

19



OFICINA ESPAÑOLA DE
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA



11 Número de publicación: **2 672 172**

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

- 86 Fecha de presentación y número de la solicitud internacional: **28.12.2007 PCT/US2007/089153**
- 87 Fecha y número de publicación internacional: **10.07.2008 WO08083354**
- 96 Fecha de presentación y número de la solicitud europea: **28.12.2007 E 07866122 (0)**
- 97 Fecha y número de publicación de la concesión europea: **07.03.2018 EP 2074115**

54 Título: **Triazoles N³-heteroarilsustituídos y triazoles N⁵-heteroarilsustituídos 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:
12.06.2018

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 2 672 172 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*⁶-heteroarilsustituidos y triazoles *N*²-heteroarilsustituidos útiles como inhibidores de Axl

5 Campo de la invención

La presente invención se refiere a triazoles *N*⁶-heteroarilsustituidos y a composiciones farmacéuticas de los mismos que son útiles como inhibidores de la proteína tirosina quinasa receptora conocida como Axl. La presente invención también se refiere a los compuestos y composiciones para uso en el tratamiento de enfermedades y afecciones asociadas a la actividad de Axl, particularmente en el tratamiento de enfermedades y afecciones asociadas a angiogénesis y/o proliferación celular.

10

Antecedentes de la invención

15 Todas las proteína quinasas que se han identificado hasta la fecha en el genoma humano comparten un dominio catalítico altamente conservado de aproximadamente 300 aa. Este dominio se pliega en una estructura bilobular en la que residen los sitios de unión de ATP y catalítico. La complejidad de la regulación de las proteína quinasas permite numerosos mecanismos potenciales de inhibición incluyendo competición con ligandos activantes, modulación de reguladores positivos y negativos, interferencia con dimerización de proteínas, e inhibición alostérica o competitiva en los sitios de sustrato o unión de ATP.

20

Axl (también conocida como UFO, ARK, y Tyro7; números de registro de nucleótido NM_021913 y NM_001699; números de registro de proteína NP_068713 y NP_001690) es una proteína tirosina quinasa receptora (RTK) que comprende un dominio de unión de ligando 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 inmunoglobulina y fibronectina de Tipo III y es reminiscente de la estructura de las moléculas de adhesión de células neuronales. Axl y sus dos parientes cercanos, Mer /Nyk y Sky (Tyro3 / Rse / Dtk), conocidas colectivamente como la familia Tyro3 de RTK, se unen todas a, y se estimulan en grados variables por, el mismo ligando, Gas6 (proteína específica del gen 6 de detención de crecimiento), una proteína segregada de ~76 kDa con una considerable homología con el regulador de la cascada de coagulación, Proteína S. Además de la unión a ligandos, se ha mostrado que el dominio extracelular de Axl experimenta interacciones específicas que median la agregación celular, lo que sugiere que una importante función de Axl puede ser mediar la adhesión célula-célula.

25

30

Axl se expresa principalmente en la vasculatura tanto de células endoteliales (EC) como de células de músculo liso vasculares (VSMC) y en células de la línea mieloide y también se detecta en células epiteliales de mama, condrocitos, células de Sertoli y neuronas. Se han atribuido varias funciones incluyendo protección de apoptosis inducida por inanición sérica, TNF- α o la proteína viral E1A, así como migración y diferenciación celular, a la señalización de Axl en cultivo celular. Sin embargo, los ratones Axl^{-/-} no exhiben ningún fenotipo visible de desarrollo y la función fisiológica de Axl *in vivo* no se ha establecido claramente en la bibliografía.

35

40

La angiogénesis (formación de nuevos vasos sanguíneos) está limitada a funciones tales como curación de heridas y el ciclo reproductor femenino en adultos sanos. Este proceso fisiológico ha sido captado por los tumores, asegurando de ese modo un suministro sanguíneo adecuado que alimenta el crecimiento tumoral y facilita la metástasis. La angiogénesis no regulada 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 de la prematuridad y diabetes) y a menudo contribuye al progreso o patología de la afección.

45

La sobreexpresión de Axl y/o su ligando se ha informado en una amplia diversidad de tipos de tumor sólido incluyendo, sin limitación, mama, renal, endometrio, ovárico, tiroides, carcinoma pulmonar no microcítico, y melanoma uveal así como en leucemias mieloides. Además, posee actividad transformadora en células NIH3T3 y 32D. Se ha demostrado que la pérdida de la expresión de Axl en células tumorales bloquea el crecimiento de neoplasias humanas sólidas en un modelo *in vivo* de xenoinjerto de carcinoma de mama MDA-MB-231 *in vivo*. En conjunto, estos datos sugieren que la señalización de Axl puede regular independientemente angiogénesis de EC y crecimiento tumoral y representa de ese modo una nueva clase de diana para el desarrollo terapéutico tumoral.

50

55

La expresión de proteínas Axl y Gas6 está regulada positivamente en una diversidad de otras patologías incluyendo endometriosis, lesión vascular y enfermedad renal y la señalización de Axl está implicada funcionalmente en las dos últimas indicaciones. La señalización de Axl-Gas6 amplifica las respuestas de plaquetas y está implicada en la formación de trombos. Axl puede representar potencialmente de ese modo una diana terapéutica para cierto número de afecciones patológicas diversas incluyendo tumores sólidos, incluyendo, pero sin limitación, mama, renal, endometrial, ovárico, tiroides, carcinoma pulmonar no microcítico y melanoma uveal; tumores líquidos, incluyendo pero sin limitación, leucemias (particularmente leucemias mieloides) y linfomas; endometriosis, enfermedad/lesión vascular (incluyendo pero sin limitación reestenosis, aterosclerosis y trombosis), psoriasis; deterioro visual debido a degeneración macular; retinopatía diabética y retinopatía de la prematuridad; enfermedad renal (incluyendo pero sin limitación glomerulonefritis, nefropatía diabética y rechazo de trasplante renal), artritis reumatoide; osteoporosis, osteoartritis y cataratas.

60

65

La patente WO 2004/046120 se refiere a diaminotriazoles como inhibidores de proteína quinasas.

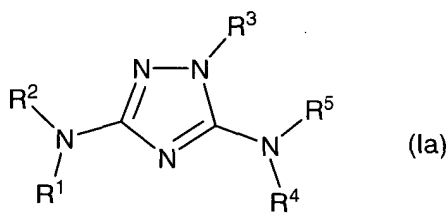
La patente WO 02/094814 describe 3,5-diamino-1,2,4-triazoles como inhibidores de quinasa.

5 Sumario de la invención

La presente invención se refiere a ciertos triazoles *N*⁶-heteroarilsustituídos que son útiles como inhibidores de Axl, a métodos de uso de tales compuestos en el tratamiento de enfermedades y afecciones asociadas a la actividad de Axl y a composiciones farmacéuticas que comprenden tales compuestos.

10

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



15

en la que:

R¹, cada uno de R⁴ y R⁵ se selecciona independientemente entre el grupo que consiste en hidrógeno, -C(O)N(R⁶)R⁷, y -C(=NR⁶)N(R⁶)R⁷;

20

R² es un heteroarilo seleccionado entre el grupo que consiste en benzoxazolilo, piridinilo, 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, 4*b*,5,6,7,7*a*,8-hexahidropentaleno[2,1-*b*]piridinilo, y 6,7,8,9-tetrahidro-5*H*-ciclohepta[b]piridinilo, cada uno opcionalmente sustituido con uno o más sustituyentes seleccionados entre el grupo que consiste en oxo, tioxo, ciano, nitro, halo, haloalquilo, alquilo, cicloalquilo opcionalmente sustituido, cicloalquilalquilo opcionalmente sustituido, heterociclilo opcionalmente sustituido, heterocicilalquilo opcionalmente sustituido, heterocicilalquenilo 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-O-R¹⁰-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-O-R¹⁰-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); y

30

35

R³ es arilo 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, heterocicilalquilo opcionalmente sustituido, heteroarilo opcionalmente sustituido, heteroarilalquilo opcionalmente sustituido, heteroarilalquenilo 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);

40

cada R⁶ y R⁷ 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, heterocicilalquilo 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(R⁸)₂, o cualquier R⁶ y R⁷, junto con el nitrógeno común al que están unidos ambos, forman un *N*-heteroarilo opcionalmente sustituido o un *N*-heterociclilo opcionalmente sustituido;

45

cada R⁸ 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, heterocicilalquilo opcionalmente sustituido, heteroarilo opcionalmente sustituido, y heteroarilalquilo opcionalmente sustituido;

50

cada R⁹ se selecciona independientemente entre el grupo que consiste en un enlace directo y una cadena de alquilenilo lineal o ramificada opcionalmente sustituida;

55

cada R¹⁰ es independientemente una cadena de alquilenilo lineal o ramificada opcionalmente sustituida;

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

cada R¹⁴ es independientemente una cadena de alquilenilo lineal o ramificada opcionalmente sustituida; como un

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

En otro aspecto, la presente invención se refiere a compuestos para uso en métodos de tratamiento de una enfermedad o afección asociada a la actividad de Axl en un mamífero, en la que los métodos comprenden administrar al mamífero una cantidad terapéuticamente eficaz de un compuesto de fórmula (Ia), como se ha descrito anteriormente, como un estereoisómero aislado o mezcla de los mismos, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, o una cantidad terapéuticamente eficaz de una composición farmacéutica que comprende un excipiente farmacéuticamente aceptable y un compuesto de fórmula (Ia), como se ha descrito anteriormente, como un estereoisómero aislado o mezcla de los mismos, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo.

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.

Descripción detallada de la invención

Definiciones

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

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

"Alquilo" se refiere a un radical de cadena de hidrocarburo lineal o ramificada que consiste únicamente en átomos de carbono y de hidrógeno, no conteniendo insaturación, que tiene de uno a doce átomos de carbono, preferentemente uno a ocho átomos de carbono o uno a seis átomos de carbono, y que está unido al resto de la molécula por un enlace sencillo, por ejemplo, metilo, etilo, *n*-propilo, 1-metiletilo (*iso*-propilo), *n*-butilo, *n*-pentilo, 1,1-dimetiletilo (*t*-butilo), 3-metilhexilo, 2-metilhexilo. A menos que se indique otra cosa específicamente en la memoria descriptiva, un radical alquilo puede estar opcionalmente sustituido con uno o más de los siguientes sustituyentes: halo, ciano, nitro, oxo, tioxo, trimetilsilano, -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.

"Alqueno" se refiere a un radical de cadena de hidrocarburo lineal o ramificada que consiste solamente en átomos de carbono e hidrógeno, que contiene al menos un doble enlace, que tiene de dos a doce átomos de carbono, preferentemente uno a ocho átomos de carbono y que está unido al resto de la molécula por un enlace sencillo, por ejemplo, etenilo, prop-1-eno, but-1-eno, pent-1-eno, penta-1,4-dienilo. A menos que se indique otra cosa específicamente en la memoria descriptiva, un radical alqueno puede estar opcionalmente sustituido con uno o más de los siguientes sustituyentes: halo, ciano, nitro, oxo, tioxo, trimetilsilano, -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.

"Alquino" se refiere a un radical de cadena de hidrocarburo 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 uno a ocho átomos de carbono y que está unido al resto de la molécula por un enlace sencillo, por ejemplo, etinilo, propinilo, butinilo, pentinilo, hexinilo. A menos que se indique otra cosa específicamente en la memoria descriptiva, un radical alquino puede estar opcionalmente sustituido con uno o más de los siguientes sustituyentes: halo, ciano, nitro, oxo, tioxo, trimetilsilano, -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.

- "Alquilenlo" o "cadena de alquilenlo" se refiere a una cadena de hidrocarburo divalente, lineal o ramificada, que une el resto de la molécula a un grupo radical, que consiste únicamente en átomos de carbono e hidrógeno, que no contiene insaturación y tiene de uno a doce átomos de carbono, por ejemplo, metileno, etileno, propileno, *n*-butileno. La cadena de alquilenlo está unida 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 alquilenlo al resto de la molécula y al grupo radical pueden ser a través de un carbono de la cadena de alquilenlo o a través de dos carbonos cualesquiera dentro de la cadena. A menos que se indique otra cosa específicamente en la memoria descriptiva, una cadena de alquilenlo 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.
- "Alquenileno" o "cadena de alquenileno" se refiere a una cadena de hidrocarburo divalente lineal o ramificada que une el resto de la molécula a un grupo radical, que consiste únicamente en átomos de 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 está unida 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 dos carbonos cualesquiera dentro de la cadena. A menos que se indique otra cosa específicamente 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.
- "Alquinileno" o "cadena de alquinileno" se refiere a una cadena de hidrocarburo divalente lineal o ramificada que une el resto de la molécula a un grupo radical, que consiste únicamente en átomos de 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 está unida 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 dos carbonos cualesquiera dentro de la cadena. A menos que se indique otra cosa específicamente en la memoria descriptiva, una cadena de alquinileno puede estar opcionalmente sustituida con uno o más de los siguientes sustituyentes: alquilo, alquenilo, haloalquenilo, 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.
- "Alcoxi" se refiere a un radical de fórmula -OR_a en la que R_a es un radical alquilo como se ha definido anteriormente que contiene de uno a doce átomos de carbono. La parte de alquilo del radical alcoxi puede estar opcionalmente sustituida como se definió anteriormente para un radical alquilo.
- "Alkoxialquilo" se refiere a un radical de fórmula -R_b-O-R_a donde R_a es un radical alquilo como se definió anteriormente y R_b es una cadena de alquilenlo como se definió anteriormente. El átomo de oxígeno puede estar unido a cualquier carbono en el radical alquilo o la cadena de alquilenlo. La parte de alquilo del radical alkoxialquilo puede estar opcionalmente sustituida como se definió anteriormente para un radical alquilo y la parte de cadena de alquilenlo del radical alkoxialquilo puede estar opcionalmente sustituida como se definió anteriormente para una cadena de alquilenlo.
- "Arilo" se refiere a un radical de sistema anular de hidrocarburo que comprende hidrógeno, de 6 a 14 átomos de carbono y al menos un anillo aromático. Para los fines de la presente invención, el radical arilo puede ser un sistema anular monocíclico, bicíclico, o tricíclico, que puede incluir sistemas anulares espirocíclicos. Un radical arilo está habitualmente, pero no necesariamente, unido a la molécula precursora mediante un anillo aromático del radical arilo. Para los fines de la presente invención, un radical "arilo" como se define en el presente documento puede no contener anillos que tengan más de 7 miembros y puede no contener anillos en los que dos miembros no adyacentes del mismo estén conectados por un enlace directo o a través de un átomo o grupo de átomos (es decir, un sistema anular con puente). 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 otra cosa específicamente en la memoria descriptiva, la expresión "arilo opcionalmente sustituido" pretende incluir radicales arilo opcionalmente sustituidos con uno o más sustituyentes seleccionados independientemente entre el grupo que consiste en alquilo, alquenilo, alquinilo, halo, haloalquilo, haloalquenilo, haloalquinilo, ciano, nitro, arilo opcionalmente sustituido, aralquilo opcionalmente

sustituido, aralquenilo opcionalmente sustituido, aralquinilo opcionalmente sustituido, cicloalquilo opcionalmente sustituido, cicloalquilalquilo opcionalmente sustituido, cicloalquilalquenilo opcionalmente sustituido, cicloalquilalquinilo opcionalmente sustituido, heterociclilo opcionalmente sustituido, heterociclilalquilo opcionalmente sustituido, heterociclilalquenilo opcionalmente sustituido, heterociclilalquinilo opcionalmente sustituido, heteroarilo
 5 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),
 10 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, heteroarilo opcionalmente sustituido y heteroarilalquilo opcionalmente sustituido, o dos R^{20} , junto con el nitrógeno común al que están unidos ambos, pueden formar opcionalmente un *N*-heterociclilo opcionalmente sustituido o un *N*-heteroarilalquilo opcionalmente sustituido, cada R^{21} es independientemente un enlace directo o una cadena de alquileo o alquenileno lineal o ramificada, y R^{22} es una cadena de alquileo o alquenileno lineal o ramificada.

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

"Aralquenilo" se refiere a un radical de fórmula $-R_d-R_c$ donde R_d es una cadena de alquenileno como se ha definido anteriormente y R_c es uno o más radicales arilo como se han definido anteriormente. La parte de arilo del radical aralquenilo puede estar opcionalmente sustituida como se describió anteriormente para un arilo. La parte de cadena de alquenileno del radical aralquenilo puede estar opcionalmente sustituida como se definió anteriormente para una
 25 cadena de alquenileno.

"Aralquinilo" se refiere a un radical de fórmula $-R_eR_c$ donde R_e es una cadena de alquinileno como se ha definido anteriormente y R_c es uno o más radicales arilo como se han definido anteriormente. La parte de arilo del radical aralquinilo puede estar opcionalmente sustituida como se describió anteriormente para un arilo. La parte de cadena de alquinileno del radical aralquinilo puede estar opcionalmente sustituida como se definió anteriormente para una
 30 cadena de alquenileno.

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

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

"Cicloalquilo" se refiere a un radical hidrocarburo monocíclico o policíclico no aromático estable que consiste únicamente en átomos de carbono e hidrógeno, que puede incluir sistemas anulares condensados o puenteados, que tiene de tres a quince átomos de carbono, preferentemente que tiene de tres a diez átomos de carbono, más
 45 preferentemente de cinco a siete carbonos y que está saturado o insaturado y unido al resto de la molécula por 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, norbornenilo, así como radicales policíclicos sustituidos por ejemplo radicales C_7 sustituidos tales como 7,7-dimetil-biciclo[2.2.1]heptanilo. A menos que se indique otra cosa
 50 específicamente 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
 55 opcionalmente sustituido, aralquinilo opcionalmente sustituido, cicloalquilo opcionalmente sustituido, cicloalquilalquilo opcionalmente sustituido, cicloalquilalquenilo opcionalmente sustituido, cicloalquilalquinilo opcionalmente sustituido, heterociclilo opcionalmente sustituido, heterociclilalquilo opcionalmente sustituido, heterociclilalquenilo
 60 opcionalmente sustituido, heterociclilalquinilo opcionalmente sustituido, heteroarilo opcionalmente sustituido, heteroarilalquilo opcionalmente sustituido, heteroarilalquenilo opcionalmente sustituido, heteroarilalquinilo opcionalmente sustituido, $-R^{21}-OR^{20}$, $-R^{21}-OC(O)-R^{20}$, $-R^{21}-N(R^{20})_2$, $-R^{21}-C(O)R^{20}$, $-R^{21}-C(O)OR^{20}$, $-R^{21}-C(O)N(R^{20})_2$, $-R^{21}-N(R^{20})C(O)OR^{20}$, $-R^{21}-N(R^{20})C(O)R^{20}$, $-R^{21}-N(R^{20})S(O)_tR^{20}$ (donde t es 1 o 2), $-R^{21}-S(O)_tOR^{20}$ (donde t es 1 o 2), $-R^{21}-S(O)_pR^{20}$ (donde p es 0, 1 o 2), y $-R^{21}-S(O)_tN(R^{20})_2$ (donde t es 1 o 2), donde cada R^{20} se selecciona independientemente entre el grupo que consiste en hidrógeno, alquilo, haloalquilo, cicloalquilo opcionalmente
 65 sustituido, cicloalquilalquilo opcionalmente sustituido, arilo opcionalmente sustituido, aralquilo opcionalmente sustituido, heterociclilo opcionalmente sustituido, heterociclilalquilo opcionalmente sustituido, heteroarilo opcionalmente sustituido y heteroarilalquilo opcionalmente sustituido, o dos R^{20} , junto con el nitrógeno común al que están unidos ambos, pueden formar opcionalmente un *N*-heterociclilo opcionalmente sustituido o un *N*-heteroarilo

opcionalmente sustituido, y cada R^{21} es independientemente un enlace directo o una cadena de alquileo o alquenileno lineal o ramificada.

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

10 "Cicloalquilalqueno" se refiere a un radical de fórmula $-R_dR_g$ donde 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.

15 "Cicloalquilalquino" se refiere a un radical de fórmula $-R_eR_g$ donde R_e es un radical alquilenileno como se ha definido anteriormente y R_g es un radical cicloalquilo como se ha definido anteriormente. La cadena de alquilenileno y el radical cicloalquilo pueden estar opcionalmente sustituidos como se ha definido anteriormente.

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

20 "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. La parte de alquilo del radical haloalquilo puede estar opcionalmente sustituida como se ha definido anteriormente para un radical alquilo.

25 "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 de alcoxi del radical haloalcoxi puede estar opcionalmente sustituida como se ha definido anteriormente para un radical alcoxi.

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

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

40 "Heterociclilo" se refiere a un radical anular no aromático de 3 a 18 miembros estable que comprende de uno a doce átomos de carbono y de uno a seis heteroátomos seleccionados entre el grupo que consiste en nitrógeno, oxígeno y azufre. A menos que se indique otra cosa específicamente en la memoria descriptiva, el radical heterociclilo puede ser un sistema anular monocíclico, bicíclico, tricíclico o tetracíclico, que puede incluir sistemas anulares espirocíclicos, condensados o con puente; y los átomos de nitrógeno, carbono o azufre en el radical heterociclilo pueden estar opcionalmente oxidados; el átomo de nitrógeno puede estar opcionalmente cuaternizado; y el radical heterociclilo puede estar parcial o totalmente saturado. Los ejemplos de tales radicales heterociclilo incluyen dioxolanilo, 1,4-diazepanilo, decahidroisoquinolilo, imidazolínilo, imidazolidínilo, isotiazolidínilo, isoxazolidínilo, morfolínilo, 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, oxazolidínilo, piperidinilo, piperazinilo, 4-piperidonilo, pirrolidinilo, pirazolidínilo, quinuclidínilo, tiazolidínilo, tetrahidrofurilo, tienil[1,3]ditanilo, tritanilo, tetrahidropiranilo, tiomorfolínilo, tiomorfolínilo, 1-oxo-tiomorfolínilo, 1,1-dioxo-tiomorfolínilo, azetidínilo, octahidropirrolo[3,4-*c*]pirrolilo, octahidropirrolo[3,4-*b*]pirrolilo, decahidropirrazino[1,2-*a*]azepinilo, azepanilo, azabiciclo[3.2.1]octilo, y 2,7-diazaespiro[4.4]nonanilo. A menos que se indique otra cosa específicamente en la memoria descriptiva, La expresión "heterociclilo opcionalmente sustituido" pretende incluir radicales heterociclilo como se definieron anteriormente que están opcionalmente sustituidos con uno o más sustituyentes seleccionados entre el grupo que consiste en alquilo, alqueno, alquino, halo, haloalquilo, haloalqueno, haloalquino, oxo, tioxo, ciano, nitro, arilo opcionalmente sustituido, aralquilo opcionalmente sustituido, aralqueno opcionalmente sustituido, aralquino opcionalmente sustituido, cicloalquilo opcionalmente sustituido, cicloalquilalquilo opcionalmente sustituido, cicloalquilalqueno opcionalmente sustituido, cicloalquilalquino opcionalmente sustituido, heterociclilo opcionalmente sustituido, heterociclilalquilo opcionalmente sustituido, heterociclilalqueno opcionalmente sustituido, heterociclilalquino opcionalmente sustituido, heteroarilo opcionalmente sustituido, heteroarilalquilo opcionalmente sustituido, heteroarilalqueno opcionalmente sustituido, heteroarilalquino 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, heteroarilo opcionalmente sustituido, heteroarilalquilo opcionalmente sustituido, o dos R^{20} , junto con el nitrógeno común al que están unidos ambos, pueden formar opcionalmente un *N*-heterociclilo

opcionalmente sustituido o un *N*-heteroarilo opcionalmente sustituido, y cada R^{21} es independientemente un enlace directo o una cadena de alquileo o alquilenilo 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 heterociclilo al resto de la molécula es a través de un átomo de nitrógeno en el radical heterociclilo. Un radical *N*-heterociclilo puede estar opcionalmente sustituido como se ha descrito anteriormente para radicales heterociclilo.

"Heterociclilalquilo" se refiere a un radical de fórmula $-R_bR_h$ donde R_b es una cadena de alquileo 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 alquileo del radical heterociclilalquilo puede estar opcionalmente sustituida como se ha definido anteriormente para una cadena de alquileo. La parte de heterociclilo del radical heterociclilalquilo puede estar opcionalmente sustituida como se ha definido anteriormente para un radical heterociclilo.

