

19



OFICINA ESPAÑOLA DE
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA



11 Número de publicación: **2 399 319**

51 Int. Cl.:

C07D 401/14 (2006.01)

C07D 403/04 (2006.01)

C07D 403/14 (2006.01)

C07D 471/18 (2006.01)

A61K 31/4196 (2006.01)

A61P 35/00 (2006.01)

12

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

96 Fecha de presentación y número de la solicitud europea: **02.07.2009 E 09790063 (3)**

97 Fecha y número de publicación de la concesión europea: **07.11.2012 EP 2328888**

54 Título: **Triazoles sustituidos con heteroarilos bicíclicos que contienen puentes útiles como inhibidores de AXL**

30 Prioridad:

09.07.2008 US 79398 P

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

27.03.2013

73 Titular/es:

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

72 Inventor/es:

**SINGH, RAJINDER;
HOLLAND, SACHA;
LITVAK, JOANE;
GOFF, DANE;
ZHANG, JING y
HECKRODT, THILO, J.**

74 Agente/Representante:

PÉREZ BARQUÍN, Eliana

ES 2 399 319 T3

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

DESCRIPCIÓN

Triazoles sustituidos con heteroarilos bicíclicos que contienen puentes útiles como inhibidores de AXL

5 CAMPO DE LA INVENCION

Esta invención se refiere a triazoles sustituidos con heteroarilos bicíclicos que contienen puentes y a sus composiciones farmacéuticas, que son útiles como inhibidores de la proteína receptora tirosina cinasa conocida como Axl. Esta invención también se refiere a métodos para emplear los compuestos y composiciones en el tratamiento de enfermedades y afecciones asociadas con la actividad de Axl, particularmente en el tratamiento de enfermedades y afecciones asociadas con la angiogénesis y/o la proliferación celular.

ANTECEDENTES DE LA INVENCION

15 Todas las proteínas cinasas que se han identificado hasta la fecha en el genoma humano tienen en común un dominio catalítico muy conservado de aproximadamente 300 aa. Este dominio se pliega formando una estructura bilobulada en la cual residen los sitios catalíticos y de unión a ATP. La complejidad de la regulación de las proteínas cinasas permite que existan muchos mecanismos posibles de inhibición, que incluyen la competición con ligandos activantes, la modulación de reguladores positivos y negativos, la interferencia en la dimerización proteica y la inhibición alostérica o competitiva en los sitios del sustrato o de unión a ATP.

25 Axl (que también se denomina UFO, ARK y Tyro7; números de acceso para los nucleótidos NM_021913 y NM_001699; números de acceso para la proteína NP_068713 y NP_001690) es un receptor proteico tirosina cinasa (RTK, por sus siglas en inglés) que comprende un dominio extracelular de unión a ligandos C-terminal y una región citoplasmática N-terminal que contiene el dominio catalítico. El dominio extracelular de Axl tiene una estructura única que se yuxtapone a la inmunoglobulina y las repeticiones tipo III de fibronectina, y se parece a la estructura de las moléculas de adhesión celular neuronal. Tanto Axl como los dos receptores similares Mer /Nyk y Sky (Tyro3 / Rse / Dtk), conocidos conjuntamente como la familia de RTK Tyro3, todos ellos se unen y son estimulados en varios grados por el mismo ligando, Gas6 (específico para la detención del crecimiento-6), una proteína secretada de ~76 kDa que presenta una homología significativa con el regulador de la cascada de coagulación, la Proteína S. Además de unirse a los ligandos, se ha demostrado que el dominio extracelular de Axl participa en reacciones homofílicas que median la agregación celular, lo cual sugiere que una función importante de Axl podría ser mediar la adhesión célula-célula.

35 Axl se expresa principalmente en la vasculatura de las células endoteliales (EC) y las células de músculo liso vascular (VSMC) y en células del linaje mieloide y también se detecta en células epiteliales de mama, condrocitos, células de Sertoli y neuronas. Varias funciones, incluidas la protección contra la apoptosis inducida por la privación de suero, TNF- α o la proteína viral E1A, así como también la migración y la diferenciación celular, han sido atribuidas a la señalización de Axl en el cultivo celular. Sin embargo, los ratones Axl^{-/-} no mostraron ningún fenotipo visible relacionado con el desarrollo y en la bibliografía no se ha establecido con claridad la función fisiológica de Axl *in vivo*.

40 La angiogénesis (la formación de nuevos vasos sanguíneos) está limitada a funciones tales como la cicatrización de heridas y el ciclo reproductor femenino en adultos sanos. Este proceso fisiológico ha sido adoptado por los tumores, para asegurarse un suministro sanguíneo adecuado que alimente el crecimiento del tumor y facilite la metástasis. La angiogénesis no regulada también es una característica de muchas otras enfermedades (por ejemplo, psoriasis, artritis reumatoide, endometriosis y ceguera debida a la degradación macular asociada a la edad (DMAE), retinopatía de premadurez y diabetes) y a menudo afecta a la evolución o la patología de la afección.

45 También se ha descrito la sobreexpresión de Axl y/o su ligando en una amplia variedad de tipos de tumores sólidos, que incluyen, sin carácter limitante, el carcinoma de mama, renal, endometrial, de ovario, de tiroides, pulmonar no microcítico, y melanoma uveal así como también en leucemia mieloide. Además, posee actividad transformante en células NIH3T3 y 32D. Se ha demostrado que la pérdida de la expresión de Axl en células tumorales bloquea el crecimiento de neoplasmas humanos sólidos en un modelo de xenoinplante de carcinoma de mama MDA-MB-231 *in vivo*. Conjuntamente, estos datos sugieren que la señalización de Axl puede regular independientemente la angiogénesis de EC y el crecimiento tumoral y, por lo tanto, representa una clase diana novedosa para el desarrollo de agentes terapéuticos para tumores.

50 La expresión de las proteínas Axl y Gas6 se ve aumentada en varios estados patológicos diferentes, que incluyen endometriosis, lesión vascular y enfermedad renal, y la señalización de Axl participa funcionalmente en los dos últimos casos. La señalización de Axl - Gas6 amplifica las respuestas plaquetarias y participa en la formación de trombos. Por lo tanto, Axl podría representar una diana terapéutica para una serie de diferentes afecciones patológicas, incluidos los tumores sólidos, que incluyen, sin carácter limitante, carcinoma de mama, renal, endometrial, de ovario, de tiroides, pulmonar no microcítico, y melanoma uveal; tumores líquidos, que incluyen, sin carácter limitante, leucemias (particularmente leucemias mieloides) y linfomas; endometriosis, enfermedad/lesión vascular (incluidas, sin carácter limitante, la restenosis, la aterosclerosis y la trombosis), psoriasis; deficiencia visual debida a degeneración macular; 55 retinopatía diabética y retinopatía de premadurez; enfermedad renal (incluidas, sin carácter limitante, la

glomerulonefritis, la nefropatía diabética y el rechazo al trasplante renal), artritis reumatoide; osteoporosis, osteoartritis y cataratas.

5 El documento WO 02/094814 se refiere a 3,5-diamino-1,2,4-triazoles como inhibidores de cinasas, a su producción y al uso de estos.

El documento WO2006/047256 describe inhibidores de proteínas cinasas.

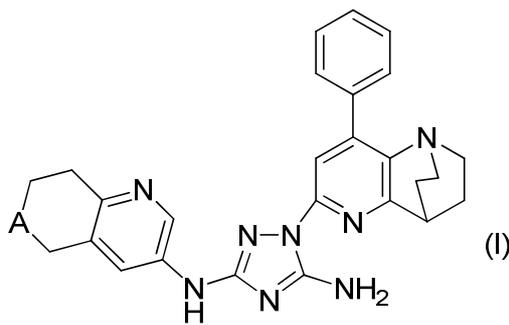
10 El documento WO2006/050249 proporciona compuestos y composiciones farmacéuticamente aceptables de estos, que son eficaces como inhibidores de proteínas cinasas.

15 El documento WO2006/034116 se refiere a inhibidores de proteínas cinasas, particularmente a inhibidores de JAK2 y JAK3, a composiciones farmacéuticas que comprenden los compuestos, a procesos para preparar los compuestos y a métodos para emplear las composiciones en el tratamiento de varios trastornos.

COMPENDIO DE LA INVENCION

20 Esta invención se refiere a ciertos triazoles sustituidos con heteroarilos bicíclicos que contienen puentes, los cuales son útiles como inhibidores de Axl, a métodos para emplear dichos compuestos en el tratamiento de enfermedades y afecciones asociadas con la actividad de Axl y a composiciones farmacéuticas que comprenden dichos compuestos. El objeto de la presente invención se resuelve basándose en las reivindicaciones 1 a 22.

Por consiguiente, en un aspecto esta invención se refiere a compuestos de fórmula (I):



donde:

A es $-C(R^1)(H)-$ o $-N(R^2)-$;

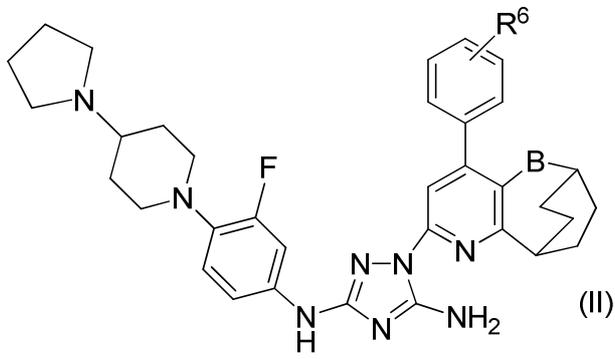
R^1 se selecciona del grupo constituido por $-N(R^3)R^4$ y $-N(R^3)C(O)-R^5-N(R^3)R^4$;

30 R^2 se selecciona del grupo constituido por hidrógeno, cicloalquilo y $-C(O)-R^5-N(R^3)R^4$; y

cada R^3 y R^4 se selecciona independientemente del grupo constituido por hidrógeno y alquilo;

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

35 En un aspecto, esta invención se refiere a compuestos de fórmula (II):



donde:

B es un enlace directo o $-CH_2-$; y

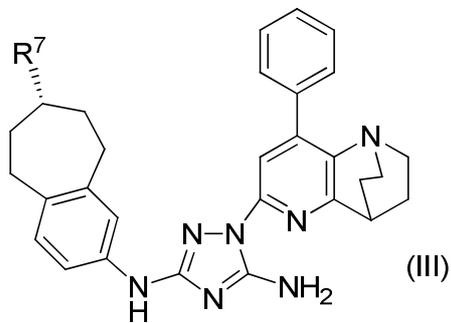
R^6 se selecciona del grupo constituido por hidrógeno, halo, haloalquilo, alcoxi o alquilo;

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

siempre que el compuesto de fórmula (I) no sea 1-(1,4-etano-8-fenil-1,2,3,4-tetrahydro-1,5-naftiridin-6-il)-N^β-(3-fluoro-4-(4-(pirrolidin-1-il)piperidin-1-il)fenil)-1*H*-1,2,4-triazol-3,5-diamina.

En otro aspecto, esta invención se refiere a compuestos de fórmula (III):

5

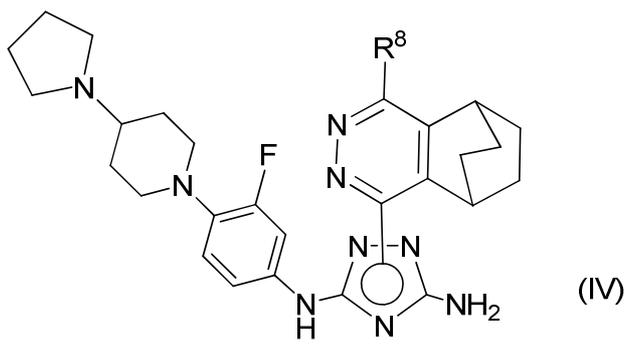


donde:

10 R⁷ se selecciona del grupo constituido por -N(R¹²)R¹³ y -N(R¹²)C(O)OR¹³, y cada R¹² y R¹³ se selecciona del grupo constituido por hidrógeno, alquilo y cicloalquilo; como un estereoisómero aislado o una de sus mezclas, o como una de sus sales farmacéuticamente aceptables.

En otro aspecto, esta invención se refiere a compuestos de fórmula (IV):

15

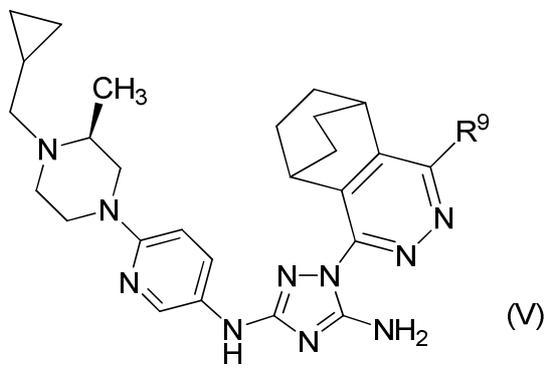


donde:

20 R⁸ se selecciona del grupo constituido por halo, piridinilo, benzodioxolilo y fenilo opcionalmente sustituido con un sustituyente seleccionado del grupo constituido por ciano y alquilo; como un estereoisómero aislado o una de sus mezclas, o como una de sus sales farmacéuticamente aceptables.

En otro aspecto, esta invención se refiere a compuestos de fórmula (V):

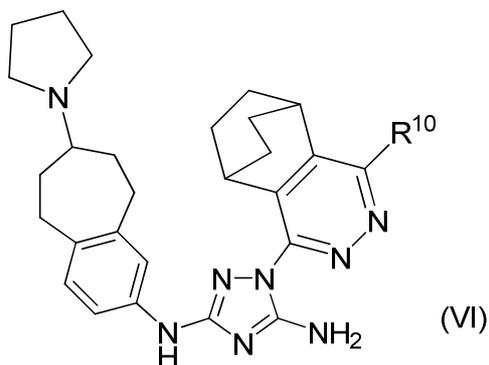
25



donde:

30 R⁹ se selecciona del grupo constituido por halo, piridinilo y fenilo opcionalmente sustituido con un sustituyente seleccionado del grupo constituido por halo y alquilo; como un estereoisómero aislado o una de sus mezclas, o como una de sus sales farmacéuticamente aceptables.

En otro aspecto, esta invención se refiere a compuestos de fórmula (VI):

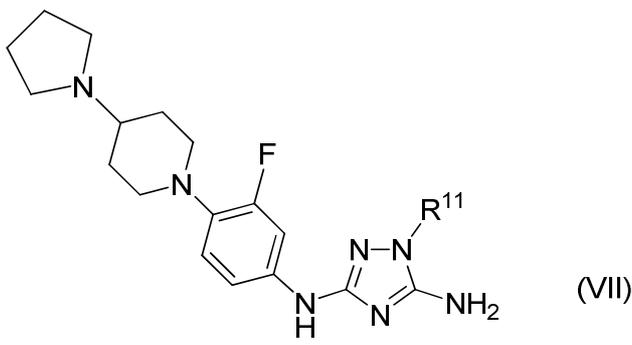


donde:

5 R¹⁰ se selecciona del grupo constituido por halo, piridinilo y fenilo opcionalmente sustituido con uno o más sustituyentes seleccionados del grupo constituido por halo, ciano, alcoxi y alquilo; como un estereoisómero aislado o una de sus mezclas, o como una de sus sales farmacéuticamente aceptables.

En otro aspecto, esta invención se refiere a compuestos de fórmula (VII):

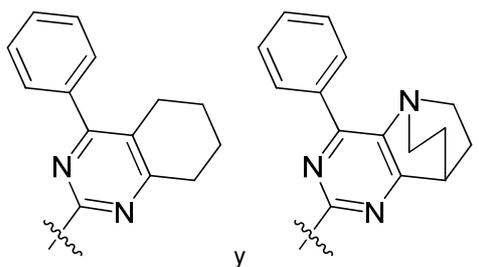
10



donde:

R¹¹ se selecciona del grupo constituido por

15



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

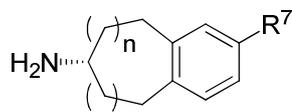
20 En otro aspecto, esta invención se refiere a composiciones farmacéuticas que comprenden un excipiente farmacéuticamente aceptable y un compuesto de la invención, según se ha descrito anteriormente, como un estereoisómero aislado o una de sus mezclas, o como una de sus sales farmacéuticamente aceptables.

25 En otro aspecto, esta invención se refiere a métodos para tratar una enfermedad o afección asociada con la actividad de Axl en un mamífero, donde los métodos comprenden administrar al mamífero una cantidad terapéuticamente eficaz de un compuesto de la invención, según se ha descrito anteriormente, como un estereoisómero aislado o una de sus mezclas, o una de sus sales farmacéuticamente aceptables, o una cantidad terapéuticamente eficaz de una composición farmacéutica que comprenda un excipiente farmacéuticamente aceptable y un compuesto de la invención, según se ha descrito anteriormente, como un estereoisómero aislado o una de sus mezclas, o una de sus sales farmacéuticamente aceptables.

30

En otro aspecto, esta invención proporciona ensayos para determinar la eficacia de un compuesto de la invención a la hora de inhibir la actividad de Axl en un ensayo basado en células.

En otro aspecto, esta invención proporciona métodos para preparar un enantiómero *S* con la siguiente fórmula:



enantiómero *S*;

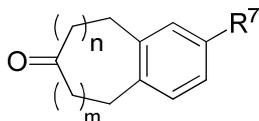
5

donde *n* y *m* son iguales y son 1;

R^7 es nitro, halo o $-C(O)OR^2$; y

R^2 es hidrógeno, alquilo, alqueno, aralquilo opcionalmente sustituido, cicloalquilo opcionalmente sustituido, cicloalquilalquilo opcionalmente sustituido y heteroarilo opcionalmente sustituido;

10 donde el método comprende tratar un compuesto de fórmula (i):



(i)

;

donde *n* y *m* son iguales y son 1;

15

R^7 es nitro, halo o $-C(O)OR^2$; y

R^2 es hidrógeno, alquilo, alqueno, aralquilo opcionalmente sustituido, cicloalquilo opcionalmente sustituido, cicloalquilalquilo opcionalmente sustituido y heteroarilo opcionalmente sustituido;

con una molécula dadora de amino en presencia de una cantidad catalítica de una transaminasa específica *S* en condiciones adecuadas para formar el enantiómero *S*.

20

DESCRIPCIÓN DETALLADA DE LA INVENCÓN

DEFINICIONES

25

Según se utiliza en la memoria descriptiva y las reivindicaciones adjuntas, a menos que se especifique lo contrario, los siguientes términos tienen el significado que se indica a continuación:

El término "amino" se refiere al radical $-NH_2$.

30

El término "carboxi" se refiere al radical $-C(O)OH$.

El término "ciano" se refiere al radical $-CN$.

35

El término "nitro" se refiere al radical $-NO_2$.

El término "oxa" se refiere al radical $-O-$.

El término "oxo" se refiere al radical $=O$.

40

El término "tioxo" se refiere al radical $=S$.

El término "alquilo" se refiere a un radical de cadena hidrocarbonada lineal o ramificado constituido solamente por átomos de carbono e hidrógeno, que no contiene ninguna insaturación, que tiene de uno a doce átomos de carbono, preferentemente de uno a ocho átomos de carbono o de uno a seis átomos de carbono ("alquilo inferior") y que está unido al resto de la molécula por un enlace sencillo, por ejemplo, metilo, etilo, *n*-propilo, 1-metiletilo (isopropilo), *n*-butilo, *n*-pentilo, 1,1-dimetiletilo (*t*-butilo), 3-metilhexilo y 2-metilhexilo.

45

El término "alquilenno" o "cadena alquilénica" se refiere a una cadena hidrocarbonada divalente lineal o ramificada que une el resto de la molécula con un grupo radical, que está constituida solamente por átomos de carbono e hidrógeno, que no contiene ninguna insaturación y que tiene de uno a doce átomos de carbono, por ejemplo, metileno, etileno, propileno y *n*-butileno. La cadena alquilénica está unida al resto de la molécula mediante un enlace sencillo y al grupo radical mediante un enlace sencillo. Los puntos de unión de la cadena alquilénica al resto de la molécula y al grupo radical pueden tener lugar mediante un carbono en la cadena alquilénica o mediante dos carbonos cualesquiera de la cadena.

55

El término "alcoxi" se refiere a un radical de fórmula $-OR_a$, donde R_a es un radical alquilo, según se ha definido anteriormente, que contiene de uno a doce átomos de carbono.

5 La expresión "molécula dadora de amino" se refiere a una molécula orgánica que comprende un grupo amino primario ($-NH_2$) y que es adecuado para los procesos que se describen en la presente. Los ejemplos de moléculas dadoras de amino incluyen α -aminoácidos, tales como alanina y fenilalanina, isopropilamina, 1-etilpropilamina, 1,1,3,3-tetrametilbutilamina, 1,2-dimetilbutilamina, *sec*-butilamina, 1-feniletilamina y similares.

10 El término "cicloalquilo" se refiere a un radical hidrocarbonado monocíclico o policíclico no aromático estable constituido solamente por átomos de carbono e hidrógeno, que puede incluir sistemas anulares espiránicos o que contengan puentes, que tiene de tres a quince átomos de carbono, preferentemente tiene de tres a diez átomos de carbono, más preferentemente de cinco a siete carbonos, saturado o insaturado y que está unido al resto de la molécula mediante un enlace sencillo. A los efectos de esta invención, un sistema anular que contiene un puente es un sistema en el que dos átomos del anillo no adyacentes de este están conectados mediante un átomo o un grupo de átomos. Los radicales cicloalquilo monocíclicos incluyen radicales cicloalquilo que no contienen puentes, por ejemplo, ciclopropilo, ciclobutilo, ciclopentilo, ciclohexilo, cicloheptilo y ciclooctilo. Los radicales policíclicos incluyen radicales cicloalquilo fusionados, espiránicos o que contienen puentes, por ejemplo, radicales C_{10} , tales como adamantilo (contiene un puente) y decalinilo (fusionado), y radicales C_7 , tales como biciclo[3.2.0]heptanilo (fusionado), norbomanilo y norbomenilo (contiene un puente), así como también radicales policíclicos sustituidos, por ejemplo, radicales C_7 sustituidos tales como 7,7-dimetilbiciclo[2.2.1]heptanilo (contiene un puente).

20 El término "cicloalquilalquilo" se refiere a un radical de fórmula $-R_bR_g$, donde R_b es una cadena alquilénica, según se ha definido anteriormente, y R_g es un radical cicloalquilo, según se ha definido anteriormente. La cadena alquilénica y el radical cicloalquilo pueden estar opcionalmente sustituidos, según se ha definido anteriormente.

25 La expresión "exceso enantiomérico" o "ee" se refiere a un producto en el que un enantiómero está presente en exceso del otro, y se define como la diferencia absoluta en la fracción molar de cada enantiómero. El exceso enantiomérico se suele expresar como el porcentaje de un enantiómero presente en una mezcla con relación al otro enantiómero. A los efectos de esta invención, se considerará que el enantiómero *S* de la invención está sustancialmente exento del enantiómero *R* cuando el enantiómero *S* esté presente con un exceso enantiomérico superior a un 80%, preferentemente superior a un 90%, más preferentemente superior a un 95% y, de la forma más preferida, superior a un 99%.

30 El término "halo" se refiere a bromo, cloro, fluoro o yodo.

35 El término "haloalquilo" se refiere a un radical alquilo, según se ha definido anteriormente, que está sustituido con uno o más radicales halo, según se han definido anteriormente, por ejemplo, trifluorometilo, difluorometilo, triclorometilo, 2,2,2-trifluoroetilo, 1-fluorometil-2-fluoroetilo, 3-bromo-2-fluoropropilo y 1-bromometil-2-bromoetilo.

40 El término "cetoácido" se refiere a un ácido carboxílico que contiene adicionalmente un grupo funcional de tipo cetona. Un "2-cetoácido" se refiere a un ácido carboxílico en el que el grupo funcional de tipo cetona está en una posición adyacente al grupo ácido carboxílico ($-C(O)OH$).

45 Ciertos grupos químicos nombrados en la presente pueden ir seguidos de una notación abreviada que indica el número total de átomos de carbono que se pueden encontrar en el grupo químico indicado. Por ejemplo, alquilo C_7-C_{12} describe un grupo alquilo, según se ha definido anteriormente, con un total de 7 a 12 átomos de carbono, y cicloalquilalquilo C_4-C_{12} describe un grupo cicloalquilalquilo, según se ha definido anteriormente, con 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 los sustituyentes del grupo descrito.

50 Se pretende que las expresiones "compuesto estable" y "estructura estable" se refieran a un compuesto que es suficientemente resistente para garantizar el aislamiento hasta un grado útil de pureza a partir de una mezcla de reacción, y la formulación en un agente terapéutico eficaz.

55 El término "mamífero" incluye seres humanos y animales domésticos tales como gatos, perros, cerdos, ganado bovino, ovejas, cabras, caballos y conejos. Preferentemente, a los efectos de esta invención, el mamífero es un ser humano.

60 El término "opcional" u "opcionalmente" se refiere al hecho de que el evento o las circunstancias que se describen posteriormente pueden ocurrir o no, y que la descripción incluye casos en que dicho evento o circunstancia ocurre y casos en los que no. Por ejemplo, "fenilo opcionalmente sustituido" se refiere a que el radical fenilo puede estar sustituido o no y que la descripción incluye tanto los radicales fenilo sustituidos como los radicales fenilo que no tengan sustitución.

65 La expresión "excipiente farmacéuticamente aceptable" incluye cualquier adyuvante, portador, excipiente, agente deslizante, agente edulcorante, diluyente, conservante, tinte/colorante, potenciador del sabor, surfactante, agente humectante, agente dispersante, agente de suspensión, estabilizante, agente isotónico, disolvente o emulsionante que

haya sido aprobado por la Agencia de Alimentos y Medicamentos de los Estados Unidos como aceptable para el uso en humanos o animales domésticos.

La expresión "sal farmacéuticamente aceptable" incluye sales de adición de ácido y de base.

5

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

20

La expresión "sal de adición de base farmacéuticamente aceptable" se refiere a aquellas sales que conservan la eficacia y las propiedades biológicas de los ácidos libres, que no son biológicamente ni en otro sentido indeseables. Estas sales se preparan a partir de la adición de una base inorgánica o una base orgánica al ácido libre. Las sales derivadas de bases inorgánicas incluyen sales de sodio, potasio, litio, amonio, calcio, magnesio, hierro, zinc, cobre, manganeso, aluminio y similares. Las sales inorgánicas preferidas son las sales de amonio, sodio, potasio, calcio y magnesio. Las sales derivadas de bases orgánicas incluyen sales de aminas primarias, secundarias y terciarias, aminas sustituidas que incluyen las 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 y resinas de poliaminas. Las bases orgánicas particularmente preferidas son isopropilamina, dietilamina, etanolamina, trimetilamina, dicitclohexilamina, colina y cafeína.

35

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

40

La expresión "cantidad terapéuticamente eficaz" se refiere a una cantidad de un compuesto de la invención que, cuando se administra a un mamífero, preferentemente un ser humano, es suficiente para ejercer el tratamiento, según se define a continuación, de una enfermedad o afección de interés en el mamífero, preferente un ser humano. La cantidad de un compuesto de la invención que constituye una "cantidad terapéuticamente eficaz" variará dependiendo del compuesto, la enfermedad o afección y su gravedad, y la edad del mamífero que se ha de tratar, pero puede ser determinada de forma rutinaria por un experto en la técnica teniendo en cuenta sus conocimientos propios y esta descripción.

45

El término "tratar" o "tratamiento", según se emplea en la presente, cubre el tratamiento de la enfermedad o afección de interés en un mamífero, preferentemente un ser humano, que padezca la enfermedad o afección de interés, e incluye:

50

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

55

Según se emplean en la presente, los términos "enfermedad" y "afección" se pueden emplear indistintamente o pueden diferir en que quizás el mal o la afección particular no tenga un agente causante conocido (de manera que todavía no se haya determinado la etiología) y, por consiguiente, todavía no se reconozca como una enfermedad sino solo como una afección o síndrome indeseado, para el que los médicos hayan identificado un conjunto de síntomas más o menos específicos.

60

El término "transaminasas", según se emplea en la presente, se refiere a enzimas de origen natural o no natural que catalizan la transferencia de un grupo amino de una molécula dadora de amino a una molécula que contiene una cetona, preferentemente a una cetona cíclica fusionada a un anillo aromático, para producir una molécula ópticamente activa. Las transaminasas o aminotransferasas presentan una estereoselectividad elevada para un enantiómero dado. Por lo tanto, el proceso de transaminación empleando una transaminasa es una síntesis quiral y no una resolución.

