

19



OFICINA ESPAÑOLA DE
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA



11 Número de publicación: **2 607 065**

51 Int. Cl.:

C07D 405/12 (2006.01) **C07D 403/14** (2006.01)
C07D 405/14 (2006.01)
C07D 413/14 (2006.01)
C07D 471/04 (2006.01)
C07D 495/04 (2006.01)
C07D 519/00 (2006.01)
C07D 487/04 (2006.01)
A61K 31/4196 (2006.01)
A61P 19/00 (2006.01)
C07D 401/14 (2006.01)

12

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

96 Fecha de presentación y número de la solicitud europea: **28.12.2007** **E 12002451 (8)**

97 Fecha y número de publicación de la concesión europea: **28.09.2016** **EP 2484679**

54 Título: **Triazoles N³-heteroaril sustituidos y triazoles N⁵-heteroaril sustituidos útiles como inhibidores de Axl**

30 Prioridad:

29.12.2006 US 882875 P
26.09.2007 US 975443 P

45 Fecha de publicación y mención en BOPI de la traducción de la patente:
29.03.2017

73 Titular/es:

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

72 Inventor/es:

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

74 Agente/Representante:

ISERN JARA, Jorge

ES 2 607 065 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 N^3 -heteroaril sustituidos y triazoles N^5 -heteroaril sustituidos útiles como inhibidores de Axl

5 Campo de la invención

La presente invención se refiere a triazoles N^3 -heteroaril sustituidos y a triazoles N^5 -heteroaril sustituidos y a composiciones farmacéuticas de los mismos que son útiles como inhibidores de la proteína tirosina cinasa receptora conocida como Axl. La presente invención también se refiere a los compuestos y a las composiciones para su uso en el tratamiento de enfermedades y afecciones asociadas a la actividad de Axl, en particular en el tratamiento de enfermedades y afecciones asociadas a la angiogénesis y/o la proliferación celular.

Antecedentes de la invención

15 Todas las proteínas cinasas que se han identificado hasta el momento en el genoma humano comparten un dominio catalítico altamente conservado de aproximadamente 300 aa. Este dominio se pliega para dar una estructura bilobulada en la que residen sitios de unión a ATP y catalíticos. La complejidad de la regulación de proteínas cinasas permite muchos posibles mecanismos de inhibición incluyendo competencia con ligandos activadores, modulación de reguladores positivos y negativos, interferencia con dimerización de proteínas e inhibición alostérica o competitiva en el sustrato o sitios de unión a ATP.

Axl (también conocido como UFO, ARK y Tyro7; números de registro de nucleótidos NM_021913 y NM_001699; números de registro de proteínas NP_068713 y NP_001690) es una proteína tirosina cinasa receptora (RTK) que comprende un dominio de unión a ligandos extracelular C-terminal y una región citoplasmática N-terminal que contiene el dominio catalítico. El dominio extracelular de Axl tiene una estructura única que yuxtapone repeticiones de fibronectina tipo III e inmunoglobulina y recuerda la estructura de moléculas de adhesión a células neurales. Axl y sus dos parientes cercanos, Mer/Nyk y Sky (Tyro3/Rse/Dtk), conocidos colectivamente como la familia Tyro3 de las RTK, se unen todos y se estimulan en grados variables mediante el mismo ligando, Gas6 (específico de la detención del crecimiento, 6), una proteína secretada de ~76 kDa con homología significativa con el regulador de la cascada de la coagulación, la proteína S. Además de unirse a ligandos, se ha mostrado que el dominio extracelular de Axl experimenta interacciones homófilas que median en la agregación celular, lo que sugiere que una función importante de Axl puede ser mediar en la adhesión célula-célula.

Axl se expresa predominantemente en la vasculatura tanto en células endoteliales (EC) como en células del músculo liso vascular (VSMC) como en células del linaje mieloide y también se detecta en células epiteliales de mama, condrocitos, células de Sertoli y neuronas. Se han atribuido a Axl la señalización de Axl en cultivo celular varias funciones incluyendo protección frente a apoptosis inducida por privación de suero, TNF- α o la proteína viral E1A, así como migración y diferenciación celular. Sin embargo, ratones *Axl*^{-/-} no presentan ningún fenotipo del desarrollo manifiesto y la función fisiológica de Axl *in vivo* no está claramente establecida en la bibliografía.

La angiogénesis (la formación de nuevos vasos sanguíneos) se limita a funciones tales como cicatrización de heridas y al ciclo reproductor femenino en adultos sanos. Los tumores se han apropiado de este proceso fisiológico, garantizando así un riego sanguíneo adecuado que alimenta el crecimiento tumoral y facilita la metástasis. La angiogénesis desregulada también es una característica de muchas otras enfermedades (por ejemplo, psoriasis, artritis reumatoide, endometriosis y ceguera debida a degeneración macular relacionada con la edad (AMD), retinopatía del prematuro y diabetes) y contribuye a menudo a la progresión o patología de la afección.

También se ha notificado la sobreexpresión de Axl y/o su ligando en una amplia variedad de tipos de tumores sólidos incluyendo el carcinoma de mama, renal, de endometrio, de ovario, de tiroides, de pulmón de células no pequeñas y melanoma maligno uveal así como en leucemias mieloides. Además, presenta actividad transformante en células NIH3T3 y 32D. Se ha demostrado que la pérdida de expresión de Axl en células tumorales, bloquea el crecimiento de neoplasias humanas sólidas en un modelo de xenoinjerto de carcinoma de mama MDA-MB-231 *in vivo*. Tomados en conjunto, estos datos sugieren que la señalización de Axl puede regular independientemente la angiogénesis en EC y el crecimiento tumoral y por tanto representa una clase de diana novedosa para el desarrollo de agentes terapéuticos tumorales.

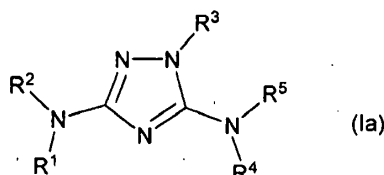
La expresión de las proteínas Axl y Gas6 está regulada por incremento en una variedad de otras patologías incluyendo endometriosis, lesión vascular y enfermedad renal y la señalización de Axl está implicada de manera funcional en estas dos últimas indicaciones. La señalización de Axl - Gas6 amplifica las respuestas de plaquetas y está implicada en la formación de trombos. Por tanto, Axl puede representar posiblemente una diana terapéutica para varias patologías diversos incluyendo tumores sólidos, incluyendo el carcinoma de mama, renal, de endometrio, de ovario, de tiroides, de pulmón de células no pequeñas y melanoma maligno uveal; tumores líquidos, incluyendo leucemias (particularmente, leucemias mieloides) y linfomas; endometriosis, enfermedad/lesión vascular (incluyendo reestenosis, aterosclerosis y trombosis), psoriasis; deficiencia visual debida a degeneración macular; retinopatía diabética y retinopatía del prematuro; enfermedad renal (incluyendo glomerulonefritis, nefropatía diabética y rechazo de trasplante renal), artritis reumatoide; osteoporosis, osteoartritis y cataratas.

El documento WO 2004/046120 y el documento 02/094814 se refieren a diaminotriazoles como inhibidores de proteína cinasas.

Sumario de la invención

5 La presente invención se refiere a ciertos triazoles N^3 -heteroaril sustituidos y a triazoles N^6 -heteroaril sustituidos que son útiles como inhibidores de Axl, a dichos compuestos para su uso en el tratamiento de enfermedades y afecciones asociadas a la actividad de Axl y a composiciones farmacéuticas que comprenden dichos compuestos.

10 En consecuencia, en un aspecto la presente invención se refiere a un compuesto de fórmula (I):



en la que:

- 15 R^1 , R^4 y R^5 se seleccionan cada uno independientemente entre el grupo que consiste en hidrógeno, $-C(O)N(R^6)R^7$ y $-C(=NR^6)N(R^6)R^7$;
- 20 R^2 es un heteroarilo seleccionado entre el grupo que consiste en benzoxazolilo, isoquinolinilo, pirimidinilo, 4,5-dihidro-1*H*-benzo[*b*]azepin-2(3*H*)-onilo, 6,7,8,9-tetrahidro-5*H*-pirido[3,2-*d*]azepinilo, 5,6,7,8-tetrahidro-1,6-naftiridinilo, 5,6,7,8-tetrahidroquinolinilo, 1*H*-pirrolo[2,3-*b*]piridinilo, benzo[*b*]tiofenilo, 7',8'-dihidro-5'*H*-espiro[[1,3]dioxolano-2,6'-quinolina]-3'-ilo, 4b,5,6,7,7a,8-hexahidropentaleno[2,1-*b*]piridinilo y 6,7,8,9-tetrahidrociclohepta[*b*]piridinilo, cada uno opcionalmente sustituido con uno o más sustituyentes, y piridinilo, sustituido con uno o más sustituyentes, en el que el sustituyente se selecciona entre el grupo que consiste en oxo, tioxo, ciano, nitro, halo, haloalquilo, alquilo, cicloalquilo opcionalmente sustituido, cicloalquilalquilo opcionalmente sustituido, heterociclilo opcionalmente sustituido, heterociclilalquilo opcionalmente sustituido, heterociclilalquenilo opcionalmente sustituido, heteroarilo opcionalmente sustituido, heteroarilalquilo opcionalmente sustituido, heteroarilalquenilo opcionalmente sustituido, $-R^9-OR^8$, $-R^9-O-R^{10}-OR^8$, $-R^9-O-R^{10}-O-R^{10}-OR^8$, $-R^9-O-R^{10}-CN$, $-R^9-O-R^{10}-C(O)OR^8$, $-R^9-OR^{10}-C(O)N(R^6)R^7$, $-R^9-O-R^{10}-S(O)_pR^8$ (donde *p* es 0, 1 o 2), $-R^9-O-R^{10}-N(R^6)R^7$, $-R^9-OR^{10}-C(NR^{11})N(R^{11})H$, $-R^9-OC(O)-R^8$, $-R^9-C(O)R^8$, $-R^9-C(O)OR^8$, $-R^9-C(O)N(R^6)R^7$, $-R^9-C(O)-R^{10}-N(R^6)R^7$, $-R^9-N(R^6)R^7$, $-R^9-N(R^6)-R^{10}-N(R^6)R^7$, $-R^9-N(R^6)C(O)OR^8$, $-R^9-N(R^6)C(O)-R^{10}-N(R^6)R^7$, $-R^9-N(R^6)C(O)R^8$, $-R^9-N(R^6)S(O)_tR^8$ (donde *t* es 1 o 2), $-R^9-S(O)_tOR^8$ (donde *t* es 1 o 2), $-R^9-S(O)_pR^8$ (donde *p* es 0, 1 o 2) y $-R^9-S(O)_tN(R^6)R^7$ (donde *t* es 1 o 2);
- 25 R^3 se selecciona entre el grupo que consiste en pirimidinilo, isoquinolinilo, quinazolinilo, fenantridinilo, tieno[3,2-*d*]pirimidinilo, tieno[3,2-*d*]piridazinilo, 6,7-dihidro-5*H*-ciclopenta[4,5]tieno[2,3-*d*]pirimidinilo y furo[3,2-*c*]piridinilo, cada uno opcionalmente sustituido con uno o más sustituyentes seleccionados entre el grupo que consiste en alquilo, alquenilo, halo, haloalquilo, haloalquenilo, oxo, tioxo, ciano, nitro, arilo opcionalmente sustituido, aralquilo opcionalmente sustituido, cicloalquilo opcionalmente sustituido, cicloalquilalquilo opcionalmente sustituido, heterociclilo opcionalmente sustituido, heterociclilalquilo opcionalmente sustituido, heteroarilo opcionalmente sustituido, heteroarilalquilo opcionalmente sustituido, $-R^{13}-OR^{12}$, $-R^{13}-OC(O)-R^{12}$, $-R^{13}-O-R^{14}-N(R^{12})_2$, $-R^{13}-N(R^2)_2$, $-R^{13}-C(O)R^{12}$, $-R^{13}-C(O)OR^{12}$, $-R^{13}-C(O)N(R^{12})_2$, $-R^{13}-C(O)N(R^{12})-R^{14}-N(R^{12})R^{13}$, $-R^{13}-C(O)N(R^{12})-R^{14}-OR^{12}$, $-R^{13}-N(R^{12})C(O)OR^{12}$, $-R^{13}-N(R^{12})C(O)R^{12}$, $-R^{13}-N(R^{12})S(O)_tR^{12}$ (donde *t* es 1 o 2), $-R^{13}-S(O)_tOR^{12}$ (donde *t* es 1 o 2), $-R^{13}-S(O)_pR^{12}$ (donde *p* es 0, 1 o 2) y $-R^{13}-S(O)_tN(R^{12})_2$ (donde *t* es 1 o 2);
- 30 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, heterociclilalquilo opcionalmente sustituido, heteroarilo opcionalmente sustituido, heteroarilalquilo opcionalmente sustituido, $-R^{10}-OR^8$, $-R^{10}-CN$, $-R^{10}-NO_2$, $-R^{10}-N(R^2)_2$, $-R^{10}-C(O)OR^8$ y $-R^{10}-C(O)N(R^2)_2$, o cualquier R^6 y R^7 , junto con el nitrógeno común al que ambos están unidos, forman un *N*-heteroarilo opcionalmente sustituido o un *N*-heterociclilo opcionalmente sustituido;
- 35 cada R^8 se selecciona independientemente entre el grupo que consiste en hidrógeno, alquilo, alquenilo, haloalquilo, arilo opcionalmente sustituido, aralquilo opcionalmente sustituido, cicloalquilo opcionalmente sustituido, heterociclilalquilo opcionalmente sustituido, heteroarilo opcionalmente sustituido y heteroarilalquilo opcionalmente sustituido;
- 40 cada R^9 se selecciona independientemente entre el grupo que consiste en un enlace directo y una cadena de alquileno, lineal o ramificada, opcionalmente sustituida;
- 45 cada R^{10} es independientemente una cadena de alquileno, lineal o ramificada, opcionalmente sustituida;
- 50 cada R^{11} es hidrógeno, alquilo, ciano, nitro y $-OR^8$;
- 55
- 60

5 cada R¹² 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, heterociclialquilo opcionalmente sustituido, heteroarilo opcionalmente sustituido y heteroarilalquilo opcionalmente sustituido, o dos R¹², junto con el nitrógeno común al que ambos están unidos, pueden formar opcionalmente un *N*-heterociclilo opcionalmente sustituido o un *N*-heteroarilo opcionalmente sustituido;

10 cada R¹³ se selecciona independientemente entre el grupo que consiste en un enlace directo y una cadena de alquileo, lineal o ramificada, opcionalmente sustituida; y

15 cada R¹⁴ es independientemente una cadena de alquileo, lineal o ramificada, opcionalmente sustituida; o un estereoisómero aislado o mezcla del mismo, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo.

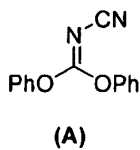
En otro aspecto, la presente invención se refiere a composiciones farmacéuticas que comprenden un excipiente farmacéuticamente aceptable y un compuesto de fórmula (Ia), como se ha descrito anteriormente, en forma de un estereoisómero aislado o mezcla del mismo o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo.

En otro aspecto, la presente invención se refiere a un compuesto de fórmula (Ia) para su uso en el tratamiento de una enfermedad o afección asociada a la actividad de Axl en un mamífero.

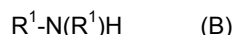
20 En otro aspecto, la presente invención proporciona ensayos para determinar la eficacia de un compuesto de la invención en la inhibición de la actividad de Axl en un ensayo basado en células. En otro aspecto, la presente invención se refiere a un proceso para preparar el compuesto de fórmula (Ia), como se ha descrito anteriormente, R¹ es hidrógeno, -C(O)N(R⁶)R⁷ o -C(=NR⁶)N(R⁶)R⁷ y R⁴ y R⁵ son ambos hidrógeno;

25 en el que el proceso comprende:

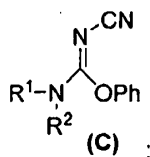
(a) tratar un compuesto de fórmula (A):



30 donde Ph es fenilo; con un compuesto de fórmula (B):

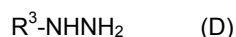


35 en la que R¹ y R² son cada uno como se han descrito anteriormente para el compuesto de fórmula (Ia); en condiciones adecuadas para formar un compuesto de fórmula (C):



40 en la que R¹ y R² son cada uno como se han descrito anteriormente para el compuesto de fórmula (Ia);

(b) tratar el compuesto de fórmula (C) con un compuesto de fórmula (D):



45 donde R³ es como se ha descrito anteriormente para el compuesto de fórmula (Ia); en condiciones adecuadas para formar el compuesto de fórmula (Ia).

Descripción detallada de la invención

50 DEFINICIONES

Como se usa en la memoria descriptiva y las reivindicaciones adjuntas, a menos que se especifique lo contrario, los siguientes términos tienen el significado indicado:

55 "Amino" se refiere al radical -NH₂.
"Carboxi" se refiere al radical -C(O)OH.

"Ciano" se refiere al radical -CN.

"Nitro" se refiere al radical -NO₂.

"Oxa" se refiere al radical -O-.

"Oxo" se refiere al radical =O.

5 "Tioxo" se refiere al radical =S.

10 "Alquilo" se refiere a un radical de cadena hidrocarbonada, lineal o ramificada, que consiste únicamente en átomos de carbono e hidrógeno, que no contiene ninguna insaturación, que tiene de uno a doce átomos de carbono, preferentemente de uno a ocho átomos de carbono o de uno a seis átomos de carbono y que se une al resto de la molécula mediante un enlace sencillo, por ejemplo, metilo, etilo, *n*-propilo, 1-metiletilo (*iso*-propilo), *n*-butilo, *n*-pentilo, 1,1-dimetiletilo (*t*-butilo), 3-metilhexilo, 2-metilhexilo. A menos que se indique lo contrario específicamente en la memoria descriptiva, un radical alquilo que puede estar opcionalmente sustituido con uno o más de los siguientes sustituyentes: halo, ciano, nitro, oxo, tioxo, trimetilsilanilo, -OR²⁰, -OC(O)-R²⁰, -N(R²⁰)₂, -C(O)R²⁰, -C(O)OR²⁰, -C(O)N(R²⁰)₂, -N(R²⁰)C(O)OR²⁰, -N(R²⁰)C(O)R²⁰, -N(R²⁰)S(O)_tR²⁰ (donde t es 1 o 2), -S(O)_tOR²⁰ (where t is 1 or 2), -S(O)_pR²⁰ (donde p es 0, 1 o 2) y -S(O)_tN(R²⁰)₂ (donde t es 1 o 2) donde cada R²⁰ es independientemente hidrógeno, alquilo, haloalquilo, cicloalquilo, cicloalquilalquilo, arilo, aralquilo, heterociclilo, heterocicilalquilo, heteroarilo o heteroarilalquilo.

20 "Alquenilo" se refiere a un radical de cadena hidrocarbonada, lineal o ramificada, que consiste únicamente en átomos de carbono e hidrógeno, que contiene al menos un doble enlace, que tiene de dos a doce átomos de carbono, preferentemente de uno a ocho átomos de carbono y que se une al resto de la molécula mediante un enlace sencillo, por ejemplo, etenilo, prop-1-enilo, but-1-enilo, pent-1-enilo, penta-1,4-dienilo. A menos que se indique lo contrario específicamente 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, -OR²⁰, -OC(O)-R²⁰, -N(R²⁰)₂, -C(O)R²⁰, -C(O)OR²⁰, -C(O)N(R²⁰)₂, -N(R²⁰)C(O)OR²⁰, -N(R²⁰)C(O)R²⁰, -N(R²⁰)S(O)_tR²⁰ (where t is 1 or 2), -S(O)_tOR²⁰ (donde t es 1 o 2), -S(O)_pR²⁰ (donde p es 1 o 2) y -S(O)_tN(R²⁰)₂ (donde t es 1 o 2) donde cada R²⁰ es independientemente hidrógeno, alquilo, haloalquilo, cicloalquilo, cicloalquilalquilo, arilo, aralquilo, heterociclilo, heterocicilalquilo, heteroarilo o heteroarilalquilo.

30 "Alquinilo" se refiere a un radical de cadena hidrocarbonada, lineal o ramificada, que consiste únicamente en átomos de carbono e hidrógeno, que contiene al menos un triple enlace, que contiene opcionalmente al menos un doble enlace, que tiene de dos a doce átomos de carbono, preferentemente de uno a ocho átomos de carbono y que se une al resto de la molécula mediante un enlace sencillo, por ejemplo, etinilo, propinilo, butinilo, pentinilo, hexinilo. A menos que se indique lo contrario específicamente 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, -OR²⁰, -OC(O)-R²⁰, -N(R²⁰)₂, -C(O)R²⁰, -C(O)OR²⁰, -C(O)N(R²⁰)₂, -N(R²⁰)C(O)OR²⁰, -N(R²⁰)C(O)R²⁰, -N(R²⁰)S(O)_tR²⁰ (donde t es 1 o 2), -S(O)_tOR²⁰ (donde t es 1 o 2), -S(O)_pR²⁰ (donde p es 1 o 2) y -S(O)_tN(R²⁰)₂ (donde t es 1 o 2) donde cada R²⁰ es independientemente hidrógeno, alquilo, haloalquilo, cicloalquilo, cicloalquilalquilo, arilo, aralquilo, heterociclilo, heterocicilalquilo, heteroarilo o heteroarilalquilo.

40 "Alquilenilo" o "cadena de alquilenilo" se refiere a una cadena hidrocarbonada divalente, lineal o ramificada, que une el resto de la molécula a un grupo radical, que consiste únicamente en carbono e hidrógeno, que no contiene ninguna insaturación y que tiene de uno a doce átomos de carbono, por ejemplo, metileno, etileno, propileno, *n*-butileno. La cadena de alquilenilo se une al resto de la molécula a través de un enlace sencillo y al grupo radical a través de un enlace sencillo. Los puntos de unión de la cadena de alquilenilo al resto de la molécula y al grupo radical pueden ser a través de un carbono en la cadena de alquilenilo o a través de dos carbonos cualesquiera dentro de la cadena. A menos que se indique específicamente lo contrario en la memoria descriptiva, una cadena de alquilenilo puede estar opcionalmente sustituida con uno o más de los siguientes sustituyentes: halo, ciano, nitro, arilo, cicloalquilo, heterociclilo, heteroarilo, oxo, tioxo, trimetilsilanilo, -OR²⁰, -OC(O)-R²⁰, -N(R²⁰)₂, -C(O)R²⁰, -C(O)OR²⁰, -C(O)N(R²⁰)₂, -N(R²⁰)C(O)OR²⁰, -N(R²⁰)C(O)R²⁰, -N(R²⁰)S(O)_tR²⁰ (donde t es 1 o 2), -S(O)_tOR²⁰ (donde t es 1 o 2), -S(O)_pR²⁰ (donde p es 0, 1 o 2) y -S(O)_tN(R²⁰)₂ (donde t es 1 o 2) donde cada R²⁰ es independientemente hidrógeno, alquilo, haloalquilo, cicloalquilo, cicloalquilalquilo, arilo, aralquilo, heterociclilo, heterocicilalquilo, heteroarilo o heteroarilalquilo.

55 "Alquenileno" o "cadena de alquenileno" se refiere a una cadena hidrocarbonada divalente, lineal o ramificada, que une el resto de la molécula a un grupo radical, que consiste únicamente en carbono e hidrógeno, que contiene al menos un doble enlace y que tiene de dos a doce átomos de carbono, por ejemplo, etenileno, propenileno, *n*-butenileno. La cadena de alquenileno se une al resto de la molécula a través de un doble enlace o un enlace sencillo y al grupo radical a través de un doble enlace o un enlace sencillo. Los puntos de unión de la cadena de alquenileno al resto de la molécula y al grupo radical pueden ser a través de un carbono o de dos carbonos cualesquiera dentro de la cadena. A menos que se indique específicamente lo contrario en la memoria descriptiva, una cadena de alquenileno puede estar opcionalmente sustituida con uno o más de los siguientes sustituyentes: halo, ciano, nitro, arilo, cicloalquilo, heterociclilo, heteroarilo, oxo, tioxo, trimetilsilanilo, -OR²⁰, -OC(O)-R²⁰, -N(R²⁰)₂, -C(O)R²⁰, -C(O)OR²⁰, -C(O)N(R²⁰)₂, -N(R²⁰)C(O)OR²⁰, -N(R²⁰)C(O)R²⁰, -N(R²⁰)S(O)_tR²⁰ (donde t es 1 o 2), -S(O)_tOR²⁰ (donde t es 1 o 2), -S(O)_pR²⁰ (donde p es 0, 1 o 2) y -S(O)_tN(R²⁰)₂ (donde t es 1 o 2) donde cada R²⁰ es independientemente hidrógeno, alquilo, haloalquilo, cicloalquilo, cicloalquilalquilo, arilo, aralquilo, heterociclilo, heterocicilalquilo, heteroarilo o heteroarilalquilo.

heteroarilo o heteroarilalquilo.

"Alquinileno" o "cadena de alquinileno" se refiere a una cadena hidrocarbonada divalente, lineal o ramificada, que une el resto de la molécula a un grupo radical, que consiste únicamente en carbono e hidrógeno, que contiene al menos un triple enlace y que tiene de dos a doce átomos de carbono, por ejemplo, propinileno, *n*-butinileno. La cadena de alquinileno se une al resto de la molécula a través de un enlace sencillo y al grupo radical a través de un doble enlace o un enlace sencillo. Los puntos de unión de la cadena de alquinileno al resto de la molécula y al grupo radical pueden ser a través de un carbono o de dos carbonos cualesquiera dentro de la cadena. A menos que se indique específicamente lo contrario en la memoria descriptiva, una cadena de alquinileno puede estar opcionalmente sustituida con uno o más de los siguientes sustituyentes: alquilo, alquenilo, halo, haloalquenilo, ciano, nitro, arilo, cicloalquilo, heterociclilo, heteroarilo, oxo, tioxo, trimetilsilanilo, $-OR^{20}$, $-OC(O)-R^{20}$, $-N(R^{20})_2$, $-C(O)R^{20}$, $-C(O)OR^{20}$, $-C(O)N(R^{20})_2$, $-N(R^{20})C(O)OR^{20}$, $-N(R^{20})C(O)R^{20}$, $-N(R^{20})S(O)_tR^{20}$ (donde *t* es 1 o 2), $-S(O)_tOR^{20}$ (donde *t* es 1 o 2), $-S(O)_pR^{20}$ (donde *p* es 0, 1 o 2) y $-S(O)_tN(R^{20})_2$ (donde *t* es 1 o 2) donde cada R^{20} es independientemente hidrógeno, alquilo, haloalquilo, cicloalquilo, cicloalquilalquilo, arilo, aralquilo, heterociclilo, heterocicilalquilo, heteroarilo o heteroarilalquilo.

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

"Arilo" se refiere a un radical de sistema de anillos hidrocarbonado que comprende hidrógeno, de 6 a 14 átomos de carbono y al menos un anillo aromático. Para los fines de esta invención, el radical arilo puede ser un sistema monocíclico, bicíclico o tricíclico y que puede incluir sistemas de anillos espiro. Un radical arilo se une por lo general, pero no necesariamente, a la molécula original mediante un anillo aromático del radical arilo. Para los fines de la presente invención, un radical "arilo" 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 de anillo no adyacentes de los mismos estén conectados a través de un átomo o un grupo de átomos (es decir, un sistema de anillos unido). Los radicales arilo incluyen radicales arilo derivados de acenafileno, antraceno, azuleno, benceno, 6,7,8,9-tetrahidro-5*H*-benzo[7]anuleno, fluoreno, as-indaceno, s-indaceno, indano, indeno, naftaleno, fenaleno y fenantreno. A menos que se indique específicamente lo contrario en la memoria descriptiva, la expresión "arilo opcionalmente sustituido" pretende incluir radicales arilo opcionalmente sustituidos con uno o más sustituyentes seleccionados 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, heterocicilalquilo opcionalmente sustituido, heterocicilalquenilo opcionalmente sustituido, heterocicilalquinilo opcionalmente sustituido, heteroarilo opcionalmente sustituido, heteroarilalquilo opcionalmente sustituido, heteroarilalquenilo opcionalmente sustituido, heteroarilalquinilo opcionalmente sustituido, $-R^{21}-OR^{20}$, $-R^{21}-OC(O)-R^{20}$, $-R^{21}-N(R^{20})_2$, $-R^{21}-C(O)R^{20}$, $-R^{21}-C(O)OR^{20}$, $-R^{21}-C(O)N(R^{20})_2$, $-R^{21}-O-R^{22}-C(O)N(R^{20})_2$, $-R^{21}-N(R^{20})C(O)OR^{20}$, $-R^{21}-N(R^{20})C(O)R^{20}$, $-R^{21}-N(R^{20})S(O)_tR^{20}$ (donde *t* es 1 o 2), $-R^{21}-S(O)_tOR^{20}$ (donde *t* es 1 o 2), $-R^{21}-S(O)_pR^{20}$ (donde *p* es 0, 1 o 2) y $-R^{21}-S(O)_tN(R^{20})_2$ (donde *t* es 1 o 2), donde cada R^{20} se selecciona 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, heterocicilalquilo 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 alquilenos o alquenileno lineal o ramificada, y R^{22} es una cadena de alquilenos o alquenileno lineal o ramificada.

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

anteriormente para un grupo alquenileno.

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

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

"Aralquilo" se refiere a un radical de fórmula $-OR_f$ donde R_f es un radical aralquilo como se ha definido anteriormente. La parte aralquilo del radical aralquilo 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 e hidrógeno, que puede incluir sistemas de anillos condensados, espiro o con puente, que tiene desde tres hasta quince átomos de carbono, que tiene preferentemente desde tres hasta diez átomos de carbono, más preferentemente desde cinco hasta siete carbonos y que está saturado o insaturado y unido al resto de la molécula mediante un enlace sencillo. Los radicales monocíclicos incluyen, por ejemplo, ciclopropilo, ciclobutilo, ciclopentilo, ciclohexilo, cicloheptilo y ciclooctilo. Los radicales policíclicos incluyen, por ejemplo, radicales C_{10} tales como adamantanilo y decalinilo, y radicales C_7 tales como norbornanilo y norbornenilo, así como radicales policíclicos sustituidos, por ejemplo, radicales C_7 sustituidos tales como 7,7-dimetilbicyclo[2.2.1]heptanilo. A menos que se indique específicamente lo contrario en la memoria descriptiva, la expresión "cicloalquilo opcionalmente sustituido" pretende incluir radicales cicloalquilo, que están opcionalmente sustituidos 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, heterocicilalquilo opcionalmente sustituido, heterocicilalquenilo opcionalmente sustituido, heterocicilalquinilo opcionalmente sustituido, heteroarilo opcionalmente sustituido, heteroarilalquilo opcionalmente sustituido, heteroarilalquenilo opcionalmente sustituido, heteroarilalquinilo opcionalmente sustituido, $-R^{21}-OR^{20}$, $-R^{21}-OC(O)-R^{20}$, $-R^{21}-N(R^{20})_2$, $-R^{21}-C(O)R^{20}$, $-R^{21}-C(O)OR^{20}$, $-R^{21}-C(O)N(R^{20})_2$, $-R^{21}-N(R^{20})C(O)OR^{20}$, $-R^{21}-N(R^{20})C(O)R^{20}$, $-R^{21}-N(R^{20})S(O)_tR^{20}$ (donde t es 1 o 2), $-R^{21}-S(O)_tOR^{20}$ (donde t es 1 o 2), $-R^{21}-S(O)_pR^{20}$ (donde p es 0, 1 o 2) y $-R^{21}-S(O)_tN(R^{20})_2$ (donde t es 1 o 2), donde cada R^{20} se selecciona 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, heterocicilalquilo 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 alquilenilo o alquenileno lineal o ramificada.