"Heterociclilalqueniilo" se refiere a un radical de fórmula $-R_dR_h$ donde R_d es una cadena de alqueniilo 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 alqueniilo en el átomo de nitrógeno. La cadena de alqueniilo del radical heterociclilalqueniilo puede estar opcionalmente sustituida como se ha definido anteriormente para una cadena de alqueniilo. La parte de heterociclilo del radical heterociclilalqueniilo puede estar opcionalmente sustituida como se ha definido anteriormente para un radical heterociclilo.

"Heterociclilalquinilo" se refiere a un radical de fórmula $-R_eR_h$ donde R_e es una cadena de alquinilo 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 alquinilo en el átomo de nitrógeno. La parte de cadena de alquinilo del radical heterociclilalquinilo puede estar opcionalmente sustituida como se ha definido anteriormente para una cadena de alquinilo. La parte de heterociclilo del radical heterociclilalquinilo puede estar opcionalmente sustituida como se ha definido anteriormente para un radical heterociclilo.

"Heteroarilo" se refiere a un radical de sistema anular de 5 a 14 miembros que comprende átomos de hidrógeno, de uno a trece átomos de carbono, de uno a seis heteroátomos seleccionados entre el grupo que consiste en nitrógeno, oxígeno y azufre, y al menos un anillo aromático. Un radical heteroarilo está habitualmente, pero no necesariamente, unido a la molécula precursora mediante un anillo aromático del radical heteroarilo. Para los fines de la presente invención, el radical heteroarilo puede ser un sistema anular monocíclico, bicíclico o tricíclico, que puede incluir sistemas anulares espirocíclicos; 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 la presente invención, el anillo aromático del radical heteroarilo no necesita contener un heteroátomo, siempre que un anillo del radical heteroarilo contenga un heteroátomo. Por ejemplo, 1,2,3,4-tetrahydroisoquinolin-7-ilo se considera un "heteroarilo" para los fines de la presente invención. Para los fines de la presente invención, un radical "heteroarilo" como se define en el presente documento puede no contener anillos que tengan más de 7 miembros o anillos en los que dos miembros no adyacentes del mismo estén conectados mediante un enlace directo o a través de un átomo o un grupo de átomos (es decir, un sistema anular con puente). Los ejemplos de radicales heteroarilo incluyen azepinilo, acridinilo, benzoimidazolilo, benzindolilo, 1,3-benzodioxolilo, benzofuranilo, benzooxazolilo, benzotiazolilo, benzotiadiazolilo, benzo[b][1,4]dioxepinilo, benzo[b][1,4]oxazinilo, 1,4-benzodioxanilo, benzonaftofuranilo, benzoxazolilo, benzodioxolilo, benzodioxinilo, benzopiranilo, benzopiranonilo, benzofuranilo, benzofuranonilo, benzotienilo (benzotiofenilo), benzotieno[3,2-d]pirimidinilo, benzotriazolilo, benzo[4,6]imidazo[1,2-a]piridinilo, carbazolilo, 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'-quinolina-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, isoindolinilo, isoquinolilo, indolizínilo, isoxazolilo, naftiridinilo, 1,6-naftiridinonilo, oxadiazolilo, 2-oxoazepinilo, oxazolilo, oxiranilo, 5,6,6a,7,8,9,10,10a-octahidrobenzo[h]quinazolinilo, 1-fenil-1*H*-pirrolilo, fenazinilo, fenotiazinilo, fenoxazinilo, ftalazinilo, fenantridinilo, pteridinilo, purinilo, pirrolilo, pirazolilo, pirazolo[3,4-d]pirimidinilo, piridinilo, 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-tetrahidro-5*H*-ciclohepta[b]piridinilo, 6,7,8,9-tetrahidro-5*H*-pirido[3,2-c]azepinilo, 5,6,7,8-tetrahidrobenzo[4,5]tieno[2,3-d]pirimidinilo, 6,7,8,9-tetrahidro-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-tetrahidroisoquinolin-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 otra cosa específicamente en la memoria descriptiva, la expresión "heteroarilo opcionalmente sustituido" pretende incluir radicales heteroarilo como se definieron anteriormente que están opcionalmente sustituidos con uno o más sustituyentes seleccionados 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,

heterociclilalquilo opcionalmente sustituido, heterociclilalquenilo opcionalmente sustituido, heterociclilalquinilo opcionalmente sustituido, heteroarilo opcionalmente sustituido, heteroarilalquilo opcionalmente sustituido, heteroarilalquenilo opcionalmente sustituido, heteroarilalquinilo opcionalmente sustituido, $-R^{21}-OR^{20}$, $-R^{21}-OC(O)-R^{20}$, $-R^{21}-N(R^{20})_2$, $-R^{21}-C(O)R^{20}$, $-R^{21}-C(O)OR^{20}$, $-R^{21}-C(O)N(R^{20})_2$, $-R^{21}-N(R^{20})C(O)OR^{20}$, $-R^{21}-N(R^{20})C(O)R^{20}$, $-R^{21}-N(R^{20})S(O)_tR^{20}$ (donde t es 1 o 2), $-R^{21}-S(O)_tOR^{20}$ (donde t es 1 o 2), $-R^{21}-S(O)_pR^{20}$ (donde p es 0, 1 o 2), y $-R^{21}-S(O)_iN(R^{20})_2$ (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, heteroarilo opcionalmente sustituido y heteroarilalquilo opcionalmente sustituido, o dos R^{20} , junto con el nitrógeno común al que están unidos ambos, pueden formar opcionalmente un *N*-heterociclilo opcionalmente sustituido o un *N*-heteroarilo opcionalmente sustituido, y cada R^{21} es 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 donde el punto de unión del radical heteroarilo al resto de la molécula es a través de un átomo de nitrógeno en el radical heteroarilo. Un radical *N*-heteroarilo puede estar opcionalmente sustituido como se ha descrito anteriormente para radicales heteroarilo.

"Heteroarilalquilo" se refiere a un radical de fórmula $-R_bR_i$ donde 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 $-R_dR_i$ donde 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 $-R_eR_i$ donde 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.

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

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

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

Ciertos grupos químicos nombrados en el presente documento pueden ir seguidos por una notación abreviada que indica el número total de átomos de carbono que se van a unir al grupo químico indicado. Por ejemplo; alquilo C_7-C_{12} describe un grupo alquilo, como se define posteriormente, que tiene un total de 7 a 12 átomos de carbono, y cicloalquilalquilo C_4-C_{12} describe un grupo cicloalquilalquilo, como se define posteriormente, 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 puedan existir en sustituyentes del grupo descrito.

Por "compuesto estable" y "estructura estable" se entiende un compuesto que es suficientemente robusto como para sobrevivir al aislamiento hasta un grado útil de pureza a partir de una mezcla de reacción y a su formulación en un agente terapéutico eficaz.

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

"Opcional" u "opcionalmente" significa que el evento o circunstancias descritas posteriormente pueden suceder o no, y que la descripción incluye casos en los que dicho evento o circunstancia sucede 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 sustitución. Cuando un grupo funcional se describe como "opcionalmente sustituido", y a su vez, los sustituyentes del grupo funcional también están "opcionalmente sustituidos", etc., para los fines de la presente invención, tales iteraciones se limitan a cinco, preferentemente tales iteraciones se limitan a dos.

"Excipiente farmacéuticamente aceptable" incluye, sin limitación, cualquier adyuvante, vehículo, excipiente, sustancia de deslizamiento, agente edulcorante, diluyente, conservante, tinte/colorante, potenciador del sabor, tensioactivo, agente humectante, agente dispersante, agente de suspensión, estabilizante, agente isotónico, disolvente, o emulgente que se haya aprobado por la Administración de Alimentos y Medicamentos de Estados Unidos como aceptable para su uso en seres humanos o animales domésticos.

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

"Sal de adición de ácido farmacéuticamente aceptable" se refiere a las sales que conservan la eficacia biológica y propiedades de las bases libres, que no son indeseables ni biológicamente ni de otro modo, y que se forman con ácidos inorgánicos tales como ácido clorhídrico, ácido bromhídrico, ácido sulfúrico, ácido nítrico, ácido fosfórico y ácidos orgánicos tales como ácido acético, ácido 2,2-dicloroacético, ácido adípico, ácido algínico, ácido ascórbico, ácido aspártico, ácido benzenosulfónico, ácido benzoico, ácido 4-acetamidobenzoico, ácido alcanfórico, ácido alcanfor-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 múcico, ácido naftaleno-1,5-disulfónico, ácido naftaleno-2-sulfónico, ácido 1-hidroxi-2-naftoico, ácido nicotínico, ácido oleico, ácido orótico, ácido oxálico, ácido palmítico, ácido pamoico, ácido propiónico, ácido piroglutámico, ácido pirúvico, ácido salicílico, ácido 4-aminosalicílico, ácido 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 aquellas sales que conservan la eficacia biológica y propiedades de los ácidos libres, que no son indeseables ni biológicamente ni de cualquier otra manera. Estas sales se preparan por adición de una base inorgánica o una base orgánica al ácido libre. Las sales derivadas de bases inorgánicas incluyen las sales de sodio, potasio, litio, amonio, calcio, magnesio, hierro, cinc, cobre, manganeso, aluminio. Las sales inorgánicas preferentes son las sales de amonio, sodio, potasio, calcio y magnesio. La sales derivadas de bases orgánicas incluyen sales de aminas primarias, secundarias, y terciarias, aminas sustituidas, incluyendo aminas sustituidas de origen 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. Las bases orgánicas particularmente preferentes 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 generalmente aceptado en la técnica para la administración del compuesto biológicamente activo a mamíferos, por ejemplo, seres humanos. Tal medio incluye todos los vehículos, diluyentes o excipientes farmacéuticamente aceptables para este fin.

"Cantidad terapéuticamente eficaz" se refiere a la cantidad de un compuesto de la invención que, cuando se administra a un mamífero, preferentemente un ser humano, es suficiente para efectuar el tratamiento, como se define posteriormente, 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, la edad del mamífero a tratar, pero se puede determinar rutinariamente por el experto habitual en la materia teniendo en consideración su propio conocimiento y la presente divulgación.

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

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

Tal como se usa en el presente documento, los términos "enfermedad" y "afección" se pueden usar indistintamente o pueden ser diferentes en que la enfermedad o afección particular puede no tener un agente causal conocido (de modo que la etiología aún no se haya resuelto) y por lo tanto aún no se reconoce como enfermedad sino solo como una afección o síndrome indeseable, en el que los clínicos han identificado un conjunto de síntomas más o menos específico.

Los compuestos de la invención, o sus sales farmacéuticamente aceptables pueden contener uno o más centros asimétricos y por lo tanto pueden dar lugar a enantiómeros, diastereómeros y otras formas estereoisoméricas que pueden definirse, en términos de estereoquímica absoluta, como (*R*)- o (*S*)- o, como (*D*)- o (*L*)- para aminoácidos. La presente invención pretende incluir todos estos isómeros posibles, así como sus formas racémicas y ópticamente puras. Los isómeros ópticamente activos (+) y (-), (*R*)- y (*S*)-, o los isómeros (*D*)- y (*L*) pueden prepararse usando sintones quirales o reactivos quirales, o resolverse usando técnicas convencionales, tales como HPLC usando una columna quiral. Cuando los compuestos descritos en el presente documento contienen dobles enlaces olefínicos u otros centros de asimetría geométrica, a menos que se especifique otra cosa, se entiende que los compuestos incluyen los isómeros geométricos *E* y *Z*. De forma análoga, todas las formas tautoméricas también están destinadas a incluirse.

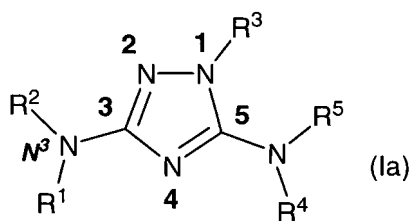
Un "estereoisómero" se refiere a un compuesto constituido por los mismos átomos unidos mediante los mismos enlaces pero que tiene estructuras tridimensionales diferentes, que no son intercambiables. La presente invención contempla diversos estereoisómeros y mezclas de los mismos e incluye "enantiómeros",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

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

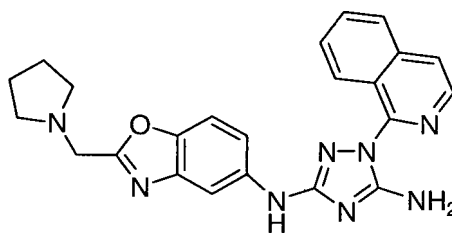
"Atropisómeros" son estereoisómeros resultantes de la rotación impedida alrededor de enlaces individuales donde la barrera de rotación es suficientemente alta para permitir el aislamiento de los conformeros (Eliel, E. L.; Wilen, S. H. *Stereochemistry of Organic Compounds*; Wiley & Sons: Nueva York, 1994; capítulo 14). La atropisomería es significativa porque introduce un elemento de quiralidad en ausencia de átomos estereogénicos. La invención pretende incluir atropisómeros, por ejemplo en casos de rotación limitada alrededor de los enlaces individuales que emanan de la estructura central de triazol, también son posibles atropisómeros y también se incluyen específicamente en los compuestos y/o profármacos de la invención.

El protocolo de nomenclatura 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 las estructura principal central, es decir, la estructura de triazol. Para los nombres químicos complejos empleados en el presente documento, un grupo sustituyente se nombra antes del grupo al que se une. Por ejemplo, ciclopropiletilo comprende una cadena principal de etilo con un sustituyente ciclopropilo. En los diagramas estructurales químicos, todos los enlaces se identifican, excepto algunos átomos de carbono, que se supone que están unidos a suficientes átomos de hidrógeno para completar la valencia.

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



Por ejemplo, un compuesto de fórmula (Ia) donde 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^{β} -(2-(pirrolidin-1-ilmetil)benzo[d]oxazol-5-il)-1*H*-1,2,4-triazol-3,5-diamina.

Realizaciones de la invención

De los diversos aspectos de la invención, expuestos anteriormente en el Sumario de la Invención, ciertas

realizaciones son preferentes.

En una realización de la presente invención, los sustituyentes opcionales para estos heteroarilos son heterociclilo opcionalmente sustituido, heterociclilalquilo opcionalmente sustituido y heterociclilalquenilo opcionalmente sustituido.

5 De esta realización, una realización particular es cuando los sustituyentes opcionales en el heterociclilo opcionalmente sustituido, heterociclilalquilo opcionalmente sustituido y heterociclilalquenilo opcionalmente sustituido son heterociclilo opcionalmente sustituido, radicales cicloalquilo monocíclicos C₃-C₆, radicales cicloalquilalquilo monocíclicos C₃-C₆, radicales cicloalquilo policíclicos C₇-C₁₅, tales como norbornanilo, norbornenilo, así como radicales cicloalquilo policíclicos C₇-C₁₅ sustituidos, tales como 7,7-dimetil-biciclo[2.2.1]heptanilo.

10 En cualquiera de las realizaciones desveladas anteriormente, una realización particular se refiere a compuestos de la invención en los que los arilos opcionalmente sustituidos para R³ se seleccionan entre el grupo que consiste en fenilo opcionalmente sustituido.

15 De los diversos aspectos de los compuestos para uso en métodos de tratamiento de una enfermedad o afección asociada a actividad de Axl en un mamífero, en los que el método comprende administrar a un mamífero con necesidad del mismo una cantidad terapéuticamente eficaz de un compuesto de fórmula (Ia), ciertas realizaciones son preferentes.

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

25 Una realización de estos métodos es el método en el que una manifestación de la enfermedad o afección es formación de tumor sólido en dicho mamífero.

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

30 Una realización de estos métodos es el método en el que una manifestación de la enfermedad o afección es formación de tumor líquido en dicho mamífero.

35 Una realización de estos métodos es el método en el que la enfermedad o afección es leucemia mieloide o linfoma.

Una realización de estos métodos es el método en el que la enfermedad o afección es endometriosis.

40 Los compuestos de la invención también pueden usarse en los métodos de tratamiento de una enfermedad o afección asociada a actividad de Axl administrando al mamífero una cantidad terapéuticamente eficaz de una composición farmacéutica de la invención, expuesta anteriormente en el Sumario de la Invención, en los que la enfermedad o afección se selecciona entre el grupo que consiste en artritis reumatoide, enfermedad/lesión vascular (incluyendo reestenosis, aterosclerosis y trombosis), psoriasis, deterioro visual debido a degeneración macular, retinopatía diabética o retinopatía del prematuro, enfermedad renal (incluyendo glomerulonefritis, nefropatía diabética y rechazo de trasplante renal), osteoporosis, osteoartritis y cataratas.

45 Los compuestos de la invención también pueden usarse en los métodos de tratamiento de una enfermedad o afección asociada a actividad de Axl administrando al mamífero una cantidad terapéuticamente eficaz de una composición farmacéutica de la invención, expuesta anteriormente en el Sumario de la Invención, en la que la enfermedad o afección se selecciona entre el grupo que consiste en carcinoma de mama, carcinoma renal, carcinoma endometrial, carcinoma de ovario, carcinoma de tiroides, carcinoma pulmonar no microcítico, melanoma, carcinoma de próstata, sarcoma, cáncer gástrico, melanoma uveal, leucemia mieloide y linfoma. Los compuestos de la invención también pueden usarse en los métodos de tratamiento de una enfermedad o afección asociada a actividad de Axl administrando al mamífero una cantidad terapéuticamente eficaz de una composición farmacéutica de la invención, expuesto anteriormente en el Sumario de la Invención, en la que la enfermedad o afección es endometriosis.

50 Además, en el caso de que una lista de sustituyentes se enumere 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 de sustituyentes restante se considerará que está dentro del alcance de la invención.

60 Se describen realizaciones específicas de la invención con mayor detalle en las siguientes secciones.

65

UTILIDAD Y ENSAYO DE LOS COMPUESTOS DE LA INVENCION

La RTK oncogénica, Axl, se identificó recientemente, usando un protocolo de análisis sistemático genético funcional de base retroviral, como regulador de la migración haptotáctica, que es un suceso clave en la angiogénesis. La inhibición de Axl por silenciamiento mediado por ARNi bloqueó la migración celular endotelial, proliferación y formación de túbulos *in vitro*. Estas observaciones, que se desvelaron en American Association Cancer Research General Meeting, 16-20 de abril de 2005, Anaheim, California, y The 7th Annual Symposium on Anti-Angiogenic Agents, 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 en un estudio *in vivo* que demostró que la supresión génica estable de Axl mediada por shARNi impidió la formación de vasos sanguíneos humanos funcionales en un modelo de ratón de angiogénesis humana. Estas observaciones se publicaron en una revista revisada por pares (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. "Multiple roles for the receptor tyrosine kinase axl in tumor formation." *Cancer Res.* (2005) Vol. 65 pág. 9294-303. Estas observaciones también se desvelan en la solicitud de patente publicada de Estados Unidos 2005/0118604 y la solicitud de patente europea 1 563 094.

La señalización de Axl, por lo tanto, afecta a múltiples funciones requeridas para la neovascularización *in vitro*, y regula la angiogénesis *in vivo*. La regulación de estos procesos proangiogénicos requirió la actividad catalítica de Axl. Por lo tanto, la estimulación angiogénica mediada por Axl sería susceptible de modulación por un inhibidor de molécula pequeña de la actividad catalítica de Axl.

Por consiguiente, los compuestos de la invención son inhibidores de molécula pequeña de la actividad catalítica de Axl, y por lo tanto son útiles en el tratamiento de enfermedades y afecciones que están asociadas a la actividad catalítica de Axl incluyendo las enfermedades y afecciones que se caracterizan por angiogénesis y/o proliferación celular. En particular, los compuestos de la invención y composiciones farmacéuticas de la invención son útiles en el tratamiento de enfermedades y afecciones que se alivian mediante la modulación de la actividad de Axl. Para los fines de la presente invención, las enfermedades y afecciones que se alivian mediante la "modulación de la actividad de Axl" incluyen enfermedades y afecciones que se alivian mediante una disminución de la actividad de Axl y enfermedades y afecciones que se alivian mediante un aumento de la actividad de Axl. Preferentemente tales enfermedades y afecciones se alivian mediante una disminución de la actividad de Axl. Las enfermedades y afecciones que se alivian mediante la modulación de la actividad de Axl incluyen tumores sólidos, incluyendo carcinoma de mama, renal, endometrial, ovárico, tiroides, y pulmonar no microcítico, melanoma, carcinoma de próstata, sarcoma, cáncer gástrico y melanoma uveal; tumores líquidos, incluyendo leucemias (particularmente leucemias mieloides) y linfomas; endometriosis, enfermedad/lesión vascular (incluyendo reestenosis, aterosclerosis y trombosis), psoriasis; deterioro visual debido a degeneración macular; retinopatía diabética y retinopatía de la prematuridad; enfermedad renal (incluyendo glomerulonefritis, retinopatía diabética y rechazo del trasplante renal), artritis reumatoide; osteoartritis, osteoporosis y cataratas.

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

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

Los compuestos de la invención pueden ensayarse para su uso en el tratamiento de leucemias y linfomas ensayando los compuestos en xenoinjerto en modelo de ratón SCID usando líneas 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 xenoinjerto en modelo de ratón SCID o nu/nu usando líneas celulares de leucemia AML y CML que expresan Axl humana.

Los compuestos de la invención pueden ensayarse para su uso en el tratamiento de endometriosis usando el modelo de ratón sinérgico de endometriosis (véase Somigliana, E. et ál., "Endometrial ability to implant in ectopic sites can be prevented by interleukin-12 in a murine model of endometriosis", *Hum. Reprod.* (1999), Vol. 14, N.º 12, pág. 2944-50). Los compuestos también pueden ensayarse para su uso en el tratamiento de endometriosis usando el modelo de rata de endometriosis (véase Lebovic, D.I. et ál., "Peroxisome proliferator-activated receptor-gamma

induces regression of endometrial explants in a rat model of endometriosis", *Fertil. Steril.* (2004), 82 Suppl 3, pág. 1008-13).

5 Los compuestos de la invención pueden ensayarse para su uso en el tratamiento de reestenosis usando el modelo de arteria carótida de rata lesionada con balón (véase Kim, D.W. et ál., "Novel oral formulation of paclitaxel inhibits neointimal hyperplasia in a rat carotid artery injury model", *Circulation* (2004), Vol. 109, n.º 12, pág. 1558-63, Epub 8 de marzo de 2004).

10 Los compuestos de la invención también pueden ensayarse para su uso en el tratamiento de reestenosis usando angioplastia coronaria transluminal percutánea en modelo de ratón deficiente en apoE (véase von der Thusen, J.H. et ál., "Adenoviral transfer of endothelial nitric oxide synthase attenuates lesion formation in a novel murine model of postangioplasty restenosis", *Arterioscler. Thromb. Vasc. Biol.* (2004), Vol. 24, n.º 2, pág. 357-62).

15 Los compuestos de la invención pueden ensayarse para su uso en el tratamiento de aterosclerosis/trombosis en el modelo de ratón deficiente en ApoE (véase Nakashima, Y. et ál., "ApoE-deficient mice develop lesions of all phases of atherosclerosis throughout the arterial tree", *Arterioscler. Thromb.* (1994), Vol. 14, n.º 1, pág. 133-40).

20 Los compuestos de la invención también pueden ensayarse para su uso en el tratamiento de trombosis usando el modelo de tromboembolia pulmonar inducida por colágeno-epinefrina y el modelo de trombosis venosa inducida por inmovilización (véase Angelillo-Scherrer A. et ál., "Role of Gas6 receptors in platelet signaling during thrombus stabilization and implications for antithrombotic therapy", *J Clin Invest.* (2005) Vol. 115 pág. 237-46).

25 Los compuestos de la invención pueden ensayarse para su uso en el tratamiento de psoriasis usando el modelo de ratón SCID o el modelo de piel humana de psoriasis (véase Nickoloff, B.J. et ál., "Severe combined immunodeficiency mouse and human psoriatic skin chimeras. Validation of a new animal model", *Am. J. Pathol.* (1995), Vol. 146, n.º 3, pág. 580-8).

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

40 Los compuestos de la invención pueden ensayarse para su uso en el tratamiento de retinopatía del prematuro en el modelo de ratón de retinopatía del prematuro (véase Smith, L.E. et ál., "Oxygen-induced retinopathy in the mouse", *Invest. Ophthalmol. Vis. Sci.* (1994), Vol. 35, n.º 1, pág. 101-11).

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

45 Los compuestos de la invención pueden ensayarse para su uso en el tratamiento de rechazo de trasplante renal usando un modelo de rata de rechazo de trasplante renal crónico (véase Yin, J.L. et ál., "Expression of growth arrest-specific gene 6 and its receptors in a rat model of chronic renal transplant rejection", *Transplantation* (2002), Vol. 73, n.º 4, pág. 657-60).

