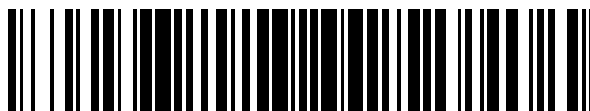


19



OFICINA ESPAÑOLA DE  
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA



11 Número de publicación: **2 460 894**

51 Int. Cl.:

<b>C07D 403/04</b>	(2006.01)	<b>C07D 417/14</b>	(2006.01)
<b>C07D 403/14</b>	(2006.01)	<b>C07D 451/04</b>	(2006.01)
<b>C07D 471/18</b>	(2006.01)	<b>C07D 471/04</b>	(2006.01)
<b>C07D 491/14</b>	(2006.01)	<b>C07D 487/04</b>	(2006.01)
<b>A61K 31/4196</b>	(2006.01)	<b>C07D 487/10</b>	(2006.01)
<b>A61P 19/00</b>	(2006.01)	<b>C07D 491/04</b>	(2006.01)
<b>A61P 35/00</b>	(2006.01)	<b>C07D 491/20</b>	(2006.01)
<b>C07D 401/14</b>	(2006.01)	<b>C07D 495/04</b>	(2006.01)
<b>C07D 405/14</b>	(2006.01)	<b>C07D 519/00</b>	(2006.01)
<b>C07D 417/04</b>	(2006.01)		

12

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

96 Fecha de presentación y número de la solicitud europea: **29.12.2007 E 07870107 (5)**

97 Fecha y número de publicación de la concesión europea: **29.01.2014 EP 2078010**

54 Título: **Triazoles sustituidos con heteroarilo policíclico útiles como inhibidores de Axl**

30 Prioridad:

**29.12.2006 US 882850 P**  
**16.03.2007 US 895400 P**  
**07.09.2007 US 970931 P**

45 Fecha de publicación y mención en BOPI de la traducción de la patente:  
**14.05.2014**

73 Titular/es:

**RIGEL PHARMACEUTICALS, INC. (100.0%)**  
**1180 VETERANS BOULEVARD**  
**SOUTH SAN FRANCISCO, CA 94080, US**

72 Inventor/es:

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

74 Agente/Representante:

**PÉREZ BARQUÍN, Eliana**

ES 2 460 894 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 heteroarilo policíclico útiles como inhibidores de Axl

5 **Campo de la invención**

Esta invención se refiere a triazoles sustituidos con heteroarilo policíclico y a composiciones farmacéuticas de los mismos que son útiles como inhibidores de la proteína receptora tirosina cinasa conocida como Axl. También se dan a conocer métodos de uso de los compuestos y composiciones en el tratamiento de enfermedades y estados asociados con la actividad de Axl, particularmente en el tratamiento de enfermedades y estados asociados con angiogénesis y/o proliferación celular.

**Antecedentes de la invención**

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

Axl (también conocida como UFO, ARK y Tyro7; números de registro de nucleótido NMR021913 y NMR001699; números de registro de proteína NP068713 y NP001690) es una proteína receptora tirosina cinasa (RTK) que comprende un dominio de unión a ligando extracelular C-terminal y una región citoplasmática N-terminal que contiene el dominio catalítico. El dominio extracelular de Axl tiene una estructura única que yuxtapone inmunoglobulina y repeticiones de fibronectina tipo III y es reminiscente de la estructura de moléculas de adhesión de células neurales. Axl y sus dos parientes cercanos, Mer /Nyk y Sky (Tyro3/Rse/Dtk), conocidos colectivamente como la familia Tyro3 de RTK, se unen y se estimulan todos hasta grados variables mediante el mismo ligando, Gas6 (proteína específica de parada del crecimiento-6), una proteína secretada de ~76 kDa con homología significativa con el regulador de la cascada de coagulación, proteína S. Además de unirse a ligandos, se ha mostrado que el dominio extracelular de Axl experimenta interacciones homófilas que median en la agregación celular, sugiriendo que una función importante de Axl puede ser mediar en la adhesión célula-célula.

Axl se expresa predominantemente en la vasculatura tanto en células endoteliales (EC) como en células de músculo liso vascular (VSMC) como en células del linaje mielóide y también se detecta en células epiteliales de mama, condrocitos, células de Sertoli y neuronas. Varias funciones que incluyen protección frente a la apoptosis inducida mediante privación en suero, TNF- $\alpha$  o la proteína viral E1A, así como migración y diferenciación celular se han atribuido a la señalización de Axl en cultivo celular. Sin embargo, ratones Axl-/- no muestran un fenotipo de desarrollo manifiesto y la función fisiológica de Axl in vivo no está claramente establecida en la bibliografía.

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

La sobreexpresión de Axl y/o su ligando también se ha notificado en una amplia variedad de tipos de tumores sólidos que incluyen, pero no se limitan a, de mama, renales, endometriales, ováricos, de tiroides, carcinoma de pulmón de células no pequeñas y melanoma uveal así como en leucemias mieloides. Además, presenta 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 neoplasias humanas sólidas en un modelo de xenoinjerto de carcinoma de mama MDA-MB-231 in vivo. En conjunto, estos datos sugieren que la señalización de Axl puede regular independientemente la angiogénesis de EC y el crecimiento tumoral y por tanto representa una clase de diana novedosa para el desarrollo de terapias antitumorales.

La expresión de proteínas Axl y Gas6 está regulada por incremento en una variedad de otros estados patológicos incluyendo endometriosis, lesión vascular y enfermedad renal y la señalización de Axl está implicada funcionalmente en las dos últimas indicaciones. La señalización de Axl - Gas6 amplifica las respuestas de plaquetas y está implicada en la formación de trombos. Por tanto, Axl puede representar potencialmente una diana terapéutica para varios estados patológicos diversos incluyendo tumores sólidos, que incluyen, pero no se limitan a, de mama, renales, endometriales, ováricos, de tiroides, carcinoma de pulmón de células no pequeñas y melanoma uveal; tumores líquidos, que incluyen pero no se limitan a, leucemias (particularmente leucemias mieloides) y linfomas; endometriosis, enfermedad/lesión vascular (que incluye pero no se limita a reestenosis, aterosclerosis y trombosis), psoriasis; deterioro visual debido a degeneración macular; retinopatía diabética y retinopatía de prematuro; enfermedad renal (que incluye pero no se limita a glomerulonefritis, nefropatía diabética y rechazo de trasplante

renal), artritis reumatoide; osteoporosis, osteoartritis y cataratas.

El documento WO2006/020767 da a conocer compuestos basados en 2-amido-tiazol que presentan actividad inhibidora de enzima que utiliza ATP. Los compuestos dados a conocer en ese documento difieren de los compuestos de la presente invención en virtud de la estructura de núcleo de tiazol.

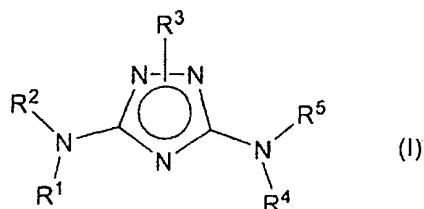
Los documentos WO2004/046120 y WO2006/03416 dan a conocer compuestos de diaminotriazol que son útiles como inhibidores de proteína cinasas. Tales compuestos difieren de aquellos según la presente invención en cuanto a los sustituyentes indicados con R<sup>2</sup> y R<sup>3</sup> en la fórmula (I) ilustrada a continuación.

El documento WO2007/030680 da a conocer derivados de triazol que son útiles en la inhibición de la actividad de la proteína receptora tirosina cinasa Axl. Sin embargo, tales derivados de triazol se distinguen de los de la presente invención por el hecho de que R<sup>3</sup> no está unido directamente a la estructura de núcleo de triazol.

### 15 Sumario de la invención

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

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



en la que:

R<sup>1</sup>, R<sup>4</sup> y R<sup>5</sup> se seleccionan cada uno independientemente del grupo que consiste en hidrógeno, alquilo, arilo, aralquilo, -C(O)R<sup>8</sup>, -C(O)N(R<sup>6</sup>)R<sup>7</sup> y -C(=NR<sup>6</sup>)N(R<sup>6</sup>)R<sup>7</sup>;

R<sup>2</sup> y R<sup>3</sup> son cada uno independientemente un heteroarilo policíclico que contiene más de 14 átomos de anillo opcionalmente sustituido con uno o más sustituyentes seleccionados del grupo que consiste en oxo, tioxo, ciano, nitro, halo, haloalquilo, alquilo, cicloalquilo opcionalmente sustituido, cicloalquilalquilo opcionalmente sustituido, arilo opcionalmente sustituido, aralquilo opcionalmente sustituido, heteroarilo opcionalmente sustituido, heterocicliilo opcionalmente sustituido, -R<sup>9</sup>-OR<sup>8</sup>, -R<sup>9</sup>-O-R<sup>10</sup>-OR<sup>8</sup>, -R<sup>9</sup>-O-R<sup>10</sup>-O=R<sup>10</sup>-OR<sup>8</sup>, -R<sup>9</sup>-O-R<sup>10</sup>-CN, -R<sup>9</sup>-O-R<sup>10</sup>-C(O)OR<sup>8</sup>, -R<sup>9</sup>-O-R<sup>10</sup>-C(O)N(R<sup>6</sup>)R<sup>7</sup>, -R<sup>9</sup>-O-R<sup>10</sup>-S(O)<sub>p</sub>R<sup>8</sup> (en el que p es 0, 1 ó 2), -R<sup>9</sup>-O-R<sup>10</sup>-N(R<sup>6</sup>)R<sup>7</sup>, -R<sup>9</sup>-O-R<sup>10</sup>-C(NR<sup>10</sup>N(R<sup>11</sup>))H, -R<sup>9</sup>-OC(O)-R<sup>8</sup>, -R<sup>9</sup>-N(R<sup>6</sup>)R<sup>7</sup>, -R<sup>9</sup>-C(O)R<sup>8</sup>, -R<sup>9</sup>-C(O)OR<sup>8</sup>, -R<sup>9</sup>-C(O)N(R<sup>6</sup>)R<sup>7</sup>, -R<sup>9</sup>-N(R<sup>6</sup>)C(O)OR<sup>8</sup>, -R<sup>9</sup>-N(R<sup>6</sup>)C(O)R<sup>8</sup>, -R<sup>9</sup>-N(R<sup>6</sup>)S(O)<sub>t</sub>R<sup>8</sup> (en el que t es 1 ó 2), -R<sup>9</sup>-S(O)<sub>t</sub>OR<sup>8</sup> (en el que t es 1 ó 2), -R<sup>9</sup>-S(O)<sub>p</sub>R<sup>8</sup> (en el que p es 0, 1 ó 2) y -R<sup>9</sup>-S(O)<sub>t</sub>N(R<sup>6</sup>)R<sup>7</sup> (en el que t es 1 ó 2);

o R<sup>2</sup> es un heteroarilo policíclico que contiene más de 14 átomos de anillo tal como se describió anteriormente y R<sup>3</sup> se selecciona del grupo que consiste en arilo y heteroarilo, en los que el arilo y el heteroarilo están cada uno opcionalmente sustituidos independientemente con uno o más sustituyentes seleccionados del grupo que consiste en alquilo, alquenilo, alquinilo, halo, haloalquilo, haloalquenilo, haloalquinilo, oxo, tioxo, ciano, nitro, arilo opcionalmente sustituido, aralquilo opcionalmente sustituido, aralquenilo opcionalmente sustituido, aralquinilo opcionalmente sustituido, cicloalquilo opcionalmente sustituido, cicloalquilalquilo opcionalmente sustituido, cicloalquilalquenilo opcionalmente sustituido, heterocicliilo opcionalmente sustituido, heterocicliilalquilo opcionalmente sustituido, heterocicliilalquenilo opcionalmente sustituido, heterocicliilalquinilo opcionalmente sustituido, heteroarilo opcionalmente sustituido, heteroarilalquilo opcionalmente sustituido, heteroarilalquinilo opcionalmente sustituido, -R<sup>13</sup>-OR<sup>12</sup>, -R<sup>13</sup>-OC(O)-R<sup>12</sup>, -R<sup>13</sup>-O-R<sup>14</sup>-N(R<sup>12</sup>)<sub>2</sub>, -R<sup>13</sup>-N(R<sup>12</sup>)-R<sup>14</sup>-N(R<sup>12</sup>)<sub>2</sub>, -R<sup>13</sup>-N(R<sup>12</sup>)<sub>2</sub>, -R<sup>13</sup>-C(O)R<sup>12</sup>, -R<sup>13</sup>-C(O)OR<sup>12</sup>, -R<sup>13</sup>-C(O)N(R<sup>12</sup>)<sub>2</sub>, -R<sup>13</sup>-C(O)N(R<sup>12</sup>)-R<sup>14</sup>-N(R<sup>12</sup>)R<sup>13</sup>, -R<sup>13</sup>-C(O)N(R<sup>12</sup>)-R<sup>14</sup>-OR<sup>12</sup>, -R<sup>13</sup>-N(R<sup>12</sup>)C(O)OR<sup>12</sup>, -R<sup>13</sup>-N(R<sup>12</sup>)C(O)R<sup>12</sup>, -R<sup>13</sup>-N(R<sup>12</sup>)S(O)<sub>t</sub>R<sup>12</sup> (en el que t es 1 ó 2), -R<sup>13</sup>-S(O)<sub>t</sub>OR<sup>12</sup> (en el que t es 1 ó 2), -R<sup>13</sup>-S(O)<sub>p</sub>R<sup>12</sup> (en el que p es 0, 1 ó 2) y -R<sup>13</sup>-S(O)<sub>t</sub>N(R<sup>12</sup>)<sub>2</sub> (en el que t es 1 ó 2);

o R<sup>3</sup> es un heteroarilo policíclico que contiene más de 14 átomos de anillo tal como se describió anteriormente, y R<sup>2</sup> se selecciona del grupo que consiste en arilo y heteroarilo, en los que el arilo y el heteroarilo están cada uno opcionalmente sustituidos independientemente con uno o más sustituyentes seleccionados del grupo que consiste en alquilo, alquenilo, alquinilo, halo, haloalquilo, haloalquenilo, haloalquinilo, oxo, tioxo, ciano, nitro, arilo opcionalmente sustituido, aralquilo opcionalmente sustituido, aralquenilo opcionalmente sustituido, aralquinilo

opcionalmente sustituido, cicloalquilo opcionalmente sustituido, cicloalquilalquilo opcionalmente sustituido, cicloalquilalquenilo opcionalmente sustituido, cicloalquilalquinilo opcionalmente sustituido, heterociclilo opcionalmente sustituido, heterociclilalquilo opcionalmente sustituido, heterociclilalquenilo opcionalmente sustituido, heterociclilalquinilo opcionalmente sustituido, heteroarilo opcionalmente sustituido, heteroarilalquilo opcionalmente sustituido, heteroarilalquenilo opcionalmente sustituido, heteroarilalquinilo opcionalmente sustituido,  $-R^{13}-OR^{12}$ ,  $-R^{13}-OC(O)-R^{12}$ ,  $-R^{13}-O-R^{14}-N(R^{12})_2$ ,  $-R^{13}-N(R^{12})-R^{14}-N(R^{12})_2$ ,  $-R^{13}-N(R^{12})_2$ ,  $-R^{13}-C(O)R^{12}$ ,  $-R^{13}-C(O)OR^{12}$ ,  $-R^{13}-C(O)N(R^{12})_2$ ,  $-R^{13}-C(O)N(R^{12})-R^{14}-N(R^{12})R^{13}$ ,  $-R^{13}-C(O)N(R^{12})-R^{14}-OR^{12}$ ,  $-R^{13}-N(R^{12})C(O)OR^{12}$ ,  $-R^{13}-N(R^{12})C(O)R^{12}$ ,  $-R^{13}-N(R^{12})S(O)_tR^{12}$  (en el que t es 1 ó 2),  $-R^{13}-S(O)_pR^{12}$  (en el que p es 0, 1 ó 2) y  $-R^{13}-S(O)_tN(R^{12})_2$  (en el que t es 1 ó 2);

cada  $R^6$  y  $R^7$  se selecciona independientemente del grupo que consiste en hidrógeno, alquilo, alquenilo, alquinilo, haloalquilo, haloalquenilo, haloalquinilo, hidroxialquilo, arilo opcionalmente sustituido, aralquilo opcionalmente sustituido, aralquenilo opcionalmente sustituido, aralquinilo opcionalmente sustituido, cicloalquilo opcionalmente sustituido, cicloalquilalquilo opcionalmente sustituido, cicloalquilalquenilo opcionalmente sustituido, cicloalquilalquinilo opcionalmente sustituido, heterociclilo opcionalmente sustituido, heterociclilalquilo opcionalmente sustituido, heterociclilalquenilo opcionalmente sustituido, heterociclilalquinilo opcionalmente sustituido, heteroarilo opcionalmente sustituido, heteroarilalquilo opcionalmente sustituido, heteroarilalquenilo opcionalmente sustituido, heteroarilalquinilo opcionalmente sustituido,  $-R^{10}-OR^8$ ,  $-R^{10}-CN$ ,  $-R^{10}-NO_2$ ,  $-R^{10}-N(R^8)_2$ ,  $-R^{10}-C(O)OR^8$  y  $-R^{10}-C(O)N(R^8)_2$ , o cualquiera de  $R^6$  y  $R^7$ , junto con el nitrógeno común al que ambos están unidos, forman un N-heteroarilo opcionalmente sustituido o un N-heterociclilo opcionalmente sustituido;

cada  $R^8$  se selecciona independientemente del grupo que consiste en hidrógeno, alquilo, alquenilo, alquinilo, haloalquilo, haloalquenilo, haloalquinilo, arilo opcionalmente sustituido, aralquilo opcionalmente sustituido, aralquenilo opcionalmente sustituido, aralquinilo opcionalmente sustituido, cicloalquilo opcionalmente sustituido, cicloalquilalquilo opcionalmente sustituido, cicloalquilalquenilo opcionalmente sustituido, cicloalquilalquinilo opcionalmente sustituido, heterociclilo opcionalmente sustituido, heterociclilalquilo opcionalmente sustituido, heterociclilalquenilo opcionalmente sustituido, heterociclilalquinilo opcionalmente sustituido, heteroarilo opcionalmente sustituido, heteroarilalquilo opcionalmente sustituido, heteroarilalquenilo opcionalmente sustituido y heteroarilalquinilo opcionalmente sustituido;

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

cada  $R^{10}$  se selecciona independientemente del grupo que consiste en una cadena de alquileo lineal o ramificada opcionalmente sustituida, una cadena de alquenileno lineal o ramificada opcionalmente sustituida y una cadena de alquinileno lineal o ramificada opcionalmente sustituida;

cada  $R^{11}$  se selecciona independientemente del grupo que consiste en hidrógeno, alquilo, ciano, nitro y  $-OR^8$ ;

cada  $R^{12}$  se selecciona independientemente del grupo que consiste en hidrógeno, alquilo, haloalquilo, cicloalquilo opcionalmente sustituido, cicloalquilalquilo opcionalmente sustituido, arilo opcionalmente sustituido, aralquilo opcionalmente sustituido, heterociclilo opcionalmente sustituido, heterociclilalquilo opcionalmente sustituido, heteroarilo opcionalmente sustituido y heteroarilalquilo opcionalmente sustituido, o dos  $R^{12}$ , junto con el nitrógeno común al que ambos están unidos, forman un N-heterociclilo opcionalmente sustituido o un N-heteroarilo opcionalmente sustituido;

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

cada  $R^{14}$  se selecciona independientemente del grupo que consiste en una cadena de alquileo lineal o ramificada opcionalmente sustituida y una cadena de alquenileno lineal o ramificada opcionalmente sustituida; como un estereoisómero aislado o mezcla de los mismos o como un tautómero o mezcla de los mismos, o una sal farmacéuticamente aceptable o N-óxido del mismo.

En otro aspecto, esta invención se refiere a composiciones farmacéuticas que comprenden un excipiente farmacéuticamente aceptable y un compuesto de fórmula (I), tal como se describió anteriormente, como un estereoisómero aislado o mezcla de los mismos o como un tautómero o mezcla de los mismos, o una sal farmacéuticamente aceptable o N-óxido del mismo.

En otro aspecto, esta invención se refiere a un compuesto de fórmula (I), tal como se describió anteriormente, como un estereoisómero aislado o mezcla de los mismos o como un tautómero o mezcla de los mismos, o una sal farmacéuticamente aceptable o N-óxido del mismo, o una cantidad terapéuticamente eficaz de una composición farmacéutica que comprende un excipiente farmacéuticamente aceptable y un compuesto de fórmula (I), tal como se describió anteriormente, como un estereoisómero aislado o mezcla de los mismos o como un tautómero o mezcla de

los mismos, o una sal farmacéuticamente aceptable o N-óxido del mismo para su uso en el tratamiento de una enfermedad o un estado asociados con la actividad de Axl en un mamífero.

5 Esta invención también proporciona ensayos para determinar la eficacia de un compuesto de la invención en la inhibición de la actividad de Axl en un ensayo basado en células.

### Descripción detallada de la invención

#### DEFINICIONES

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

15 "Amino" se refiere al radical  $-NH_2$ .

"Carboxilo" se refiere al radical  $-C(O)OH$ .

"Ciano" se refiere al radical  $-CN$ .

20 "Nitro" se refiere al radical  $-NO_2$ .

"Oxa" se refiere al radical  $-O-$ .

25 "Oxo" se refiere al radical  $=O$ .

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

30 "Alquilo" se refiere a un radical de cadena hidrocarbonada lineal o ramificada que consiste solamente en átomos de carbono y de hidrógeno, que no contiene insaturaciones, que tiene desde uno hasta doce átomos de carbono, preferiblemente de uno a ocho átomos de carbono o de uno a seis átomos de carbono ("alquilo inferior"), y que está unido al resto de la molécula mediante un enlace sencillo, por ejemplo, metilo, etilo, n-propilo, 1-metiletilo (iso-propilo), n-butilo, n-pentilo, 1,1-dimetiletilo (t-butilo), 3-metilhexilo, 2-metilhexilo, y similares. A menos que se indique lo contrario específicamente en la memoria descriptiva, un radical alquilo puede estar opcionalmente sustituido con uno o más de los siguientes sustituyentes: halo, ciano, nitro, oxo, tioxo, trimetilsilanilo,  $-OR^{20}$ ,  $-OC(O)-R^{20}$ ,  $-N(R^{20})_2$ ,  $-C(O)R^{20}$ ,  $-C(O)OR^{20}$ ,  $-C(O)N(R^{20})_2$ ,  $-N(R^{20})C(O)OR^{20}$ ,  $-N(R^{20})C(O)R^{20}$ ,  $-N(R^{20})S(O)_tR^{20}$  (en el que t es 1 ó 2),  $-S(O)_tOR^{20}$  (en el que t es 1 ó 2),  $-S(O)_pR^{20}$  (en el que p es 0, 1 ó 2) y  $-S(O)_tN(R^{20})_2$  (en el que t es 1 ó 2) en los que cada  $R^{20}$  es independientemente hidrógeno, alquilo, haloalquilo, cicloalquilo, cicloalquilalquilo, arilo, aralquilo, heterociclilo, heterocicilalquilo, heteroarilo o heteroarilalquilo.

40 "Alquenilo" se refiere a un radical de cadena hidrocarbonada lineal o ramificada que consiste solamente en átomos de carbono y de hidrógeno, que contiene al menos un doble enlace, que tiene desde dos hasta doce átomos de carbono, preferiblemente de uno a ocho átomos de carbono y que está unido al resto de la molécula mediante un enlace sencillo, por ejemplo, etenilo, prop-1-enilo, but-1-enilo, pent-1-enilo, penta-1,4-dienilo, y similares. A menos que se indique lo contrario específicamente en la memoria descriptiva, un radical alquenilo puede estar opcionalmente sustituido con uno o más de los siguientes sustituyentes: halo, ciano, nitro, oxo, tioxo, trimetilsilanilo,  $-OR^{20}$ ,  $-OC(O)-R^{20}$ ,  $-N(R^{20})_2$ ,  $-C(O)R^{20}$ ,  $-C(O)OR^{20}$ ,  $-C(O)N(R^{20})_2$ ,  $-N(R^{20})C(O)OR^{20}$ ,  $-N(R^{20})C(O)R^{20}$ ,  $-N(R^{20})S(O)_tR^{20}$  (en el que t es 1 ó 2),  $-S(O)_tOR^{20}$  (en el que t es 1 ó 2),  $-S(O)_pR^{20}$  (en el que p es 0, 1 ó 2) y  $-S(O)_tN(R^{20})_2$  (en el que t es 1 ó 2) en los que cada  $R^{20}$  es independientemente hidrógeno, alquilo, haloalquilo, cicloalquilo, cicloalquilalquilo, arilo, aralquilo, heterociclilo, heterocicilalquilo, heteroarilo o heteroarilalquilo.

50 "Alquinilo" se refiere a un radical de cadena hidrocarbonada lineal o ramificada que consiste solamente en átomos de carbono y de hidrógeno, que contiene al menos un triple enlace, que contiene opcionalmente al menos un doble enlace, que tiene desde dos hasta doce átomos de carbono, preferiblemente de uno a ocho átomos de carbono y que está unido al resto de la molécula mediante un enlace sencillo, por ejemplo, etinilo, propinilo, butinilo, pentinilo, hexinilo, y similares. A menos que se indique lo contrario específicamente en la memoria descriptiva, un radical alquinilo puede estar opcionalmente sustituido con uno o más de los siguientes sustituyentes: halo, ciano, nitro, oxo, tioxo, trimetilsilanilo,  $-OR^{20}$ ,  $-OC(O)-R^{20}$ ,  $-N(R^{20})_2$ ,  $-C(O)R^{20}$ ,  $-C(O)OR^{20}$ ,  $-C(O)N(R^{20})_2$ ,  $-N(R^{20})C(O)OR^{20}$ ,  $-N(R^{20})C(O)R^{20}$ ,  $-N(R^{20})S(O)_tR^{20}$  (en el que t es 1 ó 2),  $-S(O)_tOR^{20}$  (en el que t es 1 ó 2),  $-S(O)_pR^{20}$  (en el que p es 0, 1 ó 2) y  $-S(O)_tN(R^{20})_2$  (en el que t es 1 ó 2) en los que cada  $R^{20}$  es independientemente hidrógeno, alquilo, haloalquilo, cicloalquilo, cicloalquilalquilo, arilo, aralquilo, heterociclilo, heterocicilalquilo, heteroarilo o heteroarilalquilo.

65 "Alquilenilo" o "cadena de alquilenilo" se refiere a una cadena hidrocarbonada divalente lineal o ramificada que une el resto de la molécula a un grupo radical, que consiste solamente en carbono e hidrógeno, que no contiene insaturaciones y que tiene desde uno hasta doce átomos de carbono, por ejemplo, metileno, etileno, propileno, n-butileno, y similares. La cadena de alquilenilo está unida al resto de la molécula a través de un enlace sencillo y al

grupo radical a través de un enlace sencillo. Los puntos de unión de la cadena de alquileo al resto de la molécula y al grupo radical pueden ser a través de un carbono en la cadena de alquileo o a través de dos carbonos cualesquiera dentro de la cadena. A menos que se indique lo contrario específicamente en la memoria descriptiva, una cadena de alquileo puede estar opcionalmente sustituida con uno o más de los siguientes sustituyentes: halo, ciano, nitro, arilo, cicloalquilo, heterociclilo, heteroarilo, oxo, tioxo, trimetilsilanilo,  $-OR^{20}$ ,  $-OC(O)-R^{20}$ ,  $-N(R^{20})_2$ ,  $-C(O)R^{20}$ ,  $-C(O)OR^{20}$ ,  $-C(O)N(R^{20})_2$ ,  $-N(R^{20})C(O)OR^{20}$ ,  $-N(R^{20})C(O)R^{20}$ ,  $-N(R^{20})S(O)_tR^{20}$  (en el que t es 1 ó 2),  $-S(O)_tOR^{20}$  (en el que t es 1 ó 2),  $-S(O)_pR^{20}$  (en el que p es 0, 1 ó 2) y  $-S(O)_iN(R^{20})_2$  (en el que t es 1 ó 2) en los que cada  $R^{20}$  es independientemente hidrógeno, alquilo, haloalquilo, cicloalquilo, cicloalquilalquilo, arilo, aralquilo, heterociclilo, heterocicilalquilo, heteroarilo o heteroarilalquilo.

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

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

“Alcoxilo” se refiere a un radical de la fórmula  $-OR_a$  en la que  $R_a$  es un radical alquilo tal como se definió anteriormente que contiene de uno a doce átomos de carbono. La parte alquilo del radical alcoxilo puede estar opcionalmente sustituida tal como se definió anteriormente para un radical alquilo.

“Alcoxialquilo” se refiere a un radical de la fórmula  $-R_b-O-R_a$  en la que  $R_a$  es un radical alquilo tal como se definió anteriormente y  $R_b$  es una cadena de alquileo tal como se definió anteriormente. El átomo de oxígeno puede unirse a cualquier carbono en el radical alquilo o la cadena de alquileo. La parte alquilo del radical alcoxialquilo puede estar opcionalmente sustituida tal como se definió anteriormente para un radical alquilo y la parte de la cadena de alquileo del radical alcoxialquilo puede estar opcionalmente sustituida tal como se definió anteriormente para una cadena de alquileo.

“Arilo” se refiere a un radical de sistema de anillos hidrocarbonado que comprende hidrógeno, de 6 a 14 átomos de carbono y al menos un anillo aromático. Para los fines de esta invención, el radical arilo puede ser un sistema monocíclico, bicíclico o tricíclico y que puede incluir sistemas de anillos espiro. Un radical arilo está unido comúnmente, pero no necesariamente, a la molécula original por medio de un anillo aromático del radical arilo. Para los fines de esta invención, un radical “arilo” tal como se define en el presente documento no puede contener anillos que tengan más de 7 miembros y no puede contener anillos en los que dos átomos de anillo no adyacentes de los mismos estén conectados a través de un átomo o un grupo de átomos (es decir, un sistema de anillos que forma un puente). Los radicales arilo incluyen, pero no se limitan a, radicales arilo derivados de acenafileno, antraceno, azuleno, benceno, 6,7,8,9-tetrahidro-5H-benzo[7]anuleno, fluoreno, as-indaceno, s-indaceno, indano, indeno, naftaleno, fenaleno y fenantreno. A menos que se indique lo contrario específicamente en la memoria descriptiva, el término “arilo opcionalmente sustituido” pretende incluir radicales arilo opcionalmente sustituidos con uno o más sustituyentes independientemente seleccionados del grupo que consiste en alquilo, alquenilo, alquinilo, halo, haloalquilo, haloalquenilo, haloalquinilo, ciano, nitro, arilo opcionalmente sustituido, aralquilo opcionalmente sustituido, aralquenilo opcionalmente sustituido, aralquinilo opcionalmente sustituido, cicloalquilo opcionalmente sustituido, cicloalquilalquilo opcionalmente sustituido, cicloalquilalquenilo opcionalmente sustituido, cicloalquilalquinilo opcionalmente sustituido, heterociclilo opcionalmente sustituido, heterocicilalquilo opcionalmente sustituido, heterocicilalquenilo opcionalmente sustituido, heterocicilalquinilo opcionalmente sustituido, heteroarilo

opcionalmente sustituido, heteroarilalquilo opcionalmente sustituido, heteroarilalquenilo opcionalmente sustituido, heteroarilalquinilo opcionalmente sustituido,  $-R^{21}-OR^{20}$ ,  $-R^{21}-OC(O)-R^{20}$ ,  $-R^{21}-N(R^{20})_2$ ,  $-R^{21}-C(O)R^{20}$ ,  $-R^{21}-C(O)OR^{20}$ ,  $-R^{21}-C(O)N(R^{20})_2$ ,  $-R^{21}-O-R^{22}-C(O)N(R^{20})_2$ ,  $-R^{21}-N(R^{20})C(O)OR^{20}$ ,  $-R^{21}-N(R^{20})C(O)R^{20}$ ,  $-R^{21}-N(R^{20})S(O)_tR^{20}$  (en el que t es 1 ó 2),  $-R^{21}-S(O)_pOR^{20}$  (en el que t es 1 ó 2),  $-R^{21}-S(O)_pR^{20}$  (en el que p es 0, 1 ó 2) y  $-R^{21}-S(O)_tN(R^{20})_2$  (en el que t es 1 ó 2), en los que cada  $R^{20}$  se selecciona independientemente del grupo que consiste en hidrógeno, alquilo, haloalquilo, cicloalquilo opcionalmente sustituido, cicloalquilalquilo opcionalmente sustituido, arilo opcionalmente sustituido, aralquilo opcionalmente sustituido, heterociclilo opcionalmente sustituido, heterocicilalquilo opcionalmente sustituido, heteroarilo opcionalmente sustituido y heteroarilalquilo opcionalmente sustituido, o dos  $R^{20}$ , junto con el nitrógeno común al que ambos están unidos, pueden formar opcionalmente un N-heterociclilo opcionalmente sustituido o un N-heteroarilo opcionalmente sustituido, cada  $R^{21}$  es independientemente un enlace directo o un alquilenilo lineal o ramificado o cadena de alquilenilo, y  $R^{22}$  es un alquilenilo lineal o ramificado o cadena de alquilenilo.

“Aralquilo” se refiere a un radical de la fórmula  $-R_b-R_c$  en la que  $R_b$  es una cadena de alquilenilo tal como se definió anteriormente y  $R_c$  es uno o más radicales arilo tal como se definió anteriormente, por ejemplo, bencilo, difenilmetilo y similares. La parte de la cadena de alquilenilo del radical aralquilo puede estar opcionalmente sustituida tal como se describió anteriormente para una cadena de alquilenilo. La parte arilo del radical aralquilo puede estar opcionalmente sustituida tal como se describió anteriormente para un arilo.

“Aralquenilo” se refiere a un radical de la fórmula  $-R_d-R_c$  en la que  $R_d$  es una cadena de alquilenilo tal como se definió anteriormente y  $R_c$  es uno o más radicales arilo tal como se definió anteriormente. La parte arilo del radical aralquenilo puede estar opcionalmente sustituida tal como se describió anteriormente para un arilo. La parte de la cadena de alquilenilo del radical aralquenilo puede estar opcionalmente sustituida tal como se definió anteriormente para un grupo alquilenilo.

“Aralquinilo” se refiere a un radical de la fórmula  $-R_e-R_c$  en la que  $R_e$  es una cadena de alquilenilo tal como se definió anteriormente y  $R_c$  es uno o más radicales arilo tal como se definió anteriormente. La parte arilo del radical aralquinilo puede estar opcionalmente sustituida tal como se describió anteriormente para un arilo. La parte de la cadena de alquilenilo del radical aralquinilo puede estar opcionalmente sustituida tal como se definió anteriormente para una cadena de alquilenilo.

“Ariloxilo” se refiere a un radical de la fórmula  $-OR_c$  en la que  $R_c$  es un arilo tal como se definió anteriormente. La parte arilo del radical ariloxilo puede estar opcionalmente sustituida tal como se definió anteriormente.

“Aralquioxilo” se refiere a un radical de la fórmula  $-OR_f$  en la que  $R_f$  es un radical aralquilo tal como se definió anteriormente. La parte aralquilo del radical aralquioxilo puede estar opcionalmente sustituida tal como se definió anteriormente.

“Cicloalquilo” se refiere a un radical hidrocarbonado monocíclico o policíclico no aromático, estable que consiste solamente en átomos de carbono y de hidrógeno, que puede incluir sistemas de anillos espiro o que forman un puente, que tiene desde tres hasta quince átomos de carbono, preferiblemente que tiene desde tres hasta diez átomos de carbono, más preferiblemente desde cinco hasta siete carbonos y que está saturado o insaturado y unido al resto de la molécula mediante un enlace sencillo. Para los fines de esta invención, un sistema de anillos que forma un puente es un sistema en el que dos átomos de anillo del mismo no adyacentes están conectados a través de un átomo o un grupo de átomos. Los radicales cicloalquilo monocíclicos incluyen radicales cicloalquilo que no forman un puente, por ejemplo, ciclopropilo, ciclobutilo, ciclopentilo, ciclohexilo, cicloheptilo y ciclooctilo. Los radicales policíclicos incluyen radicales cicloalquilo condensados, espiro o que forman un puente, por ejemplo, radicales  $C_{10}$  tales como adamantanilo (que forma un puente) y decalinilo (condensado), y radicales  $C_7$  tales como biciclo[3.2.0]heptanilo (condensado), norbornanilo y norbornenilo (que forman un puente), así como radicales policíclicos sustituidos, por ejemplo, radicales  $C_7$  sustituidos tales como 7,7-dimetilbiciclo[2.2.1]heptanilo (que forma un puente), y similares. A menos que se indique lo contrario específicamente en la memoria descriptiva, el término “cicloalquilo opcionalmente sustituido” se pretende que incluya radicales cicloalquilo que están opcionalmente sustituidos con uno o más sustituyentes independientemente seleccionados del grupo que consiste en alquilo, alquilenilo, alquinilo, halo, haloalquilo, haloalquenilo, haloalquinilo, oxo, tioxo, ciano, nitro, arilo opcionalmente sustituido, aralquilo opcionalmente sustituido, aralquenilo opcionalmente sustituido, aralquinilo opcionalmente sustituido, cicloalquilo opcionalmente sustituido, cicloalquilalquilo opcionalmente sustituido, cicloalquilalquenilo opcionalmente sustituido, cicloalquilalquinilo opcionalmente sustituido, heterociclilo opcionalmente sustituido, heterocicilalquilo opcionalmente sustituido, heterocicilalquenilo opcionalmente sustituido, heterocicilalquinilo opcionalmente sustituido, heteroarilo opcionalmente sustituido, heteroarilalquilo opcionalmente sustituido, heteroarilalquenilo opcionalmente sustituido, heteroarilalquinilo opcionalmente sustituido,  $-R^{21}-OR^{20}$ ,  $-R^{21}-OC(O)-R^{20}$ ,  $-R^{21}-N(R^{20})_2$ ,  $-R^{21}-C(O)R^{20}$ ,  $-R^{21}-C(O)OR^{20}$ ,  $-R^{21}-C(O)N(R^{20})_2$ ,  $-R^{21}-N(R^{20})C(O)OR^{20}$ ,  $-R^{21}-N(R^{20})C(O)R^{20}$ ,  $-R^{21}-N(R^{20})S(O)_tR^{20}$  (en el que t es 1 ó 2),  $-R^{21}-S(O)_pOR^{20}$  (en el que t es 1 ó 2),  $-R^{21}-S(O)_pR^{20}$  (en el que p es 0, 1 ó 2) y  $-R^{21}-S(O)_tN(R^{20})_2$  (en el que t es 1 ó 2), en los que cada  $R^{20}$  se selecciona independientemente del grupo que consiste en hidrógeno, alquilo, haloalquilo, cicloalquilo opcionalmente sustituido, cicloalquilalquilo opcionalmente sustituido, arilo opcionalmente sustituido, aralquilo opcionalmente sustituido, aralquenilo opcionalmente sustituido, aralquinilo opcionalmente sustituido, heterociclilo opcionalmente sustituido, heterocicilalquilo opcionalmente sustituido, heteroarilo opcionalmente sustituido y heteroarilalquilo opcionalmente

sustituido, o dos  $R^{20}$ , junto con el nitrógeno común al que ambos están unidos, pueden formar opcionalmente un N-heterociclilo opcionalmente sustituido o un N-heteroarilo opcionalmente sustituido, y cada  $R^{21}$  es independientemente un enlace directo o un alquileo lineal o ramificado o cadena de alquencileno.

5 “Cicloalquilalquilo” se refiere a un radical de la fórmula  $-R_bR_g$  en la que  $R_b$  es una cadena de alquileo tal como se definió anteriormente y  $R_g$  es un radical cicloalquilo tal como se definió anteriormente. La cadena de alquileo y el radical cicloalquilo pueden estar opcionalmente sustituidos tal como se definió anteriormente.

10 “Cicloalquilalquencileno” se refiere a un radical de la fórmula  $-R_dR_g$  en la que  $R_d$  es una cadena de alquencileno tal como se definió anteriormente y  $R_g$  es un radical cicloalquilo tal como se definió anteriormente. La cadena de alquencileno y el radical cicloalquilo pueden estar opcionalmente sustituidos tal como se definió anteriormente.

15 “Cicloalquilalquinilo” se refiere a un radical de la fórmula  $-R_eR_g$  en la que  $R_e$  es un radical alquencileno tal como se definió anteriormente y  $R_g$  es un radical cicloalquilo tal como se definió anteriormente. La cadena de alquencileno y el radical cicloalquilo pueden estar opcionalmente sustituidos tal como se definió anteriormente.

“Halo” se refiere a bromo, cloro, fluoro o yodo.

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

25 “Haloalcoxilo” se refiere a un radical alcoxilo, tal como se definió anteriormente, que está sustituido con uno o más radicales halo, tal como se definió anteriormente, por ejemplo, trifluorometoxilo, difluorometoxilo, triclorometoxilo, 2,2,2-trifluoroetoxilo, y similares. La parte alcoxilo del radical haloalcoxilo puede estar opcionalmente sustituido tal como se definió anteriormente para un radical alcoxilo.

30 “Haloalquencileno” se refiere a un radical alquencileno, tal como se definió anteriormente, que está sustituido con uno o más radicales halo, tal como se definió anteriormente. La parte alquencileno del radical haloalquilo puede estar opcionalmente sustituida tal como se definió anteriormente para un radical alquencileno.

35 “Haloalquinilo” se refiere a un radical alquinilo, tal como se definió anteriormente, que está sustituido con uno o más radicales halo, tal como se definió anteriormente. La parte alquinilo del radical haloalquilo puede estar opcionalmente sustituida tal como se definió anteriormente para un radical alquinilo.

40 “Heterociclilo” se refiere a un radical de anillo no aromático de 3 a 18 miembros, estable que comprende de uno a doce átomos de carbono y desde uno a seis heteroátomos seleccionados del grupo que consiste en nitrógeno, oxígeno y azufre. A menos que se indique lo contrario específicamente en la memoria descriptiva, el radical heterociclilo puede ser un sistema de anillos monocíclico, bicíclico, tricíclico o tetracíclico, que puede incluir sistemas de anillos espiral o que forman un puente; y los átomos de nitrógeno, carbono o azufre en el radical heterociclilo pueden estar opcionalmente oxidados; el átomo de nitrógeno puede estar opcionalmente cuaternizado; y el radical heterociclilo puede estar parcial o completamente saturado. Los ejemplos de tales radicales heterociclilo incluyen, pero no se limitan a, dioxolanilo, 1,4-diazepanilo, decahidroisoquinolilo, imidazolinilo, imidazolidinilo, isotiazolidinilo, isoxazolidinilo, morfolinilo, octahidroindolilo, octahidroisoindolilo, octahidro-1H-pirrolol[3,2-c]piridinilo, octahidro-1H-pirrolol[2,3-c]piridinilo, octahidro-1H-pirrolol[2,3-b]piridinilo, octahidro-1H-pirrolol[3,4-b]piridinilo, octahidropirrolol[3,4-c]pirrolilo, octahidro-1H-pirido[1,2-a]pirazinilo, 2-oxopiperazinilo, 2-oxopiperidinilo, 2-oxopirrolidinilo, oxazolidinilo, piperidinilo, piperazinilo, 4-piperidonilo, pirrolidinilo, pirazolidinilo, quinuclidinilo, tiazolidinilo, tetrahydrofuranilo, tienil[1,3]ditanilo, tritanilo, tetrahidropiranilo, tiomorfolinilo, tiomorfolinilo, 1-oxo-tiomorfolinilo, 1,1-dioxo-tiomorfolinilo, azetidínilo, octahidropirrolol[3,4-c]pirrolilo, octahidropirrolol[3,4-b]pirrolilo, decahidropirazino[1,2-a]azepinilo, azepanilo, azabicyclo[3.2.1]octilo y 2,7-diazaespiro[4.4]nonanilo. A menos que se indique lo contrario específicamente en la memoria descriptiva, el término “heterociclilo opcionalmente sustituido” se pretende que incluya radicales heterociclilo tal como se definieron anteriormente que están opcionalmente sustituidos con uno o más sustituyentes seleccionados del grupo que consiste en alquilo, alquencileno, alquinilo, halo, haloalquilo, haloalquencileno, haloalquinilo, oxo, tioxo, ciano, nitro, arilo opcionalmente sustituido, aralquilo opcionalmente sustituido, aralquencileno opcionalmente sustituido, aralquinilo opcionalmente sustituido, cicloalquilo opcionalmente sustituido, cicloalquilalquilo opcionalmente sustituido, cicloalquilalquencileno opcionalmente sustituido, cicloalquilalquinilo opcionalmente sustituido, heterociclilo opcionalmente sustituido, heterociclilalquilo opcionalmente sustituido, heterociclilalquencileno opcionalmente sustituido, heterociclilalquinilo opcionalmente sustituido, heteroarilo opcionalmente sustituido, heteroarilalquilo opcionalmente sustituido, heteroarilalquencileno opcionalmente sustituido, heteroarilalquinilo opcionalmente sustituido,  $-R^{21}-OR^{20}$ ,  $-R^{21}-OC(O)-R^{20}$ ,  $-R^{21}-N(R^{20})_2$ ,  $-R^{21}-C(O)R^{20}$ ,  $-R^{21}-C(O)OR^{20}$ ,  $-R^{21}-C(O)N(R^{20})_2$ ,  $-R^{21}-N(R^{20})C(O)OR^{20}$ ,  $-R^{21}-N(R^{20})C(O)R^{20}$ ,  $-R^{21}-N(R^{20})S(O)_tR^{20}$  (en el que t es 1 ó 2),  $-R^{21}-S(O)_tOR^{20}$  (en el que t es 1 ó 2),  $-R^{21}-S(O)_pR^{20}$  (en el que p es 0, 1 ó 2) y  $-R^{21}-S(O)_tN(R^{20})_2$  (en el que t es 1 ó 2), en los que cada  $R^{20}$  se selecciona independientemente del grupo que consiste en hidrógeno, alquilo, haloalquilo, cicloalquilo opcionalmente sustituido, cicloalquilalquilo opcionalmente sustituido, arilo opcionalmente sustituido, aralquilo opcionalmente sustituido, heterociclilo opcionalmente sustituido,



heterociclilalquilo opcionalmente sustituido, heteroarilo opcionalmente sustituido y heteroarilalquilo opcionalmente sustituido, o dos  $R^{20}$ , junto con el nitrógeno común al que ambos están unidos, pueden formar opcionalmente un N-heterociclilo opcionalmente sustituido o un N-heteroarilo opcionalmente sustituido, y cada  $R^{21}$  es independientemente un enlace directo o un alquileo lineal o ramificado o cadena de alquilenilo.

5 “N-heterociclilo” se refiere a un radical heterociclilo tal como se definió anteriormente que contiene al menos un nitrógeno y en el que el punto de unión del radical heterociclilo al resto de la molécula es a través de un átomo de nitrógeno en el radical heterociclilo. Un radical N-heterociclilo puede estar opcionalmente sustituido tal como se describió anteriormente para radicales heterociclilo.

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

15 “Heterociclilalqueno” se refiere a un radical de la fórmula  $-R_dR_h$  en la que  $R_d$  es una cadena de alquilenilo tal como se definió anteriormente y  $R_h$  es un radical heterociclilo tal como se definió anteriormente, y si el heterociclilo es un heterociclilo que contiene nitrógeno, el heterociclilo puede estar unido a la cadena de alquilenilo en el átomo de nitrógeno. La cadena de alquilenilo del radical heterociclilalqueno puede estar opcionalmente sustituida tal como se definió anteriormente para una cadena de alquilenilo. La parte heterociclilo del radical heterociclilalqueno puede estar opcionalmente sustituida tal como se definió anteriormente para un radical heterociclilo.

20 “Heterociclilalquino” se refiere a un radical de la fórmula  $-R_eR_h$  en la que  $R_e$  es una cadena de alquilenilo tal como se definió anteriormente y  $R_h$  es un radical heterociclilo tal como se definió anteriormente, y si el heterociclilo es un heterociclilo que contiene nitrógeno, el heterociclilo puede estar unido al radical alquino en el átomo de nitrógeno. La parte de la cadena de alquilenilo del radical heterociclilalquino puede estar opcionalmente sustituida tal como se definió anteriormente para una cadena de alquilenilo. La parte heterociclilo del radical heterociclilalquino puede estar opcionalmente sustituida tal como se definió anteriormente para un radical heterociclilo.

25 “Heteroarilo” se refiere a un radical de sistema de anillos de 5 a 14 miembros que comprende átomos de hidrógeno, de uno a trece átomos de carbono, de uno a seis heteroátomos seleccionados del grupo que consiste en nitrógeno, oxígeno y azufre, y al menos un anillo aromático. Un radical heteroarilo está unido comúnmente, pero no necesariamente, a la molécula original por medio de un anillo aromático del radical heteroarilo. Para los fines de esta invención, el radical heteroarilo puede ser un sistema de anillos monocíclico, bicíclico o tricíclico, que puede incluir sistemas de anillos espiro; y los átomos de nitrógeno, carbono o azufre en el radical heteroarilo pueden estar opcionalmente oxidados; el átomo de nitrógeno puede estar opcionalmente cuaternizado. Para los fines de esta invención, el anillo aromático del radical heteroarilo no necesita contener un heteroátomo, siempre que un anillo del radical heteroarilo contenga un heteroátomo. Por ejemplo, 1,2,3,4-tetrahidroisoquinolin-7-ilo se considera un “heteroarilo” para los fines de esta invención. Excepto por los heteroarilos policíclicos que contienen más de 14 átomos de anillo, tal como se describió anteriormente en el sumario de la invención, un radical “heteroarilo” tal como se definió en el presente documento no pueden contener anillos que tengan más de 7 miembros y no puede contener anillos en los que dos miembros no adyacentes de los mismos estén conectados a través de un átomo o un grupo de átomos (es decir, un sistema de anillos que forma un puente). Los ejemplos de radicales heteroarilo incluyen, pero no se limitan a, azepinilo, acridinilo, bencimidazolilo, bencindolilo, 1,3-benzodioxolilo, benzofuranilo, benzoxazolilo, benzotiazolilo, benzotiadiazolilo, benzo[b][1,4]dioxepinilo, benzo[b][1,4]oxazinilo, 1,4-benzodioxanilo, benzonaftofuranilo, benzoxazolilo, benzodioxolilo, benzodioxinilo, benzopiranilo, benzopiranonilo, benzofuranilo, benzofuranonilo, benzotienilo (benzotiofenilo), benzotieno[3,2-d]pirimidinilo, benzotiazolilo, benzo[4,6]imidazo[1,2-a]piridinilo, carbazolilo, cinolinilo, ciclopenta[d]pirimidinilo, 6,7-dihidro-5H-ciclopenta[4,5]tieno[2,3-d]pirimidinilo, 5,6-dihidrobenzo[h]quinazolinilo, 5,6-dihidrobenzo[h]cinolinilo, 6,7-dihidro-5H-benzo[6,7]ciclohepta[1,2-c]piridazinilo, dibenzofuranilo, dibenzotiofenilo, furanilo, furanonilo, furo[3,2-c]piridinilo, 1,2,3,4,5,6-hexahidrobenzo[d]azocin-8-ilo, isotiazolilo, imidazolilo, indazolilo, indolilo, indazolilo, isoindolilo, indolinilo, isoindolinilo, isoquinolilo, indolizínilo, isoxazolilo, naftiridinilo, 1,6-naftiridinonilo, oxadiazolilo, 2-oxoazepinilo, oxazolilo, oxiranilo, 5,6,6a,7,8,9,10,10a-octahidrobenzo[h]quinazolinilo, 1-fenil-1H-pirrolilo, fenazinilo, fenotiazinilo, fenoxazinilo, ftalazinilo, pteridinilo, purinilo, pirrolilo, pirazolilo, pirazolo[3,4-d]pirimidinilo, piridinilo, pirido[3,2-d]pirimidinilo, pirido[3,4-d]pirimidinilo, pirazinilo, pirimidinilo, piridazinilo, pirrolilo, quinazolinilo, quinoxalinilo, quinolinilo, quinuclidinilo, isouquinolínilo, tetrahidroquinolinilo, 5,6,7,8-tetrahidroquinazolinilo, 2,3,4,5-tetrahidrobenzo[b]oxepin-7-ilo, 3,4-dihidro-2H-benzo[b][1,4]dioxepin-7-ilo, 6,7,8,9-tetrahidro-5H-ciclohepta[b]piridinilo, 6,7,8,9-tetrahidro-5H-pirido[3,2-c]azepinilo, 5,6,7,8-tetrahidrobenzo[4,5]tieno[2,3-d]pirimidinilo, 6,7,8,9-tetrahidro-5H-ciclohepta[4,5]tieno[2,3-d]pirimidinilo, 5,6,7,8-tetrahidropirido[4,5-c]piridazinilo, tiazolilo, tiadiazolilo, triazolilo, tetrazolilo, 1,2,3,4-tetrahidroisoquinolin-7-ilo, triazinilo, tieno[2,3-d]pirimidinilo, tieno[3,2-d]pirimidinilo, tieno[2,3-c]piridinilo y tiofenilo (es decir tienilo). A menos que se indique lo contrario específicamente en la memoria descriptiva, el término “heteroarilo opcionalmente sustituido” se pretende que incluya radicales heteroarilo tal como se definió anteriormente que están opcionalmente sustituidos con uno o más sustituyentes seleccionados del grupo que consiste en alquilo, alqueno, alquino, halo, haloalquilo, haloalqueno, haloalquino, oxo, tioxo, ciano, nitro, arilo opcionalmente sustituido, aralquilo opcionalmente sustituido,

aralqueno opcionalmente sustituido, aralquino opcionalmente sustituido, cicloalquilo opcionalmente sustituido, cicloalquilalquilo opcionalmente sustituido, cicloalquilalqueno opcionalmente sustituido, cicloalquilalquino opcionalmente sustituido, heterociclilo opcionalmente sustituido, heterociclicilalquilo opcionalmente sustituido, heterociclicilalqueno opcionalmente sustituido, heterociclicilalquino opcionalmente sustituido, heteroarilo
   
 5 opcionalmente sustituido, heteroarilalquilo opcionalmente sustituido, heteroarilalqueno opcionalmente sustituido, heteroarilalquino opcionalmente sustituido, heteroarilalquino opcionalmente sustituido,  $-R^{21}-OR^{20}$ ,  $-R^{21}-OC(O)-R^{20}$ ,  $-R^{21}-N(R^{20})_2$ ,  $-R^{21}-C(O)R^{20}$ ,  $-R^{21}-C(O)OR^{20}$ ,  $-R^{21}-C(O)N(R^{20})_2$ ,  $-R^{21}-N(R^{20})C(O)OR^{20}$ ,  $-R^{21}-N(R^{20})C(O)R^{20}$ ,  $-R^{21}-N(R^{20})S(O)_tR^{20}$  (en el que t es 1 ó 2),  $-R^{21}-S(O)_tOR^{20}$  (en el que t es 1 ó 2),  $-R^{21}-S(O)_pR^{20}$  (en el que p es 0, 1 ó 2) y  $-R^{21}-S(O)_tN(R^{20})_2$  (en el que t es 1 ó 2), en los que cada  $R^{20}$  se selecciona independientemente del grupo que consiste en hidrógeno, alquilo, haloalquilo,
   
 10 cicloalquilo opcionalmente sustituido, cicloalquilalquilo opcionalmente sustituido, arilo opcionalmente sustituido, aralquilo opcionalmente sustituido, heterociclilo opcionalmente sustituido, heterociclicilalquilo opcionalmente sustituido, heteroarilo opcionalmente sustituido y heteroarilalquilo opcionalmente sustituido, o dos  $R^{20}$ , junto con el nitrógeno común al que ambos están unidos, pueden formar opcionalmente un N-heterociclilo opcionalmente sustituido o un N-heteroarilo opcionalmente sustituido, y cada  $R^{21}$  es independientemente un enlace directo o un alqueno lineal o
   
 15 ramificado o cadena de alqueno. "Heteroarilo policíclico que contiene más de 14 átomos de anillo" se refiere a un radical de sistema de anillos de 15 a 20 miembros que comprende átomos de hidrógeno, de uno a catorce átomos de carbono, de uno a ocho heteroátomos seleccionados del grupo que consiste en nitrógeno, oxígeno y azufre, y al menos un anillo aromático. Un radical "heteroarilo policíclico que contiene más de 14 átomos de anillo" está unido comúnmente, pero no necesariamente, a la molécula original mediante un anillo aromático del radical "heteroarilo
   
 20 policíclico que contiene más de 14 átomos de anillo". Para los fines de esta invención, el radical "heteroarilo policíclico que contiene más de 14 átomos de anillo" puede ser un sistema de anillos bicíclico, tricíclico o tetracíclico, que puede incluir sistemas de anillos condensados o espiro; y los átomos de nitrógeno, carbono o azufre en el radical "heteroarilo policíclico que contiene más de 14 átomos de anillo" pueden estar opcionalmente oxidados y el átomo de nitrógeno también puede estar opcionalmente cuaternizado. Para los fines de esta invención, el anillo
   
 25 aromático del radical "heteroarilo policíclico que contiene más de 14 átomos de anillo" no necesita contener un heteroátomo, siempre que un anillo del radical "heteroarilo policíclico que contiene más de 14 átomos de anillo" contenga un heteroátomo. Los ejemplos de radicales "heteroarilo policíclico que contiene más de 14 átomos de anillo" incluyen, pero no se limitan a, 6,7-dihidro-5H-benzo[6,7]ciclohepta[1,2-c]piridazin-3-ilo, 6,7,8,9-tetrahidro-5H-ciclohepta[4,5]tieno[2,3-d]pirimidin-4-ilo, 6,7-dihidro-5H-benzo[6,7]ciclohepta[1,2-d]pirimidin-4-ilo, 6,7-dihidro-5H-benzo[2,3]azepino[4,5-c]piridazin-3-ilo, (Z)-dibenzo[b,f][1,4]tiazepin-11-ilo, 6,7-dihidro-5H-benzo[6,7]ciclohepta[4,5-c]piridazin-2-ilo, 6,7-dihidro-5H-benzo[2,3]oxepino[4,5-c]piridazin-3-ilo, espiro[cromeno[4,3-c]piridazin-5,1'-ciclopentan]-3-ilo, 6,8,9,10-tetrahidro-5H-espiro[cicloocta[b]piridin-7,2'-[1,3]dioxolan]-3-ilo, 5,6,8,9-tetrahidroespiro[benzo[7]anulen-7,2'-[1,3]dioxolan]-3-ilo, 5,7,8,9-tetrahidroespiro[ciclohepta[b]piridin-6,2'-[1,3]dioxolan]-3-ilo, 6,7-dihidro-5H-benzo[2,3]tiopino[4,5-c]piridazin-3-ilo, 6,7-dihidro-5H-benzo[6,7]ciclohepta[1,2-d]pirimidin-2-ilo, 5,6,8,9-tetrahidroespiro[ciclohepta[b]piridin-7,2'-[1,3]dioxolan]-3-ilo, 6,8,9,10-tetrahidro-5H-espiro[cicloocta[b]piridin-7,2'-[1,3]dioxolan]-3-ilo y 6,7-dihidro-5H-benzo[6,7]ciclohepta[1,2-b]piridin-2-ilo. A menos que se indique lo contrario específicamente en la memoria descriptiva, el término "heteroarilo policíclico que contiene
   
 30 más de 14 átomos de anillo opcionalmente sustituido" se pretende que incluya radicales "heteroarilo policíclico que contiene más de 14 átomos de anillo" tal como se definieron anteriormente que están opcionalmente sustituidos con uno o más sustituyentes seleccionados del grupo que consiste en alquilo, alqueno, alquino, halo, haloalquilo, haloalqueno, haloalquino, oxo, tioxo, ciano, nitro, arilo opcionalmente sustituido, aralquilo opcionalmente sustituido, aralqueno opcionalmente sustituido, aralquino opcionalmente sustituido, cicloalquilo opcionalmente sustituido, cicloalquilalquilo opcionalmente sustituido, cicloalquilalqueno opcionalmente sustituido, cicloalquilalquino
   
 35 opcionalmente sustituido, heterociclilo opcionalmente sustituido, heterociclicilalquilo opcionalmente sustituido, heterociclicilalqueno opcionalmente sustituido, heterociclicilalquino opcionalmente sustituido, heteroarilo opcionalmente sustituido, heteroarilalquilo opcionalmente sustituido, heteroarilalqueno opcionalmente sustituido, heteroarilalquino opcionalmente sustituido,  $-R^{21}-OR^{20}$ ,  $-R^{20}-OC(O)-R^{20}$ ,  $-R^{21}-N(R^{20})_2$ ,  $-R^{21}-C(O)R^{20}$ ,  $-R^{21}-C(O)OR^{20}$ ,  $-R^{21}-C(O)N(R^{20})_2$ ,  $-R^{21}-N(R^{20})C(O)OR^{20}$ ,  $-R^{21}-N(R^{20})C(O)R^{20}$ ,  $-R^{21}-N(R^{20})S(O)_tR^{20}$  (en el que t es 1 ó 2),  $-R^{21}-S(O)_tOR^{20}$  (en el que t es 1 ó 2),  $-R^{21}-S(O)_pR^{20}$  (en el que p es 0, 1 ó 2) y  $-R^{21}-S(O)_tN(R^{20})_2$  (en el que t es 1 ó 2), en los que cada  $R^{20}$  se selecciona independientemente del grupo que consiste en hidrógeno, alquilo, haloalquilo,
   
 40 cicloalquilo opcionalmente sustituido, cicloalquilalquilo opcionalmente sustituido, arilo opcionalmente sustituido, aralquilo opcionalmente sustituido, heterociclilo opcionalmente sustituido, heterociclicilalquilo opcionalmente sustituido, heteroarilo opcionalmente sustituido y heteroarilalquilo opcionalmente sustituido, o dos  $R^{20}$ , junto con el nitrógeno común al que ambos están unidos, pueden formar opcionalmente un N-heterociclilo opcionalmente sustituido o un N-heteroarilo
   
 45 opcionalmente sustituido, y cada  $R^{21}$  es independientemente un enlace directo o un alqueno lineal o ramificado o cadena de alqueno.

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

"Heteroarilos policíclicos que contienen más de 14 átomos de anillo" se refiere a un radical de sistema de anillos de 15 a 20 miembros que comprende átomos de hidrógeno, de uno a catorce átomos de carbono, de uno a ocho heteroátomos seleccionados del grupo que consiste en nitrógeno, oxígeno y azufre, y al menos un anillo aromático. Un radical de "heteroarilos policíclicos que contienen más de 14 átomos de anillo" está unido comúnmente, pero no

necesariamente, a la molécula original mediante un anillo aromático del radical de "heteroarilos policíclicos que contienen más de 14 átomos de anillo". Para los fines de esta invención, el radical de "heteroarilos policíclicos que contienen más de 14 átomos de anillo" puede ser un sistema de anillos monocíclico, bicíclico, tricíclico o tetracíclico, que puede incluir sistemas de anillos condensados; y los átomos de nitrógeno, carbono o azufre en el radical de "heteroarilos policíclicos que contienen más de 14 átomos de anillo" pueden estar opcionalmente oxidados; el átomo de nitrógeno puede estar opcionalmente cuaternizado. Para los fines de esta invención, el anillo aromático del radical de "heteroarilos policíclicos que contienen más de 14 átomos de anillo" no necesita contener un heteroátomo, siempre que un anillo del radical de "heteroarilos policíclicos que contienen más de 14 átomos de anillo" contenga un heteroátomo. Los ejemplos de radicales de "heteroarilos policíclicos que contienen más de 14 átomos de anillo" incluyen, pero no se limitan a, 6,7-dihidro-5H-benzo[6,7]ciclohepta[1,2-c]piridazin-3-ilo, 6,7-dihidro-5H-benzo[6,7]ciclohepta[1,2-d]pirimidin-4-ilo, 6,7-dihidro-5H-benzo[2,3]azepino[4,5-c]piridazin-3-ilo, (Z)-dibenzo[b,f][1,4]tiazepin-11-ilo, 6,7-dihidro-5H-benzo[6,7]ciclohepta[4,5-c]piridazin-2-ilo, 6,7-dihidro-5H-benzo[2,3]oxepino[4,5-c]piridazin-3-ilo y 6,7-dihidro-5H-benzo[2,3]tiepino[4,5-c]piridazin-3-ilo. A menos que se indique lo contrario específicamente en la memoria descriptiva, el término "heteroarilos policíclicos que contienen más de 14 átomos de anillo opcionalmente sustituidos" se pretende que incluya radicales de "heteroarilos policíclicos que contienen más de 14 átomos de anillo" tal como se definieron anteriormente que están opcionalmente sustituidos con uno o más sustituyentes seleccionados del grupo que consiste en alquilo, alquenilo, alquinilo, halo, haloalquilo, haloalquenilo, haloalquinilo, oxo, tioxo, ciano, nitro, arilo opcionalmente sustituido, aralquilo opcionalmente sustituido, aralquenilo opcionalmente sustituido, aralquinilo opcionalmente sustituido, cicloalquilo opcionalmente sustituido, cicloalquilalquilo opcionalmente sustituido, cicloalquilalquenilo opcionalmente sustituido, cicloalquilalquinilo opcionalmente sustituido, heterociclilo opcionalmente sustituido, heterocicilalquilo opcionalmente sustituido, heterocicilalquenilo opcionalmente sustituido, heterocicilalquinilo opcionalmente sustituido, heteroarilalquilo opcionalmente sustituido, heteroarilalquenilo opcionalmente sustituido, heteroarilalquinilo opcionalmente sustituido,  $-R^{21}-OR^{20}$ ,  $-R^{21}-OC(O)-R^{20}$ ,  $-R^{21}-N(R^{20})_2$ ,  $-R^{21}-C(O)R^{20}$ ,  $-R^{21}-C(O)OR^{20}$ ,  $-R^{21}-C(O)N(R^{20})_2$ ,  $-R^{21}-N(R^{20})C(O)OR^{20}$ ,  $-R^{21}-N(R^{20})C(O)R^{20}$ ,  $-R^{21}-N(R^{20})S(O)_tR^{20}$  (en el que t es 1 ó 2),  $-R^{21}-S(O)_tOR^{20}$  (en el que t es 1 ó 2),  $-R^{21}-S(O)_pR^{20}$  (en el que p es 0, 1 ó 2) y  $-R^{21}-S(O)_tN(R^{20})_2$  (en el que t es 1 ó 2), en los que cada  $R^{20}$  se selecciona independientemente del grupo que consiste en hidrógeno, alquilo, haloalquilo, cicloalquilo opcionalmente sustituido, cicloalquilalquilo opcionalmente sustituido, arilo opcionalmente sustituido, aralquilo opcionalmente sustituido, heterociclilo opcionalmente sustituido, heterocicilalquilo opcionalmente sustituido, heteroarilo opcionalmente sustituido y heteroarilalquilo opcionalmente sustituido, o dos  $R^{20}$ , junto con el nitrógeno común al que ambos están unidos, pueden formar opcionalmente un N-heterociclilo opcionalmente sustituido o un N-heteroarilo opcionalmente sustituido, y cada  $R^{21}$  es independientemente un enlace directo o un alquileo lineal o ramificado o cadena de alquilenilo.