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

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

"Cicloalquilalquinilo" se refiere a un radical de 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 de alquinileno y el radical cicloalquilo pueden estar opcionalmente sustituidos como se ha definido anteriormente.

"Halo" se refiere a bromo, cloro, fluoro 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-fluorometil-2-fluoroetilo, 3-bromo-2-fluoropropilo, 1-bromometil-2-bromoetilo, y similares. La parte alquilo del radical haloalquilo puede estar opcionalmente sustituida como se ha definido 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, 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 de sistema de anillos no aromático, de 3 a 18 miembros, estable que comprende de uno a doce átomos de carbono y desde uno hasta seis heteroátomos seleccionados entre el grupo que consiste en nitrógeno, oxígeno y azufre. A menos que se indique específicamente lo contrario en la memoria descriptiva, el radical heterociclilo puede ser un sistema de anillos monocíclico, bicíclico, tricíclico o tetracíclico, que puede incluir sistemas de anillos espiro o unidos; 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 completamente saturado. Los ejemplos de dichos 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, 3,7-diazabicyclo[3.3.1]nonan-3-ilo, piperidinilo, piperazinilo, 4-piperidonilo, pirrolidinilo, pirazolidinilo, quinuclidinilo, tiazolidinilo, tetrahidrofuranilo, tienil[1,3]ditianilo, tritianilo, tetrahidropiranilo, tiomorfolinilo, tiamorfolinilo, 1-oxo-tiomorfolinilo, 1,1-dioxo-tiomorfolinilo, azetidino, octahidropirrolo[3,4-*c*]pirrolilo, octahidropirrolo[3,4-*b*]pirrolilo, decahidropirazino[1,2-*a*]azepinilo, azepanilo, azabicyclo[3.2.1]octilo y 2,7-diazaespiro[4.4]nonanilo. A menos que se indique específicamente lo contrario en la memoria descriptiva, la expresión "heterociclilo opcionalmente sustituido" pretende incluir radicales heterociclilo, como se ha definido anteriormente, 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, heterocicilalquilo opcionalmente sustituido, heterocicilalquenilo opcionalmente sustituido, heterocicilalquinilo opcionalmente sustituido, heteroarilalquilo opcionalmente sustituido, heteroarilalquenilo opcionalmente sustituido, heteroarilalquinilo opcionalmente sustituido, heteroarilalquinilo opcionalmente sustituido, $-R^{21}-OR^{20}$, $-R^{21}-OC(O)-R^{20}$, $-R^{21}-N(R^{20})_2$, $-R^{21}-C(O)R^{20}$, $-R^{21}C(O)OR^{20}$, $-R^{21}N(R^{20})C(O)OR^{20}$, $-R^{21}N(R^{20})C(O)R^{20}$, $-R^{21}N(R^{20})S(O)_tR^{20}$ (donde *t* es 1 o 2), $-R^{21}-S(O)_pOR^{20}$ (donde *p* es 0, 1 o 2) y $-R^{21}-S(O)_tN(R^{20})_2$ (donde *t* es 1 o 2), donde cada R^{20} se selecciona 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, heterocicilalquilo 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 alquilenilo 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 donde el punto de unión del radical *N*-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 los radicales heterociclilo.

"Heterocicilalquilo" se refiere a un radical de fórmula $-R_bR_h$ en la que R_b es una cadena de alquilenilo 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 de alquilenilo del radical heterocicilalquilo puede estar opcionalmente sustituida como se ha definido anteriormente para una cadena de alquilenilo. La parte heterocicililo del radical heterocicilalquilo puede estar opcionalmente sustituida como se ha definido anteriormente para un radical heterociclilo.

"Heterocicilalquenilo" se refiere a un radical de fórmula $-R_dR_h$ en la que R_d es una cadena de 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 a la cadena de alquenileno en el átomo de nitrógeno. La cadena de alquenileno del radical heterocicilalquenilo puede estar opcionalmente sustituida como se ha definido anteriormente para una cadena de alquenileno. La parte heterocicililo del radical heterocicilalquenilo puede estar opcionalmente sustituida como se ha definido anteriormente para un radical heterociclilo.

"Heterocicilalquinilo" se refiere a un radical de fórmula $-R_eR_h$ en la que R_e es una cadena de 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 alquileno en el átomo de nitrógeno. La parte de cadena de alquileno del radical heterociclilalquileno puede estar opcionalmente sustituida como se ha definido anteriormente para una cadena de alquileno. La parte heterociclilo del radical heterociclilalquileno puede estar opcionalmente sustituida como se ha definido anteriormente para un radical heterociclilo.

"Heteroarilo" se refiere a un radical de sistema de anillos de 5 a 14 miembros que comprende átomos de hidrógeno, de uno a trece átomos de carbono, de uno a seis heteroátomos seleccionados del grupo que consiste en nitrógeno, oxígeno y azufre, y al menos un anillo aromático. Un radical heteroarilo se une por lo general, pero no necesariamente, a la molécula parental mediante un anillo aromático del radical heteroarilo. Para los fines de esta invención, el radical heteroarilo puede ser un sistema de anillos monocíclico, bicíclico o tricíclico, que puede incluir sistemas 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 fines de esta invención, no es necesario que el anillo aromático del radical heteroarilo contenga un heteroátomo, siempre que un anillo del radical heteroarilo contenga un heteroátomo. Por ejemplo, 1,2,3,4-tetrahidroisoquinolin-7-ilo se consideran un "heteroarilo" para los fines de esta invención. Para los fines de esta invención, un radical "heteroarilo" como se ha definido en el presente documento no puede contener anillos que tengan más de 7 miembros y no puede contener anillos en los que dos miembros no adyacentes de los mismos estén conectados mediante un enlace directo a través de un átomo o un grupo de átomos (es decir, un sistema de anillos unido). Los ejemplos de radicales heteroarilo incluyen azepinilo, acridinilo, bencimidazolilo, benzoindolilo, 1,3-benzodioxolilo, benzofuranilo, benzoxazolilo, benzotiazolilo, benzotiadiazolilo, benzo[b][1,4]dioxepinilo, benzo[b][1,4]oxazinilo, 1,4-benzodioxanilo, benzonaftofuranilo, benzoxazolilo, benzodioxolilo, benzodioxinilo, benzopiranilo, benzopiranonilo, benzofuranilo, benzofuranonilo, benzotienilo (benzotiofenilo), benzotieno[3,2-d]pirimidinilo, benzotriazolilo, benzo[4,6]imidazo[1,2-a]piridinilo, carbazolilo, cinolinilo, ciclopenta[d]pirimidinilo, 6,7-dihidro-5*H*-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-5'*H*-benzo[6,7]ciclohepta[1,2-c]piridazinilo, dibenzofuranilo, dibenzotiofenilo, furanilo, furanonilo, furo[3,2-c]piridinilo, imidazolilo, indazolilo, indolilo, indazolilo, isoindolilo, indolinilo, isoindolinilo, isoquinolinilo, indolizínilo, isoxazolilo, naftiridinilo, 1,6-naftiridinonilo, oxadiazolilo, 2-oxoazepinilo, oxazolilo, oxiranilo, 5,6,6a,7,8,9,10,10a-octahidrobenzo[h]quinazolinilo, 1-fenil-1*H*-pirrolilo, fenazinilo, fenotiazinilo, fenoxazinilo, ftalazinilo, fenantridinilo, pteridinilo, purinilo, pirrolilo, pirazolilo, pirazolo[3,4-d]pirimidinilo, piridinilo, pirido[3,2-d]pirimidinilo, pirido[3,4-d]pirimidinilo, pirazinilo, pirimidinilo, piridazinilo, pirrolilo, quinazolinilo, quinoxalinilo, quinolinilo, quinuclidinilo, isoquinolinilo, tetrahydroquinolinilo, 5,6,7,8-tetrahydroquinazolinilo, 2,3,4,5-tetrahydrobenzo[b]oxepinilo, 3,4-dihidro-2*H*-benzo[b][1,4]dioxepinilo, 6,7,8,9-tetrahydro-5*H*-ciclohepta[b]piridinilo, 6,7,8,9-tetrahydro-5*H*-pirido[3,2-c]azepinilo, 5,6,7,8-tetrahydrobenzo[4,5]tieno[2,3-d]pirimidinilo, 6,7,8,9-tetrahydro-5*H*-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-tetrahydroisoquinolin-7-ilo, triazinilo, tieno[2,3-d]pirimidinilo, tieno[3,2-d]pirimidinilo, tieno[2,3-c]piridinilo, tieno[3,2-d]piridazinilo y tiofenilo (es decir, tienilo). A menos que se indique lo contrario específicamente 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 entre el grupo que consiste en alquilo, alquenilo, alquileno, halo, haloalquilo, haloalquenilo, haloalquileno, oxo, tioxo, ciano, nitro, arilo opcionalmente sustituido, aralquilo opcionalmente sustituido, aralquenilo opcionalmente sustituido, aralquileno opcionalmente sustituido, cicloalquilo opcionalmente sustituido, cicloalquilalquilo opcionalmente sustituido, cicloalquilalquenilo opcionalmente sustituido, cicloalquilalquileno opcionalmente sustituido, heterociclilo opcionalmente sustituido, heterociclilalquilo opcionalmente sustituido, heterociclilalquenilo opcionalmente sustituido, heterociclilalquileno opcionalmente sustituido, heteroarilo opcionalmente sustituido, heteroarilalquilo opcionalmente sustituido, heteroarilalquenilo opcionalmente sustituido, heteroarilalquileno opcionalmente sustituido, $-R^{21}-OR^{20}$, $-R^{21}-OC(O)-R^{20}$, $-R^{21}-N(R^{20})_2$, $-R^{21}-C(O)R^{20}$, $-R^{21}-C(O)OR^{20}$, $-R^{21}-C(O)N(R^{20})_2$, $-R^{21}-N(R^{20})C(O)OR^{20}$, $-R^{21}-N(R^{20})C(O)R^{20}$, $-R^{21}-N(R^{20})S(O)_tR^{20}$ (donde *t* es 1 o 2), $-R^{21}-S(O)_tOR^{20}$ (donde *t* es 1 o 2), $-R^{21}-S(O)_pR^{20}$ (donde *p* es 0, 1 o 2) y $-R^{21}-S(O)_tN(R^{20})_2$ (donde *t* es 1 o 2), donde cada R^{20} se selecciona 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, heterociclilalquileno opcionalmente sustituido, heteroarilo opcionalmente sustituido, 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 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 *N*-heteroarilo al resto de la molécula puede ser 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 los radicales heteroarilo.

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

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

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

"Hidroxiálquilo" se refiere a un radical álquilo como se ha definido anteriormente que está sustituido con uno o más radicales hidroxilo (-OH).

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

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

Determinados grupos químicos nombrados en el presente documento pueden estar precedidos de una notación abreviada que indica el número total de átomos de carbono que van a encontrarse en el grupo químico indicado. Por ejemplo; álquilo C_7-C_{12} describe un grupo álquilo, tal como se define a continuación, que tiene un total de 7 a 12 átomos de carbono, y cicloalquilalquilo C_4-C_{12} describe un grupo cicloalquilalquilo, tal como se define a continuación, que tiene un total de 4 a 12 átomos de carbono. El número total de carbonos en la notación abreviada no incluye los carbonos que pueden existir en los sustituyentes del grupo descrito.

"Compuesto estable" y "estructura estable" pretenden indicar un compuesto que es lo suficientemente robusto como para sobrevivir a un aislamiento hasta un grado de pureza útil a partir de una mezcla de reacción, y a una formulación para dar un agente terapéutico eficaz.

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

"Opcional" u "opcionalmente" significa que el acontecimiento o las circunstancias descritos posteriormente pueden producirse o no, y que la descripción incluye casos en los que se produce dicho acontecimiento o dicha circunstancia 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 primer grupo funcional como "opcionalmente sustituido", y a su vez, los sustituyentes en el primer grupo funcional también están "opcionalmente sustituidos", etc., para los fines de esta invención, dichas iteraciones se limitan a cinco, preferentemente 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, estabilizador, agente isotónico, disolvente o emulsionante que la Administración de Alimentos y Fármacos de los Estados Unidos ha aprobado como aceptable para su uso en seres humanos o animales domésticos.

"Sal farmacéuticamente aceptable" incluye sales de adición tanto de ácidos como de bases.

"Sal de adición de ácido farmacéuticamente aceptable" se refiere a las sales que conservan la eficacia y las propiedades biológicas de las bases libres, que no son indeseables biológicamente ni de otro modo, y que están formadas con ácidos inorgánicos tales como ácido clorhídrico, ácido bromhídrico, ácido sulfúrico, ácido nítrico, 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-oxo-glutárico, 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 múxico, ácido naftaleno-1,5-disulfónico, ácido naftaleno-2-sulfónico, ácido 1-hidroxí-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 sebáico, ácido esteárico, ácido succínico, ácido tartárico, ácido tiocianico, ácido p -

toluenosulfónico, ácido trifluoroacético, ácido undecilénico.

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

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

"Cantidad terapéuticamente eficaz" se refiere a aquella cantidad de un compuesto de la invención que, cuando se administra a un mamífero, preferentemente un ser humano, es suficiente para efectuar el tratamiento, como se define a continuación, de una enfermedad o afección de interés en el mamífero, preferentemente un ser humano. La cantidad de un compuesto de la invención que constituye una "cantidad terapéuticamente eficaz" variará dependiendo del compuesto, la enfermedad o afección y su gravedad, y la edad del mamífero que se trata, pero puede determinarse habitualmente por un experto habitual en la técnica teniendo en cuenta su propio conocimiento y la presente divulgación.

"Tratar" o "tratamiento" como se usan en el presente documento incluyen el tratamiento de la enfermedad o afección de interés en un mamífero, preferentemente un ser humano, que tiene la enfermedad o afección de interés, e incluye:

- (i) prevenir que se produzca la enfermedad o afección en un mamífero, en particular, cuando dicho mamífero está predispuesto a la afección pero aún no se ha diagnosticado que la tiene;
- (ii) inhibir la enfermedad o afección, es decir, detener su desarrollo;
- (iii) aliviar la enfermedad o afección, es decir, provocar la regresión de la enfermedad o afección; o
- (iv) estabilizar la enfermedad o afección.

Como se usan en el presente documento, los términos "enfermedad" y "afección" pueden usarse indistintamente o pueden ser diferentes en que la enfermedad o afección particular puede no tener un agente causante conocido (de modo que la etiología aún no se ha encontrado) y que, por tanto, aún no se ha reconocido como una enfermedad, sino solo como una afección o síndrome no deseable, en el que se ha identificado un conjunto más o menos específico de síntomas por los médicos.

Los compuestos de la invención, o sus sales farmacéuticamente aceptables, pueden contener uno o más centros asimétricos y por tanto, pueden dar lugar a enantiómeros, diastereómeros y otras formas estereoisoméricas que pueden definirse, en cuanto a la estereoquímica absoluta, como (*R*) o (*S*) o como (*D*) o (*L*) para aminoácidos. La presente invención pretende incluir todos de tales posibles isómeros, así como sus formas racémicas y ópticamente puras. Pueden prepararse isómeros ópticamente activos (+) y (-), (*R*) y (*S*) o (*D*) y (*L*) usando sintonas quirales o reactivos quirales, o resolverse usando técnicas convencionales, tales como HPLC que usa 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 de otro modo, se pretende que los compuestos incluyan tanto isómeros geométricos *E* como *Z*. Asimismo, también se pretende que estén incluidas todas las formas tautoméricas.

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

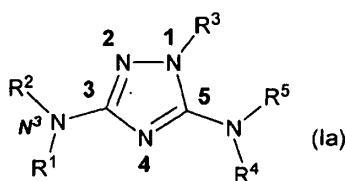
Un "tautómero" se refiere a un desplazamiento de protones de un átomo de una molécula a otro átomo de la misma molécula. La presente invención incluye tautómeros de cualquiera de dichos compuestos.

Los "atropisómeros" son estereoisómeros que son resultado de la rotación impedida alrededor de enlaces sencillos en los que la barrera para la rotación es lo suficientemente alta como para permitir el aislamiento de los conformeros (Eliel, E. L.; Wilen, S. H. *Stereochemistry of Organic Compounds*; Wiley & Sons: Nueva York, 1994; capítulo 14). El

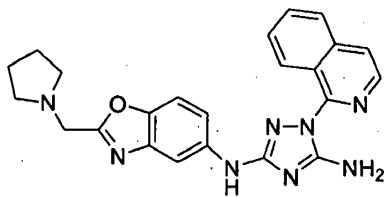
atropisomerismo es significativo porque introduce un elemento de quiralidad en ausencia de átomos estereogénicos. La invención pretende abarcar atropisómeros, por ejemplo en casos de rotación limitada alrededor de los enlaces sencillos que emanan de la estructura de triazol de núcleo, los atropisómeros también son posibles y también están incluidos específicamente en los compuestos de la invención.

El protocolo de denominación química y los diagramas estructurales usados en el presente documento son una forma modificada del sistema de nomenclatura de la I.U.P.A.C. en el que los compuestos de la invención se nombran en el presente documento como derivados de la estructura de núcleo central, es decir, la estructura de triazol. Para los nombres químicos complejos empleados en el presente documento, se nombra un grupo sustituyente antes del grupo al que se une. Por ejemplo, ciclopropiletilo comprende una estructura principal de etilo con sustituyente ciclopropilo. En diagramas estructurales químicos, se identifican todos los enlaces, excepto para 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 en el anillo en los 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 2-(pirrolidin-1-ilmetil)benzo[d]oxazol-5-ilo y R^3 es isoquinolin-1-ilo; es decir, un compuesto de fórmula (Ia) que tiene la siguiente fórmula:



se nombra en el presente documento como 1-(isoquinolin-1-il)- N^3 -(2-(pirrolidin-1-ilmetil)benzo[d]oxazol-5-il)-1*H*-1,2,4-triazol-3,5-diamina.

REALIZACIONES DE LA INVENCION

De los diversos aspectos de la invención, tal como se expone en el Sumario de la Invención, se prefieren determinadas realizaciones.

De los diversos aspectos de los compuestos para su uso en el tratamiento de una enfermedad o afección asociada a la actividad de Axl en un mamífero se prefieren ciertas realizaciones.

Una realización en la que la enfermedad o afección se selecciona entre el grupo que consiste en artritis reumatoide, enfermedad vascular, lesión vascular, psoriasis, deterioro visual debido a la degeneración macular, retinopatía diabética, retinopatía de la prematuridad, enfermedad renal, osteoporosis, osteoartritis y cataratas.

Una realización es en la que una manifestación de la enfermedad o afección es la formación de tumores sólidos en dicho mamífero.

Una realización es en la que la enfermedad o afección se selecciona entre el grupo que consiste en carcinoma de mama, carcinoma renal, carcinoma de endometrio, carcinoma de ovario, carcinoma de tiroides, carcinoma de pulmón no microcítico y melanoma uveal.

Una realización es en la que una manifestación de la enfermedad o afección es la formación de tumores líquidos en dicho mamífero.

Una realización es en la que la enfermedad o afección es la leucemia o el linfoma mieloide.

Una realización es en la que la enfermedad o afección es la endometriosis.

Otra realización de la invención son composiciones farmacéuticas para su uso en el tratamiento de una enfermedad o afección asociada a la actividad de Axl mediante la administración al mamífero de una cantidad terapéuticamente

eficaz de una composición farmacéutica de la invención, como se ha expuesto anteriormente en el Sumario de la invención, en el que la enfermedad o afección se selecciona entre el grupo que consiste en artritis reumatoide, enfermedad vascular/lesión (incluyendo la reestenosis, la aterosclerosis y la trombosis), psoriasis, deterioro visual debido a la degeneración macular, retinopatía diabética o retinopatía de la prematuridad, enfermedad renal (incluyendo la glomerulonefritis, la nefropatía diabética y el rechazo del trasplante renal), osteoporosis, osteoartritis y cataratas.

Otra realización de la invención son composiciones farmacéuticas para su uso en el tratamiento de una enfermedad o afección asociada a la actividad de Axl mediante la administración al mamífero de una cantidad terapéuticamente eficaz de una composición farmacéutica de la invención, como se ha expuesto anteriormente en el Sumario de la invención, en el que la enfermedad o afección se selecciona entre el grupo que consiste en carcinoma de mama, carcinoma renal, carcinoma de endometrio, carcinoma de ovario, carcinoma de tiroides, carcinoma de pulmón no microcítico, melanoma, carcinoma de próstata, sarcoma, cáncer gástrico, melanoma uveal, leucemia mieloide y linfoma.

Otra realización de la invención son composiciones farmacéuticas para su uso en el tratamiento de una enfermedad o afección asociada a la actividad de Axl mediante la administración al mamífero de una cantidad terapéuticamente eficaz de una composición farmacéutica de la invención, como se ha expuesto anteriormente en el Sumario de la invención, en el que la enfermedad o afección es la endometriosis.

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

Se describen en más detalle realizaciones específicas de la invención en las siguientes secciones.

UTILIDAD Y ENSAYO DE LA INVENCION

La RTK oncogénica, Axl, se identificó recientemente, usando un protocolo de examen genético funcional basado en retrovirus, como regulador de la migración haptotáctica, que es un acontecimiento clave en la angiogénesis. La inhibición de Axl mediante silenciamiento mediado por iARN bloqueó la migración, proliferación y formación de tubos *in vitro* de células endoteliales. Estas observaciones, que se dieron a conocer en la asamblea general de la Asociación Americana para la Investigación del Cáncer, 16-20 de abril de 2005, Anaheim, California, y el 7º simposio anual sobre agentes antiangiogénicos, 10-13 de febrero de 2005, San Diego, California; (*Requirement for The Receptor Tyrosine Kinase Axl in Angiogenesis and Tumor Growth*, Holland, S.J. Powell, M.J., Franci, C., Chan, E., Frieria, A.M., Atchison, R., Xu, W., McLaughlin, J., Swift, S.E., Pali, E., Yam, G., Wong, S., Xu, X., Hu, Y., Lasaga, J., Shen, M., Yu, S., Daniel, R., Hitoshi, Y., Bogenberger, J., Nor, J.E., Payan, D.G y Lorens, J.B), se sustentaron mediante un estudio *in vivo* que demostró que el silenciamiento de Axl mediado por iARNhc, estable, afectó a la formación de vasos sanguíneos humanos funcionales en un modelo de ratón de angiogénesis humana. Estas observaciones se publicaron en una revista revisada por expertos (Holland SJ, Powell MJ, Franci C, Chan EW, Frieria AM, Atchison RE, McLaughlin J, Swift SE, Pali ES, Yam G, Wong S, Lasaga J, Shen MR, Yu S, Xu W, Hitoshi Y, Bogenberger J, Nor JE, Payan DG, Lorens JB. "Múltiple roles for the receptor tyrosine kinase axl in tumor formation", *Cancer Res.* (2005) vol. 65, págs. 9294-303. Estas observaciones también se dan a conocer en la solicitud de patente estadounidense publicada 2005/0118604 y la solicitud de patente europea 1 563 094, cuyas divulgaciones se incorporan como referencia en su totalidad. Por tanto, la señalización de Axl tiene un impacto sobre múltiples funciones requeridas para la neovascularización *in vitro*, y regula la angiogénesis *in vivo*. La regulación de estos procesos proangiogénicos requiere la actividad catalítica de Axl. Por tanto, la estimulación angiogénica mediada por Axl podría ser responsable de la modulación mediante un inhibidor de molécula pequeña de la actividad catalítica de Axl.

En consecuencia, los compuestos son inhibidores de molécula pequeña de la actividad catalítica de Axl, y por tanto son útiles en el tratamiento de enfermedades y afecciones que están asociados con la actividad catalítica de Axl, incluyendo las enfermedades y las afecciones que se caracterizan por angiogénesis y/o proliferación celular. En particular, los compuestos de fórmula (I) son útiles en el tratamiento de enfermedades y afecciones que se alivian mediante la modulación de la actividad de Axl. Las enfermedades y las afecciones que se alivian mediante la "modulación de la actividad de Axl" incluyen enfermedades y afecciones que se alivian mediante una disminución en la actividad de Axl y enfermedades y afecciones que se alivian mediante un aumento en la actividad de Axl. Preferentemente, dichas enfermedades y afecciones se alivian mediante una disminución en la actividad de Axl (es decir, inhibición de la actividad de Axl). Las enfermedades y las afecciones que se alivian mediante la modulación de la actividad de Axl incluyen tumores cancerosos sólidos, incluyendo el carcinoma de mama, renal, de endometrio, de ovario, de tiroides y de pulmón no microcítico, melanoma, carcinoma de próstata, sarcoma, cáncer gástrico y

melanoma maligno uveal; tumores líquidos, incluyendo leucemias (particularmente, leucemias mieloides) y linfomas; endometriosis, enfermedad/lesión vascular (incluyendo pero la reestenosis, la aterosclerosis y la trombosis), psoriasis; deficiencia visual debida a degeneración macular; retinopatía diabética y retinopatía del prematuro; enfermedad renal (incluyendo la glomerulonefritis, la nefropatía diabética y el rechazo de trasplante renal), artritis reumatoide; osteoartritis, osteoporosis y cataratas.

Además de lo anterior, los compuestos de fórmula (I) son útiles en el tratamiento de enfermedades y afecciones que se ven afectados por los siguientes procesos biológicos: invasión, migración, metástasis o resistencia a fármacos tal como se manifiestan en cáncer; biología de células madre tal como se manifiesta en cáncer; invasión, migración, adhesión o angiogénesis tal como se manifiestan en endometriosis; remodelación vascular tal como se manifiesta en enfermedad cardiovascular, hipertensión o lesión vascular; homeostasis ósea tal como se manifiesta en osteoporosis u osteoartritis; infección viral tal como se manifiesta, por ejemplo, en infección por el virus del Ébola; o diferenciación tal como se manifiesta en obesidad. Los compuestos de fórmula (I) también pueden usarse para modular procesos inflamatorios tratando septicemia, actuando como adyuvantes de vacuna y/o potenciando la respuesta inmunitaria en pacientes inmunocomprometidos.

Los siguientes modelos animales proporcionan una directriz para un experto habitual en la materia en el ensayo de los compuestos de la invención para su uso en el tratamiento de la enfermedad o la afección indicadas.

Los compuestos de la invención pueden ensayarse para su uso en el tratamiento de leucemias y linfomas mediante el ensayo de los compuestos en el modelo de xenoinjerto en ratón SCID con usando estirpes celulares de cáncer que expresan Axl humana incluyendo HeLa, MDA-MB-231, SK-OV-3, OVCAR-8, DU145, H1299, ACHN, A498 y Caki-1.

Los compuestos de la invención pueden ensayarse para su uso en el tratamiento de leucemias en el modelo de xenoinjerto en ratón SCID o nu/nu usando estirpes celulares de leucemia LMA y LMC que expresan AXI humana.

Los compuestos de la invención pueden ensayarse para su uso en el tratamiento de la endometriosis usando el modelo singénico de endometriosis en ratón (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, págs. 2944-50). Los compuestos también pueden ensayarse para su uso en el tratamiento de la endometriosis 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, págs. 1008-1013).

Los compuestos de la invención pueden ensayarse para su uso en el tratamiento de la reestenosis usando el modelo de arteria carótida lesionada con balón 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, págs. 1558-1563, Epub 8 de marzo de 2004).

Los compuestos de la invención también pueden ensayarse para su uso en el tratamiento de la reestenosis usando el modelo de la angioplastia coronaria transluminal percutánea en ratón deficiente en 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, págs. 357-62).

Los compuestos de la invención pueden ensayarse para su uso en el tratamiento de la aterosclerosis/trombosis en el modelo de ratón deficiente en 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, págs. 133-40).

Los compuestos de la invención también pueden ensayarse para su uso en el tratamiento de la trombosis usando el modelo de tromboembolia pulmonar inducida por colágeno-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, págs. 237-46).

Los compuestos de la invención pueden ensayarse para su uso en el tratamiento de la psoriasis usando el modelo en ratón SCID o el modelo en piel humana de la psoriasis (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, págs. 580-8).

Los compuestos de la invención pueden ensayarse para su uso en el tratamiento de la degeneración macular relacionada con la edad o la retinopatía diabética mediante el modelo de angiogénesis corneal en rata (véase Sarayba M. A., Li L., Tungiripat T., Liu N. H., Sweet P. M., Patel A. J., Osann K.E., Chittiboyina A., Benson S. C., Pershadsingh H. A., Chuck R.S. "*Inhibition of corneal neovascularization by a peroxisome proliferator-activated receptor-gamma ligand*". *Exp Eye Res.* Mar de 2005; 80(3):435-42) o el modelo de neovascularización coroidea inducida por láser en ratón (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, págs. 2679-84, Epub 14 de febrero de 2003).

Los compuestos de la invención pueden ensayarse para su uso 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, págs. 101-11).

Los compuestos de la invención pueden ensayarse para su uso en el tratamiento de la glomerulonefritis o la nefropatía diabética en el modelo de glomerulonefritis proliferativa mesengial experimental inducida por anti-Thy1.1 en rata (véase Smith, L. E. et al., citado anteriormente).

Los compuestos de la invención pueden ensayarse para su uso en el tratamiento del rechazo de trasplante renal usando un modelo de rata de rechazo crónico de trasplante renal (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, págs. 657-60).

Los compuestos de la invención pueden ensayarse para su uso en el tratamiento de la artritis reumatoide usando el modelo de ratón CAIA (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, págs. 51-60).

Los compuestos de la invención pueden ensayarse para su uso en el tratamiento de la osteoartritis usando el modelo de ratón STR/ORT (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, págs. 1639-1644).

Los compuestos de la invención pueden ensayarse para su uso en el tratamiento de la osteoporosis usando el modelo de ratas ovariectomizadas (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, págs. 810-6) o el modelo de ratonas ovariectomizadas (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, págs. 1665-1673; Fujioka, M. et al., "*Equol, a metabolite of daidzein, inhibits bone loss in ovariectomized mice*", *J Nutr.* (2004), Vol. 134, n.º 10, págs. 2623-7).

Los compuestos de la invención pueden ensayarse para su uso en el tratamiento de las cataratas usando el modelo inducido por H₂O₂ (véase Kadoya, K. et al., "*Role of calpain in hydrogen peroxide induced cataract*", *Curr. Eye Res.* (1993), Vol. 12, n.º 4, págs. 341-6) o el modelo en ratón 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, págs. 1870-5).