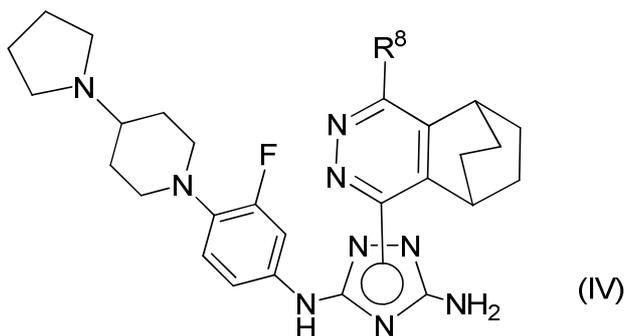
65

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

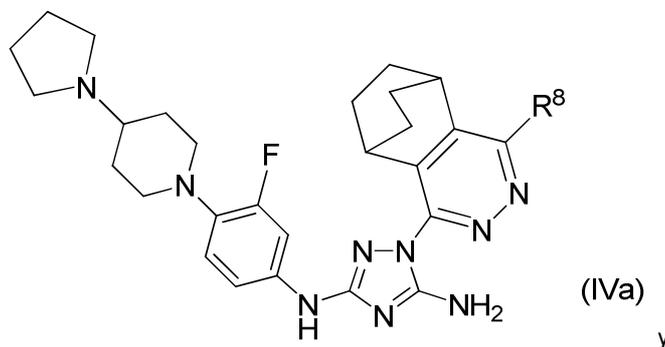
El término "estereoisómero" se refiere a un compuesto constituido por los mismos átomos unidos mediante los mismos enlaces pero con estructuras tridimensionales diferentes, que no se pueden intercambiar. La presente invención contempla varios estereoisómeros y sus mezclas e incluye "enantiómeros"; este término se refiere a dos estereoisómeros cuyas moléculas son imágenes especulares la una de la otra que no se pueden superponer.

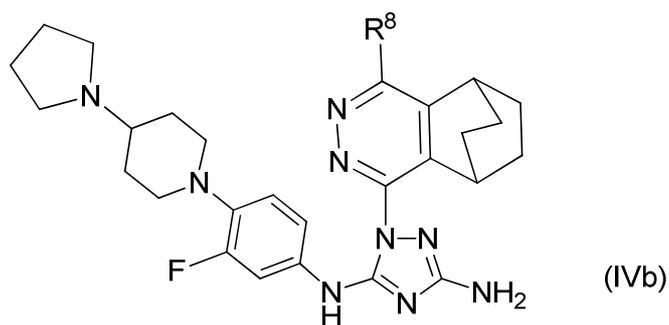
El protocolo de nomenclatura química y los diagramas estructurales empleados en la presente son una forma modificada del sistema de nomenclatura de la I.U.P.A.C., donde los compuestos de la invención se nombran en la presente como derivados de la estructura básica central, es decir, la estructura de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

A los efectos de esta invención, se pretende que la representación del enlace que une el resto de ftalazina al resto central de diaminotriazol en la fórmula (IV), según se muestra a continuación:



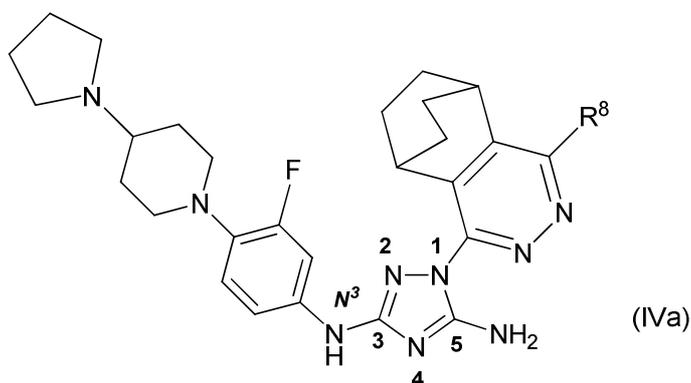
incluya solo los dos regioisómeros que se muestran a continuación, es decir, los compuestos de fórmula (IVa) y (IVb):





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

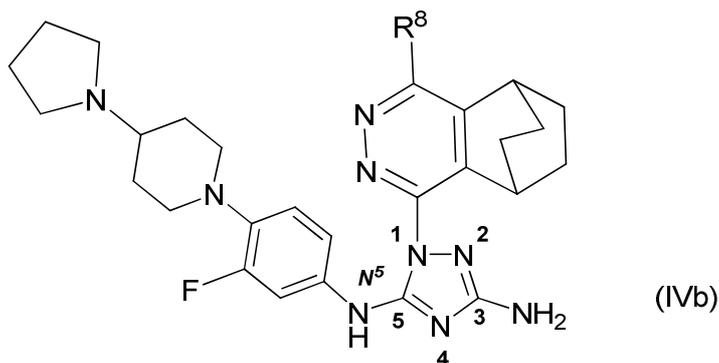
5



Por ejemplo, un compuesto de fórmula (IVa) en el que R⁸ sea 2-clorofenilo se denominará en la presente 1-(4-(2-clorofenil)-5,8-etano-5,6,7,8-tetrahydroftalazin-1-il)-N³-(4-(4-(pirrolidin-1-il)piperidinil)-3-fluorofenil)-1H-1,2,4-triazol-3,5-diamina.

10

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



15

Por ejemplo, un compuesto de fórmula (IVb) en el que R⁸ sea cloro se denominará en la presente 1-(4-cloro-5,8-etano-5,6,7,8-tetrahydroftalazin-1-il)-N⁵-(4-(4-(pirrolidin-1-il)piperidinil)-3-fluorofenil)-1H-1,2,4-triazol-3,5-diamina.

REALIZACIONES DE LA INVENCION

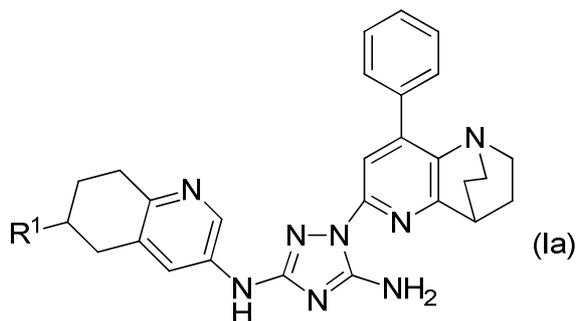
20

De los diferentes aspectos de los compuestos de la invención, según se han expuesto previamente en el Compendio de la invención, ciertas realizaciones son preferidas.

25

Una realización de la invención es un compuesto de fórmula (I), según se ha expuesto previamente en el Compendio de la invención, como un estereoisómero aislado o una de sus mezclas, o como una de sus sales farmacéuticamente aceptables.

Otra realización de la invención es un compuesto de fórmula (I), según se ha expuesto previamente en el Compendio de la invención, con la siguiente fórmula (Ia):



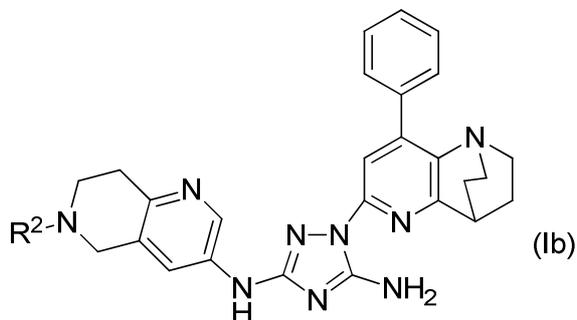
donde:

- 5 R¹ se selecciona del grupo constituido por -N(R³)R⁴ y -N(R³)C(O)-R⁵-N(R³)R⁴; y cada R³ y R⁴ se selecciona independientemente del grupo constituido por hidrógeno y alquilo; como un estereoisómero aislado o una de sus mezclas, o como una de sus sales farmacéuticamente aceptables.

10 Otra realización de la invención es un compuesto de fórmula (Ia), según se ha expuesto previamente, que se selecciona del grupo constituido por:

- 1-(1,4-etano-8-fenil-1,2,3,4-tetrahidro-1,5-naftiridin-6-il)-N³-(6-amino-5,6,7,8-tetrahidroquinolin-3-il)-1H-1,2,4-triazol-3,5-diamina;
 1-(1,4-etano-8-fenil-1,2,3,4-tetrahidro-1,5-naftiridin-6-il)-N³-(6-(((dimetil)amino)metil)carbonilamino]-5,6,7,8-tetrahidroquinolin-3-il)-1H-1,2,4-triazol-3,5-diamina; y
 15 1-(1,4-etano-8-fenil-1,2,3,4-tetrahidro-1,5-naftiridin-6-il)-N³-(6-(ciclopentilamino)-5,6,7,8-tetrahidroquinolin-3-il)-1H-1,2,4-triazol-3,5-diamina,
 como un estereoisómero aislado o una de sus mezclas, o como una de sus sales farmacéuticamente aceptables.

20 Otra realización de la invención es un compuesto de fórmula (I), según se ha expuesto previamente en el Compendio de la invención, con la siguiente fórmula (Ib):



donde:

- 25 R² se selecciona del grupo constituido por hidrógeno, cicloalquilo y -C(O)-R⁵-N(R³)R⁴; y cada R³ y R⁴ se selecciona independientemente del grupo constituido por hidrógeno y alquilo; como un estereoisómero aislado o una de sus mezclas, o como una de sus sales farmacéuticamente aceptables.

30 Otra realización de la invención es un compuesto de fórmula (Ib), según se ha expuesto previamente, que se selecciona del grupo constituido por:

- 1-(1,4-etano-8-fenil-1,2,3,4-tetrahidro-1,5-naftiridin-6-il)-N³-(5,6,7,8-tetrahidro-1,6-naftiridin-3-il)-1H-1,2,4-triazol-3,5-diamina;
 1-(1,4-etano-8-fenil-1,2,3,4-tetrahidro-1,5-naftiridin-6-il)-N³-(6-(((dimetil)amino)metil)carbonil]-5,6,7,8-tetrahidro-1,6-naftiridin-3-il)-1H-1,2,4-triazol-3,5-diamina; y
 35 1-(1,4-etano-8-fenil-1,2,3,4-tetrahidro-1,5-naftiridin-6-il)-N³-(6-(ciclopentil)-5,6,7,8-tetrahidro-1,6-naftiridin-3-il)-1H-1,2,4-triazol-3,5-diamina,
 como un estereoisómero aislado o una de sus mezclas, o como una de sus sales farmacéuticamente aceptables.

40 Otra realización de la invención es un compuesto de fórmula (II), según se ha expuesto previamente en el Compendio de la invención, como un estereoisómero aislado o una de sus mezclas, o como una de sus sales farmacéuticamente aceptables.

Otra realización de la invención es un compuesto de fórmula (II), según se ha expuesto previamente en el Compendio de la invención, que se selecciona del grupo constituido por:

1-(6,9-etano-4-fenil-6,7,8,9-tetrahidro-5H-pirido[3,2-c]azepin-2-il)-N³-(4-(4-(pirrolidin-1-il)piperidinil)-3-fluorofenil)-1H-1,2,4-triazol-3,5-diamina;
 1-(1,4-etano-8-(4-fluorofenil)-1,2,3,4-tetrahidro-1,5-naftiridin-6-il)-N³-(4-(4-(pirrolidin-1-il)piperidinil)-3-fluorofenil)-1H-1,2,4-triazol-3,5-diamina;
 5 1-(1,4-etano-8-(3-fluorofenil)-1,2,3,4-tetrahidro-1,5-naftiridin-6-il)-N³-(4-(4-(pirrolidin-1-il)piperidinil)-3-fluorofenil)-1H-1,2,4-triazol-3,5-diamina;
 1-(1,4-etano-8-(3-trifluorometilfenil)-1,2,3,4-tetrahidro-1,5-naftiridin-6-il)-N³-(4-(4-(pirrolidin-1-il)piperidinil)-3-fluorofenil)-1H-1,2,4-triazol-3,5-diamina;
 10 1-(1,4-etano-8-(3-metoxifenil)-1,2,3,4-tetrahidro-1,5-naftiridin-6-il)-N³-(4-(4-(pirrolidin-1-il)piperidinil)-3-fluorofenil)-1H-1,2,4-triazol-3,5-diamina; y
 1-(1,4-etano-8-(2-metilfenil)-1,2,3,4-tetrahidro-1,5-naftiridin-6-il)-N³-(4-(4-(pirrolidin-1-il)piperidinil)-3-fluorofenil)-1H-1,2,4-triazol-3,5-diamina,
 como un estereoisómero aislado o una de sus mezclas, o como una de sus sales farmacéuticamente aceptables.

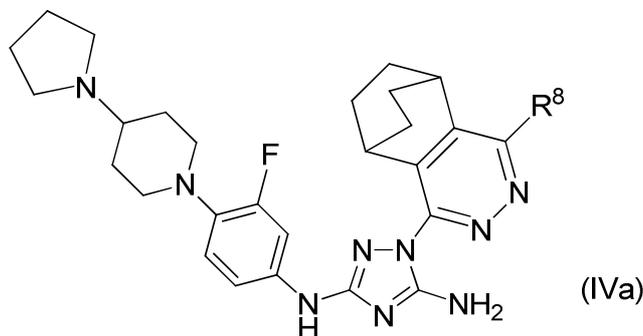
15 Otra realización de la invención es un compuesto de fórmula (III), según se ha expuesto previamente en el Compendio de la invención, como un estereoisómero aislado o una de sus mezclas, o como una de sus sales farmacéuticamente aceptables.

20 Otra realización de la invención es un compuesto de fórmula (III), según se ha expuesto previamente en el Compendio de la invención, que se selecciona del grupo constituido por:

(7S)-1-(1,4-etano-8-fenil-1,2,3,4-tetrahidro-1,5-naftiridin-6-il)-N³-(7-(*t*-butoxicarbonilamino)-6,7,8,9-tetrahidro-5H-benzo[7]anuleno-2-il)-1H-1,2,4-triazol-3,5-diamina;
 (7S)-1-(1,4-etano-8-fenil-1,2,3,4-tetrahidro-1,5-naftiridin-6-il)-N³-(7-(diethylamino)-6,7,8,9-tetrahidro-5H-benzo[7]anuleno-2-il)-1H-1,2,4-triazol-3,5-diamina;
 25 (7S)-1-(1,4-etano-8-fenil-1,2,3,4-tetrahidro-1,5-naftiridin-6-il)-N³-(7-(dimetilamino)-6,7,8,9-tetrahidro-5H-benzo[7]anuleno-2-il)-1H-1,2,4-triazol-3,5-diamina;
 (7S)-1-(1,4-etano-8-fenil-1,2,3,4-tetrahidro-1,5-naftiridin-6-il)-N³-(7-(isopropilamino)-6,7,8,9-tetrahidro-5H-benzo[7]anuleno-2-il)-1H-1,2,4-triazol-3,5-diamina;
 30 (7S)-1-(1,4-etano-8-fenil-1,2,3,4-tetrahidro-1,5-naftiridin-6-il)-N³-(7-(ciclobutilamino)-6,7,8,9-tetrahidro-5H-benzo[7]anuleno-2-il)-1H-1,2,4-triazol-3,5-diamina;
 (7S)-1-(1,4-etano-8-fenil-1,2,3,4-tetrahidro-1,5-naftiridin-6-il)-N³-(7-(dipropilamino)-6,7,8,9-tetrahidro-5H-benzo[7]anuleno-2-il)-1H-1,2,4-triazol-3,5-diamina;
 (7S)-1-(1,4-etano-8-fenil-1,2,3,4-tetrahidro-1,5-naftiridin-6-il)-N³-(7-(isobutilamino)-6,7,8,9-tetrahidro-5H-benzo[7]anuleno-2-il)-1H-1,2,4-triazol-3,5-diamina; y
 35 (7S)-1-(1,4-etano-8-fenil-1,2,3,4-tetrahidro-1,5-naftiridin-6-il)-N³-(7-(diisobutilamino)-6,7,8,9-tetrahidro-5H-benzo[7]anuleno-2-il)-1H-1,2,4-triazol-3,5-diamina,
 como un estereoisómero aislado o una de sus mezclas, o como una de sus sales farmacéuticamente aceptables.

40 Otra realización de la invención es un compuesto de fórmula (IV), según se ha expuesto previamente en el Compendio de la invención, como un estereoisómero aislado o una de sus mezclas, o como una de sus sales farmacéuticamente aceptables.

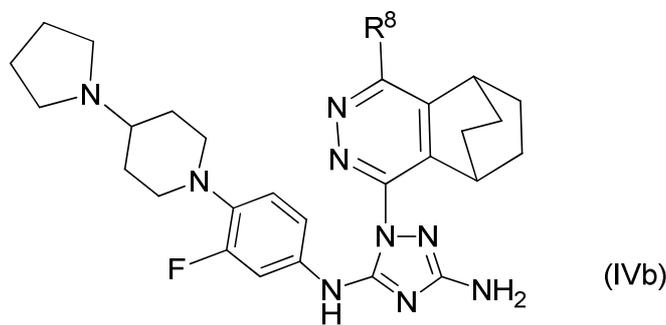
45 Otra realización de la invención es un compuesto de fórmula (IV), según se ha expuesto previamente en el Compendio de la invención, el cual es un compuesto con la siguiente fórmula (IVa):



50 donde:
 R⁸ se selecciona del grupo constituido por halo, piridinilo, benzodioxolilo y fenilo opcionalmente sustituido con un sustituyente seleccionado del grupo constituido por ciano y alquilo;
 como un estereoisómero aislado o una de sus mezclas, o como una de sus sales farmacéuticamente aceptables.

Otra realización de la invención es un compuesto de fórmula (IVa), según se ha expuesto previamente, que se selecciona del grupo constituido por:

- 1-(4-cloro-5,8-etano-5,6,7,8-tetrahydroftalazin-1-il)- N^{β} -(4-(4-(pirrolidin-1-il)piperidinil)-3-fluorofenil)-1*H*-1,2,4-triazol-3,5-diamina;
 1-(4-(2-clorofenil)-5,8-etano-5,6,7,8-tetrahydroftalazin-1-il)- N^{β} -(4-(4-(pirrolidin-1-il)piperidinil)-3-fluorofenil)-1*H*-1,2,4-triazol-3,5-diamina;
 5 1-(4-(3-cianofenil)-5,8-etano-5,6,7,8-tetrahydroftalazin-1-il)- N^{β} -(4-(4-(pirrolidin-1-il)piperidinil)-3-fluorofenil)-1*H*-1,2,4-triazol-3,5-diamina;
 1-(4-(benzo[*d*][1,3]dioxol-5-il)-5,8-etano-5,6,7,8-tetrahydroftalazin-1-il)- N^{β} -(4-(4-(pirrolidin-1-il)piperidinil)-3-fluorofenil)-1*H*-1,2,4-triazol-3,5-diamina;
 10 1-(4-(piridin-4-il)-5,8-etano-5,6,7,8-tetrahydroftalazin-1-il)- N^{β} -(4-(4-(pirrolidin-1-il)piperidinil)-3-fluorofenil)-1*H*-1,2,4-triazol-3,5-diamina; y
 1-(4-(3-metilfenil)-5,8-etano-5,6,7,8-tetrahydroftalazin-1-il)- N^{β} -(4-(4-(pirrolidin-1-il)piperidinil)-3-fluorofenil)-1*H*-1,2,4-triazol-3,5-diamina,
 como un estereoisómero aislado o una de sus mezclas, o como una de sus sales farmacéuticamente aceptables.
- 15 Otra realización de la invención es un compuesto de fórmula (IV), según se ha expuesto previamente en el Compendio de la invención, el cual es un compuesto con la siguiente fórmula (IVb):



- 20 donde:
 R^{β} se selecciona del grupo constituido por halo, piridinilo, benzodioxolilo y fenilo opcionalmente sustituido con un sustituyente seleccionado del grupo constituido por ciano y alquilo;
 como un estereoisómero aislado o una de sus mezclas, o como una de sus sales farmacéuticamente aceptables.
- 25 Otra realización de la invención es un compuesto de fórmula (IVb), según se ha expuesto previamente, que es 1-(4-cloro-5,8-etano-5,6,7,8-tetrahydroftalazin-1-il)- N^{β} -(4-(4-(pirrolidin-1-il)piperidinil)-3-fluorofenil)-1*H*-1,2,4-triazol-3,5-diamina, como un estereoisómero aislado o una de sus mezclas, o como una de sus sales farmacéuticamente aceptables.
- 30 Otra realización de la invención es un compuesto de fórmula (V), según se ha expuesto previamente en el Compendio de la invención, como un estereoisómero aislado o una de sus mezclas, o como una de sus sales farmacéuticamente aceptables.
- Otra realización de la invención es un compuesto de fórmula (V), según se ha expuesto previamente en el Compendio de la invención, que se selecciona del grupo constituido por:
- 35 (3*S*)-1-(4-cloro-5,8-etano-5,6,7,8-tetrahydroftalazin-1-il)- N^{β} -(6-(4-(ciclopropilmetil)-3-metilpiperazin-1-il)piridin-3-il)-1*H*-1,2,4-triazol-3,5-diamina;
 (3*S*)-1-(4-fenil-5,8-etano-5,6,7,8-tetrahydroftalazin-1-il)- N^{β} -(6-(4-(ciclopropilmetil)-3-metilpiperazin-1-il)piridin-3-il)-1*H*-1,2,4-triazol-3,5-diamina;
 40 (3*S*)-1-(4-(2-clorofenil)-5,8-etano-5,6,7,8-tetrahydroftalazin-1-il)- N^{β} -(6-(4-(ciclopropilmetil)-3-metilpiperazin-1-il)piridin-3-il)-1*H*-1,2,4-triazol-3,5-diamina;
 (3*S*)-1-(4-(3-metilfenil)-5,8-etano-5,6,7,8-tetrahydroftalazin-1-il)- N^{β} -(6-(4-(ciclopropilmetil)-3-metilpiperazin-1-il)piridin-3-il)-1*H*-1,2,4-triazol-3,5-diamina; y
 (3*S*)-1-(4-(piridin-4-il)-5,8-etano-5,6,7,8-tetrahydroftalazin-1-il)- N^{β} -(6-(4-(ciclopropilmetil)-3-metilpiperazin-1-il)piridin-3-il)-1*H*-1,2,4-triazol-3,5-diamina,
 45 como un estereoisómero aislado o una de sus mezclas, o como una de sus sales farmacéuticamente aceptables.

Otra realización de la invención es un compuesto de fórmula (VI), según se ha expuesto previamente en el Compendio de la invención, como un estereoisómero aislado o una de sus mezclas, o como una de sus sales farmacéuticamente aceptables.

Otra realización de la invención es un compuesto de fórmula (VI), según se ha expuesto previamente en el Compendio de la invención, que se selecciona del grupo constituido por:

55 1-(4-cloro-5,8-etano-5,6,7,8-tetrahydroftalazin-1-il)- N^{β} -(7-(pirrolidin-1-il)-6,7,8,9-tetrahydro-5*H*-benzo[7]anuleno-2-il)-1*H*-1,2,4-triazol-3,5-diamina;

1-(4-fenil-5,8-etano-5,6,7,8-tetrahidroftalazin-1-il)- N^{β} -(7-(pirrolidin-1-il)-6,7,8,9-tetrahidro-5H-benzo[7]anuleno-2-il)-1H-1,2,4-triazol-3,5-diamina;
 1-(4-(2-clorofenil)-5,8-etano-5,6,7,8-tetrahidroftalazin-1-il)- N^{β} -(7-(pirrolidin-1-il)-6,7,8,9-tetrahidro-5H-benzo[7]anuleno-2-il)-1H-1,2,4-triazol-3,5-diamina;
 5 1-(4-(3-metilfenil)-5,8-etano-5,6,7,8-tetrahidroftalazin-1-il)- N^{β} -(7-(pirrolidin-1-il)-6,7,8,9-tetrahidro-5H-benzo[7]anuleno-2-il)-1H-1,2,4-triazol-3,5-diamina;
 1-(4-(3-cianofenil)-5,8-etano-5,6,7,8-tetrahidroftalazin-1-il)- N^{β} -(7-(pirrolidin-1-il)-6,7,8,9-tetrahidro-5H-benzo[7]anuleno-2-il)-1H-1,2,4-triazol-3,5-diamina;
 10 1-(4-(2-etoxi-5-metilfenil)-5,8-etano-5,6,7,8-tetrahidroftalazin-1-il)- N^{β} -(7-(pirrolidin-1-il)-6,7,8,9-tetrahidro-5H-benzo[7]anuleno-2-il)-1H-1,2,4-triazol-3,5-diamina;
 1-(4-(4-fluoro-2-metilfenil)-5,8-etano-5,6,7,8-tetrahidroftalazin-1-il)- N^{β} -(7-(pirrolidin-1-il)-6,7,8,9-tetrahidro-5H-benzo[7]anuleno-2-il)-1H-1,2,4-triazol-3,5-diamina; y
 1-(4-(piridin-4-il)-5,8-etano-5,6,7,8-tetrahidroftalazin-1-il)- N^{β} -(7-(pirrolidin-1-il)-6,7,8,9-tetrahidro-5H-benzo[7]anuleno-2-il)-1H-1,2,4-triazol-3,5-diamina,
 15 como un estereoisómero aislado o una de sus mezclas, o como una de sus sales farmacéuticamente aceptables.

Otra realización de la invención es un compuesto de fórmula (VII), según se ha expuesto previamente en el Compendio de la invención, como un estereoisómero aislado o una de sus mezclas, o como una de sus sales farmacéuticamente aceptables.

Otra realización de la invención es un compuesto de fórmula (VII), según se ha expuesto previamente en el Compendio de la invención, que se selecciona del grupo constituido por:
 1-(4-fenil-5,6,7,8-tetrahidroquinazolin-2-il)- N^{β} -(4-(4-(pirrolidin-1-il)piperidinil)-3-fluorofenil)-1H-1,2,4-triazol-3,5-diamina; y
 1-(5,8-etano-4-fenil-5,6,7,8-tetrahidropirido[3,2-d]pirimidin-2-il)- N^{β} -(4-(4-(pirrolidin-1-il)piperidinil)-3-fluorofenil)-1H-1,2,4-triazol-3,5-diamina,
 25 como un estereoisómero aislado o una de sus mezclas, o como una de sus sales farmacéuticamente aceptables.

De los diferentes aspectos de las composiciones farmacéuticas de la invención que comprenden un excipiente farmacéuticamente aceptable y una cantidad terapéuticamente eficaz de un compuesto de la invención, según se han expuesto previamente en el Compendio de la invención, ciertas realizaciones son preferidas.

De los diferentes aspectos de los métodos para tratar una enfermedad o afección asociada con la actividad de Axl en un mamífero, donde los métodos comprenden administrar al mamífero que lo necesite una cantidad terapéuticamente eficaz de un compuesto de la invención, según se han expuesto previamente en el Compendio de la invención, ciertas realizaciones son preferidas.

Una realización de estos métodos es un método en el que la enfermedad o afección se selecciona del grupo constituido por artritis reumatoide, enfermedad vascular, lesión vascular, psoriasis, deficiencia visual debida a degeneración macular, retinopatía diabética, retinopatía de premadurez, enfermedad renal, osteoporosis, osteoartritis y cataratas.

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

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

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

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

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

Una realización de estos métodos es un método en el que la enfermedad o afección es metástasis hepática.

Otra realización de la invención son aquellos métodos para tratar una enfermedad o afección asociada con la actividad de Axl mediante la administración al mamífero de una cantidad terapéuticamente eficaz de una composición farmacéutica de la invención, según se han expuesto previamente en el Compendio de la invención, donde la enfermedad o afección se selecciona del grupo constituido por artritis reumatoide, enfermedad/lesión vascular (incluidas la restenosis, la aterosclerosis y la trombosis), psoriasis, deficiencia visual debida a degeneración macular; retinopatía diabética o retinopatía de premadurez, enfermedad renal (incluidas, sin carácter limitante, la glomerulonefritis, la nefropatía diabética y el rechazo al trasplante renal), osteoporosis, osteoartritis y cataratas.

Otra realización de la invención son aquellos métodos para tratar una enfermedad o afección asociada con la actividad de Axl mediante la administración al mamífero de una cantidad terapéuticamente eficaz de una composición

farmacéutica de la invención, según se han expuesto previamente en el Compendio de la invención, donde la enfermedad o afección se selecciona del grupo constituido por 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 mielóide y linfoma.

Otra realización de la invención son aquellos métodos para tratar una enfermedad o afección asociada con la actividad de Axl mediante la administración al mamífero de una cantidad terapéuticamente eficaz de una composición farmacéutica de la invención, según se han expuesto previamente en el Compendio de la invención, donde la enfermedad o afección es endometriosis.

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

UTILIDAD Y EVALUACIÓN DE LOS COMPUESTOS DE LA INVENCION

El RTK oncogénico, Axl, se ha identificado recientemente, empleando un protocolo de detección genética funcional con base retroviral, como un regulador de la migración haptotáctica, que es un evento crucial en la angiogénesis. La inhibición de Axl mediante el silenciamiento regulado por ARNi bloqueó la migración, proliferación y formación de túbulos *in vitro* de células endoteliales. Estas observaciones, que se presentaron en la Reunión General de Investigación sobre el Cáncer de la Asociación Americana, del 16 al 20 de abril de 2005, Anaheim, California, y en la 7.^a Conferencia Anual sobre Agentes Antiangiogénicos, del 10 al 13 de febrero de 2005, San Diego, California (*Requirement for The Receptor Tyrosine Kinase Axl in Angiogenesis and Tumor Growth*, Holanda, 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), fueron corroboradas por un estudio *in vivo* que demostró que la supresión estable de Axl regulada por ARNhi redujo la formación de vasos sanguíneos humanos funcionales en un modelo con ratones de angiogénesis humana. Estas observaciones se publicaron en una revista arbitrada (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, págs. 9294-303). Estas observaciones también se describen en la Solicitud de Patente Publicada de los EE.UU. 2005/0118604 y en la Solicitud de Patente Europea 1.563.094. Por consiguiente, la señalización de Axl afecta a múltiples funciones necesarias 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 regulada por Axl podría ser regulada por un inhibidor de la actividad catalítica de Axl que fuera una molécula de bajo peso molecular.

