(19) OFICINA ESPAÑOLA DE PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA

(11) Número de publicación: **2 558 477**

(51) Int. Cl.:

C07D 491/048	(2006.01)	***C07D 403/14***	(2006.01)
C07D 471/04	(2006.01)	***C07D 417/04***	(2006.01)
C07D 495/04	(2006.01)	***C07D 417/14***	(2006.01)
C07D 487/04	(2006.01)	***C07D 491/04***	(2006.01)
A61K 31/4196	(2006.01)		
A61P 19/00	(2006.01)		
C07D 249/14	(2006.01)		
C07D 401/04	(2006.01)		
C07D 401/14	(2006.01)		
C07D 403/04	(2006.01)		

(12) TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA T3

(96) Fecha de presentación y número de la solicitud europea: **28.12.2007** **E 12002528 (3)**

(97) Fecha y número de publicación de la concesión europea: **14.10.2015** **EP 2476679**

(54) Título: **Triazoles sustituidos útiles como inhibidores de AXL**

(30) Prioridad:

29.12.2006 US 882893 P
05.01.2007 US 883713 P
15.11.2007 US 988352 P

(45) Fecha de publicación y mención en BOPI de la traducción de la patente:
04.02.2016

(73) Titular/es:

RIGEL PHARMACEUTICALS, INC. (100.0%)
1180 Veterans Boulevard
South San Francisco, CA 94080, US

(72) Inventor/es:

GOFF, DANE;
ZHANG, JING;
SYLVAIN, CATHERINE;
SINGH, RAJINDER;
YU, JIAXIN;
HECKRODT, THILO;
HOLLAND, SACHA y
DING, PINGYU

(74) Agente/Representante:

ISERN JARA, Jorge

ES 2 558 477 T3

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

DESCRIPCIÓN

Triazoles sustituidos útiles como inhibidores de AXL

Campo de la invención

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

Antecedentes de la invención

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

Axl (también conocido como UFO, ARK y Tyro7; números de acceso de nucleótidos NM_021913 y NMR_001699; números de acceso de proteínas NP_068713 y NP_001690) es una proteína tirosina cinasa receptora (RTK) que comprende un dominio de unión a ligando extracelular en el extremo C terminal y región citoplásmica en el *N*-terminal que contiene el dominio catalítico. El dominio extracelular de Axl posee una estructura única que yuxtapone repeticiones de inmunoglobulina y fibronectina Tipo III y recuerda la estructura de moléculas de adhesión de células neuronales. Axl y sus dos parientes próximos, Mer /Nyk y Sky (Tyro3 / Rse / Dtk), conocidos en conjunto como familia Tyro3 de RTK's, se unen todos y son estimulados en diversos grados por el mismo ligando, Gas6 (interrupción del crecimiento específico-6), una proteína secretada de ~ 76 kDa con una homología significativa con el regulador de la cascada de la coagulación, Proteína S. Además de la unión a ligandos, el dominio extracelular de Axl ha mostrado que sufre interacciones homofílicas que medían la agregación celular, lo que sugiere que puede darse una función importante de Axl para mediar la adhesión entre células.

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

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

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

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

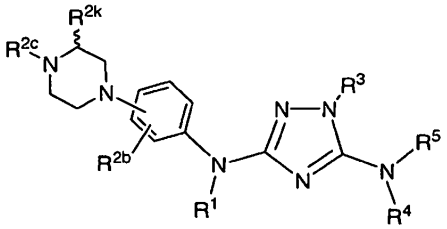
macular; retinopatía diabética y retinopatía de la prematuridad; enfermedad renal (incluyendo, aunque sin quedar limitados a, glomerulonefritis, nefropatía diabética y rechazo de trasplante renal), artritis reumatoide; osteoporosis, osteoartritis y cataratas.

El documento WO-A-2004/046120 se refiere a inhibidores de proteínas cinasas, composiciones farmacéuticas que comprenden los compuestos y el uso de las composiciones en el tratamiento de diversos trastornos.

Sumario de la invención

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

En particular, la presente invención se refiere a un compuesto de fórmula (Ia2):



(Ia2)

como un estereoisómero o mezcla del mismo, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo;
en la que:

R^1, R^4 y R^5 se seleccionan cada uno, de forma independiente, del grupo que consiste en hidrógeno y alquilo;

R^{2b} se selecciona entre el grupo que consiste en hidrógeno, halo, haloalquilo, , $-R^{9b}-OR^{8b}$, $-R^{9b}-C(O)OR^{8b}$, $-R^{9b}-N(R^{6b})R^{7b}$ y $-R^{9b}-C(O)N(R^{6b})R^{7b}$, en donde cada R^{6b}, R^{7b} y R^{8b} se selecciona independientemente del grupo que consiste en hidrógeno, alquilo, haloalquilo, arilo y aralquilo, y cada R^{9b} se selecciona independientemente del grupo que consiste en un enlace directo y una cadena de alquileno lineal o ramificada;

R^{2k} se seleccionan entre el grupo que consiste en hidrógeno y alquilo;

R^2 y R^3 se seleccionan juntos de uno de los siguientes:

(1) R^{2c} es biciclo[2.2.1]heptanilo opcionalmente sustituido y R^3 es piridinilo opcionalmente sustituido con uno o más sustituyentes seleccionados entre el grupo que consiste en halo, haloalquilo, alquilo, arilo opcionalmente sustituido, heteroarilo opcionalmente sustituido, heterociclilo opcionalmente sustituido, heterociclilalquenilo opcionalmente sustituido, $-R^9-OR^8$, $-R^9-OC(O)-R^8$, $-R^9-N(R^6)R^7$, $-R^9-C(O)R^8$, $-R^9-C(O)OR^8$, $-R^9-C(O)N(R^6)R^7$, $-R^9-N(R^6)C(O)OR^8$, $-R^9-N(R^6)C(O)R^8$, $-R^9-N(R^6)S(O)_tR^8$ (en el que t es 1 o 2), $-R^9-S(O)_tOR^8$ (en el que t es 1 o 2), $-R^9-S(O)_pR^8$ (en el que p es 0, 1 o 2) y $-R^9-S(O)_tN(R^6)R^7$ (en el que t es 1 o 2);

(2) R^{2c} se selecciona entre el grupo que consiste en $-C(O)R^8$, hidrógeno y alquilo y R^3 es quinazolinilo, isoquinolinilo o naftiridinonilo en el que cada uno está opcionalmente sustituido con uno o más sustituyentes seleccionados entre el grupo que consiste en oxo, halo, haloalquilo, alquilo, arilo opcionalmente sustituido, heteroarilo opcionalmente sustituido, heterociclilo opcionalmente sustituido, heterociclilalquenilo opcionalmente sustituido, $-R^9-OR^8$, $-R^9-OC(O)-R^8$, $-R^9-N(R^6)R^7$, $-R^9-C(O)R^8$, $-R^9-C(O)OR^8$, $-R^9-C(O)N(R^6)R^7$, $-R^9-N(R^6)C(O)OR^8$, $-R^9-N(R^6)C(O)R^8$, $-R^9-N(R^6)S(O)_tR^8$ (en el que t es 1 o 2), $-R^9-S(O)_tOR^8$ (en el que t es 1 o 2), $-R^9-S(O)_pR^8$ (en el que p es 0, 1 o 2) y $-R^9-S(O)_tN(R^6)R^7$ (en el que t es 1 o 2);

(3) R^{2c} es un cicloalquilo no puenteado opcionalmente sustituido y R^3 es quinazolinilo o isoquinolinilo en el que cada uno está opcionalmente sustituido con uno o más sustituyentes seleccionados entre el grupo que consiste en oxo, halo, haloalquilo, alquilo, arilo opcionalmente sustituido, heteroarilo opcionalmente sustituido, heterociclilo opcionalmente sustituido, heterociclilalquenilo opcionalmente sustituido, $-R^9-OR^8$, $-R^9-OC(O)-R^8$, $-R^9-N(R^6)R^7$, $-R^9-C(O)R^8$, $-R^9-C(O)OR^8$, $-R^9-C(O)N(R^6)R^7$, $-R^9-N(R^6)C(O)OR^8$, $-R^9-N(R^6)C(O)R^8$, $-R^9-N(R^6)S(O)_tR^8$ (en el que t es 1 o 2), $-R^9-S(O)_tOR^8$ (en el que t es 1 o 2), $-R^9-S(O)_pR^8$ (en el que p es 0, 1 o 2) y $-R^9-S(O)_tN(R^6)R^7$ (en el que t es 1 o 2);

(4) R_{2c} se selecciona entre el grupo que consiste en biciclo[2.2.1]heptanilo opcionalmente sustituido, biciclo[3.2.0]heptan-6-ilo opcionalmente sustituido, biciclo[3.3.1]nonanilo opcionalmente sustituido y adamantanilo opcionalmente sustituido y R^3 es quinazolinilo, quinoxalinilo, benzo[*d*]tiazolilo, isoquinolinilo, tieno[3,2-*d*]piridazinilo, furo[3,2-*c*]piridinilo, tieno[2,3-*d*]pirimidinilo y tieno[3,2-*d*]pirimidinilo, donde cada uno está opcionalmente sustituido con uno o más sustituyentes seleccionados entre el grupo que consiste en oxo, halo, haloalquilo, alquilo, arilo opcionalmente sustituido, heteroarilo opcionalmente sustituido, heterocicliclo opcionalmente sustituido, heterociclilalquenilo opcionalmente sustituido, $-R^9-OR^8$, $-R^9-OC(O)-R^8$, $-R^9-N(R^6)R^7$, $-R^9-C(O)R^8$, -

R^9-C(O)OR^8, -R^9-C(O)N(R^6)R^7, -R^9-N(R^6)C(O)OR^8, -R^9-N(R^6)C(O)R^8, -R^9-N(R^6)S(O)$_tR^8$ (en el que t es 1 o 2), -R^9-S(O)$_tOR^8$ (en el que t es 1 o 2), -R^9-S(O)$_pR^8$ (en el que p es 0,1 o 2) y -R^9-S(O)$_tN(R^6)R^7$ (en el que t es 1 o 2);

(5) R^{2c} se selecciona entre el grupo que consiste en -C(O)R^8, hidrógeno y alquilo y R^3 es 5,6-dihidrobenzo[h]quinazolinilo o 5,6-dihidrobenzo[h]cinnolin-3-il en el que cada uno está opcionalmente sustituido con uno o más sustituyentes seleccionados entre el grupo que consiste en oxo, halo, haloalquilo, alquilo, arilo opcionalmente sustituido, heteroarilo opcionalmente sustituido, heterociclilo opcionalmente sustituido, heterociclilalquenilo opcionalmente sustituido, -R^9-OR^8, -R^9-OC(O)-R^8, -R^9-N(R^6)R^7, -R^9-C(O)R^8, -R^9-C(O)OR^8, -R^9-C(O)N(R^6)R^7, -R^9-N(R^6)C(O)OR^8, -R^9-N(R^6)C(O)R^8, -R^9-N(R^6)S(O)$_tR^8$ (en el que t es 1 o 2), -R^9-S(O)$_tOR^8$ (en el que t es 1 o 2), -R^9-S(O)$_pR^8$ (en el que p es 0, 1 o 2) y -R^9-S(O)$_tN(R^6)R^7$ (en el que t es 1 o 2);

(6) R^{2c} es un cicloalquilo no puenteado opcionalmente sustituido y R^3 es 5,6-dihidrobenzo[*h*]quinazolinilo, 5,6-dihidrobenzo[*h*]cinnolinilo o fenantridinilo en el que cada uno está opcionalmente sustituido con uno o más sustituyentes seleccionados entre el grupo que consiste en oxo, halo, haloalquilo, alquilo, arilo opcionalmente sustituido, heteroarilo opcionalmente sustituido, heterociclilo opcionalmente sustituido, heterociclilalquenilo opcionalmente sustituido, -R^9-OR^9, -R^9-OC(O)-R^8, -R^8-N(R^6)R^7, -R^9-C(O)R^8, -R^9-C(O)OR^8, -R^9-C(O)N(R^6)R^7, -R^9-N(R^6)C(O)OR^8, -R^9-N(R^6)C(O)R^8, -R^9-N(R^6)S(O)$_tR^8$ (en el que t es 1 o 2), -R^9-S(O)$_tOR^8$ (en el que t es 1 o 2), -R^9-S(O)$_pR^8$ (en el que p es 0, 1 o 2) y -R^9-S(O)$_tN(R^6)R^7$ (en el que t es 1 o 2); o

(7) R^{2c} está opcionalmente sustituido biciclo[2.2.1]heptanilo y R3 es 6,7-dihidro-5*H*-ciclopenta[4,5]tieno[2,3-*d*]pirimidinilo o pirido[2,3-b]pirimido[4,5-d]tiofenoilo en el que cada uno está opcionalmente sustituido con uno o más sustituyentes seleccionados entre el grupo que consiste en oxo, halo, haloalquilo, alquilo, arilo opcionalmente sustituido, heteroarilo opcionalmente sustituido, heterociclilo opcionalmente sustituido, heterociclilalquenilo opcionalmente sustituido, -R^9-OR^8, -R^9-OC(O)-R^8, -R^9-N(R^6)R^7, -R^9-C(O)R^8, -R^9-C(O)OR^8, -R^9-C(O)N(R^6)R^7, -R^9-N(R^6)C(O)OR^8, -R^9-N(R^6)C(O)R^8, -R^9-N(R^6)S(O)$_tR^8$ (en el que t es 1 o 2), -R^9-S(O)$_tOR^8$ (en el que t es 1 o 2), -R^9-S(O)pR^8 (en el que p es 0, 1 o 2) y -R^9-S(O)$_tN(R^6)R^7$ (en el que t es 1 o 2);

cada R^6 y R^7 se selecciona independientemente entre el grupo que consiste en hidrógeno, alquilo, haloalquilo, hidroxialquilo, arilo opcionalmente sustituido, aralquilo opcionalmente sustituido, cicloalquilo opcionalmente sustituido, cicloalquilalquilo opcionalmente sustituido, heterociclilo opcionalmente sustituido heterociclilo, heterociclilalquilo opcionalmente sustituido, heteroarilo opcionalmente sustituido, heteroarilalquilo opcionalmente sustituido, -R^{10}-OR^8, -R^{10}-CN, -R^{10}-NO_2, -R^{10}-N(R^8)$_2$, -R^{10}-C(O)OR^8 y -R^{10}-C(O)N(R^8)$_2$, o cualquier R^6 y R^7, junto con nitrógeno común al que ambos están unidos, forman un *N*-heteroarilo opcionalmente sustituido o un *N*-heterociclilo opcionalmente sustituido;

cada R^8 se selecciona independientemente entre el grupo que consiste en hidrógeno, alquilo, haloalquilo, arilo opcionalmente sustituido, aralquilo opcionalmente sustituido, aralquinilo opcionalmente sustituido, cicloalquilo opcionalmente sustituido, cicloalquilalquilo opcionalmente sustituido, heterociclilo opcionalmente sustituido, heterociclilalquilo opcionalmente sustituido, heteroarilo opcionalmente sustituido y heteroarilalquilo opcionalmente sustituido;

cada R^9 se selecciona independientemente entre el grupo que consiste en un enlace directo y una cadena de alquileno lineal o ramificado opcionalmente sustituido; y

cada R^{10} es una cadena de alquileno lineal o ramificado opcionalmente sustituido.

En otro aspecto, la presente invención se refiere a composiciones farmacéuticas que comprenden un excipiente farmacéuticamente aceptable y una cantidad terapéuticamente eficaz de un compuesto de fórmula (Ia2), como se ha descrito anteriormente, como un estereoisómero aislado o una de sus mezclas o una de sus sales farmacéuticamente aceptables.

En otro aspecto, la presente invención se refiere a un compuesto de fórmula (Ia2) para su uso en el tratamiento de una enfermedad o estado patológico asociado con actividad de Axl en un mamífero, que comprende administrar a un mamífero una cantidad terapéuticamente eficaz de un compuesto de fórmula (Ia2), como se ha descrito anteriormente, como un estereoisómero aislado o una de sus mezclas, o una de sus sales farmacéuticamente aceptables, o una cantidad terapéuticamente eficaz de una composición farmacéutica que comprende un excipiente farmacéuticamente aceptable y un compuesto de fórmula (Ia2), como se ha descrito anteriormente, como un estereoisómero aislado o una de sus mezclas, o una de sus sales farmacéuticamente aceptables.

Descripción detallada de la invención

Las realizaciones preferidas de la invención se muestran en las reivindicaciones en la siguiente memoria descriptiva.

Definiciones

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

"Amino" se refiere al radical -NH_2.

"Carboxi" se refiere al radical -C(O)OH.
"Ciano" se refiere al radical -CN.
"Nitro" se refiere al radical $-NO_2$.
"Oxa" se refiere al radical -O-.
"Oxo" se refiere al radical =O.
"Tioxo" se refiere al radical =S.

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

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

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

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

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

alquilo, haloalquilo, cicloalquilo, cicloalquilalquilo, arilo, aralquilo, heterociclilo, heterociclilalquilo, heteroarilo o heteroarilalquilo.

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

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

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

"Arilo" se refiere a un radical de sistema de anillo hidrocarbonado que comprende hidrógeno, 6 a 14 átomos de carbono y al menos un anillo aromático. Para los propósitos de la presente invención, el radical arilo puede ser un sistema monocíclico, bicíclico o tricíclico y puede incluir sistema de anillos espiro. Un radical arilo está habitualmente, aunque no necesariamente, unido a la molécula principal a través de un anillo aromático del radical. Para los propósitos de la presente invención, un radical "arilo" tal como se define en el presente documento, puede contener anillos que tengan más de 7 miembros y no puede contener anillos en los que dos átomos del anillo no adyacentes de los mismos estén conectados a través de un átomo o un grupo de átomos (es decir, un sistema de anillos con puente). Radicales arilo incluyen los obtenidos a partir de acenaftileno, antraceno, azuleno, benceno, 6,7,8,9-tetrahidro-5H-benzo[7]anuleno, fluoreno, *as*-indaceno, *s*-indaceno, indano, indeno, naftaleno, fenaleno y fenantreno. A no ser que se indique de otro modo de forma específica en la memoria descriptiva, la expresión "arilo opcionalmente sustituido" pretende incluir radicales arilo opcionalmente sustituidos con uno o más sustituyentes seleccionados de forma independiente del grupo que consiste en alquilo, alquenilo, alquinilo, halo, haloalquilo, haloalquenilo, haloalquinilo, ciano, nitro, arilo opcionalmente sustituido, aralquilo opcionalmente sustituido, aralquenilo opcionalmente sustituido, aralquinilo opcionalmente sustituido, cicloalquilo opcionalmente sustituido, cicloalquilalquilo opcionalmente sustituido, cicloalquilalquenilo opcionalmente sustituido, cicloalquilalquinilo opcionalmente sustituido, heterociclilo opcionalmente sustituido, heterociclilalquilo opcionalmente sustituido, heterociclilalquenilo opcionalmente sustituido, heterociclilalquinilo opcionalmente sustituido, heteroarilo opcionalmente sustituido, heteroarilalquilo opcionalmente sustituido, heteroarilalquenilo opcionalmente sustituido, heteroarilalquinilo opcionalmente sustituido, $-R^{21}-OR^{20}$, $-R^{21}-OC(O)-R^{20}$, $-R^{21}-N(R^{20})_2$, $-R^{21}-C(O)R^{20}$, $-R^{21}-C(O)OR^{20}$, $-R^{21}-C(O)N(R^{20})_2$, $-R^{21}-O-R^{22}-C(O)N(R^{20})_2$, $-R^{21}-N(R^{20})C(O)OR^{20}$, $-R^{21}-N(R^{20})C(O)R^{20}$, $-R^{21}-N(R^{20})S(O)_tR^{20}$ (en el que t es 1 o 2), $-R^{21}-S(O)_tOR^{20}$ (en el que t es 1 o 2), $-R^{21}-S(O)_pR^{20}$ (en el que p es 0, 1 o 2) y $-R^{21}-S(O)_tN(R^{20})_2$ (en el que t es 1 o 2), donde cada R^{20} se selecciona de forma independiente del grupo que consiste en hidrógeno, alquilo, haloalquilo, cicloalquilo opcionalmente sustituido, cicloalquilalquilo opcionalmente sustituido, arilo opcionalmente sustituido, aralquilo opcionalmente sustituido, heterociclilo opcionalmente sustituido, heterociclilalquilo opcionalmente sustituido, heteroarilo opcionalmente sustituido y heteroarilalquilo opcionalmente sustituido, o dos R^{20}, junto con el nitrógeno común al que están unidos ambos, pueden formar, opcionalmente, un *N*-heterociclilo opcionalmente sustituido o un *N*-heteroarilo opcionalmente sustituido, cada R^{21} es, de forma independiente, un enlace directo o una cadena alquileno o alquenileno lineal o ramificada, y R^{22} es una cadena alquileno o alquenilo lineal o ramificada.

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

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

de cadena alquenileno del radical aralquenilo puede estar opcionalmente sustituida como se ha definido anteriormente para un grupo alquenileno.

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

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

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

"Cicloalquilo" se refiere a un radical hidrocarbonado monocíclico o policíclico, no aromático estable que consiste únicamente en átomos de carbono y de hidrógeno, que puede incluir sistemas de anillos espiro o con puente, que tienen de tres a quince átomo de carbono, preferentemente que tienen de tres a diez átomos de carbono, más preferentemente de cinco a siete átomos de carbono y que es saturado o insaturado, y está unido al resto de la molécula por un enlace sencillo. Para los propósitos de la presente invención, un sistema de anillos con puente es un sistema en el que dos átomos de anillo no adyacentes del mismo están conectados a través de un átomo o grupo de átomos. Radicales cicloalquilo monocíclicos incluyen radicales cicloalquilo sin puente, por ejemplo, ciclopropilo, ciclobutilo, ciclopentilo, ciclohexilo, cicloheptilo y ciclooctilo. Radicales policíclicos incluyen radicales cicloalquilo condensados, espiro y con puente, por ejemplo, radicales C_{10} tales como adamantanilo (con puente) y decalinilo (condensado) y radicales C_7 tales como biciclo[3.2.0]heptanilo (condensado), norbornanilo y norbornenilo (con puente), así como radicales policíclicos sustituidos, por ejemplo, radicales C_7 sustituidos tales como 7,7-dimetilbiciclo[2.2.1]heptanilo (con puente). A no ser que se indique de otro modo de forma específica en la memoria descriptiva, los radicales cicloalquilo definidos en el presente documento pueden ser "opcionalmente sustituidos" con uno o más sustituyentes seleccionados de forma independiente del grupo que consiste en alquilo, alquenilo, alquinilo, halo, haloalquilo, haloalquenilo, haloalquinilo, oxo, tioxo, ciano, nitro, arilo opcionalmente sustituido, aralquilo opcionalmente sustituido, aralquenilo opcionalmente sustituido, aralquinilo opcionalmente sustituido, cicloalquilo opcionalmente sustituido, cicloalquilalquilo opcionalmente sustituido, cicloalquilalquenilo opcionalmente sustituido, cicloalquilalquinilo opcionalmente sustituido, heterociclilo opcionalmente sustituido, heterociclilalquilo opcionalmente sustituido, heterociclilalquenilo opcionalmente sustituido, heterociclilalquinilo opcionalmente sustituido, heteroarilo opcionalmente sustituido, heteroarilalquilo opcionalmente sustituido, heteroarilalquenilo opcionalmente sustituido, heteroarilalquinilo opcionalmente sustituido, $-R^{21}-OR^{20}$, $-R^{21}-OC(O)-R^{20}$, $-R^{21}-N(R^{20})_2$, $-R^{21}-C(O)R^{21}$, $-R^{21}-C(O)OR^{20}$, $-R^{21}-(O)N(R^{20})_2$, $-R^{21}-(R^{20}C(O)OR^{20}$, $-R^{21}-N(R^{20})CR^{20}$, $-R^{21}-N(R^{20})S(O)_tR^{20}$ (en el que t es 1 o 2), $-R^{21}-S(O)_tOR^{20}$ (en el que t es 1 o 2), $-R^{21}-S(O)_pR^{20}$ (en el que p es 0, 1 o 2) y $-R^{21}-S(O)_tN(R^{20})_2$ (en el que t es 1 o 2), donde cada R^{20} se selecciona, de forma independiente, del grupo que consiste en hidrógeno, alquilo, haloalquilo, cicloalquilo opcionalmente sustituido, cicloalquilalquilo opcionalmente sustituido, arilo opcionalmente sustituido, aralquilo opcionalmente sustituido, heterociclilo opcionalmente sustituido, heterociclilalquilo opcionalmente sustituido, heteroarilo opcionalmente sustituido y heteroarilalquilo opcionalmente sustituido, o dos R^{20}, junto con el nitrógeno común al que están unidos ambos, pueden formar, opcionalmente, un *N*-heterociclilo opcionalmente sustituido o un *N*-heteroarilo opcionalmente sustituido, y cada R^{21} es, de forma independiente, un enlace directo o una cadena alquileno o alquenileno lineal o ramificada.

"Cicloalquilalquilo" se refiere a un radical de la fórmula $-R_bR_g$ en la que R_b es una cadena alquileno como se ha definido anteriormente y R_g es un radical cicloalquilo como se ha definido anteriormente. La cadena alquileno y el radical cicloalquilo pueden estar opcionalmente sustituidos como se ha definido anteriormente.

"Cicloalquilalquenilo" se refiere a un radical de la fórmula $-R_dR_g$ en la que R_d es una cadena alquenileno como se ha definido anteriormente y R_g es un radical cicloalquilo como se ha definido anteriormente. La cadena alquenileno y el radical cicloalquilo radical pueden estar opcionalmente sustituidos como se ha definido anteriormente.

"Cicloalquilalquinilo" se refiere a un radical de la fórmula $-R_eR_g$ en la que R_e es un radical alquinileno como se ha definido anteriormente y R_g es un radical cicloalquilo como se ha definido anteriormente. La cadena alquenileno y el radical cicloalquilo radical pueden estar opcionalmente sustituidos como se ha definido anteriormente.

"Halo" se refiere a bromo, cloro, flúor o yodo.

"Haloalquilo" se refiere a un radical alquilo, como se ha definido anteriormente, que está sustituido con uno o más radicales halo, como se ha definido anteriormente, por ejemplo, trifluorometilo, difluorometilo, triclorometilo, 2,2,2-trifluoroetilo, 1-tluorometil-2-fluoroetilo, 3-bromo-2-fluoropropilo y 1-bromometil-2-bromoetilo. La parte alquilo del radical haloalquilo puede estar opcionalmente sustituida como se ha definido anteriormente para un radical alquilo.

"Haloalcoxi" se refiere a un radical alcoxi, como se ha definido anteriormente, que está sustituido con uno o más radicales halo, como se ha definido anteriormente, por ejemplo, trifluorometoxi, difluorometoxi, triclorometoxi y 2,2,2-trifluoroetoxi. La parte alcoxi del radical haloalcoxi puede estar opcionalmente sustituida como se ha definido anteriormente para un radical alcoxi.

"Haloalquenilo" se refiere a un radical alquenilo, como se ha definido anteriormente, que está sustituido con uno o más radicales halo, como se ha definido anteriormente. La parte alquenilo del radical haloalquilo puede estar opcionalmente sustituida como se ha definido anteriormente para un radical alquenilo.

"Haloalquinilo" se refiere a un radical alquinilo, como se ha definido anteriormente, que está sustituido con uno o más radicales halo, como se ha definido anteriormente. La parte alquinilo del radical haloalquilo puede estar opcionalmente sustituida como se ha definido anteriormente para un radical alquinilo.

"Heterociclilo" se refiere a un radical no aromático de 3 a 18 miembros estable que comprende de uno a doce átomos de carbono y de uno a seis heteroátomos seleccionados del grupo que consiste en nitrógeno, oxígeno y azufre. A no ser que se indique de otro modo de forma específica en la memoria descriptiva, el radical heterociclilo puede ser un sistema de anillos monocíclico, bicíclico, tricíclico o tetracíclico, que puede incluir sistemas de anillo espiro o con puente; y los átomos de nitrógeno, carbono o azufre en el radical heterociclilo pueden estar opcionalmente oxidados; el átomo de nitrógeno puede estar opcionalmente cuaternizado; y el radical heterociclilo puede estar parcial o totalmente saturado. Ejemplos de tales radicales heterociclilo incluyen dioxolanilo, 1,4-diazepanilo, decahidroisoquinolilo, imidazolinilo, imidazolidinilo, isotiazolidinilo, isoxazolidinilo, morfolinilo, octahidroindolilo, octahidroisoindolilo, octahidro-1*H*-pirrolo[3,2-c]piridinilo, octahidro-1*H*-pirrolo[2,3-c]piridinilo, octahidro-1*H*-pirrolo[2,3-b]piridinilo, octahidro-1*H*-pirrolo[3,4-*b*]piridinilo, octahidropirrolo[3,4-*c*]pirrolilo, octahidro-1*H*-pirido[1,2-*a*]pirazinilo, 2-oxopiperazinilo, 2-oxopiperidinilo, 2-oxopirrolidinilo, oxazolidinilo, piperidinilo, piperazinilo, 4-piperidonilo, pirrolidinilo, pirazolidinilo, quinuclidinilo, tiazolidinilo, tetrahidrofuranilo, tienil[1,3]ditianilo, tritianilo, tetrahidropiranilo, tiomorfolinilo, tiamorfolinilo, 1-oxo-tiomorfolinilo, 1,1-dioxo-tiomorfolinilo, azetidinilo, octahidropirrolo[3,4-c]pirrolilo, octahidropirrolo[3,4-b]pirrolilo, decahidropirazino[1,2-a]azepinilo, azepanilo, azabiciclo[3.2.1]octilo y 2,7-diazaspiro[4.4]nonanilo. A no ser que se indique de otro modo de forma específica en la memoria descriptiva, la expresión "heterociclilo opcionalmente sustituido" pretende incluir radicales heterociclilo como se han definido anteriormente que están opcionalmente sustituidos con uno o más sustituyentes seleccionados del grupo que consiste en alquilo, alquenilo, alquinilo, halo, haloalquilo, haloalquenilo, haloalquinilo, oxo, tioxo, ciano, nitro, arilo opcionalmente sustituido, aralquilo opcionalmente sustituido, aralquenilo opcionalmente sustituido, aralquinilo opcionalmente sustituido, cicloalquilo opcionalmente sustituido, cicloalquilalquilo opcionalmente sustituido, cicloalquilalquenilo opcionalmente sustituido, cicloalquilalquinilo opcionalmente sustituido, heterociclilo opcionalmente sustituido, heterociclilalquilo opcionalmente sustituido, heterociclilalquenilo opcionalmente sustituido, heterociclilalquinilo opcionalmente sustituido, heteroarilo opcionalmente sustituido, heteroarilalquilo opcionalmente sustituido, heteroarilalquenilo opcionalmente sustituido, heteroarilalquinilo opcionalmente sustituido, $-R^{21}-OR^{20}$, $-R^{21}-OC(O)-R^{20}$, $-R^{21}-N(R^{20})_2$, $-R^{21}-C(O)R^{20}$, $-R^{21}-C(O)OR^{20}$, $-R^{21}-C(O)N(R^{20})_2$, $-R^{21}-N(R^{20})C(O)OR^{20}$, $-R^{21}-N(R^{20})C(O)R^{20}$, $-R^{21}-N(R^{20})S(O)_tR^{20}$ (en el que t es 1 o 2), $-R^{21}-S(O)_tOR^{20}$ (en el que t es 1 o 2), $-R^{21}-S(O)_pR^{20}$ (en el que p es 0, 1 o 2) y $-R^{21}-S(O)_tN(R^{20})_2$ (en el que t es 1 o 2), donde cada R^{20} se selecciona, de forma independiente, del grupo que consiste en hidrógeno, alquilo, haloalquilo, cicloalquilo opcionalmente sustituido, cicloalquilalquilo opcionalmente sustituido, arilo opcionalmente sustituido, aralquilo opcionalmente sustituido, heterociclilo opcionalmente sustituido, heterociclilalquilo opcionalmente sustituido, heteroarilo opcionalmente sustituido y heteroarilalquilo opcionalmente sustituido, o dos R^{20}, junto con el nitrógeno común al que están unidos ambos, pueden formar, opcionalmente, un *N*-heterociclilo opcionalmente sustituido o un *N*-heteroarilo opcionalmente sustituido, y cada R^{21} es, de forma independiente, un enlace directo o una cadena alquileno o alquenileno lineal o ramificada.

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

"Heterociclilalquilo" se refiere a un radical de la fórmula $-R_bR_h$ en la que R_b es una cadena alquileno como se ha definido anteriormente y R_h es un radical heterociclilo como se ha definido anteriormente, y si el heterociclilo es un heterociclilo que contiene nitrógeno, el heterociclilo puede estar unido al radical alquilo en el átomo de nitrógeno. La cadena alquileno del radical heterociclilalquilo puede estar opcionalmente sustituida como se ha definido anteriormente para una cadena alquileno. La parte heterociclilo del radical heterociclilalquilo puede estar opcionalmente sustituida como se ha definido anteriormente para un radical heterociclilo.