COMPOSICIONES FARMACÉUTICAS DE LA INVENCION Y ADMINISTRACION

La administración de los compuestos de la invención, o sus sales farmacéuticamente aceptables, en forma pura o en una composición farmacéutica apropiada, puede realizarse a través de cualquier de los modos aceptados de administración de agentes que sirven para utilidades similares. Las composiciones farmacéuticas de la invención se pueden preparar mediante la combinación de un compuesto de la invención con un vehículo, diluyente o excipiente farmacéuticamente aceptable apropiado, y pueden formularse en preparaciones en formas sólidas, semisólidas, líquidas o gaseosas, tales como comprimidos, cápsulas, polvos, gránulos, pomadas, soluciones, supositorios, inyecciones, inhalaciones, geles, microesferas, y aerosoles. Las vías típicas de administración de dichas composiciones farmacéuticas incluyen, sin limitación, la oral, tópica, transdérmica, por inhalación, parenteral, sublingual, bucal, rectal, vaginal, e intranasal. El término parenteral como se usa en el presente documento incluye inyecciones subcutáneas, intravenosas, intramusculares, inyección intraesternal o técnicas de infusión. Las composiciones farmacéuticas de la invención se formulan para permitir que los principios activos contenidos en las mismas sean biodisponibles tras la administración de la composición a un paciente. Las composiciones que se administrarán a un sujeto o paciente toman la forma de una o más unidades de dosificación, donde por ejemplo, un comprimido puede ser una sola unidad de dosificación, y un recipiente de un compuesto de la invención en forma de aerosol puede contener una pluralidad de unidades de dosificación. Los métodos reales de preparación de dichas formas de dosificación son conocidos, o serán evidentes, para los expertos en esta técnica; por ejemplo, véase *Remington: The Science and Practice of Pharmacy*, 20ª edición (Philadelphia College of Pharmacy and Science, 2000). La composición que se administra 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 afección de interés de acuerdo con los contenidos de la presente invención.

Una composición farmacéutica de la invención puede estar en forma de un sólido o líquido. En un aspecto, el vehículo o vehículos son partículas, de modo que las composiciones, por ejemplo, están en forma de comprimidos o en polvo. El vehículo o vehículos pueden ser líquidos, siendo las composiciones, por ejemplo, un aceite oral, un líquido inyectable o un aerosol, que es útil, por ejemplo, en la administración por inhalación.

Cuando se destina a la administración oral, la composición farmacéutica está preferentemente ya sea en forma sólida o líquida, donde las formas semisólidas, semilíquidas, de suspensión y de gel se incluyen dentro de las formas consideradas en el presente documento como sólidos o líquidos.

5 Como composición sólida para la administración oral, la composición farmacéutica puede formularse en un polvo, gránulo, comprimido, píldora, cápsula, chicle o en forma de oblea. Una composición sólida de este tipo normalmente contendrá uno o más diluyentes inertes o vehículos comestibles. Además, uno o más de los siguientes pueden estar presentes: aglutinantes tales como carboximetilcelulosa, etilcelulosa, celulosa microcristalina, goma de tragacanto o gelatina; excipientes tales como almidón, lactosa o dextrinas, agentes disgregantes tales como ácido algínico, alginato sódico, Primogel, almidón de maíz; lubricantes tales como estearato de magnesio o Sterotex; deslizantes tales como dióxido de silicio coloidal; agentes edulcorantes tales como sacarosa o sacarina; un agente aromatizante tal como menta, salicilato de metilo o aroma de naranja; y un agente colorante.

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

20 La composición farmacéutica puede estar en la forma de un líquido, por ejemplo, un elixir, jarabe, solución, emulsión o suspensión. El líquido puede ser para la administración oral o para la administración por inyección, como dos ejemplos. Cuando tiene por objeto la administración oral, la composición preferida contiene, además de los presentes compuestos, uno o más de un agente edulcorante, conservantes, tinte/colorante y potenciador del sabor. En una composición que tiene por objeto ser administrada por inyección, pueden incluirse uno o más de un tensioactivo, conservante, agente humectante, agente dispersante, agente de suspensión, tampón, estabilizador y agente isotónico.

25 Las composiciones farmacéuticas líquidas de la invención, ya sean soluciones, suspensiones u otras formas similares, pueden incluir uno o más de los siguientes adyuvantes: diluyentes estériles tales como agua para inyección, solución salina, preferentemente solución salina fisiológica, solución de Ringer, cloruro de sodio isotónico, aceites no volátiles tales como mono o diglicéridos sintéticos que puede servir como disolvente o medio de suspensión, polietilenglicoles, glicerina, propilenglicol u otros disolventes; agentes antibacterianos tales como alcohol bencílico o metilparaben; antioxidantes tales como ácido ascórbico o bisulfito de sodio; agentes quelantes tales como el ácido etilendiaminotetraacético; tampones tales como acetatos, citratos o fosfatos y agentes para el ajuste de la tonicidad tales como cloruro de sodio o dextrosa. La preparación parenteral puede incluirse en ampollas, jeringuillas desechables o viales de múltiples dosis hechos de vidrio o plástico. La solución salina fisiológica es un adyuvante preferido. Una composición farmacéutica inyectable es preferentemente estéril.

35 Una composición farmacéutica líquida de la invención que tiene por objeto la administración parenteral u oral debe contener una cantidad de un compuesto de la invención de manera que se obtenga una dosificación adecuada. Normalmente, esta cantidad es de al menos el 0,01 % de un compuesto de la invención en la composición. Cuando tiene por objeto la administración oral, esta cantidad puede variar para estar entre el 0,1 y aproximadamente el 70 % del peso de la composición. Las composiciones farmacéuticas orales preferidas contienen entre aproximadamente el 4 % y aproximadamente el 75 % de compuesto de la invención. Las composiciones y preparaciones farmacéuticas preferidas de acuerdo con la presente invención se preparan de modo que una unidad de dosificación parenteral contenga entre el 0,01 y el 10 % en peso del compuesto antes de la dilución de la invención.

45 La composición farmacéutica de la invención puede tener por objeto la administración tópica, en cuyo caso el vehículo puede comprender adecuadamente una base de solución, emulsión, pomada o gel. La base, por ejemplo, puede comprender uno o más de los siguientes: vaselina, lanolina, polietilenglicoles, cera de abeja, aceite mineral, diluyentes tales como agua y alcohol, y emulsionantes y estabilizantes. Puede haber agentes espesantes presentes en una composición farmacéutica para la administración tópica. Si tiene por objeto la 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 desde aproximadamente el 0,1 a aproximadamente el 10 % p/v (peso por unidad de volumen).

55 La composición farmacéutica de la invención puede tener por objeto la administración rectal, en forma, por ejemplo, de un supositorio, que se fundirá en el recto y liberará el fármaco. La composición para la administración rectal puede contener una base oleaginoso como excipiente no irritante adecuado. Dichas bases incluyen, sin limitación, lanolina, manteca de cacao y polietilenglicol.

60 La composición farmacéutica de la invención puede incluir diversos materiales, que modifican la forma física de una unidad de dosificación sólida o líquida. Por ejemplo, la composición puede incluir materiales que forman una cubierta de revestimiento alrededor de los principios activos. Los materiales que forman la cubierta de revestimiento son normalmente inertes, y pueden seleccionarse entre, por ejemplo, azúcar, goma laca y otros agentes de revestimiento entérico. Como alternativa, los principios activos pueden encapsularse en una cápsula de gelatina.

65 La composición farmacéutica de la invención en forma sólida o líquida puede incluir un agente que se une al compuesto de la invención y por tanto colabora en la distribución del compuesto. Los agentes adecuados que

pueden influir en esta capacidad incluyen un anticuerpo monoclonal o policlonal, una proteína o un liposoma.

La composición farmacéutica de la invención puede consistir en unidades de dosificación que pueden administrarse en forma de un aerosol. El término aerosol se usa para indicar una diversidad de sistemas que van desde los de naturaleza coloidal a sistemas que consisten en envases presurizados. La liberación puede ser mediante un gas licuado o comprimido o mediante un sistema de bombeo adecuado que dosifique los principios activos. Los aerosoles de compuestos de la invención pueden suministrarse en sistemas de una sola fase, bifásicos o trifásicos con el fin de administrar el principio o principios activos. La administración del aerosol incluye el envase, los activadores, las válvulas y los subrecipientes necesarios que juntos pueden formar un kit. Un experto habitual en la técnica, sin experimentación innecesaria puede determinar los aerosoles preferidos.

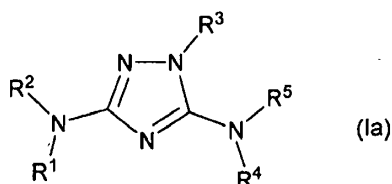
Las composiciones farmacéuticas de la invención pueden prepararse mediante una metodología bien conocida en la técnica farmacéutica. Por ejemplo, una composición farmacéutica que tiene por objeto ser administrada por inyección puede prepararse mediante la combinación de un compuesto de la invención con agua estéril, destilada, de manera que se forme una solución. Puede añadirse un agente tensioactivo para facilitar la formación de una solución o suspensión homogénea. Los tensioactivos son compuestos que interactúan de forma no covalente con el compuesto de la invención con el fin de facilitar la disolución o suspensión homogénea del compuesto en el sistema de administración acuoso.

Los compuestos de la invención, o sus sales farmacéuticamente aceptables, se administran en una cantidad terapéuticamente eficaz, que variará dependiendo de una diversidad de factores incluyendo la actividad del compuesto específico empleado; la estabilidad metabólica y la duración de la acción del compuesto; la edad, el peso corporal, la salud general, el sexo y la dieta del paciente; el modo y el tiempo de administración; la velocidad de excreción; la combinación de fármacos; la gravedad del trastorno o afección en particular; y el sujeto sometido a la terapia. Generalmente, una dosis diaria terapéuticamente eficaz es (para un mamífero de 70 kg) de aproximadamente 0,001 mg/kg (es decir, 0,07 mg) a aproximadamente 100 mg/kg (es decir, 7,0 g); preferentemente una dosis terapéuticamente eficaz es (para un mamífero de 70 kg) de aproximadamente 0,01 mg/kg (es decir, 0,7 mg) a aproximadamente 50 mg/kg (es decir, 3,5 g); más preferentemente una dosis terapéuticamente eficaz es (para un mamífero de 70 kg) de aproximadamente 1 mg/kg (es decir, 70 mg) a aproximadamente 25 mg/kg (es decir, 1,75 g).

Los compuestos de la invención, o las sales farmacéuticamente aceptables de los mismos, también pueden administrar simultáneamente, antes o después de la administración de uno o más de otros agentes terapéuticos. Dicha terapia de combinación incluye la administración de una única formulación de dosificación farmacéutica 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 en su propia formulación de dosificación farmacéutica separada. Por ejemplo, un compuesto de la invención y el otro agente activo se pueden administrar juntos al paciente en una sola composición de dosificación oral tal como un comprimido o cápsula, o cada agente se administra en formulaciones de dosificación oral separadas. Cuando se usan formulaciones de dosificación separadas, los compuestos de la invención y uno o más agentes activos adicionales pueden administrarse esencialmente al mismo tiempo, es decir, simultáneamente, o en forma escalonada separadamente, es decir, secuencialmente; se entiende que la terapia de combinación incluye todas estas pautas.

PREPARACIÓN DE LOS COMPUESTOS DE LA INVENCION

El siguiente Esquema de Reacción ilustra métodos para hacer compuestos de fórmula (Ia):



donde R¹, R², R³, R⁴ y R⁵ son como se ha descrito anteriormente en el Sumario de la invención para los compuestos de fórmula (Ia), en forma de estereoisómeros aislados o mezclas de los mismos, en forma de tautómeros o mezclas de los mismos, o en forma de sales o *N*-óxidos farmacéuticamente aceptables. Se entiende que en los siguientes esquemas de reacción, las combinaciones de sustituyentes y/o variables de las fórmulas representadas son permisibles sólo si dichas contribuciones dan como resultado compuestos estables.

También se apreciará por los expertos en la materia que en los procesos que se describen a continuación los grupos funcionales de los compuestos intermedios pueden necesitar ser protegidos por grupos protectores adecuados. Dichos grupos funcionales incluyen hidroxilo, amino, mercapto y ácido carboxílico. Los grupos protectores adecuados para hidroxilo incluyen trialkilsililo o dialkylalkilsililo (por ejemplo, *t*-butildimetilsililo, *t*-butildifenilsililo o trimetilsililo), tetrahidropiraniilo, bencilo. Los grupos protectores adecuados para amino, amidino y guanidino incluyen bencilo, *t*-

butoxicarbonilo, benciloxicarbonilo. Los grupos protectores adecuados para mercapto incluyen -C(O)-R" (donde R" es alquilo, arilo o arilalquilo), *p*-metoxibencilo, tritilo. Los grupos protectores adecuados para ácidos carboxílicos incluyen ésteres de alquilo, arilo o arilalquilo.

5 Los grupos protectores pueden añadirse o retirarse de acuerdo con técnicas convencionales, que son conocidas para un experto habitual en la técnica y como se describen en el presente documento.

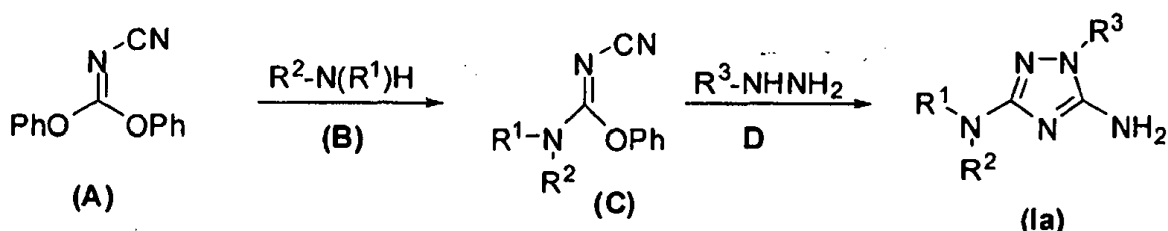
El uso de grupos protectores se describe en detalle en Green, T. W. y P. G. M. Wuts, *Protective Groups in Organic Synthesis* (1999), 3ª Ed., Wiley. Como apreciará un experto en la materia, el grupo protector también puede ser una resina de polímero tal como una resina de Wang, una resina de Rink o una resina de 2-clorotritilo-cloruro.

También se apreciará por los expertos en la materia, que aunque dichos derivados protegidos de compuestos de la presente invención puedan no poseer actividad farmacológica como tales, pueden administrarse a un mamífero y, posteriormente metabolizarse en el cuerpo para formar compuestos de la invención que son farmacológicamente activos. Por tanto, dichos derivados pueden describirse como "profármacos". Todos los profármacos de los compuestos de la presente invención se incluyen dentro del alcance de la invención.

Se entiende que un experto en la materia será capaz de hacer los compuestos de la invención mediante métodos similares a los métodos descritos en el presente documento o mediante métodos conocidos por un experto habitual en la materia. También se entiende que un experto en la materia será capaz de hacer, de una manera similar a la que se describe a continuación, otros compuestos de fórmula (I) no ilustrados específicamente a continuación mediante el uso de componentes de partida apropiados y la modificación de los parámetros de la síntesis, según sea necesario. En general, pueden obtenerse componentes de partida a partir de fuentes tales como Sigma Aldrich, Lancaster Synthesis, Inc., Maybridge, Matrix Scientific, TCI y Fluorochem USA, etc. o sintetizarse según fuentes conocidas por los expertos en la técnica (véase, por ejemplo, *Advanced Organic Chemistry: Reactions, Mechanisms, and Structure*, 5ª edición (Wiley, diciembre de 2000)) o prepararse tal como se describe en esta invención. Se registraron los espectros de ¹H-RMN en CDCl₃, DMSO-*d*₆, CD₃OD, acetona-*d*₆ con trimetilsilano (TMS) como referencia interna usando un instrumento de 300 MHz de Gemini. Se adquirieron los reactivos y los disolventes de fuentes comerciales y se usaron sin purificación adicional. Se llevó a cabo cromatografía en columna ultrarrápida usando gel de sílice (malla de 230-400) a una presión positiva de nitrógeno. Se usaron instrumentos de CL-EM de Waters para registrar los espectros de CL-EM para las determinaciones de masa y pureza. Se usó agua desionizada para diluir las reacciones y lavar los productos. Se preparó la salmuera usada disolviendo cloruro de sodio en agua desionizada hasta el punto de saturación.

35 Los compuestos de fórmula (Ia), como se exponen a continuación en el Esquema de Reacción 1 a continuación, donde R¹, R² y R³ son como se han definido anteriormente en el Sumario de la invención y R⁴ y R⁵ son hidrógeno, se preparan generalmente como se ilustra a continuación en el Esquema de Reacción 1 donde R¹, R² y R³ son como se han definido anteriormente en el Sumario de la invención para los compuestos de fórmula (Ia):

ESQUEMA DE REACCIÓN 1



40 Los compuestos de fórmula (A), fórmula (B) y fórmula (D) están disponibles en el mercado o pueden prepararse mediante métodos conocidos para un experto en la materia o mediante métodos desvelados en el presente documento.

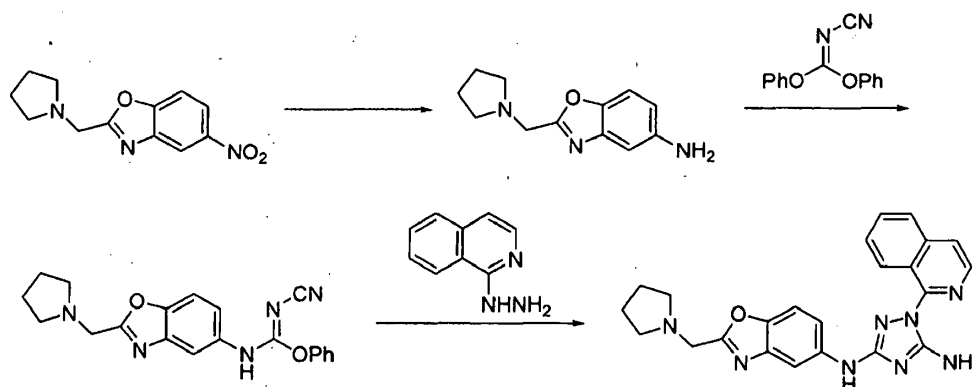
45 En general, los compuestos de fórmula (Ia) se preparan, como se establece por el Esquema de Reacción 1, tratando primero un compuesto de fórmula (A) (1,1 equiv) con una cantidad equivalente de una anilina de fórmula (B) en un disolvente polar, incluyendo alcohol isopropílico, a temperatura ambiente durante la noche. El producto de diarilisuoreo de fórmula (C) generalmente precipita y el aislamiento puede conseguirse a través de filtración, lavado con un disolvente apropiado y secado. 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. Generalmente, la reacción de formación de anillo se produce a temperatura ambiente y el triazol producto de fórmula (Ia) puede aislarse mediante técnicas convencionales de aislamiento. Los compuestos de fórmula (Ia) pueden tratarse posteriormente con un agente alquilante o acilante apropiadamente sustituido en condiciones convencionales para formar compuestos de fórmula (Ia) en la que R⁴ y R⁵ son como se han descrito anteriormente en el Sumario de la Invención.

Todos los compuestos de la invención, que existen en forma de base o de ácido libre, pueden convertirse en sus sales farmacéuticamente aceptables mediante el tratamiento con la base u ácido inorgánicos u orgánicos apropiados mediante métodos conocidos por un experto habitual en la materia. Las sales de los compuestos de la invención pueden convertirse en su base o ácido libre mediante técnicas convencionales conocidas por los expertos en la materia.

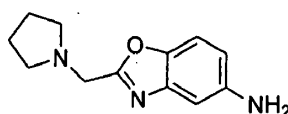
Los siguientes Ejemplos de Síntesis específicos se proporcionan como una guía para ayudar en la práctica de la invención y no tienen por objeto ser una limitación del alcance de la invención. El número que sigue a cada compuesto a continuación se refiere a su número en la Tabla 1, que se analiza en más detalle a continuación.

EJEMPLO DE SÍNTESIS 1

Síntesis de 1-(isoquinolin-1-il)-*N*³-(2-(pirrolidin-1-ilmetil)benzo[d]oxazol-5-il)-1*H*-1,2,4-triazol-3,5-diamina



A. Síntesis de 5-amino-2-[(pirrolidin-1-il)metil]benzoxazol



A una solución de 5-nitro-2-[(pirrolidin-1-il)metil]benzoxazol (300 mg, 1,21 mmol) en un disolvente mixto de EtOAc-MeOH (1:1, 70 ml) se le añadió Pd al 10%-C (40 mg), el matraz se purgó con argón, después el argón se reemplazó por H₂, la mezcla de reacción se agitó en atmósfera de H₂ durante 30 min. Después de la filtración a través de Celite, se lavó con acetato de etilo. Los disolventes se evaporaron para proporcionar 263 mg (100 %) de 5-amino-2-[(pirrolidin-1-il)metil]benzoxazol en forma de un sólido de color amarillo.

B. Síntesis de *N*-ciano-*N*-(2-(pirrolidin-1-ilmetil)benzo[d]oxazol-5-il)carbamimidato de (*Z*)-fenilo

Una solución de 5-amino-2-[(pirrolidin-1-il)metil]benzoxazol (200 mg, 0,92 mmol) y difenilcianocarbonimidato (263 mg, 1,10 mmol) en alcohol isopropílico (3,5 ml) se agitó durante la noche a temperatura ambiente, el producto sólido de color blanco resultante, *N*-ciano-*N*-(2-(pirrolidin-1-ilmetil)benzo[d]oxazol-5-il)carbamimidato de (*Z*)-fenilo, se filtró y se usó directamente para la siguiente etapa (290 mg, 87 %).

C. Síntesis de 1-(isoquinolin-1-il)-*N*³-(2-(pirrolidin-1-ilmetil)benzo[d]oxazol-5-il)-1*H*-1,2,4-triazol-3,5-diamina

Una solución de *N*-ciano-*N*-(2-(pirrolidin-1-ilmetil)benzo[d]oxazol-5-il)carbamimidato de (*Z*)-fenilo (36 mg, 0,1 mmol) y 1-hidrazinoisoquinolina en *N*-metil-2-pirrolidona (0,5 ml) se agitó a 100 °C durante 3 horas. Después de que se enfriara a temperatura ambiente, las sustancias volátiles se evaporaron a presión reducida. El residuo se purificó mediante HPLC eluyendo con acetonitrilo-agua para proporcionar 1-(isoquinolin-1-il)-*N*³-(2-(pirrolidin-1-ilmetil)benzo[d]oxazol-5-il)-1*H*-1,2,4-triazol-3,5-diamina, compuesto n.º 1; ¹H RMN (CD₃OD, 300 MHz) 8,98 (d, *J* = 8,4 Hz, 1H), 8,36 (d, *J* = 5,7 Hz, 1H), 7,99 (d, *J* = 8,1 Hz, 1H), 7,84-7,58 (m, 4H), 7,26 (dd, *J* = 2,4, 8,7 Hz, 1H), 6,99 (d, *J* = 9,0 Hz, 1H), 5,05 (s, 2H), 3,76 (m, 2H), 3,65 (m, 2H), 3,30 (m, 3H), 2,11 (m, 4H) ppm; EM (ES) 427,16 (M+H).

EJEMPLO DE SÍNTESIS 2

De una manera similar a la que se ha descrito anteriormente utilizando los materiales de partida y reactivos apropiadamente sustituidos, se prepararon los siguientes compuestos de fórmula (Ia):

1-(6-cloroquinazolin-4-il)-*N*³-(2-(pirrolidin-1-ilmetil)benzo[d]oxazol-5-il)-1*H*-1,2,4-triazol-3,5-diamina, compuesto n.º 2, MS (ES) 462.08 (M+H);

- 1-(6,7-dimetoxiquinazolin-4-il)-*N*³-(6-(4-(biciclo[2.2.1]heptan-2-il)piperazin-1-il)piridin-3-il)-1*H*-1,2,4-triazol-3,5-diamina, compuesto n.º 6, ¹H RMN (DMSO-d₆, 300 MHz) 9,13 (d, 2H), 9,10-9,00 (m, 1 H), 8,80 (s, 1H), 8,71 (s, 1 H), 8,20 (s, 1H), 7,79 (d, 1 H), 7,39 (s, 1H), 6,98 (d, 1 H), 4,21-4,18 (m, 2H), 4,01-3,95 (m, 4H), 3,59-3,42 (m, 3H), 3,20-3,03 (m, 4H), 2,62-2,37 (m, 4H), 2,30 (s, 1 H), 2,04-1,98 (m, 1 H), 1,63-1,57 (m, 3H), 1,40 (s, 2H), 1,21 (d, 1 H) ppm; EM (ES) 543,44 (M+H);
- 5 1-(isoquinolin-1-il)-*N*³-(6-(4-(biciclo[2.2.1]heptan-2-il)piperazin-1-il)piridin-3-il)-1*H*-1,2,4-triazol-3,5-diamina, compuesto n.º 7, ¹H RMN (DMSO-d₆, 300 MHz) 9,23 (d, 1H), 8,80 (s, 1H), 8,39 (s, 1H), 8,31 (d, 1 H), 8,10 (s, 1H), 8,00 (d, 1H), 7,83-7,66 (m, 4H), 7,40 (s, 1 H), 6,79 (d, 2H), 2,53-2,41 (m, 8H), 2,31 (s, 2H), 2,16 (s, 1H), 1,80-1,63 (m, 2H), 1,50-1,17 (m, 5H), 0,89 (d, 1H) ppm; EM (ES) 482,23 (M+H);
- 10 1-(6,7-dimetoxiquinazolin-4-il)-*N*³-(6-(4-(4-metilpiperazin-1-il)piperidin-1-il)piridin-3-il)-1*H*-1,2,4-triazol-3,5-diamina, compuesto n.º 8, ¹H RMN (DMSO-d₆, 300 MHz) 9,21 (s, 1H), 8,98 (s, 1H), 8,78 (s, 1H), 8,60 (d, 1 H), 8,21 (s, 1H), 8,14 (s, 1H), 7,68 (d, 1H), 7,33 (s, 1H), 6,79 (d, 1H), 4,17 (d, 2H), 3,97 (d, 4H), 2,78-2,63 (m, 2H), 2,58-2,23 (m, 10H), 2,20 (s, 2H), 1,80 (d, 2H), 1,41-1,37 (m, 2H) ppm; EM (ES) 546,26 (M+H);
- 15 1-(6,7-dimetoxiquinazolin-4-il)-*N*³-(4,5-dihidro-1*H*-benzo[b]azepin-2(3*H*)-on-8-il)-1*H*-1,2,4-triazol-3,5-diamina, compuesto n.º 9, ¹H RMN (DMSO-d₆, 300 MHz) 9,47 (s, 1H), 9,34 (s, 1H), 9,04 (s, 1H), 8,80 (s, 1 H), 8,14 (s a, 2H), 7,43 (m, 1H), 7,36 (s, 1H), 7,20 (s, 1H), 7,08 (m; 1H), 3,98 (s, 3H), 3,90 (s, 3H), 2,59 (m, 2H), 2,13 (m, 2H), 2,05 (m, 2H) ppm; EM (ES) 447,1 (M+H);
- 20 1-(2-cloro-7-metilieno[3,2-*d*]pirimidin-4-il)-*N*³-(6-(4-ciclopentil-1,4-diazepan-1-il)piridin-3-il)-1*H*-1,2,4-triazol-3,5-diamina, compuesto n.º 10, ¹H RMN (DMSO-d₆, 300 MHz) 9,48 (s, 1 H), 8,45 (m, 1 H), 8,21 (m, 1 H), 8,04 (m, 1 H), 7,98 (s a, 2H), 7,05 (m, 1 H), 4,21 (m, 1 H), 3,65 (m, 6H), 3,20 (m, 2H), 2,37 (s, 3H), 2,18 (m, 2H), 1,98 (m, 2H), 1,60 (m, 6H) ppm; EM (ES) 525,1 (M+H);
- 25 1-(6,7-dimetoxiquinazolin-4-il)-*N*³-(6-(4-ciclopentil-1,4-diazepan-1-il)piridin-3-il)-1*H*-1,2,4-triazol-3,5-diamina; compuesto n.º 11, ¹H RMN (DMSO-d₆, 300 MHz) 9,22 (s, 1 H), 9,00 (m, 1 H), 8,81 (s, 1 H), 8,59 (m, 1 H), 8,17 (s a, 2H), 7,82 (m, 1H), 7,37 (s, 1H), 6,90 (m, 1H), 4,12 (m, 1 H), 3,99 (s, 3H), 3,96 (s, 3H), 3,58 (m, 6H), 3,17 (m, 2H), 2,17 (m, 2H), 1,99 (m, 2H), 1,60 (m, 6H) ppm; EM (ES) 531,2 (M+H);
- 30 1-(2-cloro-7-metilieno[3,2-*d*]pirimidin-4-il)-*N*³-(7-ciclopentil-6,7,8,9-tetrahidro-5*H*-pirido[3,2-*d*]azepin-3-il)-1*H*-1,2,4-triazol-3,5-diamina, compuesto n.º 12, ¹H RMN (DMSO-d₆, 300 MHz) 9,58 (s, 1 H), 8,55 (s, 1H), 8,26 (s, 1 H), 8,14 (m, 1 H), 7,97 (s a, 2H), 3,10 (m, 3H), 3,00 (m, 3H), 2,68 (m, 1 H), 2,36 (s, 3H), 1,85 (m, 2H), 1,60 (m, 4H), 1,38 (m, 4H) ppm; EM (ES) 496,2 (M+H);
- 35 1-(6,7-dimetoxiquinazolin-4-il)-*N*³-(7-ciclopentil-6,7,8,9-tetrahidro-5*H*-pirido[3,2-*d*]azepin-3-il)-1*H*-1,2,4-triazol-3,5-diamina, compuesto n.º 13, ¹H RMN (DMSO-d₆, 300 MHz) 9,73 (s, 1H), 9,13 (s, 1H), 8,97 (s, 1H), 8,84 (m, 1H), 8,20 (s a, 2H), 7,77 (s, 1 H), 7,38 (s, 1H), 4,52 (m, 2H), 3,99 (s, 3H), 3,95 (s, 3H), 3,52 (m, 3H), 3,16 (m, 2H), 1,97 (m, 4H), 1,60 (m, 6H) ppm; EM (ES) 502,2 (M+H);
- 40 1-(2-cloro-7-metilieno[3,2-*d*]pirimidin-4-il)-*N*³-(6-metil-5,6,7,8-tetrahidro-1,6-naftiridin-3-il)-1*H*-1,2,4-triazol-3,5-diamina, compuesto n.º 14, ¹H RMN (DMSO-d₆, 300 MHz) 9,57 (s, 1H), 8,62 (s, 1 H), 8,29 (s, 1 H), 7,95 (s a, 2H), 7,80 (s, 1 H), 3,55 (s, 2H), 2,82 (s, 2H), 2,69 (d, 2H), 2,37 (d, 6H) ppm; EM (ES) 428,05 (M+);
- 45 1-(2-cloro-7-metilieno[3,2-*d*]pirimidin-4-il)-*N*³-(6-(4-metilpiperazin-1-il)piridin-3-il)-1*H*-1,2,4-triazol-3,5-diamina, compuesto n.º 15, ¹H RMN (DMSO-d₆, 300 MHz) 9,24 (d, 1 H), 8,47 (m, 1 H), 8,23 (d, 1 H), 7,92 (m, 3H), 6,88 (m, 1 H), 3,39 (m, 4H), 2,43-2,36 (m, 7H), 2,23 (m, 3H) ppm; EM (ES) 457,04 (M+);
- 50 1-(isoquinolin-1-il)-*N*³-(6-metil-5,6,7,8-tetrahidro-1,6-naftiridin-3-il)-1*H*-1,2,4-triazol-3,5-diamina, compuesto n.º 16, ¹H RMN (DMSO-d₆, 300 MHz) 9,26 (m, 2H), 8,48 (s, 1H), 8,31 (d, 1 H), 8,01 (d, 1 H), 7,82 (t, 1H), 7,70 (m, 3H), 7,48 (s, 2H), 3,47 (s, 2H), 2,79 (d, 2H), 2,67 (d, 2H), 2,34 (s, 3H) ppm; EM (ES) 373,45 (M+H);
- 55 1-(2-cloro-7-metilieno[3,2-*d*]pirimidin-4-il)-*N*³-(6-(4-(pirrolidin-1-il)piridin-3-il)-1*H*-1,2,4-triazol-3,5-diamina, compuesto n.º 17, ¹H RMN (DMSO-d₆, 300 MHz) 9,20 (s, 1H), 8,44 (s, 1H), 8,23 (s, 1H), 7,92 (m, 3H), 6,87 (d, 1H), 4,05 (s, 2H), 2,92-2,78 (m, 4H), 2,42 (s, 3H), 2,15 (m, 1H), 1,88 (s, 4H), 1,66 (s, 4H), 1,40 (m, 2H) ppm; EM (ES) 511,01 (M+H);
- 60 1-(2-cloro-7-metilieno[3,2-*d*]pirimidin-4-il)-*N*³-(6-bencil-5,6,7,8-tetrahidro-1,6-naftiridin-3-il)-1*H*-1,2,4-triazol-3,5-diamina, compuesto n.º 18, ¹H RMN (DMSO-d₆, 300 MHz) 9,59 (s, 1H), 8,60 (s, 1 H), 8,08 (s, 1 H), 7,95 (s a, 2H), 7,81 (s, 1 H), 7,35 (m, 5H), 3,70 (s, 2H), 2,60 (s, 2H), 2,79 (m, 4H), 2,37 (s, 3H) ppm; EM (ES) 503,90 (M+);
- 65 1-(2-cloro-7-metilieno[3,2-*d*]pirimidin-4-il)-*N*³-(6-(etilcarboxi)-5,6,7,8-tetrahidro-1,6-naftiridin-3-il)-1*H*-1,2,4-triazol-3,5-diamina, compuesto n.º 19, ¹H RMN (DMSO-d₆, 300 MHz) 9,58 (s, 1H), 8,65 (d, 1H), 8,26 (s, 1H), 7,97 (s, 2H), 7,82 (d, 1 H), 4,11 (m, 2H), 2,98 (d, 2H), 2,81 (m, 3H), 2,37 (m, 3H), 2,13 (m, 1 H), 1,89 (m, 1 H), 1,21 (m, 3H) ppm; EM (ES) 485,36 (M+);
- 1-(2-cloro-7-metilieno[3,2-*d*]pirimidin-4-il)-*N*³-(6-(pirrolidin-1-ilcarbonil)-5,6,7,8-tetrahidroquinolin-3-il)-1*H*-1,2,4-triazol-3,5-diamina, compuesto n.º 20, ¹H RMN (DMSO-d₆, 300 MHz) 9,52 (s, 1 H), 8,66 (d, 1 H), 8,26 (s, 1 H), 7,96 (s, 2H), 7,77 (d, 1 H), 3,52 (m, 2H), 2,84 (m, 4H), 2,36 (m, 3H), 1,91 (m, 1H), 1,88 (m, 2H), 1,78 (m, 4H), 1,22 (s, 2H) ppm; EM (ES) 510,39 (M+);
- 1-(2-cloro-7-metilieno[3,2-*d*]pirimidin-4-il)-*N*³-(6-(dimetilaminometilcarbonil)-5,6,7,8-tetrahidro-1,6-naftiridin-3-il)-1*H*-1,2,4-triazol-3,5-diamina, compuesto n.º 21, ¹H RMN (DMSO-d₆, 300 MHz) 9,68 (d, 1H), 8,70 (d, 1 H), 8,26 (s, 1 H), 7,98 (s a, 2H), 7,90 (d, 1H), 4,83 (s, 1H), 4,69 (s, 1 H), 3,80 (m, 2H), 2,90 (t, 2H), 2,79 (t, 2H), 2,37 (s, 3H), 2,26 (d, 6H) ppm; EM (ES) 499,13 (M+H);
- sal de ácido fórmico de 1-(2-cloro-7-metilieno[3,2-*d*]pirimidin-4-il)-*N*³-(6-(dimetilaminometilcarbonil)-5,6,7,8-tetrahidro-1,6-naftiridin-3-il)-1*H*-1,2,4-triazol-3,5-diamina (sal de ácido fórmico del compuesto n.º 21);
- 1-(2-cloro-7-metilieno[3,2-*d*]pirimidin-4-il)-*N*³-(6-(4-(4-metilpiperazin-1-il)piperidin-1-il)piridin-3-il)-1*H*-1,2,4-triazol-3,5-diamina, compuesto n.º 22, ¹H RMN (DMSO-d₆, 300 MHz) 9,20 (s, 1H), 8,44 (d, 1H), 8,23 (s, 1H), 8,17 (s, 1H), 7,92 (s, 2H), 7,88 (d, 1 H), 6,86 (d, 1 H), 4,18 (d, 2H), 2,70 (t, 2H), 2,37 (s, 3H), 2,30 (m, 9H), 2,12 (s, 3H),