Por consiguiente, los compuestos de la invención son moléculas de bajo peso molecular que actúan como inhibidores de la actividad catalítica de Axl y, por lo tanto, son útiles en el tratamiento de enfermedades y afecciones asociadas con la actividad catalítica de Axl, incluidas aquellas enfermedades y afecciones caracterizadas por la angiogénesis y/o la proliferación celular. En particular, los compuestos de la invención y las composiciones farmacéuticas de la invención son útiles en el tratamiento de enfermedades y afecciones que se ven aliviadas por la regulación de la actividad de Axl. A los efectos de esta invención, las enfermedades y afecciones que se ven aliviadas por la "regulación de la actividad de Axl" incluyen enfermedades y afecciones que se ven aliviadas por una reducción de la actividad de Axl y enfermedades y afecciones que se ven aliviadas por un aumento de la actividad de Axl. Preferentemente, estas enfermedades y afecciones se ven aliviadas por una reducción de la actividad de Axl. Las enfermedades y afecciones que se ven aliviadas por la regulación de la actividad de Axl incluyen tumores sólidos, que incluyen, sin carácter limitante, carcinoma de mama, renal, endometrial, de ovario, de tiroides, pulmonar no microcítico, melanoma, carcinoma de próstata, sarcoma, cáncer gástrico y melanoma uveal; tumores líquidos, que incluyen leucemias (particularmente leucemias mieloides) y linfomas; endometriosis, enfermedad/lesión vascular (incluidas, sin carácter limitante, la restenosis, la aterosclerosis y la trombosis), psoriasis; deficiencia visual debida a degeneración macular; retinopatía diabética y retinopatía de premadurez; enfermedad renal (incluidas la glomerulonefritis, la nefropatía diabética y el rechazo al trasplante renal), artritis reumatoide; osteoporosis, osteoartritis y cataratas.

Además de lo mencionado previamente, los compuestos de la invención son útiles en el tratamiento de enfermedades y afecciones que se ven afectadas por los siguientes procesos biológicos: invasión, migración, metástasis o resistencia farmacológica como la que se manifiesta en el cáncer; biología de células madre como la que se manifiesta en el cáncer; invasión, migración, adhesión o angiogénesis como la que se manifiesta en la endometriosis; remodelación vascular como la que se manifiesta en enfermedades cardiovasculares, hipertensión o lesión vascular; homeostásis ósea como la que se manifiesta en la osteoporosis u osteoartritis; infección viral como la que se manifiesta, por ejemplo, en la infección por el virus del ébola; o diferenciación como la que se manifiesta en la obesidad. Los compuestos de la invención también se pueden emplear para regular procesos inflamatorios tratando la sepsis, actuando como adyuvantes de vacunas y/o potenciando la respuesta inmunitaria en pacientes inmunodeprimidos.

En una realización, los compuestos de la invención son eficaces en el tratamiento de la metástasis hepática. Por ejemplo, el tratamiento con los compuestos de la invención puede dar como resultado una reducción acusada del desarrollo de la micrometástasis hepática. Un método de la invención es el tratamiento de un paciente con compuestos

de la invención para reducir la metástasis hepática. Este método se puede llevar a cabo con los compuestos de la invención solos o combinados con otros agentes para producir un beneficio terapéutico.

5 Los compuestos de la invención también son útiles en el tratamiento de trastornos de la proliferación celular. Un trastorno de la proliferación celular se refiere a un trastorno que se caracteriza por una proliferación anómala de las células. Un trastorno proliferativo no implica ninguna limitación con relación a la velocidad del crecimiento celular, sino que indica solamente la pérdida de controles normales que afectan al crecimiento y la división celular. Por lo tanto, en algunas realizaciones, las células de un trastorno proliferativo pueden presentar las mismas velocidades de división celular que las células normales, pero no responden a las señales que limitan dicho crecimiento. Dentro del ámbito del "trastorno de la proliferación celular" se encuentra el neoplasma o tumor, que consiste en un crecimiento tisular anómalo. El cáncer se refiere a cualquiera de los diferentes neoplasmas malignos caracterizado por la proliferación de células que tienen la capacidad de invadir tejidos circundantes y/o producir metástasis en nuevos sitios de colonización.

10 En general, los trastornos de la proliferación celular que se pueden tratar con los compuestos de la invención se relacionan con cualquier trastorno que se caracterice por la proliferación celular anómala. Estos incluyen varios tumores y cánceres, benignos o malignos, metastáticos o no metastáticos. Las propiedades específicas de los cánceres, tales como la invasión tisular o metástasis, se pueden abordar empleando los métodos descritos en la presente. Los trastornos de la proliferación celular incluyen varios tipos de cáncer, que incluyen, entre otros, cáncer de mama, cáncer de ovario, cáncer renal, cáncer gastrointestinal, cáncer de riñón, cáncer de vejiga, cáncer pancreático, carcinoma escamoso de pulmón y adenocarcinoma.

15 Por consiguiente, además de lo mencionado previamente, los compuestos de la invención son útiles en el tratamiento del carcinoma de células renales, carcinoma de células claras de riñón y adenocarcinoma de células renales; carcinoma ductal invasivo, carcinoma lobular invasivo, carcinoma ductal, carcinoma lobular *in situ* y cáncer de mama metastático; carcinoma de células basales, carcinoma de células escamosas, melanoma maligno y sarcoma de Kaposi; carcinoma pulmonar microcítico y no microcítico, adema bronquial, blastoma pleuropulmonar y mesotelioma maligno; glioma hiptotalámico y del tronco encefálico, astrocitoma cerebral y cerebelar, meduloblastoma, tumores ependimarios, oligodendrogliomas y tumores neuroectodérmicos y pineales; cáncer de próstata, cáncer testicular y cáncer de pene; cáncer uterino (endometrial), cervical, de ovario, vaginal, cánceres de vulva, sarcoma uterino, tumor de células germinales de los ovarios; cáncer anal, de colon, colorectal, de esófago, de la vesícula biliar, de estómago (gástrico), pancreático, cáncer pancreático de células insulares, rectal, de intestino delgado y de las glándulas salivales; carcinoma hepatocelular, colangiocarcinoma, colangiocarcinoma hepatocelular mixto y cáncer hepático primario; melanoma intraocular, retinoblastoma y rhabdomyosarcoma; cáncer de laringe, hipofaringe, nasofaringe y orofaringe, y cáncer oral y labial; cáncer de cuello escamoso; cáncer del seno paranasal metastático; linfoma de células B y de células C, linfoma no hodgkiano, linfoma cutáneo de células T, enfermedad de Hodgkin y linfoma del sistema nervioso central; leucemia mielógena (mielóide) aguda, leucemia linfoblástica aguda, leucemia linfocítica crónica, leucemia mielógena crónica y leucemia de células pilosas; cáncer de tiroides, timoma y timoma maligno; cáncer de vejiga; y sarcoma del tejido blando, osteosarcoma, histiocitoma fibroso maligno, linfosarcoma y rhabdomyosarcoma.

25 Del grupo de enfermedades y afecciones de tipo linfoma de células B, los compuestos de la invención son útiles en el tratamiento de linfoma/leucemia linfoblástica precursora B (leucemia linfoblástica precursora aguda de células B), linfoma linfocítico pequeño/leucemia linfocítica crónica de células B, leucemia prolinfocítica de células B, linfoma linfoplasmacítico, linfoma esplénico de células B de zona marginal, linfoma de células pilosas, plasmacitoma/mieloma de células plasmáticas, linfoma extranodal de células B de zona marginal de tipo MALT, linfoma nodal de células B de zona marginal, linfoma folicular, linfoma de células de manto, linfoma de células B grandes difuso, linfoma de células B grandes mediastinal, linfoma de efusión primaria, linfoma de Burkitt/leucemia de células de Burkitt.

30 Del grupo de enfermedades y afecciones de tipo linfoma de células T, los compuestos de la invención son útiles en el tratamiento de linfoma/leucemia linfoblástica precursora T (leucemia linfoblástica precursora aguda de células T), leucemia prolinfocítica de células T, leucemia linfocítica granular de células T, leucemia agresiva de células NK, linfoma/leucemia de células T en adultos (HTLV-1), linfoma extranodal de células T/NK, de tipo nasal, linfoma de células T de tipo enteropático, linfoma hepatosplénico gamma-delta de células T, linfoma subcutáneo paniculítico de células T, síndrome de Sezary/micosis fungoide, linfoma anaplásico de células grandes, de células T/nulas, de tipo cutáneo primario, linfoma periférico de células T no caracterizado de otro modo, linfoma angioinmunoblástico de células T, linfoma anaplásico de células grandes, de células T/nulas, de tipo sistémico primario.

35 Del grupo de enfermedades de Hodgkin, los compuestos de la invención son útiles en el tratamiento de linfoma de Hodgkin nodular abundante en linfocitos, linfoma de Hodgkin con esclerosis nodular (grados 1 y 2), linfoma de Hodgkin clásico rico en linfocitos, linfoma de Hodgkin de celularidad mixta y linfoma de Hodgkin con depleción de linfocitos.

40 Los compuestos de la invención también son útiles en el tratamiento de leucemia mielógena (p. ej., positiva para el cromosoma Filadelfia (t(9;22)(qq34;q11)), leucemia neutrófila crónica, leucemia eosinófila crónica/síndrome hipereosinófilo, mielofibrosis idiopática crónica, policitemia vera y trombocitemia esencial, leucemia mielomonocítica crónica, leucemia mielógena crónica atípica y leucemia mielomonocítica juvenil, anemia refractaria (con sideroblastos en anillo o sin sideroblastos en anillo), citopenia refractaria (síndrome mielodisplásico) con displasia multilineaje, anemia refractaria (síndrome mielodisplásico) con exceso de blastos, síndrome 5q y síndrome mielodisplásico con

t(9;12)(q22;p12).

- 5 Los compuestos de la invención también son útiles en el tratamiento de leucemia mielógena aguda con t(8;21)(q22;q22), AML1(CBF-alfa)/ETO, leucemia promielocítica aguda (AML con t(15;17)(q22;q11-12) y variantes, PML/RAR-alfa), leucemia mielógena aguda con eosinófilos anómalos en la médula ósea (inv(16)(p13q22) o t(16;16)(p13;q11), CBFb/MYH11X) y leucemia mielógena aguda con anomalías en 11q23 (MLL), leucemia mielógena aguda mínimamente diferenciada, leucemia mielógena aguda sin maduración, leucemia mielógena aguda con maduración, leucemia mielomonocítica aguda, leucemia monocítica aguda, leucemia eritroide aguda, leucemia megacariocítica aguda, leucemia basófila aguda y panmielosis aguda con mielofibrosis.
- 10 Los siguientes modelos con animales proporcionan una guía para los expertos en la técnica referente a la evaluación de los compuestos de la invención para su uso en el tratamiento de la enfermedad o afección indicada.
- 15 Los compuestos de la invención se pueden evaluar para determinar su uso en el tratamiento de leucemias y linfomas evaluando los compuestos en el injerto heterólogo en un modelo con ratones SCID empleando líneas de células cancerosas humanas que expresan Axl, que incluyen, sin carácter limitante, HeLa, MDA-MB-231, SK-OV-3, OVCAR-8, DU145, H1299, ACHN, A498 y Caki-1.
- 20 Los compuestos de la invención se pueden evaluar para determinar su uso en el tratamiento de leucemias en el injerto heterólogo en un modelo con ratones SCID o nu/nu empleando líneas celulares humanas CML y AML que expresan Axl.
- 25 Los compuestos de la invención se pueden evaluar para determinar su uso en el tratamiento de endometriosis empleando un modelo de endometriosis con ratones singeneicos (remítase a Somigliana, E. *et al.*, "Endometrial ability to implant in ectopic sites can be prevented by interleukin-12 in a murine model of endometriosis", *Hum. Reprod.* (1999), Vol. 14, N.º 12, págs. 2944-50). Los compuestos de la invención también se pueden evaluar para determinar su uso en el tratamiento de la endometriosis empleando un modelo de endometriosis con ratas (remítase a Lebovic, D.I. *et al.*, "Peroxisome proliferator-activated receptor-gamma induces regression of endometrial explants in a rat model of endometriosis", *Fertil. Steril.* (2004), 82 Supl. 3, págs. 1008-13).
- 30 Los compuestos de la invención se pueden evaluar para determinar su uso en el tratamiento de la restenosis empleando un modelo de arteria carótida con tasa de lesión por balón (remítase a Kim, D.W. *et al.*, "Novel oral formulation of paclitaxel inhibits neointimal hyperplasia in a rat carotid artery injury model", *Circulation* (2004), Vol. 109, N.º 12, págs. 1558-63, Epub 8 de marzo de 2004).
- 35 Los compuestos de la invención también se pueden evaluar para determinar su uso en el tratamiento de la restenosis empleando la angioplastia coronaria transluminal percutánea en un modelo con ratones deficientes en apoE (remítase von der Thusen, J.H. *et al.*, "Adenoviral transfer of endothelial nitric oxide synthase attenuates lesion formation in a novel murine model of postangioplasty restenosis", *Arterioscler. Thromb. Vasc. Biol.* (2004), Vol. 24, N.º 2, págs. 357-62).
- 40 Los compuestos de la invención también se pueden evaluar para determinar su uso en el tratamiento de la aterosclerosis/trombosis empleando el modelo con ratones deficientes en ApoE (remítase a Nakashima, Y. *et al.*, "ApoE-deficient mice develop lesions of all phases of atherosclerosis throughout the arterial tree", *Arterioscler. Thromb.* (1994), Vol. 14, N.º 1, págs. 133-40).
- 45 Los compuestos de la invención también se pueden evaluar para determinar su uso en el tratamiento de la trombosis empleando el modelo de tromboembolismo pulmonar inducido por colágeno-epinefrina y el modelo de trombosis venosa inducida por estasis (remítase a Angelillo-Scherrer A. *et al.*, "Role of Gas6 receptors in platelet signaling during thrombus stabilization and implications for antithrombotic therapy", *J Clin Invest.* (2005), Vol. 115, págs. 237-46).
- 50 Los compuestos de la invención se pueden evaluar para determinar su uso en el tratamiento de la psoriasis empleando un modelo con ratones SCID o un modelo de psoriasis con piel humana (remítase a Nickoloff, B.J. *et al.*, "Severe combined immunodeficiency mouse and human psoriatic skin chimeras. Validation of a new animal model", *Am. J. Pathol.* (1995), Vol. 146, N.º 3, págs. 580-8).
- 55 Los compuestos de la invención se pueden evaluar para determinar su uso en el tratamiento de la degeneración macular asociada a la edad o la retinopatía diabética empleando el modelo de angiogénesis corneal con ratas (remítase a 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 inducida por láser con ratones (remítase a Bora, P.S., *et al.*, "Immunotherapy for choroidal neovascularization in a laser-induced mouse model simulating exudative (wet) macular degeneration", *Proc. Natl. Acad. Sci. U. S. A.* (2003), Vol. 100, N.º 5, págs. 2679-84, Epub 14 de febrero de 2003).
- 60 Los compuestos de la invención se pueden evaluar para determinar su uso en el tratamiento de la retinopatía de premadurez empleando el modelo de retinopatía de premadurez con ratones (remítase a Smith, L.E. *et al.*, "Oxygen-induced retinopathy in the mouse", *Invest. Ophthalmol. Vis. Sci.* (1994), Vol. 35, N.º 1, págs. 101-11).
- 65

Los compuestos de la invención se pueden evaluar para determinar su uso en el tratamiento de la glomerulonefritis o la nefropatía diabética empleando el modelo de glomerulonefritis proliferativa mesangial experimental inducida por anti-Thy1.1 con ratas (remítase a Smith, L.E. *et al.* citado previamente).

Los compuestos de la invención se pueden evaluar para determinar su uso en el tratamiento del rechazo de trasplante renal empleando un modelo con ratas de rechazo de trasplante renal crónico (remítase a Yin, J.L. *et al.*, "Expression of growth arrest-specific gene 6 and its receptors in a rat model of chronic renal transplant rejection", *Transplantation* (2002), Vol. 73, N.º 4, págs. 657-60).

Los compuestos de la invención se pueden evaluar para determinar su uso en el tratamiento de la artritis reumatoide empleando un modelo con ratones CAIA (remítase a Phadke, K. *et al.*, "Evaluation of the effects of various anti-arthritic drugs on type II collagen-induced mouse arthritis model", *Immunopharmacology* (1985), Vol. 10, N.º 1, págs. 51-60).

Los compuestos de la invención se pueden evaluar para determinar su uso en el tratamiento de la osteoartritis empleando un modelo con ratones STR/ORT (remítase a Brewster, M. *et al.*, "Ro 32-3555, an orally active collagenase selective inhibitor, prevents structural damage in the STR/ORT mouse model of osteoarthritis", *Arthritis. Rheum.* (1998), Vol. 41, N.º 9, págs. 1639-44).

Los compuestos de la invención se pueden evaluar para determinar su uso en el tratamiento de la osteoporosis empleando un modelo con ratas ovariectomizadas (remítase a Wronski, T.J. *et al.*, "Endocrine and pharmacological suppressors of bone turnover protect against osteopenia in ovariectomized rats", *Endocrinology* (1989), Vol. 125, N.º 2, págs. 810-6) o un modelo con ratones ovariectomizados (remítase a Alexander, J.M. *et al.*, "Human parathyroid hormone 1-34 reverses bone loss in ovariectomized mice", *J Bone Miner Res.* (2001), Vol. 16, N.º 9, págs. 1665-73; Fujioka, M. *et al.*, "Equol, a metabolite of daidzein, inhibits bone loss in ovariectomized mice", *J Nutr.* (2004), Vol. 134, N.º 10, págs. 2623-7).

Los compuestos de la invención se pueden evaluar para determinar su uso en el tratamiento de las cataratas empleando el modelo inducido por H₂O₂ (remítase a Kadoya, K. *et al.*, "Role of calpain in hydrogen peroxide induced cataract", *Curr. Eye Res.* (1993), Vol. 12, N.º 4, págs. 341-6) o el modelo con ratones Emory (remítase a Sheets, N.L. *et al.*, "Cataract- and lens-specific upregulation of ARK receptor tyrosine kinase in Emory mouse cataract", *Invest. Ophthalmol. Vis. Sci.* (2002), Vol. 43, N.º 6, págs. 1870-5).

COMPOSICIONES FARMACÉUTICAS DE LA INVENCION Y ADMINISTRACION

La administración de los compuestos de la invención, o sus sales farmacéuticamente aceptables, en forma pura o en una composición farmacéutica adecuada, se puede llevar a cabo mediante cualquiera de las vías aceptadas de administración de agentes que sirven para aplicaciones similares. Las composiciones farmacéuticas de la invención se pueden preparar combinando un compuesto de la invención con un portador, diluyente o excipiente farmacéuticamente aceptable adecuado, y se pueden formular para obtener preparados en forma sólida, semisólida, líquida o gaseosa, tales como comprimidos, cápsulas, polvos, gránulos, ungüentos, soluciones, supositorios, inyecciones, inhaladores, geles, microesferas y aerosoles. Las vías habituales de administración de estas composiciones farmacéuticas incluyen la oral, tópica, transdermal, inhalación, parenteral, sublingual, bucal, rectal, vaginal e intranasal. El término "parenteral", según se emplea en la presente, incluye inyecciones subcutáneas, intravenosas, intramusculares, intraesternales o técnicas de infusión. Las composiciones farmacéuticas de la invención se formulan de manera que los principios activos contenidos en ellas puedan estar biodisponibles tras la administración de la composición a un paciente. Las composiciones que se administrarán a un sujeto o paciente adoptan la forma de una o más unidades de dosis, donde, por ejemplo, un comprimido puede ser una única unidad de dosis, y un envase de un compuesto de la invención en forma de aerosol puede contener una pluralidad de unidades de dosis. Los métodos reales para preparar estas formas de dosis son conocidos o serán evidentes para los expertos en esta técnica, por ejemplo, remítase a *Remington: The Science and Practice of Pharmacy*, 20.ª edición (Philadelphia College of Pharmacy and Science, 2000). La composición que se ha de administrar contendrá, en cualquier caso, una cantidad terapéuticamente eficaz de un compuesto de la invención, o una de sus sales farmacéuticamente aceptables, para el tratamiento de una enfermedad o afección de interés de acuerdo con el contenido de esta invención.

Una composición farmacéutica de la invención puede adoptar la forma de un sólido o un líquido. En un aspecto, el o los portadores son materiales particulados, de manera que las composiciones adoptan, por ejemplo, forma de comprimido o de polvo. El o los portadores pueden ser líquidos, siendo las composiciones, por ejemplo, un aceite oral, un líquido inyectable o un aerosol, que son útiles, por ejemplo, en la administración por inhalación.

Cuando se desea una administración oral, la composición farmacéutica adopta preferentemente una forma sólida o líquida, donde las formas semisólidas, semilíquidas, en suspensión y geles se incluyen dentro de las formas consideradas en la presente como sólidas o líquidas.

Como composición sólida para administración oral, la composición farmacéutica se puede formular para obtener un polvo, gránulo, comprimido prensado, pastilla, cápsula, goma de mascar, oblea o una forma similar. Una composición

- 5 s31da de este tipo contendr31 habitualmente uno o m31s diluyentes inertes o portadores comestibles. Adem31s, puede haber uno o m31s de los siguientes componentes presentes: aglutinantes tales como carboximetilcelulosa, etilcelulosa, celulosa microcristalina, goma tragacanto o gelatina; excipientes tales como almid31n, lactosa o dextrinas; agentes desintegrantes tales como 31cido alg31nico, alginato de sodio, Primogel y almid31n de ma31z; lubricantes tales como estearato de magnesio o Sterotex; deslizantes tales como di31xido de silicio coloidal; agentes edulcorantes tales como sacarosa o sacarina; un agente saborizante tal como menta, salicilato de metilo o sabor de naranja; y un agente colorante.
- 10 Cuando la composici31n farmac31utica adopta la forma de una c31psula, por ejemplo, una c31psula de gelatina, puede contener, adem31s de los materiales del tipo anterior, un portador l31quido tal como polietilenglicol o aceite.
- 15 La composici31n farmac31utica puede adoptar la forma de un l31quido, por ejemplo, un elixir, jarabe, soluci31n, emulsi31n o suspensi31n. Dos posibles ejemplos de administraci31n de este l31quido son la administraci31n oral o el suministro por inyecci31n. Cuando se desea una administraci31n oral, la composici31n preferida contiene, adem31s de los compuestos de la presente, uno o m31s de los siguientes: un agente edulcorante, conservantes, tinte/colorante y potenciador del sabor. En una composici31n dise31ada para ser administrada por inyecci31n, se pueden incluir uno o m31s de los siguientes: un surfactante, conservante, agente humectante, agente dispersante, agente de suspensi31n, tamp31n, estabilizante y agente isot31nico.
- 20 Las composiciones farmac31uticas l31quidas de la invenci31n, ya sean soluciones, suspensiones u otra forma similar, pueden incluir uno o m31s de los siguientes adyuvantes: diluyentes est31riles tales como agua para inyecci31n, soluci31n salina, preferentemente soluci31n salina fisiol31gica, soluci31n de Ringer, cloruro de sodio isot31nico, aceites fijos tales como mono- o diglic31ridos sint31ticos que pueden actuar como disolvente o medio de suspensi31n, polietilenglicoles, glicerina, propilenglicol u otros disolventes; agentes antibacterianos tales como alcohol benc31lico o metilparabeno; antioxidantes tales como 31cido asc31rbico o bisulfito de sodio; agentes quelantes tales como 31cido etilendiaminotetraac31tico; tampones tales como acetatos, citratos o fosfatos y agentes para ajustar la tonicidad tales como cloruro de sodio o dextrosa. El preparado parenteral se puede contener en ampollas, jeringas desechables o viales de m31ltiples dosis hechos de vidrio o pl31stico. La soluci31n salina fisiol31gica es un adyuvante preferido. Una composici31n farmac31utica inyectable es preferentemente est31ril.
- 25 30 Una composici31n farmac31utica l31quida de la invenci31n dise31ada para administraci31n parenteral u oral deber31a contener una cantidad de un compuesto de la invenci31n tal que se obtenga una dosis adecuada. Habitualmente, esta cantidad es de al menos un 0.01% de un compuesto de la invenci31n en la composici31n. Cuando se desea una administraci31n oral, esta cantidad puede variar y estar comprendida entre un 0.1 y aproximadamente un 70% del peso de la composici31n.
- 35 Las composiciones farmac31uticas orales preferidas contienen entre aproximadamente un 4% y aproximadamente un 75% del compuesto de la invenci31n. Los preparados y las composiciones farmac31uticas preferidas de acuerdo con la presente invenci31n se preparan para que una unidad de dosis parenteral contenga entre un 0.01 y un 10% en peso del compuesto de la invenci31n antes de la diluci31n.
- 40 La composici31n farmac31utica de la invenci31n puede ser dise31ada para administraci31n t31pica, en cuyo caso el portador puede comprender de forma adecuada una soluci31n, emulsi31n, ung31ento o gel como base. La base puede comprender, por ejemplo, uno o m31s de los siguientes: vaselina, lanolina, polietilenglicoles, cera de abejas, aceite mineral, diluyentes tales como agua y alcohol, y emulsionantes y estabilizantes. En una composici31n farmac31utica para administraci31n t31pica puede haber agentes espesantes presentes. Si se desea una administraci31n transdermal, la composici31n puede incluir un parche transdermal o un dispositivo de iontoforesis. Las formulaciones t31picas pueden contener una concentraci31n del compuesto de la invenci31n de aproximadamente un 0.1 a aproximadamente un 10% p/v (peso por unidad de volumen).
- 45 50 La composici31n farmac31utica de la invenci31n puede ser dise31ada para administraci31n rectal, en forma, por ejemplo, de un supositorio, que se fundir31a en el recto y liberar31a el f31rmaco. La composici31n para administraci31n rectal puede contener una base oleaginoso como excipiente no irritante adecuado. Estas bases incluyen, sin car31cter limitante, lanolina, manteca de cacao y polietilenglicol.
- 55 La composici31n farmac31utica de la invenci31n puede incluir varios materiales que modifiquen la forma f31sica de una unidad de dosis s31lida o l31quida. Por ejemplo, la composici31n puede incluir materiales que formen una cubierta de recubrimiento alrededor de los principios activos. Los materiales que forman la cubierta de recubrimiento suelen ser inertes y se pueden seleccionar entre, por ejemplo, az31car, goma laca y otros agentes de recubrimiento ent31rico. Como alternativa, los principios activos se pueden encapsular en una c31psula de gelatina.
- 60 La composici31n farmac31utica de la invenci31n en forma s31lida o l31quida puede incluir un agente que se una al compuesto de la invenci31n y de este modo facilite el suministro del compuesto. Los agentes adecuados que pueden actuar de este modo incluyen un anticuerpo monoclonal o policlonal, una prote31na o un liposoma.
- 65 La composici31n farmac31utica de la invenci31n puede estar constituida por unidades de dosis que se pueden administrar como un aerosol. El t31rmino "aerosol" se emplea para indicar una variedad de sistemas que comprenden desde los de naturaleza coloidal hasta sistemas que est31n constituidos por paquetes presurizados. El suministro puede tener lugar

mediante un gas licuado o comprimido o mediante un sistema de bombeo adecuado que dispense los principios activos. Los aerosoles de los compuestos de la invención se pueden suministrar en una única fase, en sistemas bifásicos o trifásicos, para suministrar el o los principios activos. El suministro del aerosol incluye el envase, los activadores, las válvulas y los subenvases adecuados, que pueden formar conjuntamente un kit. Un experto en la técnica podrá determinar los aerosoles preferidos sin demasiados experimentos.

Las composiciones farmacéuticas de la invención se pueden preparar mediante metodología de uso común en la técnica farmacéutica. Por ejemplo, una composición farmacéutica diseñada para administración por inyección se puede preparar combinando un compuesto de la invención con agua destilada estéril para formar una solución. Se puede añadir un surfactante para facilitar la formación de una suspensión o solución homogénea. Los surfactantes son compuestos que interaccionan de forma no covalente con el compuesto de la invención, de manera que facilitan la disolución o suspensión homogénea del compuesto en el sistema de suministro acuoso.

Los compuestos de la invención, o sus sales farmacéuticamente aceptables, se administran en una cantidad terapéuticamente eficaz, que variará dependiendo de diferentes factores, que incluyen la actividad del compuesto específico empleado; la estabilidad metabólica y la duración de la acción del compuesto; la edad, peso corporal, estado de salud general, sexo y dieta del paciente; la vía y el tiempo de administración; la velocidad de excreción; la combinación farmacológica; la gravedad del trastorno o afección particular; y el sujeto sometido a 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).

Los compuestos de la invención, o sus sales farmacéuticamente aceptables, también se pueden administrar simultáneamente con, antes o después de la administración de uno o más agentes terapéuticos diferentes. Esta terapia combinada incluye la administración de una única formulación de dosis farmacéutica que contiene un compuesto de la invención y uno o más agentes activos adicionales, así como también la administración del compuesto de la invención y cada agente activo en su propia formulación de dosis farmacéutica separada. Por ejemplo, un compuesto de la invención y el otro agente activo se pueden administrar al paciente conjuntamente en una composición de dosis oral única tal como un comprimido o una cápsula, o se puede administrar cada agente en formulaciones de dosis orales separadas. Cuando se emplean formulaciones de dosis separadas, los compuestos de la invención y uno o más agentes activos adicionales se pueden administrar esencialmente a la vez, es decir, de forma simultánea, o en periodos de tiempo escalonados por separado, es decir, secuencialmente; se sobreentenderá que la terapia combinada incluye todos estos regímenes.