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

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

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

"Hidroxiálquilo" se refiere a un radical alquilo tal como se definió anteriormente que está sustituido con uno o más radicales hidroxilo (-OH).

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

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

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

carbonos que puedan existir en los sustituyentes del grupo descrito.

“Compuesto estable” y “estructura estable” pretenden indicar un compuesto que es suficientemente resistente para sobrevivir al aislamiento hasta un grado útil de pureza a partir de una mezcla de reacción, y formulación en un agente terapéutico eficaz.

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

“Opcional” u “opcionalmente” significa que el acontecimiento de circunstancias descrito posteriormente puede o puede no producirse, y que la descripción incluye ejemplos en los que dicho acontecimiento o circunstancia se produce y ejemplos en los que no. Por ejemplo, “arilo opcionalmente sustituido” significa que el radical arilo puede estar o puede no estar sustituido y que la descripción incluye tanto radicales arilo sustituidos como radicales arilo que no tienen ninguna sustitución. Cuando se describe un grupo funcional como “opcionalmente sustituido”, y a su vez, los sustituyentes en el grupo funcional también están “opcionalmente sustituidos” etcétera, para los fines de esta invención, tales iteraciones se limitan a cinco.

“Excipiente farmacéuticamente aceptable” incluye sin limitación cualquier adyuvante, portador, excipiente, deslizante, agente edulcorante, diluyente, conservante, tinte/colorante, potenciador del aroma, tensioactivo, agente humectante, agente dispersante, agente de suspensión, estabilizante, agente isotónico, disolvente o emulsionante que se ha aprobado por la United States Food and Drug Administration como aceptable para su uso en seres humanos o animales domésticos.

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

“Sal de adición de ácido farmacéuticamente aceptable” se refiere a las sales que mantienen la eficacia y las propiedades biológicas de las bases libres, que no son indeseables biológicamente o de otra manera, y que se forman con ácidos inorgánicos tales como, pero sin limitarse a, ácido clorhídrico, ácido bromhídrico, ácido sulfúrico, ácido nítrico, ácido fosfórico y similares, y ácidos orgánicos tales como, pero sin limitarse a, ácido acético, ácido 2,2-dicloroacético, ácido adípico, ácido algínico, ácido ascórbico, ácido aspártico, ácido bencenosulfónico, ácido benzoico, ácido 4-acetamidobenzoico, ácido canfórico, ácido canfor-10-sulfónico, ácido cáprico, ácido caproico, ácido caprílico, ácido carbónico, ácido cinámico, ácido cítrico, ácido ciclámico, ácido dodecilsulfónico, ácido etano-1,2-disulfónico, ácido etanosulfónico, ácido 2-hidroxietanosulfónico, ácido fórmico, ácido fumárico, ácido galactárico, ácido gentísico, ácido glucoheptonico, ácido glucónico, ácido glucurónico, ácido glutámico, ácido glutárico, ácido 2-oxo-glutárico, ácido glicerofosfórico, ácido glicólico, ácido hipúrico, ácido isobutírico, ácido láctico, ácido lactobiónico, ácido láurico, ácido maleico, ácido málico, ácido malónico, ácido mandélico, ácido metanosulfónico, ácido múcico, ácido naftaleno-1,5-disulfónico, ácido naftaleno-2-sulfónico, ácido 1-hidrox-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 tiocianico, ácido p-toluenosulfónico, ácido trifluoroacético, ácido undecilénico, y similares.

“Sal de adición de base farmacéuticamente aceptable” se refiere a las sales que mantienen la eficacia y las propiedades biológicas de los ácidos libres, que no son indeseables biológicamente o de otra manera. 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, pero no se limitan a, las 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, pero no se limitan a, sales de aminas primarias, secundarias y terciarias, aminas sustituidas incluyendo aminas sustituidas que se producen de manera natural, aminas cíclicas y resinas de intercambio iónico básicas, tales como resinas de amoniaco, isopropilamina, trimetilamina, dietilamina, trietilamina, tripropilamina, dietanolamina, etanolamina, 2-dimetilaminoetanol, 2-dietilaminoetanol, dicitlohexilamina, lisina, arginina, histidina, cafeína, procaína, hidrabamina, colina, betaína, benetamina, benzetina, etilendiamina, glucosamina, metilglucamina, teobromina, trietanolamina, trometamina, purinas, piperazina, piperidina, N-etilpiperidina, poliamina y similares. Bases orgánicas particularmente preferidas son isopropilamina, dietilamina, etanolamina, trimetilamina, dicitlohexilamina, colina y cafeína.

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

“Cantidad terapéuticamente eficaz” se refiere a esa cantidad de un compuesto de la invención que, cuando se administra a un mamífero, preferiblemente un ser humano, es suficiente para efectuar el tratamiento, tal como se define a continuación, de una enfermedad o un estado de interés en el mamífero, preferiblemente un ser humano. La cantidad de un compuesto de la invención que constituye una “cantidad terapéuticamente eficaz” variará dependiendo del compuesto, la enfermedad o el estado y su gravedad, y la edad del mamífero que va a tratarse,

pero puede determinarse de manera rutinaria por un experto habitual en la técnica teniendo en cuenta su propio conocimiento y esta divulgación.

5 “Tratar” o “tratamiento” tal como se usa en el presente documento, cubre el tratamiento de la enfermedad o el estado de interés en un mamífero, preferiblemente un ser humano, que tiene la enfermedad o el estado de interés, e incluye:

10 (i) impedir que se produzca la enfermedad o el estado en un mamífero, en particular, cuando tal mamífero está predispuesto al estado pero aún no se ha diagnosticado que lo padece;

(ii) inhibir la enfermedad o el estado, es decir, detener su desarrollo;

(iii) mitigar la enfermedad o el estado, es decir, provocar la regresión de la enfermedad o el estado; o

15 (iv) estabilizar la enfermedad o el estado.

20 Tal como se usa en el presente documento, los términos “enfermedad” y “estado” pueden usarse intercambiamente o pueden ser diferentes en que la enfermedad o el estado particulares pueden no tener un agente causal conocido (de modo que la etiología aún no se ha descubierto) y por tanto aún no se reconoce como una enfermedad si no sólo como un estado o síndrome indeseable, en el que los médicos han identificado un conjunto de síntomas más o menos específico.

25 Los compuestos de la invención, o sus sales farmacéuticamente aceptables pueden contener uno o más centros asimétricos y por tanto pueden dar lugar a enantiómeros, diastereómeros, y otras formas estereoisoméricas que pueden definirse, en cuanto a estereoquímica absoluta, como (R)- o (S)- o, como (D)- o (L)- para aminoácidos. La presente invención se pretende que incluya todos de tales posibles isómeros, así como sus formas racémicas y ópticamente puras. Los isómeros (+) y (-), (R)- y (S)-, o (D)- y (L)- ópticamente puros pueden prepararse usando 30 sintones quirales o reactivos quirales, o redisolverse usando técnicas convencionales, tales como HPLC usando una columna quiral. Cuando los compuestos descritos en el presente documento contienen dobles enlaces olefínicos u otros centros de asimetría geométrica, y a menos que se especifique lo contrario, se pretende que los compuestos incluyan isómeros geométricos tanto E como Z. De la misma manera, también se pretende que se incluyan todas las formas tautoméricas.

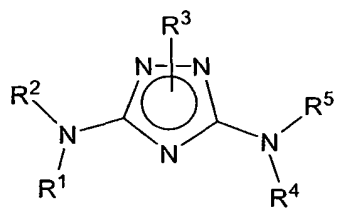
35 Un “estereoisómero” se refiere a un compuesto constituido por los mismos átomos unidos mediante los mismos enlaces pero que tiene diferentes estructuras tridimensionales, que no son intercambiables. La presente invención contempla diversos estereoisómeros y mezclas de los mismos e incluye “enantiómeros”,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

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

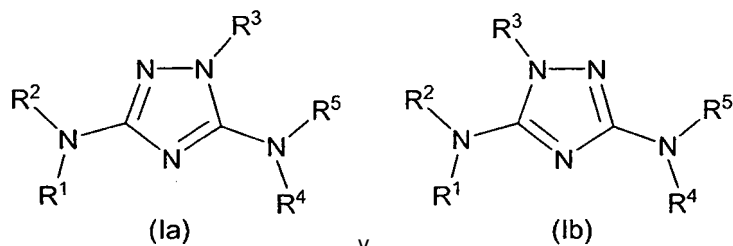
45 “Atropisómeros” son estereoisómeros que resultan de la rotación impedida alrededor de enlaces sencillos en los que la barrera para la rotación es lo suficientemente alta para permitir el aislamiento de los conformeros (Eliel, E. L.; Wilen, S. H. Stereochemistry of Organic Compounds; Wiley & Sons: Nueva York, 1994; Capítulo 14). La atropisomería es significativa ya que introduce un elemento de quiralidad en ausencia de átomos estereogénicos. La invención pretende abarcar atropisómeros, por ejemplo en casos de rotación limitada alrededor de los enlaces sencillos que emanan de la estructura de triazol de núcleo, atropisómeros también son posibles y también se incluyen específicamente en los compuestos de la invención.

50 El protocolo de nomenclatura química y los diagramas de estructura tal como se usan en el presente documento son una forma modificada del sistema de nomenclatura de la I.U.P.A.C. en el que los compuestos de la invención se nombran en el presente documento como derivados de la estructura de núcleo central, es decir, la estructura de triazol. Para los nombres químicos complejos empleados en el presente documento, se nombra un grupo 55 sustituyente antes del grupo al que se une. Por ejemplo, ciclopropiletilo comprende una estructura principal de etilo con sustituyente ciclopropilo. En los diagramas de estructura química, todos los enlaces están identificados, excepto para algunos átomos de carbono, que se asume que están unidos a suficientes átomos de hidrógeno para completar la valencia.

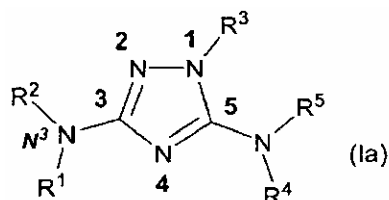
60 Para los fines de esta invención, la representación del enlace que une el sustituyente R<sup>3</sup> al resto triazol original en la fórmula (I), tal como se muestra a continuación:



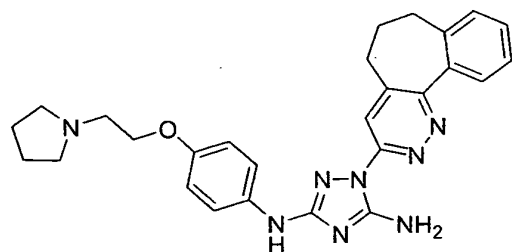
pretende incluir sólo los dos regioisómeros mostrados a continuación, es decir, los compuestos de fórmula (Ia) y (Ib):



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

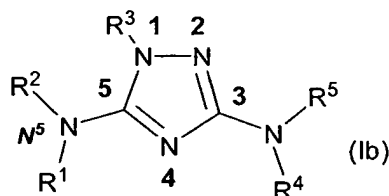


Por ejemplo, un compuesto de fórmula (Ia) en la que  $R^1$ ,  $R^4$  y  $R^5$  son cada uno hidrógeno,  $R^2$  es 4-(2-(pirrolidin-1-il)etoxi)fenilo y  $R^3$  es 6,7-dihidro-5H-benzo[6,7]ciclohepta[1,2-c]piridazin-3-ilo; es decir, un compuesto de la siguiente fórmula:



se nombra en el presente documento 1-(6,7-dihidro-5H-benzo[6,7]ciclohepta[1,2-c]piridazin-3-il)- $N^3$ -(4-(2-(pirrolidin-1-il)etoxi)fenil)-1H-1,2,4-triazol-3,5-diamina.

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

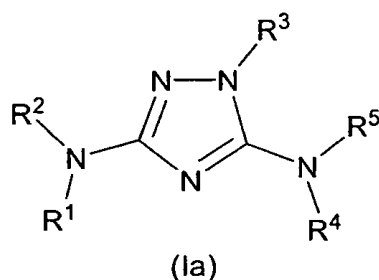


Los compuestos de fórmula (Ib) se nombran de manera similar en el presente documento.

### REALIZACIONES DE LA INVENCION

De los diversos aspectos de los compuestos de fórmula (I), tal como se expone anteriormente en el sumario de la invención, se prefieren determinadas realizaciones.

Por consiguiente, una realización de los compuestos de fórmula (I), tal como se expone anteriormente en el sumario de la invención, es en la que el compuesto de fórmula (I) es un compuesto de fórmula (Ia):



5

en la que:

$R^1$ ,  $R^4$  y  $R^5$  se seleccionan cada uno independientemente del grupo que consiste en hidrógeno, alquilo, arilo, aralquilo,  $-C(O)R^8$ ,  $-C(O)N(R^6)R^7$  y  $-C(=NR^6)N(R^6)R^7$ ;

10

$R^2$  y  $R^3$  son cada uno independientemente un heteroarilo policíclico que contiene más de 14 átomos de anillo opcionalmente sustituido con uno o más sustituyentes seleccionados del grupo que consiste en oxo, tioxo, ciano, nitro, halo, haloalquilo, alquilo, cicloalquilo opcionalmente sustituido, cicloalquilalquilo opcionalmente sustituido, arilo opcionalmente sustituido, aralquilo opcionalmente sustituido, heteroarilo opcionalmente sustituido, heterociclo opcionalmente sustituido,  $-R^9-OR^8$ ,  $-R^9-O-R^{10}-OR^8$ ,  $-R^9-O-R^{10}-O-R^{10}-OR^8$ ,  $-R^9-O-R^{10}-CN$ ,  $-R^9-O-R^{10}-C(O)OR^8$ ,  $-R^9-O-R^{10}-C(O)N(R^6)R^7$ ,  $-R^9-O-R^{10}-S(O)_pR^8$  (en el que p es 0, 1 ó 2),  $-R^9-O-R^{10}-N(R^6)R^7$ ,  $-R^9-O-R^{10}-C(NR^{11})N(R^{11})H$ ,  $-R^9-OC(O)-R^8$ ,  $-R^9-N(R^6)R^7$ ,  $-R^9-C(O)R^8$ ,  $-R^9-C(O)OR^8$ ,  $-R^9-C(O)N(R^6)R^7$ ,  $-R^9-N(R^6)C(O)OR^{12}$ ,  $-R^9-N(R^6)C(O)R^8$ ,  $-R^9-N(R^6)S(O)_tR^8$  (en el que t es 1 ó 2),  $-R^9-S(O)_tOR^8$  (en el que t es 1 ó 2),  $-R^9-S(O)_pR^8$  (en el que p es 0, 1 ó 2) y  $-R^9-S(O)_tN(R^6)R^7$  (en el que t es 1 ó 2);

15

o  $R^2$  es un heteroarilo policíclico que contiene más de 14 átomos de anillo tal como se describió anteriormente y  $R^3$  se selecciona del grupo que consiste en arilo y heteroarilo, en los que el arilo y el heteroarilo están cada uno opcionalmente sustituidos independientemente con uno o más sustituyentes seleccionados del grupo que consiste en alquilo, alquenilo, alquinilo, halo, haloalquilo, haloalquenilo, haloalquinilo, oxo, tioxo, ciano, nitro, arilo opcionalmente sustituido, aralquilo opcionalmente sustituido, aralquenilo opcionalmente sustituido, aralquinilo opcionalmente sustituido, cicloalquilo opcionalmente sustituido, cicloalquilalquilo opcionalmente sustituido, cicloalquilalquenilo opcionalmente sustituido, cicloalquilalquinilo opcionalmente sustituido, heterociclo opcionalmente sustituido, heterociclilalquilo opcionalmente sustituido, heterociclilalquenilo opcionalmente sustituido, heterociclilalquinilo opcionalmente sustituido, heteroarilo opcionalmente sustituido, heteroarilalquilo opcionalmente sustituido, heteroarilalquinilo opcionalmente sustituido,  $-R^{13}-OR^{12}$ ,  $-R^{13}-OC(O)-R^{12}$ ,  $-R^{13}-O-R^{14}-N(R^{12})_2$ ,  $-R^{13}-N(R^{12})R^{14}-N(R^{12})_2$ ,  $-R^{13}-N(R^{12})_2$ ,  $-R^{13}-C(O)R^{12}$ ,  $-R^{13}-C(O)OR^{12}$ ,  $-R^{13}-C(O)N(R^{12})_2$ ,  $-R^{13}-C(O)N(R^{12})-R^{14}-N(R^{12})R^{13}$ ,  $-R^{13}-C(O)N(R^{12})-R^{14}-OR^{12}$ ,  $-R^{13}-N(R^{12})C(O)OR^{12}$ ,  $-R^{13}-N(R^{12})C(O)R^{12}$ ,  $-R^{13}-N(R^{12})S(O)_tR^{12}$  (en el que t es 1 ó 2),  $-R^{13}-S(O)_tOR^{12}$  (en el que t es 1 ó 2),  $-R^{13}-S(O)_pR^{12}$  (en el que p es 0, 1 ó 2) y  $-R^{13}-S(O)_tN(R^{12})_2$  (en el que t es 1 ó 2);

20

o  $R^3$  es un heteroarilo policíclico que contiene más de 14 átomos de anillo tal como se describió anteriormente, y  $R^2$  se selecciona del grupo que consiste en arilo y heteroarilo, en los que el arilo y el heteroarilo están cada uno opcionalmente sustituidos independientemente con uno o más sustituyentes seleccionados del grupo que consiste en alquilo, alquenilo, alquinilo, halo, haloalquilo, haloalquenilo, haloalquinilo, oxo, tioxo, ciano, nitro, arilo opcionalmente sustituido, aralquilo opcionalmente sustituido, aralquenilo opcionalmente sustituido, aralquinilo opcionalmente sustituido, cicloalquilo opcionalmente sustituido, cicloalquilalquilo opcionalmente sustituido, cicloalquilalquenilo opcionalmente sustituido, cicloalquilalquinilo opcionalmente sustituido, heterociclo opcionalmente sustituido, heterociclilalquilo opcionalmente sustituido, heterociclilalquenilo opcionalmente sustituido, heterociclilalquinilo opcionalmente sustituido, heteroarilo opcionalmente sustituido, heteroarilalquilo opcionalmente sustituido, heteroarilalquinilo opcionalmente sustituido,  $-R^{13}-OR^{12}$ ,  $-R^{13}-OC(O)-R^{12}$ ,  $-R^{13}-O-R^{14}-N(R^{12})_2$ ,  $-R^{13}-N(R^{12})R^{14}-N(R^{12})_2$ ,  $-R^{13}-N(R^{12})_2$ ,  $-R^{13}-C(O)R^{12}$ ,  $-R^{13}-C(O)OR^{12}$ ,  $-R^{13}-C(O)N(R^{12})_2$ ,  $-R^{13}-C(O)N(R^{12})-R^{14}-N(R^{12})R^{13}$ ,  $-R^{13}-C(O)N(R^{12})-R^{14}-OR^{12}$ ,  $-R^{13}-N(R^{12})C(O)OR^{12}$ ,  $-R^{13}-N(R^{12})C(O)R^{12}$ ,  $-R^{13}-N(R^{12})S(O)_tR^{12}$  (en el que t es 1 ó 2),  $-R^{13}-S(O)_tOR^{12}$  (en el que t es 1 ó 2),  $-R^{13}-S(O)_pR^{12}$  (en el que p es 0, 1 ó 2) y  $-R^{13}-S(O)_tN(R^{12})_2$  (en el que t es 1 ó 2);

25

cada  $R^6$  y  $R^7$  se selecciona independientemente del grupo que consiste en hidrógeno, alquilo, alquenilo, alquinilo, haloalquilo, haloalquenilo, haloalquinilo, hidroxialquilo, arilo opcionalmente sustituido, aralquilo opcionalmente sustituido, aralquenilo opcionalmente sustituido, aralquinilo opcionalmente sustituido, cicloalquilo opcionalmente sustituido, cicloalquilalquilo opcionalmente sustituido, cicloalquilalquenilo opcionalmente sustituido, cicloalquilalquinilo opcionalmente sustituido, heterociclo opcionalmente sustituido, heterociclilalquilo opcionalmente sustituido, heterociclilalquenilo opcionalmente sustituido, heterociclilalquinilo opcionalmente sustituido, heteroarilo

30

35

opcionalmente sustituido, heteroarilalquilo opcionalmente sustituido, heteroarilalquenilo opcionalmente sustituido, heteroarilalquinilo opcionalmente sustituido,  $-R^{10}-OR^8$ ,  $-R^{10}-CN$ ,  $-R^{10}-NO_2$ ,  $-R^{10}-N(R^8)_2$ ,  $-R^{10}-C(O)OR^8$  y  $-R^{10}-C(O)N(R^8)_2$ , o cualquiera de  $R^6$  y  $R^7$ , junto con el nitrógeno común al que ambos están unidos, forman un N-heteroarilo opcionalmente sustituido o un N-heterociclilo opcionalmente sustituido;

5 cada  $R^8$  se selecciona independientemente del grupo que consiste en hidrógeno, alquilo, alquenilo, alquinilo, haloalquilo, haloalquenilo, haloalquinilo, arilo opcionalmente sustituido, aralquilo opcionalmente sustituido, aralquenilo opcionalmente sustituido, aralquinilo opcionalmente sustituido, cicloalquilo opcionalmente sustituido, cicloalquilalquilo opcionalmente sustituido, cicloalquilalquenilo opcionalmente sustituido, cicloalquilalquinilo  
10 opcionalmente sustituido, heterociclilo opcionalmente sustituido, heterocicilalquilo opcionalmente sustituido, heterocicilalquenilo opcionalmente sustituido, heterocicilalquinilo opcionalmente sustituido, heteroarilo opcionalmente sustituido, heteroarilalquilo opcionalmente sustituido, heteroarilalquenilo opcionalmente sustituido y heteroarilalquinilo opcionalmente sustituido;

15 cada  $R^9$  se selecciona independientemente del grupo que consiste en un enlace directo, una cadena de alquileo lineal o ramificada opcionalmente sustituida, una cadena de alquenileno lineal o ramificada opcionalmente sustituida y una cadena de alquinileno lineal o ramificada opcionalmente sustituida;

20 cada  $R^{10}$  se selecciona independientemente del grupo que consiste en una cadena de alquileo lineal o ramificada opcionalmente sustituida, una cadena de alquenileno lineal o ramificada opcionalmente sustituida y una cadena de alquinileno lineal o ramificada opcionalmente sustituida;

cada  $R^{11}$  se selecciona independientemente del grupo que consiste en hidrógeno, alquilo, ciano, nitro y  $-OR^8$ ;

25 cada  $R^{12}$  se selecciona independientemente del grupo que consiste en hidrógeno, alquilo, haloalquilo, cicloalquilo opcionalmente sustituido, cicloalquilalquilo opcionalmente sustituido, arilo opcionalmente sustituido, aralquilo opcionalmente sustituido, heterociclilo opcionalmente sustituido, heterocicilalquilo opcionalmente sustituido, heteroarilo opcionalmente sustituido y heteroarilalquilo opcionalmente sustituido, o dos  $R^{12}$ , junto con el nitrógeno  
30 común al que ambos están unidos, forman un N-heterociclilo opcionalmente sustituido o un N-heteroarilo opcionalmente sustituido;

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

cada  $R^{14}$  se selecciona independientemente del grupo que consiste en una cadena de alquileo lineal o ramificada opcionalmente sustituida y una cadena de alquenileno lineal o ramificada opcionalmente sustituida.

Otra realización es un compuesto de fórmula (Ia), tal como se describió anteriormente, en la que:

40  $R^1$ ,  $R^4$  y  $R^5$  se seleccionan cada uno independientemente del grupo que consiste en hidrógeno, alquilo, arilo, aralquilo,  $-C(O)R^8$ ,  $-C(O)N(R^6)R^7$  y  $-C(=NR^6)N(R^6)R^7$ ;

45  $R^2$  y  $R^3$  son cada uno independientemente un heteroarilo policíclico que contiene más de 14 átomos de anillo opcionalmente sustituido con uno o más sustituyentes seleccionados del grupo que consiste en oxo, tioxo, ciano, nitro, halo, haloalquilo, alquilo, cicloalquilo opcionalmente sustituido, cicloalquilalquilo opcionalmente sustituido, arilo  
50 opcionalmente sustituido, aralquilo opcionalmente sustituido, heteroarilo opcionalmente sustituido, heterociclilo opcionalmente sustituido,  $-R^9-OR^8$ ,  $-R^9-O-R^{10}-OR^8$ ,  $-R^9-O-R^{10}-O-R^{10}-OR^8$ ,  $-R^9-O-R^{10}-CN$ ,  $-R^9-O-R^{10}-C(O)OR^8$ ,  $-R^9-O-R^{10}-C(O)N(R^6)R^7$ ,  $-R^9-O-R^{10}-S(O)_pR^8$  (en el que p es 0, 1 ó 2),  $-R^9-O-R^{10}-N(R^6)R^7$ ,  $-R^9-O-R^{10}-C(NR^{11})N(R^{11})H$ ,  $-R^9-OC(O)-R^8$ ,  $-R^9-N(R^6)R^7$ ,  $-R^9-C(O)R^8$ ,  $-R^9-C(O)OR^8$ ,  $-R^9-C(O)N(R^6)R^7$ ,  $-R^9-N(R^6)C(O)OR^{12}$ ,  $-R^9-N(R^6)C(O)R^8$ ,  $-R^9-N(R^6)S(O)_tR^8$  (en el que t es 1 ó 2),  $-R^9-S(O)_iOR^8$  (en el que t es 1 ó 2),  $-R^9-S(O)_pR^8$  (en el que p es 0, 1 ó 2) y  $-R^9-S(O)_iN(R^6)R^7$  (en el que t es 1 ó 2);

55 cada  $R^6$  y  $R^7$  se selecciona independientemente del grupo que consiste en hidrógeno, alquilo, alquenilo, alquinilo, haloalquilo, haloalquenilo, haloalquinilo, hidroxialquilo, arilo opcionalmente sustituido, aralquilo opcionalmente sustituido, aralquenilo opcionalmente sustituido, aralquinilo opcionalmente sustituido, cicloalquilo opcionalmente sustituido, cicloalquilalquilo  
60 opcionalmente sustituido, cicloalquilalquenilo opcionalmente sustituido, cicloalquilalquinilo opcionalmente sustituido, heterociclilo opcionalmente sustituido, heterocicilalquilo opcionalmente sustituido, heterocicilalquenilo opcionalmente sustituido, heterocicilalquinilo opcionalmente sustituido, heteroarilo  
65 opcionalmente sustituido, heteroarilalquilo opcionalmente sustituido, heteroarilalquenilo opcionalmente sustituido, heteroarilalquinilo opcionalmente sustituido,  $-R^{10}-OR^8$ ,  $-R^{10}-CN$ ,  $-R^{10}-NO_2$ ,  $-R^{10}-N(R^8)_2$ ,  $-R^{10}-C(O)OR^8$  y  $-R^{10}-C(O)N(R^8)_2$ , o cualquiera de  $R^6$  y  $R^7$ , junto con el nitrógeno común al que ambos están unidos, forman un N-heteroarilo opcionalmente sustituido o un N-heterociclilo opcionalmente sustituido;

cada  $R^8$  se selecciona independientemente del grupo que consiste en hidrógeno, alquilo, alquenilo, alquinilo, haloalquilo, haloalquenilo, haloalquinilo, arilo opcionalmente sustituido, aralquilo opcionalmente sustituido,



aralquenilo opcionalmente sustituido, aralquinilo opcionalmente sustituido, cicloalquilo opcionalmente sustituido, cicloalquilalquilo opcionalmente sustituido, cicloalquilalquenilo opcionalmente sustituido, cicloalquilalquinilo opcionalmente sustituido, heterociclilo opcionalmente sustituido, heterocicilalquilo opcionalmente sustituido, heterocicilalquenilo opcionalmente sustituido, heterocicilalquinilo opcionalmente sustituido, heteroarilo  
 5 opcionalmente sustituido, heteroarilalquilo opcionalmente sustituido, heteroarilalquenilo opcionalmente sustituido y heteroarilalquinilo opcionalmente sustituido;

cada R<sup>9</sup> se selecciona independientemente del grupo que consiste en un enlace directo, una cadena de alquileo lineal o ramificada opcionalmente sustituida, una cadena de alquilenilo lineal o ramificada opcionalmente sustituida y una cadena de alquinileno lineal o ramificada opcionalmente sustituida;

cada R<sup>10</sup> se selecciona independientemente del grupo que consiste en una cadena de alquileo lineal o ramificada opcionalmente sustituida, una cadena de alquilenilo lineal o ramificada opcionalmente sustituida y una cadena de alquinileno lineal o ramificada opcionalmente sustituida; y

cada R<sup>11</sup> se selecciona independientemente del grupo que consiste en hidrógeno, alquilo, ciano, nitro y -OR<sup>8</sup>.

Otra realización es un compuesto de fórmula (Ia), tal como se describió anteriormente, en la que:

R<sup>1</sup>, R<sup>4</sup> y R<sup>5</sup> son cada uno hidrógeno;

R<sup>2</sup> y R<sup>3</sup> son cada uno independientemente un heteroarilo policíclico que contiene más de 14 átomos de anillo opcionalmente sustituido con uno o más sustituyentes seleccionados del grupo que consiste en oxo, tioxo, ciano, nitro, halo, haloalquilo, alquilo, cicloalquilo opcionalmente sustituido, cicloalquilalquilo opcionalmente sustituido, arilo  
 25 opcionalmente sustituido, aralquilo opcionalmente sustituido, heteroarilo opcionalmente sustituido, heterociclilo opcionalmente sustituido, -R<sup>9</sup>-OR<sup>8</sup>, -R<sup>9</sup>-O-R<sup>10</sup>-OR<sup>8</sup>, -R<sup>9</sup>-O-R<sup>10</sup>-O-R<sup>10</sup>-OR<sup>8</sup>, -R<sup>9</sup>-O-R<sup>10</sup>-CN, -R<sup>9</sup>-O-R<sup>10</sup>-C(O)OR<sup>8</sup>, -R<sup>9</sup>-O-R<sup>10</sup>-C(O)N(R<sup>6</sup>)R<sup>7</sup>, -R<sup>9</sup>-O-R<sup>10</sup>-S(O)<sub>p</sub>R<sup>8</sup> (en el que p es 0, 1 ó 2), -R<sup>9</sup>-O-R<sup>10</sup>-N(R<sup>6</sup>)R<sup>7</sup>, -R<sup>9</sup>-O-R<sup>10</sup>-C(NR<sup>11</sup>)N(R<sup>11</sup>)H, -R<sup>9</sup>-OC(O)-R<sup>8</sup>, -R<sup>9</sup>-N(R<sup>6</sup>)R<sup>7</sup>, -R<sup>9</sup>-C(O)R<sup>8</sup>, -R<sup>9</sup>-C(O)OR<sup>8</sup>, -R<sup>9</sup>-C(O)N(R<sup>6</sup>)R<sup>7</sup>, -R<sup>9</sup>-N(R<sup>6</sup>)C(O)OR<sup>12</sup>, -R<sup>9</sup>-N(R<sup>6</sup>)C(O)R<sup>8</sup>, -R<sup>9</sup>-N(R<sup>6</sup>)S(O)<sub>t</sub>R<sup>8</sup> (en el que t es 1 ó 2), -R<sup>9</sup>-S(O)<sub>t</sub>OR<sup>8</sup> (en el que t es 1 ó 2), -R<sup>9</sup>-S(O)<sub>p</sub>R<sup>8</sup> (en el que p es 0, 1 ó 2) y -R<sup>9</sup>-S(O)<sub>t</sub>N(R<sup>6</sup>)R<sup>7</sup> (en el que t es 1 ó 2);

cada R<sup>6</sup> y R<sup>7</sup> se selecciona independientemente del grupo que consiste en hidrógeno, alquilo, alquenilo, alquinilo, haloalquilo, hidroxialquilo, arilo opcionalmente sustituido, aralquilo opcionalmente sustituido, cicloalquilo  
 35 opcionalmente sustituido, cicloalquilalquilo opcionalmente sustituido, heterociclilo opcionalmente sustituido, heterocicilalquilo opcionalmente sustituido, heteroarilo opcionalmente sustituido, heteroarilalquilo opcionalmente sustituido, -R<sup>10</sup>-OR<sup>8</sup>, -R<sup>10</sup>-CN, -R<sup>10</sup>-NO<sub>2</sub>, -R<sup>10</sup>-N(R<sup>8</sup>)<sub>2</sub>, -R<sup>10</sup>-C(O)OR<sup>8</sup> y -R<sup>10</sup>-C(O)N(R<sup>8</sup>)<sub>2</sub>, o cualquiera de R<sup>6</sup> y R<sup>7</sup>, junto con el nitrógeno común al que ambos están unidos, forman un N-heteroarilo opcionalmente sustituido o un N-heterociclilo opcionalmente sustituido;

cada R<sup>8</sup> se selecciona independientemente del grupo que consiste en hidrógeno, alquilo, haloalquilo, arilo  
 40 opcionalmente sustituido, aralquilo opcionalmente sustituido, cicloalquilo opcionalmente sustituido, cicloalquilalquilo opcionalmente sustituido, heterociclilo opcionalmente sustituido, heterocicilalquilo opcionalmente sustituido, heteroarilo opcionalmente sustituido y heteroarilalquilo opcionalmente sustituido;

cada R<sup>9</sup> se selecciona independientemente del grupo que consiste en un enlace directo y una cadena de alquileo lineal o ramificada opcionalmente sustituida;

cada R<sup>10</sup> es una cadena de alquileo lineal o ramificada opcionalmente sustituida; y

cada R<sup>11</sup> se selecciona independientemente del grupo que consiste en hidrógeno, alquilo, ciano, nitro y -OR<sup>8</sup>.

Otra realización es un compuesto de fórmula (Ia), tal como se describió anteriormente, en la que:

R<sup>1</sup>, R<sup>4</sup> y R<sup>5</sup> son cada uno hidrógeno;

R<sup>2</sup> y R<sup>3</sup> son cada uno independientemente un heteroarilo policíclico que contiene más de 14 átomos de anillo  
 55 seleccionado del grupo que consiste en 6,7-dihidro-5H-benzo[6,7]ciclohepta[1,2-c]piridazin-3-ilo, 6,7,8,9-tetrahidro-5H-ciclohepta[4,5]tieno[2,3-d]pirimidin-4-ilo, 6,7-dihidro-5H-benzo[6,7]ciclohepta[1,2-d]pirimidin-4-ilo, 6,7-dihidro-5H-benzo[2,3]azepino[4,5-c]piridazin-3-ilo, (Z)-dibenzo[b,f][1,4]tiазepin-11-ilo, 6,7-dihidro-5H-benzo[6,7]ciclohepta[4,5-c]piridazin-2-ilo, 6,7-dihidro-5H-benzo[2,3]oxepino[4,5-c]piridazin-3-ilo, espiro[cromeno[4,3-c]piridazin-5,1'-ciclopentan]-3-ilo, 6,8,9,10-tetrahidro-5H-espiro[cicloocta[b]piridin-7,2'-[1,3]dioxolan]-3-ilo, 5,6,8,9-tetrahidroespiro[benzo[7]anulen-7,2'-[1,3]dioxolan]-3-ilo, 5,7,8,9-tetrahidroespiro[ciclohepta[b]piridin-6,2'-[1,3]dioxolan]-3-ilo, 6,7-dihidro-5H-benzo[2,3]tiépino[4,5-c]piridazin-3-ilo, 6,7-dihidro-5H-benzo[6,7]ciclohepta[1,2-d]pirimidin-2-ilo, 5,6,8,9-tetrahidroespiro[ciclohepta[b]piridin-7,2'-[1,3]dioxolan]-3-ilo, 6,8,9,10-tetrahidro-5H-espiro[cicloocta[b]piridin-7,2'-[1,3]dioxolan]-3-ilo y 6,7-dihidro-5H-benzo[6,7]ciclohepta[1,2-b]piridin-2-ilo, cada uno  
 65 opcionalmente sustituido con uno o más sustituyentes seleccionados del grupo que consiste en oxo, tioxo, ciano,

nitro, halo, haloalquilo, alquilo, cicloalquilo opcionalmente sustituido, cicloalquilalquilo opcionalmente sustituido, arilo opcionalmente sustituido, aralquilo opcionalmente sustituido, heteroarilo opcionalmente sustituido, heterociclilo opcionalmente sustituido,  $-R^9-OR^8$ ,  $-R^9-OC(O)-R^8$ ,  $-R^9-N(R^6)R^7$ ,  $-R^9-C(O)R^8$ ,  $-R^9-C(O)OR^8$ ,  $-R^9-C(O)N(R^6)R^7$ ,  $-R^9-N(R^6)C(O)OR^{12}$ ,  $-R^9-N(R^6)C(O)R^8$ ,  $-R^9-N(R^6)S(O)_tR^8$  (en el que t es 1 ó 2),  $-R^9-S(O)_tOR^8$  (en el que t es 1 ó 2),  $-R^9-S(O)_pR^8$  (en el que p es 0, 1 ó 2) y  $-R^9-S(O)_tN(R^6)R^7$  (en el que t es 1 ó 2)

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

15 cada  $R^8$  se selecciona independientemente del grupo que consiste en hidrógeno, alquilo, haloalquilo, arilo opcionalmente sustituido, aralquilo opcionalmente sustituido, cicloalquilo opcionalmente sustituido, cicloalquilalquilo opcionalmente sustituido, heterociclilo opcionalmente sustituido, heterocicilalquilo opcionalmente sustituido, heteroarilo opcionalmente sustituido y heteroarilalquilo opcionalmente sustituido;

20 cada  $R^9$  se selecciona independientemente del grupo que consiste en un enlace directo y una cadena de alqueno lineal o ramificada opcionalmente sustituida;

cada  $R^{10}$  es una cadena de alqueno lineal o ramificada opcionalmente sustituida; y

25 cada  $R^{11}$  se selecciona independientemente del grupo que consiste en hidrógeno, alquilo, ciano, nitro y  $-OR^8$ .

Otra realización es un compuesto de fórmula (Ia), tal como se describió anteriormente, que es 1-(6,7-dihidro-5H-benzo[6,7]ciclohepta[1,2-c]piridazin-3-il)- $N^3$ -(5',5'-dimetil-6,8,9,10-tetrahidro-5H-espiro[cicloocta[b]piridin-7,2'-[1,3]dioxan]-3-il)-1H-1,2,4-triazol-3,5-diamina.

30 Otra realización es un compuesto de fórmula (Ia), tal como se describió anteriormente, en la que:

$R^1$ ,  $R^4$  y  $R^5$  se seleccionan cada uno independientemente del grupo que consiste en hidrógeno, alquilo, arilo, aralquilo,  $-C(O)R^8$ ,  $-C(O)N(R^6)R^7$  y  $-C(NR^6)N(R^6)R^7$ ;

35  $R^2$  es un heteroarilo policíclico que contiene más de 14 átomos de anillo opcionalmente sustituido con uno o más sustituyentes seleccionados del grupo que consiste en oxo, tioxo, ciano, nitro, halo, haloalquilo, alquilo, cicloalquilo opcionalmente sustituido, cicloalquilalquilo opcionalmente sustituido, arilo opcionalmente sustituido, aralquilo opcionalmente sustituido, heteroarilo opcionalmente sustituido, heterociclilo opcionalmente sustituido,  $-R^9-OR^8$ ,  $-R^9-O-R^{10}-OR^8$ ,  $-R^9-O-R^{10}-O-R^{10}-OR^8$ ,  $-R^9-O-R^{10}-CN$ ,  $-R^9-O-R^{10}-C(O)OR^8$ ,  $-R^9-O-R^{10}-C(O)N(R^6)R^7$ ,  $-R^9-O-R^{10}-S(O)_pR^8$  (en el que p es 0, 1 ó 2),  $-R^9-O-R^{10}-N(R^6)R^7$ ,  $-R^9-O-R^{10}-C(NR^{11})N(R^{11})H$ ,  $-R^9-OC(O)-R^8$ ,  $-R^9-N(R^6)R^7$ ,  $-R^9-C(O)R^8$ ,  $-R^9-C(O)OR^8$ ,  $-R^9-C(O)N(R^6)R^7$ ,  $-R^9-N(R^6)C(O)OR^{12}$ ,  $-R^9-N(R^6)C(O)R^8$ ,  $-R^9-N(R^6)S(O)_tR^8$  (en el que t es 1 ó 2),  $-R^9-S(O)_tOR^8$  (en el que t es 1 ó 2),  $-R^9-S(O)_pR^8$  (en el que p es 0, 1 ó 2) y  $-R^9-S(O)_tN(R^6)R^7$  (en el que t es 1 ó 2);

45  $R^3$  se selecciona del grupo que consiste en arilo y heteroarilo, en los que el arilo y el heteroarilo están cada uno opcionalmente sustituidos independientemente con uno o más sustituyentes seleccionados del grupo que consiste en alquilo, alqueno, alquino, halo, haloalquilo, haloalqueno, haloalquino, oxo, tioxo, ciano, nitro, arilo opcionalmente sustituido, aralquilo opcionalmente sustituido, aralqueno opcionalmente sustituido, aralquino opcionalmente sustituido, cicloalquilo opcionalmente sustituido, cicloalquilalquilo opcionalmente sustituido, cicloalquilalqueno opcionalmente sustituido, cicloalquilalquino opcionalmente sustituido, heterociclilo opcionalmente sustituido, heterocicilalqueno opcionalmente sustituido, heterocicilalquino opcionalmente sustituido, heteroarilo opcionalmente sustituido, heteroarilalquilo opcionalmente sustituido, heteroarilalqueno opcionalmente sustituido, heteroarilalquino opcionalmente sustituido,  $-R^{13}-OR^{12}$ ,  $-R^{13}-OC(O)-R^{12}$ ,  $-R^{13}-O-R^{14}-N(R^{12})_2$ ,  $-R^{13}-N(R^{12})-R^{14}-N(R^{12})_2$ ,  $-R^{13}-N(R^{12})_2$ ,  $-R^{13}-C(O)R^{12}$ ,  $-R^{13}-C(O)OR^{12}$ ,  $-R^{13}-C(O)N(R^{12})_2$ ,  $-R^{13}-C(O)N(R^{12})-R^{14}-N(R^{12})R^{13}$ ,  $-R^{13}-C(O)N(R^{12})-R^{14}-OR^{12}$ ,  $-R^{13}-N(R^{12})C(O)OR^{12}$ ,  $-R^{13}-N(R^{12})C(O)R^{12}$ ,  $-R^{13}-N(R^{12})S(O)_tR^{12}$  (en el que t es 1 ó 2),  $-R^{13}-S(O)_tOR^{12}$  (en el que t es 1 ó 2),  $-R^{13}-S(O)_pR^{12}$  (en el que p es 0, 1 ó 2) y  $-R^{13}-S(O)_tN(R^{12})_2$  (en el que t es 1 ó 2);

60 cada  $R^6$  y  $R^7$  se selecciona independientemente del grupo que consiste en hidrógeno, alquilo, alqueno, alquino, haloalquilo, haloalqueno, haloalquino, hidroalquilo, arilo opcionalmente sustituido, aralquilo opcionalmente sustituido, aralqueno opcionalmente sustituido, aralquino opcionalmente sustituido, cicloalquilo opcionalmente sustituido, cicloalquilalquilo opcionalmente sustituido, cicloalquilalqueno opcionalmente sustituido, cicloalquilalquino opcionalmente sustituido, heterociclilo opcionalmente sustituido, heterocicilalqueno opcionalmente sustituido, heterocicilalquino opcionalmente sustituido, heteroarilo opcionalmente sustituido, heteroarilalquilo opcionalmente sustituido, heteroarilalqueno opcionalmente sustituido, heteroarilalquino opcionalmente sustituido,  $-R^{10}-OR^8$ ,  $-R^{10}-CN$ ,  $-R^{10}-NO_2$ ,  $-R^{10}-N(R^8)_2$ ,  $-R^{10}-C(O)OR^8$  y  $-R^{10}-$

$C(O)N(R^8)_2$ , o cualquiera de  $R^6$  y  $R^7$ , junto con el nitrógeno común al que ambos están unidos, forman un N-heteroarilo opcionalmente sustituido o un N-heterociclilo opcionalmente sustituido;

5 cada  $R^8$  se selecciona independientemente del grupo que consiste en hidrógeno, alquilo, alquenilo, alquinilo, haloalquilo, haloalquenilo, haloalquinilo, arilo opcionalmente sustituido, aralquilo opcionalmente sustituido, aralquenilo opcionalmente sustituido, aralquinilo opcionalmente sustituido, cicloalquilo opcionalmente sustituido, cicloalquilalquilo opcionalmente sustituido, cicloalquilalquenilo opcionalmente sustituido, cicloalquilalquinilo  
10 opcionalmente sustituido, heterociclilo opcionalmente sustituido, heterociclilalquilo opcionalmente sustituido, heterociclilalquenilo opcionalmente sustituido, heterociclilalquinilo opcionalmente sustituido, heteroarilo  
opcionalmente sustituido, heteroarilalquilo opcionalmente sustituido, heteroarilalquenilo opcionalmente sustituido y heteroarilalquinilo opcionalmente sustituido;

15 cada  $R^9$  se selecciona independientemente del grupo que consiste en un enlace directo, una cadena de alquileo lineal o ramificada opcionalmente sustituida, una cadena de alquenileno lineal o ramificada opcionalmente sustituida y una cadena de alquinileno lineal o ramificada opcionalmente sustituida;

20 cada  $R^{10}$  se selecciona independientemente del grupo que consiste en una cadena de alquileo lineal o ramificada opcionalmente sustituida, una cadena de alquenileno lineal o ramificada opcionalmente sustituida y una cadena de alquinileno lineal o ramificada opcionalmente sustituida;

25 cada  $R^{11}$  se selecciona independientemente del grupo que consiste en hidrógeno, alquilo, ciano, nitro y  $-OR^8$ ;

30 cada  $R^{12}$  se selecciona independientemente del grupo que consiste en hidrógeno, alquilo, haloalquilo, cicloalquilo opcionalmente sustituido, cicloalquilalquilo opcionalmente sustituido, arilo opcionalmente sustituido, aralquilo  
35 opcionalmente sustituido, heterociclilo opcionalmente sustituido, heterociclilalquilo opcionalmente sustituido, heteroarilo opcionalmente sustituido y heteroarilalquilo opcionalmente sustituido, o dos  $R^{12}$ , junto con el nitrógeno común al que ambos están unidos, forman un N-heterociclilo opcionalmente sustituido o un N-heteroarilo  
opcionalmente sustituido;

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

45 cada  $R^{14}$  se selecciona independientemente del grupo que consiste en una cadena de alquileo lineal o ramificada opcionalmente sustituida y una cadena de alquenileno lineal o ramificada opcionalmente sustituida.

Otra realización es un compuesto de fórmula (Ia), tal como se describió anteriormente, en la que:

50  $R^1$ ,  $R^4$  y  $R^5$  son cada uno hidrógeno;

55  $R^2$  es un heteroarilo policíclico que contiene más de 14 átomos de anillo opcionalmente sustituido con uno o más sustituyentes seleccionados del grupo que consiste en oxo, tioxo, ciano, nitro, halo, haloalquilo, alquilo, cicloalquilo  
60 opcionalmente sustituido, cicloalquilalquilo opcionalmente sustituido, arilo opcionalmente sustituido, aralquilo  
opcionalmente sustituido, heteroarilo opcionalmente sustituido, heterociclilo opcionalmente sustituido,  $-R^9-OR^8$ ,  $-R^9-O-R^{10}-OR^8-R^9-O-R^{10}-O-R^{10}-OR^8$ ,  $-R^9-O-R^{10}-CN$ ,  $-R^9-O-R^{10}-C(O)OR^8$ ,  $-R^9-O-R^{10}-C(O)N(R^6)R^7$ ,  $-R^9-O-R^{10}-S(O)_pR^8$  (en  
el que p es 0, 1 ó 2),  $-R^9-O-R^{10}-N(R^6)R^7$ ,  $-R^9-O-R^{10}-C(NR^{11})N(R^{11})H$ ,  $-R^9-OC(O)-R^8$ ,  $-R^9-N(R^6)R^7$ ,  $-R^9-C(O)R^8$ ,  $-R^9-C(O)OR^8$ ,  $-R^9-C(O)N(R^6)R^7$ ,  $-R^9-N(R^6)C(O)OR^{12}$ ,  $-R^9-N(R^6)C(O)R^8$ ,  $-R^9-N(R^6)S(O)_tR^8$  (en el que t es 1 ó 2),  $-R^9-S(O)_tOR^8$  (en el que t es 1 ó 2),  $-R^9-S(O)_pR^8$  (en el que p es 0, 1 ó 2) y  $-R^9-S(O)_tN(R^6)R^7$  (en el que t es 1 ó 2);

65  $R^3$  se selecciona del grupo que consiste en arilo y heteroarilo, en los que el arilo y el heteroarilo están cada uno  
opcionalmente sustituidos independientemente con uno o más sustituyentes seleccionados del grupo que consiste  
en alquilo, alquenilo, alquinilo, halo, haloalquilo, haloalquenilo, haloalquinilo, oxo, tioxo, ciano, nitro, arilo  
opcionalmente sustituido, aralquilo opcionalmente sustituido, aralquenilo opcionalmente sustituido, aralquinilo  
opcionalmente sustituido, cicloalquilo opcionalmente sustituido, cicloalquilalquilo opcionalmente sustituido,  
55 cicloalquilalquenilo opcionalmente sustituido, cicloalquilalquinilo opcionalmente sustituido, heterociclilo  
opcionalmente sustituido, heterociclilalquilo opcionalmente sustituido, heterociclilalquenilo opcionalmente sustituido,  
heterociclilalquinilo opcionalmente sustituido, heteroarilo opcionalmente sustituido, heteroarilalquilo opcionalmente  
sustituido, heteroarilalquenilo opcionalmente sustituido, heteroarilalquinilo opcionalmente sustituido,  $-R^{13}-OR^{12}$ ,  $-R^{13}-OC(O)-R^{12}$ ,  $-R^{13}-O-R^{14}-N(R^{12})_2$ ,  $-R^{13}-N(R^{12})-R^{14}-N(R^{12})_2$ ,  $-R^{13}-N(R^{12})_2$ ,  $-R^{13}-C(O)R^{12}$ ,  $-R^{13}-C(O)OR^{12}$ ,  $-R^{13}-C(O)N(R^{12})_2$ ,  $-R^{13}-C(O)N(R^{12})-R^{14}-N(R^{12})R^{13}$ ,  $-R^{13}-C(O)N(R^{12})-R^{14}-OR^{12}$ ,  $-R^{13}-N(R^{12})C(O)OR^{12}$ ,  $-R^{13}-N(R^{12})C(O)R^{12}$ ,  $-R^{13}-N(R^{12})S(O)_tR^{12}$  (en el que t es 1 ó 2),  $-R^{13}-S(O)_tOR^{12}$  (en el que t es 1 ó 2),  $-R^{13}-S(O)_pR^{12}$  (en el que p es 0, 1 ó 2) y  $-R^{13}-S(O)_tN(R^{12})_2$  (en el que t es 1 ó 2);

65 cada  $R^6$  y  $R^7$  se selecciona independientemente del grupo que consiste en hidrógeno, alquilo, alquenilo, alquinilo, haloalquilo, hidroxialquilo, arilo opcionalmente sustituido, aralquilo opcionalmente sustituido, cicloalquilo  
opcionalmente sustituido, cicloalquilalquilo opcionalmente sustituido, heterociclilo opcionalmente sustituido,

heterociclilalquilo opcionalmente sustituido, heteroarilo opcionalmente sustituido, heteroarilalquilo opcionalmente sustituido,  $-R^{10}-OR^8$ ,  $-R^{10}-CN$ ,  $-R^{10}-NO_2$ ,  $-R^{10}-N(R^8)_2$ ,  $-R^{10}-C(O)OR^8$  y  $-R^{10}-C(O)N(R^8)_2$ , o cualquiera de  $R^6$  y  $R^7$ , junto con el nitrógeno común al que ambos están unidos, forman un N-heteroarilo opcionalmente sustituido o un N-heterociclilo opcionalmente sustituido;

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

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

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

cada  $R^{11}$  se selecciona independientemente del grupo que consiste en hidrógeno, alquilo, ciano, nitro y  $-OR^8$ ;

20 cada  $R^{12}$  se selecciona independientemente del grupo que consiste en hidrógeno, alquilo, haloalquilo, cicloalquilo opcionalmente sustituido, cicloalquilalquilo opcionalmente sustituido, arilo opcionalmente sustituido, aralquilo opcionalmente sustituido, heterociclilo opcionalmente sustituido, heterociclilalquilo opcionalmente sustituido, heteroarilo opcionalmente sustituido y heteroarilalquilo opcionalmente sustituido, o dos  $R^{12}$ , junto con el nitrógeno común al que ambos están unidos, forman un N-heterociclilo opcionalmente sustituido o un N-heteroarilo opcionalmente sustituido;

25 cada  $R^{13}$  se selecciona independientemente del grupo que consiste en un enlace directo y una cadena de alquileo lineal o ramificada opcionalmente sustituida; y

cada  $R^{14}$  es una cadena de alquileo lineal o ramificada opcionalmente sustituida.

30 Otra realización es un compuesto de fórmula (Ia), tal como se describió anteriormente, en la que:

$R^1$ ,  $R^4$  y  $R^5$  son cada uno hidrógeno;

35  $R^2$  es un heteroarilo policíclico que contiene más de 14 átomos de anillo seleccionado del grupo que consiste en 6,7-dihidro-5H-benzo[6,7]ciclohepta[1,2-c]piridazin-3-ilo, 6,7,8,9-tetrahidro-5H-ciclohepta[4,5]tieno[2,3-d]pirimidin-4-ilo, 6,7-dihidro-5H-benzo[6,7]ciclohepta[1,2-d]pirimidin-4-ilo, 6,7-dihidro-5H-benzo[2,3]azepino[4,5-c]piridazin-3-ilo, (Z)-dibenzo[b,f][1,4]tiazepin-11-ilo, 6,7-dihidro-5H-benzo[6,7]ciclohepta[4,5-c]piridazin-2-ilo, 6,7-dihidro-5H-benzo[2,3]oxepino[4,5-c]piridazin-3-ilo, espiro[cromeno[4,3-c]piridazin-5,1'-ciclopentan]-3-ilo, 6,8,9,10-tetrahidro-5H-espiro[cicloocta[b]piridin-7,2'-[1,3]dioxolan]-3-ilo, 5,6,8,9-tetrahidroespiro[benzo[7]anulen-7,2'-[1,3]dioxolan]-3-ilo, 5,7,8,9-tetrahidroespiro[ciclohepta[b]piridin-6,2'-[1,3]dioxolan]-3-ilo, 6,7-dihidro-5H-benzo[2,3]tiepino[4,5-c]piridazin-3-ilo, 6,7-dihidro-5H-benzo[6,7]ciclohepta[1,2-d]pirimidin-2-ilo, 5,6,8,9-tetrahidroespiro[ciclohepta[b]piridin-7,2'-[1,3]dioxolan]-3-ilo, 6,8,9,10-tetrahidro-5H-espiro[cicloocta[b]piridin-7,2'-[1,3]dioxan]-3-ilo y 6,7-dihidro-5H-benzo[6,7]ciclohepta[1,2-b]piridin-2-ilo, cada uno opcionalmente sustituido con uno o más sustituyentes seleccionados del grupo que consiste en oxo, tioxo, ciano, nitro, halo, haloalquilo, alquilo, cicloalquilo opcionalmente sustituido, cicloalquilalquilo opcionalmente sustituido, arilo opcionalmente sustituido, aralquilo opcionalmente sustituido, heteroarilo opcionalmente sustituido, heterociclilo opcionalmente sustituido,  $-R^9-OR^8$ ,  $-R^9-OC(O)-R^8$ ,  $-R^9-N(R^6)R^7$ ,  $-R^9-C(O)R^8$ ,  $-R^9-C(O)OR^8$ ,  $-R^9-C(O)N(R^6)R^7$ ,  $-R^9-N(R^6)C(O)OR^{12}$ ,  $-R^9-N(R^6)C(O)R^8$ ,  $-R^9-N(R^6)S(O)_tR^8$  (en el que t es 1 ó 2),  $-R^9-S(O)_tOR^8$  (en el que t es 1 ó 2),  $-R^9-S(O)_pR^8$  (en el que p es 0, 1 ó 2) y  $-R^9-S(O)_tN(R^6)R^7$  (en el que t es 1 ó 2);

50  $R^3$  se selecciona del grupo que consiste en arilo y heteroarilo, en los que el arilo y el heteroarilo están cada uno opcionalmente sustituidos independientemente con uno o más sustituyentes seleccionados del grupo que consiste en alquilo, alqueno, alquinilo, halo, haloalquilo, haloalqueno, haloalquinilo, oxo, tioxo, ciano, nitro, arilo opcionalmente sustituido, aralquilo opcionalmente sustituido, aralqueno opcionalmente sustituido, aralquinilo opcionalmente sustituido, cicloalquilo opcionalmente sustituido, cicloalquilalquilo opcionalmente sustituido, cicloalquilalqueno opcionalmente sustituido, cicloalquilalquinilo opcionalmente sustituido, heterociclilo opcionalmente sustituido, heterociclilalquilo opcionalmente sustituido, heterociclilalqueno opcionalmente sustituido, heterociclilalquinilo opcionalmente sustituido, heteroarilo opcionalmente sustituido, heteroarilalquilo opcionalmente sustituido, heteroarilalqueno opcionalmente sustituido, heteroarilalquinilo opcionalmente sustituido,  $-R^{13}-OR^{12}$ ,  $-R^{13}-OC(O)-R^{12}$ ,  $-R^{13}-O-R^{14}-N(R^{12})_2$ ,  $-R^{13}-N(R^{12})-R^{14}-N(R^{12})_2$ ,  $-R^{13}-N(R^{12})_2$ ,  $-R^{13}-C(O)R^{12}$ ,  $-R^{13}-C(O)OR^{12}$ ,  $-R^{13}-C(O)N(R^{12})_2$ ,  $-R^{13}-C(O)N(R^{12})-R^{14}-N(R^{12})R^{13}$ ,  $-R^{13}-C(O)N(R^{12})-R^{14}-OR^{12}$ ,  $-R^{13}-N(R^{12})C(O)OR^{12}$ ,  $-R^{13}-N(R^{12})C(O)R^{12}$ ,  $-R^{13}-N(R^{12})S(O)_tR^{12}$  (en el que t es 1 ó 2),  $-R^{13}-S(O)_tOR^{12}$  (en el que t es 1 ó 2),  $-R^{13}-S(O)_pR^{12}$  (en el que p es 0, 1 ó 2) y  $-R^{13}-S(O)_tN(R^{12})_2$  (en el que t es 1 ó 2);

65 cada  $R^6$  y  $R^7$  se selecciona independientemente del grupo que consiste en hidrógeno, alquilo, alqueno, alquinilo, haloalquilo, hidroxialquilo, arilo opcionalmente sustituido, aralquilo opcionalmente sustituido, cicloalquilo

opcionalmente sustituido, cicloalquilalquilo opcionalmente sustituido, heterociclilo opcionalmente sustituido, heterociclilalquilo opcionalmente sustituido, heteroarilo opcionalmente sustituido, heteroarilalquilo opcionalmente sustituido,  $-R^{10}-OR^8$ ,  $-R^{10}-CN$ ,  $-R^{10}-NO_2$ ,  $-R^{10}-N(R^8)_2$ ,  $-R^{10}-C(O)OR^8$  y  $-R^{10}-C(O)N(R^8)_2$ , o cualquiera de  $R^6$  y  $R^7$ , junto con el nitrógeno común al que ambos están unidos, forman un N-heteroarilo opcionalmente sustituido o un N-heterociclilo opcionalmente sustituido;

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

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

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

cada  $R^{12}$  se selecciona independientemente del grupo que consiste en hidrógeno, alquilo, haloalquilo, cicloalquilo opcionalmente sustituido, cicloalquilalquilo opcionalmente sustituido, arilo opcionalmente sustituido, aralquilo opcionalmente sustituido, heterociclilo opcionalmente sustituido, heterociclilalquilo opcionalmente sustituido, heteroarilo opcionalmente sustituido y heteroarilalquilo opcionalmente sustituido, o dos  $R^{12}$ , junto con el nitrógeno común al que ambos están unidos, forman un N-heterociclilo opcionalmente sustituido o un N-heteroarilo opcionalmente sustituido;

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

cada  $R^{14}$  es una cadena de alquileo lineal o ramificada opcionalmente sustituida.

Otra realización es un compuesto de fórmula (Ia), tal como se describió anteriormente, en la que:

$R^1$ ,  $R^4$  y  $R^5$  son cada uno hidrógeno;

$R^2$  es un heteroarilo policíclico que contiene más de 14 átomos de anillo seleccionado del grupo que consiste en 6,7-dihidro-5H-benzo[6,7]ciclohepta[1,2-c]piridazin-3-ilo, 6,7,8,9-tetrahidro-5H-ciclohepta[4,5-tieno[2,3-d]pirimidin-4-ilo, 6,7-dihidro-5H-benzo[6,7]ciclohepta[1,2-d]pirimidin-4-ilo, 6,7-dihidro-5H-benzo[2,3]azepino[4,5-c]piridazin-3-ilo, (Z)-dibenzo[b,f][1,4]tiazepin-11-ilo, 6,7-dihidro-5H-benzo[6,7]ciclohepta[4,5-c]piridazin-2-ilo, 6,7-dihidro-5H-benzo[2,3]oxepino[4,5-c]piridazin-3-ilo, espiro[cromeno[4,3-c]piridazin-5,1'-ciclopentan]-3-ilo, 6,8,9,10-tetrahidro-5H-espiro[cicloocta[b]piridin-7,2'-[1,3]dioxolan]-3-ilo, 5,6,8,9-tetrahidroespiro[benzo[7]anulen-7,2'-[1,3]dioxolan]-3-ilo, 5,7,8,9-tetrahidroespiro[ciclohepta[b]piridin-6,2'-[1,3]dioxolan]-3-ilo, 6,7-dihidro-5H-benzo[2,3]tiepino[4,5-c]piridazin-3-ilo, 6,7-dihidro-5H-benzo[6,7]ciclohepta[1,2-d]pirimidin-2-ilo, 5,6,8,9-tetrahidroespiro[ciclohepta[b]piridin-7,2'-[1,3]dioxolan]-3-ilo, 6,8,9,10-tetrahidro-5H-espiro[cicloocta[b]piridin-7,2'-[1,3]dioxan]-3-ilo y 6,7-dihidro-5H-benzo[6,7]ciclohepta[1,2-b]piridin-2-ilo, cada uno opcionalmente sustituido con uno o más sustituyentes seleccionados del grupo que consiste en oxo, tioxo, ciano, nitro, halo, haloalquilo, alquilo, cicloalquilo opcionalmente sustituido, cicloalquilalquilo opcionalmente sustituido, arilo opcionalmente sustituido, aralquilo opcionalmente sustituido, heteroarilo opcionalmente sustituido, heterociclilo opcionalmente sustituido,  $-R^9-OR^8$ ,  $-R^9-OC(O)-R^8$ ,  $-R^9-N(R^6)R^7$ ,  $-R^9-C(O)R^8$ ,  $-R^9-C(O)OR^8$ ,  $-R^9-C(O)N(R^6)R^7$ ,  $-R^9-N(R^6)C(O)OR^{12}$ ,  $-R^9-N(R^6)C(O)R^8$ ,  $-R^9-N(R^6)S(O)_tR^8$  (en el que t es 1 ó 2),  $-R^9-S(O)_tOR^8$  (en el que t es 1 ó 2),  $-R^9-S(O)_pR^8$  (en el que p es 0, 1 ó 2) y  $-R^9-S(O)_tN(R^6)R^7$  (en el que t es 1 ó 2);

$R^3$  es heteroarilo seleccionado del grupo que consiste en piridinilo, pirimidinilo, 4,5-dihidro-1H-benzo[b]azepin-2(3H)-on-8-ilo, benzo[d]imidazolilo, 6,7,8,9-tetrahidro-5H-pirido[3,2-d]azepin-3-ilo, 6,7,8,9-tetrahidro-5H-pirido[3,2-c]azepin-3-ilo, 5,6,7,8-tetrahidro-1,6-naftiridin-3-ilo, 5,6,7,8-tetrahidroquinolin-3-ilo, 1,2,3,4-tetrahidroisoquinolin-7-ilo, 2,3,4,5-tetrahidrobenzo[b]oxepin-7-ilo, 3,4-dihidro-2H-benzo[b][1,4]dioxepin-7-ilo, benzo[d]oxazol-5-ilo, 3,4-dihidro-2H-benzo[b][1,4]oxazin-7-ilo, benzo[b]tiefenilo y 6,7,8,9-tetrahidro-5H-ciclohepta[b]piridin-3-ilo, cada uno opcionalmente sustituido con uno o más sustituyentes seleccionados del grupo que consiste en alquilo, alqueno, alquino, halo, haloalquilo, haloalqueno, haloalquino, oxo, tioxo, ciano, nitro, arilo opcionalmente sustituido, aralquilo opcionalmente sustituido, aralqueno, alqueno, cicloalquilo opcionalmente sustituido, cicloalquilalquilo opcionalmente sustituido, cicloalquilalqueno opcionalmente sustituido, heterociclilo opcionalmente sustituido, heterociclilalquilo opcionalmente sustituido, heterociclilalqueno opcionalmente sustituido, heteroarilo opcionalmente sustituido, heteroarilalquilo opcionalmente sustituido, heteroarilalqueno opcionalmente sustituido,  $-R^{13}-OR^{12}$ ,  $-R^{13}-OC(O)-R^{12}$ ,  $-R^{13}-O-R^{14}-N(R^{12})_2$ ,  $-R^{13}-N(R^{12})_2$ ,  $-R^{13}-C(O)R^{12}$ ,  $-R^{13}-C(O)OR^{12}$ ,  $-R^{13}-C(O)N(R^{12})_2$ ,  $-R^{13}-C(O)N(R^{12})R^{13}$ ,  $-R^{13}-C(O)N(R^{12})-R^{14}-OR^{12}$ ,  $-R^{13}-N(R^{12})C(O)OR^{12}$ ,  $-R^{13}-N(R^{12})C(O)R^{12}$ ,  $-R^{13}-N(R^{12})S(O)_tR^{12}$  (en el que t es 1 ó 2),  $-R^{13}-S(O)_tOR^{12}$  (en el que t es 1 ó 2),  $-R^{13}-S(O)_pR^{12}$  (en el que p es 0, 1 ó 2) y  $-R^{13}-S(O)_tN(R^{12})_2$  (en el que t es 1 ó 2);

cada  $R^6$  y  $R^7$  se selecciona independientemente del grupo que consiste en hidrógeno, alquilo, alqueno, alquino,

haloalquilo, hidroxialquilo, arilo opcionalmente sustituido, aralquilo opcionalmente sustituido, cicloalquilo opcionalmente sustituido, cicloalquilalquilo opcionalmente sustituido, heterociclilo opcionalmente sustituido, heterocicilalquilo opcionalmente sustituido, heteroarilo opcionalmente sustituido, heteroarilalquilo opcionalmente sustituido,  $-R^{10}-OR^6$ ,  $-R^{10}-CN$ ,  $-R^{10}-NO_2$ ,  $-R^{10}-N(R^8)_2$ ,  $-R^{10}-C(O)OR^8$  y  $-R^{10}-C(O)N(R^8)_2$ , o cualquiera de  $R^6$  y  $R^7$ , junto con el nitrógeno común al que ambos están unidos, forman un N-heteroarilo opcionalmente sustituido o un N-heterociclilo opcionalmente sustituido;

cada  $R^8$  se selecciona independientemente del grupo que consiste en hidrógeno, alquilo, haloalquilo, arilo opcionalmente sustituido, aralquilo opcionalmente sustituido, cicloalquilo opcionalmente sustituido, cicloalquilalquilo opcionalmente sustituido, heterociclilo opcionalmente sustituido, heterocicilalquilo opcionalmente sustituido, heteroarilo opcionalmente sustituido y heteroarilalquilo opcionalmente sustituido;

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

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

cada  $R^{12}$  se selecciona independientemente del grupo que consiste en hidrógeno, alquilo, haloalquilo, cicloalquilo opcionalmente sustituido, cicloalquilalquilo opcionalmente sustituido, arilo opcionalmente sustituido, aralquilo opcionalmente sustituido, heterociclilo opcionalmente sustituido, heterocicilalquilo opcionalmente sustituido, heteroarilo opcionalmente sustituido y heteroarilalquilo opcionalmente sustituido, o dos  $R^{12}$ , junto con el nitrógeno común al que ambos están unidos, forman un N-heterociclilo opcionalmente sustituido o un N-heteroarilo opcionalmente sustituido;

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

cada  $R^{14}$  es una cadena de alquileo lineal o ramificada opcionalmente sustituida.