- 1,82 (d, 2H), 1,38 (m, 2H) ppm; EM (ES) 540,15 (M+);
 1-(6,7-dimetoxiquinazolin-4-il)-*N*³-(6-(4-pirrolidin-1-il)piperidin-1-il)piridin-3-il)-1*H*-1,2,4-triazol-3,5-diamina, compuesto n.º 23, ¹H RMN (DMSO-d₆, 300 MHz) 9,11 (s, 1H), 8,96 (s, 1H), 8,74 (s, 1H), 8,59 (d, 1H), 8,18 (s, 2H), 7,65 (d, 1H), 7,31 (s, 1H), 6,78 (d, 1H), 4,02 (d, 2H), 3,95 (d, 6H), 2,77 (m, 2H), 2,13 (m, 2H), 1,86 (m, 3H), 1,64 (s, 5H), 1,37 (m, 3H) ppm; EM (ES) 516,75 (M+);
- 5 1-(2-cloro-7-metilieno[3,2-d]pirimidin-4-il)-*N*³-(6-(4-(biciclo[2.2.1]heptan-2-il)piperazin-1-il)piridin-3-il)-1*H*-1,2,4-triazol-3,5-diamina, compuesto n.º 24, ¹H RMN (DMSO-d₆, 300 MHz) 9,23 (s, 1H), 8,44 (d, 1H), 8,22 (s, 1H), 7,92 (m, 3H), 6,64 (d, 1H), 4,23 (m, 2H), 3,15 (m, 4H), 2,59 (m, 1H), 2,37 (s, 3H), 2,29 (s, 1H), 1,98 (m, 1H), 1,58 (m, 4H), 1,39 (s, 4H), 1,22 (d, 2H) ppm; EM (ES) 537,13 (M+);
- 10 1-(2-cloro-7-metilieno[3,2-d]pirimidin-4-il)-*N*³-(5,6,7,8-tetrahidro-1,6-naftiridin-3-il)-1*H*-1,2,4-triazol-3,5-diamina, compuesto n.º 25, ¹H RMN (DMSO-d₆, 300 MHz) 9,84 (s, 1H), 9,06 (s, 2H), 8,82 (s, 1H), 8,23 (s, 1H), 8,00 (s, 2H), 7,89 (s, 1H), 4,40 (s, 2H), 3,49 (s, 2H), 3,04 (t, 2H), 2,38 (s, 3H), ppm; EM (ES) 413,77 (M+);
 1-(6,7-dimetoxiquinazolin-4-il)-*N*³-(6-(4-piperidin-1-il)piperidin-1-il)piridin-3-il)-1*H*-1,2,4-triazol-3,5-diamina, compuesto n.º 27, ¹H RMN (DMSO-d₆, 300 MHz) 9,12 (s, 1H), 8,97 (s, 1H), 8,75 (s, 1H), 8,60 (s, 1H), 8,19 (s, 2H), 7,65 (d, 1H), 7,32 (s, 1H), 6,78 (d, 1H), 4,17 (d, 2H), 3,97 (d, 6H), 2,66 (t, 3H), 2,42 (d, 4H), 2,75 (d, 2H), 1,46 (s, 6H), 1,38 (d, 2H) ppm; EM (ES) 531,50 (M+H);
- 15 1-(2-cloro-7-metilieno[3,2-d]pirimidin-4-il)-*N*³-(6-(4-piperidin-1-il)piperidin-1-il)piridin-3-il)-1*H*-1,2,4-triazol-3,5-diamina, compuesto n.º 28, ¹H RMN (DMSO-d₆, 300 MHz) 9,20 (s, 1H), 8,43 (s, 1H), 8,23 (s, 1H), 7,91 (s, 2H), 7,88 (d, 1H), 6,85 (d, 1H), 4,20 (d, 2H), 2,67 (t, 3H), 2,43 (s, 4H), 2,37 (s, 3H), 1,76 (d, 2H), 1,45-1,37 (m, 8H) ppm; EM (ES) 525,11 (M+);
- 20 1-(2-cloro-7-metilieno[3,2-d]pirimidin-4-il)-*N*³-(6-(2-(dimetilamino)-1-oxietilamino)-5,6,7,8-tetrahidroquinolin-3-il)-1*H*-1,2,4-triazol-3,5-diamina, compuesto n.º 29, ¹H RMN (DMSO-d₆, 300 MHz) 10,33 (s, 1H), 9,63 (s, 1H), 8,84 (s, 1H), 8,65 (d, 1H), 8,25 (s, 1H), 8,10 (d, 2H), 4,20 (s, 2H), 3,87 (m, 2H), 3,22 (d, 1H), 3,07 (t, 2H), 2,80 (s, 6H), 2,40 (s, 3H), 2,04 (m, 1H), 1,92 (m, 1H) ppm; EM (ES) 513,17 (M+);
- 25 1-(2-cloro-7-metilieno[3,2-d]pirimidin-4-il)-*N*³-(6-amino-5,6,7,8-tetrahidroquinolin-3-il)-1*H*-1,2,4-triazol-3,5-diamina, compuesto n.º 30, ¹H RMN (DMSO-d₆, 300 MHz) 9,98 (s, 1H), 8,82 (s, 1H), 8,23 (s, 1H), 8,06 (d, 5H), 3,60 (s, 2H), 3,25 (d, 1H), 2,99 (d, 2H), 2,38 (s, 3H), 2,10 (m, 1H), 1,95 (m, 1H) ppm; EM (ES) 428,09 (M+);
 1-(isoquinolin-1-il)-*N*³-(6-(4-metilpiperazin-1-il)piridin-3-il)-1*H*-1,2,4-triazol-3,5-diamina, compuesto n.º 31, ¹H RMN (DMSO-d₆, 300 MHz) 9,24 (d, 1H), 8,86 (s, 1H), 8,37 (d, 1H); 8,29 (d, 1H), 8,01 (d, 1H), 7,83-7,79 (m, 2H), 7,74-7,67 (m, 2H), 7,40 (s, 2H), 6,80 (d, 1H), 3,30 (m, 4H), 2,45 (m, 4H), 2,25 (s, 3H) ppm; EM (ES) 402,28 (M+H);
- 30 1-(2-cloro-7-metilieno[3,2-d]pirimidin-4-il)-*N*³-(1*H*-pirrolo[2,3-*b*]piridin-5-il)-1*H*-1,2,4-triazol-3,5-diamina, compuesto n.º 32, ¹H RMN (CD₃OD-CDCl₃, 300 MHz) 8,50 (m, 1H), 8,29 (m, 1H), 7,91 (m, 1H), 7,68 (s, 1H), 7,31 (m, 1H), 6,44 (m, 1H), 2,65 (m, 2H), 2,43 (s, 3H); EM (ES) 397,95 (M+H);
- 35 1-(2-cloro-7-metilieno[3,2-d]pirimidin-4-il)-*N*³-(6-(4-(pirrolidin-1-ilmetil)piperidin-1-il)piridin-3-il)-1*H*-1,2,4-triazol-3,5-diamina, compuesto n.º 33, ¹H RMN (CD₃OD, 300 MHz) 8,67 (s, 1H), 7,98 (m, 2H), 7,42 (m, 1H), 4,23 (d, 2H), 3,73 (s, 2H), 3,18 (m, 4H), 2,43 (s, 3H), 2,19 (m, 6H), 1,50 (m, 2H); EM (ES) 525,09 (M+H);
 1-(6,7-dimetoxiquinazolin-4-il)-*N*³-(6-(4-(pirrolidin-1-ilmetil)piperidin-1-il)piridin-3-il)-1*H*-1,2,4-triazol-3,5-diamina, compuesto n.º 34, ¹H RMN (CD₃OD, 300 MHz) 8,98 (s, 1H), 8,84 (s, 1H), 8,50 (m, 1H), 8,12 (m, 1H), 7,38 (m, 2H), 4,16 (m, 2H), 4,07 (s, 3H), 3,97 (s, 3H), 3,73 (m, 2H), 3,17 (m, 4H), 2,65 (m, 1H), 2,19 (m, 4H), 2,04 (m, 4H), 1,46 (m, 2H); EM (ES) 531,19 (M+H);
- 40 1-(2-cloro-7-metilieno[3,2-d]pirimidin-4-il)-*N*³-(6-(4-(azepan-1-il)piperidin-1-il)piridin-3-il)-1*H*-1,2,4-triazol-3,5-diamina, compuesto n.º 35, ¹H RMN (CD₃OD, 300 MHz) 8,57 (s, 1H), 8,39 (s, 1H), 7,98 (m, 1H), 6,94 (m, 1H), 4,38 (m, 1H), 3,53 (m, 2H), 2,93 (t, 2H), 2,43 (s, 3H), 2,20-1,60 (m, 16H); EM (ES) 539,07 (M+H);
- 45 1-(2-cloro-7-metilieno[3,2-d]pirimidin-4-il)-*N*³-(6-(dietilaminoetilmetilamino)piridin-3-il)-1*H*-1,2,4-triazol-3,5-diamina, compuesto n.º 36, ¹H RMN (CD₃OD, 300 MHz) 8,75 (s, 1H), 8,47 (s, 1H), 8,00 (m, 1H), 6,92 (m, 1H), 3,93 (m, 4H), 3,42 (m, 4H), 3,08 (s, 3H), 2,41 (s, 3H), 1,36 (m, 6H); EM (ES) 487,07 (M+H);
 1-(6,7-dimetoxiquinazolin-4-il)-*N*³-(6-(dietilaminoetilmetilamino)piridin-3-il)-1*H*-1,2,4-triazol-3,5-diamina, compuesto n.º 37, ¹H RMN (CD₃OD, 300 MHz) 9,10 (s, 1H), 8,75 (s, 1H), 8,46 (s, 1H), 8,40 (s, 1H), 7,28 (m, 1H), 6,79 (m, 1H), 4,04 (s, 3H), 3,97 (s, 3H), 3,85 (m, 4H), 3,40 (m, 4H), 3,08 (s, 3H), 1,31 (m, 6H); EM (ES) 493,37 (M+H);
- 50 1-(2-cloro-7-metilieno[3,2-d]pirimidin-4-il)-*N*³-(6-(2-(dietilaminometilpirrolidin-1-il)piridin-3-il)-1*H*-1,2,4-triazol-3,5-diamina, compuesto n.º 38; ¹H RMN (CD₃OD-CDCl₃, 300 MHz) 8,42 (m, 3H), 7,96 (m, 2H), 7,82 (m, 2H), 7,17 (m, 1H), 6,78 (m, 2H), 4,38 (m, 2H), 3,62 (m, 2H), 2,68-1,21 (m, 13H); EM (ES) 515,08 (M+H);
- 55 1-(6,7-dimetoxiquinazolin-4-il)-*N*³-(6-(2-(dietilaminometilpirrolidin-1-il)piridin-3-il)-1*H*-1,2,4-triazol-3,5-diamina, compuesto n.º 39; ¹H RMN (CD₃OD, 300 MHz) 9,03 (s, 1H), 8,74 (s, 1H), 8,35 (s, 2H), 8,06 (m, 2H), 7,27 (s, 1H), 6,82 (m, 2H), 4,38 (m, 2H), 4,03 (s, 3H), 3,90 (s, 3H), 3,60 (m, 2H), 2,40-1,80 (m, 4H), 1,30 (m, 6H); EM (ES) 519,18 (M+H);
- 60 1-(6,7-dimetoxiquinazolin-4-il)-*N*³-(2-(1-(4-(2-(dimetilamino)etil)piperazin-1-il)oxometil)benzo[*b*]tiofen-5-il)-1*H*-1,2,4-triazol-3,5-diamina, compuesto n.º 40; ¹H RMN (CD₃OD, 300 MHz) 9,09 (m, 1H), 8,72 (m, 1H), 8,39 (s, 2H), 8,11 (s, 1H), 7,73 (m, 1H), 7,61 (m, 1H), 7,47 (m, 1H), 7,21 (s, 1H), 4,00-3,84 (m, 6H), 3,54 (m, 1H), 3,30 (s, 3H), 2,91 (s, 3H), 2,77 (m, 1H), 2,65 (m, 4H), 1,33 (m, 1H); EM (ES) 603,14 (M+H);
 1-(2-cloro-7-metilieno[3,2-d]pirimidin-4-il)-*N*³-(6-(4-(pirrolidin-1-il)piperidin-1-il)-5-metilpiridin-3-il)-1*H*-1,2,4-triazol-3,5-diamina, compuesto n.º 41; ¹H RMN (DMSO-d₆, 300 MHz) 9,50 (s, 1H), 8,40 (s, 1H), 8,27 (s, 1H), 7,97 (s, 3H), 3,55 (m, 2H), 3,41-3,37 (m, 2H), 3,26 (m, 1H), 3,13-3,09 (m, 2H), 2,75 (t, 2H), 2,38 (s, 3H), 2,30 (s, 3H), 2,15-2,11 (m, 2H), 2,02 (m, 2H); 1,86-1,73 (m, 4H) ppm; EM (ES) 525,20 (M);
- 65

- 5 1-(6,7-dimetoxiquinazolin-4-il)-*N*³-(6-(4-(pirrolidin-1-il)piperidin-1-il)-5-metilpiridin-3-il)-1*H*-1,2,4-triazol-3,5-diamina, compuesto n.º 42; ¹H-RMN (DMSO-d₆, 300 MHz) 9,29 (s a, 1 H), 9,07 (s, 1 H), 8,79 (s, 1H), 8,73 (s, 1H), 8,19 (s a, 2H), 7,52 (s, 1 H), 7,36 (s, 1H), 3,99 (s, 3H), 3,96 (s, 3H), 3,55 (m, 2H), 3,39-3,35 (m, 2H), 3,26 (m, 1 H), 3,13-3,09 (m, 2H), 2,72 (t, 2H), 2,22 (s, 3H), 2,14-2,11 (m, 2H), 2,02 (m, 2H), 1,86-1,72 (m, 4H) ppm; EM (ES) 531,20 (M+H);
- 10 1-(fenantridin-6-il)-*N*³-(6-(4-(pirrolidin-1-il)piperidin-1-il)-5-metilpiridin-3-il)-1*H*-1,2,4-triazol-3,5-diamina; compuesto n.º 43; ¹H-RMN (DMSO-d₆, 300 MHz) 9,26 (s, 1H), 9,23 (s a, 1H), 8,92 (d, *J* = 8,1 Hz, 1H), 8,79 (d, *J* = 7,2 Hz, 1 H), 8,35 (s, 1 H), 8,09 (d, *J* = 7,2 Hz, 1 H), 8,00 (t, *J* = 7,2 Hz 1 H), 7,87 (s, 1 H), 7,83-7,71 (m, 3H), 7,46 (s a, 2H), 3,55 (m, 2H), 3,39-3,35 (m, 2H), 3,25 (m, 1H), 3,11-3,08 (m, 2H), 2,78-2,70 (m, 2H), 2,24 (s, 3H), 2,12-2,10 (m, 2H), 2,01 (m, 2H), 1,85-1,71 (m, 4H) ppm; EM (ES) 520,27 (M+H);
- 15 1-(2-cloro-7-metilieno[3,2-*d*]pirimidin-4-il)-*N*³-(6-(3-dietilaminopirrolidin-1-il)piridin-3-il)-1*H*-1,2,4-triazol-3,5-diamina, compuesto n.º 44;
- 1-(6,7-dimetoxiquinazolin-4-il)-*N*³-(6-(3-dietilaminopirrolidin-1-il)piridin-3-il)-1*H*-1,2,4-triazol-3,5-diamina, compuesto n.º 45;
- 15 1-(2-cloro-7-metilieno[3,2-*d*]pirimidin-4-il)-*N*³-(6-(4-(biciclo[2.2.1]heptan-2-il)-1,4-diazepan-1-il)piridin-3-il)-1*H*-1,2,4-triazol-3,5-diamina, compuesto n.º 46; ¹H RMN (DMSO-d₆, 300 MHz) 9,54 (s, 1 H), 8,45 (m, 1 H), 8,18 (m, 1 H), 8,02 (m, 3H), 7,08 (m, 1 H), 3,55 (m, 6H), 3,14 (m, 2H), 2,55 (m, 2H), 2,35 (s, 3H), 2,24 (m, 3H), 1,98 (m, 1H), 1,54 (m, 3H), 1,37 (m, 3H), 1,22 (m, 1 H) ppm; EM (ES) 551,1 (M+H);
- 20 1-(6,7-dimetoxiquinazolin-4-il)-*N*³-(6-(4-(biciclo[2.2.1]heptan-2-il)-1,4-diazepan-1-il)piridin-3-il)-1*H*-1,2,4-triazol-3,5-diamina, compuesto n.º 47; ¹H RMN (DMSO-d₆, 300 MHz) 9,08 (s, 1H), 8,79 (m, 1H), 8,64 (m, 2H), 8,20 (m, 2H), 8,02 (m, 1H), 7,76 (m, 1 H), 7,37 (m, 1H), 3,97 (s, 3H), 3,86 (s, 3H), 3,53 (m, 1 H), 3,09 (m, 2H), 2,24 (m, 4H), 1,94 (m, 4H), 1,58-1,28 (m, 12H) ppm; EM (ES) 557,2 (M+H);
- 25 1-(2-cloro-7-metilieno[3,2-*d*]pirimidin-4-il)-*N*³-(6-(4-ciclopropilmetilpiperazin-1-il)piridin-3-il)-1*H*-1,2,4-triazol-3,5-diamina, compuesto n.º 48; ¹H RMN (DMSO-d₆, 300 MHz) 9,40 (s, 1H), 8,52 (m, 1H), 8,22 (m, 1 H), 7,99 (m, 3H), 7,04 (m, 1H), 4,29 (m, 2H), 3,63 (m, 2H), 3,09 (m, 6H), 2,35 (s, 3H), 1,08 (m, 1 H), 0,65 (m, 2H), 0,37 (m, 2H) ppm; EM (ES) 497,1 (M+H);
- 1-(2-cloro-7-metilieno[3,2-*d*]pirimidin-4-il)-*N*³-(6-(2-dimetilaminoetil)-5,6,7,8-tetrahidro-1,6-naftiridin-3-il)-1*H*-1,2,4-triazol-3,5-diamina, compuesto n.º 50;
- 30 1-(2-cloro-7-metilieno[3,2-*d*]pirimidin-4-il)-*N*³-(6-(1-metilpiperidin-4-ilamino)-5,6,7,8-tetrahidroquinolin-3-il)-1*H*-1,2,4-triazol-3,5-diamina, compuesto n.º 51;
- 1-(2-cloro-7-metilieno[3,2-*d*]pirimidin-4-il)-*N*³-(6-(ciclopentil-5,6,7,8-tetrahidro-1,6-naftiridin-3-il)-1*H*-1,2,4-triazol-3,5-diamina, compuesto n.º 52;
- 35 1-(furo[3,2-*c*]piridin-4-il)-*N*³-(6-(4-(pirrolidin-1-il)piperidin-1-il)-5-metilpiridin-3-il)-1*H*-1,2,4-triazol-3,5-diamina, compuesto n.º 53; ¹H-RMN (DMSO-d₆, 300 MHz) 9,04 (s a, 1 H), 8,36 (d, *J* = 2,1 Hz, 1 H), 8,25 (d, *J* = 5,7 Hz, 1 H), 8,19 (d, *J* = 1,8 Hz, 1 H), 7,89 (s a, 2H), 7,78-7,76 (m, 1H), 7,53-7,50 (m, 2H), 3,26 (m, 4H), 3,22 (m, 4H), 2,67 (m, 4H), 2,42 (m, 1H), 2,25 (s, 3H), 1,73 (m, 4H) ppm; EM (ES) 460,20 (M+H);
- 40 1-(6,7-dihidro-5*H*-ciclopenta[4,5]tieno[2,3-*d*]pirimidin-4-il)-*N*³-(6-(4-(pirrolidin-1-il)piperidin-1-il)-5-metilpiridin-3-il)-1*H*-1,2,4-triazol-3,5-diamina, compuesto n.º 54; ¹H-RMN (DMSO-d₆, 300 MHz) 8,85 (s a, 1H), 8,69 (s, 1H), 8,18 (s, 1H), 7,79 (s a, 2H), 7,73 (s, 1 H), 3,05-3,01 (m, 4H), 2,71 (m, 1H), 2,65 (m, 4H), 2,42 (m, 4H), 2,28-2,25 (m, 2H), 2,20 (s, 3H), 1,96-1,92 (m, 2H), 1,72 (m, 4H), 1,58-1,54 (m, 4H) ppm; EM (ES) 517,15 (M+H);
- 45 1-(2-metilquinazolin-4-il)-*N*³-(6-(4-(pirrolidin-1-il)piperidin-1-il)-5-metilpiridin-3-il)-1*H*-1,2,4-triazol-3,5-diamina, compuesto n.º 55; ¹H-RMN (DMSO-d₆, 300 MHz) 9,63 (d, *J* = 8,4 Hz, 1 H), 9,25 (s a, 1H), 8,26 (s, 1 H), 8,20 (s, 1H), 7,94-7,84 (m, 2H), 7,66-7,61 (m, 1H), 3,28 (m, 4H), 3,24 (m, 4H), 2,72 (s, 3H), 2,70 (m, 4H), 2,43 (m, 1H), 2,27 (s, 3H), 1,73 (m, 4H) ppm; EM (ES) 485,18 (M+H), 483,30 (M-H);
- 50 1-(6-fluoroquinazolin-4-il)-*N*³-(6-(4-(pirrolidin-1-il)piperidin-1-il)-5-metilpiridin-3-il)-1*H*-1,2,4-triazol-3,5-diamina, compuesto n.º 56; ¹H-RMN (DMSO-d₆, 300 MHz) 9,52 (d, *J* = 9,9 Hz, 1H), 9,33 (s a, 1 H), 8,93 (s, 1 H), 8,37 (s a, 2H), 8,21 (s, 1 H), 8,04-8,01 (m, 1 H), 7,94 (s, 1 H), 3,28 (m, 4H), 3,24 (m, 4H), 2,68 (m, 4H), 2,56 (m, 1 H), 2,28 (m, 4H), 2,28 (s, 3H), 1,73 (m, 4H) ppm; EM (ES) 489,15 (M+H), 487,14 (M-H);
- 55 1-(2-cloro-7-metilieno[3,2-*d*]pirimidin-4-il)-*N*³-(6-(5-biciclo[2.2.1]heptan-2-il)octahidropirrol[3,4-*c*]pirroil)piridin-3-il)-1*H*-1,2,4-triazol-3,5-diamina, compuesto n.º 57;
- 1-(6,7-dimetoxiquinazolin-4-il)-*N*³-(6-bromopiridin-3-il)-5-(3-(6-bromopiridin-3-il)-2-cianoguanadino)-1*H*-1,2,4-triazol-3-amina, compuesto n.º 58; EM (ES) 666,96 (M+H), 664,99 (M-H);
- 1-(6,7-dimetoxiquinazolin-4-il)-*N*³-(6-bromopiridin-3-il)-1*H*-1,2,4-triazol-3,5-diamina, compuesto n.º 59; ¹H RMN (CDCl₃, 300 MHz) 9,58 (s, 1 H), 9,07 (s, 1 H), 8,81 (s, 1H), 8,78 (s, 1H), 8,32-8,11 (m, 2H), 7,91 (m, 1H), 7,32 (m, 2H), 3,91 (s, 6H) ppm; EM (ES) 444,96 (M+H);
- 60 1-(2-cloro-7-metilieno[3,2-*d*]pirimidin-4-il)-*N*³-(7',8'-dihidro-5'*H*-spiro[[1,3]dioxolan-2,6'-quinolin]-3'-il)-1*H*-1,2,4-triazol-3,5-diamina, compuesto n.º 60;
- 1-(2-cloro-7-metilieno[3,2-*d*]pirimidin-4-il)-*N*³-(6-(1-metilpiperidin-4-ilcarbonil)-5,6,7,8-tetrahidro-1,6-naftiridin-3-il)-1*H*-1,2,4-triazol-3,5-diamina, compuesto n.º 61;
- 65 1-(6,7-dimetoxiquinazolin-4-il)-*N*³-(2-(4-piperidin-1-ilpiperidin-1-il)pirimidin-5-il)-1*H*-1,2,4-triazol-3,5-diamina, compuesto n.º 62; ¹H RMN (CD₃OD, 300 MHz) 9,25 (m, 1H), 8,42 (m, 1 H), 8,29 (m, 2H), 7,85 (m, 1H), 7,66 (m, 2H), 7,49 (s, 1H), 4,06 (s, 3H), 4,03 (s, 3H), 3,83 (m, 4H), 3,30-2,80 (m, 7H), 2,06 (m, 4H), 1,85 (m, 2H); EM (ES) 518,20 (M+H);
- 1-(6,7-dimetoxiquinazolin-4-il)-*N*³-(2-(4-piperidin-1-ilpiperidin-1-il)pirimidin-5-il)-1*H*-1,2,4-triazol-3,5-diamina, compuesto n.º 63; ¹H RMN (CD₃OD, 300 MHz) 8,73 (s, 1 H), 8,65 (s, 1 H), 7,96 (s, 1 H), 7,65 (s, 1 H), 7,67 (m, 2H), 7,52 (m, 2H), 4,76 (m, 2H), 3,94 (m, 2H), 3,85 (s, 3H), 3,82 (s, 3H), 3,20-2,58 (m, 8H), 2,43-1,88 (m, 5H),