"Heterociclilalquenilo" se refiere a un radical de la fórmula $-R_dR_h$ en la que R_d es una cadena alquenileno como se ha definido anteriormente y R_h es un radical heterociclilo como se ha definido anteriormente, y si el heterociclilo es un heterociclilo que contiene nitrógeno, el heterociclilo puede estar unido al radical alquilo en el átomo de nitrógeno. La cadena alquenileno del radical heterociclilalquenilo puede estar opcionalmente sustituida como se ha definido anteriormente para una cadena alquenileno. La parte heterociclilo del radical heterociclilalquenilo puede estar opcionalmente sustituida como se ha definido anteriormente para un radical heterociclilo.

"Heterociclilalquinilo" se refiere a un radical de la fórmula $-R_eR_h$ en la que R_e es una cadena alquinileno como se ha definido anteriormente y R_h es un radical heterociclilo como se ha definido anteriormente, y si el heterociclilo es un heterociclilo que contiene nitrógeno, el heterociclilo puede estar unido al radical alquilo en el átomo de nitrógeno. La cadena alquinileno del radical heterociclilalquinilo puede estar opcionalmente sustituida como se ha definido anteriormente para una cadena alquinileno. La parte heterociclilo del radical heterociclilalquinilo puede estar opcionalmente sustituida como se ha definido anteriormente para un radical heterociclilo.

"Heteroarilo" se refiere a un radical de sistema e anillo de 5 a 14 miembros que comprende átomos de hidrógeno, de uno a trece átomos de carbono y de uno a seis heteroátomos seleccionados del grupo que consiste en nitrógeno, oxígeno y azufre, y al menos un anillo aromático. Un radical heteroarilo está habitualmente, aunque no necesariamente, unido a la molécula principal a través de un anillo aromático del radical heteroarilo. Para los propósitos de la presente invención, el radical heteroarilo puede ser un sistema de anillos monocíclico, bicíclico o tricíclico, que puede incluir sistema de anillos espiro; y los átomos de nitrógeno, carbono o azufre en el radical heteroarilo pueden estar opcionalmente oxidados; el átomo de nitrógeno puede estar opcionalmente cuaternizado. Para los propósitos de la presente invención, el anillo aromático del radical heteroarilo no contiene necesariamente un heteroátomo, con tal que un anillo del radical heteroarilo contenga un heteroátomo. Por ejemplo, 1,2,3,4-tetrahidroisoquinolin-7-ilo se considera un "heteroarilo" a efectos de la presente invención. Para los propósitos de la presente invención, un radical "heteroarilo" tal como se define en el presente documento no puede contener anillos que tengan más de 7 miembros y no puede contener anillos en los que dos átomos del anillo átomos del anillo no adyacentes de los mismos estén conectados a través de un átomo o un grupo de átomos (es decir, un sistema de anillos con puente). Ejemplos de radicales heteroarilo incluyen, azepinilo, acridinilo, bencimidazolilo, benzo[*d*]imidazolilo, bencindolilo, 1,3-benzodioxolilo, benzofuranilo, benzooxazolilo, benzotiazolilo, benzotiadiazolilo, benzo[*b*][1,4]dioxepinilo, benzo[b][1,4]oxazinilo, 1,4-benzodioxanilo, benzonaftofuranilo, benzoxazolilo, benzodioxolilo, benzodioxinilo, benzopiranilo, benzopiranonilo, benzofuranilo, benzofuranonilo, benzotienilo (benzotiofenilo), benzotieno[3,2-d]pirimidinilo, benzotriazolilo, benzo[4,6]imidazo[1,2-a]piridinilo, carbazolilo, cromeno[4,3-*c*]piridazinilo, cinolinilo, ciclopenta[d]pirimidinilo, 6,7-dihidro-5H-ciclopenta[4,5]tieno[2,3-d]pirimidinilo, 5,6-dihidrobenzo[h]quinazolinilo, 5,6-dihidrobenzo[h]cinolinilo, 7',8'-dihidro-5'*H*-espiro[[1,3]dioxolano-2,6'-quinolin]-3'-ilo, 6,7-dihidro-5H-benzo[6,7]ciclohepta[1,2-c]piridazinilo, dibenzofuranilo, dibenzotiofenilo, furanilo, furanonilo, furo[3,2-c]piridinilo, furopirimidinilo, furopiridazinilo, furopirazinilo, isotiazolilo, imidazolilo, imidazopirimidinilo, imidazopiridazinilo, imidazopirazinilo, indazolilo, indolilo, indazolilo, isoindolilo, indolinilo, isoindolinilo, isoquinolinilo (isoquinolilo), indolizinilo, isoxazolilo, naftiridinilo, naftiridinonilo, oxadiazolilo, 2-oxoazepinilo, oxazolilo, oxiranilo, 5,6,6a,7,8,9,10,10a-octahidrobenzo[h]quinazolinilo, 1-fenil-1*H*-pirrolilo, fenazinilo, fenotiazinilo, fenoxazinilo, ftalazinilo, fenantridinilo, pteridinilo, purinilo, pirrolilo, pirazolilo, pirazol[3,4-d]pirimidinilo, piridinilo (piridilo), pirido[3,2-d]pirimidinilo, pirido[3,4-d]pirimidinilo, pirido [4,3-*c*]piridazinilo, pirazinilo, pirimidinilo, piridazinilo (piridazilo), pirrolilo, pirrolopirimidinilo, pirrolopiridazinilo, pirrolopirazinilo, quinazolinilo, quinoxalinilo, quinolinilo, quinuclidinilo, tetrahidroquinolinilo, 5,6,7,8-tetrahidroquinazolinilo, 2,3,4,5-tetrahidrobenzo[b]oxepinilo, 3,4-dihidro-2H-benzo[b][1,4]dioxepinilo, 6,7,8,9-tetrahidro-5H-ciclohepta[b]piridinilo, 6,7,8,9-tetrahidro-5*H*-pirido[3,2-*c*]azepinilo, 5,6,7,8-tetrahidrobenzo[4,5]tieno[2,3-d]pirimidinilo, 6,7,8,9-tetrahidro-5H-ciclohepta[4,5]tieno[2,3-d]pirimidinilo, 5,6,7,8-tetrahidropirido[4,5-c]piridazinilo, tiazolilo, tiadiazolilo, triazolilo, tetrazolilo, 1,2,3,4-tetrahidroisoquinolin-7-ilo, triazinilo, tieno[2,3-d]pirimidinilo, tienopirimidinilo (por ejemplo, tieno[3,2-d]pirimidinilo o tieno[2,3-d]pirimidinilo), tieno[2,3-c]piridinilo, tienopiridazinilo, tienopirazinilo y tiofenilo (tienilo). A no ser que se indique de otro modo de forma específica en la memoria descriptiva, la expresión "heteroarilo opcionalmente sustituido" pretende incluir radicales heteroarilo como se ha definido anteriormente que están opcionalmente sustituidos con uno o más sustituyentes seleccionados del grupo que consiste en alquilo, alquenilo, alquinilo, halo, haloalquilo, haloalquenilo, haloalquinilo, oxo, tioxo, ciano, nitro, arilo opcionalmente sustituido, aralquilo opcionalmente sustituido, aralquenilo opcionalmente sustituido, aralquinilo opcionalmente sustituido, cicloalquilo opcionalmente sustituido, cicloalquilalquilo opcionalmente sustituido, cicloalquilalquenilo opcionalmente sustituido, cicloalquilalquinilo opcionalmente sustituido, heterociclilo opcionalmente sustituido, heterociclilalquilo opcionalmente sustituido, heterociclilalquenilo opcionalmente sustituido, heterociclilalquinilo opcionalmente sustituido, heteroarilo opcionalmente sustituido, heteroarilalquilo opcionalmente sustituido, heteroarilalquenilo opcionalmente sustituido, heteroarilalquinilo opcionalmente sustituido, $-R^{21}-OR^{20}$, $-R^{21}-OC(O)-R^{20}$, $-R^{21}-N(R^{20})_2$, $-R^{21}-C(O)R^{20}$, $-R^{21}-C(O)OR^{20}$, $-R^{21}-C(O)N(R^{20})_2$, $-R^{21}-N(R^{20})C(O)OR^{20}$, $-R^{21}-N(R^{20})C(O)R^{20}$, $-R^{21}-N(R^{20})S(O)_tR^{20}$ (en el que t es 1 o 2), $-R^{21}-S(O)_tOR^{20}$ (en el que t es 1 o 2), $-R^{21}-S(O)_pR^{20}$ (en el que p es 0, 1 o 2) y $-R^{21}-S(O)_tN(R^{20})_2$ (en el que t es 1 o 2), donde cada R^{20} se selecciona, de forma independiente, del grupo que consiste en hidrógeno, alquilo, haloalquilo, cicloalquilo opcionalmente sustituido, cicloalquilalquilo opcionalmente sustituido, arilo opcionalmente sustituido, aralquilo opcionalmente sustituido, heterociclilo opcionalmente sustituido, heterociclilalquilo opcionalmente sustituido, heteroarilo opcionalmente sustituido y heteroarilalquilo opcionalmente sustituido, o dos R^{20}, junto con el nitrógeno común al que están unidos ambos, pueden formar, opcionalmente, un *N*-heterociclilo opcionalmente sustituido o un *N*-heteroarilo opcionalmente sustituido, y cada R^{21} es, de forma independiente, un enlace directo o una cadena alquileno o alquenileno lineal o ramificada.

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

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

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

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

"Hidroxialquilo" se refiere a un radical alquilo como se ha definido anteriormente que está sustituido con uno o más radicales hidroxi (-OH).

"Hidroxialquenilo" se refiere a un radical alquenilo como se ha definido anteriormente que está sustituido con uno o más radicales hidroxi (-OH).

"Hidroxialquinilo" se refiere a un radical alquinilo como se ha definido anteriormente que está sustituido con uno o más radicales hidroxi (-OH).

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

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

"Mamífero" incluye seres humanos y animales domésticos, tales como gatos, perros, cerdos, ganado vacuno, ovejas, cabras, caballos y conejos. Preferentemente, para los propósitos de la presente invención, el mamífero es un ser humano.

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

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

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

"Sal de adición de ácido farmacéuticamente aceptable" se refiere a las sales que mantienen la eficacia y las propiedades biológicas de las bases libres, que no son indeseables ni biológicamente ni de otro modo, y que se forman con ácidos inorgánicos tales como ácido clorhídrico, ácido bromhídrico, ácido sulfúrico, ácido nítrico y ácido fosfórico, y ácidos orgánicos tales como ácido acético, ácido 2,2-dicloroacético, ácido adípico, ácido algínico, ácido ascórbico, ácido aspártico, ácido bencenosulfónico, ácido benzoico, ácido 4-acetamidobenzoico, ácido canfórico, ácido canfor-10-sulfónico, ácido cáprico, ácido caproico, ácido caprílico, ácido carbónico, ácido cinámico, ácido cítrico, ácido ciclámico, ácido dodecilsulfónico, ácido etano-1,2-disulfónico, ácido etanosulfónico, ácido 2-hidroxietanosulfónico, ácido fórmico, ácido fumárico, ácido galactárico, ácido gentísico, ácido glucoheptónico, ácido

glucónico, ácido glucurónico, ácido glutámico, ácido glutárico, ácido 2-oxoglutárico, ácido glicerofosfórico, ácido glicólico, ácido hipúrico, ácido isobutírico, ácido láctico, ácido lactobiónico, ácido láurico, ácido maleico, ácido málico, ácido malónico, ácido mandélico, ácido metanosulfónico, ácido múcico, ácido naftaleno-1,5-disulfónico, ácido naftaleno-2-sulfónico, ácido 1-hidroxi-2-naftoico, ácido nicotínico, ácido oleico, ácido orótico, ácido oxálico, ácido palmítico, ácido pamoico, ácido propiónico, ácido piroglutámico, ácido pirúvico, ácido salicílico, ácido 4-aminosalicílico, ácido sebácico, ácido esteárico, ácido succínico, ácido tartárico, ácido tiociánico, ácido *p*-toluenosulfónico, ácido trifluoroacético y ácido undecilénico.

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

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

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

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

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

Tal como se usan en el presente documento, los términos "enfermedad" y "estado patológico" se pueden usar indistintamente o pueden ser diferentes en cuanto que la dolencia o estado patológico en particular puede no tener un agente causante conocido (por lo que aún no se ha aclarado la etiología) y, por lo tanto, no se reconoce aún como enfermedad sino simplemente como una estado patológico o síndrome indeseable, en el que los médicos han identificado un conjunto de síntomas más o menos específicos. Los compuestos de la invención, o sus sales farmacéuticamente aceptables, pueden contener uno o más centros asimétricos y pueden dar lugar, por tanto, a enantiómeros, diastereómeros y otras formas estereoisómeras que se pueden definir, en términos de estereoquímica absoluta, como (*R*) o (*S*), o como (D) o (L) para aminoácidos. Se pretende que la presente invención incluya todos estos posibles isómeros, así como sus formas racémicas y ópticamente puras. Los isómeros ópticamente activos (+) y (-), (*R*) y (*S*) o (D) y (L) se pueden preparar usando sintones quirales o reactivos quirales, o resolverse usando técnicas convencionales, tales como HPLC usando una columna quiral. Cuando los compuestos descritos en el presente documento contienen dobles enlaces olefínicos u otros centros de asimetría geométrica, y a menos que se especifique lo contrario, se pretende que los compuestos incluyan tanto los isómeros geométricos E como los Z. Del mismo modo, se pretende que se incluyan también todas las formas tautómeras.

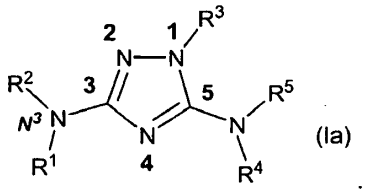
Un "estereoisómero" se refiere a un compuesto formado por los mismos átomos unidos por los mismos enlaces pero con estructuras tridimensionales diferentes, que no son intercambiables. La presente invención contempla diversos estereoisómeros y mezclas de los mismos e incluye "enantiómeros", que se refiere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

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

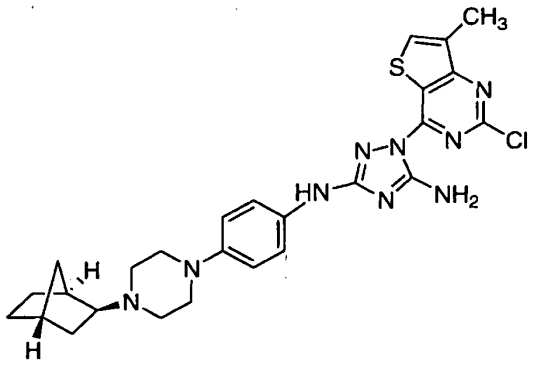
Los "atropoisómeros" son estereoisómeros que resultan de la rotación impedida alrededor de enlaces sencillos donde la barrera para la rotación es lo suficientemente alta para permitir el aislamiento de los confórmeros (Eliel, E. L.; Wilen, S. H. Stereochemistry of Organic Compounds; Wiley & Sons: Nueva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

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

El sistema de numeración de los átomos de anillo en compuestos de fórmula (Ia) se muestra a continuación:



Por ejemplo, un compuesto de fórmula (Ia) en la que R^1, R^4 y R^5 son cada uno hidrógeno, R^2 es 4-(4-((1S,2S,4R)-biciclo]2.2.1]heptan-2-il)piperazin-1-il)fenilo y R^3 es 2-cloro-7-metiltieno[3,2-*d*]pirimidin-4-ilo; es decir, un compuesto de la siguiente fórmula:



se nombre en el presente documento como N^3-(4-(4-((1S,2S,4R)-biciclo[2.2.1]heptan-2-il)piperazin-1-il)fenil)-1-(2-cloro-7-metiltieno[3.2-d]pirimidin-4-il)-1*H*-1,2,4-triazol-3,5-diamina.

Realizaciones de la invención

De los diversos aspectos de los compuestos de fórmula (I), como se muestra anteriormente en al sumario de la invención, se prefieren ciertas realizaciones.

De los diversos aspectos de los compuestos para su uso en el tratamiento de una enfermedad o estado patológico asociada con la actividad de Axl en un mamífero, se prefieren ciertas realizaciones, que comprenden la administración a un mamífero que necesita del mismo una cantidad terapéuticamente eficaz de un compuesto de fórmula (Ia2), como se muestra anteriormente en el Sumario de la invención.

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

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

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

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

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

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

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

Otra realización de la invención es una composición farmacéutica para su uso en la que se selecciona la enfermedad o estado patológico del grupo que consiste en carcinoma de mama, carcinoma renal, carcinoma de endometrio, carcinoma ovárico, carcinoma de tiroides, carcinoma de pulmón no microcítico, melanoma, carcinoma de próstata, sarcoma, cáncer gástrico, melanoma uveal, leucemia mielógena y linfoma.

Otra realización de la invención es una composición farmacéutica para su uso en la que la enfermedad o estado patológico es endometriosis.

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

Utilidad y pruebas de los compuestos de la invención

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

En consecuencia, los compuestos de la invención son inhibidores de molécula pequeña de la actividad catalítica de Axl y, por lo tanto, son útiles en el tratamiento de enfermedades y afecciones que se asocian con la actividad catalítica de Axl, incluidas las enfermedades y afecciones que se caracterizan por la angiogénesis y/o la proliferación celular. En particular, los compuestos de la invención y las composiciones farmacéuticas de la invención son útiles en el tratamiento de enfermedades y afecciones que se alivian por la modulación de la actividad de Axl. Para los propósitos de la presente invención, las enfermedades y afecciones que se alivian por la "modulación de la actividad de Axl" incluyen enfermedades y afecciones que se alivian por una disminución de la actividad de Axl y enfermedades y afecciones que se alivian por un aumento de la actividad de Axl. Preferentemente, estas enfermedades y afecciones se alivian por una disminución de la actividad de Axl. Las enfermedades y afecciones que se alivian por la modulación de la actividad de Axl incluyen tumores sólidos, incluidos carcinoma de mama, renal, de endometrio, ovárico, de tiroides y de pulmón no microcítico, melanoma, carcinoma de próstata, sarcoma,

cáncer gástrico y melanoma uveal; tumores líquidos, que incluyen, leucemias (en particular leucemias mielógenas) y linfomas; endometriosis, vasculopatías/lesiones vasculares (que incluyen reestenosis, ateroesclerosis y trombosis), psoriasis; deterioro de la vista debido a degeneración macular; retinopatía diabética y retinopatía de la prematuridad, nefropatías (incluidas glomerulonefritis, nefropatía diabética y rechazo de trasplante renal), artritis reumatoide; osteoartritis, osteoporosis y cataratas.

Además de las anteriores, los compuestos de la invención son útiles en el tratamiento de enfermedades y afecciones a las que afectan los siguientes procesos biológicos: invasión, migración, metástasis o resistencia a fármacos como se manifiesta en el cáncer; biología de células madre como se manifiesta en el cáncer; invasión, migración, adhesión o angiogénesis como se manifiesta en la endometriosis; remodelación vascular como se manifiesta en las cardiovasculopatías, hipertensión o lesiones vasculares; homeostasis ósea como se manifiesta en la osteoporosis o la osteoartritis; infecciones víricas como se manifiesta, por ejemplo, en la infección por virus del Ébola; o diferenciación como se manifiesta en la obesidad. Los compuestos de la invención también se pueden usar para modular procesos inflamatorios tratando infecciones, actuando como adyuvantes de vacunas y/o potenciado la respuesta inmunitaria en pacientes inmunodeficientes.

Los siguientes modelos animales proporcionan orientación a un experto en la materia para probar los compuestos de la invención para su uso en el tratamiento de la enfermedad o estado patológico indicada.

Se puede probar el uso de los compuestos de la invención en el tratamiento de leucemias y linfomas probando los compuestos en el modelo de injerto en ratón IDCG usando líneas celulares cancerosas humanas que expresan Axl, incluidas HeLa, MDA-MB-231, SK-OV-3, OVCAR-8, DU145, H1299, ACHN, A498 y Caki-1.

Se puede probar el uso de los compuestos de la invención en el tratamiento de leucemias en el modelo de injerto en ratón IDCG o nu/nu usando líneas celulares de leucemia LMA y LMC que expresan Axl.

Se puede probar el uso de los compuestos de la invención en el tratamiento de endometriosis usando el modelo de endometriosis en ratón singénico (véase Somigliana, E. *et al.*, "Endometrial ability to implant in ectopic sites can be prevented by interleukin-12 in a murine model of endometriosis", Hum. Reprod. (1999), vol. 14, N.º 12, pág. 2944-50). También se puede probar el uso de los compuestos en el tratamiento de la usando el modelo de endometriosis en rata (véase Lebovic, D.I. *et al.*, "Peroxisome proliferator-activated receptor-gamma induces regression of endometrial explants in a rat model of endometriosis", Fertil. Steril. (2004), 82 supl. 3, pág. 1008-13).

Se puede probar el uso de los compuestos de la invención en el tratamiento de la reestenosis usando el modelo de lesión por globo de arteria carótida en rata (véase Kim, D.W. *et al.*, "Novel oral formulation of paclitaxel inhibits neointimal hyperplasia in a rat carotid artery injury model", Circulation (2004), vol. 109, N.º 12, pág. 1558-63, publicado en línea el 8 de marzo de 2004).

También se puede probar el uso de los compuestos de la invención para el tratamiento de la reestenosis usando el modelo de angioplastia coronaria transluminal percutánea en ratón con deficiencia de apoE (véase von der Thusen, J.H. *et al.*, "Adenoviral transfer of endothelial nitric oxide synthase attenuates lesion formation in a novel murine model of postangioplasty restenosis", Arterioscler. Thromb. Vasc. Biol. (2004), vol. 24, N.º 2, pág. 357-62).

Se puede probar el uso de los compuestos de la invención en el tratamiento de la ateroesclerosis/trombosis en el modelo de ratón con deficiencia de ApoE (véase Nakashima, Y. *et al.*, "ApoE-deficient mice develop lesions of all phases of atherosclerosis throughout the arterial tree", Arterioscler. Thromb. (1994), vol. 14, N.º 1, pág. 133-40).

También se puede probar el uso de los compuestos de la invención en el tratamiento de la trombosis usando el modelo de tromboembolia pulmonar inducido por colágeno y epinefrina y el modelo de trombosis venosa inducida por estasis (véase Angelillo-Scherrer A. *et al.*, "Role of Gas6 receptors in platelet signaling during thrombus stabilization and implications for antithrombotic therapy", J Clin Invest. (2005) vol. 115, pág. 237-46).

Se puede probar el uso de los compuestos de la invención en el tratamiento de la psoriasis usando el modelo en ratón IDCG o el modelo de psoriasis de piel humana (véase Nickoloff, B.J. *et al.*, "Severe combined immunodeficiency mouse and human psoriatic skin chimeras. Validation of a new animal model", Am. J. Pathol. (1995), vol. 146, N.º 3, pág. 580-8).

Se puede probar el uso de los compuestos de la invención en el tratamiento degeneración macular senil o la retinopatía diabética usando el modelo de angiogénesis corneal en rata (véase Sarayba MA, Li L, Tungsiripat T, Liu NH, Sweet PM, Patel AJ, Osann KE, Chittiboyina A, Benson SC, Pershadsingh HA, Chuck RS. Inhibition of corneal neovascularization by a peroxisome proliferator-activated receptor-gamma ligand. Exp Eye Res. marzo de 2005;80(3):435-42) o el modelo de neovascularización coroidea en ratón inducida por láser (véase Bora, P.S., *et al.*, "Immunotherapy for choroidal neovascularization in a laser-induced mouse model simulating exudative (wet) macular degeneration", Proc. Natl. Acad. Sci. U.S.A. (2003), vol. 100, N.º 5, pág. 2679-84, publicado en línea el 14 de febrero de 2003).

Se puede probar el uso de los compuestos de la invención en el tratamiento de la retinopatía de la prematuridad en el modelo de retinopatía de la prematuridad en ratón (véase Smith, L.E. *et al.*, "Oxygen-induced retinopathy in the mouse", Invest. Ophthalmol. Vis. Sci. (1994), vol. 35, N.º 1, pág. 101-11).

Se puede probar el uso de los compuestos de la invención en el tratamiento de la glomerulonefritis o la nefropatía diabética en el modelo de glomerulonefritis proliferativa mesangial inducida por anti-Thy1.1 en rata (véase Smith, L.E. *et al.* citado anteriormente).

Se puede probar el uso de los compuestos de la invención en el tratamiento del rechazo del trasplante renal usando un modelo de rechazo crónico de trasplante renal en rata (véase Yin, J.L. *et al.*, "Expression of growth arrest-specific gene 6 and its receptors in a rat model of chronic renal transplant rejection", Transplantation (2002), vol. 73, N.º 4, pág. 657-60).

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

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

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

Se puede probar el uso de los compuestos de la invención en el tratamiento de las cataratas usando el modelo inducido por H_2O_2 (véase Kadoya, K. *et al.*, "Role of calpain in hydrogen peroxide induced cataract", Curr. Eye Res. (1993), vol. 12, N.º 4, pág. 341-6) o el modelo de ratón de Emory (véase Sheets, N.L. *et al.*, "Cataract- and lens-specific upregulation of ARK receptor tyrosine kinase in Emory mouse cataract", Invest. Ophthalmol. Vis. Sci. (2002), vol. 43, N.º 6, pág. 1870-5).

Composiciones farmacéuticas de la invención y administración

La administración de los compuestos de la invención, o sus sales farmacéuticamente aceptables, en forma pura o en una composición farmacéutica apropiada, se puede llevar a cabo por medio de cualquiera de los modos de administración aceptados de agentes que tienen utilidades similares. Las composiciones farmacéuticas de la invención se pueden preparar combinando un compuesto de la invención con un vehículo, diluyente o excipiente farmacéuticamente aceptable apropiado, y se pueden formular como preparaciones en forma sólida, semisólida, líquida o gaseosa, tales como comprimidos, cápsulas, polvos, gránulos, pomadas, soluciones, supositorios, inyecciones, inhaladores, geles, microesferas y aerosoles. Las vías de administración típicas para estas composiciones farmacéuticas incluyen, entre otras, oral, tópica, transdérmica, inhalación, parenteral, sublingual, bucal, rectal, vaginal e intranasal. Tal como se usa en el presente documento, el término parenteral incluye inyecciones subcutáneas, intravenosas, intramusculares, intraesternales o técnicas de infusión. Las composiciones farmacéuticas de la invención se formulan de forma que se permite que los ingredientes activos que contienen estén biodisponibles tras la administración de la composición a un paciente. Las composiciones que se van a administrar a un sujeto o paciente adoptan la forma de una o más unidades de dosificación, donde por ejemplo, un comprimido puede ser una unidad de dosificación individual, y un recipiente de un compuesto de la invención en forma de aerosol puede contener una pluralidad de unidades de dosificación. Se conocen métodos reales para preparar estas formas de dosificación o resultarán evidentes para los expertos en la materia; por ejemplo, véase Remington: The Science and Practice of Pharmacy, 20ª edición (Philadelphia College of Pharmacy and Science, 2000). La composición que se va a administrar contendrá, en cualquier caso, una cantidad terapéuticamente eficaz de un compuesto de la invención, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, para el tratamiento de una enfermedad o estado patológico de interés de acuerdo con las enseñanzas de la presente invención.

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

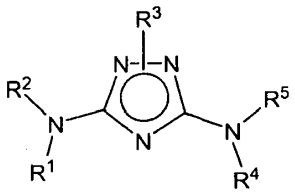
Las composiciones farmacéuticas de la invención se pueden preparar por metodologías bien conocidas en la técnica farmacéutica. Por ejemplo, se puede preparar una composición farmacéutica destinada a su administración por inyección combinando un compuesto de la invención con agua destilada estéril con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

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

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

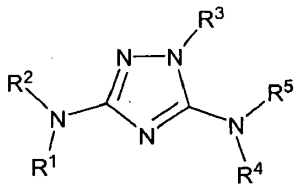
Preparación de los compuestos de la invención

El siguiente Esquema de reacción ilustra métodos para preparar compuestos de fórmula (I):



(I)

en la que R^1, R^2, R^3, R^4 y R^5 son como se describen anteriormente en el sumario de la invención para compuestos de fórmula (I), como estereoisómeros aislados o mezclas de los mismos o como sales farmacéuticamente aceptables de los mismos. En particular, el Esquema de reacción siguiente ilustra métodos para preparar compuestos de fórmula (Ia):



(Ia)

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

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

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

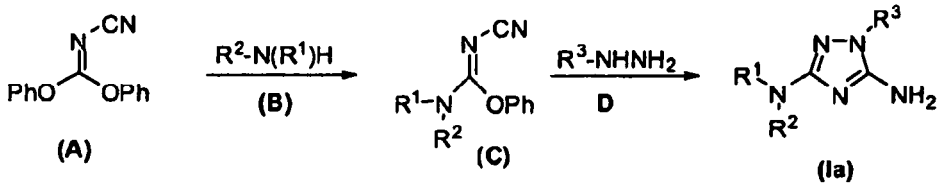
El uso de grupos protectores se describe con detalle en Greene, T.W. and P.G.M. Wuts, Greene's Protective Groups in Organic Synthesis (1999), 3ª Ed., Wiley. Como apreciará un experto en la materia, el grupo protector puede ser también una resina polimérica tal como resina de Wang, resina de Rink o una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

Los expertos en la materia también apreciarán, aunque tales derivados protegidos de los compuestos de esta invención pueden no poseer actividad farmacológica como tales, pueden administrarse a un mamífero y, posteriormente, metaboliza en el cuerpo para formar compuestos de la invención que son farmacológicamente activos. Tales derivados pueden por lo tanto describirse como "profármacos". Todos los profármacos de los compuestos de esta invención se incluyen dentro del alcance de la invención.

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

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

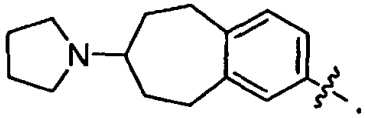
ESQUEMA DE REACCIÓN 1



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

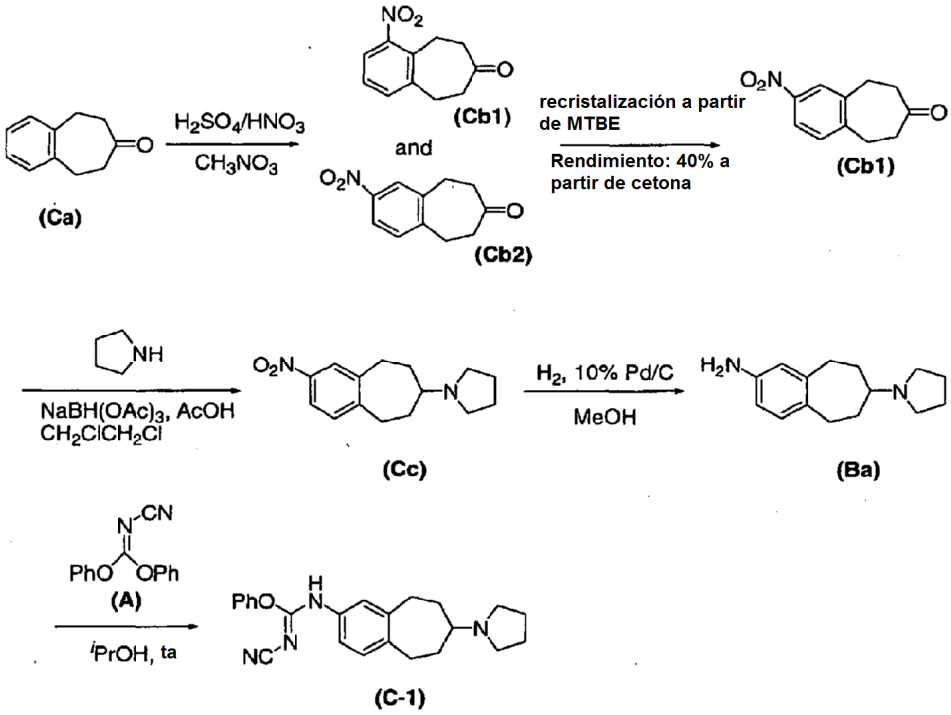
En general, los compuestos de fórmula (Ia) se preparan, como se muestra por el Esquema de reacción 1, tratando en primer lugar un compuesto de fórmula (A) (1,1 equiv.) con una cantidad equivalente de una anilina de fórmula (B) en un disolvente polar, incluyendo alcohol isopropílico, a temperatura ambiente durante una noche. La diarilisourea producto de fórmula (C) precipita por lo general y su aislamiento se puede llevar a cabo por filtración, lavando con un disolvente apropiado y secando. Se añade hidrato de hidrazina de fórmula (D) (2 equivalentes) a una suspensión del compuesto de fórmula (C) en un alcohol u otro disolvente apropiado. En general, la reacción de formación del anillo se produce a temperatura ambiente y el triazol producto de fórmula (Ia) se puede aislar por técnicas convencionales de aislamiento. Los compuestos de fórmula (Ia) se pueden tratar a continuación con un agente alquilante o acilante sustituido de forma apropiada en condiciones convencionales para formar compuestos de fórmula (Ia) en la que R^4 y R^5 son como se describe anteriormente en el sumario de la invención para compuestos de fórmula (I).

