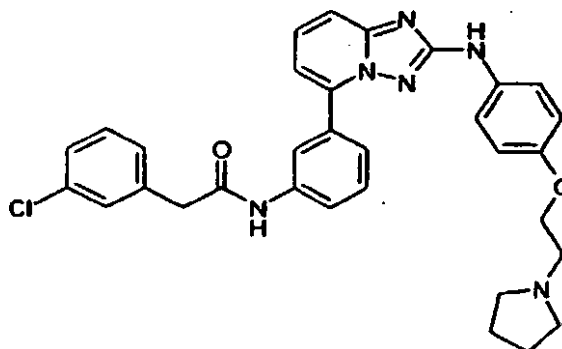
Nº de código	Caracterización
XX-221	RT: 2,77 min, MI: 519, método: 2
XX-220	RT: 2,91 min, MI: 553; 555, método: 2
XX-222	RT: 2,98 min, MI: 566; método: 2
XX-249	RT: 2,40 min, MI: 520; método: 2
XX-250	RT: 2,54 min, MI: 510; método: 2
XX-251	RT: 2,69 min, MI: 524; método: 2
XX-177	RT: 2,82 min, MI: 553, método: 2
XX-178	RT: 2,55 min, MI: 483, método: 2
XX-179	RT: 2,71 min, MI: 519, método: 2
XX-180	RT: 2,43 min, MI: 520, método: 2
XX-181	RT: 2,57 min, MI: 509, método: 2
XX-182	RT: 2,83 min, MI: 561, método: 2
XX-192	RT: 2,54 min, MI: 510, método: 2

Procedimiento de síntesis general CC

Los compuestos se sintetizaron partiendo de [5-(amino-fenil)-[1,2,4]triazolo[1,5-a]piridin-2-il]-[4-(2-pirrolidin-1-il-etoxi)-fenil]-aminas (que se han descrito en lo que antecede) siguiendo el esquema en lo sucesivo. Las amidas pueden formarse usando cualquier reactivo de acoplamiento de amida tales como HBTU en presencia de base conocido por un experto en la materia.

Esquema 44 ...10 Síntesis 64

2-(3-Cloro-fenil)-N-(3-{2-[4-(2-pirrolidin-1-il-etoxi)-fenilamino]-[1,2,4]triazolo[1,5-a]piridin-5-il}-fenil)-acetamida (XX-227)



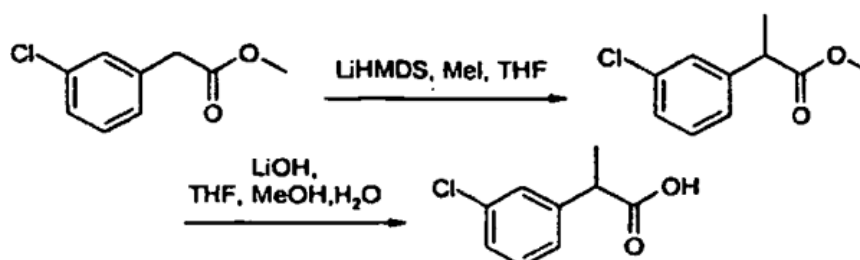
15

[5-(3-Amino-fenil)-[1,2,4]triazolo[1,5-a]piridin-2-il]-[4-(2-pirrolidin-1-il-etoxi)-fenil]-amina (50 mg, 0,121 mmol), ácido 3-clorofenilacético (25 mg, 0,145 mmol) y diisopropiletilamina (25 μ l, 0,145 mmol) se disolvieron en dimetilacetamida (1 ml). HBTU (55 mg, 0,145 mmol) se añadió subsiguientemente y la mezcla se agitó durante una noche. El producto se purificó por HPLC preparativa. RT: 2,9 min, MI: 567, método: 2.

20

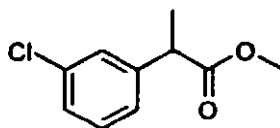
Los compuestos se fabricaron partiendo de éster metílico del ácido 2-(4-cloro-fenil)-propiónico tal como se muestra en el esquema en lo sucesivo. En general, la metilación puede realizarse usando yoduro de metilo y cualquier base no nucleófila fuerte tal como hexametildisilazano de litio. El ácido carboxílico puede formarse por hidrólisis catalizada o bien por ácido o bien por base del éster.

25

Esquema 45

Síntesis 65

Éster metílico del ácido 2-(4-cloro-fenil)-propiónico

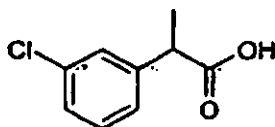


5

Se añadió gota a gota 3-clorofenilacetato de metilo (0,5 g, 2,71 mmol) en tetrahidrofurano anhidro (10 ml) a una solución a -78 °C de hexametildisilano de litio 1 M en tetrahidrofurano (3,25 ml, 3,25 mmol). Después de 30 min, se añadió yodometano (0,2 ml, 3,25 mmol) y la mezcla se agitó durante 30 min, se calentó a temperatura ambiente, y se agitó durante 4 h. Los volátiles se retiraron al vacío. Se añadió agua y el producto se extrajo en acetato de etilo (x 2). Los extractos orgánicos se combinaron, se lavaron con tiosulfato de sodio acuoso a continuación salmuera, se secaron, se filtraron y se concentraron al vacío para dar el producto deseado. Rendimiento 0,47 g, 87 %. LCMS RT: 4,78 min, MI: 199-201, método: 2.

15 Síntesis 66

Ácido 2-(4-Cloro-fenil)-propiónico



20

Hidróxido de litio (0,17 g, 7,10 mmol) se añadió a una solución agitada de éster metílico del ácido 2-(4-cloro-fenil)-propiónico (0,47 g, 2,366 mmol) en tetrahidrofurano, agua y metanol (4:1:1, 12 ml). La mezcla se agitó durante una noche y los volátiles se evaporaron al vacío. La mezcla se basificó mediante la adición de hidrogenocarbonato de sodio acuoso y se lavó con acetato de etilo. La fase acuosa a continuación se acidificó con HCl 2 M y el producto se extrajo en acetato de etilo. La fase orgánica se lavó con salmuera, se secó sobre sulfato de magnesio anhidro, se filtró y se concentró al vacío para dar el producto deseado. Rendimiento 0,4 g, 91 %. RMN 1H (300 MHz, DMSO): 1,36 (d, 3H), 3,72 (c, 1H), 7,23-7,38 (m, 4ArH), 12,48 (s a, 1H).

25

Los siguientes compuestos se sintetizaron usando el mismo método general.

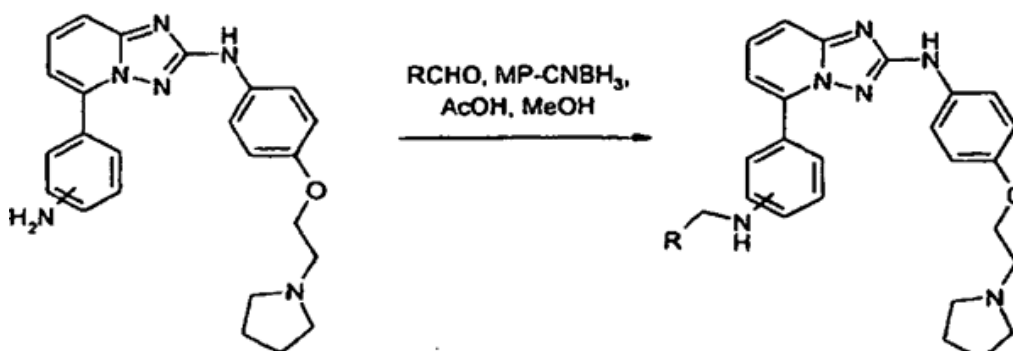
30

Nº de código	Caracterización
XX-227	RT: 2,9 min, MI: 567, método: 2
XX-228	RT: 3,02 min, MI: 581, método: 2

Procedimiento de síntesis general DD

Los compuestos se sintetizaron partiendo de {2-[4-(2-pirrolidin-1-il-etoxi)-fenilamino]-[1,2,4]triazolo[1,5-a]piridin-5-il}-aminas siguiendo el esquema que se ilustra en lo sucesivo. La reacción de la anilina con un aldehído puede realizarse en presencia de MP-CNBH₃ y ácido acético para generar la amina deseada.

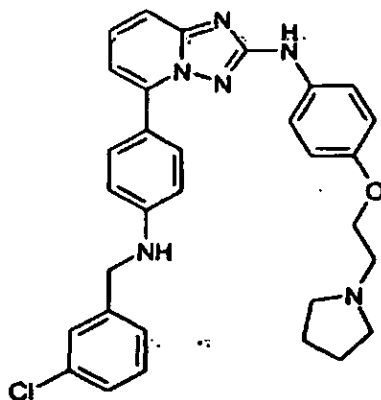
35

Esquema 46

40

Síntesis 67

{5-[4-(3-Cloro-bencilamino)-fenil]-[1,2,4]triazolo[1,5-a]piridin-2-il]-[4-(2-pirrolidin-1-il-etoxi)-fenil]-amina (XX-223)



5

A una suspensión agitada de [5-(4-amino-fenil)-[1,2,4]triazolo[1,5-a]piridin-2-il]-[4-(2-pirrolidin-1-il-etoxi)-fenil]-amina (0,05 g, 0,121 mmol) y MP-CNBH₃ (180 mg, 0,360 mmol) en metanol (1 ml) se añadió ácido acético (6 µl, 0,121 mmol) seguido de 3-clorobenzaldehído (15 µl, 0,133 mmol). La mezcla se agitó durante 18 horas a temperatura ambiente, a continuación se filtró y se concentró al vacío. El producto se purificó por HPLC preparativa para producir el producto deseado. RT: 3,09 min, MI: 539, método: 2; ¹H RMN (DMSO, 300 MHz): 8,47 (s, 1H), 7,90 (2H, d), 7,50-7,27 (m, 8H), 6,92 (d, 1H), 6,84 (d, 2H), 6,74 (d, 2H), 4,42 (s, 2H), 4,30 (t, 2H), 3,37 (t, 2H), 3,26 (s, 4H), 2,03 (s, 4H).

10

Los siguientes compuestos se sintetizaron usando el mismo método general.

15

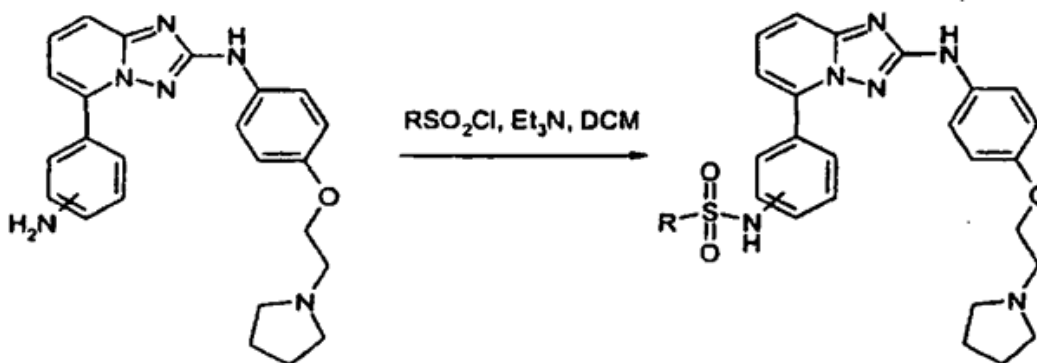
Nº de código	Caracterización
XX-223	RT: 3,09 min, MI: 539, método: 2
XX-252	RT: 2,9 min, MI: 505, método: 2
XX-265	RT: 3,07 min, MI: 519, método: 2
XX-266	RT: 2,87 min, MI: 535, método: 2
XX-267	RT: 3,05 min, MI: 519, método: 2
XX-268	RT: 2,8 min, MI: 495, método: 2
XX-257	RT: 2,79 min, MI: 495, método: 2
XX-258	RT: 2,11 min, MI: 509, método: 2
XX-259	RT: 2,17 min, MI: 509, método: 2
XX-260	RT: 2,58 min, MI: 512, método: 2
XX-261	RT: 2,29 min, MI: 495, método: 2
XX-262	RT: 2,59 min, MI: 523, método: 2
XX-263	RT: 2,59 min, MI: 540, método: 2
XX-394	RT: 4,25 min, MI: 526, método: 2
XX-395	RT: 4,97 min, MI: 509, método: 2
XX-396	RT: 2,61 min, MI: 509,36, método: 2
XX-397	RT: 2,64 min, MI: 524,35, método: 2
XX-398	RT: 2,92 min, MI: 505,35, método: 2
XX-399	RT: 2,77 min, MI: 471,33, método: 2
XX-442	MI: 506,35, RT: 2,13 min, método: 2
XX-443	MI: 524,32, RT: 2,61 min, método: 2
XX-444	MI: 469,30, RT: 2,52 min, método: 2
XX-445	MI: 572,35, RT: 2,91 min, método: 2
XX-446	MI: 510,32, RT: 2,60 min, método: 2
XX-447	MI: 566,34, RT: 2,79 min, método: 2
XX-448	MI: 563,34, RT: 2,96 min, método: 2
XX-449	MI: 523,37, RT: 2,03 min, método: 2

XX-450	MI: 565,37, RT: 2,85 min, método: 2
XX-451	MI: 535,37, RT: 2,83 min, método: 2
XX-452	MI: 535,37, RT: 2,85 min, método: 2
XX-453	MI: 535,37, RT: 2,82 min, método: 2
XX-454	MI: 519,37, RT: 2,96 min, método: 2
XX-455	MI: 519,37, RT: 2,95 min, método: 2
XX-456	MI: 523,36, RT: 2,89 min, método: 2
XX-238	MI: 523,35, RT: 2,88 min, método: 2
XX-264	MI: 523,36, RT: 2,91 min, método: 2

Procedimiento de síntesis general EE

5 Los compuestos se sintetizaron partiendo de {2-[4-(2-pirrolidin-1-il-etoxi)-fenilamino]-[1,2,4]triazolo[1,5-a]piridin-5-il}-aminas siguiendo el esquema que se ilustra en lo sucesivo. La reacción de la anilina con un cloruro de sulfonilo puede realizarse en presencia de trietilamina para producir la sulfonamida correspondiente.

Esquema 47

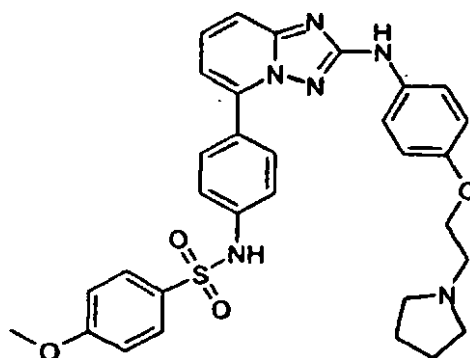


10

Síntesis 68

4-Metoxi-N-(4-{2-[4-(2-pirrolidin-1-il-etoxi)-fenilamino]-[1,2,4]triazolo[1,5-a]piridin-5-il}-fenil)-bencenosulfonamida (XX-254)

15



20

A una solución agitada de [5-(4-amino-fenil)-[1,2,4]triazolo[1,5-a]piridin-2-il]-[4-(2-pirrolidin-1-il-etoxi)-fenil]-amina (0,05 g, 0,121 mmol) en diclorometano, trietilamina (22 μ l, 0,154 mmol) seguido de cloruro de 3-metoxibencilsulfonilo (15 μ l, 0,133 mmol). La mezcla se agitó durante 18 horas a temperatura ambiente, a continuación se filtró y se concentró al vacío. El producto se purificó por HPLC preparativa para dar el producto deseado. RT: 2,77 min, MI: 585, método: 2; 1 H RMN (DMSO, 300 MHz): 9,38 (s, 1H), 8,16 (s, 1H), 7,92 (d, 2H), 7,81 (d, 2H), 7,55-7,51 (m, 4H), 7,27 (d, 2H), 7,09 (d, 2H), 6,88 (d, 2H), 4,06 (t, 2H), 3,80 (s, 3H), 2,94 (t, 2H), 2,70 (s, 4H), 1,75 (s, 4H).

25

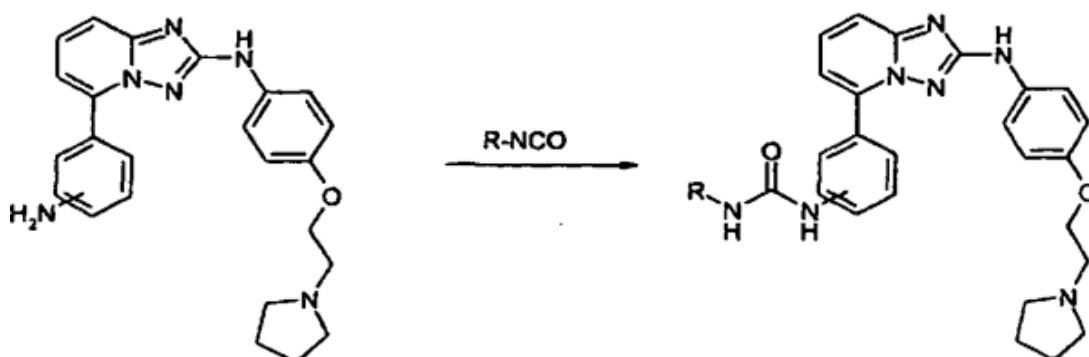
Los siguientes compuestos se sintetizaron usando el mismo método general.

Nº de código	Caracterización
XX-253	RT: 2,42 min, MI: 493; método: 2
XX-254	RT: 2,77 min, MI: 585; método: 2
XX-271	RT: 2,84 min, MI: 569; método: 2
XX-224	RT: 2,33 min, MI: 493, método: 2

Procedimiento de síntesis general FF

- 5 Los compuestos se sintetizaron partiendo de [5-(amino-fenil)-[1,2,4]triazolo[1,5-a]piridin-2-il]-[4-(2-pirrolidin-1-il-etoxi)-fenil]-aminas (que se han descrito en lo que antecede) siguiendo el esquema en lo sucesivo. Las ureas pueden formarse por reacción de la anilina con un isocianato en un disolvente apropiado.

Esquema 48

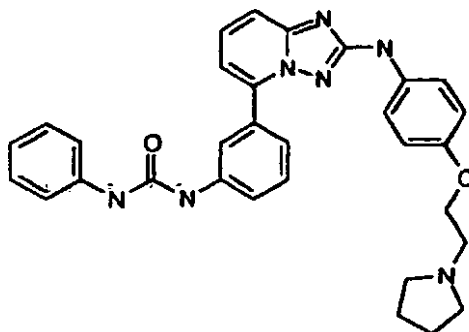


10

Síntesis 69

1-Fenil-3-(3-{2-[4-(2-pirrolidin-1-il-etoxi)-fenilamino]-[1,2,4]triazolo[1,5-a]piridin-5-il}-fenil)-urea (XX-174)

15



20

[5-(3-Amino-fenil)-[1,2,4]triazolo[1,5-a]piridin-2-il]-[4-(2-pirrolidin-1-il-etoxi)-fenil]-amina (50 mg, 0,121 mmol) se disolvió en cloroformo (3 ml). Se añadió isocianato de fenilo (0,12 ml, 0,131 mmol) y la mezcla se agitó durante una noche. El disolvente se retiró a presión reducida y el producto se purificó por HPLC preparativa para dar el producto deseado. RT: 2,78 min, MI: 534, método: 2. ¹H RMN (DMSO, 300 MHz): 1,76 (m, 4H), 2,80 (m, 4H), 2,99 (t, 2H), 3,99 (t, 2H), 6,86 (d, 2H), 6,94 (t, 1H), 7,13 (d, 1H), 7,26 (t, 2H), 7,34 - 7,66 (m, 9H), 8,32 (s, 1H), 9,43 (s a, 1H), 9,68 (s a, 1H), 9,81 (s, a, 1H).

- 25 Los siguientes compuestos se sintetizaron usando el mismo método general.

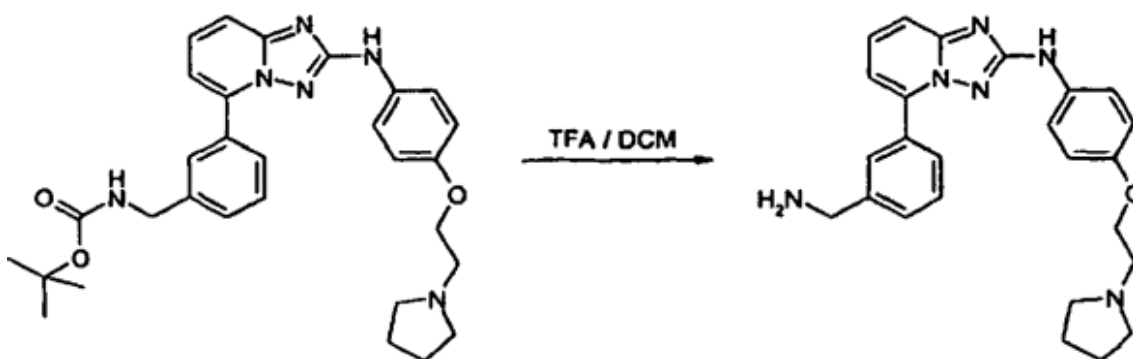
Nº de código	Caracterización
XX-174	RT: 2,78 min, MI: 534, método: 2
XX-176	RT: 3,04 min, MI: 568, método: 2
XX-225	RT: 3,14 min, MI: 602, método: 2
XX-229	RT: 2,83 min, MI: 564, método: 2
XX-230	RT: 2,82 min, MI: 564, método: 2

XX-231	RT: 2,78 min, MI: 564, método: 2
XX-232	RT: 2,91 min; MI: 568, método: 2
XX-233	RT: 3,11 min, MI: 568, método: 2
XX-234	RT: 3,14 min, MI: 602, método: 2

Procedimiento de síntesis general FF

5 Los compuestos se sintetizaron partiendo de éster terc-butílico del ácido (3-{2-[4-(2-pirrolidin-1-il-etoxi)-fenilamino]-[1,2,4]triazolo[1,5-a]piridin-5-il}-bencil)-carbámico (que se ha descrito en lo que antecede) siguiendo el esquema que se ilustra en lo sucesivo. El grupo Boc puede retirarse usando ácido trifluoroacético o cualesquiera otras condiciones conocidas por un experto en la materia.

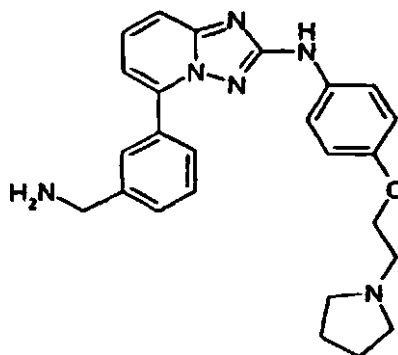
Esquema 49



10

Síntesis 70

[5-(3-Aminometil-fenil)-[1,2,4]triazolo[1,5-a]piridin-2-il]-[4-(2-pirrolidin-1-il-etoxi)-fenil]-amina (XX-308)



15

Éster terc-butílico del ácido
 (3-{2-[4-(2-pirrolidin-1-il-etoxi)-fenilamino]-[1,2,4]triazolo[1,5-a]piridin-5-il}-bencil)-carbámico (1,78 g, 3,37 mmol) se disolvió en diclorometano (20 ml). Ácido trifluoroacético (20 ml) se añadió y la reacción se agitó durante 2 horas. La neutralización se realizó mediante la adición de hidrogenocarbonato de sodio acuoso saturado. La fase acuosa se extrajo dos veces con diclorometano, y los extractos orgánicos combinados se lavaron con salmuera, se secaron sobre sulfato de magnesio anhidro, se filtraron y se concentraron al vacío para dar el compuesto deseado. Rendimiento: 460 mg, 32 %. 50 mg se purificaron por HPLC preparativa.

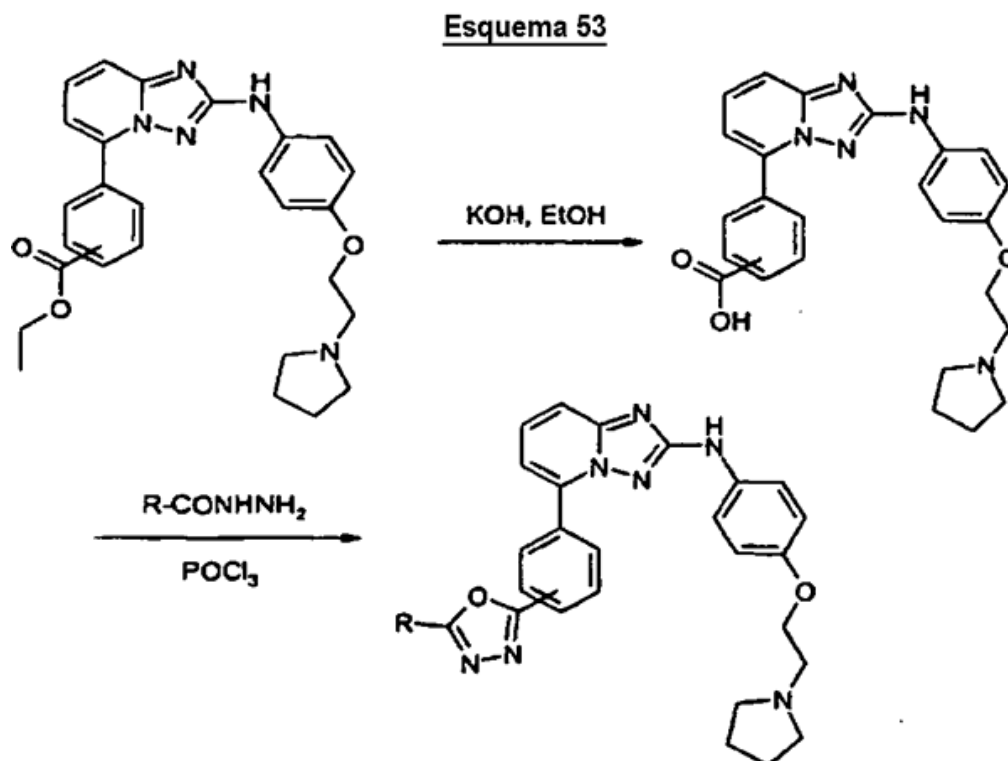
25 El siguiente compuesto se sintetizó usando este método.

Nº de código	Caracterización
XX-308	RT: 1,93 min, MI: 429, método: 2

Procedimiento de síntesis general JJ

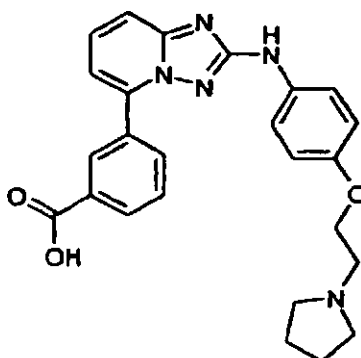
30 Los compuestos se sintetizaron partiendo de ésteres etílicos del ácido {2-[4-(2-pirrolidin-1-il-etoxi)-fenilamino]-[1,2,4]triazolo[1,5-a]piridin-5-il}-benzoico (que se han descrito en lo que antecede) tal como se muestra en el esquema en lo sucesivo. En general, el ácido carboxílico puede formarse por

hidrólisis de éster catalizada o bien por ácido o bien por base. La síntesis de oxadiazol puede realizarse sometiendo a reflujo con una hidrazida adecuada en oxicloruro de fósforo o mediante cualquier otro medio conocido por un experto en la materia.



5 Síntesis 74

Ácido 3-{2-[4-(2-pirrolidin-1-il-etoxi)-fenilamino]-[1,2,4]triazolo[1,5-a]piridin-5-il}-benzoico



10

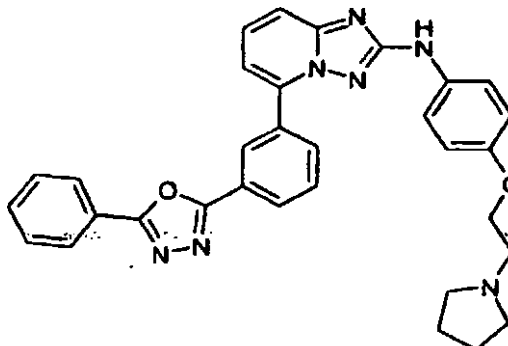
Éster etílico del ácido 3-{2-[4-(2-pirrolidin-1-il-etoxi)-fenilamino]-[1,2,4]triazolo[1,5-a]piridin-5-il}-benzoico (1,28 g, 2,71 mmol) se disolvió en etanol (20 ml) e hidróxido de potasio (0,45 g, 8,12 mmol) se añadió. La reacción se calentó a reflujo durante 3 h. Después de la refrigeración el disolvente se retiró al vacío e hidrogenocarbonato de sodio acuoso se añadió al residuo. La capa acuosa básica se lavó con diclorometano, a continuación se neutralizó con HCl 2 M y el precipitado resultante se recogió por filtración, se lavó con agua y tolueno, después se secó al vacío para dar el producto deseado. Rendimiento: 0,64 g, 53 %. LCMS RT: 2,45 min, MI: 444, método: 2.

15

Síntesis 75

{5-[3-(5-Fenil-[1,3,4]oxadiazol-2-il)-fenil]-[1,2,4]triazolo[1,5-a]piridin-2-il)-[4-(2-pirrolidin-1-il-etoxi)-fenil]-amina
(XX-309)

5



Oxocloruro de fósforo (5 ml) se añadió gota a gota a ácido
3-{2-[4-(2-pirrolidin-1-il-etoxi)-fenilamino]-[1,2,4]triazolo[1,5-a]piridin-5-il}-benzoico (50 mg, 0,113 mmol) y
10 benzhidrazida (15 mg, 0,113 mmol). La solución se calentó a reflujo durante una noche. Una vez enfriada, la mezcla de
reacción se añadió gradualmente a hielo / agua. La solución se basificó con hidrogenocarbonato de sodio acuoso
saturado y subsiguientemente se extrajo dos veces con diclorometano. Los extractos orgánicos se combinaron, se
lavarón varias veces con salmuera, se secaron sobre sulfato de magnesio anhidro, se filtraron y se concentraron al
15 vacío. El producto se purificó por HPLC preparativa. LCMS RT: 2,80 min, MI: 544, método: 2.

15

Los siguientes compuestos se sintetizaron usando el mismo método general.

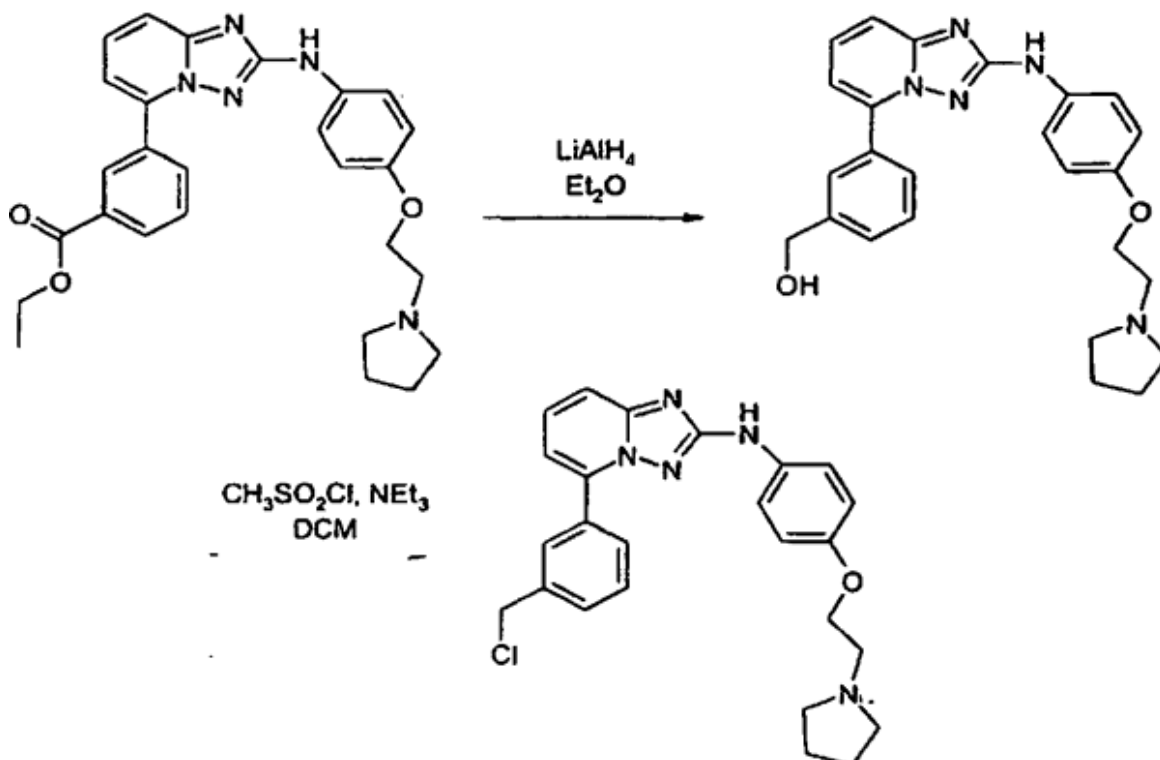
Nº de código	Caracterización
XX-309	RT: 2,80 min, MI: 544, método: 2

Procedimiento de síntesis general KK

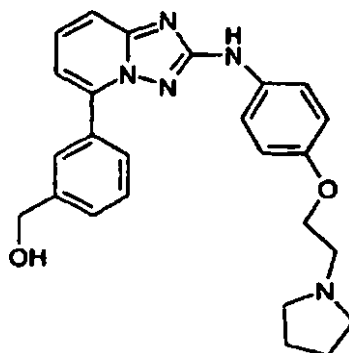
20

Los compuestos se sintetizaron partiendo de éster etílico del ácido
3-{2-[4-(2-pirrolidin-1-il-etoxi)-fenilamino]-[1,2,4]triazolo[1,5-a]piridin-5-il}-benzoico (que se ha descrito en lo que
antecede) tal como se muestra en el esquema en lo sucesivo.

Esquema 54

Síntesis 76

- 5 (3-{2-[4-(2-Pirrolidin-1-il-etoxi)-fenilamino]-[1,2,4]triazolo[1,5-a]piridin-5-il}-fenil)-metanol (XX-090)

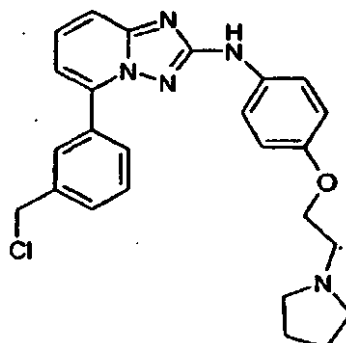


- 10 A una suspensión de hidruro de litio y aluminio (82,6 mg, 2,12 mmol) en éter dietílico (10 ml) se añadió éster etílico del ácido 3-{2-[4-(2-pirrolidin-1-il-etoxi)-fenilamino]-[1,2,4]triazolo[1,5-a]piridin-5-il}-benzoico (0,50 g, 1,06 mmol) en porciones. La mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 6 h. Se añadió agua para enfriar el hidruro y la capa acuosa se retiró. La capa orgánica se concentró al vacío, y el producto en bruto se cargó sobre una columna SCX, que se lavó con metanol y el producto eluyendo con amoníaco 2 M en metanol, a continuación se concentró al vacío. Rendimiento: 0,35 g, 76 %. Una pequeña cantidad se purificó por HPLC preparativa. RT: 2,32, MI: 430, método: 2.

15

Síntesis 77

[5-(3-Clorometil-fenil)-[1,2,4]triazolo[1,5-a]piridin-2-il]-[4-(2-pirrolidin-1-il-etoxi)-fenil]-amina (XX-341)



5

(3-{2-[4-(2-Pirrolidin-1-il-etoxi)-fenilamino]-[1,2,4]triazolo[1,5-a]piridin-5-il}-fenil)-metanol (0,35 g, 0,815 mmol) se disolvió en diclorometano (20 ml). Trietilamina (508 μ l, 3,670 mmol) se añadió y la mezcla se enfrió a 0 °C, a continuación cloruro de metanosulfonilo (252 μ l, 3,260 mmol) se añadió gota a gota y la reacción se dejó calentar a temperatura ambiente y se agitó durante una noche. Una pequeña muestra del producto deseado se purificó por HPLC preparativa. RT: 2,56 min, MI: 448 y 450,18, método: 2.

10

Los siguientes compuestos se sintetizaron usando el mismo método general.

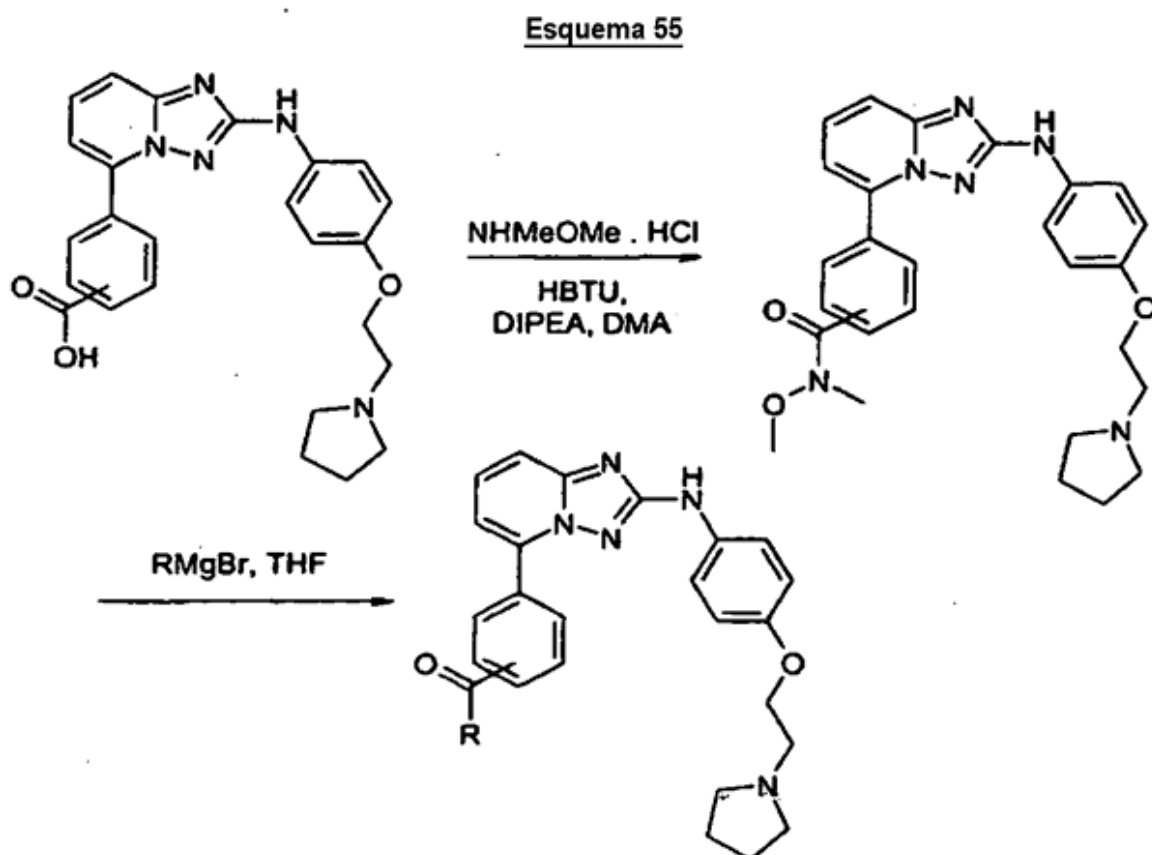
Nº de código	Caracterización
XX-341	RT: 2,56 min, MI: 448, 450, método: 2

15

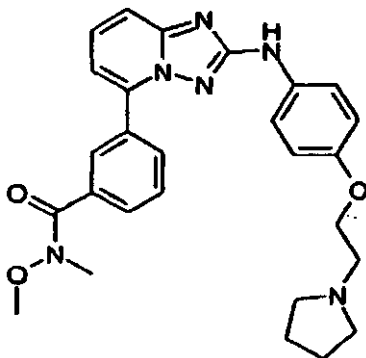
Procedimiento de síntesis general LL

Los compuestos se sintetizaron partiendo de ácidos {2-[4-(2-pirrolidin-1-il-etoxi)-fenilamino]-[1,2,4]triazolo[1,5-a]piridin-5-il}-benzoico (que se han descrito en lo que antecede) tal como se muestra en el esquema en lo sucesivo. En general, las biaril cetonas pueden obtenerse por reacción de una amida de Weinreb con un reactivo de Grignard.

20

**Síntesis 78**

5 N-Metoxi-N-metil-3-{2-[4-(2-pirrolidin-1-il-etoxi)-fenilamino]-[1,2,4]triazolo[1,5-a]piridin-5-il}-benzamida



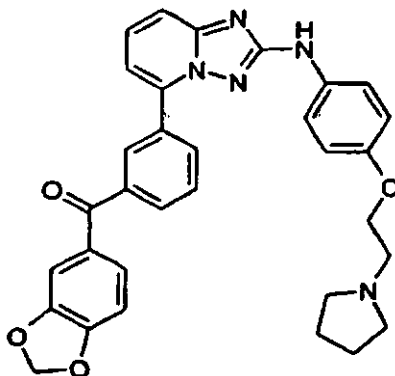
10 Ácido 3-{2-[4-(2-pirrolidin-1-il-etoxi)-fenilamino]-[1,2,4]triazolo[1,5-a]piridin-5-il}-benzoico (0,2 g, 0,451 mmol) se disolvió en dimetilacetamida (5 ml). Clorhidrato N-O-dimetilhidroxilamina (53 mg, 0,541 mmol) y di-isopropiletilamina (0,19 ml, 1,08 mmol) se añadieron seguido de HBTU (0,21 g, 0,541 mmol). La mezcla se agitó durante una noche a temperatura ambiente. La mezcla de reacción se diluyó con diclorometano y se añadió hidrogenocarbonato de sodio acuoso saturado. El producto se extrajo en diclorometano (x 2), y los compuestos orgánicos combinados se lavaron varias veces con salmuera, se secaron sobre sulfato de magnesio anhidro, se filtraron y se concentraron al vacío para dar el producto deseado. Rendimiento 0,2 g, 91 %. LCMS RT: 2,41 min, MI: 487 método: 2.

15

Síntesis 79

Benzo[1,3]dioxol-5-il-(3-{2-[4-(2-pirrolidin-1-il-etoxi)-fenilamino]-[1,2,4]triazolo[1,5-a]piridin-5-il}fenil)-metanona (XX-310)

5



Una solución de metoxi-metil-amida del ácido 3-amino-6-fenil-pirazina-2-carboxílico (50 mg; 0,10 mmol) en tetrahidrofurano (5 ml) se enfrió a 0 °C y bromuro de 3,4-(metilenedioxi)fenilmagnesio (1 M en tetrahidrofurano / tolueno) (1,0 ml, 1,0 mmol) se añadió gota a gota en una atmósfera de nitrógeno. La mezcla se dejó calentar lentamente a temperatura ambiente y se agitó durante una hora. El producto se purificó inicialmente sobre un cartucho SCX a continuación por HPLC preparativa. LCMS RT: 2,77 min, MI: 548, método: 2

Los siguientes compuestos se sintetizaron usando el mismo método general.

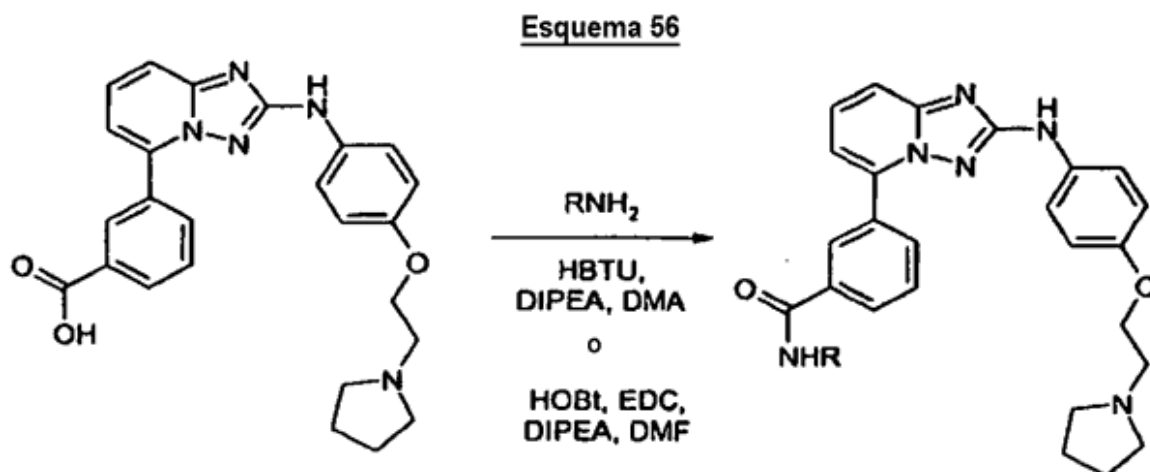
15

Nº de código	Caracterización
XX-310	RT: 2,77 min, MI: 548, método: 2
XX-313	RT: 2,96 min, MI: 538, método: 2
XX-314	RT: 2,96 min, MI: 538, método: 2

Procedimiento de síntesis general MM

Los compuestos se sintetizaron partiendo de ácido 3-{2-[4-(2-pirrolidin-1-il-etoxi)-fenilamino]-[1,2,4]triazolo[1,5-a]piridin-5-il}-benzoico (que se ha descrito en lo que antecede) tal como se muestra en el esquema en lo sucesivo. La síntesis de amidas puede realizarse usando HBTU o reactivos de acoplamiento o mediante cualquier otro medio conocido por un experto en la materia.

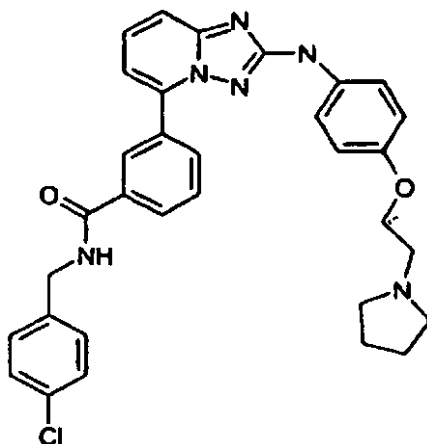
20



25

Síntesis 80

N-(4-Cloro-bencil)-3-{2-[4-(2-pirrolidin-1-il-etoxi)-fenilamino]-[1,2,4]triazolo[1,5-a]piridin-5-il}benzamida (XX-462)



5

A una solución agitada de ácido 3-{2-[4-(2-pirrolidin-1-il-etoxi)-fenilamino]-[1,2,4]triazolo[1,5-a]piridin-5-il}-benzoico (50 mg, 0,113 mmol), 4-clorobencilamina (27,5 μ l, 0,226 mmol), EDC (44 mg, 0,226 mmol) y di-isopropiletilamina (98,5 μ l, 0,564 mmol) se añadió HOBt (31 mg, 0,226 mmol). La mezcla se agitó durante una noche a temperatura ambiente, y el producto deseado se purificó por HPLC preparativa. RT: 4,63 min, MI: 567,31, método: básico. ^1H RMN (DMSO, 300 MHz): 9,43 (s, 1H), 9,22 (t, 1H), 8,58 (s, 1H), 8,19 (t, 1H), 8,03 (d, 1H), 7,63 (m, 6H), 7,36 (s, 3H), 7,24 (dd, 1H), 6,84 (d, 2H), 4,50 (d, 2H), 3,99 (t, 2H), 2,81 (t, 2H), 2,50 (d, 2H), 2,36 (s, 2H), 1,69 (m, 4H).

10

Los siguientes compuestos se sintetizaron usando el mismo método general.

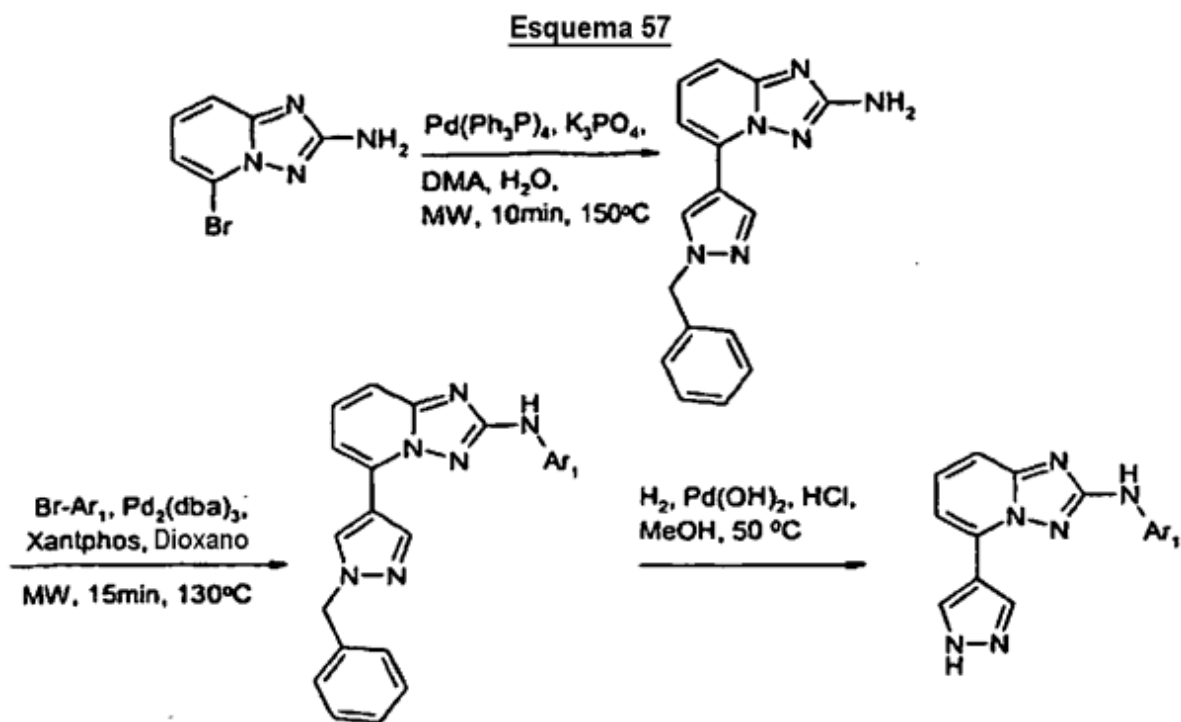
15

Nº de código	Caracterización
X-301	RT: 2,59 min, MI: 499, método: 2
XX-321	RT: 2,87 min, MI: 553, método: 2
XX-322	RT: 2,87 min, MI: 553, método: 2
XX-462	MI: 567,31, RT: 4,63 min, método: básico

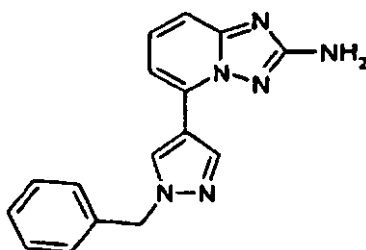
Procedimiento de síntesis general NN

20

Los compuestos se sintetizaron partiendo de 5-bromo-[1,2,4]triazolo[1,5-a]piridin-2-ilamina siguiendo el esquema que se ilustra en lo sucesivo. En general, este compuesto se hizo reaccionar con ácido éster de pinacol 1-bencilpirazol-4-borónico bajo condiciones de Suzuki normales usando tetraquis(trifenilfosfina)paladio como un catalizador. Una reacción de Buchwald se usó a continuación para instalar un grupo arilo, Ar₁, y se llevó a cabo la desprotección del grupo bencilo bajo condiciones de hidrogenación para proporcionar el pirazol libre.

Síntesis 81

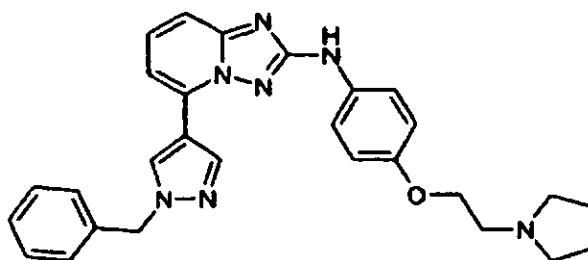
- 5 5-(1-Bencil-1H-pirazol-4-il)-[1,2,4]triazolo[1,5-a]piridin-2-ilamina



- 10 Un vial se cargó con 5-bromo-[1,2,4]triazolo[1,5-a]piridin-2-ilamina (2,00 g, 9,39 mmol), ácido 1-bencilpirazol-4-borónico, éster de pinacol (3,20 g, 11,3 mmol), fosfato de potasio (4,00 g, 18,8 mmol) y tetraquis(trifenilfosfina)paladio (1. 10 g, 0,94 mmol). Dimetilacetamida (24 ml) y agua (8 ml) se añadieron y la mezcla de reacción se calentó bajo irradiación de microondas a 150 °C durante 10 min. La mezcla se repartió entre acetato de etilo y agua, y la fase acuosa se extrajo con acetato de etilo. Las fases orgánicas combinadas se lavaron varias veces con agua, una vez con salmuera, se secaron sobre sulfato de magnesio y se concentraron al vacío. La trituración en la cantidad mínima de diclorometano y éter dietílico dio un sólido de color naranja que no requirió purificación adicional alguna. Rendimiento: 1,82 g, 67 %; método de LCMS: 2, RT: 2,37 min, MI: 291 [M+1].