- 1,43-1,28 (m, 4H); EM (ES) 546,23 (M+H);
 1-(2-cloro-7-metiltieno[3,2-d]pirimidin-4-il)-*N*³-(6-(pirrolidin-1-il)-4b,5,6,7,7a,8-hexahidropentaleno[2,1-b]piridin-3-il)-1*H*-1,2,4-triazol-3,5-diamina, compuesto n.º 64;
- 5 1-(6,7-dimetoxiquinazolin-4-il)-*N*³-(6-(3-(4-(4-metilpiperazin-1-il)piperidin-1-il)propenil)piridin-3-il)-1*H*-1,2,4-triazol-3,5-diamina, compuesto n.º 65; ¹H RMN (DMSO-d₆, 300 MHz) 9,65 (s, 1 H), 9,04 (s, 1 H), 8,88-8,75 (m, 2H), 8,31-8,14 (m, 3H), 7,94 (d, 1H), 7,36 (m, 2H), 6,51 (m, 2H), 3,98 (s, 6H), 2,91 (s, 3H), 2,55-2,10 (m, 12H), 1,73 (m, 2H), 1,41 (m, 3H), 1,23-1,08 (m, 2H) ppm; EM (ES) 586,27 (M+H), 584,39 (M-H);
- 10 1-(2-cloro-7-metiltieno[3,2-d]pirimidin-4-il)-*N*³-(6-(4-metilpiperazin-1-il)-5,6,7,8-tetrahydroquinolin-3-il)-1*H*-1,2,4-triazol-3,5-diamina, compuesto n.º 66;
 1-(6,7-dimetoxiquinazolin-4-il)-*N*³-(6-(3-(4-piperidin-1-il)piperidin-1-il)propenil)piridin-3-il)-1*H*-1,2,4-triazol-3,5-diamina, compuesto n.º 67; ¹H RMN (DMSO-d₆, 300 MHz) 9,66 (s, 1 H), 9,04 (s, 1 H), 8,86 (s, 1 H), 8,80 (s, 1 H), 8,35-8,13 (m, 2H), 7,94 (m, 1H), 7,36 (m, 2H), 6,50 (m, 2H), 3,98 (s, 6H), 3,13 (m, 2H), 2,98 (m, 2H), 2,78 (m, 4H), 2,44 (m, 3H), 1,99 (m, 2H), 1,82 (m, 2H), 1,66-1,21 (m, 6H) ppm; EM (ES) 571,25 (M+H), 569,43 (M-H);
- 15 1-(2-cloro-7-metiltieno[3,2-d]pirimidin-4-il)-*N*³-(6-(4-ciclopropilpiperazin-1-il)piridin-3-il)-1*H*-1,2,4-triazol-3,5-diamina, compuesto n.º 68; ¹H RMN (DMSO-d₆, 300 MHz) 9,423 (s, 1 H), 8,79 (s a, 2H), 8,52 (m, 1H), 8,23 (m, 1H), 7,98 (m, 1 H), 7,04 (m, 1 H), 3,62 (m, 4H), 3,02 (m, 4H), 2,36 (s, 3H), 2,04 (m, 1 H), 0,99 (m, 2H), 0,84 (m, 2H) ppm; EM (ES) 483,1 (M+H);
- 20 1-(6,7-dimetoxiquinazolin-4-il)-*N*³-(6-(3-(4-dimetilaminopiperidin-1-il)(propenil)piridin-3-il)-1*H*-1,2,4-triazol-3,5-diamina, compuesto n.º 69; ¹H RMN (DMSO-d₆, 300 MHz) 9,65 (s, 1 H), 9,04 (s, 1 H), 8,86 (s, 1 H), 8,81 (s, 1 H), 8,24 (s, 2H), 8,18 (s, 1H), 7,96 (d, 1 H), 7,36 (m, 1 H), 6,50 (m, 2H), 3,98 (s, 6H), 3,11 (m, 2H), 2,92 (m, 2H), 2,51-2,25 (m, 3H), 1,96 (m, 2H), 1,77 (m, 2H), 1,47 (m, 2H), 1,21-1,05 (m, 2H) ppm; EM (ES) 531,26 (M+H), 529,44 (M-H);
- 25 1-(2-cloro-7-metiltieno[3,2-d]pirimidin-4-il)-*N*³-(6-ciclopentilamino-5,6,7,8-tetrahydroquinolin-3-il)-1*H*-1,2,4-triazol-3,5-diamina, compuesto n.º 70;
 sal de ácido trifluoroacético de 1-(2-cloro-7-metiltieno[3,2-d]pirimidin-4-il)-*N*³-(5-metil-6-(4-biciclo[2.2.1]heptan-2-ilpiperazin-1-il)piridin-3-il)-1*H*-1,2,4-triazol-3,5-diamina, compuesto n.º 71;
 1-(7-metiltieno[3,2-d]pirimidin-4-il)-*N*³-(5-metil-6-(4-biciclo[2.2.1]heptan-2-ilpiperazin-1-il)piridin-3-il)-1*H*-1,2,4-triazol-3,5-diamina, compuesto n.º 72;
- 30 sal de ácido trifluoroacético de 1-(7-metiltieno[3,2-d]pirimidin-4-il)-*N*³-(6-(4-((1*S*,2*S*,4*R*)-biciclo[2.2.1]heptan-2-il)piperazin-1-il)piridin-3-il)-1*H*-1,2,4-triazol-3,5-diamina, compuesto n.º 73; ¹H-RMN (DMSO-d₆, 300 MHz) 9,29 (s a, 1 H), 8,87 (s, 1 H), 8,54 (s, 1H), 8,14 (s a, 2H), 8,03 (d, *J* = 9,3 Hz, 1H), 7,03 (d, *J* = 8,7 Hz, 1H), 3,58-3,48 (m, 4H), 3,20-3,08 (m, 4H), 2,43 (s, 3H), 2,29-2,27 (m, 2H), 2,02-1,98 (m, 1H), 1,61-1,57 (m, 4H), 1,39 (m, 6H), 1,25-1,15 (m, 1H) ppm; EM (ES) 503,32 (M+H);
- 35 1-(6,7-dimetoxiquinazolin-4-il)-*N*³-(5,7,8,9-tetrahidrospiro[ciclohepta[b]piridin-6,2'-[1,3]dioxolan]-3-il)-1*H*-1,2,4-triazol-3,5-diamina, compuesto n.º 74; ¹H-RMN (DMSO-d₆, 300 MHz) 9,28 (s a, 1 H), 9,06 (s, 1H), 8,81 (d, *J* = 12,9 Hz, 1 H), 8,18 (s a, 2H), 7,53 (d, *J* = 17,4 Hz, 1 H), 7,37 (d, *J* = 12,9 Hz, 1 H), 3,99 (s, 3H), 3,94 (s, 3H), 3,88-3,86 (m, 4H), 2,93 (m, 2H), 2,89 (m, 2H), 1,89 (m, 2H), 1,62 (m, 2H) ppm; EM (ES) 491,19 (M+H);
- 40 1-(2-cloro-7-metiltieno[3,2-d]pirimidin-4-il)-*N*³-(5,7,8,9-tetrahidrospiro[ciclohepta[b]piridin-6,2'-[1,3]dioxolan]-3-il)-1*H*-1,2,4-triazol-3,5-diamina, compuesto n.º 75; ¹H-RMN (DMSO-d₆, 300 MHz) 10,37 (s a, 1H), 8,77 (s, 1 H), 8,27 (s, 1 H), 8,24 (s, 1 H), 8,09 (s a, 2H), 3,95-3,88 (m, 4H), 3,23 (s, 2H), 3,12-3,10 (m, 2H), 2,39 (s, 3H), 1,98-1,96 (m, 2H), 1,74 (m, 2H) ppm; EM (ES) 485,66 (M+H);
- 45 1-(2-cloro-7-metiltieno[3,2-d]pirimidin-4-il)-*N*³-(5,6,8,9-tetrahidrospiro[ciclohepta[b]piridin-7,2'-[1,3]dioxolan]-3-il)-1*H*-1,2,4-triazol-3,5-diamina, compuesto n.º 76; ¹H-RMN (DMSO-d₆, 300 MHz) 10,35 (s a, 1H), 8,83 (s, 1 H), 8,27 (s, 1 H), 8,18 (s, 1 H), 8,08 (s a, 2H), 3,95-3,94 (m, 4H), 3,04 (m, 2H), 3,90 (m, 2H), 2,39 (s, 3H), 1,84 (m, 4H) ppm; EM (ES) 485,05 (M+H), 483,15 (M-H);
- 50 1-(2-cloro-7-metiltieno[3,2-d]pirimidin-4-il)-*N*³-(7-(pirrolidin-1-il)-6,7,8,9-tetrahidro-5*H*-ciclohepta[b]piridin-3-il)-1*H*-1,2,4-triazol-3,5-diamina, compuesto n.º 77; ¹H-RMN (DMSO-d₆, 300 MHz) 10,13 (s a, 1 H), 8,82 (s, 1H), 8,25 (s, 1 H), 8,06 (s a, 2H), 3,49 (m, 4H), 3,26 (m, 1 H), 3,14-3,07 (m, 4H), 2,39 (s, 3H), 1,98 (m, 4H), 1,85 (m, 2H), 1,62-1,50 (m, 2H) ppm; EM (ES) 485,05 (M+H), 496,09 (M), 494,32 (M-H);
- 55 1-(6,7-dimetoxiquinazolin-4-il)-*N*³-(6-(3-(3-(diethylamino)pirrolidin-1-il)propenil)piridin-3-il)-1*H*-1,2,4-triazol-3,5-diamina, compuesto n.º 78; ¹H RMN (DMSO-d₆, 300 MHz) 9,64 (s, 1H), 9,05 (s, 1H), 8,86 (s, 1 H), 8,77 (s, 1H), 8,24 (m, 2H), 7,94 (d, 1H), 7,35 (s, 2H), 6,52 (s, 2H), 3,98 (s, 6H), 3,32-3,01 (m, 7H), 2,53 (m, 8H), 1,87 (m, 2H), 1,61 (m, 2H) ppm; EM (ES) 545,25 (M+H), 543,26 (M-H);
- 60 1-(6,7-dimetoxiquinazolin-4-il)-*N*³-(6-(3-(3-(dimetilamino)pirrolidin-1-il)propenil)piridin-3-il)-1*H*-1,2,4-triazol-3,5-diamina, compuesto n.º 79; ¹H RMN (DMSO-d₆, 300 MHz) 9,61 (s, 1 H), 9,01 (s, 1 H), 8,86 (s, 1H), 8,79 (s, 1 H), 8,23 (s, 2H), 8,17 (s, 1H), 7,92 (d, 1 H), 7,36 (m, 1 H), 6,51 (m, 2H), 3,98 (s, 6H), 3,12 (m, 2H), 2,92 (m, 2H), 2,51-2,25 (m, 3H), 1,75 (m, 2H), 1,42 (m, 2H), 1,21-1,01 (m, 2H) ppm; EM (ES) 517,19 (M+H), 515,02 (M-H);
- 65 1-(6,7-dimetoxiquinazolin-4-il)-*N*³-(6-(3-piperidin-1-ilpropenil)piridin-3-il)-1*H*-1,2,4-triazol-3,5-diamina, compuesto n.º 80; ¹H RMN (DMSO-d₆, 300 MHz) 9,65 (s, 1H), 9,05 (s, 1H), 8,84 (s, 1H), 8,81 (s, 1H), 8,24 (s, 2H), 8,19 (s, 1 H), 7,96 (d, 1 H), 7,32 (m, 1H), 6,50 (m, 2H), 3,91 (s, 6H), 3,13 (m, 2H), 2,23 (m, 4H), 1,63-1,47 (m, 6H) ppm; EM (ES) 488,56 (M+H), 486,57 (M-H);
- 1-(6,7-dimetoxiquinazolin-4-il)-*N*³-(6-(3-(4-pirrolidin-1-ilpiperidin-1-il)propenil)piridin-3-il)-1*H*-1,2,4-triazol-3,5-diamina, compuesto n.º 81; ¹H RMN (DMSO-d₆, 300 MHz) 9,60 (s, 1 H), 9,06 (s, 1 H), 8,82 (s, 1 H), 8,81 (s, 1 H), 8,32-8,13 (m, 4H), 7,91 (m, 1 H), 7,36 (m, 2H), 6,53 (m, 2H), 3,95 (s, 6H), 3,15 (m, 2H), 2,91 (m, 2H), 2,73 (m, 4H), 2,44 (m, 3H), 1,92 (m, 2H), 1,85 (m, 2H), 1,67-1,18 (m, 4H) ppm; EM (ES) 557,27 (M+H); 555,52 (M-H);
- 1-(2-cloro-7-metiltieno[3,2-d]pirimidin-4-il)-*N*³-(6-pirrolidin-1-il-5,6,7,8-tetrahydroquinolin-3-il)-1*H*-1,2,4-triazol-3,5-

- diamina, compuesto n.º 82;
 1-(2-cloro-7-metiltieno[3,2-d]pirimidin-4-il)-N³-(6-(1-biciclo[2.2.1]heptan-2-ilpiperidin-4-il)piridin-3-il)-1H-1,2,4-triazol-3,5-diamina, compuesto n.º 83; ¹H RMN (DMSO-d₆, 300 MHz) 9,81 (m, 1 H), 8,92 (m, 1H), 8,26 (m, 1 H), 8,05 (m, 3H), 7,33 (m, 1H), 3,53 (m, 1H), 3,02 (m, 4H), 2,37 (s, 3H), 2,26 (m, 2H), 2,05 (m, 6H), 1,56 (m, 4H), 1,39 (m, 3H) ppm; EM (ES) 536,2 (M+H);
- 5 1-(7-metiltieno[3,2-d]pirimidin-4-il)-N³-(6-(1-metilpiperidin-4-ilamino)-5,6,7,8-tetrahydroquinolin-3-il)-1H-1,2,4-triazol-3,5-diamina, compuesto n.º 84;
 1-(7-metiltieno[3,2-d]pirimidin-4-il)-N³-(6-pirrolidin-1-il-5,6,7,8-tetrahydroquinolin-3-il)-1H-1,2,4-triazol-3,5-diamina, compuesto n.º 85;
- 10 1-(2-cloro-7-metiltieno[3,2-d]pirimidin-4-il)-N³-(6-(1-metilpiperidin-4-il)-5,6,7,8-tetrahydro-1,6-naftiridin-3-il)-1H-1,2,4-triazol-3,5-diamina, compuesto n.º 86;
 1-(2-cloro-7-metiltieno[3,2-d]pirimidin-4-il)-N³-(6-(piperidin-4-ilcarbonil)-5,6,7,8-tetrahydro-1,6-naftiridin-3-il)-1H-1,2,4-triazol-3,5-diamina, compuesto n.º 87;
- 15 1-(7-metiltieno[3,2-d]pirimidin-4-il)-N³-(6-(1-biciclo[2.2.1]heptan-2-ilpiperidin-4-il)piridin-3-il)-1H-1,2,4-triazol-3,5-diamina, compuesto n.º 88; ¹H RMN (DMSO-d₆, 300 MHz) 9,57 (m, 1 H), 8,89 (m, 2H), 8,18 (m, 3H), 8,03 (m, 1 H), 7,25 (m, 1 H), 2,98 (m, 3H), 2,42 (s, 3H), 2,22-1,22 (m, 17H) ppm; EM (ES) 502,2 (M+H);
 1-(7-metiltieno[3,2-d]pirimidin-4-il)-N³-(6-(4-(ciclopropilmetil)piperazin-1-il)piridin-3-il)-1H-1,2,4-triazol-3,5-diamina, compuesto n.º 89; ¹H RMN (DMSO-d₆, 300 MHz) 9,15 (m, 1H), 8,86 (m, 1 H), 8,49 (m, 1H), 8,12 (m, 3H), 7,95 (m, 1H), 6,86 (m, 1H), 3,38 (m, 4H), 2,52 (m, 4H), 2,41 (s, 3H), 2,19 (m, 2H), 0,84 (m, 1H), 0,46 (m, 2H), 0,07 (m, 2H) ppm; EM (ES) 463,1 (M+H);
- 20 1-(6,7-dimetoxiquinazolin-4-il)-N³-(6-(3-(4-ciclopentilpiperazin-1-il)propenil)piridin-3-il)-1H-1,2,4-triazol-3,5-diamina, compuesto n.º 90; ¹H RMN (DMSO-d₆, 300 MHz) 9,65 (s, 1 H), 8,94 (s, 1H), 8,67 (s, 1 H), 8,65 (s, 1 H), 8,23-8,11 (m, 4H), 7,89 (m, 1 H), 7,31 (m, 2H), 6,59 (m, 2H), 3,88 (s, 6H), 3,18 (m, 2H), 2,91-2,73 (m, 6H), 2,39 (m, 3H), 1,88 (m, 2H), 1,89 (m, 2H), 1,69-1,09 (m, 4H) ppm; EM (ES) 557,21 (M+H), 555,47 (M-H);
- 25 1-(2-cloro-7-metiltieno[3,2-d]pirimidin-4-il)-N³-(2-(4-pirrolidin-1-ilpiperidin-1-il)pirimidin-5-il)-1H-1,2,4-triazol-3,5-diamina, compuesto n.º 91; ¹H-RMN (DMSO-d₆, 300 MHz) 9,35 (s a, 1 H), 8,75 (s, 2H), 8,28 (s, 1 H), 7,99 (s a, 2H), 4,69-4,64 (m, 2H), 3,42-3,32 (m, 2H), 3,11-3,09 (m, 2H), 2,87 (t, J = 12,6 Hz, 2H), 2,42 (m, 1 H), 2,37 (s, 3H), 2,13-2,09 (m, 2H), 2,00 (m, 2H), 1,84-1,80 (m, 2H), 1,52-1,50 (m, 2H) ppm; EM (ES) 512,16 (M+H);
 1-(7-metiltieno[3,2-d]pirimidin-4-il)-N³-(6-(1-(1-biciclo[2.2.1]heptan-2-il)-5-metilpiperidin-4-il)piridin-3-il)-1H-1,2,4-triazol-3,5-diamina, compuesto n.º 93, ¹H RMN (DMSO-d₆, 300 MHz): 9,42 (s, 1H, interc. con D₂O), 9,00 (s ancho, 1H, interc. con D₂O), 8,88 (s, 1 H), 8,43 (s, 1 H), 8,18 (s, 1 H), 8,11 (s ancho, interc. con D₂O), 8,05 (s, 1H), 3,30-3,60 (m, 4H), 3,10-3,30 (m, 3H), 2,59 (m, 1H), 2,49 (s, 3H), 2,39 (s, 2H), 2,30 (m, 4H), 1,99 (m, 1H), 1,54 (m, 3H), 1,38 (m, 3H), 1,20 (m, 1 H). EM(ES) 517,26 (M+H);
- 30 1-(7-metiltieno[3,2-d]pirimidin-4-il)-N³-(6-(4-(ciclopropilmetil)piperazin-1-il)-5-metilpiridin-3-il)-1H-1,2,4-triazol-3,5-diamina, compuesto n.º 94, ¹H RMN (DMSO-d₆, 300 MHz) 9,44 (s, 1 H), 9,89 (s, 1H), 8,44 (s, 1 H), 8,19 (s, 1 H), 8,14 (s a, 2H), 8,05 (s, 1 H), 3,60 (m, 2H), 3,42 (m, 2H), 3,16 (m, 4H), 2,42 (s, 3H), 2,32 (s, 3H), 1,08 (m, 1H), 0,66 (m, 2H), 0,38 (m, 2H) ppm; EM (ES) 477,2 (M+H);
 1-(2-cloro-7-metiltieno[3,2-d]pirimidin-4-il)-N³-(6-(4-(ciclopropilmetil)piperazin-1-il)-5-metilpiridin-3-il)-1H-1,2,4-triazol-3,5-diamina, compuesto n.º 95; ¹H RMN (DMSO-d₆, 300 MHz) 9,55 (s, 1H), 8,42 (s, 1H), 8,29 (s, 1H), 7,99 (m, 3H), 3,60 (m, 2H), 3,42 (m, 2H), 3,19 (m, 6H), 2,37 (s, 3H), 2,32 (s, 3H), 1,09 (m, 1H), 0,66 (m, 2H), 0,39 (m, 2H) ppm; EM (ES) 511,2 (M+H);
- 40 1-(7-metiltieno[3,2-d]pirimidin-4-il)-N³-(6-(1-metilpiperidin-4-il)carbonil-5,6,7,8-tetrahydro-1,6-naftiridin-3-il)-1H-1,2,4-triazol-3,5-diamina (sal de ácido fórmico), compuesto n.º 96; ¹H RMN (DMSO-d₆, 300 MHz) 9,56 (s, 1H), 8,88 (s, 1H), 8,67 (s, 1 H), 8,15 (m, 3H), 7,92 (d, 1H), 4,72 (d, 2H), 3,82 (m, 2H), 2,89 (m, 1 H), 2,79 (m, 4H), 2,42 (s, 3H), 2,18 (s, 3H), 1,97 (m, 2H), 1,62 (m, 4H) ppm; EM (ES) 505,15 (M+H);
- 45 1-(7-metiltieno[3,2-d]pirimidin-4-il)-N³-(6-ciclopentil-5,6,7,8-tetrahydro-1,6-naftiridin-3-il)-1H-1,2,4-triazol-3,5-diamina (sal de ácido fórmico), compuesto n.º 97; ¹H RMN (DMSO-d₆, 300 MHz) 9,47 (s, 1 H), 8,87 (s, 1 H), 8,64 (s, 1 H), 8,22 (s, 1 H), 8,17 (s, 1H), 8,12 (s, 2H), 7,85 (s, 2H), 3,66 (s, 2H), 2,79 (s, 4H), 2:71 (t, 1 H), 2,42 (s, 3H), 1,91 (s, 2H), 1,66 (s, 2H), 1,50 (m, 4H) ppm; EM (ES) 448,21 (M+H);
- 50 1-(7-metiltieno[3,2-d]pirimidin-4-il)-N³-(6-(1-metilpiperidin-4-il)carbonilamino-5,6,7,8-tetrahydroquinolin-3-il)-1H-1,2,4-triazol-3,5-diamina (sal de ácido fórmico), compuesto n.º 98; ¹H RMN (DMSO-d₆, 300 MHz) 9,43 (s, 1H), 8,87 (s, 1H), 8,64 (s, 1H), 8,14 (m, 3H), 7,85 (m, 2H), 2,82 (m, 6H), 2,42 (s, 3H), 2,27 (t, 3H), 2,08 (m, 4H), 1,93 (m, 1 H), 1,95 (m, 1 H), 1,66 (m, 4H) ppm; EM (ES) 519,35 (M+H);
 1-(7-metiltieno[3,2-d]pirimidin-4-il)-N³-(6-ciclopentilamino-5,6,7,8-tetrahydroquinolin-3-il)-1H-1,2,4-triazol-3,5-diamina (sal de ácido fórmico), compuesto n.º 99; ¹H RMN (DMSO-d₆, 300 MHz) 9,46 (s, 1 H), 8,88 (s, 1 H), 8,66 (d, 1 H), 8,14 (m, 4H), 7,84 (d, 1H), 3,12 (m, 2H), 2,85 (m, 4H), 2,43 (s, 3H), 2,15 (m, 1 H), 1,92 (m, 2H), 1,67 (m, 3H), 1,50 (m, 4H) ppm; EM (ES) 462,30 (M+H);
- 55 1-(2-cloro-7-metiltieno[3,2-d]pirimidin-4-il)-N³-(6-ciclohexilamino-5,6,7,8-tetrahydroquinolin-3-il)-1H-1,2,4-triazol-3,5-diamina (sal de ácido fórmico), compuesto n.º 100; ¹H RMN (CDCl₃, 300 MHz) 9,53 (s, 1 H), 8,63 (s, 1 H), 8,26 (s, 2H), 7,96 (s, 2H), 7,77 (s, 1H), 6,60 (s, 1H), 3,00 (m, 2H), 2,75 (m, 4H), 2,37 (s, 3H), 2,05 (m, 2H), 1,90 (m, 2H), 1,65 (m, 2H), 1,58 (m, 2H), 1,26 (m, 2H), 1,08 (m, 2H) ppm; EM (ES) 510,14 (M+);
 1-(2-cloro-7-metiltieno[3,2-d]pirimidin-4-il)-N³-(6-ciclopropilmetil-5,6,7,8-tetrahydro-1,6-naftiridin-3-il)-1H-1,2,4-triazol-3,5-diamina (sal de ácido fórmico), compuesto n.º 101; ¹H RMN (DMSO-d₆, 300 MHz) 9,61 (s, 1H), 8,60 (s, 1H), 8,24 (s, 1H), 7,96 (s, 2H), 7,88 (s, 1 H), 3,76 (s, 2H), 2,85 (s, 4H), 2,37 (s, 3H), 0,96 (m, 1 H), 0,54 (d, 2H), 0,19 (d, 2H) ppm; EM (ES) 468,09 (M+);
- 65 1-(2-cloro-7-metiltieno[3,2-d]pirimidin-4-il)-N³-(6-biciclo[2.2.1]heptan-2-il-5,6,7,8-tetrahydro-1,6-naftiridin-3-il)-1H-