50 Los compuestos de la invención pueden ensayarse para su uso en el tratamiento de artritis reumatoide usando el modelo de ratón CAIA (véase Phadke, K. et ál., "Evaluation of the effects of various anti-arthritic drugs on type II collagen-induced mouse arthritis model", *Immunopharmacology* (1985), Vol. 10, n.º 1, pág. 51-60).

55 Los compuestos de la invención pueden ensayarse para su uso en el tratamiento de osteoartritis usando el modelo de ratón STR/ORT (véase Brewster, M. et ál., "Ro 32-3555, an orally active collagenase selective inhibitor, prevents structural damage in the STR/ORT mouse model of osteoarthritis", *Arthritis. Rheum.* (1998), Vol. 41, n.º 9, pág. 1639-44).

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

65 Los compuestos de la invención pueden ensayarse para su uso en el tratamiento de cataratas usando el modelo

inducido por H₂O₂ (véase Kadoya, K. et ál., "Role of calpain in hydrogen peroxide induced cataract", *Curr. Eye Res.* (1993), Vol. 12, n.º 4, pág. 341-6) o el modelo de ratón Emory (véase Sheets, N.L. et ál., "Cataract- and lens-specific upregulation of ARK receptor tyrosine kinase in Emory mouse cataract", *Invest. Ophthalmol. Vis. Sci.* (2002), Vol. 43, n.º 6, pág. 1870-5).

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 adecuada, puede realizarse mediante cualquiera de los modos aceptados de administración de agentes que sirven para utilidades similares. Las composiciones farmacéuticas de la invención pueden prepararse combinando 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, ungüentos, soluciones, supositorios, inyecciones, inhalaciones, geles, microesferas, y aerosoles. Las rutas habituales de administración de tales composiciones farmacéuticas incluyen, sin limitación, oral, tópica, transdérmica, inhalación, parenteral, sublingual, bucal, rectal, vaginal, e intranasal. El término parenteral, tal como se usa en el presente documento, incluye inyecciones subcutánea, intravenosa, intramuscular, inyección intraesternal o técnicas de infusión. Las composiciones farmacéuticas de la invención se formulan de modo que permitan que los principios activos contenidos en las mismas estén biodisponibles tras administración de la composición a un paciente. Las composiciones que se administrarán a un sujeto o paciente tendrán la forma de una o más unidades de dosificación, donde por ejemplo, un comprimido puede ser una unidad de dosificación individual, y un recipiente de un compuesto de la invención en forma de aerosol puede contener una pluralidad de unidades de dosificación. Los métodos reales para preparar tales formas de dosificación se conocen, o serán evidentes, para los expertos en esta materia; por ejemplo, véase *Remington: The Science and Practice of Pharmacy*, 20ª edición (Philadelphia College of Pharmacy and Science, 2000). La composición a administrar contendrá, en cualquier caso, una cantidad terapéuticamente eficaz de un compuesto de la invención, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, para el tratamiento de una enfermedad o afección de interés de acuerdo con las enseñanzas de la presente invención.

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

Cuando se pretende para la administración oral, la composición farmacéutica está preferentemente en sólida o líquida, donde las formas semisólidas, semilíquidas, en suspensión y en gel se incluyen en las formas consideradas en el presente documento ya sea como sólido o como líquido.

Como una composición sólida para la administración oral, la composición farmacéutica puede formularse en un polvo, gránulo, comprimido formado por compresión, píldora, cápsula, gomas de mascar, oblea o las formas similares. Tal composición contendrá típicamente uno o más diluyentes inertes o vehículos comestibles. Además, pueden estar presentes uno o más de los siguientes: aglutinantes tales como carboximetilcelulosa, etilcelulosa, celulosa microcristalina, goma de tragacanto o gelatina; excipientes tales como almidón, lactosa o dextrinas, agentes disgregantes tales como ácido alginico, alginato de sodio, Primogel, almidón de maíz; lubricantes tales como estearato de magnesio o Sterotex; agente deslizantes tales como dióxido de silicio coloidal; agentes edulcorantes tales como sacarosa o sacarina; un agente aromatizante tal como menta, salicilato de metilo o aromatizante de naranja; y un agente colorante.

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.

La composición farmacéutica puede estar en forma líquida, por ejemplo, un elixir, jarabe, solución, emulsión o suspensión. El líquido puede ser para administración oral o para suministro por inyección, a modo de dos ejemplos. Cuando se pretende para la administración oral, la composición preferente contiene, además de los presentes compuestos, uno o más de un agente edulcorante, conservantes, tinte/colorante y un potenciador del aroma. En una composición pretendida para administrarse por inyección, se pueden incluir uno o más de un tensioactivo, conservante, agente humectante, agente dispersante, agente de suspensión, un tampón, estabilizante y agente isotónico.

Las composiciones farmacéuticas líquidas de la invención, ya sean soluciones, suspensiones u otra forma similar, pueden incluir uno o más de los siguientes adyuvantes: diluyentes estériles tales como agua para inyección, solución salina, preferentemente suero salino fisiológico, solución de Ringer, cloruro de sodio isotónico, aceites no volátiles tales como mono o diglicéridos sintéticos que pueden servir como disolvente o medio de suspensión, polietilenglicoles, glicerina, propilenglicol u otros disolventes; agentes antibacterianos tales como alcohol bencílico o metil parabeno; antioxidantes, tales como ácido ascórbico o bisulfito sódico; agentes quelantes, tales como ácido etilendiaminatetraacético; 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 encerrarse en ampollas, jeringuillas

desechables o viales multidosis hechos de vidrio o plástico. El suero salino fisiológico es un adyuvante preferente. Una composición farmacéutica inyectable es preferentemente estéril.

5 Una composición farmacéutica líquida de la invención pretendida para administración parenteral u oral contendría una cantidad de un compuesto de la invención de modo que se obtenga una dosificación adecuada. Típicamente, esta cantidad es al menos un 0,01 % de un compuesto de la invención en la composición. Cuando se pretende para la administración oral, esta cantidad puede variar entre un 0,1 y aproximadamente un 70 % del peso de la composición. Las composiciones farmacéuticas orales preferentes contienen entre aproximadamente un 4 % y aproximadamente un 75 % del compuesto de la invención. Las composiciones farmacéuticas y preparaciones preferentes de acuerdo con la presente invención se preparan de modo que una unidad de dosificación parenteral contenga entre un 0,01 y un 10 % en peso del compuesto de la invención antes de dilución.

15 La composición farmacéutica de la invención puede pretenderse por administración tópica, en cuyo caso el vehículo puede comprender adecuadamente una solución, emulsión, pomada o base de 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 emulgentes y estabilizantes. Pueden estar presentes agentes espesantes en una composición farmacéutica para administración tópica. Si se pretenden para administración transdérmica, la composición puede incluir un parche transdérmico o dispositivo de iontoforesis. Las formulaciones tópicas pueden contener una concentración del compuesto de la invención de aproximadamente un 0,1 a aproximadamente un 10 % p/v (peso por unidad de volumen).

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

30 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 corteza de revestimiento alrededor de los principios activos. Los materiales que forman la corteza de revestimiento son típicamente inertes, y se pueden seleccionar entre, por ejemplo, azúcar, laca, y otros agentes de revestimiento entéricos. Como alternativa, los principios activos se pueden encerrar en una cápsula de gelatina.

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

40 La composición farmacéutica de la invención puede consistir en unidades de dosificación que pueden administrarse como un aerosol. El término aerosol se utiliza para indicar una diversidad de sistemas que varían desde aquellos de naturaleza coloidal a sistemas que consisten en envases presurizados. El suministro puede ser mediante un gas licuado o comprimido o mediante un sistema de bomba adecuado que dispensa los principios activos. Los aerosoles de los compuestos de la invención pueden suministrarse en sistemas de fase individual, bifásicos, o trifásicos con el fin de suministrar el principio o principios activos. El suministro del aerosol incluye el recipiente necesario, accionadores, válvulas, subrecipientes, que juntos pueden formar un kit. El experto habitual en la materia, sin experimentación indebida puede determinar aerosoles preferentes.

45 Las composiciones farmacéuticas de la invención pueden prepararse mediante metodología bien conocida en la técnica farmacéutica. Por ejemplo, una composición farmacéutica pretendida para administrarse mediante inyección se puede preparar combinando un compuesto de la invención con agua destilada estéril de modo que forme una solución. Se puede añadir un tensioactivo para facilitar la formación de una solución o suspensión homogénea. Los tensioactivos son compuestos que interactúan no covalentemente con el compuesto de la invención de modo que faciliten la disolución o suspensión homogénea del compuesto en el sistema de suministro acuoso.

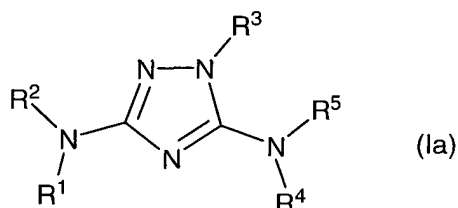
50 Los compuestos de la invención, o sus sales farmacéuticamente aceptables, se administran en una cantidad terapéuticamente eficaz, que variará dependiendo de una diversidad de factores incluyendo la actividad del compuesto específico empleado; la estabilidad metabólica y duración de acción del compuesto; la edad, peso corporal, estado de salud general, sexo, y dieta del paciente; el modo y tiempo de administración; la tasa de excreción; la combinación de fármacos; la gravedad del trastorno o afección particular; y el sujeto que experimenta terapia. En general, 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).

65 Los compuestos de la invención, o sales farmacéuticamente aceptables de los mismos, también pueden administrarse simultáneamente con, antes de, o después de administración de uno o más de otros agentes terapéuticos. Tal terapia de combinación incluye administración de una formulación de dosificación farmacéutica

individual que contiene un compuesto de la invención y uno o más agentes activos adicionales, así como 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 pueden administrarse al paciente juntos en una composición de dosificación oral individual tal como un comprimido o cápsula, o cada agente administrarse 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 básicamente al mismo tiempo, es decir, concurrentemente, o en momentos separados escalonadamente, es decir, secuencialmente; la terapia de combinación se entiende que incluye todos estos regímenes.

10 PREPARACIÓN DE LOS COMPUESTOS DE LA INVENCION

El siguiente esquema de reacción ilustra métodos para preparar compuestos de fórmula (Ia):



15 donde R¹, R², R³, R⁴ y R⁵ son como se han descrito anteriormente en el Sumario de la Invención para los compuestos de fórmula (Ia), como estereoisómeros aislados o mezclas de los mismos, como tautómeros o mezclas de los mismos, o como sales farmacéuticamente aceptables o N-óxidos.

20 Se entiende que en los siguientes esquemas de reacción, son permisibles combinaciones de sustituyentes y/o variables de las fórmulas representadas, solo si tales contribuciones dan como resultado compuestos estables.

Además, los expertos en la materia entenderán que en los procesos descritos posteriormente los grupos funcionales de compuestos intermedios pueden necesitar protegerse mediante grupos protectores adecuados. Tales 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), tetrahidropirano, 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.

Los grupos protectores pueden añadirse o retirarse de acuerdo con técnicas convencionales, que son conocidas por el experto habitual en la materia y se describen en el presente documento.

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

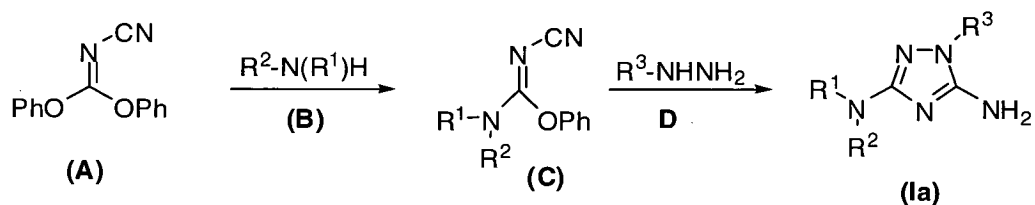
Los expertos en la materia también entenderán, aunque tales derivados protegidos de compuestos de la presente invención pueden no poseer actividad farmacológica como tales, se pueden administrar a un mamífero y después metabolizarse en el cuerpo para formar compuestos de la invención que son farmacológicamente activos. Tales derivados se pueden describir por lo tanto como "profármacos". Todos los profármacos de los compuestos de la presente invención se incluyen dentro del alcance de la invención.

45 Se entiende que el experto habitual en la materia podría preparar los compuestos de la invención mediante métodos similares a los métodos descritos en el presente documento o mediante métodos conocidos por el experto habitual en la materia. También se entiende que el experto habitual en la materia podría preparar de forma similar a como se describe posteriormente otros compuestos de fórmula (I) no ilustrados específicamente posteriormente usando los componentes de partida apropiados y modificando los parámetros de la síntesis según sea necesario. En general, los componentes de partida pueden obtenerse de fuentes tales como Sigma Aldrich, Lancaster Synthesis, Inc., Maybridge, Matrix Scientific, TCI, y Fluorochem USA, etc. o sintetizarse de acuerdo con fuentes conocidas por los expertos en la materia (véase, por ejemplo, *Advanced Organic Chemistry: Reactions, Mechanisms, and Structure*, 5ª edición (Wiley, diciembre de 2000)) o prepararse como se describe en la presente invención. Los espectros de RMN ¹H se registraron en CDCl₃, DMSO-*d*₆, CD₃OD, Acetona-*d*₆ con trimetilsilano (TMS) como patrón interno usando un instrumento Gemini 300 MHz. Los reactivos y disolventes se compraron en fuentes comerciales y se usaron sin purificación adicional. La cromatografía en columna ultrarrápida se realizó usando gel de sílice (230-400 de malla) con una presión positiva de nitrógeno. Los espectros de LCMS para pureza y masas se registraron usando instrumentos Waters LCMS. Se usó agua desionizada para diluir las reacciones y lavar los productos. La salmuera usada se preparó disolviendo cloruro sódico en agua desionizada hasta punto de saturación.

Los compuestos de fórmula (Ia), expuestos posteriormente en el Esquema de Reacción 1 posterior, donde R^1 , R^2 y R^3 son como se han definido anteriormente en el Sumario de la Invención y R^4 y R^5 son hidrógeno, se preparan generalmente como se ilustra posteriormente en el Esquema de Reacción 1 donde R^1 , R^2 y R^3 son como se han definido anteriormente en el Sumario de la Invención:

5

ESQUEMA DE REACCIÓN 1



Los compuestos de fórmula (A), fórmula (B) y fórmula (D) están disponibles en el mercado o se pueden preparar por métodos conocidos por un experto en la técnica o por métodos desvelados en el presente documento.

10 En general, los compuestos de fórmula (Ia) se preparan, como se expone en el esquema de reacción 1, haciendo reaccionar 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 una noche. El producto de diarilisourea de fórmula (C) precipita generalmente y el aislamiento puede realizarse por filtración, lavado con un disolvente apropiado, y secado. El hidrato de hidrazina de fórmula (D) (2 equivalentes) se añade a una suspensión del compuesto de fórmula (C) en un alcohol u otro disolvente apropiado. En general, la reacción de formación de anillo se produce a temperatura ambiente y el producto triazol de fórmula (Ia) puede aislarse por técnicas de aislamiento convencionales. Los compuestos de fórmula (Ia) puede tratarse posteriormente con un agente alquilante o acilante apropiadamente sustituido en condiciones convencionales para formar los compuestos de fórmula (Ia) donde R^4 y R^5 son como se han descrito anteriormente en el Sumario de la Invención.

15

20

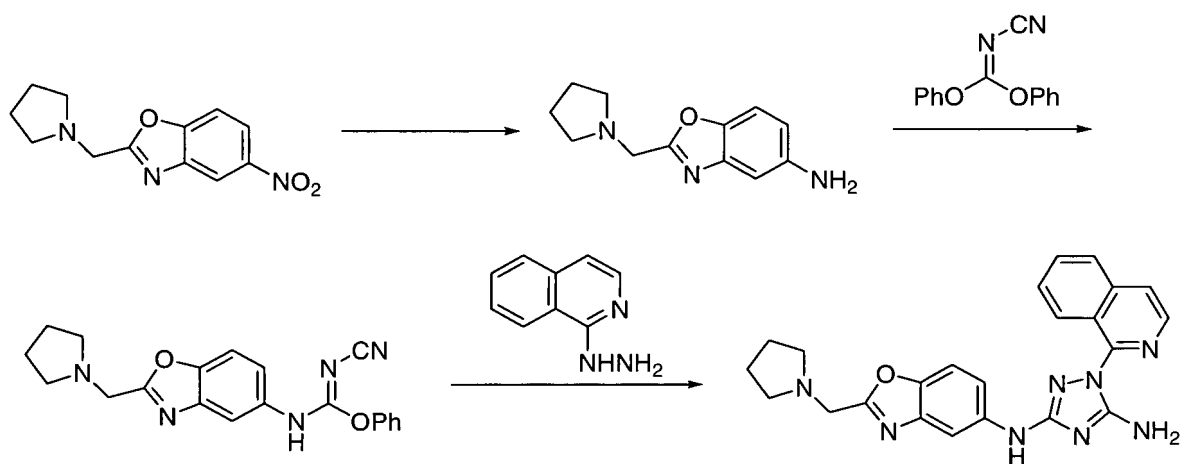
Todos los compuestos de la invención que existen en forma de base o ácido libre pueden convertirse en sus sales farmacéuticamente aceptables por tratamiento con el ácido o base orgánico o inorgánico apropiado por métodos conocidos para el experto habitual en la materia. Las sales de los compuestos de la invención pueden convertirse en su forma de base o ácido libre por técnicas convencionales conocidas por el experto en la materia.

25

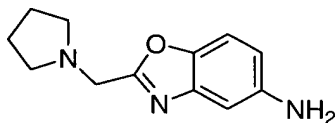
Los siguientes ejemplos sintéticos específicos se proporcionan como guía para ayudar en la práctica de la invención, y no se pretenden como limitación del alcance de la invención. El número que sigue a cada compuesto posterior se refiere a su número en la Tabla 1, como se discute con mayor detalle posteriormente.

EJEMPLO SINTÉTICO 1

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



30

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

- 5 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 añadió Pd al 10 %-C (40 mg), el matraz se purgó con argón, después el argón se reemplazó con 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.

10

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

- 15 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 una noche a temperatura ambiente, el producto sólido blanco resultante, (Z)-N'-ciano-N-(2-(pirrolidin-1-ilmetil)benzo[d]oxazol-5-il)carbamimidato de fenilo, se filtró y se usó directamente para la siguiente etapa (290 mg, 87 %).

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

- 20 Una solución de (Z)-N'-ciano-N-(2-(pirrolidin-1-ilmetil)benzo[d]oxazol-5-il)carbamimidato de 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 enfriar a temperatura ambiente, los volátiles se evaporaron a presión reducida. El residuo se purificó por HPLC eluyendo con acetonitrilo - agua para proporcionar 1-(isoquinolin-1-il)-N^β-(2-(pirrolidin-1-ilmetil)benzo[d]oxazol-5-il)-1H-1,2,4-triazol-3,5-diamina, compuesto n.º 1; ¹H NMR (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; MS (ES) 427.16 (M+H).

25

EJEMPLO SINTÉTICO 2

- 30 De forma similar a como se describió anteriormente utilizando los materiales de partida y reactivos sustituidos apropiadamente, se prepararon los siguientes compuestos de fórmula (1a):

1-(6-cloroquinazolin-4-il)-N^β-(2-(pirrolidin-1-ilmetil)benzo[d]oxazol-5-il)-1H-1,2,4-triazol-3,5-diamina, compuesto n.º 2, MS (ES) 462,08 (M+H);

- 35 N^β-(2,3-dihidrobenzo[b][1,4]dioxin-6-il)-1-fenil-1H-1,2,4-triazol-3,5-diamina, compuesto n.º 3, sólido color canela; ¹H NMR (DMSO-d₆, 300 MHz) 8.65 (s, 1H), 7.57 (d, 2H), 7.55 (t, 2H), 7.30-7.22 (m, 2H), 6.93 (d, 1H), 6.68 (s, 2H), 4.19-4.14 (m, 4H) ppm; MS (ES) 310.2 (M+H);

N^β-(2,3-dihidrobenzo[b][1,4]dioxin-6-il)-1-(isoquinolin-1-il)-1H-1,2,4-triazol-3,5-diamina, compuesto n.º 4, sólido color amarillo; MS (ES) 361.64 (M+H);

- 40 N^β-(2,3-dihidrobenzo[b][1,4]dioxin-6-il)-1-(6,7-dimetoxiquinazolin-4-il)-1H-1,2,4-triazol-3,5-diamina, compuesto n.º 5, sólido color amarillo; MS (ES) 422.05 (M+H).

1-(6,7-dimetoxiquinazolina-4-il)-N^β-(6-(4-(biciclo[2.2.1]heptan-2-il)piperazin-1-il)piridin-3-il)-1H-1,2,4-triazol-3,5-diamina, compuesto n.º 6, ¹H NMR (DMSO-d₆, 300 MHz) 9.13 (d, 2H), 9.10-9.00 (m, 1H), 8.80 (s, 1H), 8.71 (s, 1H), 8.20 (s, 1H), 7.79 (d, 1H), 7.39 (s, 1H), 6.98 (d, 1H), 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, 1H), 2.04-1.98 (m, 1H), 1.63-1.57 (m, 3H), 1.40 (s, 2H), 1.21 (d, 1H) ppm; MS (ES) 543.44 (M+H);

45

1-(isoquinolin-1-il)-N^β-(6-(4-(biciclo[2.2.1]heptan-2-il)piperazin-1-il)piridin-3-il)-1H-1,2,4-triazol-3,5-diamina, compuesto n.º 7, ¹H NMR (DMSO-d₆, 300 MHz) 9.23 (d, 1H), 8.80 (s, 1H), 8.39 (s, 1H), 8.31 (d, 1H), 8.10 (s, 1H), 8.00 (d, 1H), 7.83-7.66 (m, 4H), 7.40 (s, 1H), 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; MS (ES) 482.23 (M+H);

- 50 1-(6,7-dimetoxiquinazolina-4-il)-N^β-(6-(4-(4-metilpiperazin-1-il)piperidin-1-il)piridin-3-il)-1H-1,2,4-triazol-3,5-diamina, compuesto n.º 8, ¹H NMR (DMSO-d₆, 300 MHz) 9.21 (s, 1H), 8.98 (s, 1H), 8.78 (s, 1H), 8.60 (d, 1H), 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; MS (ES) 546.26 (M+H);

- 55 1-(6,7-dimetoxiquinazolina-4-il)-N^β-(4,5-dihidro-1H-benzo[b]azepin-2(3H)-on-8-il)-1H-1,2,4-triazol-3,5-diamina, compuesto n.º 9, ¹H NMR (DMSO-d₆, 300 MHz) 9.47 (s, 1H), 9.34 (s, 1H), 9.04 (s, 1H), 8.80 (s, 1H), 8.14 (br s, 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; MS (ES) 447.1 (M+H);

- 60 1-(2-cloro-7-metilieno[3,2-d]pirimidina-4-il)-N^β-(6-(4-ciclopentil-1,4-diazepan-1-il)piridin-3-il)-1H-1,2,4-triazol-3,5-diamina, compuesto n.º 10, ¹H NMR (DMSO-d₆, 300 MHz) 9.48 (s, 1H), 8.45 (m, 1H), 8.21 (m, 1H), 8.04 (m, 1H), 7.98 (br s, 2H), 7.05 (m, 1H), 4.21 (m, 1H), 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; MS (ES) 525.1 (M+H);

1-(6,7-dimetoxiquinazolina-4-il)-N^β-(6-(4-ciclopentil-1,4-diazepan-1-il)piridin-3-il)-1H-1,2,4-triazol-3,5-diamina; compuesto n.º 11, ¹H NMR (DMSO-d₆, 300 MHz) 9.22 (s, 1H), 9.00 (m, 1H), 8.81 (s, 1H), 8.59 (m, 1H), 8.17 (br s,