Otra realización es un compuesto de fórmula (Ia), tal como se describió anteriormente, que se selecciona del grupo que consiste en:

1-(6,7-dimetoxi-quinazolin-4-il)- $N^3$ -(5,7,8,9-tetrahidroespiro[ciclohepta[b]piridin-6,2'-[1,3]dioxotan]-3-il)-1H-1,2,4-triazol-3,5-diamina;

1-(2-cloro-7-metiltieno[3,2-d]pirimidin-4-il)- $N^3$ -(5,7,8,9-tetrahidroespiro[ciclohepta[b]piridin-6,2'-[1,3]dioxolan]-3-il)-1H-1,2,4-triazol-3,5-diamina;

1-(2-cloro-7-metiltieno[3,2-d]pirimidin-4-il)- $N^3$ -(5,6,8,9-tetrahidroespiro[ciclohepta[b]piridin-7,2'-[1,3]dioxolan]-3-il)-1H-1,2,4-triazol-3,5-diamina; y

1-(2-cloro-7-metiltieno[3,2-d]pirimidin-4-il)- $N^3$ -(5',5'-dimetil-6,8,9,10-9tetrahidro-5H-espiro[cicloocta[b]piridin-7,2'-[1,3]dioxan]-3-il)-1H-1,2,4-triazol-3,5-diamina.

Otra realización es un compuesto de fórmula (Ia), tal como se describió anteriormente, en la que:

$R^1$ ,  $R^4$  y  $R^5$  se seleccionan cada uno independientemente del grupo que consiste en hidrógeno, alquilo, arilo, aralquilo,  $-C(O)R^8$ ,  $-C(O)N(R^6)R^7$  y  $-C(NR^6)N(R^6)R^7$ ;

$R^2$  se selecciona del grupo que consiste en arilo y heteroarilo, en los que el arilo y el heteroarilo están cada uno opcionalmente sustituidos independientemente con uno o más sustituyentes seleccionados del grupo que consiste en alquilo, alqueno, alquino, halo, haloalquilo, haloalqueno, haloalquino, oxo, tioxo, ciano, nitro, arilo opcionalmente sustituido, aralquilo opcionalmente sustituido, aralqueno opcionalmente sustituido, aralquino opcionalmente sustituido, cicloalquilo opcionalmente sustituido, cicloalquilalquilo opcionalmente sustituido, cicloalquilalqueno opcionalmente sustituido, cicloalquilalquino opcionalmente sustituido, heterociclilo opcionalmente sustituido, heterocicilalquilo opcionalmente sustituido, heterocicilalqueno opcionalmente sustituido, heterocicilalquino opcionalmente sustituido, heteroarilalquilo opcionalmente sustituido, heteroarilalqueno opcionalmente sustituido, heteroarilalquino opcionalmente sustituido,  $-R^{13}-OR^{12}$ ,  $-R^{13}-OC(O)-R^{12}$ ,  $-R^{13}-O-R^{14}-N(R^{12})_2$ ,  $-R^{13}-N(R^{12})-R^{14}-N(R^{12})_2$ ,  $-R^{13}-N(R^{12})_2$ ,  $-R^{13}-C(O)R^{12}$ ,  $-R^{13}-C(O)OR^{12}$ ,  $-R^{13}-C(O)N(R^{12})_2$ ,  $-R^{13}-C(O)N(R^{12})-R^{14}-N(R^{12})R^{13}$ ,  $-R^{13}-C(O)N(R^{12})-R^{14}-OR^{12}$ ,  $-R^{13}-N(R^{12})C(O)OR^{12}$ ,  $-R^{13}-N(R^{12})C(O)R^{12}$ ,  $-R^{13}-N(R^{12})S(O)_tR^{12}$  (en el que t es 1 ó 2),  $-R^{13}-S(O)_tOR^{12}$  (en el que t es 1 ó 2),  $-R^{13}-S(O)_pR^{12}$  (en el que p es 0, 1 ó 2) y  $-R^{13}-S(O)_tN(R^{12})_2$  (en el que t es 1 ó 2);

$R^3$  es un heteroarilo policíclico que contiene más de 14 átomos de anillo opcionalmente sustituido con uno o más sustituyentes seleccionados del grupo que consiste en oxo, tioxo, ciano, nitro, halo, haloalquilo, alquilo, cicloalquilo opcionalmente sustituido, cicloalquilalquilo opcionalmente sustituido, arilo opcionalmente sustituido, aralquilo

opcionalmente sustituido, heteroarilo opcionalmente sustituido, heterociclilo opcionalmente sustituido,  $-R^9-OR^8$ ,  $-R^9-O-R^{10}-OR^8$ ,  $-R^9-O-R^{10}-O-R^{10}-OR^8$ ,  $-R^9-O-R^{10}-CN$ ,  $-R^9-O-R^{10}-C(O)OR^8$ ,  $-R^9-O-R^{10}-C(O)N(R^6)R^7$ ,  $-R^9-O-R^{10}-S(O)_pR^8$  (en el que p es 0, 1 ó 2),  $-R^9-O-R^{10}-N(R^6)R^7$ ,  $-R^9-O-R^{10}-C(NR^{11})N(R^{11})H$ ,  $-R^9-OC(O)-R^8$ ,  $-R^9-N(R^6)R^7$ ,  $-R^9-C(O)R^8$ ,  $-R^9-C(O)OR^8$ ,  $-R^9-C(O)N(R^6)R^7$ ,  $-R^9-N(R^6)C(O)OR^{12}$ ,  $-R^9-N(R^6)C(O)R^8$ ,  $-R^9-N(R^6)S(O)_tR^9$  (en el que t es 1 ó 2),  $-R^9-S(O)_tOR^8$  (en el que t es 1 ó 2),  $-R^9-S(O)_pR^8$  (en el que p es 0, 1 ó 2) y  $-R^9-S(O)_tN(R^6)R^7$  (en el que t es 1 ó 2);

5 cada  $R^6$  y  $R^7$  se selecciona independientemente del grupo que consiste en hidrógeno, alquilo, alqueno, alquino, haloalquilo, haloalqueno, haloalquino, hidroxialquilo, arilo opcionalmente sustituido, aralquilo opcionalmente sustituido, aralqueno opcionalmente sustituido, aralquino opcionalmente sustituido, cicloalquilo opcionalmente sustituido, cicloalquilalquilo opcionalmente sustituido, cicloalquilalqueno opcionalmente sustituido, cicloalquilalquino opcionalmente sustituido, heterociclilo opcionalmente sustituido, heterocicilalquilo opcionalmente sustituido, heterocicilalqueno opcionalmente sustituido, heterocicilalquino opcionalmente sustituido, heteroarilo opcionalmente sustituido, heteroarilalquilo opcionalmente sustituido, heteroarilalqueno opcionalmente sustituido, heteroarilalquino opcionalmente sustituido,  $-R^{10}-OR^8$ ,  $-R^{10}-CN$ ,  $-R^{10}-NO_2$ ,  $-R^{10}-N(R^8)_2$ ,  $-R^{10}-C(O)OR^8$  y  $-R^{10}-C(O)N(R^8)_2$ , o cualquiera de  $R^6$  y  $R^7$ , junto con el nitrógeno común al que ambos están unidos, forman un N-heteroarilo opcionalmente sustituido o un N-heterociclilo opcionalmente sustituido;

10 cada  $R^8$  se selecciona independientemente del grupo que consiste en hidrógeno, alquilo, alqueno, alquino, haloalquilo, haloalqueno, haloalquino, arilo opcionalmente sustituido, aralquilo opcionalmente sustituido, aralqueno opcionalmente sustituido, aralquino opcionalmente sustituido, cicloalquilo opcionalmente sustituido, cicloalquilalquilo opcionalmente sustituido, cicloalquilalqueno opcionalmente sustituido, cicloalquilalquino opcionalmente sustituido, heterociclilo opcionalmente sustituido, heterocicilalquilo opcionalmente sustituido, heterocicilalqueno opcionalmente sustituido, heterocicilalquino opcionalmente sustituido, heteroarilo opcionalmente sustituido, heteroarilalquilo opcionalmente sustituido, heteroarilalqueno opcionalmente sustituido y heteroarilalquino opcionalmente sustituido;

15 cada  $R^9$  se selecciona independientemente del grupo que consiste en un enlace directo, una cadena de alqueno lineal o ramificada opcionalmente sustituida, una cadena de alqueno lineal o ramificada opcionalmente sustituida y una cadena de alquino lineal o ramificada opcionalmente sustituida;

30 cada  $R^{10}$  se selecciona independientemente del grupo que consiste en una cadena de alqueno lineal o ramificada opcionalmente sustituida, una cadena de alqueno lineal o ramificada opcionalmente sustituida y una cadena de alquino lineal o ramificada opcionalmente sustituida;

35 cada  $R^{11}$  se selecciona independientemente del grupo que consiste en hidrógeno, alquilo, ciano, nitro y  $-OR^8$ ;

40 cada  $R^{12}$  se selecciona independientemente del grupo que consiste en hidrógeno, alquilo, haloalquilo, cicloalquilo opcionalmente sustituido, cicloalquilalquilo opcionalmente sustituido, arilo opcionalmente sustituido, aralquilo opcionalmente sustituido, heterociclilo opcionalmente sustituido, heterocicilalquilo opcionalmente sustituido, heteroarilo opcionalmente sustituido y heteroarilalquilo opcionalmente sustituido, o dos  $R^{12}$ , junto con el nitrógeno común al que ambos están unidos, forman un N-heterociclilo opcionalmente sustituido o un N-heteroarilo opcionalmente sustituido;

45 cada  $R^{13}$  se selecciona independientemente del grupo que consiste en un enlace directo, una cadena de alqueno lineal o ramificada opcionalmente sustituida y una cadena de alqueno lineal o ramificada opcionalmente sustituida; y

50 cada  $R^{14}$  se selecciona independientemente del grupo que consiste en una cadena de alqueno lineal o ramificada opcionalmente sustituida y una cadena de alqueno lineal o ramificada opcionalmente sustituida.

Otra realización es un compuesto de fórmula (Ia), tal como se describió anteriormente, en la que:

$R^1$ ,  $R^4$  y  $R^5$  son cada uno independientemente hidrógeno;

55  $R^2$  se selecciona del grupo que consiste en arilo y heteroarilo, en los que el arilo y el heteroarilo están cada uno opcionalmente sustituidos independientemente con uno o más sustituyentes seleccionados del grupo que consiste en alquilo, alqueno, alquino, halo, haloalquilo, haloalqueno, haloalquino, oxo, tioxo, ciano, nitro, arilo opcionalmente sustituido, aralquilo opcionalmente sustituido, aralqueno opcionalmente sustituido, aralquino opcionalmente sustituido, cicloalquilo opcionalmente sustituido, cicloalquilalquilo opcionalmente sustituido, cicloalquilalqueno opcionalmente sustituido, cicloalquilalquino opcionalmente sustituido, heterociclilo opcionalmente sustituido, heterocicilalquilo opcionalmente sustituido, heterocicilalqueno opcionalmente sustituido, heterocicilalquino opcionalmente sustituido, heteroarilo opcionalmente sustituido, heteroarilalquilo opcionalmente sustituido, heteroarilalqueno opcionalmente sustituido, heteroarilalquino opcionalmente sustituido,  $-R^{13}-OR^{12}$ ,  $-R^{13}-OC(O)-R^{12}$ ,  $-R^{13}-O-R^{14}-N(R^{12})_2$ ,  $-R^{13}-N(R^{12})-R^{14}-N(R^{12})_2$ ,  $-R^{13}-N(R^{12})_2$ ,  $-R^{13}-C(O)R^{12}$ ,  $-R^{13}-C(O)OR^{12}$ ,  $-R^{13}-C(O)N(R^{12})_2$ ,  $-R^{13}-C(O)N(R^{12})-R^{14}-N(R^{12})R^{13}$ ,  $-R^{13}-C(O)N(R^{12})-R^{14}-OR^{12}$ ,  $-R^{13}-N(R^{12})C(O)OR^{12}$ ,  $-R^{13}-N(R^{12})C(O)R^{12}$ ,  $-R^{13}-N(R^{12})S(O)_tR^{12}$  (en el que t es 1 ó 2),  $-R^{13}-S(O)_tOR^{12}$  (en el que t es 1 ó 2),  $-R^{13}-S(O)_pR^{12}$  (en el que p es 0, 1 ó 2)

2) y  $-R^{13}-S(O)_tN(R^{12})_2$  (en el que t es 1 ó 2);

5  $R^3$  es un heteroarilo policíclico que contiene más de 14 átomos de anillo opcionalmente sustituido con uno o más sustituyentes seleccionados del grupo que consiste en oxo, tioxo, ciano, nitro, halo, haloalquilo, alquilo, cicloalquilo opcionalmente sustituido, cicloalquilalquilo opcionalmente sustituido, arilo opcionalmente sustituido, aralquilo opcionalmente sustituido, heteroarilo opcionalmente sustituido, heterociclilo opcionalmente sustituido,  $-R^9-OR^8$ ,  $-R^9-O-R^{10}-OR^8$ ,  $-R^9-O-R^{10}-O-R^{10}-OR^8$ ,  $-R^9-O-R^{10}-CN$ ,  $-R^9-O-R^{10}-C(O)OR^8$ ,  $-R^9-O-R^{10}-C(O)N(R^6)R^7$ ,  $-R^9-O-R^{10}-S(O)_pR^8$  (en el que p es 0, 1 ó 2),  $-R^9-O-R^{10}-N(R^6)R^7$ ,  $-R^9-O-R^{10}-C(NR^{11})N(R^{11})H$ ,  $-R^9-OC(O)-R^8$ ,  $-R^9-N(R^6)R^7$ ,  $-R^9-C(O)R^8$ ,  $-R^9-C(O)OR^8$ ,  $-R^9-C(O)N(R^6)R^7$ ,  $-R^9-N(R^6)C(O)OR^{12}$ ,  $-R^9-N(R^6)C(O)R^8$ ,  $-R^9-N(R^6)S(O)_tR^8$  (en el que t es 1 ó 2),  $-R^9-S(O)_tOR^8$  (en el que t es 1 ó 2),  $-R^9-S(O)_pR^8$  (en el que p es 0, 1 ó 2) y  $-R^9-S(O)_tN(R^6)R^7$  (en el que t es 1 ó 2);

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

20 cada  $R^8$  se selecciona independientemente del grupo que consiste en hidrógeno, alquilo, alqueno, alquino, haloalquilo, arilo opcionalmente sustituido, aralquilo opcionalmente sustituido, cicloalquilo opcionalmente sustituido, cicloalquilalquilo opcionalmente sustituido, heterociclilo opcionalmente sustituido, heterocicliclilalquilo opcionalmente sustituido, heteroarilo opcionalmente sustituido y heteroarilalquilo opcionalmente sustituido;

25 cada  $R^9$  se selecciona independientemente del grupo que consiste en un enlace directo y una cadena de alqueno lineal o ramificada opcionalmente sustituida;

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

30 cada  $R^{11}$  se selecciona independientemente del grupo que consiste en hidrógeno, alquilo, ciano, nitro y  $-OR^8$ ;

35 cada  $R^{12}$  se selecciona independientemente del grupo que consiste en hidrógeno, alquilo, haloalquilo, cicloalquilo opcionalmente sustituido, cicloalquilalquilo opcionalmente sustituido, arilo opcionalmente sustituido, aralquilo opcionalmente sustituido, heterociclilo opcionalmente sustituido, heterocicliclilalquilo opcionalmente sustituido, heteroarilo opcionalmente sustituido y heteroarilalquilo opcionalmente sustituido, o dos  $R^{12}$ , junto con el nitrógeno común al que ambos están unidos, forman un N-heterociclilo opcionalmente sustituido o un N-heteroarilo opcionalmente sustituido;

40 cada  $R^{13}$  se selecciona independientemente del grupo que consiste en un enlace directo y una cadena de alqueno lineal o ramificada opcionalmente sustituida; y

cada  $R^{14}$  es una cadena de alqueno lineal o ramificada opcionalmente sustituida.

Otra realización es un compuesto de fórmula (Ia), tal como se describió anteriormente, en la que:

45  $R^1$ ,  $R^4$  y  $R^5$  son cada uno independientemente hidrógeno;

50  $R^2$  es arilo opcionalmente sustituido con uno o más sustituyentes seleccionados del grupo que consiste en alquilo, alqueno, alquino, halo, haloalquilo, haloalqueno, haloalquino, oxo, tioxo, ciano, nitro, arilo opcionalmente sustituido, aralquilo opcionalmente sustituido, aralqueno opcionalmente sustituido, aralquino opcionalmente sustituido, cicloalquilo opcionalmente sustituido, cicloalquilalquilo opcionalmente sustituido, cicloalquilalqueno opcionalmente sustituido, cicloalquilalquino opcionalmente sustituido, heterociclilo opcionalmente sustituido, heterocicliclilalquilo opcionalmente sustituido, heterocicliclilalqueno opcionalmente sustituido, heterocicliclilalquino opcionalmente sustituido, heteroarilo opcionalmente sustituido, heteroarilalquilo opcionalmente sustituido, heteroarilalqueno opcionalmente sustituido, heteroarilalquino opcionalmente sustituido,  $-R^{13}-OR^{12}$ ,  $-R^{13}-OC(O)-R^{12}$ ,  $-R^{13}-O-R^{14}-N(R^{12})_2$ ,  $-R^{13}-N(R^{12})-R^{14}-N(R^{12})_2$ ,  $-R^{13}-N(R^{12})_2$ ,  $-R^{13}-C(O)R^{12}$ ,  $-R^{13}-C(O)OR^{12}$ ,  $-R^{13}-C(O)N(R^{12})_2$ ,  $-R^{13}-C(O)N(R^{12})-R^{14}-N(R^{12})R^{13}$ ,  $-R^{13}-C(O)N(R^{12})-R^{14}-OR^{12}$ ,  $-R^{13}-N(R^{12})C(O)OR^{12}$ ,  $-R^{13}-N(R^{12})C(O)R^{12}$ ,  $-R^{13}-N(R^{12})S(O)_tR^{12}$  (en el que t es 1 ó 2),  $-R^{13}-S(O)_tOR^{12}$  (en el que t es 1 ó 2),  $-R^{13}-S(O)_pR^{12}$  (en el que p es 0, 1 ó 2) y  $-R^{13}-S(O)_tN(R^{12})_2$  (en el que t es 1 ó 2);

60  $R^3$  es un heteroarilo policíclico que contiene más de 14 átomos de anillo opcionalmente sustituido con uno o más sustituyentes seleccionados del grupo que consiste en oxo, tioxo, ciano, nitro, halo, haloalquilo, alquilo, cicloalquilo opcionalmente sustituido, cicloalquilalquilo opcionalmente sustituido, arilo opcionalmente sustituido, aralquilo opcionalmente sustituido, heteroarilo opcionalmente sustituido, heterociclilo opcionalmente sustituido,  $-R^9-OR^8$ ,  $-R^9-O-R^{10}-OR^8$ ,  $-R^9-O-R^{10}-O-R^{10}-OR^8$ ,  $-R^9-O-R^{10}-CN$ ,  $-R^9-O-R^{10}-C(O)OR^8$ ,  $-R^9-O-R^{10}-C(O)N(R^6)R^7$ ,  $-R^9-O-R^{10}-S(O)_pR^8$  (en el que p es 0, 1 ó 2),  $-R^9-O-R^{10}-N(R^6)R^7$ ,  $-R^9-O-R^{10}-C(NR^{11})N(R^{11})H$ ,  $-R^9-OC(O)-R^8$ ,  $-R^9-N(R^6)R^7$ ,  $-R^9-C(O)R^8$ , -

65



$R^9-C(O)OR^8$ ,  $-R^9-C(O)N(R^6)R^7$ ,  $-R^9-N(R^6)C(O)OR^{12}$ ,  $-R^9-N(R^6)C(O)R^8$ ,  $-R^9-N(R^6)S(O)_tR^8$  (en el que t es 1 ó 2),  $-R^9-S(O)_tOR^8$  (en el que t es 1 ó 2),  $-R^9-S(O)_pR^8$  (en el que p es 0, 1 ó 2) y  $-R^9-S(O)_tN(R^6)R^7$  (en el que t es 1 ó 2);

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

15 cada  $R^8$  se selecciona independientemente del grupo que consiste en hidrógeno, alquilo, alqueno, alquino, haloalquilo, arilo opcionalmente sustituido, aralquilo opcionalmente sustituido, cicloalquilo opcionalmente sustituido, cicloalquilalquilo opcionalmente sustituido, heterociclilo opcionalmente sustituido, heterocicliclilalquilo opcionalmente sustituido, heteroarilo opcionalmente sustituido y heteroarilalquilo opcionalmente sustituido;

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

20 cada  $R^{10}$  es una cadena de alqueno lineal o ramificada opcionalmente sustituida;

cada  $R^{11}$  se selecciona independientemente del grupo que consiste en hidrógeno, alquilo, ciano, nitro y  $-OR^8$ ;

25 cada  $R^{12}$  se selecciona independientemente del grupo que consiste en hidrógeno, alquilo, haloalquilo, cicloalquilo opcionalmente sustituido, cicloalquilalquilo opcionalmente sustituido, arilo opcionalmente sustituido, aralquilo opcionalmente sustituido, heterociclilo opcionalmente sustituido, heterocicliclilalquilo opcionalmente sustituido, heteroarilo opcionalmente sustituido y heteroarilalquilo opcionalmente sustituido, o dos  $R^{12}$ , junto con el nitrógeno común al que ambos están unidos, forman un N-heterociclilo opcionalmente sustituido o un N-heteroarilo opcionalmente sustituido;

30 cada  $R^{13}$  se selecciona independientemente del grupo que consiste en un enlace directo y una cadena de alqueno lineal o ramificada opcionalmente sustituida; y

35 cada  $R^{14}$  es una cadena de alqueno lineal o ramificada opcionalmente sustituida.

Otra realización es un compuesto de fórmula (Ia), tal como se describió anteriormente, en la que:

$R^1$ ,  $R^4$  y  $R^5$  son cada uno independientemente hidrógeno;

40  $R^2$  es arilo seleccionado del grupo que consiste en fenilo y 6,7,8,9-tetrahidro-5H-benzo[7]anulen-2-ilo, cada uno opcionalmente sustituido con uno o más sustituyentes seleccionados del grupo que consiste en alquilo, alqueno, alquino, halo, haloalquilo, haloalqueno, haloalquino, oxo, tioxo, ciano, nitro, arilo opcionalmente sustituido, aralquilo opcionalmente sustituido, aralqueno opcionalmente sustituido, aralquino opcionalmente sustituido, cicloalquilo opcionalmente sustituido, cicloalquilalquilo opcionalmente sustituido, cicloalquilalqueno opcionalmente sustituido, cicloalquilalquino opcionalmente sustituido, heterociclilo opcionalmente sustituido, heterocicliclilalquilo opcionalmente sustituido, heterocicliclilalqueno opcionalmente sustituido, heterocicliclilalquino opcionalmente sustituido, heteroarilo opcionalmente sustituido, heteroarilalquilo opcionalmente sustituido, heteroarilalqueno opcionalmente sustituido, heteroarilalquino opcionalmente sustituido,  $-R^{13}-OR^{12}$ ,  $-R^{13}-OC(O)-R^{12}$ ,  $-R^{13}-O-R^{14}$ ,  $-N(R^{12})_2$ ,  $-R^{13}-N(R^{12})-R^{14}$ ,  $-N(R^{12})_2$ ,  $-R^{13}-N(R^{12})_2$ ,  $-R^{13}-C(O)R^{12}$ ,  $-R^{13}-C(O)OR^{12}$ ,  $-R^{13}-C(O)N(R^{12})_2$ ,  $-R^{13}-C(O)N(R^{12})-R^{14}$ ,  $-N(R^{12})R^{13}$ ,  $-R^{13}-C(O)N(R^{12})-R^{14}$ ,  $-OR^{12}$ ,  $-R^{13}-N(R^{12})C(O)OR^{12}$ ,  $-R^{13}-N(R^{12})C(O)R^{12}$ ,  $-R^{13}-N(R^{12})S(O)_tR^{12}$  (en el que t es 1 ó 2),  $-R^{13}-S(O)_tOR^{12}$  (en el que t es 1 ó 2),  $-R^{13}-S(O)_pR^{12}$  (en el que p es 0, 1 ó 2) y  $-R^{13}-S(O)_tN(R^{12})_2$  (en el que t es 1 ó 2);

55  $R^3$  es un heteroarilo policíclico que contiene más de 14 átomos de anillo seleccionado del grupo que consiste en 6,7-dihidro-5H-benzo[6,7]ciclohepta[1,2-c]piridazin-3-ilo, 6,7,8,9-tetrahidro-5H-ciclohepta[4,5]tieno[2,3-d]pirimidin-4-ilo, 6,7-dihidro-5H-benzo[6,7]ciclohepta[1,2-d]pirimidin-4-ilo, 6,7-dihidro-5H-benzo[2,3]azepino[4,5-c]piridazin-3-ilo, (2)-dibenzo[b,f][1,4]tiazepin-11-ilo, 6,7-dihidro-5H-benzo[6,7]ciclohepta[4,5-c]piridazin-2-ilo, 6,7-dihidro-5H-benzo[2,3]joxepino[4,5-c]piridazin-3-ilo, espiro[cromeno[4,3-c]piridazin-5,1'-clopentan]-3-ilo, 6,8,9,10-tetrahidro-5H-espiro[cicloocta[b]piridin-7,2'-[1,3]dioxolan]-3-ilo, 5,6,8,9-tetrahidroespiro[benzo[7]anulen-7,2'-[1,3]dioxolan]-3-ilo, 5,7,8,9-tetrahidroespiro[ciclohepta[b]piridin-6,2'-[1,3]dioxolan]-3-ilo, 6,7-dihidro-5H-benzo[2,3]tiepino[4,5-c]piridazin-3-ilo, 6,7-dihidro-5H-benzo[6,7]ciclohepta[1,2-d]pirimidin-2-ilo, 5,6,8,9-tetrahidroespiro[ciclohepta[b]piridin-7,2'-[1,3]dioxolan]-3-ilo, 6,8,9,10-tetrahidro-5H-espiro[cicloocta[b]piridin-7,2'-[1,3]dioxolan]-3-ilo y 6,7-dihidro-5H-benzo[6,7]ciclohepta[1,2-b]piridin-2-ilo, cada uno opcionalmente sustituido con uno o más sustituyentes seleccionados del grupo que consiste en oxo, tioxo, ciano, nitro, halo, haloalquilo, alquilo, cicloalquilo opcionalmente sustituido, cicloalquilalquilo opcionalmente sustituido, arilo opcionalmente sustituido, aralquilo opcionalmente sustituido, heteroarilo opcionalmente sustituido, heterociclilo opcionalmente sustituido,  $-R^9-OR^8$ ,  $-R^9-OC(O)-R^8$ ,  $-R^9-$

$N(R^6)R^7$ ,  $-R^9-C(O)R^8$ ,  $-R^9-C(O)OR^8$ ,  $-R^9-C(O)N(R^6)R^7$ ,  $-R^9-N(R^6)C(O)OR^{12}$ ,  $-R^9-N(R^6)C(O)R^8$ ,  $-R^9-N(R^6)S(O)_tR^8$  (en el que  $t$  es 1 ó 2),  $-R^9-S(O)_tOR^8$  (en el que  $t$  es 1 ó 2),  $-R^9-S(O)_pR^8$  (en el que  $p$  es 0, 1 ó 2) y  $-R^9-S(O)_tN(R^6)R^7$  (en el que  $t$  es 1 ó 2);

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

- 15 cada  $R^8$  se selecciona independientemente del grupo que consiste en hidrógeno, alquilo, alquenilo, alquinilo, haloalquilo, arilo opcionalmente sustituido, aralquilo opcionalmente sustituido, cicloalquilo opcionalmente sustituido, cicloalquilalquilo opcionalmente sustituido, heterociclilo opcionalmente sustituido, heterociclilalquilo opcionalmente sustituido, heteroarilo opcionalmente sustituido y heteroarilalquilo opcionalmente sustituido;

- 20 cada  $R^9$  se selecciona independientemente del grupo que consiste en un enlace directo y una cadena de alquileo lineal o ramificada opcionalmente sustituida;

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

- 25 cada  $R^{12}$  se selecciona independientemente del grupo que consiste en hidrógeno, alquilo, haloalquilo, cicloalquilo opcionalmente sustituido, cicloalquilalquilo opcionalmente sustituido, arilo opcionalmente sustituido, aralquilo opcionalmente sustituido, heterociclilo opcionalmente sustituido, heterociclilalquilo opcionalmente sustituido, heteroarilo opcionalmente sustituido y heteroarilalquilo opcionalmente sustituido, o dos  $R^{12}$ , junto con el nitrógeno común al que ambos están unidos, forman un N-heterociclilo opcionalmente sustituido o un N-heteroarilo opcionalmente sustituido;

- 30 cada  $R^{13}$  se selecciona independientemente del grupo que consiste en un enlace directo y una cadena de alquileo lineal o ramificada opcionalmente sustituida; y

cada  $R^{14}$  es una cadena de alquileo lineal o ramificada opcionalmente sustituida.

- 35 Otra realización es un compuesto de fórmula (Ia), tal como se describió anteriormente, en la que:

$R^1$ ,  $R^4$  y  $R^5$  son cada uno independientemente hidrógeno;

- 40  $R^2$  es fenilo opcionalmente sustituido con uno o más sustituyentes seleccionados del grupo que consiste en alquilo, alquenilo, alquinilo, halo, haloalquilo, haloalquenilo, haloalquinilo, oxo, tioxo, ciano, nitro, arilo opcionalmente sustituido, aralquilo opcionalmente sustituido, aralquenilo opcionalmente sustituido, cicloalquilo opcionalmente sustituido, cicloalquilalquilo opcionalmente sustituido, cicloalquilalquenilo opcionalmente sustituido, heterociclilo opcionalmente sustituido, heterociclilalquilo opcionalmente sustituido, heterociclilalquenilo opcionalmente sustituido, heteroarilo opcionalmente sustituido, heteroarilalquilo opcionalmente sustituido, heteroarilalquenilo opcionalmente sustituido,  $-R^{13}-OR^{12}$ ,  $-R^{13}-OC(O)-R^{12}$ ,  $-R^{13}-O-R^{14}-N(R^{12})_2$ ,  $-R^{13}-N(R^{12})-R^{14}-N(R^{12})_2$ ,  $-R^{13}-N(R^{12})_2$ ,  $-R^{13}-C(O)R^{12}$ ,  $-R^{13}-C(O)OR^{12}$ ,  $-R^{13}-C(O)N(R^{12})_2$ ,  $-R^{13}-C(O)N(R^{12})-R^{14}-N(R^{12})R^{13}$ ,  $-R^{13}-C(O)N(R^{12})-R^{14}-OR^{12}$ ,  $-R^{13}-N(R^{12})C(O)OR^{12}$ ,  $-R^{13}-N(R^{12})C(O)R^{12}$ ,  $-R^{13}-N(R^{12})S(O)_tR^{12}$  (en el que  $t$  es 1 ó 2),  $-R^{13}-S(O)_tOR^{12}$  (en el que  $t$  es 1 ó 2),  $-R^{13}-S(O)_pR^{12}$  (en el que  $p$  es 0, 1 ó 2) y  $-R^{13}-S(O)_tN(R^{12})_2$ , (en el que  $t$  es 1 ó 2);

- 50  $R^3$  es un heteroarilo policíclico que contiene más de 14 átomos de anillo seleccionado del grupo que consiste en 6,7-dihidro-5H-benzo[6,7]ciclohepta[1,2-c]piridazin-3-ilo, 6,7,8,9-tetrahidro-5H-ciclohepta[4,5]tieno[2,3-d]pirimidin-4-ilo, 6,7-dihidro-5H-benzo[6,7]ciclohepta[1,2-d]pirimidin-4-ilo, 6,7-dihidro-5H-benzo[2,3]azepino[4,5-c]piridazin-3-ilo, (Z)-dibenzo[b,f][1,4]tiazepin-11-ilo, 6,7-dihidro-5H-benzo[6,7]ciclohepta[4,5-c]piridazin-2-ilo, 6,7-dihidro-5H-benzo[2,3]oxepino[4,5-c]piridazin-3-ilo, espiro[cromeno[4,3-c]piridazin-5,1'-ciclopentan]-3-ilo, 6,8,9,10-tetrahidro-5H-espiro[cicloocta[b]piridin-7,2'-[1,3]dioxolan]-3-ilo, 5,6,8,9-tetrahidroespiro[benzo[7]anulen-7,2'-[1,3]dioxolan]-3-ilo, 5,7,8,9-tetrahidroespiro[ciclohepta[b]piridin-6,2'-[1,3]dioxolan]-3-ilo, 6,7-dihidro-5H-benzo[2,3]tiepino[4,5-c]piridazin-3-ilo, 6,7-dihidro-5H-benzo[6,7]ciclohepta[1,2-d]pirimidin-2-ilo, 5,6,8,9-tetrahidroespiro[ciclohepta[b]piridin-7,2'-[1,3]dioxolan]-3-ilo, 6,8,9,10-tetrahidro-5H-espiro[cicloocta[b]piridin-7,2'-[1,3]dioxan]-3-ilo y 6,7-dihidro-5H-benzo[6,7]ciclohepta[1,2-b]piridin-2-ilo, cada uno opcionalmente sustituido con uno o más sustituyentes seleccionados del grupo que consiste en oxo, tioxo, ciano, nitro, halo, haloalquilo, alquilo, cicloalquilo opcionalmente sustituido, cicloalquilalquilo opcionalmente sustituido, arilo opcionalmente sustituido, aralquilo opcionalmente sustituido, heteroarilo opcionalmente sustituido, heterociclilo opcionalmente sustituido,  $-R^9-OR^8$ ,  $-R^9-OC(O)-R^8$ ,  $-R^9-N(R^6)R^7$ ,  $-R^9-C(O)R^8$ ,  $-R^9-C(O)OR^8$ ,  $-R^9-C(O)N(R^6)R^7$ ,  $-R^9-N(R^6)C(O)OR^{12}$ ,  $-R^9-N(R^6)C(O)R^8$ ,  $-R^9-N(R^6)S(O)_tR^8$  (en el que  $t$  es 1 ó 2),  $-R^9-S(O)_tOR^8$  (en el que  $t$  es 1 ó 2),  $-R^9-S(O)_pR^8$  (en el que  $p$  es 0, 1 ó 2) y  $-R^9-S(O)_tN(R^6)R^7$  (en el que  $t$  es 1 ó 2);

5 cada R<sup>6</sup> y R<sup>7</sup> se selecciona independientemente del grupo que consiste en hidrógeno, alquilo, alquenilo, alquinilo, haloalquilo, hidroxialquilo, arilo opcionalmente sustituido, aralquilo opcionalmente sustituido, cicloalquilo opcionalmente sustituido, cicloalquilalquilo opcionalmente sustituido, heterociclilo opcionalmente sustituido, heterocicilalquilo opcionalmente sustituido, heteroarilo opcionalmente sustituido, heteroarilalquilo opcionalmente sustituido, -R<sup>10</sup>-OR<sup>8</sup>, -R<sup>10</sup>-CN, -R<sup>10</sup>-NO<sub>2</sub>, -R<sup>10</sup>-N(R<sup>8</sup>)<sub>2</sub>, -R<sup>10</sup>-C(O)OR<sup>8</sup> y -R<sup>10</sup>-C(O)N(R<sup>8</sup>)<sub>2</sub>, o cualquiera de R<sup>6</sup> y R<sup>7</sup>, junto con el nitrógeno común al que ambos están unidos, forman un N-heteroarilo opcionalmente sustituido o un N-heterociclilo opcionalmente sustituido;

10 cada R<sup>8</sup> se selecciona independientemente del grupo que consiste en hidrógeno, alquilo, alquenilo, alquinilo, haloalquilo, arilo opcionalmente sustituido, aralquilo opcionalmente sustituido, cicloalquilo opcionalmente sustituido, cicloalquilalquilo opcionalmente sustituido, heterociclilo opcionalmente sustituido, heterocicilalquilo opcionalmente sustituido, heteroarilo opcionalmente sustituido y heteroarilalquilo opcionalmente sustituido;

15 cada R<sup>9</sup> se selecciona independientemente del grupo que consiste en un enlace directo y una cadena de alquileo lineal o ramificada opcionalmente sustituida;

cada R<sup>10</sup> es una cadena de alquileo lineal o ramificada opcionalmente sustituida;

20 cada R<sup>12</sup> se selecciona independientemente del grupo que consiste en hidrógeno, alquilo, haloalquilo, cicloalquilo opcionalmente sustituido, cicloalquilalquilo opcionalmente sustituido, arilo opcionalmente sustituido, aralquilo opcionalmente sustituido, heterociclilo opcionalmente sustituido, heterocicilalquilo opcionalmente sustituido, heteroarilo opcionalmente sustituido y heteroarilalquilo opcionalmente sustituido, o dos R<sup>12</sup>, junto con el nitrógeno común al que ambos están unidos, forman un N-heterociclilo opcionalmente sustituido o un N-heteroarilo opcionalmente sustituido;

25 cada R<sup>13</sup> se selecciona independientemente del grupo que consiste en un enlace directo y una cadena de alquileo lineal o ramificada opcionalmente sustituida; y

30 cada R<sup>14</sup> es una cadena de alquileo lineal o ramificada opcionalmente sustituida.

Otra realización es un compuesto de fórmula (Ia), tal como se describió anteriormente, en la que:

R<sup>1</sup>, R<sup>4</sup> y R<sup>5</sup> son cada uno independientemente hidrógeno;

35 R<sup>2</sup> es fenilo opcionalmente sustituido con uno o más sustituyentes seleccionados del grupo que consiste en alquilo, halo, haloalquilo, ciano y heterociclilo opcionalmente sustituido, en el que el heterociclilo opcionalmente sustituido se selecciona del grupo que consiste en piperidinilo, piperazinilo, pirrolidinilo, azepanilo, decahidropirazino[1,2-a]azepinilo, octahidropirrollo[3,4-c]pirrolilo, azabiciclo[3.2.1]octilo, octahidropirrollo[3,4-b]pirrolilo, octahidropirrollo[3,2-c]pirridinilo, 2,7-diazaespiro[4.4]nonanilo y azetidino; cada uno opcionalmente sustituido independientemente con uno o dos sustituyentes seleccionados del grupo que consiste en -R<sup>9</sup>-OR<sup>8</sup>, -R<sup>9</sup>-N(R<sup>6</sup>)R<sup>7</sup>, -R<sup>9</sup>-C(O)OR<sup>6</sup>, -R<sup>9</sup>-C(O)N(R<sup>6</sup>)R<sup>7</sup>, -R<sup>9</sup>-N(R<sup>6</sup>)C(O)R<sup>7</sup>, -R<sup>9</sup>-N(R<sup>6</sup>)C(O)OR<sup>7</sup>, alquilo, halo, haloalquilo, arilo opcionalmente sustituido, aralquilo opcionalmente sustituido, cicloalquilo opcionalmente sustituido, cicloalquilalquilo opcionalmente sustituido, heterociclilo opcionalmente sustituido, heterocicilalquilo opcionalmente sustituido, heteroarilo opcionalmente sustituido y heteroarilalquilo opcionalmente sustituido;

45 R<sup>3</sup> se selecciona del grupo que consiste en 6,7-dihidro-5H-benzo[6,7]ciclohepta[1,2-c]piridazin-3-ilo, 6,7-dihidro-5H-benzo[2,3]tiepino[4,5-c]piridazin-3-ilo, 6,7-dihidro-5H-benzo[6,7]ciclohepta[1,2-b]piridin-2-ilo, espiro[cromeno[4,3-c]piridazin-5,1'-ciclopentan]-3-ilo y 6,7-dihidro-5H-benzo[6,7]ciclohepta[4,5-c]piridazin-3-ilo, cada uno opcionalmente sustituido con uno o más sustituyentes seleccionados del grupo que consiste en alquilo, arilo, halo y -R<sup>9</sup>-OR<sup>8</sup>;

50 cada R<sup>6</sup> y R<sup>7</sup> se selecciona independientemente del grupo que consiste en hidrógeno, alquilo, alquenilo, alquinilo, haloalquilo, hidroxialquilo, arilo opcionalmente sustituido, aralquilo opcionalmente sustituido, cicloalquilo opcionalmente sustituido, cicloalquilalquilo opcionalmente sustituido, heterociclilo opcionalmente sustituido, heterocicilalquilo opcionalmente sustituido, heteroarilo opcionalmente sustituido, heteroarilalquilo opcionalmente sustituido, -R<sup>10</sup>-OR<sup>8</sup>, -R<sup>10</sup>-CN, -R<sup>10</sup>-NO<sub>2</sub>, -R<sup>10</sup>-N(R<sup>8</sup>)<sub>2</sub>, -R<sup>10</sup>-C(O)OR<sup>8</sup> y -R<sup>10</sup>-C(O)N(R<sup>8</sup>)<sub>2</sub>, o cualquiera de R<sup>6</sup> y R<sup>7</sup>, junto con el nitrógeno común al que ambos están unidos, forman un N-heteroarilo opcionalmente sustituido o un N-heterociclilo opcionalmente sustituido;

60 cada R<sup>8</sup> se selecciona independientemente del grupo que consiste en hidrógeno, alquilo, alquenilo, alquinilo, haloalquilo, arilo opcionalmente sustituido, aralquilo opcionalmente sustituido, cicloalquilo opcionalmente sustituido, cicloalquilalquilo opcionalmente sustituido, heterociclilo opcionalmente sustituido, heterocicilalquilo opcionalmente sustituido, heteroarilo opcionalmente sustituido y heteroarilalquilo opcionalmente sustituido; y

65 cada R<sup>9</sup> se selecciona independientemente del grupo que consiste en un enlace directo y una cadena de alquileo lineal o ramificada opcionalmente sustituida.

Otra realización es un compuesto de fórmula (Ia), tal como se describió anteriormente, seleccionado del grupo que consiste en:

- 5 N<sup>3</sup>-(4-(4-ciclohexanilpiperazin-1-il)fenil)-1-(6,7-dihidro-5H-benzo[6,7]ciclohepta[1,2-c]piridazin-3-il)-1H-1,2,4-triazol-3,5-diamina;
- 1-(6,7-dihidro-5H-benzo[6,7]ciclohepta[1,2-c]piridazin-3-il)-N<sup>3</sup>-(3-fluoro-4-(4-(pirrolidin-1-il)piperidin-1-il)-1H-1,2,4-triazol-3,5-diamina;
- 10 1-(6,7-dihidro-5H-benzo[6,7]ciclohepta[1,2-c]piridazin-3-il)-N<sup>3</sup>-(3-fluoro-4-(4-metil-3-fenilpiperazin-1-il)fenil)-1H-1,2,4-triazol-3,5-diamina;
- 1-(6,7-dihidro-5H-benzo[6,7]ciclohepta[1,2-c]piridazin-3-il)-N<sup>3</sup>-(3-fluoro-(4-(4-piperidin-1-il)piperidin-1-il)fenil)-1H-1,2,4-triazol-3,5-diamina;
- 15 1-(6,7-dihidro-5H-benzo[6,7]ciclohepta[1,2-c]piridazin-3-il)-N<sup>3</sup>-(3-fluoro-4-(4-(indolin-2-on-1-il)piperidin-1-il)fenil)-1H-1,2,4-triazol-3,5-diamina;
- 1-(6,7-dihidro-5H-benzo[6,7]ciclohepta[1,2-c]piridazin-3-il)-N<sup>3</sup>-(3-fluoro-4-(4-(morfolin-4-il)piperidin-1-il)fenil)-1H-1,2,4-triazol-3,5-diamina;
- 20 1-(6,7-dihidro-5H-benzo[6,7]ciclohepta[1,2-c]piridazin-3-il)-N<sup>3</sup>-(4-(4-ciclopentil-2-metilpiperazin-1-il)fenil)-1H-1,2,4-triazol-3,5-diamina;
- 1-(6,7-dihidro-5H-benzo[6,7]ciclohepta[1,2-c]piridazin-3-il)-N<sup>3</sup>-(4-(3,5-dimetilpiperazin-1-il)fenil)-1H-1,2,4-triazol-3,5-diamina;
- 25 1-(6,7-dihidro-5H-benzo[6,7]ciclohepta[1,2-c]piridazin-3-il)-N<sup>3</sup>-(4-(4-(pirrolidin-1-il)piperidin-1-il)-3-cianofenil)-1H-1,2,4-triazol-3,5-diamina;
- 30 1-(6,7-dihidro-5H-benzo[6,7]ciclohepta[1,2-c]piridazin-3-il)-N<sup>3</sup>-(3-fluoro-4-(3-(dietilamino)pirrolidin-1-il)fenil)-1H-1,2,4-triazol-3,5-diamina;
- 1-(6,7-dihidro-5H-benzo[6,7]ciclohepta[1,2-c]piridazin-3-il)-N<sup>3</sup>-(4-(4-(biciclo[2.2.1]heptan-2-il)piperazin-1-il)fenil)-1H-1,2,4-triazol-3,5-diamina;
- 35 1-(6,7-dihidro-5H-benzo[6,7]ciclohepta[1,2-c]piridazin-3-il)-N<sup>3</sup>-(4-(4-metilpiperazin-1-il)fenil)-1H-1,2,4-triazol-3,5-diamina;
- 40 1-(6,7-dihidro-5H-benzo[6,7]ciclohepta[1,2-c]piridazin-3-il)-N<sup>3</sup>-(3-fluoro-4-(4-(dietilamino)piperidin-1-il)fenil)-1H-1,2,4-triazol-3,5-diamina;
- 1-(6,7-dihidro-5H-9-metoxibenzo[6,7]ciclohepta[1,2-c]piridazin-3-il)-N<sup>3</sup>-(3-fluoro-4-(4-(pirrolidin-1-il)piperidin-1-il)fenil)-1H-1,2,4-triazol-3,5-diamina;
- 45 1-(6,7-dihidro-5H-10-fluorobenzo[6,7]ciclohepta[1,2-c]piridazin-3-il)-N<sup>3</sup>-(3-fluoro-4-(4-(pirrolidin-1-il)piperidin-1-il)fenil)-1H-1,2,4-triazol-3,5-diamina;
- 50 1-(6,7-dihidro-5H-10-fluorobenzo[6,7]ciclohepta[1,2-c]piridazin-3-il)-N<sup>3</sup>-(3-fluoro-4-(4-(ciclohexil)piperazin-1-il)fenil)-1H-1,2,4-triazol-3,5-diamina;
- 1-(6,7-dihidro-5H-9-metoxibenzo[6,7]ciclohepta[1,2-c]piridazin-3-il)-N<sup>3</sup>-(3-fluoro-4-(4-(ciclohexil)piperazin-1-il)fenil)-1H-1,2,4-triazol-3,5-diamina;
- 55 1-(6,7-dihidro-5H-benzo[6,7]ciclohepta[1,2-c]piridazin-3-il)-N<sup>3</sup>-(3-fluoro-4-(4-(4-metilpiperazin-1-il)piperidin-1-il)fenil)-1H-1,2,4-triazol-3,5-diamina;
- 1-(6,7-dihidro-5H-benzo[6,7]ciclohepta[1,2-c]piridazin-3-il)-N<sup>3</sup>-(3-fluoro-4-(4-(4-metilpiperidin-1-il)piperidin-1-il)fenil)-1H-1,2,4-triazol-3,5-diamina;
- 60 1-(6,7-dihidro-5H-benzo[6,7]ciclohepta[1,2-c]piridazin-3-il)-N<sup>3</sup>-(3-fluoro-4-(4-dimetilaminopiperidin-1-il)fenil)-1H-1,2,4-triazol-3,5-diamina;
- 65 1-(6,7-dihidro-5H-benzo[6,7]ciclohepta[1,2-c]piridazin-3-il)-N<sup>3</sup>-(3-cloro-4-(4-pirrolidin-1-il)piperidin-1-il)fenil)-1H-1,2,4-triazol-3,5-diamina;

- 1-(6,7-dihidro-5H-benzo[6,7]ciclohepta[1,2-c]piridazin-3-il)-N<sup>3</sup>-(3-trifluorometil-4-(4-pirrolidin-1-il-piperidin-1-il)fenil)-1H-1,2,4-triazol-3,5-diamina;
- 5 1-(6,7-dihidro-5H-9,10-dimetoxibenzo[6,7]ciclohepta[1,2-c]piridazin-3-il)-N<sup>3</sup>-(3-fluoro-4-(4-pirrolidin-1-il-piperidin-1-il)fenil)-1H-1,2,4-triazol-3,5-diamina;
- 1-(6,7-dihidro-5H-9,10,11-trimetoxibenzo[6,7]ciclohepta[1,2-c]piridazin-3-il)-N<sup>3</sup>-(3-fluoro-4-(4-pirrolidin-1-il-piperidin-1-il)fenil)-1H-1,2,4-triazol-3,5-diamina;
- 10 1-(6,7-dihidro-5H-benzo[6,7]ciclohepta[1,2-c]piridazin-3-il)-N<sup>3</sup>-(3-fluoro-4-(5-metiloctahidropirrolo[3,4-c]pirrolil)fenil)-1H-1,2,4-triazol-3,5-diamina;
- 1-(6,7-dihidro-5H-benzo[6,7]ciclohepta[1,2-c]piridazin-3-il)-N<sup>3</sup>-(3-fluoro-4-(3-pirrolidin-1-il-piperidin-1-il)fenil)-1H-1,2,4-triazol-3,5-diamina;
- 15 1-(6,7-dihidro-5H-benzo[6,7]ciclohepta[1,2-c]piridazin-3-il)-N<sup>3</sup>-(3-fluoro-4-(3-pirrolidin-1-il-azepan-1-il)fenil)-1H-1,2,4-triazol-3,5-diamina;
- 1-(6,7-dihidro-5H-benzo[6,7]ciclohepta[1,2-c]piridazin-3-il)-N<sup>3</sup>-(3-fluoro-4-(4-N-metilpiperidin-4-il-piperidin-1-il)fenil)-1H-1,2,4-triazol-3,5-diamina;
- 20 1-(6,7-dihidro-5H-benzo[6,7]ciclohepta[4,5-c]piridazin-2-il)-N<sup>3</sup>-(3-fluoro-4-(4-(pirrolidinil)piperidinil)fenil)-1H-1,2,4-triazol-3,5-diamina;
- 1-(6,7-dihidro-5H-benzo[6,7]ciclohepta[1,2-c]piridazin-3-il)-N<sup>3</sup>-(3-fluoro-4-(5-propiloctahidropirrolo[3,4-c]pirrolil)fenil)-1H-1,2,4-triazol-3,5-diamina;
- 25 1-(6,7-dihidro-5H-benzo[6,7]ciclohepta[1,2-c]piridazin-3-il)-N<sup>3</sup>-(3-fluoro-4-(decahidropirazino[1,2-a]azepin-2-il)fenil)-1H-1,2,4-triazol-3,5-diamina;
- 30 1-(6,7-dihidro-5H-benzo[6,7]ciclohepta[1,2-c]piridazin-3-il)-N<sup>3</sup>-(3-fluoro-4-(5-ciclopentiloctahidropirrolo[3,4-c]pirrolil)fenil)-1H-1,2,4-triazol-3,5-diamina;
- 1-(6,7-dihidro-5H-benzo[6,7]ciclohepta[1,2-c]piridazin-3-il)-N<sup>3</sup>-(3-fluoro-4-(3-(pirrolidin-1-il)-8-azabicyclo[3.2.1]oct-8-il)fenil)-1H-1,2,4-triazol-3,5-diamina;
- 35 1-(6,7-dihidro-5H-benzo[6,7]cydohepta[1,2-c]piridazin-3-il)-N<sup>3</sup>-(3-fluoro-4-(4-pirrolidin-1-il-azepan-1-il)fenil)-1H-1,2,4-triazol-3,5-diamina;
- 1-(6,7-dihidro-5H-benzo[6,7]ciclohepta[1,2-c]piridazin-3-il)-N<sup>3</sup>-(3-fluoro-4-(4-(4-metilpiperazin-1-il)piperidin-1-il)fenil)-1H-1,2,4-triazol-3,5-diamina;
- 40 1-(6,7-dihidro-5H-benzo[6,7]ciclohepta[1,2-c]piridazin-3-il)-N<sup>3</sup>-(3-fluoro-4-(4-(4-isopropilpiperazin-1-il)piperidin-1-il)fenil)-1H-1,2,4-triazol-3,5-diamina;
- 45 1-(6,7-dihidro-5H-benzo[6,7]ciclohepta[1,2-c]piridazin-3-il)-N<sup>3</sup>-(3-fluoro-4-(1-metiloctahidropirrolo[3,4-b]pirrol-5-il)fenil)-1H-1,2,4-triazol-3,5-diamina;
- 1-(6,7-dihidro-5H-benzo[6,7]ciclohepta[1,2-c]piridazin-3-il)-N<sup>3</sup>-(3-fluoro-4-(4-(N-metilciclopentilamino)piperidinil)fenil)-1H-1,2,4-triazol-3,5-diamina;
- 50 1-(6,7-dihidro-5H-benzo[6,7]ciclohepta[1,2-c]piridazin-3-il)-N<sup>3</sup>-(3-fluoro-4-(4-(dipropilamino)piperidin-1-il)fenil)-1H-1,2,4-triazol-3,5-diamina;
- 1-(6,7-dihidro-5H-benzo[6,7]ciclohepta[1,2-c]piridazin-3-il)-N<sup>3</sup>-(3-fluoro-4-(1-propiloctahidro-1H-pirrolo[3,2-c]piridin-5-il)fenil)-1H-1,2,4-triazol-3,5-diamina;
- 55 1-(6,7-dihidro-5H-benzo[6,7]ciclohepta[4,5-c]piridazin-2-il)-N<sup>3</sup>-(3-fluoro-4-(4-(N-metilpiperazin-1-il)piperidin-1-il)fenil)-1H-1,2,4-triazol-3,5-diamina;
- 60 1-(6,7-dihidro-5H-benzo[6,7]ciclohepta[1,2-c]piridazin-3-il)-N<sup>3</sup>-(3-fluoro-4-(4-(terc-butiloxicarbonilamino)piperidin-1-il)fenil)-1H-1,2,4-triazol-3,5-diamina;
- 1-(6,7-dihidro-5H-benzo[6,7]ciclohepta[1,2-c]piridazin-3-il)-N<sup>3</sup>-(3-fluoro-4-(4-aminopiperidin-1-il)fenil)-1H-1,2,4-triazol-3,5-diamina;
- 65

- 1-(6,7-dihidro-5H-benzo[6,7]ciclohepta[1,2-c]piridazin-3-il)-N<sup>3</sup>-(3-fluoro-4-(4-(5-ciclohexiloctahidropirrolo[3,4-c]pirrolil)piperidin-1-il)fenil)-1H-1,2,4-triazol-3,5-diamina;
- 5 1-(6,7-dihidro-5H-benzo[6,7]ciclohepta[1,2-c]piridazin-3-il)-N<sup>3</sup>-(4-(metilpiperidin-4-il)fenil)-1H-1,2,4-triazol-3,5-diamina;
- 1-(6,7-dihidro-5H-benzo[6,7]ciclohepta[1,2-c]piridazin-3-il)-N<sup>3</sup>-(4-(4-pirrolidin-1-ilpiperidinil)fenil)-1H-1,2,4-triazol-3,5-diamina;
- 10 1-(6,7-dihidro-5H-benzo[6,7]ciclohepta[1,2-c]piridazin-3-il)-N<sup>3</sup>-(3-fluoro-4-(4-pirrolidin-1-ilpiperidinil)fenil)-1H-1,2,4-triazol-3,5-diamina;
- 1-(6,7-dihidro-5H-benzo[6,7]ciclohepta[1,2-c]piridazin-3-il)-N<sup>3</sup>-(3-metil-4-(4-pirrolidin-1-ilpiperidinil)fenil)-1H-1,2,4-triazol-3,5-diamina;
- 15 1-(6,7-dihidro-5H-benzo[6,7]ciclohepta[1,2-c]piridazin-3-il)-N<sup>3</sup>-(3-fluoro-4-(4-ciclopentilpiperazinil)fenil)-1H-1,2,4-triazol-3,5-diamina;
- 1-(6,7-dihidro-5H-benzo[6,7]ciclohepta[1,2-c]piridazin-3-il)-N<sup>3</sup>-(3-fluoro-4-(4-N-metilpiperidin-4-ilpiperazinil)fenil)-1H-1,2,4-triazol-3,5-diamina;
- 20 1-(6,7-dihidro-5H-benzo[6,7]ciclohepta[1,2-c]piridazin-3-il)-N<sup>3</sup>-(3-fluoro-4-(7-metil-2,7-diazaespiro[4.4]nonan-2-il)fenil)-1H-1,2,4-triazol-3,5-diamina;
- 25 1-(6,7-dihidro-5H-benzo[6,7]ciclohepta[1,2-c]piridazin-3-il)-N<sup>3</sup>-(3-fluoro-4-(N-isopropilpiperazin-1-il)fenil)-1H-1,2,4-triazol-3,5-diamina;
- 1-(6,7-dihidro-5H-benzo[6,7]ciclohepta[1,2-c]piridazin-3-il)-N<sup>3</sup>-(3-fluoro-4-(3-pirrolidin-1-ilazetidil)fenil)-1H-1,2,4-triazol-3,5-diamina;
- 30 1-(6,7-dihidro-5H-benzo[6,7]ciclohepta[1,2-c]piridazin-3-il)-N<sup>3</sup>-(3-metil-4-(4-(N-metilpiperazin-4-il)piperidin-1-il)fenil)-1H-1,2,4-triazol-3,5-diamina;
- 1-(6,7-dihidro-5H-benzo[6,7]ciclohepta[1,2-c]piridazin-3-il)-N<sup>3</sup>-(3-fluoro-4-((S)-3-(pirrolidin-1-ilmetil)pirrolidinil)fenil)-1H-1,2,4-triazol-3,5-diamina;
- 35 1-(6,7-dihidro-5H-benzo[6,7]ciclohepta[1,2-c]piridazin-3-il)-N<sup>3</sup>-(3-fluoro-4-(4-(pirrolidinilmetil)piperidinil)fenil)-1H-1,2,4-triazol-3,5-diamina;
- 40 1-(6,7-dihidro-5H-benzo[6,7]ciclohepta[1,2-c]piridazin-3-il)-N<sup>3</sup>-(3-fluoro-4-((4aR,8aS)-decahidroisoquinolin-2-il)fenil)-1H-1,2,4-triazol-3,5-diamina;
- 1-(6,7-dihidro-5H-benzo[6,7]ciclohepta[1,2-c]piridazin-3-il)-N<sup>3</sup>-(3-fluoro-4-(octahidro-1H-pirido[1,2-a]pirazin-2-il)fenil)-1H-1,2,4-triazol-3,5-diamina;
- 45 1-(6,7-dihidro-5H-benzo[6,7]ciclohepta[1,2-c]piridazin-3-il)-N<sup>3</sup>-(3-fluoro-4-(4-(3-pirrolidin-1-il)pirrolidin-1-il)fenil)-1H-1,2,4-triazol-3,5-diamina;
- 1-(6,7-dihidro-5H-benzo[6,7]ciclohepta[1,2-c]piridazin-3-il)-N<sup>3</sup>-(3-fluoro-4-(4-(5-metiloctahidropirrolo[3,4-c]pirrolil)piperidin-1-il)fenil)-1H-1,2,4-triazol-3,5-diamina;
- 50 1-(6,7-dihidro-5H-benzo[6,7]ciclohepta[1,2-c]piridazin-3-il)-N<sup>3</sup>-(3-fluoro-4-(octahidropirrolo[3,4-c]pirrolil)fenil)-1H-1,2,4-triazol-3,5-diamina;
- 1-(6,7-dihidro-9-cloro-5H-benzo[6,7]ciclohepta[1,2-c]piridazin-3-il)-N<sup>3</sup>-(3-fluoro-4-(4-pirrolidin-1-ilpiperidin-1-il)fenil)-1H-1,2,4-triazol-3,5-diamina;
- 55 1-(6,7-dihidro-9-cloro-5H-benzo[6,7]ciclohepta[1,2-c]piridazin-3-il)-N<sup>3</sup>-(3-fluoro-4-(4-(N-metilpiperazin-1-il)piperidin-1-il)fenil)-1H-1,2,4-triazol-3,5-diamina;
- 60 1-(6,7-dihidro-5H-benzo[6,7]ciclohepta[1,2-c]piridazin-3-il)-N<sup>3</sup>-(4-yodofenil)-1H-1,2,4-triazol-3,5-diamina;
- 1-(espiro[cromeno[4,3-c]piridazin-5,1'-ciclopentan]-3-il)-N<sup>3</sup>-(3-fluoro-4-(4-(4-etilpiperazin-1-il)piperidin-1-il)fenil)-1H-1,2,4-triazol-3,5-diamina;
- 65 1-(espiro[cromeno[4,3-c]piridazin-5,1'-ciclopentan]-3-il)-N<sup>3</sup>-(3-fluoro-4-(4-(pirrolidin-1-il)piperidin-1-il)fenil)-1H-1,2,4-triazol-3,5-diamina;

1-(6,7-dihidro-5H-benzo[6,7]ciclohepta[1,2-c]piridazin-3-il)-N<sup>3</sup>-(3-fluoro-4-(4-pirrolidin-1-il)piperidin-1-il)fenil)-1H-1,2,4-triazol-3,5-diamina;

5 1-(6,7-dihidro-5H-benzo[6,7]ciclohepta[4,5-c]piridazin-2-il)-N<sup>3</sup>-(3-fluoro-4-(4-pirrolidin-1-il)piperidin-1-il)fenil)-1H-1,2,4-triazol-3,5-diamina;

1-(6,7-dihidro-5H-benzo[6,7]ciclohepta[1,2-c]piridazin-3-il)-N<sup>3</sup>-(3-fluoro-4-(4-(4-metilpiperazin-1-il)piperidin-1-il)fenil)-1H-1,2,4-triazol-3,5-diamina;

10 1-(6,7-dihidro-5H-benzo[6,7]ciclohepta[1,2-c]piridazin-3-il)-N<sup>3</sup>-(3-fluoro-4-(3-(3R)-dimetilaminopirrolidin-1-il)fenil)-1H-1,2,4-triazol-3,5-diamina;

15 1-(6,7-dihidro-5H-benzo[6,7]ciclohepta[4,5-c]piridazin-2-il)-N<sup>3</sup>-(3-metil-4-(4-pirrolidin-1-il)piperidin-1-il)fenil)-1H-1,2,4-triazol-3,5-diamina;

1-(6,7-dihidro-5H-benzo[6,7]ciclohepta[4,5-c]piridazin-2-il)-N<sup>3</sup>-(3-fluoro-4-(4-pirrolidin-1-il)piperidin-1-il)fenil)-1H-1,2,4-triazol-3,5-diamina;

20 1-(4-fenil-6,7-dihidro-5H-benzo[6,7]ciclohepta[1,2-b]piridin-2-il)-N<sup>3</sup>-(3-fluoro-4-(4-ciclohexilpiperazin-1-il)fenil)-1H-1,2,4-triazol-3,5-diamina;

1-(4-fenil-6,7-dihidro-5H-benzo[6,7]ciclohepta[1,2-b]piridin-2-il)-N<sup>3</sup>-(4-(4-metilpiperazin-1-il)fenil)-1H-1,2,4-triazol-3,5-diamina;

25 1-(6,7-dihidro-5H-benzo[6,7]ciclohepta[1,2-c]piridazin-3-il)-N<sup>3</sup>-(3-fluoro-4-(4-metilpiperazin-1-il)fenil)-1H-1,2,4-triazol-3,5-diamina;

30 1-(6,7-dihidro-5H-benzo[6,7]ciclohepta[1,2-c]piridazin-3-il)-N<sup>3</sup>-(4-(1-biciclo[2.2.1]heptan-2-il)-piperidin-4-il)fenil)-1H-1,2,4-triazol-3,5-diamina;

1-(6,7-dihidro-5H-benzo[6,7]ciclohepta[1,2-c]piridazin-3-il)-N<sup>3</sup>-(4-(1-ciclopropilmetilpiperidin-4-il)fenil)-1H-1,2,4-triazol-3,5-diamina;

35 1-(6,7-dihidro-5H-benzo[6,7]ciclohepta[1,2-c]piridazin-3-il)-N<sup>3</sup>-(3-fluoro-4-(4-ciclopropilmetilpiperazin-1-il)fenil)-1H-1,2,4-triazol-3,5-diamina;

1-(6,7-dihidro-5H-benzo[2,3]tiepino[4,5-c]piridazin-3-il)-N<sup>3</sup>-(4-(1-biciclo[2.2.1]heptan-2-il)-piperidin-4-il)fenil)-1H-1,2,4-triazol-3,5-diamina; y

40 1-(4-fenil-6,7-dihidro-5H-benzo[6,7]ciclohepta[1,2-b]piridin-2-il)-N<sup>3</sup>-(3-fluoro-4-(4-pirrolidin-1-il)piperidin-1-il)fenil)-1H-1,2,4-triazol-3,5-diamina.