- 1,2,4-triazol-3,5-diamina (sal de ácido fórmico), compuesto n.º 102; ¹H RMN (DMSO-d₆, 300 MHz) 9,58 (s, 1H), 8,63 (s, 1H), 8,22 (s, 1H), 7,11 (s, 1H), 7,96 (s, 2H), 7,80 (s, 1H), 3,54 (s, 1H), 2,81 (m, 3H), 2,41 (s, 1H), 2,34 (s, 3H), 2,27 (t, 1H), 2,16 (s, 1H), 1,74 (m, 2H), 1,50-1,17 (m, 5H), 0,96 (d, 2H) ppm; EM (ES) 508,13 (M+);
- 5 1-(2-cloro-7-metiltieno[3,2-d]pirimidin-4-il)-N³-(6-biciclo[2.2.1]heptan-2-il-amino-5,6,7,8-tetrahidroquinolin-3-il)-1H-1,2,4-triazol-3,5-diamina (sal de ácido fórmico), compuesto n.º 103; ¹H RMN (DMSO-d₆, 300 MHz) 9,53 (d, 1H), 8,63 (m, 1H), 8,24 (d, 1H), 8,15 (s, 1H), 7,97 (s, 2H), 7,79 (s, 1H), 2,97 (m, 2H), 2,82 (m, 2H), 2,71 (m, 2H), 2,38 (s, 3H), 2,28 (s, 1H), 2,10 (m, 2H), 1,87 (t, 1H), 1,71 (m, 2H), 1,48 (m, 1H), 1,33 (s, 1H), 1,26 (m, 3H), 0,74 (t, 1H) ppm; EM (ES) 522,17 (M+);
- 10 1-(2-cloro-7-metiltieno[3,2-d]pirimidin-4-il)-N³-(6-bis-(ciclopropilmetil)amino-5,6,7,8-tetrahidroquinolin-3-il)-1H-1,2,4-triazol-3,5-diamina (sal de ácido fórmico), compuesto n.º 104; ¹H RMN (DMSO-d₆, 300 MHz) 9,59 (s, 1H), 8,68 (s, 1H), 8,22 (s, 1H), 7,97 (s, 2H), 7,80 (s, 1H), 6,51 (s, 1H), 2,90(m, 8H), 2,38 (s, 3H), 2,14 (m, 1H), 1,82 (s, 2H), 1,05 (s, 2H), 0,58 (s, 4H), 0,28 (s, 4H) ppm; EM (ES) 536,27 (M+);
- 15 1-(7-metiltieno[3,2-d]pirimidin-4-il)-N³-(7-(pirrolidin-1-il)-6,7,8,9-tetrahidro-5H-ciclohepta[b]piridin-3-il)-1H-1,2,4-triazol-3,5-diamina (sal de ácido trifluoroacético), compuesto n.º 105; ¹H-RMN (CDCl₃/MeOD-4, 300 MHz) 8,66 (s, 1H), 8,50 (s, 1H), 8,03 (s, 1H), 7,78 (s, 1H); 7,64 (s, 1H), 3,24 (m, 1H), 3,19 (m, 4H), 3,01 (m, 1H), 2,72-2,87 (m, 3H), 2,34 (s, 3H), 2,50 (m, 1H), 1,91 (m, 4H), 1,50 (m, 2H); EM (ES) 462,14 (M+H);
- 20 1-(7-metiltieno[3,2-d]pirimidin-4-il)-N³-(2-(3-(S)-metil-4-(1S,2S,4R)-biciclo[2.2.1]heptan-2-ilpiperazin-1-il)-3-metilpiridin-5-il)-1H-1,2,4-triazol-3,5-diamina (sal de ácido trifluoroacético), compuesto n.º 106; ¹H-RMN (DMSO-d₆, 300 MHz) 9,43 (s, 1H), 8,88 (s, 1H), 8,45 (m, 1H), 8,18 (m, 1H), 8,13 (s ancho, 1H), 8,04 (m, 1H), 3,66 (m, 2H), 3,28 (m, 4H), 2,56 (m, 1H), 2,49 (m, 4H), 2,42 (s, 3H), 2,34 (s, 3H), 2,30 (m, 1H), 2,00 (m, 1H), 1,52 (d, 3H), 1,35-1,60 (m, 4H), 1,26 (m, 1H); EM (ES) 531,17 (M+H);
- 25 1-(2-cloro-7-metiltieno[3,2-d]pirimidin-4-il)-N³-(2-(3-(S)-metil-4-(2S)-biciclo[2.2.1]heptan-2-ilpiperazin-1-il)-3-metilpiridin-5-il)-1H-1,2,4-triazol-3,5-diamina (sal de ácido trifluoroacético), compuesto n.º 107; ¹H-RMN (DMSO-d₆, 300 MHz) 9,34 (s, 1H), 8,43 9s, 1H), 8,23 (s, 1H), 8,01 (s, 1H), 7,86 (s, 1H), 2,58 (m, 1H), 2,52 (s, 3H), 2,49 (m, 4H), 2,40 (s, 3H), 2,35 (m, 4H), 2,03 (m, 1H), 1,53 (d, 3H), 1,40-1,65 (m, 7H), 1,26 (m, 1H); EM (ES) 565,12/566,55 (M+H);
- 30 1-(tieno[3,2-d]pirimidin-4-il)-N³-(2-(3-(S)-metil-4-(2S)-biciclo[2.2.1]heptan-2-ilpiperazin-1-il)-3-metilpiridin-5-il)-1H-1,2,4-triazol-3,5-diamina (sal de ácido trifluoroacético), compuesto n.º 108; ¹H-RMN (DMSO-d₆, 300 MHz) 9,25 (s, 1H), 8,86 (s, 1H), 8,49 (d, 1H), 8,44 (s, 1H), 8,03 (m, 1H), 7,59 (m, 1H), 3,31 (m, 3H), 2,58 (m, 1H), 2,49 (m, 4H), 2,36 (s, 3H), 2,32 (m, 1H), 2,00 (m, 1H), 1,54 (d, 3H), 1,42-1,61 (m, 7H), 1,25 (m, 1H); EM (ES) 517,17(M+H);
- 35 1-(2-cloro-7-metiltieno[3,2-d]pirimidin-4-il)-N³-(2-(4-(2S)-biciclo[2.2.1]heptan-2-ilpiperazin-1-il)-3-cloropiridin-5-il)-1H-1,2,4-triazol-3,5-diamina (sal de ácido trifluoroacético), compuesto n.º 109; ¹H-RMN (CDCl₃/MeOD-4, 300 MHz) 8,24 (m, 1H), 8,20 (m, 1H), 7,68 9s, 1H), 3,53 (m, 1H), 3,13 (m, 1H), 2,51 (m, 1H), 2,34 (s, 3H), 2,27 (m, 1H), 1,76-1,90 (m, 4H), 1,38-1,56 (m, 11H); EM (ES) 571,09 (M+H);
- 40 1-(7-metiltieno[3,2-d]pirimidin-4-il)-N³-(2-(4-(2S)-biciclo[2.2.1]heptan-2-ilpiperazin-1-il)-3-cloropiridin-5-il)-1H-1,2,4-triazol-3,5-diamina (sal de ácido trifluoroacético), compuesto n.º 110; ¹H-RMN (CDCl₃/MeOD-4, 300 MHz) 8,73 (s, 1H), 8,29 (s, 1H), 8,21 (s, 1H), 7,65 (s, 1H), 3,23 (m, 1H), 3,15 (m, 1H), 2,50 (m, 1H), 2,40 (s, 3H), 2,27 (m, 1H), 1,75-1,91 (m, 4H), 1,38-1,53 (m, 11H); EM (ES) 537,15 (M+H);
- 45 1-(7-metiltieno[3,2-d]pirimidin-4-il)-N³-(2-(4-(2S)-biciclo[2.2.1]heptan-2-ilpiperazin-1-il)-3-metilpiridin-5-il)-1H-1,2,4-triazol-3,5-diamina, compuesto n.º 111; ¹H-RMN (DMSO-d₆, 300 MHz) 9,27 (s, 1H), 8,86 (s, 1H), 8,38 (s, 1H), 8,17 (s, 1H), 8,10 (s, 2H), 7,97 (s, 1H), 2,97 (m, 4H), 2,48 (m, 7H), 2,28 (s, 3H), 2,14 (m, 1H), 1,71 (m, 2H), 1,15-1,36 (m, 6H), 0,87 (m, 2H); EM (ES) 517,21 (M+H);
- 50 1-(4-metiltieno[3,2-d]piridazin-7-il)-N³-(2-(4-(1S,2S,4R)-biciclo[2.2.1]heptan-2-ilpiperazin-1-il)-3-metilpiridin-5-il)-1H-1,2,4-triazol-3,5-diamina (sal de ácido trifluoroacético), compuesto n.º 112; ¹H-RMN (DMSO-d₆, 300 MHz) 10,91 (s, 1H, se intercambia con D₂O), 9,20 (s ancho, 1H, se intercambia con D₂O), 8,54 (s, 1H), 8,41 (d, 1H), 8,00 (s, 1H), 7,79 (d, 1H), 3,51 (m, 6H), 3,24 (m, 4H), 2,87 (s, 3H), 2,60 (m, 1H), 2,49 (m, 2H), 2,29 (s, 3H), 1,98 (m, 1H), 1,60 (m, 2H), 1,40 (m, 2H), 1,23 (m, 1H); EM (ES) 517,13 (M+H);
- 55 1-(6,7-dimetoxiquinazolin-4-il)-N³-(2-(3-(4-isopropilpiperazin-1-il)propen-1-il)piridin-5-il)-1H-1,2,4-triazol-3,5-diamina (sal de ácido trifluoroacético), compuesto n.º 113; ¹H RMN (DMSO-d₆, 300 MHz) 9,55 (s, 1H), 8,91 (s, 1H), 8,61 (s, 1H), 8,61 (s, 1H), 8,21-8,01 (m, 4H), 7,78 (m, 1H), 7,19 (m, 2H), 6,45 (m, 2H), 3,71 (s, 6H), 3,12 (m, 2H), 2,72-2,58 (m, 6H), 2,21 (m, 3H), 1,92 (m, 2H), 1,79 (m, 2H), 1,58-1,05 (m, 2H) ppm; EM (ES) 531,20 (M+H), 529,41 (M-H);
- 60 1-(6,7-dimetoxiquinazolin-4-il)-N³-(2-(4-ciclopropilmetil-3-(S)-metilpiperazin-1-il)piridin-5-il)-1H-1,2,4-triazol-3,5-diamina (sal de ácido bis trifluoroacético), compuesto n.º 114; ¹H RMN (DMSO-d₆, 300 MHz) 9,22 (s, 1H), 9,10 (s, 1H), 8,80 (s, 1H), 8,69 (s, 1H), 8,26 (s, 2H), 7,76 (d, 1H), 7,35 (s, 1H), 7,00 (d, 1H), 3,97 (s, 6H), 3,75 (m, 1H), 3,46-2,82 (m, 5H), 2,48 (s, 3H), 1,39-1,18 (m, 3H), 1,06 (m, 1H), 0,65 (m, 2H), 0,40 (m, 2H) ppm; EM (ES) 517,23 (M+H), 515,49 (M-H);
- 65 1-(2-cloro-7-metiltieno[3,2-d]pirimidin-4-il)-N³-(2-(4-ciclopropilmetil-3-(S)-metilpiperazin-1-il)piridin-5-il)-1H-1,2,4-triazol-3,5-diamina, compuesto n.º 115; ¹H RMN (DMSO-d₆, 300 MHz) 9,26 (s, 1H), 8,44 (s, 1H), 8,24 (s, 1H), 8,13 (s, 1H), 7,94 (m, 2H), 6,88 (d, 1H), 3,86 (m, 2H), 3,71 (m, 1H), 3,52-2,86 (m, 4H), 2,48 (s, 3H), 2,36 (s, 3H), 2,11 (m, 1H), 1,03 (d, 2H), 0,84 (m, 1H), 0,45 (m, 2H) ppm; EM (ES) 511,16 (M+H);
- 1-(7-metiltieno[3,2-d]pirimidin-4-il)-N³-(2-(4-ciclopropilmetil-3-(S)-metilpiperazin-1-il)piridin-5-il)-1H-1,2,4-triazol-3,5-diamina (sal de ácido trifluoroacético), compuesto n.º 116; ¹H RMN (DMSO-d₆, 300 MHz) 9,63 (s a, 1H), 9,36 (s, 1H), 8,88 (s, 1H), 8,54 (s, 1H), 8,14 (s, 2H), 8,04 (d, 1H), 7,10 (d, 1H), 4,31 (m, 2H), 3,76 (m, 1H), 3,52-2,86 (m, 4H), 2,48 (s, 3H), 2,41 (s, 3H), 1,33 (m, 2H), 1,07 (s, 1H), 0,65 (m, 2H), 0,35 (d, 2H) ppm; EM (ES) 477,19

- (M+H), 475,30 (M-H);
sal de ácido fórmico de 1-(2-cloro-7-metiltieno[3,2-d]pirimidin-4-il)-N³-(2-(4-ciclopropilmetil-3-(S)-metilpiperazin-1-il)piridin-5-il)-1H-1,2,4-triazol-3,5-diamina, compuesto n.º 117 (sal de ácido fórmico del compuesto n.º 115); ¹H RMN (DMSO-d₆, 300 MHz) 9,26 (s, 1 H), 8,44 (s, 1 H), 8,24 (s, 1 H) 8,13 (s, 1 H), 7,94 (m, 2H), 6,88 (d, 1 H), 3,86 (m, 2H), 3,71 (m, 1 H), 3,52-2,86 (m, 4H), 2,48 (s, 3H), 2,36 (s, 3H), 2,11 (m, 1H), 1,03 (d, 2H), 0,84 (m, 1H), 0,45 (m, 2H) ppm; EM (ES) 511,12 (M+H), 509,34 (M-H);
- 5 1-(7-metiltieno[3,2-d]pirimidin-4-il)-N³-(2-bromopiridin-5-il)-1H-1,2,4-triazol-3,5-diamina (sal de ácido trifluoroacético), compuesto n.º 118; ¹H RMN (DMSO-d₆, 300 MHz) 9,84 (s, 1H), 8,89 (s, 1H), 8,80 (s, 1 H), 8,20 (s, 2H), 8,16 (s, 1H), 8,00 (d, 1H), 7,58 (d, 1H), 2,48 (s, 3H) ppm; EM (ES) 404,86 (M+H);
- 10 1-(7-metiltieno[3,2-d]pirimidin-4-il)-N³-(2-(3-(pirrolidin-1-il)propen-1-il)piridin-5-il)-1H-1,2,4-triazol-3,5-diamina (sal de ácido fórmico), compuesto n.º 119; ¹H RMN (DMSO-d₆, 300 MHz) 9,87 (s, 1H), 8,41 (s a, 1 H), 8,89 (s, 2H), 8,23-8,12 (m, 4H), 7,59 (d, 1 H), 6,81 (d, 1 H), 6,58 (m, 1H), 3,92 (m, 2H), 3,43 (m, 2H), 2,89 (m, 2H), 2,54-2,41 (m, 6H), 1,85-1,23 (m, 5H) ppm; EM (ES) 434,15 (M+H), 432,22 (M-H);
- 15 1-(7-metiltieno[3,2-d]pirimidin-4-il)-N³-(2-(3-(3-dimetilaminopirrolidin-1-il)propen-1-il)piridin-5-il)-1H-1,2,4-triazol-3,5-diamina (sal de ácido fórmico), compuesto n.º 120; ¹H RMN (DMSO-d₆, 300 MHz) 9,72 (s, 1H), 8,98 (m, 2H), 8,17 (m, 2H), 8,17-8,05 (m, 4H), 7,45 (d, 1H), 6,65 (d, 2H), 3,18 (m, 2H), 2,72 (m, 1 H), 2,44 (m, 2H), 2,30 (m, 2H), 2,25 (s, 6H), 2,19 (m, 5H), 1,77 (m, 1H), 1,52 (m, 1H) ppm; EM (ES) 477,19 (M+H), 475,25 (M-H);
- 20 1-(7-metiltieno[3,2-d]pirimidin-4-il)-N³-(2-(3-(3-dietilaminopirrolidin-1-il)propen-1-il)piridin-5-il)-1H-1,2,4-triazol-3,5-diamina (sal de ácido bis fórmico), compuesto n.º 121; ¹H RMN (DMSO-d₆, 300 MHz) 9,81 (s, 1H), 8,98 (m, 2H), 8,22 (m, 2H), 8,15-8,02 (m, 4H), 7,39 (d, 1H), 6,59 (d, 2H), 3,22 (m, 2H), 2,71 (m, 1 H), 2,46-2,38 (m, 5H), 2,30 (m, 1H), 2,23-2,17 (m, 5H), 1,76 (m, 1H), 1,52 (m, 1 H), 1,03 (t, 6H) ppm; EM (ES) 505,21 (M+H), 503,39 (M-H);
- 25 1-(7-metiltieno[3,2-d]pirimidin-4-il)-N³-(2-(3-(4-pirrolidin-1-il)piperidin-1-il)propen-1-il)piridin-5-il)-1H-1,2,4-triazol-3,5-diamina (sal de ácido bis fórmico), compuesto n.º 122; ¹H RMN (DMSO-d₆, 300 MHz) 9,68 (s, 1 H), 8,87 (s, 2H), 8,45 (m, 1H), 8,31-8,08 (m, 3H), 7,58 (d, 1 H), 6,79 (d, 1H), 6,59 (m, 1 H), 3,74 (m, 2H), 3,50 (m, 2H), 3,04 (m, 2H), 2,53-2,31 (m, 6H), 1,95 (m, 2H), 1,57 (m, 6H) ppm; EM (ES) 517,23 (M+H), 515,38 (M-H);
- 30 1-(7-metiltieno[3,2-d]pirimidin-4-il)-N³-(2-(3-(4-metilpiperazin-1-il)propen-1-il)piridin-5-il)-1H-1,2,4-triazol-3,5-diamina (sal de ácido trifluoroacético), compuesto n.º 123; ¹H RMN (DMSO-d₆, 300 MHz) 10,00 (s, 1H), 8,91 (s, 2H), 8,36-8,03 (m, 4H), 7,68 (d, 1 H), 6,81 (m, 1 H), 6,59 (m, 1H), 3,73 (m, 2H), 2,82 (m, 4H), 2,56-2,33 (m, 10H) ppm; EM (ES) 463,21 (M+H), 461,35 (M-H);
- 35 1-(7-metiltieno[3,2-d]pirimidin-4-il)-N³-(2-(3-(4-isopropilpiperazin-1-il)propen-1-il)piridin-5-il)-1H-1,2,4-triazol-3,5-diamina (sal de ácido trifluoroacético), compuesto n.º 124; ¹H RMN (DMSO-d₆, 300 MHz) 9,86 (s, 1H), 8,781 (s, 2H), 8,39-8,12 (m, 4H), 7,62 (d, 1H), 6,79 (m, 1H), 6,55 (m, 1 H), 3,70 (m, 2H), 2,81 (m, 2H), 2,56-2,39 (m, 10H), 1,05 (d, 6H) ppm; EM (ES) 491,23 (M+H);
- 40 1-(7-metiltieno[3,2-d]pirimidin-4-il)-N³-(2-(3-(4-ciclopentilpiperazin-1-il)propen-1-il)piridin-5-il)-1H-1,2,4-triazol-3,5-diamina (sal de ácido trifluoroacético), compuesto n.º 125; ¹H RMN (DMSO-d₆, 300 MHz) 10,43 (s, 1H), 8,91 (s, 2H), 8,43 (m, 1H), 8,35-8,10 (m, 3H), 7,64 (d, 1 H), 6,82 (d, 1 H), 6,61 (m, 1 H), 3,76 (m, 2H), 3,51 (m, 2H), 3,06 (m, 2H), 2,55-2,33 (m, 6H), 1,99 (m, 2H), 1,59 (m, 6H) ppm; EM (ES) 517,29 (M+H), 515,53 (M-H);
- 45 1-(7-metiltieno[3,2-d]pirimidin-4-il)-N³-(2-(3-(morfolin-4-il)propen-1-il)piridin-5-il)-1H-1,2,4-triazol-3,5-diamina (sal de ácido trifluoroacético), compuesto n.º 126; ¹H RMN (DMSO-d₆, 300 MHz) 9,89 (s, 1H), 8,88 (s, 2H), 8,35-8,11 (m, 4H), 7,78 (d, 1H), 6,79 (m, 1 H), 6,57 (m, 1H), 3,74 (m, 2H), 3,62 (m, 4H), 2,56-2,29 (m, 7H) ppm; EM (ES) 450,17 (M+H), 448,26 (M-H);
- 50 1-(7-metiltieno[3,2-d]pirimidin-4-il)-N³-(2-(3-(piperidin-1-il)propen-1-il)piridin-5-il)-1H-1,2,4-triazol-3,5-diamina (sal de ácido trifluoroacético), compuesto n.º 127; ¹H RMN (DMSO-d₆, 300 MHz) 9,94 (s, 1H), 8,45 (s a, 1H), 8,91 (s, 2H), 8,25-8,15 (m, 4H), 7,63 (d, 1H), 6,84 (d, 1 H), 6,60 (m, 1H), 3,90 (m, 2H), 3,42 (m, 2H), 2,92 (m, 2H), 2,52-2,43 (m, 6H), 1,81-1,25 (m, 3H) ppm; EM (ES) 446,30 (M+H);
- 55 1-(7-metiltieno[3,2-d]pirimidin-4-il)-N³-(2-(3-(4-(4-metilpiperazin-1-il)piperidin-1-il)propen-1-il)piridin-5-il)-1H-1,2,4-triazol-3,5-diamina (sal de ácido fórmico), compuesto n.º 128; ¹H RMN (DMSO-d₆, 300 MHz) 9,72 (s, 1H), 8,98 (m, 2H), 8,17 (m, 2H), 8,17-8,05 (m, 4H), 7,45 (d, 1 H), 6,65 (d, 2H), 3,21 (m, 3H), 2,98 (s, 3H), 2,60-2,07 (m, 12H), 1,79 (m, 2H), 1,46 (m, 3H), 1,13-1,04 (m, 2H) ppm; EM (ES) 546,26 (M+H), 544,37 (M-H);
- 60 1-(7-metiltieno[3,2-d]pirimidin-4-il)-N³-(2-(3-(4-piperidin-1-il)piperidin-1-il)propen-1-il)piridin-5-il)-1H-1,2,4-triazol-3,5-diamina (sal de ácido fórmico), compuesto n.º 129; ¹H RMN (DMSO-d₆, 300 MHz) 9,68 (s, 1H), 8,85 (m, 2H), 8,23 (m, 2H), 8,11-8,01 (m, 4H), 7,39 (d, 1H), 6,65 (d, 2H), 3,26 (m, 3H), 2,64-2,05 (m, 12H), 1,81 (m, 2H), 1,43 (m, 3H), 1,15-1,07 (m, 4H) ppm; EM (ES) 531,27 (M+H), 529,24 (M-H); 1-(6-fenilpirimidin-4-il)-N³-(3-metil-2-(4-pirrolidin-1-il)piperidin-1-il)piridin-5-il)-1H-1,2,4-triazol-3,5-diamina (sal de ácido trifluoroacético), compuesto n.º 130; ¹H-RMN (DMSO-d₆, 300 MHz) 9,30 (s a, 1H), 9,00 (s, 1H), 8,46 (s, 1 H), 8,16-8,14 (m, 2H), 7,96 (s, 1H), 7,93 (s a, 2H), 7,79 (s, 1H), 7,60-7,57 (m, 3H), 3,37 (m, 4H), 3,12-3,08 (m, 4H), 2,75 (t, 1 H), 2,15-2,02 (m, 4H), 1,86-1,73 (m, 4H) ppm; EM (ES) 497,22 (M+H);
- 65 1-(2-cloro-7-metiltieno[3,2-d]pirimidin-4-il)-N³-(2-(4-(piperidin-1-ilmetil)piperidin-1-il)pirimidin-5-il)-1H-1,2,4-triazol-3,5-diamina (sal de ácido bis trifluoroacético), compuesto n.º 131; ¹H RMN (CDCl₃+CD₃OD, 300 MHz) 7,86 (s, 1H), 7,44 (m, 4H), 4,70 (m, 2H), 3,60 (m, 2H), 2,96 (m, 4H), 2,80 (m, 2H), 2,48 (s, 3H), 2,14 (m, 1 H), 1,93 (m, 6H), 1,33 (m, 4H); EM (ES) 540,14 (M+H); y
1-(2-cloro-7-metiltieno[3,2-d]pirimidin-4-il)-N³-(6-(dimetilaminometil)carbonil-5,6,7,8-tetrahidro-1,6-naftiridin-3-il)-1H-1,2,4-triazol-3,5-diamina, compuesto n.º 134.

ENSAYO DE LOS COMPUESTOS DE LA INVENCION

Los compuestos de la invención se ensayaron en el siguiente ensayo para determinar su capacidad de inhibir la actividad de Axl.

5

ENSAYO DE WESTERN INTRACELULAR DE FOSFO-AKT

REACTIVOS Y TAMPONES:

10 Placa de cultivo celular: placa de ensayo de 96 pocillos (Coming 3610), blanca, fondo transparente, tratada para cultivo tisular.

Células: células Hela

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

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

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

Entrecruzamiento con anticuerpo frente a Axl:

20

1º: Anti-Axl de ratón (R&D, MAB154).

2º: IgG anti-ratón de cabra AffiniPure conjugada con Biotina-SP (H+L) (Jackson ImmunoResearch n.º 115-065-003).

25

Tampón de fijación: formaldehído al 4 % en PBS.

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

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

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

30

Anticuerpo primario: Anticuerpo fosfo-Akt anti-humano de conejo (Cell Signaling 9271): 1 × 250 diluido en tampón de bloqueo.

Anticuerpo secundario: secundario anti-conejo de cabra conjugado con HRP (peroxidasa de rábano picante), solución madre: Jackson ImmunoResearch (HRP anti-conejo de cabra, n.º 111-035-144) diluido 1:1 en glicerol, almacenar a -20 °C. Solución de trabajo: disolución 1 × 2000 de solución madre en tampón de bloqueo.

35

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

Solución de cristal Violeta: solución madre: cristal violeta al 2,5 % en metanol, filtrado y mantenido a temperatura ambiente. 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.

40

MÉTODOS:

Día 1:

45

Una placa TC (tratada para cultivo tisular) de 96 pocillos se revistió con 10 µg/ml de poli-L-lisina a 37 °C durante 30 min, se lavó dos veces con PBS y antes de que se añadieran las células se secó al aire durante 5 minutos. Se sembraron células HeLa a 10000 células/pocillo y las células se privaron en 100 µl de medio de privación que contenía Axl/Fc durante 24 horas.

50

Día 2:

Las células se pretrataron con compuestos de ensayo mediante la adición de 100 µl de compuesto de ensayo 2X al medio de privación sobre las células. Las células se incubaron a 37 °C durante 1 hora antes de la estimulación.

55

Las células se estimularon mediante la reticulación del Axl-anticuerpo como se indica a continuación: se preparó una mezcla de anticuerpo Axl 1º/2º 5X (37,5 µg/ml 1º/100 µg/ml 2º) en medio de privación y se rotó a 4 °C mezclando homogéneamente durante 1-2 horas para la agregación. La mezcla resultante se calentó a 37 °C. Se añadieron 50 µl de Axl 1º/2º 5X de agregado de anticuerpo a las células y las células se incubaron a 37 °C durante 5 min.

60

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

65

Las células se lavaron con un tampón de lavado de placa para retirar la solución de formaldehído. La placa se sacudió para retirar el exceso de tampón de lavado y se le dieron unos golpecitos sobre toallas de papel. Se añadió tampón de inactivación (100 µl) a cada pocillo y las células se incubaron a temperatura ambiente durante 20 minutos

sin agitación.

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

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

Día 3:

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

El anticuerpo secundario se retiró mediante el lavado de las células una vez con tampón de lavado, una vez con PBS mediante lavador de placas. El PBS se retiró de la placa y el reactivo quimioluminiscente (80 µl: 40 µl de A y 40 µl de B) se añadió a cada pocillo a temperatura ambiente.

La quimioluminiscencia resultante se leyó con un Luminómetro a los 10 minutos para minimizar los cambios en la intensidad de la señal. Después de la lectura de la quimioluminiscencia, las células se lavaron 1 vez con tampón de lavado y una vez con PBS mediante lavador de placas. A la placa se le dieron golpecitos sobre toallas de papel 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 cristal violeta (60 µl) a cada pocillo y las células se incubaron a temperatura ambiente durante 30 min. La solución de cristal violeta se retiró y los pocillos se aclararon con PBS, después se lavaron 3 veces con PBS (200 µl) durante 5 minutos cada uno.

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

La absorbancia se leyó a 590 nm en un fotospectrómetro Wallac. Las lecturas a 590 nm indicaron el número relativo de células en cada pocillo. Después, este número relativo de células se usó 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 ensayaron en el ensayo anterior, se muestran en las siguientes Tablas 1-2 en la que el nivel de actividad (es decir, la CI_{50}) para cada compuesto se indica en cada tabla. Los números de los compuestos en las Tablas se refieren a los compuestos desvelados en el presente documento que se preparan mediante los métodos desvelados en el presente documento:

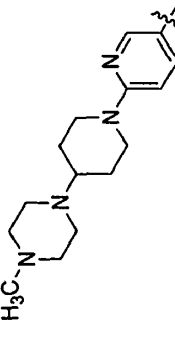
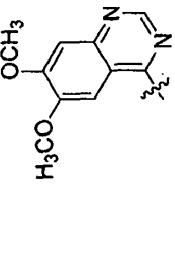
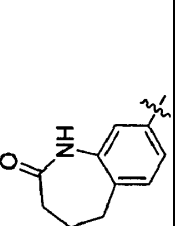
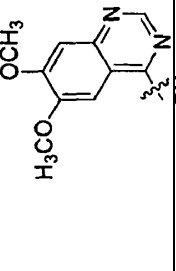
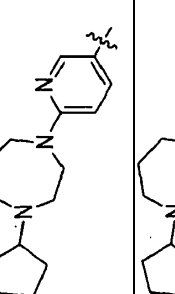
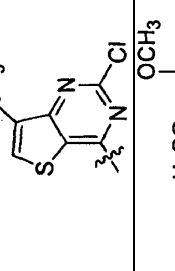
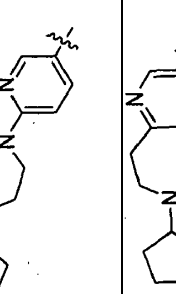
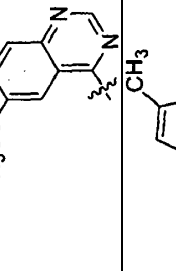
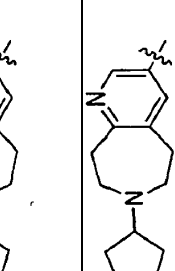
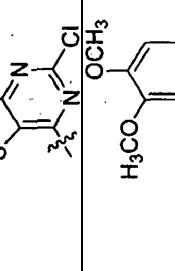
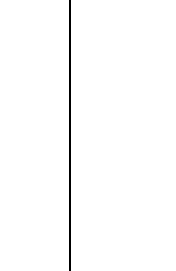
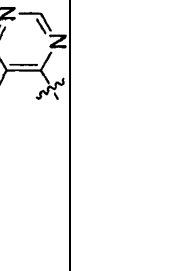
Tabla 1

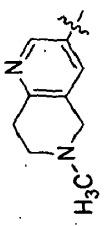
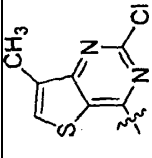
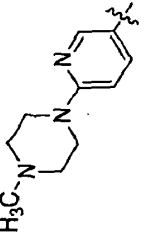
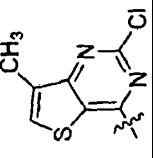
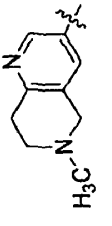
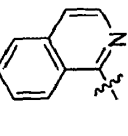
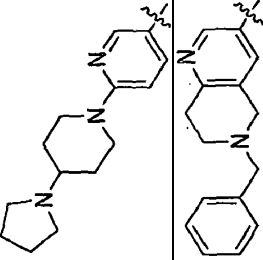
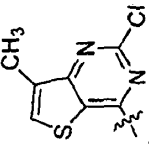
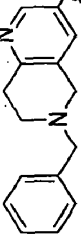
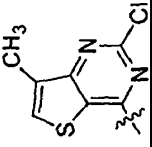
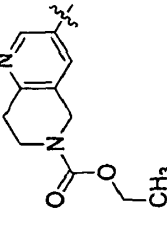
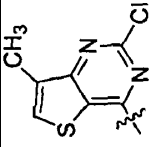
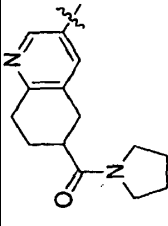
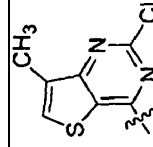
Actividad de IC_{50} :

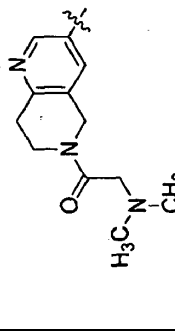
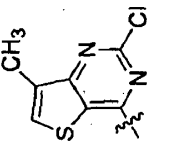
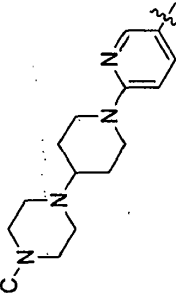
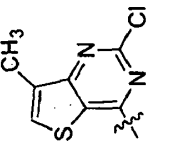
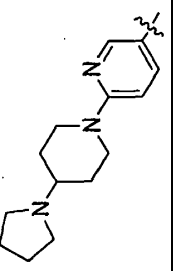
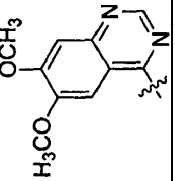
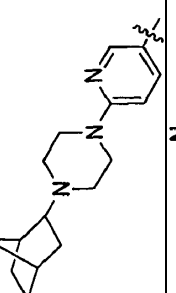
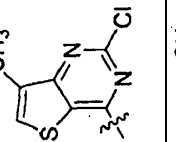
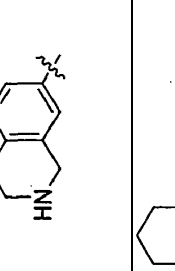
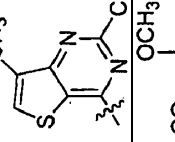
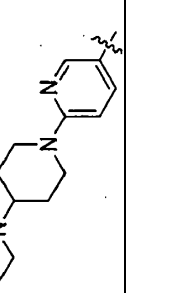
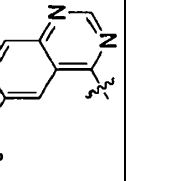
A = < 1 μ M
 B = de 1 a 10 μ M
 C = > 10 a 20 μ M
 D = > 20 μ M

(1a)