- 2H), 7.82 (m, 1H), 7.37 (s, 1H), 6.90 (m, 1H), 4.12 (m, 1H), 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; MS (ES) 531.2 (M+H);
- 5 1-(2-cloro-7-metilieno[3,2-d]pirimidina-4-il)-N^β-(7-ciclopentil-6,7,8,9-tetrahidro-5H-pirido[3,2-d]azepin-3-il)-1H-1,2,4-triazol-3,5-diamina, compuesto n.º 12, ¹H NMR (DMSO-d₆, 300 MHz) 9.58 (s, 1H), 8.55 (s, 1H), 8.26 (s, 1H), 8.14 (m, 1H), 7.97 (br s, 2H), 3.10 (m, 3H), 3.00 (m, 3H), 2.68 (m, 1H), 2.36 (s, 3H), 1.85 (m, 2H), 1.60 (m, 4H), 1.38 (m, 4H) ppm; MS (ES) 496.2 (M+H);
- 10 1-(6,7-dimetoxiquinazolina-4-il)-N^β-(7-ciclopentil-6,7,8,9-tetrahidro-5H-pirido[3,2-d]azepin-3-il)-1H-1,2,4-triazol-3,5-diamina, compuesto n.º 13, ¹H NMR (DMSO-d₆, 300 MHz) 9.73 (s, 1H), 9.13 (s, 1H), 8.97 (s, 1H), 8.84 (m, 1H), 8.20 (br s, 2H), 7.77 (s, 1H), 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; MS (ES) 502.2 (M+H);
- 15 1-(2-cloro-7-metilieno[3,2-d]pirimidina-4-il)-N^β-(6-metil-5,6,7,8-tetrahidro-1,6-naftiridin-3-il)-1H-1,2,4-triazol-3,5-diamina, compuesto n.º 14, ¹H NMR (DMSO-d₆, 300 MHz) 9.57 (s, 1H), 8.62 (s, 1H), 8.29 (s, 1H), 7.95 (br s, 2H), 7.80 (s, 1H), 3.55 (s, 2H), 2.82 (s, 2H), 2.69 (d, 2H), 2.37 (d, 6H) ppm; MS (ES) 428.05 (M+);
- 15 1-(2-cloro-7-metilieno[3,2-d]pirimidina-4-il)-N^β-(6-(4-metilpiperazin-1-il)piridin-3-il)-1H-1,2,4-triazol-3,5-diamina, compuesto n.º 15, ¹H NMR (DMSO-d₆, 300 MHz) 9.24 (d, 1H), 8.47 (m, 1H), 8.23 (d, 1H), 7.92 (m, 3H), 6.88 (m, 1H), 3.39 (m, 4H), 2.43-2.36 (m, 7H), 2.23 (m, 3H) ppm; MS (ES) 457.04 (M+);
- 20 1-(isoquinolin-1-il)-N^β-(6-metil-5,6,7,8-tetrahidro-1,6-naftiridin-3-il)-1H-1,2,4-triazol-3,5-diamina, compuesto n.º 16, ¹H NMR (DMSO-d₆, 300 MHz) 9.26 (m, 2H), 8.48 (s, 1H), 8.31 (d, 1H), 8.01 (d, 1H), 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; MS (ES) 373.45 (M+H);
- 20 1-(2-cloro-7-metilieno[3,2-d]pirimidina-4-il)-N^β-(6-(4-pirrolidin-1-il)piperidin-1-il)piridina-3-il)-1H-1,2,4-triazol-3,5-diamina, compuesto n.º 17, ¹H NMR (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; MS (ES) 511.01 (M+H);
- 25 1-(2-cloro-7-metilieno[3,2-d]pirimidina-4-il)-N^β-(6-bencil-5,6,7,8-tetrahidro-1,6-naftiridin-3-il)-1H-1,2,4-triazol-3,5-diamina, compuesto n.º 18, ¹H NMR (DMSO-d₆, 300 MHz) 9.59 (s, 1H), 8.60 (s, 1H), 8.08 (s, 1H), 7.95 (br s, 2H), 7.81 (s, 1H), 7.35 (m, 5H), 3.70 (s, 2H), 2.60 (s, 2H), 2.79 (m, 4H), 2.37 (s, 3H) ppm; MS (ES) 503.90 (M+);
- 30 1-(2-cloro-7-metilieno[3,2-d]pirimidina-4-il)-N^β-(6-(etilcarboxi)-5,6,7,8-tetrahidro-1,6-naftiridin-3-il)-1H-1,2,4-triazol-3,5-diamina, compuesto n.º 19, ¹H NMR (DMSO-d₆, 300 MHz) 9.58 (s, 1H), 8.65 (d, 1H), 8.26 (s, 1H), 7.97 (s, 2H), 7.82 (d, 1H), 4.11 (m, 2H), 2.98 (d, 2H), 2.81 (m, 3H), 2.37 (m, 3H), 2.13 (m, 1H), 1.89 (m, 1H), 1.21 (m, 3H) ppm; MS (ES) 485.36 (M+);
- 30 1-(2-cloro-7-metilieno[3,2-d]pirimidina-4-il)-N^β-(6-(pirrolidin-1-ilcarbonil)-5,6,7,8-tetrahidroquinolin-3-il)-1H-1,2,4-triazol-3,5-diamina, compuesto n.º 20, ¹H NMR (DMSO-d₆, 300 MHz) 9.52 (s, 1H), 8.66 (d, 1H), 8.26 (s, 1H), 7.96 (s, 2H), 7.77 (d, 1H), 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; MS (ES) 510.39 (M+);
- 35 1-(2-cloro-7-metilieno[3,2-d]pirimidina-4-il)-N^β-(6-(dimetilaminometilcarbonil)-5,6,7,8-tetrahidro-1,6-naftiridin-3-il)-1H-1,2,4-triazol-3,5-diamina, compuesto n.º 21, ¹H NMR (DMSO-d₆, 300 MHz) 9.68 (d, 1H), 8.70 (d, 1H), 8.26 (s, 1H), 7.98 (br s, 2H), 7.90 (d, 1H), 4.83 (s, 1H), 4.69 (s, 1H), 3.80 (m, 2H), 2.90 (t, 2H), 2.79 (t, 2H), 2.37 (s, 3H), 2.26 (d, 6H) ppm; MS (ES) 499.13 (M+H);
- 40 sal de ácido fórmico de 1-(2-cloro-7-metilieno[3,2-d]pirimidina-4-il)-N^β-(6-(dimetilaminometilcarbonil)-5,6,7,8-tetrahidro-1,6-naftiridin-3-il)-1H-1,2,4-triazol-3,5-diamina (sal de ácido fórmico del compuesto n.º 21);
- 40 1-(2-cloro-7-metilieno[3,2-d]pirimidina-4-il)-N^β-(6-(4-(4-metilpiperazin-1-il)piperidin-1-il)piridina-3-il)-1H-1,2,4-triazol-3,5-diamina, compuesto n.º 22, ¹H NMR (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, 1H), 6.86 (d, 1H), 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; MS (ES) 540.15 (M+);
- 45 1-(6,7-dimetoxiquinazolina-4-il)-N^β-(6-(4-pirrolidin-1-il)piperidin-1-il)piridina-3-il)-1H-1,2,4-triazol-3,5-diamina, compuesto n.º 23, ¹H NMR (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; MS (ES) 516.75 (M+);
- 50 1-(2-cloro-7-metilieno[3,2-d]pirimidina-4-il)-N^β-(6-(4-(biciclo[2.2.1]heptan-2-il)piperazin-1-il)piridin-3-il)-1H-1,2,4-triazol-3,5-diamina, compuesto n.º 24, ¹H NMR (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; MS (ES) 537.13 (M+);
- 55 1-(2-cloro-7-metilieno[3,2-d]pirimidina-4-il)-N^β-(5,6,7,8-tetrahidro-1,6-naftiridin-3-il)-1H-1,2,4-triazol-3,5-diamina, compuesto n.º 25, ¹H NMR (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; MS (ES) 413.77 (M+);
- 60 1-(6,7-dimetoxiquinazolina-4-il)-N^β-(6-(4-piperidin-1-il)piperidin-1-il)piridina-3-il)-1H-1,2,4-triazol-3,5-diamina, compuesto n.º 27, ¹H NMR (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; MS (ES) 531.50 (M+H);
- 60 1-(2-cloro-7-metilieno[3,2-d]pirimidina-4-il)-N^β-(6-(4-piperidin-1-il)piperidin-1-il)piridina-3-il)-1H-1,2,4-triazol-3,5-diamina, compuesto n.º 28, ¹H NMR (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; MS (ES) 525.11 (M+);
- 65 1-(2-cloro-7-metilieno[3,2-d]pirimidina-4-il)-N^β-(6-(2-(dimetilamino)-1-oxietilamino)-5,6,7,8-tetrahidroquinolin-3-il)-1H-1,2,4-triazol-3,5-diamina, compuesto n.º 29, ¹H NMR (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; MS (ES) 513.17 (M+);
- 1-(2-cloro-7-metiltieno[3,2-d]pirimidin-4-il)-N⁶-(6-amino-5,6,7,8-tetrahydroquinolin-3-il)-1*H*-1,2,4-triazol-3,5-diamina, compuesto n.º 30, ¹H NMR (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; MS (ES) 428.09 (M+);
- 5 1-(isoquinolin-1-il)-N⁶-(6-(4-metilpiperazin-1-il)piridin-3-il)-1*H*-1,2,4-triazol-3,5-diamina, compuesto n.º 31, ¹H NMR (DMSO-d₆, 300 MHz) 9.24 (d, 1H), 8.86 (br 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 (br s, 2H), 6.80 (d, 1H), 3.30 (m, 4H), 2.45 (m, 4H), 2.25 (s, 3H) ppm; MS (ES) 402.28 (M+);
- 10 1-(2-cloro-7-metiltieno[3,2-d]pirimidin-4-il)-N⁶-(1*H*-pirrolo[2,3-b]piridin-5-il)-1*H*-1,2,4-triazol-3,5-diamina, compuesto n.º 32, ¹H NMR (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); MS (ES) 397.95 (M+);
- 1-(2-cloro-7-metiltieno[3,2-d]pirimidin-4-il)-N⁶-(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 NMR (CD₃OD, 300 MHz) 8.67 (s, 1H), 7.98 (m, 2H), 7.42 (m, 1H), 4.23 (d, 2H), 3.73 (br s, 2H), 3.18 (m, 4H), 2.43 (s, 3H), 2.19 (m, 6H), 1.50 (m, 2H); MS (ES) 525.09 (M+);
- 15 1-(6,7-dimetoxiquinazolina-4-il)-N⁶-(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 NMR (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); MS (ES) 531.19 (M+);
- 20 1-(2-cloro-7-metiltieno[3,2-d]pirimidin-4-il)-N⁶-(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 NMR (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); MS (ES) 539.07 (M+);
- 25 1-(2-cloro-7-metiltieno[3,2-d]pirimidin-4-il)-N⁶-(6-(dietilaminoetilmetilamino)piridin-3-il)-1*H*-1,2,4-triazol-3,5-diamina, compuesto n.º 36, ¹H NMR (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); MS (ES) 487.07 (M+);
- 1-(6,7-dimetoxiquinazolina-4-il)-N⁶-(6-(dietilaminoetilmetilamino)piridin-3-il)-1*H*-1,2,4-triazol-3,5-diamina, compuesto n.º 37, ¹H NMR (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); MS (ES) 493.37 (M+);
- 30 1-(2-cloro-7-metiltieno[3,2-d]pirimidin-4-il)-N⁶-(6-(2-dietilaminometilpirrolidin-1-il)piridin-3-il)-1*H*-1,2,4-triazol-3,5-diamina, compuesto n.º 38, ¹H NMR (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); MS (ES) 515.08 (M+);
- 1-(6,7-dimetoxiquinazolina-4-il)-N⁶-(6-(2-dietilaminometilpirrolidin-1-il)piridin-3-il)-1*H*-1,2,4-triazol-3,5-diamina, compuesto n.º 39, ¹H NMR (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); MS (ES) 519.18 (M+);
- 35 1-(6,7-dimetoxiquinazolina-4-il)-N⁶-(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 NMR (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); MS (ES) 603.14 (M+);
- 40 1-(2-cloro-7-metiltieno[3,2-d]pirimidin-4-il)-N⁶-(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-NMR (DMSO-d₆, 300 MHz) 9.50 (s, 1H), 8.40 (s, 1H), 8.27 (s, 1H), 7.97 (br. 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; MS (ES) 525.20 (M);
- 45 1-(6,7-dimetoxiquinazolina-4-il)-N⁶-(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-NMR (DMSO-d₆, 300 MHz) 9.29 (br. s, 1H), 9.07 (s, 1H), 8.79 (s, 1H), 8.73 (s, 1H), 8.19 (br. s, 2H), 7.52 (s, 1H), 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, 1H), 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; MS (ES) 531.20 (M+);
- 1-(fenantridin-6-il)-N⁶-(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-NMR (DMSO-d₆, 300 MHz) 9.26 (s, 1H), 9.23 (br. s, 1H), 8.92 (d, J=8.1 Hz, 1H), 8.79 (d, J=7.2 Hz, 1H), 8.35 (s, 1H), 8.09 (d, J= 7.2 Hz, 1H), 8.00 (t, J= 7.2 Hz 1H), 7.87 (s, 1H), 7.83-7.71 (m, 3H), 7.46 (br. s, 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; MS (ES) 520.27 (M+);
- 50 1-(2-cloro-7-metiltieno[3,2-d]pirimidin-4-il)-N⁶-(6-(3-dietilaminopirrolidin-1-il)piridin-3-il)-1*H*-1,2,4-triazol-3,5-diamina, compuesto n.º 44;
- 55 1-(6,7-dimetoxiquinazolina-4-il)-N⁶-(6-(3-dietilaminopirrolidin-1-il)piridin-3-il)-1*H*-1,2,4-triazol-3,5-diamina, compuesto n.º 45;
- 1-(2-cloro-7-metiltieno[3,2-d]pirimidin-4-il)-N⁶-(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 NMR (DMSO-d₆, 300 MHz) 9.54 (s, 1H), 8.45 (m, 1H), 8.18 (m, 1H), 8.02 (m, 3H), 7.08 (m, 1H), 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, 1H) ppm; MS (ES) 551.1 (M+);
- 60 1-(6,7-dimetoxiquinazolina-4-il)-N⁶-(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 NMR (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, 1H), 7.37 (m, 1H), 3.97 (s, 3H), 3.86 (s, 3H), 3.53 (m, 1H), 3.09 (m, 2H), 2.24 (m, 4H), 1.94 (m, 4H), 1.58-1.28 (m, 12H) ppm; MS (ES) 557.2 (M+);
- 65 1-(2-cloro-7-metiltieno[3,2-d]pirimidin-4-il)-N⁶-(6-(4-ciclopropilmetilpiperazin-1-il)piridin-3-il)-1*H*-1,2,4-triazol-3,5-diamina, compuesto n.º 48; ¹H NMR (DMSO-d₆, 300 MHz) 9.40 (s, 1H), 8.52 (m, 1H), 8.22 (m, 1H), 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, 1H), 0.65 (m, 2H), 0.37 (m, 2H) ppm; MS (ES) 497.1 (M+H);
- 5 1-(2-trifluorometilpiridin-2-il)-N^β-(6-(4-ciclopropilmetilpiperazin-1-il)piridin-3-il)-1*H*-1,2,4-triazol-3,5-diamina, compuesto n.º 49; ¹H NMR (DMSO-d₆, 300 MHz) 9.32 (s, 1H), 8.74 (s, 1H), 8.59 (m, 1H), 8.27 (m, 1H), 7.87 (m, 4H), 7.12 (m, 1H), 4.24 (m, 2H), 3.62 (m, 2H), 3.16 (m, 6H), 1.06 (m, 1H), 0.64 (m, 2H), 0.36 (m, 2H) ppm; MS (ES) 460.6 (M+H);
- 1-(2-cloro-7-metiltieno[3,2-d]pirimidina-4-il)-N^β-(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;
- 10 1-(2-cloro-7-metiltieno[3,2-d]pirimidina-4-il)-N^β-(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-metiltieno[3,2-d]pirimidina-4-il)-N^β-(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;
- 15 1-(furo[3,2-c]piridina-4-il)-N^β-(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-NMR (DMSO-d₆, 300 MHz) 9.04 (br. s, 1H), 8.36 (d, J=2.1 Hz, 1H), 8.25 (d, J = 5.7 Hz, 1H), 8.19 (d, J= 1.8 Hz, 1H), 7.89 (br. s, 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; MS (ES) 460.20 (M+H);
- 20 1-(6,7-dihidro-5*H*-ciclopenta[4,5]tieno[2,3-d]pirimidina-4-il)-N^β-(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-NMR (DMSO-d₆, 300 MHz) 8.85 (br. s, 1H), 8.69 (s, 1H), 8.18 (s, 1H), 7.79 (br. s, 2H), 7.73 (s, 1H), 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; MS (ES) 517.15 (M+H);
- 25 1-(2-metilquinazolin-4-il)-N^β-(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-NMR (DMSO-d₆, 300 MHz) 9.63 (d, J= 8.4 Hz, 1H), 9.25 (br. s, 1H), 8.26 (s, 1H), 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; MS (ES) 485.18 (M+H), 483.30 (M-H);
- 30 1-(6-fluoroquinazolin-4-il)-N^β-(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-NMR (DMSO-d₆, 300 MHz) 9.52 (d, J= 9.9 Hz, 1H), 9.33 (br. s, 1H), 8.93 (s, 1H), 8.37 (br. s, 2H), 8.21 (s, 1H), 8.04-8.01 (m, 1H), 7.94 (s, 1H), 3.28 (m, 4H), 3.24 (m, 4H), 2.68 (m, 4H), 2.56 (m, 1H), 2.28 (m, 4H), 2.28 (s, 3H), 1.73 (m, 4H) ppm; MS (ES) 489.15 (M+H), 487.14 (M-H);
- 1-(2-cloro-7-metiltieno[3,2-d]pirimidina-4-il)-N^β-(6-(5-biciclo[2.2.1]heptan-2-iloctahidropirrol[3,4-c]pirrolil)piridina-3-il)-1*H*-1,2,4-triazol-3,5-diamina, compuesto n.º 57;
- 1-(6,7-dimetoxiquinazolina-4-il)-N^β-(6-bromopiridin-3-il)-5-(3-(6-bromopiridin-3-il)-2-cianoguanadino)-1*H*-1,2,4-triazol-3-amina, compuesto n.º 58; MS (ES) 666.96 (M+H), 664.99 (M-H);
- 35 1-(6,7-dimetoxiquinazolina-4-il)-N^β-(6-bromopiridin-3-il)-1*H*-1,2,4-triazol-3,5-diamina, compuesto n.º 59; ¹H NMR (CDCl₃, 300 MHz) 9.58 (s, 1H), 9.07 (s, 1H), 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; MS (ES) 444.96 (M+H);
- 1-(2-cloro-7-metiltieno[3,2-d]pirimidina-4-il)-N^β-(7',8'-dihidro-5'*H*-espiro[[1,3]dioxolano-2,6'-quinolina]-3'-il)-1*H*-1,2,4-triazol-3,5-diamina, compuesto n.º 60;
- 40 1-(2-cloro-7-metiltieno[3,2-d]pirimidina-4-il)-N^β-(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;
- 1-(6,7-dimetoxiquinazolina-4-il)-N^β-(2-(4-pirrolidin-1-ilpiperidin-1-il)pirimidin-5-il)-1*H*-1,2,4-triazol-3,5-diamina, compuesto n.º 62; ¹H NMR (CD₃OD, 300 MHz) 9.25 (m, 1H), 8.42 (m, 1H), 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); MS (ES) 518.20 (M+H);
- 45 1-(6,7-dimetoxiquinazolina-4-il)-N^β-(2-(4-piperidin-1-ilmetilpiperidin-1-il)pirimidin-5-il)-1*H*-1,2,4-triazol-3,5-diamina, compuesto n.º 63; ¹H NMR (CD₃OD, 300 MHz) 8.73 (s, 1H), 8.65 (s, 1H), 7.96 (s, 1H), 7.65 (s, 1H), 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); MS (ES) 546.23 (M+H);
- 50 1-(2-cloro-7-metiltieno[3,2-d]pirimidina-4-il)-N^β-(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;
- 1-(6,7-dimetoxiquinazolina-4-il)-N^β-(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 NMR (DMSO-d₆, 300 MHz) 9.65 (s, 1H), 9.04 (s, 1H), 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; MS (ES) 586.27 (M+H), 584.39 (M-H);
- 55 1-(2-cloro-7-metiltieno[3,2-d]pirimidina-4-il)-N^β-(6-(4-metilpiperazin-1-il)-5,6,7,8-tetrahidroquinolin-3-il)-1*H*-1,2,4-triazol-3,5-diamina, compuesto n.º 66;
- 1-(6,7-dimetoxiquinazolina-4-il)-N^β-(6-(3-(4-piperidin-1-ilpiperidin-1-il)propenil)piridin-3-il)-1*H*-1,2,4-triazol-3,5-diamina, compuesto n.º 67; ¹H NMR (DMSO-d₆, 300 MHz) 9.66 (s, 1H), 9.04 (s, 1H), 8.86 (s, 1H), 8.80 (s, 1H), 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; MS (ES) 571.25 (M+H), 569.43 (M-H);
- 60 1-(2-cloro-7-metiltieno[3,2-d]pirimidina-4-il)-N^β-(6-(4-ciclopropilpiperazin-1-il)piridin-3-il)-1*H*-1,2,4-triazol-3,5-diamina, compuesto n.º 68; ¹H NMR (DMSO-d₆, 300 MHz) 9.423 (s, 1H), 8.79 (br s, 2H), 8.52 (m, 1H), 8.23 (m, 1H), 7.98 (m, 1H), 7.04 (m, 1H), 3.62 (m, 4H), 3.02 (m, 4H), 2.36 (s, 3H), 2.04 (m, 1H), 0.99 (m, 2H), 0.84 (m, 2H) ppm; MS (ES) 483.1 (M+H);
- 65 1-(6,7-dimetoxiquinazolina-4-il)-N^β-(6-(3-(4-dimetilaminopiperidin-1-il)(propenil)piridin-3-il)-1*H*-1,2,4-triazol-3,5-diamina, compuesto n.º 69; ¹H NMR (DMSO-d₆, 300 MHz) 9.65 (s, 1H), 9.04 (s, 1H), 8.86 (s, 1H), 8.81 (s, 1H), 8.24 (s, 2H), 8.18 (s, 1H), 7.96 (d, 1H), 7.36 (m, 1H), 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; MS (ES) 531.26 (M+H), 529.44 (M-H);
- 1-(2-cloro-7-metiltieno[3,2-d]pirimidin-4-il)-*N*^β-(6-ciclopentilamino-5,6,7,8-tetrahydroquinolin-3-il)-1*H*-1,2,4-triazol-3,5-diamina, compuesto n.º 70;
- 5 sal de ácido trifluoroacético de 1-(2-cloro-7-metiltieno[3,2-d]pirimidina-4-il)-*N*^β-(5-metil-6-(4-biciclo[2.2.1]heptan-2-ilpiperazin-1-il)piridina-3-il)-1*H*-1,2,4-triazol-3,5-diamina, compuesto n.º 71;
- 1-(7-metiltieno[3,2-d]pirimidina-4-il)-*N*^β-(5-metil-6-(4-biciclo[2.2.1]heptan-2-ilpiperazin-1-il)piridina-3-il)-1*H*-1,2,4-triazol-3,5-diamina, compuesto n.º 72;
- 10 sal de ácido trifluoroacético de 1-(7-metiltieno[3,2-d]pirimidina-4-il)-*N*^β-(6-((4-1*S*,2*S*,4*R*)-biciclo[2.2.1]heptan-2-il)piperazin-1-il)piridina-3-il)-1*H*-1,2,4-triazol-3,5-diamina, compuesto n.º 73; ¹H-NMR (DMSO-*d*₆, 300 MHz) 9.29 (br. s, 1H), 8.87 (s, 1H), 8.54 (s, 1H), 8.14 (br. s, 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; MS (ES) 503.32 (M+H);
- 15 1-(6,7-dimetoxiquinazolina-4-il)-*N*^β-(5,7,8,9-tetrahidrospiro[ciclohepta[b]piridina-6,2'-[1,3]dioxolano]-3-il)-1*H*-1,2,4-triazol-3,5-diamina, compuesto n.º 74; ¹H-NMR (DMSO-*d*₆, 300 MHz) 9.28 (br. s, 1H), 9.06 (s, 1H), 8.81 (d, *J*= 12.9 Hz, 1H), 8.18 (br. s, 2H), 7.53 (d, *J*= 17.4 Hz, 1H), 7.37 (d, *J*= 12.9 Hz, 1H), 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; MS (ES) 491.19 (M+H);
- 20 1-(2-cloro-7-metiltieno[3,2-d]pirimidina-4-il)-*N*^β-(5,7,8,9-tetrahidrospiro[ciclohepta[b]piridina-6,2'-[1,3]dioxolano]-3-il)-1*H*-1,2,4-triazol-3,5-diamina, compuesto n.º 75; ¹H-NMR (DMSO-*d*₆, 300 MHz) 10.37 (br. s, 1H), 8.77 (s, 1H), 8.27 (s, 1H), 8.24 (s, 1H), 8.09 (br. s, 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; MS (ES) 485.66 (M+H);
- 25 1-(2-cloro-7-metiltieno[3,2-d]pirimidina-4-il)-*N*^β-(5,6,8,9-tetrahidrospiro[ciclohepta[b]piridina-7,2'-[1,3]dioxolano]-3-il)-1*H*-1,2,4-triazol-3,5-diamina, compuesto n.º 76; ¹H-NMR (DMSO-*d*₆, 300 MHz) 10.35 (br. s, 1H), 8.83 (s, 1H), 8.27 (s, 1H), 8.18 (s, 1H), 8.08 (br. s, 2H), 3.95-3.94 (m, 4H), 3.04 (m, 2H), 3.90 (m, 2H), 2.39 (s, 3H), 1.84 (m, 4H) ppm; MS (ES) 485.05 (M+H), 483.15 (M-H);
- 30 1-(2-cloro-7-metiltieno[3,2-d]pirimidina-4-il)-*N*^β-(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-NMR (DMSO-*d*₆, 300 MHz) 10.13 (br. s, 1H), 8.82 (s, 1H), 8.25 (s, 1H), 8.06 (br. s, 2H), 3.49 (m, 4H), 3.26 (m, 1H), 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; MS (ES) 485.05 (M+H), 496.09 (M), 494.32 (M-H);
- 35 1-(6,7-dimetoxiquinazolina-4-il)-*N*^β-(6-(3-(3-(dietilamino)pirrolidin-1-il)propenil)piridin-3-il)-1*H*-1,2,4-triazol-3,5-diamina, compuesto n.º 78; ¹H NMR (DMSO-*d*₆, 300 MHz) 9.64 (s, 1H), 9.05 (s, 1H), 8.86 (s, 1H), 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; MS (ES) 545.25 (M+H), 543.26 (M-H);
- 40 1-(6,7-dimetoxiquinazolina-4-il)-*N*^β-(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 NMR (DMSO-*d*₆, 300 MHz) 9.61 (s, 1H), 9.01 (s, 1H), 8.86 (s, 1H), 8.79 (s, 1H), 8.23 (s, 2H), 8.17 (s, 1H), 7.92 (d, 1H), 7.36 (m, 1H), 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; MS (ES) 517.19 (M+H), 515.02 (M-H);
- 45 1-(6,7-dimetoxiquinazolina-4-il)-*N*^β-(6-(3-piperidin-1-ilpropenil)piridin-3-il)-1*H*-1,2,4-triazol-3,5-diamina, compuesto n.º 80; ¹H NMR (DMSO-*d*₆, 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, 1H), 7.96 (d, 1H), 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; MS (ES) 488.56 (M+H), 486.57 (M-H);
- 50 1-(6,7-dimetoxiquinazolina-4-il)-*N*^β-(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 NMR (DMSO-*d*₆, 300 MHz) 9.60 (s, 1H), 9.06 (s, 1H), 8.82 (s, 1H), 8.81 (s, 1H), 8.32-8.13 (m, 4H), 7.91 (m, 1H), 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; MS (ES) 557.27 (M+H), 555.52 (M-H);
- 55 1-(2-cloro-7-metiltieno[3,2-d]pirimidin-4-il)-*N*^β-(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]pirimidina-4-il)-*N*^β-(6-(1-biciclo[2.2.1]heptan-2-ilpiperidin-4-il)piridina-3-il)-1*H*-1,2,4-triazol-3,5-diamina, compuesto n.º 83; ¹H NMR (DMSO-*d*₆, 300 MHz) 9.81 (m, 1H), 8.92 (m, 1H), 8.26 (m, 1H), 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; MS (ES) 536.2 (M+H);
- 1-(7-metiltieno[3,2-d]pirimidin-4-il)-*N*^β-(6-(1-metilpiperidin-4-ilamino)-5,6,7,8-tetrahydroquinolin-3-il)-1*H*-1,2,4-triazol-3,5-diamina, compuesto n.º 84;
- 1-(7-metiltieno[3,2-d]pirimidin-4-il)-*N*^β-(6-pirrolidin-1-il-5,6,7,8-tetrahydroquinolin-3-il)-1*H*-1,2,4-triazol-3,5-diamina, compuesto n.º 85;
- 1-(2-cloro-7-metiltieno[3,2-d]pirimidina-4-il)-*N*^β-(6-(1-metilpiperidin-4-il)-5,6,7,8-tetrahidro-1,6-naftiridin-3-il)-1*H*-1,2,4-triazol-3,5-diamina, compuesto n.º 86;
- 1-(2-cloro-7-metiltieno[3,2-d]pirimidin-4-il)-*N*^β-(6-(piperidin-4-ilcarbonil)-5,6,7,8-tetrahidro-1,6-naftiridin-3-il)-1*H*-1,2,4-triazol-3,5-diamina, compuesto n.º 87;
- 60 1-(7-metiltieno[3,2-d]pirimidina-4-il)-*N*^β-(6-(1-biciclo[2.2.1]heptan-2-ilpiperidin-4-il)piridina-3-il)-1*H*-1,2,4-triazol-3,5-diamina, compuesto n.º 88; ¹H NMR (DMSO-*d*₆, 300 MHz) 9.57 (m, 1H), 8.89 (m, 2H), 8.18 (m, 3H), 8.03 (m, 1H), 7.25 (m, 1H), 2.98 (m, 3H), 2.42 (s, 3H), 2.22-1.22 (m, 17H) ppm; MS (ES) 502.2 (M+H);
- 1-(7-metiltieno[3,2-d]pirimidina-4-il)-*N*^β-(6-(4-(ciclopropilmetil)piperazin-1-il)piridina-3-il)-1*H*-1,2,4-triazol-3,5-diamina, compuesto n.º 89; ¹H NMR (DMSO-*d*₆, 300 MHz) 9.15 (m, 1H), 8.86 (m, 1H), 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; MS (ES) 463.1 (M+H);
- 65