Síntesis 82

- 20 [5-(1-Bencil-1H-pirazol-4-il)-[1,2,4]triazolo[1,5-a]piridin-2-il]-[4-(2-pirrolidin-1-il-etoxi)-fenil]-amina (XX-193)



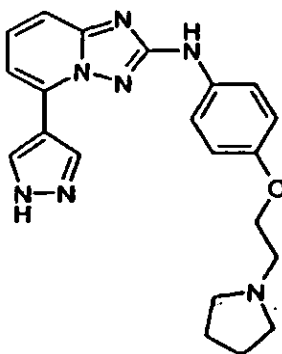
Un vial de microondas que contiene 5-(1-bencil-1H-pirazol-4-il)-[1,2,4]triazolo[1,5-a]piridin-2-ilamina (6,42 g, 22,1 mmol), 1-(2-(4-bromofenoxi)etil)pirrolidina (5,1 ml, 24,3 mmol), tris(dibencilidenoacetona)dipaladio (0,633 g, 1,11 mmol), xantphos (1,28 g, 2,22 mmol), terc-butóxido de sodio (4,34 g, 44,2 mmol) y 1,4-dioxano (50 ml) se calentó bajo irradiación de microondas (130 °C, 15 min). Se añadió dimetilacetamida (2,5 ml) para ayudar con la absorción de microondas. Los volátiles se retiraron bajo evaporación rotatoria, y el residuo se repartió entre acetato de etilo y agua. La fase acuosa se extrajo con acetato de etilo y los extractos orgánicos combinados se lavaron con agua seguido de salmuera. La fase orgánica se secó sobre sulfato de magnesio, se concentró al vacío y después de la trituración con la cantidad mínima de diclorometano en éter dietílico dio un sólido de color amarillo pálido. Rendimiento: 8,12 g, 77 %; método de LCMS: 2, RT: 2,52 min, MI: 480 [M+1].

Los siguientes compuestos se sintetizaron usando el mismo método general.

Nº de código	Caracterización
XX-193	RT: 2,52 min, MI: 480; método: 2

Síntesis 83

[5-(1H-Pirazol-4-il)-[1,2,4]triazolo[1,5-a]piridin-2-il]-[4-(2-pirrolidin-1-il-etoxi)-fenil]-amina (XX-202)



[5-(1-Bencil-1H-pirazol-4-il)-[1,2,4]triazolo[1,5-a]piridin-2-il]-[4-(2-pirrolidin-1-il-etoxi)-fenil]-amina (1,66 g, 3,46 mmol) e hidróxido de paladio (1,6 g) se suspendieron en metanol (50 ml) y se añadió HCl conc. (1 ml). La suspensión se agitó a continuación en una atmósfera de hidrógeno a 50 °C durante 18 horas después de lo cual el catalizador se retiró por filtración y el filtrado se concentró al vacío. Carbonato de sodio (sat. al 50 %) se añadió, y el precipitado, un sólido de color marrón pálido, se recogió por filtración. Rendimiento: 1,22 g, 90 %; método de LCMS: 2, RT: 2,13 min, MI: 390 [M+1]. ¹H RMN (DMSO): 1,75-1,85 (m, 4H), 2,92-2,98 (m, 4H), 3,16 (t, 2H), 4,15 (t, 2H), 6,95 (d, 2H), 7,38 (d, 1H), 7,46 (d, 1H), 7,55 (d, 1H), 7,65 (d, 2H), 8,24 (s, 1H), 8,69 (s, 1H), 9,43 (s, 1H).

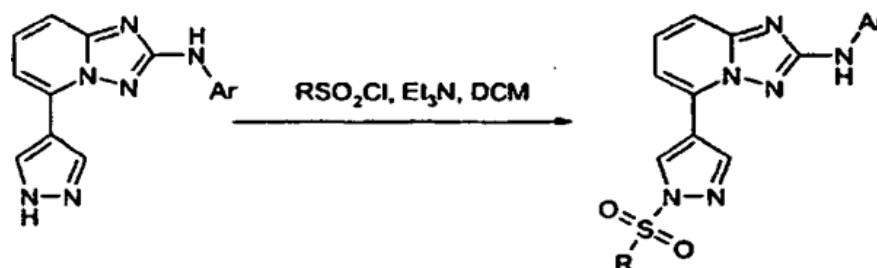
Los siguientes compuestos se sintetizaron usando el mismo método general.

Nº de código	Caracterización
XX-202	RT: 2,13 min, MI: 390; método: 2

Procedimiento de síntesis general OO

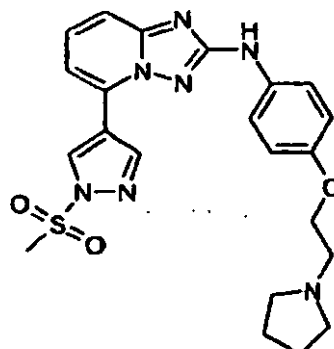
Los compuestos se sintetizaron partiendo de [5-(1H-pirazol-4-il)-[1,2,4]triazolo[1,5-a]piridin-2-il]-[4-(2-pirrolidin-1-il-etoxi)-fenil]-amina siguiendo el esquema que se ilustra en lo sucesivo. La reacción del pirazol con un cloruro de sulfonilo puede realizarse en presencia de trietilamina para producir la sulfonamida correspondiente.

Esquema 58



Síntesis 84

[5-(1-Metanosulfonyl-1H-pirazol-4-il)-[1,2,4]triazolo[1,5-a]piridin-2-il]-[4-(2-pirrolidin-1-il-etoxi)-fenil]-amina (XX-276)



5

A una solución agitada de [5-(1H-pirazol-4-il)-[1,2,4]triazolo[1,5-a]piridin-2-il]-[4-(2-pirrolidin-1-il-etoxi)-fenil]-amina (0,05 g, 0,128 mmol) en diclorometano (1 ml) se añadió trietilamina (23 μ l, 0,166 mmol) seguido de cloruro de metanosulfonylo (12 μ l, 0,154 mmol). La mezcla se agitó durante 18 horas a temperatura ambiente, a continuación se filtró y se concentró al vacío. El producto se purificó por HPLC preparativa para producir el producto deseado. RT: 2,41 min, MI: 468, método: 2; ^1H RMN (DMSO, 300 MHz): 9,56 (s, 1H), 9,47 (s, 1H), 8,94 (s, 1H), 8,18 (s, 2H), 7,69-7,54 (m, 3H), 6,93 (d, 2H), 4,06 (t, 2H), 3,72 (s, 3H), 2,92 (t, 2H), 2,67 (s, 4H), 1,74 (s, 4H).

10

Los siguientes compuestos se sintetizaron usando el mismo método general.

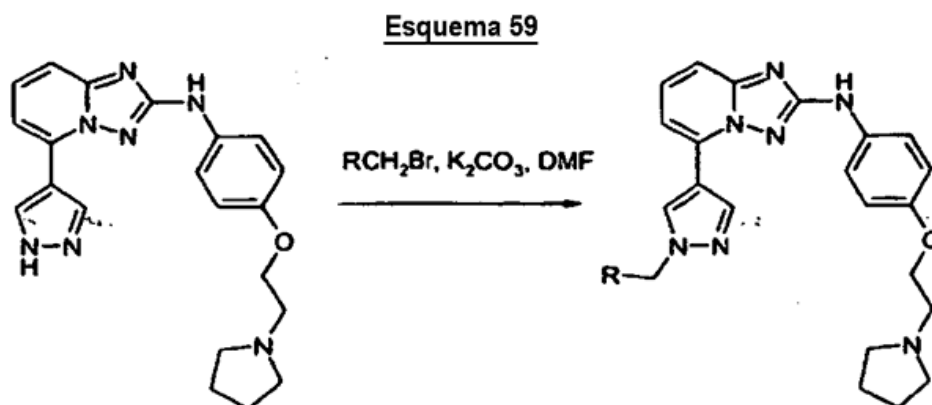
15

Nº de código	Caracterización
XX-276	RT: 2,14 min, MI: 468; método: 2
XX-284	RT: 2,57 min, MI: 510; método: 2
XX-285	RT: 2,82 min, MI: 564; método: 2
XX-286	RT: 2,71 min, MI: 558; método: 2
XX-287	RT: 2,74 min, MI: 612; método: 2
XX-288	RT: 2,70 min, MI: 578; método: 2
XX-389	RT: 2,45 min, MI: 513, método: 2
XX-289	RT: 2,72 min, MI: 560; método: 2
XX-295	RT: 2,67 min, MI: 558; método: 2
XX-296	RT: 2,66 min, MI: 510; método: 2
XX-374	RT: 4,08 min, MI: 482; método: básico
XX-375	RT: 2,54 min, MI: 494; método: 2
XX-377	RT: 2,82 min, MI: 514; método: 2
XX-378	RT: 2,79 min, MI: 564; método: 2
XX-379	RT: 2,96 min, MI: 538; método: 2
XX-380	RT: 2,60 min, MI: 496; método: 2
XX-381	RT: 2,81 min, MI: 536; método: 2
XX-382	RT: 2,72 min, MI: 550; método: 2
XX-383	RT: 2,64 min, MI: 510; método: 2
XX-384	RT: 2,84 min, MI: 524; método: 2
XX-385	RT: 2,74 min, MI: 549; método: 2

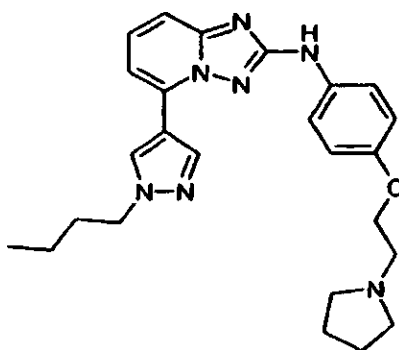
Procedimiento de síntesis general PP

Los compuestos se sintetizaron partiendo de [5-(1H-pirazol-4-il)-[1,2,4]triazolo[1,5-a]piridin-2-il]-[4-(2-pirrolidin-1-il-etoxi)-fenil]-amina siguiendo el esquema que se ilustra en lo sucesivo. La reacción del pirazol con un halo-alcilo puede realizarse en presencia de carbonato de potasio para producir la amina alquilada correspondiente.

20

Síntesis 85

- 5 [5-(1-Butil-1H-pirazol-4-il)-[1,2,4]triazolo[1,5-a]piridin-2-il]-[4-(2-pirrolidin-1-il-etoxi)-fenil]-amina (XX-303)



- 10 A una solución agitada de [5-(1H-pirazol-4-il)-[1,2,4]triazolo[1,5-a]piridin-2-il]-[4-(2-pirrolidin-1-il-etoxi)-fenil]-amina (0,05 g, 0,128 mmol) en dimetilacetamida (1 ml) se añadió carbonato de potasio (265 mg, 0,192 mmol) seguido de 1-bromobutano (13 μ l, 0,115 mmol). La mezcla se agitó durante 18 horas a temperatura ambiente, a continuación se filtró y se concentró al vacío. El producto se purificó por HPLC preparativa para producir el producto deseado. LCMS: RT: 2,56 min, MI: 446, método: 2; ¹H RMN (DMSO, 300 MHz): 9,42 (s, 1H), 8,84 (s, 1H), 8,47 (s, 1H), 8,25 (s, 1H), 7,64 (d, 2H), 7,57 (d, 1H), 7,40 (dd, 2H), 6,95 (d, 2H), 4,26 (t, 2H), 4,09 (t, 2H), 2,96 (t, 2H), 2,72 (s, 4H), 1,88 (t, 2H), 1,83 (s, 4H), 1,30 (dd, 2H), 0,92 (t, 3H).

Los siguientes compuestos se sintetizaron usando el mismo método general.

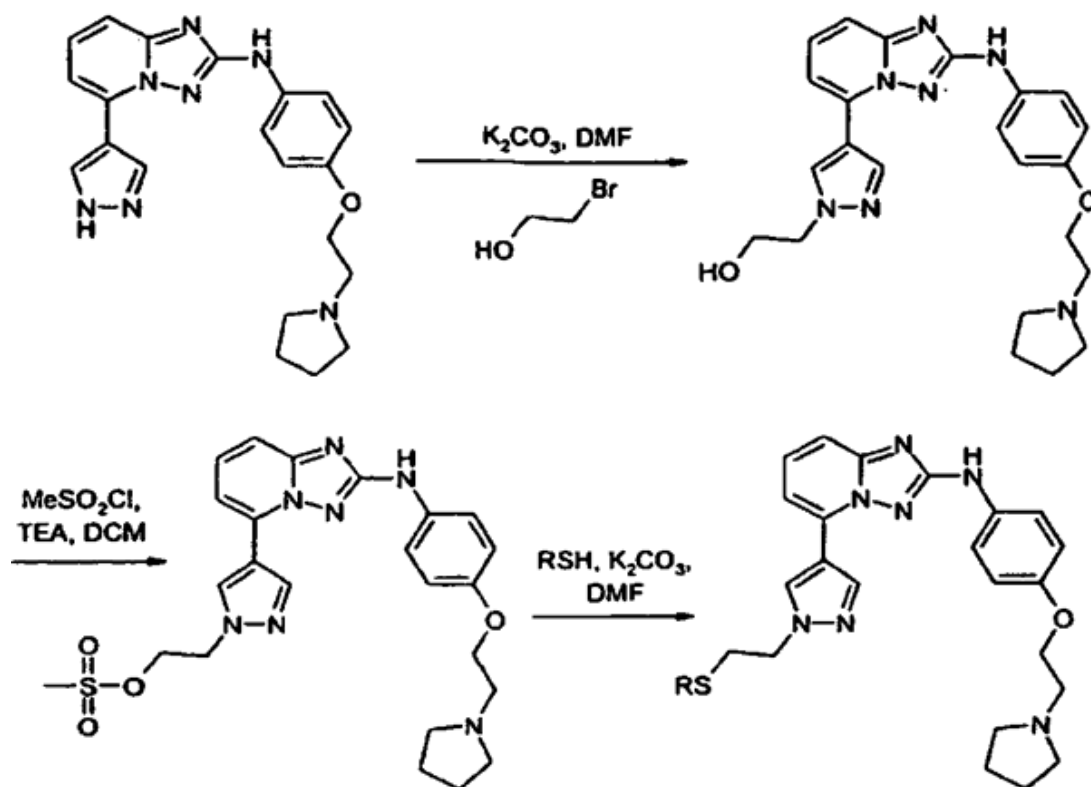
Nº de código	Caracterización
XX-303	RT: 2,56 min, MI: 446; método: 2
XX-290	RT: 2,72 min, MI: 494; método: 2
XX-302	RT: 2,36 min, MI: 428; método: 2
XX-304	RT: 2,75 min, MI: 514; método: 2
XX-305	RT: 2,41 min, MI: 485; método: 2
XX-306	RT: 2,67 min, MI: 494; método: 2
XX-307	RT: 2,10 min, MI: 434; método: 2
XX-315	RT: 3,75 min, MI: 418; método: básico
XX-316	RT: 4,05 min, MI: 445; método: básico
XX-318	RT: 2,42 min, MI: 432; método: 2
XX-319	RT: 2,77 min, MI: 474; método: 2
XX-320	RT: 2,65 min, MI: 460; método: 2
XX-328	RT: 2,41 min, MI: 416.; método: 2
XX-273	RT: 2,82 min, MI: 548, método: 2
XX-342	RT: 2,14 min, MI: 447; método: 2
XX-343	RT: 2,74 min, MI: 460; método: 2

XX-344	RT: 2,42 min, MI: 474; método: 2
XX-345	RT: 2,84 min, MI: 474; método: 2
XX-349	RT: 2,35 min, MI: 448; método: 2
XX-350	RT: 2,81 min, MI: 508; método: 2
XX-351	RT: 2,33 min, MI: 443; método: 2
XX-352	RT: 2,78 min, MI: 514; método: 2
XX-353	RT: 2,72 min, MI: 460; método: 2
XX-354	RT: 2,74 min, MI: 515; método: 2
XX-356	RT: 2,83 min, MI: 486; método: 2
XX-366	RT: 2,62 min, MI: 564; método: 2
XX-367	RT: 2,62 min, MI: 498; método: 2
XX-369	RT: 2,56 min, MI: 510; método: 2

Procedimiento de síntesis general QQ

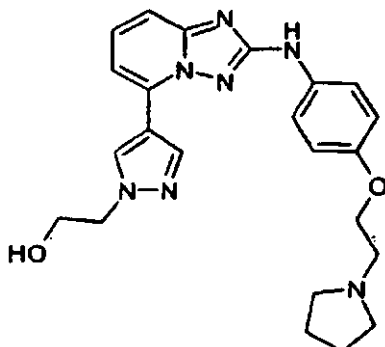
- 5 Los compuestos se sintetizaron partiendo de [5-(1H-pirazol-4-il)-[1,2,4]triazolo[1,5-a]piridin-2-il]-[4-(2-pirrolidin-1-il-etoxi)-fenil]-amina siguiendo el esquema que se ilustra en lo sucesivo. La reacción del pirazol con 2-cloroetano en presencia de carbonato de potasio proporcionó un alcohol, que se hizo reaccionar con cloruro de metano sulfonilo para generar el metano sulfonato correspondiente. La reacción con un mercaptano en presencia de carbonato de potasio dio el tiol deseado.

Esquema 60



Síntesis 86

2-(4-{2-[4-(2-Pirrolidin-1-il-etoxi)-fenilamino]-[1,2,4]triazolo[1,5-a]piridin-5-il}-pirazol-1-il)-etanol (XX-307)



5

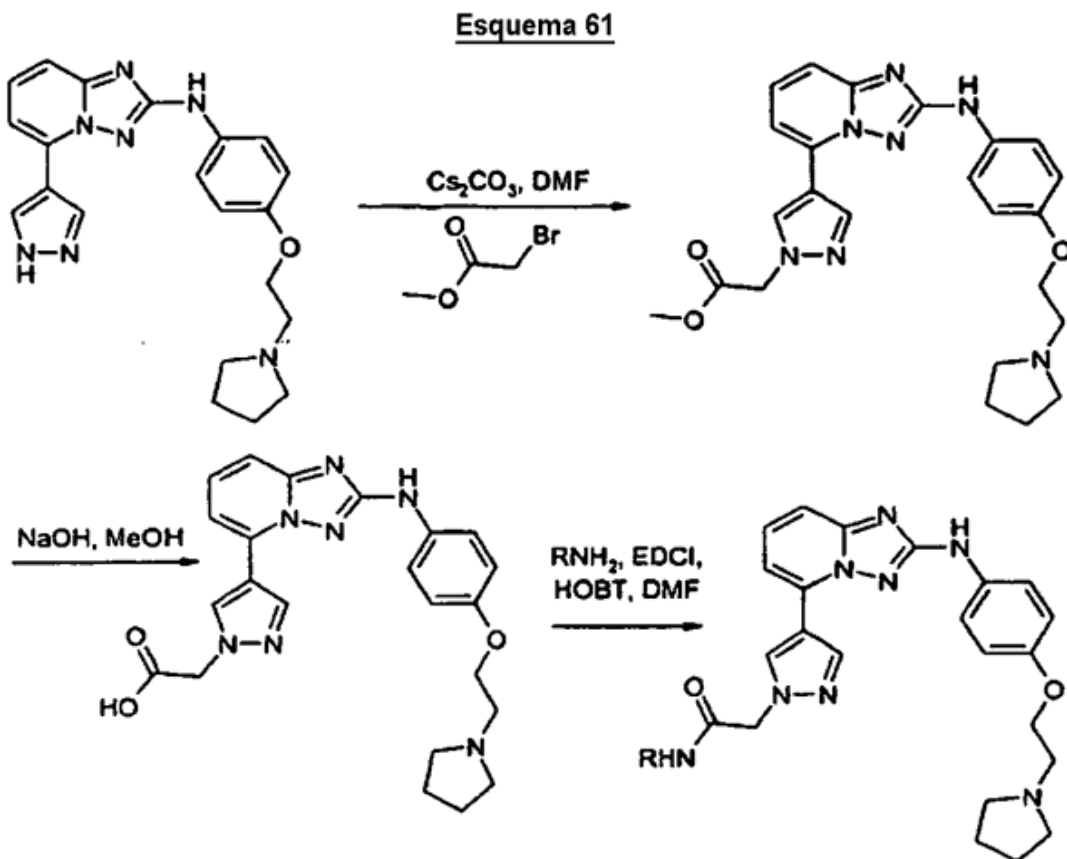
A una solución agitada de [5-(1H-pirazol-4-il)-[1,2,4]triazolo[1,5-a]piridin-2-il]-[4-(2-pirrolidin-1-il-etoxi)-fenil]-amina (0,40 g, 1,03 mmol) en dimetilformamida (10 ml) se añadió carbonato de potasio (2 g) seguido de 1-cloroetanol (140 μ l, 2,06 mmol). La mezcla se agitó durante 18 horas a temperatura ambiente, a continuación se filtró y se concentró al vacío para proporcionar un sólido de color amarillo. No se requirió purificación adicional alguna. Rendimiento: 0,45 g, 89 %; método de LCMS: 2, RT: 2,10 min, MI: 434 [M+1].

10

Procedimiento de síntesis general RR

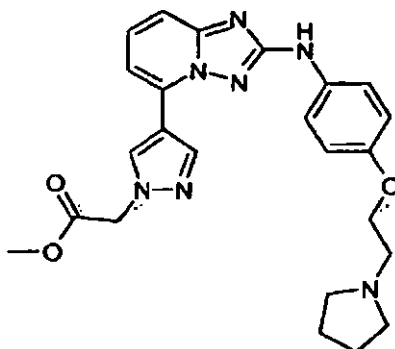
15 Los compuestos se sintetizaron partiendo de [5-(1H-pirazol-4-il)-[1,2,4]triazolo[1,5-a]piridin-2-il]-[4-(2-pirrolidin-1-il-etoxi)-fenil]-amina siguiendo el esquema que se ilustra en lo sucesivo. La reacción del pirazol con bromoacetato de metilo en presencia de carbonato de cesio proporcionó un éster, que se hidrolizó con hidróxido de sodio para generar el ácido carboxílico correspondiente. La reacción con una amina bajo condiciones de acoplamiento normales dio la amida deseada.

20



Síntesis 89

Éster metílico del ácido (4-{2-[4-(2-pirrolidin-1-il-etoxi)-fenilamino]-[1,2,4]triazolo[1,5-a]piridin-5-il}-pirazol-1-il)-acético



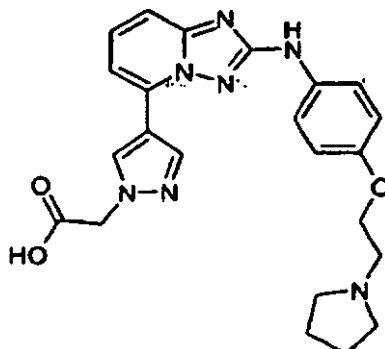
5

A una solución agitada de [5-(1H-pirazol-4-il)-[1,2,4]triazolo[1,5-a]piridin-2-il]-[4-(2-pirrolidin-1-il-etoxi)-fenil]-amina (0,70 g, 1,80 mmol) en dimetilformamida (14 ml) se añadió carbonato de cesio (2 g) seguido de bromoacetato de metilo (255 μ l, 2,70 mmol). La mezcla se agitó durante 18 horas a temperatura ambiente, y se repartió entre acetato de etilo y agua. La fase acuosa se extrajo con tres porciones de acetato de etilo, y las fases orgánicas combinadas se secaron sobre sulfato de magnesio y se concentraron al vacío para proporcionar un sólido de color amarillo. No se requirió purificación adicional alguna. Rendimiento: 0,51 g, 61 %; método de LCMS: básico, RT: 3,77 min, MI: 462 [M+1].

15

Síntesis 90

Ácido (4-{2-[4-(2-pirrolidin-1-il-etoxi)-fenilamino]-[1,2,4]triazolo[1,5-a]piridin-5-il}-pirazol-1-il)-acético (XX-440)



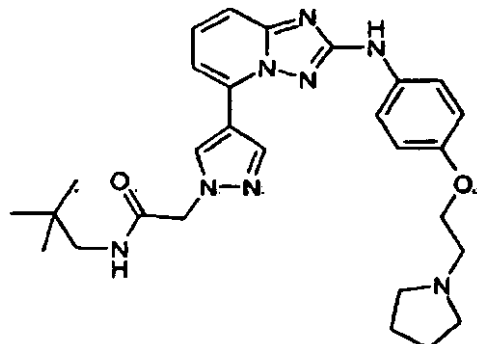
A una solución agitada de éster metílico del ácido (4-{2-[4-(2-pirrolidin-1-il-etoxi)-fenilamino]-[1,2,4]triazolo(1,5-a]piridin-5-il}-pirazol-1-il)-acético (0,51 g, 1,11 mmol) en metanol (10 ml) se añadió hidróxido de sodio (2 N, 1 ml) y la mezcla se agitó durante 3 horas a temperatura ambiente. Todos los disolventes se retiraron al vacío para dar el compuesto del título en forma de un sólido de color amarillo pálido. No se requirió purificación adicional alguna. Rendimiento: 0,40 g, 80 %; método de LCMS: 2, RT: 2,36 min, MI: 448 [M+1].

25

Síntesis 91

N-(2,2-Dimetil-propil)-2-(4-{2-[4-(2-pirrolidin-1-il-etoxi)-fenilamino]-[1,2,4]triazolo[1,5-a]piridin-5-il}-pirazol-1-il)-acetamida (XX-092)

5



A una solución agitada de ácido (4-{2-[4-(2-pirrolidin-1-il-etoxi)-fenilamino]-[1,2,4]triazolo[1,5-a]piridin-5-il}-pirazol-1-il)-acético (0,60 g, 0,128 mmol) en dimetilformamida (1 ml) se añadió EDCI (50 mg, 0,256 mmol), diisopropiletilamina (112 μ l, 0,640 mmol), HOBT (35 mg, 0,256 mmol) y, por último, neopentilamina (30 μ l, 0,256 mmol). La mezcla se agitó durante 18 horas a temperatura ambiente, a continuación se filtró y se concentró al vacío. El compuesto del título se purificó por HPLC preparativa para producir el producto deseado. Método de LCMS: 2, RT: 2,51 min, MI: 517 [M+1]; ¹H RMN (300 MHz, DMSO) 9,40 (s, 1H), 8,85 (s, 1H), 8,42 (s, 1H), 8,16 (s, 2H), 7,61 (d, 2H), 7,54 (d, 1H), 7,40 (dd, 2H), 6,92 (d, 2H), 4,98 (s, 2H), 4,02 (t, 2H), 2,93 (d, 2H), 2,87 (t, 2H), 2,63 (s, 4H), 1,69 (s, 4H), 0,83 (m, 9H).

15

Los siguientes compuestos se sintetizaron usando el mismo método general.

Nº de código	Caracterización
XX-092	RT: 2,51 min, MI: 517; método: 2
XX-440	RT: 2,19 min, MI: 448, método: 2
XX-434	RT: 2,22 min, MI: 489, método: 2
XX-433	RT: 2,4 min, MI: 537, método: 2
XX-432	RT: 2,46 min, MI: 523, método: 2
XX-441	RT: 2,26 min, MI: 489, método: 2

20 Métodos biológicosEnsayo de Actividad de Enzimas de AXL (dominio catalítico humano)*Reactivos*

25

Tampón de reacción de ensayo de quinasa: Esto consistió en HEPES 20 mM pH 7,0, MgCl₂ 10 mM, DTT 1 mM, EGTA 0,25 M, Triton X100 al 0,01 % (v / v), y BSA al 0,01 % (p / v). Todos los componentes del tampón se adquirieron de Sigma-Aldrich con calidad de reactivo o superior.

30

Quinasa: Isoforma de AXL recombinante 1 (aa473-894 que se corresponde con el número de registro de Genbank NP 068713) a 2 mg / ml (20,8 μ M) se adquirió de Upstate Ltd. (Código de producto 14-512, lote N° 28164U). La enzima se almacenó a -80 °C y una disolución madre de trabajo se preparó hasta una concentración de 30 nM diluyendo 20,8 μ M de disolución madre 1:693 en 1 x tampón de reacción frío (4 °C). La concentración de enzimas final en el ensayo era de 15 nM.

35

Sustrato: CSK-ótido 5FAM-KKKKEEYFFFG-NH₂ marcado con fluoresceína se obtuvo de Molecular Devices (Código de producto R7270) y se usó a una concentración de trabajo de 200 nM diluyendo la disolución madre de 100 μ M 1:500 en 1 x tampón de reacción en una mezcla con la enzima. Un control negativo (carente de enzima) se preparó a las mismas concentraciones. La concentración de sustrato final en el ensayo era de 100 nM.

40

ATP: Suministrado por Sigma (código de producto A-7699). Una disolución madre 100 mM de ATP se preparó en NaOH 20 mM y se usó a una concentración de trabajo de 375 μ M diluyendo la disolución madre de 100 mM 1:266,6 en tampón de reacción. La concentración de ATP final en el ensayo era de 150 μ M; esta concentración representa la K_{M,ATP} para esta enzima calculada en este ensayo.

45

Reactivos de IMAP: Kit de expresión de selección de IMAP se obtuvo de Molecular Devices (código de producto R8127). El reactivo de unión se suspendió de nuevo suavemente antes de diluir 1:1000 en tampón (Tampón de Unión se suministra como una disolución madre 5X y, de este modo, se diluyó con agua antes de su uso - este ensayo usó un 40 % de tampón A y un 60 % de tampón B) y a continuación se agitó con vórtex antes de la adición a pocillos. El reactivo de unión se usó a una dilución final de 1:1333.

Método

Muestras de 1 µl de compuestos de prueba en DMSO al 10 % / agua se añadieron a pocillos “de prueba” manchando en seco usando un Matrix Platemate Plus. 5 µl de Quinasa / Sustrato en tampón de reacción se añadieron a las columnas 1-22 de una microplaca de 384 pocillos de baja unión negra de Coming N° 6754 (90 µl de volumen) para dar una concentración de reacción de 12 nM y de 100 nM respectivamente. Se añadieron 5 µl de sustrato en tampón de reacción a las columnas 23 y 24 para dar una concentración de reacción de 100 nM. Se añadieron 4 µl de ATP en tampón de reacción se añadió a todos los pocillos para dar una concentración de reacción de 150 µM. La mezcla de reacción a continuación se incubó a temperatura ambiente durante 60 minutos. El periodo de incubación estuvo seguido de la adición de 20 µl de Reactivo de Unión IMAP en Tampón de Unión a todos los pocillos. La detección de reacción de IMAP se incubó adicionalmente a temperatura ambiente durante una noche. La FP se registró en un lector de placas Tecan Ultra como una única lectura a Ex485 Em535.

La inhibición en porcentaje se calculó basándose en la actividad de la muestra de prueba menos los valores promedio en los pocillos en blanco en relación con los valores promedio medidos en pocillos control menos los valores promedio en los pocillos control.

Los valores de CI_{50} se calcularon a partir de curvas “dosis-respuesta” sigmoideas de dosis de 10 puntos usando software Xlfit (IDBS Inc, EE. UU.). Los datos se ajustaron a un modelo logístico de 4 parámetros / respuesta a la dosis sigmoidea que se define mediante la siguiente ecuación:

$$Ajuste = A + \frac{(B - A)}{\left(1 + \left(\frac{C}{X}\right)^D\right)}$$

en la que:

- A = mínimo de ajuste (bloqueado a 0);
- B = máximo de ajuste (bloqueado a 100);
- C = punto medio de ajuste (preajuste a 1); y
- D = pendiente en la parte lineal de curva, pendiente (preajuste a 0,1).

El valor para C representa la CI_{50} del compuesto de prueba.

Ensayo ELISA basado en células de inhibición de AXL

Este ensayo ELISA basado en células es un método basado en células sencillo que se usa para supervisar la activación de proteínas mediante fosforilación. El kit de Fast Activated Cell-based ELISA (FACE) de Active Motif (Active Motif N° de Cat: 48120) se usó en el presente caso para supervisar la inhibición, mediante compuestos de prueba, de la activación de Axl a través de la fosforilación aguas abajo de Akt (serina 473). En este sistema, las células se cultivan en placas de 96 pocillos y se tratan con compuestos de prueba y Axl se activa mediante la introducción de Gas6 (ligando de Axl). La inhibición de Axl puede evaluarse directamente a través de la reducción de los niveles de pS⁴⁷³Akt.

Reactivos

Reactivos del kit de FACE de Active Motif (Active Motif N° de Cat.: 48120(AKT)).
 Peróxido de hidrógeno al 10 % (Sigma H1009).
 Azida de sodio al 10 % (Sigma 7128).
 Formaldehído al 37 % (Sigma F8775).
 Conjugado de Axl / Fc (R&D Systems 154-AL).
 Gas6 de ratón recombinante (R&D Systems 986-GS-025).

Método

Todas las incubaciones de células se realizaron en incubadores humidificados configurados a CO₂ al 5 % y 37 °C.

Toda la retirada del medio de las placas de 96 pocillos se realizó dando golpecitos en las placas con un paño, debido a que esto reducía la pérdida de células en cada etapa. Se cultivaron células MDA-MB-231 en medio E4 + FCS al 10 % en frascos T150 con ventilación (Coming) con una confluencia del 85 %. Células se recogieron y se suspendieron de nuevo a 2×10^5 células / ml y se colocaron alícuotas de 100 μ l de células en cada pocillo de una placa tratada de cultivo tisular de 96 pocillos (Coming). La placa se incubó durante 24 horas para permitir que se unieran las células.

El medio se reemplazó con 100 μ l de E4, suero al 0,5 % complementado con 400 ng / ml de Axl / Fc. A continuación se incubaron las células durante una noche. A continuación se trataron previamente las células durante 30 minutos con compuesto de prueba reemplazando el medio con 50 μ l de compuesto de prueba en E4, suero al 0,5 %. 50 μ l de Gas6 [concentración final 200 ng ml⁻¹] en E4, suero al 0,5 % se añadió a los pocillos y se incubó durante 15 minutos. El medio se retiró y las células se fijaron mediante la adición de 100 μ l de tampón de fijación recién preparado (formaldehído al 3,7 % (v / v) en PBS) a cada pocillo. Las placas a continuación se incubaron a temperatura ambiente durante 20 minutos. Las placas a continuación se lavaron (3 x 5 minutos) con 200 μ l de tampón de lavado (TrittonX-100 al 0,1 % en PBS).

Inmunotinción (llevada a cabo tal como se resume en el protocolo del kit de FACE). El tampón de lavado se retiró y se reemplazó con 100 μ l de tampón de enfriamiento (H₂O₂ al 1 % y azida al 0,1 % en tampón de lavado). Las placas se incubaron a continuación durante 20 minutos a temperatura ambiente. Las placas se lavaron a continuación (2 x 5 minutos) con 200 μ l de tampón de lavado. El medio se retiró y se reemplazó con 100 μ l de tampón de bloqueo de anticuerpo (como se suministra en el kit) y las placas a continuación se incubaron durante 1 hora a temperatura ambiente. El tampón de bloqueo se retiró y las placas se lavaron (2 x 5 minutos) con 200 μ l de tampón de lavado. 40 μ l de fosfo-Akt primario diluido (kit) en tampón de enfriamiento (conforme a las especificaciones de dilución del kit) se añadió a cada pocillo, y las placas se incubaron durante una noche a 4 °C con agitación, a la vez que se garantizaba que las placas se sellaron de manera estanca. El anticuerpo primario se retiró y las placas se lavaron (3 x 5 minutos) con 200 μ l de tampón de lavado. El último lavado se retiró y se añadieron 100 μ l de anticuerpo diluido secundario (como se suministra con el kit). Las placas se cubrieron y se incubaron a temperatura ambiente durante 1 hora. Durante este tiempo, la solución de revelado se dejó a temperatura ambiente en la oscuridad. El anticuerpo secundario se retiró y las placas se lavaron (3 x 5 minutos) con 200 μ l de tampón de lavado y a continuación (2 x 5 minutos) con 200 μ l de PBS. Se añadieron 100 μ l de solución de revelado a cada pocillo y se supervisó el cambio de color a azul medio a oscuro (2 a 20 minutos). Se añadieron 100 μ l de solución de parada a continuación y se leyó la absorbancia a 450 nm en el plazo de 5 minutos de la adición.

Tinción de células con violeta cristal. Después de leer la absorbancia a 450 nm, las placas se lavaron dos veces con 200 μ l de tampón de lavado y dos veces con 200 μ l de PBS. Las placas a continuación se secaron al aire durante 5 minutos. Se añadieron 100 μ l de tinte violeta cristal a cada pocillo y las placas se incubaron durante 30 minutos a temperatura ambiente. Las placas se lavaron (3 x 5 minutos) con 100 μ l de PBS. 100 μ l de solución de SDS al 1 % se añadió a cada pocillo y las placas se incubaron durante 1 hora a temperatura ambiente. La absorbancia se leyó a 595 nm. Las lecturas de la DO₄₅₀ se corrigieron para el número de células dividiendo la DO₄₅₀ entre DO₅₉₅ para el mismo pocillo.

40 *Análisis de datos*

La inhibición en porcentaje se calculó basándose en la actividad de la muestra de prueba menos los valores promedio en los pocillos en blanco (sin células) en relación con los valores promedio medidos en pocillos control menos los valores promedio en los pocillos en blanco.

Los valores de CE50 se calcularon a partir de una curva de "dosis-respuesta" sigmoidea de dosis de 10 puntos usando software Xlfit (IDBS Inc., EE. UU.). Los datos se ajustaron a un modelo logístico de parámetros / respuesta a la dosis sigmoidea:

50

$$Ajuste = A + \frac{(B - A)}{\left(1 + \left(\frac{C}{X}\right)^D\right)}$$

en la que:

- 55 A = mínimo de ajuste (bloqueado a 0);
 B = máximo de ajuste (bloqueado a 100);
 C = punto medio de ajuste (preajuste a 1);
 D = pendiente en la parte lineal de curva, pendiente (preajuste a 0,1)

El valor para C representa la CI_{50} del compuesto de prueba.

Datos biológicos

5 Se obtuvieron datos biológicos usando el Ensayo de Actividad de Enzimas de AXL (dominio catalítico humano) que se ha descrito en lo que antecede para los siguientes compuestos: WW-001 a WW-166, XX-001 a XX-89, e YY-001 a YY-004.

10 Para el Ensayo de Actividad de Enzimas de AXL (dominio catalítico humano), los siguientes compuestos tienen una CI_{50} de menos de 1 μM : XX-001, XX-002, XX-004, XX-005, XX-006, XX-007, XX-011, XX-012, XX-014, XX-015, XX-016, XX-017, XX-018, XX-019, XX-021, XX-022, XX-023, XX-025, XX-026, XX-027, XX-028, XX-029, XX-030, XX-031, XX-032, XX-033, XX-034, XX-036, XX-037, XX-038, XX-040, XX-041, XX-044, XX-045, XX-046, XX-047, XX-048, XX-049, XX-052, XX-053, XX-054, XX-055, XX-059, XX-060, XX-064, XX-065, XX-066, XX-067, XX-069, XX-070, XX-072, XX-073, XX-074, XX-075, XX-076, XX-077, XX-078, XX-079, XX-080, XX-081, XX-082, XX-083, 15 XX-087, XX-088.

Para el Ensayo de Actividad de Enzimas de AXL (dominio catalítico humano), los siguientes compuestos tienen una CI_{50} de 1 μM o más, y menos de 10 μM : XX-010, XX-024, XX-035, XX-056, XX-057, XX-061, XX-063, XX-071.

20 Para el Ensayo de Actividad de Enzimas de AXL (dominio catalítico humano), la totalidad de los compuestos tienen una CI_{50} de menos de 30 μM .

También se obtuvieron datos biológicos se obtuvieron usando el Ensayo de Actividad de Enzimas de AXL (dominio catalítico humano) que se ha descrito en lo que antecede para los siguientes compuestos: XX-001 a XX-469.

25 Para el Ensayo de Actividad de Enzimas de AXL (dominio catalítico humano), los siguientes compuestos tienen una CI_{50} de menos de o igual a 0,1 μM : XX-001, XX-005, XX-007, XX-019, XX-021, XX-023, XX-024, XX-032, XX-035, XX-037, XX-038, XX-046, XX-053, XX-054, XX-055, XX-060, XX-065, XX-066, XX-067, XX-069, XX-070, XX-074, XX-075, XX-076, XX-077, XX-079, XX-080, XX-081, XX-082, XX-083, XX-090, XX-101, XX-108, XX-110, XX-113, 30 XX-118, XX-127, XX-130, XX-131, XX-132, XX-133, XX-136, XX-139, XX-153, XX-154, XX-162, XX-163, XX-167, XX-211, XX-280, XX-290, XX-304, XX-312, XX-316, XX-318, XX-319, XX-320, XX-326, XX-353, XX-359, XX-360, XX-361, XX-374, XX-375, XX-378, XX-380, XX-381, XX-382, XX-383, XX-388, XX-390, XX-394, XX-396, XX-414, XX-416.

35 Para el Ensayo de Actividad de Enzimas de AXL (dominio catalítico humano), los siguientes compuestos tienen una CI_{50} de más de 0,1 μM , y menos de o igual a 1,0 μM : XX-002, XX-006, XX-008, XX-012, XX-014, XX-015, XX-016, XX-017, XX-018, XX-022, XX-026, XX-027, XX-028, XX-029, XX-030, XX-031, XX-033, XX-034, XX-041, XX-042, XX-045, XX-047, XX-048, XX-049, XX-052, XX-059, XX-064, XX-072, XX-073, XX-078, XX-087, XX-088, XX-091, XX-093, XX-094, XX-095, XX-096, XX-097, XX-099, XX-100, XX-102, XX-103, XX-104, XX-105, XX-106, XX-107, 40 XX-109, XX-111, XX-112, XX-114, XX-115, XX-116, XX-117, XX-119, XX-120, XX-121, XX-122, XX-123, XX-124, XX-125, XX-126, XX-128, XX-129, XX-134, XX-135, XX-137, XX-138, XX-140, XX-141, XX-142, XX-143, XX-144, XX-145, XX-146, XX-147, XX-148, XX-149, XX-151, XX-155, XX-157, XX-159, XX-161, XX-164, XX-165, XX-166, XX-168, XX-169, XX-170, XX-171, XX-172, XX-173, XX-174, XX-175, XX-176, XX-177, XX-178, XX-179, XX-180, XX-181, XX-182, XX-184, XX-185, XX-186, XX-187, XX-188, XX-189, XX-190, XX-191, XX-192, XX-193, XX-198, 45 XX-199, XX-201, XX-202, XX-203, XX-205, XX-206, XX-207, XX-208, XX-209, XX-210, XX-213, XX-215, XX-216, XX-217, XX-218, XX-224, XX-226, XX-231, XX-235, XX-236, XX-237, XX-238, XX-240, XX-241, XX-242, XX-243, XX-244, XX-247, XX-248, XX-249, XX-250, XX-251, XX-252, XX-253, XX-254, XX-255, XX-256, XX-257, XX-259, XX-261, XX-263, XX-264, XX-266, XX-267, XX-268, XX-270, XX-271, XX-273, XX-275, XX-276, XX-278, XX-279, XX-282, XX-283, XX-284, XX-285, XX-286, XX-287, XX-288, XX-289, XX-291, XX-292, XX-295, XX-297, XX-298, 50 XX-299, XX-300, XX-302, XX-305, XX-306, XX-307, XX-314, XX-315, XX-328, XX-329, XX-332, XX-334, XX-335, XX-337, XX-340, XX-341, XX-343, XX-344, XX-345, XX-349, XX-350, XX-351, XX-352, XX-354, XX-355, XX-356, XX-357, XX-358, XX-365, XX-366, XX-367, XX-368, XX-369, XX-377, XX-379, XX-384, XX-385, XX-387, XX-389, XX-391, XX-392, XX-393, XX-395, XX-397, XX-398, XX-399, XX-403, XX-407, XX-408, XX-409, XX-410, XX-411, XX-413, XX-415, XX-417, XX-418, XX-419, XX-420, XX-421, XX-422, XX-423, XX-432, XX-433, XX-438, XX-441, 55 XX-442, XX-443, XX-444, XX-445, XX-446, XX-447, XX-448, XX-449, XX-450, XX-451, XX-452, XX-453, XX-454, XX-456, XX-460, XX-464, XX-466, XX-469.

60 Para el Ensayo de Actividad de Enzimas de AXL (dominio catalítico humano), los siguientes compuestos tienen una CI_{50} de más de 1,0 μM , y menos de o igual a 10 μM : XX-004, XX-011, XX-025, XX-036, XX-056, XX-057, XX-061, XX-063, XX-071, XX-089, XX-092, XX-098, XX-150, XX-156, XX-158, XX-160, XX-183, XX-194, XX-195, XX-196, XX-197, XX-200, XX-204, XX-212, XX-219, XX-220, XX-221, XX-222, XX-223, XX-225, XX-227, XX-228, XX-229, XX-230, XX-232, XX-233, XX-239, XX-245, XX-246, XX-258, XX-260, XX-262, XX-265, XX-269, XX-272, XX-274, XX-296, XX-301, XX-308, XX-309, XX-321, XX-322, XX-330, XX-331, XX-333, XX-336, XX-338, XX-339, XX-342, XX-348, XX-386, XX-400, XX-401, XX-402, XX-404, XX-405, XX-412, XX-434, XX-440, XX-455, XX-457, XX-459, 65 XX-461, XX-462, XX-463, XX-465, XX-467, XX-468.

Para el Ensayo de Actividad de Enzimas de AXL (dominio catalítico humano), la totalidad de los compuestos tienen una CI50 de menos de 30 μ M.

También se obtuvieron datos biológicos usando el ensayo ELISA basado en células de inhibición de AXL que se ha descrito en lo que antecede para los siguientes compuestos: XX-001, XX-012, XX-021, XX-036, XX-037, XX-045, XX-053, XX-054, XX-060, XX-065, XX-066, XX-069, XX-070, XX-074, XX-076, XX-083.

Para el ensayo ELISA basado en células de inhibición de AXL, la totalidad de estos compuestos tienen una CI50 de menos de 10 μ M.

Un compuesto, el compuesto XX-070, tiene un valor de CI50 de 1,027 μ M.

También se obtuvieron datos biológicos usando el ensayo ELISA basado en células de inhibición de AXL que se ha descrito en lo que antecede para los siguientes compuestos: XX-005, XX-007, XX-019, XX-021, XX-022, XX-023, XX-024, XX-032, XX-035, XX-037, XX-038, XX-046, XX-050, XX-053, XX-054, XX-055, XX-060, XX-065, XX-066, XX-067, XX-069, XX-070, XX-074, XX-076, XX-079, XX-081, XX-082, XX-083, XX-090, XX-094, XX-095, XX-100, XX-101, XX-108, XX-110, XX-113, XX-115, XX-116, XX-117, XX-118, XX-119, XX-120, XX-121, XX-122, XX-123, XX-124, XX-125, XX-126, XX-127, XX-131, XX-132, XX-133, XX-135, XX-136, XX-139, XX-143, XX-153, XX-154, XX-155, XX-162, XX-163, XX-167, XX-170, XX-173, XX-186, XX-188, XX-193, XX-201, XX-209, XX-211, XX-226, XX-237, XX-240, XX-255, XX-258, XX-259, XX-260, XX-261, XX-262, XX-274, XX-275, XX-279, XX-280, XX-284, XX-296, XX-303, XX-353, XX-359, XX-360, XX-361.

Para el ensayo ELISA basado en células de inhibición de AXL, la totalidad de estos compuestos tienen una CI50 de menos de 10 μ M.

Referencias

Se cita una serie de patentes y publicaciones anteriormente con el fin de describir y divulgar más completamente la invención y el estado de la técnica a la que se refiere la invención. Las citas completas para estas referencias se proporcionan a continuación.

Alessi, D. R., y col., 1996, "Mechanism of activation of protein kinase B by insulin and IGF-1", *EMBO J.*, Vol. 15, págs. 6541-6551.

Bellosta, P., y col., 1995, "The receptor tyrosine kinase ARK mediates cell aggregation by homophilic binding", *Mol. Cell Biol.*, Vol. 15, Nº 2, págs. 614-625.

Bellosta, P., y col., 1997, "Signaling through the ARK tyrosine kinase receptor protects from apoptosis in the absence of growth stimulation", *Oncogene*, Vol. 15, Nº 20, págs. 2387-2397.

Braunger, J., y col., 1997, "Intracellular signaling of the Ufo/Axl receptor tyrosine kinase is mediated mainly by a multi-substrate docking-site", *Oncogene*, Vol. 14, Nº 22, págs. 2619-2631.

Fridell, Y.W., y col., 1998, "GAS6 induces Axl-mediated chemotaxis of vascular smooth muscle cells", *J. Biol. Chem.*, Vol. 273, Nº 12, págs. 7123-7126.

Graham, D.K., y col., 1994, "Cloning and mRNA expression analysis of a novel human protooncogene, c-mer", *Cell Growth Differ.*, Vol. 5, Nº 6, págs. 647-657.

Green, J., 2006, "Overexpression of the Axl tyrosine kinase receptor in cutaneous SCC-derived cell lines and tumours", *Br. J. Cancer*, Vol. 94, Nº 10, págs. 1446-1451.

Hafizi, S., y col., 2002, "Interaction of Axl receptor tyrosine kinase with C1-TEN, a novel C1 domain-containing protein with homology to tensin", *Biochem. Biophys. Res. Commun.*, Vol. 299, Nº 5, págs. 793-800.

Hafizi, S., y col., 2006a, "Signalling and functional diversity within the Axl subfamily of receptor tyrosine kinases", *Cytokine Growth Factor Rev.*, Vol. 17, Nº 4, págs. 295-304.

Hafizi, S., y col., 2006b, "Gas6 and protein S. Vitamin K-dependent ligands for the Axl receptor tyrosine kinase subfamily", *FEBS J.*, Vol. 273, Nº 23, págs. 5231-5244.

Hanada, M., 2004, "Structure, regulation and function of PKB/AKT-a major therapeutic target", *Biochim. Biophys. Acta*, Vol. 1697, págs. 3-16.

Holland, S.J., y col., 2005, "Multiple roles for the receptor tyrosine kinase axl in tumor formation", *Cancer Res.*, Vol. 65, Nº 20, págs. 9294-9303.

Manfioletti, G., 1993, "The protein encoded by a growth arrest-specific gene (gas6) is a new member of the vitamin K-dependent proteins related to protein S, a negative coregulator in the blood coagulation cascade", *Mol. Cell Biol.*, Vol. 13, págs. 4976-4985.

Mark, M. R., y col., 1994, "rse, a novel receptor-type tyrosine kinase with homology to Axl/Ufo, is expressed at high levels in the brain", *J. Biol. Chem.*, Vol. 269, Nº 14, págs. 10720-10728.

Meric, F., y col., 2002, "Expression profile of tyrosine kinases in breast cancer", *Clin. Cancer Res.*, Vol. 8, Nº 2, págs. 361-367.

O'Bryan, J. P. y col., 1991, "axl, a transforming gene isolated from primary human myeloid leukemia cells, encodes a novel receptor tyrosine kinase", *Mol. Cell Biol.*, Vol. 11, págs. 5016-5031.

Rescigno, J., y col., 1991, "A putative receptor tyrosine kinase with unique structural topology", *Oncogene*, Vol. 6, Nº 10, págs. 1909-1913.