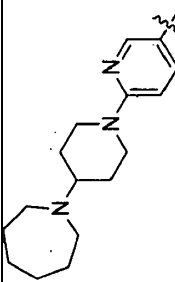
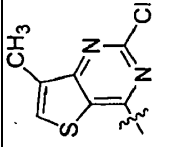
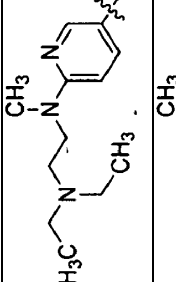
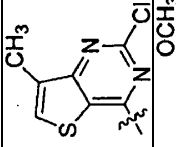
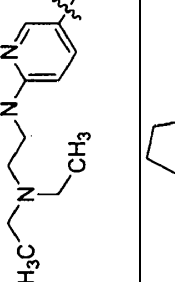
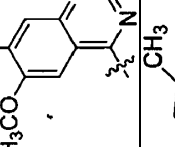
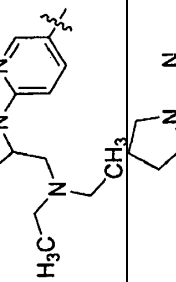
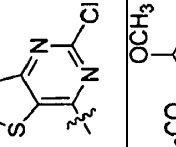
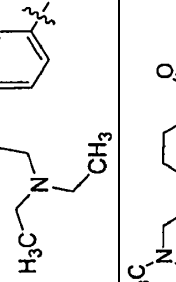
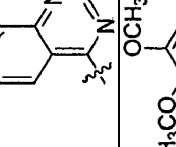
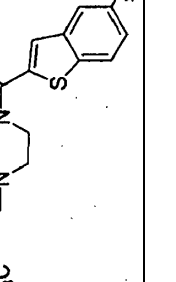
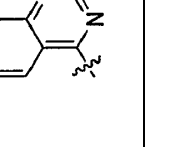
Compuesto n.º	Nombre del compuesto	R ¹	R ²	R ³	R ⁴	R ⁵	IC ₅₀
1	1-(isoquinolin-1-il)-N ² -(2-(pirrolidin-1-ilmetil)benzo[dioxazol-5-il])-1H-1,2,4-triazol-3,5-diamina	H			H	H	B
2	1-(6-cloroquinazolin-4-il)-N ² -(2-(pirrolidin-1-ilmetil)benzo[dioxazol-5-il])-1H-1,2,4-triazol-3,5-diamina	H			H	H	B
6	1-(6,7-dimetoxiquinazolin-4-il)-N ² -(6-(4-(biciclo[2.2.1]heptan-2-il)piperazin-1-il)piridin-3-il)-1H-1,2,4-triazol-3,5-diamina	H			H	H	A
7	1-(isoquinolin-1-il)-N ² -(6-(4-(biciclo[2.2.1]heptan-2-il)piperazin-1-il)piridin-3-il)-1H-1,2,4-triazol-3,5-diamina	H			H	H	A

Compuesto n.º	Nombre del compuesto	R ¹	R ²	R ³	R ⁴	R ⁵	IC ₅₀
8	1-(6,7-dimetoxiquinazolin-4-il)-N ² -(6-(4-(4-metilpiperazin-1-il)piperidin-1-il)piridin-3-il)-1 <i>H</i> -1,2,4-triazol-3,5-diamina	H			H	H	A
9	1-(6,7-dimetoxiquinazolin-4-il)-N ² -(4,5-dihidro-1 <i>H</i> -benzo[b]azepin-2(3 <i>H</i>)-on-8-il)-1 <i>H</i> -1,2,4-triazol-3,5-diamina	H			H	H	B
10	1-(2-cloro-7-metiltieno[3,2-d]pirimidin-4-il)-N ² -(6-(4-ciclopentil-1,4-diazepan-1-il)piridin-3-il)-1 <i>H</i> -1,2,4-triazol-3,5-diamina	H			H	H	A
11	1-(6,7-dimetoxiquinazolin-4-il)-N ² -(6-(4-ciclopentil-1,4-diazepan-1-il)piridin-3-il)-1 <i>H</i> -1,2,4-triazol-3,5-diamina	H			H	H	A
12	1-(2-cloro-7-metiltieno[3,2-d]pirimidin-4-il)-N ² -(7-ciclopentil-6,7,8,9-tetrahidro-5 <i>H</i> -pirido[3,2-d]azepin-3-il)-1 <i>H</i> -1,2,4-triazol-3,5-diamina	H			H	H	B
13	1-(6,7-dimetoxiquinazolin-4-il)-N ² -(7-ciclopentil-6,7,8,9-tetrahidro-5 <i>H</i> -pirido[3,2-d]azepin-3-il)-1 <i>H</i> -1,2,4-triazol-3,5-diamina	H			H	H	A

Compuesto n.º	Nombre del compuesto	R ¹	R ²	R ³	R ⁴	R ⁵	IC ₅₀
14	1-(2-cloro-7-metiltieno[3,2-d]pirimidin-4-il)-N ³ -(6-metil-5,6,7,8-tetrahidro-1,6-naftiridin-3-il)-1H-1,2,4-triazol-3,5-diamina	H			H	H	D
15	1-(2-cloro-7-metiltieno[3,2-d]pirimidin-4-il)-N ³ -(6-(4-metilpiperazin-1-il)piridin-3-il)-1H-1,2,4-triazol-3,5-diamina	H			H	H	A
16	1-(isoquinolin-1-il)-N ³ -(6-metil-5,6,7,8-tetrahidro-1,6-naftiridin-3-il)-1H-1,2,4-triazol-3,5-diamina	H			H	H	A
17	1-(2-cloro-7-metiltieno[3,2-d]pirimidin-4-il)-N ³ -(6-(4-(pirrolidin-1-il)piperidin-1-il)piridin-3-il)-1H-1,2,4-triazol-3,5-diamina	H			H	H	A
18	1-(2-cloro-7-metiltieno[3,2-d]pirimidin-4-il)-N ³ -(6-bencil-5,6,7,8-tetrahidro-1,6-naftiridin-3-il)-1H-1,2,4-triazol-3,5-diamina	H			H	H	C
19	1-(2-cloro-7-metiltieno[3,2-d]pirimidin-4-il)-N ³ -(6-(etilcarboxi)-5,6,7,8-tetrahidro-1,6-naftiridin-3-il)-1H-1,2,4-triazol-3,5-diamina	H			H	H	D
20	1-(2-cloro-7-metiltieno[3,2-d]pirimidin-4-il)-N ³ -(6-(pirrolidin-1ilcarbonil)-5,6,7,8-tetrahidroquinolin-3-il)-1H-1,2,4-triazol-3,5-diamina	H			H	H	A

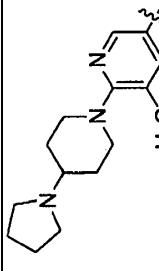
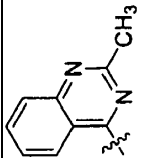
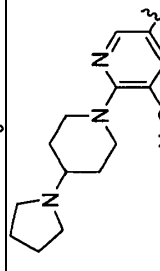
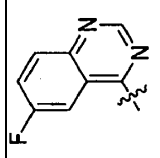
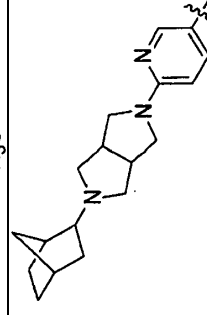
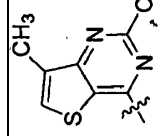
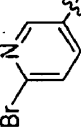
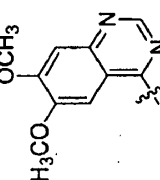
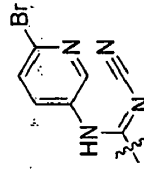
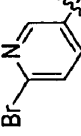
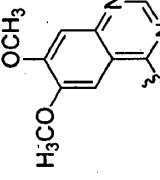
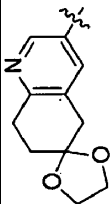
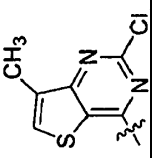
Compuesto n.º	Nombre del compuesto	R ¹	R ²	R ³	R ⁴	R ⁵	IC ₅₀
21	1-(2-cloro-7-metiltieno[3,2-d]pirimidin-4-il)-N ² -(6-(dimetilaminometilcarbonyl)-5,6,7,8-tetrahydro-1,6-naftiridin-3-il)-1H-1,2,4-triazol-3,5-diamina	H			H	H	A
22	1-(2-cloro-7-metiltieno[3,2-d]pirimidin-4-il)-N ² -(6-(4-(4-metilpiperazin-1-il)piperidin-1-il)piridin-3-il)-1H-1,2,4-triazol-3,5-diamina	H			H	H	A
23	1-(6,7-dimetoxiquinazolin-4-il)-N ² -(6-(4-pirrolidin-1-il)piperidin-1-il)piridin-3-il)-1H-1,2,4-triazol-3,5-diamina	H			H	H	A
24	1-(2-cloro-7-metiltieno[3,2-d]pirimidin-4-il)-N ² -(6-(4-(biciclo[2.2.1]heptan-2-il)piperazin-1-il)piridin-3-il)-1H-1,2,4-triazol-3,5-diamina	H			H	H	A
25	1-(2-cloro-7-metiltieno[3,2-d]pirimidin-4-il)-N ² -(5,6,7,8-tetrahydro-1,6-naftiridin-3-il)-1H-1,2,4-triazol-3,5-diamina	H			H	H	A
27	1-(6,7-dimetoxiquinazolin-4-il)-N ² -(6-(4-piperidin-1-il)piperidin-1-il)piridin-3-il)-1H-1,2,4-triazol-3,5-diamina	H			H	H	A

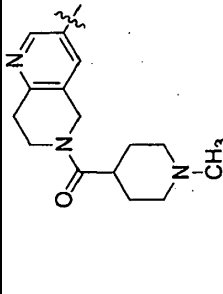
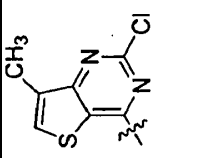
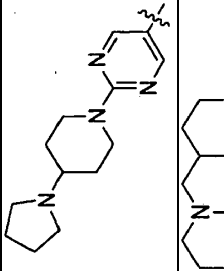
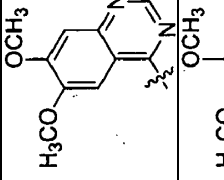
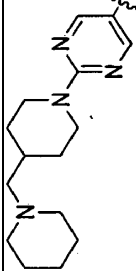
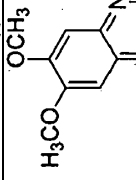
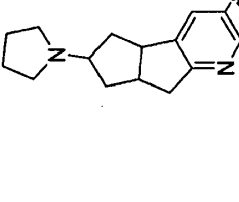
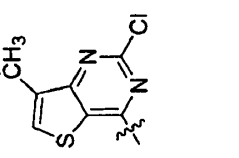
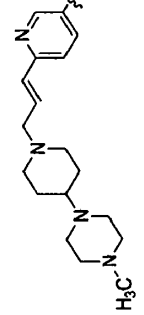
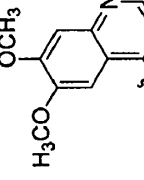
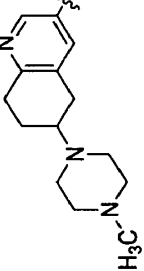
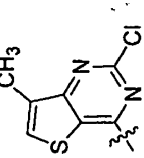
Compuesto n.º	Nombre del compuesto	R ¹	R ²	R ³	R ⁴	R ⁵	IC ₅₀
28	1-(2-cloro-7-metiltieno[3,2-d]pirimidin-4-il)-N ³ -(6-(4-piperidin-1-il)piperidin-1-il)piridin-3-il)-1H-1,2,4-triazol-3,5-diamina	H			H	H	A
29	1-(2-cloro-7-metiltieno[3,2-d]pirimidin-4-il)-N ² -(6-(2-(dimetilamino)-1-oxetilamino)-5,6,7,8-tetrahidroquinolin-3-il)-1H-1,2,4-triazol-3,5-diamina	H			H	H	A
30	1-(2-cloro-7-metiltieno[3,2-d]pirimidin-4-il)-N ² -(6-amino-5,6,7,8-tetrahidroquinolin-3-il)-1H-1,2,4-triazol-3,5-diamina	H			H	H	A
31	1-(isoquinolin-1-il)-N ² -(6-(4-metilpiperazin-1-il)piridin-3-il)-1H-1,2,4-triazol-3,5-diamina	H			H	H	A
32	1-(2-cloro-7-metiltieno[3,2-d]pirimidin-4-il)-N ³ -(1H-pirrolol[2,3-b]piridin-5-il)-1H-1,2,4-triazol-3,5-diamina	H			H	H	A
33	1-(2-cloro-7-metiltieno[3,2-d]pirimidin-4-il)-N ² -(6-(4-(pirrolidin-1-ilmetil)piperidin-1-il)piridin-3-il)-1H-1,2,4-triazol-3,5-diamina	H			H	H	A
34	1-(6,7-dimetoxiquinazolin-4-il)-N ² -(6-(4-(pirrolidin-1-ilmetil)piperidin-1-il)piridin-3-il)-1H-1,2,4-triazol-3,5-diamina	H			H	H	A

Compuesto n.º	Nombre del compuesto	R ¹	R ²	R ³	R ⁴	R ⁵	IC ₅₀
35	1-(2-cloro-7-metiltieno[3,2-d]pirimidin-4-il)-N ² -(6-(4-(azepan-1-il)piperidin-1-il)piridin-3-il)-1H-1,2,4-triazol-3,5-diamina	H			H	H	A
36	1-(2-cloro-7-metiltieno[3,2-d]pirimidin-4-il)-N ² -(6-(diethylaminoetilmetilamino)piridin-3-il)-1H-1,2,4-triazol-3,5-diamina	H			H	H	A
37	1-(6,7-dimetoxiquinazolin-4-il)-N ² -(6-(diethylaminoetilmetilamino)piridin-3-il)-1H-1,2,4-triazol-3,5-diamina	H			H	H	A
38	1-(2-cloro-7-metiltieno[3,2-d]pirimidin-4-il)-N ² -(6-(2-diethylaminometilpirolidin-1-il)piridin-3-il)-1H-1,2,4-triazol-3,5-diamina	H			H	H	A
39	1-(6,7-dimetoxiquinazolin-4-il)-N ² -(6-(2-diethylaminometilpirolidin-1-il)piridin-3-il)-1H-1,2,4-triazol-3,5-diamina	H			H	H	A
40	1-(6,7-dimetoxiquinazolin-4-il)-N ² -(2-(1-(4-(2-(dimetilamino)etil)piperazin-1-il)oxometil)benzo[b]tiofen-5-il)-1H-1,2,4-triazol-3,5-diamina	H			H	H	B

Compuesto n.º	Nombre del compuesto	R ¹	R ²	R ³	R ⁴	R ⁵	IC ₅₀
41	1-(2-cloro-7-metiltieno[3,2-d]pirimidin-4-il)-N ² -(6-(4-(pirrolidin-1-il)piperidin-1-il)-5-metilpiridin-3-il)-1 <i>H</i> -1,2,4-triazol-3,5-diamina	H			H	H	A
42	1-(6,7-dimetoxiquinazolin-4-il)-N ² -(6-(4-(pirrolidin-1-il)piperidin-1-il)-5-metilpiridin-3-il)-1 <i>H</i> -1,2,4-triazol-3,5-diamina	H			H	H	A
43	1-(fenantridin-6-il)-N ² -(6-(4-(pirrolidin-1-il)piperidin-1-il)-5-metilpiridin-3-il)-1 <i>H</i> -1,2,4-triazol-3,5-diamina	H			H	H	A
44	1-(2-cloro-7-metiltieno[3,2-d]pirimidin-4-il)-N ² -(6-(3-dietilaminopirrolidin-1-il)piridin-3-il)-1 <i>H</i> -1,2,4-triazol-3,5-diamina	H			H	H	A
45	1-(6,7-dimetoxiquinazolin-4-il)-N ² -(6-(3-dietilaminopirrolidin-1-il)piridin-3-il)-1 <i>H</i> -1,2,4-triazol-3,5-diamina	H			H	H	A
46	1-(2-cloro-7-metiltieno[3,2-d]pirimidin-4-il)-N ² -(6-(4-(bicyclo[2,2,1]heptan-2-il)-1,4-diazepan-1-il)piridin-3-il)-1 <i>H</i> -1,2,4-triazol-3,5-diamina	H			H	H	A

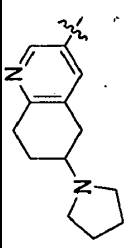
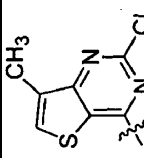
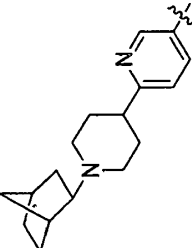
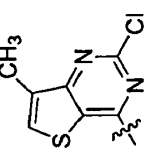
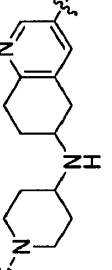
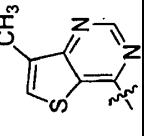
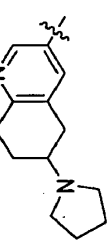
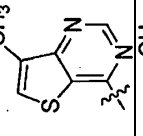
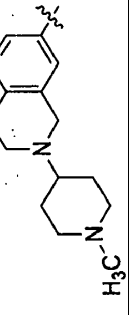
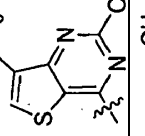
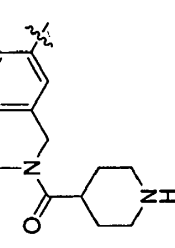
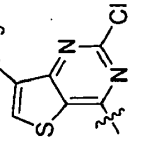
Compuesto n.º	Nombre del compuesto	R ¹	R ²	R ³	R ⁴	R ⁵	IC ₅₀
47	1-(6,7-dimetoxiquinazolin-4-il)-N ³ -(6-(4-(bencilo[2.2.1]heptan-2-il)-1,4-diazepan-1-il)piridin-3-il)-1H-1,2,4-triazol-3,5-diamina	H			H	H	A
48	1-(2-cloro-7-metiltieno[3,2-d]pirimidin-4-il)-N ² -(6-(4-ciclopropilmetilpiperazin-1-il)piridin-3-il)-1H-1,2,4-triazol-3,5-diamina	H			H	H	A
50	1-(2-cloro-7-metiltieno[3,2-d]pirimidin-4-il)-N ³ -(6-(2-dimetilaminoetil)-5,6,7,8-tetrahidro-1,6-naftiridin-3-il)-1H-1,2,4-triazol-3,5-diamina	H			H	H	A
51	1-(2-cloro-7-metiltieno[3,2-d]pirimidin-4-il)-N ² -(6-(1-metilpiperidin-4-ilamino)-5,6,7,8-tetrahidroquinolin-3-il)-1H-1,2,4-triazol-3,5-diamina	H			H	H	A
52	1-(2-cloro-7-metiltieno[3,2-d]pirimidin-4-il)-N ² -(6-ciclopentil-5,6,7,8-tetrahidro-1,6-naftiridin-3-il)-1H-1,2,4-triazol-3,5-diamina	H			H	H	A
53	1-(furo[3,2-c]piridin-4-il)-N ² -(6-(4-(pirrolidin-1-il)piperidin-1-il)-5-metilpiridin-3-il)-1H-1,2,4-triazol-3,5-diamina	H			H	H	A
54	1-(6,7-dihidro-5H-ciclopenta[4,5]tieno[2,3-d]pirimidin-4-il)-N ² -(6-(4-(pirrolidin-1-il)piperidin-1-il)-5-metilpiridin-3-il)-1H-1,2,4-triazol-3,5-diamina	H			H	H	A

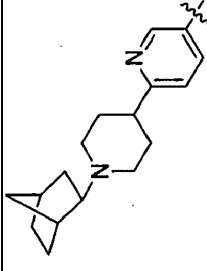
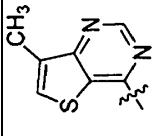
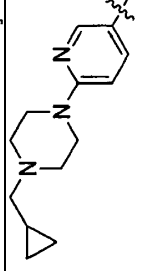
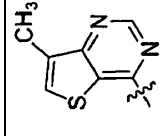
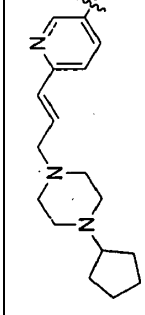
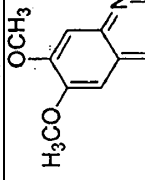
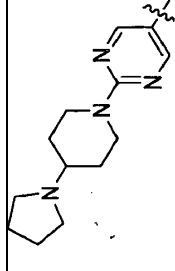
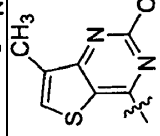
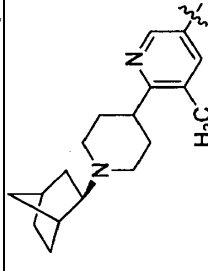
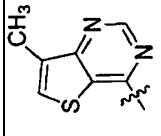
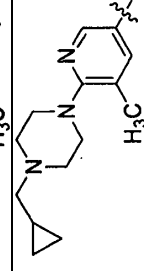
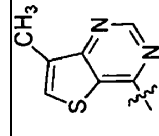
Compuesto n.º	Nombre del compuesto	R ¹	R ²	R ³	R ⁴	R ⁵	IC ₅₀
55	1-(2-metilquinazolin-4-il)-N ³ -(6-(4-(pirrolidin-1-il)piperidin-1-il)-5-metilpiperidin-3-il)-1H-1,2,4-triazol-3,5-diamina	H			H	H	A
56	1-(6-fluoroquinazolin-4-il)-N ² -(6-(4-(pirrolidin-1-il)piperidin-1-il)-5-metilpiperidin-3-il)-1H-1,2,4-triazol-3,5-diamina	H			H	H	A
57	1-(2-cloro-7-metilieno[3,2-d]pirimidin-4-il)-N ² -(6-(5-biciclo[2.2.1]heptan-2-il)-octahidropirrol[3,4-c]pirrol)piridin-3-il)-1H-1,2,4-triazol-3,5-diamina	H			H	H	A
58	1-(6,7-dimetoxiquinazolin-4-il)-N ² -(6-bromopiridin-3-il)-5-(3-(6-bromopiridin-3-il)-2-cianoguanadino)-1H-1,2,4-triazol-3-amina	H				H	B
59	1-(6,7-dimetoxiquinazolin-4-il)-N ² -(6-bromopiridin-3-il)-1H-1,2,4-triazol-3,5-diamina	H			H	H	D
60	1-(2-cloro-7-metilieno[3,2-d]pirimidin-4-il)-N ² -(7',8'-dihidro-5H-spiro[1,3]dioxolan-2,6'-quinolin)-3-il)-1H-1,2,4-triazol-3,5-diamina	H			H	H	A

Compuesto n.º	Nombre del compuesto	R ¹	R ²	R ³	R ⁴	R ⁵	IC ₅₀
61	1-(2-cloro-7-metiltieno[3,2-d]pirimidin-4-il)-N ² -(6-(1-metilpiperidin-4-ilcarbonil)-5,6,7,8-tetrahidro-1,6-naftiridin-3-il)-1H-1,2,4-triazol-3,5-diamina	H			H	H	A
62	1-(6,7-dimetoxiquinazolin-4-il)-N ² -(2-(4-pirrolidin-1-il)piperidin-1-il)pirimidin-5-il)-1H-1,2,4-triazol-3,5-diamina	H			H	H	D
63	1-(6,7-dimetoxiquinazolin-4-il)-N ² -(4-piperidin-1-ilmetilpiperidin-1-il)pirimidin-5-il)-1H-1,2,4-triazol-3,5-diamina	H			H	H	B
64	1-(2-cloro-7-metiltieno[3,2-d]pirimidin-4-il)-N ² -(6-(pirrolidin-1-il)-4b,5,6,7,7a,8-hexahidropentaleno[2,1-b]piridin-3-il)-1H-1,2,4-triazol-3,5-diamina	H			H	H	A
65	1-(6,7-dimetoxiquinazolin-4-il)-N ² -(6-(3-(4-(4-metilpiperazin-1-il)piperidin-1-il)propenil)piridin-3-il)-1H-1,2,4-triazol-3,5-diamina	H			H	H	A
66	1-(2-cloro-7-metiltieno[3,2-d]pirimidin-4-il)-N ² -(6-(4-metilpiperazin-1-il)-5,6,7,8-tetrahydroquinolin-3-il)-1H-1,2,4-triazol-3,5-diamina	H			H	H	A

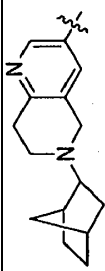
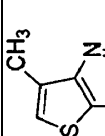
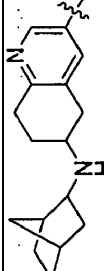
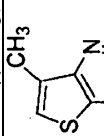
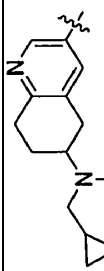
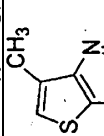
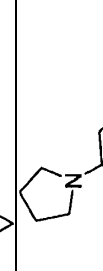
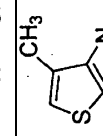
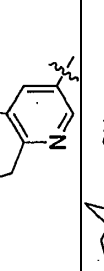
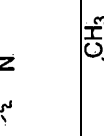
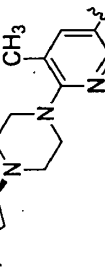
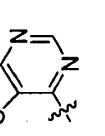
Compuesto n.º	Nombre del compuesto	R ¹	R ²	R ³	R ⁴	R ⁵	IC ₅₀
67	1-(6,7-dimetoxiquinazolin-4-il)-N ³ -(6-(3-(4-piperidin-1-il)piperidin-1-il)propenil)piridin-3-il)-1H-1,2,4-triazol-3,5-diamina	H			H	H	A
68	1-(2-cloro-7-metiltieno[3,2-d]pirimidin-4-il)-N ³ -(6-(4-ciclopropilpiperazin-1-il)piridin-3-il)-1H-1,2,4-triazol-3,5-diamina	H			H	H	A
69	1-(6,7-dimetoxiquinazolin-4-il)-N ³ -(6-(3-(4-dimetilaminopiperidin-1-il)propenil)piridin-3-il)-1H-1,2,4-triazol-3,5-diamina	H			H	H	A
70	1-(2-cloro-7-metiltieno[3,2-d]pirimidin-4-il)-N ³ -(6-(6-ciclopentitiamino-5,6,7,8-tetrahydroquinolin-3-il)-1H-1,2,4-triazol-3,5-diamina	H			H	H	A
71	1-(2-cloro-7-metiltieno[3,2-d]pirimidin-4-il)-N ³ -(5-metil-6-(4-biciclo[2.2.1]heptan-2-il)piperazin-1-il)piridin-3-il)-1H-1,2,4-triazol-3,5-diamina	H			H	H	A
72	1-(7-metiltieno[3,2-d]pirimidin-4-il)-N ³ -(5-metil-6-(4-biciclo[2.2.1]heptan-2-il)piperazin-1-il)piridin-3-il)-1H-1,2,4-triazol-3,5-diamina	H			H	H	A

Compuesto n.º	Nombre del compuesto	R ¹	R ²	R ³	R ⁴	R ⁵	IC ₅₀
73	1-(7-metilieno[3,2-d]pirimidin-4-il)-N ² -(6-(4-(1S,2S,4R)-biciclo[2.2.1]heptan-2-il)piperazin-1-il)piridin-3-il)-1H-1,2,4-triazol-3,5-diamina	H			H	H	A
77	1-(2-cloro-7-metilieno[3,2-d]pirimidin-4-il)-N ² -(7-(pirrolidin-1-il)-6,7,8,9-tetrahidro-5H-ciclohepta[b]piridin-3-il)-1H-1,2,4-triazol-3,5-diamina	H			H	H	A
78	1-(6,7-dimetoxiquinazolin-4-il)-N ² -(6-(3-(3-(dietilamino)pirrolidin-1-il)propenil)piridin-3-il)-1H-1,2,4-triazol-3,5-diamina	H			H	H	A
79	1-(6,7-dimetoxiquinazolin-4-il)-N ² -(6-(3-(3-(dimetilamino)pirrolidin-1-il)propenil)piridin-3-il)-1H-1,2,4-triazol-3,5-diamina	H			H	H	A
80	1-(6,7-dimetoxiquinazolin-4-il)-N ² -(6-(3-(4-piperidin-1-il)propenil)piridin-3-il)-1H-1,2,4-triazol-3,5-diamina	H			H	H	A
81	1-(6,7-dimetoxiquinazolin-4-il)-N ² -(6-(3-(4-pirrolidin-1-il)piperidin-1-il)propenil)piridin-3-il)-1H-1,2,4-triazol-3,5-diamina	H			H	H	A

Compuesto n.º	Nombre del compuesto	R ¹	R ²	R ³	R ⁴	R ⁵	IC ₅₀
82	1-(2-cloro-7-metiltieno[3,2-d]pirimidin-4-il)-N ³ -(6-pirrolidin-1-il-5,6,7,8-tetrahydroquinolin-3-il)-1H-1,2,4-triazol-3,5-diamina	H			H	H	A
83	1-(2-cloro-7-metiltieno[3,2-d]pirimidin-4-il)-N ³ -(6-(1-biciclo[2.2.1]heptan-2-il)piperidin-4-il)piridin-3-il)-1H-1,2,4-triazol-3,5-diamina	H			H	H	A
84	1-(7-metiltieno[3,2-d]pirimidin-4-il)-N ² -(6-(1-metilpiperidin-4-ilamino)-5,6,7,8-tetrahydroquinolin-3-il)-1H-1,2,4-triazol-3,5-diamina	H			H	H	A
85	1-(7-metiltieno[3,2-d]pirimidin-4-il)-N ² -(6-pirrolidin-1-il-5,6,7,8-tetrahydroquinolin-3-il)-1H-1,2,4-triazol-3,5-diamina	H			H	H	A
86	1-(2-cloro-7-metiltieno[3,2-d]pirimidin-4-il)-N ² -(6-(1-metilpiperidin-4-il)-5,6,7,8-tetrahidro-1,6-naftiridin-3-il)-1H-1,2,4-triazol-3,5-diamina	H			H	H	A
87	1-(2-cloro-7-metiltieno[3,2-d]pirimidin-4-il)-N ² -(6-(piperidin-4-ilcarbonil)-5,6,7,8-tetrahidro-1,6-naftiridin-3-il)-1H-1,2,4-triazol-3,5-diamina	H			H	H	D

Compuesto n.º	Nombre del compuesto	R ¹	R ²	R ³	R ⁴	R ⁵	IC ₅₀
88	1-(7-metilieno[3,2-d]pirimidin-4-il)-N ² -(6-(1-biciclo[2.2.1]heptan-2-il)piperidin-4-il)piridin-3-il)-1H-1,2,4-triazol-3,5-diamina	H			H	H	A
89	1-(7-metilieno[3,2-d]pirimidin-4-il)-N ² -(6-(4-(ciclopropilmetil)piperazin-1-il)piridin-3-il)-1H-1,2,4-triazol-3,5-diamina	H			H	H	A
90	1-(6,7-dimetoxiquinazolin-4-il)-N ² -(6-(3-(4-ciclopentil)piperazin-1-il)propenil)piridin-3-il)-1H-1,2,4-triazol-3,5-diamina	H			H	H	A
91	1-(2-cloro-7-metilieno[3,2-d]pirimidin-4-il)-N ² -(2-(4-pirrolidin-1-il)piperidin-1-il)pirimidin-5-il)-1H-1,2,4-triazol-3,5-diamina	H			H	H	A
93	1-(7-metilieno[3,2-d]pirimidin-4-il)-N ² -(6-(1-(biciclo[2.2.1]heptan-2-il)-5-metilpiperidin-4-il)piridin-3-il)-1H-1,2,4-triazol-3,5-diamina	H			H	H	A
94	1-(7-metilieno[3,2-d]pirimidin-4-il)-N ² -(6-(4-(ciclopropilmetil)piperazin-1-il)-5-metilpiridin-3-il)-1H-1,2,4-triazol-3,5-diamina	H			H	H	A