- 1-(6,7-dimetoxiquinazolina-4-il)-*N*^β-(6-(3-(4-ciclopentilpiperazin-1-il)propenil)piridin-3-il)-1*H*-1,2,4-triazol-3,5-diamina, compuesto n.º 90; ¹H NMR (DMSO-*d*₆, 300 MHz) 9.65 (s, 1H), 8.94 (s, 1H), 8.67 (s, 1H), 8.65 (s, 1H), 8.23-8.11 (m, 4H), 7.89 (m, 1H), 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; MS (ES) 557.21 (M+H), 555.47 (M-H);
- 5 1-(2-cloro-7-metilieno[3,2-*d*]pirimidin-4-il)-*N*^β-(2-(4-pirrolidin-1-yl)piperidin-1-il)pirimidin-5-il)-1*H*-1,2,4-triazol-3,5-diamina, compuesto n.º 91; ¹H-NMR (DMSO-*d*₆, 300 MHz) 9.35 (br. s, 1H), 8.75 (s, 2H), 8.28 (s, 1H), 7.99 (br. s, 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, 1H), 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; MS (ES) 512.16 (M+H);
- 10 1-(7-mehyltieno[3,2-*d*]pirimidina-4-il)-*N*^β-(6-(1-biciclo[2.2.1]heptan-2-il)-5-metilpiperidin-4-il)piridina-3-il)-1*H*-1,2,4-triazol-3,5-diamina, compuesto n.º 93, ¹H NMR (DMSO-*d*₆, 300 MHz): 9.42 (s, 1H, int. Con D₂O), 9.00 (broad s, 1H, exch. with D₂O), 8.88 (s, 1H), 8.43 (s, 1H), 8.18 (s, 1H), 8.11 (broad s, int. 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, 1H). MS(ES) 517.26 (M+H);
- 15 1-(7-metilieno[3,2-*d*]pirimidina-4-il)-*N*^β-(6-(4-(ciclopropilmetil)piperazin-1-il)-5-metilpiridina-3-il)-1*H*-1,2,4-triazol-3,5-diamina, compuesto n.º 94, ¹H NMR (DMSO-*d*₆, 300 MHz) 9.44 (s, 1H), 9.89 (s, 1H), 8.44 (s, 1H), 8.19 (s, 1H), 8.14 (br s, 2H), 8.05 (s, 1H), 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; MS (ES) 477.2 (M+H);
- 20 1-(2-cloro-7-metilieno[3,2-*d*]pirimidin-4-il)-*N*^β-(6-(4-(ciclopropilmetil)piperazin-1-il)-5-metilpiridin-3-il)-1*H*-1,2,4-triazol-3,5-diamina, compuesto n.º 95; ¹H NMR (DMSO-*d*₆, 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; MS (ES) 511.2 (M+H);
- 25 1-(7-mehyltieno[3,2-*d*]pirimidin-4-il)-*N*^β-(6-(1-metilpiperidin-4-il)carbonil-5,6,7,8-tetrahidro-1,6-naftiridin-3-il)-1*H*-1,2,4-triazol-3,5-diamina (sal de ácido fórmico), compuesto n.º 96; ¹H NMR (DMSO-*d*₆, 300 MHz) 9.56 (s, 1H), 8.88 (s, 1H), 8.67 (s, 1H), 8.15 (m, 3H), 7.92 (d, 1H), 4.72 (d, 2H), 3.82 (m, 2H), 2.89 (m, 1H), 2.79 (m, 4H), 2.42 (s, 3H), 2.18 (s, 3H), 1.97 (m, 2H), 1.62 (m, 4H) ppm; MS (ES) 505.15 (M+H);
- 30 1-(7-metilieno[3,2-*d*]pirimidin-4-il)-*N*^β-(6-(ciclopropil-5,6,7,8-tetrahidro-1,6-naftiridin-3-il)-1*H*-1,2,4-triazol-3,5-diamina (sal de ácido fórmico), compuesto n.º 97; ¹H NMR (DMSO-*d*₆, 300 MHz) 9.47 (s, 1H), 8.87 (s, 1H), 8.64 (s, 1H), 8.22 (s, 1H), 8.17 (s, 1H), 8.12 (s, 2H), 7.85 (s, 2H), 3.66 (s, 2H), 2.79 (s, 4H), 2.71 (t, 1H), 2.42 (s, 3H), 1.91 (s, 2H), 1.66 (s, 2H), 1.50 (m, 4H) ppm; MS (ES) 448.21 (M+H);
- 35 1-(7-metilieno[3,2-*d*]pirimidin-4-il)-*N*^β-(6-(1-metilpiperidin-4-il)carbonilamino-5,6,7,8-tetrahidroquinolin-3-il)-1*H*-1,2,4-triazol-3,5-diamina (sal de ácido fórmico), compuesto n.º 98; ¹H NMR (DMSO-*d*₆, 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, 1H), 1.95 (m, 1H), 1.66 (m, 4H) ppm; MS (ES) 519.35 (M+H);
- 40 1-(7-metilieno[3,2-*d*]pirimidin-4-il)-*N*^β-(6-(ciclopropilamino-5,6,7,8-tetrahidroquinolin-3-il)-1*H*-1,2,4-triazol-3,5-diamina (sal de ácido fórmico), compuesto n.º 99; ¹H NMR (DMSO-*d*₆, 300 MHz) 9.46 (s, 1H), 8.88 (s, 1H), 8.66 (d, 1H), 8.14 (m, 4H), 7.84 (d, 1H), 3.12 (m, 2H), 2.85 (m, 4H), 2.43 (s, 3H), 2.15 (m, 1H), 1.92 (m, 2H), 1.67 (m, 3H), 1.50 (m, 4H) ppm; MS (ES) 462.30 (M+H);
- 45 1-(2-cloro-7-metilieno[3,2-*d*]pirimidin-4-il)-*N*^β-(6-(ciclohexilamino-5,6,7,8-tetrahidroquinolin-3-il)-1*H*-1,2,4-triazol-3,5-diamina (sal de ácido fórmico), compuesto n.º 100; ¹H NMR (CDCl₃, 300 MHz) 9.53 (s, 1H), 8.63 (s, 1H), 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; MS (ES) 510.14 (M+);
- 50 1-(2-cloro-7-metilieno[3,2-*d*]pirimidin-4-il)-*N*^β-(6-(ciclopropilmetil-5,6,7,8-tetrahidro-1,6-naftiridin-3-il)-1*H*-1,2,4-triazol-3,5-diamina (sal de ácido fórmico), compuesto n.º 101; ¹H NMR (DMSO-*d*₆, 300 MHz) 9.61 (s, 1H), 8.60 (s, 1H), 8.24 (s, 1H), 7.96 (s, 2H), 7.88 (s, 1H), 3.76 (s, 2H), 2.85 (s, 4H), 2.37 (s, 3H), 0.96 (m, 1H), 0.54 (d, 2H), 0.19 (d, 2H) ppm; MS (ES) 468.09 (M+);
- 55 1-(2-cloro-7-metilieno[3,2-*d*]pirimidin-4-il)-*N*^β-(6-(biciclo[2.2.1]heptan-2-il-5,6,7,8-tetrahidro-1,6-naftiridin-3-il)-1*H*-1,2,4-triazol-3,5-diamina (sal de ácido fórmico), compuesto n.º 102; ¹H NMR (DMSO-*d*₆, 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; MS (ES) 508.13 (M+);
- 60 1-(2-cloro-7-metilieno[3,2-*d*]pirimidin-4-il)-*N*^β-(6-(biciclo[2.2.1]heptan-2-il-amino-5,6,7,8-tetrahidroquinolin-3-il)-1*H*-1,2,4-triazol-3,5-diamina (sal de ácido fórmico), compuesto n.º 103; ¹H NMR (DMSO-*d*₆, 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; MS (ES) 522.17 (M+);
- 65 1-(2-cloro-7-metilieno[3,2-*d*]pirimidin-4-il)-*N*^β-(6-(bis-(ciclopropilmetil)amino-5,6,7,8-tetrahidroquinolin-3-il)-1*H*-1,2,4-triazol-3,5-diamina (sal de ácido fórmico), compuesto n.º 104; ¹H NMR (DMSO-*d*₆, 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; MS (ES) 536.27 (M+);
- 1-(7-metilieno[3,2-*d*]pirimidin-4-il)-*N*^β-(7-(pirrolidin-1-il)-6,7,8,9-tetrahidro-5*H*-ciclohepta[b]piridina-3-il)-1*H*-1,2,4-triazol-3,5-diamina (sal de ácido trifluoroacético), compuesto n.º 105; ¹H-NMR (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); MS (ES) 462.14 (M+H);
- 1-(7-metilieno[3,2-*d*]pirimidin-4-il)-*N*^β-(2-(3-(*S*)-metil-4-(1*S*,2*S*,4*R*)-biciclo[2.2.1]heptan-2-ilpiperazin-1-il)-3-metilpiridin-5-il)-1*H*-1,2,4-triazol-3,5-diamina (sal de ácido trifluoroacético), compuesto n.º 106; ¹H-NMR (DMSO-*d*₆, 300 MHz) 9.43 (s, 1H), 8.88 (s, 1H), 8.45 (m, 1H), 8.18 (m, 1H), 8.13 (broad s, 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); MS (ES) 531.17 (M+H);
- 5 1-(2-cloro-7-metiltieno[3,2-d]pirimidin-4-il)-N^β-(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-NMR (DMSO-d₆, 300 MHz) 9.34 (s, 1H), 8.43 (s, 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); MS (ES) 565.12/566.55 (M+H);
- 10 1-(tieno[3,2-d]pirimidin-4-il)-N^β-(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-NMR (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); MS (ES) 517.17(M+H);
- 15 1-(2-cloro-7-metiltieno[3,2-d]pirimidin-4-il)-N^β-(2-(4-(2S)-biciclo[2.2.1]heptan-2-ilpiperazin-1-il)-3-cloropiridin-5-il)-1H-1,2,4-triazol-3,5-diamina (ácido trifluoroacético), compuesto n.º 109; ¹H-NMR (CDCl₃/MeOD-4, 300 MHz) 8.24 (m, 1H), 8.20 (m, 1H), 7.68 (s, 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); MS (ES) 571.09 (M+H);
- 20 1-(7-metiltieno[3,2-d]pirimidin-4-il)-N^β-(2-(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 110; ¹H-NMR (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); MS (ES) 537.15 (M+H);
- 25 1-(7-metiltieno[3,2-d]pirimidin-4-il)-N^β-(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-NMR (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); MS (ES) 517.21 (M+H);
- 30 1-(4-metiltieno[3,2-d]piridiazina-7-il)-N^β-(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-NMR (DMSO-d₆, 300 MHz) 10.91 (s, 1H, intercambia con D₂O), 9.20 (broad s, 1H, 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); MS (ES) 517.13 (M+H);
- 35 1-(6,7-dimetoxiquinazolina-4-il)-N^β-(2-(3-(4-isopropilpiperazin-1-il)propen-1-il)piridina-5-il)-1H-1,2,4-triazol-3,5-diamina (sal de ácido trifluoroacético), compuesto n.º 113; ¹H NMR (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; MS (ES) 531.20 (M+H), 529.41 (M-H);
- 40 1-(6,7-dimetoxiquinazolina-4-il)-N^β-(2-(4-ciclopropilmetil-3-(S)-metilpiperazin-1-il)piridin-5-il)-1H-1,2,4-triazol-3,5-diamina (bis sal de ácido trifluoroacético), compuesto n.º 114; ¹H NMR (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; MS (ES) 517.23 (M+H), 515.49 (M-H);
- 45 1-(2-cloro-7-metiltieno[3,2-d]pirimidin-4-il)-N^β-(2-(4-ciclopropilmetil-3-(S)-metilpiperazin-1-il)piridin-5-il)-1H-1,2,4-triazol-3,5-diamina, compuesto n.º 115; ¹H NMR (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; MS (ES) 511.16 (M+H);
- 50 1-(7-metiltieno[3,2-d]pirimidin-4-il)-N^β-(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 NMR (DMSO-d₆, 300 MHz) 9.63 (s br, 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; MS (ES) 477.19 (M+H), 475.30 (M-H);
- 55 sal de ácido fórmico de 1-(2-cloro-7-metiltieno[3,2-d]pirimidin-4-il)-N^β-(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 NMR (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; MS (ES) 511.12 (M+H), 509.34 (M-H);
- 60 1-(7-metiltieno[3,2-d]pirimidin-4-il)-N^β-(2-bromopiridin-5-il)-1H-1,2,4-triazol-3,5-diamina (sal de ácido trifluoroacético), compuesto n.º 118; ¹H NMR (DMSO-d₆, 300 MHz) 9.84 (s, 1H), 8.89 (s, 1H), 8.80 (s, 1H), 8.20 (s, 2H), 8.16 (s, 1H), 8.00 (d, 1H), 7.58 (d, 1H), 2.48 (s, 3H) ppm; MS (ES) 404.86 (M+H);
- 65 1-(7-metiltieno[3,2-d]pirimidin-4-il)-N^β-(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 NMR (DMSO-d₆, 300 MHz) 9.87 (s, 1H), 8.41 (s br, 1H), 8.89 (s, 2H), 8.23-8.12 (m, 4H), 7.59 (d, 1H), 6.81 (d, 1H), 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; MS (ES) 434.15 (M+H), 432.22 (M-H);
- 1-(7-metiltieno[3,2-d]pirimidin-4-il)-N^β-(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 NMR (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, 1H), 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; MS (ES) 477.19 (M+H), 475.25 (M-H);
- 1-(7-metiltieno[3,2-d]pirimidin-4-il)-N^β-(2-(3-(3-dietilaminopirrolidin-1-il)propen-1-il)piridin-5-il)-1H-1,2,4-triazol-3,5-diamina (bis sal de ácido fórmico), compuesto n.º 121; ¹H NMR (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, 1H), 2.46-2.38 (m, 5H), 2.30 (m, 1H), 2.23-2.17 (m, 5H), 1.76 (m, 1H), 1.52 (m, 1H), 1.03 (t, 6H) ppm; MS (ES) 505.21 (M+H), 503.39 (M-H);

- 1-(7-metiltieno[3,2-d]pirimidin-4-il)-N⁶-(2-(3-(4-pirrolidin-1-il)piperidin-1-il)propen-1-il)piridin-5-il)-1*H*-1,2,4-triazol-3,5-diamina (bis sal de ácido fórmico), compuesto n.º 122; ¹H NMR (DMSO-d₆, 300 MHz) 9.68 (s, 1H), 8.87 (s, 2H), 8.45 (m, 1H), 8.31-8.08 (m, 3H), 7.58 (d, 1H), 6.79 (d, 1H), 6.59 (m, 1H), 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; MS (ES) 517.23 (M+H), 515.38 (M-H);
- 5 1-(7-metiltieno[3,2-d]pirimidin-4-il)-N⁶-(2-(3-(4-metilpiperazin-1-il)propen-1-il)piridin-5-il)-1*H*-1,2,4-triazol-3,5-diamina (sal de ácido trifluoroacético), compuesto n.º 123; ¹H NMR (DMSO-d₆, 300 MHz) 10.00 (s, 1H), 8.91 (s, 2H), 8.36-8.03 (m, 4H), 7.68 (d, 1H), 6.81 (m, 1H), 6.59 (m, 1H), 3.73 (m, 2H), 2.82 (m, 4H), 2.56-2.33 (m, 10H) ppm; MS (ES) 463.21 (M+H), 461.35 (M-H);
- 10 1-(7-metiltieno[3,2-d]pirimidin-4-il)-N⁶-(2-(3-(4-isopropilpiperazin-1-il)propen-1-il)piridin-5-il)-1*H*-1,2,4-triazol-3,5-diamina (sal de ácido trifluoroacético), compuesto n.º 124; ¹H NMR (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, 1H), 3.70 (m, 2H), 2.81 (m, 2H), 2.56-2.39 (m, 10H), 1.05 (d, 6H) ppm; MS (ES) 491.23 (M+H);
- 15 1-(7-metiltieno[3,2-d]pirimidin-4-il)-N⁶-(2-(3-(4-ciclopentilpiperazin-1-il)propen-1-il)piridin-5-il)-1*H*-1,2,4-triazol-3,5-diamina (sal de ácido trifluoroacético), compuesto n.º 125; ¹H NMR (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, 1H), 6.82 (d, 1H), 6.61 (m, 1H), 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; MS (ES) 517.29 (M+H), 515.53 (M-H);
- 20 1-(7-metiltieno[3,2-d]pirimidin-4-il)-N⁶-(2-(3-(morfolin-4-il)propen-1-il)piridin-5-il)-1*H*-1,2,4-triazol-3,5-diamina (sal de ácido trifluoroacético), compuesto n.º 126; ¹H NMR (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, 1H), 6.57 (m, 1H), 3.74 (m, 2H), 3.62 (m, 4H), 2.56-2.29 (m, 7H) ppm; MS (ES) 450.17 (M+H), 448.26 (M-H);
- 25 1-(7-metiltieno[3,2-d]pirimidin-4-il)-N⁶-(2-(3-(piperidin-1-il)propen-1-il)piridin-5-il)-1*H*-1,2,4-triazol-3,5-diamina (sal de ácido trifluoroacético), compuesto n.º 127; ¹H NMR (DMSO-d₆, 300 MHz) 9.94 (s, 1H), 8.45 (s br, 1H), 8.91 (s, 2H), 8.25-8.15 (m, 4H), 7.63 (d, 1H), 6.84 (d, 1H), 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; MS (ES) 446.30 (M+H);
- 30 1-(7-metiltieno[3,2-d]pirimidin-4-il)-N⁶-(2-(3-(4-(4-metilpiperazin-1-il)piperidin-1-il)propen-1-il)piridin-5-il)-1*H*-1,2,4-triazol-3,5-diamina (sal de ácido fórmico), compuesto n.º 128; ¹H NMR (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), 3.21 (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; MS (ES) 546.26 (M+H), 544.37 (M-H);
- 35 1-(7-metiltieno[3,2-d]pirimidin-4-il)-N⁶-(2-(3-(4-piperidin-1-il)piperidin-1-il)propen-1-il)piridin-5-il)-1*H*-1,2,4-triazol-3,5-diamina (sal de ácido fórmico), compuesto n.º 129; ¹H NMR (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; MS (ES) 531.27 (M+H), 529.24 (M-H);
- 40 1-(6-fenilpirimidina-4-il)-N⁶-(3-metil-2-(4-pirrolidin-1-il)piperidin-1-il)piridin-5-il)-1*H*-1,2,4-triazol-3,5-diamina (sal de ácido trifluoroacético), compuesto n.º 130; ¹H-NMR (DMSO-d₆, 300 MHz) 9.30 (br. s, 1H), 9.00 (s, 1H), 8.46 (s, 1H), 8.16-8.14 (m, 2H), 7.96 (s, 1H), 7.93 (br. s, 2H), 7.79 (s, 1H), 7.60-7.57 (m, 3H), 3.37 (m, 4H), 3.12-3.08 (m, 4H), 2.75 (t, 1H), 2.15-2.02 (m, 4H), 1.86-1.73 (m, 4H) ppm; MS (ES) 497.22 (M+H);
- 45 1-(2-cloro-7-metiltieno[3,2-d]pirimidin-4-il)-N⁶-(2-(4-(piperidin-1-ilmetil)piperidin-1-il)pirimidin-5-il)-1*H*-1,2,4-triazol-3,5-diamina (bis sal de ácido trifluoroacético), compuesto n.º 131; ¹H NMR (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, 1H), 1.93 (m, 6H), 1.33 (m, 4H); MS (ES) 540.14 (M+H); and
- 50 1-(2-cloro-7-metiltieno[3,2-d]pirimidin-4-il)-N⁶-(6-(dimetilaminometil)carbonil-5,6,7,8-tetrahidro-1,6-naftiridin-3-il)-1*H*-1,2,4-triazol-3,5-diamina, compuesto n.º 134.