Otra realización es un compuesto de fórmula (Ia), tal como se describió anteriormente, en la que:

45 R<sup>1</sup>, R<sup>4</sup> y R<sup>5</sup> son cada uno independientemente hidrógeno;

50 R<sup>2</sup> es fenilo opcionalmente sustituido con uno o más sustituyentes seleccionados del grupo que consiste en halo, alquilo, heterociclilalqueno, -R<sup>13</sup>-OR<sup>12</sup>, -R<sup>13</sup>-O-R<sup>14</sup>-N(R<sup>12</sup>)<sub>2</sub>, -R<sup>13</sup>-N(R<sup>12</sup>)-R<sup>14</sup>-N(R<sup>12</sup>)<sub>2</sub>, -R<sup>13</sup>-N(R<sup>12</sup>)<sub>2</sub>, -R<sup>13</sup>-C(O)R<sup>12</sup>, -R<sup>13</sup>-C(O)N(R<sup>12</sup>)<sub>2</sub> y -R<sup>13</sup>-N(R<sup>12</sup>)C(O)R<sup>12</sup>;

R<sup>3</sup> se selecciona del grupo que consiste en 6,7-dihidro-5H-benzo[6,7]ciclohepta[1,2-c]piridazin-3-ilo y 6,7-dihidro-5H-benzo[6,7]ciclohepta[4,5-c]piridazin-3-ilo, cada uno opcionalmente sustituido con uno o más sustituyentes seleccionados del grupo que consiste en alquilo, arilo, halo y -R<sup>9</sup>-OR<sup>8</sup>;

55 cada R<sup>6</sup> y R<sup>7</sup> se selecciona independientemente del grupo que consiste en hidrógeno, alquilo, alqueno, alquino, haloalquilo, hidroxialquilo, arilo opcionalmente sustituido, aralquilo opcionalmente sustituido, cicloalquilo opcionalmente sustituido, cicloalquilalquilo opcionalmente sustituido, heterociclilo opcionalmente sustituido, heterociclilalquilo opcionalmente sustituido, heteroarilo opcionalmente sustituido, heteroarilalquilo opcionalmente sustituido, -R<sup>10</sup>-OR<sup>8</sup>, -R<sup>10</sup>-CN, -R<sup>10</sup>-NO<sub>2</sub>, -R<sup>10</sup>-N(R<sup>8</sup>)<sub>2</sub>, -R<sup>10</sup>-C(O)OR<sup>8</sup> y -R<sup>10</sup>-C(O)N(R<sup>8</sup>)<sub>2</sub>, o cualquiera de R<sup>6</sup> y R<sup>7</sup>, junto con el nitrógeno común al que ambos están unidos, forman un N-heteroarilo opcionalmente sustituido o un N-heterociclilo opcionalmente sustituido;

65 cada R<sup>12</sup> se selecciona independientemente del grupo que consiste en hidrógeno, alquilo, haloalquilo, cicloalquilo opcionalmente sustituido, cicloalquilalquilo opcionalmente sustituido, arilo opcionalmente sustituido, aralquilo opcionalmente sustituido, heterociclilo opcionalmente sustituido, heterociclilalquilo opcionalmente sustituido,

heteroarilo opcionalmente sustituido y heteroarilalquilo opcionalmente sustituido, o dos R<sup>12</sup>, junto con el nitrógeno común al que ambos están unidos, forman un N-heterociclilo opcionalmente sustituido o un N-heteroarilo opcionalmente sustituido;

5 cada R<sup>13</sup> se selecciona independientemente del grupo que consiste en un enlace directo y una cadena de alquileo lineal o ramificada opcionalmente sustituida; y

cada R<sup>14</sup> es una cadena de alquileo lineal o ramificada opcionalmente sustituida.

10 Otra realización es un compuesto de fórmula (Ia), tal como se describió anteriormente, seleccionado del grupo que consiste en:

15 1-(6,7-dihidro-5H-benzo[6,7]ciclohepta[1,2-c]piridazin-3-il)-N<sup>3</sup>-(4-(2-(pirrolidin-1-il)etoxi)fenil)-1H-1,2,4-triazol-3,5-diamina;

1-(6,7-dihidro-5H-benzo[6,7]ciclohepta[1,2-c]piridazin-3-il)-N<sup>3</sup>-(4-(4-(ciclopentil)piperazin-1-ilcarbonil)fenil)-1H-1,2,4-triazol-3,5-diamina;

20 1-(6,7-dihidro-5H-benzo[6,7]ciclohepta[1,2-c]piridazin-3-il)-N<sup>3</sup>-(4-((2-pirrolidin-1-ilet)il)aminocarbonil)fenil)-1H-1,2,4-triazol-3,5-diamina;

1-(6,7-dihidro-5H-benzo[6,7]ciclohepta[1,2-c]piridazin-3-il)-N<sup>3</sup>-(4-(2,2,6,6-tetrametilpiperidin-1-il)etoxifenil)-1H-1,2,4-triazol-3,5-diamina;

25 1-(6,7-dihidro-5H-benzo[6,7]ciclohepta[1,2-c]piridazin-3-il)-N<sup>3</sup>-(4-((2-(dimetilamino)etil)aminocarbonil)fenil)-1H-1,2,4-triazol-3,5-diamina;

1-(6,7-dihidro-5H-benzo[6,7]ciclohepta[1,2-c]piridazin-3-il)-N<sup>3</sup>-(4-((2-(metoxi)etil)aminocarbonil)fenil)-1H-1,2,4-triazol-3,5-diamina;

30 1-(6,7-dihidro-5H-benzo[6,7]ciclohepta[1,2-c]piridazin-3-il)-N<sup>3</sup>-(4-((2-(pirrolidin-1-il)etil)aminocarbonil)fenil)-1H-1,2,4-triazol-3,5-diamina;

35 1-(6,7-dihidro-5H-benzo[6,7]ciclohepta[1,2-c]piridazin-3-il)-N<sup>3</sup>-(4-((4-(pirrolidin-1-il)piperidin-1-il)carbonil)fenil)-1H-1,2,4-triazol-3,5-diamina;

1-(6,7-dihidro-5H-benzo[6,7]ciclohepta[1,2-c]piridazin-3-il)-N<sup>3</sup>-(3-cloro-4-(2-(pirrolidin-1-il)etoxi)fenil)-1H-1,2,4-triazol-3,5-diamina;

40 1-(6,7-dihidro-5H-benzo[6,7]ciclohepta[1,2-c]piridazin-3-il)-N<sup>3</sup>-(3-fluoro-4-(2-(pirrolidin-1-il)etoxi)fenil)-1H-1,2,4-triazol-3,5-diamina;

1-(6,7-dihidro-5H-10-fluorobenzo[6,7]ciclohepta[1,2-c]piridazin-3-il)-N<sup>3</sup>-(3-fluoro-4-(2-(pirrolidin-1-il)etoxi)fenil)-1H-1,2,4-triazol-3,5-diamina;

45 1-(6,7-dihidro-5H-9-metoxibenzo[6,7]ciclohepta[1,2-c]piridazin-3-il)-N<sup>3</sup>-(3-fluoro-4-(2-(pirrolidin-1-il)etoxi)fenil)-1H-1,2,4-triazol-3,5-diamina;

50 1-(6,7-dihidro-5H-benzo[6,7]ciclohepta[1,2-c]piridazin-3-il)-N<sup>3</sup>-(4-(2-(N-metilciclopentilamino)etoxi)fenil)-1H-1,2,4-triazol-3,5-diamina;

1-(6,7-dihidro-5H-benzo[6,7]ciclohepta[1,2-c]piridazin-3-il)-N<sup>3</sup>-(3-fluoro-4-(N-metilpiperidin-4-il-N-metilamino)fenil)-1H-1,2,4-triazol-3,5-diamina;

55 1-(6,7-dihidro-5H-benzo[6,7]ciclohepta[1,2-c]piridazin-3-il)-N<sup>3</sup>-(4-((N-butil-N-acetoamino)metil)fenil)-1H-1,2,4-triazol-3,5-diamina;

1-(6,7-dihidro-5H-benzo[6,7]ciclohepta[1,2-c]piridazin-3-il)-N<sup>3</sup>-(4-(4-(4-metilpiperazin-1-il)piperidin-1-ilprop-1-enil)fenil)-1H-1,2,4-triazol-3,5-diamina;

60 1-(6,7-dihidro-5H-benzo[6,7]ciclohepta[1,2-c]piridazin-3-il)-N<sup>3</sup>-(4-(4-(piperidin-1-il)piperidin-1-ilprop-1-enil)fenil)-1H-1,2,4-triazol-3,5-diamina;

65 1-(6,7-dihidro-5H-benzo[6,7]ciclohepta[1,2-c]piridazin-3-il)-N<sup>3</sup>-(4-(piperidin-1-ilprop-1-enil)fenil)-1H-1,2,4-triazol-3,5-diamina;



1-(6,7-dihidro-5H-benzo[6,7]ciclohepta[1,2-c]piridazin-3-il)-N<sup>3</sup>-(4-(pirrolidin-1-ilprop-1-enil)fenil)-1H-1,2,4-triazol-3,5-diamina;

5 1-(6,7-dihidro-5H-benzo[6,7]ciclohepta[1,2-c]piridazin-3-il)-N<sup>3</sup>-(4-(3-dimetilaminopirrolidin-1-ilprop-1-enil)fenil)-1H-1,2,4-triazol-3,5-diamina;

1-(6,7-dihidro-5H-benzo[6,7]ciclohepta[1,2-c]piridazin-3-il)-N<sup>3</sup>-(4-(3-dietilaminopirrolidin-1-ilprop-1-enil)fenil)-1H-1,2,4-triazol-3,5-diamina;

10 1-(6,7-dihidro-5H-benzo[6,7]ciclohepta[1,2-c]piridazin-3-il)-N<sup>3</sup>-(4-(4-pirrolidin-1-ilpiperidin-1-ilprop-1-enil)fenil)-1H-1,2,4-triazol-3,5-diamina;

1-(6,7-dihidro-5H-benzo[6,7]ciclohepta[1,2-c]piridazin-3-il)-N<sup>3</sup>-(4-(4-metilpiperazin-1-ilprop-1-enil)fenil)-1H-1,2,4-triazol-3,5-diamina;

15 1-(6,7-dihidro-5H-benzo[6,7]ciclohepta[1,2-c]piridazin-3-il)-N<sup>3</sup>-(4-(4-isopropilpiperazin-1-ilprop-1-enil)fenil)-1H-1,2,4-triazol-3,5-diamina;

20 1-(6,7-dihidro-5H-benzo[6,7]ciclohepta[1,2-c]piridazin-3-il)-N<sup>3</sup>-(4-(4-ciclopentilpiperazin-1-ilprop-1-enil)fenil)-1H-1,2,4-triazol-3,5-diamina;

1-(6,7-dihidro-5H-benzo[6,7]ciclohepta[1,2-c]piridazin-3-il)-N<sup>3</sup>-(4-(morfolin-4-ilprop-1-enil)fenil)-1H-1,2,4-triazol-3,5-diamina; y

25 1-(6,7-dihidro-5H-benzo[6,7]ciclohepta[1,2-c]piridazin-3-il)-N<sup>3</sup>-(4-(1-metilpiperidin-3-il-oxi)fenil)-1H-1,2,4-triazol-3,5-diamina.

Otra realización es un compuesto de fórmula (Ia), tal como se describió anteriormente, en la que:

30 R<sup>1</sup>, R<sup>4</sup> y R<sup>5</sup> son cada uno independientemente hidrógeno;

R<sup>2</sup> es fenilo opcionalmente sustituido con uno o más sustituyentes seleccionados del grupo que consiste en alquilo, halo, haloalquilo, ciano y heterociclilo opcionalmente sustituido, en el que el heterociclilo opcionalmente sustituido se selecciona del grupo que consiste en piperidinilo, piperazinilo, pirrolidinilo, azepanilo, decahidropirazino[1,2-a]azepinilo, octahidropirrololo[3,4-c]pirrolilo, azabicyclo[3.2.1]octilo, octahidropirrololo[3,4-b]pirrolilo, octahidropirrololo[3,2-c]piridinilo, 2,7-diazaespiro[4.4]nonanilo y azetidino; cada uno opcionalmente sustituido independientemente con uno o dos sustituyentes seleccionados del grupo que consiste en -R<sup>9</sup>-OR<sup>8</sup>, -R<sup>9</sup>-N(R<sup>6</sup>)R<sup>7</sup>, -R<sup>9</sup>-C(O)OR<sup>6</sup>, -R<sup>9</sup>-C(O)N(R<sup>6</sup>)R<sup>7</sup>, -R<sup>9</sup>-N(R<sup>6</sup>)C(O)R<sup>7</sup>, -R<sup>9</sup>-N(R<sup>6</sup>)C(O)OR<sup>7</sup>, alquilo, halo, haloalquilo, arilo opcionalmente sustituido, aralquilo opcionalmente sustituido, cicloalquilo opcionalmente sustituido, cicloalquilalquilo opcionalmente sustituido, heterociclilo opcionalmente sustituido, heterocicilalquilo opcionalmente sustituido, heteroarilo opcionalmente sustituido y heteroarilalquilo opcionalmente sustituido;

45 R<sup>3</sup> se selecciona del grupo que consiste en 6,7-dihidro-5H-benzo[6,7]ciclohepta[1,2-d]pirimidin-4-ilo y 6,7-dihidro-5H-benzo[6,7]ciclohepta[1,2-d]pirimidin-2-ilo, cada uno opcionalmente sustituido con uno o más sustituyentes seleccionados del grupo que consiste en alquilo, arilo, halo y -R<sup>9</sup>-OR<sup>8</sup>;

50 cada R<sup>6</sup> y R<sup>7</sup> se selecciona independientemente del grupo que consiste en hidrógeno, alquilo, alqueno, alquino, haloalquilo, hidroxialquilo, arilo opcionalmente sustituido, aralquilo opcionalmente sustituido, cicloalquilo opcionalmente sustituido, cicloalquilalquilo opcionalmente sustituido, heterociclilo opcionalmente sustituido, heterocicilalquilo opcionalmente sustituido, heteroarilo opcionalmente sustituido, heteroarilalquilo opcionalmente sustituido, -R<sup>10</sup>-OR<sup>8</sup>, -R<sup>10</sup>-CN, -R<sup>10</sup>-NO<sub>2</sub>, -R<sup>10</sup>-N(R<sup>8</sup>)<sub>2</sub>, -R<sup>10</sup>-C(O)OR<sup>8</sup> y -R<sup>10</sup>-C(O)N(R<sup>8</sup>)<sub>2</sub>, o cualquiera de R<sup>6</sup> y R<sup>7</sup>, junto con el nitrógeno común al que ambos están unidos, forman un N-heteroarilo opcionalmente sustituido o un N-heterociclilo opcionalmente sustituido;

55 cada R<sup>8</sup> se selecciona independientemente del grupo que consiste en hidrógeno, alquilo, alqueno, alquino, haloalquilo, arilo opcionalmente sustituido, aralquilo opcionalmente sustituido, cicloalquilo opcionalmente sustituido, cicloalquilalquilo opcionalmente sustituido, heterociclilo opcionalmente sustituido, heterocicilalquilo opcionalmente sustituido, heteroarilo opcionalmente sustituido y heteroarilalquilo opcionalmente sustituido; y

60 cada R<sup>9</sup> se selecciona independientemente del grupo que consiste en un enlace directo y una cadena de alqueno lineal o ramificada opcionalmente sustituida.

Otra realización es un compuesto de fórmula (Ia), tal como se describió anteriormente, seleccionado del grupo que consiste en:

65 1-(6,7-dihidro-5H-benzo[6,7]ciclohepta[1,2-d]pirimidin-4-il)-N<sup>3</sup>-(4-(4-(bicyclo[2.2.1]heptan-2-il)piperazin-1-il)fenil)-1H-

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

1-(6,7-dihidro-5H-benzo[6,7]ciclohepta[1,2-d]pirimidin-4-il)-N<sup>3</sup>-(3-fluoro-4-(4-(dietilamino)piperidin-1-il)fenil)-1H-1,2,4-triazol-3,5-diamina;

5

1-(6,7-dihidro-5H-benzo[6,7]ciclohepta[1,2-d]pirimidin-2-il)-N<sup>3</sup>-(4-(N-metilpiperazin-1-il)fenil)-1H-1,2,4-triazol-3,5-diamina;

10

1-(6,7-dihidro-5H-benzo[6,7]ciclohepta[1,2-d]pirimidin-2-il)-N<sup>3</sup>-(3-fluoro-4-(4-ciclohexilpiperazinil)fenil)-1H-1,2,4-triazol-3,5-diamina; y

1-(6,7-dihidro-5H-benzo[6,7]ciclohepta[1,2-d]pirimidin-2-il)-N<sup>3</sup>-(4-(4-(2S)-biciclo[2.2.1]heptan-2-il)-piperazinilfenil)-1H-1,2,4-triazol-3,5-diamina.

15 Otra realización es un compuesto de fórmula (Ia), tal como se describió anteriormente, en la que:

R<sup>1</sup>, R<sup>4</sup> y R<sup>5</sup> son cada uno independientemente hidrógeno;

20 R<sup>2</sup> es fenilo opcionalmente sustituido con uno o más sustituyentes seleccionados del grupo que consiste en halo, alquilo, heterociclilalqueno, -R<sup>13</sup>-OR<sup>12</sup>, -R<sup>13</sup>-O-R<sup>14</sup>-N(R<sup>12</sup>)<sub>2</sub>, -R<sup>13</sup>-N(R<sup>12</sup>)-R<sup>14</sup>-N(R<sup>12</sup>)<sub>2</sub>, -R<sup>13</sup>-N(R<sup>12</sup>)<sub>2</sub>, -R<sup>13</sup>-C(O)R<sup>12</sup>, -R<sup>13</sup>-C(O)N(R<sup>12</sup>)<sub>2</sub> y -R<sup>13</sup>-N(R<sup>12</sup>)C(O)R<sup>12</sup>;

25 R<sup>3</sup> se selecciona del grupo que consiste en 6,7-dihidro-5H-benzo[6,7]ciclohepta[1,2-d]pirimidin-4-ilo y 6,7-dihidro-5H-benzo[6,7]ciclohepta[1,2-d]pirimidin-2-ilo, cada uno opcionalmente sustituido con uno o más sustituyentes seleccionados del grupo que consiste en alquilo, arilo, halo y -R<sup>9</sup>-OR<sup>8</sup>;

30 cada R<sup>6</sup> y R<sup>7</sup> se selecciona independientemente del grupo que consiste en hidrógeno, alquilo, alqueno, alquino, haloalquilo, hidroxialquilo, arilo opcionalmente sustituido, aralquilo opcionalmente sustituido, cicloalquilo opcionalmente sustituido, cicloalquilalquilo opcionalmente sustituido, heterociclilo opcionalmente sustituido, heterociclilalquilo opcionalmente sustituido, heteroarilo opcionalmente sustituido, heteroarilalquilo opcionalmente sustituido, -R<sup>10</sup>-OR<sup>8</sup>, -R<sup>10</sup>-CN, -R<sup>10</sup>-NO<sub>2</sub>, -R<sup>10</sup>-N(R<sup>8</sup>)<sub>2</sub>, -R<sup>10</sup>-C(O)OR<sup>8</sup> y -R<sup>10</sup>-C(O)N(R<sup>8</sup>)<sub>2</sub>, o cualquiera de R<sup>6</sup> y R<sup>7</sup>, junto con el nitrógeno común al que ambos están unidos, forman un N-heteroarilo opcionalmente sustituido o un N-heterociclilo opcionalmente sustituido;

35 cada R<sup>12</sup> se selecciona independientemente del grupo que consiste en hidrógeno, alquilo, haloalquilo, cicloalquilo opcionalmente sustituido, cicloalquilalquilo opcionalmente sustituido, arilo opcionalmente sustituido, aralquilo opcionalmente sustituido, heterociclilo opcionalmente sustituido, heterociclilalquilo opcionalmente sustituido, heteroarilo opcionalmente sustituido y heteroarilalquilo opcionalmente sustituido, o dos R<sup>12</sup>, junto con el nitrógeno común al que ambos están unidos, forman un N-heterociclilo opcionalmente sustituido o un N-heteroarilo

40

45 cada R<sup>13</sup> se selecciona independientemente del grupo que consiste en un enlace directo y una cadena de alqueno lineal o ramificada opcionalmente sustituida; y

45 cada R<sup>14</sup> es una cadena de alqueno lineal o ramificada opcionalmente sustituida.

Otra realización es un compuesto de fórmula (Ia), tal como se describió anteriormente, seleccionado del grupo que consiste en:

50 1-(6,7-dihidro-5H-benzo[6,7]ciclohepta[1,2-d]pirimidin-2-il)-N<sup>3</sup>-(3-fluoro-4-(2-(pirrolidin-1-il)etoxi)fenil)-1H-1,2,4-triazol-3,5-diamina; y

1-(6,7-dihidro-5H-benzo[6,7]ciclohepta[1,2-d]pirimidin-4-il)-N<sup>3</sup>-(4-(2-(pirrolidin-1-il)etoxi)fenil)-1H-1,2,4-triazol-3,5-diamina.

55

Otra realización es un compuesto de fórmula (Ia), tal como se describió anteriormente, en la que:

R<sup>1</sup>, R<sup>4</sup> y R<sup>5</sup> son cada uno independientemente hidrógeno;

60 R<sup>2</sup> es fenilo opcionalmente sustituido con uno o más sustituyentes seleccionados del grupo que consiste en alquilo, halo, haloalquilo, ciano y heterociclilo opcionalmente sustituido, en el que el heterociclilo opcionalmente sustituido se selecciona del grupo que consiste en piperidinilo, piperazinilo, pirrolidinilo, azepanilo, decahidropirazino[1,2-a]azepinilo, octahidropirrol[3,4-c]pirrolilo, azabicyclo[3.2.1]octilo, octahidropirrol[3,4-b]pirrolilo, octahidropirrol[3,2-c]pirridinilo, 2,7-diazaespiro[4.4]nonanilo y azetidino; cada uno opcionalmente sustituido independientemente con uno o dos sustituyentes seleccionados del grupo que consiste en -R<sup>9</sup>-OR<sup>8</sup>, -R<sup>9</sup>-N(R<sup>6</sup>)R<sup>7</sup>, -R<sup>9</sup>-C(O)OR<sup>6</sup>, -R<sup>9</sup>-C(O)N(R<sup>6</sup>)R<sup>7</sup>, -R<sup>9</sup>-N(R<sup>6</sup>)C(O)R<sup>7</sup>, -R<sup>9</sup>-N(R<sup>6</sup>)C(O)OR<sup>7</sup>, alquilo, halo, haloalquilo, arilo opcionalmente sustituido, aralquilo

65

opcionalmente sustituido, cicloalquilo opcionalmente sustituido, cicloalquilalquilo opcionalmente sustituido, heterociclilo opcionalmente sustituido, heterocicilalquilo opcionalmente sustituido, heteroarilo opcionalmente sustituido y heteroarilalquilo opcionalmente sustituido;

5  $R^3$  se selecciona del grupo que consiste en 6,7-dihidro-5H-benzo[2,3]azepino[4,5-c]piridazin-3-ilo, (Z)-dibenzo[b,f][1,4]tiazepin-11-ilo, 6,7-dihidro-5H-benzo[2,3]oxepino[4,5-c]piridazin-3-ilo y 6,7-dihidro-5H-benzo[2,3]tiepino[4,5-c]piridazin-3-ilo, cada uno opcionalmente sustituido con uno o más sustituyentes seleccionados del grupo que consiste en alquilo, arilo, halo y  $-R^9-OR^8$ ;

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

15 cada  $R^8$  se selecciona independientemente del grupo que consiste en hidrógeno, alquilo, alquenilo, alquinilo, haloalquilo, arilo opcionalmente sustituido, aralquilo opcionalmente sustituido, cicloalquilo opcionalmente sustituido, cicloalquilalquilo opcionalmente sustituido, heterociclilo opcionalmente sustituido, heterocicilalquilo opcionalmente sustituido, heteroarilo opcionalmente sustituido y heteroarilalquilo opcionalmente sustituido; y

20 cada  $R^9$  se selecciona independientemente del grupo que consiste en un enlace directo y una cadena de alquileo lineal o ramificada opcionalmente sustituida.

25 Otra realización es un compuesto de fórmula (Ia), tal como se describió anteriormente, seleccionado del grupo que consiste en:

30 1-(7-metil-6,7-dihidro-5H-benzo[2,3]azepino[4,5-c]piridazin-3-il)- $N^3$ -(4-(N-metilpiperazin-1-il)fenil)-1H-1,2,4-triazol-3,5-diamina;

1-(7-metil-6,7-dihidro-5H-benzo[2,3]azepino[4,5-c]piridazin-3-il)- $N^3$ -(3-fluoro-4-(4-ciclohexilpiperazinil)fenil)-1H-1,2,4-triazol-3,5-diamina;

35 1-((Z)-dibenzo[b,f][1,4]tiazepin-11-il)- $N^3$ -(4-(4-N-metilpiperazinil)fenil)-1H-1,2,4-triazol-3,5-diamina;

1-((Z)-dibenzo[b,f][1,4]tiazepin-11-il)- $N^3$ -(3-fluoro-4-(4-dietilaminopiperidin-1-il)fenil)-1H-1,2,4-triazol-3,5-diamina;

40 1-(6,7-dihidro-5H-benzo[2,3]oxepino[4,5-c]piridazin-3-il)- $N^3$ -(4-(4-pirrolidin-1-ilpiperidinil)fenil)-1H-1,2,4-triazol-3,5-diamina;

1-(6,7-dihidro-5H-benzo[2,3]oxepino[4,5-c]piridazin-3-il)- $N^3$ -(3-fluoro-4-(4-pirrolidin-1-ilpiperidinil)fenil)-1H-1,2,4-triazol-3,5-diamina;

45 1-(6,7-dihidro-5H-benzo[2,3]tiepino[4,5-c]piridazin-3-il)- $N^3$ -(3-fluoro-4-(4-pirrolidin-1-ilpiperidinil)fenil)-1H-1,2,4-triazol-3,5-diamina;

1-(6,7-dihidro-5H-benzo[2,3]tiepino[4,5-c]piridazin-3-il)- $N^3$ -(4-(4-pirrolidin-1-ilpiperidinil)fenil)-1H-1,2,4-triazol-3,5-diamina;

50 1-(6,7-dihidro-5H-benzo[2,3]tiepino[4,5-c]piridazin-3-il)- $N^3$ -(3-fluoro-4-(4-(pirrolidinilmetil)piperidinil)fenil)-1H-1,2,4-triazol-3,5-diamina;

55 1-(6,7-dihidro-5H-benzo[2,3]tiepino[4,5-c]piridazin-3-il)- $N^3$ -(3-fluoro-4-((4aR,8aS)-decahidroisoquinolin-2-il)fenil)-1H-1,2,4-triazol-3,5-diamina; y

1-(6,7-dihidro-5H-benzo[2,3]tiepino[4,5-c]piridazin-3-il)- $N^3$ -(3-fluoro-4-(octahidro-1H-pirido[1,2-a]pirazin-2-il)fenil)-1H-1,2,4-triazol-3,5-diamina.

60 Otra realización es un compuesto de fórmula (Ia), tal como se describió anteriormente, en la que:

$R^1$ ,  $R^4$  y  $R^5$  son cada uno independientemente hidrógeno;

65  $R^2$  es fenilo opcionalmente sustituido con uno o más sustituyentes seleccionados del grupo que consiste en halo, alquilo, heterocicilalquenilo,  $-R^{13}-OR^{12}$ ,  $-R^{13}-O-R^{14}-N(R^{12})_2$ ,  $-R^{13}-N(R^{12})-R^{14}-N(R^{12})_2$ ,  $-R^{13}-N(R^{12})_2$ ,  $-R^{13}-C(O)R^{12}$ ,  $-R^{13}-C(O)N(R^{12})_2$  y  $-R^{13}-N(R^{12})C(O)R^{12}$ ;

5  $R^3$  se selecciona del grupo que consiste en 6,7-dihidro-5H-benzo[2,3]azepino[4,5-c]piridazin-3-ilo, (Z)-dibenzo[b,f][1,4]tiazepin-11-ilo, 6,7-dihidro-5H-benzo[2,3]oxepino[4,5-c]piridazin-3-ilo y 6,7-dihidro-5H-benzo[2,3]tiepino[4,5-c]piridazin-3-ilo, cada uno opcionalmente sustituido con uno o más sustituyentes seleccionados del grupo que consiste en oxo, tioxo, ciano, nitro, halo, haloalquilo, alquilo, cicloalquilo opcionalmente sustituido, cicloalquilalquilo opcionalmente sustituido, arilo opcionalmente sustituido, aralquilo opcionalmente sustituido, heteroarilo opcionalmente sustituido, heterociclilo opcionalmente sustituido,  $-R^9-OR^8$ ,  $-R^9-OC(O)-R^8$ ,  $-R^9-N(R^6)R^7$ ,  $-R^9-C(O)R^8$ ,  $-R^9-C(O)OR^8$ ,  $-R^9-C(O)N(R^6)R^7$ ,  $-R^9-N(R^6)C(O)OR^{12}$ ,  $-R^9-N(R^6)C(O)R^8$ ,  $-R^9-N(R^6)S(O)_tR^8$  (en el que t es 1 ó 2),  $-R^9-S(O)_pR^8$  (en el que p es 0, 1 ó 2) y  $-R^9-S(O)_tN(R^6)R^7$  (en el que t es 1 ó 2);

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

20 cada  $R^8$  se selecciona independientemente del grupo que consiste en hidrógeno, alquilo, alquenilo, alquinilo, haloalquilo, arilo opcionalmente sustituido, aralquilo opcionalmente sustituido, cicloalquilo opcionalmente sustituido, cicloalquilalquilo opcionalmente sustituido, heterociclilo opcionalmente sustituido, heterociclilalquilo opcionalmente sustituido, heteroarilo opcionalmente sustituido y heteroarilalquilo opcionalmente sustituido;

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

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

30 cada  $R^{12}$  se selecciona independientemente del grupo que consiste en hidrógeno, alquilo, haloalquilo, cicloalquilo opcionalmente sustituido, cicloalquilalquilo opcionalmente sustituido, arilo opcionalmente sustituido, aralquilo opcionalmente sustituido, heterociclilo opcionalmente sustituido, heterociclilalquilo opcionalmente sustituido, heteroarilo opcionalmente sustituido y heteroarilalquilo opcionalmente sustituido, o dos  $R^{12}$ , junto con el nitrógeno común al que ambos están unidos, forman un N-heterociclilo opcionalmente sustituido o un N-heteroarilo opcionalmente sustituido;

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

40 cada  $R^{14}$  es una cadena de alquileo lineal o ramificada opcionalmente sustituida.

Otra realización es un compuesto de fórmula (Ia), tal como se describió anteriormente, seleccionado del grupo que consiste en:

45 1-(7-metil-6,7-dihidro-5H-benzo[2,3]azepino[4,5-c]piridazin-3-il)- $N^3$ -(3-fluoro-4-(2-(pirrolidin-1-il)etoxi)fenil)-1H-1,2,4-triazol-3,5-diamina; y

1-((Z)-dibenzo[b,f][1,4]tiazepin-11-il)- $N^3$ -(4-(2-(pirrolidin-1-il)etoxi)fenil)-1H-1,2,4-triazol-3,5-diamina.

50 Otra realización es un compuesto de fórmula (Ia), tal como se describió anteriormente, en la que:

$R^1$ ,  $R^4$  y  $R^5$  son cada uno independientemente hidrógeno;

55  $R^2$  es fenilo opcionalmente sustituido con un sustituyente seleccionado del grupo que consiste en heterociclilalquilo opcionalmente sustituido, heteroarilo opcionalmente sustituido y heteroarilalquilo opcionalmente sustituido;

60  $R^3$  se selecciona del grupo que consiste en 6,7-dihidro-5H-benzo[6,7]ciclohepta[1,2-c]piridazin-3-ilo y 6,7-dihidro-5H-benzo[2,3]tiepino[4,5-c]piridazin-3-ilo, cada uno opcionalmente sustituido con uno o más sustituyentes seleccionados del grupo que consiste en oxo, tioxo, ciano, nitro, halo, haloalquilo, alquilo, cicloalquilo opcionalmente sustituido, cicloalquilalquilo opcionalmente sustituido, arilo opcionalmente sustituido, aralquilo opcionalmente sustituido, heteroarilo opcionalmente sustituido, heterociclilo opcionalmente sustituido,  $-R^9-OR^8$ ,  $-R^9-OC(O)-R^8$ ,  $-R^9-N(R^6)R^7$ ,  $-R^9-C(O)R^8$ ,  $-R^9-C(O)OR^8$ ,  $-R^9-C(O)N(R^6)R^7$ ,  $-R^9-N(R^6)C(O)OR^{12}$ ,  $-R^9-N(R^6)C(O)R^8$ ,  $-R^9-N(R^6)S(O)_tR^8$  (en el que t es 1 ó 2),  $-R^9-S(O)_pR^8$  (en el que p es 0, 1 ó 2) y  $-R^9-S(O)_tN(R^6)R^7$  (en el que t es 1 ó 2);

65 cada  $R^6$  y  $R^7$  se selecciona independientemente del grupo que consiste en hidrógeno, alquilo, alquenilo, alquinilo,

haloalquilo, hidroxialquilo, arilo opcionalmente sustituido, aralquilo opcionalmente sustituido, cicloalquilo opcionalmente sustituido, cicloalquilalquilo opcionalmente sustituido, heterociclilo opcionalmente sustituido, heterocicilalquilo opcionalmente sustituido, heteroarilo opcionalmente sustituido, heteroarilalquilo opcionalmente sustituido, -R<sup>10</sup>-OR<sup>6</sup>, -R<sup>10</sup>-CN, -R<sup>10</sup>-NO<sub>2</sub>, -R<sup>10</sup>-N(R<sup>8</sup>)<sub>2</sub>, -R<sup>10</sup>-C(O)OR<sup>8</sup> y -R<sup>10</sup>-C(O)N(R<sup>8</sup>)<sub>2</sub>, o cualquiera de R<sup>6</sup> y R<sup>7</sup>, junto con el nitrógeno común al que ambos están unidos, forman un N-heteroarilo opcionalmente sustituido o un N-heterociclilo opcionalmente sustituido;

cada R<sup>8</sup> se selecciona independientemente del grupo que consiste en hidrógeno, alquilo, alqueno, alquino, haloalquilo, arilo opcionalmente sustituido, aralquilo opcionalmente sustituido, cicloalquilo opcionalmente sustituido, cicloalquilalquilo opcionalmente sustituido, heterociclilo opcionalmente sustituido, heterocicilalquilo opcionalmente sustituido, heteroarilo opcionalmente sustituido y heteroarilalquilo opcionalmente sustituido;

cada R<sup>9</sup> se selecciona independientemente del grupo que consiste en un enlace directo y una cadena de alqueno lineal o ramificada opcionalmente sustituida;

cada R<sup>10</sup> es una cadena de alqueno lineal o ramificada opcionalmente sustituida; y

R<sup>12</sup> se selecciona independientemente del grupo que consiste en hidrógeno, alquilo, haloalquilo, cicloalquilo opcionalmente sustituido, cicloalquilalquilo opcionalmente sustituido, arilo opcionalmente sustituido, aralquilo opcionalmente sustituido, heterociclilo opcionalmente sustituido, heterocicilalquilo opcionalmente sustituido, heteroarilo opcionalmente sustituido y heteroarilalquilo opcionalmente sustituido.

Otra realización es un compuesto de fórmula (Ia), tal como se describió anteriormente, seleccionado del grupo que consiste en:

1-(6,7-dihidro-5H-benzo[6,7]ciclohepta[1,2-c]piridazin-3-il)-N<sup>3</sup>-(4-((4-metilpiperazin-1-il)metil)fenil)-1H-1,2,4-triazol-3,5-diamina;

1-(6,7-dihidro-5H-benzo[6,7]ciclohepta[1,2-c]piridazin-3-il)-N<sup>3</sup>-(4-((5-fluoroindolin-2-on-3-il)metil)fenil)-1H-1,2,4-triazol-3,5-diamina;

1-(6,7-dihidro-5H-benzo[6,7]ciclohepta[1,2-c]piridazin-3-il)-N<sup>3</sup>-(4-((4-pirrolidin-1-il)piperidinil)metil)fenil)-1H-1,2,4-triazol-3,5-diamina;

1-(6,7-dihidro-5H-benzo[6,7]ciclohepta[1,2-c]piridazin-3-il)-N<sup>3</sup>-(4-((4-ciclopentilpiperazinil)metil)fenil)-1H-1,2,4-triazol-3,5-diamina;

1-(6,7-dihidro-5H-benzo[6,7]ciclohepta[1,2-c]piridazin-3-il)-N<sup>3</sup>-(4-((4-isopropilpiperazinil)metil)fenil)-1H-1,2,4-triazol-3,5-diamina; y

1-(6,7-dihidro-5H-benzo[2,3]tiepino[4,5-c]piridazin-3-il)-N<sup>3</sup>-(3-fluoro-4-(isoindolin-2-il)fenil)-1H-1,2,4-triazol-3,5-diamina.

Otra realización es un compuesto de fórmula (Ia), tal como se describió anteriormente, en la que:

R<sup>1</sup>, R<sup>4</sup> y R<sup>5</sup> son cada uno independientemente hidrógeno;

R<sup>2</sup> es 6,7,8,9-tetrahidro-5H-benzo[7]anulen-2-ilo opcionalmente sustituido con uno o más sustituyentes seleccionados del grupo que consiste en alquilo, alqueno, alquino, halo, haloalquilo, haloalqueno, haloalquino, oxo, tioxo, ciano, nitro, arilo opcionalmente sustituido, aralquilo opcionalmente sustituido, aralqueno opcionalmente sustituido, cicloalquilo opcionalmente sustituido, cicloalquilalquilo opcionalmente sustituido, cicloalquilalqueno opcionalmente sustituido, heterociclilo opcionalmente sustituido, heterocicilalquilo opcionalmente sustituido, heterocicilalqueno opcionalmente sustituido, heteroarilo opcionalmente sustituido, heteroarilalquilo opcionalmente sustituido, heteroarilalqueno opcionalmente sustituido, -R<sup>13</sup>-OR<sup>12</sup>, -R<sup>13</sup>-OC(O)-R<sup>12</sup>, -R<sup>13</sup>-O-R<sup>14</sup>-N(R<sup>12</sup>)<sub>2</sub>, -R<sup>13</sup>-N(R<sup>12</sup>)-R<sup>14</sup>-N(R<sup>12</sup>)<sub>2</sub>, -R<sup>13</sup>-N(R<sup>12</sup>)<sub>2</sub>, -R<sup>13</sup>-C(O)R<sup>12</sup>, -R<sup>13</sup>-C(O)OR<sup>12</sup>, -R<sup>13</sup>-C(O)N(R<sup>12</sup>)<sub>2</sub>, -R<sup>13</sup>-C(O)N(R<sup>12</sup>)-R<sup>14</sup>-N(R<sup>12</sup>)R<sup>13</sup>, -R<sup>13</sup>-C(O)N(R<sup>12</sup>)-R<sup>14</sup>-OR<sup>12</sup>, -R<sup>13</sup>-N(R<sup>12</sup>)C(O)OR<sup>12</sup>, -R<sup>13</sup>-N(R<sup>12</sup>)C(O)R<sup>12</sup>, -R<sup>13</sup>-N(R<sup>12</sup>)S(O)<sub>t</sub>R<sup>12</sup> (en el que t es 1 ó 2), -R<sup>13</sup>-S(O)<sub>t</sub>OR<sup>12</sup> (en el que t es 1 ó 2), -R<sup>13</sup>-S(O)<sub>p</sub>R<sup>12</sup> (en el que p es 0, 1 ó 2) y -R<sup>13</sup>-S(O)<sub>i</sub>N(R<sup>12</sup>)<sub>2</sub> (en el que t es 1 ó 2);

R<sup>3</sup> es un heteroarilo policíclico que contiene más de 14 átomos de anillo seleccionado del grupo que consiste en 6,7-dihidro-5H-benzo[6,7]ciclohepta[1,2-c]piridazin-3-ilo, 6,7,8,9-tetrahidro-5H-ciclohepta[4,5]tieno[2,3-d]pirimidin-4-ilo, 6,7-dihidro-5H-benzo[6,7]ciclohepta[1,2-d]pirimidin-4-ilo, 6,7-dihidro-5H-benzo[2,3]azepino[4,5-c]piridazin-3-ilo, (Z)-dibenzo[b,f][1,4]tiazepin-11-ilo, 6,7-dihidro-5H-benzo[6,7]ciclohepta[4,5-c]piridazin-2-ilo, 6,7-dihidro-5H-benzo[2,3]oxepino[4,5-c]piridazin-3-ilo, espiro[cromeno[4,3-c]piridazin-5,1'-ciclopentan]-3-ilo, 6,8,9,10-tetrahidro-5H-espiro[cicloocta[b]piridin-7,2'-[1,3]dioxolan]-3-ilo, 5,6,8,9-tetrahidroespiro[benzo[7]anulen-7,2'-[1,3]dioxolan]-3-ilo, 5,7,8,9-tetrahidroespiro[ciclohepta[b]piridin-6,2'-[1,3]dioxolan]-3-ilo, 6,7-dihidro-5H-benzo[2,3]tiepino[4,5-c]piridazin-3-ilo, 6,7-dihidro-5H-benzo[6,7]ciclohepta[1,2-d]pirimidin-2-ilo, 5,6,8,9-tetrahidroespiro[ciclohepta[b]piridin-7,2'-

- [1,3]dioxolan]-3-ilo, 6,8,9,10-tetrahidro-5H-espiro[cicloocta[b]piridin-7,2'-[1,3]dioxan]-3-ilo y 6,7-dihidro-5H-benzo[6,7]ciclohepta[1,2-b]piridin-2-ilo, cada uno opcionalmente sustituido con uno o más sustituyentes seleccionados del grupo que consiste en oxo, tioxo, ciano, nitro, halo, haloalquilo, alquilo, cicloalquilo opcionalmente sustituido, cicloalquilalquilo opcionalmente sustituido, arilo opcionalmente sustituido, aralquilo opcionalmente sustituido, heteroarilo opcionalmente sustituido, heterociclilo opcionalmente sustituido,  $-R^9-OR^8$ ,  $-R^9-OC(O)-R^8$ ,  $-R^9-N(R^6)R^7$ ,  $-R^9-C(O)R^8$ ,  $-R^9-C(O)OR^8$ ,  $-R^9-C(O)N(R^6)R^7$ ,  $-R^9-N(R^6)C(O)OR^{12}$ ,  $-R^9-N(R^6)C(O)R^8$ ,  $-R^9-N(R^6)S(O)_tR^8$  (en el que t es 1 ó 2),  $-R^9-S(O)_tOR^8$  (en el que t es 1 ó 2),  $-R^9-S(O)_pR^8$  (en el que p es 0, 1 ó 2) y  $-R^9-S(O)_tN(R^6)R^7$  (en el que t es 1 ó 2);
- 10 cada  $R^6$  y  $R^7$  se selecciona independientemente del grupo que consiste en hidrógeno, alquilo, alqueno, alquino, haloalquilo, hidroxialquilo, arilo opcionalmente sustituido, aralquilo opcionalmente sustituido, cicloalquilo opcionalmente sustituido, cicloalquilalquilo opcionalmente sustituido, heterociclilo opcionalmente sustituido, heterocicliclilalquilo opcionalmente sustituido, heteroarilo opcionalmente sustituido, heteroarilalquilo opcionalmente sustituido,  $-R^{10}-OR^8$ ,  $-R^{10}-CN$ ,  $-R^{10}-NO_2$ ,  $-R^{10}-N(R^8)_2$ ,  $-R^{10}-C(O)OR^8$  y  $-R^{10}-C(O)N(R^8)_2$ , o cualquiera de  $R^6$  y  $R^7$ , junto con el nitrógeno común al que ambos están unidos, forman un N-heteroarilo opcionalmente sustituido o un N-heterociclilo opcionalmente sustituido;
- 15 cada  $R^8$  se selecciona independientemente del grupo que consiste en hidrógeno, alquilo, alqueno, alquino, haloalquilo, arilo opcionalmente sustituido, aralquilo opcionalmente sustituido, cicloalquilo opcionalmente sustituido, cicloalquilalquilo opcionalmente sustituido, heterociclilo opcionalmente sustituido, heterocicliclilalquilo opcionalmente sustituido, heteroarilo opcionalmente sustituido y heteroarilalquilo opcionalmente sustituido;
- 20 cada  $R^9$  se selecciona independientemente del grupo que consiste en un enlace directo y una cadena de alqueno lineal o ramificada opcionalmente sustituida;
- 25 cada  $R^{10}$  es una cadena de alqueno lineal o ramificada opcionalmente sustituida;
- 30 cada  $R^{12}$  se selecciona independientemente del grupo que consiste en hidrógeno, alquilo, haloalquilo, cicloalquilo opcionalmente sustituido, cicloalquilalquilo opcionalmente sustituido, arilo opcionalmente sustituido, aralquilo opcionalmente sustituido, heterociclilo opcionalmente sustituido, heterocicliclilalquilo opcionalmente sustituido, heteroarilo opcionalmente sustituido y heteroarilalquilo opcionalmente sustituido, o dos  $R^{12}$ , junto con el nitrógeno común al que ambos están unidos, forman un N-heterociclilo opcionalmente sustituido o un N-heteroarilo opcionalmente sustituido;
- 35 cada  $R^{13}$  se selecciona independientemente del grupo que consiste en un enlace directo y una cadena de alqueno lineal o ramificada opcionalmente sustituida; y
- 40 cada  $R^{14}$  es una cadena de alqueno lineal o ramificada opcionalmente sustituida.
- Otra realización es un compuesto de fórmula (Ia), tal como se describió anteriormente, seleccionado del grupo que consiste en:
- 45 1-(6,7-dihidro-5H-benzo[6,7]ciclohepta[1,2-c]piridazin-3-il)- $N^3$ -(7-(pirrolidin-1-il)-6,7,8,9-tetrahidro-5H-benzo[7]anulen-2-il)-1H-1,2,4-triazol-3,5-diamina;
- 50 1-(6,7-dihidro-5H-benzo[6,7]ciclohepta[1,2-c]piridazin-3-il)- $N^3$ -(7-((biciclo[2.2.1]heptan-2-il)amino)-6,7,8,9-tetrahidro-5H-benzo[7]anulen-2-il)-1H-1,2,4-triazol-3,5-diamina;
- 1-(6,7-dihidro-5H-benzo[6,7]ciclohepta[1,2-c]piridazin-3-il)- $N^3$ -(7-((biciclo[2.2.1]heptan-2-il)(metil)amino)-6,7,8,9-tetrahidro-5H-benzo[7]anulen-2-il)-1H-1,2,4-triazol-3,5-diamina;
- 55 1-(6,7-dihidro-5H-benzo[6,7]ciclohepta[1,2-c]piridazin-3-il)- $N^3$ -(7-(piperidin-1-il)-6,7,8,9-tetrahidro-5H-benzo[7]anulen-2-il)-1H-1,2,4-triazol-3,5-diamina;
- 60 1-(6,7-dihidro-5H-benzo[6,7]ciclohepta[1,2-c]piridazin-3-il)- $N^3$ -(7-(R)pirrolidin-1-il)-6,7,8,9-tetrahidro-5H-benzo[7]anulen-2-il)-1H-1,2,4-triazol-3,5-diamina;
- 65 1-(6,7-dihidro-5H-benzo[6,7]ciclohepta[1,2-c]piridazin-3-il)- $N^3$ -(7-dietilamino-6,7,8,9-tetrahidro-5H-benzo[7]anulen-2-il)-1H-1,2,4-triazol-3,5-diamina;
- 1-(6,7-dihidro-5H-benzo[6,7]ciclohepta[1,2-c]piridazin-3-il)- $N^3$ -(7-ciclopentilamino-6,7,8,9-tetrahidro-5H-benzo[7]anulen-2-il)-1H-1,2,4-triazol-3,5-diamina;

- 1-(6,7-dihidro-5H-benzo[6,7]ciclohepta[1,2-c]piridazin-3-il)-N<sup>3</sup>-((7-pirrolidin-1-il)-6,7,8,9-tetrahidro-5H-benzo[7]anulen-2-il)-1H-1,2,4-triazol-3,5-diamina;
- 5 1-(6,7-dihidro-5H-benzo[6,7]ciclohepta[1,2-c]piridazin-3-il)-N<sup>3</sup>-((7-(2-(S)-metiloxicarbonil)pirrolidin-1-il)-6,7,8,9-tetrahidro-5H-benzo[7]anulen-2-il)-1H-1,2,4-triazol-3,5-diamina;
- 1-(6,7-dihidro-5H-benzo[6,7]ciclohepta[1,2-c]piridazin-3-il)-N<sup>3</sup>-((7-(2-(S)-carboxi)pirrolidin-1-il)-6,7,8,9-tetrahidro-5H-benzo[7]anulen-2-il)-1H-1,2,4-triazol-3,5-diamina;
- 10 1-(6,7-dihidro-5H-benzo[6,7]ciclohepta[1,2-c]piridazin-3-il)-N<sup>3</sup>-(8-dietilaminoetil-9-hidroxi-6,7,8,9-tetrahidro-5H-benzo[7]anulen-2-il)-1H-1,2,4-triazol-3,5-diamina;
- 1-(6,7-dihidro-5H-benzo[6,7]ciclohepta[1,2-c]piridazin-3-il)-N<sup>3</sup>-(7-(3-(S)-fluoropirrolidin-1-il)-6,7,8,9-tetrahidro-5H-benzo[7]anulen-2-il)-1H-1,2,4-triazol-3,5-diamina;
- 15 1-(6,7-dihidro-5H-benzo[6,7]ciclohepta[1,2-c]piridazin-3-il)-N<sup>3</sup>-(7-(2-(S)-metilpirrolidin-1-il)-6,7,8,9-tetrahidro-5H-benzo[7]anulen-2-il)-1H-1,2,4-triazol-3,5-diamina;
- 1-(6,7-dihidro-5H-benzo[6,7]ciclohepta[1,2-c]piridazin-3-il)-N<sup>3</sup>-(7-(3-(R)-hidroxipirrolidin-1-il)-6,7,8,9-tetrahidro-5H-benzo[7]anulen-2-il)-1H-1,2,4-triazol-3,5-diamina;
- 20 1-(6,7-dihidro-5H-benzo[6,7]ciclohepta[1,2-c]piridazin-3-il)-N<sup>3</sup>-(7-(2-(R)-metilpirrolidin-1-il)-6,7,8,9-tetrahidro-5H-benzo[7]anulen-2-il)-1H-1,2,4-triazol-3,5-diamina;
- 1-(6,7-dihidro-5H-benzo[6,7]ciclohepta[1,2-c]piridazin-3-il)-N<sup>3</sup>-(7-(3-(S)-hidroxipirrolidin-1-il)-6,7,8,9-tetrahidro-5H-benzo[7]anulen-2-il)-1H-1,2,4-triazol-3,5-diamina;
- 25 1-(6,7-dihidro-5H-benzo[6,7]ciclohepta[1,2-c]piridazin-3-il)-N<sup>3</sup>-(7-(3-(R)-fluoropirrolidin-1-il)-6,7,8,9-tetrahidro-5H-benzo[7]anulen-2-il)-1H-1,2,4-triazol-3,5-diamina;
- 30 1-(6,7-dihidro-5H-benzo[6,7]ciclohepta[1,2-c]piridazin-3-il)-N<sup>3</sup>-(7-oxo-6,7,8,9-tetrahidro-5H-benzo[7]anulen-2-il)-1H-1,2,4-triazol-3,5-diamina;
- 1-(6,7-dihidro-5H-benzo[6,7]ciclohepta[1,2-c]piridazin-3-il)-N<sup>3</sup>-(7-ciclohexilamino-6,7,8,9-tetrahidro-5H-benzo[7]anulen-2-il)-1H-1,2,4-triazol-3,5-diamina;
- 35 1-(6,7-dihidro-5H-benzo[6,7]ciclohepta[1,2-c]piridazin-3-il)-N<sup>3</sup>-(7-ciclopropilamino-6,7,8,9-tetrahidro-5H-benzo[7]anulen-2-il)-1H-1,2,4-triazol-3,5-diamina;
- 1-(6,7-dihidro-5H-benzo[6,7]ciclohepta[1,2-c]piridazin-3-il)-N<sup>3</sup>-(7-hidroxi-6,7,8,9-tetrahidro-5H-benzo[7]anulen-2-il)-1H-1,2,4-triazol-3,5-diamina;
- 40 1-(6,7-dihidro-5H-benzo[6,7]ciclohepta[1,2-c]piridazin-3-il)-N<sup>3</sup>-(7-(4-metilpiperazin-1-il)-6,7,8,9-tetrahidro-5H-benzo[7]anulen-2-il)-1H-1,2,4-triazol-3,5-diamina;
- 45 1-(6,7-dihidro-5H-benzo[6,7]ciclohepta[1,2-c]piridazin-3-il)-N<sup>3</sup>-(7-(tetrahidrofuran-2-ilmetil)amino-6,7,8,9-tetrahidro-5H-benzo[7]anulen-2-il)-1H-1,2,4-triazol-3,5-diamina;
- 1-(6,7-dihidro-5H-benzo[6,7]ciclohepta[1,2-c]piridazin-3-il)-N<sup>3</sup>-(7-ciclobutilamino-6,7,8,9-tetrahidro-5H-benzo[7]anulen-2-il)-1H-1,2,4-triazol-3,5-diamina;
- 50 1-(6,7-dihidro-5H-benzo[6,7]ciclohepta[1,2-c]piridazin-3-il)-N<sup>3</sup>-(7-(ciclopropilmetil)amino-6,7,8,9-tetrahidro-5H-benzo[7]anulen-2-il)-1H-1,2,4-triazol-3,5-diamina;
- 1-(6,7-dihidro-5H-benzo[6,7]ciclohepta[1,2-c]piridazin-3-il)-N<sup>3</sup>-(7-(2-(dietilamino)etil)metilamino-6,7,8,9-tetrahidro-5H-benzo[7]anulen-2-il)-1H-1,2,4-triazol-3,5-diamina;
- 55 1-(6,7-dihidro-5H-benzo[6,7]ciclohepta[1,2-c]piridazin-3-il)-N<sup>3</sup>-(7-(4-pirrolidin-1-ilpiperidin-1-il)-6,7,8,9-tetrahidro-5H-benzo[7]anulen-2-il)-1H-1,2,4-triazol-3,5-diamina;
- 60 1-(6,7-dihidro-5H-benzo[6,7]ciclohepta[1,2-c]piridazin-3-il)-N<sup>3</sup>-(7-(4-(piperidin-1-ilmetil)piperidin-1-il)-6,7,8,9-tetrahidro-5H-benzo[7]anulen-2-il)-1H-1,2,4-triazol-3,5-diamina;
- 1-(6,7-dihidro-5H-benzo[6,7]ciclohepta[1,2-c]piridazin-3-il)-N<sup>3</sup>-(7-amino-6,7,8,9-tetrahidro-5H-benzo[7]anulen-2-il)-1H-1,2,4-triazol-3,5-diamina;
- 65

1-(6,7-dihidro-5H-benzo[6,7]ciclohepta[1,2-c]piridazin-3-il)-N<sup>3</sup>-(7-(2-(dimetilamino)etil)amino-6,7,8,9-tetrahidro-5H-benzo[7]anulen-2-il)-1H-1,2,4-triazol-3,5-diamina; y

5 1-(6,7-dihidro-5H-benzo[6,7]ciclohepta[1,2-c]piridazin-3-il)-N<sup>3</sup>-(7-(carboximetil)amino-6,7,8,9-tetrahidro-5H-benzo[7]anulen-2-il)-1H-1,2,4-triazol-3,5-diamina.

Otra realización es un compuesto de fórmula (Ia), tal como se describió anteriormente, en la que:

10 R<sup>1</sup>, R<sup>4</sup> y R<sup>5</sup> son cada uno independientemente hidrógeno;

R<sup>2</sup> es heteroarilo opcionalmente sustituido con uno o más sustituyentes seleccionados del grupo que consiste en alquilo, alquenilo, alquinilo, halo, haloalquilo, haloalquenilo, haloalquinilo, oxo, tioxo, ciano, nitro, arilo opcionalmente sustituido, aralquilo opcionalmente sustituido, aralquenilo opcionalmente sustituido, aralquinilo opcionalmente sustituido, cicloalquilo opcionalmente sustituido, cicloalquilalquilo opcionalmente sustituido, cicloalquilalquenilo opcionalmente sustituido, cicloalquilalquinilo opcionalmente sustituido, heterociclilo opcionalmente sustituido, heterociclilalquilo opcionalmente sustituido, heterociclilalquenilo opcionalmente sustituido, heterociclilalquinilo opcionalmente sustituido, heteroarilo opcionalmente sustituido, heteroarilalquilo opcionalmente sustituido, heteroarilalquenilo opcionalmente sustituido, heteroarilalquinilo opcionalmente sustituido, -R<sup>13</sup>-OR<sup>12</sup>, -R<sup>13</sup>-OC(O)-R<sup>12</sup>, -R<sup>13</sup>-O-R<sup>14</sup>-N(R<sup>12</sup>)<sub>2</sub>, -R<sup>13</sup>-N(R<sup>12</sup>)-R<sup>14</sup>-N(R<sup>12</sup>)<sub>2</sub>, -R<sup>13</sup>-N(R<sup>12</sup>)<sub>2</sub>, -R<sup>13</sup>-C(O)R<sup>12</sup>, -R<sup>13</sup>-C(O)OR<sup>12</sup>, -R<sup>13</sup>-C(O)N(R<sup>12</sup>)<sub>2</sub>, -R<sup>13</sup>-C(O)N(R<sup>12</sup>)-R<sup>14</sup>-N(R<sup>12</sup>)R<sup>13</sup>, -R<sup>13</sup>-C(O)N(R<sup>12</sup>)-R<sup>14</sup>-OR<sup>12</sup>, -R<sup>13</sup>-N(R<sup>12</sup>)C(O)OR<sup>12</sup>, -R<sup>13</sup>-N(R<sup>12</sup>)C(O)R<sup>12</sup>, -R<sup>13</sup>-N(R<sup>12</sup>)S(O)<sub>t</sub>R<sup>12</sup> (en el que t es 1 ó 2), -R<sup>13</sup>-S(O)<sub>t</sub>OR<sup>12</sup> (en el que t es 1 ó 2), -R<sup>13</sup>-S(O)<sub>p</sub>R<sup>12</sup> (en el que p es 0, 1 ó 2) y -R<sup>13</sup>-S(O)<sub>t</sub>N(R<sup>12</sup>)<sub>2</sub> (en el que t es 1 ó 2);

25 R<sup>3</sup> es un heteroarilo policíclico que contiene más de 14 átomos de anillo opcionalmente sustituido con uno o más sustituyentes seleccionados del grupo que consiste en oxo, tioxo, ciano, nitro, halo, haloalquilo, alquilo, cicloalquilo opcionalmente sustituido, cicloalquilalquilo opcionalmente sustituido, arilo opcionalmente sustituido, aralquilo opcionalmente sustituido, heteroarilo opcionalmente sustituido, heterociclilo opcionalmente sustituido, -R<sup>9</sup>-OR<sup>8</sup>, -R<sup>9</sup>-O-R<sup>10</sup>-OR<sup>8</sup>, -R<sup>9</sup>-O-R<sup>10</sup>-O-R<sup>10</sup>-OR<sup>8</sup>, -R<sup>9</sup>-O-R<sup>10</sup>-CN, -R<sup>9</sup>-O-R<sup>10</sup>-C(O)OR<sup>8</sup>, -R<sup>9</sup>-O-R<sup>10</sup>-C(O)N(R<sup>6</sup>)R<sup>7</sup>, -R<sup>9</sup>-O-R<sup>10</sup>-S(O)<sub>p</sub>R<sup>8</sup> (en el que p es 0, 1 ó 2), -R<sup>9</sup>-O-R<sup>10</sup>-N(R<sup>6</sup>)R<sup>7</sup>, -R<sup>9</sup>-O-R<sup>10</sup>-C(NR<sup>11</sup>)N(R<sup>11</sup>)H, -R<sup>9</sup>-OC(O)-R<sup>8</sup>, -R<sup>9</sup>-N(R<sup>6</sup>)R<sup>7</sup>, -R<sup>9</sup>-C(O)R<sup>8</sup>, -R<sup>9</sup>-C(O)OR<sup>8</sup>, -R<sup>9</sup>-C(O)N(R<sup>6</sup>)R<sup>7</sup>, -R<sup>9</sup>-N(R<sup>6</sup>)C(O)OR<sup>12</sup>, -R<sup>9</sup>-N(R<sup>6</sup>)C(O)R<sup>8</sup>, -R<sup>9</sup>-N(R<sup>6</sup>)S(O)<sub>t</sub>R<sup>8</sup> (en el que t es 1 ó 2), -R<sup>9</sup>-S(O)<sub>t</sub>OR<sup>8</sup> (en el que t es 1 ó 2), -R<sup>9</sup>-S(O)<sub>p</sub>R<sup>8</sup> (en el que p es 0, 1 ó 2) y -R<sup>9</sup>-S(O)<sub>t</sub>N(R<sup>6</sup>)R<sup>7</sup> (en el que t es 1 ó 2);

35 cada R<sup>6</sup> y R<sup>7</sup> se selecciona independientemente del grupo que consiste en hidrógeno, alquilo, alquenilo, alquinilo, haloalquilo, hidroxialquilo, arilo opcionalmente sustituido, aralquilo opcionalmente sustituido, cicloalquilo opcionalmente sustituido, cicloalquilalquilo opcionalmente sustituido, heterociclilo opcionalmente sustituido, heterociclilalquilo opcionalmente sustituido, heteroarilo opcionalmente sustituido, heteroarilalquilo opcionalmente sustituido, -R<sup>10</sup>-OR<sup>8</sup>, -R<sup>10</sup>-CN, -R<sup>10</sup>-NO<sub>2</sub>, -R<sup>10</sup>-N(R<sup>8</sup>)<sub>2</sub>, -R<sup>10</sup>-C(O)OR<sup>8</sup> y -R<sup>10</sup>-C(ON(R<sup>8</sup>))<sub>2</sub> o cualquiera de R<sup>6</sup> y R<sup>7</sup>, junto con el nitrógeno común al que ambos están unidos, forman un N-heteroarilo opcionalmente sustituido o un N-heterociclilo opcionalmente sustituido;

40 cada R<sup>8</sup> se selecciona independientemente del grupo que consiste en hidrógeno, alquilo, alquenilo, alquinilo, haloalquilo, arilo opcionalmente sustituido, aralquilo opcionalmente sustituido, cicloalquilo opcionalmente sustituido, cicloalquilalquilo opcionalmente sustituido, heterociclilo opcionalmente sustituido, heterociclilalquilo opcionalmente sustituido, heteroarilo opcionalmente sustituido y heteroarilalquilo opcionalmente sustituido;

45 cada R<sup>9</sup> se selecciona independientemente del grupo que consiste en un enlace directo y una cadena de alquileo lineal o ramificada opcionalmente sustituida;

50 cada R<sup>10</sup> es una cadena de alquileo lineal o ramificada opcionalmente sustituida;

cada R<sup>11</sup> se selecciona independientemente del grupo que consiste en hidrógeno, alquilo, ciano, nitro y -OR<sup>8</sup>;

55 cada R<sup>12</sup> se selecciona independientemente del grupo que consiste en hidrógeno, alquilo, haloalquilo, cicloalquilo opcionalmente sustituido, cicloalquilalquilo opcionalmente sustituido, arilo opcionalmente sustituido, aralquilo opcionalmente sustituido, heterociclilo opcionalmente sustituido, heterociclilalquilo opcionalmente sustituido, heteroarilo opcionalmente sustituido y heteroarilalquilo opcionalmente sustituido, o dos R<sup>12</sup>, junto con el nitrógeno común al que ambos están unidos, forman un N-heterociclilo opcionalmente sustituido o un N-heteroarilo opcionalmente sustituido;

60 cada R<sup>13</sup> se selecciona independientemente del grupo que consiste en un enlace directo y una cadena de alquileo lineal o ramificada opcionalmente sustituida; y

cada R<sup>14</sup> es una cadena de alquileo lineal o ramificada opcionalmente sustituida.