PREPARACIÓN DE LOS COMPUESTOS DE LA INVENCIÓN

Los siguientes Esquemas de reacción ilustran métodos para preparar los compuestos de esta invención, según se han descrito previamente en el Compendio de la invención, como estereoisómeros aislados o sus mezclas, como tautómeros o sus mezclas, o como sales o *N*-óxidos farmacéuticamente aceptables. Se sobreentenderá que, en los siguientes Esquemas de reacción, se podrán permitir combinaciones de sustituyentes y/o variables de las fórmulas representadas solo si dichas contribuciones dan como resultado compuestos estables.

Los expertos en la técnica también se darán cuenta de que, en los procesos descritos a continuación, puede resultar necesario proteger los grupos funcionales de los compuestos intermedios con grupos protectores adecuados. Estos grupos funcionales incluyen hidroxilo, amino, mercapto y ácido carboxílico. Los grupos protectores adecuados para hidroxilo incluyen trialkilsililo o diarilalkilsililo (por ejemplo, *t*-butildimetilsililo, *t*-butildifenilsililo o trimetilsililo), tetrahidropiraniilo y bencilo. Los grupos protectores adecuados para amino, amidino y guanidino incluyen bencilo, *t*-butoxicarbonilo y benciloxicarbonilo. Los grupos protectores adecuados para mercapto incluyen -C(O)-R" (donde R" es alquilo, arilo o arilalquilo), *p*-metoxibencilo y tritilo. Los grupos protectores adecuados para ácidos carboxílicos incluyen ésteres de alquilo, arilo o arilalquilo.

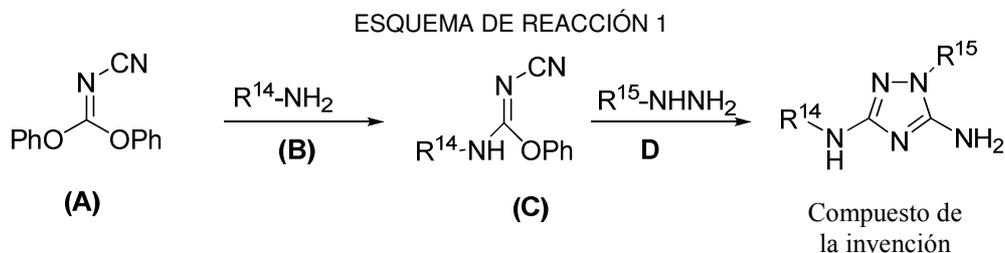
Los grupos protectores se pueden añadir o eliminar de acuerdo con técnicas estándar, que son de uso común para los expertos en la técnica y se describen en la presente.

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

Los expertos en la técnica también se darán cuenta de que, aunque estos derivados protegidos de los compuestos de esta invención quizás no posean actividad farmacológica como tales, dichos derivados se pueden administrar a un mamífero y posteriormente metabolizarse en el cuerpo para formar los compuestos de la invención que son farmacológicamente activos. Por consiguiente, estos derivados se pueden describir como "profármacos". Todos los profármacos de los compuestos de esta invención se incluyen en el alcance de la invención.

Se sobreentenderá que un experto en la técnica sería capaz de preparar los compuestos de la invención mediante métodos similares a los métodos descritos en la presente o mediante métodos conocidos por los expertos en la técnica. También se sobreentenderá que un experto en la técnica sería capaz de preparar, de forma similar a la descrita más adelante, otros compuestos de la invención no ilustrados específicamente más adelante, empleando los componentes de partida adecuados y modificando los parámetros de la síntesis según proceda. En general, los componentes de partida se pueden obtener a partir de proveedores tales como Sigma Aldrich, Lancaster Synthesis, Inc., Maybridge, Matrix Scientific, TCI y Fluorochem USA, o se pueden sintetizar de acuerdo con procedimientos conocidos por los expertos en la técnica (remítase, por ejemplo a *Advanced Organic Chemistry: Reactions, Mechanisms, and Structure*, 5.^a edición (Wiley, diciembre de 2000)) o se pueden preparar como se describe en esta invención. Los espectros de ¹H RMN se registraron en CDCl₃, DMSO-*d*₆, CD₃OD, Acetona-*d*₆ con trimetilsilano (TMS) como referencia interna, empleando un instrumento Gemini de 300 MHz. Los reactivos y disolventes se adquirieron de proveedores comerciales y se emplearon sin purificación adicional. La cromatografía en columna flash se realizó empleando gel de sílice (malla 230-400) con una presión positiva de nitrógeno. Los espectros de LCMS para determinar la pureza y la masa se registraron empleando instrumentos de LCMS de Waters. Se empleó agua desionizada para diluir las reacciones y lavar los productos. La salmuera empleada se preparó disolviendo cloruro de sodio en agua desionizada hasta el punto de saturación.

El siguiente Esquema de reacción 1 ilustra un método general para preparar los compuestos de la invención, donde R¹⁴ representa un sustituyente en la posición N³ del resto de diaminotriazol central en los compuestos de la invención y R¹⁵ representa un sustituyente en la posición 1 del resto de diaminotriazol central en los compuestos de la invención:

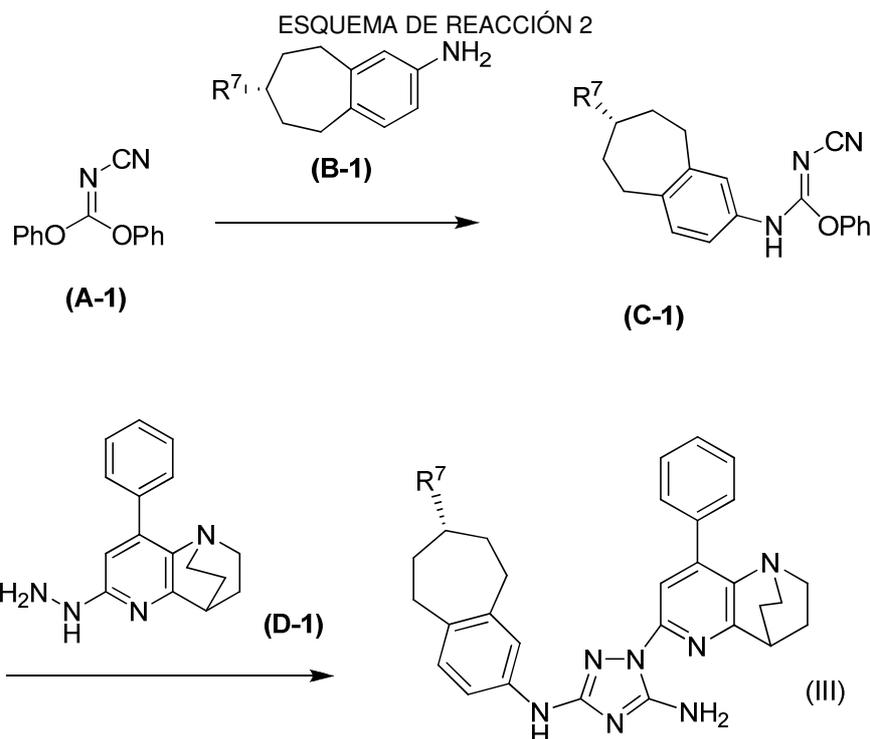


Los compuestos de fórmula (A), fórmula (B) y fórmula (D) se pueden adquirir a partir de proveedores comerciales o se pueden preparar mediante métodos conocidos por los expertos en la técnica o mediante métodos descritos en la presente.

En general, los compuestos de la invención se preparan, según se ha expuesto previamente en el Esquema de reacción 1, haciendo reaccionar en primer lugar un compuesto de fórmula (A) (donde los grupos fenilo presentes en él se pueden reemplazar por otros grupos adecuados o grupos sustituidos adecuados conocidos por los expertos en la técnica) (1.1 eq) con una cantidad equivalente de una anilina de fórmula (B) en un disolvente polar, incluido el alcohol isopropílico, a temperatura ambiente durante toda la noche. El producto de tipo diarilisoúrea de fórmula (C) generalmente precipita y el aislamiento se puede llevar a cabo mediante filtración, lavado con un disolvente adecuado y secado. La hidrazina hidratada de fórmula (D) (2 equivalentes) se añade a una suspensión del compuesto de fórmula (C) en un alcohol u otro disolvente adecuado. En general, la reacción de formación del anillo tiene lugar a temperatura ambiente y el compuesto resultante de la invención se puede aislar mediante técnicas estándar de aislamiento.

Los compuestos de la invención en los que el sustituyente R¹⁵ está unido al nitrógeno en la posición 2 (en lugar de la posición 1, como se ha ilustrado previamente) se pueden preparar empleando la ruta sintética representada en el Esquema de reacción 1 con diferentes cantidades, dependiendo de la naturaleza estérica y electrónica de los sustituyentes de estos, así como también de las condiciones de reacción particulares empleadas. En algunos casos, los compuestos de la invención en los que el sustituyente R¹⁵ está unido al nitrógeno en la posición 2 se aíslan como isómeros minoritarios junto con los compuestos de la invención en los que el sustituyente R¹⁵ está en la posición 1 como isómeros mayoritarios, p. ej., durante la cromatografía en columna, según se describe en la presente.

El siguiente Esquema de reacción 2 ilustra un método específico para preparar los compuestos de fórmula (III), según se han expuesto previamente en el Compendio de la invención, donde R⁷ es como se ha descrito previamente para los compuestos de fórmula (III) y Ph es un grupo fenilo:



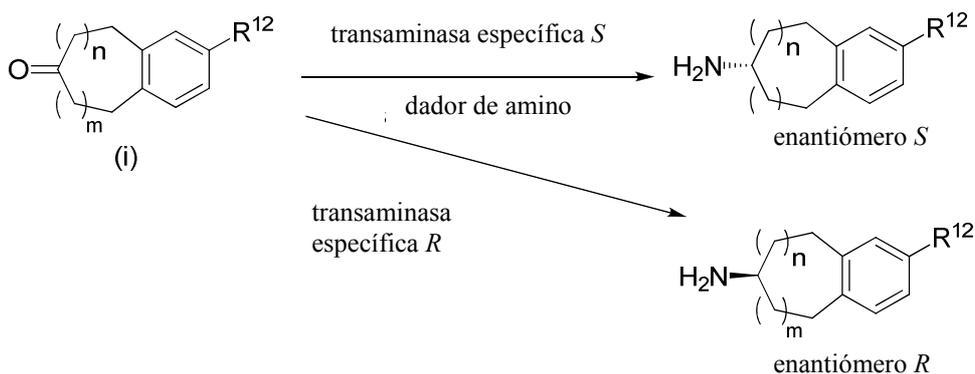
5 Los compuestos de fórmula (A-1), fórmula (B-1) y fórmula (D-1) se pueden adquirir a partir de proveedores comerciales o se pueden preparar mediante métodos conocidos por los expertos en la técnica o mediante métodos descritos en la presente.

10 En general, los compuestos de fórmula (III) se preparan, según se ha expuesto previamente en el Esquema de reacción 2, haciendo reaccionar en primer lugar un compuesto de fórmula (A-1) (donde los grupos fenilo presentes en él se pueden reemplazar por otros grupos adecuados o grupos sustituidos adecuados conocidos por los expertos en la técnica) (1.1 eq) con una cantidad equivalente de una anilina de fórmula (B-1) en un disolvente polar, incluido el alcohol isopropílico, a temperatura ambiente durante toda la noche. El producto de tipo diastereoisomero de fórmula (C-1) generalmente precipita y el aislamiento se puede llevar a cabo mediante filtración, lavado con un disolvente adecuado y secado. La hidrazina hidratada de fórmula (D-1) (2 equivalentes) se añade a una suspensión del compuesto de fórmula (C-1) en un alcohol u otro disolvente adecuado. En general, la reacción de formación del anillo tiene lugar a temperatura ambiente y el producto de tipo triazol de fórmula (III) se puede aislar mediante técnicas estándar de aislamiento.

20 Un experto en la técnica se dará cuenta de que se pueden preparar de forma similar otros compuestos de la invención empleando este método y los materiales de partida adecuados.

25 Los compuestos de fórmula (B-1) se pueden preparar a partir de la cetona correspondiente empleando transaminasas estereoespecíficas. Las transaminasas (también conocidas como aminotransferasas) son enzimas que catalizan una reacción de transaminación entre una molécula dadora de amino (tal como una amina o un aminoácido) y una molécula aceptora de amino (tal como una cetona o un α -cetoácido). Concretamente, la transaminación enzimática implica eliminar el grupo amino de la molécula dadora de amino (dejando un grupo carbonilo) y transferir el grupo amino a la molécula aceptora de amino (o α -cetoácido) convirtiendo el resto cetona de esta en una amina (o un aminoácido). Para consultar una descripción de transaminasas y su uso en síntesis estereoselectiva, remítase a "Transaminations. Enzyme Catalysis in Organic Synthesis (2.^a edición) (2002)", de J. David Rozzell y Andreas S. Bommarius, págs. 873-893, que se incorpora a la presente en su totalidad a modo de referencia.

30 Las transaminasas son particularmente adecuadas para la síntesis enzimática de aminas quirales a partir de los precursores de tipo cetona correspondientes. Se pueden emplear transaminasas disponibles en el mercado para realizar una aminación enzimática quiral de un material de partida deseado en la preparación de los compuestos de la invención. En particular, una cetona con la siguiente fórmula (i), donde n y m son iguales y son 0, 1 o 2, y R^{12} es nitro, halo o $-C(O)OR^{16}$ (donde R^{16} es hidrógeno o alquilo), se puede convertir en las condiciones adecuadas en el enantiómero R y S correspondiente, donde el carbono al cual está unido el grupo amino tiene la configuración R o S , respectivamente, empleando una transaminasa específica S y una molécula dadora de amino, tal como L-alanina, o una transaminasa específica R y una molécula dadora de amino, tal como L-alanina, según se muestra a continuación:

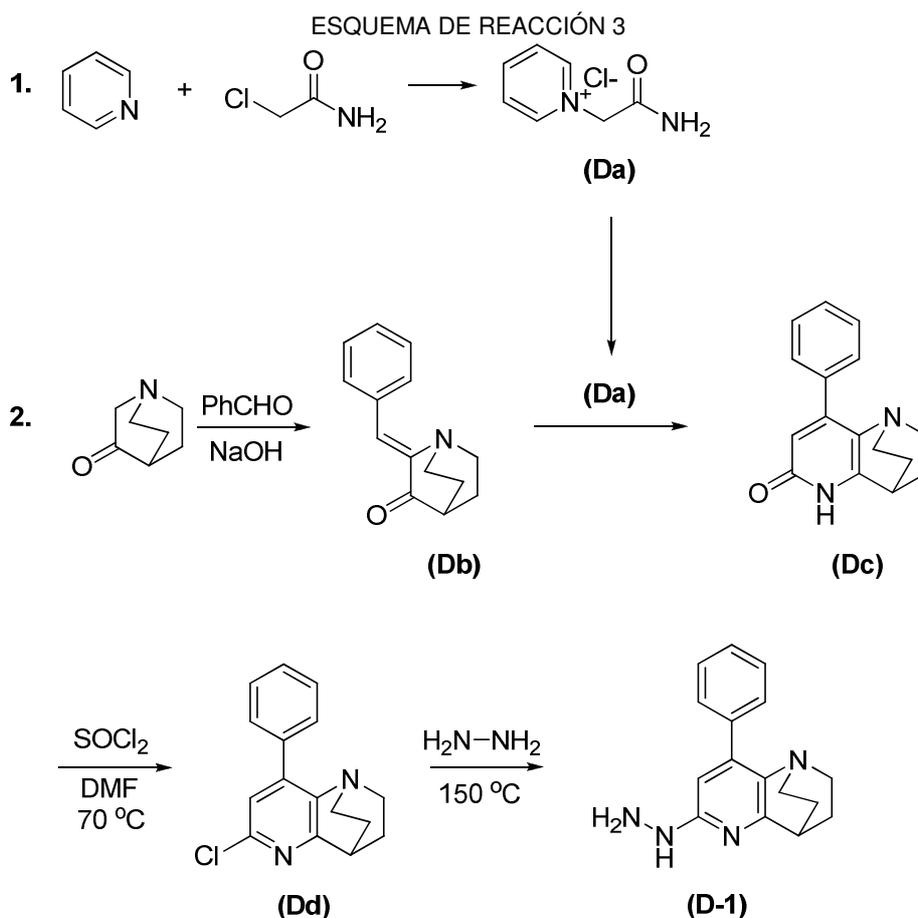


Un experto en la técnica se dará cuenta de que el grupo amino del enantiómero *S* y el enantiómero *R* se puede funcionalizar adicionalmente mediante procedimientos estándar conocidos por los expertos en la técnica. Por ejemplo, el tratamiento del enantiómero *S* anterior con 1,4-dibromobutano en las condiciones de alquilación adecuadas dará como resultado la conversión del grupo amino en un grupo 1-pirrolidinilo. Como alternativa, el tratamiento del enantiómero *S* anterior con un agente acilante adecuado dará como resultado la acilación del grupo amino correspondiente, etc.

Utilizando la transaminasa adecuada para convertir la cetona cíclica de fórmula (i) en el enantiómero adecuado, se puede aislar el enantiómero adecuado con más de un 80% de ee y, preferentemente, más de un 90% de ee.

Los compuestos de fórmula (D-1) se pueden preparar de acuerdo con el método descrito a continuación en el Esquema de reacción 3:

15



20

La piridina, 2-cloroacetamida y quinuclidin-3-ona se pueden adquirir a partir de proveedores comerciales o se pueden preparar de acuerdo con métodos conocidos por los expertos en la técnica.

En general, los compuestos de fórmula (D-1) se preparan, según se ha expuesto previamente en el Esquema de reacción 3, tratando en primer lugar una suspensión de 2-cloroacetamida en un disolvente polar aprótico, tal como

acetonitrilo, con una cantidad equimolar de piridina. La mezcla de reacción se agita a una temperatura adecuada comprendida entre aproximadamente 70 °C y aproximadamente 100 °C durante un periodo de tiempo adecuado comprendido entre aproximadamente 4 horas y aproximadamente 10 horas. El compuesto de fórmula (Da) se aísla de la mezcla de reacción mediante técnicas estándar de aislamiento tales como filtración y recristalización.

5

Una mezcla de 3-quinuclidinona y una cantidad equimolar de benzaldehído (PhCHO) en un disolvente prótico, tal como etanol, y en presencia de una base, tal como hidróxido de sodio (NaOH), se calienta a reflujo durante un periodo de tiempo adecuado comprendido entre aproximadamente 1 hora y 3 horas. Después de enfriar la solución resultante hasta temperatura ambiente, el compuesto de fórmula (Db) se aísla mediante técnicas estándar de aislamiento.

10

Una solución del compuesto de fórmula (Db) y una cantidad molar en exceso del compuesto de fórmula (Da) en un disolvente prótico, tal como *n*-butanol, en presencia de una base, tal como piridina, y un ácido débil, tal como, sin carácter limitante, ácido acético, se agita a una temperatura adecuada comprendida entre aproximadamente 110 °C y aproximadamente 125 °C durante un periodo de tiempo adecuado comprendido entre aproximadamente 10 horas y aproximadamente 20 horas. Después de enfriar la mezcla de reacción hasta temperatura ambiente, el compuesto de fórmula (Dc) se aísla de la mezcla de reacción mediante técnicas estándar de aislamiento tales como concentración, extracción y recristalización.

15

A una solución de un compuesto de fórmula (Dc) en una cantidad adecuada de cloruro de tionilo, se añade una cantidad catalítica de una dialquilformamida, preferentemente dimetilformamida (DMF). La mezcla de reacción resultante se calienta hasta una temperatura adecuada comprendida entre aproximadamente 40 °C y aproximadamente 100 °C, preferentemente entre aproximadamente 60 °C y aproximadamente 80 °C, más preferentemente entre aproximadamente 65 °C y aproximadamente 75 °C, durante un periodo de tiempo adecuado comprendido entre aproximadamente 2 horas y aproximadamente 20 horas, preferentemente entre aproximadamente 5 horas y aproximadamente 15 horas, más preferentemente entre aproximadamente 8 horas y aproximadamente 12 horas. Se deja enfriar la mezcla de reacción resultante hasta temperatura ambiente y se concentra. El residuo resultante se vierte sobre agua-hielo y se añade una solución saturada de carbonato de sodio para ajustar el pH de la solución resultante hasta un pH comprendido entre aproximadamente 10 y 11. El compuesto de fórmula (Dd) se aísla de la solución resultante mediante técnicas estándar de aislamiento tales como concentración y purificación mediante cromatografía flash.

20

25

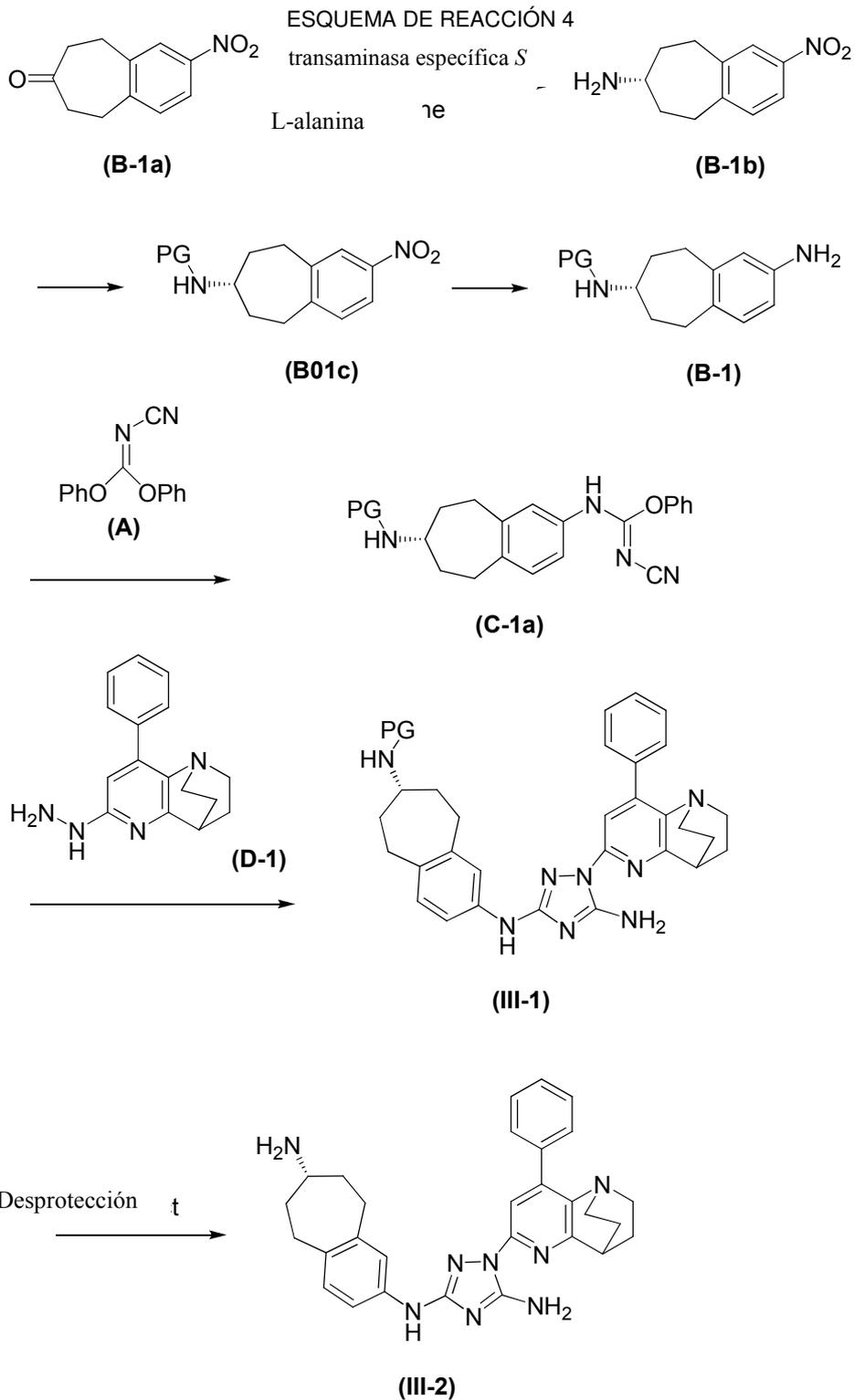
A continuación, el compuesto de fórmula (Dd) se trata con etanol anhidro e hidrazina anhidra en presencia de un ácido tal como ácido clorhídrico. La mezcla de reacción resultante se calienta hasta una temperatura adecuada comprendida entre aproximadamente 140 °C y aproximadamente 160 °C, durante un periodo de tiempo adecuado comprendido entre aproximadamente 80 horas y aproximadamente 100 horas, para obtener el compuesto de fórmula (D-1), que se aísla de la mezcla de reacción mediante técnicas estándar de aislamiento tales como concentración, extracción, eliminación de agua y concentración.

30

La siguiente Reacción 4, donde el compuesto de fórmula (B-1a) es un compuesto de fórmula (i) según se ha descrito previamente y PG representa un grupo protector de nitrógeno tal como -C(O)OR¹³, donde R¹³ es como se ha descrito previamente en el Compendio de la invención para los compuestos de fórmula (III), ilustra un método para preparar un compuesto de fórmula (III-2), que es un compuesto de fórmula (III) según se ha expuesto previamente en el Compendio de la invención, empleando una transaminasa según se ha descrito previamente:

35

40



5 Los compuestos de fórmula (B-1a) se pueden adquirir a partir de proveedores comerciales o se pueden preparar mediante métodos conocidos por los expertos en la técnica. Los compuestos de fórmula (D-1) se pueden preparar de acuerdo con métodos conocidos por los expertos en la técnica o mediante métodos descritos en la presente. La transaminasa específica *S* está disponible en el mercado y se puede adquirir de Codexis. Preferentemente, la transaminasa específica *S* es ATA-103 de Codexis.

10 En general, los compuestos de fórmula (III-1) se preparan mediante el método descrito previamente en el Esquema de reacción 4, convirtiendo en primer lugar la cetona de fórmula (B-1a) en el compuesto quiral de fórmula (B-1b), donde el grupo amino de una molécula dadora de amino, preferentemente L-alanina, se transforma en la cetona de fórmula (B-

1a) mediante una reacción de transaminación enzimática en condiciones adecuadas. En particular, la cetona de fórmula (B-1a) se trata con una cantidad molar en exceso de una molécula dadora de amino en presencia de una cantidad catalítica de una transaminasa, preferentemente una transaminasa específica S, y una cantidad estequiométrica o un exceso de la cantidad estequiométrica de una mezcla de piruvato-reductasa que reduzca (desactive) el producto secundario de tipo 2-cetoácido, con lo que se desplaza la reacción en la dirección deseada. Preferentemente, la mezcla de piruvato-reductasa es PRM-102 de Codexis. La reacción se lleva a cabo a temperatura ambiente, a un pH comprendido entre aproximadamente 7.5 y aproximadamente 8.0, y durante un periodo de tiempo comprendido entre aproximadamente 24 horas y aproximadamente 6 días, preferentemente de aproximadamente 4 días. El compuesto quiral de fórmula (B-1b) se aísla de la mezcla de reacción mediante técnicas estándar de aislamiento conocidas por los expertos en la técnica.

Como alternativa, la reacción de transaminación se puede desplazar hasta que finalice acoplando la reacción con una segunda reacción que consuma el producto secundario de tipo 2-cetoácido en un paso esencialmente irreversible, según se describe más detalladamente en "Transaminations. Enzyme Catalysis in Organic Synthesis (2.^a edición) (2002)", de J. David Rozzell y Andreas S. Bommarius, págs. 873-893.

A continuación, el grupo amino del compuesto quiral de fórmula (B-1b) se protege mediante procedimientos estándar de protección de nitrógeno para obtener el compuesto de fórmula (B-1c), que se aísla de la mezcla de reacción mediante técnicas estándar de aislamiento conocidas por los expertos en la técnica. A continuación, el compuesto de fórmula (B-1c) se trata en condiciones estándar de reducción, tales como un tratamiento con H₂/Pd, para producir el compuesto de tipo anilina correspondiente de fórmula (B-1), que se aísla de la mezcla de reacción mediante técnicas estándar de aislamiento conocidas por los expertos en la técnica. A continuación, el compuesto de fórmula (B-1) se trata con el cianocarbonimidato de difenilo de fórmula (A) para producir el compuesto de fórmula (C-1a), que se aísla de la mezcla de reacción mediante técnicas estándar de aislamiento conocidas por los expertos en la técnica.

A continuación, el compuesto de fórmula (C-1a) se trata con un compuesto de fórmula (D-1) en presencia de un disolvente aprótico, preferentemente tolueno, a una temperatura comprendida entre aproximadamente 80 °C y aproximadamente 100 °C, durante un periodo de tiempo comprendido entre aproximadamente 12 horas y aproximadamente 36 horas, preferentemente de aproximadamente 24 horas, para obtener un compuesto de fórmula (III-1), que se aísla de la mezcla de reacción mediante técnicas estándar de aislamiento conocidas por los expertos en la técnica. El compuesto de fórmula (III-1) es un compuesto de fórmula (III), según se ha expuesto previamente.