Los compuestos de fórmula (C-1) son compuestos de fórmula (C), como se muestra anteriormente en el Esquema de reacción 1, en el que R^1 es hidrógeno y R^2 es 7-(pirrolidin-1-il)-6,8,9-tetrahidro-5*H*-benzo[7]annulen-2-ilo, es decir, en el que R^2 tiene la siguiente estructura:



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

ESQUEMA DE REACCIÓN 2



Los compuestos de fórmula (Ca) y fórmula (A) están disponibles de forma comercial o se pueden preparar de acuerdo con métodos descritos en el presente documento o conocidos por un experto en la materia. Los compuestos de fórmula (Ba) son compuestos de fórmula (B), como se muestra anteriormente en el Esquema de reacción 1.

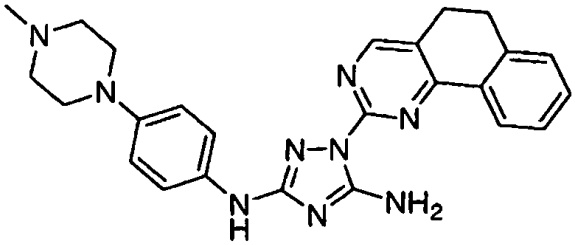
En general, los compuestos de fórmula (C-1) se preparan, por ejemplo, como se muestra por el Esquema de reacción 2, mediante la nitración del benzo[7]annuleno de fórmula (Ca), seguido del aislamiento de la cetona de fórmula (Cb1), por ejemplo, mediante cristalización. La aminación reductora del grupo ceto en la cetona de fórmula (Cb1) produce el compuesto de fórmula (Cc) sustituido con pirrolidina. La reducción del grupo nitro del compuesto de fórmula (Cc) sustituido con pirrolidina, por ejemplo, mediante hidrogenación catalítica, da la anilina de fórmula (Ba). La reacción de la anilina de fórmula (Ba) con, por ejemplo, cianocarbonimidato de difenilo de fórmula (A), produce el compuesto de fórmula (C-1).

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

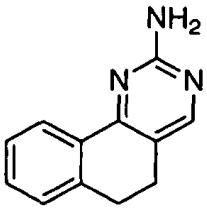
Las siguientes Preparaciones sintéticas específicas (para Intermedios) y Ejemplos sintéticos (para compuestos de la invención) se proporcionan como una guía para ayudar a la práctica de la invención. El número a continuación de cada compuesto siguiente se refiere a su número en la tabla 1, como se describe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

Ejemplo sintético 1

Síntesis de 1-(5,6-dihidrobenzo[*h*]quinazolin-2-il)-N^3-(4-(4-metilpiperazin-1-il)fenil)-1*H*-1,2,4-triazol-3,5-diamina

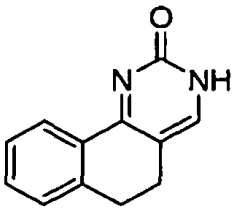


A. Síntesis de 5,6-dihidrobenzo[*h*]quinazolin-2-amina



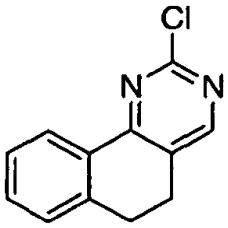
Se calentó a 90 ºC durante toda la noche α-1-tetralona (5,00 g, 34,2 mmol) con t-butoxi bis(dimetilamino)metano (5,96 g, 34,2 mmol). El disolvente se retiró a vacío para da un aceite de color pardo. El aceite se disolvió en etanol anhidro (80 ml) y se trató con clorhidrato de guanidina (6,53 g, 68,4 mmol) y sodio metálico (1,64 g, 71,3 mmol). Después de disolver el sodio, la mezcla se calentó a reflujo durante 46 horas. La mezcla se enfrió a temperatura ambiente, se añadieron clorhidrato de guanidina (1,00 g) y sodio metálico (0,4 g). Se reanudó el calentamiento durante 24 h. El residuo se repartió entre cloroformo y agua. La fase orgánica se secó sobre sulfato sódico anhidro y se concentró al vacío. El residuo se cristalizó a partir de etanol para dar 5,6-dihidrobenzo[*h*]quinazolin-2-amina en forma de agujas de color pardo, 3,07 g; RMN de ^{1}H (DMSO-d_6, 300 MHz) 8,08 (m, 2H), 7,24-7.40 (m, 3H), 6,40 (s, 1 H), 2,81 (m, 2H), 2,68 (m, 2H) ppm; RMN de ^{13}C (DMSO-d_6, 75 MHz) 163,60, 159,09, 157,54, 140,14, 133,22, 131,02, 128,80, 127,37, 125,16, 117,15, 28,46, 23,80; EM (ES) 198 (M+H).

B. Síntesis de 5,6-dihidrobenzo[*h*]quinazolin-2(3*H*)-ona



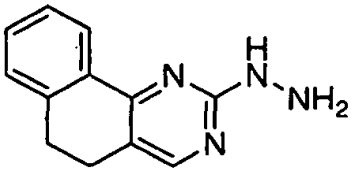
Se calentó 5,6-dihidrobenzo[*h*]quinazolin-2-amina (3,07 g) a reflujo con 120 ml de ácido clorhídrico acuoso al 50 %. El disolvente se retiró a vacío para dar 5,6-dihidrobenzo[*h*]quinazolin-2(3*H*)-ona en forma de un sólido de color castaño, 2,97 g; RMN de ^{1}H (DMSO-d_6, 300 MHz) 8,16 (d, 1 H), 8,08 (s, 1H), 7,50 (t, 1H), 7,35 (m, 2H), 2,88 (m, 2H), 2,70 (m, 2H) ppm; RMN de ^{13}C (DMSO-d_6, 75 MHz) 164,86, 155,14, 148,28, 142,07, 133,49, 130,30, 129,23, 127,73, 127,01, 112,91, 28,26, 23,37; EM (ES) 199 (M+H).

C. Síntesis de 2-cloro-5,6,dihidrobenzo[*h*]quinazolina



Se calentó 5,6-dihidrobenzo[*h*]quinazolin-2(3*H*)-ona (2,97 g) a 100 ºC en oxocloruro de fósforo (III) (70 ml) durante 2 h. El disolvente se retiró a vacío y el residuo se trató con hielo, seguido de una solución acuosa 1 M de carbonato potásico. La solución acuosa se extrajo con una mezcla de éter y acetato de etilo, se secó sobre sulfato sódico anhidro y se concentró a vacío para dar 2-cloro-5,6-dihidrobenzo[*h*]quinazolina en forma de un sólido de color amarillo; RMN de ^{1}H ($CDCl_3/MeOD_4$, 300 MHz) 8,86 (s, 1H), 8,16 (m, 1H), 7,25-7,35 (m, 2H), 7,15 (m, 1H), 2,85 (m, 4H) ppm; RMN de ^{13}C ($CDCl_3/MeOD_4$, 75 MHz) 162,83, 159,45, 157,40, 139,60, 132,35, 130,99, 128,38, 127,61, 127,20, 126,14, 27,39, 24,11; EM (ES) 217/219 (M+H).

D. Síntesis de 2-hidrazinil-5,6-dihidrobenzo[*h*]quinazolina



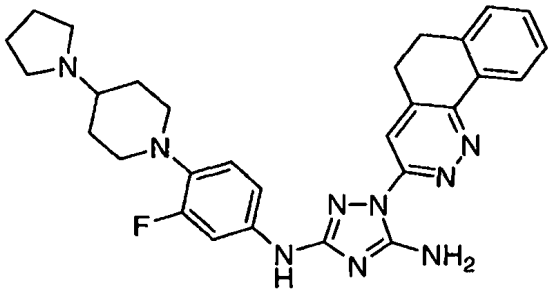
Se calentó 2-cloro-5,6-dihidrobenzo[*h*]quinazolina en bruto a 120 ºC en una mezcla de piridina anhidra (20 ml) y hidrazina anhidra (7 ml) durante 4 h. El disolvente se retiró a vacío y el residuo se repartió entre cloroformo y una solución acuosa 1 M de carbonato potásico. La fase orgánica se secó sobre sulfato sódico anhidro y se concentró a vacío para dar 2-hidrazinil-5,6-dihidrobenzo[h]quinazolina en forma de un sólido de color blanco, 2,16 g. RMN de ^{1}H ($CDCl_3$, 300 MHz) 8,27 (d, 1 H), 8,20 (s, 1 H), 7,35 (m, 2H), 7,21 (d, 1 H), 6,42 (s, 1 H), 4,00 (s a, 2H), 2,91 (m, 2H), 2,80 (m, 2H) ppm; RMN de ^{13}C ($CDCl_3$, 75 MHz) 164,29, 160,00, 156,72, 139,87, 132,83, 131,02, 128,25, 127,25, 125,47, 119,03, 28,54, 24,24; EM (ES) 213 (M+H).

E. Síntesis de 1-(5,6-Dihidrobenzo[*h*]quinazolin-2-il)-*N3*-(4-(4-metilpiperazin-1-il)fenil)-1*H*-1,2,4-triazol-3,5-diamina

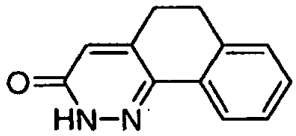
2-Hidrazinil-5,6-dihidrobenzo[*h*]quinazolina (40 mg, 0,19 mmol) y *N'*-ciano-*N*-(4-(4-metilpiperazin-1-il)fenil)carbamimidato de (*Z*)-fenilo (67 mg, 0,20 mmol) se suspendieron en isopropanol y se sometieron a irradiación por microondas (150 ºC, 20 min). Se formó un precipitado en el vial de microondas. Después de enfriar adicionalmente a -20 ºC, el sólido se retiró por filtración, se lavó con isopropanol helado y se secó a vacío para dar 1-(5,6-dihidrobenzo[*h*]quinazolin-2-il)-*N3*-(4-(4-metilpiperazin-1-il)fenil)-1H-1,2,4-triazol-3,5-diamina, compuesto N.º 92, 32 mg; RMN de ^{1}H (DMSO-d_6, 300 MHz) 8,76 (s, 1H), 8,65 (s, 1H), 8,16 (d, 1 H), 7,65 (s, 2H), 7,46-7,53 (m, 4H), 7,37 (m, 1H), 6,84 (d, 2H), 2,90-3,05 (m, 8H), 2,48 (m, 4H), 2,22 (s, 3H) ppm; EM (ES) 454,17 (M+H).

Ejemplo sintético 2

Síntesis de 1-(5,6-dihidrobenzo[*h*]cinnolin-3-il)-N^3-(3-fluoro-4-(4-(pirrolidin-1-il)piperidin-1-il)fenil)- 1*H*-1,2,4-triazol-3,5-diamina

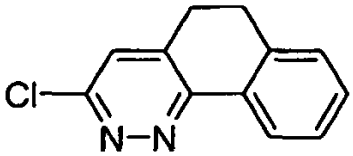


A. Síntesis de 5,6-dihidrobenzo[*h*]cinnolin-3(2*H*)-ona



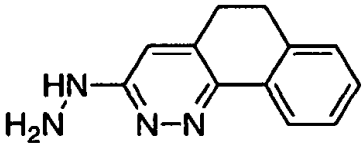
Se enfriaron α-tetralona (6,00 g, 40 mmol) y ácido glioxílico monohidrato (4,08 g, 44 mmol) en un baño de agua con hielo. Se añadió una solución de hidróxido sódico (4,92 g, 123 mmol) en agua (100 ml). El baño de hielo después se retiró y la mezcla de reacción se agitó durante 0,5 h. La mezcla se extrajo con éter dietílico (descartado). Después se en frió la fase acuosa en hielo y se acidifico con ácido clorhídrico concentrado. El sólido de color blanco que precipitó se retiró por filtración, se lavó bien con agua y se secó al aire. Después se calentó el sólido a reflujo con hidrazina monohidrato (20 ml) durante 0,5 h. Después de un periodo de refrigeración, el sólido precipitado se retiró por filtración, se lavó con etanol y se secó a vacío para dar 5,6-dihidrobenzo[*h*]cinnolin-3(2*H*)-ona en forma de un sólido de color amarillo pálido, 4,5 g; RMN de ^{1}H (DMSO-d_6, 300 MHz) 12,93 (s, 1H), 7,88 (m, 1H), 7,29 (m, 3H), 6,75 (s, 1H), 2,82 (m, 4H) ppm; RMN de ^{13}C (DMSO-d_6, 75 MHz) 161,30, 144,74, 141,64, 138,24, 131,00, 129,83, 128,96, 127,77, 126,01, 124,01, 28,48, 27,48; EM (ES) 199 (M+H). Este procedimiento es similar al del procedimiento descrito en S. Villa *et al.*, J. Heterociclic Chem., 36,485 (1999).

B. Síntesis de 3-Cloro-5,6-dihidrobenzo[*h*]cinnolina



Se calentó 5,6-dihidrobenzo[*h*]cinnolin-3(2*H*)-ona (4,5 g) a 100 ºC con oxicloruro de fósforo (III) (80 ml) durante 6,5 h. El disolvente se retiró a vacío y el residuo se trató con agua enfriada con hielo. El sólido resultante se retiró por filtración, se lavó bien con agua y se secó para dar 3-cloro-5,6-dihidrobenzo[*h*]cinnolina; RMN de ^{1}H (DMSO-d_6, 300 MHz) 8,32 (s, 1H), 7,36 (s, 1H), 7,19 (d, 1H), 2,91 (s, 4H) ppm; EM (EP) 217/219 (M+H).

C. Síntesis de 3-hidrazinil-5,6-dihidrobenzo[h]cinnolina



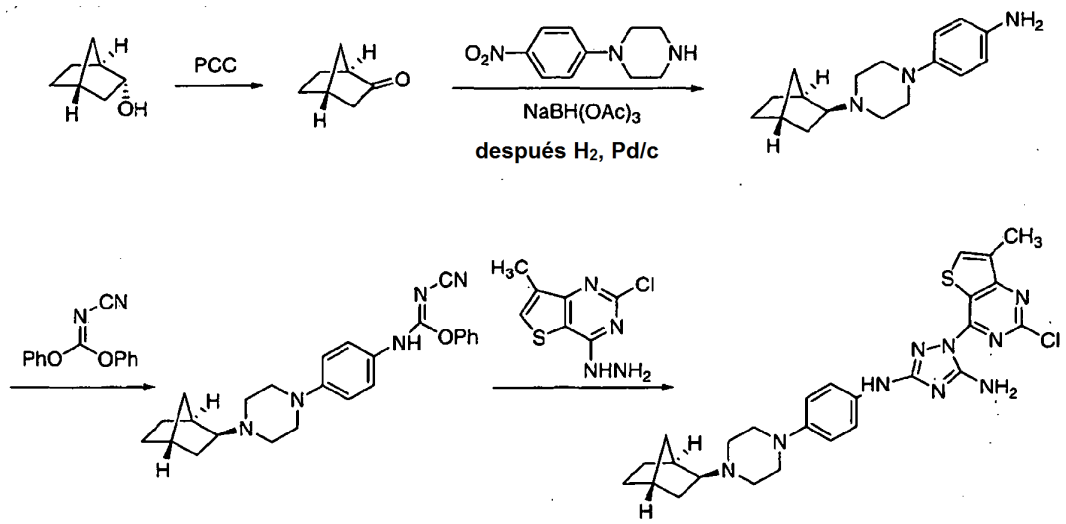
Se calentó 3-cloro-5,6-dihidrobenzo[*h*]cinnolina a 100 ºC en una mezcla de piridina anhidra (30 ml) y hidrazina anhidra (5 ml) durante 3,25 h. El disolvente se retiró a vacío y el residuo se repartió entre cloroformo y una solución acuosa 1 M de carbonato potásico. La fase orgánica se secó sobre sulfato sódico anhidro y se concentró a vacío. El residuo se trituró con éter dietílico y se filtró para dar 3-hidrazinil-5,6-dihidrobenzo[*h*]cinnolina en forma de un sólido de color beis; RMN de ^{1}H (DMSO-d_6, 300 MHz) 8,17 (d, 1 H), 7,91 (s a, 1 H), 7,28 (m, 3H), 6,87 (s, 1 H), 4,34 (s a, 2H), 2,92 (m, 4H) ppm; RMN de ^{13}C (DMSO-d_6, 75 MHz) 162,49, 147,92, 137,95, 137,39, 132,97, 128,87, 128,75, 127,56, 123,59, 110,55, 28,01, 27,66; EM (ES) 213 (M+H).

D. Síntesis de 1-(5,6-Dihidrobenzo[*h*]cinnolin-3-il)-*N*^{3}-(3-fluoro-4-(4-(pirrolidin-1-il)piperidin-1-il)fenil)-1*H*-1,2,4-triazol-3.5-diamina

3-Hidrazinil-5,6-dihidrobenzo[*h*]cinnolina (51 mg, 0,24 mmol) y *N'*-ciano-*N*-(3-fluoro-4-(4-(pirrolidin-1-il)piperidin-1-il)fenil)carbamimidato de (*Z*)-fenilo (98 mg, 0,24 mmol) en isopropanol (3 ml) y se sometieron a irradiación por microondas (150 ºC, 20 min). El producto en bruto se purificó por cromatografía radial sobre gel de sílice, eluyendo con diclorometano al 95 % y amoniaco 2 M al 5 % en metanol para dar 1-(5,6-dihidrobenzo[*h*]cinnolin-3-il)-*N*^{3}-(3-fluoro-4-(4-(pirrolidin-1-il)piperidin-1-il)fenil)-1*H*-1,2,4-triazol-3,5-diamina, compuesto N.º 170; RMN de ^{1}H ($CDCl_3$/$MeOD_4$, 300 MHz) 10,84 (s, 1H), 8,43 (d, 1H), 7,75 (s, 1H), 7,61 (d, 1H), 7,41 (m, 2H), 7,26 (m, 2H), 6,93 (t, 1H), 3,42 (m, 2H), 3,00 (m, 3H), 2,60-2,75 (m, 6H), 2,15 (m, 1H), 1,98 (m, 2H), 1,74-1,95 (m, 7H) ppm; EM (ES) 526,43 (M+H).

Ejemplo sintético 3

Síntesis de *N*^{3}-(4-(4-((1*S*,2*S*,4*R*)-biciclo[2.2.1]heptan-2-il)piperazin-1-il)fenil)-1-(2-cloro-7-metiltieno[3,2-*d*]pirimidin-4-il)-1*H*-1,2,4-triazol-3,5-diamina



A. Síntesis de (+)-(1*S*, 4*R*)-Norcanfor

A una solución en agitación de (+)-*endo*-Norborneol (3,4 g; 30,30 mmol; 1,0 equiv.) y 3 g de tamices moleculares (4 Å) en 100 ml de cloruro de metileno anhidro se le añadió clorocromato de piridinio (9,8 g; 45,47 mmol; 1,5 equiv.) en pequeñas porciones. La reacción se agitó a 0 ºC durante 2 horas. Después se añadió éter y la solución se filtró a través de una capa de celite. El celite se lavó con éter (3 x). Las soluciones orgánicas se combinaron, se secaron sobre $MgSO_4$, se filtraron y se evaporaron para dar (+)-(1*S*, 4*R*)-norcanfor con rendimiento cuantitativo; RMN de ^1H ($CDCl_3$, 300 MHz) 2,64 (d, *J* = 19,8 Hz, 2H), 2,10-2,05 (m, 2H), 1,88-1,72 (m, 3H), 1,57-1,41 (m, 3H) ppm.

B. Síntesis de 1-Biciclo[2.2.1]hept-2-il-4-(4-nitrofenil)piperazina

1-(4-Nitrofenil)piperazina (6,28 g; 30,3 mmol; 1,0 equiv.) se disolvió en 60 ml de dicloroetano anhidro, seguido de la adición de (+)-(1*S*, 4*R*)-norcanfor, ácido acético glacial (3,47 ml; 60,6 mmol; 2,0 equiv.) y $NaBH(OAc)_3$ (9,0 g; 42,42 mmol; 1,4 equiv.). El matraz se lavó abundantemente con N_2 y se dejó agitar a temperatura ambiente durante una noche. La mezcla de reacción se diluyó con cloruro de metileno y se lavó con $NaHCO_3$ saturado. La fase orgánica se secó sobre $MgSO_4$ y se evaporó para dar 1-biciclo[2.2.1]hept-2-il-4-(4-nitrofenil)piperazina en forma de un sólido de color amarillo (9,0 g; rendimiento del 98 %); RMN de ^1H (DMSO-d_6, 300 MHz) 8,02 (d, *J* = 9,3 Hz, 2H), 6,99 (d, *J* = 9,3 Hz, 2H), 3,45-3,38 (m, 4H), 2,42-2,36 (m, 4H), 2,29-2,15 (m, 3H), 1,80-1,60 (m, 2H), 1,56-1,40 (m, 1H), 1,36-1,14 (m, 4H), 0,90-0,86 (m, 1H) ppm; EM (ES) 302,64 (M+H).

C. Síntesis de 1-Biciclo[2.2.1]hept-2-il-4-(4-aminofenil)piperazina

A una suspensión de (3,0 g; 9,95 mmol) en MeOH (100 ml) se le añadió Pd al 10 %/C. La reacción se agitó en H_2 (2,76-3,45 bar) a temperatura ambiente durante 2 horas y después se filtró a través de una capa de celite. El celite se lavó con MeOH. El filtrado se concentró al vacío para dar 1-biciclo[2.2.1]hept-2-il-4-(4-aminofenil)piperazina en forma de un sólido de color castaño (rendimiento cuantitativo); RMN de ^1H (DMSO-d_6, 300 MHz) 6,64 (d, J = 8,7 Hz, 2H), 6,45 (d, *J* = 8,7 Hz, 2H), 4,53 (s a, 2H), 2,88 (t, *J* = 4,2 Hz, 4H), 2,39 (t, J = 4,2 Hz, 4H), 2,27-2,13 (m, 3H), 1,75-1,61 (m, 2H), 1,50-1,47 (m, 1H), 1,35-1,12 (m, 4H), 0,87-0,83 (m, 1 H) ppm; EM (ES) 272,18 (M+H).

D. Síntesis de *N*-Ciano-*N'*-{4-[4-(biciclo[2.2.1]hept-2-il)-1-piperazinil]fenil}-O-fenilisourea

Una mezcla de 1-biciclo[2.2.1]hept-2-il-4-(4-aminofenil)piperazina (2,0 g; 7,4 mmol; 1,0 equiv.) y cianocarboimidato de difenilo (1,76 g; 7,4 mmol; 1,0 equiv.) en 20 ml de isopropanol se agitó a temperatura ambiente durante una noche. El sólido se filtró, se lavó con *iso*propanol y se secó para dar *N*-ciano-*N'*-(4-[4-(1-biciclo[2.2.1]hept-2-il)-1-piperazinil]fenil}-O-fenilisourea en forma de un sólido de color rosa pálido (2,84 g, rendimiento del 92 %). RMN de ^1H (DMSO-d_6, 300 MHz) 10,56 (s a, 1H), 7,41 (t, *J* = 6,0 Hz, 2H), 7,26-7,21 (m, 5H), 6,90 (d, *J* = 6,9 Hz, 2H), 3,15-3,05 (m, 4H), 2,45-2,34 (m, 4H), 2,29-2,14 (m, 3H), 1,78-1,62 (m, 2H), 1,50-1,40 (m, 1H), 1,36-1,17 (m, 4H), 0,89-0,86 (m, 1H) ppm; EM (ES) 416,55 (M+H), 414,24 (M-H).

E. Síntesis de 2-Cloro-4-hidrazino-7-metiltieno[3,2-d]pirimidina

Se añadió hidrazina monohidrato (2,21 ml; 45,6 mmol; 2,0 equiv.) a una suspensión de 2,4-dicloro-7-metiltieno[3,2-d]pirimidina (5 g; 22,8 mmol; 1,0 equiv.) en 40 ml de EtOH. La reacción se agitó a temperatura ambiente durante 2 días. El sólido se filtró, se lavó con H2O y se secó para dar 2-cloro-4-hidrazino-7-metiltieno[3,2-d]pirimidina en forma de un sólido de color blanquecino (4,4 g; rendimiento del 90 %); EM (ES) 214,97 (M+H), 212,99 (M-H).

F. Síntesis de N^3-(4-(4-((1*S*,2*S*,4*R*)-biciclo[2.2.1]heptan-2-il)piperazin-1-il)fenil)-1-(2-cloro-7-metiltieno[3,2-*d*]pirimidin-4-il)-1*H*-1,2,4-triazol-3,5-diamina

Una mezcla de *N*-ciano-*N'*-{4-[4-(biciclo[2.2.1]hept-2-il)-1-piperazinil]fenil}-O-fenilisourea (50 mg; 0,12 mmol; 1,0 equiv.) y 2-cloro-4-hidrazino-7-metiltieno[3,2-d]pirimidina (26 mg; 0,12 mmol; 1 equiv.) en 0,5 ml de NMP se calentó en el aparato de microondas a 180 ºC durante 6 min. La purificación por HPLC dio ácido N^3-(4-(4-((1*S*,2*S*,4*R*)-biciclo[2.2.1]heptan-2-il)piperazin-1-il)fenil)-1-(2-cloro-7-metiltieno[3,2-*d*]pirimidin-4-il)-1*H*-1,2,4-triazol-3,5-diamina fórmico, compuesto N.º 139, en forma de un sólido de color amarillo (20 mg; rendimiento del 31 %); RMN de ^{1}H (DMSO-d_6, 300 MHz) 9,20 (s a, 1H), 8,21 (s, 1H), 7,90 (s a, 2H), 7,56 (d, *J* = 8,7 Hz, 2H), 6,92 (d, *J* = 8,7 Hs, 2H), 3,10-3,02 (m, 4H), 2,45-2,40 (m, 4H), 2,30-2,15 (m, 3H), 1,78-1,62 (m, 2H), 1,50-1,40 (m, 1H), 1,37-1,14 (m, 4H), 0,90-0,86 (m, 1H) ppm; EM (ES) 536,19 (M+H), 534,26 (M-H).

Ejemplo sintético 4

De una manera similar a como se ha descrito anteriormente utilizando los materiales de partida apropiadamente sustituidos, se prepararon los siguientes compuestos de la invención:

N^3-(4-(4-ciclohexilpiperazin-1-il)fenil)-1-(isoquinolin-1-il)-1*H*-1,2,4-triazol-3,5-diamina, compuesto N.º 81, sólido de color amarillo; EM (ES) 469,56 (M+H);
4-(5-amino-3-(4-(4-ciclohexilpiperazin-1-il)fenilamino)-1*H*-1,2,4-triazol-1-il)-6-metoxiquinazolin-7-ol, compuesto N.º 82, sólido de color amarillo; EM (ES) 516,52 (M+H), 514,33 (M-H);
1-(isoquinolin-1-il)-N^3-(4-(4-metilpiperazin-1-il)fenil)-1*H*-1,2,4-triazol-3,5-diamina, compuesto N.º 84, sólido de color amarillo; EM (ES) 401,38 (M+H);
1-(6-cloroquinazolin-4-il)-N^3-(4-(4-metilpiperazin-1-il)fenil)-1*H*-1,2,4-triazol-3,5-diamina, compuesto N.º 85, sólido de color amarillo; EM (ES) 436,04 (M+H), 434,20 (M-H);
N^3-(4-(4-ciclohexilpiperazin-1-il)-3-fluorofenil)-1-(isoquinolin-1-il)-1*H*-1,2,4-triazol-3,5-diamina, compuesto N.º 87, sólido de color amarillo pálido; EM (ES) 487,63 (M+H), 485,15 (M-H);
1-(4-(4-(5-amino-1-(isoquinolin-1-il)-1*H*-1,2,4-triazol-3-ilamino)fenil)piperazin-1-il)etanona, compuesto N.º 88sólido de color pardo pálido; EM (ES) 429,10 (M+H), 426,93 (M-H);
N^3-(4-(4-(biciclo[2,2,1]heptan-2-il)piperazin-1-il)fenil)-1-(isoquinolin-1-il)-1*H*-1,2,4-triazol-3,5-diamina, compuesto N.º 89, sólido de color amarillo; EM (ES) 481,34 (M+H), 479,06 (M-H);
N^3-(3-fluoro-4-(4-metilpiperazin-1-il)fenil)-1-(isoquinolin-1-il)-1*H*-1,2,4-triazol-3,5-diamina, compuesto N.º 90, sólido de color amarillo; EM (ES) 419,37 (M+H), 417,20 (M-H);
N^3-(3-cloro-4-(4-ciclohexilpiperazin-1-il)fenil)-1-(isoquinolin-1-il)-1*H*-1,2,4-triazol-3,5-diamina, compuesto N.º 91, sólido de color pardo pálido; EM (ES) 503,26 (M+H), 501,58 (M-H);
N^3-(4-(4-ciclohexilpiperazin-1-il)fenil)-1-(5,6-dihidrobenzo[*h*]quinazolin-2-il)-1*H*-1,2,4-triazol-3,5-diamina, compuesto N.º 93, RMN de ^{1}H (DMSO-d_6, 300 MHz) 8,76 (s, 1 H), 8,65 (s, 1 H), 8,16 (d, 1 H), 7,65 (s, 2H), 7,48 (M, 4H), 7,38 (d, 1 H), 6,84 (d, 2H), 2,95 (m, 8H), 2,61 (m, 4H), 1,72 (M, 4H), 1,57 (m, 1 H), 1,20-1,01 (m, 6H), ppm; EM (ES) 522,38 (M+H);
N^3-(4-(4-(biciclo[2,2,1]heptan-2-il)piperazin-1-il)fenil)-1-(piridin-2-il)-1*H*-1,2,4-triazol-3,5-diamina, compuesto N.º 94, sólido de color pardo pálido; EM (ES) 431,20 (M+H);
1-(benzo[*d*]tiazol-2-il)-N^3-(4-(4-(biciclo[2,2,1]heptan-2-il)piperazin-1-il)fenil)-1*H*-1,2,4-triazol-3,5-diamina, compuesto N.º 96, sólido de color blanquecino; EM (ES) 487,24 (M+H), 485,20 (M-H);
N^3-(4-(4-(biciclo[2,2,1]heptan-2-il)piperazin-1-il)fenil)-1-(quinoxalin-2-il)-1*H*-1,2,4-triazol-3,5-diamina, compuesto N.º 97, sólido de color naranja; EM (ES) 482,52 (M+H), 480,18 (M-H);
N^3-(4-(4-(biciclo[2,2,1]heptan-2-il)piperazin-1-il)fenil)-1-(6,7-dimetoxiquinazolin-4-il)-1*H*-1,2,4-triazol-3,5-diamina, compuesto N.º 98, sólido de color amarillo pálido; EM (ES) 542,30 (M+H), 540,59 (M-H);
N^3-(4-(4-(biciclo[2,2,1]heptan-2-il)piperazin-1-il)fenil)-1-(2-cloro-7-metiltieno[3,2-*d*]pirimidin-4-il)-1*H*-1,2,4-triazol-3,5-diamina, compuesto N.º 99, sólido de color amarillo; EM (ES) 536,18 (M+H), 535,51 (M-H);
N^3-(4-(4-(biciclo[2,2,1]heptan-2-il)piperazin-1-il)fenil)-1-(2-cloro-6,7-dimetoxiquinazolin-4-il)-1*H*-1,2,4-triazol-3,5-diamina, compuesto N.º 101, sólido de color amarillo; EM (ES) 576,19 (M+H), 574,22 (M-H);
4-(5-amino-3-(4-(4-(biciclo[2,2,1]heptan-2-il)piperazin-1-il)fenilamino)-1*H*-1,2,4-triazol-1-il)-2-cloro-6-metoxiquinazolin-7-ol, compuesto N.º 102, sólido de color amarillo; EM (ES) 562,21 (M+H), 560,33 (M-H);
N^3-(4-(4-(biciclo[2,2,1]heptan-2-il)piperazin-1-il)fenil)-1-(6-cloroquinazolin-4-il)-1*H*-1,2,4-triazol-3,5-diamina, compuesto N.º 103, sólido de color amarillo; EM (ES) 516,21 (M+H), 514,26 (M-H);
1-(6,7-dimetoxiquinazolin-4-il)-N^3-(3-fluoro-4-(4-metilpiperazin-1-il)fenil)-1*H*-1,2,4-triazol-3,5-diamina, compuesto N.º 105, sólido de color amarillo; EM (ES) 480,84 (M+H);
4-(5-amino-3-(4-(4-(biciclo[2,2,1]heptan-2-il)piperazin-1-il)-3-fluorofenilamino)-1*H*-1,2,4-triazol-1-il)-6-metoxiquinazolin-7-ol, compuesto N.º 106, sólido de color amarillo; EM (ES) 546,22 (M+H), 544,33 (M-H);
1-(4-(4-(5-amino-1-(6,7-dimetoxiquinazolin-4-il)-1*H*-1,2,4-triazol-3-ilamino)fenil)piperazin-1-il)etanona, compuesto N.º 107, sólido de color amarillo; EM (ES) 490,32 (M+H);
1-(5,6-dihidrobenzo[*h*]cinnolin-3-il)-N^3-(4-(4-metilpiperazin-1-il)fenil)-1*H*-1,2,4-triazol-3,5-diamina, compuesto N.º 108, RMN de ^{1}H ($CDCl_3$/$MeOD_4$, 300 MHz) 7,65 (s, 1H), 7,33 (d, 1H), 7,27 (d, 2H), 7,15-7,25 (m, 2H), 7,08 (m, 1H), 6,77 (d, 2H), 2,81-2,98 (m, 8H), 2,45 (M, 4H), 2,17 (s, 3H) ppm; EM (ES) 454,30 (M+H);
4-(5-amino-3-(4-(4-cicloheptilpiperazin-1-il)fenilamino)-1*H*-1,2,4-triazol-1-il)-6-metoxiquinazolin-7-ol, compuesto N.º 109, sólido de color amarillo; EM (ES) 530,22 (M+H), 528,01 (M-H);