65 Otra realización es un compuesto de fórmula (Ia), tal como se describió anteriormente, en la que:



R<sup>1</sup>, R<sup>4</sup> y R<sup>5</sup> son cada uno independientemente hidrógeno;

R<sup>2</sup> es heteroarilo seleccionado del grupo que consiste en piridinilo, pirimidinilo, 4,5-dihidro-1H-benzo[b]azepin-2(3H)-on-8-ilo, benzo[d]imidazolilo, 6,7,8,9-tetrahidro-5H-pirido[3,2-d]azepin-ilo, 6,7,8,9-tetrahidro-5H-pirido[3,2-c]azepin-3-ilo, 5,6,7,8-tetrahidro-1,6-naftiridin-3-ilo, 5,6,7,8-tetrahidroquinolin-3-ilo, 1,2,3,4-tetrahidroisoquinolin-7-ilo, 2,3,4,5-tetrahidrobenzo[b]oxepin-7-ilo, 3,4-dihidro-2H-benzo[b][1,4]dioxepin-7-ilo, benzo[d]oxazol-5-ilo, 3,4-dihidro-2H-benzo[b][1,4]oxazin-7-ilo, benzo[b]tiofenilo y 6,7,8,9-tetrahidro-5H-ciclohepta[b]piridin-3-ilo, cada uno opcionalmente sustituido con uno o más sustituyentes seleccionados del grupo que consiste en alquilo, alquenilo, alquinilo, halo, haloalquilo, haloalquenilo, haloalquinilo, oxo, tioxo, ciano, nitro, arilo opcionalmente sustituido, aralquilo opcionalmente sustituido, aralquenilo opcionalmente sustituido, cicloalquilo opcionalmente sustituido, cicloalquilalquilo opcionalmente sustituido, cicloalquilalquenilo opcionalmente sustituido, heterociclilo opcionalmente sustituido, heterocicilalquilo opcionalmente sustituido, heterocicilalquenilo opcionalmente sustituido, heteroarilo opcionalmente sustituido, heteroarilalquilo opcionalmente sustituido, heteroarilalquenilo opcionalmente sustituido, -R<sup>13</sup>-OR<sup>12</sup>, -R<sup>13</sup>-OC(O)-R<sup>12</sup>, -R<sup>13</sup>-O-R<sup>14</sup>-N(R<sup>12</sup>)<sub>2</sub>, -R<sup>13</sup>-N(R<sup>12</sup>)-R<sup>14</sup>-N(R<sup>12</sup>)<sub>2</sub>, -R<sup>13</sup>-N(R<sup>12</sup>)<sub>2</sub>, -R<sup>13</sup>-C(O)R<sup>12</sup>, -R<sup>13</sup>-C(O)OR<sup>12</sup>, -R<sup>13</sup>-C(O)N(R<sup>12</sup>)<sub>2</sub>, -R<sup>13</sup>-C(O)N(R<sup>12</sup>)-R<sup>14</sup>-N(R<sup>12</sup>)R<sup>13</sup>, -R<sup>13</sup>-C(O)N(R<sup>12</sup>)-R<sup>14</sup>-OR<sup>12</sup>, -R<sup>13</sup>-N(R<sup>12</sup>)C(O)OR<sup>12</sup>, -R<sup>13</sup>-N(R<sup>12</sup>)C(O)R<sup>12</sup>, -R<sup>13</sup>-N(R<sup>12</sup>)S(O)<sub>t</sub>R<sup>12</sup> (en el que t es 1 ó 2), -R<sup>13</sup>-S(O)<sub>t</sub>OR<sup>12</sup> (en el que t es 1 ó 2), -R<sup>13</sup>-S(O)<sub>p</sub>R<sup>12</sup> (en el que p es 0, 1 ó 2) y -R<sup>13</sup>-S(O)<sub>t</sub>N(R<sup>12</sup>)<sub>2</sub> (en el que t es 1 ó 2);

R<sup>3</sup> es un heteroarilo policíclico que contiene más de 14 átomos de anillo seleccionado del grupo que consiste en 6,7-dihidro-5H-benzo[6,7]ciclohepta[1,2-c]piridazin-3-ilo, 6,7,8,9-tetrahidro-5H-ciclohepta[4,5]tieno[2,3-d]pirimidin-4-ilo, 6,7-dihidro-5H-benzo[6,7]ciclohepta[1,2-d]pirimidin-4-ilo, 6,7-dihidro-5H-benzo[2,3]azepino[4,5-c]piridazin-3-ilo, (Z)-dibenzo[b,f][1,4]tiazepin-1-ilo, 6,7-dihidro-5H-benzo[6,7]ciclohepta[4,5-c]piridazin-2-ilo, 6,7-dihidro-5H-benzo[2,3]oxepino[4,5-c]piridazin-3-ilo, espiro[cromeno[4,3-c]piridazin-5,1'-ciclopentan]-3-ilo, 6,8,9,10-tetrahidro-5H-espiro[cicloocta[b]piridin-7,2'-[1,3]dioxolan]-3-ilo, 5,6,8,9-tetrahidroespiro[benzo[7]anulen-7,2'-[1,3]dioxolan]-3-ilo, 5,7,8,9-tetrahidroespiro[ciclohepta[b]piridin-6,2'-[1,3]dioxolan]-3-ilo, 6,7-dihidro-5H-benzo[2,3]tiepino[4,5-c]piridazin-3-ilo, 6,7-dihidro-5H-benzo[6,7]ciclohepta[1,2-d]pirimidin-2-ilo, 5,6,8,9-tetrahidroespiro[ciclohepta[b]piridin-7,2'-[1,3]dioxolan]-3-ilo, 6,8,9,10-tetrahidro-5H-espiro[cicloocta[b]piridin-7,2'-[1,3]dioxan]-3-ilo y 6,7-dihidro-5H-benzo[6,7]ciclohepta[1,2-b]piridin-2-ilo, cada uno opcionalmente sustituido con uno o más sustituyentes seleccionados del grupo que consiste en oxo, tioxo, ciano, nitro, halo, haloalquilo, alquilo, cicloalquilo opcionalmente sustituido, cicloalquilalquilo opcionalmente sustituido, arilo opcionalmente sustituido, aralquilo opcionalmente sustituido, heteroarilo opcionalmente sustituido, heterociclilo opcionalmente sustituido, -R<sup>9</sup>-OR<sup>8</sup>, -R<sup>9</sup>-OC(O)-R<sup>8</sup>, -R<sup>9</sup>-N(R<sup>6</sup>)R<sup>7</sup>, -R<sup>9</sup>-C(O)R<sup>8</sup>, -R<sup>9</sup>-C(O)OR<sup>8</sup>, -R<sup>9</sup>-C(O)N(R<sup>6</sup>)R<sup>7</sup>, -R<sup>9</sup>-N(R<sup>6</sup>)C(O)OR<sup>8</sup>, -R<sup>9</sup>-N(R<sup>6</sup>)C(O)R<sup>8</sup>, -R<sup>9</sup>-N(R<sup>6</sup>)S(O)<sub>t</sub>R<sup>8</sup> (en el que t es 1 ó 2), -R<sup>9</sup>-S(O)<sub>t</sub>OR<sup>8</sup> (en el que t es 1 ó 2), -R<sup>9</sup>-S(O)<sub>p</sub>R<sup>8</sup> (en el que p es 0, 1 ó 2) y -R<sup>9</sup>-S(O)<sub>t</sub>N(R<sup>6</sup>)R<sup>7</sup> (en el que t es 1 ó 2);

cada R<sup>6</sup> y R<sup>7</sup> se selecciona independientemente del grupo que consiste en hidrógeno, alquilo, alquenilo, alquinilo, haloalquilo, hidroxialquilo, arilo opcionalmente sustituido, aralquilo opcionalmente sustituido, cicloalquilo opcionalmente sustituido, cicloalquilalquilo opcionalmente sustituido, heterociclilo opcionalmente sustituido, heterocicilalquilo opcionalmente sustituido, heteroarilo opcionalmente sustituido, heteroarilalquilo opcionalmente sustituido, -R<sup>10</sup>-OR<sup>8</sup>, -R<sup>10</sup>-CN, -R<sup>10</sup>-NO<sub>2</sub>, -R<sup>10</sup>-N(R<sup>8</sup>)<sub>2</sub>, -R<sup>10</sup>-C(O)OR<sup>8</sup> y -R<sup>10</sup>-C(O)N(R<sup>8</sup>)<sub>2</sub>, o cualquiera de R<sup>6</sup> y R<sup>7</sup>, junto con el nitrógeno común al que ambos están unidos, forman un N-heteroarilo opcionalmente sustituido o un N-heterociclilo opcionalmente sustituido;

cada R<sup>8</sup> se selecciona independientemente del grupo que consiste en hidrógeno, alquilo, alquenilo, alquinilo, haloalquilo, arilo opcionalmente sustituido, aralquilo opcionalmente sustituido, cicloalquilo opcionalmente sustituido, cicloalquilalquilo opcionalmente sustituido, heterociclilo opcionalmente sustituido, heterocicilalquilo opcionalmente sustituido, heteroarilo opcionalmente sustituido y heteroarilalquilo opcionalmente sustituido;

cada R<sup>9</sup> se selecciona independientemente del grupo que consiste en un enlace directo y una cadena de alquileo lineal o ramificada opcionalmente sustituida;

cada R<sup>10</sup> es una cadena de alquileo lineal o ramificada opcionalmente sustituida;

cada R<sup>12</sup> se selecciona independientemente del grupo que consiste en hidrógeno, alquilo, haloalquilo, cicloalquilo opcionalmente sustituido, cicloalquilalquilo opcionalmente sustituido, arilo opcionalmente sustituido, aralquilo opcionalmente sustituido, heterociclilo opcionalmente sustituido, heterocicilalquilo opcionalmente sustituido, heteroarilo opcionalmente sustituido y heteroarilalquilo opcionalmente sustituido, o dos R<sup>12</sup>, junto con el nitrógeno común al que ambos están unidos, forman un N-heterociclilo opcionalmente sustituido o un N-heteroarilo opcionalmente sustituido;

cada R<sup>13</sup> se selecciona independientemente del grupo que consiste en un enlace directo y una cadena de alquileo lineal o ramificada opcionalmente sustituida; y

cada R<sup>14</sup> es una cadena de alquileo lineal o ramificada opcionalmente sustituida.

Otra realización es un compuesto de fórmula (Ia), tal como se describió anteriormente, en la que:

$R^1$ ,  $R^4$  y  $R^5$  son cada uno independientemente hidrógeno;

$R^2$  se selecciona del grupo que consiste en piridinilo y pirimidinilo, cada uno opcionalmente sustituido con uno o más sustituyentes seleccionados del grupo que consiste en alquilo, alquenilo, alquinilo, halo, haloalquilo, haloalquenilo, haloalquinilo, oxo, tioxo, ciano, nitro, arilo opcionalmente sustituido, aralquilo opcionalmente sustituido, aralquenilo opcionalmente sustituido, cicloalquilo opcionalmente sustituido, cicloalquilalquilo opcionalmente sustituido, cicloalquilalquenilo opcionalmente sustituido, heterociclilo opcionalmente sustituido, heterociclilalquilo opcionalmente sustituido, heterociclilalquenilo opcionalmente sustituido, heteroarilo opcionalmente sustituido, heteroarilalquilo opcionalmente sustituido, heteroarilalquenilo opcionalmente sustituido,  $-R^{13}-OR^{12}$ ,  $-R^{13}-OC(O)-R^{12}$ ,  $-R^{13}-O-R^{14}-N(R^{12})_2$ ,  $-R^{13}-N(R^{12})-R^{14}-N(R^{12})_2$ ,  $-R^{13}-N(R^{12})_2$ ,  $-R^{13}-C(O)R^{12}$ ,  $-R^{13}-C(O)OR^{12}$ ,  $-R^{13}-C(O)N(R^{12})_2$ ,  $-R^{13}-C(O)N(R^{12})-R^{14}-N(R^{12})R^{13}$ ,  $-R^{13}-C(O)N(R^{12})-R^{14}-OR^{12}$ ,  $-R^{13}-N(R^{12})C(O)OR^{12}$ ,  $-R^{13}-N(R^{12})C(O)R^{12}$ ,  $-R^{13}-N(R^{12})S(O)_tR^{12}$  (en el que t es 1 ó 2),  $-R^{13}-S(O)_tOR^{12}$  (en el que t es 1 ó 2),  $-R^{13}-S(O)_pR^{12}$  (en el que p es 0, 1 ó 2) y  $-R^{13}-S(O)_iN(R^{12})_2$  (en el que t es 1 ó 2);

$R^3$  es un heteroarilo policíclico que contiene más de 14 átomos de anillo seleccionado del grupo que consiste en 6,7-dihidro-5H-benzo[6,7]ciclohepta[1,2-c]piridazin-3-ilo, 6,7,8,9-tetrahidro-5H-ciclohepta[4,5]tieno[2,3-d]pirimidin-4-ilo, 6,7-dihidro-5H-benzo[6,7]ciclohepta[1,2-d]pirimidin-4-ilo, 6,7-dihidro-5H-benzo[2,3]azepino[4,5-c]piridazin-3-ilo, (Z)-dibenzo[b,f][1,4]tiazepin-11-ilo, 6,7-dihidro-5H-benzo[6,7]ciclohepta[4,5-c]piridazin-2-ilo, 6,7-dihidro-5H-benzo[2,3]oxepino[4,5-c]piridazin-3-ilo, espiro[cromeno[4,3-c]piridazin-5,1'-ciclopentan]-3-ilo, 6,8,9,10-tetrahidro-5H-espiro[cicloocta[b]piridin-7,2'-[1,3]dioxolan]-3-ilo, 5,6,8,9-tetrahidroespiro[benzo[7]anulen-7,2'-[1,3]dioxolan]-3-ilo, 5,7,8,9-tetrahidroespiro[ciclohepta[b]piridin-6,2'-[1,3]dioxolan]-3-ilo, 6,7-dihidro-5H-benzo[2,3]tiepino[4,5-c]piridazin-3-ilo, 6,7-dihidro-5H-benzo[6,7]ciclohepta[1,2-d]pirimidin-2-ilo, 5,6,8,9-tetrahidroespiro[ciclohepta[b]piridin-7,2'-[1,3]dioxolan]-3-ilo, 6,8,9,10-tetrahidro-5H-espiro[cicloocta[b]piridin-7,2'-[1,3]dioxan]-3-ilo y 6,7-dihidro-5H-benzo[6,7]ciclohepta[1,2-b]piridin-2-ilo, cada uno opcionalmente sustituido con uno o más sustituyentes seleccionados del grupo que consiste en oxo, tioxo, ciano, nitro, halo, haloalquilo, alquilo, cicloalquilo opcionalmente sustituido, cicloalquilalquilo opcionalmente sustituido, arilo opcionalmente sustituido, aralquilo opcionalmente sustituido, heteroarilo opcionalmente sustituido, heterociclilo opcionalmente sustituido,  $-R^9-OR^8$ ,  $-R^9-OC(O)-R^8$ ,  $-R^9-N(R^6)R^7$ ,  $-R^9-C(O)R^8$ ,  $-R^9-C(O)OR^8$ ,  $-R^9-C(O)N(R^6)R^7$ ,  $-R^9-N(R^6)C(O)OR^{12}$ ,  $-R^9-N(R^6)C(O)R^8$ ,  $-R^9-N(R^6)S(O)_tR^8$  (en el que t es 1 ó 2),  $-R^9-S(O)_tOR^8$  (en el que t es 1 ó 2),  $-R^9-S(O)_pR^8$  (en el que p es 0, 1 ó 2) y  $-R^9-S(O)_iN(R^6)R^7$  (en el que t es 1 ó 2);

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

cada  $R^8$  se selecciona independientemente del grupo que consiste en hidrógeno, alquilo, alquenilo, alquinilo, haloalquilo, arilo opcionalmente sustituido, aralquilo opcionalmente sustituido, cicloalquilo opcionalmente sustituido, cicloalquilalquilo opcionalmente sustituido, heterociclilo opcionalmente sustituido, heterociclilalquilo opcionalmente sustituido, heteroarilo opcionalmente sustituido y heteroarilalquilo opcionalmente sustituido;

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

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

cada  $R^{12}$  se selecciona independientemente del grupo que consiste en hidrógeno, alquilo, haloalquilo, cicloalquilo opcionalmente sustituido, cicloalquilalquilo opcionalmente sustituido, arilo opcionalmente sustituido, aralquilo opcionalmente sustituido, heterociclilo opcionalmente sustituido, heterociclilalquilo opcionalmente sustituido, heteroarilo opcionalmente sustituido y heteroarilalquilo opcionalmente sustituido, o dos  $R^{12}$ , junto con el nitrógeno común al que ambos están unidos, forman un N-heterociclilo opcionalmente sustituido o un N-heteroarilo opcionalmente sustituido;

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

cada  $R^{14}$  es una cadena de alquileo lineal o ramificada opcionalmente sustituida.

Otra realización es un compuesto de fórmula (Ia), tal como se describió anteriormente, seleccionado del grupo que consiste en:

1-(6,7-dihidro-5H-benzo[6,7]ciclohepta[1,2-c]piridazin-3-il)-N<sup>3</sup>-(6-(4-(biciclo[2.2.1]heptan-2-il)piperazin-1-il)piridin-3-il)-

## ES 2 460 894 T3

- 1H-1,2,4-triazol-3,5-diamina;
- 5 1-(6,7-dihidro-5H-benzo[6,7]ciclohepta[1,2-c]piridazin-3-il)-N<sup>3</sup>-(6-(4-ciclopentil-1,4-diazepan-1-il)piridin-3-il)-1H-1,2,4-triazol-3,5-diamina;
- 1-(6,7-dihidro-5H-benzo[6,7]ciclohepta[1,2-c]piridazin-3-il)-N<sup>3</sup>-(6-(4-metilpiperazin-1-il)piridin-3-il)-1H-1,2,4-triazol-3,5-diamina;
- 10 1-(6,7-dihidro-5H-benzo[6,7]ciclohepta[1,2-c]piridazin-3-il)-N<sup>3</sup>-(6-(4-(4-metilpiperazin-1-il)piperidin-1-il)piridin-3-il)-1H-1,2,4-triazol-3,5-diamina;
- 1-(6,7-dihidro-5H-benzo[6,7]ciclohepta[1,2-c]piridazin-3-il)-N<sup>3</sup>-(piridin-3-il)-1H-1,2,4-triazol-3,5-diamina;
- 15 1-(6,7-dihidro-5H-benzo[6,7]ciclohepta[1,2-c]piridazin-3-il)-N<sup>3</sup>-(6-(6-aminopiridin-3-il)piridin-3-il)-1H-1,2,4-triazol-3,5-diamina;
- 1-(6,7-dihidro-5H-benzo[6,7]ciclohepta[1,2-c]piridazin-3-il)-N<sup>3</sup>-(6-(3-aminofenil)piridin-3-il)-1H-1,2,4-triazol-3,5-diamina;
- 20 1-(6,7-dihidro-5H-benzo[6,7]ciclohepta[1,2-c]piridazin-3-il)-N<sup>3</sup>-(6-(3-cianofenil)piridin-3-il)-1H-1,2,4-triazol-3,5-diamina;
- 1-(6,7-dihidro-5H-benzo[6,7]ciclohepta[1,2-c]piridazin-3-il)-N<sup>3</sup>-(6-(benzo[d][1,3]dioxol-6-il)piridin-3-il)-1H-1,2,4-triazol-3,5-diamina;
- 25 1-(6,7-dihidro-5H-benzo[6,7]ciclohepta[1,2-c]piridazin-3-il)-N<sup>3</sup>-(6-(3-metilsulfonamidilfenil)piridin-3-il)-1H-1,2,4-triazol-3,5-diamina;
- 1-(6,7-dihidro-5H-benzo[6,7]ciclohepta[1,2-c]piridazin-3-il)-N<sup>3</sup>-(6-(2-dietilaminometil)pirrolidin-1-ilpiridin-3-il)-1H-1,2,4-triazol-3,5-diamina;
- 30 1-(6,7-dihidro-5H-benzo[6,7]ciclohepta[1,2-c]piridazin-3-il)-N<sup>3</sup>-(6-(3-dietilaminopirrolidin-1-il)piridin-3-il)-1H-1,2,4-triazol-3,5-diamina;
- 35 1-(6,7-dihidro-5H-benzo[6,7]ciclohepta[1,2-c]piridazin-3-il)-N<sup>3</sup>-(6-(3-(4-(N-metilpiperazin-4-il)piperidin-1-il)-(E)-propenil)piridin-3-il)-1H-1,2,4-triazol-3,5-diamina;
- 1-(6,7-dihidro-5H-benzo[6,7]ciclohepta[1,2-c]piridazin-3-il)-N<sup>3</sup>-(6-(4-(pirrolidin-1-il)piperidin-1-il)-5-metilpiridin-3-il)-1H-1,2,4-triazol-3,5-diamina;
- 40 1-(6,7-dihidro-5H-benzo[6,7]ciclohepta[1,2-c]piridazin-3-il)-N<sup>3</sup>-(6-(3-piperidin-1-il-(E)-propenil)piridin-3-il)-1H-1,2,4-triazol-3,5-diamina;
- 45 1-(6,7-dihidro-5H-benzo[6,7]ciclohepta[1,2-c]piridazin-3-il)-N<sup>3</sup>-(6-(4-(biciclo[2.2.1]heptan-2-il)-1,4-diazepan-1-il)piridin-3-il)-1H-1,2,4-triazol-3,5-diamina;
- 1-(6,7-dihidro-5H-benzo[6,7]ciclohepta[1,2-c]piridazin-3-il)-N<sup>3</sup>-(6-(3-(4-(pirrolidin-1-il)piperidin-1-il)-(E)-propenil)piridin-3-il)-1H-1,2,4-triazol-3,5-diamina;
- 50 1-(6,7-dihidro-5H-benzo[6,7]ciclohepta[1,2-c]piridazin-3-il)-N<sup>3</sup>-(6-(3-piperidin-1-il)-propanilpiridin-3-il)-1H-1,2,4-triazol-3,5-diamina;
- 1-(6,7-dihidro-5H-benzo[6,7]ciclohepta[1,2-c]piridazin-3-il)-N<sup>3</sup>-(6-(3-(4-(piperidin-1-il)piperidin-1-il)-(E)-propenil)piridin-3-il)-1H-1,2,4-triazol-3,5-diamina;
- 55 1-(6,7-dihidro-5H-benzo[6,7]ciclohepta[1,2-c]piridazin-3-il)-N<sup>3</sup>-(6-(3-(4-dimetilaminopiperidin-1-il)-(E)-propenil)piridin-3-il)-1H-1,2,4-triazol-3,5-diamina;
- 60 1-(6,7-dihidro-5H-benzo[6,7]ciclohepta[1,2-c]piridazin-3-il)-N<sup>3</sup>-(2-(4-pirrolidin-1-ilpiperidin-1-il)pirimidin-5-il)-1H-1,2,4-triazol-3,5-diamina;
- 1-(6,7-dihidro-5H-benzo[6,7]ciclohepta[1,2-c]piridazin-3-il)-N<sup>3</sup>-(2-(4-(piperidin-1-ilmetil)piperidin-1-il)pirimidin-5-il)-1H-1,2,4-triazol-3,5-diamina;
- 65 1-(6,7-dihidro-5H-benzo[6,7]ciclohepta[1,2-c]piridazin-3-il)-N<sup>3</sup>-(6-(4-piperidin-1-ilpiperidin-1-il)carbonil)piridin-3-il)-1H-1,2,4-triazol-3,5-diamina;

1-(6,7-dihidro-5H-benzo[6,7]ciclohepta[1,2-c]piridazin-3-il)-N<sup>3</sup>-(2-(4-ciclopropilmetilpiperazin-1-il)piridin-5-il)-1H-1,2,4-triazol-3,5-diamina; y

- 5 1-(6,7-dihidro-5H-benzo[6,7]ciclohepta[1,2-c]piridazin-3-il)-N<sup>3</sup>-(2-(3-(S)-metil-4-ciclopropilmetilpiperazin-1-il)piridin-5-il)-1H-1,2,4-triazol-3,5-diamina. Otra realización es un compuesto de fórmula (Ia), tal como se describió anteriormente, en la que:

R<sup>1</sup>, R<sup>4</sup> y R<sup>5</sup> son cada uno independientemente hidrógeno;

- 10 R<sup>2</sup> se selecciona del grupo que consiste en 4,5-dihidro-1H-benzo[b]azepin-2(3H)-on-8-ilo, benzo[d]imidazolilo, 6,7,8,9-tetrahidro-5H-pirido[3,2-d]azepin-3-ilo, 6,7,8,9-tetrahidro-5H-pirido[3,2-c]azepin-3-ilo, 5,6,7,8-tetrahidro-1,6-naftiridin-3-ilo, 5,6,7,8-tetrahidroquinolin-3-ilo, 1,2,3,4-tetrahidroisquinolin-7-ilo, 2,3,4,5-tetrahidrobenzo[b]oxepin-7-ilo, 3,4-dihidro-2H-benzo[b][1,4]dioxepin-7-ilo, benzo[d]oxazol-5-ilo, 3,4-dihidro-2H-benzo[b][1,4]oxazin-7-ilo, benzo[b]tiofenilo y 6,7,8,9-tetrahidro-5H-ciclohepta[b]piridin-3-ilo, cada uno opcionalmente sustituido con uno o más sustituyentes seleccionados del grupo que consiste en alquilo, alquenilo, alquinilo, halo, haloalquilo, haloalquenilo, haloalquinilo, oxo, tioxo, ciano, nitro, arilo opcionalmente sustituido, aralquilo opcionalmente sustituido, aralquenilo opcionalmente sustituido, cicloalquilo opcionalmente sustituido, cicloalquilalquilo opcionalmente sustituido, cicloalquilalquenilo opcionalmente sustituido, heterociclilo opcionalmente sustituido, heterocicilalquilo opcionalmente sustituido, heterocicilalquenilo opcionalmente sustituido, heteroarilo opcionalmente sustituido, heteroarilalquilo opcionalmente sustituido, heteroarilalquenilo opcionalmente sustituido, -R<sup>13</sup>-OR<sup>12</sup>, -R<sup>13</sup>-OC(O)-R<sup>12</sup>, -R<sup>13</sup>-O-R<sup>14</sup>-N(R<sup>12</sup>)<sub>2</sub>, -R<sup>13</sup>-N(R<sup>12</sup>)-R<sup>14</sup>-N(R<sup>12</sup>)<sub>2</sub>, -R<sup>13</sup>-N(R<sup>12</sup>)<sub>2</sub>, -R<sup>13</sup>-C(O)R<sup>12</sup>, -R<sup>13</sup>-C(O)OR<sup>12</sup>, -R<sup>13</sup>-C(O)N(R<sup>12</sup>)<sub>2</sub>, -R<sup>13</sup>-C(O)N(R<sup>12</sup>)-R<sup>14</sup>-N(R<sup>12</sup>)R<sup>13</sup>, -R<sup>13</sup>-C(O)N(R<sup>12</sup>)-R<sup>14</sup>-OR<sup>12</sup>, -R<sup>13</sup>-N(R<sup>12</sup>)C(O)OR<sup>12</sup>, -R<sup>13</sup>-N(R<sup>12</sup>)C(O)R<sup>12</sup>, -R<sup>13</sup>-N(R<sup>12</sup>)S(O)<sub>t</sub>R<sup>12</sup> (en el que t es 1 ó 2), -R<sup>13</sup>-S(O)<sub>t</sub>OR<sup>12</sup> (en el que t es 1 ó 2), -R<sup>13</sup>-S(O)<sub>p</sub>R<sup>12</sup> (en el que p es 0, 1 ó 2) y -R<sup>13</sup>-S(O)<sub>i</sub>N(R<sup>12</sup>)<sub>2</sub> (en el que t es 1 ó 2);

- 30 R<sup>3</sup> es un heteroarilo policíclico que contiene más de 14 átomos de anillo seleccionado del grupo que consiste en 6,7-dihidro-5H-benzo[6,7]ciclohepta[1,2-c]piridazin-3-ilo, 6,7,8,9-tetrahidro-5H-ciclohepta[4,5]tieno[2,3-d]pirimidin-4-ilo, 6,7-dihidro-5H-benzo[6,7]ciclohepta[1,2-d]pirimidin-4-ilo, 6,7-dihidro-5H-benzo[2,3]azepino[4,5-c]piridazin-3-ilo, (Z)-dibenzo[b,f][1,4]tiazepin-11-ilo, 6,7-dihidro-5H-benzo[6,7]ciclohepta[4,5-c]piridazin-2-ilo, 6,7-dihidro-5H-benzo[2,3]oxepino[4,5-c]piridazin-3-ilo, espiro[cromeno[4,3-c]piridazin-5,1'-ciclopentan]-3-ilo, 6,8,9,10-tetrahidro-5H-espiro[cicloocta[b]piridin-7,2'-[1,3]dioxolan]-3-ilo, 5,6,8,9-tetrahidroespiro[benzo[7]anulen-7,2'-[1,3]dioxolan]-3-ilo, 5,7,8,9-tetrahidroespiro[ciclohepta[b]piridin-6,2'-[1,3]dioxolan]-3-ilo, 6,7-dihidro-5H-benzo[2,3]tiepino[4,5-c]piridazin-3-ilo, 6,7-dihidro-5H-benzo[6,7]ciclohepta[1,2-d]pirimidin-2-ilo, 5,6,8,9-tetrahidroespiro[ciclohepta[b]piridin-7,2'-[1,3]dioxolan]-3-ilo, 6,8,9,10-tetrahidro-5H-espiro[cicloocta[b]piridin-7,2'-[1,3]dioxan]-3-ilo y 6,7-dihidro-5H-benzo[6,7]ciclohepta[1,2-b]piridin-2-ilo, cada uno opcionalmente sustituido con uno o más sustituyentes seleccionados del grupo que consiste en oxo, tioxo, ciano, nitro, halo, haloalquilo, alquilo, cicloalquilo opcionalmente sustituido, cicloalquilalquilo opcionalmente sustituido, arilo opcionalmente sustituido, aralquilo opcionalmente sustituido, heteroarilo opcionalmente sustituido, heterociclilo opcionalmente sustituido, -R<sup>9</sup>-OR<sup>8</sup>, -R<sup>9</sup>-OC(O)-R<sup>8</sup>, -R<sup>9</sup>-N(R<sup>6</sup>)R<sup>7</sup>, -R<sup>9</sup>-C(O)R<sup>8</sup>, -R<sup>9</sup>-C(O)OR<sup>8</sup>, -R<sup>9</sup>-C(O)N(R<sup>6</sup>)R<sup>7</sup>, -R<sup>9</sup>-N(R<sup>6</sup>)C(O)OR<sup>12</sup>, -R<sup>9</sup>-N(R<sup>6</sup>)C(O)R<sup>8</sup>, -R<sup>9</sup>-N(R<sup>6</sup>)S(O)<sub>t</sub>R<sup>8</sup> (en el que t es 1 ó 2), -R<sup>9</sup>-S(O)<sub>t</sub>OR<sup>8</sup> (en el que t es 1 ó 2), -R<sup>9</sup>-S(O)<sub>p</sub>R<sup>8</sup> (en el que p es 0, 1 ó 2) y -R<sup>9</sup>-S(O)<sub>i</sub>N(R<sup>6</sup>)R<sup>7</sup> (en el que t es 1 ó 2);

- 45 cada R<sup>6</sup> y R<sup>7</sup> se selecciona independientemente del grupo que consiste en hidrógeno, alquilo, alquenilo, alquinilo, haloalquilo, hidroxialquilo, arilo opcionalmente sustituido, aralquilo opcionalmente sustituido, cicloalquilo opcionalmente sustituido, cicloalquilalquilo opcionalmente sustituido, heterociclilo opcionalmente sustituido, heterocicilalquilo opcionalmente sustituido, heteroarilo opcionalmente sustituido, heteroarilalquilo opcionalmente sustituido, -R<sup>10</sup>-OR<sup>8</sup>, -R<sup>10</sup>-CN, -R<sup>10</sup>-NO<sub>2</sub>, -R<sup>10</sup>-N(R<sup>8</sup>)<sub>2</sub>, -R<sup>10</sup>-C(O)OR<sup>8</sup> y -R<sup>10</sup>-C(O)N(R<sup>8</sup>)<sub>2</sub>, o cualquiera de R<sup>6</sup> y R<sup>7</sup>, junto con el nitrógeno común al que ambos están unidos, forman un N-heteroarilo opcionalmente sustituido o un N-heterociclilo opcionalmente sustituido;

- 55 cada R<sup>8</sup> se selecciona independientemente del grupo que consiste en hidrógeno, alquilo, alquenilo, alquinilo, haloalquilo, arilo opcionalmente sustituido, aralquilo opcionalmente sustituido, cicloalquilo opcionalmente sustituido, cicloalquilalquilo opcionalmente sustituido, heterociclilo opcionalmente sustituido, heterocicilalquilo opcionalmente sustituido, heteroarilo opcionalmente sustituido y heteroarilalquilo opcionalmente sustituido;

cada R<sup>9</sup> se selecciona independientemente del grupo que consiste en un enlace directo y una cadena de alquileo lineal o ramificada opcionalmente sustituida;

- 60 cada R<sup>10</sup> es una cadena de alquileo lineal o ramificada opcionalmente sustituida;

- 65 cada R<sup>12</sup> se selecciona independientemente del grupo que consiste en hidrógeno, alquilo, haloalquilo, cicloalquilo opcionalmente sustituido, cicloalquilalquilo opcionalmente sustituido, arilo opcionalmente sustituido, aralquilo opcionalmente sustituido, heterociclilo opcionalmente sustituido, heterocicilalquilo opcionalmente sustituido, heteroarilo opcionalmente sustituido y heteroarilalquilo opcionalmente sustituido, o dos R<sup>12</sup>, junto con el nitrógeno común al que ambos están unidos, forman un N-heterociclilo opcionalmente sustituido o un N-heteroarilo

opcionalmente sustituido;

cada R<sup>13</sup> se selecciona independientemente del grupo que consiste en un enlace directo y una cadena de alquileo lineal o ramificada opcionalmente sustituida; y

5

cada R<sup>14</sup> es una cadena de alquileo lineal o ramificada opcionalmente sustituida.

Otra realización es un compuesto de fórmula (Ia), tal como se describió anteriormente, seleccionado del grupo que consiste en:

10

1-(6,7-dihidro-5H-benzo[6,7]ciclohepta[1,2-c]piridazin-3-il)-N<sup>3</sup>-(4,5-dihidro-1H-benzo[b]azepin-2(3H)-on-8-il)-1H-1,2,4-triazol-3,5-diamina;

15

1-(6,7-dihidro-5H-benzo[6,7]ciclohepta[1,2-c]piridazin-3-il)-N<sup>3</sup>-(2-(dimetilaminometil)-1H-benzo[d]imidazol-5-il)-1H-1,2,4-triazol-3,5-diamina;

1-(6,7-dihidro-5H-benzo[6,7]ciclohepta[1,2-c]piridazin-3-il)-N<sup>3</sup>-(7-ciclopentil-6,7,8,9-tetrahidro-5H-pirido[3,2-d]azepin-3-il)-1H-1,2,4-triazol-3,5-diamina;

20

1-(6,7-dihidro-5H-benzo[6,7]ciclohepta[1,2-c]piridazin-3-il)-N<sup>3</sup>-(6-metil-5,6,7,8-tetrahidro-1,6-naftiridin-3-il)-1H-1,2,4-triazol-3,5-diamina;

1-(6,7-dihidro-5H-benzo[6,7]ciclohepta[1,2-c]piridazin-3-il)-N<sup>3</sup>-(6-(4-(4-metilpiperazin-1-il)piperidin-1-il)piridin-3-il)-1H-1,2,4-triazol-3,5-diamina;

25

1-(6,7-dihidro-5H-benzo[6,7]ciclohepta[1,2-c]piridazin-3-il)-N<sup>3</sup>-(6-(4-metilpiperazin-1-il)carbonil-5,6,7,8-tetrahidroquinolin-3-il)-1H-1,2,4-triazol-3,5-diamina, compuesto n.º 31, 1H-1,2,4-triazol-3,5-diamina;

30

1-(6,7-dihidro-5H-benzo[6,7]ciclohepta[1,2-c]piridazin-3-il)-N<sup>3</sup>-(2,3,4,5-tetrahidrobenzo[b]oxepin-7-il)-1H-1,2,4-triazol-3,5-diamina;

1-(6,7-dihidro-5H-benzo[6,7]ciclohepta[1,2-c]piridazin-3-il)-N<sup>3</sup>-(3,4-dihidro-2H-benzo[b][1,4]dioxepin-7-il)-1H-1,2,4-triazol-3,5-diamina;

35

1-(6,7-dihidro-5H-benzo[2,3]oxepino[4,5-c]piridazin-3-il)-N<sup>3</sup>-(2-(pirrolidin-1-ilmetil)benzo[d]oxazol-5-il)-1H-1,2,4-triazol-3,5-diamina;

1-(6,7-dihidro-5H-benzo[6,7]ciclohepta[1,2-c]piridazin-3-il)-N<sup>3</sup>-(4-(2-dimetilaminoetil)-(3,4-dihidro-2H-benzo[b][1,4]oxazin-7-il))-1H-1,2,4-triazol-3,5-diamina;

40

1-(6,7-dihidro-5H-benzo[2,3]oxepino[4,5-c]piridazin-3-il)-N<sup>3</sup>-(4-(2-dimetilaminoetil)-(3,4-dihidro-2H-benzo[b][1,4]oxazin-7-il))-1H-1,2,4-triazol-3,5-diamina;

45

1-(6,7-dihidro-5H-benzo[2,3]tiopino[4,5-c]piridazin-3-il)-N<sup>3</sup>-(2-(1-(4-(2-(dimetilamino)etil)piperazin-1-il)oxometil)benzo[b]tiofen-5-il)-1H-1,2,4-triazol-3,5-diamina;

1-(6,7-dihidro-5H-benzo[6,7]ciclohepta[1,2-c]piridazin-3-il)-N<sup>3</sup>-(6-ciclopentil-6,7,8,9-tetrahidro-5H-pirido[3,2-c]azepin-3-il)-1H-1,2,4-triazol-3,5-diamina;

50

1-(6,7-dihidro-5H-benzo[6,7]ciclohepta[1,2-c]piridazin-3-il)-N<sup>3</sup>-((7-pirrolidin-1-il)-6,7,8,9-tetrahidro-5H-ciclohepta[b]piridin-3-il)-1H-1,2,4-triazol-3,5-diamina;

1-(6,7-dihidro-5H-benzo[6,7]ciclohepta[1,2-c]piridazin-3-il)-N<sup>3</sup>-(2-ciclopentil-1,2,3,4-tetrahidroisoquinolin-7-il)-1H-1,2,4-triazol-3,5-diamina;

55

1-(6,7-dihidro-5H-benzo[6,7]ciclohepta[1,2-c]piridazin-3-il)-N<sup>3</sup>-(6-(pirrolidin-1-il)-5,6,7,8-tetrahidroquinolin-3-il)-1H-1,2,4-triazol-3,5-diamina;

60

1-(6,7-dihidro-5H-benzo[6,7]ciclohepta[1,2-c]piridazin-3-il)-N<sup>3</sup>-(6-ciclopentil-5,6,7,8-tetrahidro-1,6-naftiridin-3-il)-1H-1,2,4-triazol-3,5-diamina;

1-(6,7-dihidro-5H-benzo[6,7]ciclohepta[1,2-c]piridazin-3-il)-N<sup>3</sup>-((S)-7-(pirrolidin-1-il)-6,7,8,9-tetrahidro-5H-ciclohepta[b]piridin-3-il)-1H-1,2,4-triazol-3,5-diamina;

65

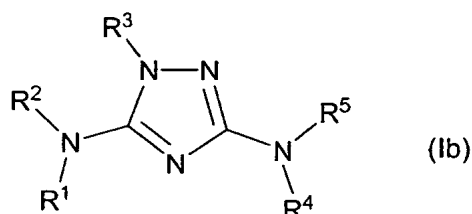
1-(6,7-dihidro-5H-benzo[6,7]ciclohepta[1,2-c]piridazin-3-il)-N<sup>3</sup>-(1,2,3,4-tetrahidroisoquinolin-7-il)-1H-1,2,4-triazol-3,5-diamina;

1-(6,7-dihidro-5H-benzo[6,7]ciclohepta[1,2-c]piridazin-3-il)-N<sup>3</sup>-(2-(1-metilpiperidin-4-il)-1,2,3,4-tetrahidroisoquinolin-7-il)-1H-1,2,4-triazol-3,5-diamina; y

- 5 1-(6,7-dihidro-5H-benzo[6,7]ciclohepta[1,2-c]piridazin-3-il)-N<sup>3</sup>-(2-(ciclopropilmetil)-1,2,3,4-tetrahidroisoquinolin-7-il)-1H-1,2,4-triazol-3,5-diamina.

Otra realización de los compuestos de fórmula (I) es en la que el compuesto de fórmula (I) es un compuesto de fórmula (Ib):

10



en la que:

- 15 R<sup>1</sup>, R<sup>4</sup> y R<sup>5</sup> se seleccionan cada uno independientemente del grupo que consiste en hidrógeno, alquilo, arilo, aralquilo, -C(O)R<sup>8</sup>, -C(O)N(R<sup>6</sup>)R<sup>7</sup> y -C(=NR<sup>6</sup>)N(R<sup>6</sup>)R<sup>7</sup>;

- R<sup>2</sup> y R<sup>3</sup> son cada uno independientemente un heteroarilo policíclico que contiene más de 14 átomos de anillo opcionalmente sustituido con uno o más sustituyentes seleccionados del grupo que consiste en oxo, tioxo, ciano, nitro, halo, haloalquilo, alquilo, cicloalquilo opcionalmente sustituido, cicloalquilalquilo opcionalmente sustituido, arilo opcionalmente sustituido, aralquilo opcionalmente sustituido, heteroarilo opcionalmente sustituido, heterocicilo opcionalmente sustituido, -R<sup>9</sup>-OR<sup>8</sup>, -R<sup>9</sup>-O-R<sup>10</sup>-OR<sup>8</sup>, -R<sup>9</sup>-O-R<sup>10</sup>-O-R<sup>10</sup>-OR<sup>8</sup>, -R<sup>9</sup>-O-R<sup>10</sup>-CN, -R<sup>9</sup>-O-R<sup>10</sup>-C(O)OR<sup>8</sup>, -R<sup>9</sup>-O-R<sup>10</sup>-C(O)N(R<sup>6</sup>)R<sup>7</sup>, -R<sup>9</sup>-O-R<sup>10</sup>-S(O)<sub>p</sub>R<sup>8</sup> (en el que p es 0, 1 ó 2), -R<sup>9</sup>-O-R<sup>10</sup>-N(R<sup>6</sup>)R<sup>7</sup>, -R<sup>9</sup>-O-R<sup>10</sup>-C(NR<sup>11</sup>)N(R<sup>11</sup>)H, -R<sup>9</sup>-OC(O)-R<sup>8</sup>, -R<sup>9</sup>-N(R<sup>6</sup>)R<sup>7</sup>, -R<sup>9</sup>-C(O)R<sup>8</sup>, -R<sup>9</sup>-C(O)OR<sup>8</sup>, -R<sup>9</sup>-C(O)N(R<sup>6</sup>)R<sup>7</sup>, -R<sup>9</sup>-N(R<sup>6</sup>)C(O)OR<sup>12</sup>, -R<sup>9</sup>-N(R<sup>6</sup>)C(O)R<sup>8</sup>, -R<sup>9</sup>-N(R<sup>6</sup>)S(O)<sub>t</sub>R<sup>8</sup> (en el que t es 1 ó 2), -R<sup>9</sup>-S(O)<sub>t</sub>OR<sup>8</sup> (en el que t es 1 ó 2), -R<sup>9</sup>-S(O)<sub>p</sub>R<sup>8</sup> (en el que p es 0, 1 ó 2) y -R<sup>9</sup>-S(O)<sub>t</sub>N(R<sup>6</sup>)R<sup>7</sup> (en el que t es 1 ó 2);

- o R<sup>2</sup> es un heteroarilo policíclico que contiene más de 14 átomos de anillo tal como se describió anteriormente y R<sup>3</sup> se selecciona del grupo que consiste en arilo y heteroarilo, en los que el arilo y el heteroarilo están cada uno opcionalmente sustituidos independientemente con uno o más sustituyentes seleccionados del grupo que consiste en alquilo, alquenilo, alquinilo, halo, haloalquilo, haloalquenilo, haloalquinilo, oxo, tioxo, ciano, nitro, arilo opcionalmente sustituido, aralquilo opcionalmente sustituido, aralquenilo opcionalmente sustituido, aralquinilo opcionalmente sustituido, cicloalquilo opcionalmente sustituido, cicloalquilalquilo opcionalmente sustituido, cicloalquilalquenilo opcionalmente sustituido, cicloalquilalquinilo opcionalmente sustituido, heterocicilo opcionalmente sustituido, heterocicilalquilo opcionalmente sustituido, heterocicilalquenilo opcionalmente sustituido, heterocicilalquinilo opcionalmente sustituido, heteroarilo opcionalmente sustituido, heteroarilalquilo opcionalmente sustituido, heteroarilalquenilo opcionalmente sustituido, heteroarilalquinilo opcionalmente sustituido, -R<sup>13</sup>-OR<sup>12</sup>, -R<sup>13</sup>-OC(O)-R<sup>12</sup>, -R<sup>13</sup>-O-R<sup>14</sup>-N(R<sup>12</sup>)<sub>2</sub>, -R<sup>13</sup>-N(R<sup>12</sup>)-R<sup>14</sup>-N(R<sup>12</sup>)<sub>2</sub>, -R<sup>13</sup>-N(R<sup>12</sup>)<sub>2</sub>, -R<sup>13</sup>-C(O)R<sup>12</sup>, -R<sup>13</sup>-C(O)OR<sup>12</sup>, -R<sup>13</sup>-C(O)N(R<sup>12</sup>)<sub>2</sub>, -R<sup>13</sup>-C(O)N(R<sup>12</sup>)-R<sup>14</sup>-N(R<sup>12</sup>)R<sup>13</sup>, -R<sup>13</sup>-C(O)N(R<sup>12</sup>)-R<sup>14</sup>-OR<sup>12</sup>, -R<sup>13</sup>-N(R<sup>12</sup>)C(O)OR<sup>12</sup>, -R<sup>13</sup>-N(R<sup>12</sup>)C(O)R<sup>12</sup>, -R<sup>13</sup>-N(R<sup>12</sup>)S(O)<sub>t</sub>R<sup>12</sup> (en el que t es 1 ó 2), -R<sup>13</sup>-S(O)<sub>t</sub>OR<sup>12</sup> (en el que t es 1 ó 2), -R<sup>13</sup>-S(O)<sub>p</sub>R<sup>12</sup> (en el que p es 0, 1 ó 2) y -R<sup>13</sup>-S(O)<sub>t</sub>N(R<sup>12</sup>)<sub>2</sub> (en el que t es 1 ó 2);

- o R<sup>3</sup> es un heteroarilo policíclico que contiene más de 14 átomos de anillo tal como se describió anteriormente, y R<sup>2</sup> se selecciona del grupo que consiste en arilo y heteroarilo, en los que el arilo y el heteroarilo están cada uno opcionalmente sustituidos independientemente con uno o más sustituyentes seleccionados del grupo que consiste en alquilo, alquenilo, alquinilo, halo, haloalquilo, haloalquenilo, haloalquinilo, oxo, tioxo, ciano, nitro, arilo opcionalmente sustituido, aralquilo opcionalmente sustituido, aralquenilo opcionalmente sustituido, aralquinilo opcionalmente sustituido, cicloalquilo opcionalmente sustituido, cicloalquilalquilo opcionalmente sustituido, cicloalquilalquenilo opcionalmente sustituido, cicloalquilalquinilo opcionalmente sustituido, heterocicilo opcionalmente sustituido, heterocicilalquilo opcionalmente sustituido, heterocicilalquenilo opcionalmente sustituido, heterocicilalquinilo opcionalmente sustituido, heteroarilo opcionalmente sustituido, heteroarilalquilo opcionalmente sustituido, heteroarilalquenilo opcionalmente sustituido, heteroarilalquinilo opcionalmente sustituido, -R<sup>13</sup>-OR<sup>12</sup>, -R<sup>13</sup>-OC(O)-R<sup>12</sup>, -R<sup>13</sup>-O-R<sup>14</sup>-N(R<sup>12</sup>)<sub>2</sub>, -R<sup>13</sup>-N(R<sup>12</sup>)-R<sup>14</sup>-N(R<sup>12</sup>)<sub>2</sub>, -R<sup>13</sup>-N(R<sup>12</sup>)<sub>2</sub>, -R<sup>13</sup>-C(O)R<sup>12</sup>, -R<sup>13</sup>-C(O)OR<sup>12</sup>, -R<sup>13</sup>-C(O)N(R<sup>12</sup>)<sub>2</sub>, -R<sup>13</sup>-C(O)N(R<sup>12</sup>)-R<sup>14</sup>-N(R<sup>12</sup>)R<sup>13</sup>, -R<sup>13</sup>-C(O)N(R<sup>12</sup>)-R<sup>14</sup>-OR<sup>12</sup>, -R<sup>13</sup>-N(R<sup>12</sup>)C(O)OR<sup>12</sup>, -R<sup>13</sup>-N(R<sup>12</sup>)C(O)R<sup>12</sup>, -R<sup>13</sup>-N(R<sup>12</sup>)S(O)<sub>t</sub>R<sup>12</sup> (en el que t es 1 ó 2), -R<sup>13</sup>-S(O)<sub>t</sub>OR<sup>12</sup> (en el que t es 1 ó 2), -R<sup>13</sup>-S(O)<sub>p</sub>R<sup>12</sup> (en el que p es 0, 1 ó 2) y -R<sup>13</sup>-S(O)<sub>t</sub>N(R<sup>12</sup>)<sub>2</sub> (en el que t es 1 ó 2);

cada R<sup>6</sup> y R<sup>7</sup> se selecciona independientemente del grupo que consiste en hidrógeno, alquilo, alquenilo, alquinilo, haloalquilo, haloalquenilo, haloalquinilo, hidroxialquilo, arilo opcionalmente sustituido, aralquilo opcionalmente

5 sustituido, aralquenilo opcionalmente sustituido, aralquinilo opcionalmente sustituido, cicloalquilo opcionalmente sustituido, cicloalquilalquilo opcionalmente sustituido, cicloalquilalquenilo opcionalmente sustituido, cicloalquilalquinilo opcionalmente sustituido, heterociclilo opcionalmente sustituido, heterocicilalquilo opcionalmente sustituido, heterocicilalquenilo opcionalmente sustituido, heterocicilalquinilo opcionalmente sustituido, heteroarilo  
 5 opcionalmente sustituido, heteroarilalquilo opcionalmente sustituido, heteroarilalquenilo opcionalmente sustituido, heteroarilalquinilo opcionalmente sustituido,  $-R^{10}-OR^8$ ,  $-R^{10}-CN$ ,  $-R^{10}-NO_2$ ,  $-R^{10}-N(R^8)_2$ ,  $-R^{10}-C(O)OR^8$  y  $-R^{10}-C(O)N(R^8)_2$ , o cualquiera de  $R^6$  y  $R^7$ , junto con el nitrógeno común al que ambos están unidos, forman un N-heteroarilo opcionalmente sustituido o un N-heterociclilo opcionalmente sustituido;

10 cada  $R^8$  se selecciona independientemente del grupo que consiste en hidrógeno, alquilo, alquenilo, alquinilo, haloalquilo, haloalquenilo, haloalquinilo, arilo opcionalmente sustituido, aralquilo opcionalmente sustituido, aralquenilo opcionalmente sustituido, aralquinilo opcionalmente sustituido, cicloalquilo opcionalmente sustituido, cicloalquilalquilo opcionalmente sustituido, cicloalquilalquenilo opcionalmente sustituido, cicloalquilalquinilo  
 15 opcionalmente sustituido, heterociclilo opcionalmente sustituido, heterocicilalquilo opcionalmente sustituido, heterocicilalquenilo opcionalmente sustituido, heterocicilalquinilo opcionalmente sustituido, heteroarilo  
 15 opcionalmente sustituido, heteroarilalquilo opcionalmente sustituido, heteroarilalquenilo opcionalmente sustituido y heteroarilalquinilo opcionalmente sustituido;

20 cada  $R^9$  se selecciona independientemente del grupo que consiste en un enlace directo, una cadena de alquileo lineal o ramificada opcionalmente sustituida, una cadena de alquenileno lineal o ramificada opcionalmente sustituida y una cadena de alquinileno lineal o ramificada opcionalmente sustituida;

25 cada  $R^{10}$  se selecciona independientemente del grupo que consiste en una cadena de alquileo lineal o ramificada opcionalmente sustituida, una cadena de alquenileno lineal o ramificada opcionalmente sustituida y una cadena de alquinileno lineal o ramificada opcionalmente sustituida;

cada  $R^{11}$  se selecciona independientemente del grupo que consiste en hidrógeno, alquilo, ciano, nitro y  $-OR^8$ ;

30 cada  $R^{12}$  se selecciona independientemente del grupo que consiste en hidrógeno, alquilo, haloalquilo, cicloalquilo opcionalmente sustituido, cicloalquilalquilo opcionalmente sustituido, arilo opcionalmente sustituido, aralquilo  
 30 opcionalmente sustituido, heterociclilo opcionalmente sustituido, heterocicilalquilo opcionalmente sustituido, heteroarilo opcionalmente sustituido y heteroarilalquilo opcionalmente sustituido, o dos  $R^{12}$ , junto con el nitrógeno  
 35 común al que ambos están unidos, forman un N-heterociclilo opcionalmente sustituido o un N-heteroarilo  
 35 opcionalmente sustituido;

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

40 cada  $R^{14}$  se selecciona independientemente del grupo que consiste en una cadena de alquileo lineal o ramificada  
 40 opcionalmente sustituida y una cadena de alquenileno lineal o ramificada opcionalmente sustituida.

Otra realización es un compuesto de fórmula (Ib), tal como se describió anteriormente, en la que:

45  $R^1$ ,  $R^4$  y  $R^5$  se seleccionan cada uno independientemente del grupo que consiste en hidrógeno, alquilo, arilo,  
 45 aralquilo,  $-C(O)R^8$ ,  $-C(O)N(R^6)R^7$  y  $-C(=NR^6)N(R^6)R^7$ ;

50  $R^2$  y  $R^3$  son cada uno independientemente un heteroarilo policíclico que contiene más de 14 átomos de anillo  
 50 opcionalmente sustituido con uno o más sustituyentes seleccionados del grupo que consiste en oxo, tioxo, ciano,  
 50 nitro, halo, haloalquilo, alquilo, cicloalquilo opcionalmente sustituido, cicloalquilalquilo opcionalmente sustituido, arilo  
 50 opcionalmente sustituido, aralquilo opcionalmente sustituido, heteroarilo opcionalmente sustituido, heterociclilo  
 50 opcionalmente sustituido,  $-R^9-OR^8$ ,  $-R^9-O-R^{10}-OR^8$ ,  $-R^9-O-R^{10}-O-R^{10}-OR^8$ ,  $-R^9-O-R^{10}-CN$ ,  $-R^9-O-R^{10}-C(O)OR^8$ ,  $-R^9-O-$   
 55  $R^{10}-C(O)N(R^6)R^7$ ,  $-R^9-O-R^{10}-S(O)_pR^8$  (en el que p es 0, 1 ó 2),  $-R^9-O-R^{10}-N(R^6)R^7$ ,  $-R^9-O-R^{10}-C(NR^{11})N(R^{11})H$ ,  $-R^9-$   
 55  $OC(O)-R^8$ ,  $-R^9-N(R^6)R^7$ ,  $-R^9-C(O)R^8$ ,  $-R^9-C(O)OR^8$ ,  $-R^9-C(O)N(R^6)R^7$ ,  $-R^9-N(R^6)C(O)OR^{12}$ ,  $-R^9-N(R^6)C(O)R^8$ ,  $-R^9-$   
 55  $N(R^6)S(O)_tR^8$  (en el que t es 1 ó 2),  $-R^9-S(O)_tOR^8$  (en el que t es 1 ó 2),  $-R^9-S(O)_pR^8$  (en el que p es 0, 1 ó 2) y  $-R^9-$   
 55  $S(O)_tN(R^6)R^7$  (en el que t es 1 ó 2);

60 cada  $R^6$  y  $R^7$  se selecciona independientemente del grupo que consiste en hidrógeno, alquilo, alquenilo, alquinilo,  
 60 haloalquilo, haloalquenilo, haloalquinilo, hidroxialquilo, arilo opcionalmente sustituido, aralquilo opcionalmente  
 60 sustituido, aralquenilo opcionalmente sustituido, aralquinilo opcionalmente sustituido, cicloalquilo opcionalmente  
 60 sustituido, cicloalquilalquilo opcionalmente sustituido, cicloalquilalquenilo opcionalmente sustituido,  
 60 cicloalquilalquinilo opcionalmente sustituido, heterociclilo opcionalmente sustituido, heterocicilalquilo opcionalmente  
 60 sustituido, heterocicilalquenilo opcionalmente sustituido, heterocicilalquinilo opcionalmente sustituido, heteroarilo  
 65 opcionalmente sustituido, heteroarilalquilo opcionalmente sustituido, heteroarilalquenilo opcionalmente sustituido,  
 65 heteroarilalquinilo opcionalmente sustituido,  $-R^{10}-OR^8$ ,  $-R^{10}-CN$ ,  $-R^{10}-NO_2$ ,  $-R^{10}-N(R^8)_2$ ,  $-R^{10}-C(O)OR^8$  y  $-R^{10}-$   
 65  $C(O)N(R^8)_2$ , o cualquiera de  $R^6$  y  $R^7$ , junto con el nitrógeno común al que ambos están unidos, forman un N-

heteroarilo opcionalmente sustituido o un N-heterociclilo opcionalmente sustituido;

5 cada R<sup>8</sup> se selecciona independientemente del grupo que consiste en hidrógeno, alquilo, alqueno, alquino, haloalquilo, haloalqueno, haloalquino, arilo opcionalmente sustituido, aralquilo opcionalmente sustituido, aralqueno opcionalmente sustituido, aralquino opcionalmente sustituido, cicloalquilo opcionalmente sustituido, cicloalquilalquilo opcionalmente sustituido, cicloalquilalqueno opcionalmente sustituido, cicloalquilalquino opcionalmente sustituido, heterociclilo opcionalmente sustituido, heterociclilalquilo opcionalmente sustituido, heterociclilalqueno opcionalmente sustituido, heterociclilalquino opcionalmente sustituido, heteroarilo opcionalmente sustituido, heteroarilalquilo opcionalmente sustituido, heteroarilalqueno opcionalmente sustituido y heteroarilalquino opcionalmente sustituido;

15 cada R<sup>9</sup> se selecciona independientemente del grupo que consiste en un enlace directo, una cadena de alqueno lineal o ramificada opcionalmente sustituida, una cadena de alqueno lineal o ramificada opcionalmente sustituida y una cadena de alqueno lineal o ramificada opcionalmente sustituida;

20 cada R<sup>10</sup> se selecciona independientemente del grupo que consiste en una cadena de alqueno lineal o ramificada opcionalmente sustituida, una cadena de alqueno lineal o ramificada opcionalmente sustituida y una cadena de alqueno lineal o ramificada opcionalmente sustituida; y

25 cada R<sup>11</sup> se selecciona independientemente del grupo que consiste en hidrógeno, alquilo, ciano, nitro y -OR<sup>8</sup>.

Otra realización es un compuesto de fórmula (Ib), tal como se describió anteriormente, en la que: R<sup>1</sup>, R<sup>4</sup> y R<sup>5</sup> son cada uno hidrógeno;

30 R<sup>2</sup> y R<sup>3</sup> son cada uno independientemente un heteroarilo policíclico que contiene más de 14 átomos de anillo opcionalmente sustituido con uno o más sustituyentes seleccionados del grupo que consiste en oxo, tioxo, ciano, nitro, halo, haloalquilo, alquilo, cicloalquilo opcionalmente sustituido, cicloalquilalquilo opcionalmente sustituido, arilo opcionalmente sustituido, aralquilo opcionalmente sustituido, heteroarilo opcionalmente sustituido, heterociclilo opcionalmente sustituido, -R<sup>9</sup>-OR<sup>8</sup>, -R<sup>9</sup>-O-R<sup>10</sup>-OR<sup>8</sup>, -R<sup>9</sup>-O-R<sup>10</sup>-O-R<sup>10</sup>-OR<sup>8</sup>, -R<sup>9</sup>-O-R<sup>10</sup>-CN, -R<sup>9</sup>-O-R<sup>10</sup>-C(O)OR<sup>8</sup>, -R<sup>9</sup>-O-R<sup>10</sup>-C(O)N(R<sup>6</sup>)R<sup>7</sup>, -R<sup>9</sup>-O-R<sup>10</sup>-S(O)<sub>p</sub>R<sup>8</sup> (en el que p es 0, 1 ó 2), -R<sup>9</sup>-O-R<sup>10</sup>-N(R<sup>6</sup>)R<sup>7</sup>, -R<sup>9</sup>-O-R<sup>10</sup>-C(NR<sup>11</sup>)N(R<sup>11</sup>)H, -R<sup>9</sup>-OC(O)-R<sup>8</sup>, -R<sup>9</sup>-N(R<sup>6</sup>)R<sup>7</sup>, -R<sup>9</sup>-C(O)R<sup>8</sup>, -R<sup>9</sup>-C(O)OR<sup>8</sup>, -R<sup>9</sup>-C(O)N(R<sup>6</sup>)R<sup>7</sup>, -R<sup>9</sup>-N(R<sup>6</sup>)C(O)OR<sup>12</sup>, -R<sup>9</sup>-N(R<sup>6</sup>)C(O)R<sup>8</sup>, -R<sup>9</sup>-N(R<sup>6</sup>)S(O)<sub>t</sub>R<sup>8</sup> (en el que t es 1 ó 2), -R<sup>9</sup>-S(O)<sub>t</sub>OR<sup>8</sup> (en el que t es 1 ó 2), -R<sup>9</sup>-S(O)<sub>p</sub>R<sup>8</sup> (en el que p es 0, 1 ó 2) y -R<sup>9</sup>-S(O)<sub>t</sub>N(R<sup>6</sup>)R<sup>7</sup> (en el que t es 1 ó 2);

35 cada R<sup>6</sup> y R<sup>7</sup> se selecciona independientemente del grupo que consiste en hidrógeno, alquilo, alqueno, alquino, haloalquilo, hidroxialquilo, arilo opcionalmente sustituido, aralquilo opcionalmente sustituido, cicloalquilo opcionalmente sustituido, cicloalquilalquilo opcionalmente sustituido, heterociclilo opcionalmente sustituido, heterociclilalquilo opcionalmente sustituido, heteroarilo opcionalmente sustituido, heteroarilalquilo opcionalmente sustituido, -R<sup>10</sup>-OR<sup>8</sup>, -R<sup>10</sup>-CN, -R<sup>10</sup>-NO<sub>2</sub>, -R<sup>10</sup>-N(R<sup>8</sup>)<sub>2</sub>, -R<sup>10</sup>-C(O)OR<sup>8</sup> y -R<sup>10</sup>-C(O)N(R<sup>8</sup>)<sub>2</sub>, o cualquiera de R<sup>6</sup> y R<sup>7</sup>, junto con el nitrógeno común al que ambos están unidos, forman un N-heteroarilo opcionalmente sustituido o un N-heterociclilo opcionalmente sustituido;

45 cada R<sup>8</sup> se selecciona independientemente del grupo que consiste en hidrógeno, alquilo, haloalquilo, arilo opcionalmente sustituido, aralquilo opcionalmente sustituido, cicloalquilo opcionalmente sustituido, cicloalquilalquilo opcionalmente sustituido, heterociclilo opcionalmente sustituido, heterociclilalquilo opcionalmente sustituido, heteroarilo opcionalmente sustituido y heteroarilalquilo opcionalmente sustituido;

50 cada R<sup>9</sup> se selecciona independientemente del grupo que consiste en un enlace directo y una cadena de alqueno lineal o ramificada opcionalmente sustituida;

55 cada R<sup>10</sup> es una cadena de alqueno lineal o ramificada opcionalmente sustituida; y

60 cada R<sup>11</sup> se selecciona independientemente del grupo que consiste en hidrógeno, alquilo, ciano, nitro y -OR<sup>8</sup>.

Otra realización es un compuesto de fórmula (Ib), tal como se describió anteriormente, en la que:

R<sup>1</sup>, R<sup>4</sup> y R<sup>5</sup> son cada uno hidrógeno;

65 R<sup>2</sup> y R<sup>3</sup> son cada uno independientemente un heteroarilo policíclico que contiene más de 14 átomos de anillo seleccionado del grupo que consiste en 6,7-dihidro-5H-benzo[6,7]ciclohepta[1,2-c]piridazin-3-ilo, 6,7,8,9-tetrahidro-5H-ciclohepta[4,5]tieno[2,3-d]pirimidin-4-ilo, 6,7-dihidro-5H-benzo[6,7]ciclohepta[1,2-d]pirimidin-4-ilo, 6,7-dihidro-5H-benzo[2,3]azepino[4,5-c]piridazin-3-ilo, (Z)-dibenzo[b,f][1,4]tiazepin-11-ilo, 6,7-dihidro-5H-benzo[6,7]ciclohepta[4,5-c]piridazin-2-ilo, 6,7-dihidro-5H-benzo[2,3]oxepino[4,5-c]piridazin-3-ilo, espiro[cromeno[4,3-c]piridazin-5,1'-ciclopentan]-3-ilo, 6,8,9,10-tetrahidro-5H-espiro[cicloocta[b]piridin-7,2'-[1,3]dioxolan]-3-ilo, 5,6,8,9-tetrahidroespiro[benzo[7]anulen-7,2'-[1,3]dioxolan]-3-ilo, 5,7,8,9-tetrahidroespiro[ciclohepta[b]piridin-6,2'-[1,3]dioxolan]-3-ilo, 6,7-dihidro-5H-benzo[2,3]tiepino[4,5-c]piridazin-3-ilo, 6,7-dihidro-5H-benzo[6,7]ciclohepta[1,2-



d]pirimidin-2-ilo, 5,6,8,9-tetrahidroespiro[ciclohepta[b]piridin-7,2'-[1,3]dioxolan]-3-ilo, 6,8,9,10-tetrahidro-5H-espiro[cicloocta[b]piridin-7,2'-[1,3]dioxan]-3-ilo y 6,7-dihidro-5H-benzo[6,7]ciclohepta[1,2-b]piridin-2-ilo, cada uno opcionalmente sustituido con uno o más sustituyentes seleccionados del grupo que consiste en oxo, tioxo, ciano, nitro, halo, haloalquilo, alquilo, cicloalquilo opcionalmente sustituido, cicloalquilalquilo opcionalmente sustituido, arilo  
 5 opcionalmente sustituido, aralquilo opcionalmente sustituido, heteroarilo opcionalmente sustituido, heterociclilo opcionalmente sustituido,  $-R^9-OR^8$ ,  $-R^9-OC(O)-R^8$ ,  $-R^9-N(R^6)R^7$ ,  $-R^9-C(O)R^8$ ,  $-R^9-C(O)OR^8$ ,  $-R^9-C(O)N(R^6)R^7$ ,  $-R^9-N(R^6)C(O)OR^{12}$ ,  $-R^9-N(R^6)C(O)R^8$ ,  $-R^9-N(R^6)S(O)_tR^8$  (en el que t es 1 ó 2),  $-R^9-S(O)_pOR^8$  (en el que t es 1 ó 2),  $-R^9-S(O)_pR^8$  (en el que p es 0, 1 ó 2) y  $-R^9-S(O)_tN(R^6)R^7$  (en el que t es 1 ó 2);

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

cada  $R^8$  se selecciona independientemente del grupo que consiste en hidrógeno, alquilo, haloalquilo, arilo  
 20 opcionalmente sustituido, aralquilo opcionalmente sustituido, cicloalquilo opcionalmente sustituido, cicloalquilalquilo opcionalmente sustituido, heterociclilo opcionalmente sustituido, heterocicliclilalquilo opcionalmente sustituido, heteroarilo opcionalmente sustituido y heteroarilalquilo opcionalmente sustituido;

cada  $R^9$  se selecciona independientemente del grupo que consiste en un enlace directo y una cadena de alqueno  
 25 lineal o ramificada opcionalmente sustituida; y

cada  $R^{10}$  es una cadena de alqueno lineal o ramificada opcionalmente sustituida.