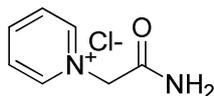
El grupo protector del compuesto de fórmula (III-1) se puede eliminar en condiciones estándar de desprotección conocidas por los expertos en la técnica, tales como hidrólisis ácida, para producir un compuesto de fórmula (III-2), que se aísla de la mezcla de reacción mediante técnicas estándar de aislamiento conocidas por los expertos en la técnica. El compuesto de fórmula (III-2) se puede tratar adicionalmente con el aldehído o la cetona adecuada en condiciones estándar de aminación reductiva para obtener compuestos adicionales de fórmula (III), según se han expuesto previamente en el Compendio de la invención.

Todos los compuestos de la invención que existen en forma de ácido o base libre se pueden convertir en sus sales farmacéuticamente aceptables por tratamiento con el ácido o la base orgánica o inorgánica adecuada mediante métodos conocidos por los expertos en la técnica. Las sales de los compuestos de la invención se pueden convertir en su forma de ácido o base libre mediante técnicas estándar conocidas por los expertos en la técnica.

Las siguientes Preparaciones sintéticas (para intermedios) y Ejemplos sintéticos (para los compuestos de la invención) específicos se proporcionan como una guía para facilitar la práctica de la invención y no pretenden ser una limitación del alcance de la invención. El número que sigue a cada compuesto a continuación se refiere a su número en las Tablas 1-9, según se discute más detalladamente a continuación.

50 PREPARACIÓN SINTÉTICA 1

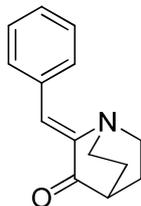
Síntesis del cloruro de 1-(2-amino-2-oxoetil)piridinio (Da)



55 A una suspensión de 2-cloroacetamida (50.00 g, 524.01 mmol) en 100 mL de acetonitrilo, se añadió piridina (41.45 g, 524.01 mmol). Después de agitar a 90 °C durante 10 h, la suspensión se enfrió hasta 22 °C, se filtró por succión y se lavó con 100 mL de hexanos. El producto, cloruro de 1-(2-amino-2-oxoetil)piridinio (79.10 g, rendimiento: 87%, p.f. 205.2 °C), se obtuvo en forma de cristales incoloros después de recristalizarlo en metanol.

60 PREPARACIÓN SINTÉTICA 2

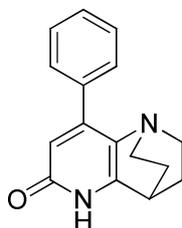
Síntesis de (Z)-2-bencilidenoquinuclidin-3-ona (Db)



5 Una mezcla de 3-quinuclidinona (20.9 g, 167 mmol), benzaldehído (17.7 g, 167 mmol) y un pellet de hidróxido de sodio en 75 mL de etanol se calentó a reflujo durante 1.5 h. Después de enfriar la solución, se recogió el precipitado amarillo, se lavó con etanol y se secó para obtener (Z)-2-bencilidenoquinuclidin-3-ona (32.5 g, rendimiento: 91.2%, p.f. 130-132 °C).

10 PREPARACIÓN SINTÉTICA 3

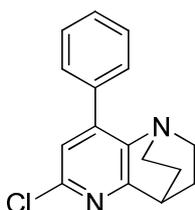
Síntesis de 1,4-etano-8-fenil-1,2,3,4-tetrahidro-1,5-naftiridin-6-ona (Dc)



15 Una solución de 2-bencilidenoquinuclidin-3-ona (3.0 g, 14.1 mmol) y cloruro de 1-(2-amino-2-oxoetil)piridinio (7.3 g, 42.3 mmol) en butan-1-ol (100 mL) que contenía piperidina (5 mL) y HOAc (3 mL) se agitó a 115-120 °C durante 18 h. Después de enfriar hasta temperatura ambiente, la mezcla se concentró al vacío y el residuo resultante se repartió entre MeOH al 5% en CHCl₃ (2 x 150 mL) y agua. La fase orgánica se concentró para obtener un residuo cristalino, que se recristalizó en MeOH para obtener 1,4-etano-8-fenil-1,2,3,4-tetrahidro-1,5-naftiridin-6-ona (2.91 g, rendimiento: 82%, p.f. 220 °C).

PREPARACIÓN SINTÉTICA 4

25 Síntesis de 6-cloro-1,4-etano-8-fenil-1,2,3,4-tetrahidro-1,5-naftiridina (Dd)

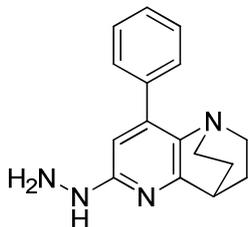


30 A una solución de 1,4-etano-8-fenil-1,2,3,4-tetrahidro-1,5-naftiridin-6-ona (435 mg, 1.72 mmol) en 2.5 mL de cloruro de tionilo, se añadieron 100 µL de DMF, y la mezcla de reacción se calentó a 70 °C durante 10 h y se concentró al vacío. El residuo se vertió sobre agua-hielo y se añadió una solución ac. saturada de NaHCO₃ para ajustar el pH a 10-11. La mezcla se extrajo con EtOAc (2 x 50 mL), se secó con Na₂SO₄, se concentró y se purificó por cromatografía flash (EtOAc:hexano, 1:4) para obtener 6-cloro-1,4-etano-8-fenil-1,2,3,4-tetrahidro-1,5-naftiridina (310 mg, 66%) como un sólido blanco; ¹H RMN (CDCl₃, 300 MHz) 7.58 (m, 2H), 7.43 (m, 3H), 7.29 (s, 1H), 3.35 (s, 1H), 3.18 (m, 2H), 2.63 (m, 2H), 1.99 (m, 2H), 1.73 (m, 2H) ppm; MS (ES) 271.39 (M+H).

PREPARACIÓN SINTÉTICA 5

Síntesis de 6-hidrazino-1,4-etano-8-fenil-1,2,3,4-tetrahidro-1,5-naftiridina (D-1) y *N,N*-di(*tert*-butoxicarbonil)-6-hidrazino-1,4-etano-8-fenil-1,2,3,4-tetrahidro-1,5-naftiridina

5



10 A. Se trató 6-cloro-1,4-etano-8-fenil-1,2,3,4-tetrahidro-1,5-naftiridina (1.03 g) con etanol anhidro (10 mL), hidrazina anhidra (Aldrich, 4.0 mL) y HCl concentrado (0.4 mL). A continuación, la mezcla de reacción se calentó en un tubo a presión con tapón de rosca a 150 °C hasta que el análisis por LCMS indicó una conversión completa en la hidracina (aprox. 96 h). La mezcla de reacción se enfrió hasta temperatura ambiente y a continuación se concentró al vacío. El residuo se repartió entre cloroformo y salmuera. La fase orgánica se secó con sulfato de sodio anhidro y se concentró al vacío para obtener 6-hidrazino-1,4-etano-8-fenil-1,2,3,4-tetrahidro-1,5-naftiridina como un sólido amarillo pálido (0.68 g).

15 B. Como alternativa, de forma similar a la descrita en *Org. Lett.* (2001), Vol. 3, N.º 9, págs. 1351-1354, se introdujeron 6-cloro-1,4-etano-8-fenil-1,2,3,4-tetrahidro-1,5-naftiridina (375 mg, 1.4 mmol), Cs₂CO₃ (460 mg, 1.4 mmol), hidrazodiformiato de di-*tert*-butilo (325 mg, 1.4 mmol, Aldrich), tolueno (5.0 mL), Pd₂(dba)₃ (90 mg, 0.1 mmol, Stern Chemicals) y DPPF (80 mg, 0.14 mmol, Stern Chemicals) en un tubo anhidro a presión con tapón de rosca lleno de argón. La mezcla de reacción se calentó a 100 °C durante 48 horas hasta obtener una conversión completa en *N,N*-di(*tert*-butoxicarbonil)-6-hidrazino-1,4-etano-8-fenil-1,2,3,4-tetrahidro-1,5-naftiridina. La conversión se siguió por TLC. Después de 24 horas, la conversión era de aproximadamente un 50%. En este punto, se añadieron porciones adicionales de Cs₂CO₃ (230 mg, 0.7 mmol), hidrazodiformiato de di-*tert*-butilo (160 mg, 0.7 mmol, Aldrich), Pd₂(dba)₃ (45 mg, 0.05 mmol) y DPPF (40 mg, 0.07 mmol). La mezcla de reacción se enfrió hasta temperatura ambiente, se concentró al vacío y se purificó por cromatografía en columna de gel de sílice (acetato de etilo:hexano, 1:1) para obtener *N,N*-di(*tert*-butoxicarbonil)-6-hidrazino-1,4-etano-8-fenil-1,2,3,4-tetrahidro-1,5-naftiridina (340 mg, 52%) como un sólido de color pardo; ¹H RMN (CDCl₃, 300 MHz) 7.59 (d, 2H), 7.40 (m, 3H), 7.02 (s, 1H), 3.28 (s, 1H), 3.17 (m, 2H), 2.65 (m, 2H), 1.96 (m, 2H), 1.73 (m, 2H), 1.53 (s, 9H), 1.48 (s, 9H) ppm; MS (ES) 467 (M+H).

30 PREPARACIÓN SINTÉTICA 6

Síntesis de *N*-ciano-*N*-(7-(*t*-butoxicarbonilamino)-6,7,8,9-tetrahidro-5*H*-benzo[7]anuleno-2-il)carbamimidato de fenilo (C-1a)

35 Se añadieron 2-nitro-8,9-dihidro-5*H*-benzo[7]anulen-7(6*H*)-ona (8.00 g, 39.0 mmol) molida finamente y L-alanina (34.7 g, 390 mmol) al tampón de reacción (1000 mL, Codexis/BioCatalytics). La mezcla se agitó vigorosamente durante aproximadamente 20 min con el fin de obtener una suspensión uniforme (de color amarillo intenso). Se añadieron la mezcla de piruvato-reductasa (40.0 g, PRM-102, Codexis/BioCatalytics) y la transaminasa (0.85 g, ~ 10.6% en peso, ATA-103). El pH de la mezcla de reacción era de ~ 7. Se continuó agitando a una velocidad reducida; se comprobó el pH una vez al día y, cuando fue necesario, se ajustó hasta a una pH de 7.0-7.5 empleando NaOH 1M. Durante el transcurso de la reacción, el color de la mezcla cambió a un color amarillo-naranja. Después de 6 días, el análisis por HPLC indicó una conversión del 99%. La reacción se desactivó añadiendo una solución sat. de NaHCO₃ (200 mL) y CHCl₃ (600 mL). La mezcla se agitó vigorosamente para garantizar la transferencia completa del producto a la fase orgánica. Después de agitar durante toda la noche, se formaron dos fases y la fase orgánica contenía grandes cantidades de un sólido gelatinoso. La fase orgánica se separó y se filtró a través de un filtro grande de vidrio fritado (medio) para eliminar el sólido gelatinoso. La fase acuosa se extrajo tres veces con DCM. Las fases orgánicas combinadas se filtraron a través de MgSO₄ y se evaporaron los disolventes para obtener la amina deseada, (7*S*)-2-nitro-7-amino-7,8,9-trihidro-5*H*-benzo[7]anuleno (7.27 g, 91%, aceite rojo oscuro).

45 A continuación, el enantiómero único se protegió con BOC, el grupo nitro se redujo por tratamiento con H₂/Pd y la anilina primaria se trató con cianocarboimidato de difenilo (ligero exceso) en 20 mL de isopropanol con agitación a temperatura ambiente durante toda la noche. El sólido se filtró, se lavó con isopropanol y éter y se secó para obtener (7*S*)-*N*'-ciano-*N*-(7-amino-6,7,8,9-tetrahidro-5*H*-benzo[7]anuleno-2-il)carbamimidato de fenilo como un sólido blanco con rendimiento elevado (a partir del enantiómero único mediante transaminación).

55 EJEMPLO SINTÉTICO 1

ES 2 399 319 T3

Síntesis de (7*S*)-1-(1,4-etano-8-fenil-1,2,3,4-tetrahidro-1,5-naftiridin-6-il)-*N*³-(7-(*t*-butoxicarbonilamino)-6,7,8,9-tetrahidro-5*H*-benzo[7]anuleno-2-il)-1*H*-1,2,4-triazol-3,5-diamina

5 Se mezclaron (7*S*)-*N*'-ciano-*N*-(7-amino-6,7,8,9-tetrahidro-5*H*-benzo[7]anuleno-2-il)carbamidato de fenilo (0.82 g, 1.95 mmol) y 6-hidrazino-1,4-etano-8-fenil-1,2,3,4-tetrahidro-1,5-naftiridina (0.52 g, 1.95 mmol) en tolueno anhidro (25 mL). La suspensión se calentó hasta 90 °C y se agitó durante 24 h. Se dejó enfriar la solución transparente hasta temperatura ambiente y se evaporó el tolueno empleando un rotavapor. A continuación, el producto crudo se analizó por HPLC y TLC. Tras una cromatografía en columna de gel de sílice empleando CHCl₃/MeOH (20/1), se obtuvieron algunas fracciones limpias de producto, que proporcionaron 114 mg (10%) del producto deseado, (7*S*)-1-(1,4-etano-8-fenil-1,2,3,4-tetrahidro-1,5-naftiridin-6-il)-*N*³-(7-(*t*-butoxicarbonilamino)-6,7,8,9-tetrahidro-5*H*-benzo[7]anuleno-2-il)-1*H*-1,2,4-triazol-3,5-diamina, compuesto n.º 25. Las fracciones impuras se purificaron adicionalmente mediante HPLC de fase inversa para obtener 78 mg (7%) más del producto deseado; ¹H RMN (CDCl₃): 8.71-9.02 (m, 3H), 7.67-7.89 (m, 1H), 7.43-7.62 (m, 5H), 7.30-7.43 (m, 1H), 7.00-7.17 (m, 2H), 4.41-4.64 (m, 1H), 3.51-3.82 (m, 4H), 2.97-3.23 (m, 2H), 2.61-2.83 (m, 5H), 2.07-2.34 (m, 4H), 1.86-2.04 (m, 2H), 1.45 (s, 9H), 1.14-1.37 (m, 2H) ppm; MS (ES) 593.29 (M+H).

EJEMPLO SINTÉTICO 2

Síntesis de (7*S*)-1-(1,4-etano-8-fenil-1,2,3,4-tetrahidro-1,5-naftiridin-6-il)-*N*³-(7-(dietilamino)-6,7,8,9-tetrahidro-5*H*-benzo[7]anuleno-2-il)-1*H*-1,2,4-triazol-3,5-diamina

20 Se añadió (7*S*)-1-(1,4-etano-8-fenil-1,2,3,4-tetrahidro-1,5-naftiridin-6-il)-*N*³-(7-(*t*-butoxicarbonilamino)-6,7,8,9-tetrahidro-5*H*-benzo[7]anuleno-2-il)-1*H*-1,2,4-triazol-3,5-diamina (23 mg, 0.038 mmol) a una solución 4 M de HCl en dioxano. Para mejorar la solubilidad, se añadieron 2 mL de MeOH, que proporcionaron una solución transparente. La mezcla de reacción se agitó durante 6 h a temperatura ambiente y a continuación se neutralizó con NaOH 2 M, que provocó la precipitación de la amina libre. El producto se separó por filtración, se lavó con agua y se secó durante toda la noche al alto vacío para obtener el compuesto de tipo amina (7*S*)-1-(1,4-etano-8-fenil-1,2,3,4-tetrahidro-1,5-naftiridin-6-il)-*N*³-(7-amino-6,7,8,9-tetrahidro-5*H*-benzo[7]anuleno-2-il)-1*H*-1,2,4-triazol-3,5-diamina (18 mg, 96%). A continuación, el producto se disolvió en DCM anhidro. Posteriormente, se añadieron acetaldehído (~ 5 mg, 0.1 mmol) y NaBH(OAc)₃ (21 mg, 0.1 mmol). Después de agitar la mezcla durante 2 d a temperatura ambiente, se evaporaron los disolventes y el producto deseado, (7*S*)-1-(1,4-etano-8-fenil-1,2,3,4-tetrahidro-1,5-naftiridin-6-il)-*N*³-(7-(dietilamino)-6,7,8,9-tetrahidro-5*H*-benzo[7]anuleno-2-il)-1*H*-1,2,4-triazol-3,5-diamina, compuesto n.º 35, se aisló mediante HPLC de fase inversa (10.8 mg, 52% en dos pasos); ¹H RMN (DMSO-*d*₆, 300 MHz): 9.04 (s, 1H), 8.69 (s a, 1H), 7.75 (s a, 2H), 7.54-7.66 (m, 5H), 7.41 (d, 1H), 7.26 (s, 1H), 7.01 (d, 1H), 2.87-3.18 (m, 8H), 2.60-2.81 (m, 4H), 2.51-2.55 (m, 2H), 2.00-2.28 (m, 4H), 1.66-1.87 (m, 2H), 1.30-1.56 (m, 2H), 1.12-1.28 (m, 6H) ppm; MS (ES) 549.22 (M+H).

EJEMPLO SINTÉTICO 3

De forma similar a la descrita previamente, empleando los reactivos y materiales de partida convenientemente sustituidos, se prepararon los siguientes compuestos:

40 1-(1,4-etano-8-fenil-1,2,3,4-tetrahidro-1,5-naftiridin-6-il)-*N*³-(6-amino-5,6,7,8-tetrahidroquinolin-3-il)-1*H*-1,2,4-triazol-3,5-diamina, compuesto n.º 1, ¹H RMN (DMSO-*d*₆, 300 MHz) 10.06 (s, 1H), 8.93 (s, 1H), 8.10 (s, 2H), 8.01 (s, 1H), 7.88 (s, 2H), 7.63 (d, 2H), 7.53 (m, 4H), 7.40 (s, 1H), 7.12 (t, 1H), 6.72 (d, 1H), 3.53 (s, 2H), 3.02 (s, 2H), 2.16 (m, 1H), 2.06 (s, 2H), 1.90 (m, 1H), 1.72 (s, 4H), 1.21 (s, 6H) ppm; MS (ES) 480.58 (M+H);

45 1-(1,4-etano-8-fenil-1,2,3,4-tetrahidro-1,5-naftiridin-6-il)-*N*³-(5,6,7,8-tetrahidro-1,6-naftiridin-3-il)-1*H*-1,2,4-triazol-3,5-diamina, compuesto n.º 2, ¹H RMN (DMSO-*d*₆, 300 MHz) 9.56 (s, 1H), 9.09 (s, 2H), 8.73 (d, 1H), 7.82 (d, 3H), 7.64 (d, 2H), 7.53 (m, 4H), 4.32 (s, 2H), 3.44 (m, 3H), 3.28 (s, 2H), 2.99 (t, 2H), 2.81 (s, 2H), 2.06 (s, 2H), 1.72 (s, 2H) ppm; MS (ES) 466.20 (M+H);

50 1-(1,4-etano-8-fenil-1,2,3,4-tetrahidro-1,5-naftiridin-6-il)-*N*³-(6-(((dimetil)amino)metil)carbonilamino)-5,6,7,8-tetrahidroquinolin-3-il)-1*H*-1,2,4-triazol-3,5-diamina, compuesto n.º 3, ¹H RMN (DMSO-*d*₆, 300 MHz) 10.11 (s, 1H), 9.68 (s, 1H), 8.96 (s, 1H), 8.66 (d, 1H), 8.00 (s, 1H), 7.87 (s, 2H), 7.63 (d, 2H), 7.57 (s, 1H), 7.51 (d, 3H), 4.16 (t, 2H), 3.87 (s, 2H), 3.51 (s, 1H), 3.15 (d, 2H), 3.03 (t, 2H), 2.79 (s, 6H), 2.73 (m, 3H), 2.05 (m, 3H), 1.88 (m, 1H), 1.70 (t, 2H) ppm; MS (ES) 565.34 (M+H);

55 1-(1,4-etano-8-fenil-1,2,3,4-tetrahidro-1,5-naftiridin-6-il)-*N*³-(6-(((dimetil)amino)metil)carbonil)-5,6,7,8-tetrahidro-1,6-naftiridin-3-il)-1*H*-1,2,4-triazol-3,5-diamina, compuesto n.º 4, ¹H RMN (DMSO-*d*₆, 300 MHz) 9.81 (s, 1H), 9.56 (s, 1H), 8.84 (d, 1H), 8.00 (s, 1H), 7.87 (d, 2H), 7.65 (d, 2H), 7.58 (d, 1H), 7.52 (d, 3H), 4.74 (s, 1H), 4.63 (s, 1H), 4.35 (m, 2H), 3.84 (t, 1H), 3.66 (t, 1H), 3.50 (s, 1H), 3.30 (s, 2H), 3.02 (t, 2H), 2.90 (t, 1H), 2.80 (d, 7H), 1.06 (s, 2H), 1.70 (s, 2H) ppm; MS (ES) 551.29 (M+H);

60 1-(1,4-etano-8-fenil-1,2,3,4-tetrahidro-1,5-naftiridin-6-il)-*N*³-(6-(ciclopentilamino)-5,6,7,8-tetrahidroquinolin-3-il)-1*H*-1,2,4-triazol-3,5-diamina, compuesto n.º 5, ¹H RMN (DMSO-*d*₆, 300 MHz) 10.03 (s, 1H), 8.91 (s, 1H), 8.75 (d, 2H), 7.99 (s, 1H), 7.85 (s, 2H), 7.63 (d, 2H), 7.57 (s, 1H), 7.50 (d, 3H), 3.70 (s, 2H), 3.55 (m, 2H), 3.35 (d, 2H), 3.03 (s, 2H), 2.90 (m, 1H), 2.71 (s, 1H), 2.26 (m, 2H), 2.04 (s, 4H), 1.89 (t, 1H), 1.73 (d, 4H), 1.57 (s, 1.57) ppm; MS (ES) 548.28 (M+H);

- 5 1-(1,4-etano-8-fenil-1,2,3,4-tetrahidro-1,5-naftiridin-6-il)-*N*³-(6-(ciclopentil)-5,6,7,8-tetrahidro-1,6-naftiridin-3-il)-1*H*-1,2,4-triazol-3,5-diamina, compuesto n.º 6, ¹H RMN (DMSO-d₆, 300 MHz) 10.05 (s, 1H), 9.65 (s, 1H), 8.78 (s, 1H), 7.83 (d, 4H), 7.63 (s, 2H), 7.54 (m, 5H), 4.59 (s, 1H), 4.42 (s, 1H), 3.67 (m, 4H), 3.41 (m, 1H), 3.08 (m, 4H), 2.10 (s, 4H), 1.75 (m, 7H), 1.60 (s, 2H) ppm; MS (ES) 534.26 (M+H);
- 10 1-(6,9-etano-4-fenil-6,7,8,9-tetrahidro-5*H*-pirido[3,2-*c*]azepin-2-il)-*N*³-(4-(4-(pirrolidin-1-il)piperidinil)-3-fluorofenil)-1*H*-1,2,4-triazol-3,5-diamina, compuesto n.º 7, ¹H-RMN (DMSO-d₆, 300 MHz) 7.52 (m, 3H), 7.44 (m, 2H), 7.38 (m, 1H), 7.37 (m, 1H), 7.20 (m, 1H), 6.93 (m, 1H), 3.28-3.54 (m, 10H), 3.10 (m, 2H), 2.65 (m, 2H), 2.23 (m, 4H), 1.98-2.15 (m, 6H), 1.88 (m, 2H), 1.76 (m, 2H) ppm; MS (ES) 594.75 (M+H);
- 15 1-(1,4-etano-8-(4-fluorofenil)-1,2,3,4-tetrahidro-1,5-naftiridin-6-il)-*N*³-(4-(4-(pirrolidin-1-il)piperidinil)-3-fluorofenil)-1*H*-1,2,4-triazol-3,5-diamina, compuesto n.º 8, ¹H-RMN (DMSO-d₆, 300 MHz) 7.66-7.73 (m, 3H), 7.52 (s, 1H), 7.42 (m, 1H), 7.33 (m, 2H), 7.21 (m, 1H), 7.13 (t, 1H), 6.92 (t, 1H), 6.73 (m, 1H), 3.14 (m, 3H), 2.45-2.60 (m, 10H), 1.85-2.00 (m, 5H), 1.50-1.70 (m, 8H) ppm ; MS (ES) 598.27 (M+H);
- 20 1-(1,4-etano-8-(3-fluorofenil)-1,2,3,4-tetrahidro-1,5-naftiridin-6-il)-*N*³-(4-(4-(pirrolidin-1-il)piperidinil)-3-fluorofenil)-1*H*-1,2,4-triazol-3,5-diamina, compuesto n.º 9, ¹H-RMN (DMSO-d₆, 300 MHz) 9.05 (s, 1H), 7.66 (m, 1H), 7.46-7.60 (m, 3H), 7.41 (m, 1H), 7.29 (m, 1H), 7.20 (m, 1H), 6.92 (m, 1H), 3.14 (m, 3H), 2.45-2.65 (m, 10H), 1.92 (m, 5H), 1.40-1.70 (m, 8H) ppm; MS (ES) 598.25 (M+H);
- 25 1-(1,4-etano-8-(3-trifluorometilfenil)-1,2,3,4-tetrahidro-1,5-naftiridin-6-il)-*N*³-(4-(4-(pirrolidin-1-il)piperidinil)-3-fluorofenil)-1*H*-1,2,4-triazol-3,5-diamina, compuesto n.º 10, ¹H-RMN (CDCl₃-MeOD₄, 300 MHz) 7.79 (m, 1H), 7.74 (m, 1H), 7.63 (m, 2H), 7.56 (m, 1H), 7.34 (m, 1H), 7.04 (m, 1H), 6.83 (t, 1H), 3.34 (m, 2H), 3.26 (m, 2H), 3.15 (m, 4H), 2.60 (m, 6H), 1.80-2.05 (m, 10H), 1.69 (m, 2H) ppm; MS (ES) 647.82 (M+H);
- 30 1-(1,4-etano-8-(3-metoxifenil)-1,2,3,4-tetrahidro-1,5-naftiridin-6-il)-*N*³-(4-(4-(pirrolidin-1-il)piperidinil)-3-fluorofenil)-1*H*-1,2,4-triazol-3,5-diamina, compuesto n.º 11, ¹H-RMN (DMSO-d₆, 300 MHz) 9.05 (s, 1H), 7.66 (s ancho, 2H), 7.52 (s, 1H), 7.36-7.50 (m, 2H), 7.20 (m, 2H), 7.02 (m, 1H), 6.92 (m, 1H), 3.81 (s, 3H), 3.34 (m, 2H), 3.14 (m, 3H), 2.52 (m, 8H), 1.91 (m, 5H), 1.40-1.70 (m, 8H) ppm; MS (ES) 610.28 (M+H);
- 35 1-(1,4-etano-8-(2-metilfenil)-1,2,3,4-tetrahidro-1,5-naftiridin-6-il)-*N*³-(4-(4-(pirrolidin-1-il)piperidinil)-3-fluorofenil)-1*H*-1,2,4-triazol-3,5-diamina, compuesto n.º 12, ¹H-RMN (DMSO-d₆, 300 MHz) 7.41 (m, 1H), 7.30-7.40 (m, 3H), 7.28 (m, 1H), 7.18-7.24 (m, 2H), 6.94 (t, 1H), 3.55 (m, 4H), 3.28 (m, 4H), 3.11 (m, 3H), 2.80 (m, 2H), 2.46 (m, 2H), 2.19 (s, 3H), 2.11 (m, 7H), 1.70-1.90 (m, 4H) ppm; MS (ES) 594.34 (M+H);
- 40 (7*S*)-1-(1,4-etano-8-fenil-1,2,3,4-tetrahidro-1,5-naftiridin-6-il)-*N*³-(7-amino-6,7,8,9-tetrahidro-5*H*-benzo[7]anuleno-2-il)-1*H*-1,2,4-triazol-3,5-diamina, compuesto n.º 26, ¹H RMN (DMSO-d₆, 300 MHz): 8.80-9.00 (m, 1H), 7.60-7.76 (m, 4H), 7.40-7.58 (m, 4H), 7.25-7.38 (m, 2H), 6.88-7.00 (m, 1H), 3.02-3.16 (m, 2H), 2.86-2.99 (m, 1H), 2.59 (s a, 7H), 1.83-2.06 (m, 4H), 1.52-1.72 (m, 2H), 0.99-1.27 (m, 2H) ppm; MS (ES) 493.53 (M+H), 491.37 (M-H);
- 45 (7*S*)-1-(1,4-etano-8-fenil-1,2,3,4-tetrahidro-1,5-naftiridin-6-il)-*N*³-(7-(dimetilamino)-6,7,8,9-tetrahidro-5*H*-benzo[7]anuleno-2-il)-1*H*-1,2,4-triazol-3,5-diamina, compuesto n.º 36, MS (ES) 261.32 (M+2H/2);
- 50 (7*S*)-1-(1,4-etano-8-fenil-1,2,3,4-tetrahidro-1,5-naftiridin-6-il)-*N*³-(7-(isopropilamino)-6,7,8,9-tetrahidro-5*H*-benzo[7]anuleno-2-il)-1*H*-1,2,4-triazol-3,5-diamina, compuesto n.º 37, ¹H RMN (DMSO-d₆, 300 MHz): 9.00 (s, 1H), 8.17 (s a, 2H), 7.72 (s a, 2H), 7.59-7.67 (m, 2H), 7.47-7.58 (m, 2H), 7.40 (d, J = 8.3 Hz, 1H), 7.26 (s a, 1H), 7.00 (d, J = 8.3 Hz, 1H), 3.20-3.60 (m, 5H), 2.56-2.97 (m, 8H), 2.14-2.32 (m, 2H), 1.92-2.14 (m, 2H), 1.63-1.81 (m, 2H), 1.23 (d, J = 6.1 Hz, 6H) ppm; MS (ES) 535.12 (M+H), 533.30 (M-H);
- 55 (7*S*)-1-(1,4-etano-8-fenil-1,2,3,4-tetrahidro-1,5-naftiridin-6-il)-*N*³-(7-(ciclobutilamino)-6,7,8,9-tetrahidro-5*H*-benzo[7]anuleno-2-il)-1*H*-1,2,4-triazol-3,5-diamina, compuesto n.º 38, ¹H RMN (DMSO-d₆, 300 MHz): 9.00 (s, 1H), 8.63 (s a, 2H), 7.72 (s a, 2H), 7.59-7.67 (m, 2H), 7.53 (s, 4H), 7.39 (d, J = 8.0 Hz, 1H), 7.26 (s a, 1H), 6.99 (d, J = 8.3 Hz, 1H), 3.74-3.93 (m, 1H), 3.52 (s a, 1H), 3.14-3.43 (m, 3H), 2.54-2.97 (m, 6H), 1.95-2.28 (m, 8H), 1.60-1.87 (m, 4H), 1.11-1.40 (m, 2H) ppm; MS (ES) 547.14 (M+H);
- 60 (7*S*)-1-(1,4-etano-8-fenil-1,2,3,4-tetrahidro-1,5-naftiridin-6-il)-*N*³-(7-(dipropilamino)-6,7,8,9-tetrahidro-5*H*-benzo[7]anuleno-2-il)-1*H*-1,2,4-triazol-3,5-diamina, compuesto n.º 39, ¹H RMN (DMSO-d₆, 300 MHz): 8.86 (s, 1H), 8.14 (s, 1H), 7.61-7.71 (m, 3H), 7.40-7.58 (m, 4H), 7.34 (d, J = 8.0 Hz, 1H), 7.27 (s, 1H), 6.95 (d, J = 8.0 Hz, 1H), 3.00-3.16 (m, 2H), 2.71-2.85 (m, 2H), 2.53-2.70 (m, 4H), 2.27-2.43 (m, 5H), 1.84-2.05 (m, 5H), 1.52-1.71 (m, 2H), 1.27-1.45 (m, 4H), 1.07-1.27 (m, 2H), 0.81 (t, J = 7.2 Hz, 6H) ppm; MS (ES) 577.24 (M+H), 576.52 (M);
- 65 (7*S*)-1-(1,4-etano-8-fenil-1,2,3,4-tetrahidro-1,5-naftiridin-6-il)-*N*³-(7-(isobutilamino)-6,7,8,9-tetrahidro-5*H*-benzo[7]anuleno-2-il)-1*H*-1,2,4-triazol-3,5-diamina, compuesto n.º 40, ¹H RMN (DMSO-d₆, 300 MHz): 8.88 (s, 1H), 8.26 (s, 1H), 7.61-7.78 (m, 4H), 7.40-7.60 (m, 4H), 7.35 (d, J = 8.0 Hz, 1H), 7.27 (s, 1H), 6.95 (d, J = 8.3 Hz, 1H), 3.01-3.16 (m, 7H), 2.76-2.90 (m, 1H), 2.54-2.72 (m, 5H), 2.16-2.31 (m, 1H), 1.84-2.13 (m, 4H), 1.52-1.77 (m, 3H), 1.08-1.35 (m,