N^3-(4-(4-cicloheptilpiperazin-1-il)fenil)-1-(6,7-dimetoxiquinazolin-4-il)-1*H*-1,2,4-triazol-3,5-diamina, compuesto N.º 110, sólido de color amarillo; EM (ES) 544,30 (M+H);
N^3-(4-(4-adamantan-2-il)piperazin-1-il)fenil)-1-(6,7-dimetoxi-quinazolin-4-il)-1*H*-1,2,4-triazol-3,5-diamina, compuesto N.º 111, sólido de color amarillo; EM (ES) 582,48 (M+H);
N^3-(4-(4-ciclooctilpiperazin-1-il)fenil)-1-(6,7-dimetoxiquinazolin-4-il)-1*H*-1,2,4-triazol-3,5-diamina, compuesto N.º 112, sólido de color amarillo; EM (ES) 558,25 (M+H), 556,39 (M-H);
5-(5-amino-3-(3-fluoro-4-(4-metilpiperazin-1-il)fenilamino)-1*H*-1,2,4-triazol-1-il)-1,6-naftiridin-2(1*H*)-ona, compuesto N.º 113, sólido de color amarillo oscuro; EM (ES) 436,20 (M+H), 434,20 (M-H);
N^3-(3-cloro-4-(4-ciclohexilpiperazin-1-il)fenil)-1-(6,7-dimetoxiquinazolin-4-il)-1*H*-1,2,4-triazol-3,5-diamina, compuesto N.º 114, sólido de color amarillo; EM (ES) 564,21 (M+H);
N^3-(4-(4-ciclohexilpiperazin-1-il)fenil)-1-(5,6-dihidrobenzo[h]cinnolin-3-il)-1*H*-1,2,4-triazol-3,5-diamina, compuesto N.º 115, RMN de ^{1}H ($CDCl_3$/$MeOD_4$, 300 MHz) 8,22 (s, 1 H), 7,66 (s, 1 H), 7,52 (d, 2H), 7,34 (m, 2H), 7,28 (m, 2H), 6,89 (d, 2H), 3,29 (m, 4H), 2,91-3,05 (m, 7H), 2,81 (m, 1 H), 2,00 (m, 2H), 1,85 (m, 2H), 1,63 (m, 1 H), 1,07-1,40 (m, 5H) ppm; EM (ES) 522,24 (M+H);
4-(5-amino-3-(3-fluoro-4-(4-metilpiperazin-1-il)fenilamino)-1*H*-1,2,4-triazol-1-il)quinazolina-6,7-diol, compuesto N.º 116, sólido de color blanquecino; EM (ES) 452,23 (M+H), 450,18 (M-H);
4-(5-amino-3-(3-fluoro-4-(4-metilpiperazin-1-il)fenilamino)-1*H*-1,2,4-triazol-1-il)-6-metoxiquinazolin-7-ol, compuesto N.º 117, sólido de color amarillo pálido; EM (ES) 466,41 (M+H), 464,25 (M-H);
N^3-(4-(4-(biciclo[3,3,1]nonan-9-il)piperazin-1-il)fenil)-1-(6,7-dimetoxiquinazolin-4-il)-1*H*-1,2,4-triazol-3,5-diamina, compuesto N.º 118, sólido de color amarillo; EM (ES) 570,27 (M+H), 568,38 (M-H);
N^3-(4-cloro-3-(4-etilpiperazin-1-il)fenil)-1-(6,7-dimetoxiquinazolin-4-il)-1*H*-1,2,4-triazol-3,5-diamina, compuesto N.º 119, sólido de color amarillo; EM (ES) 511,75 (M+H), 508,25 (M-H);
1-(4-(5-(5-amino-1-(6,7-dimetoxiquinazolin-4-il)-1*H*-1,2,4-triazol-3-ilamino)-2-clorofenil)piperazin-1-il)etanona, compuesto N.º 120, sólido de color amarillo; EM (ES) 524,16 (M+H), 522,24 (M-H);
5-(5-amino-1-(6,7-dimetoxiquinazolin-4-il)-1*H*-1,2,4-triazol-3-ilamino)-2-(4-metilpiperazin-1-il)benzamida, compuesto N.º 121, sólido de color amarillo; EM (ES) 505,27 (M+H), 503,23 (M-H);
N^3-(4-(4-ciclohexilpiperazin-1-il)-3-fluorofenil)-1-(6,7-dimetoxiquinazolin-4-il)-1*H*-1,2,4-triazol-3,5-diamina, compuesto N.º 122, sólido de color amarillo; EM (ES) 548,53 (M+H), 546,33 (M-H);
N^3-(4-(4-(biciclo[2,2,1]heptan-2-il)piperazin-1-il)-3-fluorofenil)-1-(6,7-dimetoxiquinazolin-4-il)-1*H*-1,2,4-triazol-3,5-diamina, compuesto N.º 123, sólido de color amarillo; EM (ES) 560,35 (M+H), 558,34 (M-H);
N^3-(4-(4-(biciclo[3,2,0]heptan-6-il)piperazin-1-il)fenil)-1-(6,7-dimetoxiquinazolin-4-il)-1*H*-1,2,4-triazol-3,5-diamina, compuesto N.º 124, sólido de color amarillo; EM (ES) 542,54 (M+H), 540,32 (M-H);
N^3-(4-(4-(biciclo[2,2,1]heptan-2-il)piperazin-1-il)fenil)-1-(6,7-dimetoxiisoquinolin-1-il)-1*H*-1,2,4-triazol-3,5-diamina, compuesto N.º 125, sólido de color amarillo pálido; EM (ES) 541,38 (M+H);
N^3-(4-(4-cicloheptilpiperazin-1-il)fenil)-1-(6,7-dimetoxiisoquinolin-1-il)-1*H*-1,2,4-triazol-3,5-diamina, compuesto N.º 126, sólido de color amarillo pálido; EM (ES) 543,63 (M+H);
N^3-(4-(4-(biciclo[2,2,1]heptan-2-il)piperazin-1-il)fenil)-1-(tieno[2,3-*d*]pirimidin-4-il)-1*H*-1,2,4-triazol-3,5-diamina, compuesto N.º 127, sólido de color amarillo; EM (ES) 488,77 (M+H), 486,27 (M-H);
N^3-(4-(4-(biciclo[2,2,1]heptan-2-il)piperazin-1-il)fenil)-1-(tieno[3,2-*d*]pirimidin-4-il)-1*H*-1,2,4-triazol-3,5-diamina, compuesto N.º 128, sólido de color amarillo pálido; EM (ES) 488,69 (M+H), 486,29 (M-H);
N^3-(4-(4-(biciclo[2,2,1]heptan-2-il)piperazin-1-il)fenil)-1-(6-feniltieno[3,2-*d*]pirimidin-4-il)-1*H*-1,2,4-triazol-3,5-diamina, compuesto N.º 129, sólido de color amarillo; EM (ES) 564,71 (M+H), 562,37 (M-H);
N^3-(4-(4-(biciclo[2,2,1]heptan-2-il)piperazin-1-il)fenil)-2-(6-feniltieno[2,3-*d*]pirimidin-4-il)-2*H*-1,2,4-triazol-3,5-diamina, compuesto N.º 130, sólido de color amarillo; EM (ES) 564,69 (M+H), 562,37 (M-H);
N^3-(4-(4-(biciclo[2,2,1]heptan-2-il)piperazin-1-il)fenil)-1-(furo[3,2-*c*]piridin-4-il)-1*H*-1,2,4-triazol-3,5-diamina, compuesto N.º 131, sólido de color blanquecino; EM (ES) 471,62 (M+H), 469,39 (M-H);
N^3-(4-(4-(biciclo[2,2,1]heptan-2-il)piperazin-1-il)fenil)-1-(6,7-dihidro-5*H*-ciclopenta[4,5]tieno[2,3-*d*]pirimidin-4-il)-1*H*-1,2,4-triazol-3,5-diamina, compuesto N.º 132, sólido de color amarillo; EM (ES) 528,82 (M+H), 526,35 (M-H);
N^3-(4-(4-(biciclo[2,2,1]heptan-2-il)piperazin-1-il)fenil)-1-(6-fluoroquinazolin-4-il)-1*H*-1,2,4-triazol-3,5-diamina, compuesto N.º 133, sólido de color naranja; EM (ES) 500,71 (M+H), 498,34 (M-H);
N^3-(4-(1-(biciclo[2,2,1]heptan-2-il)piperidin-4-il)fenil)-1-(2-cloro-7-metiltieno[3,2-*d*]pirimidin-4-il)-1*H*-1,2,4-triazol-3,5-diamina, compuesto N.º 134, sólido de color amarillo pálido; EM (ES) 535,27 (M+H), 533,31 (M-H);
N^3-(4-(4-(biciclo[2,2,1]heptan-2-il)piperazin-1-il)fenil)-1-(2-metilquinazolin-4-il)-1*H*-1,2,4-triazol-3,5-diamina, compuesto N.º 135, sólido de color rojo; EM (ES) 496,64 (M+H), 494,38 (M-H);
N^3-(4-(4-(biciclo[2,2,1]heptan-2-il)piperazin-1-il)fenil)-1-(2-(trifluorometil)quinazolin-4-il)-1*H*-1,2,4-triazol-3,5-diamina, compuesto N.º 136, sólido de color naranja; EM (ES) 550,75 (M+H), 548,39 (M-H);
N^3-(4-(4-(biciclo[2,2,1]heptan-2-il)piperazin-1-il)fenil)-1-(2,5,6-trimetiltieno[2,3-*d*]pirimidin-4-il)-1*H*-1,2,4-triazol-3,5-diamina, compuesto N.º 137, sólido de color amarillo; EM (ES) 530,59 (M+H), 528,40 (M-H);
N^3-(4-(4-(biciclo[2,2,1]heptan-2-il)piperazin-1-il)fenil)-1-(5,6-dimetiltieno[2,3-*d*]pirimidin-4-il)-1*H*-1,2,4-triazol-3,5-diamina, compuesto N.º 138, sólido de color amarillo; EM (ES) 516,74 (M+H), 514,36 (M-H);
N^3-(4-(4-(biciclo[2,2,1]heptan-2-il)piperazin-1-il)-3-fluorofenil)-1-(2-cloro-7-metiltieno[3,2-*d*]pirimidin-4-il)-1*H*-1,2,4-triazol-3,5-diamina, compuesto N.º 140, sólido de color amarillo pálido; EM (ES) 554,20 (M+H), 552,30 (M-H);
N^3-(4-(4-((1*R*,2*R*,4*S*)-biciclo[2,2,1]heptan-2-il)piperazin-1-il)fenil)-1-(2-cloro-7-metiltieno[3,2-*d*]pirimidin-4-il)-1*H*-1,2,4-triazol-3,5-diamina, compuesto N.º 141, sólido de color amarillo; EM (ES) 536,19 (M+H), 534,16 (M-H);
1-(2-clorotieno[3,2-*d*]pirimidin-4-il)-N^3-(4-(4-((1*S*,2*S*,4*R*)-biciclo[2,2,1]heptan-2-il)-piperazin-1-il)fenil)-1*H*-1,2,4-triazol-3,5-diamina, compuesto N.º 179, RMN de ^{1}H (DMSO-d_6, 300 MHz) 9,21 (s, 1 H), 8,55 (d, 1 H), 7,91 (s a, 2H), 7,58

(m, 3H), 6,92 (d, 2H), 3,05 (m, 5H), 2,72 (s, 1 H), 2,43 (m, 4H), 2,30 (m, 2H), 2,18 (t, 1 H), 1,40 (m, 2H), 1,22 (m, 4H) ppm; EM (ES) 522,04 (M+);

1-(6,7-dimetoxiquinazolin-2-il)-N^3-(4-(4-metilpiperazin-1-il)fenil)-1H-1,2,4-triazol-3,5-diamina, compuesto N.º 180, RMN de ^{1}H ($CDCl_3$, 300 MHz) 9,36 (s, 1H), 7,50 (d, 2H), 7,40 (s, 1 H), 7,18 (s, 1 H), 6,95 (d, 2H), 6,80 (s, 2H), 6,62 (s, 1 H), 4,02 (s, 6H), 3,19 (m, 4H), 2,60 (m, 4H), 2,35 (s, 3H) ppm; EM (ES) 462 (M+H);

1-(6,7-dimetoxiquinazolin-2-il)-N^3-(3-fluoro-4-(4-ciclohexilpiperazin-1-il)fenil)-1*H*-1,2,4-triazol-3,5-diamina, compuesto N.º 181, RMN de ^{1}H ($CDCl_3$, 300 MHz) 9,31 (s, 1H), 7,47 (m, 1H), 7,40 (s, 1H), 7,16 (s, 1H), 7,13 (m, 1H), 6,96 (t, 1H), 6,77 (s, 2H), 6,70 (s, 1 H), 4,07 (s, 6H), 3,08 (m, 2H), 2,79 (m, 2H), 2,35 (m, 1 H), 1,96 (m, 2H), 1,83 (m, 2H), 1,67 (m, 4H), 1,26 (m, 2H) ppm; EM (ES) 548 (M+H);

1-(6,7-dimetoxiquinazolin-2-il)-N^3-(4-(4-((1*S*,2*S*,4*R*)-biciclo[2,2,1]heptan-2-il)-piperazin-1-il)fenil)-1*H*-1,2,4-triazol-3,5-diamina (racémico), compuesto N.º 182, RMN de ^{1}H ($CDCl_3$, 300 MHz) 9,10 (s, 1 H), 7,36 (d, 2H), 7,22 (s, 1 H), 7,08 (s, 1 H), 6,85 (d, 2H), 3,93 (m, 10H), 3,02 (m, 3H), 2,48 (m, 3H), 2,21 (m, 1 H), 2,07 (m, 1 H), 1,61 (m, 2H), 1,40 (m, 1 H), 1,19 (m, 3H), 0,80 (m, 1 H) ppm; EM (ES) 542,38 (M+H);

1-(7-metil-2-clorotieno[3,2-*d*]pirimidin-4-il)-N^3-(4-(4-((1*S*,2*S*,4*R*)-biciclo[2,2,1]heptan-2-il)-piperazin-1-il)fenil)-1*H*-1,2,4-triazol-3,5-diamina (racémico), compuesto N.º 183, RMN de ^{1}H (DMSO-d_6, 300 MHz) 9,17 (s, 1 H), 8,18 (s, 1 H), 7,89 (s ancho, 2H), 7,55 (d, 2H), 6,91 (d, 2H), 3,28 (m, 2H), 3,05 (m, 3H), 2,48 (m, 3H), 2,36 (s, 3H), 2,10-2,29 (m, 3H), 1,90 (m, 1 H), 1,71 (m, 2H), 1,45 (m, 1H), 1,20-1,40 (m, 3H), 0,87 (m, 1H) ppm; EM (ES) 536,10 (M+H);

1-(pirido[2,3-b]pirimido[4,5-d]tiofeno-4-il)-N^3-(4-(4-(biciclo[2,2,1]heptan-2-il)-piperazin-1-il)fenil)-1*H*-1,2,4-triazol-3,5-diamina, compuesto N.º 184, RMN de ^{1}H (DMSO-d_6, 300 MHz) 9,15 (s a, 1 H), 9,02 (s, 1 H), 8,92 (d, 1H), 8,77 (d, 1 H), 8,10 (s a, 2H), 7,70 (dd, 1 H), 7,59 (d, 2H), 6,93 (d, 2H), 3,08 (m, 4H), 2,48 (m, 4H), 2,30-2,14 (m, 3H), 1,80-1,62 (m, 2H), 1,46-1,15 (m, 5H), 0,90-0,86 (m, 1H) ppm; EM (ES) 539,67 (M+H);

1-(5-(tiofen-2-il)tieno[2,3-d]pirimidin-4-il)-N^3-(4-(4-(biciclo[2,2,1]heptan-2-il)-piperazin-1-il)fenil)-1*H*-1,2,4-triazol-3,5-diamina, compuesto N.º 185, RMN de ^{1}H (DMSO-d_6, 300 MHz) 8,93 (s a, 1H), 8,32 (s, 1H), 8,03 (s, 1H), 7,30 (d, 1H), 7,02 (s a, 2H), 6,97 (m, 1H), 6,93 (d, 2H), 6,78-6,76 (m, 1 H), 6,67 (d, 2H), 2,96 (m, 4H), 2,42 (m, 4H), 2,28-2,13 (m, 3H), 1,70-1,60 (m, 2H), 1,45-1,14 (m, 5H), 0,90-0,80 (m, 1 H) ppm; EM (ES) 570,38 (M+H);

1-(6-(4-clorofenil)tieno[3,2-d]pirimidin-4-il)-N^3-(4-(4-(biciclo[2,2,1]heptan-2-il)-piperazin-1-il)fenil)-1*H*-1,2,4-triazol-3,5-diamina, compuesto N.º 186, ^{1} H RMN (DMSO-d_6, 300 MHz) 9,10 (s a, 1H), 8,81 (s, 1H), 8,05 (s a, 2H), 7,95 (d, 2H), 7,64 (d, 2H), 7,57 (d, 2H), 6,93 (d, 2H), 3,08 (m, 4H), 2,43 (m, 4H), 3,31-2,15 (m, 3H), 1,70-1,63 (m, 2H), 1,46-1,15 (m, 5H), 0,91-0,87 (m, 1H) ppm; EM (ES) 598,16 (M+H);

1-(6-(1,1-dimetiletil)tieno[3,2-d]pirimidin-4-il)-N^3-(4-(4-(biciclo[2,2,1]heptan-2-il)-piperazin-1-il)fenil)-1*H*-1,2,4-triazol-3,5-diamina, compuesto N.º 187, RMN de ^{1}H (DMSO-d_6, 300 MHz) 9,06 (s a, 1 H), 8,76 (s, 1 H), 7,99 (s a, 2H), 7,58 (d, 2H), 7,38 (s, 1H), 6,86 (d, 2H), 3,03 (m, 4H), 2,48 (m, 4H), 2,29-2,14 (m, 3H), 1,80-1,64 (m, 2H), 1,49 (s, 6H), 1,48 (s, 3H), 1,32-1,15 (m, 5H), 0,90-0,80 (m, 1H) ppm; EM (ES) 544,81 (M+H);

1-(7-metiltieno[3,2-*d*]pirimidin-4-il)-N^3-(4-(4-((1*S*,2*S*,4*R*)-biciclo[2,2,1]heptan-2-il)-piperazin-1-il)fenil)-1*H*-1,2,4-triazol-3,5-diamina, compuesto N.º 188, RMN de ^{1}H (DMSO-d_6, 300 MHz) 9,08 (s a, 1 H), 8,85 (s, 1 H), 8,12 (s, 1 H), 8,06 (s a, 2H), 7,58 (d, 2H), 6,91 (d, 2H), 3,05 (m, 4H), 2,46-2,44 (m, 4H), 2,42 (s, 3H), 2,30-2,14 (m, 3H), 1,80-1,62 (m, 2H), 1,46-1,14 (m, 5H), 0,89-0,86 (m, 1H) ppm; EM (ES) 502,71 (M+H);

1-(tieno[3,2-d]pirimidin-4-il)-N^3-(4-(4-((1*S*,2*S*,4*R*)-biciclo[2,2,1]heptan-2-il)-piperazin-1-il)fenil)-1*H*-1,2,4-triazol-3,5-diamina, compuesto N.º 189, RMN de ^{1}H (DMSO-d_6, 300 MHz) 9,10 (s a, 1 H), 8,82 (s, 1 H), 8,47 (d, 1 H), 8,06 (s a, 2H), 7,59 (s, 1 H), 7,57 (d, 2H), 6,91 (d, 2H), 3,05 (m, 4H), 2,47 (m, 4H), 2,30-2,14 (m, 3H), 1,80-1,62 (m, 2H), 1,46-1,14 (m, 5H), 0,90-0,86 (m, 1 H) ppm; EM (ES) 488,55 (M+H);

1-(tieno[2,3-*d*]pirimidin-4-il)-N^3-(4-(4-((1*S*,2*S*,4*R*)-biciclo[2,2,1]heptan-2-il)-piperazin-1-il)fenil)-1*H*-1,2,4-triazol-3,5-diamina, compuesto N.º 190, RMN de ^{1}H (DMSO-d_6, 300 MHz) 9,02 (s a, 1H), 8,77 (s, 1H), 8,37 (d, 1H), 8,15 (s a, 2H), 7,91 (d, 1H), 7,45 (d, 2H), 6,91 (d, 2H), 3,04 (m, 4H), 2,47 (m, 4H), 2,30-2,14 (m, 3H), 1,80-1,62 (m, 2H), 1,45-1,14 (m, 5H), 0,89-0,86 (m, 1 H) ppm; EM (ES) 488,53 (M+H);

1-(5-metiltieno[2,3-*d*]pirimidin-4-il)-N^3-(4-(4-((1*S*,2*S*,4*R*)-biciclo[2,2,1]heptan-2-il)-piperazin-1-il)fenil)-1*H*-1,2,4-triazol-3,5-diamina, compuesto N.º 191, RMN de ^{1}H (DMSO-d_6, 300 MHz) 8,89 (s, 1 H), 8,72 (s a, 1 H), 7,63 (s, 1 H), 7,36 (d, 2H), 7,01 (s a, 2H), 6,79 (d, 2H), 2,98 (m, 4H), 2,42 (m, 4H), 2,30-2,14 (m, 3H), 1,80-1,62 (m, 2H), 1,46-1,14 (m, 5H), 1,24 (s, 3H), 0,90-0,86 (m, 1H) ppm; EM (ES) 502,36 (M+H);

1-(fenantridin-6-il)-N^3-(3-fluoro-4-(4-ciclopentilpiperazin-1-il)fenil)-1*H*-1,2,4-triazol-3,5-diamina, compuesto N.º 192, RMN de ^{1}H (DMSO-d_6, 300 MHz) 9,26 (d, 1 H), 9,16 (s a, 1 H), 9,91 (d, 1 H), 8,78 (d, 1 H), 8,09 (d, 1 H), 7,99 (t, 1 H), 7,82-7,69 (m, 3H), 7,50 (d, 1H), 7,44 (s a, 2H), 7,18 (d, 1H), 6,92 (t, 1H), 2,89 (m, 4H), 2,46 (m, 4H), 2,26 (m, 1H), 1,78 (m, 2H), 1,61-1,51 (m, 4H), 1,36 (m, 2H) ppm; EM (ES) 523,40 (M+H);

1-(7-metil-2-clorotieno[3,2-*d*]pirimidin-4-il)-N^3-(4-(4-((1*S*,2*S*,4*R*)-biciclo[2,2,1]heptan-2-il)-piperazin-1-il)fenil)-1*H*-1,2,4-triazol-3,5-diamina, compuesto N.º 193, RMN de ^{1}H (DMSO-d_6, 300 MHz) 9,30 (s a, 1 H), 8,20 (d, 1 H), 7,92 (s a, 2H), 7,62 (d, 2H), 7,56 (dd, 2H), 7,30-7,26 (m, 3H), 7,01 (d, 2H), 3,70-3,66 (m, 2H), 3,54-3,46 (m, 2H), 3,26-3,00 (m, 4H), 2,60 (m, 1 H), 2,38 (s, 3H), 2,30 (m, 1H), 2,02-1,98 (m, 1H), 1,58 (m, 4H), 1,41 (m, 2H), 1,38 (m, 1H), 1,21-1,16 (m, 1 H) ppm; EM (ES) 538,40 (M+H);

1-(7-metiltieno[3,2-*d*]pirimidin-4-il)-N^3-(3-fluoro-4-(4-(biciclo[2,2,1]heptan-2-il)-piperazin-1-il)fenil)-1*H*-1,2,4-triazol-3,5-diamina, compuesto N.º 194, RMN de ^{1}H (DMSO-d_6, 300 MHz) 9,38 (s a, 1H), 8,67 (s, 1H), 8,16 (s, 1H), 8,11 (s a, 2H), 7,63 (d, 1H), 7,32 (d, 1 H), 6,99 (t, 1 H), 2,95 (m, 4H), 2,56 (m, 4H), 2,42 (s, 3H), 2,85-2,14 (m, 3H), 1,80-1,62 (m, 2H), 1,46-1,14 (m, 5H), 0,88-0,84 (m, 1 H) ppm; EM (ES) 520,21 (M+H);

1-(tieno[3,2-*d*]pirimidin-4-il)-N^3-(3-fluoro-4-(4-(biciclo[2,2,1]heptan-2-il)-piperazin-1-il)fenil)-1*H*-1,2,4-triazol-3,5-diamina, compuesto N.º 195; RMN de ^{1}H (DMSO-d_6, 300 MHz) 9,40 (s a, 1 H), 8,84 (s, 1 H), 8,52 (d, *J* = 5,4 Hz, 1 H), 8,11 (s a, 2H), 7,60 (d, *J* = 5,7 Hz, 1H), 7,33 (d, *J* = 9,0 Hz, 1H), 7,00 (t, *J* = 9,9 Hz, 1H), 2,95 (m, 4H), 2,45 (m,

4H), 2,28-2,26 (m, 2H), 2,16-2,14 (m, 1H), 1,73-1,69 (m, 2H), 1,45-1,17 (m, 5H), 0,88-0,85 (m, 1 H) ppm; EM (ES) 506,21 (M+H)

1-(tieno[2,3-*d*]pirimidin-4-il)-N^3-(3-fluoro-4-(4-(biciclo[2,2,1]heptan-2-il)-piperazin-1-il)fenil)-1*H*-1,2,4-triazol-3,5-diamina, compuesto N.º 196; RMN de ^{1}H (DMSO-d_6, 300 MHz) 9,34 (s a, 1 H), 8,79 (s, 1 H), 8,33 (d, *J* = 6,0 Hz, 1 H), 8,19 (s a, 2H), 7,94 (d, *J* = 6,0 Hz, 1H), 7,46 (dd, *J* = 15,0, 2,4 Hz, 1H), 7,24 (d, *J* = 9,0 Hz, 1H), 7,00 (t, *J* = 10,2 Hz, 1H), 2,95 (m, 4H), 2,45 (m, 4H), 2,28-2,25 (m, 2H), 2,16-2,14 (m, 1H), 1,72-1,64 (m, 2H), 1,45-1,17 (m, 5H), 0,88-0,84 (m, 1H) ppm; EM (ES) 506,20 (M+H);

1-(6-fluoroquinazolin-4-il)-N^3-(3-fluoro-4-(4-(biciclo[2,2,1]heptan-2-il)-piperazin-1-il)fenil)-1*H*-1,2,4-triazol-3,5-diamina, compuesto N.º 197; RMN de ^{1}H (DMSO-d_6, 300 MHz) 9,50 (dd, *J* = 11,1, 3,0 Hz, 1 H), 9,42 (s a, 1 H), 8,93 (s, 1 H), 8,35 (s a, 2H), 8,07-8,02 (m, 1H), 7,98-7,91 (m, 1H), 7,54 (dd, *J* = 15,3, 2,4 Hz, 1H), 7,18 (d, *J* = 8,1 Hz, 1 H), 6,97 (t, *J* = 6,0 Hz, 1H), 2,94 (m, 4H), 2,42 (m, 4H), 2,28-2,25 (m, 2H), 2,16-2,14 (m, 1H), 1,72-1,60 (m, 2H), 1,45-1,16 (m, 5H), 0,88-0,84 (m, 1H) ppm; EM (ES) 518,24 (M+H);

1-(4-metiltieno[3,2-*d*]piridazin-7-il)-N^3-{4-(4-(biciclo[2,2,1]heptan-2-il)-piperazin-1-il)fenil)-1*H*-1,2,4-triazol-3,5-diamina, compuesto N.º 198;

1-(7-metiltieno[3,2-*d*]pirimidin-4-il)-N^3-(3-metil-4-(4-(biciclo[2,2,1]heptan-2-il)-piperazin-1-il)fenil)-1*H*-1,2,4-triazol-3,5-diamina, compuesto N.º 199;

1-(7-metil-2-clorotieno[3,2-*d*]pirimidin-4-il)-N^3-(2-metil-4-(4-(biciclo[2,2,1]heptan-2-il)-piperazin-1-il)fenil)-1*H*-1,2,4-triazol-3,5-diamina, compuesto N.º 200;

1-(7-metiltieno[3,2-*d*]pirimidin-4-il)-N^3-(3-fluoro-4-(4-((1*S*,2*S*,4*R*)-biciclo[2,2,1]heptan-2-il)-piperazin-1-il)fenil)-1*H*-1,2,4-triazol-3,5-diamina (sal TFA), compuesto N.º 201;

1-(7-metiltieno[3,2-*d*]pirimidin-4-il)-N^3-(2-metil-4-(4-(biciclo[2,2,1]heptan-2-il)-piperazin-1-il)fenil)-1*H*-1,2,4-triazol-3,5-diamina (sal TFA), compuesto N.º 202;

1-(4-metiltieno[3,2-*d*]piridazin-7-il)-N^3-(3-fluoro-4-(4-(biciclo[2,2,1]heptan-2-il)-piperazin-1-il)fenil)-1*H*-1,2,4-triazol-3,5-diamina (sal TFA), compuesto N.º 203;

1-(4-metiltieno[3,2-*d*]piridazin-7-il)-N^3-(3-metil-4-(4-(biciclo[2,2,1]heptan-2-il)-piperazin-1-il)fenil)-1*H*-1,2,4-triazol-3,5-diamina (sal TFA), compuesto N.º 217, RMN de ^{1}H (DMSO-d_6, 300 MHz) 8,88 (s a, 1 H), 8,43 (m, 1 H), 7,90 (s, 1 H), 7,81 (m, 1 H), 7,62 (m, 1 H), 7,44 (m, 1 H), 7,07 (s a, 1 H), 7,04 (m, 1 H), 3,51 (m, 3H), 3,00-3,30 (m, 6H), 2,60 (m, 1 H), 2,49 (s, 3H), 2,32 (s, 3H), 2,00 (m, 1H), 1,59 (m, 3H), 1,41 (m, 3H), 1,78 (m, 2H) ppm; EM (ES) 516,14 (M+H);

1-(7-metil-2-clorotieno[3,2-*d*]pirimidin-4-il)-N^3-(3-metil-4-(4-(biciclo[2,2,1]heptan-2-il)piperazin-1-il)fenil)-1*H*-1,2,4-triazol-3,5-diamina (sal TFA), compuesto N.º 225; RMN de ^{1}H (DMSO-d_6, 300 MHz) 9,14 (s,1H), 8,20 (s, 1H), 7,80 (s, 2H), 7,64 (m, 1H), 7,46 (m, 1 H), 7,05 (m, 1 H), 3,55 (m, 2H), 3,12 (m, 1 H), 2,63 (m, 1 H), 2,41 (m, 1H), 2,39 (s, 3H), 2,35 (m ,2H), 2,33 (s, 3H), 2,03 (m, 2H), 1,61 (m, 4H), 1,44 (m, 4H), 1,22 (m, 2H); EM (ES) 550,14 (M+H);

1-(4-metiltieno[3,2-d]piridazin-7-il)-N^3-(3-fluoro-4-(4-((1*S*,2*S*,4*R*)-biciclo[2,2,1]heptan-2-il)piperazin-1-il)fenil)-1*H*-1,2,4-triazol-3,5-diamina (sal TFA), compuesto N.º 226; RMN de ^{1}H (DMSO-d_6, 300 MHz) 9,29 (s, 1H), 8,42 (d, 1 H), 7,98 (s ancho, 2H), 7,78 (d, 1 H), 7,57(m, 1 H), 7,31 (m, 1 H), 7,00 (t, 1 H), 2,95 (m, 4H), 2,84 (s, 3H), 2,49 (m, 5H), 2,30 (m, 2H), 2,14 (m, 1 H), 1,71 (m, 2H), 1,10-1,50 (m, 4H), 0,87 (m, 1 H); EM (ES) 520,17 (M+H);