Otra realización es un compuesto de fórmula (Ib), tal como se describió anteriormente, que es 1-(6,7-dihidro-5H-benzo[6,7]ciclohepta[1,2-c]piridazin-3-il)- $N^5$ -(5,7,8,9-tetrahidroespiro[ciclohepta[b]piridin-6,2'[1,3]dioxolan]-3-il)-1H-  
 30 1,2,4-triazol-3,5-diamina.

Otra realización es un compuesto de fórmula (Ib), tal como se describió anteriormente, en la que:

35  $R^1$ ,  $R^4$  y  $R^5$  se seleccionan cada uno independientemente del grupo que consiste en hidrógeno, alquilo, arilo, aralquilo,  $-C(O)R^8$ ,  $-C(O)N(R^6)R^7$  y  $-C(=NR^6)N(R^6)R^7$ ;

$R^2$  es un heteroarilo policíclico que contiene más de 14 átomos de anillo opcionalmente sustituido con uno o más  
 40 sustituyentes seleccionados del grupo que consiste en oxo, tioxo, ciano, nitro, halo, haloalquilo, alquilo, cicloalquilo opcionalmente sustituido, cicloalquilalquilo opcionalmente sustituido, arilo opcionalmente sustituido, aralquilo opcionalmente sustituido, heteroarilo opcionalmente sustituido, heterociclilo opcionalmente sustituido,  $-R^9-OR^8$ ,  $-R^9-O-R^{10}-OR^8$ ,  $-R^9-O-R^{10}-O-R^{10}-OR^8$ ,  $-R^9-O-R^{10}-CN$ ,  $-R^9-O-R^{10}-C(O)OR^8$ ,  $-R^9-O-R^{10}-C(O)N(R^6)R^7$ ,  $-R^9-O-R^{10}-S(O)_pR^8$  (en el que p es 0, 1 ó 2),  $-R^9-O-R^{10}-N(R^6)R^7$ ,  $-R^9-O-R^{10}-C(NR^{11})N(R^{11})H$ ,  $-R^9-OC(O)-R^8$ ,  $-R^9-N(R^6)R^7$ ,  $-R^9-C(O)R^8$ ,  $-R^9-C(O)OR^8$ ,  $-R^9-C(O)N(R^6)R^7$ ,  $-R^9-N(R^6)C(O)OR^{12}$ ,  $-R^9-N(R^6)C(O)R^8$ ,  $-R^9-N(R^6)S(O)_tR^8$  (en el que t es 1 ó 2),  $-R^9-S(O)_pOR^8$  (en el que t es 1 ó 2),  $-R^9-S(O)_pR^8$  (en el que p es 0, 1 ó 2) y  $-R^9-S(O)_tN(R^6)R^7$  (en el que t es 1 ó 2);

45  $R^3$  se selecciona del grupo que consiste en arilo y heteroarilo, en los que el arilo y el heteroarilo están cada uno opcionalmente sustituidos independientemente con uno o más sustituyentes seleccionados del grupo que consiste en alquilo, alqueno, alquino, halo, haloalquilo, haloalqueno, haloalquino, oxo, tioxo, ciano, nitro, arilo  
 50 opcionalmente sustituido, aralquilo opcionalmente sustituido, aralqueno opcionalmente sustituido, aralquino opcionalmente sustituido, cicloalquilo opcionalmente sustituido, cicloalquilalquilo opcionalmente sustituido, cicloalquilalqueno opcionalmente sustituido, cicloalquilalquino opcionalmente sustituido, heterociclilo opcionalmente sustituido, heterocicliclilalquilo opcionalmente sustituido, heterocicliclilalqueno opcionalmente sustituido, heterocicliclilalquino opcionalmente sustituido, heteroarilo  
 55 opcionalmente sustituido, heteroarilalquilo opcionalmente sustituido, heteroarilalqueno opcionalmente sustituido, heteroarilalquino opcionalmente sustituido,  $-R^{13}-OR^{12}$ ,  $-R^{13}-OC(O)-R^{12}$ ,  $-R^{13}-O-R^{14}-N(R^{12})_2$ ,  $-R^{13}-N(R^{12})-R^{14}-N(R^{12})_2$ ,  $-R^{13}-N(R^{12})_2$ ,  $-R^{13}-C(O)R^{12}$ ,  $-R^{13}-C(O)OR^{12}$ ,  $-R^{13}-C(O)N(R^{12})_2$ ,  $-R^{13}-C(O)N(R^{12})-R^{14}-N(R^{12})R^{13}$ ,  $-R^{13}-C(O)N(R^{12})-R^{14}-OR^{12}$ ,  $-R^{13}-N(R^{12})C(O)OR^{12}$ ,  $-R^{13}-N(R^{12})S(O)_tR^{12}$  (en el que t es 1 ó 2),  $-R^{13}-S(O)_pOR^{12}$  (en el que t es 1 ó 2),  $-R^{13}-S(O)_pR^{12}$  (en el que p es 0, 1 ó 2) y  $-R^{13}-S(O)_tN(R^{12})_2$  (en el que t es 1 ó 2);

60 cada  $R^6$  y  $R^7$  se selecciona independientemente del grupo que consiste en hidrógeno, alquilo, alqueno, alquino, haloalquilo, haloalqueno, haloalquino, hidroxialquilo, arilo opcionalmente sustituido, aralquilo opcionalmente sustituido, aralqueno  
 65 opcionalmente sustituido, aralquino opcionalmente sustituido, cicloalquilo opcionalmente sustituido, cicloalquilalquilo opcionalmente sustituido, cicloalquilalqueno opcionalmente sustituido, cicloalquilalquino opcionalmente sustituido, heterociclilo opcionalmente sustituido, heterocicliclilalquilo opcionalmente sustituido, heterocicliclilalqueno  
 65 opcionalmente sustituido, heteroarilo opcionalmente sustituido, heteroarilalquilo opcionalmente sustituido, heteroarilalqueno opcionalmente sustituido, heteroarilalquino opcionalmente sustituido,

heteroarilalquinilo opcionalmente sustituido,  $-R^{10}-OR^8$ ,  $-R^{10}-CN$ ,  $-R^{10}-NO_2$ ,  $-R^{10}-N(R^8)_2$ ,  $-R^{10}-C(O)OR^8$  y  $-R^{10}-C(O)N(R^8)_2$ , o cualquiera de  $R^6$  y  $R^7$ , junto con el nitrógeno común al que ambos están unidos, forman un N-heteroarilo opcionalmente sustituido o un N-heterociclilo opcionalmente sustituido;

5 cada  $R^8$  se selecciona independientemente del grupo que consiste en hidrógeno, alquilo, alquenilo, alquinilo, haloalquilo, haloalquenilo, haloalquinilo, arilo opcionalmente sustituido, aralquilo opcionalmente sustituido, aralquenilo opcionalmente sustituido, aralquinilo opcionalmente sustituido, cicloalquilo opcionalmente sustituido, cicloalquilalquilo opcionalmente sustituido, cicloalquilalquenilo opcionalmente sustituido, cicloalquilalquinilo opcionalmente sustituido, heterociclilo opcionalmente sustituido, heterocicilalquilo opcionalmente sustituido, heterocicilalquenilo opcionalmente sustituido, heterocicilalquinilo opcionalmente sustituido, heteroarilo  
10 opcionalmente sustituido, heteroarilalquilo opcionalmente sustituido, heteroarilalquenilo opcionalmente sustituido y heteroarilalquinilo opcionalmente sustituido;

15 cada  $R^9$  se selecciona independientemente del grupo que consiste en un enlace directo, una cadena de alquileo lineal o ramificada opcionalmente sustituida, una cadena de alquenileno lineal o ramificada opcionalmente sustituida y una cadena de alquinileno lineal o ramificada opcionalmente sustituida;

20 cada  $R^{10}$  se selecciona independientemente del grupo que consiste en una cadena de alquileo lineal o ramificada opcionalmente sustituida, una cadena de alquenileno lineal o ramificada opcionalmente sustituida y una cadena de alquinileno lineal o ramificada opcionalmente sustituida;

cada  $R^{11}$  se selecciona independientemente del grupo que consiste en hidrógeno, alquilo, ciano, nitro y  $-OR^8$ ;

25 cada  $R^{12}$  se selecciona independientemente del grupo que consiste en hidrógeno, alquilo, haloalquilo, cicloalquilo opcionalmente sustituido, cicloalquilalquilo opcionalmente sustituido, arilo opcionalmente sustituido, aralquilo opcionalmente sustituido, heterociclilo opcionalmente sustituido, heterocicilalquilo opcionalmente sustituido, heteroarilo opcionalmente sustituido y heteroarilalquilo opcionalmente sustituido, o dos  $R^{12}$ , junto con el nitrógeno común al que ambos están unidos, forman un N-heterociclilo opcionalmente sustituido o un N-heteroarilo  
30 opcionalmente sustituido;

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

40 cada  $R^{14}$  se selecciona independientemente del grupo que consiste en una cadena de alquileo lineal o ramificada opcionalmente sustituida y una cadena de alquenileno lineal o ramificada opcionalmente sustituida.

Otra realización es un compuesto de fórmula (Ib), tal como se describió anteriormente, en la que:

45  $R^1$ ,  $R^4$  y  $R^5$  son cada uno hidrógeno;

$R^2$  es un heteroarilo policíclico que contiene más de 14 átomos de anillo opcionalmente sustituido con uno o más sustituyentes seleccionados del grupo que consiste en oxo, tioxo, ciano, nitro, halo, haloalquilo, alquilo, cicloalquilo  
50 opcionalmente sustituido, cicloalquilalquilo opcionalmente sustituido, arilo opcionalmente sustituido, aralquilo opcionalmente sustituido, heteroarilo opcionalmente sustituido, heterociclilo opcionalmente sustituido,  $-R^9-OR^8$ ,  $-R^9-O-R^{10}-OR^8$ ,  $-R^9-O-R^{10}-O-R^{10}-OR^8$ ,  $-R^9-O-R^{10}-CN$ ,  $-R^9-O-R^{10}-C(O)OR^8$ ,  $-R^9-O-R^{10}-C(O)N(R^6)R^7$ ,  $-R^9-O-R^{10}-S(O)_pR^8$  (en el que p es 0, 1 ó 2),  $-R^9-O-R^{10}-N(R^6)R^7$ ,  $-R^9-O-R^{10}-C(NR^{11})N(R^{11})H$ ,  $-R^9-OC(O)-R^8$ ,  $-R^9-N(R^6)R^7$ ,  $-R^9-C(O)R^8$ ,  $-R^9-C(O)OR^8$ ,  $-R^9-C(O)N(R^6)R^7$ ,  $-R^9-N(R^6)C(O)OR^{12}$ ,  $-R^9-N(R^6)C(O)R^8$ ,  $-R^9-N(R^6)S(O)_tR^8$  (en el que t es 1 ó 2),  $-R^9-S(O)_tOR^8$  (en el que t es 1 ó 2),  $-R^9-S(O)_pR^8$  (en el que p es 0, 1 ó 2) y  $-R^9-S(O)_tN(R^6)R^7$  (en el que t es 1 ó 2);

55  $R^3$  se selecciona del grupo que consiste en arilo y heteroarilo, en los que el arilo y el heteroarilo están cada uno opcionalmente sustituidos independientemente con uno o más sustituyentes seleccionados del grupo que consiste en alquilo, alquenilo, alquinilo, halo, haloalquilo, haloalquenilo, haloalquinilo, oxo, tioxo, ciano, nitro, arilo  
60 opcionalmente sustituido, aralquilo opcionalmente sustituido, aralquenilo opcionalmente sustituido, aralquinilo opcionalmente sustituido, cicloalquilo opcionalmente sustituido, cicloalquilalquilo opcionalmente sustituido, cicloalquilalquenilo opcionalmente sustituido, heterociclilo opcionalmente sustituido, heterocicilalquilo opcionalmente sustituido, heterocicilalquenilo opcionalmente sustituido, heterocicilalquinilo opcionalmente sustituido, heteroarilo opcionalmente sustituido, heteroarilalquilo opcionalmente sustituido, heteroarilalquenilo opcionalmente sustituido, heteroarilalquinilo opcionalmente sustituido,  $-R^{13}-OR^{12}$ ,  $-R^{13}-OC(O)-R^{12}$ ,  $-R^{13}-O-R^{14}-N(R^{12})_2$ ,  $-R^{13}-N(R^{12})-R^{14}-N(R^{12})_2$ ,  $-R^{13}-N(R^{12})_2$ ,  $-R^{13}-C(O)R^{12}$ ,  $-R^{13}-C(O)OR^{12}$ ,  $-R^{13}-C(O)N(R^{12})_2$ ,  $-R^{13}-C(O)N(R^{12})-R^{14}-N(R^{12})R^{13}$ ,  $-R^{13}-C(O)N(R^{12})-R^{14}-OR^{12}$ ,  $-R^{13}-N(R^{12})C(O)OR^{12}$ ,  $-R^{13}-N(R^{12})C(O)R^{12}$ ,  $-R^{13}-N(R^{12})S(O)_tR^{12}$  (en el que t es 1 ó 2),  $-R^{13}-S(O)_tOR^{12}$  (en el que t es 1 ó 2),  $-R^{13}-S(O)_pR^{12}$  (en el que p es 0, 1 ó 2) y  $-R^{13}-S(O)_tN(R^{12})_2$  (en el que t es 1 ó 2);

65 cada  $R^6$  y  $R^7$  se selecciona independientemente del grupo que consiste en hidrógeno, alquilo, alquenilo, alquinilo, haloalquilo, hidroxialquilo, arilo opcionalmente sustituido, aralquilo opcionalmente sustituido, cicloalquilo

opcionalmente sustituido, cicloalquilalquilo opcionalmente sustituido, heterociclilo opcionalmente sustituido, heterocicliclilalquilo opcionalmente sustituido, heteroarilo opcionalmente sustituido, heteroarilalquilo opcionalmente sustituido,  $-R^{10}-OR^8$ ,  $-R^{10}-CN$ ,  $-R^{10}-NO_2$ ,  $-R^{10}-N(R^8)_2$ ,  $-R^{10}-C(O)OR^8$  y  $-R^{10}-C(O)N(R^8)_2$ , o cualquiera de  $R^6$  y  $R^7$ , junto con el nitrógeno común al que ambos están unidos, forman un N-heteroarilo opcionalmente sustituido o un N-heterociclilo opcionalmente sustituido;

cada  $R^8$  se selecciona independientemente del grupo que consiste en hidrógeno, alquilo, haloalquilo, arilo opcionalmente sustituido, aralquilo opcionalmente sustituido, cicloalquilo opcionalmente sustituido, cicloalquilalquilo opcionalmente sustituido, heterociclilo opcionalmente sustituido, heterocicliclilalquilo opcionalmente sustituido, heteroarilo opcionalmente sustituido y heteroarilalquilo opcionalmente sustituido;

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

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

cada  $R^{11}$  se selecciona independientemente del grupo que consiste en hidrógeno, alquilo, ciano, nitro y  $-OR^8$ ;

cada  $R^{12}$  se selecciona independientemente del grupo que consiste en hidrógeno, alquilo, haloalquilo, cicloalquilo opcionalmente sustituido, cicloalquilalquilo opcionalmente sustituido, arilo opcionalmente sustituido, aralquilo opcionalmente sustituido, heterociclilo opcionalmente sustituido, heterocicliclilalquilo opcionalmente sustituido, heteroarilo opcionalmente sustituido y heteroarilalquilo opcionalmente sustituido, o dos  $R^{12}$ , junto con el nitrógeno común al que ambos están unidos, forman un N-heterociclilo opcionalmente sustituido o un N-heteroarilo opcionalmente sustituido;

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

cada  $R^{14}$  es una cadena de alquileo lineal o ramificada opcionalmente sustituida.

Otra realización es un compuesto de fórmula (Ib), tal como se describió anteriormente, en la que:

$R^1$ ,  $R^4$  y  $R^5$  son cada uno hidrógeno;

$R^2$  es un heteroarilo policíclico que contiene más de 14 átomos de anillo seleccionado del grupo que consiste en 6,7-dihidro-5H-benzo[6,7]ciclohepta[1,2-c]piridazin-3-ilo, 6,7,8,9-tetrahidro-5H-ciclohepta[4,5]tieno[2,3-d]pirimidin-4-ilo, 6,7-dihidro-5H-benzo[6,7]ciclohepta[1,2-d]pirimidin-4-ilo, 6,7-dihidro-5H-benzo[2,3]azepino[4,5-c]piridazin-3-ilo, (Z)-dibenzo[b,f][1,4]tiazepin-11-ilo, 6,7-dihidro-5H-benzo[6,7]ciclohepta[4,5-c]piridazin-2-ilo, 6,7-dihidro-5H-benzo[2,3]oxepino[4,5-c]piridazin-3-ilo, espiro[cromeno[4,3-c]piridazin-5,1'-ciclopentan]-3-ilo, 6,8,9,10-tetrahidro-5H-espiro[cicloocta[b]piridin-7,2'-[1,3]dioxolan]-3-ilo, 5,6,8,9-tetrahidroespiro[benzo[7]anulen-7,2'-[1,3]dioxolan]-3-ilo, 5,7,8,9-tetrahidroespiro[ciclohepta[b]piridin-6,2'-[1,3]dioxolan]-3-ilo, 6,7-dihidro-5H-benzo[2,3]tiepino[4,5-c]piridazin-3-ilo, 6,7-dihidro-5H-benzo[6,7]ciclohepta[1,2-d]pirimidin-2-ilo, 5,6,8,9-tetrahidroespiro[ciclohepta[b]piridin-7,2'-[1,3]dioxolan]-3-ilo y 6,7-dihidro-5H-benzo[6,7]ciclohepta[1,2-b]piridin-2-ilo, cada uno opcionalmente sustituido con uno o más sustituyentes seleccionados del grupo que consiste en oxo, tioxo, ciano, nitro, halo, haloalquilo, alquilo, cicloalquilo opcionalmente sustituido, cicloalquilalquilo opcionalmente sustituido, arilo opcionalmente sustituido, aralquilo opcionalmente sustituido, heteroarilo opcionalmente sustituido, heterociclilo opcionalmente sustituido,  $-R^9-OR^8$ ,  $-R^9-OC(O)-R^8$ ,  $-R^9-N(R^6)R^7$ ,  $-R^9-C(O)R^8$ ,  $-R^9-C(O)OR^8$ ,  $-R^9-C(O)N(R^6)R^7$ ,  $-R^9-N(R^6)C(O)OR^{12}$ ,  $-R^9-N(R^6)C(O)R^8$ ,  $-R^9-N(R^6)S(O)_tR^8$  (en el que t es 1 ó 2),  $-R^9-S(O)_pOR^8$  (en el que t es 1 ó 2),  $-R^9-S(O)_pR^8$  (en el que p es 0, 1 ó 2) y  $-R^9-S(O)_tN(R^6)R^7$  (en el que t es 1 ó 2);

$R^3$  se selecciona del grupo que consiste en arilo y heteroarilo, en los que el arilo y el heteroarilo están cada uno opcionalmente sustituidos independientemente con uno o más sustituyentes seleccionados del grupo que consiste en alquilo, alqueno, alquino, halo, haloalquilo, haloalqueno, haloalquino, oxo, tioxo, ciano, nitro, arilo opcionalmente sustituido, aralquilo opcionalmente sustituido, aralqueno opcionalmente sustituido, aralquino opcionalmente sustituido, cicloalquilo opcionalmente sustituido, cicloalquilalquilo opcionalmente sustituido, cicloalquilalqueno opcionalmente sustituido, cicloalquilalquino opcionalmente sustituido, heterociclilo opcionalmente sustituido, heterocicliclilalquilo opcionalmente sustituido, heterocicliclilalqueno opcionalmente sustituido, heterocicliclilalquino opcionalmente sustituido, heteroarilo opcionalmente sustituido, heteroarilalquilo opcionalmente sustituido, heteroarilalqueno opcionalmente sustituido, heteroarilalquino opcionalmente sustituido,  $-R^{13}-OR^{12}$ ,  $-R^{13}-OC(O)-R^{12}$ ,  $-R^{13}-O-R^{14}-N(R^{12})_2$ ,  $-R^{13}-N(R^{12})-R^{14}-N(R^{12})_2$ ,  $-R^{13}-N(R^{12})_2$ ,  $-R^{13}-C(O)R^{12}$ ,  $-R^{13}-C(O)OR^{12}$ ,  $-R^{13}-C(O)N(R^{12})_2$ ,  $-R^{13}-C(O)N(R^{12})-R^{14}-N(R^{12})R^{13}$ ,  $-R^{13}-C(O)N(R^{12})-R^{14}-OR^{12}$ ,  $-R^{13}-N(R^{12})C(O)OR^{12}$ ,  $-R^{13}-N(R^{12})C(O)R^{12}$ ,  $-R^{13}-N(R^{12})S(O)_tR^{12}$  (en el que t es 1 ó 2),  $-R^{13}-S(O)_pOR^{12}$  (en el que t es 1 ó 2),  $-R^{13}-S(O)_pR^{12}$  (en el que p es 0, 1 ó 2) y  $-R^{13}-S(O)_tN(R^{12})_2$  (en el que t es 1 ó 2);

cada  $R^6$  y  $R^7$  se selecciona independientemente del grupo que consiste en hidrógeno, alquilo, alqueno, alquino,

haloalquilo, hidroxialquilo, arilo opcionalmente sustituido, aralquilo opcionalmente sustituido, cicloalquilo opcionalmente sustituido, cicloalquilalquilo opcionalmente sustituido, heterociclilo opcionalmente sustituido, heterocicilalquilo opcionalmente sustituido, heteroarilo opcionalmente sustituido, heteroarilalquilo opcionalmente sustituido,  $-R^{10}-OR^8$ ,  $-R^{10}-CN$ ,  $-R^{10}-NO_2$ ,  $-R^{10}-N(R^8)_2$ ,  $-R^{10}-C(O)OR^8$  y  $-R^{10}-C(O)N(R)_2$ , o cualquiera de  $R^6$  y  $R^7$ , junto con el nitrógeno común al que ambos están unidos, forman un N-heteroarilo opcionalmente sustituido o un N-heterociclilo opcionalmente sustituido;

cada  $R^8$  se selecciona independientemente del grupo que consiste en hidrógeno, alquilo, haloalquilo, arilo opcionalmente sustituido, aralquilo opcionalmente sustituido, cicloalquilo opcionalmente sustituido, cicloalquilalquilo opcionalmente sustituido, heterociclilo opcionalmente sustituido, heterocicilalquilo opcionalmente sustituido, heteroarilo opcionalmente sustituido y heteroarilalquilo opcionalmente sustituido;

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

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

cada  $R^{12}$  se selecciona independientemente del grupo que consiste en hidrógeno, alquilo, haloalquilo, cicloalquilo opcionalmente sustituido, cicloalquilalquilo opcionalmente sustituido, arilo opcionalmente sustituido, aralquilo opcionalmente sustituido, heterociclilo opcionalmente sustituido, heterocicilalquilo opcionalmente sustituido, heteroarilo opcionalmente sustituido y heteroarilalquilo opcionalmente sustituido, o dos  $R^{12}$ , junto con el nitrógeno común al que ambos están unidos, forman un N-heterociclilo opcionalmente sustituido o un N-heteroarilo opcionalmente sustituido;

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

cada  $R^{14}$  es una cadena de alquileo lineal o ramificada opcionalmente sustituida.

Otra realización es un compuesto de fórmula (Ib), tal como se describió anteriormente, en la que:

$R^1$ ,  $R^4$  y  $R^5$  se seleccionan cada uno independientemente del grupo que consiste en hidrógeno, alquilo, arilo, aralquilo,  $-C(O)R^8$ ,  $-C(O)N(R^6)R^7$  y  $-C(=NR^6)N(R^6)R^7$ ;

$R^2$  se selecciona del grupo que consiste en arilo y heteroarilo, en los que el arilo y el heteroarilo están cada uno opcionalmente sustituidos independientemente con uno o más sustituyentes seleccionados del grupo que consiste en alquilo, alqueno, alquino, halo, haloalquilo, haloalqueno, haloalquino, oxo, tioxo, ciano, nitro, arilo opcionalmente sustituido, aralquilo opcionalmente sustituido, aralqueno opcionalmente sustituido, aralquino opcionalmente sustituido, cicloalquilo opcionalmente sustituido, cicloalquilalquilo opcionalmente sustituido, cicloalquilalqueno opcionalmente sustituido, cicloalquilalquino opcionalmente sustituido, heterociclilo opcionalmente sustituido, heterocicilalquilo opcionalmente sustituido, heterocicilalqueno opcionalmente sustituido, heterocicilalquino opcionalmente sustituido, heteroarilo opcionalmente sustituido, heteroarilalquilo opcionalmente sustituido, heteroarilalqueno opcionalmente sustituido, heteroarilalquino opcionalmente sustituido,  $-R^{13}-OR^{12}$ ,  $-R^{13}-OC(O)-R^{12}$ ,  $-R^{13}-O-R^{14}-N(R^{12})_2$ ,  $-R^{13}-N(R^{12})-R^{14}-N(R^{12})_2$ ,  $-R^{13}-N(R^{12})_2$ ,  $-R^{13}-C(O)R^{12}$ ,  $-R^{13}-C(O)OR^{12}$ ,  $-R^{13}-C(O)N(R^{12})_2$ ,  $-R^{13}-C(O)N(R^{12})-R^{14}-N(R^{12})R^{13}$ ,  $-R^{13}-C(O)N(R^{12})-R^{14}-OR^{12}$ ,  $-R^{13}-N(R^{12})C(O)OR^{12}$ ,  $-R^{13}-N(R^{12})C(O)R^{12}$ ,  $-R^{13}-N(R^{12})S(O)_tR^{12}$  (en el que t es 1 ó 2),  $-R^{13}-S(O)_tOR^{12}$  (en el que t es 1 ó 2),  $-R^{13}-S(O)_pR^{12}$  (en el que p es 0, 1 ó 2) y  $-R^{13}-S(O)_tN(R^{12})_2$  (en el que t es 1 ó 2);

$R^3$  es un heteroarilo policíclico que contiene más de 14 átomos de anillo opcionalmente sustituido con uno o más sustituyentes seleccionados del grupo que consiste en oxo, tioxo, ciano, nitro, halo, haloalquilo, alquilo, cicloalquilo opcionalmente sustituido, cicloalquilalquilo opcionalmente sustituido, arilo opcionalmente sustituido, aralquilo opcionalmente sustituido, heteroarilo opcionalmente sustituido, heterociclilo opcionalmente sustituido,  $-R^9-OR^8$ ,  $-R^9-O-R^{10}-OR^8$ ,  $-R^9-O-R^{10}-O-R^{10}-OR^8$ ,  $-R^9-O-R^{10}-CN$ ,  $-R^9-O-R^{10}-C(O)OR^8$ ,  $-R^9-O-R^{10}-C(O)N(R^6)R^7$ ,  $-R^9-O-R^{10}-S(O)_pR^8$  (en el que p es 0, 1 ó 2),  $-R^9-O-R^{10}-N(R^6)R^7$ ,  $-R^9-O-R^{10}-C(NR^{11})N(R^{11})H$ ,  $-R^9-OC(O)-R^8$ ,  $-R^9-N(R^6)R^7$ ,  $-R^9-C(O)R^8$ ,  $-R^9-C(O)OR^8$ ,  $-R^9-C(O)N(R^6)R^7$ ,  $-R^9-N(R^6)C(O)OR^{12}$ ,  $-R^9-N(R^6)C(O)R^8$ ,  $-R^9-N(R^6)S(O)_tR^8$  (en el que t es 1 ó 2),  $-R^9-S(O)_tOR^8$  (en el que t es 1 ó 2),  $-R^9-S(O)_pR^8$  (en el que p es 0, 1 ó 2) y  $-R^9-S(O)_tN(R^6)R^7$  (en el que t es 1 ó 2);

cada  $R^6$  y  $R^7$  se selecciona independientemente del grupo que consiste en hidrógeno, alquilo, alqueno, alquino, haloalquilo, haloalqueno, haloalquino, hidroxialquilo, arilo opcionalmente sustituido, aralquilo opcionalmente sustituido, aralqueno opcionalmente sustituido, aralquino opcionalmente sustituido, cicloalquilo opcionalmente sustituido, cicloalquilalquilo opcionalmente sustituido, cicloalquilalqueno opcionalmente sustituido, cicloalquilalquino opcionalmente sustituido, heterociclilo opcionalmente sustituido, heterocicilalquilo opcionalmente sustituido, heterocicilalqueno opcionalmente sustituido, heterocicilalquino opcionalmente sustituido, heteroarilo opcionalmente sustituido, heteroarilalquilo opcionalmente sustituido, heteroarilalqueno opcionalmente sustituido, heteroarilalquino opcionalmente sustituido,  $-R^{10}-OR^8$ ,  $-R^{10}-CN$ ,  $-R^{10}-NO_2$ ,  $-R^{10}-N(R^8)_2$ ,  $-R^{10}-C(O)OR^8$  y  $-R^{10}-C(O)N(R^8)_2$ , o cualquiera de  $R^6$  y  $R^7$ , junto con el nitrógeno común al que ambos están unidos, forman un N-

heteroarilo opcionalmente sustituido o un N-heterociclilo opcionalmente sustituido;

5 cada R<sup>8</sup> se selecciona independientemente del grupo que consiste en hidrógeno, alquilo, alqueno, alquino, haloalquilo, haloalqueno, haloalquino, arilo opcionalmente sustituido, aralquilo opcionalmente sustituido, aralqueno opcionalmente sustituido, aralquino opcionalmente sustituido, cicloalquilo opcionalmente sustituido, cicloalquilalquilo opcionalmente sustituido, cicloalquilalqueno opcionalmente sustituido, cicloalquilalquino opcionalmente sustituido, heterociclilo opcionalmente sustituido, heterociclilalquilo opcionalmente sustituido, heterociclilalqueno opcionalmente sustituido, heterociclilalquino opcionalmente sustituido, heteroarilo opcionalmente sustituido, heteroarilalquilo opcionalmente sustituido, heteroarilalqueno opcionalmente sustituido y heteroarilalquino opcionalmente sustituido;

15 cada R<sup>9</sup> se selecciona independientemente del grupo que consiste en un enlace directo, una cadena de alqueno lineal o ramificada opcionalmente sustituida, una cadena de alqueno lineal o ramificada opcionalmente sustituida y una cadena de alqueno lineal o ramificada opcionalmente sustituida;

20 cada R<sup>10</sup> se selecciona independientemente del grupo que consiste en una cadena de alqueno lineal o ramificada opcionalmente sustituida, una cadena de alqueno lineal o ramificada opcionalmente sustituida y una cadena de alqueno lineal o ramificada opcionalmente sustituida;

25 cada R<sup>11</sup> se selecciona independientemente del grupo que consiste en hidrógeno, alquilo, ciano, nitro y -OR<sup>8</sup>;

30 cada R<sup>12</sup> se selecciona independientemente del grupo que consiste en hidrógeno, alquilo, haloalquilo, cicloalquilo opcionalmente sustituido, cicloalquilalquilo opcionalmente sustituido, arilo opcionalmente sustituido, aralquilo opcionalmente sustituido, heterociclilo opcionalmente sustituido, heterociclilalquilo opcionalmente sustituido, heteroarilo opcionalmente sustituido y heteroarilalquilo opcionalmente sustituido, o dos R<sup>12</sup>, junto con el nitrógeno común al que ambos están unidos, forman un N-heterociclilo opcionalmente sustituido o un N-heteroarilo opcionalmente sustituido;

35 cada R<sup>13</sup> se selecciona independientemente del grupo que consiste en un enlace directo, una cadena de alqueno lineal o ramificada opcionalmente sustituida y una cadena de alqueno lineal o ramificada opcionalmente sustituida; y

40 cada R<sup>14</sup> se selecciona independientemente del grupo que consiste en una cadena de alqueno lineal o ramificada opcionalmente sustituida y una cadena de alqueno lineal o ramificada opcionalmente sustituida.

Otra realización es un compuesto de fórmula (Ib), tal como se describió anteriormente, en la que:

R<sup>1</sup>, R<sup>4</sup> y R<sup>5</sup> son cada uno independientemente hidrógeno;

45 R<sup>2</sup> se selecciona del grupo que consiste en arilo y heteroarilo, en los que el arilo y el heteroarilo están cada uno opcionalmente sustituidos independientemente con uno o más sustituyentes seleccionados del grupo que consiste en alquilo, alqueno, alquino, halo, haloalquilo, haloalqueno, haloalquino, oxo, tioxo, ciano, nitro, arilo opcionalmente sustituido, aralquilo opcionalmente sustituido, aralqueno opcionalmente sustituido, aralquino opcionalmente sustituido, cicloalquilo opcionalmente sustituido, cicloalquilalquilo opcionalmente sustituido, cicloalquilalqueno opcionalmente sustituido, cicloalquilalquino opcionalmente sustituido, heterociclilo opcionalmente sustituido, heterociclilalquilo opcionalmente sustituido, heterociclilalqueno opcionalmente sustituido, heterociclilalquino opcionalmente sustituido, heteroarilo opcionalmente sustituido, heteroarilalquilo opcionalmente sustituido, heteroarilalqueno opcionalmente sustituido, heteroarilalquino opcionalmente sustituido, -R<sup>13</sup>-OR<sup>12</sup>, -R<sup>13</sup>-OC(O)-R<sup>12</sup>, -R<sup>13</sup>-O-R<sup>14</sup>-N(R<sup>12</sup>)<sub>2</sub>, -R<sup>13</sup>-N(R<sup>12</sup>)-R<sup>14</sup>-N(R<sup>12</sup>)<sub>2</sub>, -R<sup>13</sup>-N(R<sup>12</sup>)<sub>2</sub>, -R<sup>13</sup>-C(O)R<sup>12</sup>, -R<sup>13</sup>-C(O)OR<sup>12</sup>, -R<sup>13</sup>-C(O)N(R<sup>12</sup>)<sub>2</sub>, -R<sup>13</sup>-C(O)N(R<sup>12</sup>)-R<sup>14</sup>-N(R<sup>12</sup>)R<sup>13</sup>, -R<sup>13</sup>-C(O)N(R<sup>12</sup>)-R<sup>14</sup>-OR<sup>12</sup>, -R<sup>13</sup>-N(R<sup>12</sup>)C(O)OR<sup>12</sup>, -R<sup>13</sup>-N(R<sup>12</sup>)C(O)R<sup>12</sup>, -R<sup>13</sup>-N(R<sup>12</sup>)S(O)<sub>t</sub>R<sup>12</sup> (en el que t es 1 ó 2), -R<sup>13</sup>-S(O)<sub>t</sub>OR<sup>12</sup> (en el que t es 1 ó 2), -R<sup>13</sup>-S(O)<sub>p</sub>R<sup>12</sup> (en el que p es 0, 1 ó 2) y -R<sup>13</sup>-S(O)<sub>t</sub>N(R<sup>12</sup>)<sub>2</sub> (en el que t es 1 ó 2);

55 R<sup>3</sup> es un heteroarilo policíclico que contiene más de 14 átomos de anillo opcionalmente sustituido con uno o más sustituyentes seleccionados del grupo que consiste en oxo, tioxo, ciano, nitro, halo, haloalquilo, alquilo, cicloalquilo opcionalmente sustituido, cicloalquilalquilo opcionalmente sustituido, arilo opcionalmente sustituido, aralquilo opcionalmente sustituido, heteroarilo opcionalmente sustituido, heterociclilo opcionalmente sustituido, -R<sup>9</sup>-OR<sup>8</sup>, -R<sup>9</sup>-O-R<sup>10</sup>-OR<sup>8</sup>, -R<sup>9</sup>-O-R<sup>10</sup>-O-R<sup>10</sup>-OR<sup>8</sup>, -R<sup>9</sup>-O-R<sup>10</sup>-CN, -R<sup>9</sup>-O-R<sup>10</sup>-C(O)OR<sup>8</sup>, -R<sup>9</sup>-O-R<sup>10</sup>-C(O)N(R<sup>6</sup>)R<sup>7</sup>, -R<sup>9</sup>-O-R<sup>10</sup>-S(O)<sub>p</sub>R<sup>8</sup> (en el que p es 0, 1 ó 2), -R<sup>9</sup>-O-R<sup>10</sup>-N(R<sup>6</sup>)R<sup>7</sup>, -R<sup>9</sup>-O-R<sup>10</sup>-C(NR<sup>11</sup>)N(R<sup>11</sup>)H, -R<sup>9</sup>-OC(O)-R<sup>8</sup>, -R<sup>9</sup>-N(R<sup>6</sup>)R<sup>7</sup>, -R<sup>9</sup>-C(O)R<sup>8</sup>, -R<sup>9</sup>-C(O)OR<sup>8</sup>, -R<sup>9</sup>-C(O)N(R<sup>6</sup>)R<sup>7</sup>, -R<sup>9</sup>-N(R<sup>6</sup>)C(O)OR<sup>12</sup>, -R<sup>9</sup>-N(R<sup>6</sup>)C(O)R<sup>8</sup>, -R<sup>9</sup>-N(R<sup>6</sup>)S(O)<sub>t</sub>R<sup>8</sup> (en el que t es 1 ó 2), -R<sup>9</sup>-S(O)<sub>t</sub>OR<sup>8</sup> (en el que t es 1 ó 2), -R<sup>9</sup>-S(O)<sub>p</sub>R<sup>8</sup> (en el que p es 0, 1 ó 2) y -R<sup>9</sup>-S(O)<sub>t</sub>N(R<sup>6</sup>)R<sup>7</sup> (en el que t es 1 ó 2);

65 cada R<sup>6</sup> y R<sup>7</sup> se selecciona independientemente del grupo que consiste en hidrógeno, alquilo, alqueno, alquino, haloalquilo, hidroxialquilo, arilo opcionalmente sustituido, aralquilo opcionalmente sustituido, cicloalquilo opcionalmente sustituido, cicloalquilalquilo opcionalmente sustituido, heterociclilo opcionalmente sustituido, heterociclilalquilo opcionalmente sustituido, heteroarilo opcionalmente sustituido, heteroarilalquilo opcionalmente

sustituido,  $-R^{10}-OR^8$ ,  $-R^{10}-CN$ ,  $-R^{10}-NO_2$ ,  $-R^{10}-N(R^8)_2$ ,  $-R^{10}-C(O)OR^8$  y  $-R^{10}-C(O)N(R^8)_2$ , o cualquiera de  $R^6$  y  $R^7$ , junto con el nitrógeno común al que ambos están unidos, forman un N-heteroarilo opcionalmente sustituido o un N-heterociclilo opcionalmente sustituido;

5 cada  $R^8$  se selecciona independientemente del grupo que consiste en hidrógeno, alquilo, alqueno, alquino, haloalquilo, arilo opcionalmente sustituido, aralquilo opcionalmente sustituido, cicloalquilo opcionalmente sustituido, cicloalquilalquilo opcionalmente sustituido, heterociclilo opcionalmente sustituido, heterocicliclalquilo opcionalmente sustituido, heteroarilo opcionalmente sustituido y heteroarilalquilo opcionalmente sustituido;

10 cada  $R^9$  se selecciona independientemente del grupo que consiste en un enlace directo y una cadena de alqueno lineal o ramificada opcionalmente sustituida;

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

15 cada  $R^{11}$  se selecciona independientemente del grupo que consiste en hidrógeno, alquilo, ciano, nitro y  $-OR^8$ ;

20 cada  $R^{12}$  se selecciona independientemente del grupo que consiste en hidrógeno, alquilo, haloalquilo, cicloalquilo opcionalmente sustituido, cicloalquilalquilo opcionalmente sustituido, arilo opcionalmente sustituido, aralquilo opcionalmente sustituido, heterociclilo opcionalmente sustituido, heterocicliclalquilo opcionalmente sustituido, heteroarilo opcionalmente sustituido y heteroarilalquilo opcionalmente sustituido, o dos  $R^{12}$ , junto con el nitrógeno común al que ambos están unidos, forman un N-heterociclilo opcionalmente sustituido o un N-heteroarilo opcionalmente sustituido;

25 cada  $R^{13}$  se selecciona independientemente del grupo que consiste en un enlace directo y una cadena de alqueno lineal o ramificada opcionalmente sustituida; y

cada  $R^{14}$  es una cadena de alqueno lineal o ramificada opcionalmente sustituida.

Otra realización es un compuesto de fórmula (Ib), tal como se describió anteriormente, en la que:

30  $R^1$ ,  $R^4$  y  $R^5$  son cada uno independientemente hidrógeno;

35  $R^2$  es arilo opcionalmente sustituido con uno o más sustituyentes seleccionados del grupo que consiste en alquilo, alqueno, alquino, halo, haloalquilo, haloalqueno, haloalquino, oxo, tioxo, ciano, nitro, arilo opcionalmente sustituido, aralquilo opcionalmente sustituido, aralqueno opcionalmente sustituido, aralquino opcionalmente sustituido, cicloalquilo opcionalmente sustituido, cicloalquilalquilo opcionalmente sustituido, cicloalquilalqueno opcionalmente sustituido, cicloalquilalquino opcionalmente sustituido, heterociclilo opcionalmente sustituido, heterocicliclalquilo opcionalmente sustituido, heterocicliclalqueno opcionalmente sustituido, heterocicliclalquino opcionalmente sustituido, heteroarilo opcionalmente sustituido, heteroarilalquilo opcionalmente sustituido, heteroarilalqueno opcionalmente sustituido, heteroarilalquino opcionalmente sustituido,  $-R^{13}-OR^{12}$ ,  $-R^{13}-OC(O)R^{12}$ ,  $-R^{13}-O-R^{14}-N(R^{12})_2$ ,  $-R^{13}-N(R^{12})R^{14}-N(R^{12})_2$ ,  $-R^{13}-N(R^{12})_2$ ,  $-R^{13}-C(O)R^{12}$ ,  $-R^{13}-C(O)OR^{12}$ ,  $-R^{13}-C(O)N(R^{12})_2$ ,  $-R^{13}-C(O)N(R^{12})-R^{14}-N(R^{12})R^{13}$ ,  $-R^{13}-C(O)N(R^{12})-R^{14}-OR^{12}$ ,  $-R^{13}-N(R^{12})C(O)OR^{12}$ ,  $-R^{13}-N(R^{12})C(O)R^{12}$ ,  $-R^{13}-N(R^{12})S(O)_tR^{12}$  (en el que t es 1 ó 2),  $-R^{13}-S(O)_tOR^{12}$  (en el que t es 1 ó 2),  $-R^{13}-S(O)_pR^{12}$  (en el que p es 0, 1 ó 2) y  $-R^{13}-S(O)_tN(R^{12})_2$  (en el que t es 1 ó 2);

45  $R^3$  es un heteroarilo policíclico que contiene más de 14 átomos de anillo opcionalmente sustituido con uno o más sustituyentes seleccionados del grupo que consiste en oxo, tioxo, ciano, nitro, halo, haloalquilo, alquilo, cicloalquilo opcionalmente sustituido, cicloalquilalquilo opcionalmente sustituido, arilo opcionalmente sustituido, aralquilo opcionalmente sustituido, heteroarilo opcionalmente sustituido, heterociclilo opcionalmente sustituido,  $-R^9-OR^8$ ,  $-R^9-O-R^{10}-OR^8$ ,  $-R^9-O-R^{10}-O-R^{10}-OR^8$ ,  $-R^9-O-R^{10}-CN$ ,  $-R^9-O-R^{10}-C(O)OR^8$ ,  $-R^9-O-R^{10}-C(O)N(R^6)R^7$ ,  $-R^9-O-R^{10}-S(O)_pR^8$  (en el que p es 0, 1 ó 2),  $-R^9-O-R^{10}-N(R^6)R^7$ ,  $-R^9-O-R^{10}-C(NR^{11})N(R^{11})H$ ,  $-R^9-OC(O)-R^8$ ,  $-R^9-N(R^6)R^7$ ,  $-R^9-C(O)R^8$ ,  $-R^9-C(O)OR^8$ ,  $-R^9-C(O)N(R^6)R^7$ ,  $-R^9-N(R^6)C(O)OR^{12}$ ,  $-R^9-N(R^6)C(O)R^8$ ,  $-R^9-N(R^6)S(O)_tR^8$  (en el que t es 1 ó 2),  $-R^9-S(O)_tOR^8$  (en el que t es 1 ó 2),  $-R^9-S(O)_pR^8$  (en el que p es 0, 1 ó 2) y  $-R^9-S(O)_tN(R^6)R^7$  (en el que t es 1 ó 2);

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

65 cada  $R^8$  se selecciona independientemente del grupo que consiste en hidrógeno, alquilo, alqueno, alquino, haloalquilo, arilo opcionalmente sustituido, aralquilo opcionalmente sustituido, cicloalquilo opcionalmente sustituido, cicloalquilalquilo opcionalmente sustituido, heterociclilo opcionalmente sustituido, heterocicliclalquilo opcionalmente sustituido, heteroarilo opcionalmente sustituido y heteroarilalquilo opcionalmente sustituido;

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

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

cada  $R^{11}$  se selecciona independientemente del grupo que consiste en hidrógeno, alquilo, ciano, nitro y  $-OR^8$ ;

10 cada  $R^{12}$  se selecciona independientemente del grupo que consiste en hidrógeno, alquilo, haloalquilo, cicloalquilo opcionalmente sustituido, cicloalquilalquilo opcionalmente sustituido, arilo opcionalmente sustituido, aralquilo opcionalmente sustituido, heterociclilo opcionalmente sustituido, heterociclilalquilo opcionalmente sustituido, heteroarilo opcionalmente sustituido y heteroarilalquilo opcionalmente sustituido, o dos  $R^{12}$ , junto con el nitrógeno común al que ambos están unidos, forman un N-heterociclilo opcionalmente sustituido o un N-heteroarilo opcionalmente sustituido;

15 cada  $R^{13}$  se selecciona independientemente del grupo que consiste en un enlace directo y una cadena de alquileo lineal o ramificada opcionalmente sustituida; y

20 cada  $R^{14}$  es una cadena de alquileo lineal o ramificada opcionalmente sustituida.

Otra realización es un compuesto de fórmula (Ib), tal como se describió anteriormente, en la que:

$R^1$ ,  $R^4$  y  $R^5$  son cada uno independientemente hidrógeno;

25  $R^2$  es arilo seleccionado del grupo que consiste en fenilo y 6,7,8,9-tetrahidro-5H-benzo[7]anulen-2-ilo, cada uno opcionalmente sustituido con uno o más sustituyentes seleccionados del grupo que consiste en alquilo, alqueno, alquinilo, halo, haloalquilo, haloalqueno, haloalquino, oxo, tioxo, ciano, nitro, arilo opcionalmente sustituido, aralquilo opcionalmente sustituido, aralqueno opcionalmente sustituido, aralquino opcionalmente sustituido, cicloalquilo opcionalmente sustituido, cicloalquilalquilo opcionalmente sustituido, cicloalquilalqueno opcionalmente sustituido, cicloalquilalquino opcionalmente sustituido, heterociclilo opcionalmente sustituido, heterociclilalquilo  
30 opcionalmente sustituido, heterociclilalqueno opcionalmente sustituido, heterociclilalquino opcionalmente sustituido, heteroarilo opcionalmente sustituido, heteroarilalquilo opcionalmente sustituido, heteroarilalqueno opcionalmente sustituido, heteroarilalquino opcionalmente sustituido,  $-R^{13}-OR^{12}$ ,  $-R^{13}-OC(O)-R^{12}$ ,  $-R^{13}-O-R^{14}$ ,  $-N(R^{12})_2$ ,  $-R^{13}-N(R^{12})-R^{14}$ ,  $-N(R^{12})_2$ ,  $-R^{13}-N(R^{12})_2$ ,  $-R^{13}-C(O)R^{12}$ ,  $-R^{13}-C(O)OR^{12}$ ,  $-R^{13}-C(O)N(R^{12})_2$ ,  $-R^{13}-C(O)N(R^{12})-R^{14}$ ,  $-N(R^{12})R^{13}$ ,  $-R^{13}-C(O)N(R^{12})-R^{14}$ ,  $-OR^{12}$ ,  $-R^{13}-N(R^{12})C(O)OR^{12}$ ,  $-R^{13}-N(R^{12})C(O)R^{12}$ ,  $-R^{13}-N(R^{12})S(O)_tR^{12}$  (en el que t es 1 ó 2),  $-R^{13}-S(O)_tOR^{12}$  (en el que t es 1 ó 2),  $-R^{13}-S(O)_pR^{12}$  (en el que p es 0, 1 ó 2) y  $-R^{13}-S(O)_tN(R^{12})_2$  (en el que t es 1 ó 2);

40  $R^3$  es un heteroarilo policíclico que contiene más de 14 átomos de anillo seleccionado del grupo que consiste en 6,7-dihidro-5H-benzo[6,7]ciclohepta[1,2-c]piridazin-3-ilo, 6,7,8,9-tetrahidro-5H-ciclohepta[4,5]tieno[2,3-d]pirimidin-4-ilo, 6,7-dihidro-5H-benzo[6,7]ciclohepta[1,2-d]pirimidin-4-ilo, 6,7-dihidro-5H-benzo[2,3]azepino[4,5-c]piridazin-3-ilo, (Z)-dibenzo[b,f][1,4]tiazepin-11-ilo, 6,7-dihidro-5H-benzo[6,7]ciclohepta[4,5-c]piridazin-2-ilo, 6,7-dihidro-5H-benzo[2,3]oxepino[4,5-c]piridazin-3-ilo, espiro[cromeno[4,3-c]piridazin-5,1'-ciclopentan]-3-ilo, 6,8,9,10-tetrahidro-5H-espiro[cicloocta[b]piridin-7,2'-[1,3]dioxolan]-3-ilo, 5,6,8,9-tetrahidroespiro[benzo[7]anulen-7,2'-[1,3]dioxolan]-3-ilo,  
45 5,7,8,9-tetrahidroespiro[ciclohepta[b]piridin-6,2'-[1,3]dioxolan]-3-ilo, 6,7-dihidro-5H-benzo[2,3]tiepino[4,5-c]piridazin-3-ilo, 6,7-dihidro-5H-benzo[6,7]ciclohepta[1,2-d]pirimidin-2-ilo, 5,6,8,9-tetrahidroespiro[ciclohepta[b]piridin-7,2'-[1,3]dioxolan]-3-ilo, 6,8,9,10-tetrahidro-5H-espiro[cicloocta[b]piridin-7,2'-[1,3]dioxolan]-3-ilo y 6,7-dihidro-5H-benzo[6,7]ciclohepta[1,2-b]piridin-2-ilo, cada uno opcionalmente sustituido con uno o más sustituyentes seleccionados del grupo que consiste en oxo, tioxo, ciano, nitro, halo, haloalquilo, alquilo, cicloalquilo opcionalmente sustituido, cicloalquilalquilo opcionalmente sustituido, arilo opcionalmente sustituido, aralquilo opcionalmente sustituido, heteroarilo opcionalmente sustituido, heterociclilo opcionalmente sustituido,  $-R^9-OR^8$ ,  $-R^9-OC(O)-R^8$ ,  $-R^9-N(R^6)R^7$ ,  $-R^9-C(O)R^8$ ,  $-R^9-C(O)OR^8$ ,  $-R^9-C(O)N(R^6)R^7$ ,  $-R^9-N(R^6)C(O)OR^{12}$ ,  $-R^9-N(R^6)C(O)R^8$ ,  $-R^9-N(R^6)S(O)_tR^8$  (en el que t es 1 ó 2),  $-R^9-S(O)_tOR^8$  (en el que t es 1 ó 2),  $-R^9-S(O)_pR^8$  (en el que p es 0, 1 ó 2) y  $-R^9-S(O)_tN(R^6)R^7$  (en el que t es 1 ó 2);

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

65 cada  $R^8$  se selecciona independientemente del grupo que consiste en hidrógeno, alquilo, alqueno, alquinilo, haloalquilo, arilo opcionalmente sustituido, aralquilo opcionalmente sustituido, cicloalquilo opcionalmente sustituido, cicloalquilalquilo opcionalmente sustituido, heterociclilo opcionalmente sustituido, heterociclilalquilo opcionalmente

sustituido, heteroarilo opcionalmente sustituido y heteroarilalquilo opcionalmente sustituido;

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

5

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

cada  $R^{12}$  se selecciona independientemente del grupo que consiste en hidrógeno, alquilo, haloalquilo, cicloalquilo opcionalmente sustituido, cicloalquilalquilo opcionalmente sustituido, arilo opcionalmente sustituido, aralquilo opcionalmente sustituido, heterociclilo opcionalmente sustituido, heterocicilalquilo opcionalmente sustituido, heteroarilo opcionalmente sustituido y heteroarilalquilo opcionalmente sustituido, o dos  $R^{12}$ , junto con el nitrógeno común al que ambos están unidos, forman un N-heterociclilo opcionalmente sustituido o un N-heteroarilo opcionalmente sustituido;

10

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

15

cada  $R^{14}$  es una cadena de alquileo lineal o ramificada opcionalmente sustituida.

20

Otra realización es un compuesto de fórmula (Ib), tal como se describió anteriormente, en la que:

$R^1$ ,  $R^4$  y  $R^5$  son cada uno independientemente hidrógeno;

$R^2$  es fenilo opcionalmente sustituido con uno o más sustituyentes seleccionados del grupo que consiste en alquilo, alquenilo, alquinilo, halo, haloalquilo, haloalquenilo, haloalquinilo, oxo, tioxo, ciano, nitro, arilo opcionalmente sustituido, aralquilo opcionalmente sustituido, aralquenilo opcionalmente sustituido, cicloalquilo opcionalmente sustituido, cicloalquilalquilo opcionalmente sustituido, cicloalquilalquenilo opcionalmente sustituido, heterociclilo opcionalmente sustituido, heterocicilalquilo opcionalmente sustituido, heterocicilalquenilo opcionalmente sustituido, heteroarilo opcionalmente sustituido, heteroarilalquilo opcionalmente sustituido, heteroarilalquenilo opcionalmente sustituido,  $-R^{13}-OR^{12}$ ,  $-R^{13}-OC(O)-R^{12}$ ,  $-R^{13}-O-R^{14}-N(R^{12})_2$ ,  $-R^{13}-N(R^{12})-R^{14}-N(R^{12})_2$ ,  $-R^{13}-N(R^{12})_2$ ,  $-R^{13}-C(O)R^{12}$ ,  $-R^{13}-C(O)OR^{12}$ ,  $-R^{13}-C(O)N(R^{12})_2$ ,  $-R^{13}-C(O)N(R^{12})-R^{14}-N(R^{12})R^{13}$ ,  $-R^{13}-C(O)N(R^{12})-R^{14}-OR^{12}$ ,  $-R^{13}-N(R^{12})C(O)OR^{12}$ ,  $-R^{13}-N(R^{12})C(O)R^{12}$ ,  $-R^{13}-N(R^{12})S(O)R^{12}$  (en el que t es 1 ó 2),  $-R^{13}-S(O)_tOR^{12}$  (en el que t es 1 ó 2),  $-R^{13}-S(O)_pR^{12}$  (en el que p es 0, 1 ó 2) y  $-R^{13}-S(O)_tN(R^{12})_2$  (en el que t es 1 ó 2);

25

30

35

$R^3$  es un heteroarilo policíclico que contiene más de 14 átomos de anillo seleccionado del grupo que consiste en 6,7-dihidro-5H-benzo[6,7]ciclohepta[1,2-c]piridazin-3-ilo, 6,7,8,9-tetrahidro-5H-ciclohepta[4,5]tieno[2,3-d]pirimidin-4-ilo, 6,7-dihidro-5H-benzo[6,7]ciclohepta[1,2-d]pirimidin-4-ilo, 6,7-dihidro-5H-benzo[2,3]azepino[4,5-c]piridazin-3-ilo, (Z)-dibenzo[b,f][1,4]tiazepin-11-ilo, 6,7-dihidro-5H-benzo[6,7]ciclohepta[4,5-c]piridazin-2-ilo, 6,7-dihidro-5H-benzo[2,3]oxepino[4,5-c]piridazin-3-ilo, espiro[cromeno[4,3-c]piridazin-5,1'-ciclopentan]-3-ilo, 6,8,9,10-tetrahidro-5H-espiro[cicloocta[b]piridin-7,2'-[1,3]dioxolan]-3-ilo, 5,6,8,9-tetrahidroespiro[benzo[7]anulen-7,2'-[1,3]dioxolan]-3-ilo, 5,7,8,9-tetrahidroespiro[ciclohepta[b]piridin-6,2'-[1,3]dioxolan]-3-ilo, 6,7-dihidro-5H-benzo[2,3]tiepino[4,5-c]piridazin-3-ilo, 6,7-dihidro-5H-benzo[6,7]ciclohepta[1,2-d]pirimidin-2-ilo, 5,6,8,9-tetrahidroespiro[ciclohepta[b]piridin-7,2'-[1,3]dioxolan]-3-ilo, 6,8,9,10-tetrahidro-5H-espiro[cicloocta[b]piridin-7,2'-[1,3]dioxolan]-3-ilo y 6,7-dihidro-5H-benzo[6,7]ciclohepta[1,2-b]piridin-2-ilo, cada uno opcionalmente sustituido con uno o más sustituyentes seleccionados del grupo que consiste en oxo, tioxo, ciano, nitro, halo, haloalquilo, alquilo, cicloalquilo opcionalmente sustituido, cicloalquilalquilo opcionalmente sustituido, arilo opcionalmente sustituido, aralquilo opcionalmente sustituido, heteroarilo opcionalmente sustituido, heterociclilo opcionalmente sustituido,  $-R^9-OR^8$ ,  $-R^9-OC(O)-R^8$ ,  $-R^9-N(R^6)R^7$ ,  $-R^9-C(O)R^8$ ,  $-R^9-C(O)OR^8$ ,  $-R^9-C(O)N(R^6)R^7$ ,  $-R^9-N(R^6)C(O)OR^{12}$ ,  $-R^9-N(R^6)C(O)R^8$ ,  $-R^9-N(R^6)S(O)R^8$  (en el que t es 1 ó 2),  $-R^9-S(O)_tOR^8$  (en el que t es 1 ó 2),  $-R^9-S(O)_pR^8$  (en el que p es 0, 1 ó 2) y  $-R^9-S(O)_tN(R^6)R^7$  (en el que t es 1 ó 2);

40

45

50

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

55

60

cada  $R^8$  se selecciona independientemente del grupo que consiste en hidrógeno, alquilo, alquenilo, alquinilo, haloalquilo, arilo opcionalmente sustituido, aralquilo opcionalmente sustituido, cicloalquilo opcionalmente sustituido, cicloalquilalquilo opcionalmente sustituido, heterociclilo opcionalmente sustituido, heterocicilalquilo opcionalmente sustituido, heteroarilo opcionalmente sustituido y heteroarilalquilo opcionalmente sustituido;

65

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



cada R<sup>10</sup> es una cadena de alquileo lineal o ramificada opcionalmente sustituida;

5 cada R<sup>12</sup> se selecciona independientemente del grupo que consiste en hidrógeno, alquilo, haloalquilo, cicloalquilo opcionalmente sustituido, cicloalquilalquilo opcionalmente sustituido, arilo opcionalmente sustituido, aralquilo opcionalmente sustituido, heterociclilo opcionalmente sustituido, heterociclilalquilo opcionalmente sustituido, heteroarilo opcionalmente sustituido y heteroarilalquilo opcionalmente sustituido, o dos R<sup>12</sup>, junto con el nitrógeno común al que ambos están unidos, forman un N-heterociclilo opcionalmente sustituido o un N-heteroarilo opcionalmente sustituido;

10 cada R<sup>13</sup> se selecciona independientemente del grupo que consiste en un enlace directo y una cadena de alquileo lineal o ramificada opcionalmente sustituida; y

15 cada R<sup>14</sup> es una cadena de alquileo lineal o ramificada opcionalmente sustituida.

Otra realización es un compuesto de fórmula (Ib), tal como se describió anteriormente, seleccionado del grupo que consiste en:

20 1-(6,7-dihidro-5H-benzo[6,7]ciclohepta[1,2-c]piridazin-3-il)-N<sup>5</sup>-(3-fluoro-4-(4-(indolin-2-on-1-il)piperidin-1-il)fenil)-1H-1,2,4-triazol-3,5-diamina;

1-(6,7-dihidro-5H-benzo[6,7]ciclohepta[1,2-c]piridazin-3-il)-N<sup>5</sup>-(3-fluoro-4-(4-(morfolin-4-il)piperidin-1-il)fenil)-1H-1,2,4-triazol-3,5-diamina;

25 1-(6,7-dihidro-5H-benzo[6,7]ciclohepta[1,2-c]piridazin-3-il)-N<sup>5</sup>-(4-(3,5-dimetilpiperazin-1-il)fenil)-1H-1,2,4-triazol-3,5-diamina;

30 1-(7-metil-6,7-dihidro-5H-benzo[2,3]azepino[4,5-c]piridazin-3-il)-N<sup>5</sup>-(4-(N-metilpiperazin-1-il)fenil)-1H-1,2,4-triazol-3,5-diamina;

1-(6,7-dihidro-5H-benzo[6,7]ciclohepta[1,2-c]piridazin-3-il)-N<sup>5</sup>-(4-((5-fluoroindolin-2-on-3-il)metil)fenil)-1H-1,2,4-triazol-3,5-diamina;

35 1-(6,7-dihidro-5H-benzo[6,7]ciclohepta[1,2-c]piridazin-3-il)-N<sup>5</sup>-(4-(4-pirrolidin-1-ilpiperidinil)fenil)-1H-1,2,4-triazol-3,5-diamina;

1-(6,7-dihidro-5H-benzo[6,7]ciclohepta[1,2-c]piridazin-3-il)-N<sup>5</sup>-(4-((4-pirrolidin-1-ilpiperidinil)metil)fenil)-1H-1,2,4-triazol-3,5-diamina;

40 1-(6,7-dihidro-5H-benzo[6,7]ciclohepta[1,2-c]piridazin-3-il)-N<sup>5</sup>-(4-((4-ciclopentilpiperazinil)metil)fenil)-1H-1,2,4-triazol-3,5-diamina;

1-(6,7-dihidro-5H-benzo[6,7]ciclohepta[1,2-c]piridazin-3-il)-N<sup>5</sup>-(4-((4-isopropilpiperazinil)metil)fenil)-1H-1,2,4-triazol-3,5-diamina;

45 1-(6,7-dihidro-5H-benzo[6,7]ciclohepta[1,2-c]piridazin-3-il)-N<sup>5</sup>-(3-fluoro-4-(4-N-metilpiperid-4-ilpiperazinil)fenil)-1H-1,2,4-triazol-3,5-diamina;

50 1-(6,7-dihidro-5H-benzo[6,7]ciclohepta[1,2-c]piridazin-3-il)-N<sup>5</sup>-(3-fluoro-4-(7-metil-2,7-diazaespiro[4.4]nonan-2-il)fenil)-1H-1,2,4-triazol-3,5-diamina;

1-(6,7-dihidro-5H-benzo[6,7]ciclohepta[1,2-c]piridazin-3-il)-N<sup>5</sup>-(3-fluoro-4-(3-pirrolidin-1-ilazetidil)fenil)-1H-1,2,4-triazol-3,5-diamina;

55 1-(6,7-dihidro-5H-benzo[6,7]ciclohepta[1,2-c]piridazin-3-il)-N<sup>5</sup>-(3-metil-4-(4-(N-metilpiperazin-4-il)piperidin-1-il)fenil)-1H-1,2,4-triazol-3,5-diamina;

1-(6,7-dihidro-5H-benzo[2,3]tiopino[4,5-c]piridazin-3-il)-N<sup>5</sup>-(4-(4-pirrolidin-1-ilpiperidinil)fenil)-1H-1,2,4-triazol-3,5-diamina;

60 1-(6,7-dihidro-5H-benzo[6,7]ciclohepta[1,2-c]piridazin-3-il)-N<sup>5</sup>-(3-fluoro-4-(3-pirrolidin-1-il)pirrolidin-1-il)fenil)-1H-1,2,4-triazol-3,5-diamina;

65 1-(6,7-dihidro-5H-benzo[6,7]ciclohepta[1,2-c]piridazin-3-il)-N<sup>5</sup>-(3-fluoro-4-(4-metilpiperazin-1-il)fenil)-1H-1,2,4-triazol-3,5-diamina; y

1-(6,7-dihidro-5H-benzo[6,7]ciclohepta[1,2-c]piridazin-3-il)-N<sup>5</sup>-(3-fluoro-4-(4-ciclopropilmetilpiperazin-1-il)fenil)-1H-1,2,4-triazol-3,5-diamina.