ES 2 399 319 T3

2H), 0.88 (d, J = 6.6 Hz, 6H) ppm; MS (ES) 549.16 (M+H);

5 (7S)-1-(1,4-etano-8-fenil-1,2,3,4-tetrahidro-1,5-naftiridin-6-il)-N³-(7-(diisobutilamino)-6,7,8,9-tetrahidro-5H-benzo[7]anuleno-2-il)-1H-1,2,4-triazol-3,5-diamina, compuesto n.º 41, ¹H RMN (DMSO-d₆, 300 MHz): 8.88 (s, 1H), 7.65 (s a, 3H), 7.39-7.59 (m, 5H), 7.34 (d, J = 8.3 Hz, 1H), 7.25 (s, 1H), 6.94 (d, J = 8.0 Hz, 1H), 2.99-3.17 (m, 4H), 2.52-2.69 (m, 5H), 1.85-2.09 (m, 9H), 1.48-1.71 (m, 4H), 0.98-1.21 (m, 2H), 0.80 (d, J = 6.3 Hz, 12H) ppm; MS (ES) 605.26 (M+H);

10 1-(4-cloro-5,8-etano-5,6,7,8-tetrahidroftalazin-1-il)-N³-(4-(4-(pirrolidin-1-il)piperidinil)-3-fluorofenil)-1H-1,2,4-triazol-3,5-diamina, compuesto n.º 13, ¹H RMN (DMSO-d₆, 300 MHz) 9.18 (s, 1H, NH), 7.25 (d, 1H), 7.12 (s, 2H), 7.05 (d, 1H), 6.90 (t, 1H), 4.12 (s, 1H), 3.22-3.04 (m, 9H), 2.62-2.22 (m, 4H), 2.04-1.82 (m, 2H), 1.88-1.21 (m, 11H) ppm; MS (ES) 538.20 (M+H);

15 1-(4-cloro-5,8-etano-5,6,7,8-tetrahidroftalazin-1-il)-N³-(4-(4-(pirrolidin-1-il)piperidinil)-3-fluorofenil)-1H-1,2,4-triazol-3,5-diamina, compuesto n.º 14, ¹H RMN (DMSO-d₆, 300 MHz) 9.71 (s, 1H, NH), 7.71 (m, 1H), 7.08 (d, 1H), 6.95 (t, 1H), 5.75 (s, 2H, NH₂), 4.05 (d, 1H), 4.01 (s, 1H), 3.44-3.17 (m, 9H), 2.71-2.41 (m, 5H), 2.08-1.18 (m, 11H) ppm; MS (ES) 538.66 (M+H), 536.48 (M-H);

20 (3S)-1-(4-cloro-5,8-etano-5,6,7,8-tetrahidroftalazin-1-il)-N³-(6-(4-(ciclopropilmetil)-3-metilpiperazin-1-il)piridin-3-il)-1H-1,2,4-triazol-3,5-diamina, compuesto n.º 20, ¹H RMN (DMSO-d₆, 300 MHz) 8.84 (s, 1H, NH), 8.41 (s, 1H), 7.81 (d, 1H), 7.10 (s a, 2H, NH₂), 6.78 (d, 1H), 4.21 (s, 1H), 3.79 (t, 2H), 3.38-3.30 (m, 4H), 3.02 (d, 1H), 2.92 (t, 1H), 2.58-2.24 (m, 3H), 2.05 (m, 1H), 1.86 (d, 4H), 1.37 (d, 4H), 0.81 (m, 1H), 0.43 (m, 2H) ppm; MS (ES) 521.22 (M+H);

25 1-(4-cloro-5,8-etano-5,6,7,8-tetrahidroftalazin-1-il)-N³-(7-(pirrolidin-1-il)-6,7,8,9-tetrahidro-5H-benzo[7]anuleno-2-il)-1H-1,2,4-triazol-3,5-diamina, compuesto n.º 27, ¹H RMN (DMSO-d₆, 300 MHz): 8.96 (s, 1H), 7.39 (s, 1H), 7.24 (s a, 2H), 7.07-7.18 (m, 1H), 6.72 (d, J = 7.7 Hz, 1H), 4.38 (s a, 1H), 3.36-3.43 (m, 1H), 2.73-2.96 (m, 2H), 2.42 (s a, 2H), 1.84 (s a, 7H), 1.65 (s a, 5H), 1.37 (s a, 7H) ppm; MS (ES) 505.18 (M);

30 1-(4-fenil-5,6,7,8-tetrahidroquinazolin-2-il)-N³-(4-(4-(pirrolidin-1-il)piperidinil)-3-fluorofenil)-1H-1,2,4-triazol-3,5-diamina, compuesto n.º 42, ¹H-RMN (DMSO-d₆, 300 MHz) 9.14 (s, 1H), 7.65-7.62 (m, 3H), 7.54-7.50 (m, 5H), 7.15 (d, 1H), 6.94 (t, 1H), 3.53 (m, 2H), 3.30-3.28 (m, 2H), 3.24-3.16 (m, 1H), 3.14-3.00 (m, 2H), 2.95-2.91 (m, 2H), 2.69-2.58 (m, 4H), 2.16-2.10 (m, 4H), 1.86 (m, 4H), 1.70 (m, 4H) ppm; MS (ES) 554.12 (M+H); y

35 1-(5,8-etano-4-fenil-5,6,7,8-tetrahidropirido[3,2-d]pirimidin-2-il)-N³-(4-(4-(pirrolidin-1-il)piperidinil)-3-fluorofenil)-1H-1,2,4-triazol-3,5-diamina, compuesto n.º 43, ¹H-RMN (DMSO-d₆, 300 MHz) 9.19 (s, 1H), 8.25-8.21 (m, 2H), 7.75 (s a, 2H), 7.66 (d, 1H), 7.54-7.52 (m, 3H), 7.20 (d, 1H), 6.97 (t, 1H), 3.32-3.30 (m, 4H), 3.18-3.04 (m, 8H), 2.71-2.59 (m, 5H), 2.27-2.25 (m, 1H), 2.16-2.02 (m, 4H), 1.88-1.86 (m, 2H), 1.76-1.74 (m, 2H) ppm; MS (ES) 581.60 (M+H).

EJEMPLO SINTÉTICO 4

40 Síntesis de 1-(4-(piridin-4-il)-5,8-etano-5,6,7,8-tetrahidroftalazin-1-il)-N³-(4-(4-(pirrolidin-1-il)piperidinil)-3-fluorofenil)-1H-1,2,4-triazol-3,5-diamina

45 Se mezclaron 1-(4-cloro-5,8-etano-5,6,7,8-tetrahidroftalazin-1-il)-N³-(4-(4-(pirrolidin-1-il)piperidinil)-3-fluorofenil)-1H-1,2,4-triazol-3,5-diamina (50 mg, 0.09 mmol) y ácido 4-piridinoborónico (16.4 mg, 0.135 mmol) con DME/EtOH/H₂O (7/3/2) (2.5 mL). A continuación, se añadieron 0.5 mL de una solución de Na₂CO₃ 2 M y PdCl₂(PPh₃)₂ (10 mg). La mezcla de reacción se calentó empleando un microondas durante 15 min a 150 °C. El producto crudo se separó de los sólidos (Na₂CO₃) por decantación y se filtró a través de un filtro de vidrio fritado (M). Se evaporaron los disolventes y el producto crudo se sometió a una purificación por HPLC de fase inversa para obtener el producto deseado, 1-(4-(piridin-4-il)-5,8-etano-5,6,7,8-tetrahidroftalazin-1-il)-N³-(4-(4-(pirrolidin-1-il)piperidinil)-3-fluorofenil)-1H-1,2,4-triazol-3,5-diamina (29.8 mg, 57%), compuesto n.º 18; ¹H RMN (DMSO-d₆, 300 MHz) 9.21 (s, 1H, NH), 8.79 (d, 1H), 8.15 9 (s a, 2H), 7.63 (d, 1H), 7.58 (d, 1H), 7.23 (s, 2H), 7.13 (d, 1H), 6.94 (t, 1H), 4.22 (s, 1H), 3.61-3.06 (m, 9H), 2.63-2.41 (m, 6H), 2.18-1.19 (m, 11H) ppm; MS (ES) 581.27 (M+H), 679.42 (M-H).

EJEMPLO SINTÉTICO 5

55 De forma similar a la descrita previamente en el Ejemplo sintético 4, empleando los reactivos, ácidos borónicos sustituidos y materiales de partida convenientemente sustituidos, se prepararon los siguientes compuestos:

60 1-(4-(2-clorofenil)-5,8-etano-5,6,7,8-tetrahidroftalazin-1-il)-N³-(4-(4-(pirrolidin-1-il)piperidinil)-3-fluorofenil)-1H-1,2,4-triazol-3,5-diamina, compuesto n.º 15, ¹H RMN (DMSO-d₆, 300 MHz) 9.13 (s, 1H, NH), 7.68-7.48 (m, 5H), 7.38 (s, 2H), 7.18 (d, 1H), 6.95 (t, 1H), 4.31 (s, 1H), 3.52 (s a, 2H), 3.38-3.01 (m, 8H), 2.71-2.42 (m, 8H), 2.18-1.17 (m, 9H) ppm; MS (ES) 614.29 (M+H), 612.30 (M-H);

65 1-(4-(3-cianofenil)-5,8-etano-5,6,7,8-tetrahidroftalazin-1-il)-N³-(4-(4-(pirrolidin-1-il)piperidinil)-3-fluorofenil)-1H-1,2,4-triazol-3,5-diamina, compuesto n.º 16, ¹H RMN (DMSO-d₆, 300 MHz) 9.10 (s, 1H, NH), 8.11 (s, 1H), 8.04-7.95 (m, 2H),

ES 2 399 319 T3

- 7.77 (m, 1H), 7.57 (d, 1H), 7.25 (s, 2H), 7.10 (d, 1H), 6.91 (t, 1H), 4.14 (s, 1H), 3.18 (m, 4H), 2.82 (m, 4H), 2.55 (m, 6H), 2.01-1.38 (m, 12H) ppm; MS (ES) 605.23 (M+H), 603.40 (M-H);
- 5 1-(4-(benzo[d][1,3]dioxol-5-il)-5,8-etano-5,6,7,8-tetrahidroftalazin-1-il)-N³-(4-(4-(pirrolidin-1-il)piperidinil)-3-fluorofenil)-1H-1,2,4-triazol-3,5-diamina, compuesto n.º 17, ¹H RMN (DMSO-d₆, 300 MHz) 9.17 (s, 1H), 7.55 (d, J = 15.4 Hz, 2H), 7.02-7.29 (m, 5H), 6.93 (t, 1H), 6.52 (s a, 1H), 6.12 (s, 2H), 4.19 (s a, 1H), 3.00-3.16 (m, 4H), 2.76-2.95 (m, 2H), 2.55-2.70 (m, 2H), 1.97-2.15 (m, 2H), 1.85 (s a, 9H), 1.55-1.73 (m, 3H), 1.30-1.52 (m, 4H) ppm; MS (ES) 624.30 (M+H), 622.45 (M-H);
- 10 1-(4-(3-metilfenil)-5,8-etano-5,6,7,8-tetrahidroftalazin-1-il)-N³-(4-(4-(pirrolidin-1-il)piperidinil)-3-fluorofenil)-1H-1,2,4-triazol-3,5-diamina, compuesto n.º 19, MS (ES) 594.33 (M+H), 593.61 (M);
- 15 (3S)-1-(4-fenil-5,8-etano-5,6,7,8-tetrahidroftalazin-1-il)-N³-(6-(4-(ciclopropilmetil)-3-metilpiperazin-1-il)piridin-3-il)-1H-1,2,4-triazol-3,5-diamina, compuesto n.º 21, ¹H RMN (DMSO-d₆, 300 MHz) 8.89 (s, 1H, NH), 8.32 (s, 1H), 7.82 (d, 1H), 7.62-7.52 (m, 5H), 7.11 (s, 2H, NH₂), 6.78 (d, 1H), 4.21 (s, 1H), 3.78 (t, 2H), 3.22 (s, 1H), 3.04 (d, 1H), 2.84 (t, 1H), 2.61-2.38 (m, 7H), 2.11 (c, 1H), 1.82 (m, 4H), 1.40 (s a, 4H), 1.10 (d, 2H), 0.82 (m, 1H), 0.43 (m, 2H) ppm; MS (ES) 563.25 (M+H), 561.26 (M-H);
- 20 (3S)-1-(4-(2-clorofenil)-5,8-etano-5,6,7,8-tetrahidroftalazin-1-il)-N³-(6-(4-(ciclopropilmetil)-3-metilpiperazin-1-il)piridin-3-il)-1H-1,2,4-triazol-3,5-diamina, compuesto n.º 22, ¹H RMN (DMSO-d₆, 300 MHz) 8.92 (s, 1H, NH), 8.35 (s, 1H), 8.18 (s, 1H), 7.82 (d, 1H), 7.64-7.45 (m, 3H), 7.35 (s, 2H, NH₂), 6.79 (d, 1H), 4.34 (s, 1H), 3.82 (t, 2H), 3.20 (d, 1H), 2.96 (t, 1H), 2.71-2.41 (m, 7H), 2.23 (c, 1H), 1.80 (m, 4H), 1.40 (s a, 4H), 1.41-1.01 (m, 3H), 0.88 (m, 1H), 0.48 (m, 2H) ppm; MS (ES) 597.19 (M+H), 596.66 (M-H);
- 25 (3S)-1-(4-(3-metilfenil)-5,8-etano-5,6,7,8-tetrahidroftalazin-1-il)-N³-(6-(4-(ciclopropilmetil)-3-metilpiperazin-1-il)piridin-3-il)-1H-1,2,4-triazol-3,5-diamina, compuesto n.º 23, ¹H RMN (DMSO-d₆, 300 MHz) 8.84 (s, 1H, NH), 8.37 (s, 1H), 8.16 (s, 1H), 7.81 (d, 1H), 7.43-7.23 (m, 3H), 7.19 (s, 2H, NH₂), 6.78 (d, 1H), 4.20 (s, 1H), 3.81 (t, 2H), 3.22 (s a, 1H), 3.08 (d, 2H), 2.96 (t, 1H), 2.75-2.37 (m, 8H), 2.20 (c, 1H), 1.83 (m, 4H), 1.41 (s a, 4H), 1.05 (d, 2H), 0.82 (m, 1H), 0.43 (m, 2H), 0.06 m, 1H) ppm; MS (ES) 577.27 (M+H), 576.26 (M);
- 30 (3S)-1-(4-(piridin-4-il)-5,8-etano-5,6,7,8-tetrahidroftalazin-1-il)-N³-(6-(4-(ciclopropilmetil)-3-metilpiperazin-1-il)piridin-3-il)-1H-1,2,4-triazol-3,5-diamina, compuesto n.º 24, ¹H RMN (DMSO-d₆, 300 MHz) 8.89 (s, 1H), 8.77 (d, J = 5.8 Hz, 2H), 8.31 (d, J = 2.5 Hz, 1H), 8.16 (s, 1H), 7.78-7.89 (m, 1H), 7.64 (d, J = 6.1 Hz, 2H), 7.28 (s a, 2H), 6.77 (d, 1H), 4.27 (s a, 2H), 3.82 (t, J = 11.4 Hz, 3H), 3.22 (s a, 1H), 3.09 (d, J = 11.6 Hz, 1H), 2.89 (t, 1H), 2.32-2.69 (m, 6H), 2.18 (dd, J = 12.9, 6.6 Hz, 1H), 1.73-1.95 (m, 4H), 1.28-1.49 (m, 4H), 1.04 (d, J = 5.8 Hz, 3H), 0.78-0.91 (m, 1H), 0.39-0.54 (m, 2H), 0.02-0.18 (m, 2H) ppm; MS (ES) 564.23 (M+H);
- 35 1-(4-fenil-5,8-etano-5,6,7,8-tetrahidroftalazin-1-il)-N³-(7-(pirrolidin-1-il)-6,7,8,9-tetrahidro-5H-benzo[7]anuleno-2-il)-1H-1,2,4-triazol-3,5-diamina, compuesto n.º 28, ¹H RMN (DMSO-d₆, 300 MHz): 9.71 (s a, 1H), 9.10 (s, 1H), 7.45-7.74 (m, 6H), 7.26-7.43 (m, 1H), 7.22 (d, J = 8.3 Hz, 1H), 7.00 (d, 1H), 4.34 (s a, 1H), 3.25 (s, 1H), 2.99-3.18 (m, 2H), 2.57-2.85 (m, 4H), 2.43-2.56 (m, 1H), 2.17-2.38 (m, 2H), 1.67-2.03 (m, 10H), 1.22-1.58 (m, 6H) ppm; MS (ES) 547.26 (M+H);
- 40 1-(4-(2-clorofenil)-5,8-etano-5,6,7,8-tetrahidroftalazin-1-il)-N³-(7-(pirrolidin-1-il)-6,7,8,9-tetrahidro-5H-benzo[7]anuleno-2-il)-1H-1,2,4-triazol-3,5-diamina, compuesto n.º 29, ¹H RMN (DMSO-d₆, 300 MHz): 9.55 (s a, 1H), 9.10 (s, 1H), 7.61-7.72 (m, 1H), 7.46-7.62 (m, 4H), 7.37 (s a, 1H), 7.15-7.28 (m, 1H), 7.01 (d, 1H), 4.37-4.51 (m, 1H), 2.98-3.22 (m, 2H), 2.57-2.82 (m, 5H), 2.18-2.37 (m, 2H), 1.67-2.04 (m, 10H), 1.14-1.64 (m, 7H) ppm; MS (ES) 581.25 (M+H);
- 45 1-(4-(3-metilfenil)-5,8-etano-5,6,7,8-tetrahidroftalazin-1-il)-N³-(7-(pirrolidin-1-il)-6,7,8,9-tetrahidro-5H-benzo[7]anuleno-2-il)-1H-1,2,4-triazol-3,5-diamina, compuesto n.º 30, ¹H RMN (DMSO-d₆, 300 MHz): 9.71 (s a, 1H), 9.09 (s, 1H), 7.27-7.59 (m, 6H), 7.16-7.27 (m, 1H), 7.00 (d, 1H), 4.33 (s, 1H), 3.20-3.31 (m, 1H), 3.00-3.20 (m, 2H), 2.57-2.87 (m, 4H), 2.41 (s, 3H), 2.11-2.36 (m, 2H), 1.69-2.04 (m, 10H), 1.23-1.56 (m, 7H) ppm; MS (ES) 561.30 (M+H);
- 50 1-(4-(3-cianofenil)-5,8-etano-5,6,7,8-tetrahidroftalazin-1-il)-N³-(7-(pirrolidin-1-il)-6,7,8,9-tetrahidro-5H-benzo[7]anuleno-2-il)-1H-1,2,4-triazol-3,5-diamina, compuesto n.º 31, ¹H RMN (DMSO-d₆, 300 MHz): 9.84 (s a, 1H), 9.16 (s, 1H), 8.09 (s, 1H), 8.01 (d, 1H), 7.95 (d, 1H), 7.72-7.88 (m, 1H), 6.98 (d, 1H), 4.39 (s a, 1H), 2.96-3.25 (m, 3H), 2.55-2.84 (m, 4H), 2.43-2.55 (m, 1H), 2.17-2.39 (m, 2H), 1.69-2.03 (m, 10H), 1.24-1.55 (m, 6H) ppm; MS (ES) 572.27 (M+H);
- 55 1-(4-(2-etoxi-5-metilfenil)-5,8-etano-5,6,7,8-tetrahidroftalazin-1-il)-N³-(7-(pirrolidin-1-il)-6,7,8,9-tetrahidro-5H-benzo[7]anuleno-2-il)-1H-1,2,4-triazol-3,5-diamina, compuesto n.º 32, ¹H RMN (DMSO-d₆, 300 MHz): 9.52 (s a, 1H), 9.03 (s, 1H), 7.44-7.55 (m, 1H), 7.38 (s a, 1H), 7.10-7.33 (m, 2H), 6.95-7.10 (m, 1H), 6.86 (d, 1H), 4.35 (s a, 1H), 2.95-3.16 (m, 3H), 2.56-2.87 (m, 4H), 2.28 (m, 3H), 2.19 (m, 4H), 1.65-2.02 (m, 10H), 1.47-1.64 (m, 2H), 1.31 (m, 5H), 1.04-1.21 (m, 3H) ppm; MS (ES) 605.31 (M+H);
- 60 1-(4-(4-fluoro-2-metilfenil)-5,8-etano-5,6,7,8-tetrahidroftalazin-1-il)-N³-(7-(pirrolidin-1-il)-6,7,8,9-tetrahidro-5H-benzo[7]anuleno-2-il)-1H-1,2,4-triazol-3,5-diamina, compuesto n.º 33, ¹H RMN (DMSO-d₆, 300 MHz): 9.76 (s a, 1H), 9.14 (s, 1H), 7.48 (s a, 2H), 7.10-7.36 (m, 4H), 6.95-7.04 (m, 1H), 4.27-4.45 (m, 1H), 2.98-3.22 (m, 2H), 2.57-2.84 (m, 5H), 2.42-2.55 (m, 1H), 2.20-2.39 (m, 2H), 2.14 (s, 3H), 1.69-2.02 (m, 9H), 1.21-1.58 (m, 7H) ppm; MS (ES) 579.30 (M+H);
- 65

577.31 (M-H); y

1-(4-(piridin-4-il)-5,8-etano-5,6,7,8-tetrahydroftalazin-1-il)-N³-(7-(pirrolidin-1-il)-6,7,8,9-tetrahidro-5H-benzo[7]anuleno-2-il)-1H-1,2,4-triazol-3,5-diamina, compuesto n.º 34, ¹H RMN (DMSO-d₆, 300 MHz): 9.62 (s a, 1H), 9.10 (s, 1H), 8.94 (d, 2H), 7.99 (d, 2H), 7.48 (s, 1H), 7.21 (d, 1H), 7.00 (d, 2H), 4.36-4.48 (m, 1H), 3.30-3.53 (m, 4H), 2.98-3.16 (m, 2H), 2.56-2.81 (m, 4H), 2.42-2.51 (m, 2H), 2.15-2.38 (m, 2H), 1.71-2.04 (m, 8H), 1.26-1.54 (m, 4H) ppm; MS (ES) 548.24 (M+H), 546.22 (M-H).

EJEMPLO BIOLÓGICO 1

Ensayo de Western en células para fosfo-Akt

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

REACTIVOS Y TAMPONES:

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

Células: células Hela.

Medio de privación de nutrientes: Para la estimulación de Axl: FCS (suero bovino fetal) al 0.5% en DMEM, más 500 ng/mL de Axl/Fc (dominio extracelular de AXL unido a la región Fc de inmunoglobulina) (R&D, 154-AL).

Para la estimulación de EGF (factor de crecimiento epidérmico): FCS al 0.5% en DMEM (medio de Eagle modificado por Dulbecco).

Solución al 0.01% de poli-L-lisina (la solución de trabajo): 10 µg/mL, diluir en PBS (solución salina con tampón de fosfato).

Cruce del anticuerpo Axl:

1.º: anti-Axl producido en ratón (R&D, MAB154).

2.º: anti-IgG de ratón producida en cabra AffiniPure conjugada a biotina-SP (H+L) (Jackson ImmunoResearch #115-065-003).

Tampón de fijación: formaldehído al 4% en PBS.

Tampón de lavado: TritonX-100 al 0.1% en PBS.

Tampón de desactivación: 3% de H₂O₂ y 0.1% de Azida en tampón de lavado; la Azida y el peróxido de hidrógeno (H₂O₂) se añaden justo antes de su uso.

Tampón de bloqueo: BSA al 5% en TBST (solución salina con tampón de tris más un 0.1% de Tween 20).

Anticuerpo primario: anticuerpo anti-fosfo-Akt humano producido en conejo (Cell Signaling 9271): dilución 1 x 250 en tampón de bloqueo.

Anticuerpo secundario: anticuerpo secundario de conejo producido en cabra conjugado con HRP (peroxidasa de rábano picante), solución patrón: Jackson ImmunoResearch (anti-HRP de conejo producido en cabra, #111-035-144) 1:1 diluida en glicerol, conservar a -20 °C. Solución de trabajo: dilución 1 x 2000 del patrón en tampón de bloqueo.

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

Solución de violeta de genciana: Patrón: violeta de genciana al 2.5% en metanol, filtrado y conservado a temperatura ambiente. Solución de trabajo: diluir el patrón 1:20 con PBS inmediatamente antes de su uso.

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

MÉTODOS:

Día 1:

Una placa TC (tratada con cultivo tisular) de 96 pocillos se recubrió con 10 µg/mL de poli-L-lisina a 37 °C durante 30 min, se lavó dos veces con PBS y se secó al aire durante 5 minutos antes de añadir las células. Se sembraron células Hela con una densidad de 10 000 células/pocillo y estas se privaron de nutrientes con 100 µL de medio de privación de

ES 2 399 319 T3

nutrientes que contenía Axl/Fc durante 24 h.

Día 2:

5 Las células se pretrataron con los compuestos de prueba añadiendo 100 µL de compuesto de prueba X2 al medio de privación de nutrientes sobre las células. Las células se incubaron a 37 °C durante 1 h antes de la estimulación.

10 Las células se estimularon mediante el cruce de anticuerpo Axl como se indica a continuación: se preparó una mezcla X5 de anticuerpo Axl 1.^o/2.^o (37.5 µg/mL de 1.^o/ 100 µg/mL de 2.^o) en medio de privación de nutrientes y se hizo oscilar a 4 °C con mezcla completa durante 1-2 horas para formar agregados. La mezcla resultante se calentó hasta 37 °C. Se añadieron 50 µL de agregado X5 de anticuerpo Axl 1.^o/2.^o a las células y estas se incubaron a 37 °C durante 5 min.

15 Después de 5 min de estimulación, la placa se invirtió para eliminar el medio y la placa se sacudió sobre papel absorbente. Se añadió formaldehído (al 4.0% en PBS, 100 µL) para fijar las células y estas se incubaron a temperatura ambiente durante 20 min sin agitación.