Compuesto n.º	Nombre del compuesto	R ¹	R ²	R ³	R ⁴	R ⁵	IC ₅₀
95	1-(2-cloro-7-metilieno[3,2-d]pirimidin-4-il)-N ² -(6-(4-(ciclopropilmetil)pirazin-1-il)-5-metilpiridin-3-il)-1H-1,2,4-triazol-3,5-diamina	H			H	H	A
96	1-(7-metilieno[3,2-d]pirimidin-4-il)-N ² -(6-(1-metilpiperidin-4-il)carbonil-5,6,7,8-tetrahidro-1,6-naftiridin-3-il)-1H-1,2,4-triazol-3,5-diamina	H			H	H	A
97	1-(7-metilieno[3,2-d]pirimidin-4-il)-N ² -(6-ciclopentil-5,6,7,8-tetrahidro-1,6-naftiridin-3-il)-1H-1,2,4-triazol-3,5-diamina	H			H	H	A
98	1-(7-metilieno[3,2-d]pirimidin-4-il)-N ² -(6-(1-metilpiperidin-4-il)carbonilamino-5,6,7,8-tetrahidroquinolin-3-il)-1H-1,2,4-triazol-3,5-diamina	H			H	H	A
99	1-(7-metilieno[3,2-d]pirimidin-4-il)-N ² -(6-ciclopentilamino-5,6,7,8-tetrahidroquinolin-3-il)-1H-1,2,4-triazol-3,5-diamina	H			H	H	A
100	1-(2-cloro-7-metilieno[3,2-d]pirimidin-4-il)-N ² -(6-ciclohexilamino-5,6,7,8-tetrahidroquinolin-3-il)-1H-1,2,4-triazol-3,5-diamina	H			H	H	A
101	1-(2-cloro-7-metilieno[3,2-d]pirimidin-4-il)-N ² -(6-ciclopropilmetil-5,6,7,8-tetrahidro-1,6-naftiridin-3-il)-1H-1,2,4-triazol-3,5-diamina	H			H	H	A

Compuesto n.º	Nombre del compuesto	R ¹	R ²	R ³	R ⁴	R ⁵	IC ₅₀
102	1-(2-cloro-7-metiltieno[3,2-d]pirimidin-4-il)-N ³ -(6-biciclo[2.2.1]heptan-2-il-5,6,7,8-tetrahidro-1,6-naftiridin-3-il)-1 <i>H</i> -1,2,4-triazol-3,5-diamina	H			H	H	A
103	1-(2-cloro-7-metiltieno[3,2-d]pirimidin-4-il)-N ³ -(6-biciclo[2.2.1]heptan-2-il-amino-5,6,7,8-tetrahidroquinolin-3-il)-1 <i>H</i> -1,2,4-triazol-3,5-diamina	H			H	H	A
104	1-(2-cloro-7-metiltieno[3,2-d]pirimidin-4-il)-N ³ -(6-bis-(ciclopropilmetil)amino-5,6,7,8-tetrahidroquinolin-3-il)-1 <i>H</i> -1,2,4-triazol-3,5-diamina	H			H	H	A
105	1-(7-metiltieno[3,2-d]pirimidin-4-il)-N ² -(7-(pirrolidin-1-il)-6,7,8,9-tetrahidro-5 <i>H</i> -ciclohepta[b]piridin-3-il)-1 <i>H</i> -1,2,4-triazol-3,5-diamina	H			H	H	A
106	1-(7-metiltieno[3,2-d]pirimidin-4-il)-N ² -(2-(3-(<i>S</i>)-metil-4-(1 <i>S</i> ,2 <i>S</i> ,4 <i>R</i>)-biciclo[2.2.1]heptan-2-il-piperazin-1-il)-3-metilpiridin-5-il)-1 <i>H</i> -1,2,4-triazol-3,5-diamina	H			H	H	A
107	1-(2-cloro-7-metiltieno[3,2-d]pirimidin-4-il)-N ³ -(2-(3-(<i>S</i>)-metil-4-(2 <i>S</i>)-biciclo[2.2.1]heptan-2-il-piperazin-1-il)-3-metilpiridin-5-il)-1 <i>H</i> -1,2,4-triazol-3,5-diamina	H			H	H	A

Compuesto n.º	Nombre del compuesto	R ¹	R ²	R ³	R ⁴	R ⁵	IC ₅₀
108	1-(tieno[3,2-d]pirimidin-4-il)-N ² -(2-(3-(S)-metil-4-(2S)-biciclo[2.2.1]heptan-2-il)piperazin-1-il)-3-metilpiridin-5-il)-1H-1,2,4-triazol-3,5-diamina	H			H	H	A
109	1-(2-cloro-7-metiltieno[3,2-d]pirimidin-4-il)-N ² -(2-(4-(2S)-biciclo[2.2.1]heptan-2-il)piperazin-1-il)-3-cloropiridin-5-il)-1H-1,2,4-triazol-3,5-diamina	H			H	H	B
110	1-(7-metiltieno[3,2-d]pirimidin-4-il)-N ² -(2-(4-(2S)-biciclo[2.2.1]heptan-2-il)piperazin-1-il)-3-cloropiridin-5-il)-1H-1,2,4-triazol-3,5-diamina	H			H	H	C
111	1-(7-metiltieno[3,2-d]pirimidin-4-il)-N ² -(2-(4-(2S)-biciclo[2.2.1]heptan-2-il)piperazin-1-il)-3-metilpiridin-5-il)-1H-1,2,4-triazol-3,5-diamina	H			H	H	A
112	1-(4-metiltieno[3,2-d]piridazin-7-il)-N ² -(2-(4-(1S,2S,4R)-biciclo[2.2.1]heptan-2-il)piperazin-1-il)-3-metilpiridin-5-il)-1H-1,2,4-triazol-3,5-diamina	H			H	H	D
113	1-(6,7-dimetoxiquinazolin-4-isopropil)piperazin-1-il)propan-1-il)piridin-5-il)-1H-1,2,4-triazol-3,5-diamina	H			H	H	A

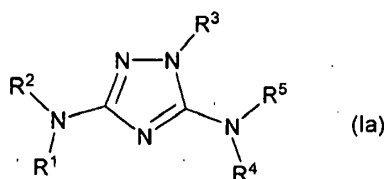
Compuesto n.º	Nombre del compuesto	R ¹	R ²	R ³	R ⁴	R ⁵	IC ₅₀
114	1-(6,7-dimetoxiquinazolin-4-il)-N ³ -(2-(4-ciclopropilmetil-3-(S)-metilpiperazin-1-il)piridin-5-il)-1H-1,2,4-triazol-3,5-diamina	H			H	H	A
115	1-(2-Cloro-7-metiltieno[3,2-d]pirimidin-4-il)-N ² -(2-(4-ciclopropilmetil-3-(S)-metilpiperazin-1-il)piridin-5-il)-1H-1,2,4-triazol-3,5-diamina	H			H	H	B
116	1-(7-metiltieno[3,2-d]pirimidin-4-il)-N ² -(2-(4-ciclopropilmetil-3-(S)-metilpiperazin-1-il)piridin-5-il)-1H-1,2,4-triazol-3,5-diamina	H			H	H	A
117	1-(2-cloro-7-metiltieno[3,2-d]pirimidin-4-il)-N ² -(2-(4-ciclopropilmetil-3-(S)-metilpiperazin-1-il)piridin-5-il)-1H-1,2,4-triazol-3,5-diamina	H			H	H	A
118	1-(7-metiltieno(3,2-d]pirimidin-4-il)-N ² -(2-bromopiridin-5-il)-1H-1,2,4-triazol-3,5-diamina	H			H	H	D
119	1-(7-metiltieno[3,2-d]pirimidin-4-il)-N ² -(2-(3-(pirrolidin-1-il)propen-1-il)piridin-5-il)-1H-1,2,4-triazol-3,5-diamina	H			H	H	A

Compuesto n.º	Nombre del compuesto	R ¹	R ²	R ³	R ⁴	R ⁵	IC ₅₀
120	1-(7-metiltieno[3,2-d]pirimidin-4-il)-N ² -(2-(3-(3-dimetilaminopirrolidin-1-il)propen-1-il)piridin-5-il)-1H-1,2,4-triazol-3,5-diamina	H			H	H	A
121	1-(7-metiltieno[3,2-d]pirimidin-4-il)-N ² -(2-(3-(3-diethylaminopirrolidin-1-il)propen-1-il)piridin-5-il)-1H-1,2,4-triazol-3,5-diamina	H			H	H	A
122	1-(7-metiltieno[3,2-d]pirimidin-4-il)-N ² -(2-(3-(4-pirrolidin-1-il)piperidin-1-il)propen-1-il)piridin-5-il)-1H-1,2,4-triazol-3,5-diamina	H			H	H	A
123	1-(7-metiltieno[3,2-d]pirimidin-4-il)-N ² -(2-(3-(4-metilpiperazin-1-il)propen-1-il)piridin-5-il)-1H-1,2,4-triazol-3,5-diamina	H			H	H	A
124	1-(7-metiltieno[3,2-d]pirimidin-4-il)-N ² -(2-(3-(4-isopropilpiperazin-1-il)propen-1-il)piridin-5-il)-1H-1,2,4-triazol-3,5-diamina	H			H	H	A
125	1-(7-metiltieno[3,2-d]pirimidin-4-il)-N ² -(2-(3-(4-ciclopentilpiperazin-1-il)propen-1-il)piridin-5-il)-1H-1,2,4-triazol-3,5-diamina	H			H	H	A
126	1-(7-metiltieno[3,2-d]pirimidin-4-il)-N ² -(2-(3-(morfolin-4-il)propen-1-il)piridin-5-il)-1H-1,2,4-triazol-3,5-diamina	H			H	H	A

Compuesto n.º	Nombre del compuesto	R ¹	R ²	R ³	R ⁴	R ⁵	IC ₅₀
127	1-(7-metiltieno[3,2-d]pirimidin-4-il)-N ² -(2-(3-(piperidin-1-il)propen-1-il)piridin-5-il)-1H-1,2,4-triazol-3,5-diamina	H			H	H	A
128	1-(7-metiltieno[3,2-d]pirimidin-4-il)-N ² -(2-(3-(4-(4-metilpiperazin-1-il)piperidin-1-il)propen-1-il)piridin-5-il)-1H-1,2,4-triazol-3,5-diamina	H			H	H	A
129	1-(7-metiltieno[3,2-d]pirimidin-4-il)-N ² -(2-(3-(4-piperidin-1-il)piperidin-1-il)propen-1-il)piridin-5-il)-1H-1,2,4-triazol-3,5-diamina	H			H	H	A
130	1-(6-fenilpirimidin-4-il)-N ² -(3-metil-2-(4-pirrolidin-1-il)piperidin-1-il)piridin-5-il)-1H-1,2,4-triazol-3,5-diamina	H			H	H	A
131	1-(2-cloro-7-metiltieno[3,2-d]pirimidin-4-il)-N ² -(2-(4-(piperidin-1-ilmetil)piperidin-1-il)pirimidin-5-il)-1H-1,2,4-triazol-3,5-diamina	H			H	H	A
134	9-(2-cloro-7-metiltieno[3,2-d]pirimidin-4-il)-N ² -(6-(dimetilaminometil)carbonil-5,6,7,8-tetrahidro-1,6-naftiridin-3-il)-1H-1,2,4-triazol-3,5-diamina	H			H	H	A

REIVINDICACIONES

1. Un compuesto de fórmula (Ia):



en la que:

R^1 , R^4 y R^5 se seleccionan cada uno independientemente entre el grupo que consiste en hidrógeno, -C(O)N(R⁶)R⁷ y -C(=NR⁶)N(R⁶)R⁷;

R^2 es un heteroarilo seleccionado entre el grupo que consiste en benzoxazolilo, isoquinolinilo, pirimidinilo, 4,5-dihidro-1*H*-benzo[b]azepin-2(3*H*)-onilo, 6,7,8,9-tetrahidro-5*H*-pirido[3,2-*d*]azepinilo, 5,6,7,8-tetrahidro-1,6-naftiridinilo, 5,6,7,8-tetrahidroquinolinilo, 1*H*-pirrolo[2,3-*b*]piridinilo, benzo[*b*]tiofenilo, 7',8'-dihidro-5'*H*-espiro[[1,3]dioxolano-2,6'-quinolina]-3'-ilo, 4b,5,6,7,7a,8-hexahidropentaleno[2,1-*b*]piridinilo y 6,7,8,9-tetrahidrociclohepta[*b*]piridinilo, cada uno opcionalmente sustituido con uno o más sustituyentes, y piridinilo, sustituido con uno o más sustituyentes, en el que el sustituyente se selecciona entre el grupo que consiste en oxo, tioxo, ciano, nitro, halo, haloalquilo, alquilo, cicloalquilo opcionalmente sustituido, cicloalquilalquilo opcionalmente sustituido, heterociclilo opcionalmente sustituido, heterociclilalquilo opcionalmente sustituido, heterociclilalquenilo opcionalmente sustituido, heteroarilo opcionalmente sustituido, heteroarilalquilo opcionalmente sustituido, heteroarilalquenilo opcionalmente sustituido, -R⁹-OR⁸, -R⁹-O-R¹⁰-OR⁸, -R⁹-O-R¹⁰-O-R¹⁰-OR⁸, -R⁹-O-R¹⁰-CN, -R⁹-O-R¹⁰-C(O)OR⁸, -R⁹-OR¹⁰-C(O)N(R⁶)R⁷, -R⁹-O-R¹⁰-S(O)_pR⁸ (donde p es 0, 1 o 2), -R⁹-O-R¹⁰-N(R⁶)R⁷, -R⁹-OR¹⁰-C(NR¹¹)N(R¹¹)H, -R⁹-OC(O)-R⁸, -R⁹-C(O)R⁸, -R⁹-C(O)OR⁸, -R⁹-C(O)N(R⁶)R⁷, -R⁹-C(O)-R¹⁰-N(R⁶)R⁷, -R⁹-N(R⁶)R⁷, -R⁹-N(R⁶)-R¹⁰-N(R⁶)R⁷, -R⁹-N(R⁶)C(O)OR⁸, -R⁹-N(R⁶)C(O)-R¹⁰-N(R⁶)R⁷, -R⁹-N(R⁶)C(O)R⁸, -R⁹-N(R⁶)S(O)_tR⁸ (donde t es 1 o 2), -R⁹-S(O)_tOR⁸ (donde t es 1 o 2), -R⁹-S(O)_pR⁸ (donde p es 0, 1 o 2) y -R⁹-S(O)_tN(R⁶)R⁷ (donde t es 1 o 2);

R^3 se selecciona entre el grupo que consiste en pirimidinilo, isoquinolinilo, quinazolinilo, fenantridinilo, tieno[3,2-*c*]pirimidinilo, tieno[3,2-*d*]piridazinilo, 6,7-dihidro-5*H* ciclopenta[4,5]tieno[2,3-*d*]pirimidinilo y furo[3,2-*c*]piridinilo, cada uno opcionalmente sustituido con uno o más sustituyentes seleccionados entre el grupo que consiste en alquilo, alquenilo, halo, haloalquilo, haloalquenilo, oxo, tioxo, ciano, nitro, arilo opcionalmente sustituido, aralquilo opcionalmente sustituido, cicloalquilo opcionalmente sustituido, cicloalquilalquilo opcionalmente sustituido, heterociclilo opcionalmente sustituido, heterociclilalquilo opcionalmente sustituido, heteroarilo opcionalmente sustituido, heteroarilalquilo opcionalmente sustituido, -R¹³-OR¹², -R¹³-OC(O)-R¹², -R¹³-O-R¹⁴-N(R¹²)₂, -R¹³-N(R¹²)₂, -R¹³-C(O)R¹², -R¹³-C(O)OR¹², -R¹³-C(O)N(R¹²)₂, -R¹³-C(O)N(R¹²)-R¹⁴-N(R¹²)R¹³, -R¹³-C(O)N(R¹²)-R¹⁴-OR¹², -R¹³-N(R¹²)C(O)OR¹², -R¹³-N(R¹²)C(O)R¹², -R¹³-N(R¹²)S(O)_tR¹² (donde t es 1 o 2), -R¹³-S(O)_tOR¹² (donde t es 1 o 2), -R¹³-S(O)_pR¹² (donde p es 0, 1 o 2) y -R¹³-S(O)_tN(R¹²)₂ (donde 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, -R¹⁰-OR⁸, -R¹⁰-CN, -R¹⁰-NO₂, -R¹⁰-N(R⁸)₂, -R¹⁰-C(O)OR⁸ y -R¹⁰-C(O)N(R⁶)₂, o cualquier R^6 y R^7 , junto con el 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, alquenilo, haloalquilo, arilo opcionalmente sustituido, aralquilo opcionalmente sustituido, cicloalquilo opcionalmente sustituido, cicloalquilalquilo opcionalmente sustituido, heterociclilo opcionalmente sustituido, heterociclilalquilo opcionalmente sustituido, heteroarilo opcionalmente sustituido y heteroarilalquilo opcionalmente sustituido;

cada R^9 se selecciona independientemente entre el grupo que consiste en un enlace directo y una cadena de alquileo, lineal o ramificada, opcionalmente sustituida;

cada R^{10} es independientemente una cadena de alquileo, lineal o ramificada, opcionalmente sustituida;

cada R^{11} es hidrógeno, alquilo, ciano, nitro y -OR⁸;

cada R^{12} 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^{12} , 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^{13} se selecciona independientemente entre el grupo que consiste en un enlace directo y una cadena de alquileo, lineal o ramificada, opcionalmente sustituida; y

cada R^{14} es independientemente una cadena de alquileo, lineal o ramificada, opcionalmente sustituida;

o como un estereoisómero aislado o mezcla del mismo, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo.

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

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

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

"arilo opcionalmente sustituido" pretende incluir radicales arilo opcionalmente sustituidos con uno o más sustituyentes seleccionados entre el grupo que consiste en alquilo, alqueniilo, alquinilo, halo, haloalquilo, haloalqueniilo, haloalquinilo, ciano, nitro, arilo opcionalmente sustituido, aralquilo opcionalmente sustituido, aralqueniilo opcionalmente sustituido, aralquinilo opcionalmente sustituido, cicloalquilo opcionalmente sustituido, cicloalquilalquilo opcionalmente sustituido, cicloalquilalqueniilo opcionalmente sustituido, cicloalquilalquinilo opcionalmente sustituido, heterociclilo opcionalmente sustituido, heterocicilalquilo opcionalmente sustituido, heterocicilalqueniilo opcionalmente sustituido, heterocicilalquinilo opcionalmente sustituido, heteroarilalquilo opcionalmente sustituido, heteroarilalqueniilo opcionalmente sustituido, heteroarilalquinilo opcionalmente sustituido, $-R^{21}-OR^{20}$, $-R^{21}-OC(O)-R^{20}$, $-R^{21}-N(R^{20})_2$, $-R^{21}-C(O)R^{20}$, $-R^{21}-C(O)OR^{20}$, $-R^{21}-C(O)N(R^{20})_2$, $-R^{21}-O-R^{22}-C(O)N(R^{20})_2$, $-R^{21}-N(R^{20})C(O)OR^{20}$, $-R^{21}-N(R^{20})C(O)R^{20}$, $-R^{21}-N(R^{20})S(O)_tR^{20}$ (donde t es 1 o 2), $-R^{21}-S(O)_tOR^{20}$ (donde t es 1 o 2), $-R^{21}-S(O)_pR^{20}$ (donde p es 0, 1 o 2) y $-R^{21}-S(O)_tN(R^{20})_2$ (donde t es 1 o 2), donde cada R^{20} se selecciona 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, heterocicilalquilo 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 alqueniileno lineal o ramificada, y R^{22} es una cadena de alquileno o alqueniileno lineal o ramificada;

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

"aralqueniilo opcionalmente sustituido" se refiere a un radical de fórmula $-R_d-R_c$ donde R_d es un alqueniileno y R_c es uno o más radicales arilo, en la que la parte arilo del radical aralqueniilo puede estar opcionalmente sustituida como se ha descrito anteriormente para un arilo y la parte de la cadena de alqueniileno del radical aralqueniilo puede estar opcionalmente sustituida como se ha definido anteriormente para una cadena de alqueniileno;

"aralquinilo opcionalmente sustituido" se refiere a un radical de fórmula $-R_eR_c$ donde R_e es una cadena de alquinielino y R_c es uno o más radicales arilo, en la que la parte arilo del radical aralquinilo puede estar opcionalmente sustituida como se ha descrito anteriormente para un arilo y la parte de la cadena de alquinielino del radical aralquinilo puede estar opcionalmente sustituida como se ha definido anteriormente para una cadena de alquinielino;

"cicloalquilo opcionalmente sustituido" pretende incluir radicales cicloalquilo que están opcionalmente sustituidos con uno o más sustituyentes seleccionados independientemente entre el grupo que consiste en alquilo, alqueniilo, alquinilo, halo, haloalquilo, haloalqueniilo, haloalquinilo, oxo, tioxo, ciano, nitro, arilo opcionalmente sustituido, aralquilo opcionalmente sustituido, aralqueniilo opcionalmente sustituido, aralquinilo opcionalmente sustituido, cicloalquilo opcionalmente sustituido, cicloalquilalquilo opcionalmente sustituido, cicloalquilalqueniilo opcionalmente sustituido, cicloalquilalquinilo opcionalmente sustituido, heterociclilo opcionalmente sustituido, heterocicilalquilo opcionalmente sustituido, heterocicilalqueniilo opcionalmente sustituido, heterocicilalquinilo opcionalmente sustituido, heteroarilalquilo opcionalmente sustituido, heteroarilalqueniilo

opcionalmente sustituido, heteroarilalquinilo opcionalmente sustituido, $-R^{21}-OR^{20}$, $-R^{21}-OC(O)-R^{20}$, $-R^{21}-N(R^{20})_2$, $-R^{21}-C(O)R^{20}$, $-R^{21}-C(O)OR^{20}$, $-R^{21}-C(O)N(R^{20})_2$, $-R^{21}-N(R^{20})C(O)OR^{20}$, $-R^{21}-N(R^{20})C(O)R^{20}$, $-R^{21}-N(R^{20})S(O)_tR^{20}$ (donde t es 1 o 2), $-R^{21}-S(O)_tOR^{20}$ (donde t es 1 o 2), $-R^{21}-S(O)_pR^{20}$ (donde p es 0, 1 o 2) y $-R^{21}-S(O)_tN(R^{20})_2$ (donde t es 1 o 2), donde cada R^{20} se selecciona 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, heterocicilalquilo 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 alquileo o alquenileno lineal o ramificada;

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

"cicloalquilalquenilo opcionalmente sustituido" se refiere a un radical de fórmula $-R_dR_q$ donde R_d es una cadena de alquenileno y R_q es un radical cicloalquilo, en la 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 fórmula $-R_eR_g$ donde R_e es un radical alquinileno y R_g es un radical cicloalquilo, en la que la cadena de alquinileno y el radical cicloalquilo pueden estar 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, alquenileno, alquinilo, halo, haloalquilo, haloalquenilo, haloalquinilo, oxo, tioxo, ciano, nitro, arilo opcionalmente sustituido, aralquilo opcionalmente sustituido, aralquenilo opcionalmente sustituido, aralquinilo opcionalmente sustituido, cicloalquilo opcionalmente sustituido, cicloalquilalquilo opcionalmente sustituido, cicloalquilalquenilo opcionalmente sustituido, cicloalquilalquinilo opcionalmente sustituido, heterociclilo opcionalmente sustituido, heterocicilalquilo opcionalmente sustituido, heterocicilalquenilo opcionalmente sustituido, heterocicilalquinilo opcionalmente sustituido, heteroarilo opcionalmente sustituido, heteroarilalquilo opcionalmente sustituido, heteroarilalquenilo opcionalmente sustituido, heteroarilalquinilo opcionalmente sustituido, $-R^{21}-OR^{20}$, $-R^{21}-OC(O)-R^{20}$, $-R^{21}-N(R^{20})_2$, $-R^{21}-C(O)R^{20}$, $-R^{21}-C(O)OR^{20}$, $-R^{21}-C(O)N(R^{20})_2$, $-R^{21}-N(R^{20})C(O)OR^{20}$, $-R^{21}-N(R^{20})C(O)R^{20}$, $-R^{21}-N(R^{20})S(O)_tR^{20}$ (donde t es 1 o 2), $-R^{21}-S(O)_tOR^{20}$ (donde t es 1 o 2), $-R^{21}-S(O)_pR^{20}$ (donde p es 0, 1 o 2) y $-R^{21}-S(O)_tN(R^{20})_2$ (donde t es 1 o 2), donde cada R^{20} se selecciona 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, heterocicilalquilo 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 alquileo o alquenileno lineal o ramificada;

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

"heterocicilalquenilo opcionalmente sustituido" se refiere a un radical de fórmula $-R_dR_h$ donde 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 estar unido a la cadena de alquenileno en el átomo de nitrógeno, en la que la cadena de alquenileno del radical heterocicilalquenilo puede estar opcionalmente sustituida como se ha definido anteriormente para una cadena de alquenileno y la parte heterociclilo del radical heterocicilalquenilo puede estar opcionalmente sustituida como se ha definido anteriormente para un radical heterociclilo;

"heterocicilalquinilo opcionalmente sustituido" se refiere a un radical de fórmula $-R_eR_h$ donde 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 estar unido al radical alquinilo en el átomo de nitrógeno, en la que la parte de cadena de alquinileno del radical heterocicilalquinilo puede estar opcionalmente sustituida como se ha definido anteriormente para una cadena de alquinileno y la parte heterociclilo del radical heterocicilalquinilo puede estar opcionalmente sustituida como se ha definido anteriormente para un radical heterociclilo;

"heteroarilo opcionalmente sustituido" pretende incluir radicales heteroarilo como se han definido anteriormente que están opcionalmente sustituidos con uno o más sustituyentes seleccionados entre el grupo que consiste en alquilo, alquenileno, alquinilo, halo, haloalquilo, haloalquenilo, haloalquinilo, oxo, tioxo, ciano, nitro, arilo opcionalmente sustituido, aralquilo opcionalmente sustituido, aralquenilo opcionalmente sustituido, aralquinilo opcionalmente sustituido, cicloalquilo opcionalmente sustituido, cicloalquilalquilo opcionalmente sustituido, cicloalquilalquenilo opcionalmente sustituido, cicloalquilalquinilo opcionalmente sustituido, heterociclilo opcionalmente sustituido, heterocicilalquilo opcionalmente sustituido, heterocicilalquenilo opcionalmente sustituido, heterocicilalquinilo opcionalmente sustituido, heteroarilo opcionalmente sustituido, heteroarilalquilo opcionalmente sustituido, heteroarilalquenilo opcionalmente sustituido, heteroarilalquinilo opcionalmente sustituido, $-R^{21}-OR^{20}$, $-R^{21}-OC(O)-R^{20}$, $-R^{21}-N(R^{20})_2$, $-R^{21}-C(O)R^{20}$, $-R^{21}-C(O)OR^{20}$, $-R^{21}-C(O)N(R^{20})_2$, $-R^{21}-N(R^{20})C(O)OR^{20}$, $-R^{21}-N(R^{20})C(O)R^{20}$, $-R^{21}-N(R^{20})S(O)_tR^{20}$ (donde t es 1 o 2), $-R^{21}-S(O)_tOR^{20}$ (donde t es 1 o 2), $-R^{21}-S(O)_pR^{20}$ (donde p es 0, 1 o 2) y $-R^{21}-$

S(O)_tN(R²⁰)₂ (donde t es 1 o 2), donde cada R²⁰ 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, heterociclialquilo opcionalmente sustituido, heteroarilo opcionalmente sustituido y heteroarilalquilo opcionalmente sustituido, o dos R²⁰, 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 R²¹ es independientemente un enlace directo o una cadena de alquileo o alquenileno lineal o ramificada;

"heteroarilalquilo opcionalmente sustituido" se refiere a un radical de fórmula -R_bR_i donde R_b es una cadena de alquileo y R_i es un radical heteroarilo, en la que la parte de heteroarilo del radical heteroarilalquilo puede estar opcionalmente sustituida como se ha definido anteriormente para un heteroarilo y la parte de cadena de alquileo del radical heteroarilalquilo puede estar opcionalmente sustituida como se ha definido anteriormente para una cadena de alquileo;

"heteroarilalqueno opcionalmente sustituido" se refiere a un radical de fórmula -R_dR_i donde R_d es una cadena de alquenileno y R_i es un radical heteroarilo, en la que la parte de heteroarilo del radical heteroarilalqueno puede estar opcionalmente sustituida como se ha definido anteriormente para un heteroarilo y la parte de cadena de alquenileno del radical heteroarilalqueno puede estar opcionalmente sustituida como se ha definido anteriormente para una cadena de alquenileno;

"heteroarilalquino opcionalmente sustituido" se refiere a un radical de fórmula -R_eR_i donde R_e es una cadena de alquínileno y R_i es un radical heteroarilo, en la que la parte de heteroarilo del radical heteroarilalquino puede estar opcionalmente sustituida como se ha definido anteriormente para un heteroarilo y la parte de cadena de alquínileno del radical heteroarilalquino puede estar opcionalmente sustituida como se ha definido anteriormente para una cadena de alquínileno;

en la que, cuando un grupo funcional se describe como "opcionalmente sustituido" y, a su vez, los sustituyentes en el grupo funcional también están "opcionalmente sustituidos", dichas iteraciones se limitan a cinco.

2. Una composición farmacéutica que comprende un excipiente farmacéuticamente aceptable y el compuesto de fórmula (Ia) de acuerdo con la reivindicación 1.

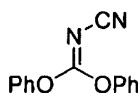
3. El compuesto de fórmula (Ia) de acuerdo con la reivindicación 1, para su uso en el tratamiento de una enfermedad o afección asociada a la actividad de Axl en un mamífero.

4. Un proceso para preparar el compuesto de fórmula (Ia) de acuerdo con la reivindicación 1, en el que:

R¹ es hidrógeno, -C(O)N(R⁶)R⁷ o -C(=NR⁶)N(R⁶)R⁷ y R⁴ y R⁵ son los dos hidrógeno;

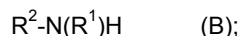
en el que el proceso comprende:

(a) tratar un compuesto de fórmula (A):

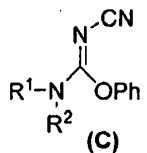


(A) ;

donde Ph es fenilo; con un compuesto de fórmula (B):

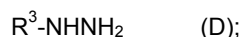


donde R¹ y R² son cada uno como se ha descrito anteriormente para el compuesto de fórmula (Ia); en condiciones adecuadas para formar un compuesto de fórmula (C):



donde R¹ y R² son cada uno como se ha descrito anteriormente para el compuesto de fórmula (Ia);

(b) tratar el compuesto de fórmula (C) con un compuesto de fórmula (D):



donde R³ es como se ha descrito anteriormente para el compuesto de fórmula (Ia); en condiciones adecuadas para formar el compuesto de fórmula (Ia).

5. El proceso de la reivindicación 4 que comprende adicionalmente tratar el compuesto de fórmula (Ia) con un agente alquilante o acilante en condiciones convencionales para formar compuestos de fórmula (Ia) donde R^4 y R^5 se seleccionan cada uno independientemente entre hidrógeno.