- Sainaghi, P. P., y col., 2005, "Gas6 induces proliferation in prostate carcinoma cell lines expressing the Axl receptor", *J. Cell Physiol.*, Vol. 204, N° 1, págs. 36-44.
- Sawabu, T., y col., 2007, "Growth arrest-specific gene 6 and Axl signaling enhances gastric cancer cell survival via Akt pathway", *Mol. Carcinog.*, Vol. 46, N° 2, págs. 155-164.
- 5 Shankar, S. L., y col., 2006, "Gas6/Axl signaling activates the phosphatidylinositol 3-kinase/Akt1 survival pathway to protect oligodendrocytes from tumor necrosis factor alpha-induced apoptosis", *J. Neurosci.*, Vol. 26, N° 21, págs. 5638-5648.
- Shieh, Y. S., y col., 2005, "Expression of axl in lung adenocarcinoma and correlation with tumor progression", *Neoplasia*, Vol. 7, N° 12, p. 1058-1064.
- 10 Sun, W. S., y col., 2003, "Clinical implications of coexpression of growth arrest-specific gene 6 and receptor tyrosine kinases Axl and Sky in human uterine leiomyoma", *Mol. Hum. Reprod.*, Vol. 9, N° 11, págs. 701-707.
- Vajkoczy, P., y col., 2006, "Dominant-negative inhibition of the Axl receptor tyrosine kinase suppresses brain tumor cell growth and invasion and prolongs survival", *Proc. Nat. Acad. Sci. USA*, Vol. 103, N° 15, págs. 5799-5804.
- 15 Abd Elmonem, M. E., y col., 1991, "Synthesis of 8,11-dihydro-10-methyl-8,11-diphenylpyrazolo [4',3':5,6]pyrano[3,2-e][1,2,4]triazolo[1,5-c]pyrimidine and some derivatives", *Collection of Czechoslovak Chemical Communications*, Vol. 56, N° 9, págs. 1977-1982.
- Abdel-Monem, W. R., y col., 2004, "Synthesis and biological evaluation of some new fused heterobicyclic derivatives containing 1,2,4-triazolo/1,2,4-triazinopyridinone moieties". *Egypt. Chemical Papers*, Vol. 58, N° 4, págs. 276-285.
- 20 Adenot, M., y col., 1997, "Interest of cluster significance analysis in structure-affinity relationships for non-xanthine heterocyclic antagonists of adenosine". *Eur. J. Med. Chem.*, Vol. 32, N° 6, págs. 493-504.
- Ahmed, E., y col., 2006, "Heterocyclization of Orthoaminoester and Orthoamino-nitrile-thieno[2,3-c]pyridine: The Facile Synthesis of Fused Pyridothienopyrimidines", *Phosphorus, Sulfur and Silicon and the Related Elements*, 2006, Vol. 181, N° 3, págs. 497-510.
- 25 Aranyi, P., y col., 2005, "Preparation of pyrrolidinecarbonitrile compounds and analogs for DPP-IV enzyme inhibition, Publicación de solicitud de patente internacional con número WO 2005/021536.
- Bakhite, E. A.-G., 2000, "Benzoquinolines II. Synthesis of some new benzo[h]pyrimido[4',5':4,5]thieno[2,3-b]quinoline derivatives and related fused hexacyclic system". *Phosphorus, Sulfur and Silicon and the Related Elements*, Vol. 159, págs. 171-194.
- 30 Baqsyouni, W. M., y col., 1997, "Pyrrolo[2,3-d]pyrimidines. Parte 3. Synthesis of some novel 4-substituted pyrrolo[2,3-d]pyrimidines and their related triazolo derivatives", *J. Chem. Research. Synopses*, N° 12, págs. 452-453.
- Baraldi, P. G., y col., 2004, "Synthesis of new pyrazolo[4,3-e]-1,2,4-triazolo[1,5-c]pyrimidines and related heterocycles", *Tetrahedron*, Vol. 60, N° 23, págs. 5093-5104.
- 35 Bru-Magniez, N., y col., 1993, "Preparation of triazolopyrimidines as angiotensin II antagonists", *Publicación de patente europea con número EP 521768.*
- Bru-Magniez, N., y col., 1994, "Triazolopyrimidine derivatives which are angiotensin II receptor antagonists". *Patente de los Estados Unidos con N° 5.358.950.*
- 40 Butler, D., y col., 2006, "Preparation of triazolopyridine derivatives as antibacterial agents", *Publicación de solicitud de patente internacional con número WO 2006/038116.*
- Chuiguk, V.A., y col., 1982, "Mesoionic heterocycles based on 2-amino-1,2,4-triazolo[1,5-a]pyridine", *Ukrainskii Khimicheskii Zhurnal (Edición Rusa)*, Vol. 48, N° 6, págs. 647-649.
- 45 El-Sayed, A. M., y col., 1998, "Synthesis of some new heterocycles derived from (arylmethylene)malononitriles", *Synthetic Communications*, Vol. 28, N° 18, págs. 3331-3343.
- Fratev, F., y col., 2005, "CoMFA study of non-peptide angiotensin II receptor (AT1) antagonist", *Oxidation Communications*, Vol. 28, N° 1, págs. 230-236.
- Fujimoto, Y., y col., 1965, "Pyrimidine and purine bases. II. Synthesis of adenine from malonic ester. 2". *Yakuogku Zasshi*, Vol. 85, N° 4, págs. 367-370.
- 50 Hafidh, A., y col., 1996, "Reaction of hydrazine and its derivatives on γ -ketonitriles. Synthesis of diamino and triazolodihydropyridines", *Journal de la Societe Chimique de Tunisie*, Vol. 3, N° 11, págs. 771-780.
- Hafidh, A., y col., 2002, "Synthesis of novel heterocyclic polynuclear compounds: pyranopyrimidines and pyranopyrimidotriazoles", *Journal de la Societe Algerienne de Chimie*, Vol. 12, N° 1, págs. 89-97.
- 55 Haniu, T., y col., 1998, "Silver halide photographic photosensitive material with improved pressure resistance", *Publicación de patente japonesa con número JP 10-148903.*
- Hassan, K. M., y col., 1989, "Synthesis of tricyclic compounds with pyridinethione rings". *Assiut. Egypt. Phosphorus, Sulfur and Silicon and the Related Elements*, Vol. 45, N° 3-4, págs. 261-267.
- 60 Hozien, Z. A., y col., 1997, "Synthesis of some biologically active agents derived from thieno[2,3-d]pyrimidine derivatives", *Pharmazie*, Vol. 52, N° 10, págs. 753-758.
- Huber Trottmann, G., y col., 2001, "Preparation of 5-amino-substituted triazolopyrimidines for treating diseases related to the adenosine A2A receptor", *Publicación de solicitud de patente internacional con número WO 2001/017999.*
- 65 Hussein, A. H. M., 1999, "Pyridines as building blocks in heterocyclic synthesis. An expeditious synthesis of triazolopyrimidines, tetrazolopyrimidines, pyridotriazines, thienopyrimidines and isoquinolines", *Assiut, Egypt. Afinidad*, Vol. 56, No 484, págs. 377-382.
- Issac, Y. A., 2003, "Synthesis of annulated and substituted pyrido[2,3-d]pyrimidines as antimicrobial agents",

- Pigment & Resin Technology, Vol. 32, N° 6, págs. 371-381.
- Issac, Y. A., y col., 2003, "A convenient synthesis of new penta-aza-cyclopentanaphthalene and penta-aza-phenanthrene derivatives, Zeitschrift fuer Naturforschung. B: Chemical Sciences, Vol. 58, N° 12, págs. 1227-1233.
- 5 Issac, Y. A., y col., 2003, "Some reactions with 2-(2-carboxyethenyl)-4-hydrazinoquinazoline: synthesis of annelated and substituted quinazolines". Egyptian Journal of Chemistry, Vol. 45, N° 5, págs. 947-961.
- Jacob, R. M., y col., 1961, "Piperazine derivative", French patent publication number FR 19600804.
- Johnson, T. C., y col., 1999, "Preparation of N-([1,2,4]triazoloaziny) benzenesulfonamide and pyridinesulfonamide compounds as herbicide", patente de los Estados Unidos con N° 5.858.924
- 10 Kaneko, Y., y col., 1992, "Silver halide photographic material", Japanese patent publication number JP 04-204441.
- Kurup, A., 2001, "Comparative QSAR: Angiotensin II Antagonists", Chemical Reviews, Vol 101, N° 9, págs. 2727-2750.
- Medwid, J. B., y col., 1990, "Preparation of triazolo[1,5-c]pyrimidines as potential antiasthma agents", J. Med. Chem., Vol. 33, N° 4, págs. 1230-1241.
- 15 Miller y col., 1962, "Mono-Acyl Derivatives of s-Triazolo[2,3-c] Pyrimidines", patente de los Estados Unidos con N° 3.046.276 concedida el 24 de julio de 1962.
- Miller y col., 1962, "Mono-Acyl Derivatives of s-Triazolo[2,3-c] Pyrimidines", patente de los Estados Unidos con N° 3.053.844 concedida el 11 septiembre de 1962.
- 20 Miller, G. W., y col., 1961. "Heterocyclic compounds", Publicación de patente del Reino Unido con número GB 873223.
- Miller, G. W., y col., 1962, "s-Triazolo [2,3-c]pyrimidine derivatives". Publicación de patente del Reino Unido con número GB 897870.
- Miller, G. W., y col., 1963, "s-Triazolopyrimidines. I. Synthesis as potential therapeutic agents". J. Chem. Soc., págs. 5642-5659.
- 25 Miller, G. W., y col., 1965, "s-Triazolopyrimidines. II. Synthesis of potential therapeutic agents", J. Chem. Soc., págs. 3357-3368.
- Mitsuya, M., y col., 2004, "Preparation of pyridinecarboxamide derivatives having glucokinase activating effect for the treatment of diabetes", Publicación de solicitud de patente internacional con número WO 2004/081001.
- Molina, P., y col., 1983, "Fused mesoionic heterocycles: synthesis of 1,3,4-triazolo(3,2-a)pyridine derivatives". Tetrahedron Lett., Vol. 24, N° 33, págs. 3523-3526.
- 30 Molina, P., y col., 1984, "Fused mesoionic heterocycles: synthesis of 1,3,4-triazolo[3,2-a]pyridine derivatives", J. Chem. Soc., Perkin Trans. 1: Organic and Bio-Organic Chemistry, Vol. 8, págs. 1891-1897.
- Molina, P., y col., 1986, "Heterocyclization reactions with carbodiimides: synthesis of fused 1,2,4-triazoles", Heterocycles, Vol. 24, N° 12, págs. 3363-3368.
- 35 Molina, P., y col., 1986, "Heterocyclization reactions with carbodiimides: synthesis of fused 1,2,4-triazoles", Heterocycles, Vol. 24, N° 12, págs. 3363-3368.
- Nettekoven y col., 2003, "8-Methoxy-(1,2,4)Triazolo(1,5-A)Pyridine Derivatives and Their Use as Adenosine Receptor Ligands", Publicación de solicitud de patente internacional con número WO 03/010167 A1, publicada el 06 de febrero de 2003.
- 40 Nettekoven y col., 2004, "Adenosine Receptor Ligands", patente de los Estados Unidos con N° 6.693.116 concedida el 17 de febrero de 2004.
- Nettekoven, M., y col., 2003, "Preparation of 5-methoxy-8-aryl-[1,2,4]triazolo[1,5-a]pyridines as adenosine receptor antagonists", Publicación de solicitud de patente internacional con número WO 2003/031445.
- Nettekoven, M., y col., 2003, "Preparation of aromatic and heteroaromatic substituted 1,2,4-triazolopyridine derivatives as selective A2a adenosine receptor antagonists". Patente de los Estados Unidos con N° 6.514.989.
- 45 Nettekoven, M., y col., 2003, "Synthetic access to 2-amido-5-aryl-8-methoxytriazolopyridine and 2-amido-5-morpholino-8-methoxy-triazolopyridine derivatives as potential inhibitors of the adenosine receptor subtypes", Synthesis, N° 11, págs. 1649-1652.
- Nicolai, E., y col., 1994, "Synthesis and SAR Studies of Novel Triazolopyrimidine Derivatives as Potent, Orally Active Angiotensin II Receptor Antagonists", J. Med. Chem., Vol. 37, N° 15, págs. 2371-2386.
- 50 Paul y col., 1985, "5-Substituted(1,2,4)triazolo(1,5-c)pyrimidine-2-amines", Publicación de solicitud de patente europea con número EP 0 132 851 publicada el 13 de febrero de 1985.
- Paul, R., y col., 1985, "5-Substituted-[1,2,4]triazolo[1,5-c]pyrimidin-2-amines", Publicación de patente alemana con número DE 3427823.
- 55 Rangnekar, D. W., y col., 1987, "Synthesis of 7H-benzo[de]-s-triazolo[5,1-a]isoquinolin-7-one derivatives and study of their fluorescent properties", Dyes and Pigments, Vol. 8, N° 4, págs. 291-299.
- Ried, W., y col., 1968, "Reactions with aminoguanidine. I. s-Triazolo[1,5-c]quinazoline derivatives", Chem. Ber., Vol. 101, N° 6, págs. 2106-2116.
- Said, M., y col., 2004, "Synthesis and biological evaluation of new thiazolopyrimidines", Egypt. Archives of Pharmacal Research, Vol. 27, N° 5, págs. 471-477.
- 60 Tachdjian, C., y col., 2006, "Molecules comprising linked organic moieties as flavor modifiers for comestible compositions", Publicación de solicitud de patente internacional con número WO 2006/084184.
- Takahashi, M. y col., 2003, "Fused triazole compounds useful for colorants, their microparticle dispersions and ink jet inks containing them and printing method using them", Publicación de patente japonesa con número JP 2003-213152.
- 65 Westman, J., y col., 2005, "Preparation of triazoloquinazoline compounds binding to purine receptor for the

treatment of CNS disorders, inflammation”, Publicación de solicitud de patente internacional con número WO 2005/018532.

Wilson y col., 2008, “Triazole Derivatives as Kinase Inhibitors,” Publicación de solicitud de patente europea con número EP 1 894 931 A1, publicada el 05 de marzo de 2008.

5 Wilson y col., 2008, “Triazole Derivatives as Kinase Inhibitors”, Publicación de solicitud de patente internacional con número WO 2008/025821, publicada el 06 marzo de 2008.

Xie, L., y col., 2005, “Preparation of imidazo-pyrimidines and triazolo-pyrimidines as benzodiazepine receptor ligands for the treatment of central nervous system diseases”, Publicación de solicitud de patente internacional con número WO 2005/012306.

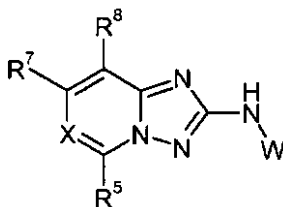
10 Xu, Y., y col., 2006, “Preparation of pyrazolymethyl heteroaryl derivatives as modulators of GABAA receptors for treating CNS disorders”, Publicación de solicitud de patente internacional con número WO 2006/052546.

Yamazaki, C., y col., 1994, “Cyclization of isothiosemicarbazones. Part 10. A novel route to 2-amino[1,2,4]triazolo[1,5-a]pyridine derivatives”, J. Chem. Soc., Perkin Trans. 1: Organic and Bio-Organic Chemistry, Vol. 7, págs. 825-828.

15

REIVINDICACIONES

1. Un compuesto seleccionado de compuestos de la siguiente fórmula, y sales, hidratos y solvatos farmacéuticamente aceptables de los mismos:



5

en la que:

- 10
 -X= es independientemente -CR⁶=;
 -R⁵ es independientemente -R^{5A};
 -R⁶ es independientemente -R^{6A};
 -R⁷ es independientemente -R^{7A};
 -R⁸ es independientemente -R^{8A};
 -W es independientemente -W^A; y
 15
 -W^A es independientemente -R^{WA1};

en los que:

- 20
 -R^{5A} es independientemente -Q^{5A};
 -Q^{5A} es independientemente -R^{2A7} o -R^{2A8};
 -R^{6A} es independientemente -H;
 -R^{7A} es independientemente -H;
 -R^{8A} es independientemente -H;
 -R^{WA1} es independientemente -R^{1A7} o -R^{1A8};

25

en los que:

- 30
 -R^{1A7} es independientemente fenilo; y
 -R^{1A8} es independientemente furanilo, tienilo, piridilo o pirimidinilo;

30

en los que:

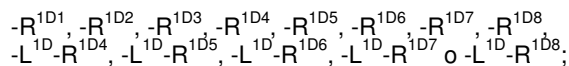
- 35
 -R^{1A7} y -R^{1A8} están sustituidos, de forma opcional, con uno o más sustituyentes -R^{1B1} y / o uno o más sustituyentes -R^{1B2};

35

en los que:

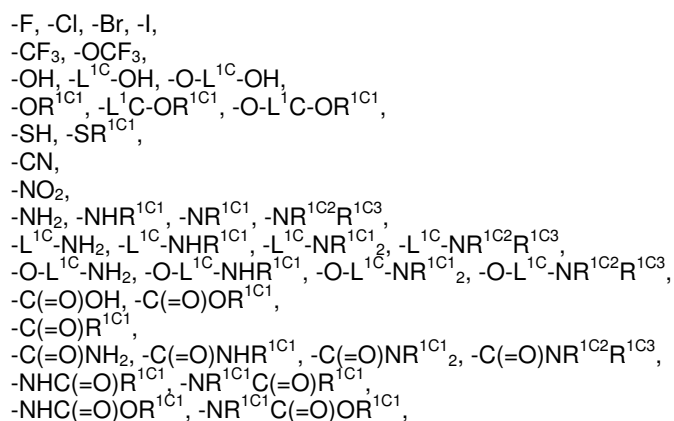
40
 cada -R^{1B1} es independientemente:

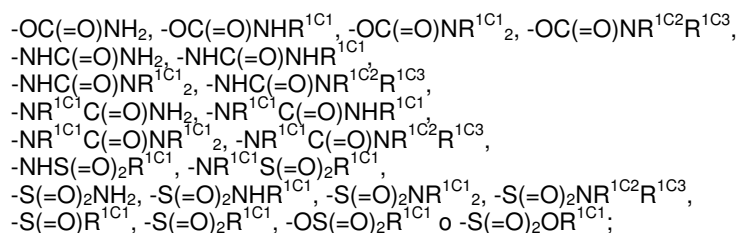
40



45
 cada -R^{1B2} es independientemente:

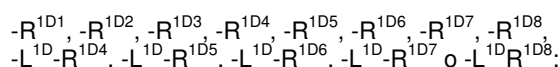
45





10 en los que:

cada $-\text{L}^{1\text{C}}$ es independientemente alquileo C_{1-5} alifático saturado;
 cada $-\text{NR}^{1\text{C}2}\text{R}^{1\text{C}3}$ es independientemente azetidino, pirrolidino, imidazolidino, pirazolidino, piperidino,
 piperazino, morfolino, azepino o diazepino, y está sustituido, de forma opcional, con uno o más grupos
 seleccionados de alquilo C_{1-3} alifático saturado, $-\text{F}$ y $-\text{CF}_3$;
 cada $-\text{R}^{1\text{C}1}$ es independientemente:



20

cada $-\text{R}^{1\text{D}1}$ es independientemente alquilo C_{1-6} alifático saturado;
 cada $-\text{R}^{1\text{D}2}$ es independientemente alqueno C_{2-6} alifático;
 cada $-\text{R}^{1\text{D}3}$ es independientemente alquino C_{2-6} alifático;
 cada $-\text{R}^{1\text{D}4}$ es independientemente cicloalquilo C_{3-6} saturado;
 cada $-\text{R}^{1\text{D}5}$ es independientemente cicloalqueno C_{3-6} ;
 cada $-\text{R}^{1\text{D}6}$ es independientemente heterociclilo C_{3-8} no aromático;
 cada $-\text{R}^{1\text{D}7}$ es independientemente carboarilo C_{6-10} ;
 cada $-\text{R}^{1\text{D}8}$ es independientemente heteroarilo C_{5-10} ;
 cada $-\text{L}^{1\text{D}}$ es independientemente alquileo C_{1-3} alifático saturado;

25

30

en los que:

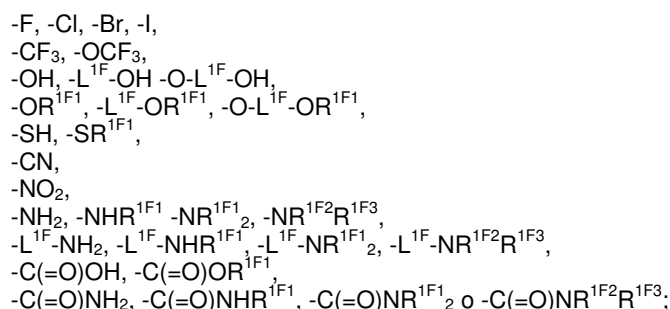
cada $-\text{R}^{1\text{D}4}$, $-\text{R}^{1\text{D}5}$, $-\text{R}^{1\text{D}6}$, $-\text{R}^{1\text{D}7}$ y $-\text{R}^{1\text{D}8}$ está sustituido, de forma opcional, con uno o más sustituyentes $-\text{R}^{1\text{E}1}$
 y / o uno o más sustituyentes $-\text{R}^{1\text{E}2}$,
 cada $-\text{R}^{1\text{D}1}$, $-\text{R}^{1\text{D}2}$, $-\text{R}^{1\text{D}3}$ y $-\text{L}^{1\text{D}}$ está sustituido, de forma opcional, con uno o más sustituyentes $-\text{R}^{1\text{E}2}$, y

35

en los que:

cada $-\text{R}^{1\text{E}1}$ es independientemente alquilo C_{1-4} alifático saturado, fenilo o bencilo;
 cada $-\text{R}^{1\text{E}2}$ es independientemente:

40



45

50

en los que:

cada $-\text{R}^{1\text{F}1}$ es independientemente alquilo C_{1-4} alifático saturado, fenilo o bencilo;
 cada $-\text{L}^{1\text{F}}$ es independientemente alquileo C_{1-5} alifático saturado; y
 cada $-\text{NR}^{1\text{F}2}\text{R}^{1\text{F}3}$ es independientemente azetidino, pirrolidino, imidazolidino, pirazolidino, piperidino,
 piperazino, morfolino, azepino o diazepino, y está sustituido, de forma opcional, con uno o más grupos
 seleccionados de alquilo C_{1-3} , $-\text{F}$ y $-\text{CF}_3$;

55

60

en los que:

$-\text{R}^{2\text{A}7}$ es independientemente fenilo o naftilo; y
 $-\text{R}^{2\text{A}8}$ es independientemente furanilo, tienilo, pirazolilo, piridilo, pirimidinilo, 2,3-dihidro-benzofuranilo,
 benzo[1,3]dioxolilo, 2,3-dihidro-benzo[1,4]dioxinilo, 3,4-dihidro-2H-benzo[b][1,4]dioxepinilo o

65

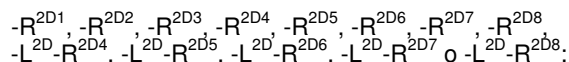
3,4-dihidro-2H-benzo[1,4]oxazinilo;

en los que:

5 $-R^{2A7}$ y $-R^{2A8}$ están sustituidos, de forma opcional, con uno o más sustituyentes $-R^{2B1}$ y / o uno o más sustituyentes $-R^{2B2}$;

en los que:

10 cada $-R^{2B1}$ es independientemente:



15 cada $-R^{2B2}$ es independientemente:

20 $-F, -Cl, -Br, -I,$
 $-CF_3, -OCF_3,$
 $-OH, -L^{2C}-OH, -O-L^{2C}-OH,$
 $-OR^{2C1}, -L^{2C}-OR^{2C1}, -O-L^{2C}-OR^{2C1},$
 $-SH, -SR^{2C1},$
 $-CN,$
 $-NO_2,$
 $-NH_2, -NHR^{2C1}, -NR^{2C1}_2, -NR^{2C2}R^{2C3},$
 $-L^{2C}-NH_2, -L^{2C}-NHR^{2C1}, -L^{2C}-NR^{2C1}_2, -L^{2C}-NR^{2C2}R^{2C3},$
 $-O-L^{2C}-NH_2, -O-L^{2C}-NHR^{2C1}, -O-L^{2C}-NR^{2C1}_2, -O-L^{2C}-NR^{2C2}R^{2C3},$
 $-C(=O)OH, -C(=O)OR^{2C1},$
 $-C(=O)R^{2C1},$
 $-C(=O)NH_2, -C(=O)NHR^{2C1}, -C(=O)NR^{2C1}_2, -C(=O)NR^{2C2}R^{2C3},$
 $-NHC(=O)R^{2C1}, -NR^{2C1}C(=O)R^{2C1},$
 $-NHC(=O)OR^{2C1}, -NR^{2C1}C(=O)OR^{2C1},$
 $-OC(=O)NH_2, -OC(=O)NHR^{2C1}, -OC(=O)NR^{2C1}_2, -OC(=O)NR^{2C2}R^{2C3},$
 $-NHC(=O)NH_2, -NHC(=O)NHR^{2C1},$
 $-NHC(=O)NR^{2C1}_2, -NHC(=O)NR^{2C2}R^{2C3},$
 $-NR^{2C1}C(=O)NH_2, -NR^{2C1}C(=O)NHR^{2C1},$
 $-NR^{2C1}C(=O)NR^{2C1}_2, -NR^{2C1}C(=O)NR^{2C2}R^{2C3},$
 $-NHS(=O)_2R^{2C1}, -NR^{2C1}S(=O)_2R^{2C1},$
 $-S(=O)_2NH_2, -S(=O)_2NHR^{2C1}, -S(=O)_2NR^{2C1}_2, -S(=O)_2NR^{2C2}R^{2C3},$
 $-S(=O)_2R^{2C1}, -S(=O)_2R^{2C1}, -OS(=O)_2R^{2C1} \text{ o } -S(=O)_2OR^{2C1};$

40 en los que:

45 cada $-L^{2C}$ es independientemente alquileo C_{1-5} alifático saturado;
 cada $-NR^{2C2}R^{2C3}$ es independientemente azetidino, pirrolidino, imidazolidino, pirazolidino, piperidino, piperazino, morfolino, azepino o diazepino, y está sustituido, de forma opcional, con uno o más grupos seleccionados de alquilo C_{1-3} alifático saturado, $-F$ y $-CF_3$;
 cada $-R^{2C1}$ es independientemente:

50 $-R^{2D1}, -R^{2D2}, -R^{2D3}, -R^{2D4}, -R^{2D5}, -R^{2D6}, -R^{2D7}, -R^{2D8}, \\ -L^{2D}-R^{2D4}, -L^{2D}-R^{2D5}, -L^{2D}-R^{2D6}, -L^{2D}-R^{2D7} \text{ o } -L^{2D}-R^{2D8},$

55 cada $-R^{2D1}$ es independientemente alquilo C_{1-6} alifático saturado;
 cada $-R^{2D2}$ es independientemente alqueno C_{2-6} alifático;
 cada $-R^{2D3}$ es independientemente alquino C_{2-6} alifático;
 cada $-R^{2D4}$ es independientemente cicloalquilo C_{3-6} saturado;
 cada $-R^{2D5}$ es independientemente cicloalqueno C_{3-6} ;
 cada $-R^{2D6}$ es independientemente heterociclilo C_{3-8} no aromático;
 cada $-R^{2D7}$ es independientemente carboarilo C_{6-10} ;
 cada $-R^{2D8}$ es independientemente heteroarilo C_{5-10} ;
 60 cada $-L^{2D}$ es independientemente alquileo C_{1-3} alifático saturado;

en los que:

65 cada $-R^{2D4}, -R^{2D5}, -R^{2D6}, -R^{2D7}$ y $-R^{2D8}$ está sustituido, de forma opcional, con uno o más sustituyentes $-R^{2E1}$ y / o uno o más sustituyentes $-R^{2E2}$,
 cada $-R^{2D1}, -R^{2D2}, -R^{2D3}$ y $-L^{2D}$ está sustituido, de forma opcional, con uno o más sustituyentes $-R^{2E2}$, y

en los que:

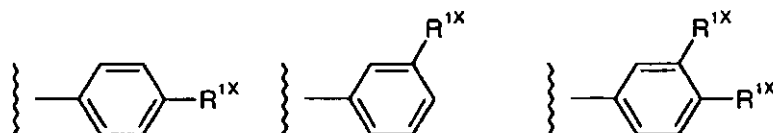
cada $-R^{2E1}$ es independientemente alquilo C_{1-4} alifático saturado, fenilo o bencilo;
 cada $-R^{2E2}$ es independientemente:

- F, -Cl, -Br, -I,
- CF₃, -OCF₃,
- OH, -L^{2F}-OH, -O-L^{2F}-OH,
- OR^{2F1}, -L^{2F}-OR^{2F1}, -O-L^{2F}-OR^{2F1},
- SH, -SR^{2F1},
- CN,
- NO₂,
- NH₂, -NHR^{2F1}, -NR^{2F1}₂, -NR^{2F2}R^{2F3},
- L^{2F}-NH₂, -L^{2F}-NHR^{2F1}, -L^{2F}-NR^{2F1}, -L^{2F}-NR^{2F2}R^{2F3},
- C(=O)OH, -C(=O)OR^{2F1},
- C(=O)NH₂, -C(=O)NHR^{2F1}, -C(=O)NR^{2F1}₂ o -C(=O)NR^{2F2}R^{2F3},

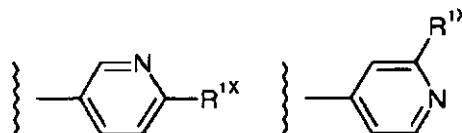
en los que:

cada $-R^{2F1}$ es independientemente alquilo C_{1-4} alifático saturado, fenilo o bencilo;
 cada $-L^{2F}$ es independientemente alquileno C_{1-5} alifático saturado; y
 cada $-NR^{2F2}R^{2F3}$ es independientemente azetidino, pirrolidino, imidazolidino, pirazolidino, piperidino,
 piperazino, morfolino, azepino o diazepino, y está sustituido, de forma opcional, con uno o más grupos
 seleccionados de alquilo C_{1-3} , -F y -CF₃.

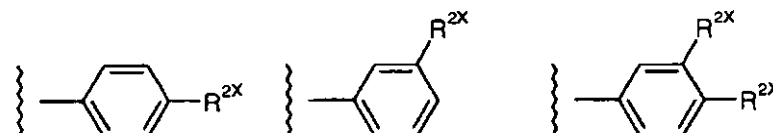
2. Un compuesto de acuerdo con la reivindicación 1, en el que $-R^{WA1}$ es independientemente $-R^{1A1}$.
3. Un compuesto de acuerdo con la reivindicación 1, en el que $-R^{WA1}$ es independientemente $-R^{1A8}$.
4. Un compuesto de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 3, en el que $-Q^{5A}$ es independientemente $-R^{2A7}$.
5. Un compuesto de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 3, en el que $-Q^{5A}$ es independientemente Q^{2A8} .
6. Un compuesto de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 5, en el que $-R^{1A7}$, si se encuentra presente, está seleccionado independientemente de grupos de las siguientes fórmulas, en las que cada $-R^{1X}$ es independientemente $-R^{1B1}$ o $-R^{1B2}$.



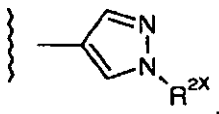
7. Un compuesto de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 6, en el que $-R^{1A8}$, si se encuentra presente, está seleccionado independientemente de grupos de las siguientes fórmulas, en las que cada $-R^{1X}$ es independientemente $-R^{1B1}$ o $-R^{1B2}$.



8. Un compuesto de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 7, en el que $-R^{2A}$, si se encuentra presente, está seleccionado independientemente de grupos de las siguientes fórmulas, en las que cada $-R^{2X}$ es independientemente $-A^{2B1}$ o $-A^{2B2}$.



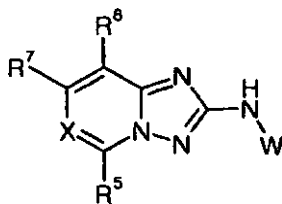
9. Un compuesto de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 8, en el que $-R^{2A8}$, si se encuentra presente, está seleccionado independientemente de grupos de la siguiente fórmula, en la que cada $-R^{2X}$ es independientemente $-R^{2B1}$ o $-R^{2B2}$:



5

10. Un compuesto de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 8, en el que $-R^{2A8}$, si se encuentra presente, es independientemente 2,3-dihidro-benzo[1,4]dioxin-6-ilo, y está sustituido de forma opcional.

11. Un compuesto seleccionado de compuestos de la siguiente fórmula, y sales, hidratos y solvatos farmacéuticamente aceptables de los mismos:



15 en la que:

$-X=$ es independientemente $-CR^6=$;
 $-R^5$ es independientemente $-R^{5A}$;
 $-R^6$ es independientemente $-R^{6A}$;
 $-R^7$ es independientemente $-R^{7A}$;
 $-R^8$ es independientemente $-R^{8A}$;
 $-W$ es independientemente $-W^A$; y
 $-W^A$ es independientemente $-C(=O)R^{WA2}$;

20

25 en los que:

$-R^{5A}$ es independientemente $-Q^{5A}$;
 $-Q^{5A}$ es independientemente $-R^{2A}$, $-R^{2A8}$ o $-NHR^{2C1}$;
 $-R^{6A}$ es independientemente $-H$;
 $-R^{7A}$ es independientemente $-H$;
 $-R^{8A}$ es independientemente $-H$;
 $-R^{WA2}$ es independientemente $-R^{1A1}$, $-R^{1A4}$ o $-L^{1A}-R^{1A4}$;

30

en los que:

35

$-R^{1A1}$ es independientemente alquilo C_{1-6} alifático saturado;
 cada $-R^{1A4}$ es independientemente cicloalquilo C_{3-6} saturado;
 $-L^{1A}$ es independientemente alquileno C_{1-3} alifático saturado;

40 en los que:

cada $-R^{1A4}$ está sustituido, de forma opcional, con uno o más sustituyentes $-R^{1B1}$ y / o uno o más sustituyentes $-R^{1B2}$; y
 cada $-R^{1A1}$ y $-L^{1A}$ está sustituido, de forma opcional, con uno o más sustituyentes $-R^{1B2}$;

45

en los que:

cada $-R^{1B1}$ es independientemente:

50

$-R^{1D1}$, $-R^{1D2}$, $-R^{1D3}$, $-R^{1D4}$, $-R^{1D5}$, $-R^{1D6}$, $-R^{1D7}$, $-R^{1D8}$
 $-L^{1D}-R^{1D4}$, $-L^{1D}-R^{1D5}$, $-L^{1D}-R^{1D6}$, $-L^{1D}-R^{1D7}$ o $-L^{1D}-R^{1D8}$;

cada $-R^{1B2}$ es independientemente:

55

$-F$, $-Cl$, $-Br$, $-I$,
 $-CF_3$, $-OCF_3$,

$-\text{OH}$, $-\text{L}^{1\text{C}}-\text{OH}$, $-\text{O}-\text{L}^{1\text{C}}-\text{OH}$,
 $-\text{OR}^{1\text{C}1}$, $-\text{L}^{1\text{C}}-\text{OR}^{1\text{C}1}$, $-\text{O}-\text{L}^{1\text{C}}-\text{OR}^{1\text{C}1}$,
 $-\text{SH}$, $-\text{SR}^{1\text{C}1}$,
 $-\text{CN}$,
 $-\text{NO}_2$,
 $-\text{NH}_2$, $-\text{NHR}^{1\text{C}1}$, $-\text{NR}^{1\text{C}1}$, $-\text{NR}^{1\text{C}2}\text{R}^{1\text{C}3}$,
 $-\text{L}^{1\text{C}}-\text{NH}_2$, $-\text{L}^{1\text{C}}-\text{NHR}^{1\text{C}1}$, $-\text{L}^{1\text{C}}-\text{NR}^{1\text{C}1}$, $-\text{L}^{1\text{C}}-\text{NR}^{1\text{C}2}\text{R}^{1\text{C}3}$,
 $-\text{O}-\text{L}^{1\text{C}}-\text{NH}_2$, $-\text{O}-\text{L}^{1\text{C}}-\text{NHR}^{1\text{C}1}$, $-\text{O}-\text{L}^{1\text{C}}-\text{NR}^{1\text{C}1}$, $-\text{O}-\text{L}^{1\text{C}}-\text{NR}^{1\text{C}2}\text{R}^{1\text{C}3}$,
 $-\text{C}(=\text{O})\text{OH}$, $-\text{C}(=\text{O})\text{OR}^{1\text{C}1}$,
 $-\text{C}(=\text{O})\text{R}^{1\text{C}1}$,
 $-\text{C}(=\text{O})\text{NH}_2$, $-\text{C}(=\text{O})\text{NHR}^{1\text{C}1}$, $-\text{C}(=\text{O})\text{NR}^{1\text{C}1}$, $-\text{C}(=\text{O})\text{NR}^{1\text{C}2}\text{R}^{1\text{C}3}$,
 $-\text{NHC}(=\text{O})\text{R}^{1\text{C}1}$, $-\text{NR}^{1\text{C}1}\text{C}(=\text{O})\text{R}^{1\text{C}1}$,
 $-\text{NHC}(=\text{O})\text{OR}^{1\text{C}1}$, $-\text{NR}^{1\text{C}1}\text{C}(=\text{O})\text{OR}^{1\text{C}1}$,
 $-\text{OC}(=\text{O})\text{NH}_2$, $-\text{OC}(=\text{O})\text{NHR}^{1\text{C}1}$, $-\text{OC}(=\text{O})\text{NR}^{1\text{C}1}$, $-\text{OC}(=\text{O})\text{NR}^{1\text{C}2}\text{R}^{1\text{C}3}$,
 $-\text{NHC}(=\text{O})\text{NH}_2$, $-\text{NHC}(=\text{O})\text{NHR}^{1\text{C}1}$,
 $-\text{NHC}(=\text{O})\text{NR}^{1\text{C}1}$, $-\text{NHC}(=\text{O})\text{NR}^{1\text{C}2}\text{R}^{1\text{C}3}$,
 $-\text{NR}^{1\text{C}1}\text{C}(=\text{O})\text{NH}_2$, $-\text{NR}^{1\text{C}1}\text{C}(=\text{O})\text{NHR}^{1\text{C}1}$,
 $-\text{NR}^{1\text{C}1}\text{C}(=\text{O})\text{NR}^{1\text{C}1}$, $-\text{NR}^{1\text{C}1}\text{C}(=\text{O})\text{NR}^{1\text{C}2}\text{R}^{1\text{C}3}$,
 $-\text{NHS}(=\text{O})_2\text{R}^{1\text{C}1}$, $-\text{NR}^{1\text{C}1}\text{S}(=\text{O})_2\text{R}^{1\text{C}1}$,
 $-\text{S}(=\text{O})_2\text{NH}_2$, $-\text{S}(=\text{O})_2\text{NHR}^{1\text{C}1}$, $-\text{S}(=\text{O})_2\text{NR}^{1\text{C}1}$, $-\text{S}(=\text{O})_2\text{NR}^{1\text{C}2}\text{R}^{1\text{C}3}$,
 $-\text{S}(=\text{O})\text{R}^{1\text{C}1}$, $-\text{S}(=\text{O})_2\text{R}^{1\text{C}1}$, $-\text{OS}(=\text{O})_2\text{R}^{1\text{C}1}$ o $-\text{S}(=\text{O})_2\text{OR}^{1\text{C}1}$;

en los que:

cada $-\text{L}^{1\text{C}}$ es independientemente alquileo C_{1-5} alifático saturado;
 cada $-\text{NR}^{1\text{C}2}\text{R}^{1\text{C}3}$ es independientemente azetidino, pirrolidino, imidazolidino, pirazolidino, piperidino,
 piperazino, morfolino, azepino o diazepino, y está sustituido, de forma opcional, con uno o más grupos
 seleccionados de alquilo C_{1-3} alifático saturado, $-\text{F}$ y $-\text{CF}_3$;
 cada $-\text{R}^{1\text{C}1}$ es independientemente:

$-\text{R}^{1\text{D}1}$, $-\text{R}^{1\text{D}2}$, $-\text{R}^{1\text{D}3}$, $-\text{R}^{1\text{D}4}$, $-\text{R}^{1\text{D}5}$, $-\text{R}^{1\text{D}6}$, $-\text{R}^{1\text{D}7}$, $-\text{R}^{1\text{D}8}$,
 $-\text{L}^{1\text{D}}-\text{R}^{1\text{D}4}$, $-\text{L}^{1\text{D}}-\text{R}^{1\text{D}5}$, $-\text{L}^{1\text{D}}-\text{R}^{1\text{D}6}$, $-\text{L}^{1\text{D}}-\text{R}^{1\text{D}7}$ o $-\text{L}^{1\text{D}}-\text{R}^{1\text{D}8}$;

cada $-\text{R}^{1\text{D}1}$ es independientemente alquilo C_{1-6} alifático saturado;
 cada $-\text{R}^{1\text{D}2}$ es independientemente alqueno C_{2-6} alifático;
 cada $-\text{R}^{1\text{D}3}$ es independientemente alquino C_{2-6} alifático;
 cada $-\text{R}^{1\text{D}4}$ es independientemente cicloalquilo C_{3-6} saturado;
 cada $-\text{R}^{1\text{D}5}$ es independientemente cicloalqueno C_{3-6} ;
 cada $-\text{R}^{1\text{D}6}$ es independientemente heterociclilo C_{3-8} no aromático;
 cada $-\text{R}^{1\text{D}7}$ es independientemente carboarilo C_{6-10} ;
 cada $-\text{R}^{1\text{D}8}$ es independientemente heteroarilo C_{5-10} ;
 cada $-\text{L}^{1\text{D}}$ es independientemente alquileo C_{1-3} alifático saturado;

en los que:

cada $-\text{R}^{1\text{D}4}$, $-\text{R}^{1\text{D}5}$, $-\text{R}^{1\text{D}6}$, $-\text{R}^{1\text{D}7}$ y $-\text{R}^{1\text{D}8}$ está sustituido, de forma opcional, con uno o más sustituyentes $-\text{R}^{1\text{E}1}$
 y / o uno o más sustituyentes $-\text{R}^{1\text{E}2}$,
 cada $-\text{R}^{1\text{D}1}$, $-\text{R}^{1\text{D}2}$, $-\text{R}^{1\text{D}3}$ y $-\text{L}^{1\text{D}}$ está sustituido, de forma opcional, con uno o más sustituyentes $-\text{R}^{1\text{E}2}$, y

en los que:

cada $-\text{R}^{1\text{E}1}$ es independientemente alquilo C_{1-4} alifático saturado, fenilo o bencilo;
 cada $-\text{R}^{1\text{E}2}$ es independientemente:

$-\text{F}$, $-\text{Cl}$, $-\text{Br}$, $-\text{I}$,
 $-\text{CF}_3$, $-\text{OCF}_3$,
 $-\text{OH}$, $-\text{L}^{1\text{F}}-\text{OH}$, $-\text{O}-\text{L}^{1\text{F}}-\text{OH}$,
 $-\text{OR}^{1\text{F}1}$, $-\text{L}^{1\text{F}}-\text{OR}^{1\text{F}1}$, $-\text{O}-\text{L}^{1\text{F}}-\text{OR}^{1\text{F}1}$,
 $-\text{SH}$, $-\text{SR}^{1\text{F}1}$,
 $-\text{CN}$,
 $-\text{NO}_2$,
 $-\text{NH}_2$, $-\text{NHR}^{1\text{F}1}$, $-\text{NR}^{1\text{F}1}$, $-\text{NR}^{1\text{F}2}\text{R}^{1\text{F}3}$,
 $-\text{L}^{1\text{F}}-\text{NH}_2$, $-\text{L}^{1\text{F}}-\text{NHR}^{1\text{F}1}$, $-\text{L}^{1\text{F}}-\text{NR}^{1\text{F}1}$, $-\text{L}^{1\text{F}}-\text{NR}^{1\text{F}2}\text{R}^{1\text{F}3}$,
 $-\text{C}(=\text{O})\text{OH}$, $-\text{C}(=\text{O})\text{OR}^{1\text{F}1}$,
 $-\text{C}(=\text{O})\text{NH}_2$, $-\text{C}(=\text{O})\text{NHR}^{1\text{F}1}$, $-\text{C}(=\text{O})\text{NR}^{1\text{F}1}$ o $-\text{C}(=\text{O})\text{NR}^{1\text{F}2}\text{R}^{1\text{F}3}$;

en los que:

5 cada $-R^{1F1}$ es independientemente alquilo C_{1-4} alifático saturado, fenilo o bencilo;
 cada $-L^{1F}$ es independientemente alquileno C_{1-5} alifático saturado; y
 cada $-NR^{1F2}R^{1F3}$ es independientemente azetidino, pirrolidino, imidazolidino, pirazolidino, piperidino, piperazino, morfolino, azepino o diazepino, y está sustituido, de forma opcional, con uno o más grupos seleccionados de alquilo C_{1-3} , -F y $-CF_3$;

en los que:

10 $-R^{2A7}$ es independientemente fenilo o naftilo; y
 $-R^{2A8}$ es independientemente furanilo, tienilo, pirazolilo, piridilo, pirimidinilo, 2,3-dihidro-benzofuranilo, benzo[1,3]dioxolilo, 2,3-dihidro-benzo[1,4]dioxinilo, 3,4-dihidro-2H-benzo[b][1,4]dioxepinilo o 3,4-dihidro-2H-benzo[1,4]oxazinilo;

en los que:

20 $-R^{2A7}$ y $-R^{2A8}$ están sustituidos, de forma opcional, con uno o más sustituyentes $-R^{2B1}$ y / o uno o más sustituyentes $-R^{2B2}$;

en los que:

25 cada $-R^{2B1}$ es independientemente:

$-R^{2D1}$, $-R^{2D2}$, $-R^{2D3}$, $-R^{2D4}$, $-R^{2D5}$, $-R^{2D6}$, $-R^{2D7}$, $-R^{2D8}$
 $-L^{2D}-R^{2D4}$, $-L^{2D}-R^{2D5}$, $-L^{2D}-R^{2D6}$, $-L^{2D}-R^{2D7}$ o $-L^{2D}-R^{2D8}$;

30 cada $-R^{2B2}$ es independientemente:

30 -F, -Cl, -Br, -I,
 -CF₃, -OCF₃,
 -OH, $-L^{2C}-OH$, $-O-L^{2C}-OH$,
 -OR^{2C1}, $-L^{2C}-OR^{2C1}$, $-O-L^{2C}-OR^{2C1}$,
 35 -SH, -SR^{2C1},
 -CN,
 -NO₂,
 -NH₂, -NHR^{2C1}, -NR^{2C1}₂, -NR^{2C2}R^{2C3},
 $-L^{2C}-NH_2$, $-L^{2C}-NHR^{2C1}$, $-L^{2C}-NR^{2C1}_2$, $-L^{2C}-NR^{2C2}R^{2C3}$,
 40 $-O-L^{2C}-NH_2$, $-O-L^{2C}-NHR^{2C1}$, $-O-L^{2C}-NR^{2C1}_2$, $-O-L^{2C}-NR^{2C2}R^{2C3}$,
 -C(=O)OH, -C(=O)OR^{2C1},
 -C(=O)R^{2C1},
 -C(=O)NH₂, -C(=O)NHR^{2C1}, -C(=O)NR^{2C1}₂, -C(=O)NR^{2C2}R^{2C3},
 -NHC(=O)R^{2C1}, -NR^{2C1}C(=O)R^{2C1},
 -NHC(=O)OR^{2C1}, -NR^{2C1}C(=O)OR^{2C1},
 45 -OC(=O)NH₂, -OC(=O)NHR^{2C1}, -OC(=O)NR^{2C1}₂, -OC(=O)NR^{2C2}R^{2C3},
 -NHC(=O)NH₂, -NHC(=O)NHR^{2C1},
 -NHC(=O)NR^{2C1}₂, -NHC(=O)NR^{2C2}R^{2C3},
 -NR^{2C1}C(=O)NH₂, -NR^{2C1}C(=O)NHR^{2C1},
 -NR^{2C1}C(=O)NR^{2C1}₂, -NR^{2C1}C(=O)NR^{2C2}R^{2C3},
 50 -NHS(=O)₂R^{2C1}, -NR^{2C1}S(=O)₂R^{2C1},
 -S(=O)₂NH₂, -S(=O)₂NHR^{2C1}, -S(=O)₂NR^{2C1}₂, -S(=O)₂NR^{2C2}R^{2C3},
 -S(=O)R^{2C1}, -S(=O)₂R^{2C1}, -OS(=O)₂R^{2C1} o -S(=O)₂OR^{2C1};

en los que:

55 cada $-L^{2C}$ es independientemente alquileno C_{1-5} alifático saturado;
 cada $-NR^{2C2}R^{2C3}$ es independientemente azetidino, pirrolidino, imidazolidino, pirazolidino, piperidino, piperazino, morfolino, azepino o diazepino, y está sustituido, de forma opcional, con uno o más grupos seleccionados de alquilo C_{1-3} alifático saturado, -F y $-CF_3$;
 60 cada $-R^{2C1}$ es independientemente:

$-R^{2D1}$, $-R^{2D2}$, $-R^{2D3}$, $-R^{2D4}$, $-R^{2D5}$, $-R^{2D6}$, $-R^{2D7}$, $-R^{2D8}$
 $-L^{2D}-R^{2D4}$, $-L^{2D}-R^{2D5}$, $-L^{2D}-R^{2D6}$, $-L^{2D}-R^{2D7}$ o $-L^{2D}-R^{2D8}$;

65 cada $-R^{2D1}$ es independientemente alquilo C_{1-6} alifático saturado;
 cada $-R^{2D2}$ es independientemente alqueno C_{2-6} alifático;

cada -R^{2D3} es independientemente alquínulo C₂₋₆ alifático;
 cada -R^{2D4} es independientemente cicloalquilo C₃₋₆ saturado;
 cada -R^{2D5} es independientemente cicloalquénulo C₃₋₆;
 cada -R^{2D6} es independientemente heterociclilo C₃₋₈ no aromático;
 5 cada -R^{2D7} es independientemente carboarilo C₆₋₁₀;
 cada -R^{2D8} es independientemente heteroarilo C₅₋₁₀;
 cada -L^{2D} es independientemente alquilenlo C₁₋₃ alifático saturado;

en los que:

10 cada -R^{2D4}, -R^{2D5}, -R^{2D6}, -R^{2D7} y -R^{2D8} está sustituido, de forma opcional, con uno o más sustituyentes -R^{2E1}
 y / o uno o más sustituyentes -R^{2E2},
 cada -R^{2D1}, -R^{2D2}, -R^{2D3} y -L^{2D} está sustituido, de forma opcional, con uno o más sustituyentes -R^{2E2}, y

15 en los que:

cada -R^{2E1} es independientemente alquilo C₁₋₄ alifático saturado, fenilo o bencilo;
 cada -R^{2E2} es independientemente:

20 -F, -Cl, -Br, -I,
 -CF₃, -OCF₃,
 -OH, -L^{2F}-OH, -O-L^{2F}-OH,
 -OR^{2F1}, -L^{2F}-OR^{2F1}, -O-L^{2F}-OR^{2F1},
 25 -SH, -SR^{2F1},
 -CN,
 -NO₂,
 -NH₂, -NHR^{2F1}, -NR^{2F1}₂, -NR^{2F2}R^{2F3},
 -L^{2F}-NH₂, -L^{2F}-NHR^{2F1}, -L^{2F}-NR^{2F1}₂, -L^{2F}-NR^{2F2}R^{2F3},
 30 -C(=O)OH, -C(=O)OR^{2F1},
 -C(=O)NH₂, -C(=O)NHR^{2F1}, -C(=O)NR^{2F1}₂ o -C(=O)NR^{2F2}R^{2F3};

en los que:

35 cada -R^{2F1} es independientemente alquilo C₁₋₄ alifático saturado, fenilo o bencilo;
 cada -L^{2F} es independientemente alquilenlo C₁₋₅ alifático saturado; y
 cada -NR^{2F2}R^{2F3} es independientemente azetidino, pirrolidino, imidazolidino, pirazolidino, piperidino,
 piperazino, morfolino, azepino o diazepino, y está sustituido, de forma opcional, con uno o más grupos
 seleccionados de alquilo C₁₋₃, -F y -CF₃,

40 con la condición de que el compuesto no sea un compuesto seleccionado de los siguientes compuestos:

(5-fenil-[1,2,4]triazolo[1,5-a]piridin-2-il)-amida del ácido ciclopropanocarboxílico (PP-001) (WW-001);
 [5-(3-acetilamino-fenil)-[1,2,4]triazolo[1,5-a]piridin-2-il]-amida del ácido ciclopropanocarboxílico (PP-002)
 (WW-002);
 45 {5-[4-(4-metil-piperazin-1-il)-fenil]-[1,2,4]triazolo[1,5-a]piridin-2-il]-amida del ácido ciclopropanocarboxílico
 (PP-003) (WW-003);
 [5-(3-cloro-fenil)-[1,2,4]triazolo[1,5-a]piridin-2-il]-amida del ácido ciclopropanocarboxílico (PP-004) (WW-004);
 [5-(4-metoxi-fenil)-[1,2,4]triazolo[1,5-a]piridin-2-il]-amida del ácido ciclopropanocarboxílico (PP-005)
 (WW-005);
 50 [5-(6-metoxi-piridin-3-il)-[1,2,4]triazolo[1,5-a]piridin-2-il]-amida del ácido ciclopropanocarboxílico (PP-006)
 (WW-006);
 [5-(3-fluoro-fenil)-[1,2,4]triazolo[1,5-a]piridin-2-il]-amida del ácido ciclopropanocarboxílico (PP-007)
 (WW-007);
 [5-(4-hidroxi-3,5-dimetil-fenil)-[1,2,4]triazolo[1,5-a]piridin-2-il]-amida del ácido ciclopropanocarboxílico
 (PP-008) (WW-008);
 55 4-[2-(ciclopropanocarbonil-amino)-[1,2,4]triazolo[1,5-a]piridin-5-il]-N-(2-dimetilamino-etil)-benzamida
 (PP-009) (WW-009);
 [5-(2,4-dimetoxi-fenil)-[1,2,4]triazolo[1,5-a]piridin-2-il]-amida del ácido ciclopropanocarboxílico (PP-010)
 (WW-010);
 60 [5-(3-metanosulfonilamino-fenil)-[1,2,4]triazolo[1,5-a]piridin-2-il]-amida del ácido ciclopropanocarboxílico
 (PP-011) (WW-011);
 [5-(2-dimetilamino-fenil)-[1,2,4]triazolo[1,5-a]piridin-2-il]-amida del ácido ciclopropanocarboxílico (PP-012);
 [5-(3-cloro-4-fluoro-fenil)-[1,2,4]triazolo[1,5-a]piridin-2-il]-amida del ácido ciclopropanocarboxílico (PP-013);
 [5-(3-trifluorometoxi-fenil)-[1,2,4]triazolo[1,5-a]piridin-2-il]-amida del ácido ciclopropanocarboxílico (PP-014);
 65 [5-(E)-estiril]-[1,2,4]triazolo[1,5-a]piridin-2-il]-amida del ácido ciclopropanocarboxílico (PP-015);
 (5-tiofen-3-il-[1,2,4]triazolo[1,5-a]piridin-2-il)-amida del ácido ciclopropanocarboxílico (PP-016);

3-ciclohexil-N-[5-(4-hidroxi-3,5-dimetil-fenil)-[1,2,4]triazolo[1,5-a]piridin-2-il]-propionamida (PP-017);
 (5-tiofen-3-il-[1,2,4]triazolo[1,5-a]piridin-2-il)-amida del ácido ciclohexanocarboxílico (PP-018);
 3-metoxi-N-(5-tiofen-3-il-[1,2,4]triazolo[1,5-a]piridin-2-il)-propionamida (PP-021);
 4-[2-(ciclopropanocarbonil-amino)-[1,2,4]triazolo[1,5-a]piridin-5-il]-N-(2-hidroxi-etil)-benzamida (PP-022); y
 (5-furan-3-il-[1,2,4]triazolo[1,5-a]piridin-2-il)-amida del ácido ciclopropanocarboxílico (PP-023).

12. Un compuesto de acuerdo con la reivindicación 11, en el que $-R^{WA2}$ es independientemente $-R^{1A1}$.

13. Un compuesto de acuerdo con la reivindicación 11, en el que $-R^{WA2}$ es independientemente $-R^{1A4}$.

14. Un compuesto de acuerdo con la reivindicación 11, en el que $-R^{WA2}$ es independientemente $-L^{1A}-R^{1A4}$.

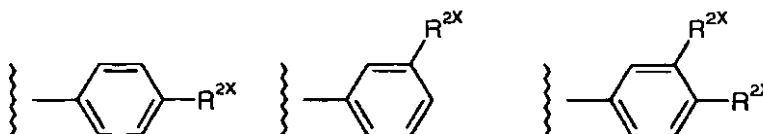
15. Un compuesto de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones 11 a 14, en el que $-Q^{5A}$ es independientemente $-R^{2A7}$.