20 Las células se lavaron con un tampón de lavado de la placa para eliminar la solución de formaldehído. La placa se invirtió para eliminar el exceso del tampón de lavado y se sacudió sobre papel absorbente. Se añadió tampón de desactivación (100 µL) a cada pocillo y las células se incubaron a temperatura ambiente durante 20 minutos sin agitación.

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

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

30 Día 3:

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

35 El anticuerpo secundario se eliminó lavando las células con tampón de lavado X1 y con PBS X1 por lavado de placa. Se eliminó la PBS de la placa y se añadió el reactivo quimioluminiscente (80 µL: 40 µL de A y 40 µL de B) a cada pocillo a temperatura ambiente.

40 La quimioluminiscencia resultante se registró con un luminómetro en un periodo de 10 minutos para minimizar las variaciones de la intensidad de la señal. Después de registrar la quimioluminiscencia, las células se lavaron con tampón de lavado X1 y con PBS X1 por lavado de placa. La placa se sacudió sobre papel absorbente para eliminar el exceso de líquido de los pocillos y se secó al aire a temperatura ambiente durante 5 minutos.

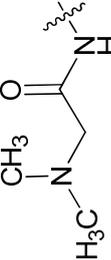
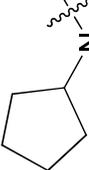
45 Se añadió solución de trabajo de violeta de genciana (60 µL) a cada pocillo y las células se incubaron a temperatura ambiente durante 30 min. Se eliminó la solución de violeta de genciana y los pocillos se enjuagaron con PBS, a continuación se lavaron con PBS (200 µL) X3 durante 5 minutos cada vez.

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

55 La absorbancia se registró a 590 nM en un fotospectrómetro Wallac. Las lecturas a 590 nM indicaron el número relativo de células en cada pocillo. A continuación, el número relativo de células se empleó para normalizar cada lectura de luminiscencia.

60 Los resultados de la capacidad de los compuestos de la invención para inhibir la actividad de Axl, cuando se evalúan en el ensayo anterior, se muestran en las tablas a continuación, donde el nivel de actividad (es decir, la CI₅₀) para cada compuesto se indica en cada tabla. Los números de los compuestos en las tablas se refieren a los compuestos descritos en la presente preparados mediante los métodos descritos en la presente:

Tabla 1

Comp. n.º	Nombre del compuesto	R ¹	Cl ₅₀
1	1-(1,4-etano-8-fenil-1,2,3,4-tetrahydro-1,5-naftiridin-6-il)-N ² -(6-amino-5,6,7,8-tetrahydroquinolin-3-il)-1H-1,2,4-triazol-3,5-diamina		A
3	1-(1,4-etano-8-fenil-1,2,3,4-tetrahydro-1,5-naftiridin-6-il)-N ² -(6-(((dimetil)amino)metil)carbonilamino]-5,6,7,8-tetrahydroquinolin-3-il)-1H-1,2,4-triazol-3,5-diamina		A
5	1-(1,4-etano-8-fenil-1,2,3,4-tetrahydro-1,5-naftiridin-6-il)-N ² -(6-(ciclopentilamino)-5,6,7,8-tetrahydroquinolin-3-il)-1H-1,2,4-triazol-3,5-diamina		A

Actividad Cl₅₀:
 A = < 1 µM
 B = de 1 a 10 µM
 C = de > 10 a 20 µM
 D = > 20 µM

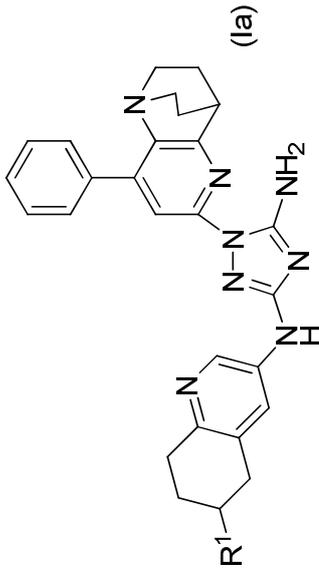
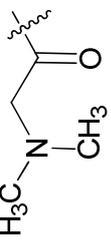
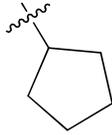


Tabla 2

Comp. n.º	Nombre del compuesto	R ²	Cl ₅₀
2	1-(1,4-etano-8-fenil-1,2,3,4-tetrahydro-1,5-naftiridin-6-il)-N ² -(5,6,7,8-tetrahydro-1,6-naftiridin-3-il)-1H-1,2,4-triazol-3,5-diamina		A
4	1-(1,4-etano-8-fenil-1,2,3,4-tetrahydro-1,5-naftiridin-6-il)-N ² -(6-(((dimetil)amino)metilcarbonyl)-5,6,7,8-tetrahydro-1,6-naftiridin-3-il)-1H-1,2,4-triazol-3,5-diamina		A
6	1-(1,4-etano-8-fenil-1,2,3,4-tetrahydro-1,5-naftiridin-6-il)-N ² -(6-(ciclopentil)-5,6,7,8-tetrahydro-1,6-naftiridin-3-il)-1H-1,2,4-triazol-3,5-diamina		A

Actividad Cl₅₀:
 A = < 1 µM
 B = de 1 a 10 µM
 C = de > 10 a 20 µM
 D = > 20 µM

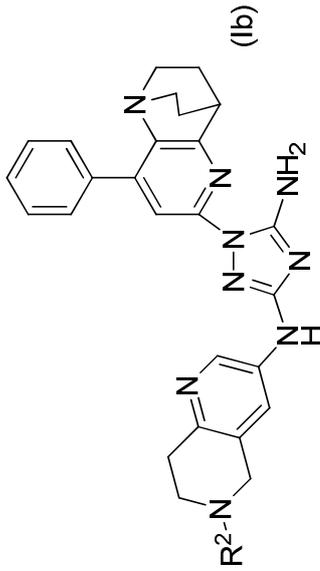


Tabla 3

Comp. n.º	Nombre del compuesto	B	R ⁶	Cl ₅₀
7	1-(6,9-etano-4-fenil-6,7,8,9-tetrahidro-5H-pirido[3,2-c]azepin-2-il)-N ² -(4-(4-(pirrolidin-1-il)piperidinil)-3-fluorofenil)-1H-1,2,4-triazol-3,5-diamina	-CH ₂ -	H	A
8	1-(1,4-etano-8-(4-fluorofenil)-1,2,3,4-tetrahidro-1,5-naftiridin-6-il)-N ² -(4-(4-(pirrolidin-1-il)piperidinil)-3-fluorofenil)-1H-1,2,4-triazol-3,5-diamina	Enlace directo	4-F	A
9	1-(1,4-etano-8-(3-fluorofenil)-1,2,3,4-tetrahidro-1,5-naftiridin-6-il)-N ² -(4-(4-(pirrolidin-1-il)piperidinil)-3-fluorofenil)-1H-1,2,4-triazol-3,5-diamina	Enlace directo	3-F	A
10	1-(1,4-etano-8-(3-trifluorometilfenil)-1,2,3,4-tetrahidro-1,5-naftiridin-6-il)-N ² -(4-(4-(pirrolidin-1-il)piperidinil)-3-fluorofenil)-1H-1,2,4-triazol-3,5-diamina	Enlace directo	3-CF ₃	A
11	1-(1,4-etano-8-(3-metoxifenil)-1,2,3,4-tetrahidro-1,5-naftiridin-6-il)-N ² -(4-(4-(pirrolidin-1-il)piperidinil)-3-fluorofenil)-1H-1,2,4-triazol-3,5-diamina	Enlace directo	3-OCH ₃	A
12	1-(1,4-etano-8-(2-metilfenil)-1,2,3,4-tetrahidro-1,5-naftiridin-6-il)-N ² -(4-(4-(pirrolidin-1-il)piperidinil)-3-fluorofenil)-1H-1,2,4-triazol-3,5-diamina	Enlace directo	2-CH ₃	A

Actividad Cl₅₀:
 A = < 1 µM
 B = de 1 a 10 µM
 C = de > 10 a 20 µM
 D = > 20 µM

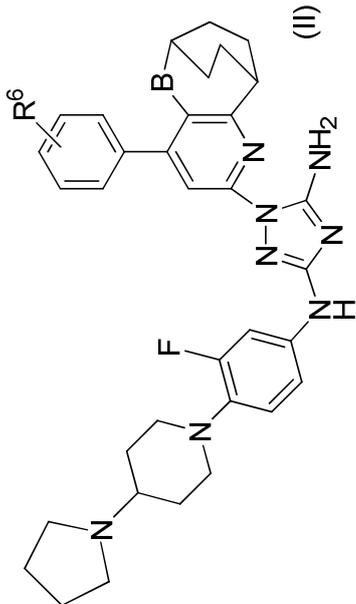


Tabla 4

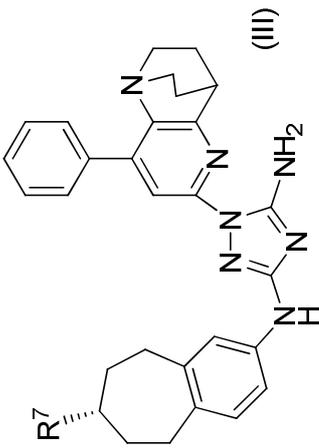
Comp. n.º	Nombre del compuesto	R ⁷	Cl ₅₀
	 <p>Actividad Cl₅₀: A = < 1 µM B = de 1 a 10 µM C = de > 10 a 20 µM D = > 20 µM</p>		
25	(7S)-1-(1,4-etano-8-fenil-1,2,3,4-tetrahidro-1,5-naftiridin-6-il)-N ² -(7-(<i>t</i> -butoxicarbonilamino)-6,7,8,9-tetrahidro-5H-benzo[7]anuleno-2-il)-1H-1,2,4-triazol-3,5-diamina		NA
26	(7S)-1-(1,4-etano-8-fenil-1,2,3,4-tetrahidro-1,5-naftiridin-6-il)-N ² -(7-amino-6,7,8,9-tetrahidro-5H-benzo[7]anuleno-2-il)-1H-1,2,4-triazol-3,5-diamina		A
35	(7S)-1-(1,4-etano-8-fenil-1,2,3,4-tetrahidro-1,5-naftiridin-6-il)-N ² -(7-(dietilamino)-6,7,8,9-tetrahidro-5H-benzo[7]anuleno-2-il)-1H-1,2,4-triazol-3,5-diamina		A
36	(7S)-1-(1,4-etano-8-fenil-1,2,3,4-tetrahidro-1,5-naftiridin-6-il)-N ² -(7-(dimetilamino)-6,7,8,9-tetrahidro-5H-benzo[7]anuleno-2-il)-1H-1,2,4-triazol-3,5-diamina		D
37	(7S)-1-(1,4-etano-8-fenil-1,2,3,4-tetrahidro-1,5-naftiridin-6-il)-N ² -(7-(isopropilamino)-6,7,8,9-tetrahidro-5H-benzo[7]anuleno-2-il)-1H-1,2,4-triazol-3,5-diamina		A

Tabla 4

Comp. n.º	Nombre del compuesto	R ⁷	Cl ₅₀
38	(7S)-1-(1,4-etano-8-fenil-1,2,3,4-tetrahydro-1,5-naftiridin-6-il)-N ² -(7-(ciclobutilamino)-6,7,8,9-tetrahydro-5H-benzo[7]anuleno-2-il)-1H-1,2,4-triazol-3,5-diamina		A
39	(7S)-1-(1,4-etano-8-fenil-1,2,3,4-tetrahydro-1,5-naftiridin-6-il)-N ² -(7-(dipropilamino)-6,7,8,9-tetrahydro-5H-benzo[7]anuleno-2-il)-1H-1,2,4-triazol-3,5-diamina		A
40	(7S)-1-(1,4-etano-8-fenil-1,2,3,4-tetrahydro-1,5-naftiridin-6-il)-N ² -(7-(isobutilamino)-6,7,8,9-tetrahydro-5H-benzo[7]anuleno-2-il)-1H-1,2,4-triazol-3,5-diamina		A
41	(7S)-1-(1,4-etano-8-fenil-1,2,3,4-tetrahydro-1,5-naftiridin-6-il)-N ² -(7-(diisobutilamino)-6,7,8,9-tetrahydro-5H-benzo[7]anuleno-2-il)-1H-1,2,4-triazol-3,5-diamina		A

Actividad Cl₅₀:
 A = < 1 µM
 B = de 1 a 10 µM
 C = de > 10 a 20 µM
 D = > 20 µM

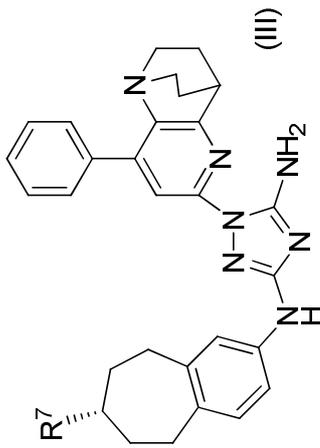
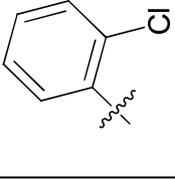
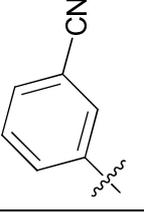
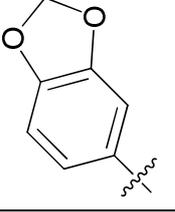


Tabla 5

Comp. n.º	Nombre del compuesto	R ⁸	Cl ₅₀
13	1-(4-cloro-5,8-etano-5,6,7,8-tetrahidroftalazin-1-il)-N ² -(4-(4-(pirrolidin-1-il)piperidini)-3-fluorofenil)-1H-1,2,4-triazol-3,5-diamina	Cl	A
15	1-(4-(2-clorofenil)-5,8-etano-5,6,7,8-tetrahidroftalazin-1-il)-N ² -(4-(4-(pirrolidin-1-il)piperidini)-3-fluorofenil)-1H-1,2,4-triazol-3,5-diamina		A
16	1-(4-(3-cianofenil)-5,8-etano-5,6,7,8-tetrahidroftalazin-1-il)-N ² -(4-(4-(pirrolidin-1-il)piperidini)-3-fluorofenil)-1H-1,2,4-triazol-3,5-diamina		A
17	1-(4-(benzo[d][1,3]dioxol-5-il)-5,8-etano-5,6,7,8-tetrahidroftalazin-1-il)-N ² -(4-(4-(pirrolidin-1-il)piperidini)-3-fluorofenil)-1H-1,2,4-triazol-3,5-diamina		A

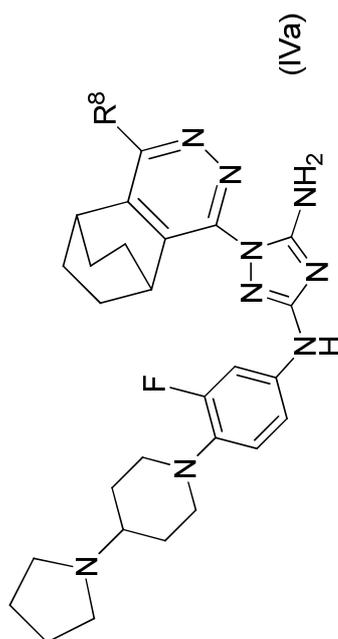


Tabla 5

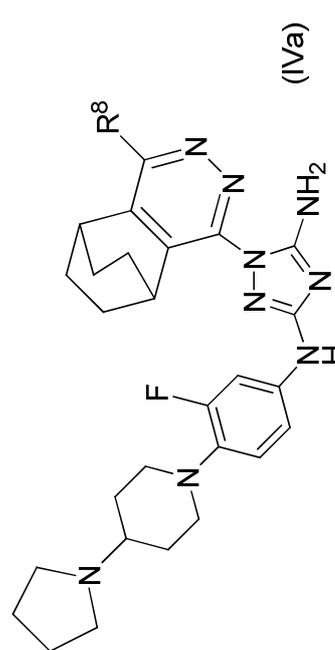
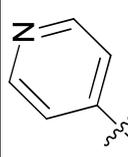
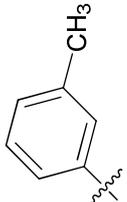
 <p style="text-align: right;">(IVa)</p>		Actividad Cl ₅₀ :	
		A = < 1 μM	
		B = de 1 a 10 μM	
		C = de > 10 a 20 μM	
		D = > 20 μM	
Comp. n.º	Nombre del compuesto	R ⁸	Cl ₅₀
18	1-(4-(piridin-4-il)-5,8-etano-5,6,7,8-tetrahidroftalazin-1-il)-N ² -(4-(4-(pirrolidin-1-il)piperidinil)-3-fluorofenil)-1H-1,2,4-triazol-3,5-diamina		A
19	1-(4-(3-metilfenil)-5,8-etano-5,6,7,8-tetrahidroftalazin-1-il)-N ² -(4-(4-(pirrolidin-1-il)piperidinil)-3-fluorofenil)-1H-1,2,4-triazol-3,5-diamina		B

Tabla 6

Comp. n.º	Nombre del compuesto	R ⁸	Cl ₅₀
14	1-(4-cloro-5,8-etano-5,6,7,8-tetrahidroftalazin-1-il)-N ² -(4-(4-(pirrolidin-1-il)piperidin-1-il)-3-fluorofenil)-1H-1,2,4-triazol-3,5-diamina	Cl	B

Actividad Cl₅₀:
 A = < 1 µM
 B = de 1 a 10 µM
 C = de > 10 a 20 µM
 D = > 20 µM

(IVb)

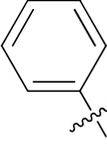
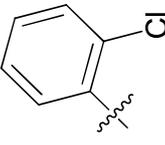
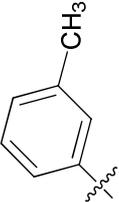
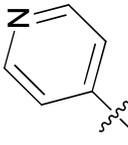
Tabla 7

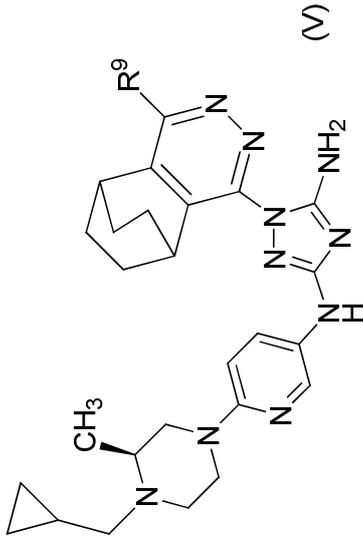
Comp. n.º	Nombre del compuesto	R ⁹	Cl ₅₀
20	(3S)-1-(4-cloro-5,8-etano-5,6,7,8-tetrahidroftalazin-1-il)-N ² -(6-(4-(ciclopropilmetil)-3-metilpiperazin-1-il)piridin-3-il)-1H-1,2,4-triazol-3,5-diamina	Cl	A

Actividad Cl₅₀:
 A = < 1 µM
 B = de 1 a 10 µM
 C = de > 10 a 20 µM
 D = > 20 µM

(V)

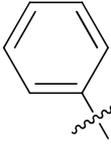
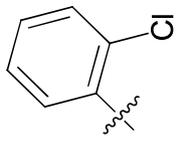
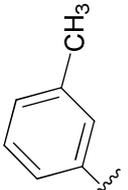
Tabla 7

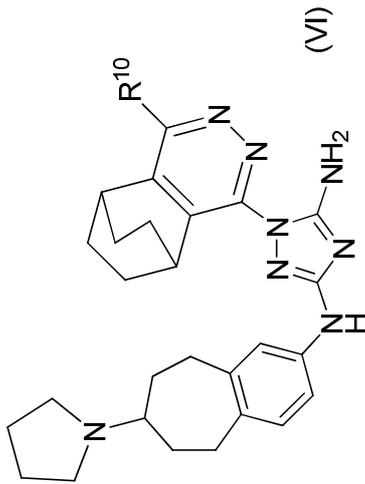
Comp. n.º	Nombre del compuesto	R ⁹	Cl ₅₀
21	(3S)-1-(4-fenil-5,8-etano-5,6,7,8-tetrahidroftalazin-1-il)-N ² -(6-(4-(ciclopropilmetil)-3-metilpiperazin-1-il)piridin-3-il)-1H-1,2,4-triazol-3,5-diamina		B
22	(3S)-1-(4-(2-clorofenil)-5,8-etano-5,6,7,8-tetrahidroftalazin-1-il)-N ² -(6-(4-(ciclopropilmetil)-3-metilpiperazin-1-il)piridin-3-il)-1H-1,2,4-triazol-3,5-diamina		A
23	(3S)-1-(4-(3-metilfenil)-5,8-etano-5,6,7,8-tetrahidroftalazin-1-il)-N ² -(6-(4-(ciclopropilmetil)-3-metilpiperazin-1-il)piridin-3-il)-1H-1,2,4-triazol-3,5-diamina		B
24	(3S)-1-(4-(piridin-4-il)-5,8-etano-5,6,7,8-tetrahidroftalazin-1-il)-N ² -(6-(4-(ciclopropilmetil)-3-metilpiperazin-1-il)piridin-3-il)-1H-1,2,4-triazol-3,5-diamina		B



Actividad Cl₅₀:
 A = < 1 µM
 B = de 1 a 10 µM
 C = de > 10 a 20 µM
 D = > 20 µM

Tabla 8

Comp. n.º	Nombre del compuesto	R ¹⁰	Cl ₅₀
27	1-(4-cloro-5,8-etano-5,6,7,8-tetrahidroftalazin-1-il)-N ² -(7-(pirrolidin-1-il)-6,7,8,9-tetrahidro-5H-benzo[7]anuleno-2-il)-1H-1,2,4-triazol-3,5-diamina	Cl	A
28	1-(4-fenil-5,8-etano-5,6,7,8-tetrahidroftalazin-1-il)-N ² -(7-(pirrolidin-1-il)-6,7,8,9-tetrahidro-5H-benzo[7]anuleno-2-il)-1H-1,2,4-triazol-3,5-diamina		A
29	1-(4-(2-clorofenil)-5,8-etano-5,6,7,8-tetrahidroftalazin-1-il)-N ² -(7-(pirrolidin-1-il)-6,7,8,9-tetrahidro-5H-benzo[7]anuleno-2-il)-1H-1,2,4-triazol-3,5-diamina		A
30	1-(4-(3-metilfenil)-5,8-etano-5,6,7,8-tetrahidroftalazin-1-il)-N ² -(7-(pirrolidin-1-il)-6,7,8,9-tetrahidro-5H-benzo[7]anuleno-2-il)-1H-1,2,4-triazol-3,5-diamina		A

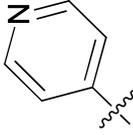


Actividad Cl₅₀:
 A = < 1 µM
 B = de 1 a 10 µM
 C = de > 10 a 20 µM
 D = > 20 µM

Tabla 8

<p>Actividad Cl₅₀: A = < 1 µM B = de 1 a 10 µM C = de > 10 a 20 µM D = > 20 µM</p>			
Comp. n.º	Nombre del compuesto	R ¹⁰	Cl ₅₀
	<p>(VI)</p>		
31	1-(4-(3-cianofenil)-5,8-etano-5,6,7,8-tetrahidroftalazin-1-il)-N ³ -(7-(pirrolidin-1-il)-6,7,8,9-tetrahidro-5H-benzo[7]anuleno-2-il)-1H-1,2,4-triazol-3,5-diamina		A
32	1-(4-(2-etoxi-5-metilfenil)-5,8-etano-5,6,7,8-tetrahidroftalazin-1-il)-N ³ -(7-(pirrolidin-1-il)-6,7,8,9-tetrahidro-5H-benzo[7]anuleno-2-il)-1H-1,2,4-triazol-3,5-diamina		B
33	1-(4-(4-fluoro-2-metilfenil)-5,8-etano-5,6,7,8-tetrahidroftalazin-1-il)-N ³ -(7-(pirrolidin-1-il)-6,7,8,9-tetrahidro-5H-benzo[7]anuleno-2-il)-1H-1,2,4-triazol-3,5-diamina		A

Tabla 8

Comp. n.º	Nombre del compuesto	R ¹⁰	Cl ₅₀
34	1-(4-(piridin-4-il)-5,8-etano-5,6,7,8-tetrahidroftalazin-1-il)-N ² -(7-(pirrolidin-1-il)-6,7,8,9-tetrahidro-5H-benzo[7]januleno-2-il)-1H-1,2,4-triazol-3,5-diamina		A

Actividad Cl₅₀:

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

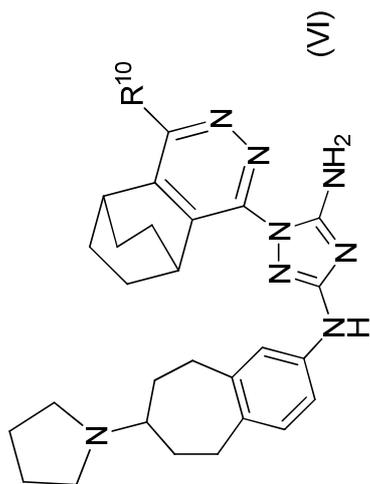
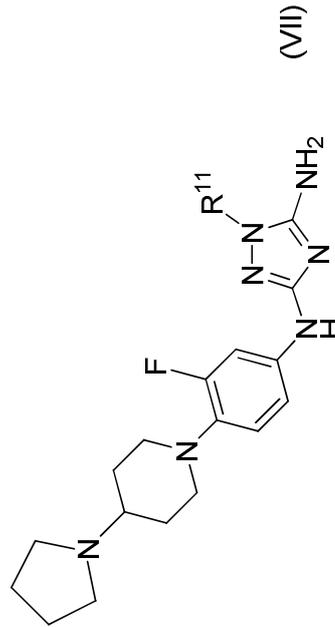
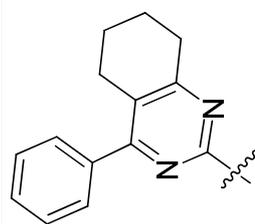
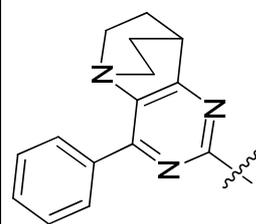


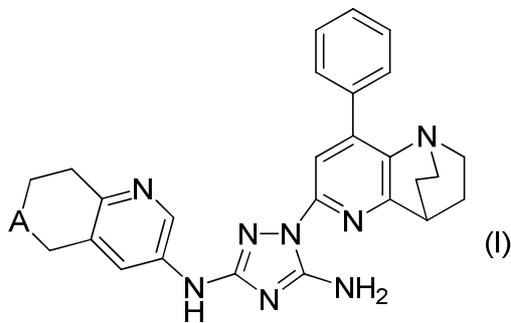
Tabla 9

 <p style="text-align: right;">(VII)</p>		Actividad Cl ₅₀ :	
		A = < 1 μM B = de 1 a 10 μM C = de > 10 a 20 μM D = > 20 μM	
Comp. n.º	Nombre del compuesto	R ¹¹	Cl ₅₀
42	1-(4-fenil-5,6,7,8-tetrahydroquinazolin-2-il)-N ² -(4-(4-(pirrolidin-1-il)piperidinil)-3-fluorofenil)-1H-1,2,4-triazol-3,5-diamina		A
43	1-(5,8-etano-4-fenil-5,6,7,8-tetrahidropirido[3,2-d]pirimidin-2-il)-N ² -(4-(4-(pirrolidin-1-il)piperidinil)-3-fluorofenil)-1H-1,2,4-triazol-3,5-diamina		A

REIVINDICACIONES

1. Un compuesto de fórmula (I):

5



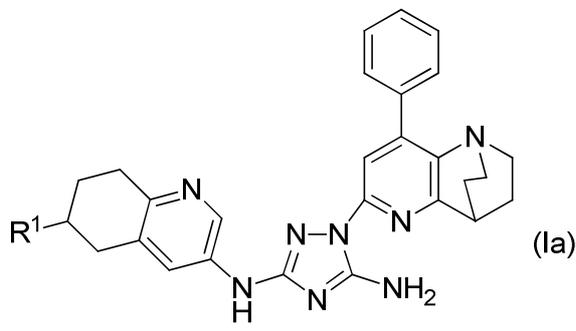
donde:

A es $-C(R^1)(H)-$ o $-N(R^2)-$;

- 10 R^1 se selecciona del grupo constituido por $-N(R^3)R^4$ y $-N(R^3)C(O)-R^5-N(R^3)R^4$;
 R^2 se selecciona del grupo constituido por hidrógeno, cicloalquilo y $-C(O)-R^5-N(R^3)R^4$; y
 cada R^3 y R^4 se selecciona independientemente del grupo constituido por hidrógeno y alquilo;
 como un estereoisómero aislado o una de sus mezclas, o como una de sus sales farmacéuticamente aceptables,
 donde "cicloalquilo" se refiere a un radical hidrocarbonado monocíclico o policíclico no aromático estable constituido
 15 solamente por átomos de carbono e hidrógeno que tiene de tres a quince átomos de carbono; y
 "alquilo" se refiere a un radical de cadena hidrocarbonada lineal o ramificada constituido solamente por átomos de
 carbono e hidrógeno, que no contiene ninguna insaturación y que tiene de uno a doce átomos de carbono.