ENSAYO DE LOS COMPUESTOS DE LA INVENCION

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

ENSAYO DE TRANSFERENCIA EN CÉLULAS DE FOSFO-AKT

- 50 REACTIVOS Y TAMPONES:

Placa de cultivo celular: placa de ensayo de 96 pocillos (Corning 3610), Blanca, fondo transparente, tejido-cultivo tratado.

- 55 Células: células Hela.

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

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

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

ES 2 672 172 T3

Reticulación de anticuerpo de Axl:

1°: anti-Axl de ratón (R&D, MAB154).

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

- 5 Tampón de fijación: 4 % de formaldehído en PBS.
- Tampón de lavado: 0,1 % de TritonX-100 en PBS.
- 10 Tampón de inactivación: 3 % de H₂O₂, 0,1 % de azida en tampón de lavado, se añaden azida y peróxido de hidrógeno (H₂O₂) recientes.
- Tampón de bloqueo: 5 % de BSA en TBST (solución salina tamponada con tris más 0,1 % de Tween 20).
- 15 Anticuerpo primario: Anticuerpo fosfo-Akt anti-humano de conejo (Cell Signaling 9271): diluido 1x250 en tampón de bloqueo.
- Anticuerpo secundario: secundario anti-conejo de cabra conjugado con HRP (peroxidasa de rábano), solución de trabajo: Jackson ImmunoResearch (Goat anti-Rabbit HRP, n.º 111-035-144) diluido 1:1 en glicerol, almacenado a -20° C. Solución de trabajo: dilución 1x 2000 de trabajo en tampón de bloqueo.
- 20 Solución de trabajo quimioluminiscente (Pierce, 37030): sustrato quimioluminiscente Pico SuperSignal ELISA (ensayo inmunoabsorbente ligado a enzimas).
- 25 Solución de violeta cristal: Solución de trabajo: 2,5 % de violeta cristal en metanol, filtrado y mantenido a temperatura ambiente. Solución trabajo: diluir la solución de trabajo 1:20 con PBS inmediatamente antes de su uso.
- 10 % de SDS: solución trabajo: 5 % de SDS (dodecilsulfato sódico), diluido en PBS

30 MÉTODOS:

Día 1:

- 35 Una placa TC (tratada con 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 se secó al aire durante 5 minutos antes de añadir células. Se sembraron células HeLa a 10.000 células/pocillo y las células se privaron de alimento en 100 µl medio de inanición que contenía Axl/Fc durante 24 h.

Día 2:

- 40 Las células se pretrataron con compuestos de ensayo añadiendo 100 µl de compuesto de ensayo 2X al medio de inanición en las células. Las células se incubaron a 37 °C durante 1 h antes de estimulación.
- 45 Las células se estimularon por reticulación de Axl-anticuerpo como sigue a continuación: Se preparó una mezcla de anticuerpo Axl 1°/2° 5X (37,5 µg/ml 1°/ 100 µg/ml 2°) en medio de inanición y se agitó a 4 °C con mezcla exhaustiva durante 1-2 horas para aglomeración. La mezcla resultante se calentó a 37 °C. Se añadieron 50 µl de 1°/2° Axl 5X de aglomeración de anticuerpo a las células y las células se incubaron a 37 °C durante 5 min.
- 50 Después de 5 minutos de estimulación, la placa se volteó para retirar el medio y la placa se golpeó ligeramente en toallas de papel. Se añadió formaldehído (4,0 % en PBS, 100 µl) para fijar las células y las células incubaron a temperatura ambiente durante 20 min sin agitación.
- 55 Las células se lavaron con un tampón de lavado de placa para retirar la solución de formaldehído. La placa se volteó para retirar el exceso de tampón de lavado y se golpeó ligeramente en 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.
- 60 Las células se lavaron con un tampón lavador de placa para retirar el tampón 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 tampón lavador de placa y se añadió anticuerpo primario diluido (50 µl) a cada pocillo (se añadió tampón de bloqueo a los pocillos de control negativo su lugar). Las placas se incubaron durante una noche a 4 °C con agitación suave.

Día 3:

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

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

15 La quimioluminiscencia resultante se leyó con un Luminómetro en 10 minutos para minimizar los cambios en la intensidad es señal. Después de leer la quimioluminiscencia, las células se lavaron 1X con tampón de lavado y 1X con PBS mediante lavador de plata. La placa se golpeó ligeramente en toallas de papel para retirar el exceso de líquido de los pocillos y se seco al aire a temperatura ambiente durante 5 minutos.

20 Se añadió solución de trabajo de violeta cristal (60 μ l) a cada pocillo y los pocillos se incubaron a temperatura ambiente durante 30 min. La solución de violeta cristal se retiró, y los pocillos se aclararon con PBS, después se lavaron 3X con PBS (200 μ l) durante 5 minutos cada vez.

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

30 La absorbancia se leyó a 590 nM en un equipo Wallac photospec. Las lecturas a 590 nM indicaron el número de células relativo en cada pocillo. El número de células relativo se usó después para normalizar cada lectura de luminiscencia.

Los resultados de la capacidad de los compuestos de la invención para inhibir actividad de Axl, cuando se ensayaron en el ensayo anterior, se muestran en la siguiente Tabla 1 en la que el nivel de actividad (es decir, CI_{50}) para cada compuesto se indica en la Tabla. Los números de compuesto de las Tablas se refieren a los compuestos desvelados en el presente documento que se preparan mediante los métodos desvelados en el presente documento.

En la tabla los ejemplos de referencia se indican con "Ref."

Tabla 1

Actividad C₁₅₀:

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

(Ia)

N.º de comp.	Nombre del Compuesto	R ₁	R ₂	R ₃	R ₄	R ₅	IC ₅₀
1 (Ref.)	1-(isoquinolin-1-il)-N ⁶ -(2-(pirrolidin-1-ilmetil)benzo[d]oxazol-5-il)-1H-1,2,4-triazol-3,5-diamina	H			H	H	B
2 (Ref.)	1-(6-cloroquinazolin-4-il)-N ⁶ -(2-(pirrolidin-1-ilmetil)benzo[d]oxazol-5-il)-1H-1,2,4-triazol-3,5-diamina	H			H	H	B
3	N ⁶ -(2,3-dihidrobencob[1,4]dioxin-6-il)-1-fenil-1H-1,2,4-triazol-3,5-diamina	H			H	H	D
4 (Ref.)	N ⁶ -(2,3-dihidrobencob[1,4]dioxin-6-il)-1-(isoquinolin-1-il)-1H-1,2,4-triazol-3,5-diamina	H			H	H	B

Tabla 1

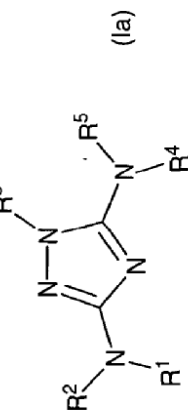
Actividad C₅₀:

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

(Ia)

N.º de comp.	Nombre del Compuesto	R ₁	R ₂	R ₃	R ₄	R ₅	IC ₅₀
5 (Ref.)	N ⁶ -(2,3-dihidrobenczo[b][1,4]dioxin-6-il)-1-(6,7-dimetoxiquinazolin-4-il)-1H-1,2,4-triazol-3,5-diamina	H			H	H	A
6 (Ref.)	1-(6,7-dimetoxiquinazolina-4-il)-N ⁶ -(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 (Ref.)	1-(isoquinolin-1-il)-N ⁶ -(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

Tabla 1



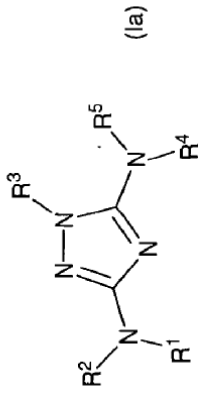
Actividad C₁₅₀:
 A = <1 μM
 B = 1 a 10 μM
 C = >10 a 20 μM
 D = >20 μM

N.º de comp.	Nombre del Compuesto	R ₁	R ₂	R ₃	R ₄	R ₅	IC ₅₀
8 (Ref.)	1-(6,7-dimetoxiquinazolina-4-il)-N ⁶ -(6-(4-(4-metilpiperazin-1-il)piperidin-1-il)piridin-3-il)-1H-1,2,4-triazol-3,5-diamina	H			H	H	A
9 (Ref.)	1-(6,7-dimetoxiquinazolina-4-il)-N ⁶ -(4,5-dihidro-1H-benzof[b]azepin-2(3H)-on-8-il)-1H-1,2,4-triazol-3,5-diamina	H			H	H	B
10 (Ref.)	1-(2-cloro-7-metilieno[3,2-d]pirimidina-4-il)-N ⁶ -(6-(4-ciclopentil-1,4-diazepan-1-il)piridin-3-il)-1H-1,2,4-triazol-3,5-diamina	H			H	H	A

Tabla 1

Actividad C₁₅₀:

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



(Ia)

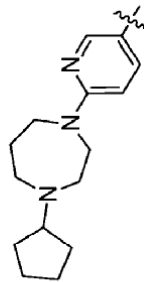
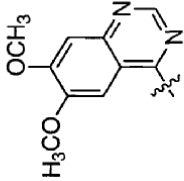
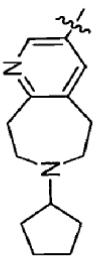
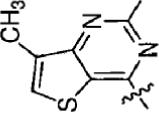
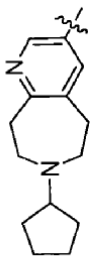
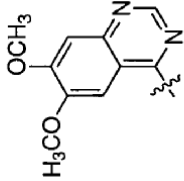
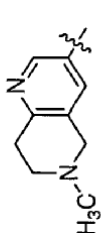
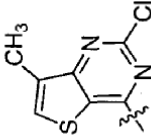
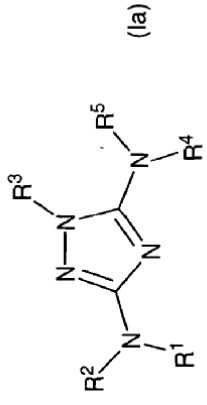
Nº de comp.	Nombre del Compuesto	R ₁	R ₂	R ₃	R ₄	R ₅	IC ₅₀
11 (Ref.)	1-(6,7-dimetoxiquinazolina-4-il)-N ⁶ -(6-(4-ciclopentil-1,4-diazepan-1-il)piridin-3-il)-1H-1,2,4-triazol-3,5-diamina	H			H	H	A
12 (Ref.)	1-(2-cloro-7-metiltieno[3,2-d]pirimidina-4-il)-N ⁶ -(7-ciclopentil-6,7,8,9-tetrahidro-5H-pirido[3,2-d]azepin-3-il)-1H-1,2,4-triazol-3,5-diamina	H			H	H	B
13 (Ref.)	1-(6,7-dimetoxiquinazolina-4-il)-N ⁶ -(7-ciclopentil-6,7,8,9-tetrahidro-5H-pirido[3,2-d]azepin-3-il)-1H-1,2,4-triazol-3,5-diamina	H			H	H	A
14 (Ref.)	1-(2-cloro-7-metiltieno[3,2-d]pirimidina-4-il)-N ⁶ -(6-metil-5,6,7,8-tetrahidro-1,6-naftiridin-3-il)-1H-1,2,4-triazol-3,5-diamina	H			H	H	D

Tabla 1



(Ia)

Actividad Cl₅₀:

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

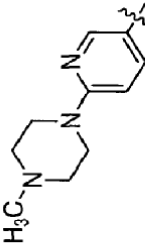
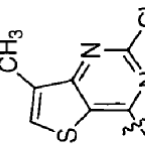
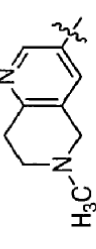
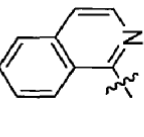
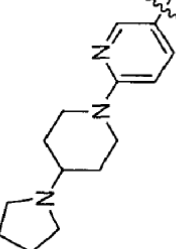
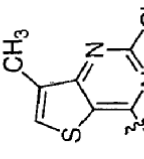
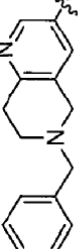
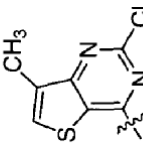
N.º de comp.	Nombre del Compuesto	R ₁	R ₂	R ₃	R ₄	R ₅	IC ₅₀
15 (Ref.)	1-(2-cloro-7-metilieno[3,2-d]pirimidina-4-il)-N ⁶ -(6-(4-metilpiperazin-1-il)piridin-3-il)-1H-1,2,4-triazol-3,5-diamina	H			H	H	A
16 (Ref.)	1-(isoquinolin-1-il)-N ⁶ -(6-metil-5,6,7,8-tetrahidro-1,6-naftiridin-3-il)-1H-1,2,4-triazol-3,5-diamina	H			H	H	A
17 (Ref.)	1-(2-cloro-7-metilieno[3,2-d]pirimidina-4-il)-N ⁶ -(6-(4-(pirrolidin-1-il)piperidin-1-il)piridina-3-il)-1H-1,2,4-triazol-3,5-diamina	H			H	H	A
18 (Ref.)	1-(2-cloro-7-metilieno[3,2-d]pirimidina-4-il)-N ⁶ -(6-bencil-5,6,7,8-tetrahidro-1,6-naftiridin-3-il)-1H-1,2,4-triazol-3,5-diamina	H			H	H	C

Tabla 1

Actividad Clsc:

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

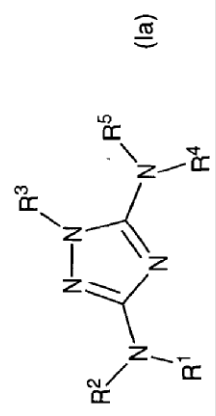
(Ia)

N.º de comp.	Nombre del Compuesto	R ₁	R ₂	R ₃	R ₄	R ₅	IC ₅₀
19 (Ref.)	1-(2-cloro-7-metiltieno[3,2-d]pirimidina-4-il)-N ⁶ -(6-(etilcarboxi)-5,6,7,8-tetrahydro-1,6-naftiridin-3-il)-1H-1,2,4-triazol-3,5-diamina	H			H	H	D
20 (Ref.)	1-(2-cloro-7-metiltieno[3,2-d]pirimidina-4-il)-N ⁶ -(6-(pirrolidin-1-ylcarbonil)-5,6,7,8-tetrahydroquinolin-3-il)-1H-1,2,4-triazol-3,5-diamina	H			H	H	A
21 (Ref.)	1-(2-cloro-7-metiltieno[3,2-d]pirimidina-4-il)-N ⁶ -(6-(dimetilaminometilcarbonil)-5,6,7,8-tetrahydro-1,6-naftiridin-3-il)-1H-1,2,4-triazol-3,5-diamina	H			H	H	A

Tabla 1

Actividad Cl₅₀:

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



(1a)

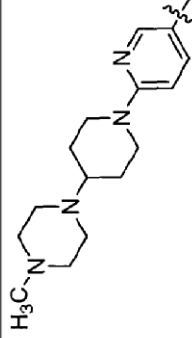
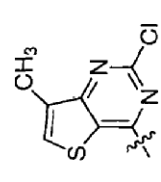
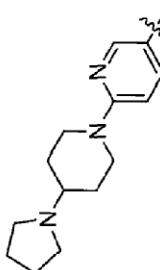
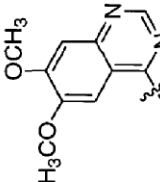
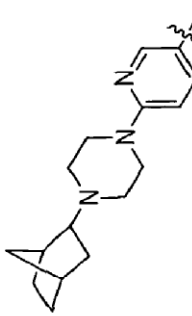
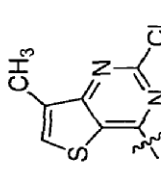
N.º de comp.	Nombre del Compuesto	R ₁	R ₂	R ₃	R ₄	R ₅	IC ₅₀
22 (Ref.)	1-(2-cloro-7-metiltieno[3,2-d]pirimidina-4-il)-N ⁶ -(6-(4-(4-metilpiperazin-1-il)piperidin-1-il)piridina-3-il)-1H-1,2,4-triazol-3,5-diamina	H			H	H	A
23 (Ref.)	1-(6,7-dimetoxiquinazolina-4-il)-N ⁶ -(6-(4-pirrolidin-1-ilpiperidin-1-il)piridina-3-il)-1H-1,2,4-triazol-3,5-diamina	H			H	H	A
24 (Ref.)	1-(2-cloro-7-metiltieno[3,2-d]pirimidina-4-il)-N ⁶ -(6-(4-(biciclo[2.2.1]heptan-2-il)piperidin-1-il)piridina-3-il)-1H-1,2,4-triazol-3,5-diamina	H			H	H	A

Tabla 1

Actividad Cliso:

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

(Ia)

N.º de comp.	Nombre del Compuesto	R ₁	R ₂	R ₃	R ₄	R ₅	IC ₅₀
25 (Ref.)	1-(2-cloro-7-metilieno[3,2-d]pirimidina-4-il)-N ⁶ -(5,6,7,8-tetrahidro-1,6-naftiridin-3-il)-1H-1,2,4-triazol-3,5-diamina	H			H	H	A
27 (Ref.)	1-(6,7-dimetoxiquinoxalina-4-il)-N ⁶ -(6-(4-piperidin-1-il)piperidin-1-il)piridina-3-il)-1H-1,2,4-triazol-3,5-diamina	H			H	H	A
28 (Ref.)	1-(2-cloro-7-metilieno[3,2-d]pirimidina-4-il)-N ⁶ -(6-(4-piperidin-1-il)piperidin-1-il)piridina-3-il)-1H-1,2,4-triazol-3,5-diamina	H			H	H	A

Tabla 1

Actividad C₅₀:

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

(Ia)

N.º de comp.	Nombre del Compuesto	R ₁	R ₂	R ₃	R ₄	R ₅	IC ₅₀
29 (Ref.)	1-(2-cloro-7-metilieno[3,2-d]pirimidin-4-il)-N ⁶ -(6-(2-(dimetilamino)-1-oxietilamino)-5,6,7,8-tetrahidroquinolin-3-il)-1H-1,2,4-triazol-3,5-diamina	H			H	H	A
30 (Ref.)	1-(2-cloro-7-metilieno[3,2-d]pirimidin-4-il)-N ⁶ -(6-amino-5,6,7,8-tetrahidroquinolin-3-il)-1H-1,2,4-triazol-3,5-diamina	H			H	H	A
31 (Ref.)	1-(isoquinolin-1-il)-N ⁶ -(6-(4-metilpiperazin-1-il)piridin-3-il)-1H-1,2,4-triazol-3,5-diamina	H			H	H	A
32 (Ref.)	1-(2-cloro-7-metilieno[3,2-d]pirimidin-4-il)-N ⁶ -(1H-pirrolol[2,3-b]piridin-5-il)-1H-1,2,4-triazol-3,5-diamina	H			H	H	A

Tabla 1

Actividad Cl₅₀:

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

(Ia)

N.º de comp.	Nombre del Compuesto	R ₁	R ₂	R ₃	R ₄	R ₅	Cl ₅₀
33 (Ref.)	1-(2-cloro-7-metiltieno[3,2-d]pirimidin-4-il)-N ⁶ -(6-(4-(pirrolidin-1-il)metil)piperidin-1-il)piridin-3-il)-1H-1,2,4-triazol-3,5-diamina	H			H	H	A
34 (Ref.)	1-(6,7-dimetoxiquinazolina-4-il)-N ⁶ -(6-(4-(pirrolidin-1-il)metil)piperidin-1-il)piridin-3-il)-1H-1,2,4-triazol-3,5-diamina	H			H	H	A
35 (Ref.)	1-(2-cloro-7-metiltieno[3,2-d]pirimidin-4-il)-N ⁶ -(6-(4-(azepan-1-il)piperidin-1-il)piridin-3-il)-1H-1,2,4-triazol-3,5-diamina	H			H	H	A

Tabla 1

Actividad Cl₅₀:

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

(Ia)

N.º de comp.	Nombre del Compuesto	R ₁	R ₂	R ₃	R ₄	R ₅	IC ₅₀
36 (Ref.)	1-(2-cloro-7-metiltieno[3,2-d]pirimidin-4-il)-N ⁶ -(6-(dietilaminoetilmetilamino)piridin-3-il)-1H-1,2,4-triazol-3,5-diamina	H			H	H	A
37 (Ref.)	1-(6,7-dimetoxiquinazolina-4-il)-N ⁶ -(6-(dietilaminoetilmetilamino)piridin-3-il)-1H-1,2,4-triazol-3,5-diamina	H			H	H	A
38 (Ref.)	1-(2-cloro-7-metiltieno[3,2-d]pirimidin-4-il)-N ⁶ -(6-(2-dietilaminometilpirrolidin-1-il)piridin-3-il)-1H-1,2,4-triazol-3,5-diamina	H			H	H	A

Tabla 1

Actividad Cl₅₀:

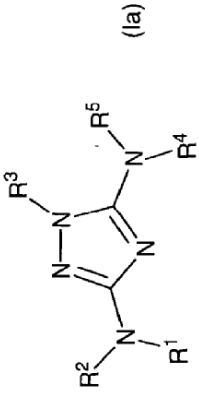
A = <1 μM
 B = 1 a 10 μM
 C = >10 a 20 μM
 D = >20 μM

(Ia)

N.º de comp.	Nombre del Compuesto	R ₁	R ₂	R ₃	R ₄	R ₅	IC ₅₀
39 (Ref.)	1-(6,7-dimetoxiquinazolina-4-il)-N ⁶ -(6-(2-dietilaminometilpirrolidin-1-il)piridin-3-il)-1H-1,2,4-triazol-3,5-diamina	H			H	H	A
40 (Ref.)	1-(6,7-dimetoxiquinazolina-4-il)-N ⁶ -(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
41 (Ref.)	1-(2-cloro-7-metiltieno[3,2-d]pirimidin-4-il)-N ⁶ -(6-(4-(pirrolidin-1-il)piperidin-1-il)-5-metilpiridin-3-il)-1H-1,2,4-triazol-3,5-diamina	H			H	H	A

Tabla 1

Actividad C₁₅₀:



(Ia)

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

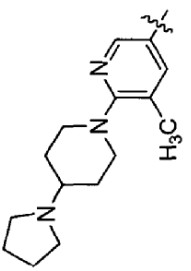
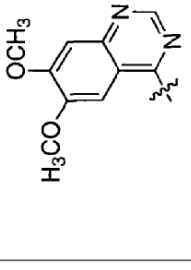
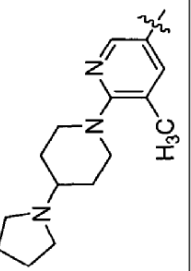
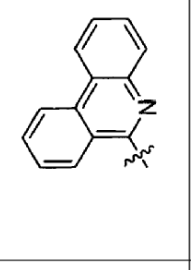
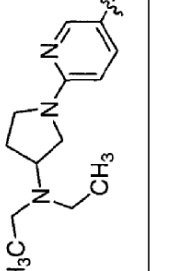
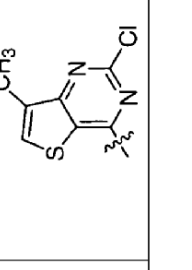
N.º de comp.	Nombre del Compuesto	R ₁	R ₂	R ₃	R ₄	R ₅	IC ₅₀
42 (Ref.)	1-(6,7-dimetoxiquinazolina-4-il)-N ⁶ -(6-(4-(pirrolidin-1-il)piperidin-1-il)-5-metilpiridin-3-il)-1H-1,2,4-triazol-3,5-diamina	H			H	H	A
43 (Ref.)	1-(fenantridin-6-il)-N ⁶ -(6-(4-(pirrolidin-1-il)piperidin-1-il)-5-metilpiridin-3-il)-1H-1,2,4-triazol-3,5-diamina	H			H	H	A
44 (Ref.)	1-(2-cloro-7-metilieno[3,2-d]pirimidin-4-il)-N ⁶ -(6-(3-dietilaminopirrolidin-1-il)piridin-3-il)-1H-1,2,4-triazol-3,5-diamina	H			H	H	A