16. Un compuesto de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones 11 a 14, en el que $-Q^{5A}$ es independientemente $-R^{2A8}$.

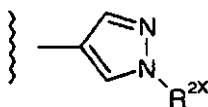
17. Un compuesto de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones 11 a 14, en el que $-Q^{5A}$ es independientemente $-NHR^{2C1}$.

18. Un compuesto de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones 11 a 17, en el que cada $-R^{1A4}$, si se encuentra presente, es independientemente cicloalquilo C_3 saturado.

19. Un compuesto de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones 11 a 18, en el que $-R^{2A7}$, si se encuentra presente, está seleccionado independientemente de grupos de las siguientes fórmulas, en las que cada $-R^{2X}$ es independientemente $-R^{2B1}$ o $-R^{2B2}$:



20. Un compuesto de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones 11 a 19, en el que $-R^{2A8}$, si se encuentra presente, está seleccionado independientemente de grupos de la siguiente fórmula, en la que cada $-R^{2X}$ es independientemente $-R^{2B1}$ o $-R^{2B2}$:



21. Un compuesto de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones 11 a 19, en el que $-R^{2A8}$, si se encuentra presente, es independientemente 2,3-dihidro-benzo[1,4]dioxin-6-ilo, y está sustituido de forma opcional.

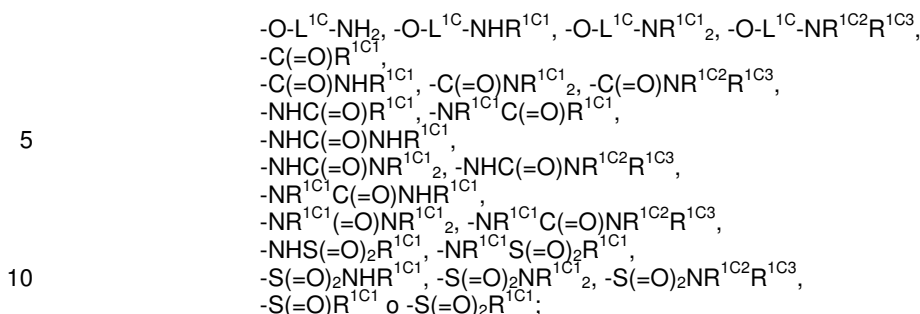
22. Un compuesto de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 21, en el que:

cada $-R^{1B1}$ es independientemente:

$-R^{1D1}$, $-R^{1D2}$, $-R^{1D4}$, $-R^{1D7}$, $-R^{1D8}$, $-L^{1D}-R^{1D4}$, $-L^{1D}-R^{1D6}$, $-L^{1D8}-R^{1D7}$ o $-L^{1D}-R^{1D8}$,

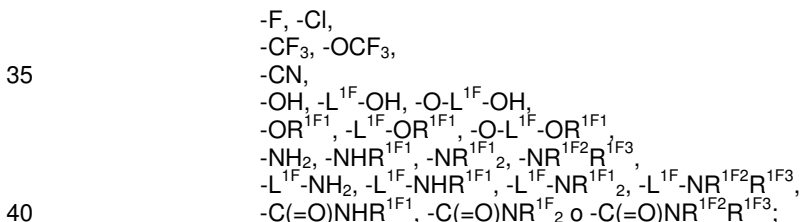
cada $-R^{1B2}$ es independientemente:

$-F$, $-Cl$,
 $-CF_3$, $-OCF_3$,
 $-OH$, $-L^{1C}-OH$, $-O-L^{1C}-OH$,
 $-OR^{1C1}$, $-L^{1C}-OR^{1C1}$, $-O-L^{1C}-OR^{1C1}$,
 $-SR^{1C1}$,
 $-CN$,
 $-NO_2$,
 $-NH_2$, $-NHR^{1C1}$, $-NR^{1C1}_2$, $-NA^{1C2}R^{1C3}$,
 $-L^{1C}-NH_2$, $-L^{1C}-NHR^{1C1}$, $-L^{1C}-NR^{1C1}_2$, $-L^{1C}-NR^{1C2}R^{1C3}$,



15
20
25
30

cada -L^{1C} es alquileo C₁₋₃ alifático saturado;
 cada -NR^{1C2}R^{1C3} es independientemente pirrolidino, piperidino, piperazino o morfolino, y está sustituido, de forma opcional, con uno o más grupos seleccionados de alquilo C₁₋₃ alifático saturado, -F y -CF₃;
 cada -R^{1C1} es independientemente: -R^{1D1}, -R^{1D7}, -R^{1D8}, -L^{1D}-R^{1D7} o -L^{1D}-R^{1D8},
 cada -L^{1D}, si se encuentra presente, es independientemente -CH₂-;
 cada -R^{1D1}, si se encuentra presente, es independientemente alquilo C₁₋₃ alifático saturado;
 cada -R^{1D4}, si se encuentra presente, es independientemente cicloalquilo C₅₋₆ saturado;
 cada -R^{1D6}, si se encuentra presente, es independientemente pirrolidinilo, piperidinilo, piperazinilo, morfolinilo, tetrahydrofuranoilo o tetrahidropiranilo, y está sustituido de forma opcional;
 cada -R^{1D7}, si se encuentra presente, es independientemente fenilo o naftilo, y está sustituido de forma opcional;
 cada -R^{1D8}, si se encuentra presente, es independientemente furanilo, tienilo, pirrolilo, imidazolilo, pirazolilo, triazolilo, oxazolilo, isoxazolilo, tiazolilo, isotiazolilo, piridilo, pirimidinilo o piridazinilo, y está sustituido de forma opcional; o
 cada -R^{1D8}, si se encuentra presente, es independientemente benzofuranilo, benzotienilo, benzopirrolilo, benzoimidazolilo, benzopirazolilo, benzotriazolilo, benzoxazolilo, benzoisoxazolilo, benzotiazolilo, benzoisotiazolilo, benzopiridilo, benzopiridinilo o benzopiridazinilo, y está sustituido de forma opcional;
 cada -R^{1E1} es independientemente alquilo C₁₋₄ alifático saturado;
 cada -R^{1E2} es independientemente:



45

cada -R^{1F1} es independientemente alquilo C₁₋₄ alifático saturado;
 cada -L^{1F} es alquileo C₁₋₃ alifático saturado; y
 cada -NR^{1F2}R^{1F3} es independientemente pirrolidino, piperidino, piperazino o morfolino, y está sustituido, de forma opcional, con uno o más grupos seleccionados de alquilo C₁₋₃, -F y -CF₃.

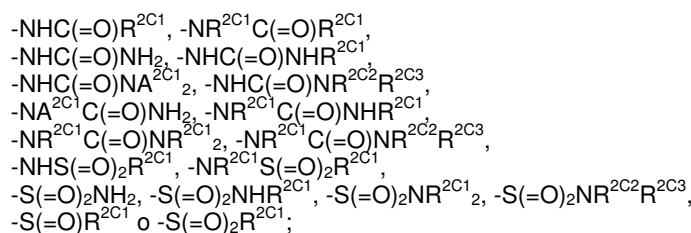
23. Un compuesto de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 22, en el que:

50

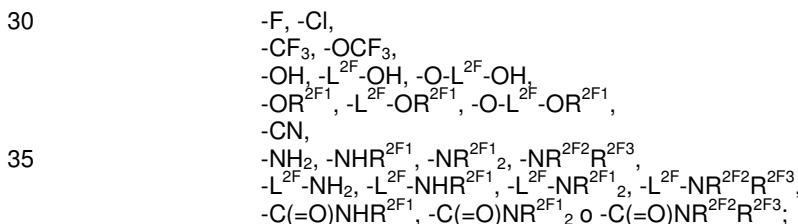
cada -R^{2B1} es independientemente:
 -R^{2D1}, -R^{2D2}, -R^{2D4}, -R^{2D7}, -R^{2D8}, -L^{2D}-R^{2D4}, -L^{2D}-R^{2D7} o -L^{2D}-R^{2D8};

55
60
65

cada -R^{2B2} es independientemente:
 -F, -Cl,
 -CF₃, -OCF₃,
 -OH, -L^{2C}-OH, -O-L^{2C}-OH,
 -OR^{2C1}, -L^{2C}-OR^{2C1}, -O-L^{2C}-OR^{2C1},
 -SR^{2C1},
 -CN,
 -NO₂,
 -NH₂, -NHR^{2C1}, -NR^{2C1}₂, -NR^{2C2}RR^{2C3},
 -LR^{2C}-NH₂, -LR^{2C}-NHR^{2C1}, -L^{2C}-NRR^{2C1}₂, -LR^{2C}-NRR^{2C2}R^{2C3},
 -O-L^{2C}-NH₂, -O-LR^{2C}-NHR^{2C1}, -O-LR^{2C}-NRR^{2C1}₂, -O-LR^{2C}-NRR^{2C2}R^{2C3},
 -C(=O)R^{2C1},
 -C(=O)NH₂, -C(=O)NHR^{2C1}, -C(=O)NRR^{2C1}₂, -C(=O)NR^{2C2}R^{2C3},

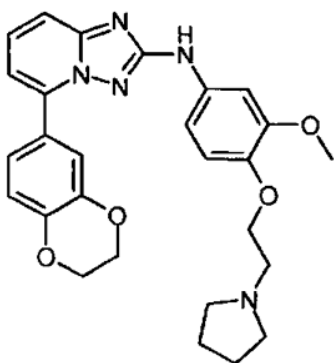


- 10 cada $-\text{L}^{2\text{C}}$ es alquileo C_{1-3} alifático saturado;
 cada $-\text{NR}^{2\text{C}2}\text{R}^{2\text{C}3}$ es independientemente pirrolidino, piperidino, piperazino o morfolino, y está sustituido, de forma opcional, con uno o más grupos seleccionados de alquilo C_{1-3} alifático saturado, $-\text{F}$ y $-\text{CF}_3$;
 cada $-\text{R}^{2\text{C}1}$, es independientemente: $-\text{R}^{2\text{D}1}$, $-\text{R}^{2\text{D}7}$, $-\text{R}^{2\text{D}8}$, $-\text{L}^{2\text{D}}$, $-\text{R}^{2\text{D}7}$ o $-\text{L}^{2\text{D}}-\text{R}^{2\text{D}8}$;
 cada $-\text{L}^{2\text{D}}$, si se encuentra presente, es independientemente $-\text{CH}_2$;
 15 cada $-\text{R}^{2\text{D}1}$, si se encuentra presente, es independientemente alquilo C_{1-3} alifático saturado;
 cada $-\text{R}^{2\text{D}4}$, si se encuentra presente, es independientemente cicloalquilo C_{5-6} saturado;
 cada $-\text{R}^{2\text{D}6}$, si se encuentra presente, es independientemente pirrolidinilo, piperidinilo, piperazinilo, morfolinilo, tetrahidrofuranilo o tetrahidropirranilo, y está sustituido de forma opcional;
 20 cada $-\text{R}^{2\text{D}7}$, si se encuentra presente, es independientemente fenilo o naftilo, y está sustituido de forma opcional;
 cada $-\text{R}^{2\text{D}8}$, si se encuentra presente, es independientemente furanilo, tienilo, pirrolilo, imidazolilo, pirazolilo, triazolilo, oxazolilo, isoxazolilo, tiazolilo, isotiazolilo, piridilo, pirimidinilo o piridazinilo, y está sustituido de forma opcional; o
 cada $-\text{R}^{2\text{D}8}$, si se encuentra presente, es independientemente benzofuranilo, benzotienilo, benzopirrolilo,
 25 benzimidazolilo, benzopirazolilo, benzotriazolilo, benzoxazolilo, benzoisoxazolilo, benzotiazolilo, benzoisotiazolilo, benzopiridilo, benzopirimidinilo o benzopiridazinilo, y está sustituido de forma opcional;
 cada $-\text{R}^{2\text{E}1}$ es independientemente alquilo C_{1-4} alifático saturado;
 cada $-\text{R}^{2\text{E}2}$ es independientemente:

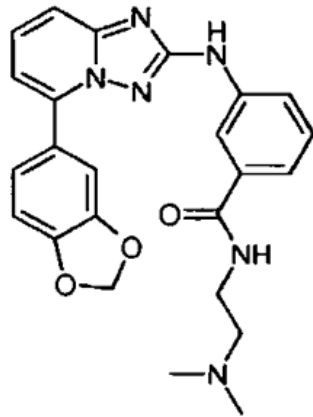


- 40 cada $-\text{R}^{2\text{F}1}$ es independientemente alquilo C_{1-4} alifático saturado;
 cada $-\text{L}^{2\text{F}}$ es alquileo C_{1-3} alifático saturado; y
 cada $-\text{NR}^{2\text{F}2}\text{R}^{2\text{F}3}$ es independientemente pirrolidino, piperidino, piperazino o morfolino, y está sustituido, de forma opcional, con uno o más grupos seleccionados de alquilo C_{1-3} , $-\text{F}$ y $-\text{CF}_3$.

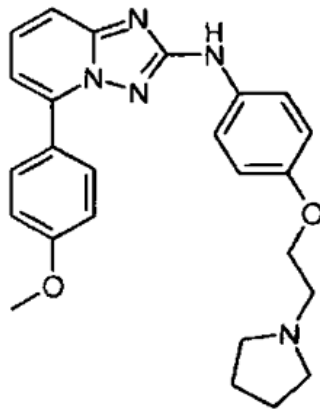
- 45 24. Un compuesto de acuerdo con la reivindicación 1, seleccionado de los siguientes compuestos, y sales, hidratos y solvatos farmacéuticamente aceptables de los mismos:



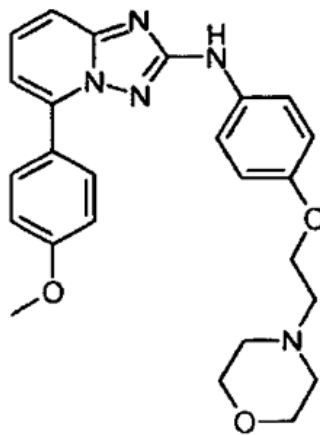
XX-001



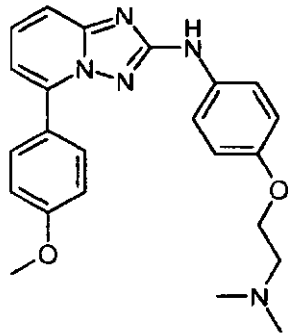
XX-002



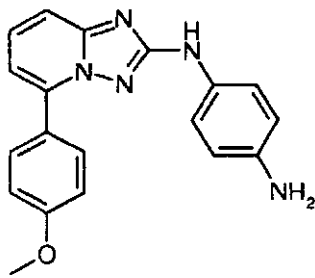
XX-004



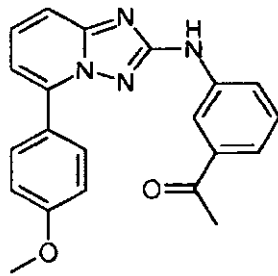
XX-005



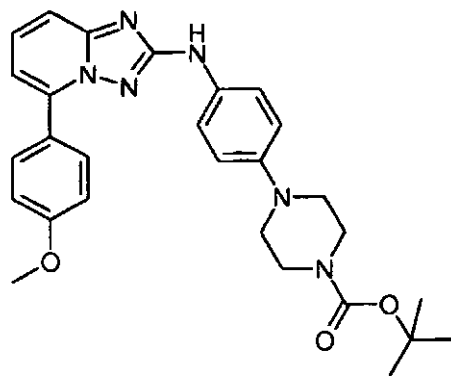
XX-006



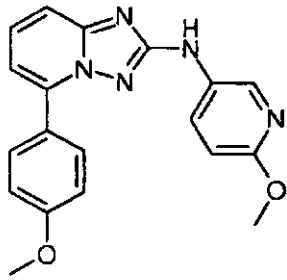
XX-007



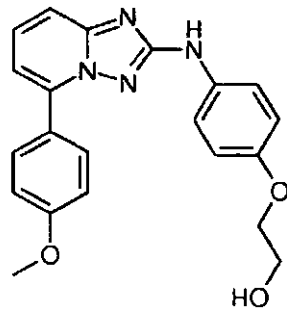
XX-008



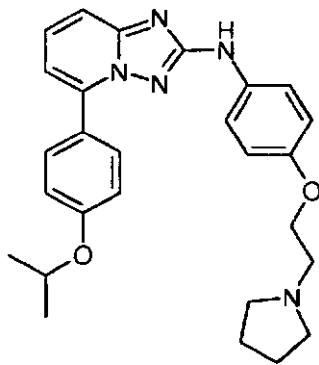
XX-009



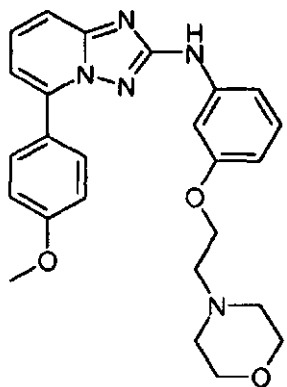
XX-010



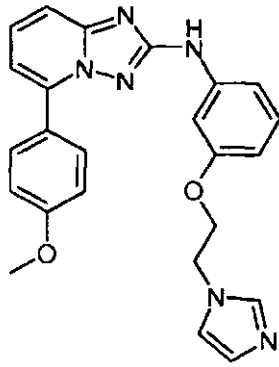
XX-011



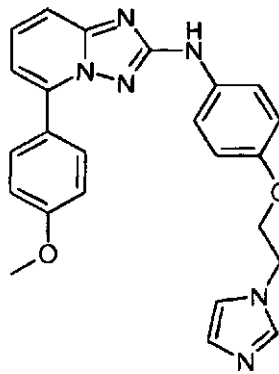
XX-012



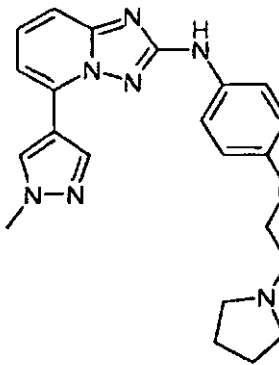
XX-014



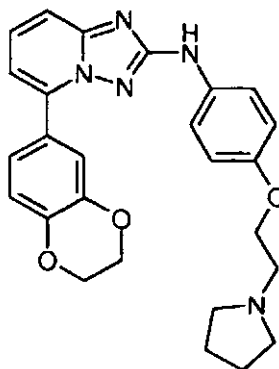
XX-015



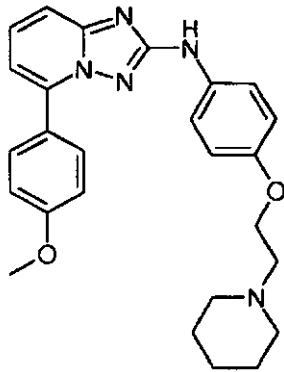
XX-016



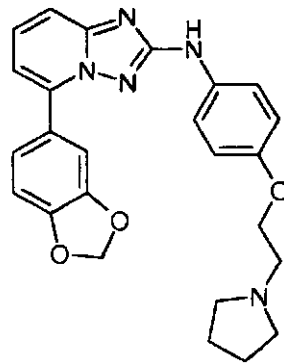
XX-017



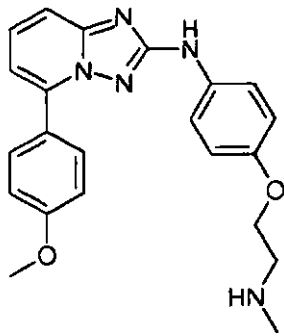
XX-018



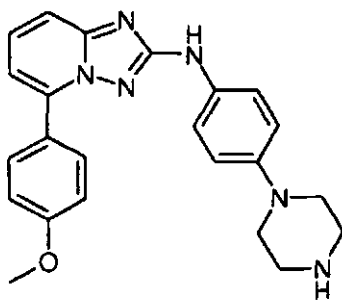
XX-019



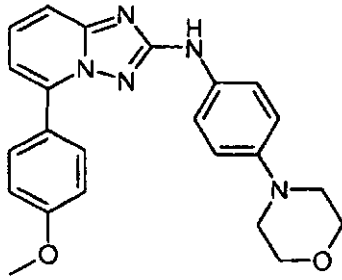
XX-021



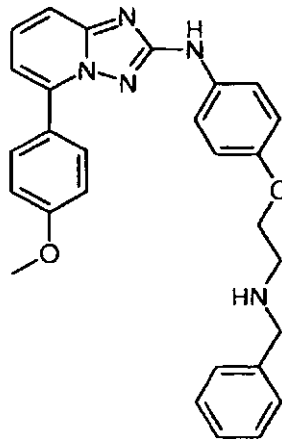
XX-022



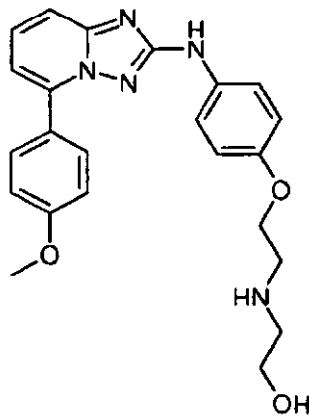
XX-023



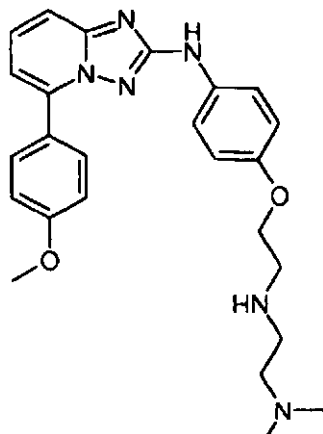
XX-024



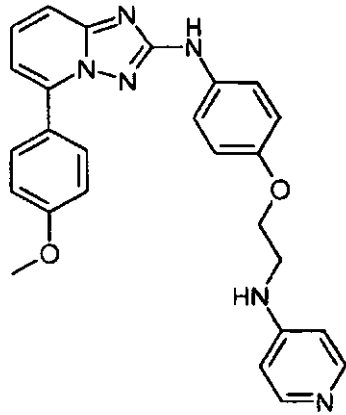
XX-025



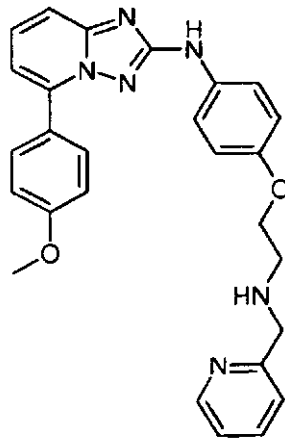
XX-026



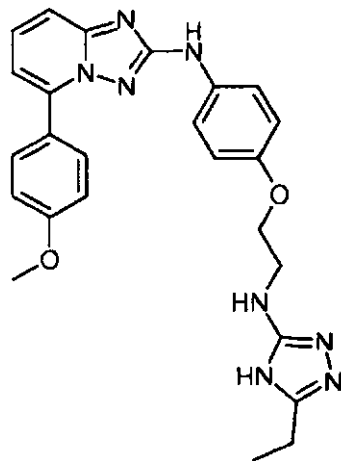
XX-027



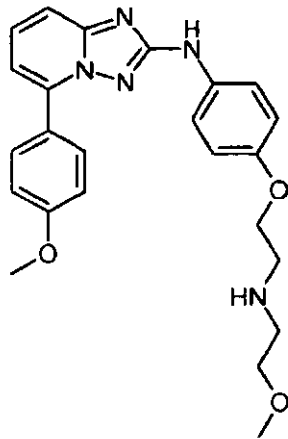
XX-028



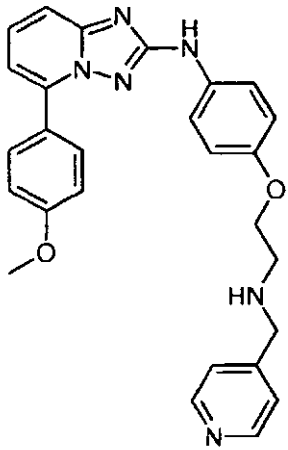
XX-029



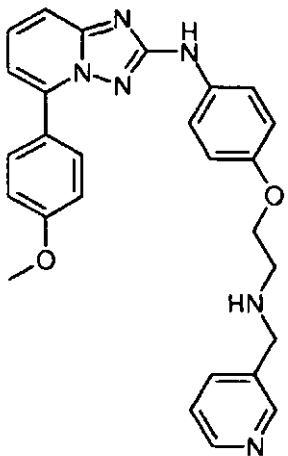
XX-030



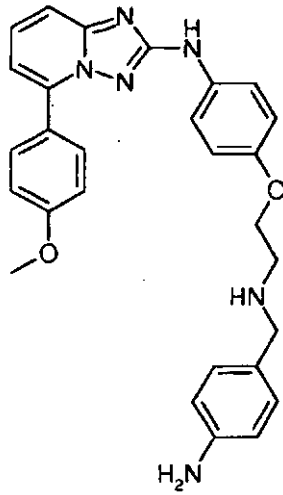
XX-031



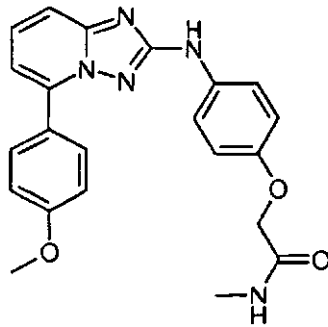
XX-032



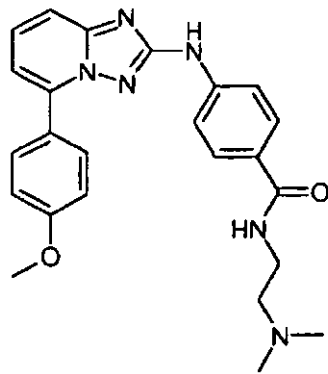
XX-033



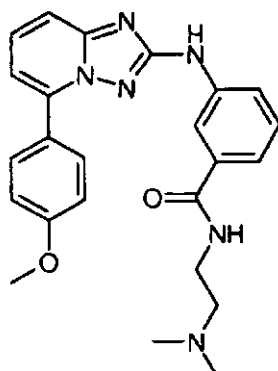
XX-034



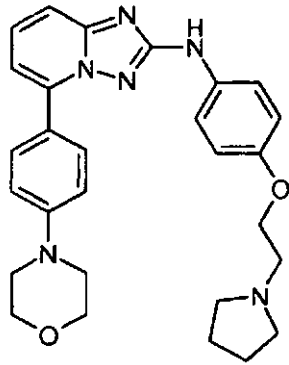
XX-035



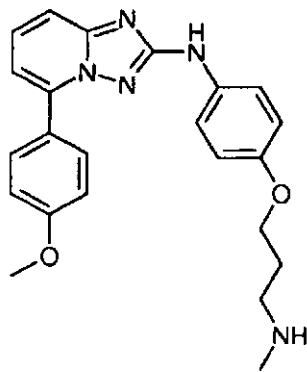
XX-036



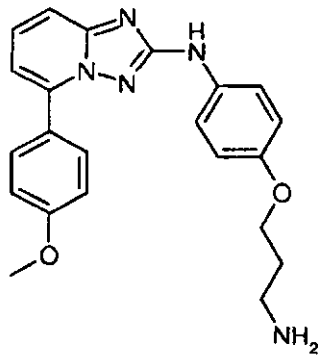
XX-037



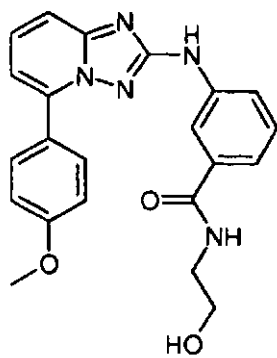
XX-038



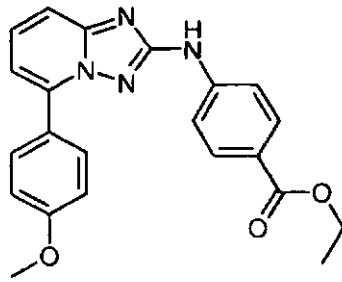
XX-040



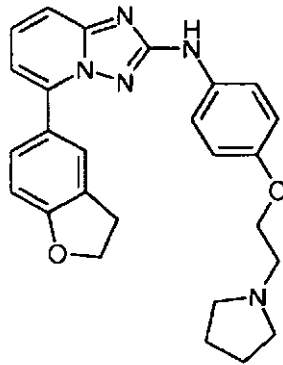
XX-041



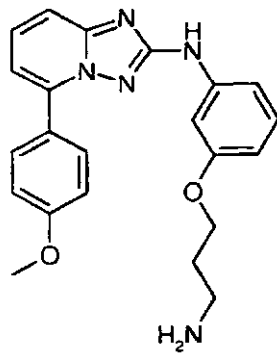
XX-042



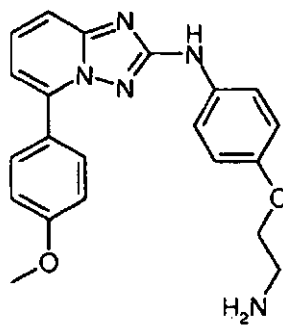
XX-043



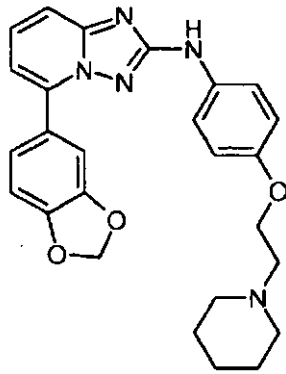
XX-044



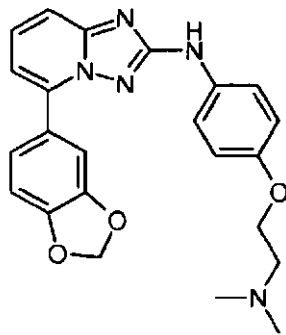
XX-045



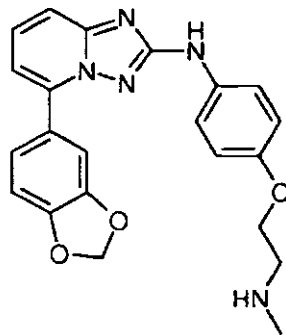
XX-046



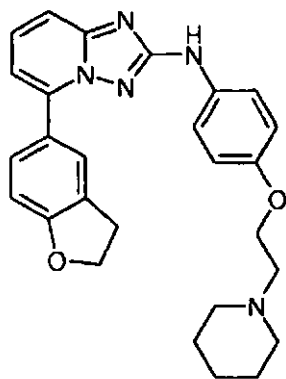
XX-047



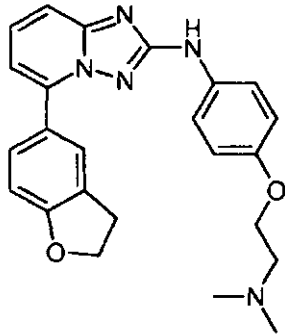
XX-048



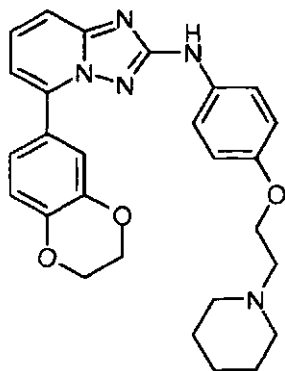
XX-049



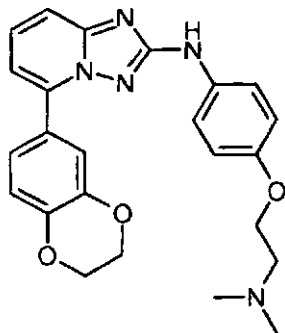
XX-052



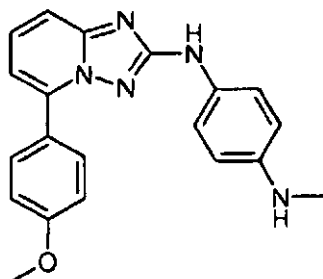
XX-053



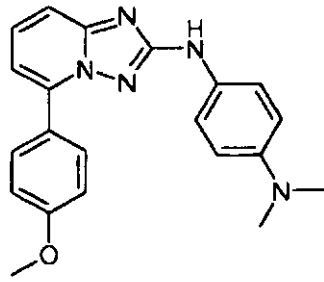
XX-054



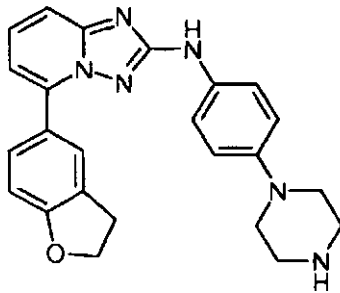
XX-055



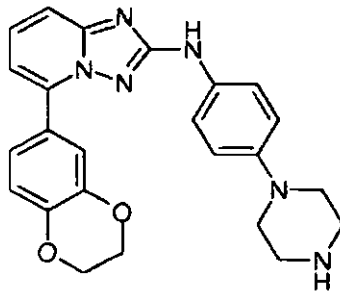
XX-056



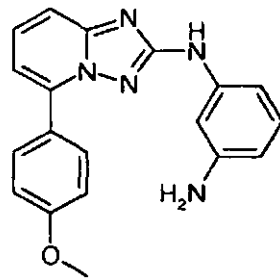
XX-057



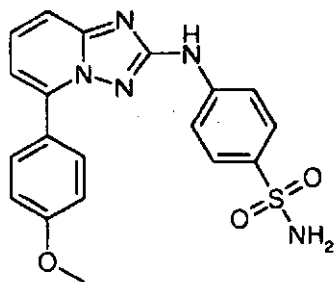
XX-059



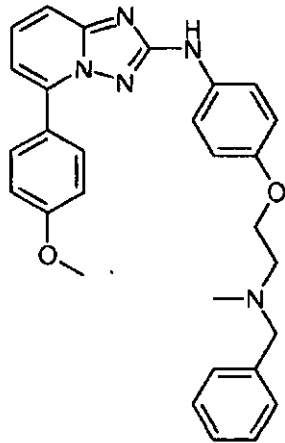
XX-060



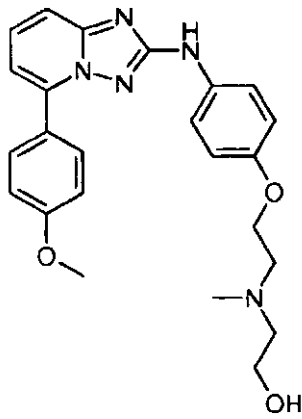
XX-061



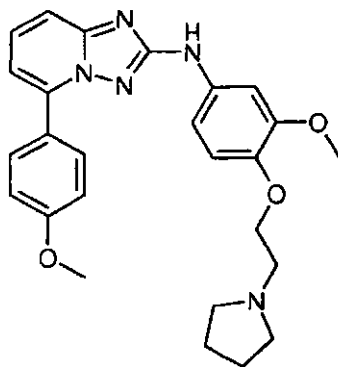
XX-063



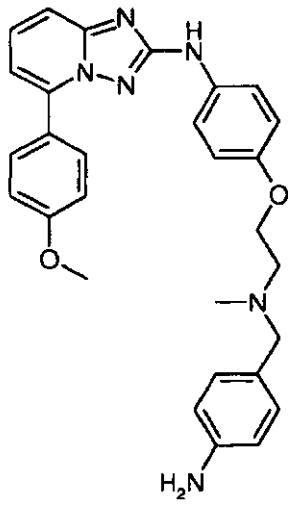
XX-064



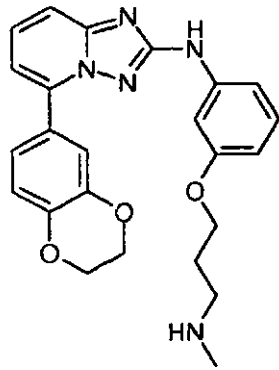
XX-065



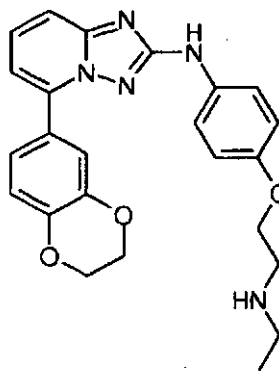
XX-066



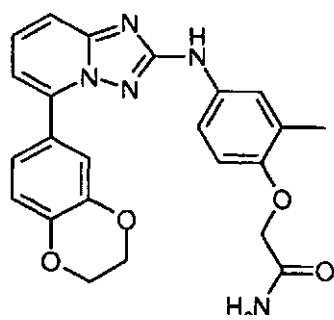
XX-067



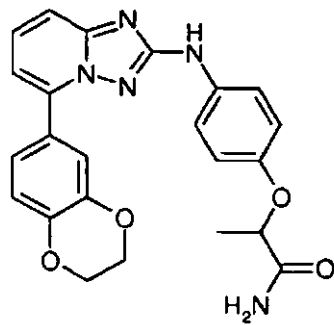
XX-069



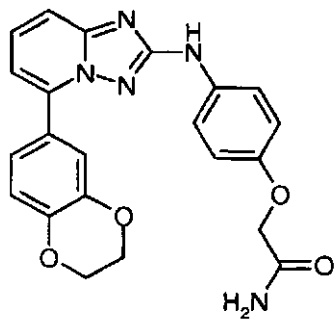
XX-070



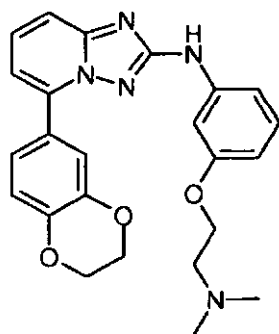
XX-071



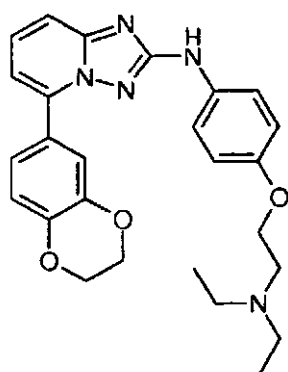
XX-072



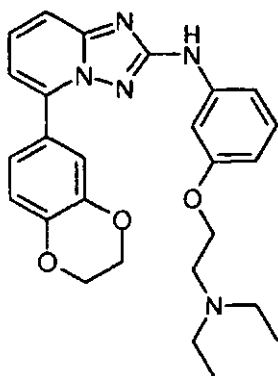
XX-073



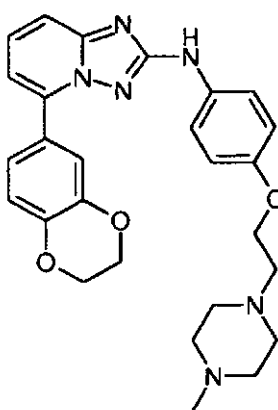
XX-074



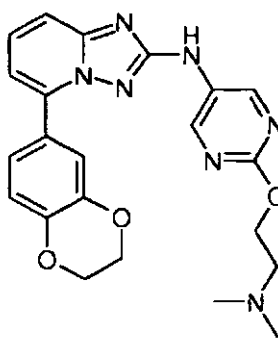
XX-075



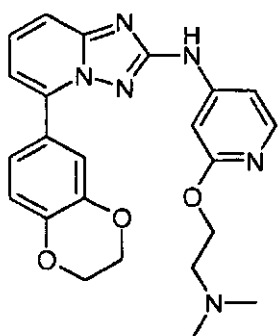
XX-076



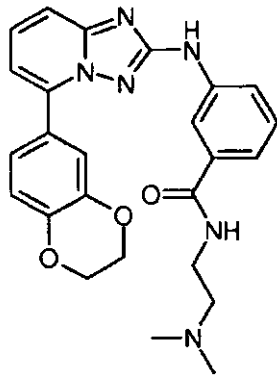
XX-077



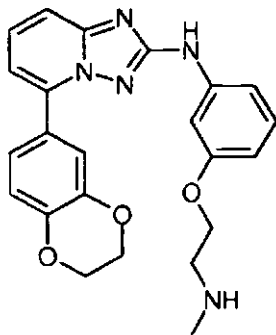
XX-078



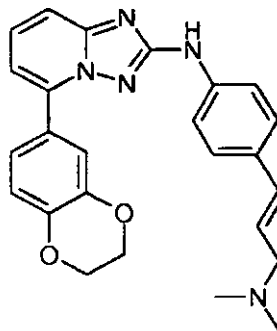
XX-079



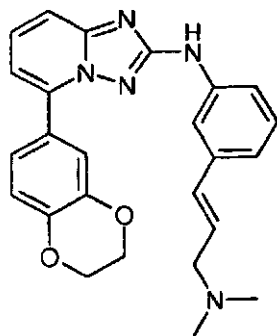
XX-080



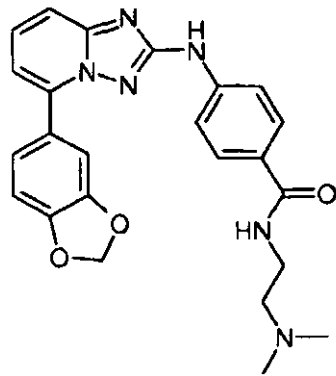
XX-081



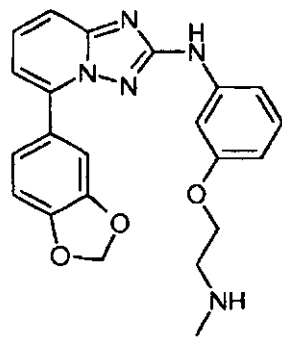
XX-082



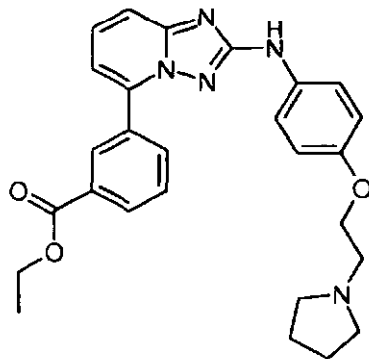
XX-083



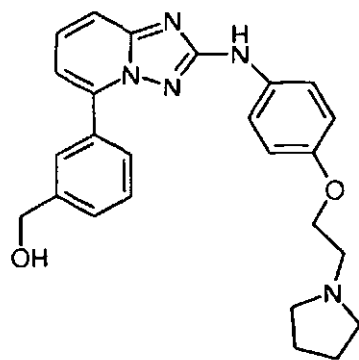
XX-087



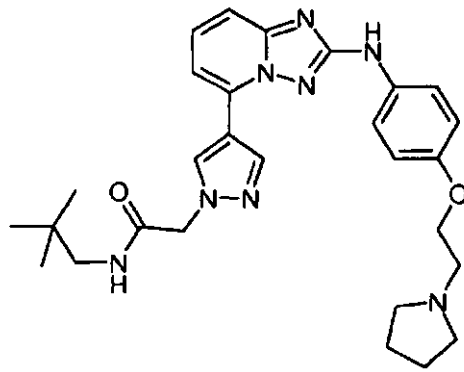
XX-088



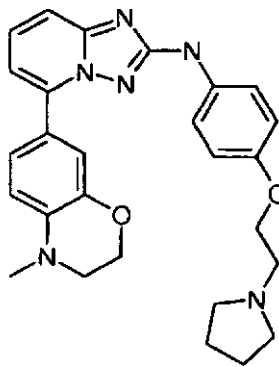
XX-089



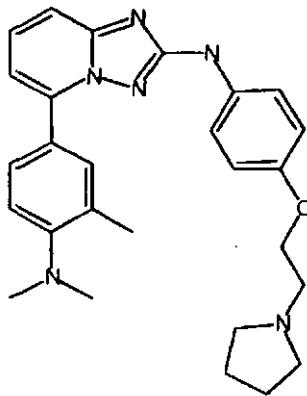
XX-090



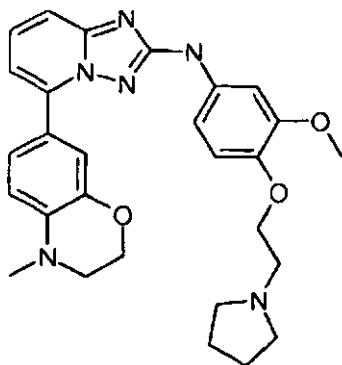
XX-092



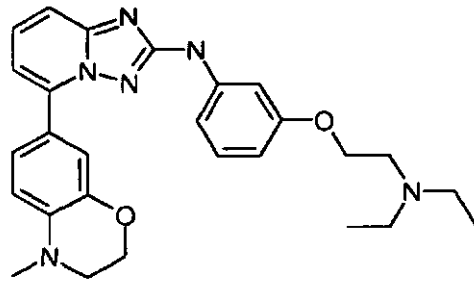
XX-093



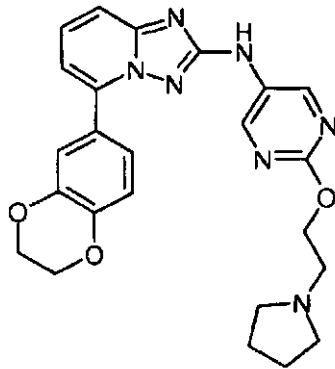
XX-094



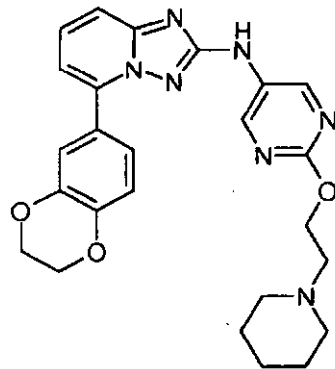
XX-095



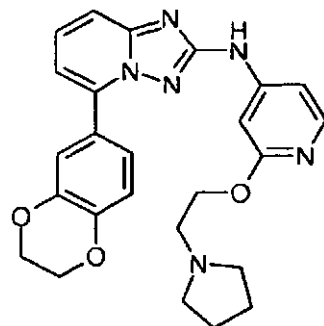
XX-096



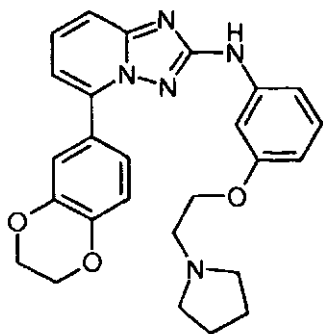
XX-097



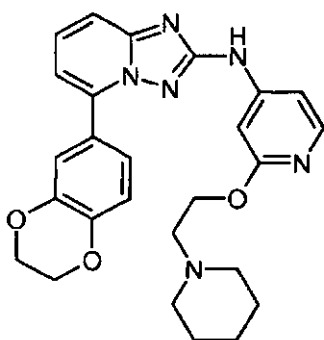
XX-098



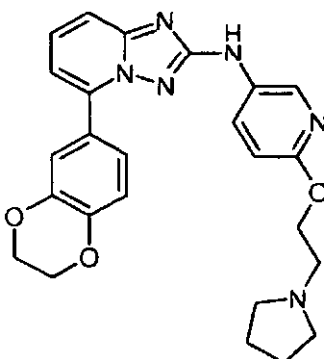
XX-099



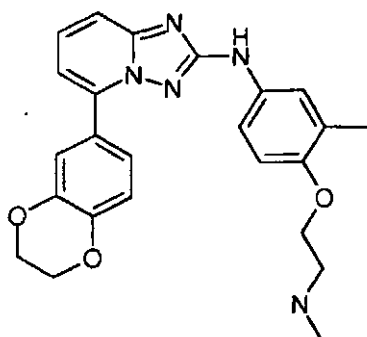
XX-100



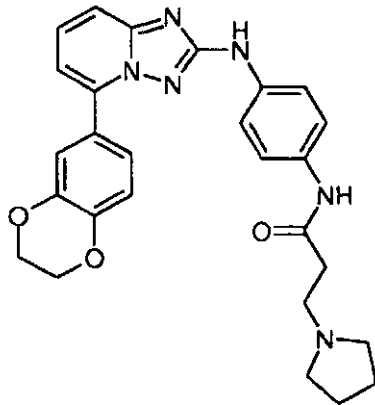
XX-101



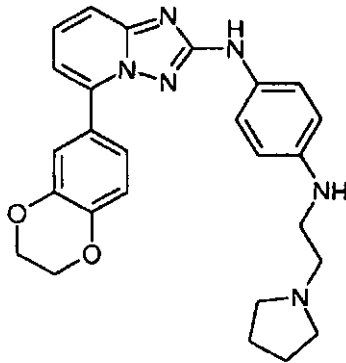
XX-102



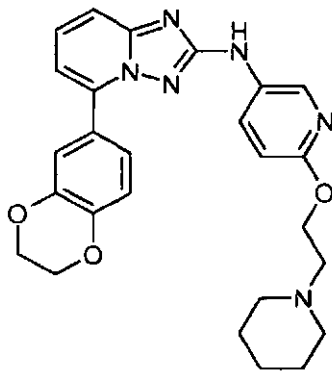
XX-103



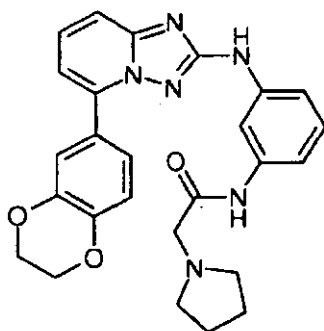
XX-104



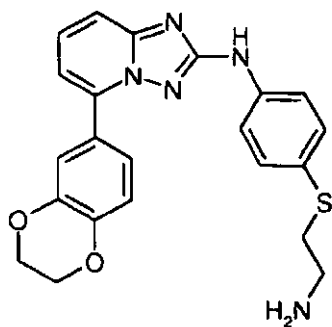
XX-105



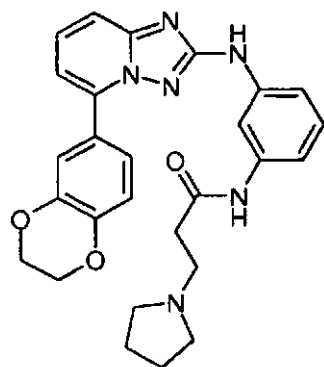
XX-106



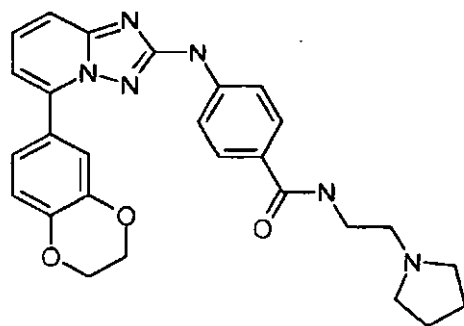
XX-107



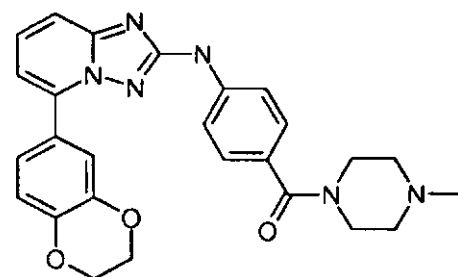
XX-108



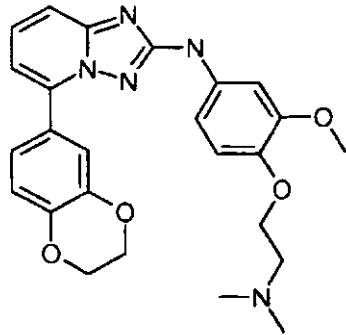
XX-109



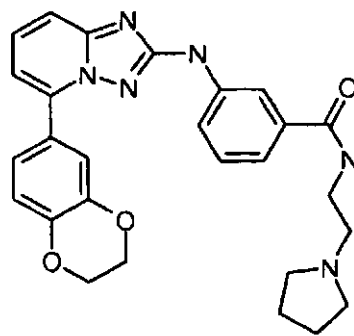
XX-110



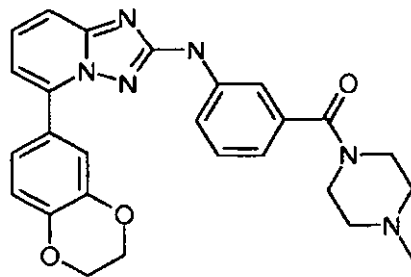
XX-111



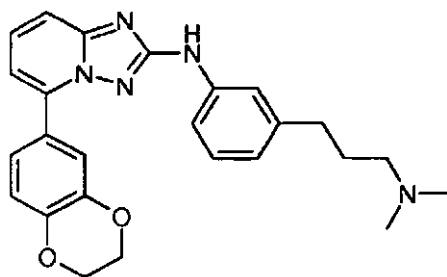
XX-112



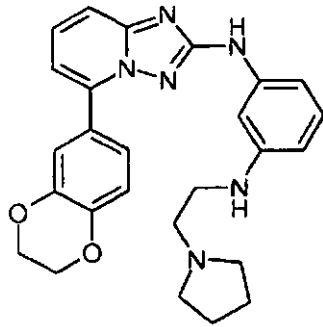
XX-113



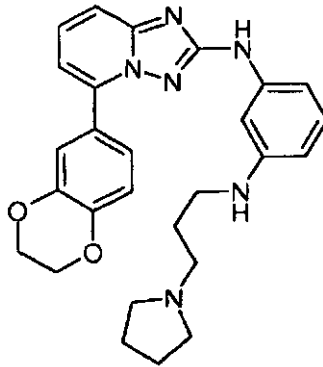
XX-114



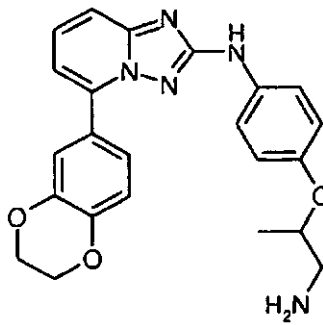
XX-115



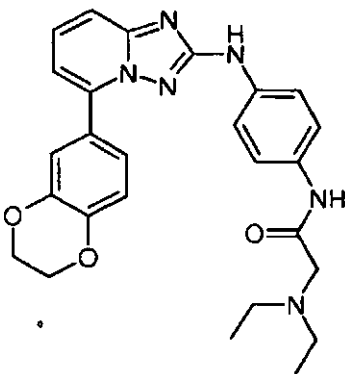
XX-116



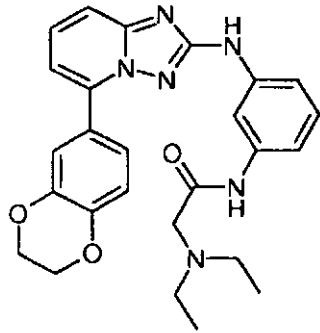
XX-117



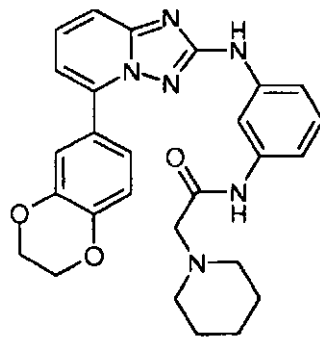
XX-118



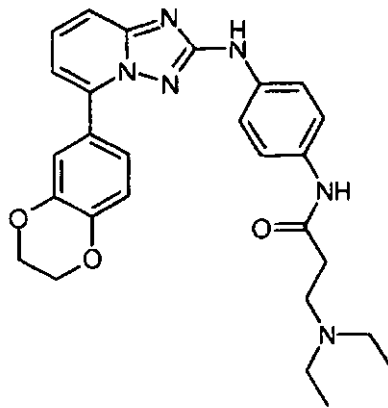
XX-119



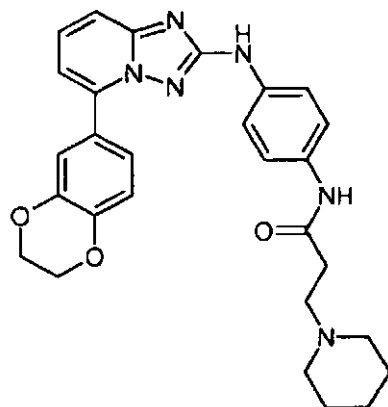
XX-120



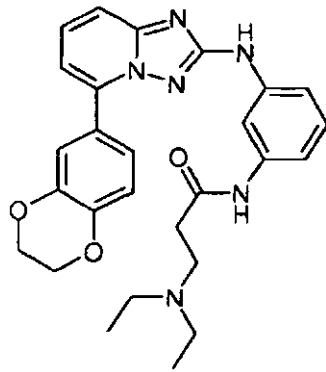
XX-121



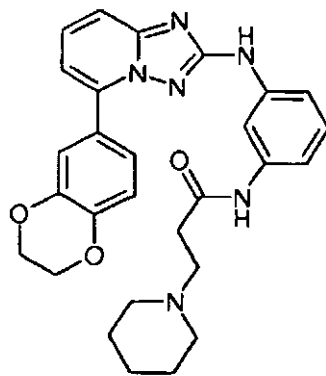
XX-122



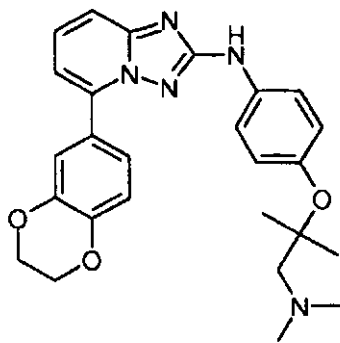
XX-123



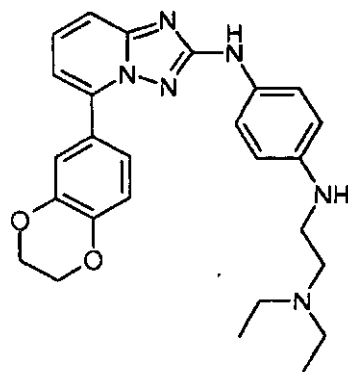
XX-124



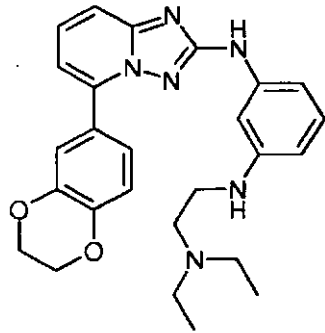
XX-125



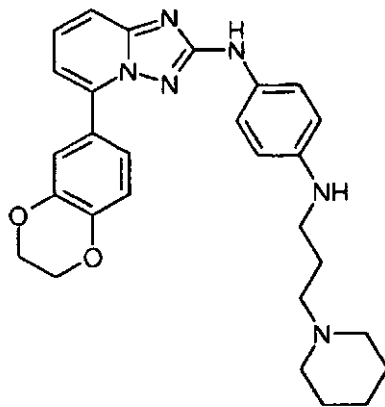
XX-126



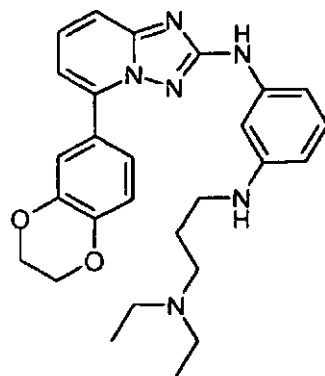
XX-127



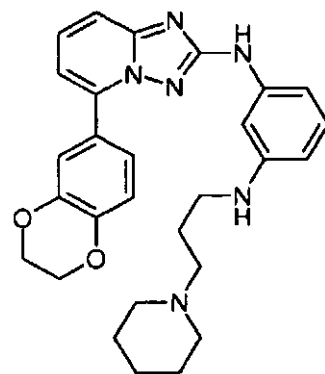
XX-128



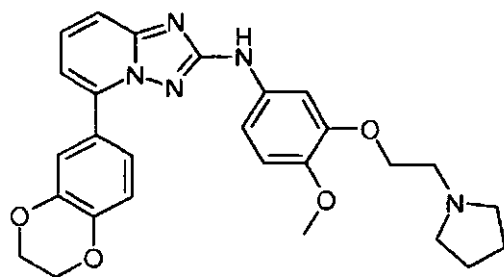
XX-129



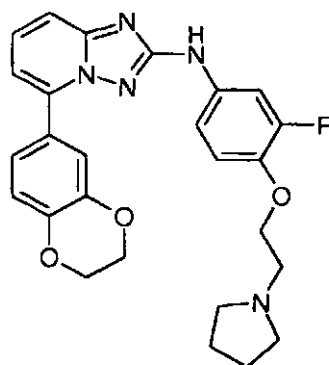
XX-130



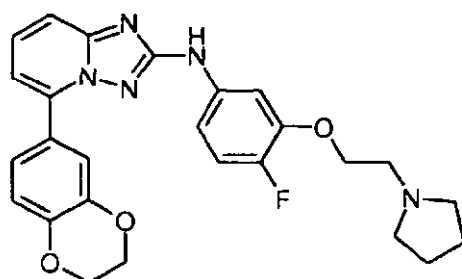
XX-131



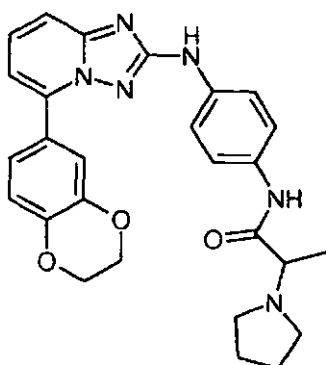
XX-132



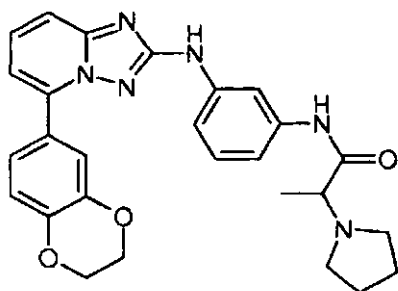
XX-133



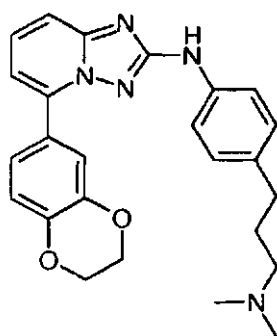
XX-134



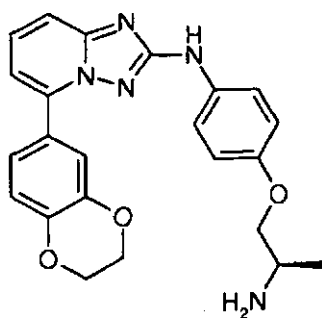
XX-135



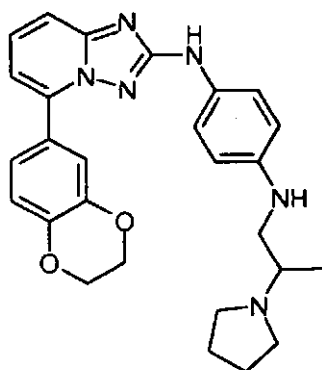
XX-136



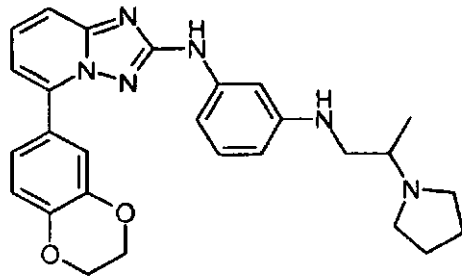
XX-137



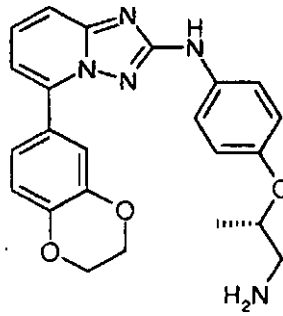
XX-138



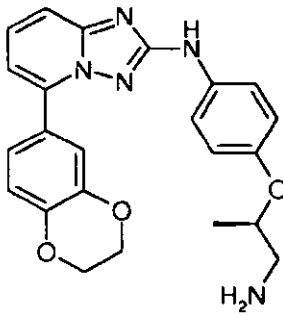
XX-139



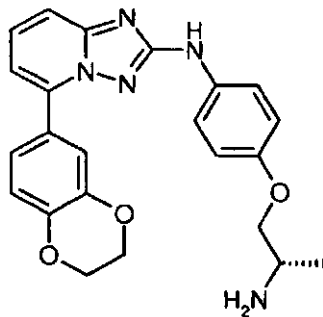
XX-140



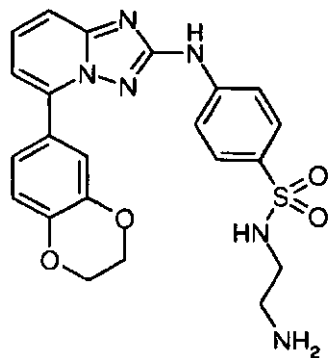
XX-141



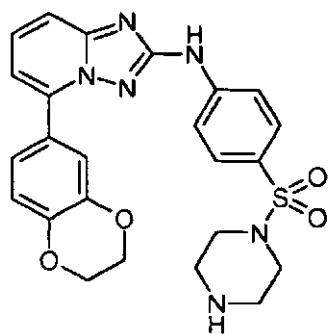
XX-142



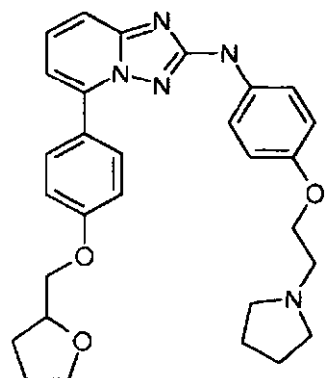
XX-143



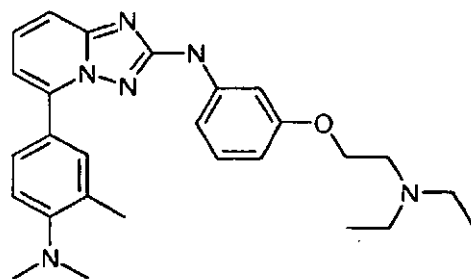
XX-144



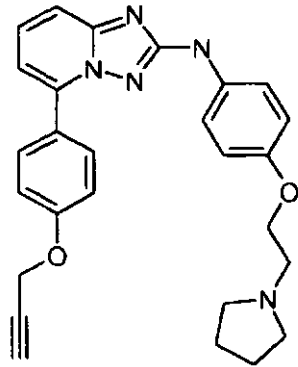
XX-145



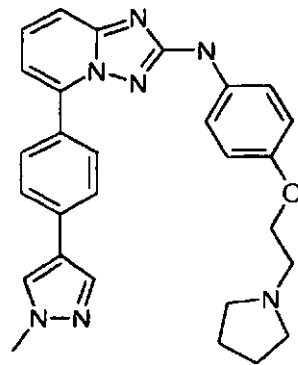
XX-146



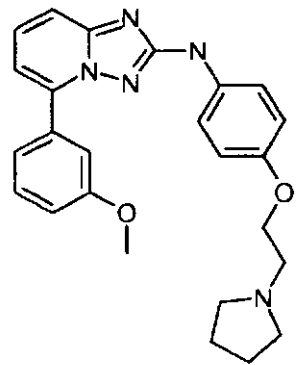
XX-147



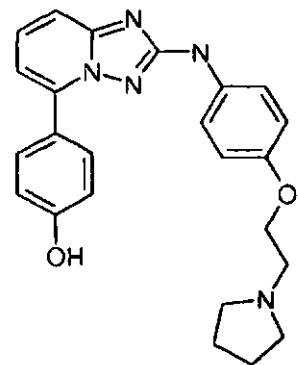
XX-148



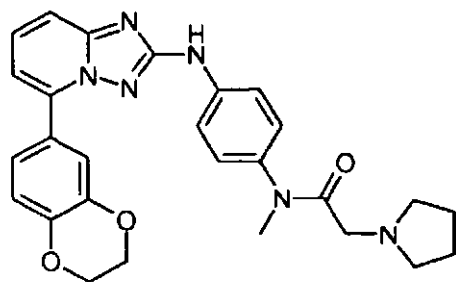
XX-149



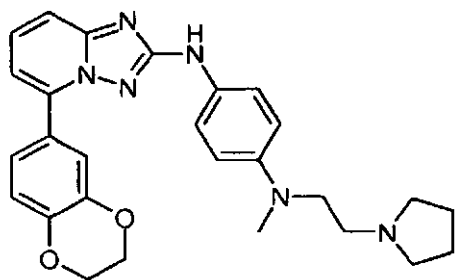
XX-150



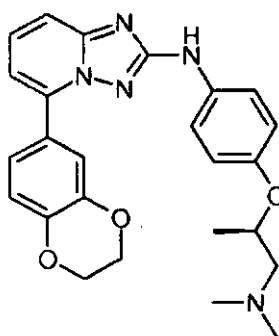
XX-151



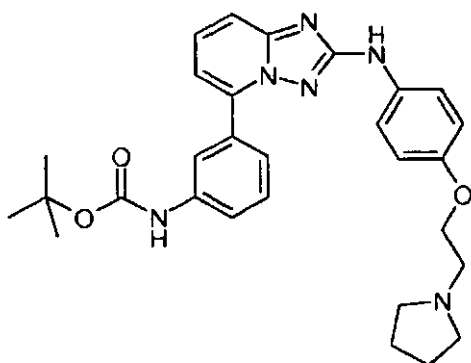
XX-153



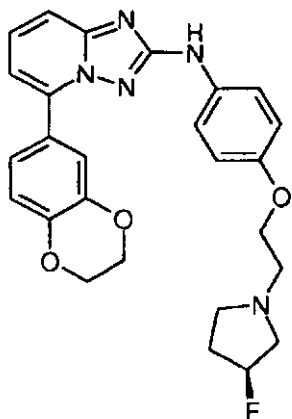
XX-154



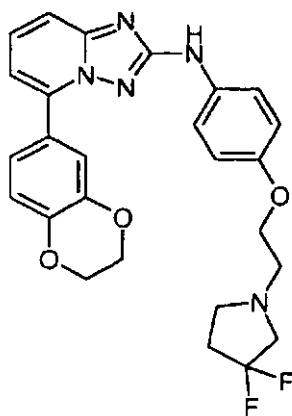
XX-155



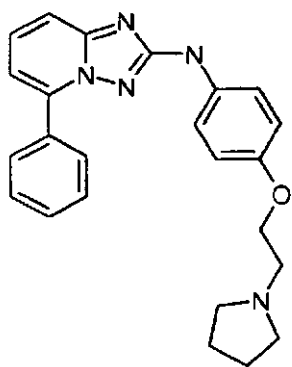
XX-156



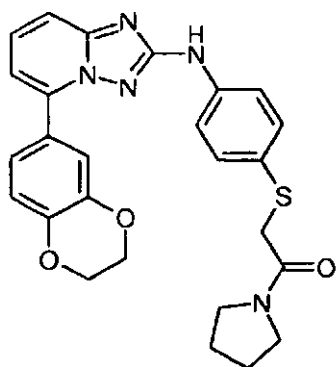
XX-157



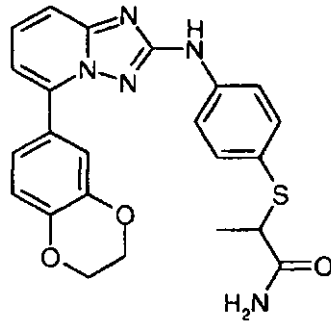
XX-158



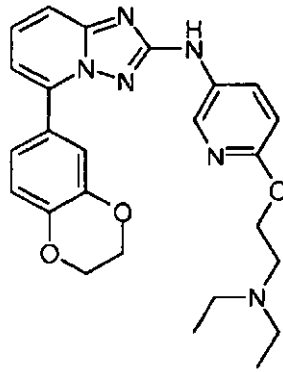
XX-159



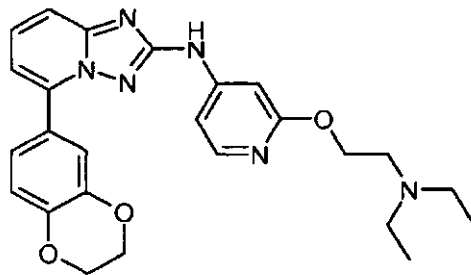
XX-160