1-(2-cloro-6-metoxi-quinoxalin-3-il)-N^3-(3-fluoro-4-(4-((1*S*,2*S*,4*R*)-biciclo[2,2,1]heptan-2-il)piperazin-1-il)fenil)-1*H*-1,2,4-triazol-3,5-diamina (sal TFA), compuesto N.º 227; RMN de ^{1}H (DMSO-d_6, 300 MHz) 9,19 (s, 1H), 7,96 (d, 1 H), 7,50-7,61 (m, 2H), 7,25 (d, 1H), 7,15 (m, 1H), 7,00 (t, 1H), 3,96 (s, 3H), 3,00-3,60 (m, 10H), 2,58 (m, 1H), 2,48 (m, 2H), 2,28 (m, 1H), 1,96 (m, 1 H), 1,55 (m, 1 H), 1,37 (m, 2H), 1,18 (m, 1 H); EM (ES) 565,14 (M+H);

1-(6,7-dimetoxi-1-metilftalazin-4-il)-N^3-(3-fluoro-4-(4-((1*S*,2*S*,4*R*)-biciclo[2,2,1]heptan-2-il)piperazin-1-il)fenil)-1*H*-1,2,4-triazol-3,5-diamina (sal TFA), compuesto N.º 228; RMN de ^{1}H (DMSO-d_6, 300 MHz) 9,00 (s ancho, 1H), 8,60 (s, 1H), 7,83 (d, 1H), 7,52 (s, 1 H), 7,28 (d, 1H), 7,06 (t, 1 H), 4,05 (s, 3H), 3,96 (s, 3H), 3,37-3,52 (m, 4H), 3,07-3,17 (m, 4H), 2,93 (s, 3H), 2,59 (m, 1H), 2,49 (s, 3H), 2,29 (m, 1 H), 1,98 (m, 1 H), 1,57 (m, 2H), 1,38 (m, 2H), 1,21 (m, 1 H); EM (ES) 574,34 (M+H);

1-(6-fenilpiridazin-3-il)-N^3-(3-fluoro-4-(4-((1*S*,2*S*,4*R*)-biciclo[2,2,1]heptan-2-il)piperazin-1-il)fenil)-1*H*-1,2,4-triazol-3,5-diamina, compuesto N.º 229; RMN de ^{1}H (DMSO-d_6, 300 MHz) 9,23 (s, 1 H), 8,40 (d, 1 H), 8,11 (d, 1 H), 7,99 (d, 1 H), 7,84 (s ancho, 2H), 7,54 (m, 5H), 7,28 (m, 1 H), 6,96 (m, 1 H), 3,29 (s, 3H), 2,97 (m, 4H), 2,48 (m, 4H), 2,28 (m, 2H), 2,13 (m, 1H), 1,70 (m, 1 H), 1,46 (m, 1 H), 1,34 (m, 1H), 1,13-1,26 (m, 3H), 0,85 (m, 1H); EM (ES) 526,31 (M+H);

1-(4-fenilpiridin-2-il)-N^3-(3-fluoro-4-(4-((2*S*)-biciclo[2,2,1]heptan-2-il)piperazin-1-il)fenil)-1*H*-1,2,4-triazol-3,5-diamina (sal TFA), compuesto N.º 230; RMN de ^{1}H ($CDCl_3$/MeOD-4, 300 MHz) 8,26 (d, 1 H), 7,86 (s, 1 H), 7,58 (m, 2H), 7,35-7,43 (m, 3H), 7,26 (m, 2H), 7,10 (m, 1 H), 6,87 (t, 1 H), 3,25 (m, 1 H), 3,12 (m, 1 H), 2,50 (m, 1H), 2,27 (m, 1H), 1,77-1,94 (m, 4H), 1,38-1,55 (m, 11H); EM (ES) 525,18 (M+H);

1-(4-metiltieno[3,2-d]piridazin-7-il)-N^3-(3-cloro-4-(4-((2*S*)-biciclo[2,2,1]heptan-2-il)piperazin-1-il)fenil)-1*H*-1,2,4-triazol-3,5-diamina (sal TFA), compuesto N.º 231; RMN de ^{1}H ($CDCl_3$/MeOD-4, 300 MHz) 9,35 (s, 1 H), 8,34 (d, 1 H), 7,90 (m, 1H), 7,72 (d, 1H), 7,43 (m, 1H), 7,10 (d, 1H), 3,36-3,46 (m, 2H), 2,97-3,21 (m, 9H), 2,50 (m, 1H), 2,39 (s, 3H), 2,20 (m, 1H), 1,90 (m, 1H), 1,50 (m, 2H), 1,31 (m, 2H), 1,10 (m, 1 H); EM (ES) 537,16 (M+H);

1-(4-metiltieno[3,2-d]piridazin-7-il)-N^3-(3-metil-4-(4-((1*S*,2*S*,4*R*)-biciclo[2,2,1]heptan-2-il)piperazin-1-il)fenil)-1*H*-1,2,4-triazol-3,5-diamina, compuesto N.º 231; RMN de ^{1}H ($CDCl_3$/MeOD-4, 300 MHz) 7,89 (d, 1 H), 7,41 (m, 1 H), 7,28 (m, 2H), 6,94 (d, 1H), 3,94 (m, 4H), 2,84 (m, 4H), 2,75 (s, 3H), 2,49 (m, 2H), 2,23 (s, 3H), 2,10 (m, 1H), 1,67 (m, 2H), 1,42 (m, 1H), 1,25 (m, 4H), 0,88 (m, 1 H); EM (ES) 516,22 (M+H);

1-(7-metil-2-m-toliltieno[3,2-d]pirimidin-4-il)-N^3-(4-(4-(biciclo[2,2,1]heptan-2-il)piperazin-1-il)fenil)-1*H*-1,2,4-triazol-3,5-diamina, compuesto N.º 233; RMN de ^{1}H (DMSO-d_6, 300 MHz) 9,11 (s, 1 H, NH), 8,16-8,02 (m, 5H), 7,62 (d, 1 H), 7,51-7,32 (m, 2H), 6,91 (m, 2H), 3,32 (s, 3H), 3,04 (m, 4H), 2,87-2,31 (m, 11 H), 1,69 (m, 2H), 1,51-1,10 (m, 4H), 0,85 (d, 1H) ppm; EM (ES) 592,13 (M+H);

1-(7-metil-2-(3-cianofenil)tieno[3,2-d]pirimidin-4-il)-N^3-(4-(4-(biciclo[2,2,1]heptan-2-il)piperazin-1-il)fenil)-1*H*-1,2,4-triazol-3,5-diamina, compuesto N.º 234; RMN de ^{1}H (DMSO-d_6, 300 MHz) 9,05 (s, 1 H, NH), 8,62 (s, 1 H), 8,11 (s, 1 H), 7,97 (s, 3H), 7,59 (m, 2H), 7,56 (d, 2H), 6,90 (d, 2H), 3,32 (s, 3H), 3,02 (s a, 4H), 2,48-2,11 (m, 8H), 1,68 (m, 2H), 1,49-1,07 (m, 4H), 0,84 (d, 1H) ppm; EM (ES) 603,07 (M+H);

1-(7-metil-2-(2-clorofenil)tieno[3,2-d]pirimidin-4-il)-N^3-(4-(4-((2*S*)-biciclo[2,2,1]heptan-2-il)piperazin-1-il)fenil)-1*H*-1,2,4-triazol-3,5-diamina, compuesto N.º 235; RMN de ^{1}H (DMSO-d_6, 300 MHz) 9,25 (s, 1H, NH), 8,19 (s, 1H), 8,09 (s, 2H, NH_2), 7,89 (m, 1H), 7,64 (m, 3H), 7,54 (s, 2H), 7,01 (d, 2H), 3,70-2,96 (m, 11 H), 2,59 (s, 1 H), 2,58 (s, 4H), 2,28 (s, 1 H), 1,97 (m, 1 H), 1,59 (m, 2H), 1,39 (m, 1H), 1,18 (M, 1H) ppm; EM (ES) 612,21 (M+H), 610,41 (M-H);

1-(7-metil-2-benzo[d][1,3]dioxole-5-iltieno[3,2-*d*]pirimidin-4-il)-N^3-(4-(4-((2*S*)-biciclo[2,2,1]heptan-2-il)piperazin-1-il)fenil)-1*H*-1,2,4-triazol-3,5-diamina (sal ácido fórmico), compuesto N.º 236; RMN de ^{1}H (DMSO-d_6, 300 MHz) 9,39 (s a, 2H, NH_2), 9,21 (s, 1H, NH), 8,08 (m, 2H), 7,88 (d, 1H), 7,77 (s, 1H), 7,65 (d, 2H), 7,08-6,95 (m, 2H), 6,1 (s, 2H), 3,65 (m, 2H), 3,59-3,38 (m, 3H), 2,58 (s, 1 H), 2,27 (s, 1 H), 2,02-1,91 (m, 1 H), 1,63-1,42 (m, 2H), 1,41-1,18 (m, 2H) ppm; EM (ES) 622,27 (M+H);

1-(7-metil-2-piridin-4-iltieno[3,2-*d*]pirimidin-4-il)-N^3-(4-(4-((2*S*)-biciclo[2,2,1]heptan-2-il)piperazin-1-il)fenil)-1*H*-1,2,4-triazol-3,5-diamina (sal ácido fórmico), compuesto N.º 237; RMN de ^{1}H (DMSO-d_6, 300 MHz) 9,25 (s, 1H, NH), 8,90 (s, 1H), 8,45 (s, 1 H), 8,22 (s, 1 H), 8,15-8,02 (m, 2H), 7,65 (d, 2H), 7,37 (m, 1 H), 7,02 (d, 2H), 3,81-3,42 (m, 4H), 3,29-2,91 (m, 5H), 2,66-2,19 (m, 6H), 1,98 (m, 2H), 1,71-1,32 (m, 4H), 1,21 (d, 1H) ppm; EM (ES) 579,25 (M+H), 577,37 (M-H);

1-(7-metil-2-(3-(metilsulfonil)aminofenil)tieno[3,2-*d*]pirimidin-4-il)-N^3-(4-(4-((2*S*)-biciclo[2,2,1]heptan-2-il)piperazin-1-il)fenil)-1*H*-1,2,4-triazol-3,5-diamina (sal ácido fórmico), compuesto N.º 238; RMN de ^{1}H (DMSO-d_6, 300 MHz) 9,12 (s, 1 H, NH), 8,26 (s, 1H), 8,16 (s, 1 H), 8,12-8,02 (m, 3H), 7,60 (d, 2H), 7,53 (t, 1H), 7,37 (d, 1 H), 6,93 (d, 2H), 3,04 (s a, 8H), 2,56-2,34 (m, 6H), 2,29-2,13 (m, 4H), 1,69 (m, 2H), 1,51-1,06 (m, 4H), 0,86 (d, 1 H) ppm; EM (ES) 671,24 (M+H), 669,39 (M-H);

1-(7-metil-2-(3-(pirrolidin-1-il)prop-1-enil)tieno[3,2-d]pirimidin-4-il)-N^3-(4-(4-((2*S*)-biciclo[2,2,1]heptan-2-il)piperazin-1-il)fenil)-1*H*-1,2,4-triazol-3,5-diamina (sal ácido fórmico), compuesto N.º 239;

1-(7-metil-2-(3-(4-metilpiperazin-1-il)prop-1-enil)tieno[3,2-d]pirimidin-4-il)-N^3-(4-(4-((2*S*)-biciclo[2,2,1]heptan-2-il)piperazin-1-il)fenil)-1*H*-1,2,4-triazol-3,5-diamina (sal ácido fórmico), compuesto N.º 240; RMN de ^{1}H (DMSO-d_6, 300 MHz) 9,04 (s, 1 H, NH), 8,15-8,02 (m, 4H), 7,58 (d, 2H), 7,05-6,76 (m, 3H), 3,22 (d, 2H), 3,05 (s, 4H), 2,55-2,10 (m, 12H), 1,71 (m, 2H), 1,48-1,05 (m, 6H), 0,82 (d, 2H); EM (ES) 640,36 (M+H), 638,53 (M-H);

1-(7-metil-2-(3-(morfolin-4-il)prop-1-enil)tieno[3,2-d]pirimidin-4-il)-N^3-(4-(4-((2*S*)-biciclo[2,2,1]heptan-2-il)piperazin-1-il)fenil)-1*H*-1,2,4-triazol-3,5-diamina (sal ácido fórmico), compuesto N.º 241; RMN de ^{1}H (DMSO-d_6, 300 MHz) 9,05 (s, 1 H, NH), 8,12-8,01 (m, 3H), 7,59 (d, 2H), 7,02-6,78 (m, 4H), 3,59 (m, 4H), 3,21 (d, 2H), 3,04 (s, 4H), 2,56-2,09 (m, 14H), 1,78-1,59 (m, 2H), 1,41 (m, 1H), 1,39-1,08 (m, 4H), 0,85 (d, 1 H) ppm; EM (ES) 627,31 (M+H), 625,60 (M-H);

1-(7-metiltieno[3,2-d]pirimidin-4-il)-N^3-(3-cloro-4-(4-((1*S*,2*S*,4*R*)-biciclo[2,2,1]heptan-2-il)piperazin-1-il)fenil)-1*H*-1,2,4-triazol-3,5-diamina (sal TFA), compuesto N.º 242; RMN de ^{1}H (DMSO-d_6, 300 MHz) 9,52 (s a, 1 H), 8,88 (s, 1H), 8,15-8,12 (m, 3H), 8,04 (m, 1H), 7,53-7,51 (m, 1H), 7,21-7,19 (m, 1 H), 3,35 (m, 4H), 3,16 (m, 4H), 2,50 (m, 3H), 2,43 (s, 3H), 2,29 (m, 2H), 1,98 (m, 1 H), 1,58 (m, 2H), 1,40 (m, 2H), 1,20-1,18 (m, 1H) ppm; EM (ES) 536,64 (M+H);

1-tieno[3,2-*d*]pirimidin-4-il-N^3-(3-cloro-4-(4-((1*S*,2*S*,4*R*)-biciclo[2,2,1]heptan-2-il)piperazin-1-il)fenil)-1*H*-1,2,4-triazol-3,5-diamina (sal TFA), compuesto N.º 243; RMN de ^{1}H (DMSO-d_6, 300 MHz 9,55 (s a, 1H), 8,86 (d, 1H), 8,53 (dd, 1H), 8,14 (s a, 2H), 8,04 (s, 1 H), 7,62 (dd, 1 H), 7,51 (d, 1 H), 7,20 (d, 1 H), 3,55-3,49 (m, 4H), 3,32 (m, 2H), 3,18-3,14 (m, 2H), 3,09-3,05 (m, 1H), 2,60 (m, 1H), 2,29 (m, 1H), 2,01-1,98 (m, 1 H), 1,58 (m, 4H), 1,40 (m, 3H), 1,21-1,16 (m, 1 H) ppm; EM (ES) 522,12 (M+H);

1-tieno[2,3-d]pirimidin-4-il-N^3-(3-cloro-4-(4-((1*S*,2*S*,4*R*)-biciclo[2,2,1]heptan-2-il)piperazin-1-il)fenil)-1*H*-1,2,4-triazol-3,5-diamina (sal TFA), compuesto N.º 244; RMN de ^{1}H (DMSO-d_6, 300 MHz 9,50 (s a, 1H), 8,81 (s, 1H), 8,34 (d, 1H), 8,22 (s a, 2H), 7,92 (d, 1 H), 7,89 (s, 1 H), 7,44 (d, 1 H), 7,20 (d, 1 H), 3,55-3,49 (m, 4H), 3,32 (m, 2H), 3,18-3,14 (m, 2H), 3,09-3,05 (m, 1 H), 2,60 (m, 1 H), 2,29 (m, 1H), 2,01-1,98 (m, 1H), 1,58 (m, 4H), 1,40 (m, 3H), 1,21-1,16 (m, 1H) ppm; EM (ES) 523,12 (M+H);

1-(7-metiltieno[3,2-*d*]pirimidin-4-il)-N^3-(3-fluoro-4-(4-((1*S*,2*S*,4*R*)-biciclo[2,2,1]heptan-2-il)piperazin-1-il)fenil)-1*H*-1,2,4-triazol-3,5-diamina, compuesto N.º 245; RMN de ^{1}H (DMSO-d_6, 300 MHz) 9,38 (s a, 1 H), 8,87 (s, 1 H), 8,16 (s, 1H), 8,10 (s a, 2H), 7,64 (d, *J* = 15,3 Hz, 1H), 7,32 (d, *J* = 8,4 Hz, 1H), 6,99 (t, *J* = 9,6 Hz, 1 H), 2,95 (m, 4H), 2,42 (m, 4H), 2,43 (s, 3H), 2,28 (m, 2H), 2,14 (m, 1 H), 1,71-1,66 (m, 2H), 1,45-1,16 (m, 5H), 0,88-0,84 (m, 1 H) ppm; EM (ES) 520,01 (M+H);

1-(7-metiltieno[3,2-*d*]pirimidin-4-il)-N^3-(3-fluoro-4-(3-(*R*)-metil-4-(biciclo[2,2,1]heptan-2-il)piperazin-1-il)fenil)-1*H*-1,2,4-triazol-3,5-diamina (sal TFA), compuesto N.º 248; RMN de ^{1}H ($CDCl_3$/MeOD-4, 300 MHz) 8,81 (s, 1H), 7,78 (m, 1 H), 7,64 (dd, 1 H), 7,42 (s, 1H), 7,22 (m, 1 H), 6,96 (t, 1 H), 3,42 (m, 1 H), 3,30-3,39 (m, 6H), 2,96 (m, 1 H), 2,49 (s, 3H), 2,39 (m, 1 H), 2,02 (m, 1 H), 1,60-1,80 (m, 2H), 1,65 (d, 3H), 1,51 (m, 6H); EM (ES) 534,20 (M+H);

1-(7-metiltieno[3,2-*d*]pirimidin-4-il)-N^3-(3-fluoro-4-(3-(*S*)-metil-4-(biciclo[2,2,1]heptan-2-il)piperazin-1-il)fenil)-1*H*-1,2,4-triazol-3,5-diamina (sal TFA), compuesto N.º 249; RMN de ^{1}H ($CDCl_3$/MeOD-4, 300 MHz) 8,81 (s, 1H), 7,78 (m, 1H), 7,62 (m, 1 H), 7,44 (s, 1 H), 7,22 (m, 1 H), 6,95 (t, 1H), 3,68 (m, 1 H), 3,20-3,45 (m, 8H), 2,59 (m, 1 H), 2,47 (s, 3H), 2,39 (m, 1H), 2,00 (m, 1 H), 1,65 (d, 2H), 1,40-1,80 (m, 6H); EM (ES) 534,20 (M+H);

1-(7-metiltieno[3,2-*d*]pirimidin-4-il)-N^3-(3-fluoro-4-(3-(*R*)-metil-4-((1*S*,2*S*,4*R*)-biciclo[2,2,1]heptan-2-il)piperazin-1-il)fenil)-1*H*-1,2,4-triazol-3,5-diamina (sal TFA), compuesto N.º 250; RMN de ^{1}H ($CDCl_3$/MeOD-4, 300 MHz) 8,65 (s, 1H), 8,25 (s, 1 H), 7,62 (s, 1 H), 7,46 (d, 1 H), 7,05 (d, 1 H), 6,80 (t, 1H), 3,55 (m, 1 H), 3,00-3,25 (m, 7H), 2,36 (m, 1H) 2,34 (s, 3H), 2,19 (m, 1H), 1,70 (m, 2H), 1,36 (d, 3H), 1,20-1,40 (m, 6H); EM (ES) 534,20 (M+H);

1-(7-metiltieno[3,2-*d*]pirimidin-4-il)-N^3-(3-fluoro-4-(3-(*S*)-metil-4-((1*S*,2*S*,4*R*)-biciclo[2,2,1]heptan-2-il)piperazin-1-il)fenil)-1*H*-1,2,4-triazol-3,5-diamina (sal TFA), compuesto N.º 251; RMN de ^{1}H ($CDCl_3$/MeOD-4, 300 MHz) 8,46 (s, 1H), 8,21 (s, 1 H), 7,45 (s, 1 H), 7,29 (d, 1 H), 6,90 (d, 1 H), 6,64 (t, 1 H), 3,35 (m, 1 H), 2,95-3,10 (m, 7H), 2,31 (m, 1H), 2,16 (s, 3H), 2,10 (m, 1H), 1,73 (m, 1H), 1,53 (m, 1 H), 1,33 (d, 3H), 1,20-1,40 (m, 6H); EM (ES) 534,24 (M+H);
1-(7-metiltieno[3,2-*d*]pirimidin-4-il)-*N*^{3}-(3-metil-4-(4-((1*S*,2*S*,4R)-biciclo[2,2,1]heptan-2-il)piperazin-1-il)fenil)-1*H*-1,2,4-triazol-3,5-diamina (sal TFA), compuesto N.º 252; RMN de ^{1}H (DMSO-d_6, 300 MHz) 9,22 (s, 1H, cambios con D2O), 8,87 (s, 1 H), 8,15 (s, 1 H), 8,07 (s ancho, 2H, cambios con D20), 7,66 (m, 1H), 7,45 (m, 1H), 7,03 (d, 1H), 3,51 (m, 6H), 3,00-3,25 (m, 4H), 2,61 (s, 1H), 2,49 (s, 2H), 2,43 (s, 3H), 2,31 (s, 3H), 1,99 (m, 1 H), 1,59 (m, 1H), 1,38 (m, 1H), 1,22 (m, 1H); EM (ES) 516,32 (M+H);
1-(7-metiltieno[3,2-*d*]pirimidin-4-il)-*N*^{3}-(3-metil-4-(3-(*S*)-metil-4-((1*S*,2*S*,4*R*)-biciclo[2,2,1]heptan-2-il)piperazin-1-il)fenil)-1*H*-1,2,4-triazol-3,5-diamina (sal TFA), compuesto N.º 253; RMN de ^{1}H (DMSO-d_6, 300 MHz) 8,91 (s, 1 H), 8,85 (s, 1H), 8,10 (s, 1H), 7,92 (s, 2H), 7,59 (m, 1H), 7,42 (m, 1 H), 7,00 (m, 1H), 2,98 (m, 1 H), 2,80 (m, 4H), 2,65 (m , 2H), 2,55 (m, 1 H), 2,49 (m, 1 H), 2,45 (s, 3H), 2,32 (s, 3H), 2,25 (m, 1H), 2,14 (m, 1H), 1,70 (m, 2H), 1,20-1,50 (m, 4H), 1,15 (d, 3H), 0,82 (m, 1 H); EM (ES) 530,70 (M+H);
1-(7-metiltieno[3,2-*d*]pirimidin-4-il)-*N*^{3}-(3-metil-4-(3-(*R*)-metil-4-((1*S*,2*S*,4*R*)-biciclo[2,2,1]heptan-2-il)piperazin-1-il)fenil)-1*H*-1,2,4-triazol-3,5-diamina (sal TFA), compuesto N.º 254; RMN de ^{1}H (DMSO-d_6, 300 MHz) 9,14 (s ancho, 1 H), 8,83 (s, 1 H), 8,16 9s, 1H), 8,12 (s, 1 H), 8,08 (s ancho, 2H), 7,60 (m, 1H), 7,43 (m, 1 H), 7,01 (m, 1 H), 2,85 (m,2H), 2,52 (m, 1 H), 2,43 (s, 3H), 2,32 (s, 3H), 2,15 (m, 1 H), 1,60-1,80 (m,2H), 1,30-1,50 (m, 2H), 1,10-1,30 (m, 9H), 1,03 9d, 3H), 0,95 (m, 1H); EM (ES) 530 (M+H);
1-tieno[3,2-*d*]pirimidin-4-il-*N*^{3}-(3-fluoro-4-(3-(*S*)-metil-4-((1*S*,2*S*,4*R*)-biciclo[2,2,1]heptan-2-il)piperazin-1-il)fenil)-1*H*-1,2,4-triazol-3,5-diamina (sal TFA), compuesto N.º 255; RMN de ^{1}H (DMSO-d_6, 300 MHz) 9,50 (s, 1 H), 9,10 (s ancho, 1H), 8,85 (s, 1H), 8,54 (d, 1H), 8,13 (s, 1H), 7,71 (d, 1H), 7,61 (d, 1 H), 7,33 (m, 1 H), 7,06 (t, 1 H), 3,66 (m, 1 H), 3,00-3,50 (m, 5H), 2,56 (m, 1 H), 2,48 (s, 3H), 2,30 (m, 1 H), 1,94 (m, 1 H), 1,22-1,63 (m, 9H); EM (ES) 520,28 (M+H);

Pruebas de los compuestos de la invención

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

Ensayo de inmunotransferencia de fosfo-akt en célula

Reactivos y tampones:

Placa de cultivo celular: placa de ensayo de 96 pocillos (Corning 3610), blanca, fondo transparente, con tratamiento para cultivo tisular.
Células: células HeLa.
Medio de privación de nutrientes: Para la estimulación de Axl: FCS (suero fetal bovino) al 0,5 % en DMEM, más Axl/Fc (dominio extracelular de AXL fusionado con región Fc de inmunoglobulina) (R&D, 154-AL) 500 ng/ml.
Para la estimulación del EGF (factor de crecimiento epidérmico): FCS al 0,5 % en DMEM (medio Eagle modificado de Dulbecco).
Solución de poli-L-lisina al 0,01 % (la solución de trabajo): 10 μg/ml, diluido en PBS (solución salina tamponada con fosfato).
Entrecruzamiento de anticuerpos frente a Axl:

1º Ratón anti-Axl (R&D, MAB154).
2º IgG de cabra anti-ratón conjugada con biotina-SP AffiniPure (H+L) (Jackson ImmunoResearch N.º 115-065-003).

Tampón de fijación: formaldehído al 4 % en PBS.
Tampón de lavado: TritonX-100 al 0,1 % en PBS.
Tampón de desactivación: H_2O_2 al 3 %, azida al 0,1 % en tampón de lavado, la azida y el peróxido de hidrógeno (H_2O_2) se añaden recién preparados.
Tampón de bloqueo: BSA al 5 % en TBST (solución salina tamponada con Tris más Tween 20 al 0,1 %).
Anticuerpo primario: anticuerpo de conejo anti-fosfo-Akt humana (Cell Signaling 9271): diluido 1x250 en tampón de bloqueo.
Anticuerpo secundario: secundario de cabra anti-conejo conjugado con HRP (peroxidasa de rábano picante), solución madre: Jackson ImmunoResearch (cabra anti-conejo HRP, N.º 111-035-144) 1:1 diluido en glicerol, almacenar a -20 ºC. La solución de trabajo: dilución 1x2000 de la solución madre en tampón de bloqueo.
Solución de trabajo quimioluminiscente (Pierce, 37030): sustrato quimioluminiscente para ELISA (ensayo inmunoabsorbente ligado a enzimas) SuperSignal Pico.
Solución violeta cristal: Solución madre: violeta cristal al 2,5 % en metanol, filtrado y mantenido a temperatura ambiente. La solución de trabajo: diluir la solución madre 1:20 con PBS inmediatamente antes de su uso.
SDS al 10 %: solución de trabajo: SDS al 5 % (dodecilsulfato de sodio), diluido en PBS

Métodos:

Día 1:

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

Día 2:

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

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

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

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

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

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

Día 3:

Se retiró el tampón de lavado, se añadió anticuerpo secundario diluido (100 µl) y se incubaron las células a temperatura ambiente durante 1 hora con agitación suave. Durante la incubación, se llevó el reactivo quimioluminiscente a temperatura ambiente.

Se retiró el anticuerpo secundario lavando las células 1X con tampón de lavado, 1X con PBS por lavado de placa. Se retiró el PBS de la placa y se añadió el reactivo quimioluminiscente (80 µl: 40 µl de A y 40 µl de B) a cada pocillo a temperatura ambiente.

Se leyó la quimioluminiscencia resultante con un luminómetro en un plazo de 10 minutos para reducir al mínimo los cambios en la intensidad de señal. Después de leer la quimioluminiscencia, se lavaron las células 1X con tampón de lavado y 1X con PBS por lavado de placa. Se golpeó suavemente la placa sobre papel absorbente para retirar el exceso de líquido de los pocillos y se secó al aire a temperatura ambiente durante 5 minutos.

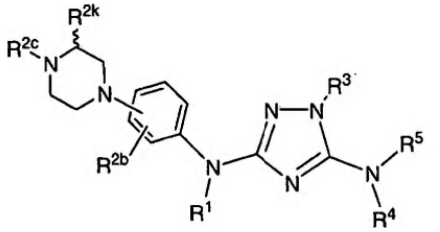
Se añadió solución de trabajo de violeta cristal (60 µl) a cada pocillo y se incubaron las células a temperatura ambiente durante 30 min. Se retiró la solución de violeta cristal y se aclararon las células con PBS, después se lavaron 3X con PBS (200 µl) durante 5 minutos cada vez.

Se añadió solución de SDS al 5 % (70 µl) a cada pocillo y se incubaron las células en un agitador durante 30 min a temperatura ambiente.

Se leyó la absorbancia a 590 nM en un espectrofotómetro Wallac. Las lecturas a 590 nM indicaron el número de células relativo por pocillo. Este número de células relativo se usó después para normalizar cada lectura de luminiscencia.