Otra realización es un compuesto de fórmula (Ib), tal como se describió anteriormente, en la que:

5 R<sup>1</sup>, R<sup>4</sup> y R<sup>5</sup> son cada uno independientemente hidrógeno;

R<sup>2</sup> es 6,7,8,9-tetrahidro-5H-benzo[7]anulen-2-ilo opcionalmente sustituido con uno o más sustituyentes seleccionados del grupo que consiste en alquilo, alquenilo, alquinilo, halo, haloalquilo, haloalquenilo, haloalquinilo, oxo, tioxo, ciano, nitro, arilo opcionalmente sustituido, aralquilo opcionalmente sustituido, aralquenilo opcionalmente sustituido, cicloalquilo opcionalmente sustituido, cicloalquilalquilo opcionalmente sustituido, cicloalquilalquenilo opcionalmente sustituido, heterociclilo opcionalmente sustituido, heterociclilalquilo opcionalmente sustituido, heterociclilalquenilo opcionalmente sustituido, heteroarilo opcionalmente sustituido, heteroarilalquilo opcionalmente sustituido, heteroarilalquenilo opcionalmente sustituido, -R<sup>13</sup>-OR<sup>12</sup>, -R<sup>13</sup>-OC(O)-R<sup>12</sup>, -R<sup>13</sup>-O-R<sup>14</sup>-N(R<sup>12</sup>)<sub>2</sub>, -R<sup>13</sup>-N(R<sup>12</sup>)-R<sup>14</sup>-N(R<sup>12</sup>)<sub>2</sub>, -R<sup>13</sup>-N(R<sup>12</sup>)<sub>2</sub>, -R<sup>13</sup>-C(O)R<sup>12</sup>, -R<sup>13</sup>-C(O)OR<sup>12</sup>, -R<sup>13</sup>-C(O)N(R<sup>12</sup>)<sub>2</sub>, -R<sup>13</sup>-C(O)N(R<sup>12</sup>)-R<sup>14</sup>-N(R<sup>12</sup>)R<sup>13</sup>, -R<sup>13</sup>-C(O)N(R<sup>12</sup>)-R<sup>14</sup>-OR<sup>12</sup>, -R<sup>13</sup>-N(R<sup>12</sup>)C(O)OR<sup>12</sup>, -R<sup>13</sup>-N(R<sup>12</sup>)C(O)R<sup>12</sup>, -R<sup>13</sup>-N(R<sup>12</sup>)S(O)<sub>t</sub>R<sup>12</sup> (en el que t es 1 ó 2), -R<sup>13</sup>-S(O)<sub>t</sub>OR<sup>12</sup> (en el que t es 1 ó 2), -R<sup>13</sup>-S(O)<sub>p</sub>R<sup>12</sup> (en el que p es 0, 1 ó 2) y -R<sup>13</sup>-S(O)<sub>i</sub>N(R<sup>12</sup>)<sub>2</sub> (en el que t es 1 ó 2);

R<sup>3</sup> es un heteroarilo policíclico que contiene más de 14 átomos de anillo seleccionado del grupo que consiste en 6,7-dihidro-5H-benzo[6,7]ciclohepta[1,2-c]piridazin-3-ilo, 6,7,8,9-tetrahidro-5H-ciclohepta[4,5]tieno[2,3-d]pirimidin-4-ilo, 6,7-dihidro-5H-benzo[6,7]ciclohepta[1,2-d]pirimidin-4-ilo, 6,7-dihidro-5H-benzo[2,3]azepino[4,5-c]piridazin-3-ilo, (Z)-dibenzo[b,f][1,4]tiazepin-11-ilo, 6,7-dihidro-5H-benzo[6,7]ciclohepta[4,5-c]piridazin-2-ilo, 6,7-dihidro-5H-benzo[2,3]oxepino[4,5-c]piridazin-3-ilo, espiro[cromeno[4,3-c]piridazin-5,1'-ciclopentan]-3-ilo, 6,8,9,10-tetrahidro-5H-espiro[cicloocta[b]piridin-7,2'-[1,3]dioxolan]-3-ilo, 5,6,8,9-tetrahidroespiro[benzo[7]anulen-7,2'-[1,3]dioxolan]-3-ilo, 5,7,8,9-tetrahidroespiro[ciclohepta[b]piridin-6,2'-[1,3]dioxolan]-3-ilo, 6,7-dihidro-5H-benzo[2,3]tiepino[4,5-c]piridazin-3-ilo, 6,7-dihidro-5H-benzo[6,7]ciclohepta[1,2-d]pirimidin-2-ilo, 5,6,8,9-tetrahidroespiro[ciclohepta[b]piridin-7,2'-[1,3]dioxolan]-3-ilo, 6,8,9,10-tetrahidro-5H-espiro[cicloocta[b]piridin-7,2'-[1,3]dioxan]-3-ilo y 6,7-dihidro-5H-benzo[6,7]ciclohepta[1,2-b]piridin-2-ilo, cada uno opcionalmente sustituido con uno o más sustituyentes seleccionados del grupo que consiste en oxo, tioxo, ciano, nitro, halo, haloalquilo, alquilo, cicloalquilo opcionalmente sustituido, cicloalquilalquilo opcionalmente sustituido, arilo opcionalmente sustituido, aralquilo opcionalmente sustituido, heteroarilo opcionalmente sustituido, heterociclilo opcionalmente sustituido, -R<sup>9</sup>-OR<sup>8</sup>, -R<sup>9</sup>-OC(O)-R<sup>8</sup>, -R<sup>9</sup>-N(R<sup>6</sup>)R<sup>7</sup>, -R<sup>9</sup>-C(O)R<sup>8</sup>, -R<sup>9</sup>-C(O)OR<sup>8</sup>, -R<sup>9</sup>-C(O)N(R<sup>6</sup>)R<sup>7</sup>, -R<sup>9</sup>-N(R<sup>6</sup>)C(O)OR<sup>8</sup>, -R<sup>9</sup>-N(R<sup>6</sup>)C(O)R<sup>8</sup>, -R<sup>9</sup>-N(R<sup>6</sup>)S(O)<sub>t</sub>R<sup>8</sup> (en el que t es 1 ó 2), -R<sup>9</sup>-S(O)<sub>t</sub>OR<sup>8</sup> (en el que t es 1 ó 2), -R<sup>9</sup>-S(O)<sub>p</sub>R<sup>8</sup> (en el que p es 0, 1 ó 2) y -R<sup>9</sup>-S(O)<sub>i</sub>N(R<sup>6</sup>)R<sup>7</sup> (en el que t es 1 ó 2);

cada R<sup>6</sup> y R<sup>7</sup> se selecciona independientemente del grupo que consiste en hidrógeno, alquilo, alquenilo, alquinilo, haloalquilo, hidroxialquilo, arilo opcionalmente sustituido, aralquilo opcionalmente sustituido, cicloalquilo opcionalmente sustituido, cicloalquilalquilo opcionalmente sustituido, heterociclilo opcionalmente sustituido, heterociclilalquilo opcionalmente sustituido, heteroarilo opcionalmente sustituido, heteroarilalquilo opcionalmente sustituido, -R<sup>10</sup>-OR<sup>8</sup>, -R<sup>10</sup>-CN, -R<sup>10</sup>-NO<sub>2</sub>, -R<sup>10</sup>-N(R<sup>6</sup>)<sub>2</sub>, -R<sup>10</sup>-C(O)OR<sup>8</sup> y -R<sup>10</sup>-C(O)N(R<sup>6</sup>)<sub>2</sub>, o cualquiera de R<sup>6</sup> y R<sup>7</sup>, junto con el nitrógeno común al que ambos están unidos, forman un N-heteroarilo opcionalmente sustituido o un N-heterociclilo opcionalmente sustituido;

cada R<sup>8</sup> se selecciona independientemente del grupo que consiste en hidrógeno, alquilo, alquenilo, alquinilo, haloalquilo, arilo opcionalmente sustituido, aralquilo opcionalmente sustituido, cicloalquilo opcionalmente sustituido, cicloalquilalquilo opcionalmente sustituido, heterociclilo opcionalmente sustituido, heterociclilalquilo opcionalmente sustituido, heteroarilo opcionalmente sustituido y heteroarilalquilo opcionalmente sustituido;

cada R<sup>9</sup> se selecciona independientemente del grupo que consiste en un enlace directo y una cadena de alquileo lineal o ramificada opcionalmente sustituida;

cada R<sup>10</sup> es una cadena de alquileo lineal o ramificada opcionalmente sustituida;

cada R<sup>12</sup> se selecciona independientemente del grupo que consiste en hidrógeno, alquilo, haloalquilo, cicloalquilo opcionalmente sustituido, cicloalquilalquilo opcionalmente sustituido, arilo opcionalmente sustituido, aralquilo opcionalmente sustituido, heterociclilo opcionalmente sustituido, heterociclilalquilo opcionalmente sustituido, heteroarilo opcionalmente sustituido y heteroarilalquilo opcionalmente sustituido, o dos R<sup>12</sup>, junto con el nitrógeno común al que ambos están unidos, forman un N-heterociclilo opcionalmente sustituido o un N-heteroarilo opcionalmente sustituido;

cada R<sup>13</sup> se selecciona independientemente del grupo que consiste en un enlace directo y una cadena de alquileo lineal o ramificada opcionalmente sustituida;

cada R<sup>14</sup> es una cadena de alquileo lineal o ramificada opcionalmente sustituida.

Otra realización es un compuesto de fórmula (Ib), tal como se describió anteriormente, seleccionado del grupo que

consiste en:

1-(6,7-dihidro-5H-benzo[6,7]ciclohepta[1,2-c]piridazin-3-il)-N<sup>5</sup>-(7-((biciclo[2.2.1]heptan-2-il)(metil)amino)-6,7,8,9-tetrahidro-5H-benzo[7]anulen-2-il)-1H-1,2,4-triazol-3,5-diamina; y

1-(6,7-dihidro-5H-benzo[6,7]ciclohepta[1-2-c]piridazin-3-il)-N'-(7-(S)-pirrolidin-1-il-6,7,8,9-tetrahidro-5H-benzo[7]anulen-2-il)-1H-1,2,4-triazol-3,5-diamina.

Otra realización es un compuesto de fórmula (Ib), tal como se describió anteriormente, en la que:

R<sup>1</sup>, R<sup>4</sup> y R<sup>5</sup> son cada uno independientemente hidrógeno;

R<sup>2</sup> es heteroarilo opcionalmente sustituido con uno o más sustituyentes seleccionados del grupo que consiste en alquilo, alqueno, alquino, halo, haloalquilo, haloalqueno, haloalquino, oxo, tioxo, ciano, nitro, arilo opcionalmente sustituido, aralquilo opcionalmente sustituido, aralqueno opcionalmente sustituido, aralquino opcionalmente sustituido, cicloalquilo opcionalmente sustituido, cicloalquilalquilo opcionalmente sustituido, cicloalquilalqueno opcionalmente sustituido, cicloalquilalquino opcionalmente sustituido, heterociclilo opcionalmente sustituido, heterocicilalquilo opcionalmente sustituido, heterocicilalqueno opcionalmente sustituido, heterocicilalquino opcionalmente sustituido, heteroarilo opcionalmente sustituido, heteroarilalquilo opcionalmente sustituido, heteroarilalqueno opcionalmente sustituido, heteroarilalquino opcionalmente sustituido, -R<sup>13</sup>-OR<sup>12</sup>, -R<sup>13</sup>-OC(O)-R<sup>12</sup>, -R<sup>13</sup>-O-R<sup>14</sup>-N(R<sup>12</sup>)<sub>2</sub>, -R<sup>13</sup>-N(R<sup>12</sup>)-R<sup>14</sup>-N(R<sup>12</sup>)<sub>2</sub>, -R<sup>13</sup>-N(R<sup>12</sup>)<sub>2</sub>, -R<sup>13</sup>-C(O)R<sup>12</sup>, -R<sup>13</sup>-C(O)OR<sup>12</sup>, -R<sup>13</sup>-C(O)N(R<sup>12</sup>)<sub>2</sub>, -R<sup>13</sup>-C(O)N(R<sup>12</sup>)-R<sup>14</sup>-N(R<sup>12</sup>)R<sup>13</sup>, -R<sup>13</sup>-C(O)N(R<sup>12</sup>)-R<sup>14</sup>-OR<sup>12</sup>, -R<sup>13</sup>-N(R<sup>12</sup>)C(O)OR<sup>12</sup>, -R<sup>13</sup>-N(R<sup>12</sup>)C(O)R<sup>12</sup>, -R<sup>13</sup>-N(R<sup>12</sup>)S(O)<sub>t</sub>R<sup>12</sup> (en el que t es 1 ó 2), -R<sup>13</sup>-S(O)<sub>i</sub>OR<sup>12</sup> (en el que t es 1 ó 2), -R<sup>13</sup>-S(O)<sub>p</sub>R<sup>12</sup> (en el que p es 0, 1 ó 2) y -R<sup>13</sup>-S(O)<sub>i</sub>N(R<sup>12</sup>)<sub>2</sub> (en el que t es 1 ó 2);

R<sup>3</sup> es un heteroarilo policíclico que contiene más de 14 átomos de anillo opcionalmente sustituido con uno o más sustituyentes seleccionados del grupo que consiste en oxo, tioxo, ciano, nitro, halo, haloalquilo, alquilo, cicloalquilo opcionalmente sustituido, cicloalquilalquilo opcionalmente sustituido, arilo opcionalmente sustituido, aralquilo opcionalmente sustituido, heteroarilo opcionalmente sustituido, heterociclilo opcionalmente sustituido, -R<sup>9</sup>-OR<sup>8</sup>, -R<sup>9</sup>-O-R<sup>10</sup>-OR<sup>8</sup>, -R<sup>9</sup>-O-R<sup>10</sup>-O-R<sup>10</sup>-OR<sup>8</sup>, -R<sup>9</sup>-O-R<sup>10</sup>-CN, -R<sup>9</sup>-O-R<sup>10</sup>-C(O)OR<sup>8</sup>, -R<sup>9</sup>-O-R<sup>10</sup>-C(O)N(R<sup>6</sup>)R<sup>7</sup>, -R<sup>9</sup>-O-R<sup>10</sup>-S(O)<sub>p</sub>R<sup>8</sup> (en el que p es 0, 1 ó 2), -R<sup>9</sup>-O-R<sup>10</sup>-N(R<sup>6</sup>)R<sup>7</sup>, -R<sup>9</sup>-O-R<sup>10</sup>-C(NR<sup>11</sup>)N(R<sup>11</sup>)H, -R<sup>9</sup>-OC(O)-R<sup>8</sup>, -R<sup>9</sup>-N(R<sup>6</sup>)R<sup>7</sup>, -R<sup>9</sup>-C(O)R<sup>8</sup>, -R<sup>9</sup>-C(O)OR<sup>8</sup>, -R<sup>9</sup>-C(O)N(R<sup>6</sup>)R<sup>7</sup>, -R<sup>9</sup>-N(R<sup>6</sup>)C(O)OR<sup>12</sup>, -R<sup>9</sup>-N(R<sup>6</sup>)C(O)R<sup>8</sup>, -R<sup>9</sup>-N(R<sup>6</sup>)S(O)<sub>t</sub>R<sup>8</sup> (en el que t es 1 ó 2), -R<sup>9</sup>-S(O)<sub>i</sub>OR<sup>8</sup> (en el que t es 1 ó 2), -R<sup>9</sup>-S(O)<sub>p</sub>R<sup>8</sup> (en el que p es 0, 1 ó 2) y -R<sup>9</sup>-S(O)<sub>i</sub>N(R<sup>6</sup>)R<sup>7</sup> (en el que t es 1 ó 2);

cada R<sup>6</sup> y R<sup>7</sup> se selecciona independientemente del grupo que consiste en hidrógeno, alquilo, alqueno, alquino, haloalquilo, hidroxialquilo, arilo opcionalmente sustituido, aralquilo opcionalmente sustituido, cicloalquilo opcionalmente sustituido, cicloalquilalquilo opcionalmente sustituido, heterociclilo opcionalmente sustituido, heterocicilalquilo opcionalmente sustituido, heteroarilo opcionalmente sustituido, heteroarilalquilo opcionalmente sustituido, -R<sup>10</sup>-OR<sup>8</sup>, -R<sup>10</sup>-CN, -R<sup>10</sup>-NO<sub>2</sub>, -R<sup>10</sup>-N(R<sup>8</sup>)<sub>2</sub>, -R<sup>10</sup>-C(O)OR<sup>8</sup> y -R<sup>10</sup>-C(O)N(R<sup>8</sup>)<sub>2</sub>, o cualquiera de R<sup>6</sup> y R<sup>7</sup>, junto con el nitrógeno común al que ambos están unidos, forman un N-heteroarilo opcionalmente sustituido o un N-heterociclilo opcionalmente sustituido;

cada R<sup>8</sup> se selecciona independientemente del grupo que consiste en hidrógeno, alquilo, alqueno, alquino, haloalquilo, arilo opcionalmente sustituido, aralquilo opcionalmente sustituido, cicloalquilo opcionalmente sustituido, cicloalquilalquilo opcionalmente sustituido, heterociclilo opcionalmente sustituido, heterocicilalquilo opcionalmente sustituido, heteroarilo opcionalmente sustituido y heteroarilalquilo opcionalmente sustituido;

cada R<sup>9</sup> se selecciona independientemente del grupo que consiste en un enlace directo y una cadena de alqueno lineal o ramificada opcionalmente sustituida;

cada R<sup>10</sup> es una cadena de alqueno lineal o ramificada opcionalmente sustituida;

cada R<sup>11</sup> se selecciona independientemente del grupo que consiste en hidrógeno, alquilo, ciano, nitro y -OR<sup>8</sup>;

cada R<sup>12</sup> se selecciona independientemente del grupo que consiste en hidrógeno, alquilo, haloalquilo, cicloalquilo opcionalmente sustituido, cicloalquilalquilo opcionalmente sustituido, arilo opcionalmente sustituido, aralquilo opcionalmente sustituido, heterociclilo opcionalmente sustituido, heterocicilalquilo opcionalmente sustituido, heteroarilo opcionalmente sustituido y heteroarilalquilo opcionalmente sustituido, o dos R<sup>12</sup>, junto con el nitrógeno común al que ambos están unidos, forman un N-heterociclilo opcionalmente sustituido o un N-heteroarilo opcionalmente sustituido;

cada R<sup>13</sup> se selecciona independientemente del grupo que consiste en un enlace directo y una cadena de alqueno lineal o ramificada opcionalmente sustituida; y

cada R<sup>14</sup> es una cadena de alqueno lineal o ramificada opcionalmente sustituida.

Otra realización es un compuesto de fórmula (Ib), tal como se describió anteriormente, en la que:

$R^1$ ,  $R^4$  y  $R^5$  son cada uno independientemente hidrógeno;

5  $R^2$  es heteroarilo seleccionado del grupo que consiste en piridinilo, pirimidinilo, 4,5-dihidro-1H-benzo[b]azepin-2(3H)-on-8-ilo, benzo[d]imidazolilo, 6,7,8,9-tetrahidro-5H-pirido[3,2-d]azepin-3-ilo, 6,7,8,9-tetrahidro-5H-pirido[3,2-c]azepin-3-ilo, 5,6,7,8-tetrahidro-1,6-naftiridin-3-ilo, 5,6,7,8-tetrahidroquinolin-3-ilo, 1,2,3,4-tetrahidroisoquinolin-7-ilo, 2,3,4,5-tetrahidrobenzo[b]oxepin-7-ilo, 3,4-dihidro-2H-benzo[b][1,4]dioxepin-7-ilo, benzo[d]oxazol-5-ilo, 3,4-dihidro-2H-benzo[b][1,4]oxazin-7-ilo, benzo[b]tiofenilo y 6,7,8,9-tetrahidro-5H-ciclohepta[b]piridin-3-ilo, cada uno opcionalmente  
10 sustituido con uno o más sustituyentes seleccionados del grupo que consiste en alquilo, alquenilo, alquinilo, halo, haloalquilo, haloalquenilo, haloalquinilo, oxo, tioxo, ciano, nitro, arilo opcionalmente sustituido, aralquilo opcionalmente sustituido, aralquenilo opcionalmente sustituido, cicloalquilo opcionalmente sustituido, cicloalquilalquilo opcionalmente sustituido, cicloalquilalquenilo opcionalmente sustituido, heterociclilo opcionalmente sustituido, heterociclilalquilo opcionalmente sustituido, heterociclilalquenilo opcionalmente sustituido, heteroarilo  
15 opcionalmente sustituido, heteroarilalquilo opcionalmente sustituido, heteroarilalquenilo opcionalmente sustituido,  $-R^{13}-OR^{12}$ ,  $-R^{13}-OC(O)-R^{12}$ ,  $-R^{13}-O-R^{14}-N(R^{12})_2$ ,  $-R^{13}-N(R^{12})-R^{14}-N(R^{12})_2$ ,  $-R^{13}-N(R^{12})_2$ ,  $-R^{13}-C(O)R^{12}$ ,  $-R^{13}-C(O)OR^{12}$ ,  $-R^{13}-C(O)N(R^{12})_2$ ,  $-R^{13}-C(O)N(R^{12})-R^{14}-N(R^{12})R^{13}$ ,  $-R^{13}-C(O)N(R^{12})R^{14}-OR^{12}$ ,  $-R^{13}-N(R^{12})C(O)OR^{12}$ ,  $-R^{13}-N(R^{12})C(O)R^{12}$ ,  $-R^{13}-N(R^{12})S(O)_tR^{12}$  (en el que t es 1 ó 2),  $-R^{13}-S(O)_tOR^{12}$  (en el que t es 1 ó 2),  $-R^{13}-S(O)_pR^{12}$  (en el que p es 0, 1 ó 2) y  $-R^{13}-S(O)_tN(R^{12})_2$  (en el que t es 1 ó 2);

20  $R^3$  es un heteroarilo policíclico que contiene más de 14 átomos de anillo seleccionado del grupo que consiste en 6,7-dihidro-5H-benzo[6,7]ciclohepta[1,2-c]piridazin-3-ilo, 6,7,8,9-tetrahidro-5H-ciclohepta[4,5]tieno[2,3-d]pirimidin-4-ilo, 6,7-dihidro-5H-benzo[6,7]ciclohepta[1,2-d]pirimidin-4-ilo, 6,7-dihidro-5H-benzo[2,3]azepino[4,5-c]piridazin-3-ilo, (Z)-dibenzo[b,f][1,4]tiazepin-11-ilo, 6,7-dihidro-5H-benzo[6,7]ciclohepta[4,5-c]piridazin-2-ilo, 6,7-dihidro-5H-benzo[2,3]oxepino[4,5-c]piridazin-3-ilo, espiro[cromeno[4,3-c]piridazin-5,1'-ciclopentan]-3-ilo, 6,8,9,10-tetrahidro-5H-espiro[cicloocta[b]piridin-7,2'-[1,3]dioxolan]-3-ilo, 5,6,8,9-tetrahidroespiro[benzo[7]anulen-7,2'-[1,3]dioxolan]-3-ilo, 5,7,8,9-tetrahidroespiro[ciclohepta[b]piridin-6,2'-[1,3]dioxolan]-3-ilo, 6,7-dihidro-5H-benzo[2,3]tiepino[4,5-c]piridazin-3-ilo, 6,7-dihidro-5H-benzo[6,7]ciclohepta[1,2-d]pirimidin-2-ilo, 5,6,8,9-tetrahidroespiro[ciclohepta[b]piridin-7,2'-[1,3]dioxolan]-3-ilo, 6,8,9,10-tetrahidro-5H-espiro[cicloocta[b]piridin-7,2'-[1,3]dioxan]-3-ilo y 6,7-dihidro-5H-benzo[6,7]ciclohepta[1,2-b]piridin-2-ilo, cada uno opcionalmente sustituido con uno o más sustituyentes  
25 seleccionados del grupo que consiste en oxo, tioxo, ciano, nitro, halo, haloalquilo, alquilo, cicloalquilo opcionalmente sustituido, cicloalquilalquilo opcionalmente sustituido, arilo opcionalmente sustituido, aralquilo opcionalmente sustituido, heteroarilo opcionalmente sustituido, heterociclilo opcionalmente sustituido,  $-R^9-OR^8$ ,  $-R^9-OC(O)-R^8$ ,  $-R^9-N(R^6)R^7$ ,  $-R^9-C(O)R^8$ ,  $-R^9-C(O)OR^8$ ,  $-R^9-C(O)N(R^6)R^7$ ,  $-R^9-N(R^6)C(O)OR^{12}$ ,  $-R^9-N(R^6)C(O)R^8$ ,  $-R^9-N(R^6)S(O)_tR^8$  (en el que t es 1 ó 2),  $-R^9-S(O)_tOR^8$  (en el que t es 1 ó 2),  $-R^9-S(O)_pR^8$  (en el que p es 0, 1 ó 2) y  $-R^9-S(O)_tN(R^6)R^7$  (en el que t es 1 ó 2);

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

40 cada  $R^8$  se selecciona independientemente del grupo que consiste en hidrógeno, alquilo, alquenilo, alquinilo, haloalquilo, arilo opcionalmente sustituido, aralquilo opcionalmente sustituido, cicloalquilo opcionalmente sustituido, cicloalquilalquilo opcionalmente sustituido, heterociclilo opcionalmente sustituido, heterociclilalquilo opcionalmente sustituido, heteroarilo  
45 opcionalmente sustituido y heteroarilalquilo opcionalmente sustituido;

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

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

60 cada  $R^{12}$  se selecciona independientemente del grupo que consiste en hidrógeno, alquilo, haloalquilo, cicloalquilo opcionalmente sustituido, cicloalquilalquilo opcionalmente sustituido, arilo opcionalmente sustituido, aralquilo  
65 opcionalmente sustituido, heterociclilo opcionalmente sustituido, heterociclilalquilo opcionalmente sustituido, heteroarilo opcionalmente sustituido y heteroarilalquilo opcionalmente sustituido, o dos  $R^{12}$ , junto con el nitrógeno común al que ambos están unidos, forman un N-heterociclilo opcionalmente sustituido o un N-heteroarilo opcionalmente sustituido;

65 cada  $R^{13}$  se selecciona independientemente del grupo que consiste en un enlace directo y una cadena de alquileo lineal o ramificada opcionalmente sustituida; y

cada  $R^{14}$  es una cadena de alquileo lineal o ramificada opcionalmente sustituida.

Otra realización es un compuesto de fórmula (Ib), tal como se describió anteriormente, seleccionado del grupo que consiste en:

- 5 1-(6,7-dihidro-5H-benzo[6,7]ciclohepta[1,2-c]piridazin-3-il)-N<sup>5</sup>-(6-(4-(pirrolidin-1-il)piperidin-1-il)-5-metilpiridin-3-il)-1H-1,2,4-triazol-3,5-diamina;
- 1-(6,7-dihidro-5H-benzo[6,7]ciclohepta[1,2-c]piridazin-3-il)-N<sup>5</sup>-(4-(3,5-dimetilpiperazin-1-il)fenil)-1H-1,2,4-triazol-3,5-diamina;
- 10 1-(6,7-dihidro-5H-benzo[6,7]ciclohepta[1,2-c]piridazin-3-il)-N<sup>5</sup>-(1,2,3,4-tetrahidroisoquinolin-7-il)-1H-1,2,4-triazol-3,5-diamina; y
- 15 1-(6,7-dihidro-5H-benzo[6,7]ciclohepta[1,2-c]piridazin-3-il)-N<sup>5</sup>-(2-(1-metilpiperidin-4-il)-1,2,3,4-tetrahidroisoquinolin-7-il)-1H-1,2,4-triazol-3,5-diamina.

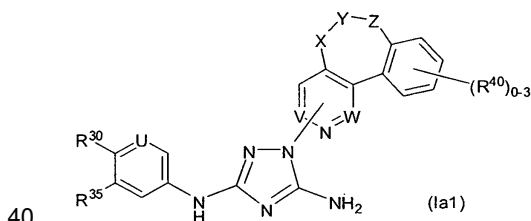
De los heteroarilos para R<sup>2</sup> y R<sup>3</sup>, se seleccionan realizaciones preferidas del grupo que consiste en piridinilo, pirimidinilo, 4,5-dihidro-1H-benzo[b]azepin-2(3H)-on-8-ilo, benzo[d]imidazolilo, 6,7,8,9-tetrahidro-5H-pirido[3,2-d]azepin-3-ilo, 6,7,8,9-tetrahidro-5H-pirido[3,2-c]azepin-3-ilo, 5,6,7,8-tetrahidro-1,6-naftiridin-3-ilo, 5,6,7,8-tetrahidroquinolin-3-ilo, 1,2,3,4-tetrahidroisoquinolin-7-ilo, 2,3,4,5-tetrahidrobenzo[b]oxepin-7-ilo, 3,4-dihidro-2H-benzo[b][1,4]dioxepin-7-ilo, benzo[d]oxazol-5-ilo, 3,4-dihidro-2H-benzo[b][1,4]oxazin-7-ilo, benzo[b]tiofenilo, tieno[3,2-d]pirimidinilo y 6,7,8,9-tetrahidro-5H-ciclohepta[b]piridin-3-ilo, cada uno opcionalmente sustituido tal como se describió en el presente documento.

25 De los heteroarilos policíclicos que contienen más de 14 átomos de anillo para R<sup>2</sup> y R<sup>3</sup>, se seleccionan realizaciones preferidas del grupo que consiste en 6,7-dihidro-5H-benzo[6,7]ciclohepta[1,2-c]piridazin-3-ilo, 6,7,8,9-tetrahidro-5H-ciclohepta[4,5]tieno[2,3-d]pirimidin-4-ilo, 6,7-dihidro-5H-benzo[6,7]ciclohepta[1,2-d]pirimidin-4-ilo, 6,7-dihidro-5H-benzo[2,3]azepino[4,5-c]piridazin-3-ilo, (Z)-dibenzo[b,f][1,4]tiapiazepin-11-ilo, 6,7-dihidro-5H-benzo[6,7]ciclohepta[4,5-c]piridazin-2-ilo, 6,7-dihidro-5H-benzo[2,3]oxepino[4,5-c]piridazin-3-ilo, espiro[cromeno[4,3-c]piridazin-5,1'-ciclopentan]-3-ilo, 6,8,9,10-tetrahidro-5H-espiro[cicloocta[b]piridin-7,2'-[1,3]dioxolan]-3-ilo, 5,6,8,9-tetrahidroespiro[benzo[7]anulen-7,2'-[1,3]dioxolan]-3-ilo, 5,7,8,9-tetrahidroespiro[ciclohepta[b]piridin-6,2'-[1,3]dioxolan]-3-ilo, 6,7-dihidro-5H-benzo[2,3]tiapino[4,5-c]piridazin-3-ilo, 6,7-dihidro-5H-benzo[6,7]ciclohepta[1,2-d]pirimidin-2-ilo, 5,6,8,9-tetrahidroespiro[ciclohepta[b]piridin-7,2'-[1,3]dioxolan]-3-ilo, 6,8,9,10-tetrahidro-5H-espiro[cicloocta[b]piridin-7,2'-[1,3]dioxan]-3-ilo y 6,7-dihidro-5H-benzo[6,7]ciclohepta[1,2-b]piridin-2-ilo, cada uno

30

35 opcionalmente sustituido tal como se describió en el presente documento para heteroarilos policíclicos que contienen más de 14 átomos de anillo.

En otra realización de la invención, los compuestos son según la fórmula (Ia1):



en la que:

- 45 U es N o CR<sup>25</sup>;
- V y W se seleccionan cada uno independientemente de N y CH, en la que el N1 del triazol puede conectarse al C de V, W o al CH representado en el anillo que contiene V y W;
- 50 X, Y y Z se seleccionan cada uno independientemente de C(R<sup>26</sup>)<sub>2</sub>, NR, O y S; siempre que no haya heteroátomos contiguos en la cadena de átomos X, Y, Z;

55 cada uno de R<sup>25</sup>, R<sup>26</sup>, R<sup>30</sup>, R<sup>35</sup> y R<sup>40</sup> se selecciona del grupo que consiste en hidrógeno, ciano, nitro, halo, haloalquilo, opcionalmente sustituido alquilo, cicloalquilo opcionalmente sustituido, heterociclilo opcionalmente sustituido, -R<sup>9</sup>-OR<sup>8</sup>, -R<sup>9</sup>-O-R<sup>10</sup>-OR<sup>8</sup>, -R<sup>9</sup>-O-R<sup>10</sup>-O-R<sup>10</sup>-OR<sup>8</sup>, -R<sup>9</sup>-O-R<sup>10</sup>-CN, -R<sup>9</sup>-O-R<sup>10</sup>-C(O)OR<sup>8</sup>, -R<sup>9</sup>-O-R<sup>10</sup>-C(O)N(R<sup>6</sup>)R<sup>7</sup>, -R<sup>9</sup>-O-R<sup>10</sup>-S(O)<sub>p</sub>R<sup>8</sup> (en el que p es 0, 1 ó 2), -R<sup>9</sup>-O-R<sup>10</sup>-N(R<sup>6</sup>)R<sup>7</sup>, -R<sup>9</sup>-O-R<sup>10</sup>-C(NR<sup>11</sup>)N(R<sup>11</sup>)H, -R<sup>9</sup>-OC(O)-R<sup>8</sup>, -R<sup>9</sup>-N(R<sup>6</sup>)R<sup>7</sup>, -R<sup>9</sup>-C(O)R<sup>8</sup>, -R<sup>9</sup>-C(O)OR<sup>8</sup>, -R<sup>9</sup>-C(O)N(R<sup>6</sup>)R<sup>7</sup>, -R<sup>9</sup>-N(R<sup>6</sup>)C(O)OR<sup>8</sup>, -R<sup>9</sup>-N(R<sup>6</sup>)C(O)R<sup>8</sup>, -R<sup>9</sup>-N(R<sup>6</sup>)S(O)<sub>p</sub>R<sup>8</sup> (en el que t es 1 ó 2), -R<sup>9</sup>-S(O)<sub>p</sub>OR<sup>8</sup> (en el que t es 1 ó 2), -R<sup>9</sup>-S(O)<sub>p</sub>R<sup>8</sup> (en el que p es 0, 1 ó 2) y -R<sup>9</sup>-S(O)<sub>p</sub>N(R<sup>6</sup>)R<sup>7</sup> (en el que t es 1 ó 2); cada R<sup>6</sup> y R<sup>7</sup> se selecciona independientemente del grupo que consiste en hidrógeno, alquilo, alquenilo, alquinilo, haloalquilo, haloalquenilo, haloalquinilo, hidroxialquilo, arilo opcionalmente

- sustituido, aralquilo opcionalmente sustituido, aralqueno opcionalmente sustituido, aralquino opcionalmente sustituido, cicloalquilo opcionalmente sustituido, cicloalquilalquilo opcionalmente sustituido, cicloalquilalqueno opcionalmente sustituido, cicloalquilalquino opcionalmente sustituido, heterociclilo opcionalmente sustituido, heterocicilalquilo opcionalmente sustituido, heterocicilalqueno opcionalmente sustituido, heterocicilalquino
- 5 opcionalmente sustituido, heteroarilo opcionalmente sustituido, heteroarilalquilo opcionalmente sustituido, heteroarilalqueno opcionalmente sustituido, heteroarilalquino opcionalmente sustituido,  $-R^{10}-OR^8$ ,  $-R^{10}-CN$ ,  $-R^{10}-NO_2$ ,  $-R^{10}-N(R^8)_2$ ,  $-R^{10}-C(O)OR^8$  y  $-R^{10}-C(O)N(R^8)_2$ , o cualquiera de  $R^6$  y  $R^7$ , junto con el nitrógeno común al que ambos están unidos, forman un N-heteroarilo opcionalmente sustituido o un N-heterociclilo opcionalmente sustituido;
- 10 cada  $R^8$  se selecciona independientemente del grupo que consiste en hidrógeno, alquilo, alqueno, alquino, haloalquilo, haloalqueno, haloalquino, arilo opcionalmente sustituido, aralquilo opcionalmente sustituido, aralqueno opcionalmente sustituido, aralquino opcionalmente sustituido, cicloalquilo opcionalmente sustituido, cicloalquilalquilo opcionalmente sustituido, cicloalquilalqueno opcionalmente sustituido, cicloalquilalquino
- 15 opcionalmente sustituido, heterociclilo opcionalmente sustituido, heterocicilalquilo opcionalmente sustituido, heterocicilalqueno opcionalmente sustituido, heterocicilalquino opcionalmente sustituido, heteroarilalquilo opcionalmente sustituido, heteroarilalqueno opcionalmente sustituido y heteroarilalquino opcionalmente sustituido;
- 20 cada  $R^9$  se selecciona independientemente del grupo que consiste en un enlace directo, una cadena de alqueno lineal o ramificada opcionalmente sustituida, una cadena de alqueno lineal o ramificada opcionalmente sustituida y una cadena de alquino lineal o ramificada opcionalmente sustituida;
- 25 cada  $R^{10}$  se selecciona independientemente del grupo que consiste en una cadena de alqueno lineal o ramificada opcionalmente sustituida, una cadena de alqueno lineal o ramificada opcionalmente sustituida y una cadena de alquino lineal o ramificada opcionalmente sustituida;
- 30 cada  $R^{11}$  se selecciona independientemente del grupo que consiste en hidrógeno, alquilo, ciano, nitro y  $-OR^8$ ;
- 35 dos de  $R^{26}$  en el mismo carbono pueden formar oxo o tioxo;
- 40  $R^{30}$  y  $R^{35}$  pueden combinarse, junto con los átomos a los que están unidos, para formar un alqueno  $C_{3-5}$  opcionalmente sustituido en el que uno o dos de los carbonos del alqueno están opcionalmente sustituidos con O,  $S(O)_{0-2}$  o  $N(R^{26})$ .
- 45 De los diversos aspectos de las composiciones farmacéuticas de la invención que comprenden un excipiente farmacéuticamente aceptable y un compuesto de fórmula (I), tal como se expone anteriormente en el sumario de la invención, se prefieren determinadas realizaciones.
- 50 Una realización de estas composiciones farmacéuticas es en la que el compuesto de fórmula (I) en éstas se selecciona de una realización cualquiera del compuesto de fórmula (Ia), tal como se expuso anteriormente, o de cualquier combinación de realizaciones del compuesto de fórmula (Ia), tal como se expuso anteriormente, o el compuesto de fórmula (I) en éstas se selecciona de una realización cualquiera del compuesto de fórmula (Ib), tal como se expuso anteriormente, o de cualquier combinación de realizaciones del compuesto de fórmula (Ib), tal como se expuso anteriormente.
- 55 De los diversos aspectos de compuestos de fórmula (I) para su uso en el tratamiento de una enfermedad o un estado asociados con la actividad de Axl en un mamífero, se prefieren determinadas realizaciones.
- 60 Una realización de estos usos es el uso en el que la enfermedad o el estado se selecciona del grupo que consiste en artritis reumatoide, enfermedad vascular, lesión vascular, psoriasis, deterioro visual debido a degeneración macular, retinopatía diabética, retinopatía de prematuro, enfermedad renal, osteoartritis y cataratas.
- 65 Una realización de estos usos es el uso en el que una manifestación de la enfermedad o el estado es la formación de tumor sólido en dicho mamífero.
- Una realización de estos usos es el uso en el que la enfermedad o el estado se selecciona del grupo que consiste en carcinoma de mama, carcinoma renal, carcinoma endometrial, carcinoma de ovario, carcinoma de tiroides, carcinoma de pulmón de células no pequeñas y melanoma uveal.
- Una realización de estos usos es el uso en el que una manifestación de la enfermedad o el estado es la formación de tumor líquido en dicho mamífero.
- Una realización de estos métodos es el método en el que la enfermedad o el estado es leucemia o linfoma mieloide.
- Una realización de estos usos es el uso en el que la enfermedad o el estado es endometriosis.

Una realización de estos usos es el uso en el que los compuestos de fórmula (I) utilizados en éste se selecciona de una realización cualquiera del compuesto de fórmula (Ia), tal como se expuso anteriormente, o de cualquier combinación de realizaciones del compuesto de fórmula (Ia), tal como se expuso anteriormente, o el compuesto de fórmula (I) en éste se selecciona de una realización cualquiera del compuesto de fórmula (Ib), tal como se expuso anteriormente, o de cualquier combinación de realizaciones del compuesto de fórmula (Ib), tal como se expuso anteriormente.

Otra realización de la invención son las composiciones farmacéuticas de la invención, tal como se expone anteriormente en el sumario de la invención, para su uso en el tratamiento de una enfermedad o un estado asociados con actividad de Axl en la que la enfermedad o el estado se selecciona del grupo que consiste en artritis reumatoide, enfermedad/lesión vascular (incluyendo pero sin limitarse a reestenosis, aterosclerosis y trombosis), psoriasis, deterioro visual debido a degeneración macular, retinopatía diabética o retinopatía de prematuro, enfermedad renal (incluyendo pero sin limitarse a glomerulonefritis, nefropatía diabética y rechazo de trasplante renal), osteoartritis y cataratas.

Otra realización de la invención son las composiciones farmacéuticas de la invención, tal como se expone anteriormente en el sumario de la invención, para su uso en el tratamiento de una enfermedad o un estado asociados con actividad de Axl en la que la enfermedad o el estado se selecciona del grupo que consiste en carcinoma de mama, carcinoma renal, carcinoma endometrial, carcinoma de ovario, carcinoma de tiroides, carcinoma de pulmón de células no pequeñas, melanoma uveal, leucemia y linfoma mielóide.

Otra realización de la invención son las composiciones farmacéuticas de la invención, tal como se expone anteriormente en el sumario de la invención, para su uso en el tratamiento de una enfermedad o un estado asociados con actividad de Axl en la que la enfermedad o el estado es endometriosis.

Realizaciones específicas de la invención se describen en más detalle en las siguientes secciones.

#### UTILIDAD Y PRUEBAS DE LOS COMPUESTOS DE LA INVENCÓN

Recientemente se identificó el RTK oncógeno, Axl, usando un protocolo de selección genética funcional basada en retrovirales, como un regulador de la migración haptotáctica, que es un acontecimiento clave en la angiogénesis. La inhibición de Axl mediante el silenciamiento mediado por ARNi bloqueó la migración, proliferación y la formación de túbulos in vitro de células endoteliales. Estas observaciones, que se dieron a conocer en la Reunión general de la Asociación americana de investigación del cáncer (American Association Cancer Research General Meeting), del 16-20 de abril de 2005, Anaheim, California, y El 7<sup>a</sup> Simposio anual de agentes antiangiogénicos (7th Annual Symposium on Anti-Angiogenic Agents), 10-13 de febrero de 2005, San Diego, California; (Requirement for The Receptor Tyrosine Kinase Axl in Angiogenesis and Tumor Growth, Holland, S.J. Powell, M.J., Franci, C., Chan, E., Frieri, A.M., Atchison, R., Xu, W., McLaughlin, J., Swift, S.E., Pali, E., Yam, G., Wong, S., Xu, X., Hu, Y., Lasaga, J., Shen, M., Yu, S., Daniel, R., Hitoshi, Y., Bogenberger, J., Nor, J.E., Payan, D.G y Lorens, J.B), se confirmaron mediante un estudio in vivo que demostró que el silenciamiento de Axl mediado por ARNi-hp, estable afectó a la formación de vasos sanguíneos humanos funcionales en un modelo de ratón de angiogénesis humana. Estas observaciones se publicaron en una revista revisada por expertos (Holland SJ, Powell MJ, Franci C, Chan EW, Frieri 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 dan a conocer en la solicitud de patente publicada estadounidense 2005/0118604 y la solicitud de patente europea 1 563 094, cuyas divulgaciones se incorporan en su totalidad como referencia. La señalización de Axl, por tanto, afecta a múltiples funciones que se requieren para la neovascularización in vitro, y regula la angiogénesis in vivo. La regulación de estos procesos pro-angiogénicos requirió la actividad catalítica de Axl. Por tanto, la estimulación angiogénica mediada por Axl será tratable mediante la modulación mediante un inhibidor de molécula pequeña de la actividad catalítica de Axl.

Por consiguiente, los compuestos de la invención son inhibidores de molécula pequeña de la actividad catalítica de Axl, y por tanto son útiles en el tratamiento de enfermedades y estados que están asociados con la actividad catalítica de Axl incluyendo las enfermedades y estados que se caracterizan por angiogénesis y/o proliferación celular. En particular, los compuestos de la invención y las composiciones farmacéuticas de la invención son útiles en el tratamiento de enfermedades y estados que se alivian mediante la modulación de la actividad de Axl. Para los fines de esta invención, las enfermedades y los estados que se alivian mediante la "modulación de la actividad de Axl" incluyen enfermedades y estados que se alivian mediante una disminución en la actividad de Axl y enfermedades y estados que se alivian mediante un aumento de la actividad de Axl. Preferiblemente tales enfermedades y estados se alivian mediante una disminución de la actividad de Axl. Las enfermedades y los estados que se alivian mediante la modulación de la actividad de Axl incluyen, pero no se limitan a, tumores sólidos, que incluyen, pero no se limitan a, de mama, renales, endometriales, ováricos, de tiroides, y carcinoma de pulmón de células no pequeñas, melanoma, carcinoma de próstata, sarcoma, cáncer gástrico y melanoma uveal; tumores líquidos, que incluyen pero no se limitan a, leucemias (particularmente leucemias mieloides) y linfomas; endometriosis, enfermedad/lesión vascular (que incluyen pero no se limitan a reestenosis, aterosclerosis y

trombosis), psoriasis; deterioro visual debido a degeneración macular; retinopatía diabética y retinopatía de prematuro; enfermedad renal (que incluyen pero no se limitan a glomerulonefritis, nefropatía diabética y rechazo de trasplante renal), artritis reumatoide; osteoartritis, osteoporosis y cataratas.

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

15 Los siguientes modelos animales proporcionan orientación a un experto habitual en la técnica para someter a prueba los compuestos de la invención para su uso en el tratamiento de la enfermedad o el estado indicado.

Los compuestos de la invención pueden someterse a prueba para su uso en el tratamiento de leucemias y linfomas sometiendo a prueba los compuestos en el xenoinjerto de modelo de ratón SCID usando líneas celulares de cáncer que expresan Axl humana que incluyen, pero no se limitan a, HeLa, MDA-MB-231, SK-OV-3, OVCAR-8, DU145,  
20 H1299, ACHN, A498 y Caki-1.

Los compuestos de la invención pueden someterse a prueba para su uso en el tratamiento de leucemias en el xenoinjerto en el modelo de ratón SCID o nu/nu usando líneas celulares de leucemia AML y CML que expresan Axl humana.  
25

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

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

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

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

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

55 Los compuestos de la invención pueden someterse a prueba para su uso en el tratamiento de psoriasis usando el modelo de ratón SCID o el modelo de piel humana de psoriasis (véase Nickoloff, B.J. et 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).

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



84, Epub 14 de febrero de 2003).

Los compuestos de la invención pueden someterse a prueba para su uso en el tratamiento de retinopatía de prematuro en el modelo de retinopatía de prematuro de ratón (véase Smith, L.E. et al., "Oxygen-induced retinopathy in the mouse", *Invest. Ophthalmol. Vis. Sci.* (1994), vol. 35, n.º 1, págs. 101-11).

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

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

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

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

Los compuestos de la invención pueden someterse a prueba para su uso en el tratamiento de osteoporosis usando el modelo de rata ovariectomizada (véase Wronski, T.J. et al., "Endocrine and pharmacological suppressors of bone turnover protect against osteopenia in ovariectomized rats", *Endocrinology* (1989), vol. 125, n.º 2, págs. 810-6) o el modelo de ratón ovariectomizado (véase Alexander, J.M. et al., "Human parathyroid hormone 1-34 reverses bone loss in ovariectomized mice", *J Bone Miner Res.* (2001), vol. 16, n.º 9, págs. 1665-73; 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 pueden someterse a prueba para su uso en el tratamiento de cataratas usando el modelo inducido por H<sub>2</sub>O<sub>2</sub> (véase Kadoya, K. et al., "Role of calpain in hydrogen peroxide induced cataract", *Curr. Eye Res.* (1993), vol. 12, n.º 4, págs. 341-6) o el modelo de ratón Emory (véase Sheets, N.L. et al., "Cataract- and lens-specific upregulation of ARK receptor tyrosine kinase in Emory mouse cataract", *Invest. Ophthalmol. Vis. Sci.* (2002), vol. 43, n.º 6, págs. 1870-5).

#### COMPOSICIONES FARMACÉUTICAS DE LA INVENCION Y ADMINISTRACION

La administración de los compuestos de la invención, o sus sales farmacéuticamente aceptables, en forma pura o en una composición farmacéutica apropiada, puede llevarse a cabo mediante cualquiera de los modos aceptados de administración de agentes para cubrir utilidades similares. Las composiciones farmacéuticas de la invención pueden prepararse combinando un compuesto de la invención con un portador, diluyente o excipiente farmacéuticamente aceptable apropiado, y pueden formularse para dar preparaciones en formas sólida, semisólida, líquida o gaseosa, tales como comprimidos, cápsulas, polvos, gránulos, pomadas, disoluciones, supositorios, inyecciones, inhalantes, geles, microesferas y aerosoles. Las vías de administración típicas de tales composiciones farmacéuticas incluyen, sin limitación, oral, tópica, transdérmica, inhalación, parenteral, sublingual, bucal, rectal, vaginal e intranasal. El término parenteral tal como se usa en el presente documento incluye inyecciones subcutáneas, inyección intravenosa, intramuscular, intraesternal o técnicas de infusión. Las composiciones farmacéuticas de la invención se formulan para permitir que los principios activos contenidos en éstas estén biodisponibles tras la administración de la composición a un paciente. Las composiciones que se administrarán a un sujeto o paciente toman la forma de una o más unidades de dosificación, en las que por ejemplo, un comprimido puede ser una unidad de dosificación individual, y un envase de un compuesto de la invención en forma de aerosol puede contener una pluralidad de unidades de dosificación. Los métodos actuales de preparación de tales formas farmacéuticas se conocen, o serán evidentes, para los expertos en esta técnica; por ejemplo, véase Remington: *The Science and Practice of Pharmacy*, 20ª edición (Philadelphia College of Pharmacy and Science, 2000). La composición que va a administrarse contendrá, en cualquier momento, una cantidad terapéuticamente eficaz de un compuesto de la invención, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, para el tratamiento de una enfermedad o un estado de interés según las enseñanzas de esta invención.

Una composición farmacéutica de la invención puede estar en forma de un sólido o un líquido. En un aspecto, el/los portador(es) están particulados, de manera que las composiciones están, por ejemplo, en forma de comprimido o polvo. El/los portador(es) pueden ser líquidos, siendo las composiciones, por ejemplo, un aceite oral, líquido inyectable o un aerosol, que es útil en, por ejemplo, la administración inhaladora.

Cuando se prevé para la administración oral, la composición farmacéutica está preferiblemente en forma o bien

sólida o bien líquida, en las que se incluyen formas semisólidas, semilíquidas, de suspensión y gel dentro de las formas consideradas en el presente documento como o bien sólidas o bien líquidas.

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

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

15 La composición farmacéutica puede estar en forma de un líquido, por ejemplo, un elixir, un jarabe, una disolución, una emulsión o una suspensión. El líquido puede ser para la administración oral o para la administración mediante inyección, como dos ejemplos. Cuando se prevé para la administración oral, la composición preferida contiene, además de los presentes compuestos, uno o más de un agente edulcorante, conservantes, tinte/colorante y potenciador del aroma. En una composición prevista para administrarse mediante inyección, pueden incluirse uno o más de un tensioactivo, conservante, agente humectante, agente dispersante, agente de suspensión, tampón, estabilizante y agente isotónico.

20 Las composiciones farmacéuticas líquidas de la invención, o bien si son disoluciones, o bien suspensiones o bien otra forma similar, pueden incluir uno o más de los siguientes adyuvantes: diluyentes estériles tales como agua para inyección, solución salina, preferiblemente solución salina fisiológica, solución de Ringer, cloruro de sodio isotónico, aceites fijos tales como mono o diglicéridos sintéticos que pueden servir como el disolvente o el medio de suspensión, polietilenglicoles, glicerina, propilenglicol u otros disolventes; agentes antibacterianos tales como alcohol bencílico o metilparabeno; antioxidantes tales como ácido ascórbico o bisulfito de sodio; agentes quelantes tales como ácido etilendiaminotetraacético; tampones tales como acetatos, citratos o fosfatos y agentes para el ajuste de la tonicidad tal como cloruro de sodio o dextrosa. La preparación parenteral puede encerrarse en ampollas, jeringuillas desechables o viales de dosis múltiples compuestos por vidrio o plástico. La solución salina fisiológica es un adyuvante preferido. Una composición farmacéutica inyectable es preferiblemente estéril.

25 Una composición farmacéutica líquida de la invención prevista para la administración o bien parenteral o bien oral debe contener una cantidad de un compuesto de la invención de manera que se obtendrá una dosificación adecuada. Normalmente, esta cantidad es al menos el 0,01% de un compuesto de la invención en la composición. Cuando se prevé para la administración oral, esta cantidad puede variarse para estar entre el 0,1 y aproximadamente el 70% del peso de la composición. Las composiciones farmacéuticas orales contienen entre aproximadamente el 4% y aproximadamente el 75% del compuesto de la invención. Las composiciones farmacéuticas preferidas y preparaciones según la presente invención se preparan de modo que una unidad de dosificación parenteral contenga entre el 0,01 y el 10% en peso del compuesto antes de la dilución de la invención.

30 La composición farmacéutica de la invención puede estar prevista para la administración tópica, en cuyo caso el portador puede comprender adecuadamente una base de disolución, emulsión, pomada o gel. La base, por ejemplo, puede comprender uno o más de los siguientes: vaselina, lanolina, polietilenglicoles, cera de abejas, aceite mineral, diluyentes tales como agua y alcohol, y emulsionantes y estabilizantes. Agentes espesantes pueden estar presentes en una composición farmacéutica para la administración tópica. Si se prevé para la administración transdérmica, la composición puede incluir un parche transdérmico o un dispositivo de iontoforesis. Las formulaciones tópicas pueden contener una concentración del compuesto de la invención de desde aproximadamente el 0,1 hasta aproximadamente el 10% p/v (peso por volumen unitario).

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

40 La composición farmacéutica de la invención puede incluir diversos materiales, que modifican la forma física de una unidad de dosificación sólida o líquida. Por ejemplo, la composición puede incluir materiales que forman una vaina de recubrimiento alrededor de los principios activos. Los materiales que forman la vaina de recubrimiento son normalmente inertes, y pueden seleccionarse de, por ejemplo, azúcar, laca y otros agentes de recubrimiento entérico. Alternativamente, los principios activos pueden estar revestidos de una cápsula de gelatina.

45 La composición farmacéutica de la invención en forma sólida o líquida puede incluir un agente que se une al compuesto de la invención y de esa manera ayuda a la administración del compuesto. Los agentes adecuados que

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

La composición farmacéutica de la invención puede consistir en unidades de dosificación que pueden administrarse como un aerosol. El término aerosol se usa para indicar una variedad de sistemas que oscilan entre los de naturaleza coloidal y sistemas que consisten en recipientes presurizados. La administración puede ser mediante un gas licuado o comprimido o mediante un sistema de bomba adecuado que dispensa los principios activos. Los aerosoles de los compuestos de la invención pueden administrarse en sistemas de una sola fase, bifásicos o trifásicos con el fin de administrar el/los principio(s) activo(s). La administración del aerosol incluye el envase, activadores, válvulas, subenvases, y similares necesarios, que juntos pueden formar un kit. Un experto habitual en la técnica, sin necesidad de experimentación puede determinar los aerosoles preferidos.

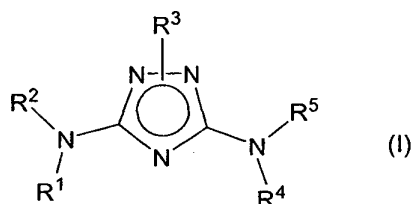
Las composiciones farmacéuticas de la invención pueden prepararse mediante metodología bien conocida en la técnica farmacéutica. Por ejemplo, una composición farmacéutica prevista para administrarse mediante inyección puede prepararse combinando un compuesto de la invención con agua destilada, estéril, para formar una disolución. Puede añadirse un tensioactivo para facilitar la formación de una disolución o suspensión homogénea. Los tensioactivos son compuestos que interaccionan no covalentemente con el compuesto de la invención para facilitar la disolución o suspensión homogénea del compuesto en el sistema de administración acuoso.

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

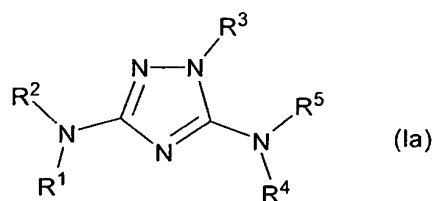
Los compuestos de la invención, o sales farmacéuticamente aceptables de los mismos, también pueden administrarse simultáneamente con, antes de, o tras la administración de uno o más agentes terapéuticos distintos. Tal terapia de combinación incluye la administración de una formulación de dosificación farmacéutica individual que contiene un compuesto de la invención y uno o más agentes activos adicionales, así como la administración del compuesto de la invención y cada agente activo en su propia formulación de dosificación farmacéutica separada. Por ejemplo, un compuesto de la invención y el otro agente activo pueden administrarse al paciente juntos en una composición de dosificación oral individual tal como un comprimido o cápsula, o administrarse cada agente en formulaciones de dosificación oral separadas. Cuando se usan formulaciones farmacéuticas separadas, los compuestos de la invención y uno o más agentes activos adicionales pueden administrarse a esencialmente el mismo tiempo, es decir, simultáneamente, o en momentos escalonados separadamente, es decir, secuencialmente; se entiende que terapia de combinación incluye todos estos regímenes.

#### PREPARACIÓN DE LOS COMPUESTOS DE LA INVENCION

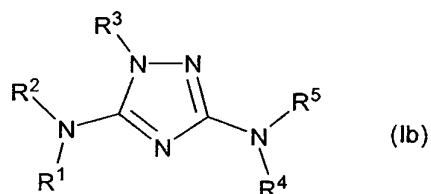
El siguiente esquema de reacción ilustra métodos para preparar compuestos de esta invención, es decir, compuestos de fórmula (I):



en la que R<sup>1</sup>, R<sup>2</sup>, R<sup>3</sup>, R<sup>4</sup> y R<sup>5</sup> se describen anteriormente en el sumario de la invención para compuestos de fórmula (I), como estereoisómeros aislados o mezclas de los mismos, como tautómeros o mezclas de los mismos, o como sales farmacéuticamente aceptables o N-óxidos. En particular, el siguiente esquema de reacción ilustra métodos para preparar compuestos de fórmula (Ia):



5 en la que  $R^1$ ,  $R^2$ ,  $R^3$ ,  $R^4$  y  $R^5$  son tal como se describieron anteriormente en el sumario de la invención para compuestos de fórmula (la), como estereoisómeros aislados o mezclas de los mismos, como tautómeros o mezclas de los mismos, o como sales farmacéuticamente aceptables o N-óxidos, y métodos para preparar compuestos de fórmula (lb);



10 en la que  $R^1$ ,  $R^2$ ,  $R^3$ ,  $R^4$  y  $R^5$  son tal como se describieron anteriormente en el sumario de la invención para compuestos de fórmula (lb), como estereoisómeros aislados o mezclas de los mismos, como tautómeros o mezclas de los mismos, o como sales farmacéuticamente aceptables o N-óxidos. Se entiende que en los siguientes esquemas de reacción y a lo largo de toda esta descripción, son permisibles combinaciones de sustituyentes y/o variables de las fórmulas representadas sólo si tales contribuciones dan como resultado compuestos estables.

15 Los expertos en la técnica también apreciarán que en los procedimientos descritos a continuación los grupos funcionales de compuestos intermedios pueden necesitar estar protegidos mediante grupos protectores adecuados. Tales grupos funcionales incluyen hidroxilo, amino, mercapto y ácido carboxílico. Los grupos protectores adecuados para hidroxilo incluyen trialquilsililo o diarilalquilsililo (por ejemplo, t-butildimetilsililo, t-butildifenilsililo o trimetilsililo), tetrahidropiraniilo, bencilo, y similares. Los grupos protectores adecuados para amino, amidino y guanidino incluyen bencilo, t-butoxicarbonilo, benciloxicarbonilo, y similares. Los grupos protectores adecuados para mercapto incluyen -C(O)-R" (en el que R" es alquilo, arilo o arilalquilo), p-metoxibencilo, tritilo y similares. Los grupos protectores adecuados para ácidos carboxílicos incluyen ésteres de alquilo, arilo o arilalquilo.

25 Los grupos protectores pueden añadirse o eliminarse según técnicas habituales, que un experto habitual en la técnica conoce y tal como se describen en el presente documento.

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

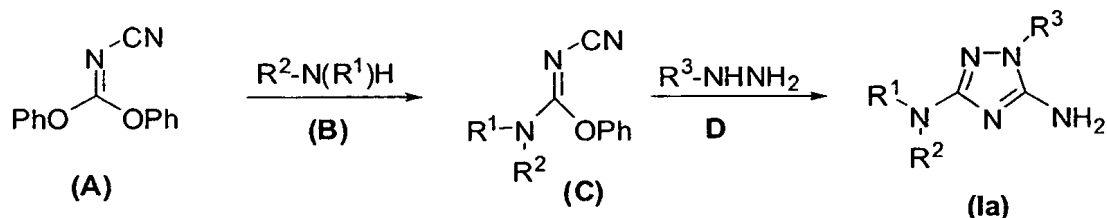
Los expertos en la técnica también apreciarán que, aunque tales derivados protegidos de los compuestos de esta invención puedan no presentar actividad farmacológica como tales, pueden administrarse a un mamífero y tras esto metabolizarse en el cuerpo para formar compuestos de la invención que son farmacológicamente activos. Por tanto, tales derivados pueden describirse como "profármacos".

Se entiende que un experto habitual en la técnica podrá preparar los compuestos de la invención mediante métodos similares a los métodos descritos en el presente documento o mediante métodos conocidos por un experto habitual en la técnica. También se entiende que un experto habitual en la técnica podrá preparar de manera similar tal como se describe a continuación otros compuestos de fórmula (I) no ilustrados específicamente a continuación usando los componentes de partida apropiados y modificando los parámetros de las síntesis según sea necesario. En general, los componentes de partida pueden obtenerse a partir de fuentes tales como Sigma Aldrich, Lancaster Synthesis, Inc., Maybridge, Matrix Scientific, TCI, y Fluorochem USA, etc. o sintetizarse según fuentes conocidas por los expertos en la técnica (véase, por ejemplo, Advanced Organic Chemistry: Reactions, Mechanisms, and Structure, 5ª edición (Wiley, diciembre de 2000)) o prepararse tal como se describe en esta invención. Los espectros de  $^1\text{H-RMN}$  se registraron en  $\text{CDCl}_3$ ,  $\text{DMSO-d}_6$ ,  $\text{CD}_3\text{OD}$ , Acetona- $\text{d}_6$  con trimetilsilano (TMS) como referencia interna usando un instrumento Gemini 300 MHz. Los reactivos y disolventes se adquirieron a partir de fuentes comerciales y se usaron sin purificación adicional. Se realizó la cromatografía en columna ultrarrápida usando gel de sílice (230-400 de malla) bajo una presión positiva de nitrógeno. Los espectros de CL-EM para pureza y masa se registraron usando instrumentos CL-EM de Waters. Se usó agua desionizada para diluir las reacciones y lavar los productos. Se preparó la salmuera usada disolviendo cloruro de sodio en agua desionizada hasta el punto de saturación.

Los compuestos de fórmula (la), tal como se exponen a continuación en el esquema de reacción 1 a continuación, en el que  $R^1$ ,  $R^2$  y  $R^3$  son tal como se definieron anteriormente en el sumario de la invención para compuestos de

fórmula (I) y  $R^4$  y  $R^5$  son hidrógeno, se preparan generalmente tal como se ilustra a continuación en el esquema de reacción 1 en el que  $R^1$ ,  $R^2$  y  $R^3$  son tal como se definieron anteriormente en el sumario de la invención para compuestos de fórmula (I):

5 Esquema de reacción 1

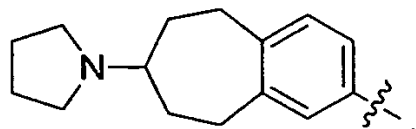


10 Los compuestos de fórmula (A), fórmula (B) y fórmula (D) están comercialmente disponibles o pueden prepararse mediante métodos conocidos por un experto en la técnica o mediante métodos dados a conocer en el presente documento.

15 En general, los compuestos de fórmula (Ia) se preparan, tal como se expone mediante el esquema de reacción 1, tratando en primer lugar un compuesto de fórmula (A) (en la que los grupos fenilo en la misma pueden estar sustituidos por otros grupos adecuados o grupos adecuadamente sustituidos conocidos por un experto en la técnica) (1,1 equiv.) con una cantidad equivalente de una anilina de fórmula (B) en un disolvente polar, que incluyen, pero no se limitan a, alcohol isopropílico, a temperaturas ambientales durante la noche. El producto de diarilisoarea de fórmula (C) precipita generalmente y puede lograrse el aislamiento mediante filtración, lavado con un disolvente apropiado, y secado. El hidrato de hidrazina de fórmula (D) (2 equivalentes) se añade a una suspensión espesa del compuesto de fórmula (C) en un alcohol u otro disolvente apropiado. Generalmente, la reacción de formación de anillo se produce a temperatura ambiental y el triazol producto de fórmula (Ia) puede aislarse mediante técnicas de aislamiento habituales. Los compuestos de fórmula (Ia) pueden tratarse posteriormente con un agente alquilante o acilante apropiadamente sustituido en condiciones habituales para formar compuestos de fórmula (Ia) en la que  $R^4$  y  $R^5$  son tal como se describieron anteriormente en el sumario de la invención para compuestos de fórmula (I).

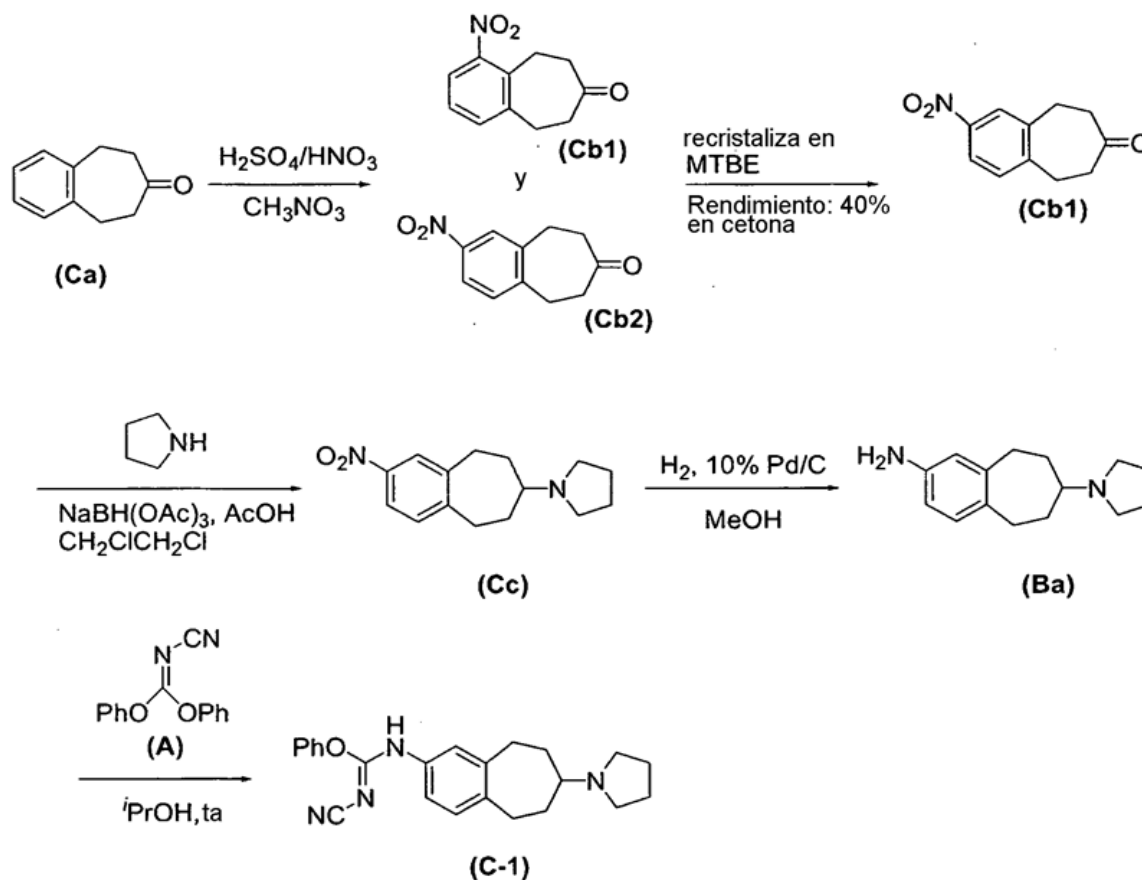
25 Los compuestos de fórmula (Ib) pueden prepararse usando la vía sintética explicada resumidamente en el esquema de reacción 1 en cantidades variables dependiendo de la naturaleza estérica y electrónica de  $R^1$ ,  $R^2$  y  $R^3$  así como las condiciones de reacción particulares empeladas. En algunos casos, los compuestos de fórmula (Ib) se aíslan como isómeros minoritarios junto con compuestos de fórmula (Ia) como isómeros mayoritarios, por ejemplo, durante cromatografía en columna tal como se describe en el presente documento.