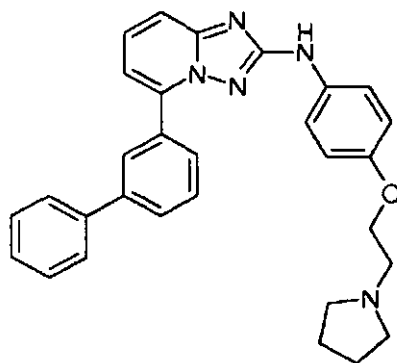
XX-161



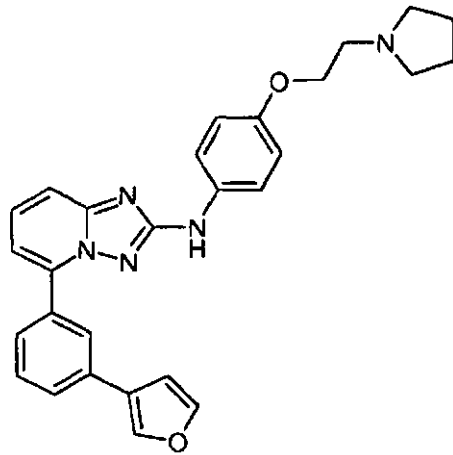
XX-162



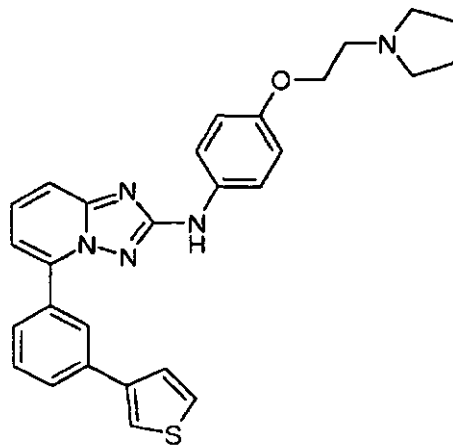
XX-163



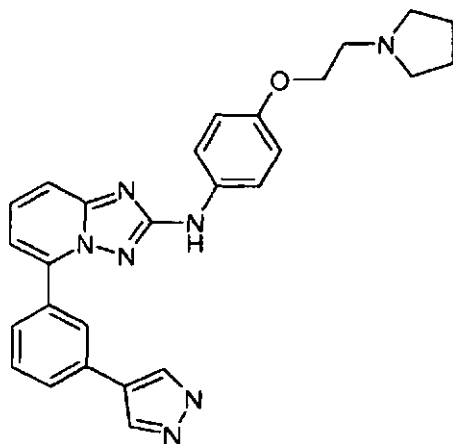
XX-164



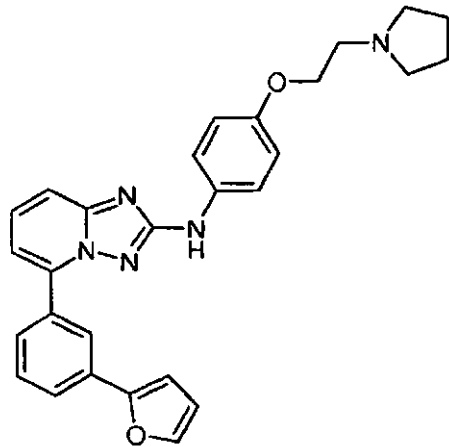
XX-165



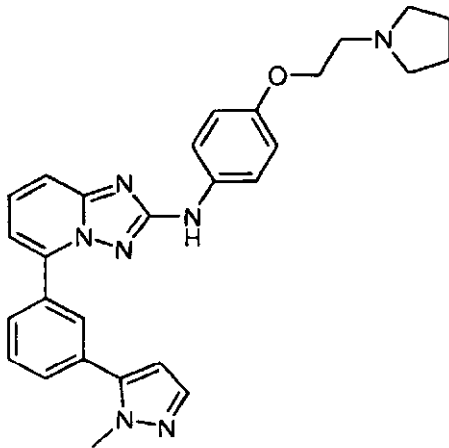
XX-166



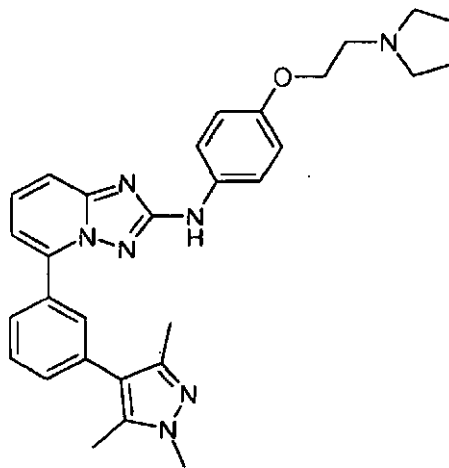
XX-167



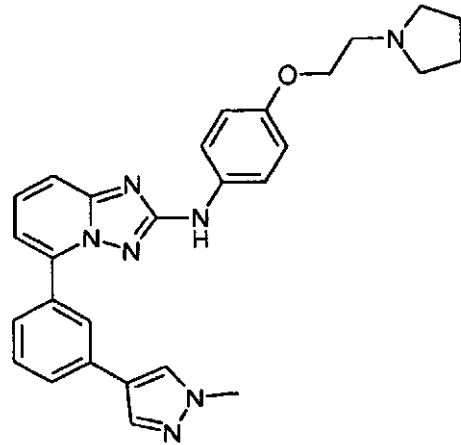
XX-168



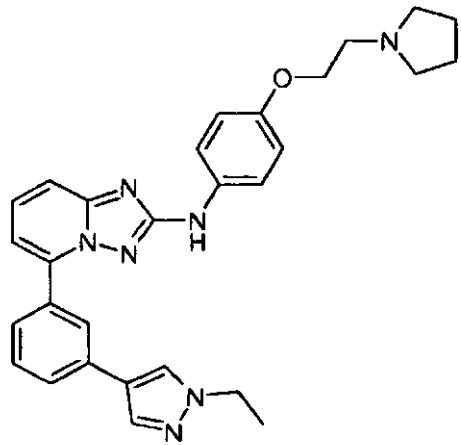
XX-169



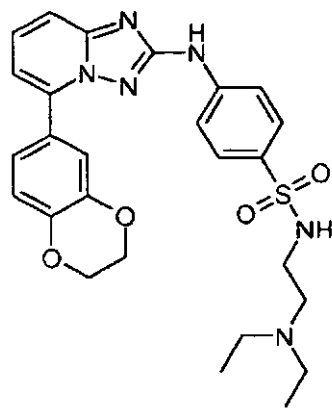
XX-170



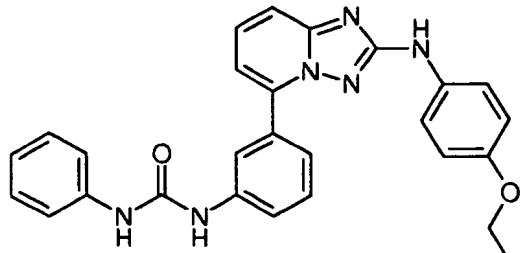
XX-171



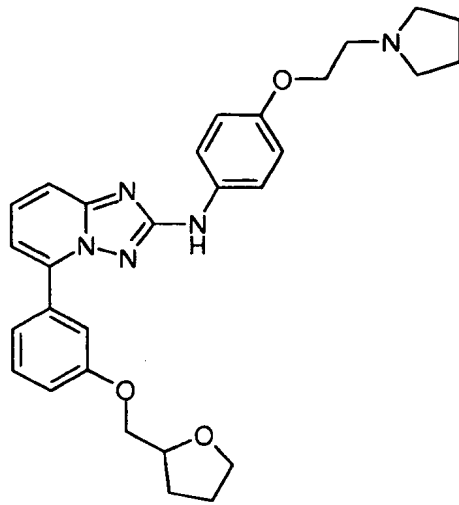
XX-172



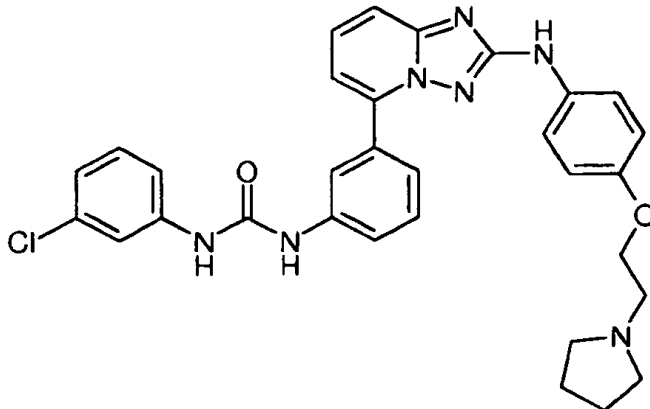
XX-173



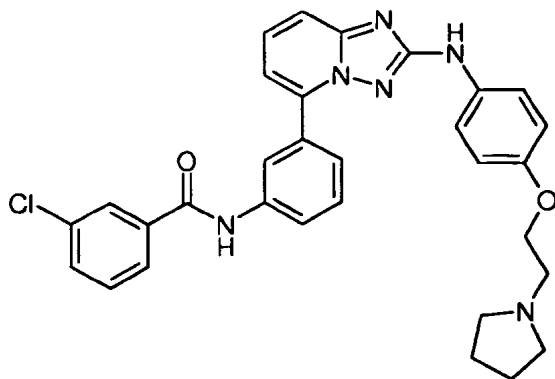
XX-174



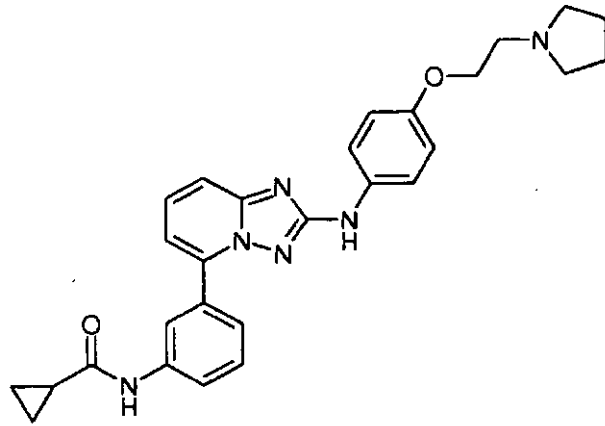
XX-175



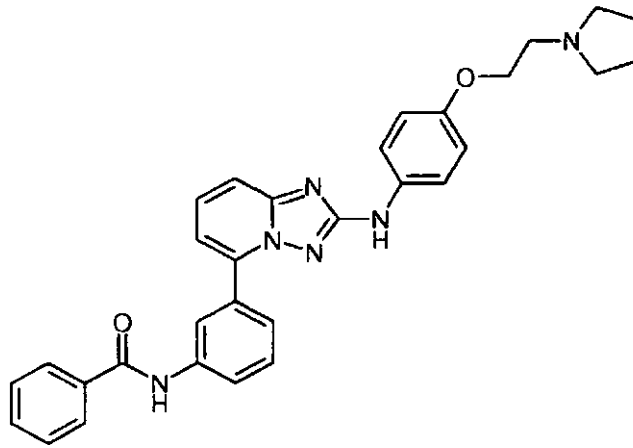
XX-176



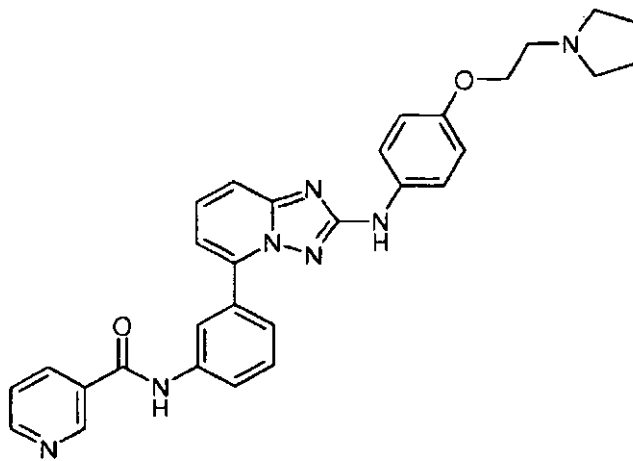
XX-177



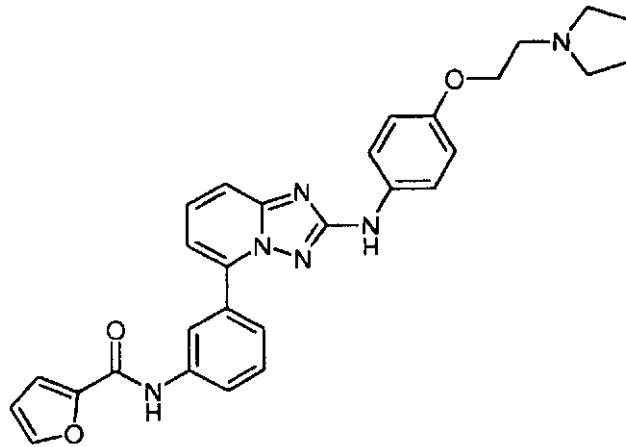
XX-178



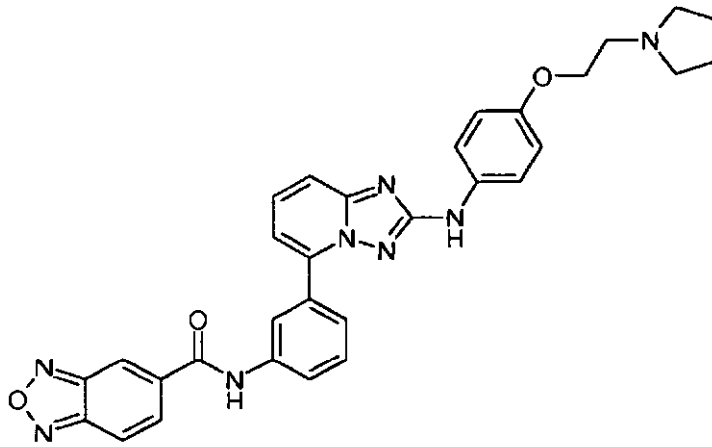
XX-179



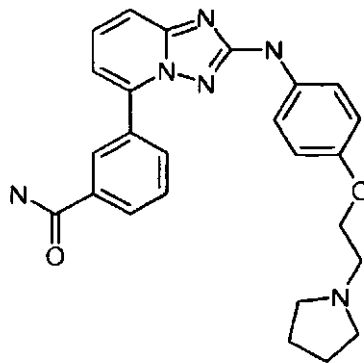
XX-180



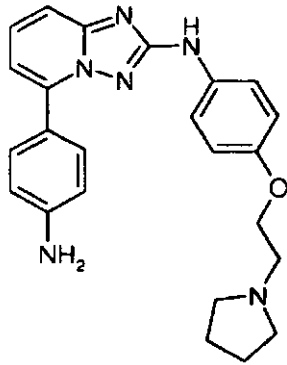
XX-181



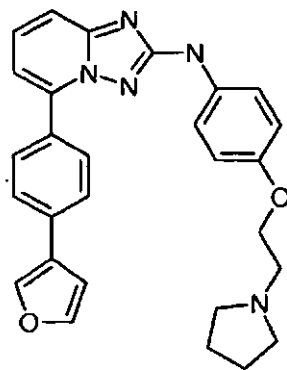
XX-182



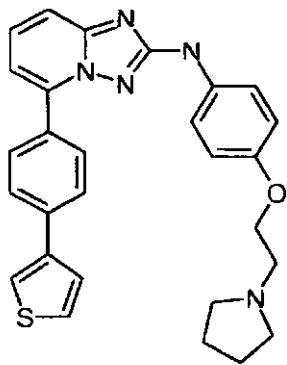
XX-183



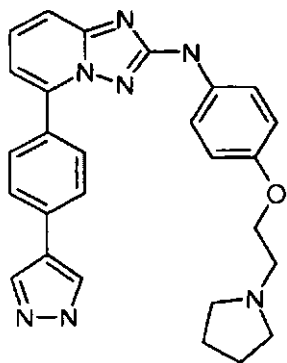
XX-184



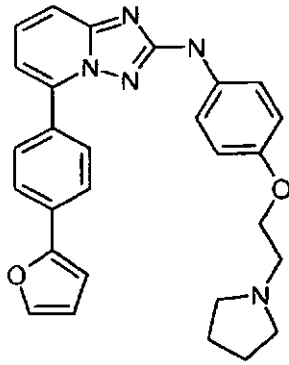
XX-185



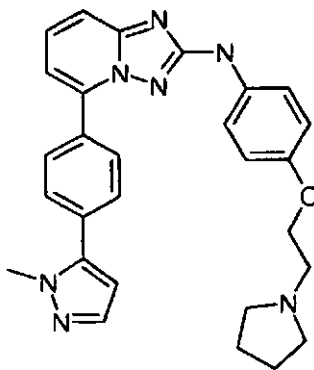
XX-186



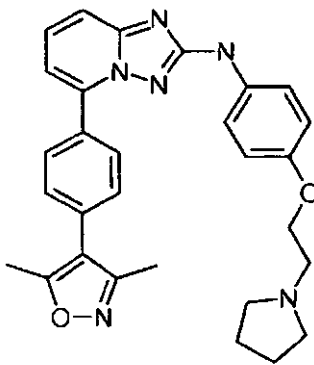
XX-187



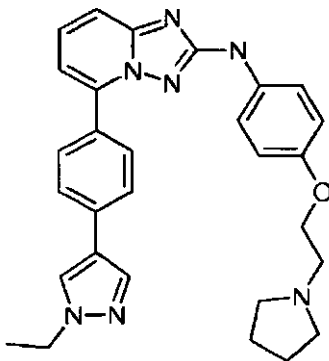
XX-188



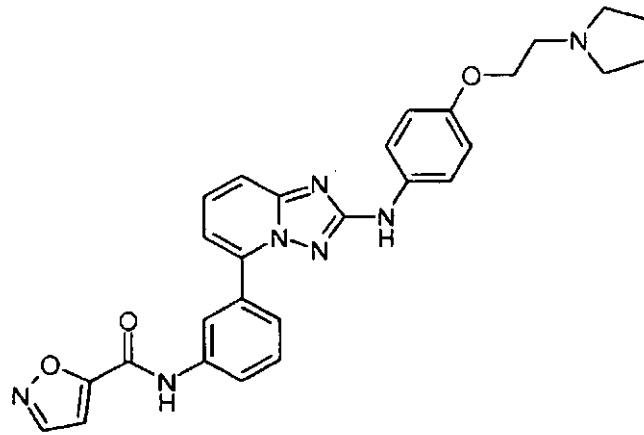
XX-189



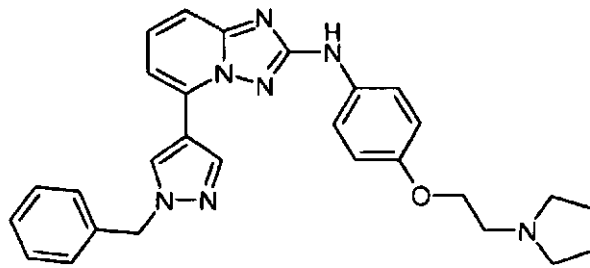
XX-190



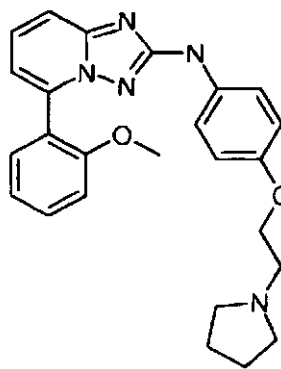
XX-191



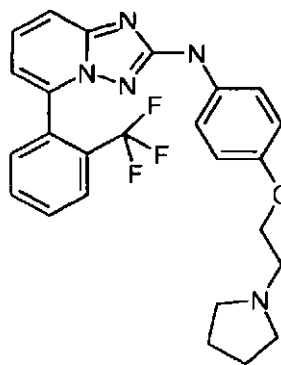
XX-192



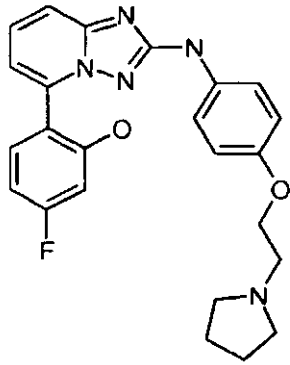
XX-193



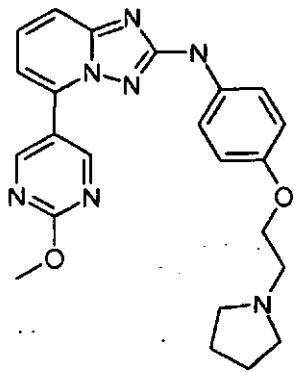
XX-194



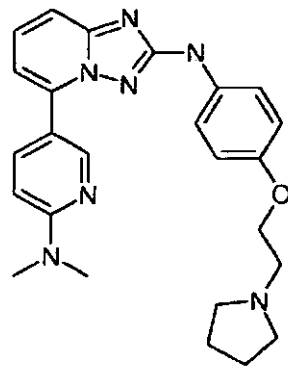
XX-195



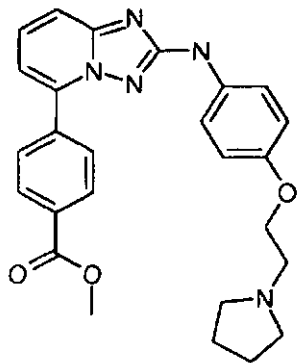
XX-196



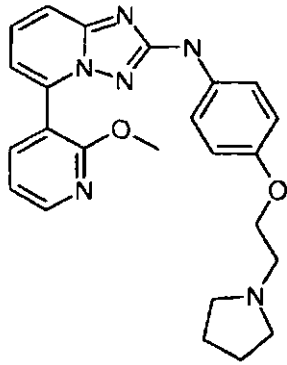
XX-197



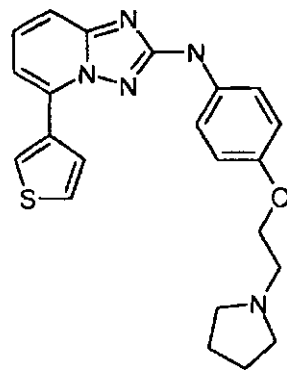
XX-198



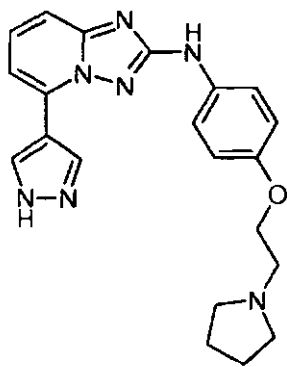
XX-199



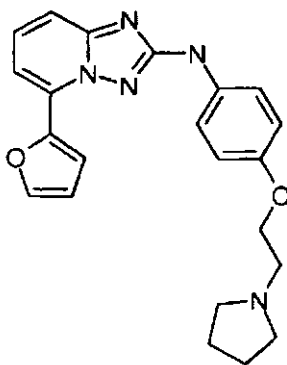
XX-200



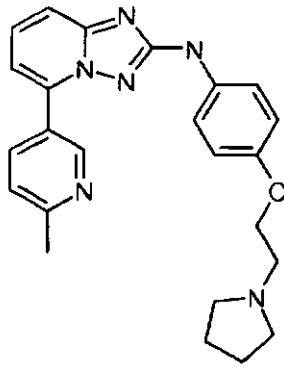
XX-201



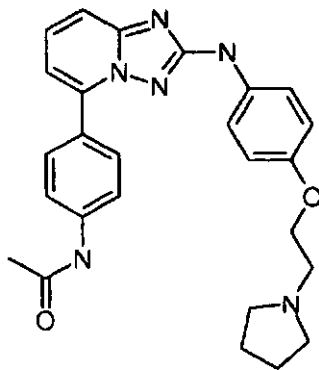
XX-202



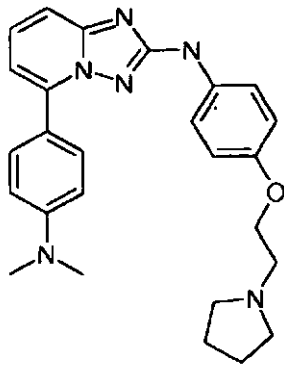
XX-203



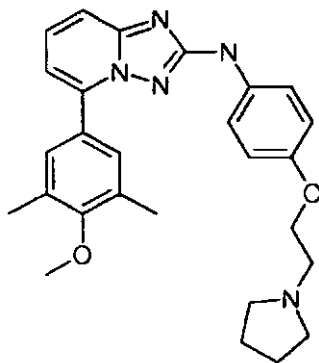
XX-204



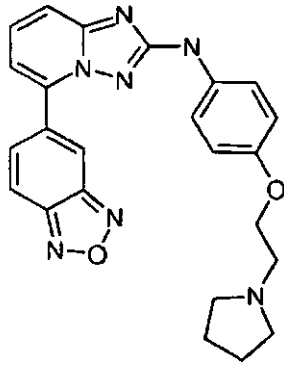
XX-205



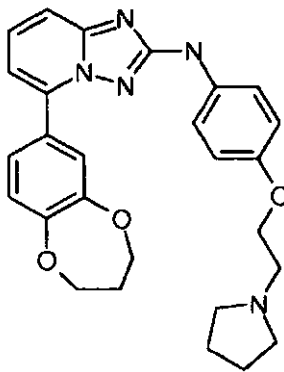
XX-206



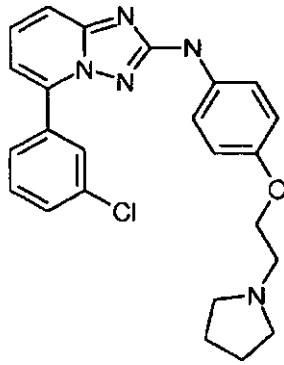
XX-207



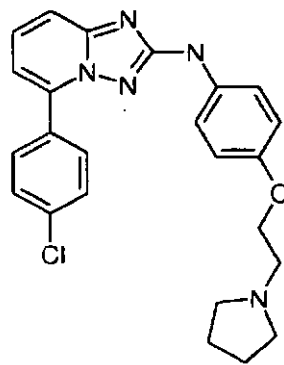
XX-208



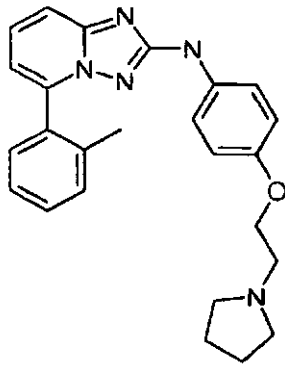
XX-209



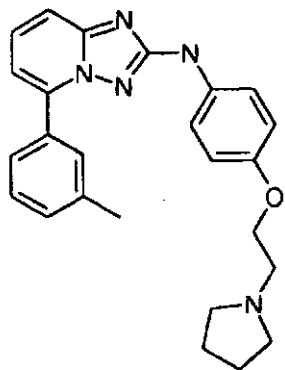
XX-210



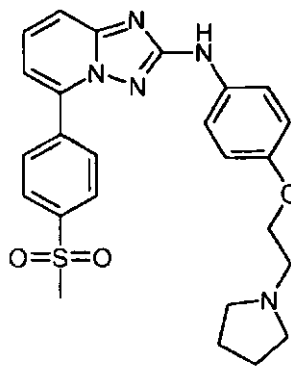
XX-211



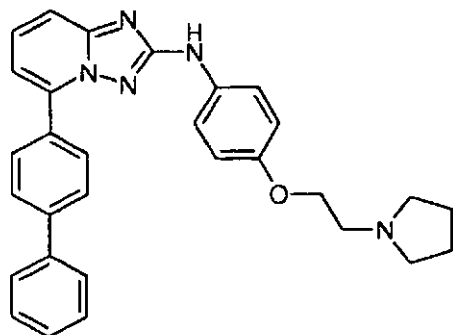
XX-212



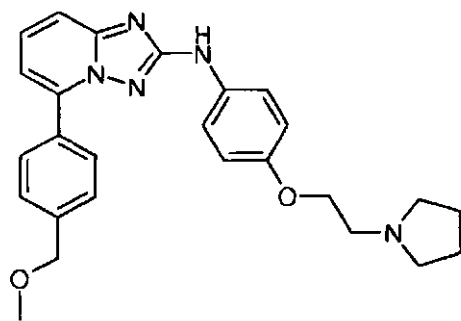
XX-213



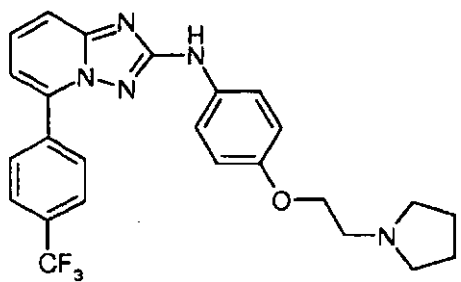
XX-215



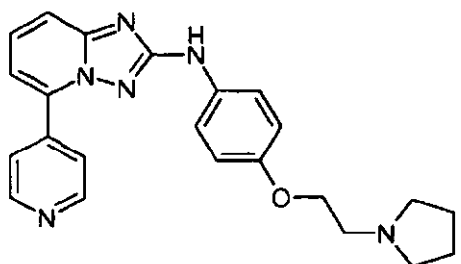
XX-216



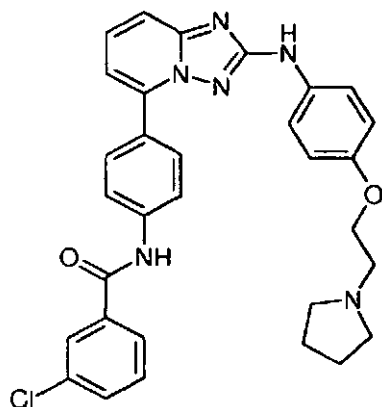
XX-217



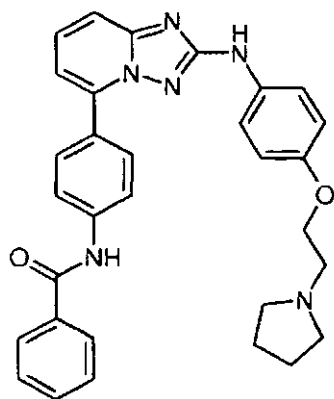
XX-218



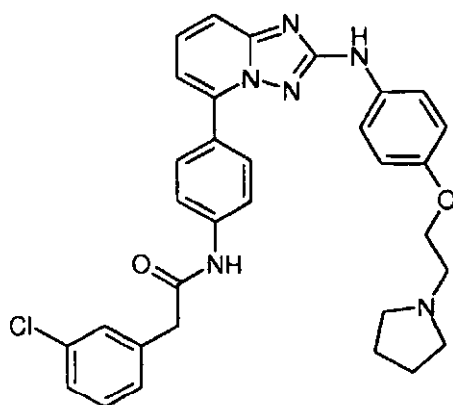
XX-219



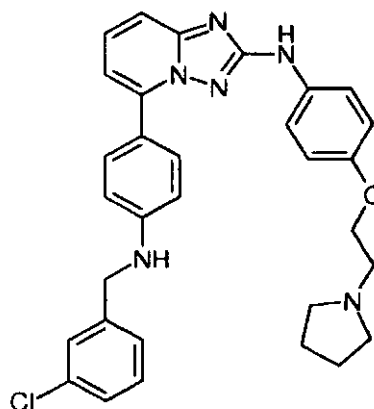
XX-220



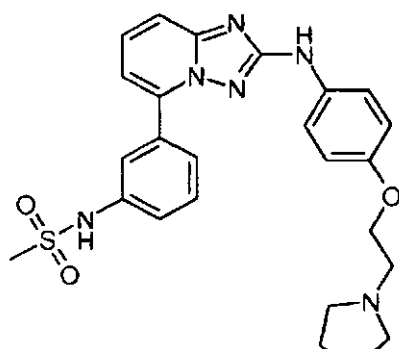
XX-221



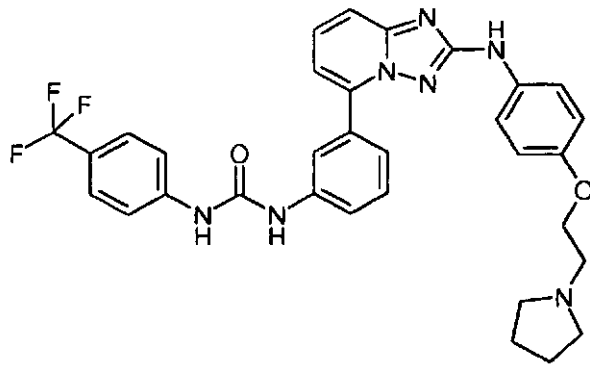
XX-222



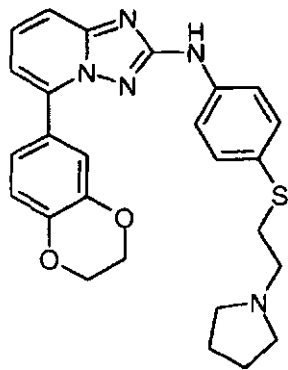
XX-223



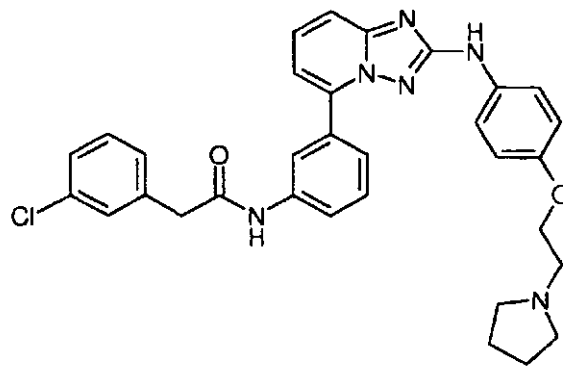
XX-224



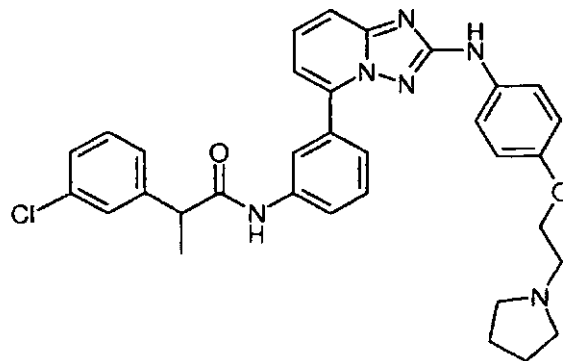
XX-225



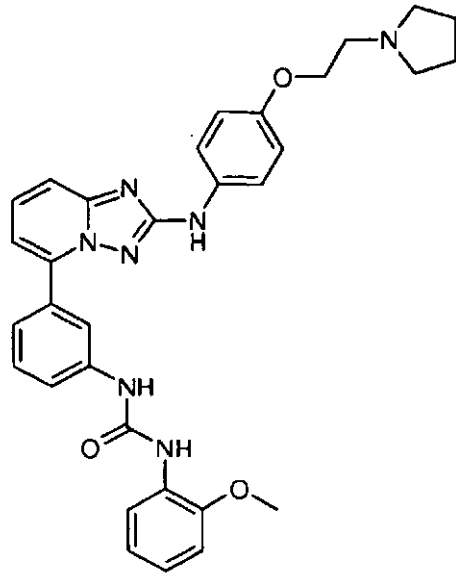
XX-226



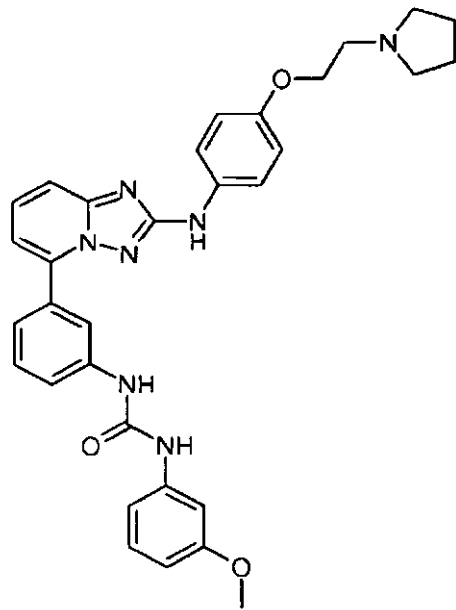
XX-227



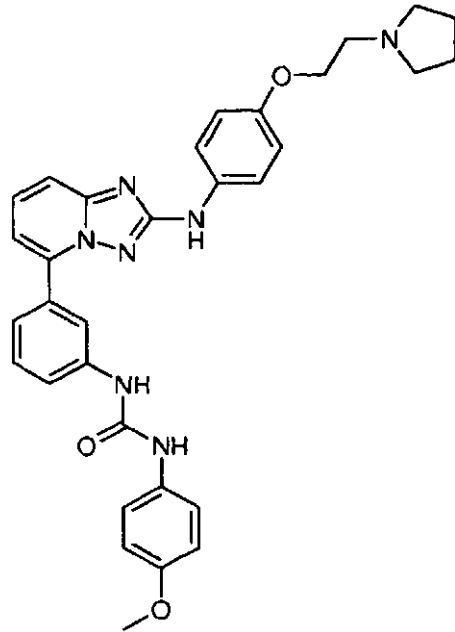
XX-228



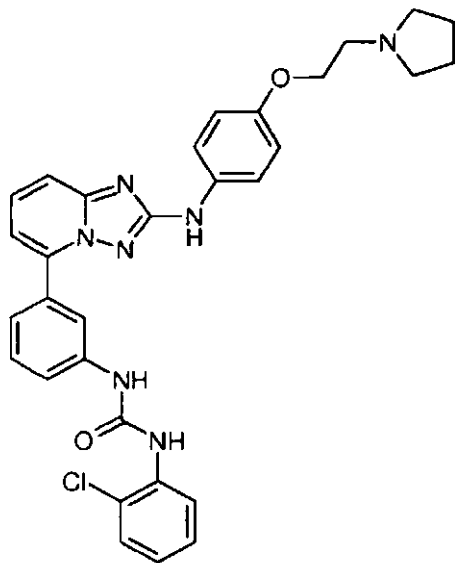
XX-229



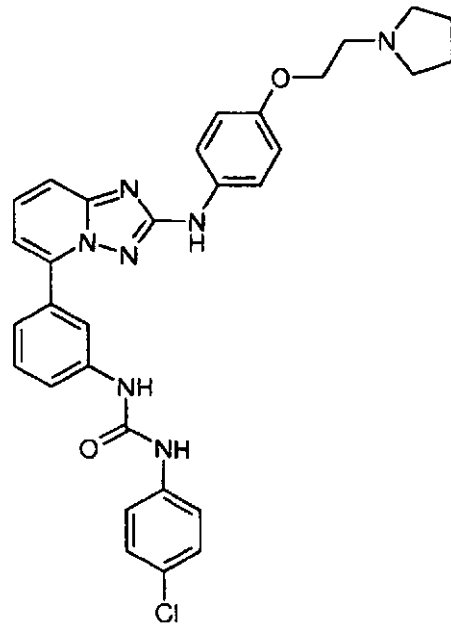
XX-230



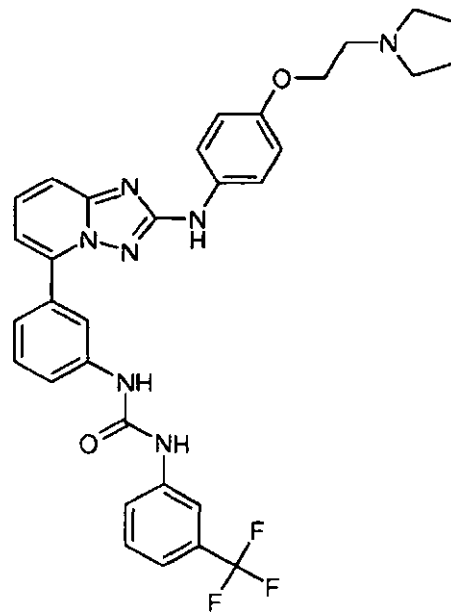
XX-231



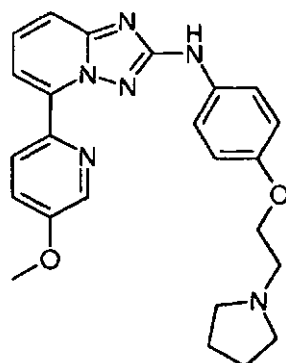
XX-232



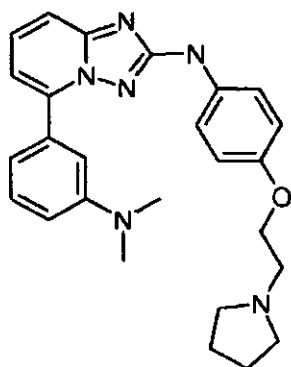
XX-233



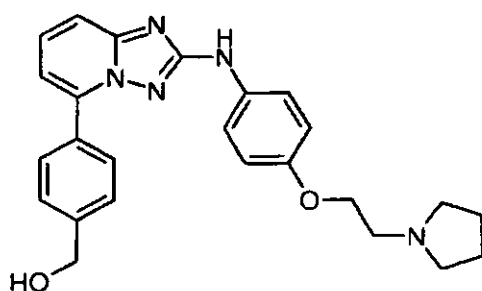
XX-234



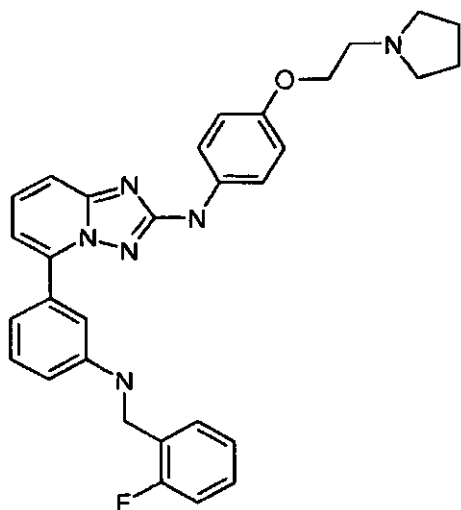
XX-235



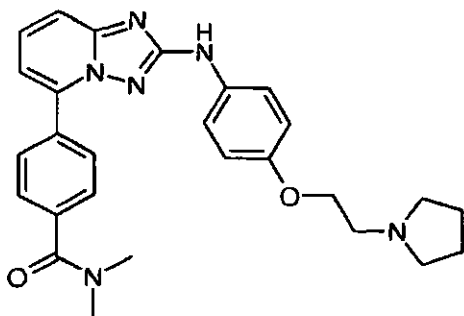
XX-236



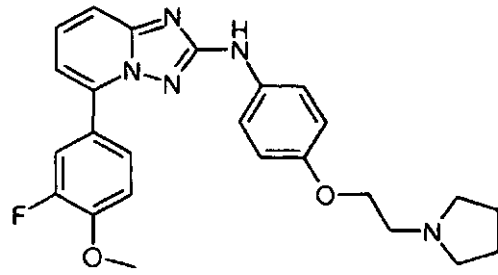
XX-237



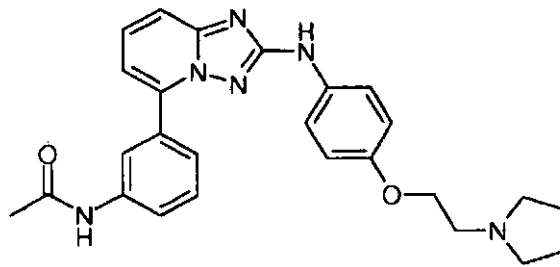
XX-238



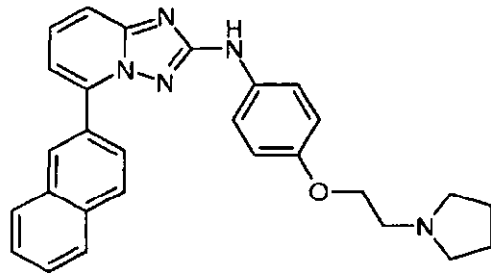
XX-239



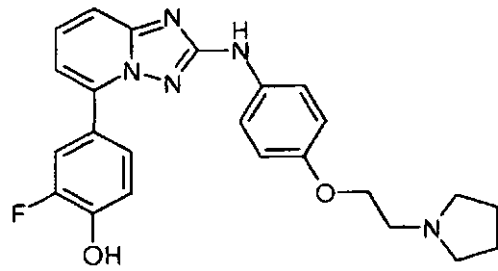
XX-240



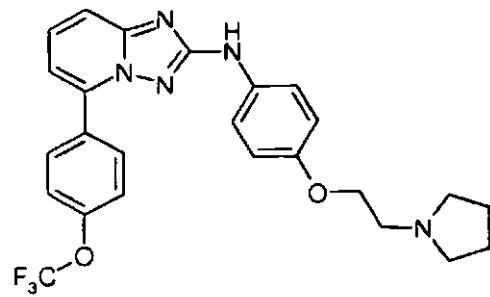
XX-241



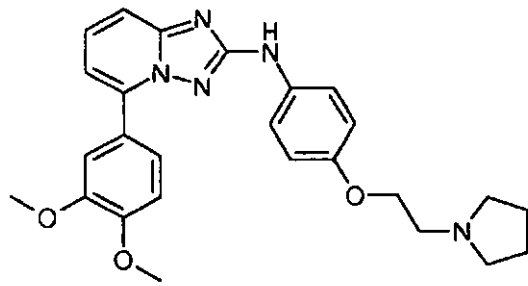
XX-242



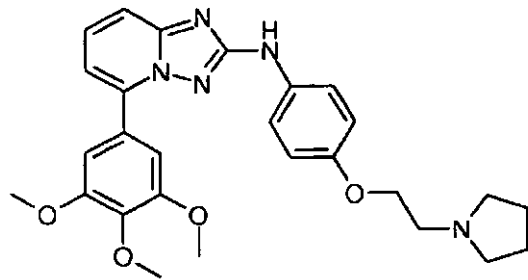
XX-243



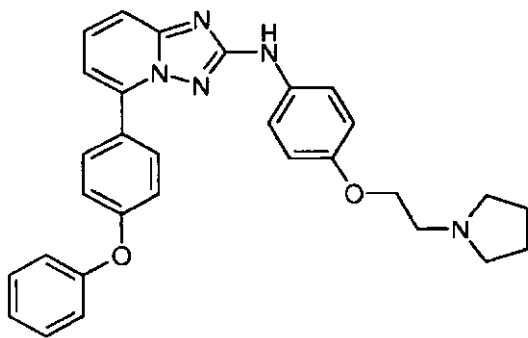
XX-244



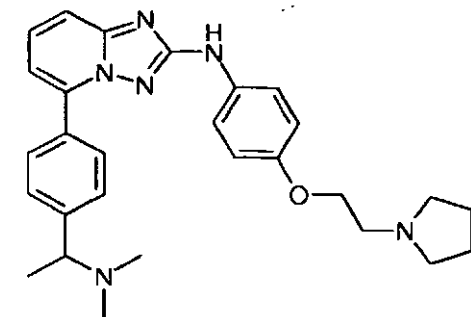
XX-245



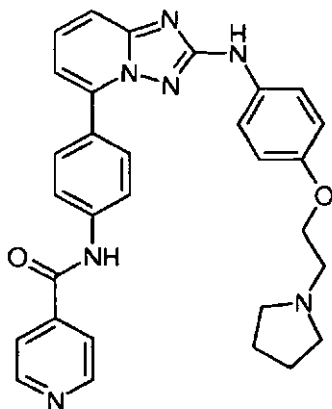
XX-246



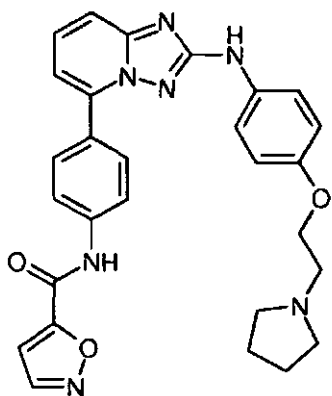
XX-247



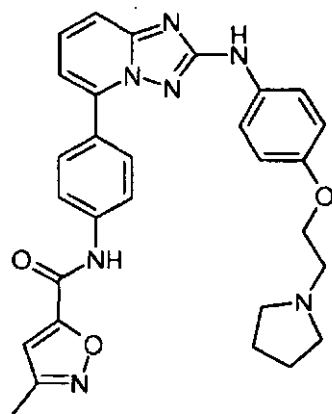
XX-248



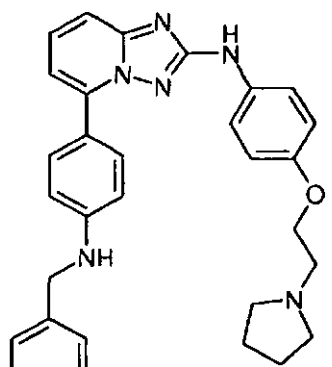
XX-249



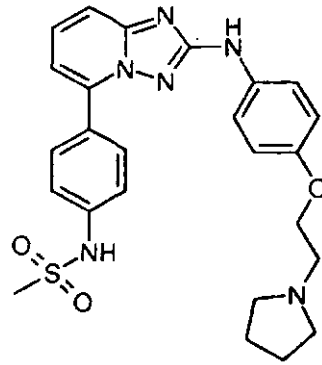
XX-250



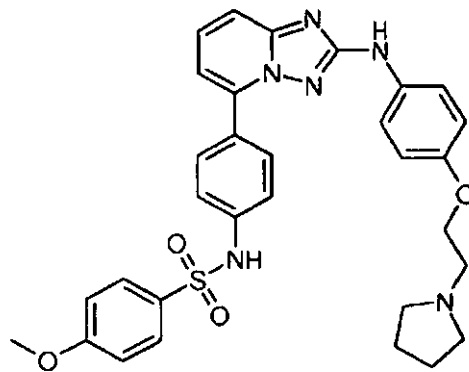
XX-251



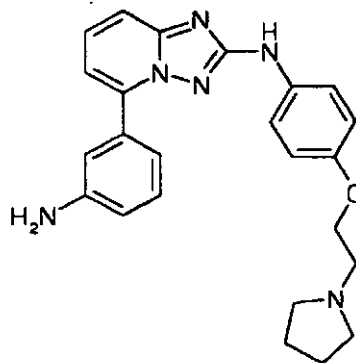
XX-252



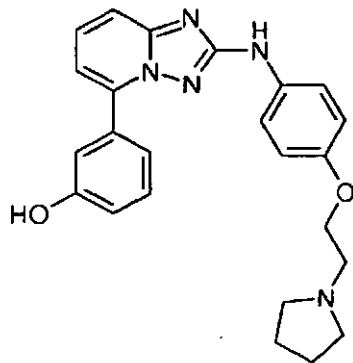
XX-253



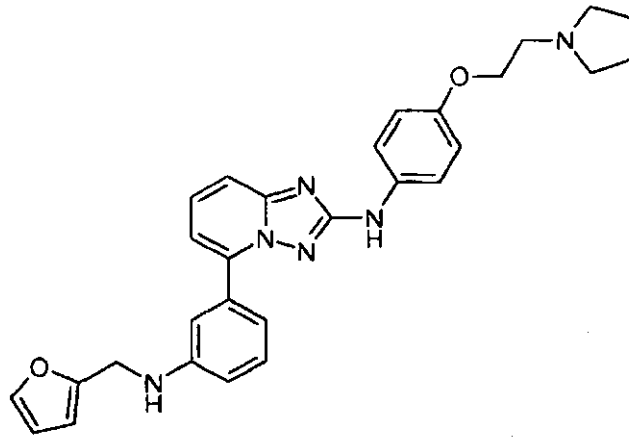
XX-254



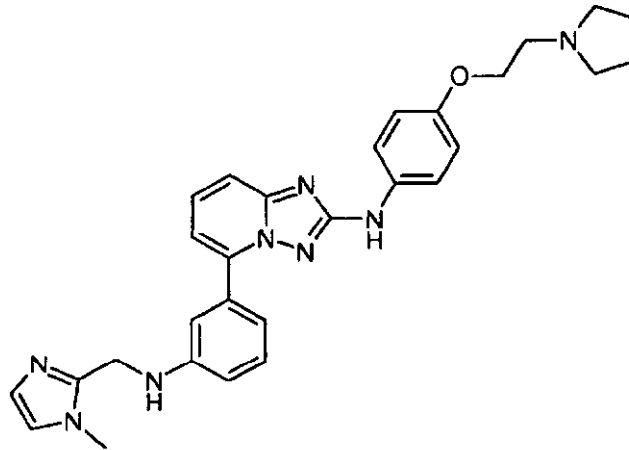
XX-255



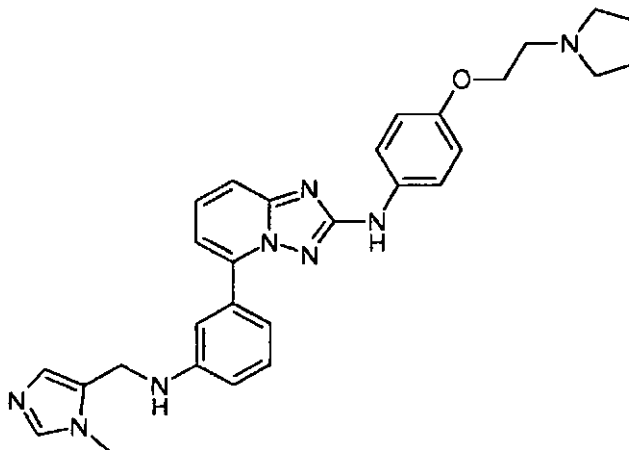
XX-256



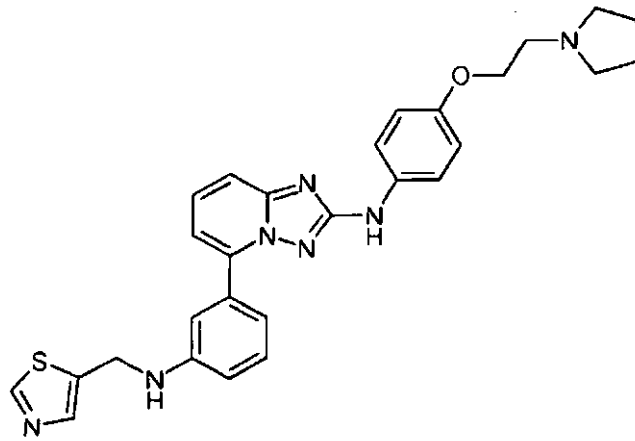
XX-257



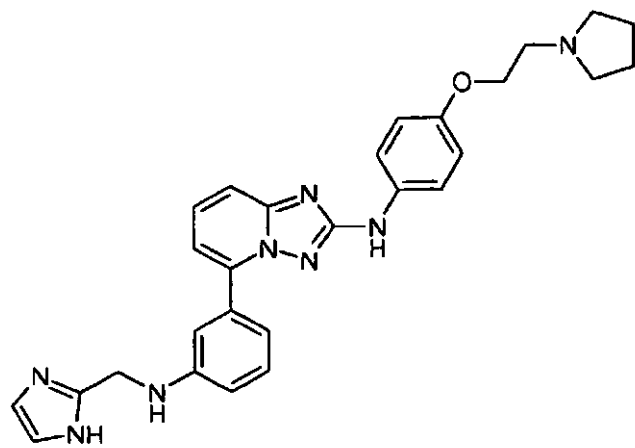
XX-258



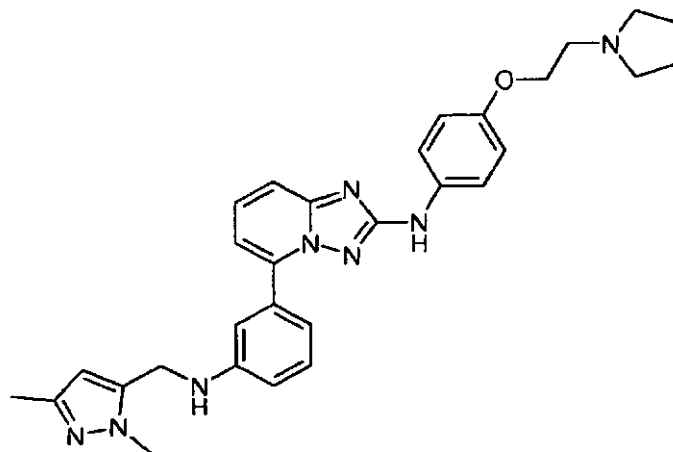
XX-259



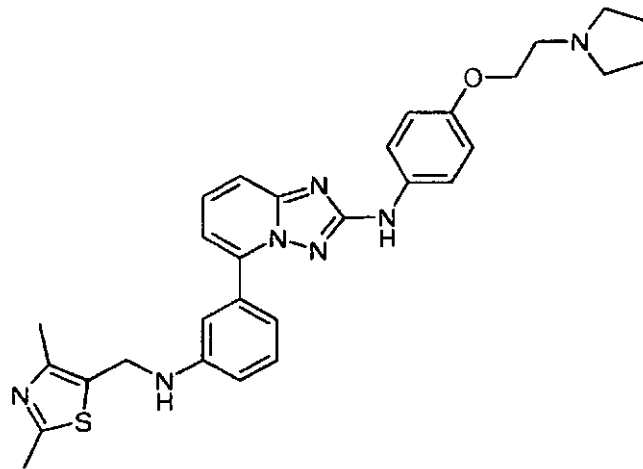
XX-260



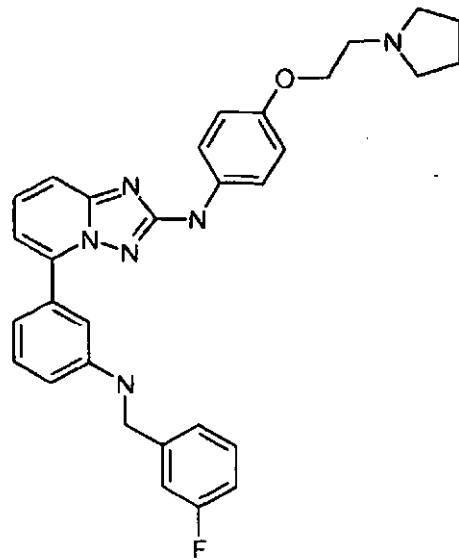
XX-261



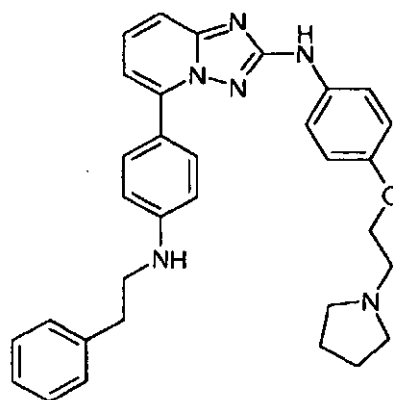
XX-262



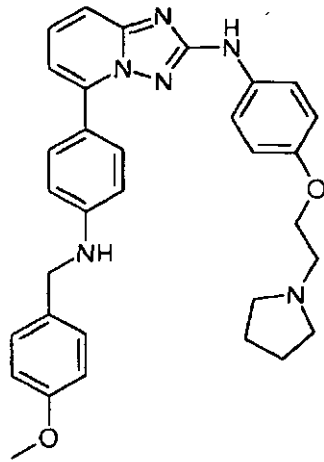
XX-263



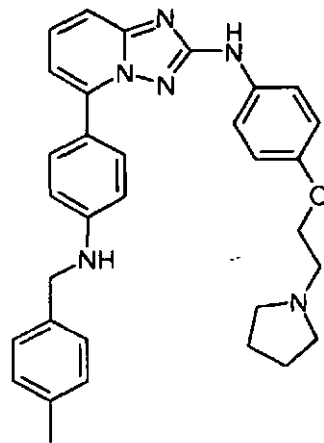
XX-264



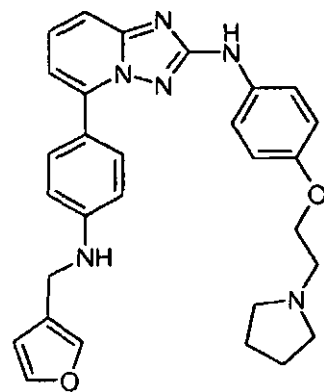
XX-265



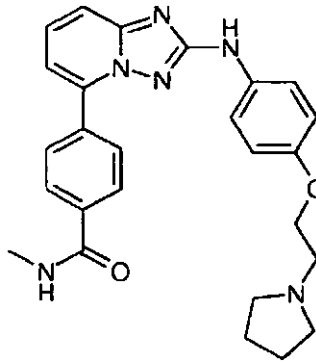
XX-266



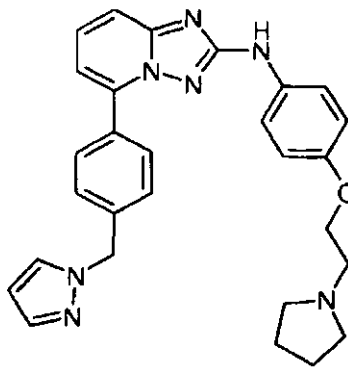
XX-267



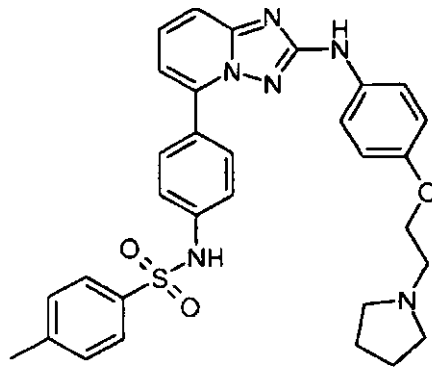
XX-268



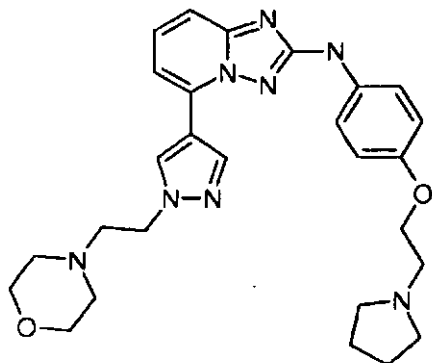
XX-269



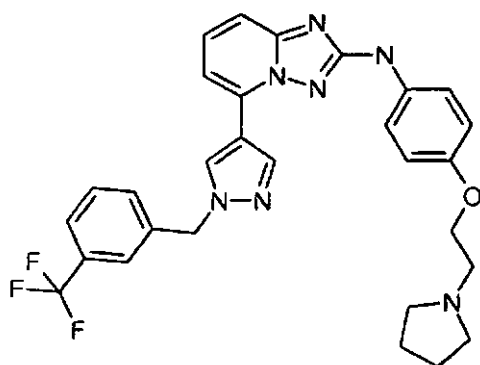
XX-270



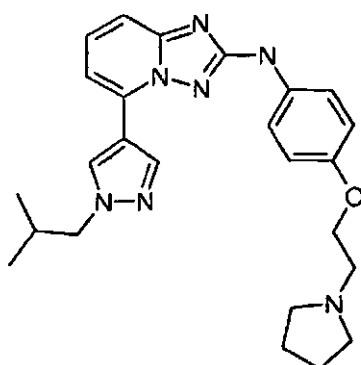
XX-271



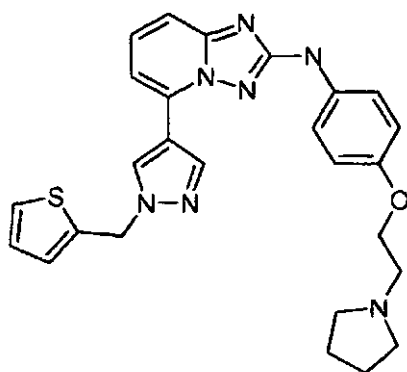
XX-272



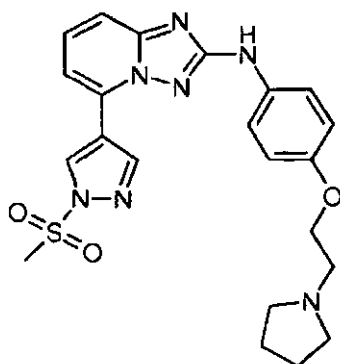
XX-273



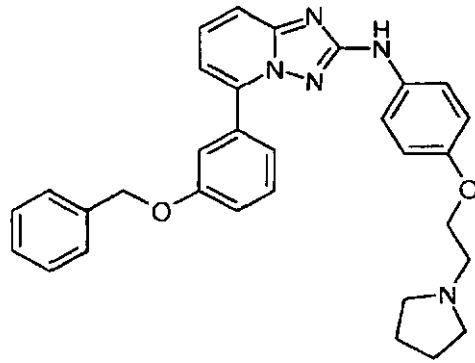
XX-274



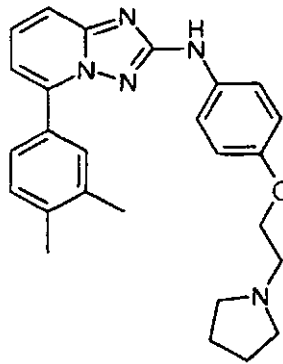
XX-275



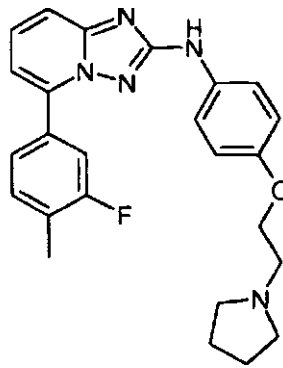
XX-276



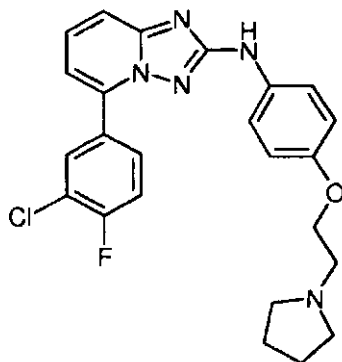
XX-278



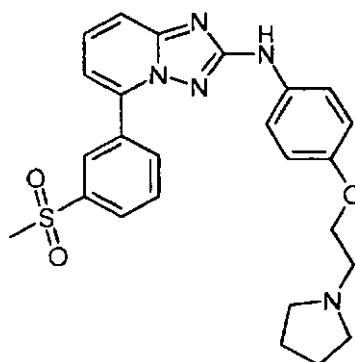
XX-279



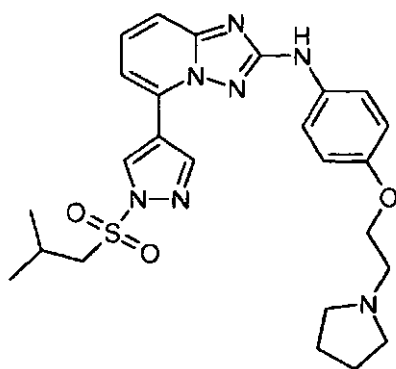
XX-280



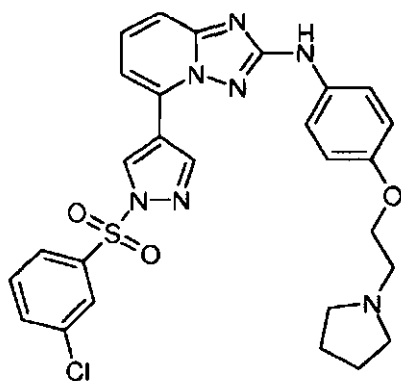
XX-282



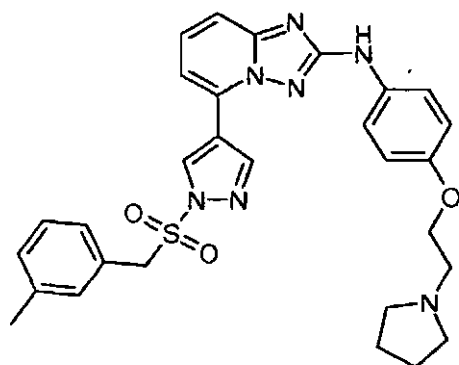
XX-283



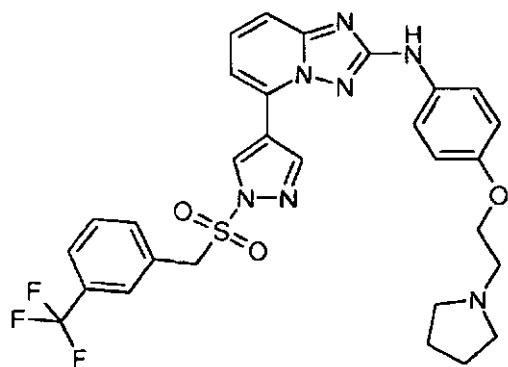
XX-284



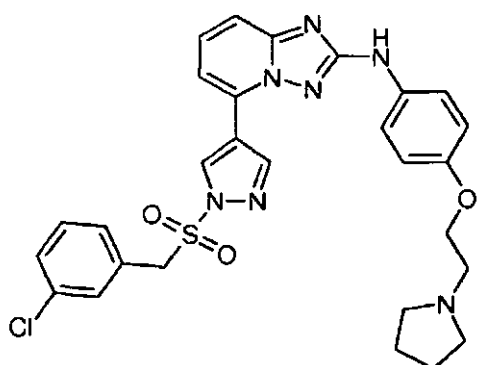
XX-285



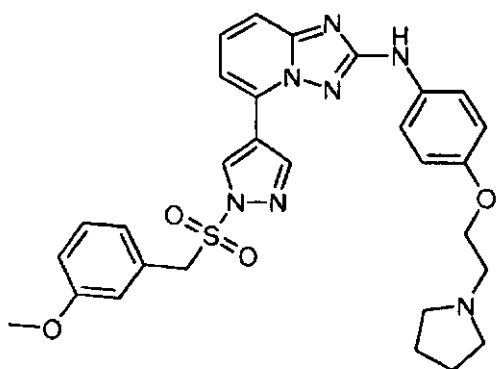
XX-286



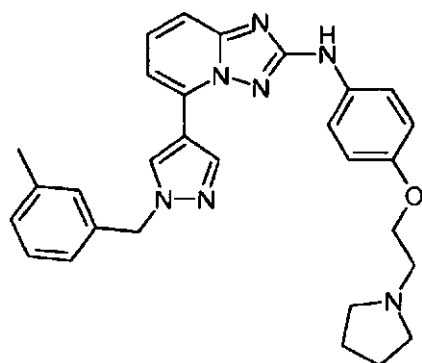
XX-287



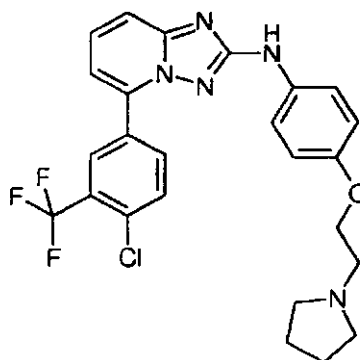
XX-288



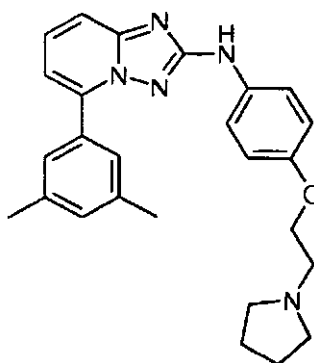
XX-289



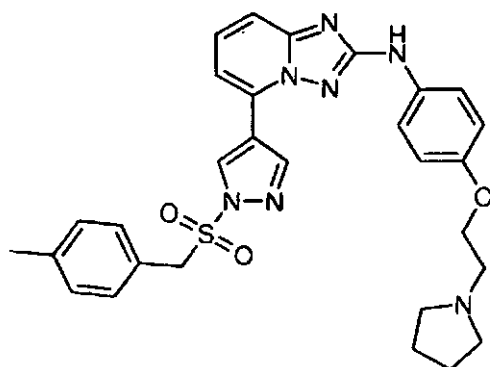
XX-290



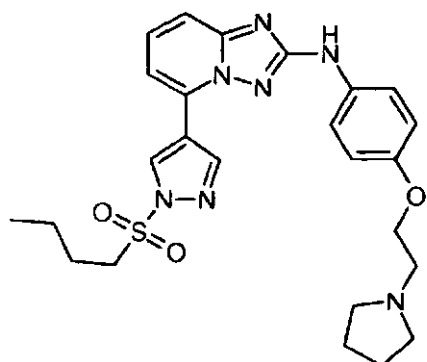
XX-291



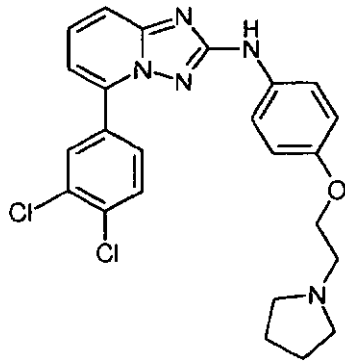
XX-292



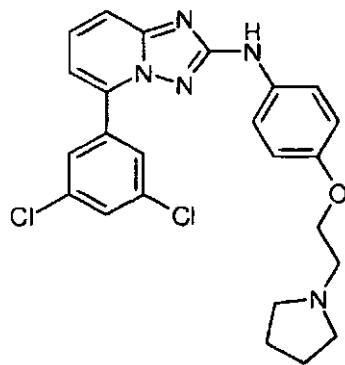
XX-295



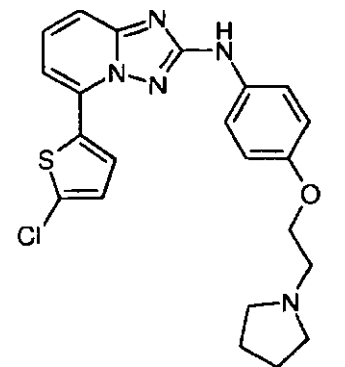
XX-296



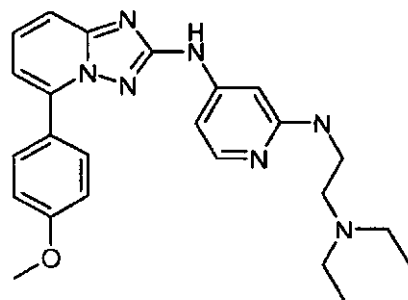
XX-297



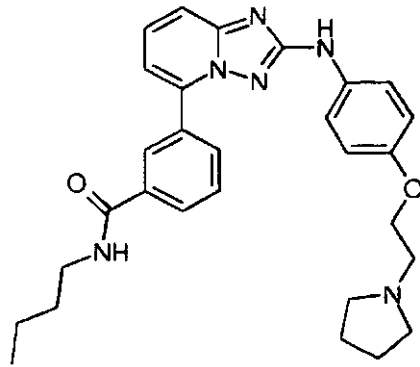
XX-298



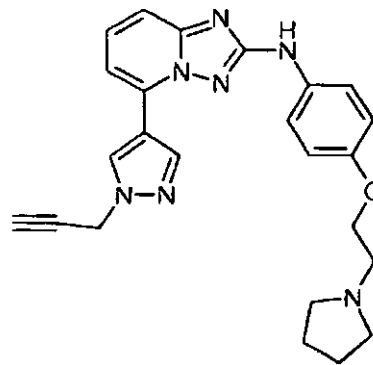
XX-299



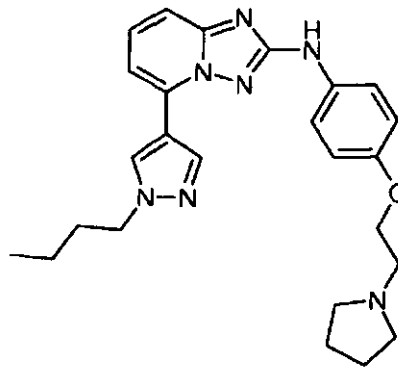
XX-300



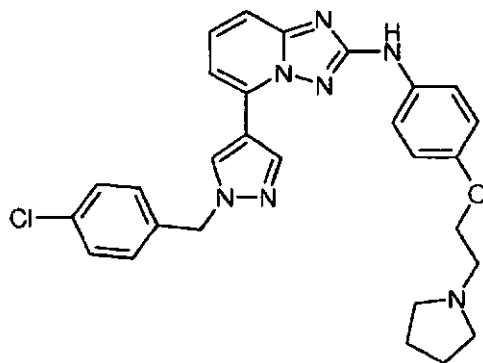
XX-301



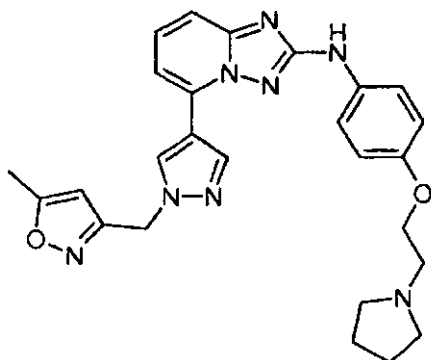
XX-302



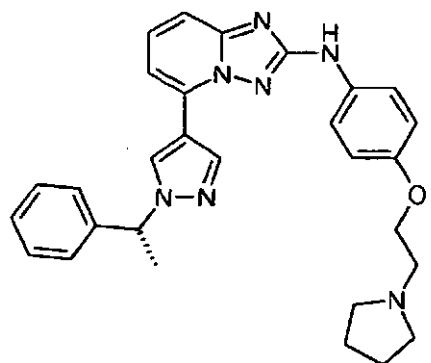
XX-303



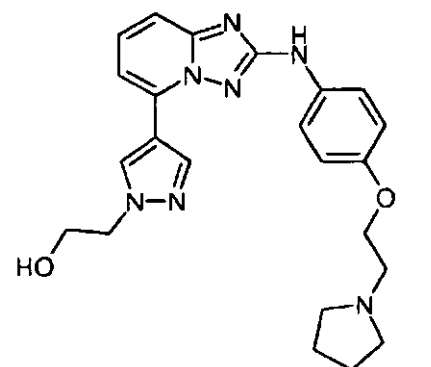
XX-304



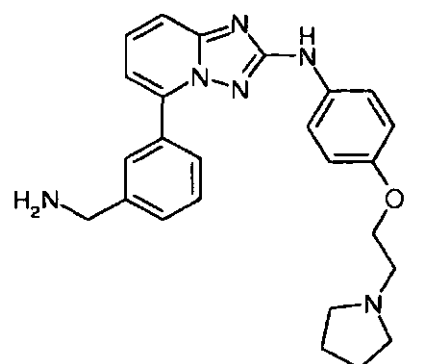
XX-305



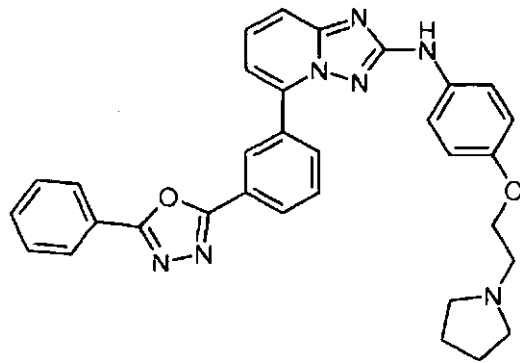
XX-306



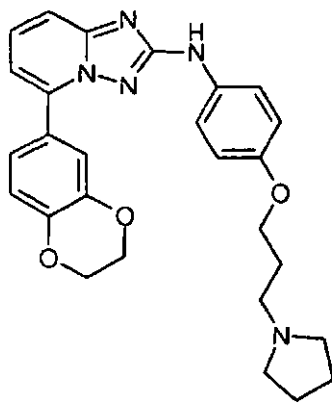
XX-307



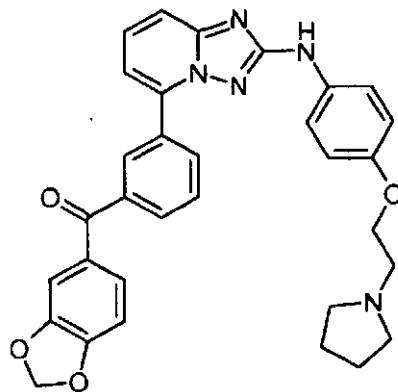
XX-308



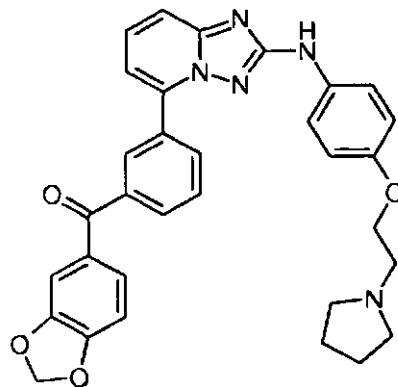
XX-309



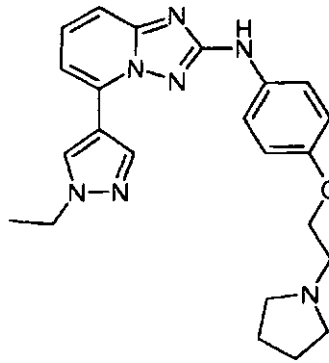
XX-312



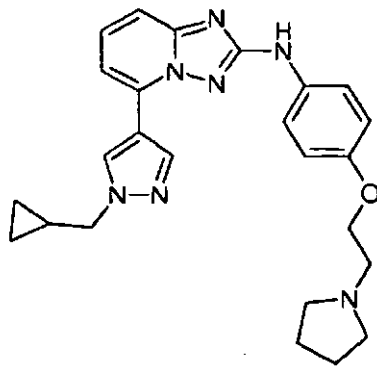
XX-313



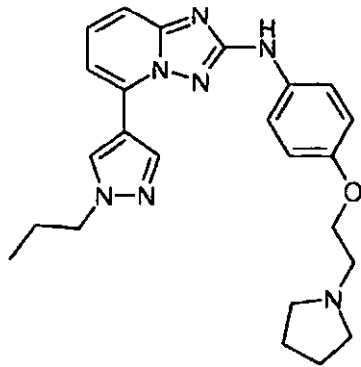