Los resultados de la capacidad de los compuestos de la invención para inhibir la actividad de Axl, cuando se ensayan en el ensayo anterior, se muestra en las tablas siguientes, en la que el nivel de actividad (es decir, la CI_{50}) para cada compuesto se indica en cada tabla. Los números de compuesto en las tablas se refieren a los compuestos divulgados en el presente documento que se han preparado por los métodos divulgados en el presente documento:

TABLA 3



(Ia2)

A = <1 μM
B = 1 a 10 μM
C = > 10 a 20 μM

D = >20 μM

actividad CI_{50}:

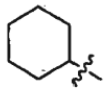
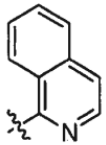
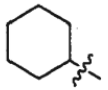
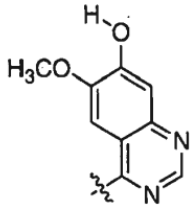
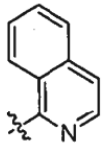
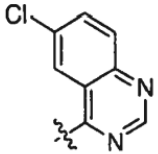
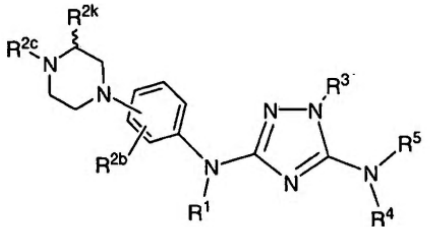
Comp. N.º	Nombre del Compuesto	R^1	R^{2b}	R^{2k}	R^{2c}	R^3	R^4	R^5	CI_{50}
81	*N*³-(4-(4-ciclohexilpiperazin-1-il)fenil)-1-(isoquinolin-1-il)-1*H*-1,2,4-triazol-3,5-diamina	H	H	H			H	H	A
82	4-(5-amino-3-(4-(4-ciclohexilpiperazin-1-il)fenilamino)-1H-1,2,4-triazol-1-il)-6-metoxiquinazolin-7-ol	H	H	H			H	H	A
84	1-(isoquinolin-1-il)-*N*³-(4-(4-metilpiperazin-1-il)fenil)-1*H*-1,2,4-triazol-3,5-diamina	H	H	H	$-CH_3$		H	H	A
85	1-(6-cloroquinazolin-4-il)-*N*³-(4-(4-metilpiperazin-1-il)fenil)-1*H*-1,2,4-triazol-3,5-diamina	H	H	H	$-CH_3$		H	H	A

TABLA 3



(Ia2)

A = <1 μM
B = 1 a 10 μM
C = > 10 a 20 μM

D = >20 μM

actividad CI_{50}:

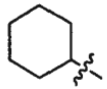
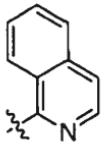
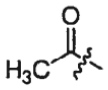
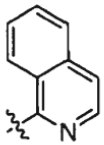
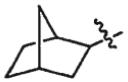
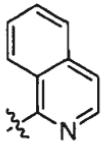
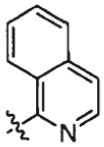
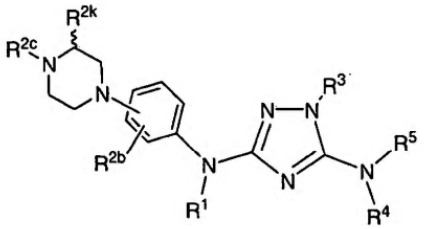
Comp. N.º	Nombre del Compuesto	R^1	R^{2b}	R^{2k}	R^{2c}	R^3	R^4	R^5	CI_{50}
87	*N*³-(4-(4-ciclohexilpiperazin-1-il)-3-fluorofenil)-1-(isoquinolin-1-il)-1*H*-1,2,4-triazol-3,5-diamina	H	3-F	H			H	H	A
88	1-(4-(4-(5-amino-1-(isoquinolin-1-il)-1*H*-1,2,4-triazol-3-ilamino)fenil)piperazin-1-il)etanona	H	H	H			H	H	B
89	*N*³-(4-(4-(biciclo[2.2.1]heptan-2-il)piperazin-1-il)fenil)-1-(isoquinolin-1-il)-1*H*-1,2,4-triazol-3,5-diamina	H	H	H			H	H	A
90	*N*³-(3-fluoro-4-(4-metilpiperazin-1-il)fenil)-1-(isoquinolin-1-il)-1*H*-1,2,4-triazol-3,5-diamina	H	3-F	H	$-CH_3$		H	H	A

TABLA 3



(Ia2)

A = <1 μM
B = 1 a 10 μM
C = > 10 a 20 μM

D = >20 μM

actividad CI_{50}:

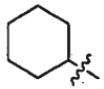
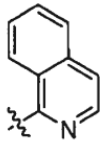
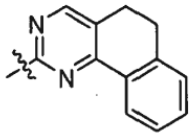
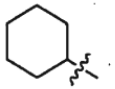
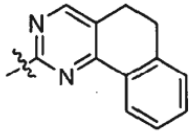
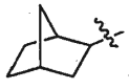
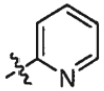
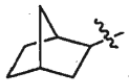
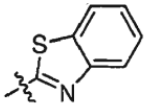
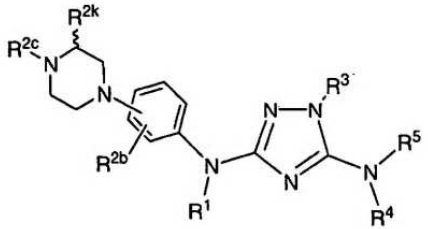
Comp. N.º	Nombre del Compuesto	R^1	R^{2b}	R^{2k}	R^{2c}	R^3	R^4	R^5	CI_{50}
91	*N*³-(3-cloro-4-(4-ciclohexilpiperazin-1-il)fenil)-1-(isoquinolin-1-il)-1*H*-1,2,4-triazol-3,5-diamina	H	3-Cl	H			H	H	A
92	1-(5,6-dihidrobenzo[*h*]quinazolin-2-il)-*N*³-(4-(4-metilpiperazin-1-il)fenil)-1*H*-1,2,4-triazol-3,5-diamina	H	H	H	$-CH_3$		H	H	B
93	*N*³-(4-(4-ciclohexilpiperazin-1-il)fenil)-1-(5,6-dihidrobenzo[*h*]quinazolin-2-il)-1*H*-1,2,4-triazol-3,5-diamina	H	H	H			H	H	A
94	*N*³-(4-(4-(biciclo[2.2.1]heptan-2-il)piperazin-1-il)fenil)-1-(piridin-2-il)-1*H*-1,2,4-triazol-3,5-diamina	H	H	H			H	H	B
96	1-(benzo[*d*]thiazol-2-il)-*N*³-(4-(4-(biciclo[2.2.1]heptan-2-il)piperazin-1-il)fenil)-1*H*-1,2,4-triazol-3,5-diamina	H	H	H			H	H	B

TABLA 3



(Ia2)

A = <1 μM
B = 1 a 10 μM
C = > 10 a 20 μM

D = >20 μM

actividad CI_{50}:

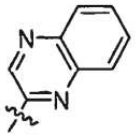
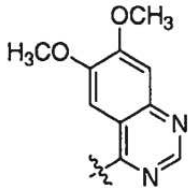
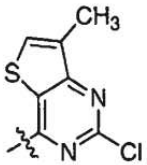
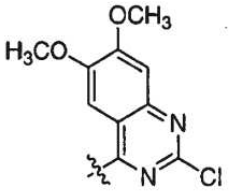
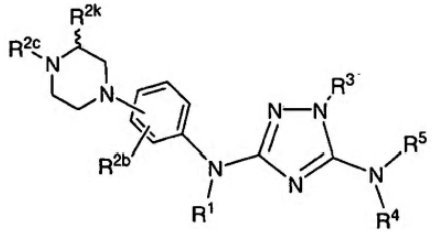
Comp. N.º	Nombre del Compuesto	R^1	R^{2b}	R^{2k}	R^{2c}	R^3	R^4	R^5	CI_{50}
97	*N*³-(4-(4-(biciclo[2.2.1]heptan-2-il)piperazin-1-il)fenil)-1-(quinoxalin-2-il)-1*H*-1,2,4-triazol-3,5-diamina	H	H	H			H	H	B
98	*N*³-(4-(4-(biciclo[2.2.1]heptan-2-il)piperazin-1-il)fenil)-1-(6,7-dimetoxiquinazolin-4-il)-1*H*-1,2,4-triazol-3,5-diamina	H	H	H			H	H	A
99	*N*³-(4-(4-(biciclo[2.2.1]heptan-2-il)piperazin-1-il)fenil)-1-(2-cloro-7-metiltien[3,2-*d*]pirimidin-4-il)-1*H*-1,2,4-triazol-3,5-diamina	H	H	H			H	H	A
101	*N*³-(4-(4-(biciclo[2.2.1]heptan-2-il)piperazin-1-il)fenil)-1-(2-cloro-6,7-dimetoxiquinazolin-4-il)-1*H*-1,2,4-triazol-3,5-diamina	H	H	H			H	H	B

TABLA 3



(Ia2)

A = <1 μM
B = 1 a 10 μM
C = > 10 a 20 μM

D = >20 μM

actividad CI_{50}:

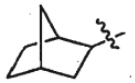
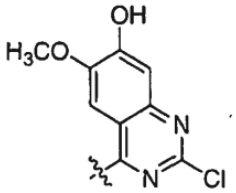
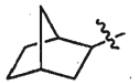
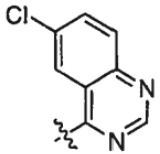
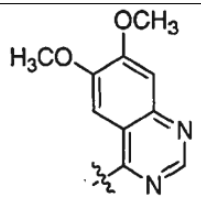
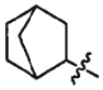
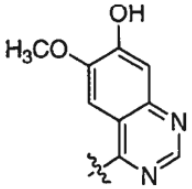
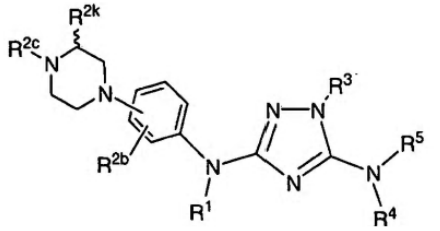
Comp. N.º	Nombre del Compuesto	R^1	R^{2b}	R^{2k}	R^{2c}	R^3	R^4	R^5	CI_{50}
102	4-(5-amino-3-(4-(4-(biciclo[2.2.1]heptan-2-il)piperazin-1-il)fenilamino)-1*H*-1,2,4-triazol-1-il)-2-cloro-6-metoxiquinazolin-7-ol	H	H	H			H	H	A
103	*N*³-(4-(4-(biciclo[2.2.1]heptan-2-il)piperazin-1-il)fenil)-1-(6-cloroquinazolin-4-il)-1*H*-1,2,4-triazol-3,5-diamina	H	H	H			H	H	A
105	1-(6,7-dimetoxiquinazolin-4-il)-*N*³-(3-fluoro-4-(4-metilpiperazin-1-il)fenil)-1*H*-1,2,4-triazol-3,5-diamina	H	3-F	H	$-CH_3$		H	H	A
106	4-(5-amino-3-(4-(4-(biciclo[2.2.1]heptan-2-il)piperazin-1-il)-3-fluorofenilamino)-1*H*-1,2,4-triazol-1-il)-6-metoxiquinazolin-7-ol	H	3-F	H			H	H	A

TABLA 3



(Ia2)

A = <1 μM
B = 1 a 10 μM
C = > 10 a 20 μM

D = >20 μM

actividad CI_{50}:

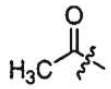
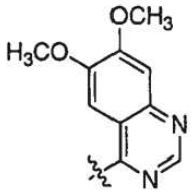
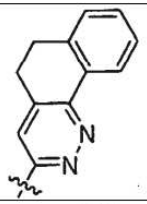
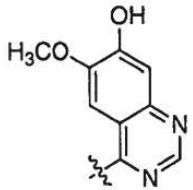
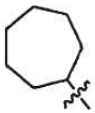
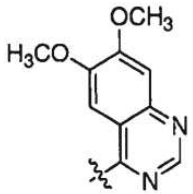
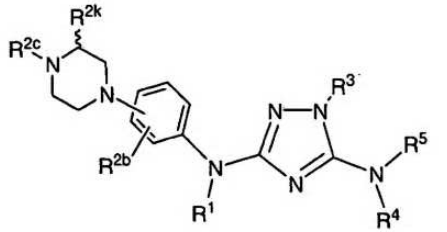
Comp. N.º	Nombre del Compuesto	R^1	R^{2b}	R^{2k}	R^{2c}	R^3	R^4	R^5	CI_{50}
107	1-(4-(4-(5-amino-1-(6,7-dimetoxiquinazolin-4-il)-1*H*-1,2,4-triazol-3-ilamino)fenil)piperazin-1-il)etanona	H	H	H			H	H	A
108	1-(5,6-dihidrobenzo[*h*]cinnolin-3-il)-*N*³-(4-(4-metilpiperazin-1-il)fenil)-1*H*-1,2,4-triazol-3,5-diamina	H	H	H	$-CH_3$		H	H	A
109	4-(5-amino-3-(4-(4-cicloheptilpiperazin-1-il)fenilamino)-1*H*-1,2,4-triazol-1-il)-6-metoxiquinazolin-7-ol	H	H	H			H	H	A
110	*N*³-(4-(4-cicloheptilpiperazin-1-il)fenil)-1-(6,7-dimetoxiquinazolin-4-il)-1*H*-1,2,4-triazol-3,5-diamina	H	H	H			H	H	A

TABLA 3



(Ia2)

A = <1 μM
B = 1 a 10 μM
C = > 10 a 20 μM

D = >20 μM

actividad CI_{50}:

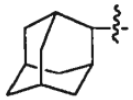
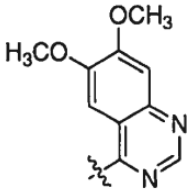
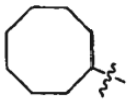
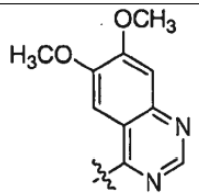
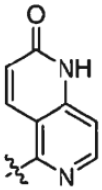
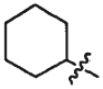
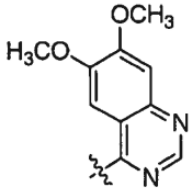
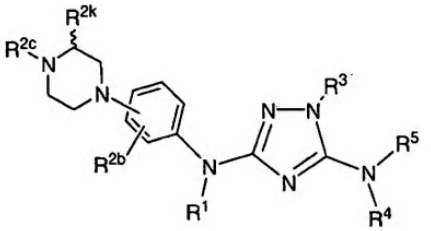
Comp. N.º	Nombre del Compuesto	R^1	R^{2b}	R^{2k}	R^{2c}	R^3	R^4	R^5	CI_{50}
111	*N*³-(4-(4-adamantan-2-il)piperazin-1-il)fenil)-1-(6,7-dimetoxi-quinazolin-4-il)-1*H*-1,2,4-triazol-3,5-diamina	H	H	H			H	H	D
112	*N*³-(4-(4-ciclooctilpiperazin-1-il)fenil)-1-(6,7-dimetoxiquinazolin-4-il)-1*H*-1,2,4-triazol-3,5-diamina	H	H	H			H	H	D
113	5-(5-amino-3-(3-fluoro-4-(4-metilpiperazin-1-il)fenilamino)-1*H*-1,2,4-triazol-1-il)-1,6-naftiridin-2(1*H*)-one	H	3-F	H	$-CH_3$		H	H	A
114	*N*³-(3-cloro-4-(4-ciclohexilpiperazin-1-il)fenil)-1-(6,7-dimetoxiquinazolin-4-il)-1*H*-1,2,4-triazol-3,5-diamina	H	3-Cl	H			H	H	A

TABLA 3



(Ia2)

A = <1 μM
B = 1 a 10 μM
C = > 10 a 20 μM

D = >20 μM

actividad CI_{50}:

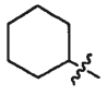
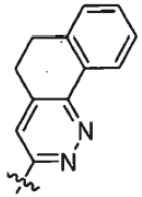
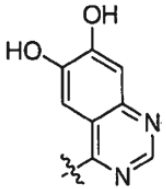
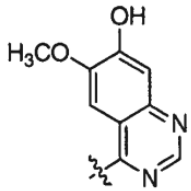
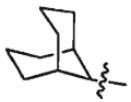
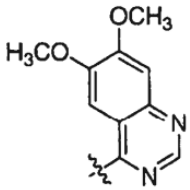
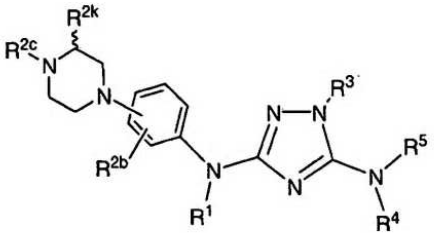
Comp. N.º	Nombre del Compuesto	R^1	R^{2b}	R^{2k}	R^{2c}	R^3	R^4	R^5	CI_{50}
115	*N*³-(4-(4-ciclohexilpiperazin-1-il)fenil)-1-(5,6-dihidrobenzo[h]cinnolin-3-il)-1*H*-1,2,4-triazol-3,5-diamina	H	H	H			H	H	B
116	4-(5-amino-3-(3-fluoro-4-(4-metilpiperazin-1-il)fenilamino)-1*H*-1,2,4-triazol-1-il)quinazolin-6,7-diol	H	3-F	H	$-CH_3$		H	H	B
117	4-(5-amino-3-(3-fluoro-4-(4-metilpiperazin-1-il)fenilamino)-1*H*-1,2,4-triazol-1-il)-6-metoxiquinazolin-7-ol	H	3-F	H	$-CH_3$		H	H	A
118	*N*³-(4-(4-(biciclo[3.3.1]nonan-9-il)piperazin-1-il)fenil)-1-(6,7-dimetoxiquinazolin-4-il)-1*H*-1,2,4-triazol-3,5-diamina	H	H	H			H	H	B

TABLA 3



(Ia2)

A = <1 μM
B = 1 a 10 μM
C = > 10 a 20 μM

D = >20 μM

actividad CI_{50}:

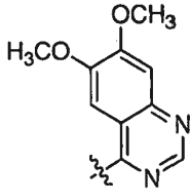
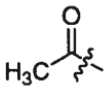
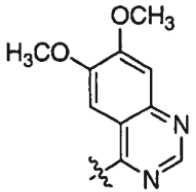
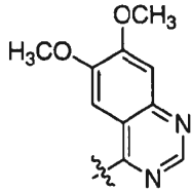
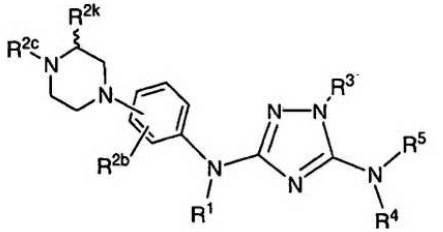
Comp. N.º	Nombre del Compuesto	R^1	R^{2b}	R^{2k}	R^{2c}	R^3	R^4	R^5	CI_{50}
119	*N*[3]-(4-cloro-3-(4-etilpiperazin-1-il)fenil)-1-(6,7-dimetoxiquinazolin-4-il)-1*H*-1,2,4-triazol-3,5-diamina	H	4-Cl	H	$-CH_2CH_3$		H	H	B
120	1-(4-(5-(5-amino-1-(6,7-dimetoxiquinazolin-4-il)-1*H*-1,2,4-triazol-3-ilamino)-2-clorofenil)piperazin-1-il)etanona	H	4-Cl	H			H	H	D
121	5-(5-amino-1-(6,7-dimetoxiquinazolin-4-il)-1*H*-1,2,4-triazol-3-ilamino)-2-(4-metilpiperazin-1-il)benzamida	H		H	$-CH_3$		H	H	B

TABLA 3



(Ia2)

A = <1 μM
B = 1 a 10 μM
C = > 10 a 20 μM

D = >20 μM

actividad CI_{50}:

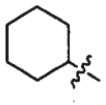
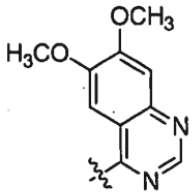
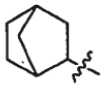
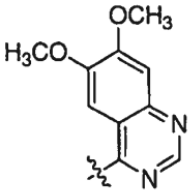
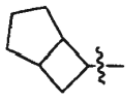
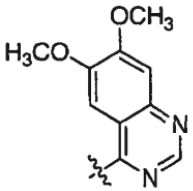
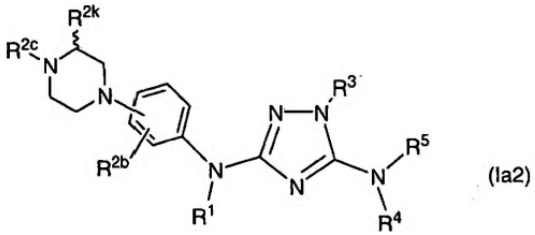
Comp. N.º	Nombre del Compuesto	R^1	R^{2b}	R^{2k}	R^{2c}	R^3	R^4	R^5	CI_{50}
122	*N*³-(4-(4-ciclohexilpiperazin-1-il)-3-fluorofenil)-1-(6,7-dimetoxiquinazolin-4-il)-1*H*-1,2,4-triazol-3,5-diamina	H	3-F	H			H	H	A
123	*N*³-(4-(4-(biciclo[2.2.1]heptan-2-il)piperazin-1-il)-3-fluorofenil)-1-(6,7-dimetoxiquinazolin-4-il)-1*H*-1,2,4-triazol-3,5-diamina	H	3-F	H			H	H	D
124	*N*³-(4-(4-(biciclo[3.2.0]heptan-6-il)piperazin-1-il)fenil)-1-(6,7-dimetoxiquinazolin-4-il)-1*H*-1,2,4-triazol-3,5-diamina	H	H	H			H	H	D

TABLA 3



(Ia2)

A = <1 μM
B = 1 a 10 μM
C = > 10 a 20 μM

D = >20 μM

actividad CI_{50}:

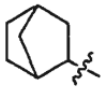
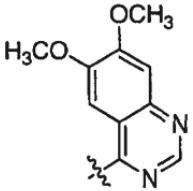
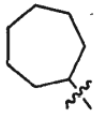
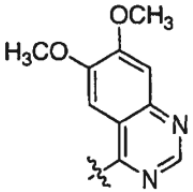
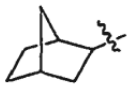
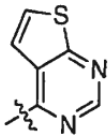
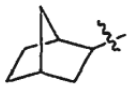
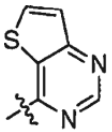
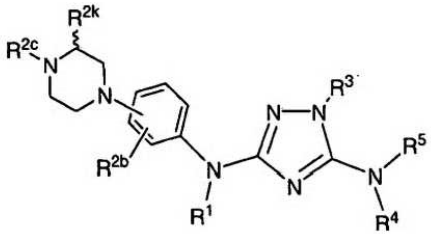
Comp. N.º	Nombre del Compuesto	R^1	R^{2b}	R^{2k}	R^{2c}	R^3	R^4	R^5	CI_{50}
125	*N*³-(4-(4-(biciclo[2.2.1]heptan-2-il)piperazin-1-il)fenil)-1-(6,7-dimetoxiisoquinolin-1-il)-1*H*-1,2,4-triazol-3,5-diamina	H	H	H			H	H	A
126	*N*³-(4-(4-cicloheptilpiperazin-1-il)fenil)-1-(6,7-dimetoxiisoquinolin-1-il)-1*H*-1,2,4-triazol-3,5-diamina	H	H	H			H	H	A
127	*N*³-(4-(4-(biciclo[2.2.1]heptan-2-il)piperazin-1-il)fenil)-1-(tieno[2,3-*d*]pirimidin-4-il)-1H-1,2,4-triazol-3,5-diamina	H	H	H			H	H	A
128	*N*³-(4-(4-(biciclo[2.2.1]heptan-2-il)piperazin-1-il)fenil)-1-(tieno[3,2-*d*]pirimidin-4-il)-1*H*-1,2,4-triazol-3,5-diamina	H	H	H			H	H	A

TABLA 3



(Ia2)

A = <1 μM
B = 1 a 10 μM
C = > 10 a 20 μM

D = >20 μM

actividad CI_{50}:

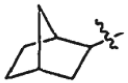
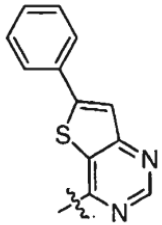
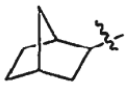
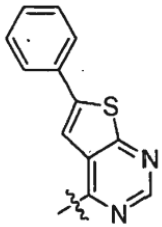
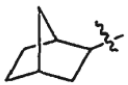
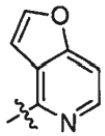
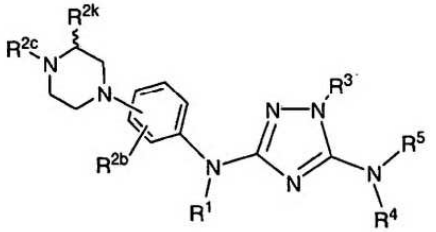
Comp. N.º	Nombre del Compuesto	R^1	R^{2b}	R^{2k}	R^{2c}	R^3	R^4	R^5	CI_{50}
129	*N*³-(4-(4-(biciclo[2.2.1]heptan-2-il)piperazin-1-il)fenil)-1-(6-feniltieno[3,2-*d*]pirimidin-4-il)-1*H*-1,2,4-triazol-3,5-diamina	H	H	H			H	H	B
130	*N*³-(4-(4-(biciclo[2.2.1]heptan-2-il)piperazin-1-il)fenil)-2-(6-feniltieno[2,3-*d*]pirimidin-4-il)-2*H*-1,2,4-triazol-3,5-diamina	H	H	H			H	H	D
131	*N*³-(4-(4-(biciclo[2.2.1]heptan-2-il)piperazin-1-il)fenil)-1-(furo[3,2-c]piridin-4-il)-1*H*-1,2,4-triazol-3,5-diamina	H	H	H			H	H	A

TABLA 3



(Ia2)

A = <1 μM
B = 1 a 10 μM
C = > 10 a 20 μM

D = >20 μM

actividad CI_{50}:

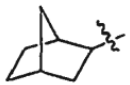
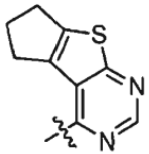
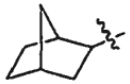
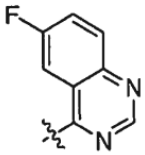
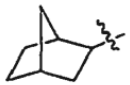
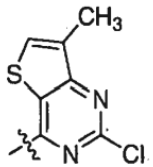
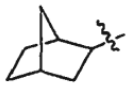
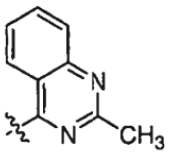
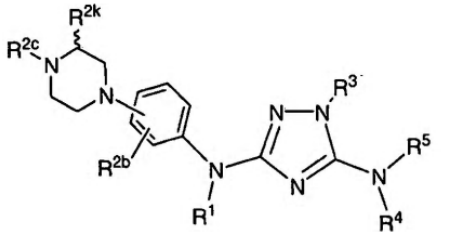
Comp. N.º	Nombre del Compuesto	R^1	R^{2b}	R^{2k}	R^{2c}	R^3	R^4	R^5	CI_{50}
132	*N*³-(4-(4-(biciclo[2.2.1]heptan-2-il)piperazin-1-il)fenil)-1-(6,7-dihidro-5*H*-ciclopenta[4,5]tieno[2,3-d]pirimidin-4-il)-1*H*-1,2,4-triazol-3,5-diamina	H	H	H			H	H	B
133	*N*³-(4-(4-(biciclo[2.2.1] heptan-2-il)piperazin-1-il)fenil)-1-(6-fluoroquinazolin-4-il)-1*H*-1,2,4-triazol-3,5-diamina	H	H	H			H	H	A
134	*N*³-(4-(1-(biciclo[2.2.1]heptan-2-il)piperidin-4-il)fenil)-1-(2-cloro-7-metiltien[3,2-*d*]pirimidin-4-il)-1*H*-1,2,4-triazol-3,5-diamina	H	H	H			H	H	A
135	*N*³-(4-(4-(biciclo[2.2.1]heptan-2-il)piperazin-1-il)fenil)-1-(2-metilquinazolin-4-il)-1*H*-1,2,4-triazol-3,5-diamina	H	H	H			H	H	A

TABLA 3



(Ia2)

A = <1 μM
B = 1 a 10 μM
C = > 10 a 20 μM

D = >20 μM

actividad CI_{50}:

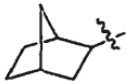
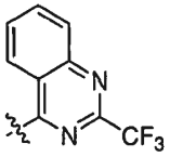
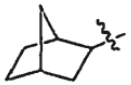
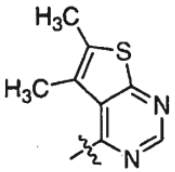
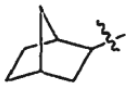
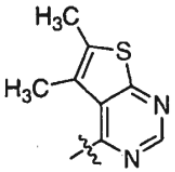
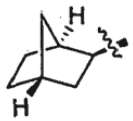
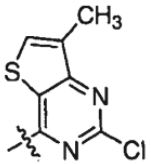
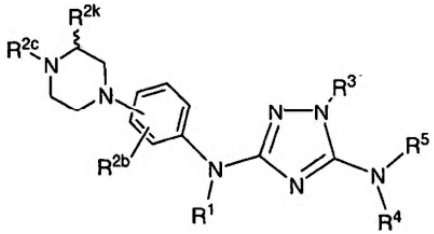
Comp. N.º	Nombre del Compuesto	R^1	R^{2b}	R^{2k}	R^{2c}	R^3	R^4	R^5	CI_{50}
136	*N*³-(4-(4-(biciclo[2.2.1]heptan-2-il)piperazin-1-il)fenil)-1-(2-(trifluorometil)quinazolin-4-il)-1*H*-1,2,4-triazol-3,5-diamina	H	H	H			H	H	B
137	*N*³-(4-(4-(biciclo[2.2.1]heptan-2-il)piperazin-1-il)fenil)-1-(2,5,6-trimetiltien[2,3-*d*]pirimidin-4-il)-1*H*-1,2,4-triazol-3,5-diamina	H	H	H			H	H	B
138	*N*³-(4-(4-(biciclo[2.2.1]heptan-2-il)piperazin-1-il)fenil)-1-(5,6-dimetiltien[2,3-d]pirimidin-4-il)-1*H*-1,2,4-triazol-3,5-diamina	H	H	H			H	H	B
139	ácido *N*³-(4-(4-((1*S*,2*S*,4*R*)-biciclo[2.2.1]heptan-2-il)piperazin-1-il)fenil)-1-(2-cloro-7-metiltien[3,2-*d*]pirimidin-4-il)-1*H*-1,2,4-triazol-3,5-diamina fórmico	H	H	H			H	H	A

TABLA 3



(Ia2)

A = <1 μM
B = 1 a 10 μM
C = > 10 a 20 μM

D = >20 μM

actividad CI_{50}:

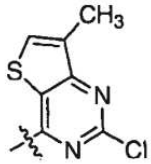
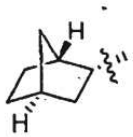
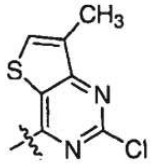
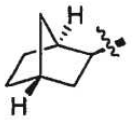
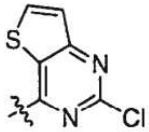
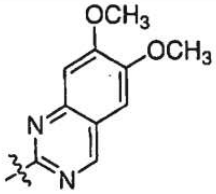
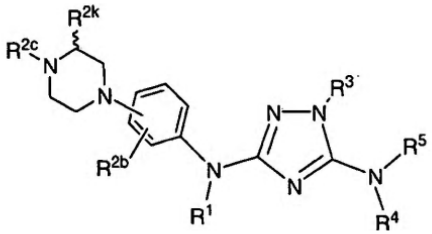
Comp. N.º	Nombre del Compuesto	R^1	R^{2b}	R^{2k}	R^{2c}	R^3	R^4	R^5	CI_{50}
140	*N*³-(4-(4-(biciclo[2.2.1]heptan-2-il)piperazin-1-il)-3-fluorofenil)-1-(2-cloro-7-metiltien[3,2-*d*]pirimidin-4-il)-1*H*-1,2,4-triazol-3,5-diamina	H	3-F	H			H	H	B
141	*N*³-(4-(4-((1*R*,2*R*,4*S*)-biciclo[2.2.1]heptan-2-il)piperazin-1-il)fenil)-1-(2-cloro-7-metiltien[3,2-*d*]pirimidin-4-il)-1*H*-1,2,4-triazol-3,5-diamina	H	H	H			H	H	A
179	1-(2-clorotieno[3,2-d]pirimidin-4-il)-*N*³-(4-(4-((1*S*,2*S*,4*R*)-biciclo[2.2.1]heptan-2-il)-piperazin-1-il)fenil)-1*H*-1,2,4-triazol-3,5-diamina	H	H	H			H	H	A
180	1-(6,7-dimetoxiquinazolin-2-il)-*N*³-(4-(4-metilpiperazin-1-il)fenil)-1*H*-1,2,4-triazol-3,5-diamina	H	H	H	CH_3		H	H	A

TABLA 3



(Ia2)

A = <1 μM
B = 1 a 10 μM
C = > 10 a 20 μM

D = >20 μM

actividad CI_{50}:

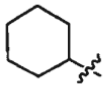
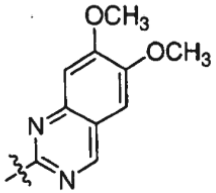
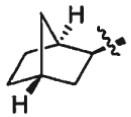
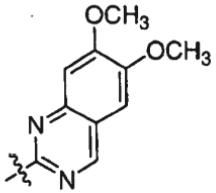
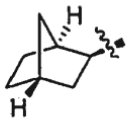
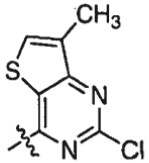
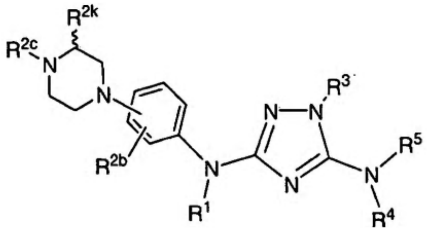
Comp. N.º	Nombre del Compuesto	R^1	R^{2b}	R^{2k}	R^{2c}	R^3	R^4	R^5	CI_{50}
181	1-(6,7-dimetoxiquinazolin-2-il)-*N*³-(3-fluoro-4-(4-ciclohexilpiperazin-1-il)fenil)-1*H*-1,2,4-triazol-3,5-diamina	H	F	H			H	H	A
182	1-(6,7-dimetoxiquinazolin-2-il)-*N*³-(4-(4-((1*S*,2*S*,4*R*)-biciclo[2.2.1]heptan-2-il)-piperazin-1-il)fenil)-1*H*-1,2,4-triazol-3,5-diamina	H	H	H			H	H	D
183	1-(7-metil-2-clorotieno[3,2-*d*]pirimidin-4-il)-*N*³-(4-(4-((1*S*,2*S*,4*R*)-biciclo[2.2.1]heptan-2-il)-piperazin-1-il)fenil)-1*H*-1,2,4-triazol-3,5-diamina	H	H	H			H	H	A

TABLA 3



(Ia2)

A = <1 μM
B = 1 a 10 μM
C = > 10 a 20 μM

D = >20 μM

actividad CI_{50}:

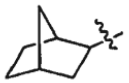
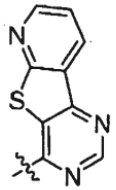
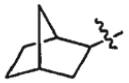
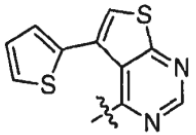
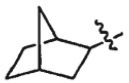
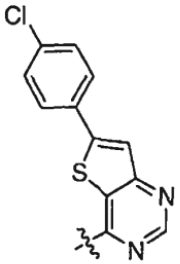
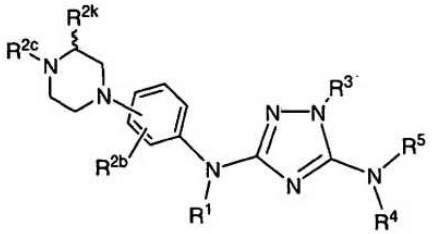
Comp. N.º	Nombre del Compuesto	R^1	R^{2b}	R^{2k}	R^{2c}	R^3	R^4	R^5	CI_{50}
184	1-(pirido[2,3-b]pirimido[4,5-d]tiofen-4-il)-*N*³-(4-(4-(biciclo[2.2.1]heptan-2-il)-piperazin-1-il)fenil)-1*H*-1,2,4-triazol-3,5-diamina	H	H	H			H	H	A
185	1-(5-(tiofen-2-il)tieno[2,3-d]pirimidin-4-il)-*N*³-(4-(4-(biciclo[2.2.1]heptan-2-il)-piperazin-1-il)fenil)-1*H*-1,2,4-triazol-3,5-diamina	H	H	H			H	H	D
186	1-(6-(4-clorofenil)tieno[3,2-d]pirimidin-4-il)-*N*³-(4-(4-(biciclo[2.2.1]heptan-2-il)-piperazin-1-il)fenil)-1H-1,2,4-triazol-3,5-diamina	H	H	H			H	H	D