Tabla 1

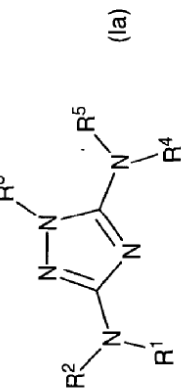
Actividad Cl₅₀:

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

(Ia)

N.º de comp.	Nombre del Compuesto	R ₁	R ₂	R ₃	R ₄	R ₅	IC ₅₀
45 (Ref.)	1-(6,7-dimetoxiquinazolina-4-il)-N ⁶ -(6-(3-dietilaminopirrolidin-1-il)piridin-3-il)-1H-1,2,4-triazol-3,5-diamina	H			H	H	A
46 (Ref.)	1-(2-cloro-7-metilieno[3,2-d]pirimidin-4-il)-N ⁶ -(6-(4-(biciclo[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
47 (Ref.)	1-(6,7-dimetoxiquinazolina-4-il)-N ⁶ -(6-(4-(biciclo[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

Tabla 1



Actividad C₁₅₀:
 A = <1 µM
 B = 1 a 10 µM
 C = >10 a 20 µM
 D = >20 µM

N.º de comp.	Nombre del Compuesto	R ₁	R ₂	R ₃	R ₄	R ₅	IC ₅₀
48 (Ref.)	1-(2-cloro-7-metiltieno[3,2-d]pirimidin-4-il)-N ⁶ -(6-(4-ciclopropilmetilpiperazin-1-il)piridin-3-il)-1H-1,2,4-triazol-3,5-diamina	H			H	H	A
49 (Ref.)	1-(5-trifluorometilpiridin-2-il)-N ⁶ -(6-(4-ciclopropilmetilpiperazin-1-il)piridin-3-il)-1H-1,2,4-triazol-3,5-diamina	H			H	H	A
50 (Ref.)	1-(2-cloro-7-metiltieno[3,2-d]pirimidina-4-il)-N ⁶ -(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 (Ref.)	1-(2-cloro-7-metiltieno[3,2-d]pirimidina-4-il)-N ⁶ -(6-(1-metilpiperidin-4-ilamino)-5,6,7,8-tetrahidroquinolin-3-il)-1H-1,2,4-triazol-3,5-diamina	H			H	H	A

Tabla 1

Actividad C₁₅₀:

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

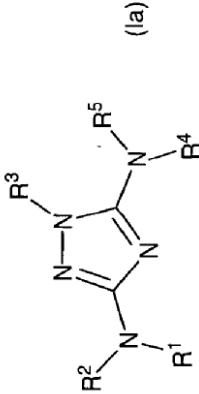
(Ia)

N.º de comp.	Nombre del Compuesto	R ₁	R ₂	R ₃	R ₄	R ₅	IC ₅₀
52 (Ref.)	1-(2-cloro-7-metiltieno[3,2-d]pirimidina-4-il)-N ⁶ -(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 (Ref.)	1-(furo[3,2-c]piridina-4-il)-N ⁶ -(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 (Ref.)	1-(6,7-dihidro-5H-ciclopenta[4,5]tieno[2,3-d]pirimidin-4-il)-N ⁶ -(6-(4-(pirrolidin-1-il)piperidin-1-il)-5-metilpiridin-3-il)-1H-1,2,4-triazol-3,5-diamina	H			H	H	A

Tabla 1

Actividad C_{iso}:

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



(1a)

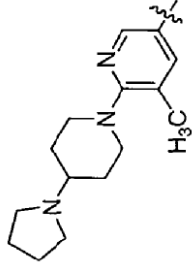
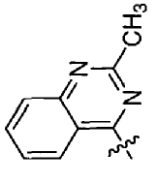
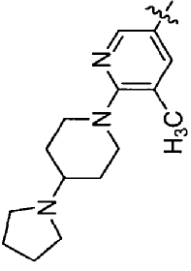
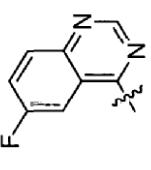
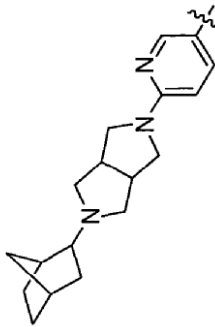
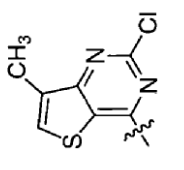
N.º de comp.	Nombre del Compuesto	R ₁	R ₂	R ₃	R ₄	R ₅	IC ₅₀
55 (Ref.)	1-((2-metilquinazolin-4-il)-N ⁶ -(6-(4-(pirrolidin-1-il)piperidin-1-il)-5-metilpíridin-3-il)-1H-1,2,4-triazol-3,5-diamina	H			H	H	A
56 (Ref.)	1-(6-fluoroquinazolin-4-il)-N ⁶ -(6-(4-(pirrolidin-1-il)piperidin-1-il)-5-metilpíridin-3-il)-1H-1,2,4-triazol-3,5-diamina	H			H	H	A
57 (Ref.)	1-(2-cloro-7-metiltieno[3,2-d]pirimidina-4-il)-N ⁶ -(6-(5-biciclo[2.2.1]heptan-2-il-octahidropirrol[3,4-c]pirrolil)píridina-3-il)-1H-1,2,4-triazol-3,5-diamina	H			H	H	A

Tabla 1

Actividad Cl₅₀:

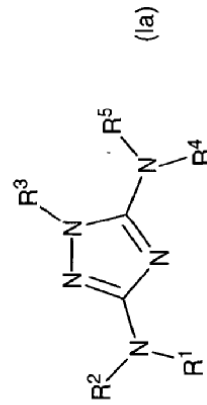
A = <1 μM
 B = 1 a 10 μM
 C = >10 a 20 μM
 D = >20 μM

(Ia)

N.º de comp.	Nombre del Compuesto	R ₁	R ₂	R ₃	R ₄	R ₅	IC ₅₀
58 (Ref.)	1-(6,7-dimetoxiquinazolina-4-il)-N ⁶ -(6-bromopiridin-3-il)-5-(3-(6-bromopiridin-3-il)-2-cianoguanadino)-1H-1,2,4-triazol-3-amina	H				H	B
59 (Ref.)	1-(6,7-dimetoxiquinazolina-4-il)-N ⁶ -(6-bromopiridin-3-il)-1H-1,2,4-triazol-3,5-diamina	H			H	H	D
60 (Ref.)	1-(2-cloro-7-metiltieno[3,2-d]pirimidin-4-il)-N ⁶ -(7',8'-dihidro-5H-espiro[[1,3]dioxolano-2,6'-quinolinaj-3-il)-1H-1,2,4-triazol-3,5-diamina	H			H	H	A

Tabla 1

Actividad C₁₅₀:



(1a)

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

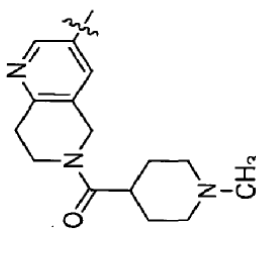
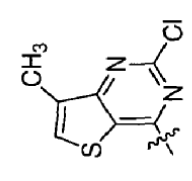
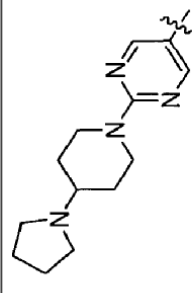
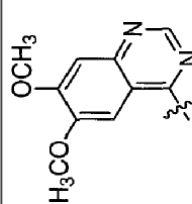
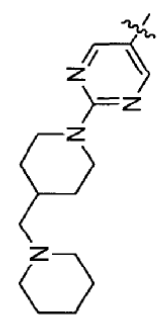
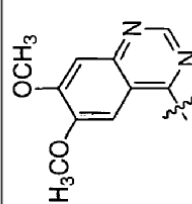
N.º de comp.	Nombre del Compuesto	R ₁	R ₂	R ₃	R ₄	R ₅	IC ₅₀
61 (Ref.)	1-(2-cloro-7-metileno[3,2-d]pirimidin-4-il)-N ⁶ -(6-(1-metilpiperidin-4-ilcarbonyl)-5,6,7,8-tetrahidro-1,6-naftiridin-3-il)-1H-1,2,4-triazol-3,5-diamina	H			H	H	A
62 (Ref.)	1-(6,7-dimetoxiquinazolina-4-il)-N ⁶ -(2-(4-pirrolidin-1-il)piperidin-1-il)pirimidin-5-il)-1H-1,2,4-triazol-3,5-diamina	H			H	H	D
63 (Ref.)	1-(6,7-dimetoxiquinazolina-4-il)-N ⁶ -(2-(4-piperidin-1-ilmetilpiperidin-1-il)pirimidin-5-il)-1H-1,2,4-triazol-3,5-diamina	H			H	H	B

Tabla 1

Actividad Cl₅₀:

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

(Ia)

N.º de comp.	Nombre del Compuesto	R ₁	R ₂	R ₃	R ₄	R ₅	IC ₅₀
64 (Ref.)	1-(2-cloro-7-metilieno[3,2-d]pirimidin-4-il)-N ⁶ -(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 (Ref.)	1-(6,7-dimetoxiquinazolina-4-il)-N ⁶ -(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 (Ref.)	1-(2-cloro-7-metilieno[3,2-d]pirimidin-4-il)-N ⁶ -(6-(4-metilpiperazin-1-il)-5,6,7,8-tetrahidroquinolin-3-il)-1H-1,2,4-triazol-3,5-diamina	H			H	H	A

Tabla 1

Actividad C₅₀:

(1a)

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

N.º de comp.	Nombre del Compuesto	R ₁	R ₂	R ₃	R ₄	R ₅	IC ₅₀
67 (Ref.)	1-(6,7-dimetoxiquinazolina-4-il)-N ⁶ -(3-(4-piperidin-1-il)propenil)piridin-3-il)-1H-1,2,4-triazol-3,5-diamina	H			H	H	A
68 (Ref.)	1-(2-cloro-7-metilieno[3,2-d]pirimidin-4-il)-N ⁶ -(6-(4-ciclopropil)piperazin-1-il)piridin-3-il)-1H-1,2,4-triazol-3,5-diamina	H			H	H	A
69 (Ref.)	1-(6,7-dimetoxiquinazolina-4-il)-N ⁶ -(3-(4-dimetilaminopiperidin-1-il)propenil)piridin-3-il)-1H-1,2,4-triazol-3,5-diamina	H			H	H	A
70 (Ref.)	1-(2-cloro-7-metilieno[3,2-d]pirimidin-4-il)-N ⁶ -(6-ciclopentilamino-5,6,7,8-tetrahidroquinolin-3-il)-1H-1,2,4-triazol-3,5-diamina	H			H	H	A

Tabla 1

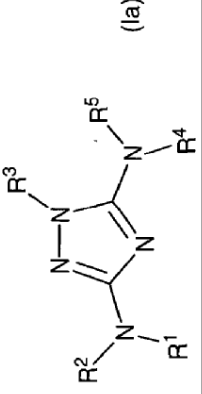
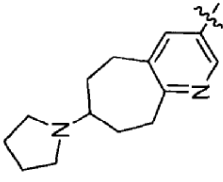
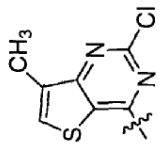
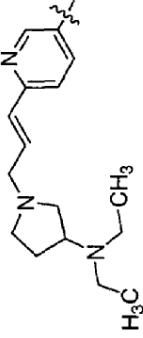
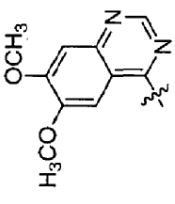
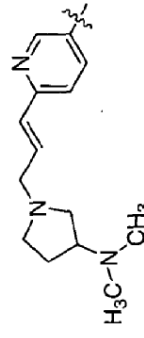
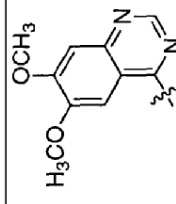
Actividad C₅₀:

(Ia)

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

N.º de comp.	Nombre del Compuesto	R ₁	R ₂	R ₃	R ₄	R ₅	IC ₅₀
71 (Ref.)	1-(2-cloro-7-metiltieno[3,2-d]pirimidina-4-il)-N ⁶ -(5-metil-6-(4-biciclo[2.2.1]heptan-2-il)piperazin-1-il)piridina-3-il)-1H-1,2,4-triazol-3,5-diamina	H			H	H	A
72 (Ref.)	1-(7-metiltieno[3,2-d]pirimidina-4-il)-N ⁶ -(5-metil-6-(4-biciclo[2.2.1]heptan-2-il)piperazin-1-il)piridina-3-il)-1H-1,2,4-triazol-3,5-diamina	H			H	H	A
73 (Ref.)	1-(7-metiltieno[3,2-d]pirimidina-4-il)-N ⁶ -(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

Tabla 1

Actividad C _{iso} :		Actividad C _{iso} :						
 (1a)		R ₁	R ₂	R ₃	R ₄	R ₅	IC ₅₀	
N.º de comp.	Nombre del Compuesto							
77 (Ref.)	1-(2-cloro-7-metilieno[3,2-d]pirimidina-4-il)-N ⁶ -(7-(pirrolidin-1-il)-6,7,8,9-tetrahydro-5H-ciclohepta[b]piridin-3-il)-1H-1,2,4-triazol-3,5-diamina	H			H	H	A	
78 (Ref.)	1-(6,7-dimetoxiquinazolina-4-il)-N ⁶ -(6-(3-(3-(diethylamino)pirrolidin-1-il)propenil)piridin-3-il)-1H-1,2,4-triazol-3,5-diamina	H			H	H	A	
79 (Ref.)	1-(6,7-dimetoxiquinazolina-4-il)-N ⁶ -(6-(3-(3-(diethylamino)pirrolidin-1-il)propenil)piridin-3-il)-1H-1,2,4-triazol-3,5-diamina	H			H	H	A	

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

Tabla 1

Actividad C₁₅₀:

(1a)

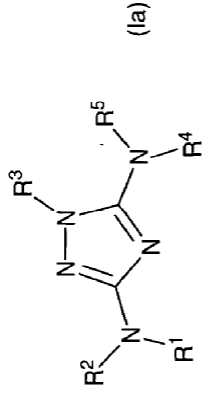
A = <1 μM
B = 1 a 10 μM
C = >10 a 20 μM
D = >20 μM

N.º de comp.	Nombre del Compuesto	R ₁	R ₂	R ₃	R ₄	R ₅	IC ₅₀
80 (Ref.)	1-(6,7-dimetoxiquinazolina-4-il)-N ⁶ -(6-(3-piperidin-1-il)propenil)piridin-3-il)-1H-1,2,4-triazol-3,5-diamina	H			H	H	A
81 (Ref.)	1-(6,7-dimetoxiquinazolina-4-il)-N ⁶ -(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
82 (Ref.)	1-(2-cloro-7-metilieno[3,2-d]pirimidin-4-il)-N ⁶ -(6-pirrolidin-1-il-5,6,7,8-tetrahidroquinolin-3-il)-1H-1,2,4-triazol-3,5-diamina	H			H	H	A
83 (Ref.)	1-(2-cloro-7-metilieno[3,2-d]pirimidina-4-il)-N ⁶ -(6-(1-biciclo[2.2.1]heptan-2-il)piperidin-4-il)piridina-3-il)-1H-1,2,4-triazol-3,5-diamina	H			H	H	A

Tabla 1

Actividad Cl₅₀:

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



(Ia)

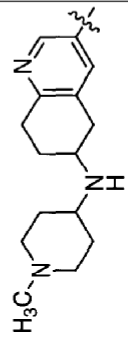
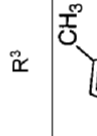
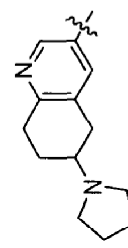
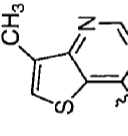
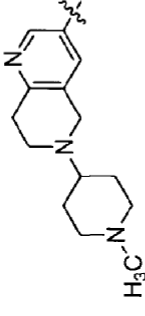
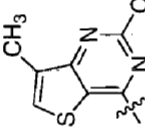
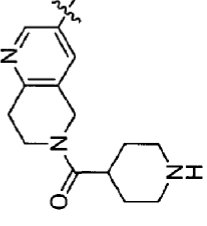
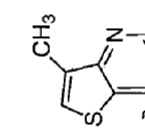
N.º de comp.	Nombre del Compuesto	R ₁	R ₂	R ₃	R ₄	R ₅	IC ₅₀
84 (Ref.)	1-(7-metiltieno[3,2-d]pirimidin-4-il)-N ⁶ -(6-(1-metilpiperidin-4-ilamino)-5,6,7,8-tetrahidroquinolin-3-il)-1H-1,2,4-triazol-3,5-diamina	H			H	H	A
85 (Ref.)	1-(7-metiltieno[3,2-d]pirimidin-4-il)-N ⁶ -(6-pirrolidin-1-il-5,6,7,8-tetrahidroquinolin-3-il)-1H-1,2,4-triazol-3,5-diamina	H			H	H	A
86 (Ref.)	1-(2-cloro-7-metiltieno[3,2-d]pirimidina-4-il)-N ⁶ -(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 (Ref.)	1-(2-cloro-7-metiltieno[3,2-d]pirimidin-4-il)-N ⁶ -(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

Tabla 1

Actividad Cl₅₀:

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

(Ia)

N.º de comp.	Nombre del Compuesto	R ₁	R ₂	R ₃	R ₄	R ₅	IC ₅₀
88 (Ref.)	1-(7-metilfieno[3,2-d]pirimidina-4-il)-N ⁶ -(6-(1-biciclo[2.2.1]heptan-2-ilpiperidin-4-il)piridina-3-il)-1H-1,2,4-triazol-3,5-diamina	H			H	H	A
89 (Ref.)	1-(7-metilfieno[3,2-d]pirimidina-4-il)-N ⁶ -(6-(4-(ciclopropilmetil)piperazin-1-il)piridina-3-il)-1H-1,2,4-triazol-3,5-diamina	H			H	H	A
90 (Ref.)	1-(6,7-dimetoxiquinolina-4-il)-N ⁶ -(6-(3-(4-ciclopentilpiperazin-1-il)propenil)piridin-3-il)-1H-1,2,4-triazol-3,5-diamina	H			H	H	A

Tabla 1

Actividad C₁₅₀:

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

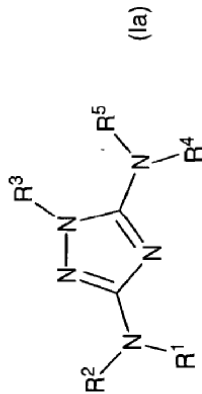
(Ia)

N.º de comp.	Nombre del Compuesto	R ₁	R ₂	R ₃	R ₄	R ₅	IC ₅₀
91 (Ref.)	1-(2-cloro-7-metilieno[3,2-d]pirimidina-4-il)-N ⁶ -(2-(4-pirrolidin-1-yl)piperidin-1-il)pirimidin-5-il)-1H-1,2,4-triazol-3,5-diamina	H			H	H	A
93 (Ref.)	1-(7-metilieno[3,2-d]pirimidina-4-il)-N ⁶ -(6-(1-(biciclo[2.2.1]heptan-2-il)-5-metilpiperidin-4-il)piridina-3-il)-1H-1,2,4-triazol-3,5-diamina	H			H	H	A
94 (Ref.)	1-(7-metilieno[3,2-d]pirimidina-4-il)-N ⁶ -(6-(4-(ciclopropilmetil)piperazin-1-il)-5-metilpiridina-3-il)-1H-1,2,4-triazol-3,5-diamina	H			H	H	A

Tabla 1

Actividad Cl₅₀:

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



(Ia)

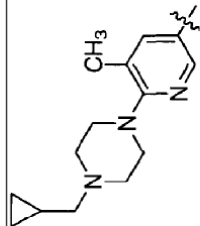
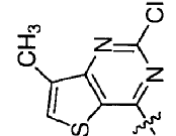
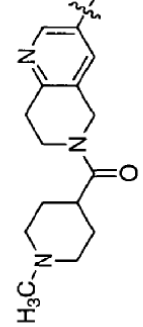
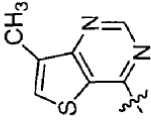
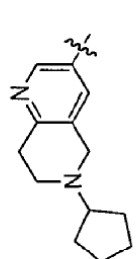
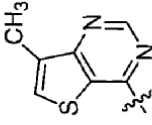
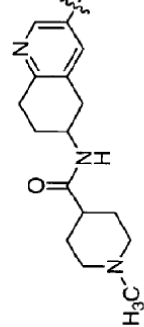
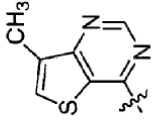
N.º de comp.	Nombre del Compuesto	R ₁	R ₂	R ₃	R ₄	R ₅	IC ₅₀
95 (Ref.)	1-(2-cloro-7-metiltieno[3,2-d]pirimidin-4-il)-N ⁶ -(6-(4-(ciclopropilmetil)piperazin-1-il)-5-metilpiridin-3-il)-1H-1,2,4-triazol-3,5-diamina	H			H	H	A
96 (Ref.)	1-(7-metiltieno[3,2-d]pirimidin-4-il)-N ⁶ -(6-(1-metilpiperidin-4-il)carbonil-5,6,7,8-tetrahidro-1,6-naftiridin-3-il)-1H-1,2,4-triazol-3,5-diamina	H			H	H	A
97 (Ref.)	1-(7-metiltieno[3,2-d]pirimidin-4-il)-N ⁶ -(6-(ciclolopentil-5,6,7,8-tetrahidro-1,6-naftiridin-3-il)-1H-1,2,4-triazol-3,5-diamina	H			H	H	A
98 (Ref.)	1-(7-metiltieno[3,2-d]pirimidin-4-il)-N ⁶ -(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

Tabla 1

Actividad Cl₅₀:

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

(1a)

N.º de comp.	Nombre del Compuesto	R ₁	R ₂	R ₃	R ₄	R ₅	IC ₅₀
99 (Ref.)	1-(7-metilieno[3,2-d]pirimidin-4-il)-N ⁶ -(6-ciclopentilamino-5,6,7,8-tetrahydroquinolin-3-il)-1H-1,2,4-triazol-3,5-diamina	H			H	H	A
100 (Ref.)	1-(2-cloro-7-metilieno[3,2-d]pirimidin-4-il)-N ⁶ -(6-ciclohexilamino-5,6,7,8-tetrahydroquinolin-3-il)-1H-1,2,4-triazol-3,5-diamina	H			H	H	A
101 (Ref.)	1-(2-cloro-7-metilieno[3,2-d]pirimidin-4-il)-N ⁶ -(6-ciclopropilmetil-5,6,7,8-tetrahidro-1,6-naftiridin-3-il)-1H-1,2,4-triazol-3,5-diamina	H			H	H	A
102 (Ref.)	1-(2-cloro-7-metilieno[3,2-d]pirimidin-4-il)-N ⁶ -(6-biciclo[2.2.1]heptan-2-il-5,6,7,8-tetrahidro-1,6-naftiridin-3-il)-1H-1,2,4-triazol-3,5-diamina	H			H	H	A

Tabla 1

Actividad Ciso:

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

(1a)

N.º de comp.	Nombre del Compuesto	R ₁	R ₂	R ₃	R ₄	R ₅	IC ₅₀
103 (Ref.)	1-(2-cloro-7-metiltieno[3,2-d]pirimidin-4-il)-N ⁶ -(6-biciclo[2.2.1]heptan-2-il-amino-5,6,7,8-tetrahydroquinolin-3-il)-1H-1,2,4-triazol-3,5-diamina	H			H	H	A
104 (Ref.)	1-(2-cloro-7-metiltieno[3,2-d]pirimidin-4-il)-N ⁶ -(6-bis-(ciclopropilmetil)amino-5,6,7,8-tetrahydroquinolin-3-il)-1H-1,2,4-triazol-3,5-diamina	H			H	H	A
105 (Ref.)	1-(7-metiltieno[3,2-d]pirimidin-4-il)-N ⁶ -(7-(pirrolidin-1-il)-6,7,8,9-tetrahydro-5H-ciclohepta[b]piridina-3-il)-1H-1,2,4-triazol-3,5-diamina	H			H	H	A