XX-314



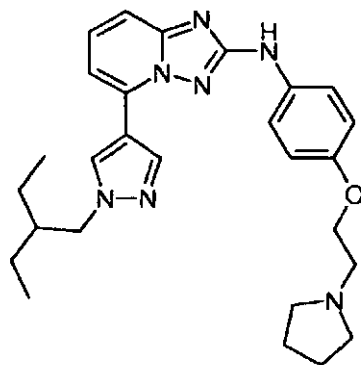
XX-315



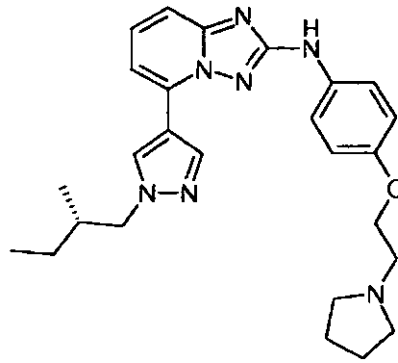
XX-316



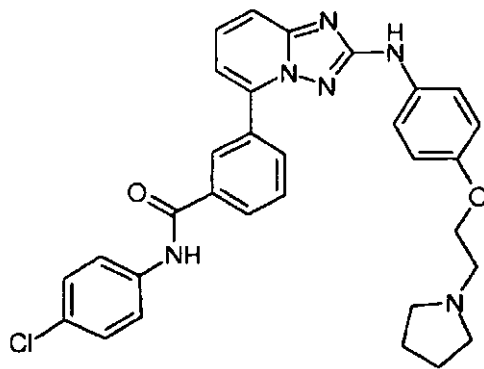
XX-318



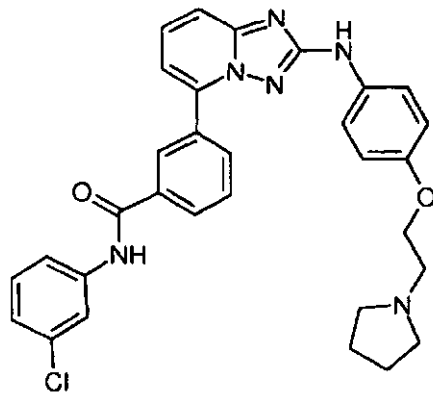
XX-319



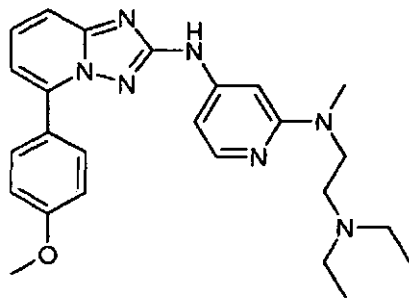
XX-320



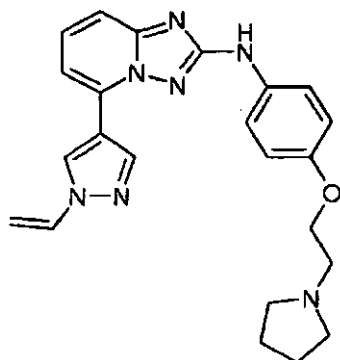
XX-321



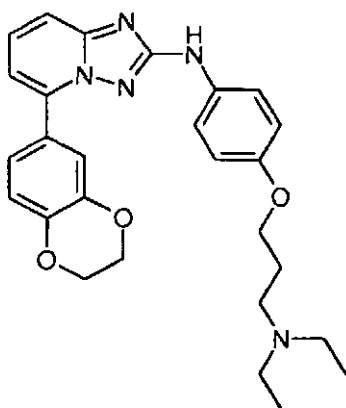
XX-322



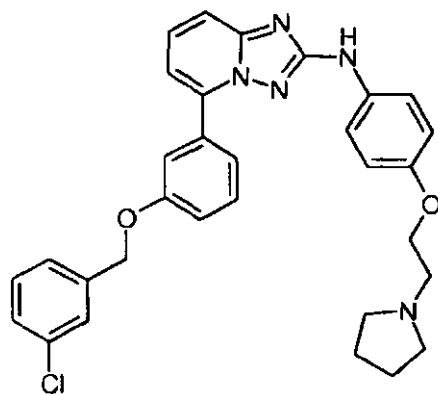
XX-326



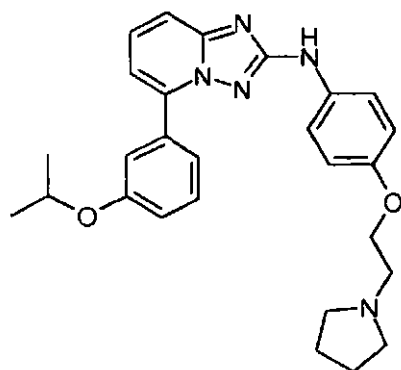
XX-328



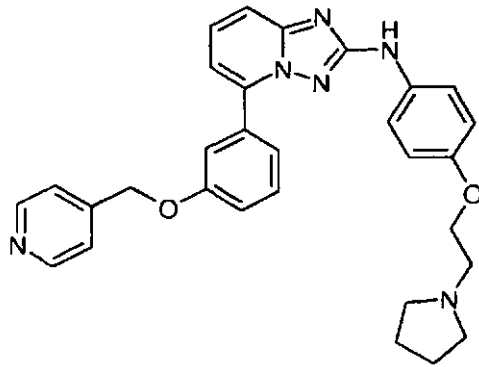
XX-329



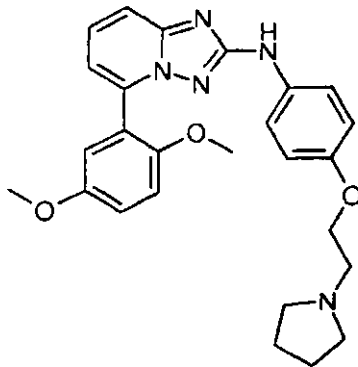
XX-330



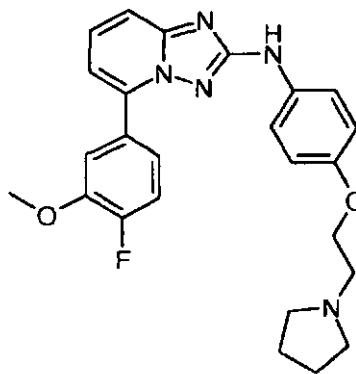
XX-331



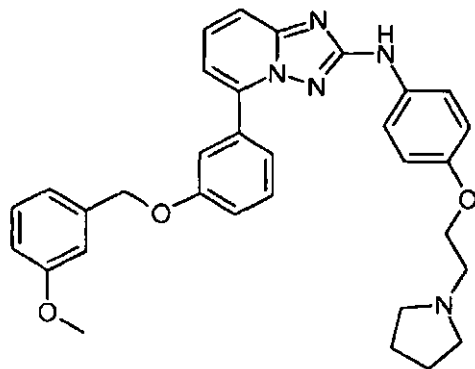
XX-332



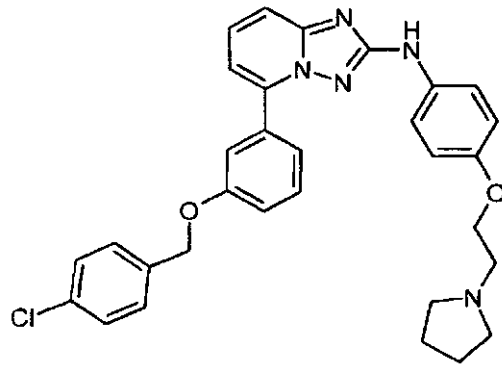
XX-333



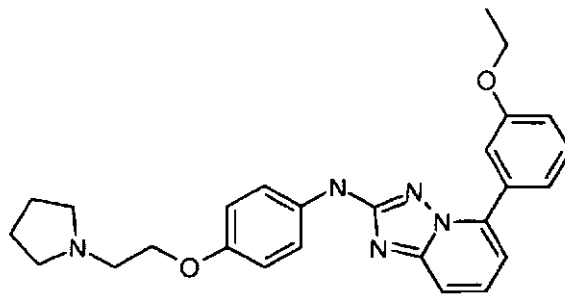
XX-334



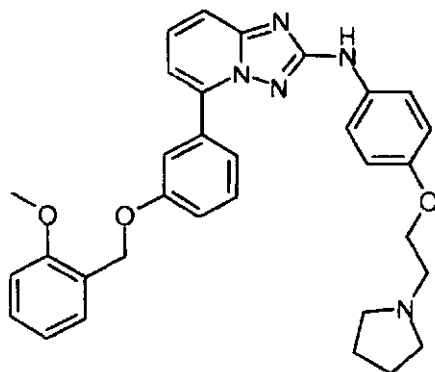
XX-335



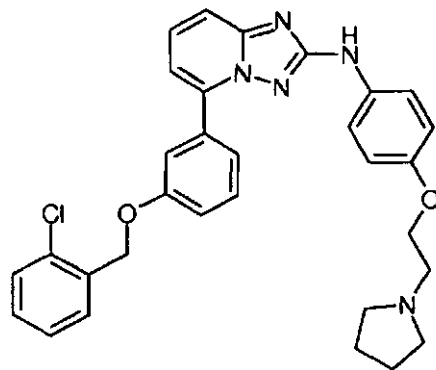
XX-336



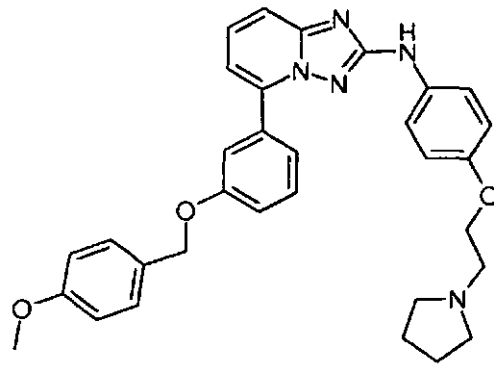
XX-337



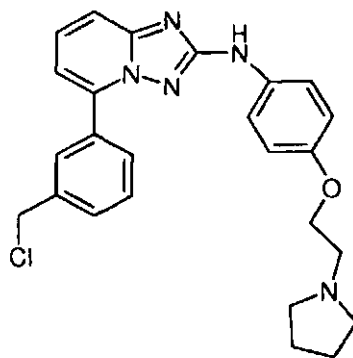
XX-338



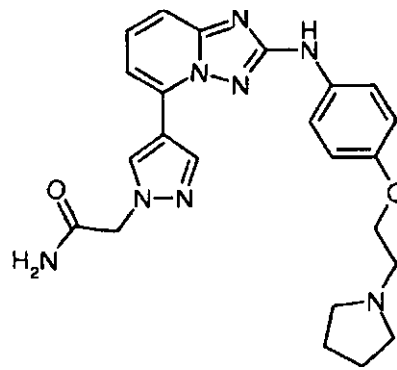
XX-339



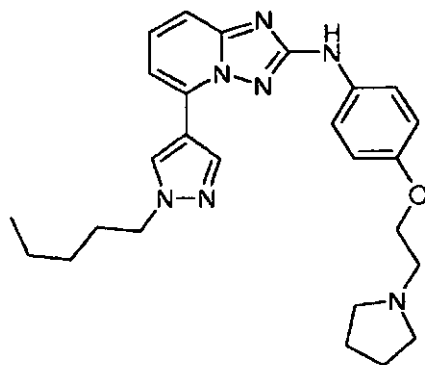
XX-340



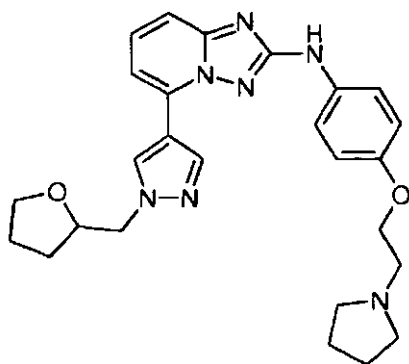
XX-341



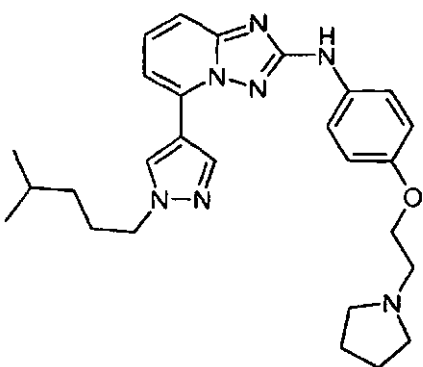
XX-342



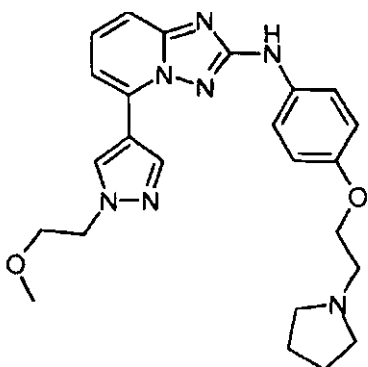
XX-343



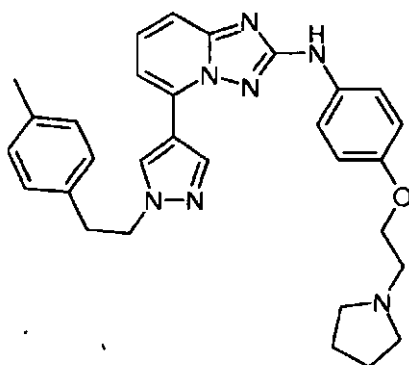
XX-344



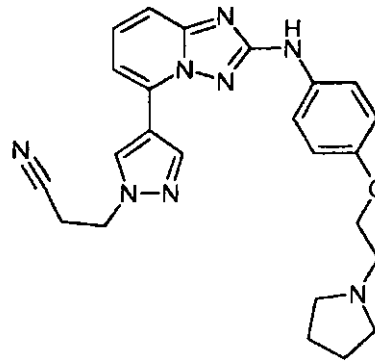
XX-345



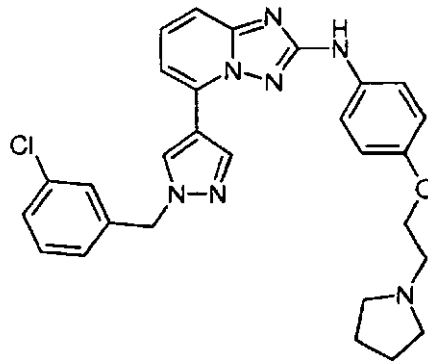
XX-349



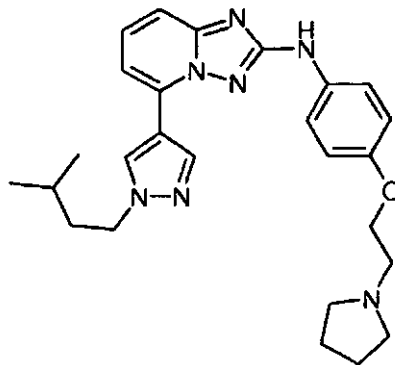
XX-350



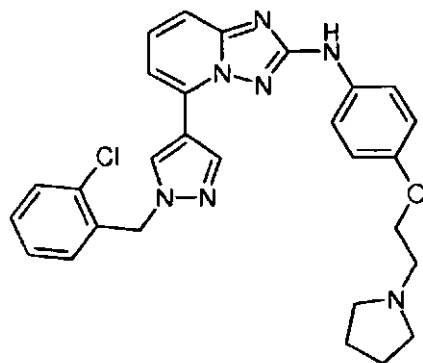
XX-351



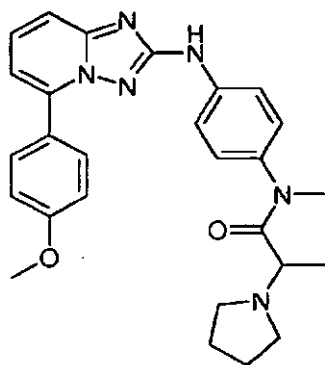
XX-352



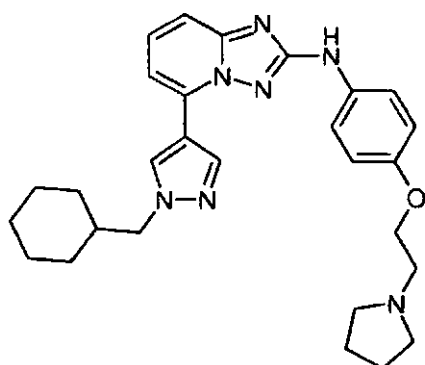
XX-353



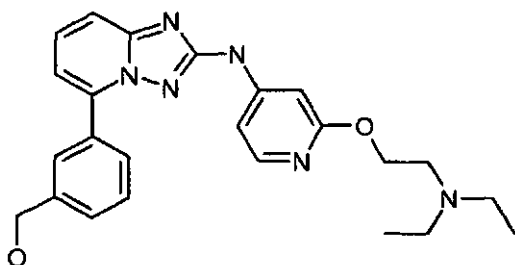
XX-354



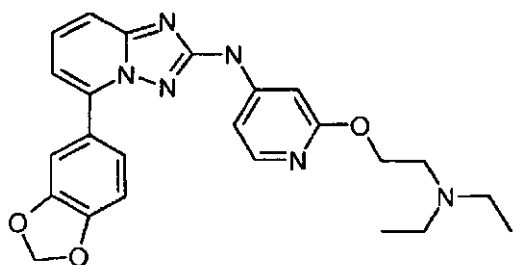
XX-355



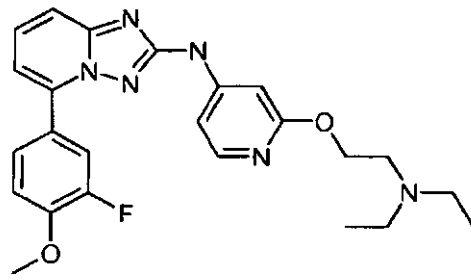
XX-356



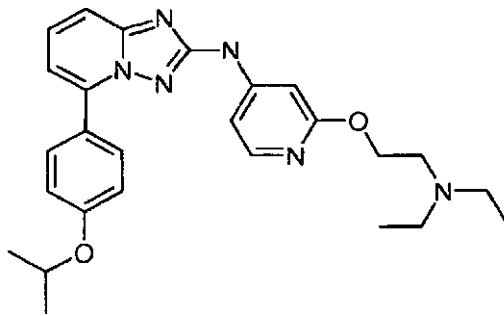
XX-357



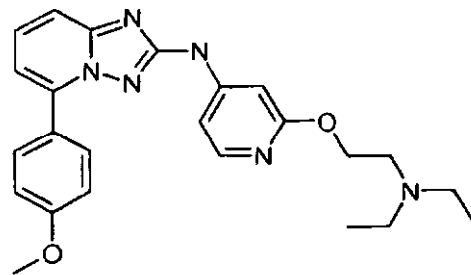
XX-358



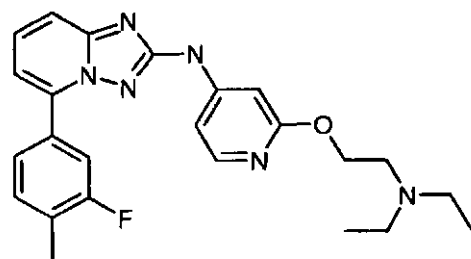
XX-359



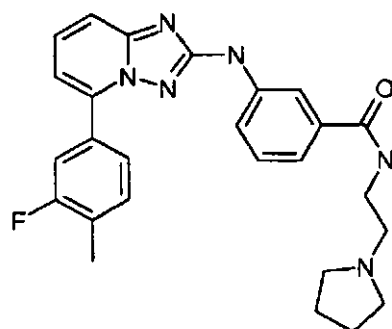
XX-360



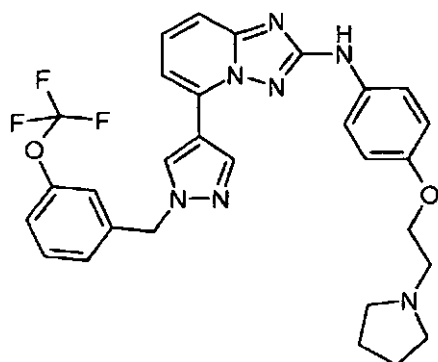
XX-361



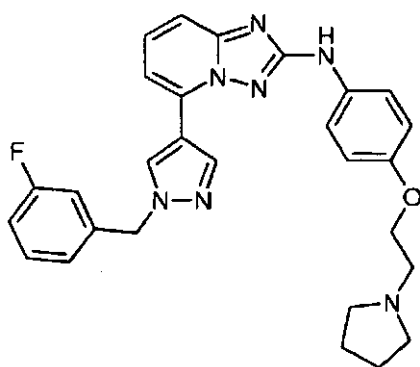
XX-362



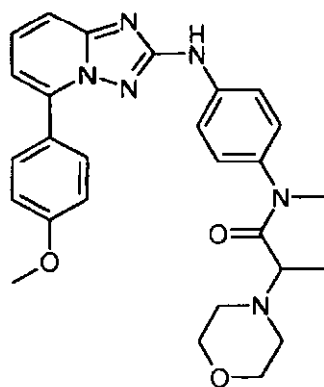
XX-365



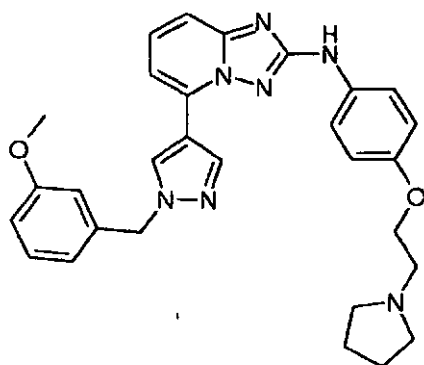
XX-366



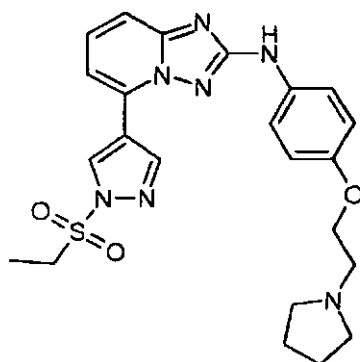
XX-367



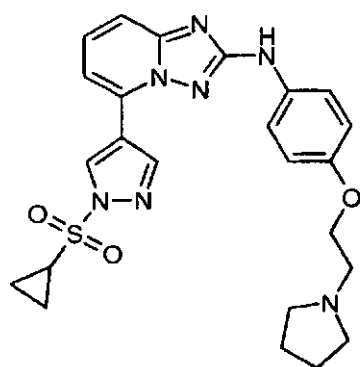
XX-368



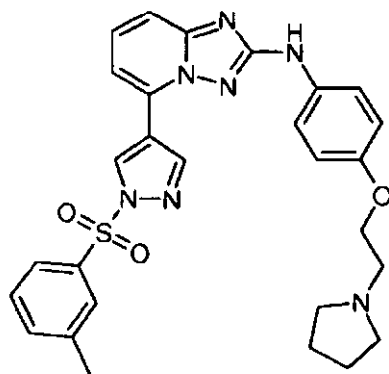
XX-369



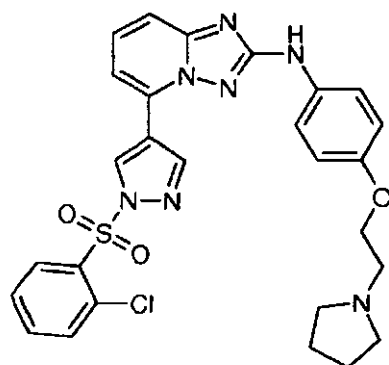
XX-374



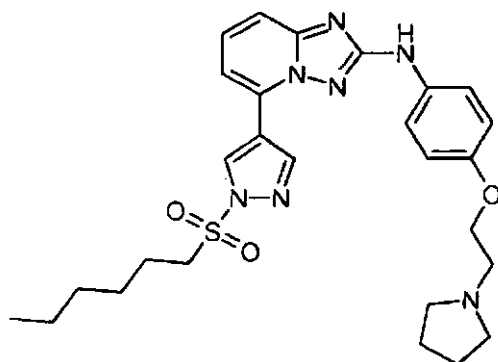
XX-375



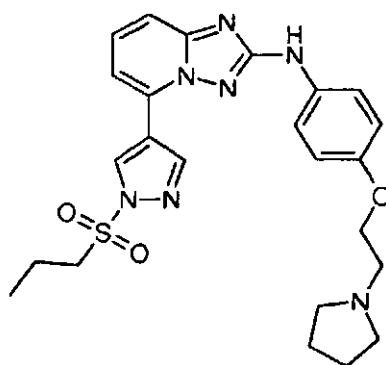
XX-377



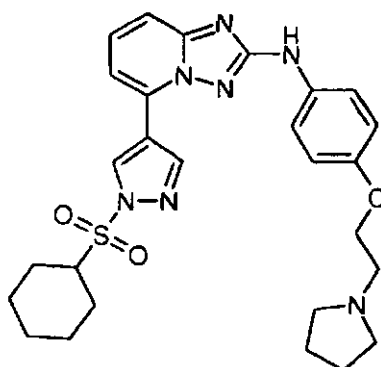
XX-378



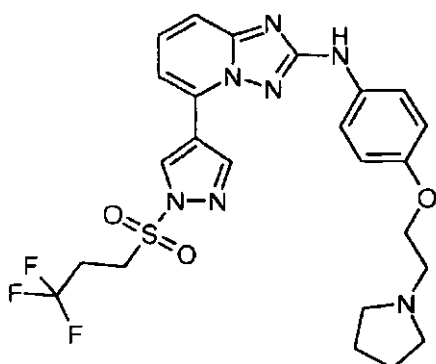
XX-379



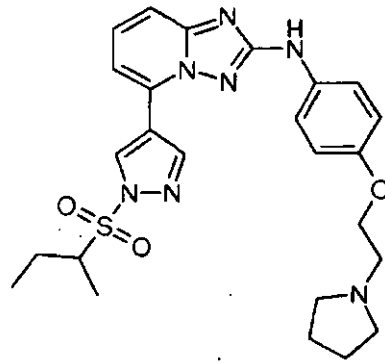
XX-380



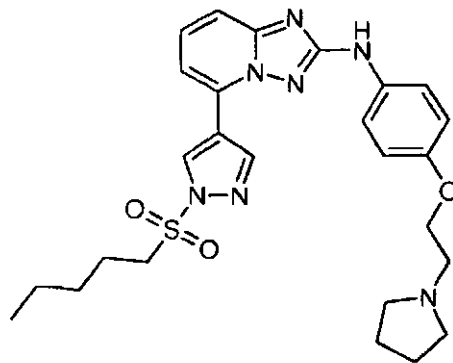
XX-381



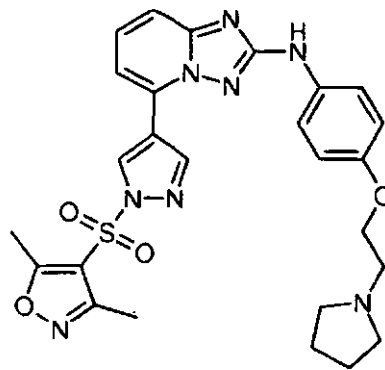
XX-382



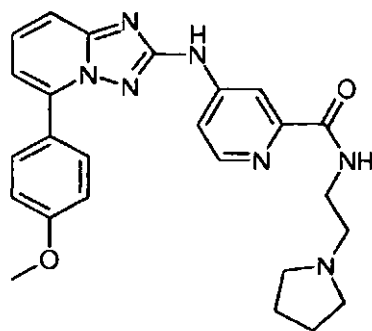
XX-383



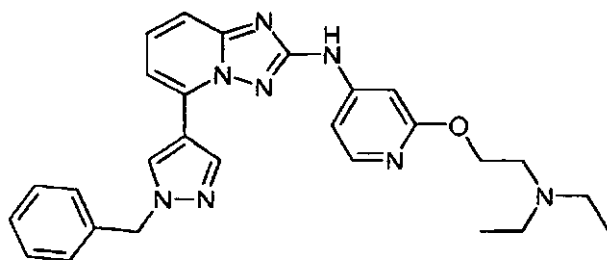
XX-384



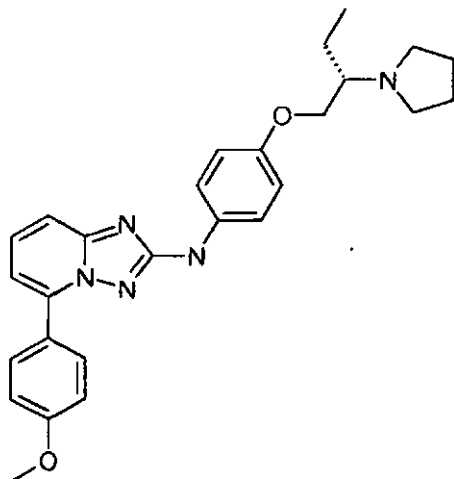
XX-385



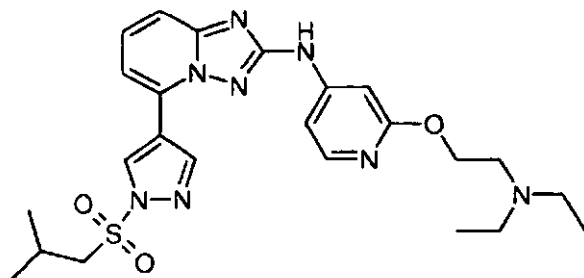
XX-386



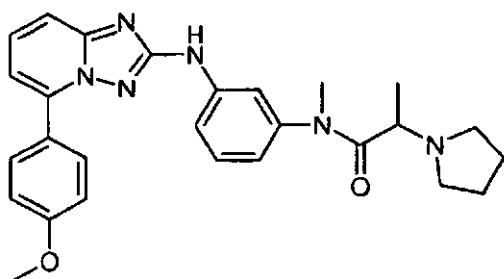
XX-387



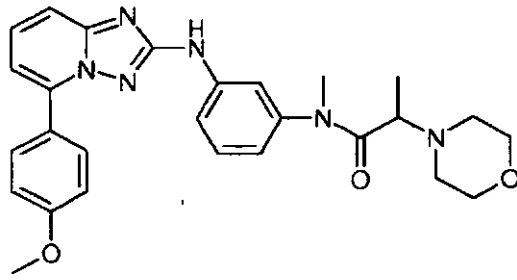
XX-388



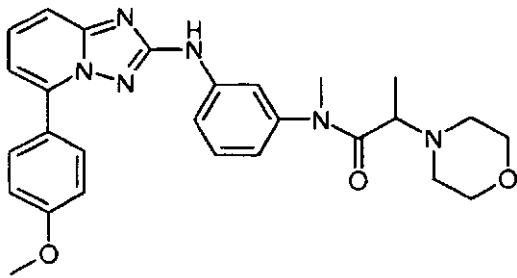
XX-389



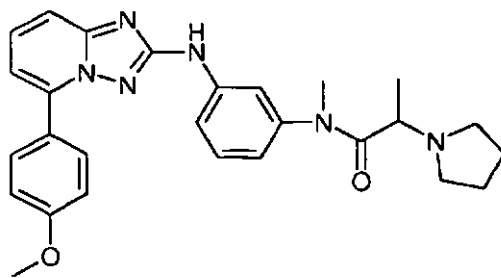
XX-390



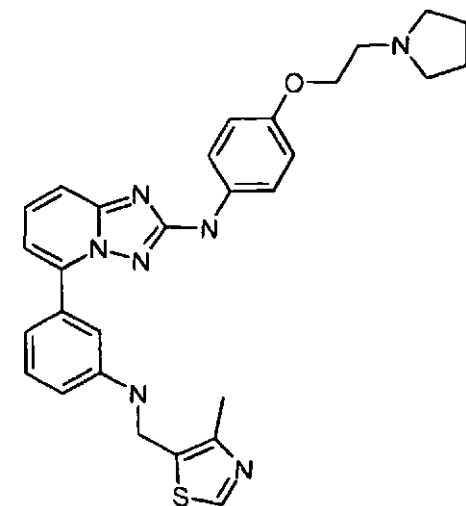
XX-391



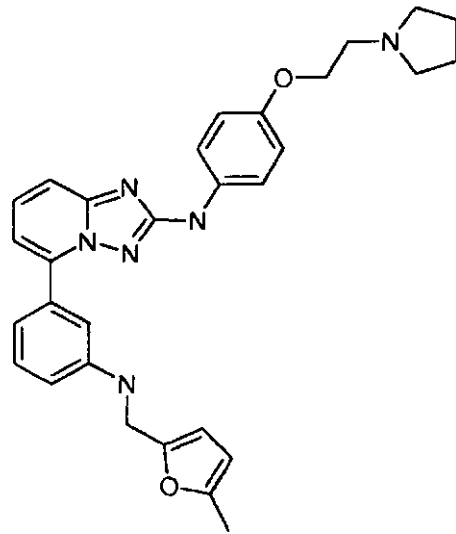
XX-392



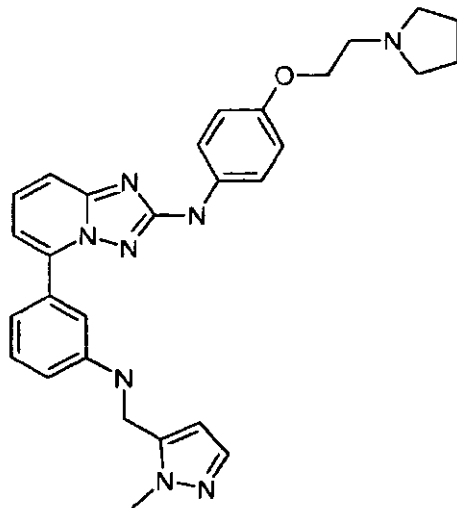
XX-393



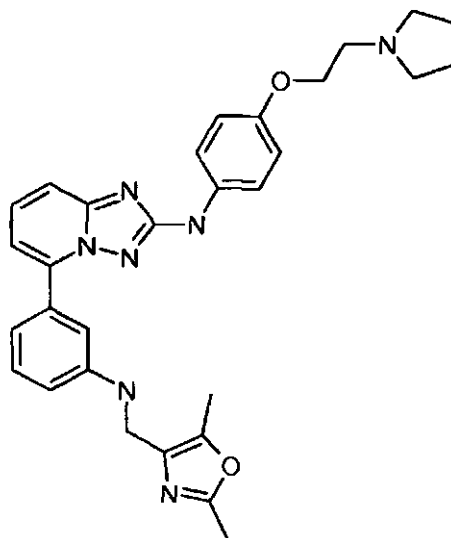
XX-394



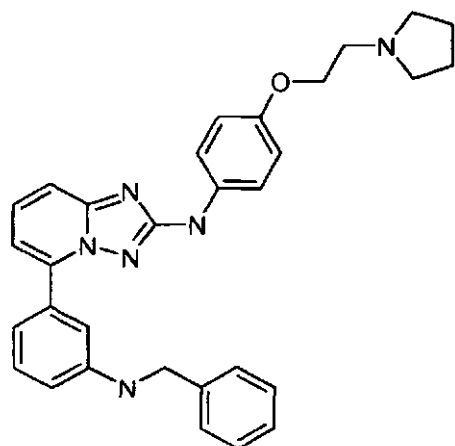
XX-395



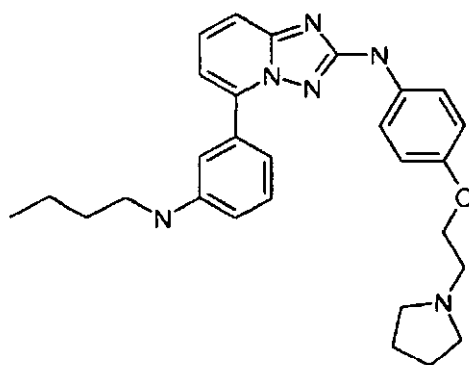
XX-396



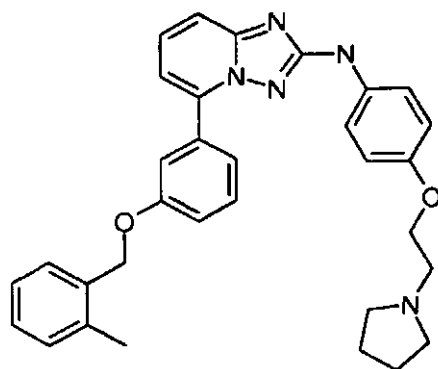
XX-397



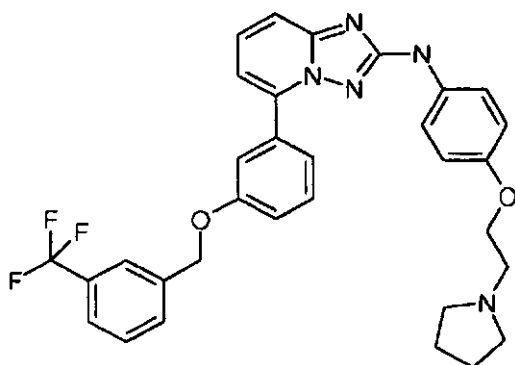
XX-398



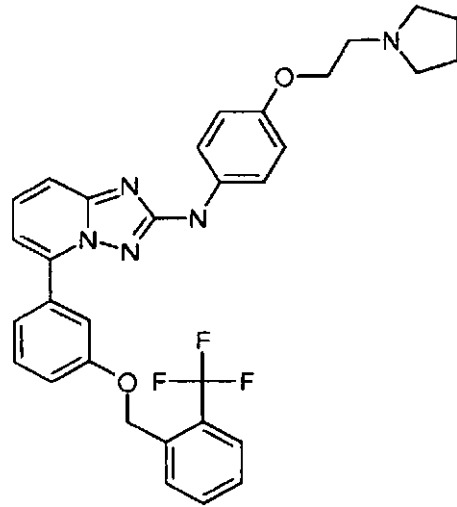
XX-399



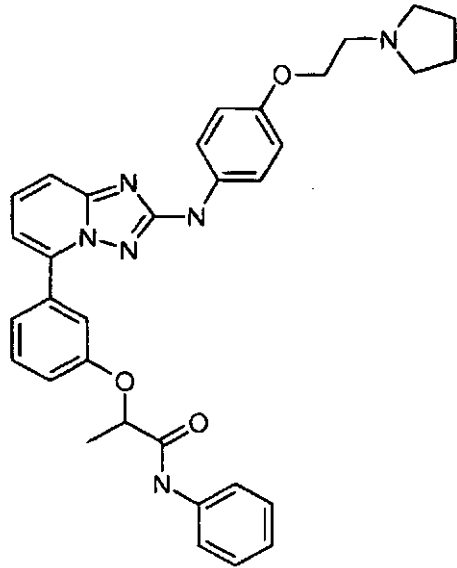
XX-400



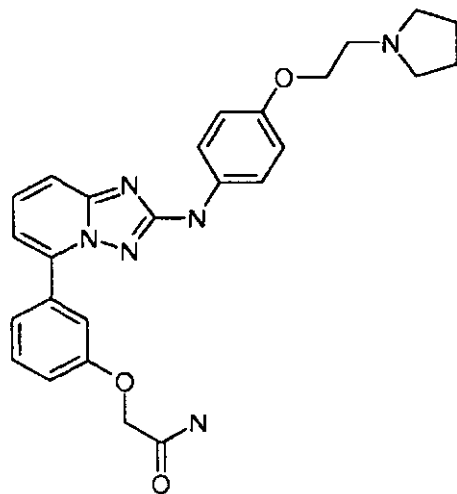
XX-401



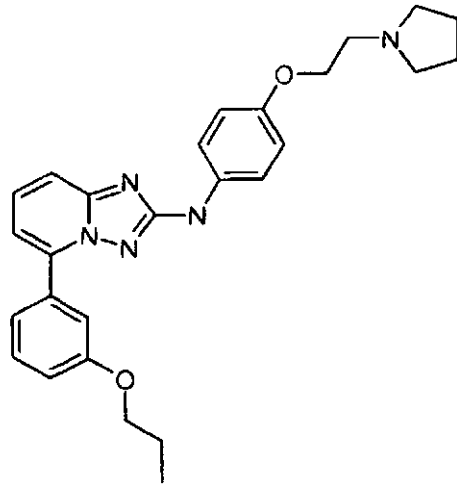
XX-402



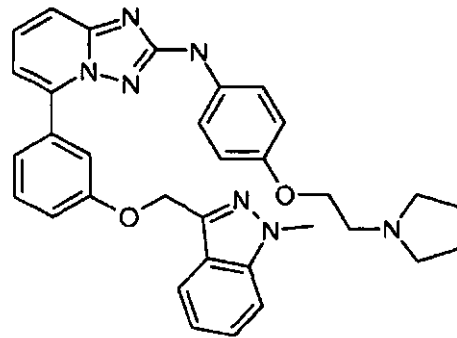
XX-403



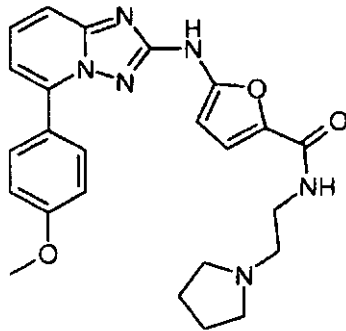
XX-404



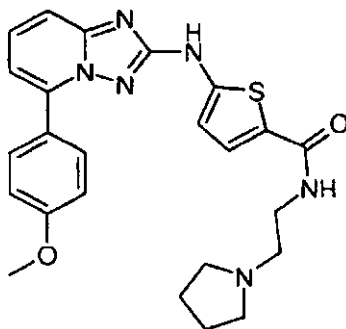
XX-405



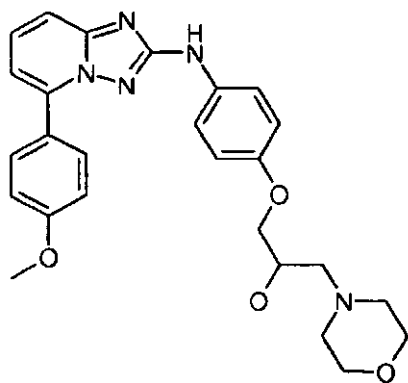
XX-407



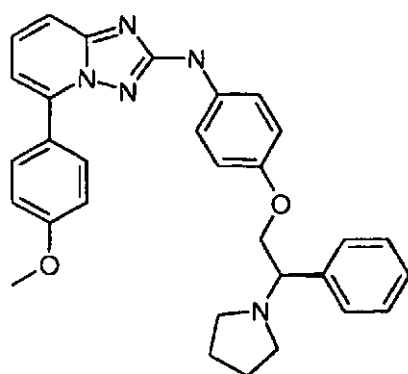
XX-408



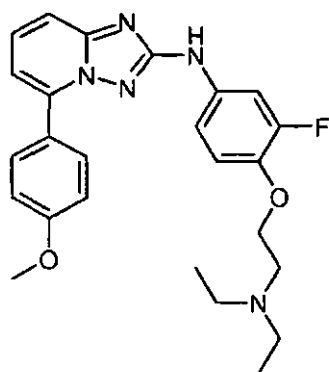
XX-409



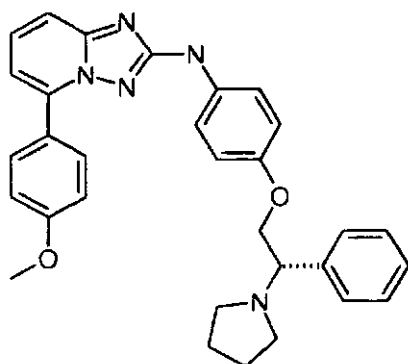
XX-410



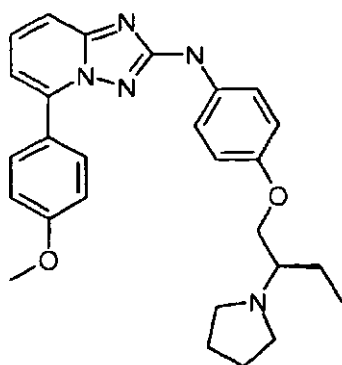
XX-411



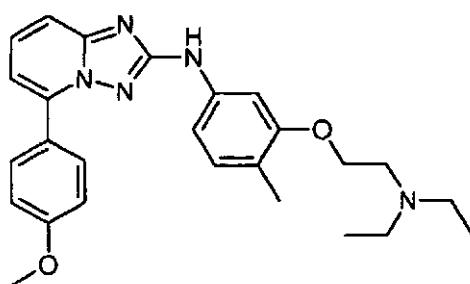
XX-412



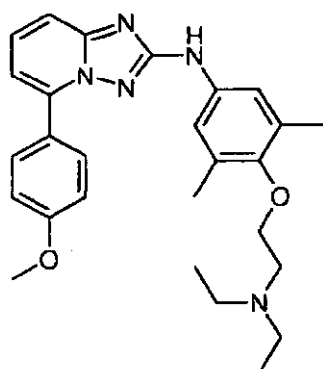
XX-413



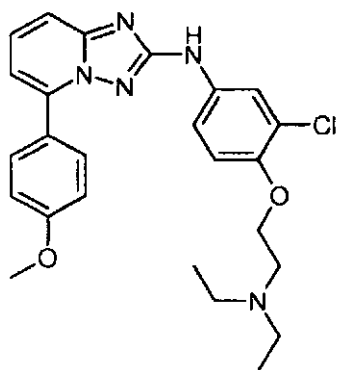
XX-414



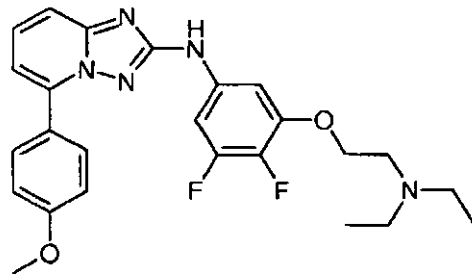
XX-415



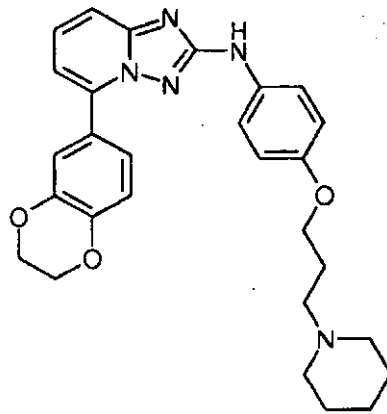
XX-416



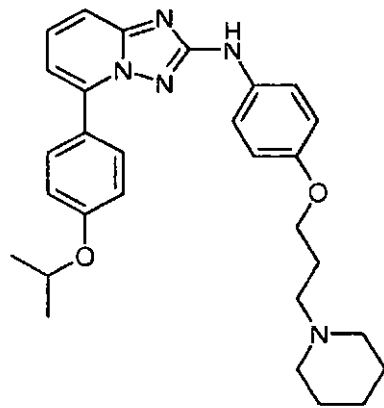
XX-417



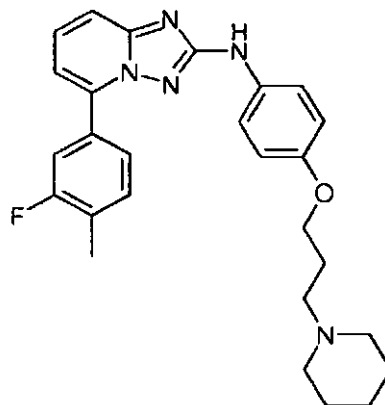
XX-418



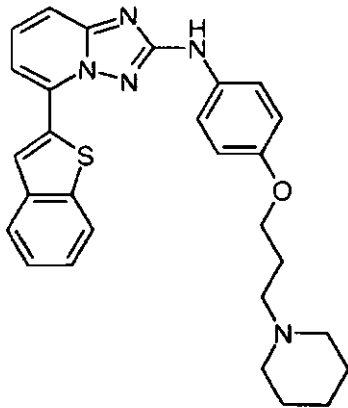
XX-419



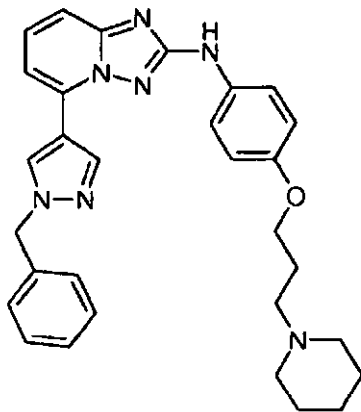
XX-420



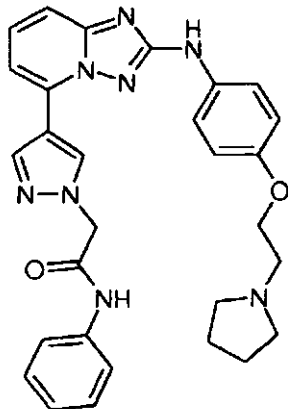
XX-421



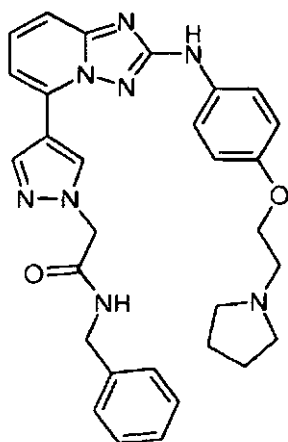
XX-422



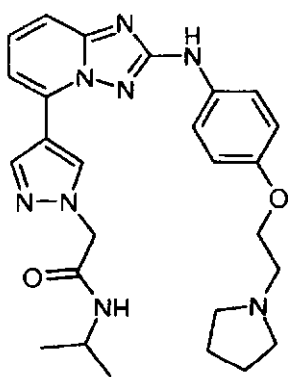
XX-423



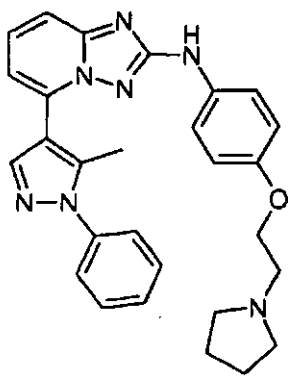
XX-432



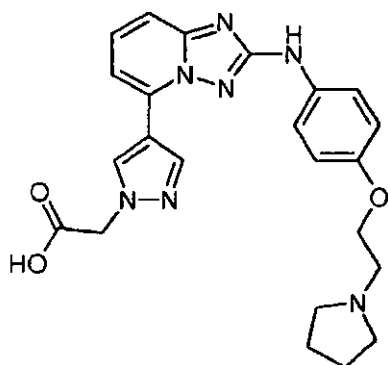
XX-433



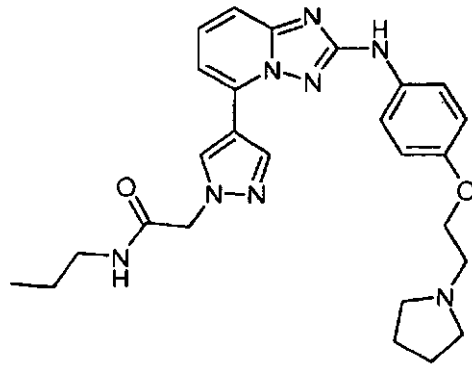
XX-434



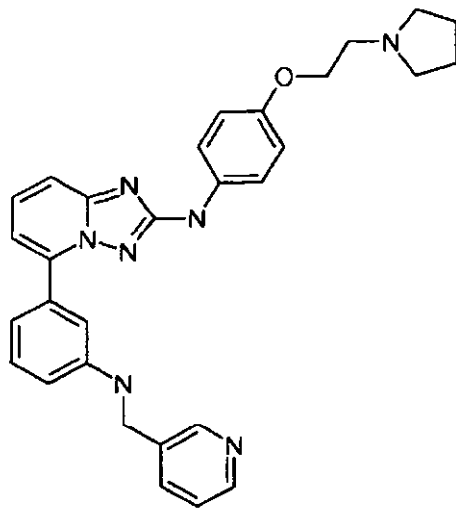
XX-438



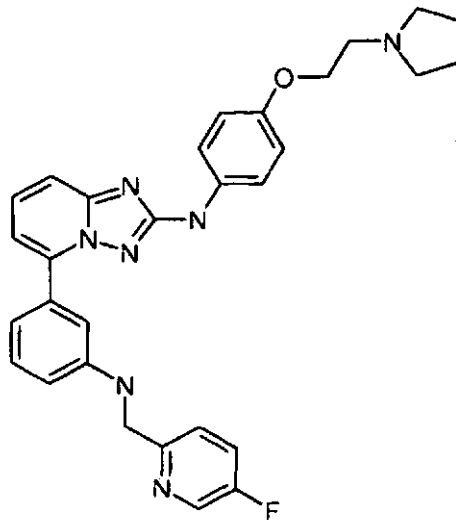
XX-440



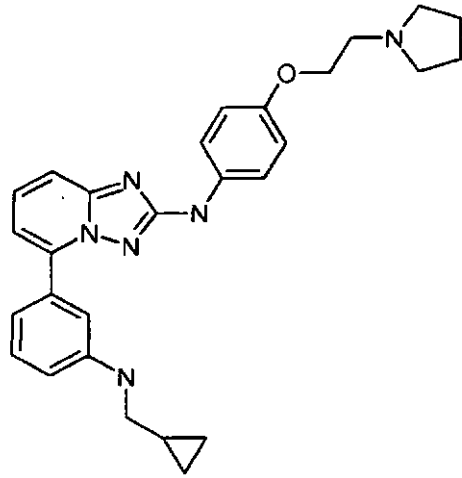
XX-441



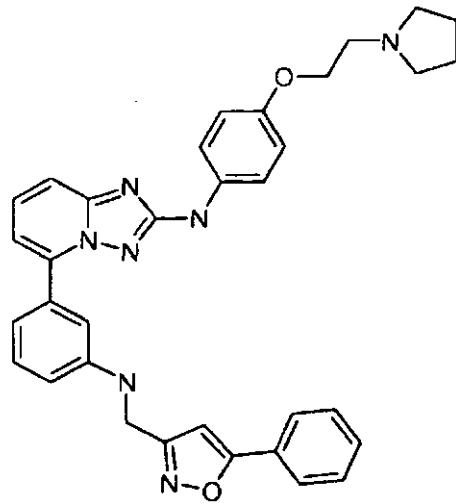
XX-442



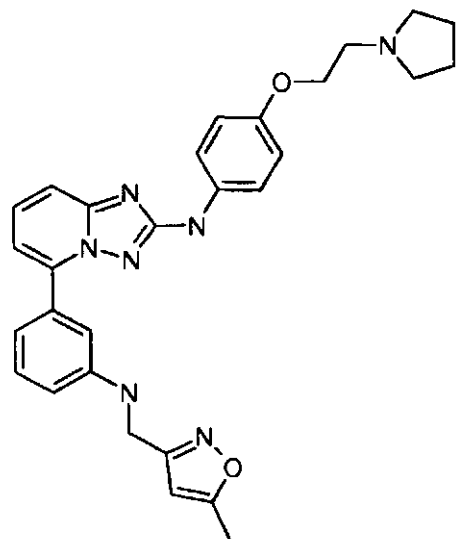
XX-443



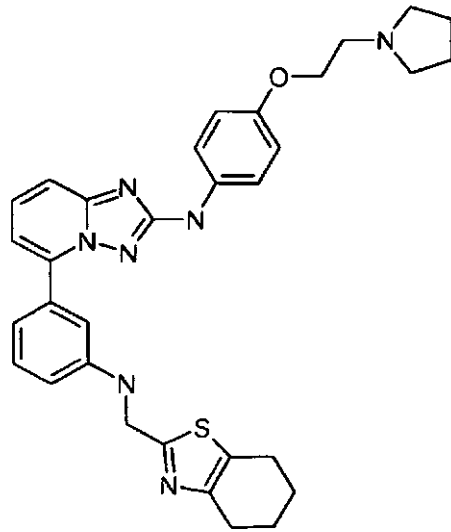
XX-444



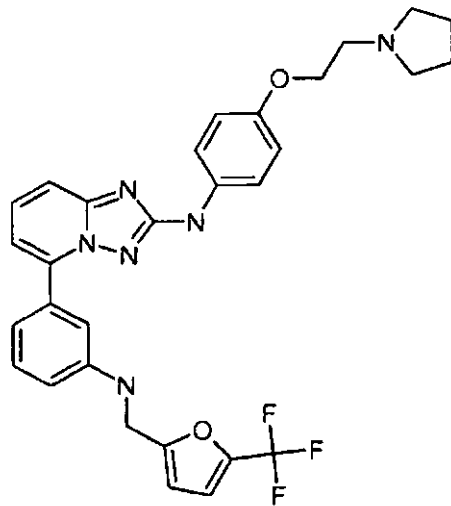
XX-445



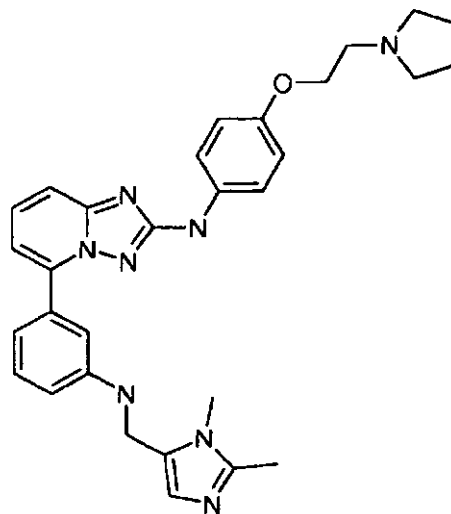
XX-446



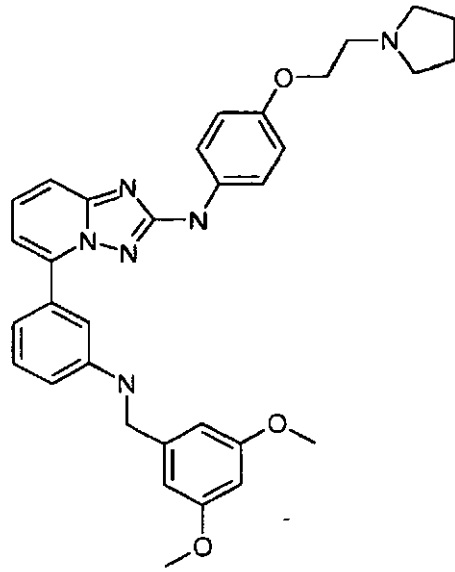
XX-447



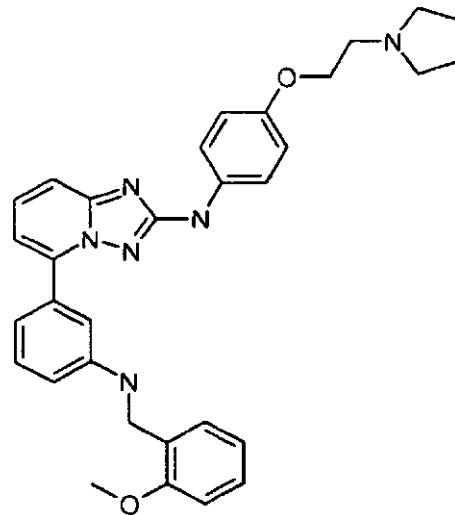
XX-448



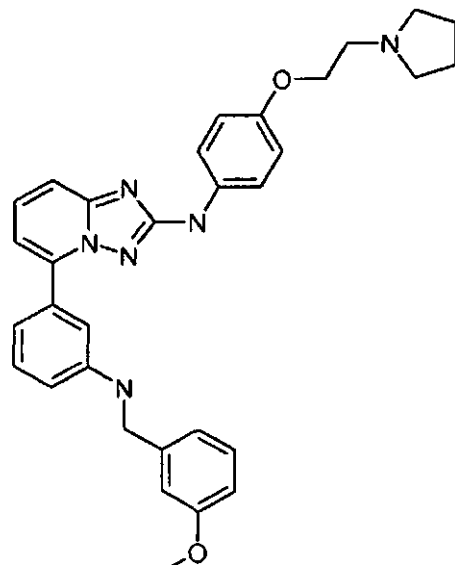
XX-449



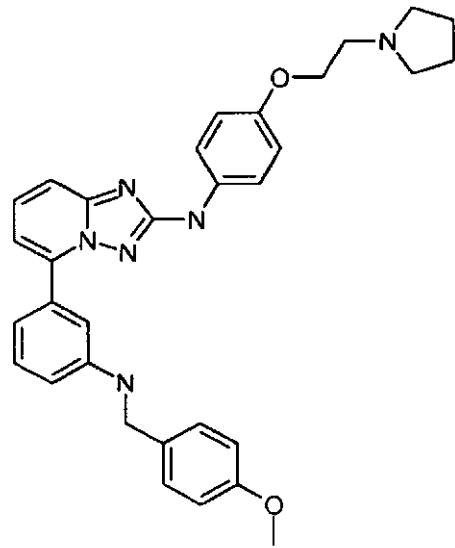
XX-450



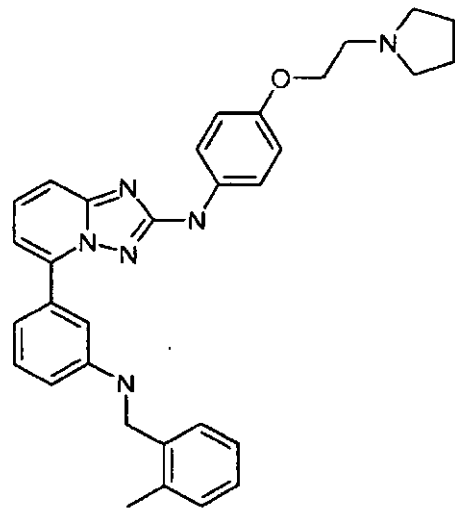
XX-451



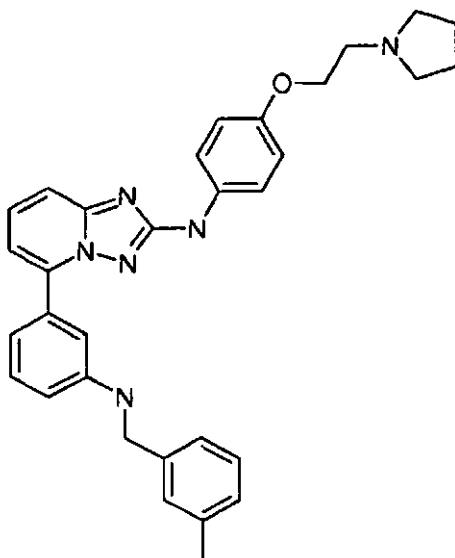
XX-452



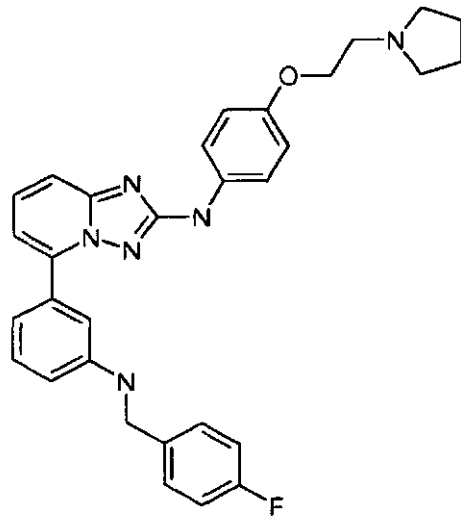
XX-453



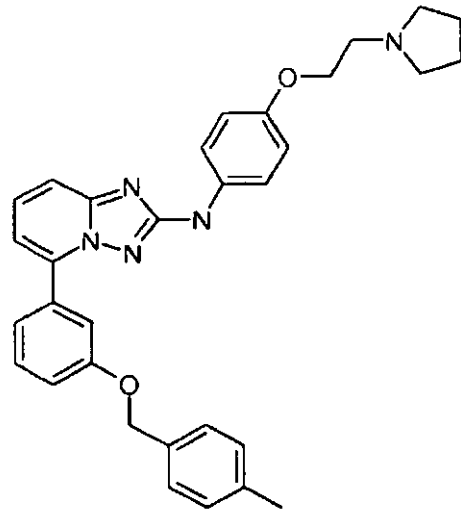
XX-454



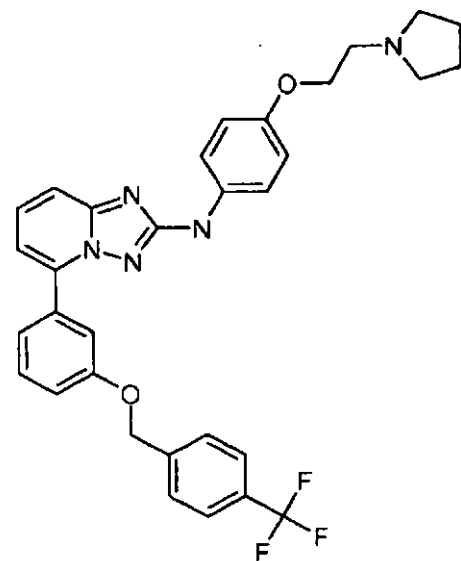
XX-455



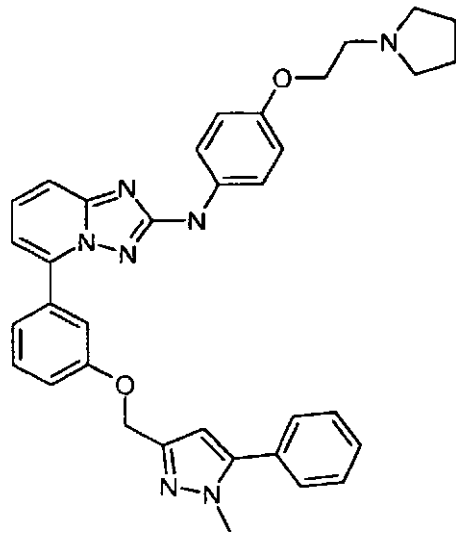
XX-456



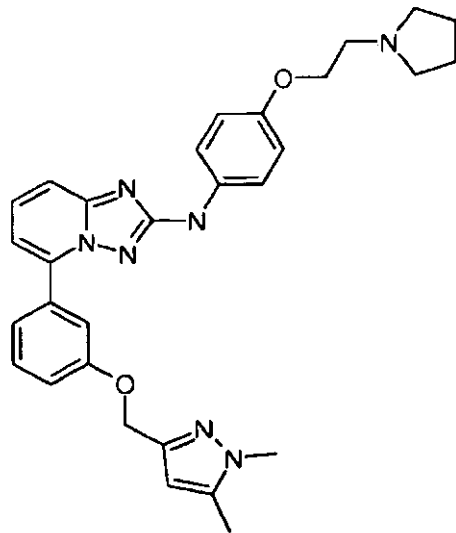
XX-457



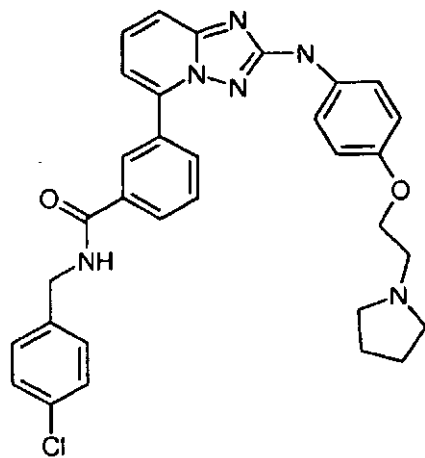
XX-458



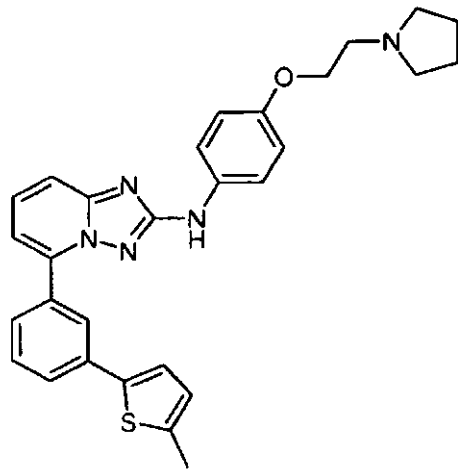
XX-459



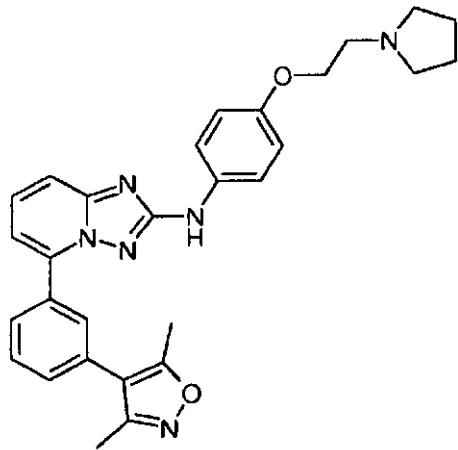
XX-460



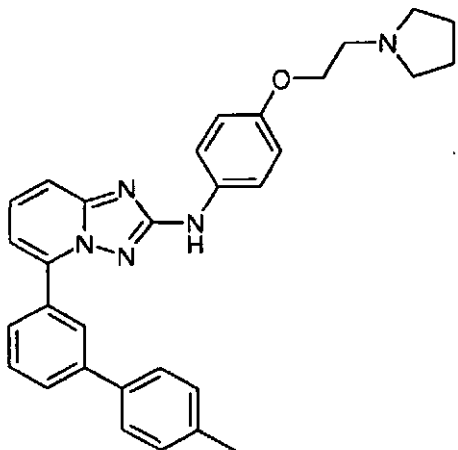
XX-462



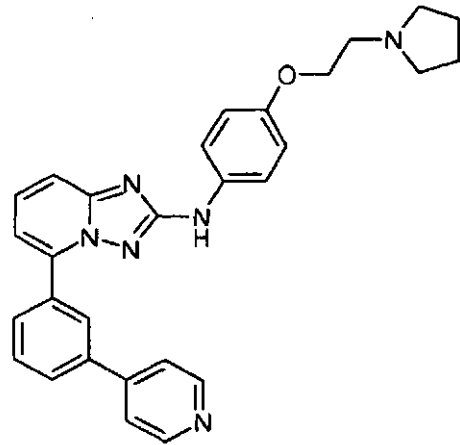
XX-463



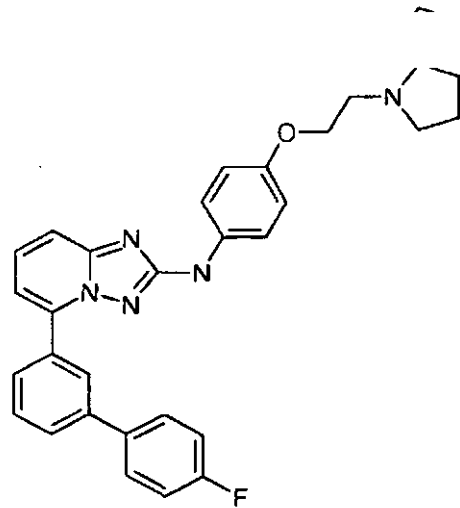
XX-464



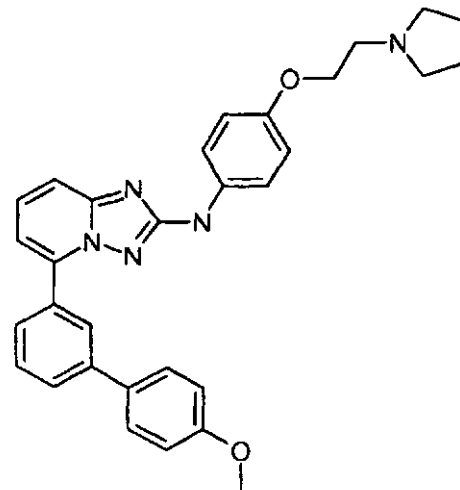
XX-465



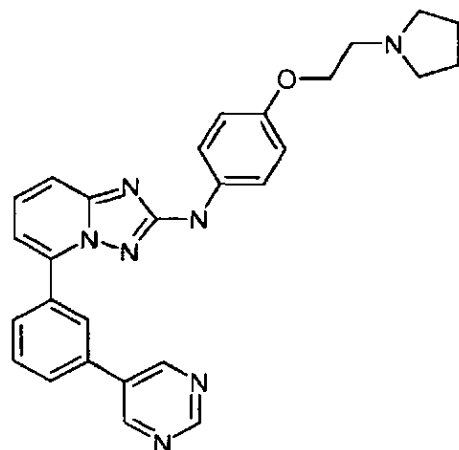
XX-466



XX-467



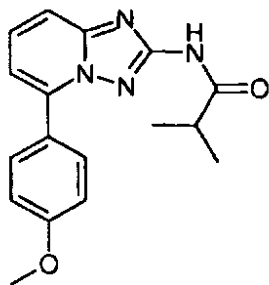
XX-468



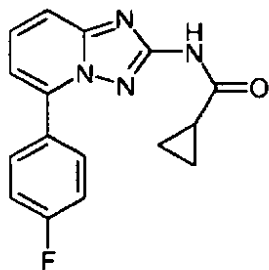
XX-469

25. Un compuesto de acuerdo con la reivindicación 11, seleccionado de los siguientes compuestos, y sales, hidratos y solvatos farmacéuticamente aceptables de los mismos:

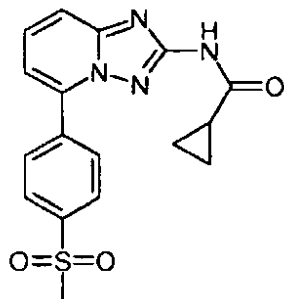
5



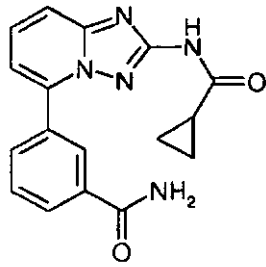
WW-012



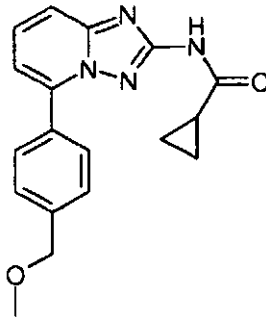
WW-013



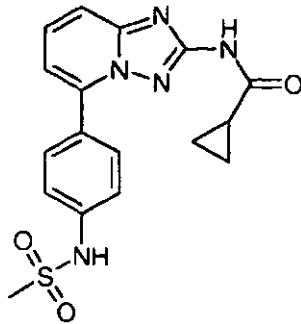
WW-014



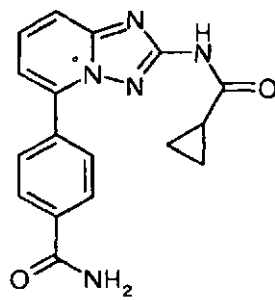
WW-015



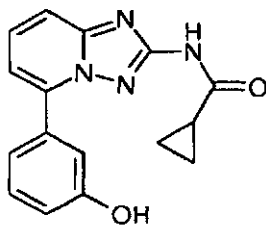
WW-016



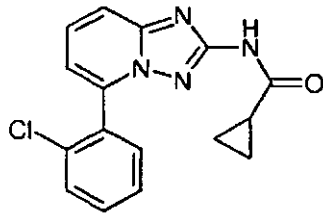
WW-017



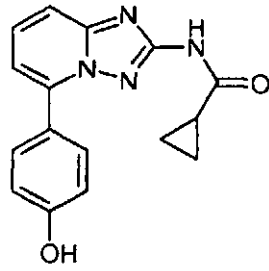
WW-019



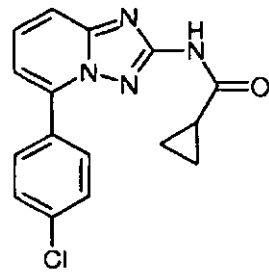
WW-020



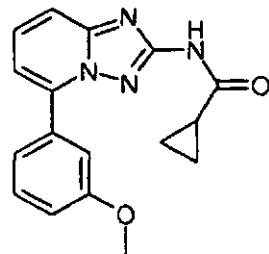
WW-021



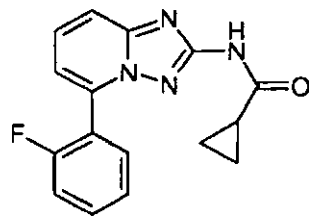
WW-022



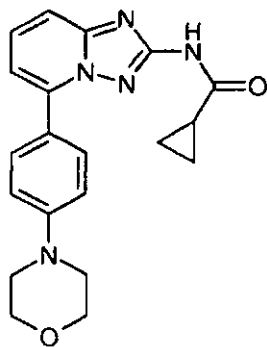
WW-023



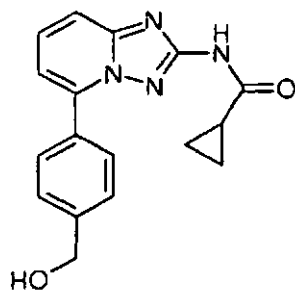
WW-024



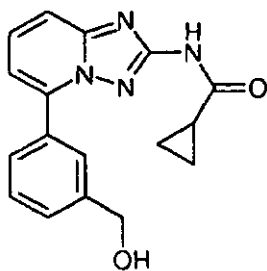
WW-025



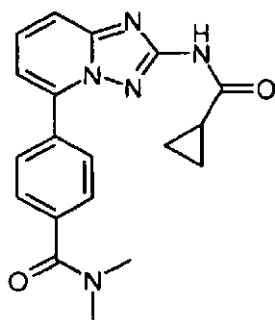
WW-026



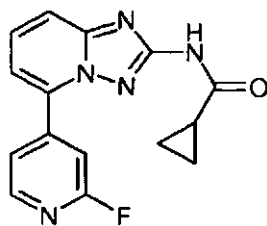
WW-027



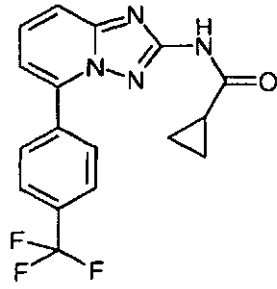
WW-028



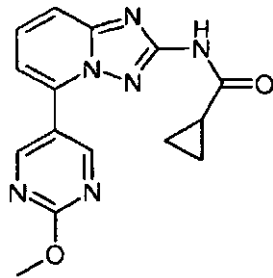