TABLA 3



(Ia2)

A = <1 μM
B = 1 a 10 μM
C = > 10 a 20 μM

D = >20 μM

actividad CI_{50}:

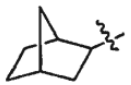
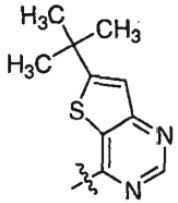
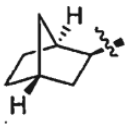
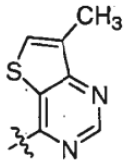
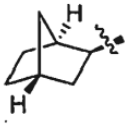
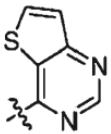
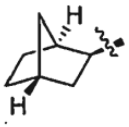
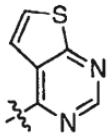
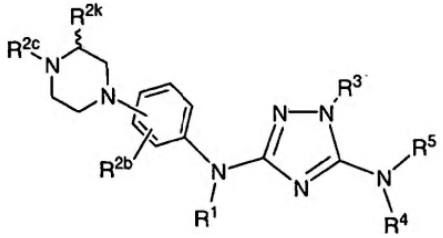
Comp. N.º	Nombre del Compuesto	R^1	R^{2b}	R^{2k}	R^{2c}	R^3	R^4	R^5	CI_{50}
187	1-(6-(1,1-dimetiletil)tieno[3,2-d]pirimidin-4-il)-N^3-(4-(4-(biciclo[2.2.1]heptan-2-il)-piperazin-1-il)fenil)-1H-1,2,4-triazol-3,5-diamina	H	H	H			H	H	A
188	1-(7-metiltien[3,2-*d*]pirimidin-4-il)-N^3-(4-(4-((1*S*,2*S*,4*R*)-biciclo[2.2.1]heptan-2-il)-piperazin-1-il)fenil)-1*H*-1,2,4-triazol-3,5-diamina	H	H	H			H	H	A
189	1-(tieno[3,2-*d*]pirimidin-4-il)-N^3-(4-(4-((1*S*,2*S*,4*R*)-biciclo[2.2.1]heptan-2-il)-piperazin-1-il)fenil)-1H-1,2,4-triazol-3,5-diamina	H	H	H			H	H	A
190	1-(tieno[2,3-*d*]pirimidin-4-il)-N^3-(4-(4-((1*S*,2*S*,4*R*)-biciclo[2.2.1]heptan-2-il)-piperazin-1-il)fenil)-1*H*-1,2,4-triazol-3,5-diamina	H	H	H			H	H	A

TABLA 3



(Ia2)

A = <1 μM
B = 1 a 10 μM
C = > 10 a 20 μM

D = >20 μM

actividad CI_{50}:

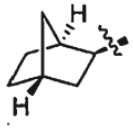
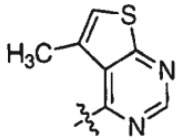
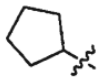
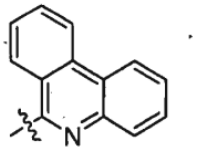
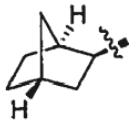
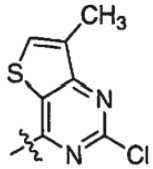
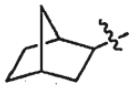
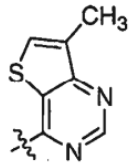
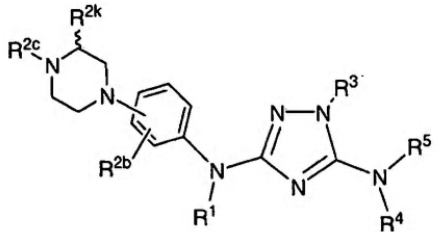
Comp. N.º	Nombre del Compuesto	R^1	R^{2b}	R^{2k}	R^{2c}	R^3	R^4	R^5	CI_{50}
191	1-(5-metiltien[2,3-*d*]pirimidin-4-il)-N^3-(4-(4-((1*S*,2*S*,4*R*)-biciclo[2.2.1]heptan-2-il)-piperazin-1-il)fenil)-1*H*-1,2,4-triazol-3,5-diamina	H	H	H			H	H	B
192	1-(fenanthridin-6-il)-N^3-(3-fluoro-4-(4-ciclopentilpiperazin-11-il)fenil)-1*H*-1,2,4-triazol-3,5-diamina	H	F	H			H	H	A
193	1-(7-metil-2-clorotieno[3,2-*d*]pirimidin-4-il)-N^3-(4-(4-((1*S*,2*S*,4*R*)-biciclo[2.2.1]heptan-2-il)-piperazin-1-il)fenil)-1*H*-1,2,4-triazol-3,5-diamina	H	H	H			H	H	A
194	1-(7-metiltien[3,2-*d*]pirimidin-4-il)-N^3-(3-fluoro-4-(4-(biciclo[2.2.1]heptan-2-il)-piperazin-1-il)fenil)-1H-1,2,4-triazol-3,5-diamina	H	F	H			H	H	A

TABLA 3



(Ia2)

A = <1 μM
B = 1 a 10 μM
C = > 10 a 20 μM

D = >20 μM

actividad CI_{50}:

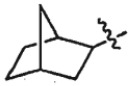
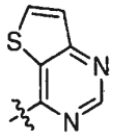
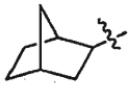
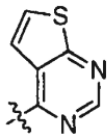
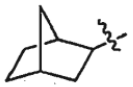
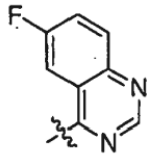
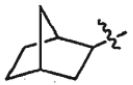
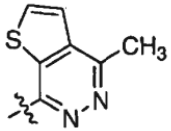
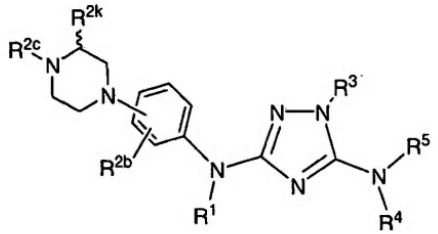
Comp. N.º	Nombre del Compuesto	R^1	R^{2b}	R^{2k}	R^{2c}	R^3	R^4	R^5	CI_{50}
195	1-(tieno[3,2-*d*]pirimidin-4-il)-*N*³-(3-fluoro-4-(4-(biciclo[2.2.1]heptan-2-il)-piperazin-1-il)fenil)-1*H*-1,2,4-triazol-3,5-diamina	H	F	H			H	H	A
196	1-(tieno[2,3-*d*]pirimidin-4-il)-*N*³-(3-fluoro-4-(4-(biciclo[2.2.1]heptan-2-il)-piperazin-1-il)fenil)-1*H*-1,2,4-triazol-3,5-diamina	H	F	H			H	H	A
197	1-(6-fluoroquinazolin-4-il)-N³-(3-fluoro-4-(4-(biciclo[2.2.1]heptan-2-il)-piperazin-1-il)fenil)-1*H*-1,2,4-triazol-3,5-diamina	H	F	H			H	H	A
198	1-(4-metiltien[3,2-*d*]piridazin-7-il)-*N*³-(4-(4-(biciclo[2.2.1]heptan-2-il)-piperazin-1-il)fenil)-1*H*-1,2,4-triazol-3,5-diamina	H	H	H			H	H	A

TABLA 3



(Ia2)

A = <1 μM
B = 1 a 10 μM
C = > 10 a 20 μM

D = >20 μM

actividad CI_{50}:

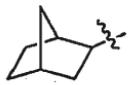
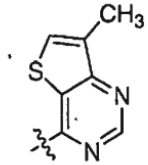
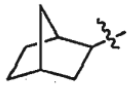
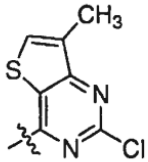
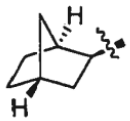
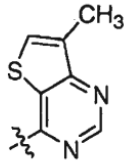
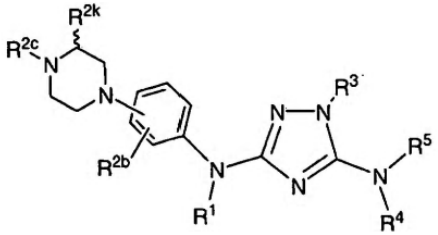
Comp. N.º	Nombre del Compuesto	R^1	R^{2b}	R^{2k}	R^{2c}	R^3	R^4	R^5	CI_{50}
199	1-(7-metiltien[3,2-*d*]pirimidin-4-il)-*N*³-(3-metil-4-(4-(biciclo[2.2.1]heptan-2-il)-piperazin-1-il)fenil)-1*H*-1,2,4-triazol-3,5-diamina	H	CH_3	H			H	H	A
200	1-(7-metil-2-clorotieno[3,2-*d*]pirimidin-4-il)-*N*³-(2-metil-4-(4-(biciclo[2.2.1]heptan-2-il)-piperazin-1-il)fenil)-1H-1,2,4-triazol-3,5-diamina	H	CH_3	H			H	H	B
201	1-(7-metiltien[3,2-*d*]pirimidin-4-il)-*N*³-(3-fluoro-4-(4-((1*S*,2*S*,4R)-biciclo[2.2.1]heptan-2-il)-piperazin-1-il)fenil)-1H-1,2,4-triazol-3,5-diamina	H	F	H			H	H	A

TABLA 3



(Ia2)

A = <1 μM
B = 1 a 10 μM
C = > 10 a 20 μM

D = >20 μM

actividad CI_{50}:

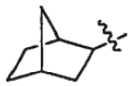
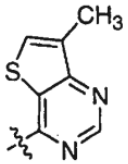
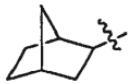
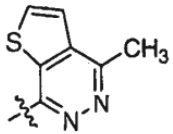
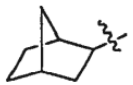
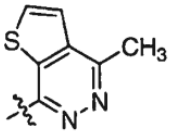
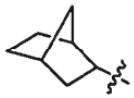
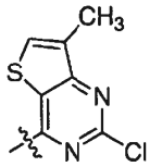
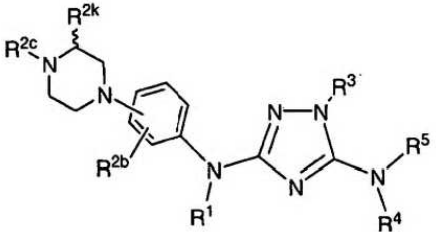
Comp. N.º	Nombre del Compuesto	R^1	R^{2b}	R^{2k}	R^{2c}	R^3	R^4	R^5	CI_{50}
202	1-(7-metiltien[3,2-*d*]pirimidin-4-il)-N^3-(2-metil-4-(4-(biciclo[2.2.1]heptan-2-il)-piperazin-1-il)fenil)-1*H*-1,2,4-triazol-3,5-diamina	H	CH_3	H			H	H	A
203	1-(4-metiltien[3,2-*d*]piridazin-7-il)-N^3-(3-fluoro-4-(4-(biciclo[2.2.1]heptan-2-il)-piperazin-1-il)fenil)-1H-1,2,4-triazol-3,5-diamina	H	F	H			H	H	A
217	1-(4-metiltien[3,2-*d*]piridazin-7-il)-N^3-(3-metil-4-(4-(biciclo[2.2.1]heptan-2-il)-piperazin-1-il)fenil)-1*H*-1,2,4-triazol-3,5-diamina	H	CH_3	H			H	H	A
225	1-(7-metil-2-clorotieno[3,2-*d*]pirimidin-4-il)-N^3-(3-metil-4-(4-(biciclo[2.2.1]heptan-2-il)piperazin-1-il)fenil)-1*H*-1,2,4-triazol-3,5-diamina	H	CH_3	H			H	H	A

TABLA 3



(Ia2)

A = <1 μM
B = 1 a 10 μM
C = > 10 a 20 μM

D = >20 μM

actividad CI_{50}:

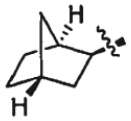
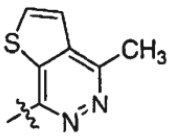
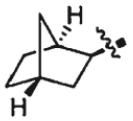
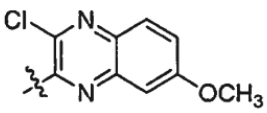
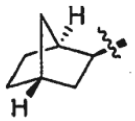
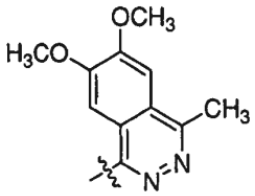
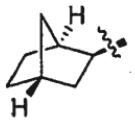
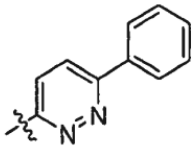
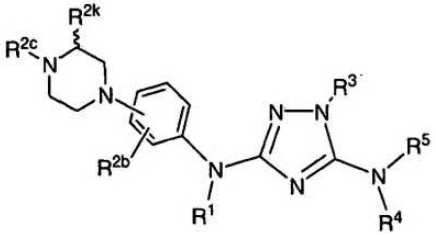
Comp. N.º	Nombre del Compuesto	R^1	R^{2b}	R^{2k}	R^{2c}	R^3	R^4	R^5	CI_{50}
226	1-(4-metiltien[3,2-d]piridazin-7-il)-*N*³-(3-fluoro-4-(4-((1*S*,2*S*,4*R*)-biciclo[2.2.1]heptan-2-il)piperazin-1-il)fenil)-1*H*-1,2,4-triazol-3,5-diamina	H	F	H			H	H	A
227	1-(2-cloro-6-metoxi-quinoxalin-3-il)-*N*³-(3-fluoro-4-(4-((1*S*,2*S*,4*R*)-biciclo[2.2.1]heptan-2-il)piperazin-1-il)fenil)-1*H*-1,2,4-triazol-3,5-diamina	H	F	H			H	H	B
228	1-(6,7-dimetoxi-1-metilftalazin-4-il)-*N*³-(3-fluoro-4-(4-((1*S*,2*S*,4*R*)-biciclo(2.2.1]heptan-2-il)piperazin-1-il)fenil)-1H-1,2,4-triazol-3,5-diamina	H	F	H			H	H	D
229	1-(6-fenilpiridazin-3-il)-*N*³-(3-fluoro-4-(4-((1*S*,2*S*,4*R*)-biciclo[2.2.1]heptan-2-il)piperazin-1-il)fenil)-1 *H*-1,2,4-triazol-3,5-diamina	H	F	H			H	H	B

TABLA 3



(Ia2)

A = <1 μM
B = 1 a 10 μM
C = > 10 a 20 μM

D = >20 μM

actividad CI_{50}:

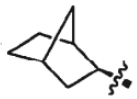
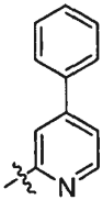
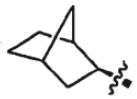
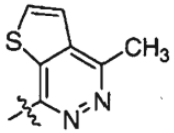
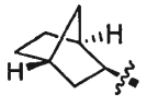
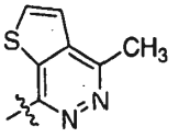
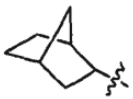
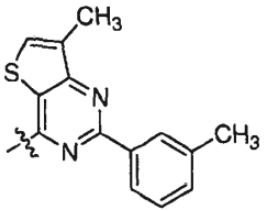
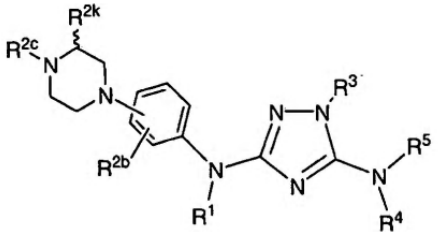
Comp. N.º	Nombre del Compuesto	R^1	R^{2b}	R^{2k}	R^{2c}	R^3	R^4	R^5	CI_{50}
230	1-(4-fenilpiridin-2-il)-*N*³-(3-fluoro-4-(4-((2*S*)-biciclo[2.2.1]heptan-2-il)piperazin-1-il)fenil)-1*H*-1,2,4-triazol-3,5-diamina	H	F	H			H	H	B
231	1-(4-metiltien[3,2-d]piridazin-7-il)-*N*³-(3-cloro-4-(4-((2S)-biciclo[2.2.1]heptan-2-il)piperazin-1-il)fenil)-1H-1,2,4-triazol-3,5-diamina	H	Cl	H			H	H	A
232	1-(4-metiltien[3,2-d]piridazin-7-il)-*N*³-(3-metil-4-(4-((1 *S*,2*S*,4*R*)-biciclo[2.2.1]heptan-2-il)piperazin-1-il)fenil)-1H-1,2,4-triazol-3,5-diamina	H	CH_3	H			H	H	A
233	1-(7-metil-2-m-toliltieno[3,2-d]pirimidin-4-il)-*N*³-(4-(4-(biciclo[2.2.1]heptan-2-il)piperazin-1-il)fenil)-1*H*-1,2,4-triazol-3,5-diamina	H	H	H			H	H	D

TABLA 3



(Ia2)

A = <1 μM
B = 1 a 10 μM
C = > 10 a 20 μM

D = >20 μM

actividad CI_{50}:

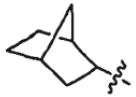
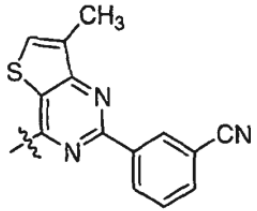
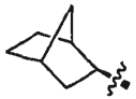
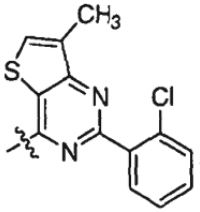
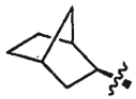
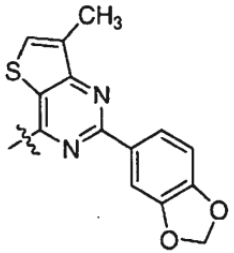
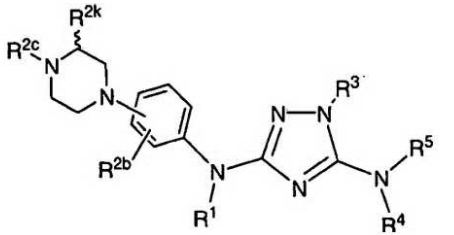
Comp. N.º	Nombre del Compuesto	R^1	R^{2b}	R^{2k}	R^{2c}	R^3	R^4	R^5	CI_{50}
234	1-(7-metil-2-(3-cianofenil)tieno[3,2-d]pirimidin-4-il)-*N*³-(4-(4-(biciclo[2.2.1]heptan-2-il)piperazin-1-il)fenil)-1*H*-1,2,4-triazol-3,5-diamina	H	H	H			H	H	A
235	1-(7-metil-2-(2-clorofenil)tieno[3,2-d]pirimidin-4-il)-*N*³-(4-(4-((2*S*)-biciclo[2.2.1]heptan-2-il)piperazin-1-il)fenil)-1 *H*-1,2,4-triazol-3,5-diamina	H	H	H			H	H	B
236	1-(7-metil-2-benzo[d][1,3]dioxol-5-iltieno[3,2-*d*]pirimidin-4-il)-*N*³-(4-(4-((2*S*)-biciclo[2.2.1]heptan-2-il)piperazin-1-il)fenil)-1H-1,2,4-triazol-3,5-diamina	H	H	H			H	H	D

TABLA 3



(Ia2)

A = <1 μM
B = 1 a 10 μM
C = > 10 a 20 μM

D = >20 μM

actividad CI_{50}:

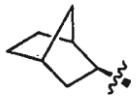
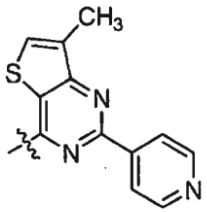
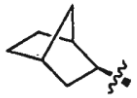
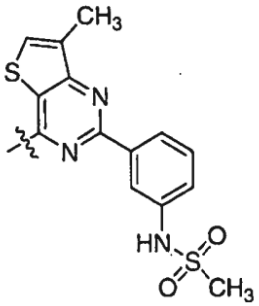
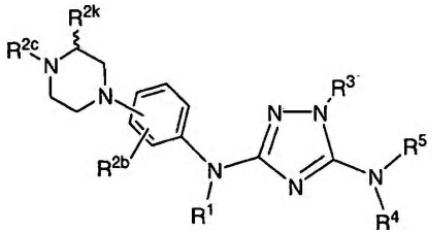
Comp. N.º	Nombre del Compuesto	R^1	R^{2b}	R^{2k}	R^{2c}	R^3	R^4	R^5	CI_{50}
237	1-(7-metil-2-piridin-4-iltieno[3,2-*d*]pirimidin-4-il)-N^3-(4-(4-((2*S*)-biciclo[2.2.1]heptan-2-il)piperazin-1-il)fenil)-1*H*-1,2,4-triazol-3,5-diamina	H	H	H			H	H	A
238	1-(7-metil-2-(3-(metilsulfonil)aminofenil)tieno[3,2-*d*]pirimidin-4-il)-N^3-(4-(4-((2*S*)-biciclo[2.2.1]heptan-2-il)piperazin-1-il)fenil)-1*H*-1,2,4-triazol-3,5-diamina	H	H	H			H	H	B

TABLA 3



(Ia2)

A = <1 µM
B = 1 a 10 µM
C = > 10 a 20 µM

D = >20 µM

actividad CI_{50}:

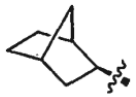
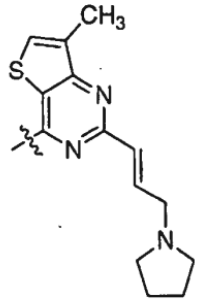
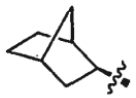
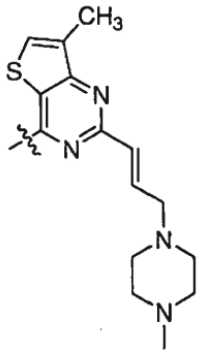
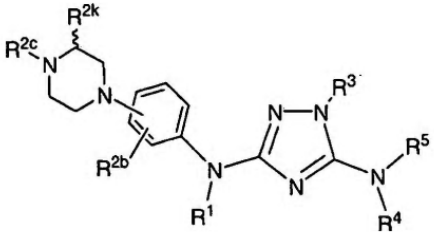
Comp. N.º	Nombre del Compuesto	R^1	R^{2b}	R^{2k}	R^{2c}	R^3	R^4	R^5	CI_{50}
239	1-(7-metil-2-(3-(pirrolidin-1-il)prop-1-enil)tieno[3,2-d]pirimidin-4-il)-*N*³-(4-(4-((2*S*)-biciclo[2.2.1]heptan-2-il)piperazin-1-il)fenil)-1*H*-1,2,4-triazol-3,5-diamina	H	H	H			H	H	B
240	1-(7-metil-2-(3-(4-metilpiperazin-1-il)prop-1-enil)tieno[3,2-d]pirimidin-4-il)-*N*³-(4-(4-((2*S*)-biciclo[2.2.1]heptan-2-il)piperazin-1-il)fenil)-1*H*-1,2,4-triazol-3,5-diamina	H	H	H			H	H	B

TABLA 3



(Ia2)

A = <1 μM
B = 1 a 10 μM
C = > 10 a 20 μM

D = >20 μM

actividad CI_{50}:

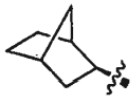
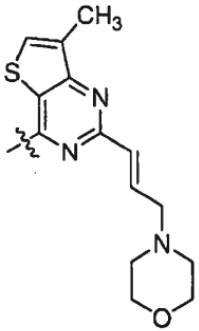
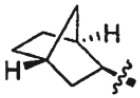
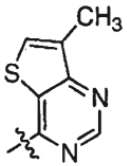
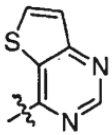
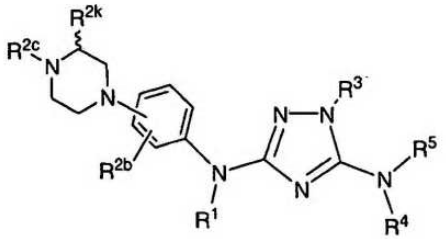
Comp. N.º	Nombre del Compuesto	R^1	R^{2b}	R^{2k}	R^{2c}	R^3	R^4	R^5	CI_{50}
241	1-((E)-7-metil-2-(3-(morfolin-4-il)prop-1-enil)tieno[3,2-d]pirimidin-4-il)-*N*³-(4-(4-((2*S*)-biciclo[2.2.1]heptan-2-il)piperazin-1-il)fenil)-1*H*-1,2,4-triazol-3,5-diamina	H	H	H			H	H	B
242	1-(7-metiltien[3,2-*d*]pirimidin-4-il)-*N*³-(3-cloro-4-(4-((1*S*,2*S*,4*R*)-biciclo[2.2.1]heptan-2-il)piperazin-1-il)fenil)-1*H*-1,2,4-triazol-3,5-diamina	H	Cl	H			H	H	A
243	1-tieno[3,2-*d*]pirimidin-4-il-*N*³-(3-cloro-4-(4-((1 S,2S,4R)-biciclo[2.2.1]heptan-2-il)piperazin-1-il)fenil)-1*H*-1,2,4-triazol-3,5-diamina	H	Cl	H			H	H	A

TABLA 3



(Ia2)

A = <1 μM
B = 1 a 10 μM
C = > 10 a 20 μM

D = >20 μM

actividad CI_{50}:

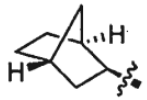
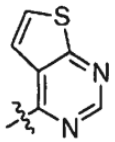
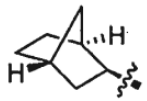
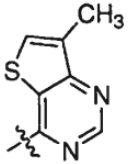
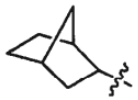
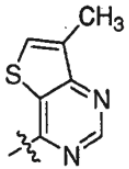
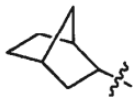
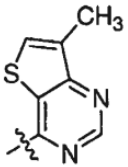
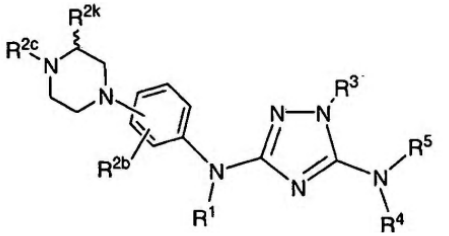
Comp. N.º	Nombre del Compuesto	R^1	R^{2b}	R^{2k}	R^{2c}	R^3	R^4	R^5	CI_{50}
244	1-tieno[2,3-d]pirimidin-4-il-N^3-(3-cloro-4-(4-((1*S*,2*S*,4*R*)-biciclo[2.2.1]heptan-2-il)piperazin-1-il)fenil)-1*H*-1,2,4-triazol-3,5-diamina	H	Cl	H			H	H	A
245	1-(7-metiltien[3,2-*d*] pirimidin-4-il)-N^3-(3-fluoro-4-(4-((1*S*,2*S*,4*R*)-biciclo[2.2.1]heptan-2-il)piperazin-1-il)fenil)-1*H*-1,2,4-triazol-3,5-diamina	H	F	H			H	H	A
248	1-(7-metiltien[3,2-*d*]pirimidin-4-il)-N^3-(3-fluoro-4-(3-(*R*)-metil-4-(biciclo[2.2.1]heptan-2-il)piperazin-1-il)fenil)-1*H*-1,2,4-triazol-3,5-diamina	H	F	(*R*)-CH_3			H	H	A
249	1-(7-metiltien[3,2-*d*]pirimidin-4-il)-N^3-(3-fluoro-4-(3-(*S*)-metil-4-(biciclo[2.2.1]heptan-2-il)piperazin-1-il)fenil)-1 *H*-1,2,4-triazol-3,5-diamina	H	F	(*S*)-CH_3			H	H	A

TABLA 3



(Ia2)

A = <1 μM
B = 1 a 10 μM
C = > 10 a 20 μM

D = >20 μM

actividad CI_{50}:

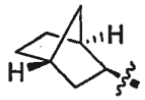
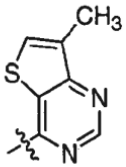
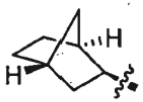
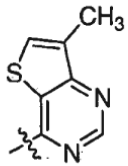
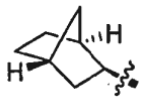
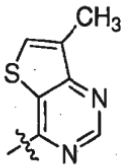
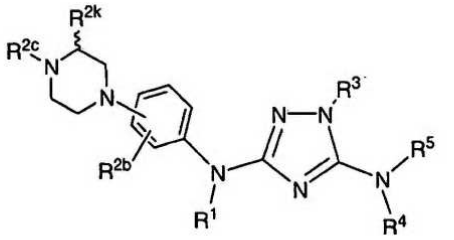
Comp. N.º	Nombre del Compuesto	R^1	R^{2b}	R^{2k}	R^{2c}	R^3	R^4	R^5	CI_{50}
250	1-(7-metiltien[3,2-*d*]pirimidin-4-il)-*N*³-(3-fluoro-4-(3-(*R*)-metil-4-((1S,2S,4R)-biciclo[2.2.1]heptan-2-il)piperazin-1-il)fenil)-1*H*-1,2,4-triazol-3,5-diamina	H	F	(*R*)-CH_3			H	H	A
251	1-(7-metiltien[3,2-*d*]pirimidin-4-il)-*N*³-(3-fluoro-4-(3-(*S*)-metil-4-((1*S*,2*S*,4*R*)-biciclo[2.2.1]heptan-2-il)piperazin-1-il)fenil)-1H-1,2,4-triazol-3,5-diamina	H	F	(*S*)-CH_3			H	H	A
252	1-(7-metiltien[3,2-*d*]pirimidin-4-il)-*N*³-(3-metil-4-(4-((1*S*,2*S*,4*R*)-biciclo[2.2.1]heptan-2-il)piperazin-1-il)fenil)-1*H*-1,2,4-triazol-3,5-diamina	H	CH_3	H			H	H	A

TABLA 3



(Ia2)

A = <1 µM
B = 1 a 10 µM
C = > 10 a 20 µM

D = >20 µM

actividad CI_{50}:

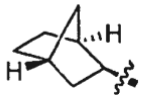
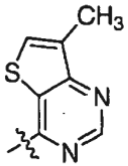
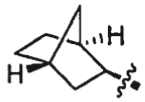
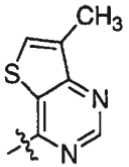
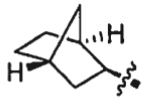
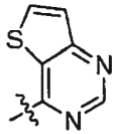
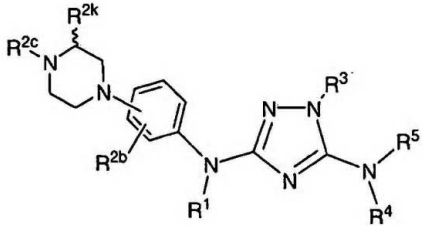
Comp. N.º	Nombre del Compuesto	R^1	R^{2b}	R^{2k}	R^{2c}	R^3	R^4	R^5	CI_{50}
253	1-(7-metiltien[3,2-*d*]pirimidin-4-il)-N^3-(3-metil-4-(3-(S)-metil-4-((1*S*,2*S*,4*R*)-biciclo[2.2.1]heptan-2-il)piperazin-1-il)fenil)-1*H*-1,2,4-triazol-3,5-diamina	H	CH_3	(*S*)-CH_3			H	H	A
254	1-(7-metiltien[3,2-*d*]pirimidin-4-il)-N^3-(3-metil-4-(3-(R)-metil-4-((1*S*,2*S*,4*R*)-biciclo[2.2.1]heptan-2-il)piperazin-1-il)fenil)-1H-1,2,4-triazol-3,5-diamina	H	CH_3	(*R*)-CH_3			H	H	A
255	1-tieno[3,2-*d*]pirimidin-4-il-N^3-(3-fluoro-4-(3-(*S*)-metil-4-((1*S*,2*S*,4*R*)-biciclo[2.2.1]heptan-2-il)piperazin-1-il)fenil)-1H-1,2,4-triazol-3,5-diamina	H	F	(*S*)-CH_3			H	H	A

TABLA 3

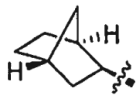
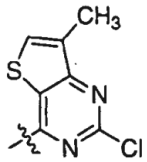


(Ia2)

A = <1 μM
B = 1 a 10 μM
C = > 10 a 20 μM

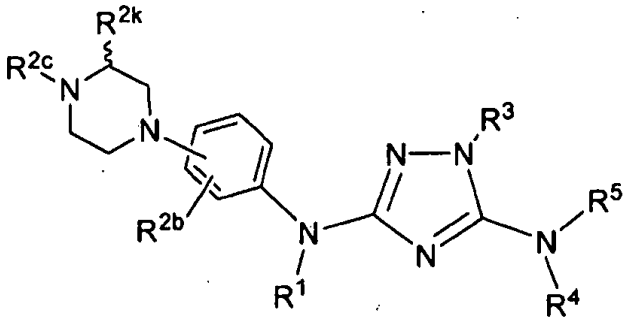
D = >20 μM

actividad CI_{50}:

Comp. N.º	Nombre del Compuesto	R^1	R^{2b}	R^{2k}	R^{2c}	R^3	R^4	R^5	CI_{50}
257	1-(2-cloro-7-metiltien[3,2-*d*]pirimidin-4-il)-N^3-(3-metil-4-(3-(*S*)-metil-4-((1*S*,2*S*,4*R*)-biciclo[2.2.1]heptan-2-il)piperazin-1-il)fenil)-1*H*-1,2,4-triazol-3,5-diamina	H	F	(*S*)-CH_3			H	H	A

REIVINDICACIONES

1. Un compuesto de fórmula (Ia2):



(Ia2)

como un estereoisómero aislado o mezcla de los mismos, o una de sus sales farmacéuticamente aceptables del mismo; en el que:

R^1, R^4 y R^5 cada uno se selecciona independientemente entre el grupo que consiste en hidrógeno y alquilo;
R^{2b} se selecciona entre el grupo que consiste en hidrógeno, halo, haloalquilo, $-R^{9b}-OR^{8b}$, $-R^{9b}-C(O)OR^{8b}$, $-R^{9b}-N(R^{6b})R^{7b}$ y $-R^{9b}-C(O)N(R^{6b})R^{7b}$, en el que cada R^{6b}, R^{7b} y R^{8b} se selecciona independientemente entre el grupo que consiste en hidrógeno, alquilo, haloalquilo, arilo y aralquilo, y cada R^{9b} se selecciona independientemente entre el grupo que consiste en un enlace directo y una cadena de alquileno lineal o ramificado opcionalmente sustituido;
R^{2k} se selecciona entre el grupo que consiste en hidrógeno y alquilo;
R^{2c} y R^3 se seleccionan juntos a partir de uno de los siguientes:
(1) R^{2c} es biciclo[2.2.1]heptanilo opcionalmente sustituido y R^3 es piridinil opcionalmente sustituido con uno o más sustituyentes seleccionados entre el grupo que consiste en halo, haloalquilo, alquilo, arilo opcionalmente sustituido, heteroarilo opcionalmente sustituido, heterociclilo opcionalmente sustituido, heterociclilalquenilo opcionalmente sustituido, $-R^9-OR^8$, $-R^9-OC(O)-R^8$, $-R^9-N(R^6)R^7$, $-R^9-C(O)R^8$, $-R^9-C(O)OR^8$, $-R^9-C(O)N(R^6)R^7$, $-R^9-N(R^6)C(O)OR^8$, $-R^9-N(R^6)C(O)R^8$, $-R^9-N(R^6)S(O)_tR^8$ (en el que t es 1 o 2), $-R^9-S(O)_tOR^8$ (en el que t es 1 o 2), $-R^9-S(O)_pR^8$ (en el que p es 0, 1 o 2) y $-R^9-S(O)_tN(R^6)R^7$ (en el que t es 1 o 2);
(2) R^{2c} se selecciona entre el grupo que consiste en $-C(O)R^8$, hidrógeno y alquilo y R^3 es quinazolinilo, isoquinolinilo o naftiridinonilo en el que cada uno está opcionalmente sustituido con uno o más sustituyentes seleccionados entre el grupo que consiste en oxo, halo, haloalquilo, alquilo, arilo opcionalmente sustituido, heteroarilo opcionalmente sustituido, heterociclilo opcionalmente sustituido, heterociclilalquenilo opcionalmente sustituido, $-R^9-OR^8$, $-R^9-OC(O)-R^8$, $-R^9-N(R^6)R^7$, $-R^9-C(O)R^8$, $-R^9-C(O)OR^8$, $-R^9-C(O)N(R^6)R^7$, $-R^9-N(R^6)C(O)OR^8$, $-R^9-N(R^6)C(O)R^8$, $-R^9-N(R^6)S(O)_tR^8$ (en el que t es 1 o 2), $-R^9-S(O)_tOR^8$ (en el que t es 1 o 2), $-R^9-S(O)_pR^8$ (en el que p es 0, 1 o 2) y $-R^9-S(O)_tN(R^6)R^7$ (en el que t es 1 o 2);
(3) R^{2c} es un cicloalquilo no puenteado opcionalmente sustituido y R^3 es quinazolinilo o isoquinolinilo en el que cada uno está opcionalmente sustituido con uno o más sustituyentes seleccionados entre el grupo que consiste en oxo, halo, haloalquilo, alquilo, arilo opcionalmente sustituido, heteroarilo opcionalmente sustituido, heterociclilo opcionalmente sustituido, heterociclilalquenilo opcionalmente sustituido, $-R^9-OR^8$, $-R^9-OC(O)-R^8$, $-R^9-N(R^6)R^7$, $-R^9-C(O)R^8$, $-R^9-C(O)OR^8$, $-R^9-C(O)N(R^6)R^7$, $-R^9-N(R^6)C(O)OR^8$, $-R^9-N(R^6)C(O)R^8$, $-R^9-N(R^6)S(O)_tR^8$ (en el que t es 1 o 2), $-R^9-S(O)_tOR^8$ (en el que t es 1 o 2), $-R^9-S(O)_pR^8$ (en el que p es 0, 1 o 2) y $-R^9-S(O)_tN(R^6)R^7$ (en el que t es 1 o 2);
(4) R^{2c} se selecciona entre el grupo que consiste en biciclo[2.2.1]heptanilo opcionalmente sustituido, biciclo[3.2.0]heptan-6-ilo opcionalmente sustituido, biciclo[3.3.1]nonanilo opcionalmente sustituido y adamantanilo opcionalmente sustituido y R^3 es quinazolinilo, quinoxalinilo, benzo[*d*]tiazolilo, isoquinolinilo, tieno[3,2-*d*]piridazinilo, furo[3,2-*c*]piridinilo, tieno[2,3-*d*]pirimidinilo y tieno[3,2-*d*]pirimidinilo, en el que cada uno está opcionalmente sustituido con uno o más sustituyentes seleccionados entre el grupo que consiste en oxo, halo, haloalquilo, alquilo, arilo opcionalmente sustituido, heteroarilo opcionalmente sustituido, heterociclilo opcionalmente sustituido, heterociclilalquenilo opcionalmente sustituido, $-R^9-OR^8$, $-R^9-OC(O)-R^8$, $-R^9-N(R^6)R^7$, $-R^9-C(O)R^8$, $-R^9-C(O)OR^8$, $-R^9-C(O)N(R^6)R^7$, $-R^9-N(R^6)C(O)OR^8$, $-R^9-N(R^6)C(O)R^8$, $-R^9-N(R^6)S(O)_tR^8$ (en el que t es 1 o 2), $-R^9-S(O)_tOR^8$ (en el que t es 1 o 2), $-R^9-S(O)_pR^8$ (en el que p es 0, 1 o 2) y $-R^9-S(O)_tN(R^6)R^7$ (en el que t es 1 o 2);
(5) R^{2c} se selecciona entre el grupo que consiste en $-C(O)R^8$, hidrógeno y alquilo y R^3 es 5,6-dihidrobenzo[*h*]quinazolinilo o 5,6-dihidrobenzo[*h*]cinnolin-3-il en el que cada uno está opcionalmente sustituido con uno o más sustituyentes seleccionados entre el grupo que consiste en oxo, halo, haloalquilo, alquilo, arilo opcionalmente sustituido, heteroarilo opcionalmente sustituido, heterociclilo opcionalmente sustituido, heterociclilalquenilo opcionalmente sustituido, $-R^9-OR^8$, $-R^9-OC(O)-R^8$, $-R^9-N(R^6)R^7$, $-R^9-C(O)R^8$, $-R^9-C(O)OR^8$, $-R^9-C(O)N(R^6)R^7$, $-R^9-N(R^6)C(O)OR^8$, $-R^9-N(R^6)C(O)R^8$, $-R^9-N(R^6)S(O)_tR^8$ (en el que t es 1 o 2), $-R^9-S(O)_tOR^8$ (en el que t es 1 o 2), $-R^9-S(O)_pR^8$ (en el que p es 0, 1 o 2) y $-R^9-S(O)_tN(R^6)R^7$ (en el que t es 1 o 2);
(6) R^{2c} es un cicloalquilo no puenteado opcionalmente sustituido y R^3 es 5,6-dihidrobenzo[*h*]quinazolinilo, 5,6-dihidrobenzo[*h*]cinnolinilo o fenantridinilo en el que cada uno está opcionalmente sustituido con uno o más sustituyentes seleccionados entre el grupo que consiste en oxo, halo, haloalquilo, alquilo, arilo opcionalmente sustituido, heteroarilo opcionalmente sustituido, heterociclilo opcionalmente sustituido, heterociclilalquenilo

opcionalmente sustituido, $-R^9-OR^8$, $-R^9-OC(O)-R^8$, $-R^9-N(R^6)R^7$, $-R^9-C(O)R^8$, $-R^9-C(O)OR^8$, $-R^9-C(O)N(R^6)R^7$, $-R^9-N(R^6)C(O)OR^8$, $-R^9-N(R^6)C(O)R^8$, $-R^9-N(R^6)S(O)_tR^8$ (en el que t es 1 o 2), $-R^9-S(O)_tOR^8$ (en el que t es 1 o 2), $-R^9-S(O)_pR^8$ (en el que p es 0, 1 o 2) y $-R^9-S(O)_tN(R^6)R^7$ (en el que t es 1 o 2); o

(7) R^{2c} es biciclo[2.2.1]heptanilo opcionalmente sustituido y R^3 es 6,7-dihidro-5*H*-ciclopenta[4,5]tieno[2,3-*d*]pirimidinilo o pirido[2,3-b]pirimido[4,5-d]tiofenoilo en el que cada uno está opcionalmente sustituido con uno o más sustituyentes seleccionados entre el grupo que consiste en oxo, halo, haloalquilo, alquilo, arilo opcionalmente sustituido, heteroarilo opcionalmente sustituido, heterociclilo opcionalmente sustituido, heterociclilalquenilo opcionalmente sustituido, $-R^9-OR^8$, $-R^9-OC(O)-R^8$, $-R^9-N(R^6)R^7$, $-R^9-C(O)R^8$, $-R^9-C(O)OR^8$, $-R^9-C(O)N(R^6)R^7$, $-R^9-N(R^6)C(O)OR^8$, $-R^9-N(R^8)C(O)R^8$, $-R^9-N(R^6)S(O)_tR^8$ (en el que t es 1 o 2), $-R^9-S(O)_tOR^8$ (en el que t es 1 o 2), $-R^9-S(O)_pR^8$ (en el que p es 0, 1 o 2) y $-R^9-S(O)_tN(R^6)R^7$ (en el que t es 1 o 2);

cada R^6 y R^7 se selecciona independientemente entre el grupo que consiste en hidrógeno, alquilo, haloalquilo, hidroxialquilo, arilo opcionalmente sustituido, aralquilo opcionalmente sustituido, cicloalquilo opcionalmente sustituido, cicloalquilalquilo opcionalmente sustituido, heterociclilo opcionalmente sustituido, heterociclilalquilo opcionalmente sustituido, heteroarilo opcionalmente sustituido, heteroarilalquilo opcionalmente sustituido, $-R^{10}-OR^8$, $-R^{10}-CN$, $-R^{10}-NO_2$, $-R^{10}-N(R^8)_2$, $-R^{10}-C(O)OR^8$ y $-R^{10}-C(O)N(R^8)_2$, o cualquier R^6 y R^7, junto con el nitrógeno al que ambos están unidos, forman un *N*-heteroarilo opcionalmente sustituido o un *N*-heterociclilo opcionalmente sustituido;

cada R^8 se selecciona independientemente entre el grupo que consiste en hidrógeno, alquilo, haloalquilo, arilo opcionalmente sustituido, aralquilo opcionalmente sustituido, aralquinilo opcionalmente sustituido, cicloalquilo opcionalmente sustituido, cicloalquilalquilo opcionalmente sustituido, heterociclilo opcionalmente sustituido, heterociclilalquilo opcionalmente sustituido, heteroarilo opcionalmente sustituido y heteroarilalquilo opcionalmente sustituido;

cada R^9 se selecciona independientemente entre el grupo que consiste en un enlace directo y una cadena de alquileno lineal o ramificado opcionalmente sustituido; y

cada R^{10} es una cadena de alquileno lineal o ramificado opcionalmente sustituido;

en el que "cadena de alquileno opcionalmente sustituido" se refiere a una cadena de alquileno que puede estar opcionalmente sustituido con uno o más de los siguientes sustituyentes: halo, ciano, nitro, arilo, cicloalquilo, heterociclilo, heteroarilo, oxo, tioxo, trimetilsilanilo, $-OR^{20}$, $-OC(O)-R^{20}$, $-N(R^{20})_2$, $-C(O)R^{20}$, $-C(O)OR^{20}$, $-C(O)N(R^{20})_2$, $-N(R^{20})C(O)OR^{20}$, $-N(R^{20})C(O)R^{20}$, $-N(R^{20})S(O)_tR^{20}$ (en el que t es 1 o 2), $-S(O)_tOR^{20}$ (en el que t es 1 o 2), $-S(O)_pR^{20}$ (en el que p es 0, 1 o 2), y $-S(O)_tN(R^{20})_2$ (en el que t es 1 o 2) en el que cada R^{20} es independientemente hidrógeno, alquilo, haloalquilo, cicloalquilo, cicloalquilalquilo, arilo, aralquilo, heterociclilo, heterociclilalquilo, heteroarilo o heteroarilalquilo;

"arilo opcionalmente sustituido" pretende incluir radicales arilo que están opcionalmente sustituidos con uno o más sustituyentes seleccionados independientemente entre el grupo que consiste en alquilo, alquenilo, alquinilo, halo, haloalquilo, haloalquenilo, haloalquinilo, ciano, nitro, arilo opcionalmente sustituido, aralquilo opcionalmente sustituido, aralquenilo opcionalmente sustituido, aralquinilo opcionalmente sustituido, cicloalquilo opcionalmente sustituido, cicloalquilalquilo opcionalmente sustituido, cicloalquilalquenilo opcionalmente sustituido, cicloalquilalquinilo opcionalmente sustituido, heterociclilo opcionalmente sustituido, heterociclilalquilo opcionalmente sustituido, heterociclilalquenilo opcionalmente sustituido, heterociclilalquinilo opcionalmente sustituido, heteroarilo opcionalmente sustituido, heteroarilalquilo opcionalmente sustituido, heteroarilalquenilo opcionalmente sustituido, heteroarilalquinilo opcionalmente sustituido, $-R^{21}-OR^{20}$, $-R^{21}-OC(O)-R^{20}$, $-R^{21}-N(R^{20})_2$, $-R^{21}-C(O)R^{20}$, $-R^{21}-C(O)OR^{20}$, $-R^{21}-C(O)N(R^{20})_2$, $-R^{21}-O-R^{22}-C(O)N(R^{20})_2$, $-R^{21}-N(R^{20})C(O)OR^{20}$, $-R^{21}-N(R^{20})C(O)R^{20}$, $-R^{21}-N(R^{20})S(O)_tR^{20}$ (en el que t es 1 o 2), $-R^{21}-S(O)_tOR^{20}$ (en el que t es 1 o 2), $-R^{21}-S(O)_pR^{20}$ (en el que p es 0, 1 o 2) y $-R^{21}-S(O)_tN(R^{20})_2$ (en el que t es 1 o 2), en el que cada R^{20} se selecciona independientemente entre el grupo que consiste en hidrógeno, alquilo, haloalquilo, cicloalquilo opcionalmente sustituido, cicloalquilalquilo opcionalmente sustituido, arilo opcionalmente sustituido, aralquilo opcionalmente sustituido, heterociclilo opcionalmente sustituido, heterociclilalquilo opcionalmente sustituido, heteroarilo opcionalmente sustituido y heteroarilalquilo opcionalmente sustituido, o dos R^{20}, junto con el nitrógeno común al que ambos están unidos, pueden formar opcionalmente un *N*-heterociclilo opcionalmente sustituido o un *N*-heteroarilo opcionalmente sustituido, cada R^{21} es independientemente un enlace directo o una cadena de alquileno o alquinileno lineal o ramificada y R^{22} es una cadena de alquileno o alquenileno lineal o ramificada;

"aralquilo opcionalmente sustituido," se refiere a un radical de la fórmula $-R_b-R_c$ en el que R_b es una cadena de alquileno y R_c es uno o más radicales arilo, en el que parte de la cadena de alquileno del radical aralquilo puede estar opcionalmente sustituido como se ha descrito anteriormente para una cadena de alquileno y la parte arilo del radical aralquilo puede estar opcionalmente sustituido como se ha descrito anteriormente para un arilo;

"aralquenilo opcionalmente sustituido" se refiere a un radical de la fórmula $-R_d-R_c$ en el que R_d es una cadena de alquenileno y R_c es uno o más radicales arilo, en el que la parte arilo del radical aralquenilo puede estar opcionalmente sustituido como se ha descrito anteriormente para un arilo y la parte de cadena de alquenileno del radical aralquenilo puede estar opcionalmente sustituido con uno o más de los siguientes sustituyentes: halo, ciano, nitro, arilo, cicloalquilo, heterociclilo, heteroarilo, oxo, tioxo, trimetilsilanilo, $-OR^{20}$, $-OC(O)-R^{20}$, $-N(R^{20})_2$, $-C(O)R^{20}$, $-C(O)OR^{20}$, $-C(O)N(R^{20})_2$, $-N(R^{20})C(O)OR^{20}$, $-N(R^{20})C(O)R^{20}$, $-N(R^{20})S(O)_tR^{20}$ (en el que t es 1 o 2), $-S(O)_tOR^{20}$ (en el que t es 1 o 2), $-S(O)_pR^{20}$ (en el que p es 0, 1 o 2), y $-S(O)_tN(R^{20})_2$ (en el que t es 1 o 2) en el que cada R^{20} es independientemente hidrógeno, alquilo, haloalquilo, cicloalquilo, cicloalquilalquilo, arilo, aralquilo, heterociclilo, heterociclilalquilo, heteroarilo o heteroarilalquilo;

"aralquinilo opcionalmente sustituido" se refiere a un radical de la fórmula $-R_eR_c$ en el que R_e es una cadena de alquinileno y R_c uno o más radicales arilo, en el que la parte arilo del radical aralquinilo puede estar opcionalmente

sustituido como se ha descrito anteriormente para un arilo y la parte de la cadena de alquinileno del radical aralquinilo puede estar opcionalmente sustituido con uno o más de los siguientes sustituyentes: alquilo, alquenilo, halo, haloalquenilo, ciano, nitro, arilo, cicloalquilo, heterociclilo, heteroarilo, oxo, tioxo, trimetilsilanilo, $-OR^{20}$, $-OC(O)-R^{20}$, $-N(R^{20})_2$, $-C(O)R^{20}$, $-C(O)OR^{20}$, $-C(O)N(R^{20})_2$, $-N(R^{20})C(O)OR^{20}$, $-N(R^{20})C(O)R^{20}$, $-N(R^{20})S(O)_tR^{20}$ (en el que t es 1 o 2), $-S(O)_tOR^{20}$ (en el que t es 1 o 2), $-S(O)_pR^{20}$ (en el que p es 0, 1 o 2), y $-S(O)_tN(R^{20})_2$ (en el que t es 1 o 2) en el que cada R^{20} es independientemente hidrógeno, alquilo, haloalquilo, cicloalquilo, cicloalquilalquilo, arilo, aralquilo, heterociclilo, heterociclilalquilo, heteroarilo o heteroarilalquilo;

"cicloalquilo opcionalmente sustituido", "cicloalquilo no puenteado opcionalmente sustituido", " biciclo[2.2.1]heptanilo opcionalmente sustituido", "biciclo[3.2.0]heptan-6-ilo opcionalmente sustituido", "biciclo[3.3.1]nonanilo opcionalmente sustituido" y "adamantanilo opcionalmente sustituido" se refiere a un radical que puede estar opcionalmente sustituido con uno o más sustituyentes seleccionados independientemente entre el grupo que consiste en alquilo, alquenilo, alquinilo, halo, haloalquilo, haloalquenilo, haloalquinilo, oxo, tioxo, ciano, nitro, arilo opcionalmente sustituido, aralquilo opcionalmente sustituido, aralquenilo opcionalmente sustituido, aralquinilo opcionalmente sustituido, cicloalquilo opcionalmente sustituido, cicloalquilalquilo opcionalmente sustituido, cicloalquilalquenilo opcionalmente sustituido, cicloalquilalquinilo opcionalmente sustituido, heterociclilo opcionalmente sustituido, heterociclilalquilo opcionalmente sustituido, heterociclilalquenilo opcionalmente sustituido, heterociclilalquinilo opcionalmente sustituido, heteroarilo opcionalmente sustituido, heteroarilalquilo opcionalmente sustituido, heteroarilalquenilo opcionalmente sustituido, heteroarilalquinilo opcionalmente sustituido, $-R^{21}-OR^{20}$, $-R^{21}-OC(O)-R^{20}$, $-R^{21}-N(R^{20})_2$, $-R^{21}-C(O)R^{20}$, $-R^{21}-C(O)OR^{20}$, $-R^{21}-C(O)N(R^{20})_2$, $-R^{21}-N(R^{20})C(O)OR^{20}$, $-R^{21}-N(R^{20})C(O)R^{20}$, $-R^{21}-N(R^{20})S(O),R^{20}$ (en el que t es 1 o 2), $-R^{21}-S(O)_tOR^{20}$ (en el que t es 1 o 2), $-R^{21}-S(O)_pR^{20}$ (en el que p es 0, 1 o 2) y $-R^{21}-S(O)_tN(R^{20})_2$ (en el que t es 1 o 2), en el que cada R^{20} se selecciona independientemente entre el grupo que consiste en hidrógeno, alquilo, haloalquilo, cicloalquilo opcionalmente sustituido, cicloalquilalquilo opcionalmente sustituido, arilo opcionalmente sustituido, aralquilo opcionalmente sustituido, heterociclilo opcionalmente sustituido, heterociclilalquilo opcionalmente sustituido, heteroarilo opcionalmente sustituido y heteroarilalquilo opcionalmente sustituido, o dos R^{20}, junto con nitrógeno común al que ambos están unidos, pueden formar opcionalmente un *N*-heterociclilo opcionalmente sustituido o un *N*-heteroarilo opcionalmente sustituido y cada R^{21} es independientemente un enlace directo o una cadena de alquileno o alquenileno lineal o ramificada;

"cicloalquilalquilo opcionalmente sustituido" se refiere a un radical de la fórmula $-R_bR_g$ en el que R_b es una cadena de alquileno y R_g es un radical cicloalquilo, en el que la cadena de alquileno y el radical cicloalquilo pueden estar opcionalmente sustituidos como se ha definido anteriormente;

"cicloalquilalquenilo opcionalmente sustituido" se refiere a un radical de la fórmula $-R_dR_g$ en el que R_d es una cadena de alquenileno y R_g es un radical cicloalquilo, en el que la cadena de alquenileno y el radical cicloalquilo pueden estar opcionalmente sustituidos como se ha definido anteriormente;

"cicloalquilalquinilo opcionalmente sustituido" se refiere a un radical de la fórmula $-R_eR_g$ en el que R_e es una cadena de alquinileno y R_g es un radical cicloalquilo, en el que la cadena de alquinileno y el radical cicloalquilo pueden opcionalmente sustituidos como se ha definido anteriormente;

"heterociclilo opcionalmente sustituido" pretende incluir radicales heterociclilo que están opcionalmente sustituidos con uno o más sustituyentes seleccionados entre el grupo que consiste en alquilo, alquenilo, alquinilo, halo, haloalquilo, haloalquenilo, haloalquinilo, oxo, tioxo, ciano, nitro, arilo opcionalmente sustituido, aralquilo opcionalmente sustituido, aralquenilo opcionalmente sustituido, aralquinilo opcionalmente sustituido, cicloalquilo opcionalmente sustituido, cicloalquilalquilo opcionalmente sustituido, cicloalquilalquenilo opcionalmente sustituido, cicloalquilalquinilo opcionalmente sustituido, heterociclilo opcionalmente sustituido, heterociclilalquilo opcionalmente sustituido, heterociclilalquenilo opcionalmente sustituido, heterociclilalquinilo opcionalmente sustituido, heteroarilo opcionalmente sustituido, heteroarilalquilo opcionalmente sustituido, heteroarilalquenilo opcionalmente sustituido, heteroarilalquinilo opcionalmente sustituido, $-R^{21}-OR^{20}$, $-R^{21}-OC(O)-R^{20}$, $-R^{21}-N(R^{20})_2$, $-R^{21}-C(O)R^{20}$, $-R^{21}-C(O)OR^{20}$, $-R^{21}-C(O)N(R^{20})_2$, $-R^{21}-N(R^{20})C(O)OR^{20}$, $-R^{21}-N(R^{20})C(O)R^{20}$, $-R^{21}-N(R^{20})S(O)_tR^{20}$ (en el que t es 1 o 2), $-R^{21}-S(O)_tOR^{20}$ (en el que t es 1 o 2), $-R^{21}-S(O)_pR^{20}$ (en el que p es 0, 1 o 2) y $-R^{21}-S(O)_tN(R^{20})_2$ (en el que t es 1 o 2), en el que cada R^{20} se selecciona independientemente entre el grupo que consiste en hidrógeno, alquilo, haloalquilo, cicloalquilo opcionalmente sustituido, cicloalquilalquilo opcionalmente sustituido, arilo opcionalmente sustituido, aralquilo opcionalmente sustituido, heterociclilo opcionalmente sustituido, heterociclilalquilo opcionalmente sustituido, heteroarilo opcionalmente sustituido y heteroarilalquilo opcionalmente sustituido, o dos R^{20}, junto con el nitrógeno común al que ambos están unidos, pueden formar opcionalmente un *N*-heterociclilo opcionalmente sustituido o un *N*-heteroarilo opcionalmente sustituido y cada R^{21} es independientemente un enlace directo o una cadena de alquileno o alquenileno lineal o ramificado;

"*N*-heterociclilo opcionalmente sustituido" se refiere a un radical heterociclilo que contiene al menos un nitrógeno y en el que el punto de unión del radical heterociclilo al resto de la molécula es a través de un átomo de nitrógeno en el radical, en el que el radical *N*-heterociclilo puede estar opcionalmente sustituido como se ha descrito anteriormente para los radicales heterociclilo;

"heterociclilalquilo opcionalmente sustituido" se refiere a un radical de la fórmula $-R_bR_h$ en el que R_b es una cadena de alquileno y R_h es un radical heterociclilo, y si el heterociclilo es un heterociclilo que contiene nitrógeno, el heterociclilo puede unirse al radical alquilo en el átomo de nitrógeno, en el que la cadena de alquileno del radical heterociclilalquilo puede estar opcionalmente sustituido como se ha definido anteriormente para una cadena de alquileno y la parte heterociclilo del radical heterociclilalquilo puede estar opcionalmente sustituido como se ha definido anteriormente para un radical heterociclilo;

"heterociclilalquenilo opcionalmente sustituido" se refiere a un radical de la fórmula $-R_dR_h$ en el que R_d es una cadena de alquenileno y R_h es un radical heterociclilo, y si el heterociclilo es un heterociclilo que contiene nitrógeno,

el heterociclilo puede unirse a la cadena de alquenileno en el átomo de nitrógeno, en el que la cadena de alquenileno del radical heterociclilalquenilo puede estar opcionalmente sustituido como se ha definido anteriormente para una cadena de alquenileno y la parte heterociclilo del radical heterociclilalquenilo puede estar opcionalmente sustituida como se ha definido anteriormente para un radical heterociclilo;
"heterociclilalquinilo opcionalmente sustituido" se refiere a un radical de la fórmula $-R_eR_h$ en el que R_e es una cadena de alquinileno y R_h es un radical heterociclilo, y si el heterociclilo es un heterociclilo que contiene nitrógeno, el heterociclilo puede unirse al radical alquinilo en el átomo de nitrógeno, en el que la parte de la cadena de alquinileno del radical heterociclilalquinilo puede estar opcionalmente sustituido como se ha definido anteriormente para una cadena de alquinileno y la parte heterociclilo del radical heterociclilo puede estar opcionalmente sustituido como se ha definido anteriormente para un radical heterociclilo;
"heteroarilo opcionalmente sustituido" pretende incluir radicales heteroarilo que están opcionalmente sustituidos con uno o más sustituyentes seleccionados entre el grupo que consiste en alquilo, alquenilo, alquinilo, halo, haloalquilo, haloalquenilo, haloalquinilo, oxo, tioxo, ciano, nitro, arilo opcionalmente sustituido, aralquilo opcionalmente sustituido, aralquenilo opcionalmente sustituido, aralquinilo opcionalmente sustituido, cicloalquilo opcionalmente sustituido, cicloalquilalquilo opcionalmente sustituido, cicloalquilalquenilo opcionalmente sustituido, cicloalquilalquinilo opcionalmente sustituido, heterociclilo opcionalmente sustituido, heterociclilalquilo opcionalmente sustituido, heterociclilalquenilo opcionalmente sustituido, heterociclilalquinilo opcionalmente sustituido, heteroarilo opcionalmente sustituido, heteroarilalquilo opcionalmente sustituido, heteroarilalquenilo opcionalmente sustituido, heteroarilalquinilo opcionalmente sustituido, $-R^{21}-OR^{20}$, $-R^{21}-OC(O)-R^{20}$, $-R^{21}-N(R^{20})_2$, $-R^{21}-C(O)R^{20}$, $-R^{21}-C(O)OR^{20}$, $-R^{21}-C(O)N(R^{20})_2$, $-R^{21}-N(R^{20})C(O)OR^{20}$, $-R^{21}-N(R^{20})C(O)R^{20}$, $-R^{21}-N(R^{20})S(O)_tR^{20}$ (en el que t es 1 o 2), $-R^{21}-S(O)_tOR^{20}$ (en el que t es 1 o 2), $-R^{21}-S(O)_pR^{20}$ (en el que p es 0, 1 o 2) y $-R^{21}-S(O)_tN(R^{20})_2$ (en el que t es 1 o 2), en el que cada R^{20} se selecciona independientemente entre el grupo que consiste en hidrógeno, alquilo, haloalquilo, cicloalquilo opcionalmente sustituido, cicloalquilalquilo opcionalmente sustituido, arilo opcionalmente sustituido, aralquilo opcionalmente sustituido, heterociclilo opcionalmente sustituido, heterociclilalquilo opcionalmente sustituido, heteroarilo opcionalmente sustituido y heteroarilalquilo opcionalmente sustituido o dos R^{20}, junto con el nitrógeno común al que ambos están unidos, pueden formar opcionalmente un *N*-heterociclilo opcionalmente sustituido o un *N*-heteroarilo opcionalmente sustituido y cada R^{21} es independientemente un enlace directo o una cadena de alquileno o alquenileno lineal o ramificado;
"heteroarilalquilo opcionalmente sustituido" se refiere a un radical de la fórmula $-R_bR_i$ en el que R_b es una cadena alquileno y R_j es una cadena de heteroarilo, en el que la parte heteroarilo del radical heteroarilalquilo puede estar opcionalmente sustituido como se ha definido anteriormente para un heteroarilo y la parte de la cadena de alquileno del radical heteroarilalquilo puede estar opcionalmente sustituido como se ha definido anteriormente para una cadena de alquileno;
"heteroarilalquenilo opcionalmente sustituido" se refiere a un radical de la fórmula $-R_dR_i$ en el que R_d es una cadena de alquenileno y R_i es un radical heteroarilo, en el que la parte heteroarilo del radical heteroarilalquenilo puede estar opcionalmente sustituido como se ha definido anteriormente para un heteroarilo y la parte de la cadena de alquenileno del radical heteroarilalquenilo puede estar opcionalmente sustituida como se ha definido anteriormente para una cadena de alquenileno;
"heteroarilalquinilo opcionalmente sustituido" se refiere a un radical de la fórmula $-R_eR_i$ en el que R_e es una cadena de alquinileno y R_i es un radical heteroarilo, en el que la parte heteroarilo del radical heteroarilalquinilo puede estar opcionalmente sustituido como se ha definido anteriormente para un heteroarilo y la parte de la cadena de alquinileno del radical heteroarilalquinilo puede estar opcionalmente sustituido como se ha definido anteriormente para una cadena de alquinileno;
cuando un grupo funcional se describe como "opcionalmente sustituido", y a su vez, sustituyentes en el grupo funcional están tambien "opcionalmente susutituidos" tales iteraciones se limitan a cinco.

2. Una composición farmacéutica que comprende un excipiente farmacéuticamente aceptable y una cantidad terapéuticamente eficaz de un compuesto de la Reivindicación 1, como un estereoisómero aislado o una mezcla de los mismos o una sal farmacéuticamente aceptable de los mismos.

3. Un compuesto de la Reivindicación 1, como un estereoisómero aislado o mezcla de los mismos, o una sal farmacéuticamente aceptable de los mismos, para su uso en el tratamiento de una enfermedad o afección asociada con la actividad Axl en un mamífero.