Tabla 1

Actividad Cl₅₀:

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

(Ia)

N.º de comp.	Nombre del Compuesto	R ₁	R ₂	R ₃	R ₄	R ₅	IC ₅₀
106 (Ref.)	1-(7-metilfieno[3,2-d]pirimidin-4-il)-N ⁶ -(2-(3-(S)-metil-4-(1S,2S,4R)-bicio[2.2.1]heptan-2-ilpiperazin-1-il)-3-metilpiridin-5-il)-1H-1,2,4-triazol-3,5-diamina	H			H	H	A
107 (Ref.)	1-(2-cloro-7-metilfieno[3,2-d]pirimidin-4-il)-N ⁶ -(2-(3-(S)-metil-4-(2S)-bicio[2.2.1]heptan-2-ilpiperazin-1-il)-3-metilpiridin-5-il)-1H-1,2,4-triazol-3,5-diamina	H			H	H	A
108 (Ref.)	1-(fieno[3,2-d]pirimidin-4-il)-N ⁶ -(2-(3-(S)-metil-4-(2S)-bicio[2.2.1]heptan-2-ilpiperazin-1-il)-3-metilpiridin-5-il)-1H-1,2,4-triazol-3,5-diamina	H			H	H	A

Tabla 1

Actividad Cl₅₀:

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

(Ia)

N.º de comp.	Nombre del Compuesto	R ₁	R ₂	R ₃	R ₄	R ₅	IC ₅₀
109 (Ref.)	1-(2-cloro-7-metilieno[3,2-d]pirimidin-4-il)-N ⁶ -(2-(4-(2S)-biciclo[2.2.1]heptan-2-ilpiperazin-1-il)-3-cloropiridin-5-il)-1H-1,2,4-triazol-3,5-diamina	H			H	H	B
110 (Ref.)	1-(7-metilieno[3,2-d]pirimidin-4-il)-N ⁶ -(2-(4-(2S)-biciclo[2.2.1]heptan-2-ilpiperazin-1-il)-3-cloropiridin-5-il)-1H-1,2,4-triazol-3,5-diamina	H			H	H	C
111 (Ref.)	1-(7-metilieno[3,2-d]pirimidin-4-il)-N ⁶ -(2-(4-(2S)-biciclo[2.2.1]heptan-2-ilpiperazin-1-il)-3-metilpiridin-5-il)-1H-1,2,4-triazol-3,5-diamina	H			H	H	A

Tabla 1

Actividad C₁₅₀:

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

(1a)

N.º de comp.	Nombre del Compuesto	R ₁	R ₂	R ₃	R ₄	R ₅	IC ₅₀
112 (Ref.)	1-(4-metilieno[3,2-d]piridazina-7-il)-N ⁶ -(2-(4-(1S,2S,4R)-bicyclo[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 (Ref.)	1-(6,7-dimetoxiquinazolina-4-il)-N ⁶ -(2-(3-(4-isopropilpiperazin-1-il)propen-1-il)piridina-5-il)-1H-1,2,4-triazol-3,5-diamina	H			H	H	A
114 (Ref.)	1-(6,7-dimetoxiquinazolina-4-il)-N ⁶ -(2-(4-ciclopropilmetil-3-(S)-metilpiperazin-1-il)piridin-5-il)-1H-1,2,4-triazol-3,5-diamina	H			H	H	A

Tabla 1

Actividad C₅₀:

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

(Ia)

N.º de comp.	Nombre del Compuesto	R ₁	R ₂	R ₃	R ₄	R ₅	IC ₅₀
115 (Ref.)	1-(2-cloro-7-metilteno[3,2-d]pirimidin-4-il)-N ⁶ -(2-(4-ciclopropilmetil-3-(S)-metilpiperazin-1-il)piridin-5-il)-1H-1,2,4-triazol-3,5-diamina	H			H	H	B
116 (Ref.)	1-(7-metilteno[3,2-d]pirimidin-4-il)-N ⁶ -(2-(4-ciclopropilmetil-3-(S)-metilpiperazin-1-il)piridin-5-il)-1H-1,2,4-triazol-3,5-diamina	H			H	H	A
117 (Ref.)	1-(2-cloro-7-metilteno[3,2-d]pirimidin-4-il)-N ⁶ -(2-(4-ciclopropilmetil-3-(S)-metilpiperazin-1-il)piridin-5-il)-1H-1,2,4-triazol-3,5-diamina	H			H	H	A

Tabla 1

Actividad C_{iso}:

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

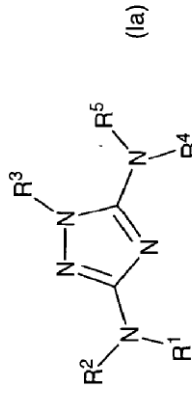
(Ia)

N.º de comp.	Nombre del Compuesto	R ₁	R ₂	R ₃	R ₄	R ₅	IC ₅₀
118 (Ref.)	1-(7-metiltieno[3,2-d]pirimidin-4-il)-N ⁶ -(2-bromopiridin-5-il)-1H-1,2,4-triazol-3,5-diamina	H			H		H D
119 (Ref.)	1-(7-metiltieno[3,2-d]pirimidin-4-il)-N ⁶ -(2-(3-(pirrolidin-1-il)propen-1-il)piridin-5-il)-1H-1,2,4-triazol-3,5-diamina	H			H		A
120 (Ref.)	1-(7-metiltieno[3,2-d]pirimidin-4-il)-N ⁶ -(2-(3-(3-dimetilaminopirrolidin-1-il)propen-1-il)piridin-5-il)-1H-1,2,4-triazol-3,5-diamina	H			H		A
121 (Ref.)	1-(7-metiltieno[3,2-d]pirimidin-4-il)-N ⁶ -(2-(3-(3-dietilaminopirrolidin-1-il)propen-1-il)piridin-5-il)-1H-1,2,4-triazol-3,5-diamina	H			H		A

Tabla 1

Actividad C₅₀:

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



(1a)

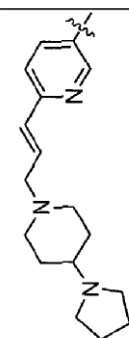
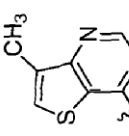
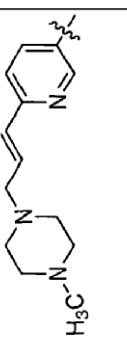
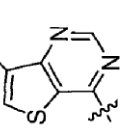
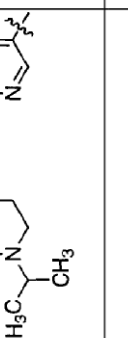
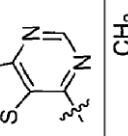

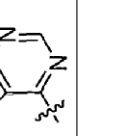
N.º de comp.	Nombre del Compuesto	R ₁	R ₂	R ₃	R ₄	R ₅	IC ₅₀
122 (Ref.)	1-(7-metilieno[3,2-d]pirimidin-4-il)-N ⁶ -(2-(3-(4-pirrolidin-1-il)piperidin-1-il)propen-1-il)piridin-5-il)-1H-1,2,4-triazol-3,5-diamina	H			H	H	A
123 (Ref.)	1-(7-metilieno[3,2-d]pirimidin-4-il)-N ⁶ -(2-(3-(4-metilpiperazin-1-il)propen-1-il)piridin-5-il)-1H-1,2,4-triazol-3,5-diamina	H			H	H	A
124 (Ref.)	1-(7-metilieno[3,2-d]pirimidin-4-il)-N ⁶ -(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 (Ref.)	1-(7-metilieno[3,2-d]pirimidin-4-il)-N ⁶ -(2-(3-(4-ciclopentilpiperazin-1-il)propen-1-il)piridin-5-il)-1H-1,2,4-triazol-3,5-diamina	H			H	H	A

Tabla 1

(1a)

Actividad Cl₅₀:

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

N.º de comp.	Nombre del Compuesto	R ₁	R ₂	R ₃	R ₄	R ₅	IC ₅₀
126 (Ref.)	1-(7-metiltieno[3,2-d]pirimidin-4-il)-N ⁶ -(2-(3-(morfolin-4-il)propen-1-il)piridin-5-il)-1H-1,2,4-triazol-3,5-diamina	H			H	H	A
127 (Ref.)	1-(7-metiltieno[3,2-d]pirimidin-4-il)-N ⁶ -(2-(3-(piperidin-1-il)propen-1-il)piridin-5-il)-1H-1,2,4-triazol-3,5-diamina	H			H	H	A
128 (Ref.)	1-(7-metiltieno[3,2-d]pirimidin-4-il)-N ⁶ -(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 (Ref.)	1-(7-metiltieno[3,2-d]pirimidin-4-il)-N ⁶ -(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

Tabla 1

Actividad C₁₅₀:

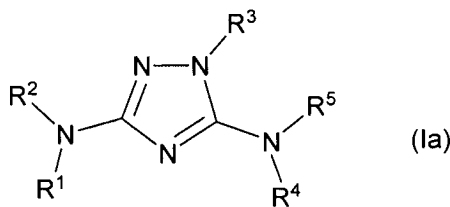
A = <1 μM
B = 1 a 10 μM
C = >10 a 20 μM
D = >20 μM

(Ia)

N.º de comp.	Nombre del Compuesto	R ₁	R ₂	R ₃	R ₄	R ₅	IC ₅₀
130 (Ref.)	1-(6-fenilpirimidina-4-il)-N ⁶ -(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 (Ref.)	1-(2-cloro-7-metiltieno[3,2-d]pirimidin-4-il)-N ⁶ -(2-(4-(piperidin-1-ilmetil)piperidin-1-il)pirimidin-5-il)-1H-1,2,4-triazol-3,5-diamina	H			H	H	A
134 (Ref.)	1-(2-cloro-7-metiltieno[3,2-d]pirimidin-4-il)-N ⁶ -(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):



5

en la que:

10 R^1 , cada uno de R^4 y R^5 se selecciona independientemente entre el grupo que consiste en hidrógeno, $-C(O)N(R^6)R^7$, y $-C(=NR^6)N(R^6)R^7$;

15 R^2 es un heteroarilo seleccionado entre el grupo que consiste en benzoxazolilo, piridinilo, pirimidinilo, 4,5-dihidro-1H-benzo[b]azepin-2(3H)-onilo, 6,7,8,9-tetrahidro-5H-pirido[3,2-d]azepinilo, 5,6,7,8-tetrahidro-1,6-naftiridinilo, 5,6,7,8-tetrahidroquinolinilo, 1H-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-tetrahidro-5H-ciclohepta[b]piridinilo, cada uno opcionalmente sustituido con uno o más sustituyentes seleccionados entre el grupo que consiste en oxo, tioxo, ciano, nitro, halo, haloalquilo, alquilo, cicloalquilo opcionalmente sustituido, cicloalquilalquilo
20 opcionalmente sustituido, heterociclilo opcionalmente sustituido, heterocicliclilalquilo opcionalmente sustituido, heterocicliclilalquenilo opcionalmente sustituido, heteroarilo opcionalmente sustituido, heteroarilalquilo opcionalmente sustituido, heteroarilalquenilo opcionalmente sustituido, $-R^9-OR^8$, $-R^9-O-R^{10}-OR^8$, $-R^9-O-R^{10}-O-R^{10}-OR^8$, $-R^9-O-R^{10}-CN$, $-R^9-O-R^{10}-C(O)OR^8$, $-R^9-O-R^{10}-C(O)N(R^6)R^7$, $-R^9-O-R^{10}-S(O)_pR^8$ (donde p es 0, 1 o 2), $-R^9-O-R^{10}-N(R^6)R^7$, $-R^9-O-R^{10}-C(NR^{11})N(R^{11})H$, $-R^9-OC(O)-R^8$, $-R^9-C(O)R^8$, $-R^9-C(O)OR^8$, $-R^9-C(O)N(R^6)R^7$, $-R^9-C(O)-R^{10}-N(R^6)R^7$, $-R^9-N(R^6)R^7$, $-R^9-N(R^6)-R^{10}-N(R^6)R^7$, $-R^9-N(R^6)C(O)OR^8$, $-R^9-N(R^6)C(O)-R^{10}-N(R^6)R^7$, $-R^9-N(R^6)C(O)R^8$, $-R^9-N(R^6)S(O)_tR^8$ (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); y

25 R^3 es arilo 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, heterocicliclilalquilo opcionalmente sustituido, heteroarilo opcionalmente sustituido, heteroarilalquilo opcionalmente sustituido, $-R^{13}-OR^{12}$, $-R^{13}-OC(O)-R^{12}$, $-R^{13}-O-R^{14}-N(R^{12})_2$, $-R^{13}-N(R^{12})_2$, $-R^{13}-C(O)R^{12}$, $-R^{13}-C(O)OR^{12}$, $-R^{13}-C(O)N(R^{12})_2$, $-R^{13}-C(O)N(R^{12})-R^{14}-N(R^{12})R^{13}$, $-R^{13}-C(O)N(R^{12})-R^{14}-OR^{12}$, $-R^{13}-N(R^{12})C(O)OR^{12}$, $-R^{13}-N(R^{12})C(O)R^{12}$, $-R^{13}-N(R^{12})S(O)_tR^{12}$ (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, cicloalquilalquilo opcionalmente sustituido, heterociclilo opcionalmente sustituido, heterocicliclilalquilo opcionalmente sustituido, heteroarilo opcionalmente sustituido, heteroarilalquilo opcionalmente sustituido, $-R^{10}-OR^8$, $-R^{10}-CN$, $-R^{10}-NO_2$, $-R^{10}-N(R^8)_2$, $-R^{10}-C(O)OR^8$ y $-R^{10}-C(O)N(R^8)_2$, o cualquier R^6 y R^7 , junto con el nitrógeno común al que están unidos ambos, forman un N-heteroarilo opcionalmente sustituido o un N-heterociclilo
35 opcionalmente sustituido;

40 cada R^8 se selecciona 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, heterocicliclilalquilo
45 opcionalmente sustituido, heteroarilo opcionalmente sustituido, y heteroarilalquilo opcionalmente sustituido;

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

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

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

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

50 como un estereoisómero aislado o mezcla de los mismos, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo;

en la que

"cicloalquilo" se refiere a un radical hidrocarburo monocíclico o policíclico no aromático estable que consiste únicamente en átomos de carbono e hidrógeno, que puede incluir sistemas anulares condensados o puenteados, que tiene de tres a quince átomos de carbono;

55 "heterociclilo" se refiere a un radical anular no aromático de 3 a 18 miembros estable que comprende de uno a doce átomos de carbono y de uno a seis heteroátomos seleccionados entre el grupo que consiste en nitrógeno, oxígeno y azufre, en la que el radical heterociclilo puede ser un sistema anular monocíclico, bicíclico, tricíclico o tetracíclico, que puede incluir sistemas anulares espirocíclicos, condensados o con puente; y los átomos de nitrógeno, carbono o

azufre en el radical heterociclilo pueden estar opcionalmente oxidados; el átomo de nitrógeno puede estar opcionalmente cuaternizado; y el radical heterociclilo puede estar parcial o totalmente saturado;

"heteroarilo" se refiere a un radical de sistema anular de 5 a 14 miembros que comprende átomos de hidrógeno, de uno a trece átomos de carbono, de uno a seis heteroátomos seleccionados entre el grupo que consiste en nitrógeno, oxígeno y azufre, y al menos un anillo aromático, el radical heteroarilo puede estar unido a la molécula precursora mediante un anillo aromático del radical heteroarilo; el radical heteroarilo puede ser un sistema anular monocíclico, bicíclico o tricíclico, que puede incluir sistemas anulares espiránicos; y los átomos de nitrógeno, carbono o azufre en el radical heteroarilo pueden estar opcionalmente oxidados; el átomo de nitrógeno puede estar opcionalmente cuaternizado;

"cadena de alquileo opcionalmente sustituida" se refiere a una cadena de hidrocarburo divalente lineal o ramificada que une el resto de la molécula a un grupo radical, que consiste únicamente en átomos de carbono e hidrógeno, que no contiene insaturación y 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, $-OR^{20}$, $-OC(O)-R^{20}$, $-N(R^{20})_2$, $-C(O)R^{20}$, $-C(O)OR^{20}$, $-C(O)N(R^{20})_2$, $-N(R^{20})C(O)R^{20}$, $-N(R^{20})S(O)_tR^{20}$ (donde t es 1 o 2), $-S(O)_iOR^{20}$ (donde t es 1 o 2), $-S(O)_pR^{20}$ (donde p es 0, 1 o 2), y $-S(O)_iN(R^{20})_2$ (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 de hidrocarburo divalente lineal o ramificada que une el resto de la molécula a un grupo radical, que consiste únicamente en átomos de 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, $-OR^{20}$, $-OC(O)-R^{20}$, $-N(R^{20})_2$, $-C(O)R^{20}$, $-C(O)OR^{20}$, $-C(O)N(R^{20})_2$, $-N(R^{20})C(O)R^{20}$, $-N(R^{20})S(O)_tR^{20}$ (donde t es 1 o 2), $-S(O)_iOR^{20}$ (donde t es 1 o 2), $-S(O)_pR^{20}$ (donde p es 0, 1 o 2), y $-S(O)_iN(R^{20})_2$ (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 alquinileno opcionalmente sustituida" se refiere a una cadena de hidrocarburo divalente lineal o ramificada que une el resto de la molécula a un grupo radical, que consiste únicamente en átomos de 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, alquenilo, halo, haloalquenilo, ciano, nitro, arilo, cicloalquilo, heterociclilo, heteroarilo, oxo, tioxo, trimetilsilanilo, $-OR^{20}$, $-OC(O)-R^{20}$, $-N(R^{20})_2$, $-C(O)R^{20}$, $-C(O)OR^{20}$, $-C(O)N(R^{20})_2$, $-N(R^{20})C(O)R^{20}$, $-N(R^{20})S(O)_tR^{20}$ (donde t es 1 o 2), $-S(O)_iOR^{20}$ (donde t es 1 o 2), $-S(O)_pR^{20}$ (donde p es 0, 1 o 2), y $-S(O)_iN(R^{20})_2$ (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 independientemente entre el grupo que consiste en alquilo, alquenilo, alquinilo, halo, haloalquilo, haloalquenilo, haloalquinilo, ciano, nitro, arilo opcionalmente sustituido, aralquilo opcionalmente sustituido, aralquenilo opcionalmente sustituido, aralquinilo opcionalmente sustituido, cicloalquilo opcionalmente sustituido, cicloalquilalquilo opcionalmente sustituido, cicloalquilalquenilo opcionalmente sustituido, cicloalquilalquinilo opcionalmente sustituido, heterociclilo opcionalmente sustituido, heterocicilalquilo opcionalmente sustituido, heterocicilalquenilo opcionalmente sustituido, heterocicilalquinilo opcionalmente sustituido, heteroarilo opcionalmente sustituido, heteroarilalquilo opcionalmente sustituido, heteroarilalquenilo opcionalmente sustituido, heteroarilalquinilo opcionalmente sustituido, $-R^{21}-OR^{20}$, $-R^{21}-OC(O)-R^{20}$, $-R^{21}-N(R^{20})_2$, $-R^{21}-C(O)R^{20}$, $-R^{21}-C(O)OR^{20}$, $-R^{21}-C(O)N(R^{20})_2$, $-R^{21}-O-R^{22}-C(O)N(R^{20})_2$, $-R^{21}-N(R^{20})C(O)R^{20}$, $-R^{21}-N(R^{20})C(O)OR^{20}$, $-R^{21}-N(R^{20})S(O)_tR^{20}$ (donde t es 1 o 2), $-R^{21}-S(O)_iOR^{20}$ (donde t es 1 o 2), $-R^{21}-S(O)_pR^{20}$ (donde p es 0, 1 o 2), y $-R^{21}-S(O)_iN(R^{20})_2$ (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 están unidos ambos, 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 alquileo o alquenileno lineal o ramificada, y R^{22} es una cadena de alquileo o alquenileno lineal o ramificada;

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

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

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

"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, haloalqueno, haloalquino, oxo, tioxo, ciano, nitro, arilo opcionalmente sustituido, aralquilo opcionalmente sustituido, aralqueno opcionalmente sustituido, aralquino opcionalmente sustituido, cicloalquilo opcionalmente sustituido, cicloalquilalquilo opcionalmente sustituido, cicloalquilalqueno opcionalmente sustituido, cicloalquilalquino opcionalmente sustituido, heterociclilo opcionalmente sustituido, heterocicilalquilo opcionalmente sustituido, heterocicilalqueno opcionalmente sustituido, heterocicilalquino opcionalmente sustituido, heteroarilo opcionalmente sustituido, heteroarilalquilo opcionalmente sustituido, heteroarilalqueno opcionalmente sustituido, heteroarilalquino 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 están unidos ambos, 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 alqueno o alqueno lineal o ramificada;

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

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

"cicloalquilalquino opcionalmente sustituido" se refiere a un radical de fórmula $-R_eR_g$ donde R_e es un radical alqueno y R_g es un radical cicloalquilo, en la que la cadena de alqueno 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, alqueno, alquinilo, halo, haloalquilo, haloalqueno, haloalquino, oxo, tioxo, ciano, nitro, arilo opcionalmente sustituido, aralquilo opcionalmente sustituido, aralqueno opcionalmente sustituido, aralquino opcionalmente sustituido, cicloalquilo opcionalmente sustituido, cicloalquilalquilo opcionalmente sustituido, cicloalquilalqueno opcionalmente sustituido, cicloalquilalquino opcionalmente sustituido, heterociclilo opcionalmente sustituido, heterocicilalquilo opcionalmente sustituido, heterocicilalqueno opcionalmente sustituido, heterocicilalquino opcionalmente sustituido, heteroarilo opcionalmente sustituido, heteroarilalquilo opcionalmente sustituido, heteroarilalqueno opcionalmente sustituido, heteroarilalquino 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 están unidos ambos, 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 alqueno o alqueno lineal o ramificada;

"heterocicilalquilo opcionalmente sustituido" se refiere a un radical de fórmula $-R_bR_h$ donde R_b es una cadena de alqueno 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 alqueno del radical heterocicilalquilo puede estar opcionalmente sustituida como se ha definido anteriormente para una cadena de alqueno, y la parte de heterociclilo del radical heterocicilalquilo puede estar opcionalmente sustituida como se ha definido anteriormente para un radical heterociclilo;

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

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

"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, alqueno, alquinilo, halo, haloalquilo, haloalqueno, haloalquino, oxo, tioxo, ciano, nitro, arilo opcionalmente sustituido, aralquilo opcionalmente sustituido, aralqueno opcionalmente sustituido, aralquino opcionalmente

- sustituido, cicloalquilo opcionalmente sustituido, cicloalquilalquilo opcionalmente sustituido, 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 $-R^{21}-S(O)_iN(R^{20})_2$ (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 están unidos ambos, 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;
- "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;
- "heteroarilalquenilo 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 heteroarilalquenilo puede estar opcionalmente sustituida como se ha definido anteriormente para un heteroarilo, y la parte de cadena de alquenileno del radical heteroarilalquenilo puede estar opcionalmente sustituida como se ha definido anteriormente para una cadena de alquenileno;
- "heteroarilalquinilo opcionalmente sustituido" se refiere a un radical de fórmula $-R_eR_i$ donde R_e es una cadena de alquinileno y R_i es un radical heteroarilo, en la que la parte de heteroarilo del radical heteroarilalquinilo puede estar opcionalmente sustituida como se ha definido anteriormente para un heteroarilo, y la parte de cadena de alquinileno del radical heteroarilalquinilo puede estar opcionalmente sustituida como se ha definido anteriormente para una cadena de alquinileno;
- 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", tales iteraciones se limitan a cinco.
2. Una composición farmacéutica que comprende un excipiente farmacéuticamente aceptable y un compuesto de la reivindicación 1, como un estereoisómero aislado o mezcla de los mismos, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo.
3. Un compuesto de la reivindicación 1, como un estereoisómero aislado o mezcla de los mismos, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo para su uso en el tratamiento de una enfermedad o afección asociada a la actividad de Axl en un mamífero.
4. Uso de un compuesto de la reivindicación 1, como un estereoisómero aislado o mezcla de los mismos, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo para la preparación de un medicamento para tratar una enfermedad o afección asociada a la actividad de Axl en un mamífero.