WW-029



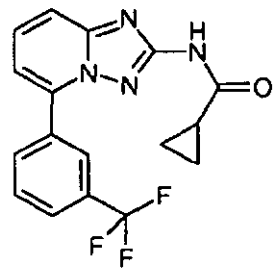
WW-030



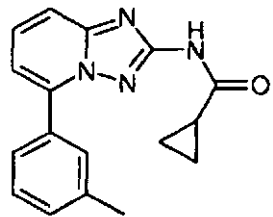
WW-031



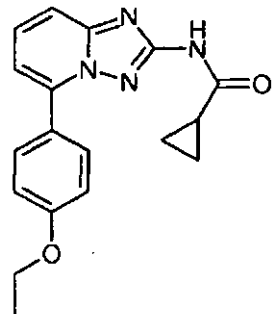
WW-032



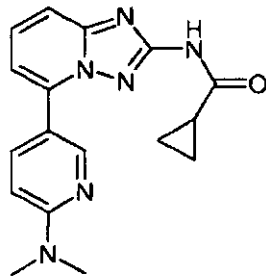
WW-033



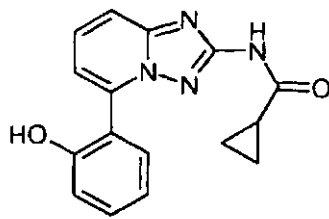
WW-034



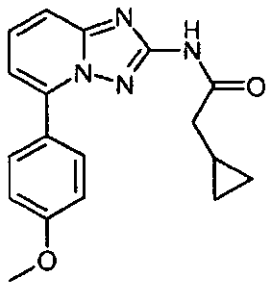
WW-035



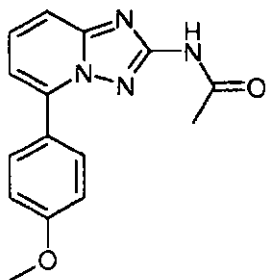
WW-036



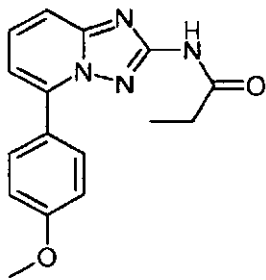
WW-037



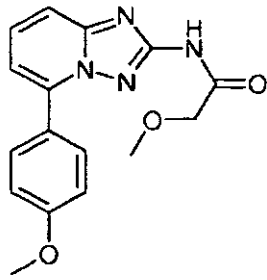
WW-038



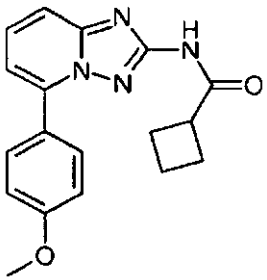
WW-039



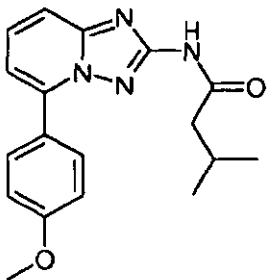
WW-040



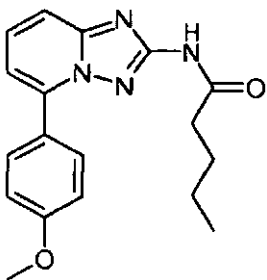
WW-041



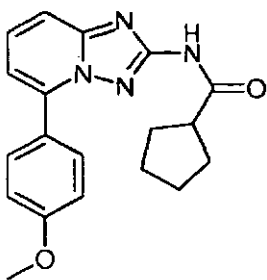
WW-042



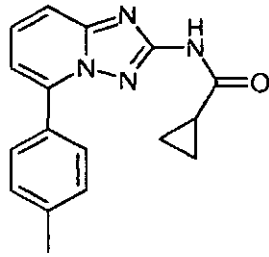
WW-043



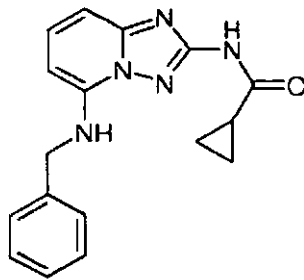
WW-044



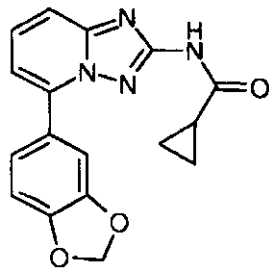
WW-046



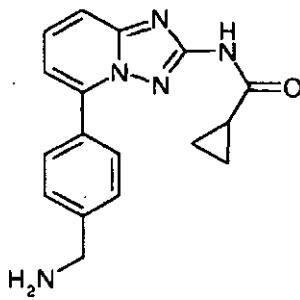
WW-047



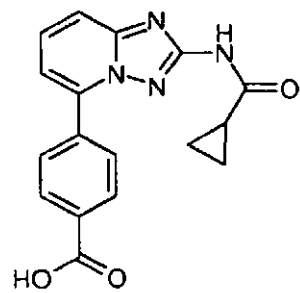
WW-048



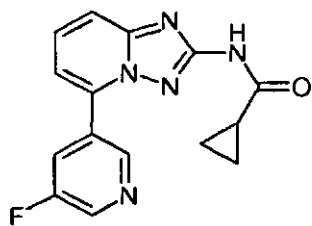
WW-049



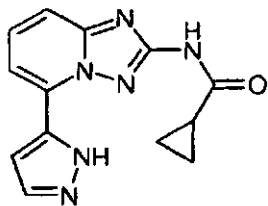
WW-050



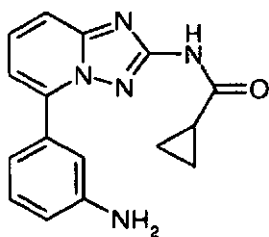
WW-051



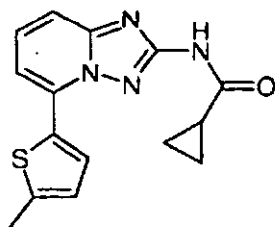
WW-052



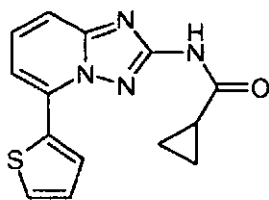
WW-053



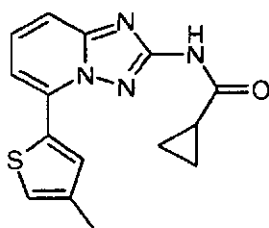
WW-054



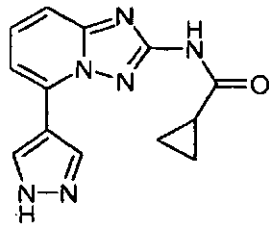
WW-055



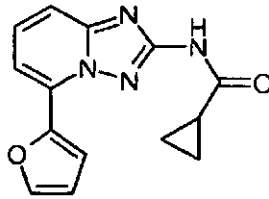
WW-057



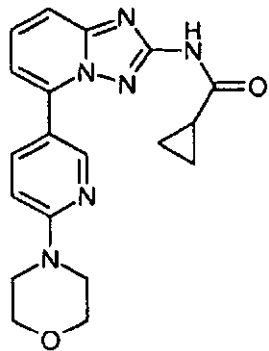
WW-058



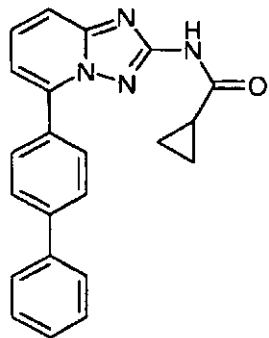
WW-060



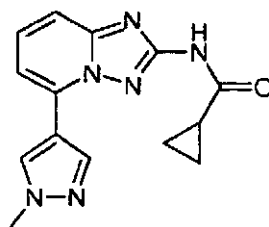
WW-061



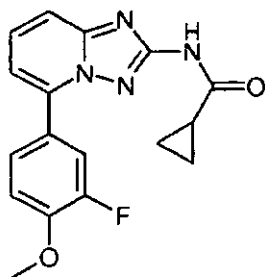
WW-062



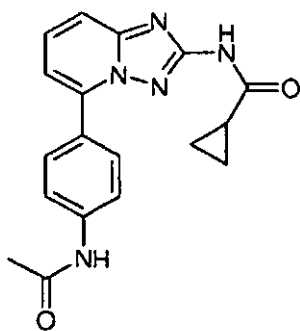
WW-063



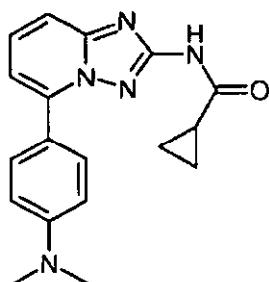
WW-064



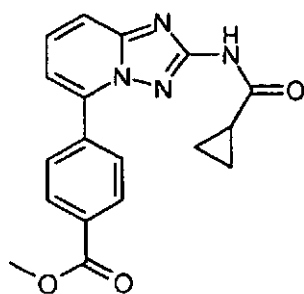
WW-067



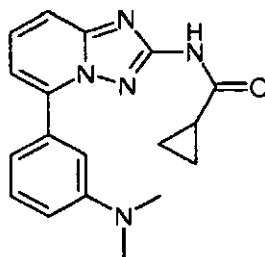
WW-068



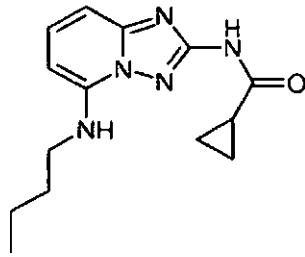
WW-069



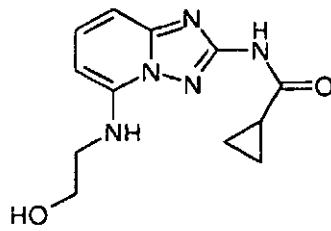
WW-070



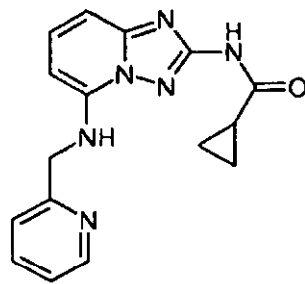
WW-071



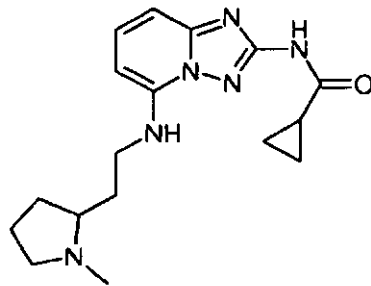
WW-073



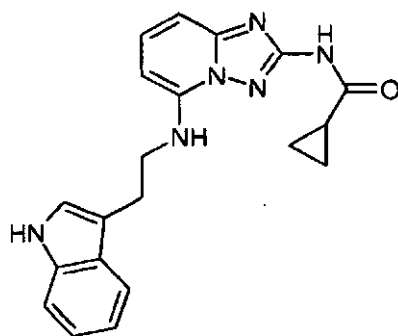
WW-074



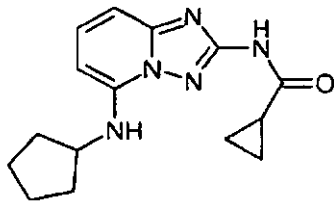
WW-075



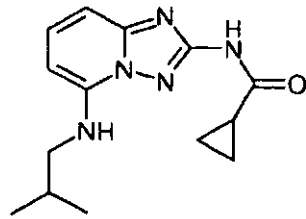
WW-076



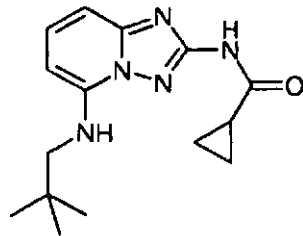
WW-077



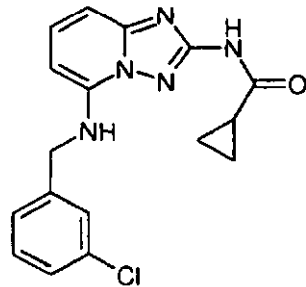
WW-078



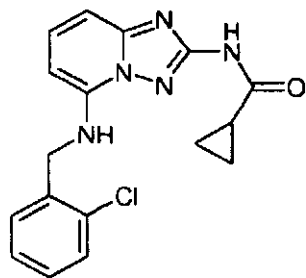
WW-079



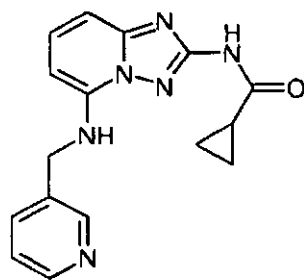
WW-080



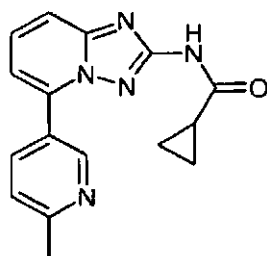
WW-081



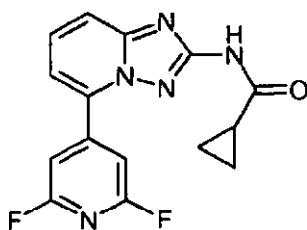
WW-082



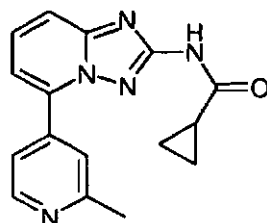
WW-083



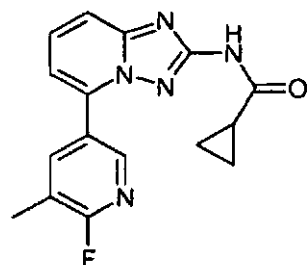
WW-084



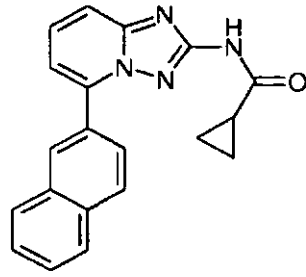
WW-086



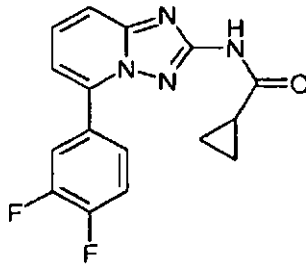
WW-087



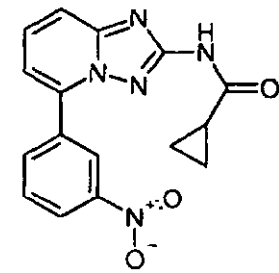
WW-088



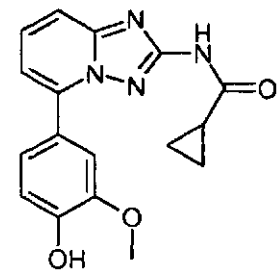
WW-089



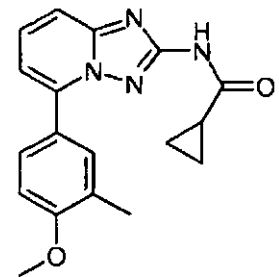
WW-090



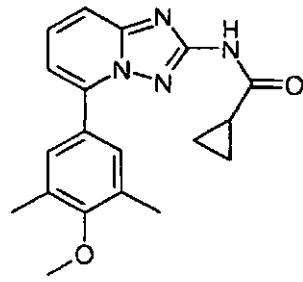
WW-091



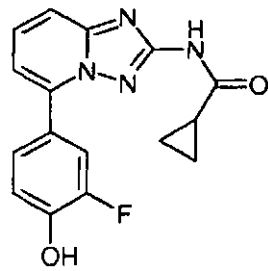
WW-093



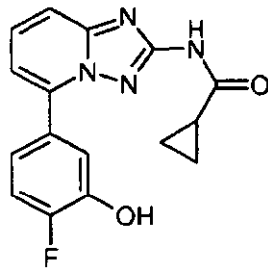
WW-094



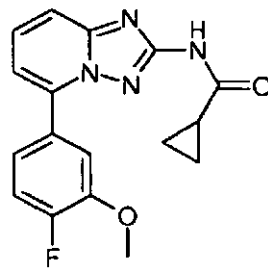
WW-095



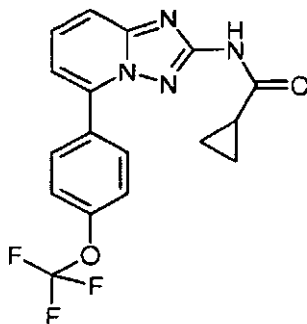
WW-096



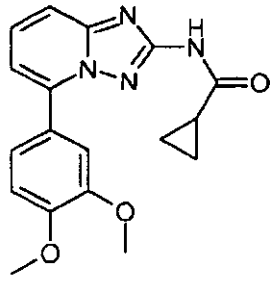
WW-097



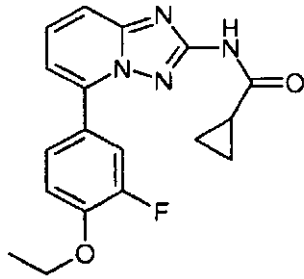
WW-098



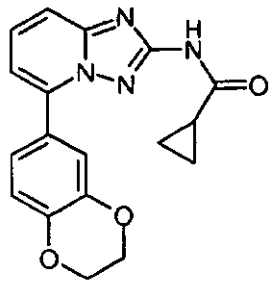
WW-099



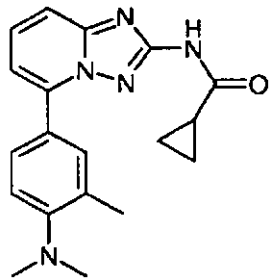
WW-100



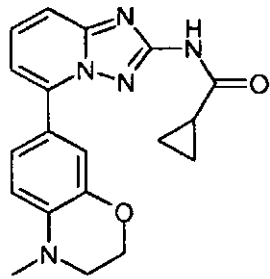
WW-101



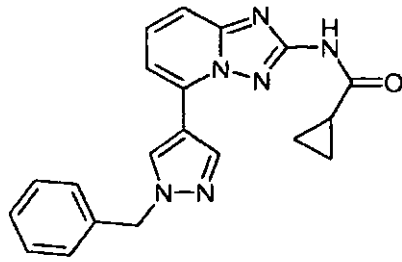
WW-102



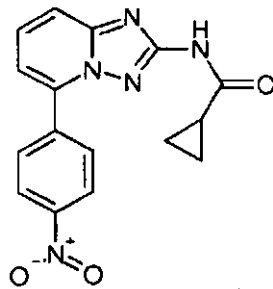
WW-103



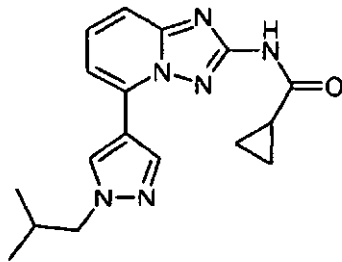
WW-104



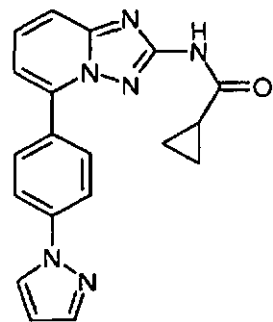
WW-105



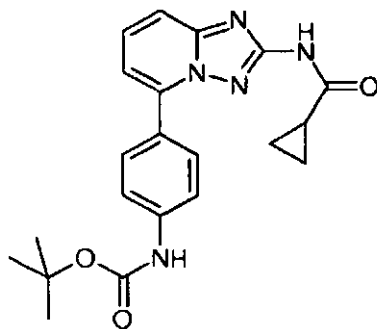
WW-107



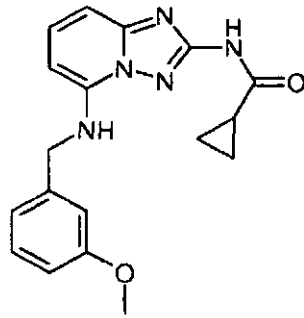
WW-108



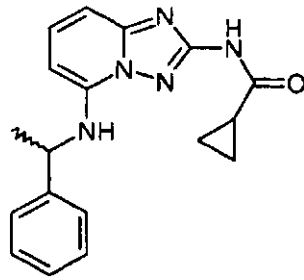
WW-109



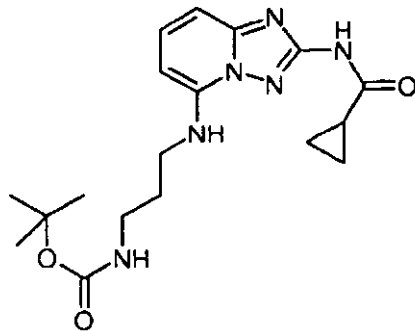
WW-110



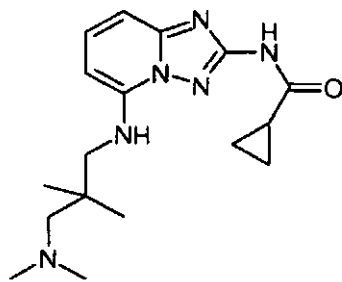
WW-112



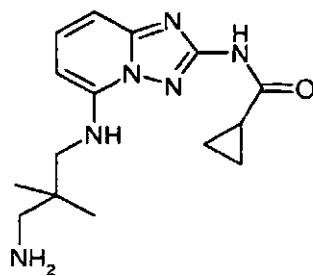
WW-113



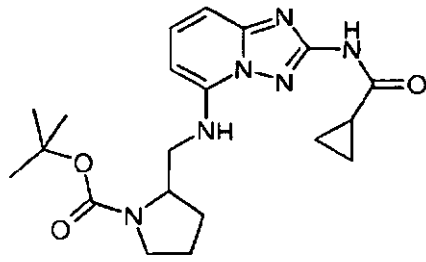
WW-114



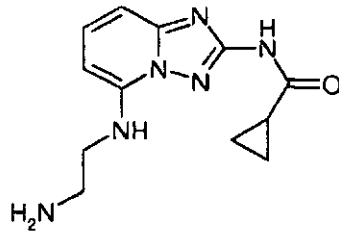
WW-115



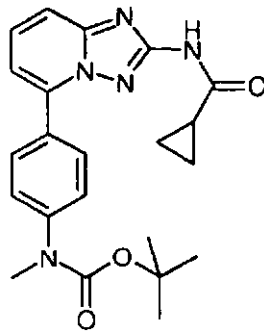
WW-116



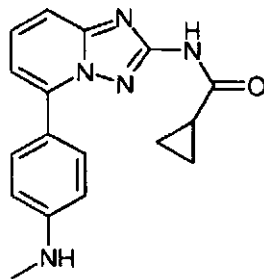
WW-117



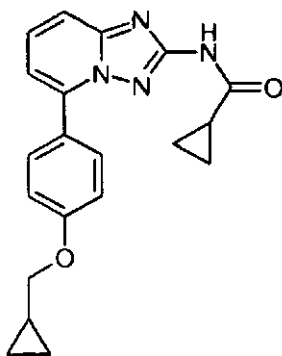
WW-118



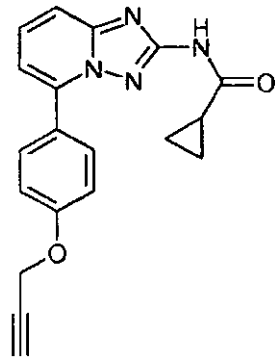
WW-119



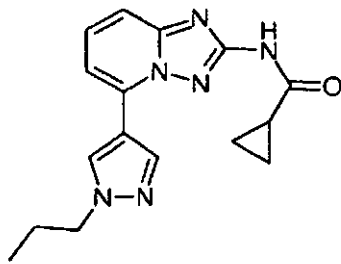
WW-120



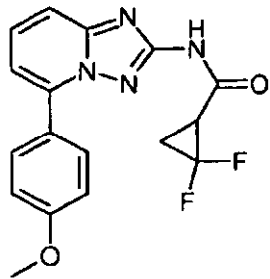
WW-121



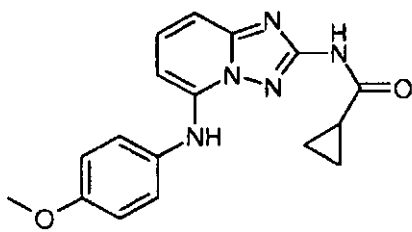
WW-122



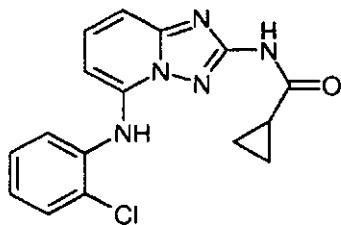
WW-124



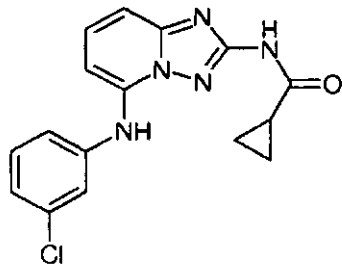
WW-125



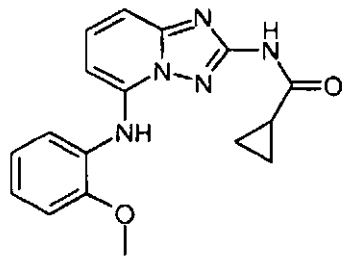
WW-127



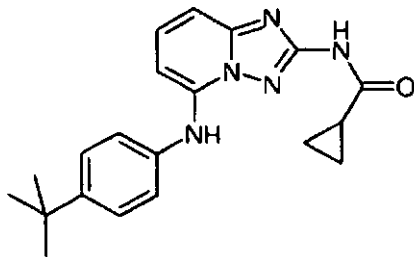
WW-128



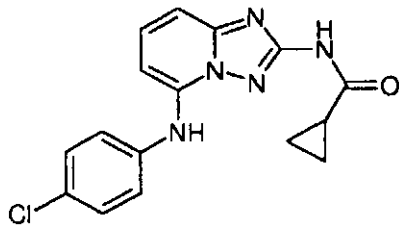
WW-129



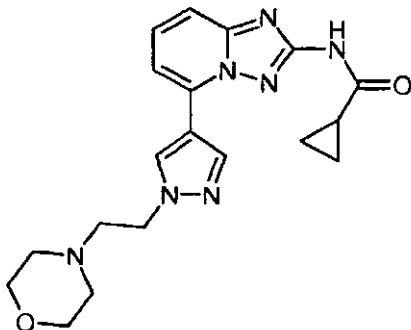
WW-130



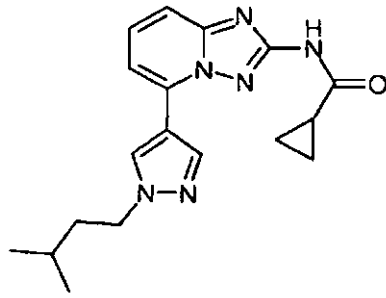
WW-131



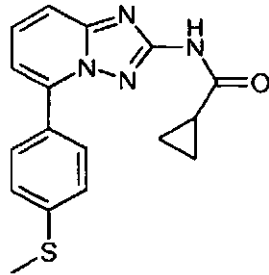
WW-132



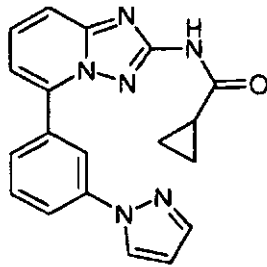
WW-134



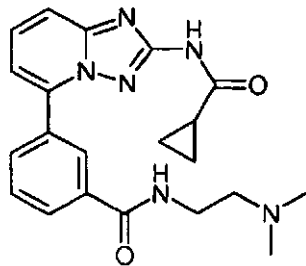
WW-135



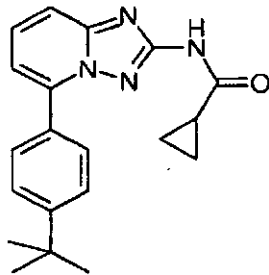
WW-136



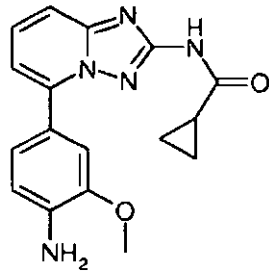
WW-137



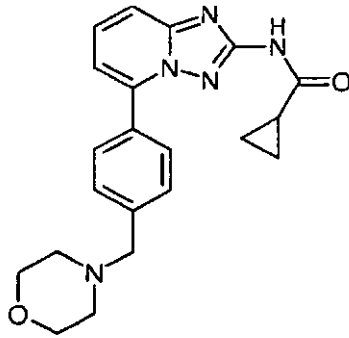
WW-138



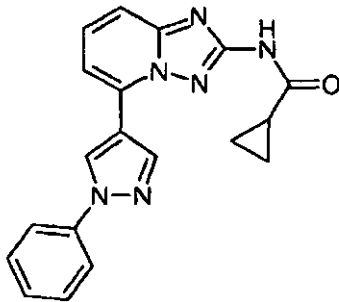
WW-139



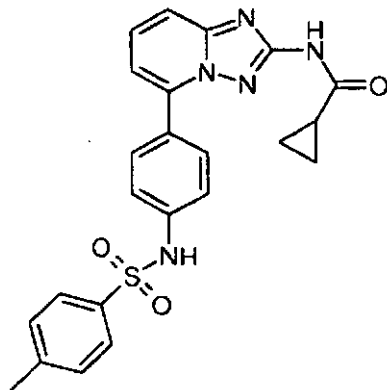
WW-140



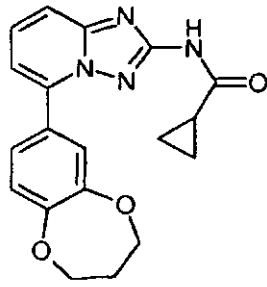
WW-141



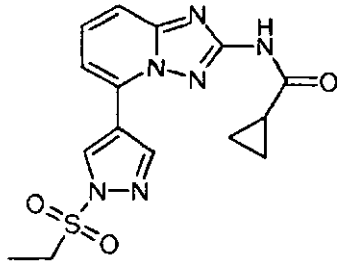
WW-142



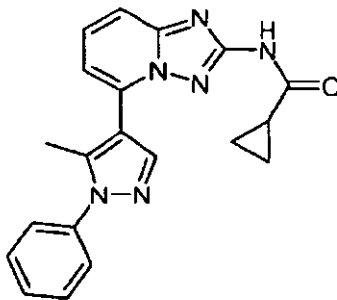
WW-143



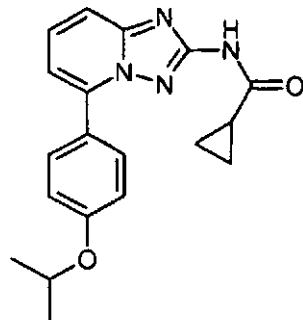
WW-144



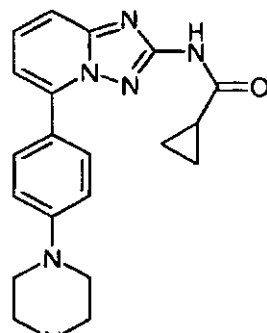
WW-147



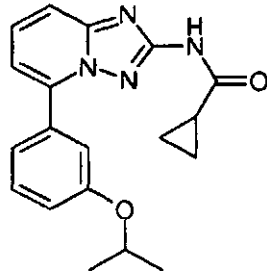
WW-148



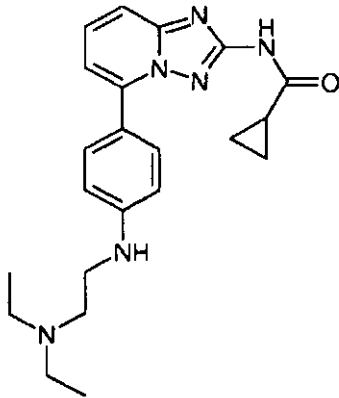
WW-150



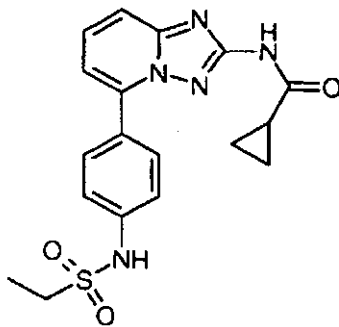
WW-151



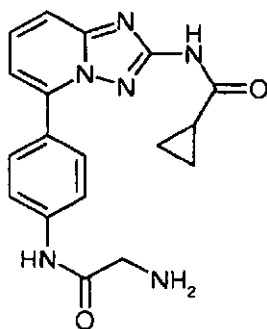
WW-152



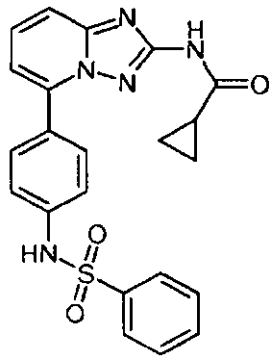
WW-153



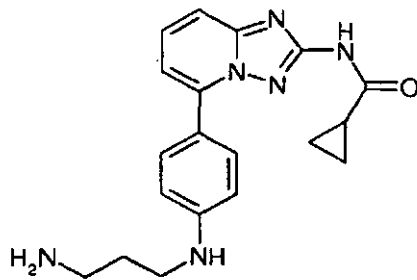
WW-154



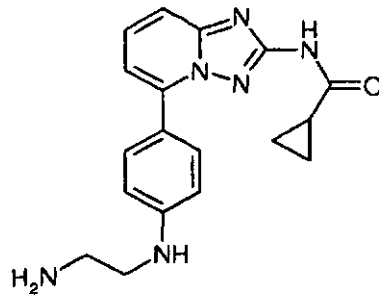
WW-155



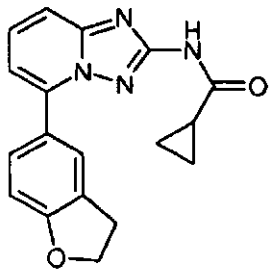
WW-156



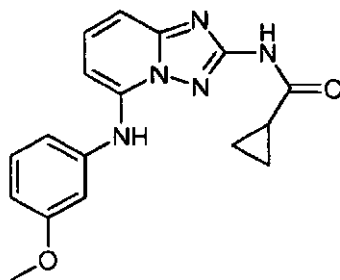
WW-157



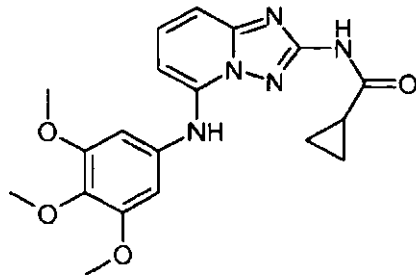
WW-158



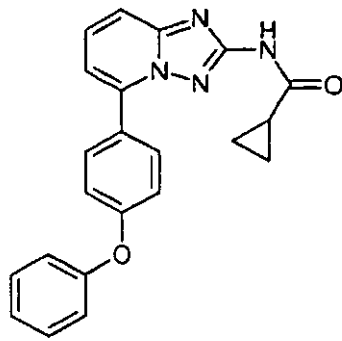
WW-159



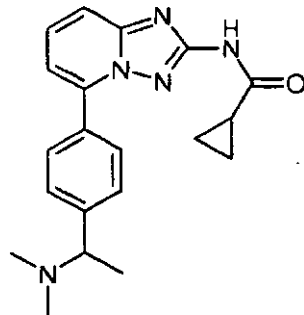
WW-160



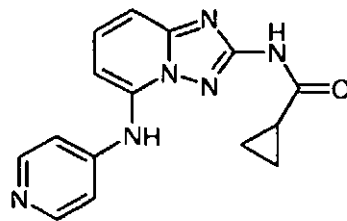
WW-161



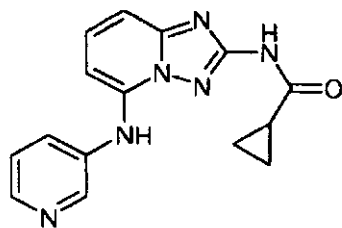
WW-162



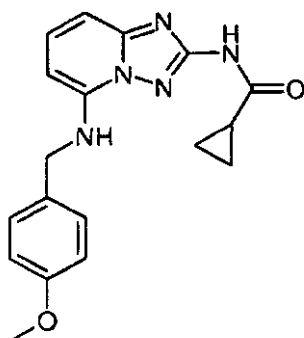
WW-163



WW-165



WW-166



WW-167

26. Una composición farmacéutica que comprende un compuesto de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 25, y un vehículo o diluyente farmacéuticamente aceptables.
- 5
27. Un compuesto de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 25, para su uso en el tratamiento del cuerpo humano o animal mediante terapia.
- 10
28. Un compuesto de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 25, para su uso en un método de tratamiento de:
- 15
- una afección proliferativa; o
 - cáncer; o
 - cáncer de tumor sólido; o
 - cáncer de tumor líquido; o
 - cáncer hematológico; o
 - cáncer de colon, cáncer gástrico, cáncer de mama, cáncer de pulmón, leucemia mieloide aguda, cáncer de tiroides, cáncer ocular, cáncer de próstata, cáncer de melanoma ocular, cáncer de ovario, cáncer renal, cáncer de piel o carcinoma de células escamosas.
- 20
29. Uso de un compuesto de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 25, en la preparación de un medicamento para el tratamiento de:
- 25
- una afección proliferativa; o
 - cáncer; o
 - cáncer de tumor sólido; o
 - cáncer de tumor líquido; o
 - cáncer hematológico; o
 - cáncer de colon, cáncer gástrico, cáncer de mama, cáncer de pulmón, leucemia mieloide aguda, cáncer de tiroides, cáncer ocular, cáncer de próstata, cáncer de melanoma ocular, cáncer de ovario, cáncer renal, cáncer de piel o carcinoma de células escamosas.
- 30