2. El compuesto de la reivindicación 1 de acuerdo con la fórmula (Ia):

20

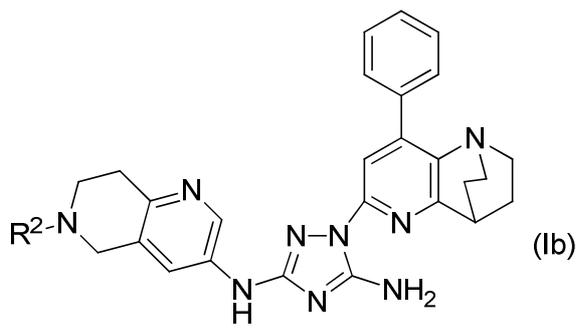


donde:

- 25 R^1 se selecciona del grupo constituido por $-N(R^3)R^4$ y $-N(R^3)C(O)-R^5-N(R^3)R^4$; y
 cada R^3 y R^4 se selecciona independientemente del grupo constituido por hidrógeno y alquilo;
 como un estereoisómero aislado o una de sus mezclas, o como una de sus sales farmacéuticamente aceptables.

3. El compuesto de la reivindicación 1 de acuerdo con la fórmula (Ib):

30



donde:

R^2 se selecciona del grupo constituido por hidrógeno, cicloalquilo y $-C(O)-R^5-N(R^3)R^4$; y

cada R^3 y R^4 se selecciona independientemente del grupo constituido por hidrógeno y alquilo;

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

5 donde "cicloalquilo" se refiere a un radical hidrocarbonado monocíclico o policíclico no aromático estable constituido solamente por átomos de carbono e hidrógeno que tiene de tres a quince átomos de carbono; y

"alquilo" se refiere a un radical de cadena hidrocarbonada lineal o ramificada constituido solamente por átomos de carbono e hidrógeno, que no contiene ninguna insaturación y que tiene de uno a doce átomos de carbono.

10 4. El compuesto de la reivindicación 1 seleccionado del grupo constituido por:

1-(1,4-etano-8-fenil-1,2,3,4-tetrahydro-1,5-naftiridin-6-il)- N^3 -(6-amino-5,6,7,8-tetrahydroquinolin-3-il)-1*H*-1,2,4-triazol-3,5-diamina;

1-(1,4-etano-8-fenil-1,2,3,4-tetrahydro-1,5-naftiridin-6-il)- N^3 -(6-(((dimetil)amino)metil)carbonilamino)-5,6,7,8-tetrahydroquinolin-3-il)-1*H*-1,2,4-triazol-3,5-diamina;

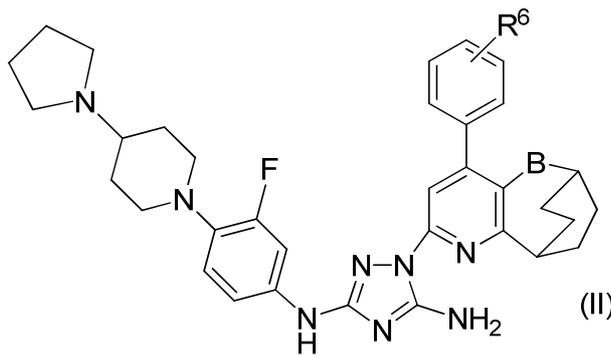
15 1-(1,4-etano-8-fenil-1,2,3,4-tetrahydro-1,5-naftiridin-6-il)- N^3 -(6-(ciclopentilamino)-5,6,7,8-tetrahydroquinolin-3-il)-1*H*-1,2,4-triazol-3,5-diamina;

1-(1,4-etano-8-fenil-1,2,3,4-tetrahydro-1,5-naftiridin-6-il)- N^3 -(5,6,7,8-tetrahydro-1,6-naftiridin-3-il)-1*H*-1,2,4-triazol-3,5-diamina;

20 1-(1,4-etano-8-fenil-1,2,3,4-tetrahydro-1,5-naftiridin-6-il)- N^3 -(6-(((dimetil)amino)metilcarbonil)-5,6,7,8-tetrahydro-1,6-naftiridin-3-il)-1*H*-1,2,4-triazol-3,5-diamina;

1-(1,4-etano-8-fenil-1,2,3,4-tetrahydro-1,5-naftiridin-6-il)- N^3 -(6-(ciclopentil)-5,6,7,8-tetrahydro-1,6-naftiridin-3-il)-1*H*-1,2,4-triazol-3,5-diamina.

25 5. Un compuesto de fórmula (II):



donde:

B es un enlace directo o $-CH_2-$; y

30 R^6 se selecciona del grupo constituido por hidrógeno, halo, haloalquilo, alcoxi o alquilo;

como un estereoisómero aislado o una de sus mezclas, o como una de sus sales farmacéuticamente aceptables; siempre que el compuesto de fórmula (I) no sea 1-(1,4-etano-8-fenil-1,2,3,4-tetrahydro-1,5-naftiridin-6-il)- N^3 -(3-fluoro-4-(4-(pirrolidin-1-il)piperidin-1-il)fenil)-1*H*-1,2,4-triazol-3,5-diamina,

35 donde "alquilo" se refiere a un radical de cadena hidrocarbonada lineal o ramificada constituido solamente por átomos de carbono e hidrógeno, que no contiene ninguna insaturación y que tiene de uno a doce átomos de carbono;

"haloalquilo" se refiere a un radical alquilo que está sustituido con uno o más radicales halo; y

"alcoxi" se refiere a un radical de fórmula $-OR_a$, donde R_a es un radical alquilo que contiene de uno a doce átomos de carbono.

40

6. El compuesto de la reivindicación 5 seleccionado del grupo constituido por:

1-(6,9-etano-4-fenil-6,7,8,9-tetrahydro-5*H*-pirido[3,2-*c*]azepin-2-il)- N^3 -(4-(4-(pirrolidin-1-il)piperidinil)-3-fluorofenil)-1*H*-1,2,4-triazol-3,5-diamina;

45 1-(1,4-etano-8-(4-fluorofenil)-1,2,3,4-tetrahydro-1,5-naftiridin-6-il)- N^3 -(4-(4-(pirrolidin-1-il)piperidinil)-3-fluorofenil)-1*H*-1,2,4-triazol-3,5-diamina;

1-(1,4-etano-8-(3-fluorofenil)-1,2,3,4-tetrahydro-1,5-naftiridin-6-il)- N^3 -(4-(4-(pirrolidin-1-il)piperidinil)-3-fluorofenil)-1*H*-1,2,4-triazol-3,5-diamina;

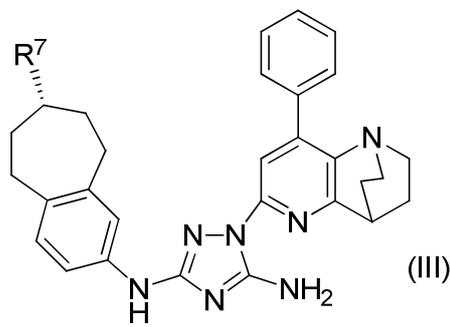
1-(1,4-etano-8-(3-trifluorometilfenil)-1,2,3,4-tetrahydro-1,5-naftiridin-6-il)- N^3 -(4-(4-(pirrolidin-1-il)piperidinil)-3-fluorofenil)-1*H*-1,2,4-triazol-3,5-diamina;

50 1-(1,4-etano-8-(3-metoxifenil)-1,2,3,4-tetrahydro-1,5-naftiridin-6-il)- N^3 -(4-(4-(pirrolidin-1-il)piperidinil)-3-fluorofenil)-1*H*-1,2,4-triazol-3,5-diamina; y

1-(1,4-etano-8-(2-metilfenil)-1,2,3,4-tetrahydro-1,5-naftiridin-6-il)- N^3 -(4-(4-(pirrolidin-1-il)piperidinil)-3-fluorofenil)-1*H*-

1,2,4-triazol-3,5-diamina.

7. Un compuesto de fórmula (III):



5

donde:

R⁷ se selecciona del grupo constituido por -N(R¹²)R¹³ y -N(R¹²)C(O)OR¹³; y

cada R¹² y R¹³ se selecciona del grupo constituido por hidrógeno, alquilo y cicloalquilo;

como un estereoisómero aislado o una de sus mezclas, o como una de sus sales farmacéuticamente aceptables, donde "cicloalquilo" se refiere a un radical hidrocarbonado monocíclico o policíclico no aromático estable constituido solamente por átomos de carbono e hidrógeno que tiene de tres a quince átomos de carbono; y "alquilo" se refiere a un radical de cadena hidrocarbonada lineal o ramificada constituido solamente por átomos de carbono e hidrógeno, que no contiene ninguna insaturación y que tiene de uno a doce átomos de carbono.

15

8. El compuesto de la reivindicación 7 seleccionado del grupo constituido por:

(7S)-1-(1,4-etano-8-fenil-1,2,3,4-tetrahidro-1,5-naftiridin-6-il)-N³-(7-(*t*-butoxicarbonilamino)-6,7,8,9-tetrahidro-5H-benzo[7]anuleno-2-il)-1H-1,2,4-triazol-3,5-diamina;

(7S)-1-(1,4-etano-8-fenil-1,2,3,4-tetrahidro-1,5-naftiridin-6-il)-N³-(7-(diethylamino)-6,7,8,9-tetrahidro-5H-

benzo[7]anuleno-2-il)-1H-1,2,4-triazol-3,5-diamina;

(7S)-1-(1,4-etano-8-fenil-1,2,3,4-tetrahidro-1,5-naftiridin-6-il)-N³-(7-(dimetilamino)-6,7,8,9-tetrahidro-5H-benzo[7]anuleno-2-il)-1H-1,2,4-triazol-3,5-diamina;

(7S)-1-(1,4-etano-8-fenil-1,2,3,4-tetrahidro-1,5-naftiridin-6-il)-N³-(7-(isopropilamino)-6,7,8,9-tetrahidro-5H-benzo[7]anuleno-2-il)-1H-1,2,4-triazol-3,5-diamina;

(7S)-1-(1,4-etano-8-fenil-1,2,3,4-tetrahidro-1,5-naftiridin-6-il)-N³-(7-(ciclobutilamino)-6,7,8,9-tetrahidro-5H-benzo[7]anuleno-2-il)-1H-1,2,4-triazol-3,5-diamina;

(7S)-1-(1,4-etano-8-fenil-1,2,3,4-tetrahidro-1,5-naftiridin-6-il)-N³-(7-(dipropilamino)-6,7,8,9-tetrahidro-5H-benzo[7]anuleno-2-il)-1H-1,2,4-triazol-3,5-diamina;

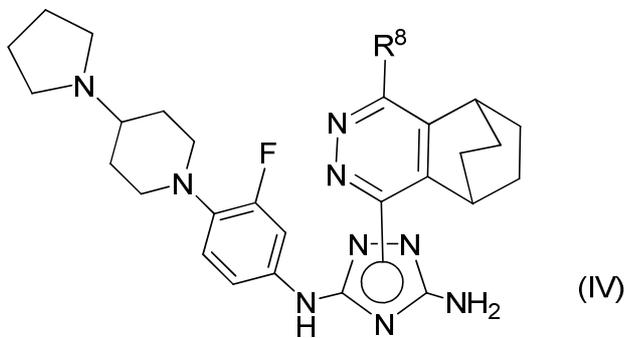
(7S)-1-(1,4-etano-8-fenil-1,2,3,4-tetrahidro-1,5-naftiridin-6-il)-N³-(7-(isobutilamino)-6,7,8,9-tetrahidro-5H-benzo[7]anuleno-2-il)-1H-1,2,4-triazol-3,5-diamina; y

(7S)-1-(1,4-etano-8-fenil-1,2,3,4-tetrahidro-1,5-naftiridin-6-il)-N³-(7-(diisobutilamino)-6,7,8,9-tetrahidro-5H-benzo[7]anuleno-2-il)-1H-1,2,4-triazol-3,5-diamina.

30

9. Un compuesto de fórmula (IV):

35



donde:

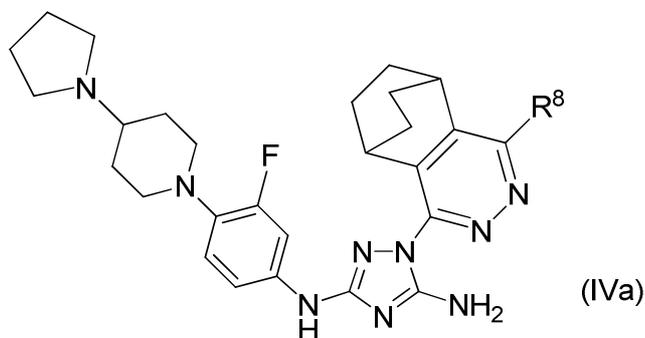
R⁸ se selecciona del grupo constituido por halo, piridinilo, benzodioxolilo y fenilo opcionalmente sustituido con un sustituyente seleccionado del grupo constituido por ciano y alquilo;

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

40

donde "alquilo" se refiere a un radical de cadena hidrocarbonada lineal o ramificada constituido solamente por átomos de carbono e hidrógeno, que no contiene ninguna insaturación y que tiene de uno a doce átomos de carbono.

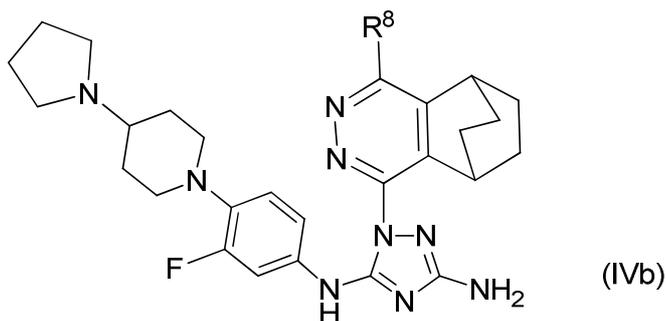
5 10. El compuesto de la reivindicación 9 que tiene la siguiente fórmula (IVa):



donde:

10 R^8 se selecciona del grupo constituido por halo, piridinilo, benzodioxolilo y fenilo opcionalmente sustituido con un sustituyente seleccionado del grupo constituido por ciano y alquilo; como un estereoisómero aislado o una de sus mezclas, o como una de sus sales farmacéuticamente aceptables.

11. El compuesto de la reivindicación 9 que tiene la siguiente fórmula (IVb):



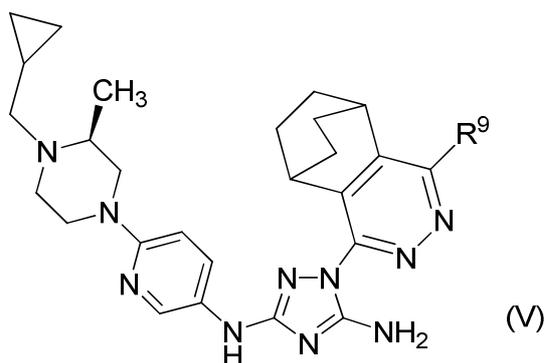
donde:

20 R^8 se selecciona del grupo constituido por halo, piridinilo, benzodioxolilo y fenilo opcionalmente sustituido con un sustituyente seleccionado del grupo constituido por ciano y alquilo; como un estereoisómero aislado o una de sus mezclas, o como una de sus sales farmacéuticamente aceptables.

12. El compuesto de la reivindicación 9 seleccionado del grupo constituido por:

- 25 1-(4-cloro-5,8-etano-5,6,7,8-tetrahydroftalazin-1-il)- N^3 -(4-(4-(pirrolidin-1-il)piperidinil)-3-fluorofenil)-1*H*-1,2,4-triazol-3,5-diamina;
- 1-(4-(2-clorofenil)-5,8-etano-5,6,7,8-tetrahydroftalazin-1-il)- N^3 -(4-(4-(pirrolidin-1-il)piperidinil)-3-fluorofenil)-1*H*-1,2,4-triazol-3,5-diamina;
- 1-(4-(3-cianofenil)-5,8-etano-5,6,7,8-tetrahydroftalazin-1-il)- N^3 -(4-(4-(pirrolidin-1-il)piperidinil)-3-fluorofenil)-1*H*-1,2,4-triazol-3,5-diamina;
- 30 1-(4-(benzo[d][1,3]dioxol-5-il)-5,8-etano-5,6,7,8-tetrahydroftalazin-1-il)- N^3 -(4-(4-(pirrolidin-1-il)piperidinil)-3-fluorofenil)-1*H*-1,2,4-triazol-3,5-diamina;
- 1-(4-(piridin-4-il)-5,8-etano-5,6,7,8-tetrahydroftalazin-1-il)- N^3 -(4-(4-(pirrolidin-1-il)piperidinil)-3-fluorofenil)-1*H*-1,2,4-triazol-3,5-diamina;
- 1-(4-(3-metilfenil)-5,8-etano-5,6,7,8-tetrahydroftalazin-1-il)- N^3 -(4-(4-(pirrolidin-1-il)piperidinil)-3-fluorofenil)-1*H*-1,2,4-triazol-3,5-diamina; y
- 35 1-(4-cloro-5,8-etano-5,6,7,8-tetrahydroftalazin-1-il)- N^5 -(4-(4-(pirrolidin-1-il)piperidinil)-3-fluorofenil)-1*H*-1,2,4-triazol-3,5-diamina.

13. Un compuesto de fórmula (V):



donde:

R⁹ se selecciona del grupo constituido por halo, piridinilo y fenilo opcionalmente sustituido con un sustituyente seleccionado del grupo constituido por halo y alquilo; como un estereoisómero aislado o una de sus mezclas, o como una de sus sales farmacéuticamente aceptables, donde "alquilo" se refiere a un radical de cadena hidrocarbonada lineal o ramificada constituido solamente por átomos de carbono e hidrógeno, que no contiene ninguna insaturación y que tiene de uno a doce átomos de carbono.

14. El compuesto de la reivindicación 13 seleccionado del grupo constituido por:

(3S)-1-(4-cloro-5,8-etano-5,6,7,8-tetrahydrofthalazin-1-il)-N³-(6-(4-(ciclopropilmetil)-3-metilpiperazin-1-il)piridin-3-il)-1H-1,2,4-triazol-3,5-diamina;

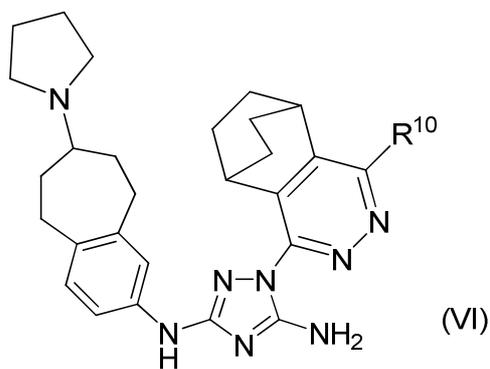
(3S)-1-(4-fenil-5,8-etano-5,6,7,8-tetrahydrofthalazin-1-il)-N³-(6-(4-(ciclopropilmetil)-3-metilpiperazin-1-il)piridin-3-il)-1H-1,2,4-triazol-3,5-diamina;

(3S)-1-(4-(2-clorofenil)-5,8-etano-5,6,7,8-tetrahydrofthalazin-1-il)-N³-(6-(4-(ciclopropilmetil)-3-metilpiperazin-1-il)piridin-3-il)-1H-1,2,4-triazol-3,5-diamina;

(3S)-1-(4-(3-metilfenil)-5,8-etano-5,6,7,8-tetrahydrofthalazin-1-il)-N³-(6-(4-(ciclopropilmetil)-3-metilpiperazin-1-il)piridin-3-il)-1H-1,2,4-triazol-3,5-diamina; y

(3S)-1-(4-(piridin-4-il)-5,8-etano-5,6,7,8-tetrahydrofthalazin-1-il)-N³-(6-(4-(ciclopropilmetil)-3-metilpiperazin-1-il)piridin-3-il)-1H-1,2,4-triazol-3,5-diamina.

15. Un compuesto de fórmula (VI):



donde:

R¹⁰ se selecciona del grupo constituido por halo, piridinilo y fenilo opcionalmente sustituido con uno o más sustituyentes seleccionados del grupo constituido por halo, ciano, alcoxi y alquilo; como un estereoisómero aislado o una de sus mezclas, o como una de sus sales farmacéuticamente aceptables, donde "alquilo" se refiere a un radical de cadena hidrocarbonada lineal o ramificada constituido solamente por átomos de carbono e hidrógeno, que no contiene ninguna insaturación y que tiene de uno a doce átomos de carbono;

"haloalquilo" se refiere a un radical alquilo que está sustituido con uno o más radicales halo; y

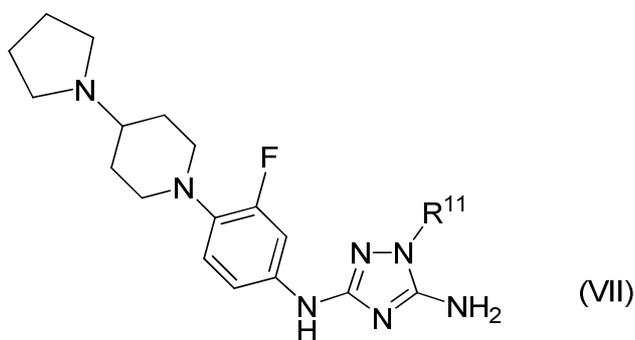
"alcoxi" se refiere a un radical de fórmula -OR_a, donde R_a es un radical alquilo que contiene de uno a doce átomos de carbono.

16. El compuesto de la reivindicación 15 seleccionado del grupo constituido por:

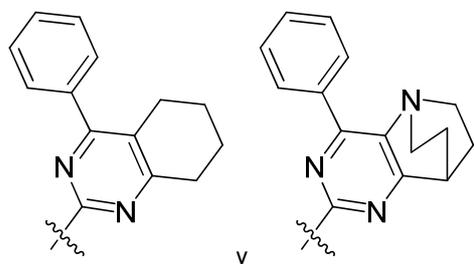
1-(4-cloro-5,8-etano-5,6,7,8-tetrahydrofthalazin-1-il)-N³-(7-(pirrolidin-1-il)-6,7,8,9-tetrahydro-5H-benzo[7]anuleno-2-il)-

- 1 *H*-1,2,4-triazol-3,5-diamina;
 1-(4-fenil-5,8-etano-5,6,7,8-tetrahydroftalazin-1-il)-*N*^β-(7-(pirrolidin-1-il)-6,7,8,9-tetrahidro-5*H*-benzo[7]anuleno-2-il)-1 *H*-1,2,4-triazol-3,5-diamina;
 5 1-(4-(2-clorofenil)-5,8-etano-5,6,7,8-tetrahydroftalazin-1-il)-*N*^β-(7-(pirrolidin-1-il)-6,7,8,9-tetrahidro-5*H*-benzo[7]anuleno-2-il)-1 *H*-1,2,4-triazol-3,5-diamina;
 1-(4-(3-metilfenil)-5,8-etano-5,6,7,8-tetrahydroftalazin-1-il)-*N*^β-(7-(pirrolidin-1-il)-6,7,8,9-tetrahidro-5*H*-benzo[7]anuleno-2-il)-1 *H*-1,2,4-triazol-3,5-diamina;
 1-(4-(3-cianofenil)-5,8-etano-5,6,7,8-tetrahydroftalazin-1-il)-*N*^β-(7-(pirrolidin-1-il)-6,7,8,9-tetrahidro-5*H*-benzo[7]anuleno-2-il)-1 *H*-1,2,4-triazol-3,5-diamina;
 10 1-(4-(2-etoxi-5-metilfenil)-5,8-etano-5,6,7,8-tetrahydroftalazin-1-il)-*N*^β-(7-(pirrolidin-1-il)-6,7,8,9-tetrahidro-5*H*-benzo[7]anuleno-2-il)-1 *H*-1,2,4-triazol-3,5-diamina;
 1-(4-(4-fluoro-2-metilfenil)-5,8-etano-5,6,7,8-tetrahydroftalazin-1-il)-*N*^β-(7-(pirrolidin-1-il)-6,7,8,9-tetrahidro-5*H*-benzo[7]anuleno-2-il)-1 *H*-1,2,4-triazol-3,5-diamina; y
 15 1-(4-(piridin-4-il)-5,8-etano-5,6,7,8-tetrahydroftalazin-1-il)-*N*^β-(7-(pirrolidin-1-il)-6,7,8,9-tetrahidro-5*H*-benzo[7]anuleno-2-il)-1 *H*-1,2,4-triazol-3,5-diamina.

17. Un compuesto de fórmula (VII):



- 20 donde:
 R¹¹ se selecciona del grupo constituido por:



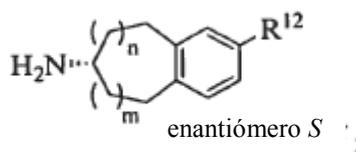
- 25 como un estereoisómero aislado o una de sus mezclas, o como una de sus sales farmacéuticamente aceptables.

18. El compuesto de la reivindicación 17 seleccionado del grupo constituido por:
 30 1-(4-fenil-5,6,7,8-tetrahydroquinazolin-2-il)-*N*^β-(4-(4-(pirrolidin-1-il)piperidinil)-3-fluorofenil)-1 *H*-1,2,4-triazol-3,5-diamina; y
 1-(5,8-etano-4-fenil-5,6,7,8-tetrahidropirido[3,2-*d*]pirimidin-2-il)-*N*^β-(4-(4-(pirrolidin-1-il)piperidinil)-3-fluorofenil)-1 *H*-1,2,4-triazol-3,5-diamina.

19. Una composición farmacéutica que comprende un excipiente farmacéuticamente aceptable y una cantidad terapéuticamente eficaz de un compuesto de cualquiera de las reivindicaciones 1 a 18, como un estereoisómero aislado o una de sus mezclas, o como una de sus sales farmacéuticamente aceptables.

20. Un compuesto de cualquiera de las reivindicaciones 1 a 18, como un estereoisómero aislado o una de sus mezclas, o como una de sus sales farmacéuticamente aceptables, o una composición farmacéutica de la reivindicación 19 para emplear en el tratamiento de una enfermedad o afección asociada con la actividad de Axl en un mamífero.

21. Un método para preparar un compuesto de fórmula (III) de la reivindicación 7 o de fórmula (VI) de la reivindicación 15, que comprende el paso de preparar un enantiómero *S* con la siguiente fórmula:

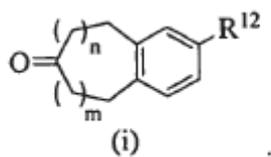


donde n y m son, cada una de ellas, 1;

R¹² es nitro, halo o -C(O)OR¹⁶; y

R¹⁶ es hidrógeno o alquilo;

5 donde el paso de preparar el enantiómero S comprende tratar un compuesto de fórmula (i):



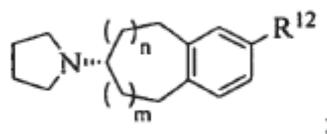
donde n y m son, cada una de ellas, 1;

10 R¹² es nitro, halo o -C(O)OR¹⁶; y

R¹⁶ es hidrógeno o alquilo, alqueno, aralquilo opcionalmente sustituido, cicloalquilo opcionalmente sustituido, cicloalquilalquilo opcionalmente sustituido y heteroarilo opcionalmente sustituido;

con una molécula dadora de amino en presencia de una cantidad catalítica de una transaminasa específica S en condiciones adecuadas para formar el enantiómero S.

15 22. El método de la reivindicación 21, donde el enantiómero S formado se trata adicionalmente con 1,4-dibromobutano en condiciones adecuadas de alquilación para formar el siguiente compuesto:



20 donde n y m son, cada una de ellas, 1;

R¹² es nitro, halo o -C(O)OR¹⁶; y

R¹⁶ es hidrógeno o alquilo.

25 23. El compuesto de la reivindicación 8, a saber, (7S)-1-(1,4-etano-8-fenil-1,2,3,4-tetrahidro-1,5-naftiridin-6-il)-N²-(7-(dietilamino)-6,7,8,9-tetrahidro-5H-benzo[7]anuleno-2-il)-1H-1,2,4-triazol-3,5-diamina, como un estereoisómero aislado o una de sus mezclas, o como una de sus sales farmacéuticamente aceptables.

30 24. El compuesto de la reivindicación 8, a saber, (7S)-1-(1,4-etano-8-fenil-1,2,3,4-tetrahidro-1,5-naftiridin-6-il)-N²-(7-(isopropilamino)-6,7,8,9-tetrahidro-5H-benzo[7]anuleno-2-il)-1H-1,2,4-triazol-3,5-diamina, como un estereoisómero aislado o una de sus mezclas, o como una de sus sales farmacéuticamente aceptables.

35 25. El compuesto de la reivindicación 8, a saber, (7S)-1-(1,4-etano-8-fenil-1,2,3,4-tetrahidro-1,5-naftiridin-6-il)-N²-(7-(dipropilamino)-6,7,8,9-tetrahidro-5H-benzo[7]anuleno-2-il)-1H-1,2,4-triazol-3,5-diamina, como un estereoisómero aislado o una de sus mezclas, o como una de sus sales farmacéuticamente aceptables.

40 26. Una composición farmacéutica que comprende un excipiente farmacéuticamente aceptable y una cantidad terapéuticamente eficaz de un compuesto de cualquiera de las reivindicaciones 23 a 25, como un estereoisómero aislado o una de sus mezclas, o como una de sus sales farmacéuticamente aceptables.

27. Un compuesto de cualquiera de las reivindicaciones 23 a 25, como un estereoisómero aislado o una de sus mezclas, o como una de sus sales farmacéuticamente aceptables, para emplear en el tratamiento de una enfermedad o afección asociada con la actividad de Axl en un mamífero.