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



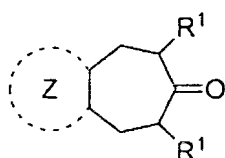
40 Los compuestos de fórmula (C-1) pueden prepararse según el método descrito a continuación en relación con el esquema de reacción 2:

Esquema de reacción 2



Los compuestos de fórmula (Ca) y fórmula (A) están comercialmente disponibles o pueden prepararse según métodos descritos en el presente documento o conocidos por un experto en la técnica. Los compuestos de fórmula (Ba) son compuestos de fórmula (B), tal como se expuso anteriormente en el esquema de reacción 1.

En general, los compuestos de fórmula (C-1) se preparan, por ejemplo, tal como se expuso anteriormente en el esquema de reacción 2, mediante nitración del benzo[7]anuleno de fórmula (Ca), seguido por aislamiento de la cetona de fórmula (Cb1), por ejemplo, mediante cristalización. La aminación reductora del grupo ceto en la cetona de fórmula (Cb1) proporciona el compuesto sustituido con pirrolidina de fórmula (Cc). La reducción del grupo nitro del compuesto sustituido con pirrolidina de fórmula (Cc), por ejemplo, mediante hidrogenación catalítica, da la anilina de fórmula (Ba). La reacción de la anilina de fórmula (Ba) con, por ejemplo, cianocarbonimidato de difenilo de fórmula (A), proporciona el compuesto de fórmula (C-1). Los compuestos de fórmula (C-1) son enantioméricos. Los enantiómeros de compuesto (C-1), y compuestos similares, pueden separarse mediante, por ejemplo, HPLC de fase quiral. Los enantiómeros de compuestos (C-1) se separaron de esta manera. Cada uno de los enantiómeros de los compuestos (C-1) se usaron para sintetizar los compuestos de fórmula (I) (véase el ejemplo de síntesis 2 a continuación). A continuación se describe un procedimiento para preparar una cicloheptanona condensada con arilo o una cicloheptanona condensada con heteroarilo de fórmula (i):



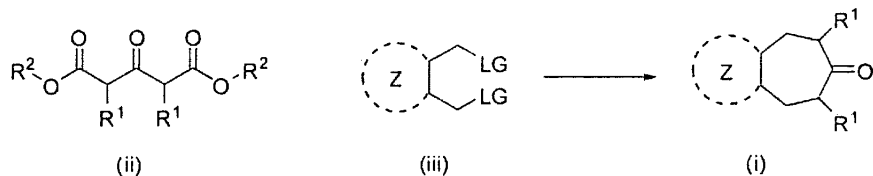
(i)

en la que Z es un arilo o un heteroarilo y cada R<sup>1</sup> se selecciona independientemente del grupo que consiste en hidrógeno, alquilo opcionalmente sustituido, aralquilo opcionalmente sustituido y heteroarilalquilo opcionalmente sustituido. Estos compuestos son útiles como productos intermedios en la preparación de los compuestos de la invención, y pueden prepararse tal como se describe a continuación en el esquema de reacción 2A en el que Z es un arilo o un heteroarilo, cada R<sup>1</sup> se selecciona independientemente del grupo que consiste en hidrógeno, alquilo opcionalmente sustituido, aralquilo opcionalmente sustituido y heteroarilalquilo opcionalmente sustituido, cada R<sup>2</sup> se selecciona independientemente del grupo que consiste en alquilo opcionalmente sustituido, arilalquilo opcionalmente

sustituido y heteroarilalquilo opcionalmente sustituido, y cada LG es independientemente un grupo saliente adecuado:

Esquema de reacción 2A

5



En este procedimiento, un reactante de fórmula (ii) se combina en primer lugar con un reactante de fórmula (iii) en presencia de un disolvente prótico, un disolvente aprótico y una base para dar un producto intermedio, por ejemplo, 8,9-dihidro-5H-benzo[7]anulen-7(6H)-ona sustituida en las posiciones 6, 8, o 6 y 8 o mezclas de la misma con grupos éster carboxílico. Los grupos salientes adecuados para este procedimiento incluyen, pero no se limitan a, sales de amonio cuaternario, alquil o arilsulfonatos (por ejemplo, metanosulfonato, tosilato, triflato), alquil o arilsulfuros, fosfonatos y halógenos (por ejemplo, F, Cl, Br, I). En una realización específica, el grupo saliente LG es halógeno. En una realización más específica LG es bromo. El producto intermedio, por ejemplo, 8,9-dihidro-5H-benzo[7]anulen-7(6H)-ona, se expone entonces a medios hidrolíticos básicos seguido por un ácido para formar compuestos de fórmula (i). El producto intermedio, por ejemplo, 8,9-dihidro-5H-benzo[7]anulen-7(6H)-ona, se somete a medios ácidos antes de la exposición a los medios hidrolíticos básicos. Además, el producto intermedio, por ejemplo, 8,9-dihidro-5H-benzo[7]anulen-7(6H)-ona, puede someterse a medios ácidos y aislarse antes de la exposición a los medios hidrolíticos básicos.

20

Por ejemplo, Z es fenilo, R<sup>2</sup> es alquilo inferior y R<sup>1</sup> es hidrógeno. Los disolventes próticos a modo de ejemplo incluyen, pero no se limitan a, alcoholes, preferiblemente alcanoles, por ejemplo, metanol, etanol y similares. Los disolventes apróticos a modo de ejemplo incluyen, pero no se limitan a, éteres, por ejemplo THF, éteres corona y similares. Por ejemplo, los disolventes apróticos y próticos están en una razón de aproximadamente 1:1 en volumen. Las bases a modo de ejemplo incluyen, pero no se limitan a, alcóxidos de metal, por ejemplo, alcóxidos de litio, sodio o potasio. En una realización a modo de ejemplo, el alcóxido de metal es metóxido de sodio. Los ácidos y los medios ácidos a modo de ejemplo incluyen ácidos inorgánicos y orgánicos, normalmente diluidos con agua. Tales ácidos inorgánicos y orgánicos se describen anteriormente en la sección de definiciones, en "sal de adición de ácido farmacéuticamente aceptable" y "sal de adición de base farmacéuticamente aceptable". Los medios hidrolíticos básicos a modo de ejemplo incluyen, pero no se limitan a, disoluciones alcohólicas de hidróxidos de metal o alcóxidos de metal. Por ejemplo, los medios hidrolíticos básicos incluyen una disolución alcohólica de un hidróxido de metal.

25

Preferiblemente la combinación de un reactante de fórmula (ii) con un reactante de fórmula (iii) en presencia de un disolvente prótico, un disolvente aprótico y un procedimiento de base descrito anteriormente se realiza dentro de un intervalo de temperatura de entre aproximadamente -10°C y aproximadamente 100°C, más preferiblemente dentro de un intervalo de temperatura de entre aproximadamente 0°C y aproximadamente 50°C, incluso más preferiblemente, dentro de un intervalo de temperatura de entre aproximadamente 0°C y aproximadamente 30°C.

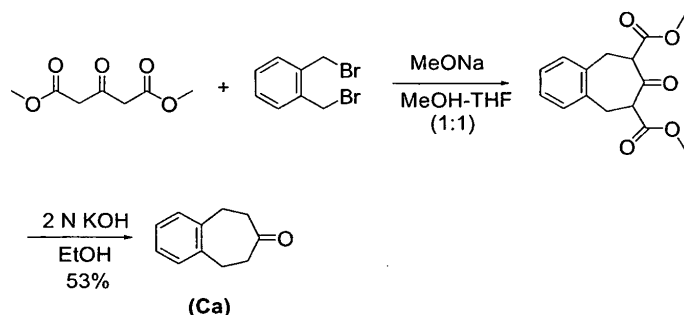
35

Preferiblemente, la exposición del producto intermedio de la primera etapa del procedimiento a medios hidrolíticos básicos seguido por un ácido para formar compuestos de fórmula (i) se realiza dentro de un intervalo de temperatura de entre aproximadamente 40°C y aproximadamente 150°C, más preferiblemente dentro de un intervalo de temperatura de entre aproximadamente 60°C y aproximadamente 100°C, incluso más preferiblemente dentro de un intervalo de temperatura de entre aproximadamente 60°C y aproximadamente 100°C.

40

Por consiguiente, un procedimiento a modo de ejemplo para preparar el compuesto de fórmula (Ca), es decir, 8,9-dihidro-5H-benzo[7]anulen-7(6H)-ona, tal como se describió anteriormente en el esquema de reacción 2, se describe a continuación en relación con el esquema de reacción 2B

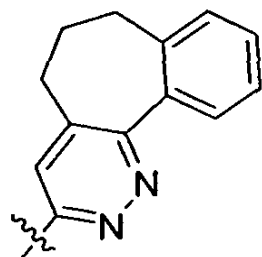
50 Esquema de reacción 2B



3-Oxopentanodioato de dimetilo y 1,2-bis(2-bromometil)benceno están comercialmente disponibles, o pueden prepararse según métodos dados a conocer en el presente documento o métodos conocidos por un experto en la técnica. No es necesario que los grupos éster sean ésteres metílicos y no es necesario que los grupos bromo sean grupos bromo porque cualquier grupo saliente adecuado será suficiente. Además, tal como se describió anteriormente, el 3-oxopentanodioato puede estar sustituido en las posiciones 2 y 4 siempre que exista un protón en cada una de las posiciones 2 y 4 dado que al menos es necesario un protón para la desprotonación y posterior formación del enlace C-C con el carbono que porta el grupo saliente.

Por consiguiente, los compuestos de fórmula (Ca) se preparan, tal como se expuso anteriormente en el esquema de reacción 2B, combinando en primer lugar un pentano-3-dioato, por ejemplo el 3-oxopentanodioato de dimetilo mostrado, con un 1,2-bismetilo aromático que tiene un grupo saliente adecuado en cada grupo metilo, por ejemplo, 1,2-bis(bromometil)benceno, en un medio de disolvente prótico/aprótico mixto, por ejemplo, THF-MeOH, y un alcóxido de metal, por ejemplo, metóxido de sodio. El alcóxido de metal puede añadirse como tal o prepararse in situ mediante adición cuidadosa (por ejemplo, a baja temperatura) del metal apropiado a al menos el disolvente prótico, preferiblemente antes de la combinación con los reactantes restantes. El producto benzo[7]anuleno intermedio así formado puede aislarse opcionalmente y puede contener uno o dos grupos éster carboxílico dependiendo de las condiciones de reacción, por ejemplo, 7-oxo-6,7,8,9-tetrahidro-5H-benzo[7]anuleno-6,8-dicarboxilato de metilo, tal como se muestra anteriormente. El producto intermedio, 7-oxo-6,7,8,9-tetrahidro-5H-benzo[7]anuleno-6,8-dicarboxilato de dimetilo, se somete a condiciones de hidrólisis básica (saponificación) seguido por acidificación para dar compuestos de fórmula (Ca).

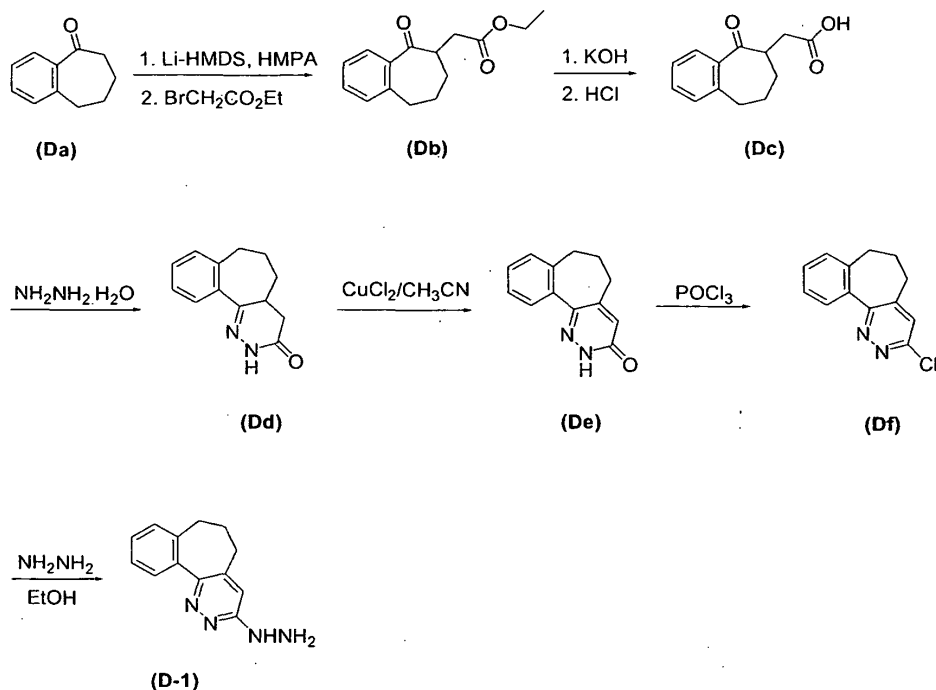
Los compuestos de fórmula (Da) son compuestos de fórmula (D), tal como se muestra anteriormente en el esquema de reacción 1, en el que  $R^3$  es 6,7-dihidro-5H-benzo[6,7]ciclohepta[1,2-c]piridazin-3-ilo, es decir, en el que  $R^3$  tiene la siguiente estructura:



Los compuestos de fórmula (Da) pueden prepararse según el método dado a conocer a continuación en el esquema de reacción 3:

Esquema de reacción 3





Los compuestos de fórmula (Da) están comercialmente disponibles o pueden prepararse mediante métodos conocidos por un experto en la técnica o mediante métodos dados a conocer en el presente documento.

5

En general, los compuestos de fórmula (D-1) se preparan, tal como se expuso anteriormente en el esquema de reacción 3, disolviendo en primer lugar el compuesto de fórmula (Da) (1,0 equiv.) en un disolvente polar aprótico anhidro o mezcla de tales disolventes, por ejemplo, tetrahidrofurano con hexametilfosforamida (HMPA) (1,2 equiv.). La disolución resultante se agita a temperatura ambiental durante aproximadamente 10 minutos y entonces se enfría hasta una temperatura de entre aproximadamente -10°C y aproximadamente 5°C, preferiblemente a 0°C. Entonces se añade gota a gota una base fuerte, bis(trimetilsilil)amida de litio (Li-HMDS) (1,1 equiv.), a la mezcla agitada a lo largo de un periodo de tiempo de entre aproximadamente 20 minutos y 40 minutos, preferiblemente a lo largo de 30 minutos, mientras se mantiene la temperatura de la mezcla resultante a entre aproximadamente -10°C y aproximadamente 5°C, preferiblemente a 0°C. Entonces se añade bromoacetato de etilo (2,5 equiv.) al anión resultante de (Da) y la mezcla resultante se agita durante un periodo de tiempo adicional de entre aproximadamente 5 minutos y 15 minutos, preferiblemente durante aproximadamente alrededor de 10 minutos, y entonces se deja que se caliente hasta temperatura ambiental y se agita a temperatura ambiental durante un periodo de tiempo de entre aproximadamente 30 minutos y 3 horas, preferiblemente durante aproximadamente 2 horas. El compuesto de fórmula (Db) se aísla entonces a partir de la mezcla de reacción mediante técnicas de aislamiento habituales conocidas por un experto en la técnica, tal como evaporación de disolvente y purificación mediante cromatografía en columna ultrarrápida.

10

15

20

El compuesto de fórmula (Db) se trata entonces en condiciones de hidrólisis básica para formar el compuesto de fórmula (Dc), que se aísla a partir de la mezcla de reacción mediante técnicas de aislamiento habituales conocidas por un experto en la técnica.

25

El compuesto de fórmula (Dc) (1,0 equiv.) se trata entonces con hidrato de hidrazina (1,25 equiv.) en presencia de un disolvente prótico polar, tal como etanol, para proporcionar el compuesto de fórmula (Dd), que se aísla a partir de la mezcla de reacción mediante técnicas de aislamiento habituales conocidas por el experto en la técnica.

30

Una mezcla del compuesto de fórmula (Dd) (1,0 equiv.) y cloruro de cobre (II) anhidro (2,0 equiv.) se somete entonces a reflujo en acetonitrilo para proporcionar el compuesto insaturado de fórmula (De), que se aísla a partir de la mezcla de reacción mediante técnicas de aislamiento habituales conocidas por el experto en la técnica.

35

Una mezcla del compuesto de fórmula (De) y cloruro de fosforilo, se somete a reflujo durante un periodo de tiempo de entre aproximadamente 1 hora y 3 horas, preferiblemente durante aproximadamente 2 horas para aromatizar y clorar el anillo que contiene la unión N-N. Tras enfriar hasta temperatura ambiental, el compuesto de fórmula (Df) se aísla a partir de la mezcla de reacción mediante técnicas de aislamiento habituales conocidas por el experto en la técnica.

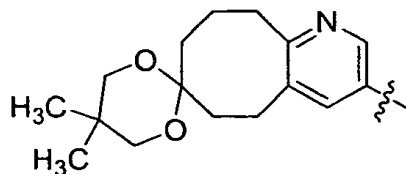
40

Los expertos en la técnica apreciarán que el compuesto de fórmula (Df) puede usarse para preparar la 3-anilina correspondiente que puede usarse como una anilina de fórmula (B), tal como se explicó resumidamente en el

esquema de reacción 1 anterior, para preparar realizaciones de la invención.

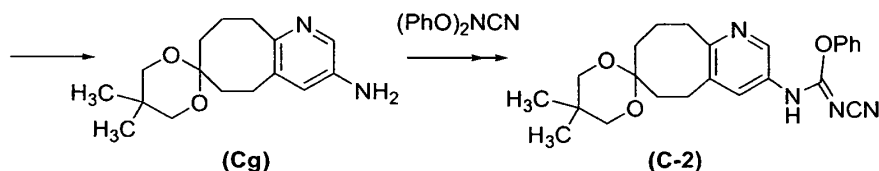
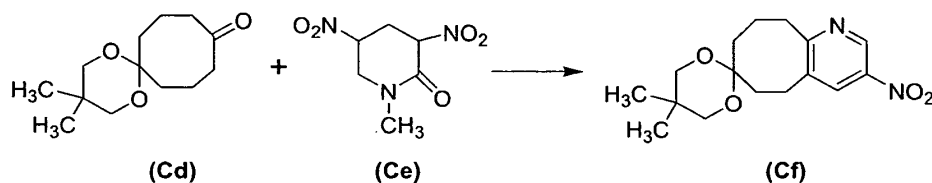
Una mezcla del compuesto de fórmula (Df) (1,0 equiv.) e hidrazina anhidra (19,8 equiv.) en un disolvente prótico, tal como etanol, se somete a reflujo durante un periodo de tiempo de entre aproximadamente 4 horas y 24 horas, preferiblemente durante aproximadamente 16 horas. Tras enfriar hasta temperatura ambiental, se añade agua a la mezcla y el compuesto de fórmula (D-1) se aísla entonces a partir de la mezcla de reacción mediante técnicas de aislamiento habituales conocidas por el experto en la técnica.

Los compuestos de fórmula (C-2) son compuestos de fórmula (C), tal como se mostraron anteriormente en el esquema de reacción 1, en el que R<sup>1</sup> es hidrógeno y R<sup>2</sup> es 5',5'-dimetil-6,8,9,10-tetrahidro-5H-espiro[cicloocta[b]piridin-7,2'-[1,3]dioxan]-3-ilo, es decir, en el que R<sup>2</sup> tiene la siguiente estructura:



Los compuestos de fórmula (C-2) pueden prepararse según el método descrito a continuación en el esquema de reacción 4:

Esquema de reacción 4



Los compuestos de fórmula (Cd) y (Ce) están comercialmente disponibles o pueden prepararse según métodos conocidos por el experto en la técnica.

En general, los compuestos de fórmula (C-2) se preparan, tal como se expuso anteriormente en el esquema de reacción 4, calentando en primer lugar una mezcla del compuesto de fórmula (Cd) (1,0 equiv.) y un compuesto de fórmula (Ce) (0,96 equiv.) y amoníaco en un disolvente prótico, tal como metanol, a temperatura de reflujo. El compuesto de fórmula (Cf) se aísla entonces a partir de la mezcla de reacción mediante técnicas de aislamiento habituales.

El compuesto de fórmula (Cf) se reduce entonces en condiciones de reducción habituales conocidas por el experto en la técnica para proporcionar el compuesto de fórmula (Cg).

Una mezcla de cantidades equivalentes molares del compuesto de fórmula (Cg), difenilcianocarboimidato y diisopropiletilamina en un disolvente prótico, tal como alcohol isopropílico, se agita a temperatura ambiental durante un periodo de tiempo de entre 8 horas y 16 horas, preferiblemente durante aproximadamente 16 horas, para formar el compuesto de fórmula (C-2), que se aísla a partir de la mezcla de reacción mediante técnicas de aislamiento habituales conocidas por el experto en la técnica.

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

Las siguientes preparaciones de síntesis específicas (para los productos intermedios) y ejemplos de síntesis (para los compuestos de la invención) se proporcionan como orientación para ayudar en la práctica de la invención, y no se prevén como una limitación del alcance de la invención. El número que sigue a cada compuesto a continuación se refiere a su número en la tabla 1 y la tabla 2, tal como se trata en más detalle a continuación.

#### Preparación de síntesis 1

Síntesis de 8,9-dihidro-5H-benzo[7]anulen-7(6H)-ona, compuesto de fórmula (Ca)

A. Se añadió metóxido de sodio (9,4 g, 174,2 mmol) a un matraz de 250 ml con metanol seco (100 ml) a 0°C. Después de disolverse el sólido, se calentó la disolución resultante hasta temperatura ambiental y se añadió a una disolución de acetona-1,3-dicarboxilato de dimetilo (15,2 g, 87,1 mmol) y dibromuro de o-xilileno (20 g, 75,7 mmol) en 100 ml de THF seco a 0°C gota a gota en un plazo de 30 min. Después de la adición, se calentó la mezcla de reacción hasta temperatura ambiental y se agitó durante la noche. Se evaporaron los compuestos volátiles, se vertió el residuo en 40 ml de disolución de HCl al 10% y se extrajo con acetato de etilo (EtOAc) (200 ml x 2). Se lavaron los extractos combinados con agua, disolución saturada de NaHCO<sub>3</sub> y salmuera. Después de la evaporación, se usó el aceite residual para la siguiente etapa directamente.

B. Se disolvió el 7-oxo-6,7,8,9-tetrahidro-5H-benzo[7]anulen-6,8-dicarboxilato de dimetilo bruto en 200 ml de etanol (EtOH) y entonces 100 ml de KOH 2 N. Se sometió a reflujo la mezcla resultante a 85°C durante 17 h. Después de enfriar hasta temperatura ambiental, se evaporaron los compuestos volátiles. Al residuo se le añadieron 120 ml de HCl 2 N a 0°C, se extrajo el producto bruto mediante EtOAc (200 ml x 2). Se lavaron los extractos combinados con salmuera. Después de secarse (MgSO<sub>4</sub>), filtrarse y concentrarse, se purificó el residuo mediante cromatografía en columna ultrarrápida sobre gel de sílice (hexanos/EtOAc 8:1) para dar 6,6 g (57%) de 8,9-dihidro-5H-benzo[7]anulen-7(6H)-ona como un sólido de color blanco: p.f. 40-41°C; <sup>1</sup>H-RMN (300 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ: 7,21 (m, 4H), 2,94-2,90 (m, 4H), 2,63-2,60 (m, 4H); CL-EM: 161 (M+H)<sup>+</sup>.

#### Preparación de síntesis 2

Síntesis de 2-nitro-8,9-dihidro-5H-benzo[7]anulen-7(6H)-ona, compuesto de fórmula (Cb1)

A una disolución de ácido sulfúrico concentrado (15 ml) frío (0°C) se le añadió ácido nítrico al 70% (15 ml) gota a gota a lo largo de 30 min. Se controló la adición para mantener la temperatura de reacción interna por debajo de 5°C. Después de la adición, se transfirió la disolución resultante a un embudo de adición y se añadió gota a gota a una disolución de 8,9-dihidro-5H-benzo[7]anulen-7(6H)-ona (14 g, 87,5 mmol) en nitrometano (80 ml) a 0°C a lo largo de un periodo de 40 min. Después de la adición, se agitó la mezcla de reacción a 0°C durante 2 h. Entonces se añadió agua con hielo (-80 ml) a la mezcla de reacción y se agitó la mezcla durante 30 min. adicionales. Entonces se transfirió la mezcla a un embudo de decantación donde se separaron las fases. Se extrajo la fase acuosa con acetato de etilo (3 X 80 ml). Se lavaron las fases combinadas con agua fría, disolución sat. de NaHCO<sub>3</sub> y salmuera. Después de secarse (MgSO<sub>4</sub>), filtrarse y concentrarse, se purificó el residuo mediante cromatografía en columna ultrarrápida sobre gel de sílice (hexanos/EtOAc = de 3:1 a 2:1) para proporcionar la mezcla de regioisómeros de nitro (~15 g), que se purificó entonces mediante recristalización en MTBE (terc-butil metil éter, 180 ml) para producir 7,3 g de 2-nitro-8,9-dihidro-5H-benzo[7]anulen-7(6H)-ona (rendimiento del 40%) como un sólido amarillo: <sup>1</sup>H-RMN (300 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ: 8,10-8,06 (m, 2H), 7,40-7,37 (m, 1H), 3,04-3,00 (m, 4H), 2,67-2,65 (m, 4H); CL-EM: 206 (M+H)<sup>+</sup>.

#### Preparación de síntesis 3

Síntesis de 1-(2-nitro-6,7,8,9-tetrahidro-5H-benzo[7]anulen-7-il)pirrolidina, compuesto de fórmula (Cc)

Se mezclaron pirrolidina (0,85 g, 12 mmol) y 2-nitro-5,6,8,9-tetrahidro-benzociclohepten-7-ona (2,05 g, 10 mmol) en 1,2-dicloroetano (35 ml) y entonces se trataron con NaBH(OAc)<sub>3</sub> (3,18 g, 15 mmol) y AcOH (0,60 g, 10 mmol). Se agitó la mezcla a temperatura ambiental bajo una atmósfera de N<sub>2</sub> durante la noche. Se extinguió la mezcla de reacción con NaHCO<sub>3</sub> saturado y se extrajo el producto con EtOAc (3 x 30 ml). Se combinaron las fases orgánicas y se secaron sobre NaSO<sub>4</sub>. Se evaporó el disolvente y se purificó el residuo mediante cromatografía en columna ultrarrápida eluyendo con CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>/DMA = 1/1 (DMA = CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>/MeOH/NH<sub>3</sub> al 30%= 80/19/1) para proporcionar 1-(2-nitro-6,7,8,9-tetrahidro-5H-benzo[7]anulen-7-il)pirrolidina, un aceite amarillo (2,2 g, 85%); EM (m/e): 261 (M+H)<sup>+</sup>.

#### Preparación de síntesis 4

Síntesis de 7-(pirrolidin-1-il)-6,7,8,9-tetrahidro-5H-benzo[7]anulen-2-amina, compuesto de fórmula (Ba)

Se agitó una mezcla de 1-(2-nitro-6,7,8,9-tetrahidro-5H-benzo[7]anulen-7-il)pirrolidina (2,0 g; 7,69 mmol) y paladio al 10% sobre carbono (0,2 g, el ~50% de agua) en metanol (150 ml) bajo hidrógeno (40 psi) durante 1 h. Después de este tiempo se filtró la mezcla de reacción a través de tierra de diatomeas y se concentró el filtrado a presión reducida para proporcionar 7-(pirrolidin-1-il)-6,7,8,9-tetrahidro-5H-benzo[7]anulen-2-amina como un aceite

(rendimiento cuantitativo); EM (m/e): 231 (M+H<sup>+</sup>).

#### Preparación de síntesis 5

- 5 Síntesis de N'-ciano-N-(7-(pirrolidin-1-il)-6,7,8,9-tetrahidro-5H-benzo[7]anulen-2-il)carbamimidato de fenilo, compuesto de fórmula (C-1)

10 Se agitó una mezcla de 7-(pirrolidin-1-il)-6,7,8,9-tetrahidro-5H-benzo[7]anulen-2-amina (1,7 g; 7,39 mmol) y cianocarboimidato de difenilo (1,76 g, 7,39 mmol) en 20 ml de isopropanol a temperatura ambiental durante la noche. Se filtró el sólido, se lavó con isopropanol y éter y se secó para dar N'-ciano-N-(7-(pirrolidin-1-il)-6,7,8,9-tetrahidro-5H-benzo[7]anulen-2-il)carbamimidato de fenilo, como un sólido de color blanco (2,2 g, 80%). EM (m/e): 375 (M+H<sup>+</sup>).

#### Preparación de síntesis 6

- 15 Aislamiento de (S)-N'-ciano-N-(7-(pirrolidin-1-il)-6,7,8,9-tetrahidro-5H-benzo[7]anulen-2-il)carbamimidato de fenilo y (R)-N'-ciano-N-(7-(pirrolidin-1-il)-6,7,8,9-tetrahidro-5H-benzo[7]anulen-2-il)carbamimidato de fenilo. Enantiómeros del compuesto de fórmula (C-1)

20 Se eluyó N'-ciano-N-(7-(pirrolidin-1-il)-6,7,8,9-tetrahidro-5H-benzo[7]anulen-2-il)carbamimidato de fenilo (0,43 g, racémico) en una fase móvil de cromatografía en columna quiral; etanol/MeOH/trietilamina = 1/1/0,2% para proporcionar (S)-N'-ciano-N-(7-(pirrolidin-1-il)-6,7,8,9-tetrahidro-5H-benzo[7]anulen-2-il)carbamimidato de fenilo y (R)-N'-ciano-N-(7-(pirrolidin-1-il)-6,7,8,9-tetrahidro-5H-benzo[7]anulen-2-il)carbamimidato de fenilo: columna quiral: Chiralcel OJ, 21,2 x 250 mm. 10 µM; material de relleno: tris-(4-metilbenzoato) de celulosa recubierta sobre 10 µm de sustrato de gel de sílice. Velocidad de flujo 9,9 mL/min., solubilidad de muestra 30 mg/ml en metanol. Se aislaron enantiómeros individuales en cantidades de 170 mg y 190 mg, respectivamente. No se determinó la configuración absoluta de cada enantiómero a este tiempo.

#### Preparación de síntesis 7

- 30 Síntesis de 2-(5-oxo-6,7,8,9-tetrahidro-5H-benzo[7]anulen-6-il)acetato de etilo, compuesto de fórmula (Db)

35 A una mezcla de 1-benzosuberona (5,0 g, 31,2 mmol, Aldrich) en tetrahidrofurano seco (THF) (20 ml) se le añadió hexametilfosforamida (6,5 ml, 37,5 mmol) (al 99%, Aldrich). Se agitó la mezcla resultante a temperatura ambiental durante 10 min y entonces se enfrió hasta 0°C con un baño de hielo-agua, se añadió gota a gota disolución 1,0 M de bis(trimetilsilil)-amida de litio en THF (32,7 ml, 32,7 mmol) en 30 min. Después de la adición, se agitó la mezcla de reacción a 0°C durante 30 min. Se añadió entonces bromoacetato de etilo (8,7 ml, 78,1 mmol). Después de agitar durante 10 min. adicionales, se calentó la mezcla de reacción hasta temperatura ambiental y se agitó durante 2 h. Se evaporó el disolvente, se diluyó el residuo con acetato de etilo (EtOAc) (300 ml) y se lavó con agua y salmuera.

40 Después de secarse (MgSO<sub>4</sub>), filtrarse y concentrarse, se purificó el residuo mediante cromatografía en columna ultrarrápida eluyendo con hexanos-acetato de etilo 6:1 → 4:1 para proporcionar 6,6 g del compuesto de fórmula (Db), 2-(5-oxo-6,7,8,9-tetrahidro-5H-benzo[7]anulen-6-il)acetato de etilo, como un aceite de color naranja (84%), <sup>1</sup>H-RMN (300 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ: 7,69-7,21 (m, 4H), 4,22-4,05 (m, 2H), 3,40-3,30 (m, 1H), 3,12-2,92 (m, 3H), 2,52-2,43 (m, 1H), 2,20-1,58 (m, 4H), 1,28-1,21 (m, 3H); CL-EM: pureza: 91,8%; EM (m/e): 247 (MH<sup>+</sup>).

#### Preparación de síntesis 8

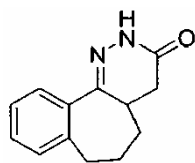
Síntesis de ácido 2-(5-oxo-6,7,8,9-tetrahidro-5H-benzo[7]anulen-6-il)acético, compuesto de fórmula (Dc)

50 Se disolvió el compuesto de fórmula (Db), 2-(5-oxo-6,7,8,9-tetrahidro-5H-benzo[7]anulen-6-il)acetato de etilo, (6,6 g, 26,8 mmol) en etanol (EtOH) (30 ml), se añadió entonces disolución acuosa de hidróxido de potasio (KOH) al 10% (37,5 ml, 67 mmol) y se sometió a reflujo la mezcla resultante durante 2 h. Después de enfriar hasta temperatura ambiental, se eliminó el EtOH mediante evaporación. Se extrajo el residuo con EtOAc dos veces (15 ml x 2). Se transfirió entonces la fase acuosa a un matraz y se enfrió con un baño de hielo-agua, se añadió gota a gota HCl con.

55 para ajustar el pH hasta aproximadamente 2,0. Se añadió entonces EtOAc (60 ml), se separaron las fases y se extrajo la fase acuosa con EtOAc. Se lavaron los extractos combinados con salmuera. Después de secarse (MgSO<sub>4</sub>), filtrarse y concentrarse, se obtuvo el compuesto de fórmula (Dc), ácido 2-(5-oxo-6,7,8,9-tetrahidro-5H-benzo[7]anulen-6-il)acético, como un aceite de color naranja (5,7 g, 97%); <sup>1</sup>H-RMN (300 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ: 7,71-7,68 (m, 1H), 7,41-7,20 (m, 3H), 3,37-3,31 (m, 1H), 3,12-2,91 (m, 3H), 2,57-2,49 (m, 1H), 2,15-1,90 (m, 2H), 1,75-1,62 (m, 2H); CL-EM: pureza: 100%; EM (m/e) : 219 (MH<sup>+</sup>).

#### Preparación de síntesis 9

- 65 Síntesis de 4a,5,6,7-tetrahidro-2H-benzo[6,7]ciclohepta[c]piridazin-3(4H)-ona, compuesto de fórmula (Dd)

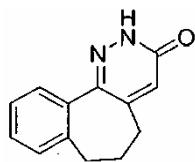


- 5 A. Se sometió a reflujo una mezcla del compuesto de fórmula (Dc), ácido 2-(5-oxo-6,7,8,9-tetrahidro-5H-benzo[7]anulen-6-il)acético, (5,7 g, 26,1 mmol) e hidrato de hidrazina (1,6 ml, 32,7 mmol) en 20 ml de etanol durante 2 h, se enfrió y se filtró (se lavó con una pequeña cantidad de EtOH) para dar el compuesto de fórmula (Dd), 4a,5,6,7-tetrahidro-2H-benzo[6,7]ciclohepta[c]piridazin-3(4H)-ona, como un sólido de color blanco (4,7 g, 84%); <sup>1</sup>H-RMN (300 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ: 8,61 (sa, 1H), 7,53-7,14 (m, 4H), 2,98-2,75 (m, 3H), 2,58 (dd, J = 15,3, 16,8 Hz, 1H), 2,31 (dd, J = 12,0, 16,8 Hz, 1H), 1,96-1,59 (m, 4H); CL-EM: pureza: 100%; EM (m/e): 215 (MH<sup>+</sup>).
- 10 B. Alternativamente, se agitaron una mezcla de benzosuberona (10,6 g, 66,2 mmol), ácido glioxílico monohidratado (6,08 g, 66,2 mMol), hidróxido de sodio (10,6 g, 265 mmol), etanol (40 ml) y agua (100 ml) durante la noche a temperatura ambiental y entonces se calentaron a reflujo durante 1 h. Se enfrió la mezcla, entonces se diluyó con agua y se extrajo dos veces con diclorometano (posteriormente desechado). Se acidificó entonces la fase acuosa con ácido clorhídrico acuoso al 10%. Se añadió hielo para enfriar. Se filtró entonces la mezcla para dar un sólido de color amarillo claro, 10,5 g (después de secar al aire). Se calentó entonces el sólido bruto a 100°C durante 1 h con una mezcla de ácido acético (60 ml), agua (30 ml) y polvo de zinc (6 g). Se enfrió la mezcla de reacción hasta temperatura ambiental y se filtró. Se extrajo el filtrado con acetato de etilo. Se lavó la fase orgánica tres veces con disolución de cloruro de sodio saturado, entonces se secó sobre sulfato de sodio anhidro y se concentró a vacío. Se calentó el residuo bruto con etanol (25 ml) y monohidrato de hidrazina (10 ml) a reflujo durante 3 h. Se eliminó el disolvente a vacío y se cristalizó el residuo en benceno/etanol, 1/1, para dar 4a,5,6,7-tetrahidro-2H-benzo[6,7]ciclohepta[c]piridazin-3(4H)-ona como un sólido de color blanco, 2,31 g; <sup>1</sup>H-RMN (CDCl<sub>3</sub>, 300 MHz) 8,66 (s, 1H), 7,52 (d, 1H), 7,24-7,50 (m, 2H), 7,16 (d, 2H), 2,75-3,00 (m, 3H), 2,56 (dd, 1H), 2,31 (dd, 1H), 1,60-1,90 (m, 4H) ppm; EM (ES) 215 (M+H). Este procedimiento siguió lo notificado por V. Peesapati y S.C. Venkata, Indian J. Chem., 41B, 839 (2002).

25

#### Preparación de síntesis 10

Síntesis de 3-oxo-6,7-dihidro-5H-benzo[6,7]ciclohepta[1,2-c]piridazina, compuesto de fórmula (De)



30

- 35 A. Se sometió a reflujo una mezcla del compuesto de fórmula (Dd), 4a,5,6,7-tetrahidro-2H-benzo[6,7]ciclohepta[c]piridazin-3(4H)-ona (4,7 g, 22 mmol) y cloruro de cobre (II) anhidro (6 g, 44 mmol) en acetonitrilo (45 ml) durante 2 horas. Después de enfriar hasta temperatura ambiental, se vertió la mezcla en hielo-agua (200 g) y se lavó el sólido obtenido con disolución de HCl al 10% dos veces (aproximadamente 20 ml x 2) y agua fría dos veces (aproximadamente 20 ml x 2). Después de liofilizar, se obtuvo el compuesto de fórmula (De), 3-oxo-6,7-dihidro-5H-benzo[6,7]ciclohepta[1,2-c]piridazina (4,2 g, 90%) como un sólido de color blanco, <sup>1</sup>H-RMN (300 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ: 10,80 (sa, 1H), 7,53-7,21 (m, 4H), 6,77 (s, 1H), 2,66 (t, J = 6,9 Hz, 2H), 2,45 (t, J = 6,9 Hz, 2H), 2,14 (cuant., J = 6,9 Hz, 2H); CL-EM: pureza: 100%; EM (m/e) : 213 (MH<sup>+</sup>).
- 40 B. Alternativamente, se calentó a reflujo una disolución de 4a,5,6,7-tetrahidro-2H-benzo[6,7]ciclohepta[c]piridazin-3(4H)-ona (2,31 g, 10,74 mmol), m-nitrobenzenosulfonato de sodio (2,48 g, 11 mmol), hidróxido de sodio (1,86 g, 46,5 mmol) en agua (80 ml) durante 1,5 h. Se enfrió la disolución hasta temperatura ambiental y entonces se acidificó con ácido clorhídrico concentrado. Se retiró por filtración el sólido que precipitó, se lavó con agua y cristalizó en etanol para dar 3-oxo-6,7-dihidro-5H-benzo[6,7]ciclohepta[1,2-c]piridazina como cristales de color tostado, 1,46 g; <sup>1</sup>H-RMN (DMSO-d<sub>6</sub>, 300 MHz) 13,04 (s, 1H), 7,25-7,45 (m, 4H), 6,78 (s, 1H), 2,49 (m, 2H), 2,35 (m, 2H), 2,04 (m, 2H) ppm; EM (ES) 213 (M+H).

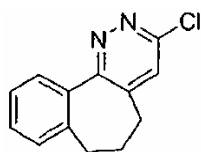
40

45

#### Preparación de síntesis 11

50

Síntesis de 3-cloro-6,7-dihidro-5H-benzo[6,7]ciclohepta[1,2-c]piridazina, compuesto de fórmula (Df)

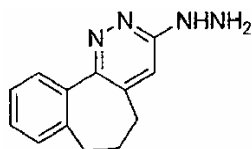


5 A. Se sometió a reflujo una mezcla del compuesto de fórmula (De), 3-oxo-6,7-dihidro-5H-benzo[6,7]ciclohepta[1,2-c]piridazina (4,0 g, 19,3 mmol) y POCl<sub>3</sub> (20 ml) durante 2 h. Después de enfriar hasta temperatura ambiental, se evaporaron los compuestos volátiles. Se vertió el residuo en una mezcla de hielo-agua y bicarbonato de sodio, se añadió CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> (200 ml) para disolver el sólido. Se separaron las fases y se extrajo la fase acuosa con CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> una vez más. Se lavaron las fases orgánicas combinadas con salmuera. Después de secarse (MgSO<sub>4</sub>), filtrarse y concentrarse, se obtuvo el compuesto de fórmula (Df), 3-cloro-6,7-dihidro-5H-benzo[6,7]ciclohepta[1,2-c]piridazina como un sólido de color amarillo (4,3 g, 99%), <sup>1</sup>H-RMN (300 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ: 7,82 (m, 1H), 7,45-7,24 (m, 4H), 2,59-2,51 (m, 4H), 2,27 (cuant., J = 6,9 Hz, 2H); CL-EM: pureza: 100%; EM (m/e): 231 (MH<sup>+</sup>).

15 B. Alternativamente, se calentó 3-oxo-6,7-dihidro-5H-benzo[6,7]ciclohepta[1,2-c]piridazina con 20 ml de oxiclورو de fósforo (III) a 100°C durante 4,75 h. Se eliminó el disolvente a vacío. Se trató el residuo con hielo y disolución saturada de bicarbonato de sodio. Se retiró por filtración el sólido que se formó, se lavó bien con agua y se secó al aire para producir el correspondiente 3-cloro-6,7-dihidro-5H-benzo[6,7]ciclohepta[1,2-c]piridazina (1,6 g); <sup>1</sup>H-RMN (CDCl<sub>3</sub>, 300 MHz) 7,82 (m, 1H), 7,44 (m, 2H), 7,39 (s, 1H), 7,27 (m, 1H), 2,55 (m, 4H), 2,32 (m, 2H) ppm; EM (ES) 231/233 (M+H).

#### Preparación de síntesis 12

20 Síntesis de 3-hidrazino-6,7-dihidro-5H-benzo[6,7]ciclohepta[1,2-c]piridazina, compuesto de fórmula (D-1)

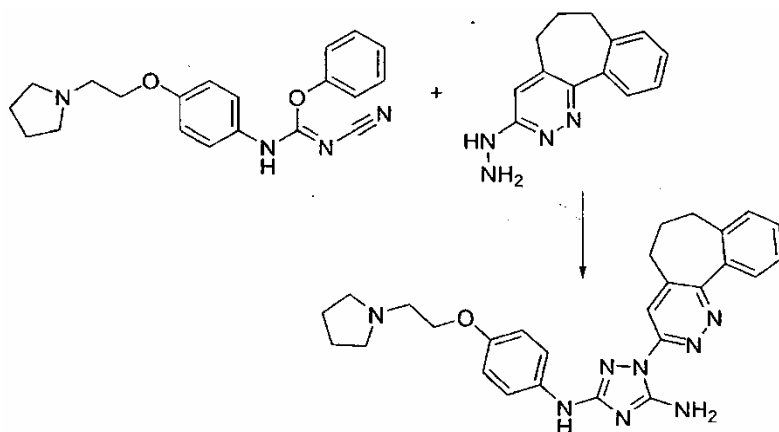


25 A. Se sometió a reflujo una mezcla del compuesto de fórmula (Df), 3-cloro-6,7-dihidro-5H-benzo[6,7]ciclohepta[1,2-c]piridazina, (4,3 g, 18,6 mmol) e hidrazina anhidra (11,7 ml, 370 mmol) en 45 ml de etanol durante 16 h. Después de enfriar hasta temperatura ambiental, se añadieron 5 ml de agua y se evaporaron entonces los compuestos volátiles. Se añadió agua fría al residuo sólido (aproximadamente 80 ml). Después de sonicar durante 10 min, se recogió el sólido resultante mediante filtración y se lavó con agua fría tres veces. Después de liofilizar, se obtuvo el compuesto de fórmula (D-1), 3-hidrazino-6,7-dihidro-5H-benzo[6,7]ciclohepta[1,2-c]piridazina, (4,14 g, 98%) como un sólido amarillo ligero, <sup>1</sup>H-RMN (300 MHz, CD<sub>3</sub>OD) δ: 7,59 (m, 1H), 7,39-7,26 (m, 3H), 7,04 (s, 1H), 2,54 (t, J = 6,9 Hz, 2H), 2,47 (t, J = 6,9 Hz, 2H), 2,18 (cuant., J = 6,9 Hz, 2H); CL-EM: pureza: 100%; EM (m/e): 227 (MH<sup>+</sup>).

35 B. Alternativamente, se calentó 3-cloro-6,7-dihidro-5H-benzo[6,7]ciclohepta[1,2-c]piridazina (1,6 g) con hidrazina anhidra (4 ml) en etanol (50 ml) a 100°C durante 4,75 h. Se eliminó el disolvente a vacío. Se repartió el residuo entre cloroformo y carbonato de potasio acuoso saturado 1 M. Se secó la fase orgánica sobre sulfato de sodio anhidro y se concentró a vacío para dar 3-hidrazino-6,7-dihidro-5H-benzo[6,7]ciclohepta[1,2-c]piridazina como un sólido marrón; <sup>1</sup>H-RMN (CDCl<sub>3</sub>, 300 MHz) 7,74 (m, 1H), 7,30 (m, 2H), 7,17 (m, 1H), 6,92 (s, 1H), 2,49 (m, 2H), 2,39 (m, 2H), 2,12 (m, 2H) ppm; EM (ES) 227 (M+H).

#### 40 Ejemplo de síntesis 1

45 Síntesis de 1-(6,7-dihidro-5H-benzo[6,7]ciclohepta[1,2-c]piridazin-3-il)-N<sup>3</sup>-(4-(2-(pirrolidin-1-il)etoxi)fenil)-1H-1,2,4-triazol-3,5-diamina



Se agitaron cianocarbonimidato de difenilo (1,1 equiv.) y 4-(2-(pirrolidin-1-il)etoxi)anilina (1 equiv.) en alcohol isopropílico a temperatura ambiental durante la noche. Se filtró el precipitado de color blanco resultante y se lavó con alcohol isopropílico y se secó para producir (Z)-N'-ciano-N-(4-(2-(pirrolidin-1-il)etoxi)fenil)carbamimidato de fenilo. Se suspendieron 3-hidrazino-6,7-dihidro-5H-benzo[6,7]ciclohepta[1,2-c]piridazina (82 mg, 0,36 mMol) y (Z)-N'-ciano-N-(4-(2-(pirrolidin-1-il)etoxi)fenil)carbamimidato de fenilo (128 mg, 0,36 mMol) en isopropanol (3 ml) y se sometieron a irradiación de microondas (150°C, 20 min.). El precipitado que se formó en el vial de microondas se redisolvió en isopropanol caliente. Se enfrió la mezcla hasta temperatura ambiental y entonces se filtró para dar 1-(6,7-dihidro-5H-benzo[6,7]ciclohepta[1,2-c]piridazin-3-il)-N<sup>3</sup>-(4-(2-(pirrolidin-1-il)etoxi)fenil)-1H-1,2,4-triazol-3,5-diamina, compuesto n.º 1, como un sólido de color amarillo, 23 mg. <sup>1</sup>H-RMN (CDCl<sub>3</sub>, 300 MHz) 7,90 (s, 1H), 7,83 (t, 1H), 7,43 (m, 3H), 7,29 (t, 1H), 6,93 (d, 1H), 6,83 (s a, 2H), 6,39 (s, 1H), 4,17 (m, 2H), 2,98 (m, 2H), 2,60-2,80 (m, 8H), 2,32 (m, 2H), 1,87 (m, 4H) ppm; EM (ES) 483,16 (M+H).

### 15 Ejemplo de síntesis 2

Síntesis de 1-(6,7-dihidro-5H-benzo[6,7]ciclohepta[1,2-c]piridazin-3-il)-N<sup>3</sup>-(7-(S)-(pirrolidin-1-il)-6,7,8,9-tetrahidro-5H-benzo[7]anulen-2-il)-1H-1,2,4-triazol-3,5-diamina y 1-(6,7-dihidro-5H-benzo[6,7]ciclohepta[1,2-c]piridazin-3-il)-N<sup>3</sup>-(7-(R)-(pirrolidin-1-il)-6,7,8,9-tetrahidro-5H-benzo[7]anulen-2-il)-1H-1,2,4-triazol-3,5-diamina

Se trataron (S)-N'-ciano-N-(7-(pirrolidin-1-il)-6,7,8,9-tetrahidro-5H-benzo[7]anulen-2-il)carbamimidato de fenilo y (R)-N'-ciano-N-(7-(pirrolidin-1-il)-6,7,8,9-tetrahidro-5H-benzo[7]anulen-2-il)carbamimidato de fenilo con 3-hidrazino-6,7-dihidro-5H-benzo[6,7]ciclohepta[1,2-c]piridazina de una manera similar tal como se describió anteriormente en el ejemplo de síntesis 2 para producir 1-(6,7-dihidro-5H-benzo[6,7]ciclohepta[1,2-c]piridazin-3-il)-N<sup>3</sup>-(7-(S)-(pirrolidin-1-il)-6,7,8,9-tetrahidro-5H-benzo[7]anulen-2-il)-1H-1,2,4-triazol-3,5-diamina y 1-(6,7-dihidro-5H-benzo[6,7]ciclohepta[1,2-c]piridazin-3-il)-N<sup>3</sup>-(7-(R)-(pirrolidin-1-il)-6,7,8,9-tetrahidro-5H-benzo[7]anulen-2-il)-1H-1,2,4-triazol-3,5-diamina. Por ejemplo, se agitó una suspensión de un enantiómero individual de N'-ciano-N-(7-(pirrolidin-1-il)-6,7,8,9-tetrahidro-5H-benzo[7]anulen-2-il)carbamimidato de fenilo (0,06 g, 0,16 mmol) y 3-hidrazino-6,7-dihidro-5H-benzo[6,7]ciclohepta[1,2-c]piridazina (0,036 g, 0,16 mmol) en 1 ml de IPA a 90°C durante 18 h. Después de enfriar hasta temperatura ambiental, se evaporó el disolvente y se purificó el residuo mediante HPLC para proporcionar 1-(6,7-dihidro-5H-benzo[6,7]ciclohepta[1,2-c]piridazin-3-il)-N<sup>3</sup>-(7-(R)-(pirrolidin-1-il)-6,7,8,9-tetrahidro-5H-benzo[7]anulen-2-il)-1H-1,2,4-triazol-3,5-diamina enantioméricamente pura como un sólido de color amarillo (0,04 g, 50%). <sup>1</sup>H-RMN (DMSO-d<sub>6</sub>, 300 MHz) 9,11 (s, 1H), 7,94 (s, 1H), 7,85 (s a, 2H), 7,72 (m, 1H), 7,46 (m, 3H), 7,37 (m, 2H), 7,06 (m, 1H), 3,46 (m, 4H), 3,12 (m, 2H), 2,72 (m, 4H), 2,61 (m, 3H), 2,25 (m, 5H), 2,09-1,82 (m, 5H) ppm; EM (ES) 507 (M+H).

### 35 Ejemplo de síntesis 3

40 1-(6,7-dihidro-5H-benzo[6,7]ciclohepta[1,2-c]piridazin-3-il)-N<sup>3</sup>-(5',5'-dimetil-6,8,9,10-tetrahidro-5H-espiro[cicloocta[b]piridin-7,2'-[1,3]dioxan]-3-il)-1H-1,2,4-triazol-3,5-diamina, compuesto n.º 247

Se calentó una mezcla de N'-ciano-N-(5',5'-dimetil-6,8,9,10-tetrahidro-5H-espiro[cicloocta[b]piridin-7,2'-[1,3]dioxan]-3-il)carbamimidato (120 mg, 0,286 mmol) y (6,7-dihidro-5H-benzo[6,7]ciclohepta[1,2-c]piridazin-3-il)hidrazina (65 mg, 0,286 mmol) en alcohol isopropílico (2 ml) en horno microondas a 150°C durante 20 min, se filtró y se lavó con isopropanol para dar 1-(6,7-dihidro-5H-benzo[6,7]ciclohepta[1,2-c]piridazin-3-il)-N<sup>3</sup>-(5',5'-dimetil-6,8,9,10-tetrahidro-5H-espiro[cicloocta[b]piridin-7,2'-[1,3]dioxan]-3-il)-1H-1,2,4-triazol-3,5-diamina, compuesto n.º 247 (55 mg, 35%); <sup>1</sup>H-RMN (DMSO-d<sub>6</sub>, 300 MHz) 9,22 (s, 1H), 8,72 (d, 1H), 7,94 (s, 1H), 7,88 (s, 2H), 7,13 (m, 1H), 7,62 (d, 1H), 7,44 (m, 2H), 7,36 (m, 1H), 3,42 (s, 4H), 2,82 (t, 2H), 2,71 (m, 2H), 2,25 (m, 2H), 1,97 (d, 2H), 1,69 (m, 2H), 1,52 (m, 2H), 1,02 (d, 4H), 0,88 (d, 6H) ppm; EM (ES) 553,28 (M+H).

### 50 Ejemplo de síntesis 4

De manera similar tal como se describió anteriormente utilizando los materiales de partida y reactivos sustituidos de manera apropiada, se prepararon los siguientes compuestos de fórmula (Ia):

- 5 N<sup>3</sup>-(4-(4-ciclohexanilpiperazin-1-il)fenil)-1-(6,7-dihidro-5H-benzo[6,7]ciclohepta[1,2-c]piridazin-3-il)-1H-1,2,4-triazol-3,5-diamina, compuesto n.º 3, <sup>1</sup>H-RMN(CDCl<sub>3</sub>, 300 MHz) 7,89 (s, 1H), 7,81 (t, 1H), 7,58 (d, 1H), 7,42 (d, 2H), 7,30 (m, 1H), 6,97 (d, 2H), 6,80 (s a, 2H), 6,33 (s, 1H), 3,24 (m, 3H), 2,80 (m, 2H), 2,60 (M, 6H), 2,31 (m, 2H), 1,85 (m, 4H), 1,55-1,70 (m, 4H), 1,30 (m, 4H) ppm; EM (ES) 536,29 (M+H);
- 10 1-(6,7-dihidro-5H-benzo[6,7]ciclohepta[1,2-c]piridazin-3-il)-N<sup>3</sup>-(3-fluoro-4-(4-(pirrolidin-1-il)piperidin-1-il)-1H-1,2,4-triazol-3,5-diamina, compuesto n.º 4, <sup>1</sup>H-RMN (300 MHz, DMSO): 9,19 (s a, 1H), 7,91 (s, 1H), 7,86 (s a, 2H), 7,72-7,69 (m, 1H), 7,45-7,43 (m, 2H), 7,38-7,33 (m, 3H), 6,96 (t, J = 9,3 Hz, 1H), 3,23-3,19 (m, 4H), 2,65-2,58 (m, 5H), 2,56-2,53 (m, 2H), 2,10-2,00 (m, 1H), 1,94-1,90 (m, 3H), 1,67 (s a, 6H), 1,60-1,48 (m, 2H), EM (ES): 540,33 (M+H);
- 15 Sal de ácido fórmico de 1-(6,7-dihidro-5H-benzo[6,7]ciclohepta[1,2-c]piridazin-3-il)-N<sup>3</sup>-(3-fluoro-4-(4-(pirrolidin-1-il)piperidin-1-il)-1H-1,2,4-triazol-3,5-diamina (sal de ácido fórmico del compuesto n.º 4);
- 20 1-(6,7-dihidro-5H-benzo[6,7]ciclohepta[1,2-c]piridazin-3-il)-N<sup>3</sup>-(3-fluoro-4-(4-metil-3-fenilpiperazin-1-il)fenil)-1H-1,2,4-triazol-3,5-diamina, compuesto n.º 5, <sup>1</sup>H-RMN (DMSO-d<sub>6</sub>, 300 MHz) 9,19 (s, 2H), 8,13 (s, 1H), 7,90 (s, 1H), 7,83(s, 1H), 7,71-7,67 (m, 1H), 7,46-7,41 (m, 2H), 7,38-7,35 (m, 1H), 7,29 (d, 2H), 7,19-7,07 (m, 3H), 6,96 (t, 1H), 4,24 (d, 2H), 3,11 (d, 2H), 2,92-2,88 (m, 4H), 2,59-2,48 (m, 2H), 2,30-2,20 (m, 5H), 2,00 (t, 2H) ppm; EM (ES) 562,45 (M+H);
- 25 1-(6,7-dihidro-5H-benzo[6,7]ciclohepta[1,2-c]piridazin-3-il)-N<sup>3</sup>-(3-fluoro-4-(4-piperidin-1-il)piperidin-1-il)fenil)-1H-1,2,4-triazol-3,5-diamina, compuesto n.º 6, <sup>1</sup>H-RMN (DMSO-d<sub>6</sub>, 300 MHz) 9,19 (s, 1H), 7,88 (d, 2H), 7,70 (s, 1H), 7,45-7,20 (m, 4H), 6,96 (t, 1H), 3,30 (s, 4H), 2,62-2,40 (m, 9H), 2,20-2,16 (m, 2H), 1,87-1,80 (m, 2H), 1,59-1,48 (m, 8H) ppm; EM (ES) 554,20 (M+H);
- 30 1-(6,7-dihidro-5H-benzo[6,7]ciclohepta[1,2-c]piridazin-3-il)-N<sup>3</sup>-(3-fluoro-4-(4-(indolin-2-on-1-il)piperidin-1-il)fenil)-1H-1,2,4-triazol-3,5-diamina, compuesto n.º 7, <sup>1</sup>H-RMN (DMSO-d<sub>6</sub>, 300 MHz) 9,22 (s, 1H), 7,91 (s, 1H), 7,86 (s, 2H), 7,71-7,67 (m, 1H), 7,45-7,35 (m, 4H), 7,28-7,15 (m, 3H), 7,08-6,94 (m, 2H), 4,26-4,18 (m, 1H), 3,55 (s, 2H), 2,85-2,76 (m, 2H), 2,61-2,46 (m, 4H), 2,30-2,20 (m, 2H), 2,75-2,48 (m, 2H) ppm; EM (ES) 602,48 (M+H);
- 35 1-(6,7-dihidro-5H-benzo[6,7]ciclohepta[1,2-c]piridazin-3-il)-N<sup>3</sup>-(6-(4-(biciclo[2.2.1]heptan-2-il)piperazin-1-il)piridin-3-il)-1H-1,2,4-triazol-3,5-diamina, compuesto n.º 8, <sup>1</sup>H-RMN (DMSO-d<sub>6</sub>, 300 MHz) 9,77 (s, 1H), 8,53 (s, 1H), 7,92 (s, 1H), 7,86 (s, 1H), 7,75-7,69 (m, 1H), 7,48-7,35 (m, 2H), 6,96 (d, 1H), 4,27-4,14 (m, 2H), 3,60-3,41 (m, 2H), 3,23-3,10 (m, 3H), 2,60-2,40 (m, 10H), 2,39-2,31 (m, 2H), 2,08-1,95 (m, 1H), 1,63-1,51 (m, 2H), 1,39 (s, 1H), 1,22-1,18 (m, 1H) ppm; EM (ES) 549,15 (M+H);
- 40 1-(6,7-dihidro-5H-benzo[6,7]ciclohepta[1,2-c]piridazin-3-il)-N<sup>3</sup>-(3-fluoro-4-(4-(morfolin-4-il)piperidin-1-il)fenil)-1H-1,2,4-triazol-3,5-diamina, compuesto n.º 9, <sup>1</sup>H-RMN (DMSO-d<sub>6</sub>, 300 MHz) 9,79 (s, 1H), 9,23 (s, 1H), 7,90 (s, 1H), 7,86 (s, 1H), 7,77-7,68 (m, 1H), 7,45-7,38 (m, 4H), 7,00 (t, 1H), 4,01 (d, 2H), 3,72 (t, 2H), 3,50 (d, 2H), 3,47 (d, 2H), 3,20-3,08 (m, 2H), 2,70-2,57 (m, 6H), 2,25-2,09 (m, 4H), 1,80-1,76 (m, 2H) ppm; EM (ES) 556,17 (M+H);
- 45 1-(6,7-dihidro-5H-benzo[6,7]ciclohepta[1,2-c]piridazin-3-il)-N<sup>3</sup>-(4-(4-(ciclopentil)piperazin-1-il)carbonil)fenil)-1H-1,2,4-triazol-3,5-diamina, compuesto n.º 10, <sup>1</sup>H-RMN (DMSO-d<sub>6</sub>, 300 MHz) 9,51 (s, 1H), 7,99 (s, 1H), 7,90 (s a, 2H), 7,69 (m, 6H), 7,41 (m, 2H), 3,48 (m, 8H), 2,58 (m, 3H), 2,22 (m, 4H), 1,75-1,32 (m, 8H) ppm; EM (ES) 550,2 (M+H);
- 50 1-(6,7-dihidro-5H-benzo[6,7]ciclohepta[1,2-c]piridazin-3-il)-N<sup>3</sup>-(4,5-dihidro-1H-benzo[b]azepin-2(3H)-on-8-il)-1H-1,2,4-triazol-3,5-diamina, compuesto n.º 11, <sup>1</sup>H-RMN (DMSO-d<sub>6</sub>, 300 MHz) 9,51 (s, 1H), 9,22 (s, 1H), 7,99 (s, 1H), 7,85 (s a, 2H), 7,71 (m, 1H), 7,40 (m, 4H), 7,22 (m, 1H), 7,08 (m, 1H), 2,59 (m, 5H), 2,25-2,06 (m, 7H) ppm; EM (ES) 453,1 (M+H);
- 55 1-(6,7-dihidro-5H-benzo[6,7]ciclohepta[1,2-c]piridazin-3-il)-N<sup>3</sup>-(4-((2-pirrolidin-1-ilet)il)aminocarbonil)fenil)-1H-1,2,4-triazol-3,5-diamina, compuesto n.º 12, <sup>1</sup>H-RMN (DMSO-d<sub>6</sub>, 300 MHz) 9,56 (s, 1H), 7,99 (s, 1H), 7,90 (s a, 2H), 7,78 (m, 2H), 7,69 (m, 3H), 7,45 (m, 2H), 7,39 (m, 2H), 3,35 (m, 2H), 2,59 (m, 10H), 2,24 (m, 2H), 1,68 (m, 4H) ppm; EM (ES) 510,3 (M+H);
- 60 1-(6,7-dihidro-5H-benzo[6,7]ciclohepta[1,2-c]piridazin-3-il)-N<sup>3</sup>-(2-(dimetilaminometil)-1H-benzo[d]imidazol-5-il)-1H-1,2,4-triazol-3,5-diamina, compuesto n.º 13, <sup>1</sup>H-RMN (DMSO-d<sub>6</sub>, 300 MHz) 9,11 (s, 1H), 8,02 (s, 1H), 7,94 (m, 1H), 7,84 (s a, 2H), 7,72 (m, 2H), 7,40 (m, 5H), 3,60 (m, 2H), 2,53 (m, 4H), 2,21 (m, 8H) ppm; EM (ES) 467,1 (M+H);
- 65 1-(6,7-dihidro-5H-benzo[6,7]ciclohepta[1,2-c]piridazin-3-il)-N<sup>3</sup>-(4-(2,2,6,6-tetrametilpiperidin-1-il)etoxifenil)-1H-1,2,4-triazol-3,5-diamina, compuesto n.º 14; <sup>1</sup>H-RMN (DMSO-d<sub>6</sub>, 300 MHz) 8,96 (s, 1H), 7,93 (s, 1H), 7,82 (s a, 2H), 7,63 (m, 2H), 7,55 (m, 2H), 7,45 (m, 2H), 7,37 (m, 2H), 3,78 (m, 2H), 2,78 (m, 2H), 2,59 (m, 3H), 2,22 (m, 3H), 1,49 (m, 2H), 1,38 (m, 4H), 1,01 (s, 12H) ppm; EM (ES) 553,2 (M+H);



- 1-(6,7-dihidro-5H-benzo[6,7]ciclohepta[1,2-c]piridazin-3-il)-N<sup>3</sup>-(7-(pirrolidin-1-il)-6,7,8,9-tetrahidro-5H-benzo[7]anulen-2-il)-1H-1,2,4-triazol-3,5-diamina, compuesto n.º 15, <sup>1</sup>H-RMN (DMSO-d<sub>6</sub>, 300 MHz) 9,19 (s, 1H), 7,84 (s a, 2H), 7,69 (m, 4H), 7,05 (m, 4H), 2,71-2,55 (m, 11H), 2,20 (m, 5H), 1,80 (m, 4H), 1,44 (m, 3H) ppm; EM (ES) 507,6 (M+H);
- 5 1-(6,7-dihidro-5H-benzo[6,7]ciclohepta[1,2-c]piridazin-3-il)-N<sup>3</sup>-(7-(S)-(pirrolidin-1-il)-6,7,8,9-tetrahidro-5H-benzo[7]anulen-2-il)-1H-1,2,4-triazol-3,5-diamina, enantiómero del compuesto n.º 15; <sup>1</sup>H-RMN (DMSO-d<sub>6</sub>, 300 MHz) 9,11 (s, 1H), 7,93 (s, 1H), 7,85 (s a, 2H), 7,71 (m, 1H), 7,45 (m, 3H), 7,38 (m, 2H), 7,05 (m, 1H), 2,76-2,46 (m, 10H), 2,23-1,76 (m, 13H) ppm; EM (ES) 507,3 (M+H);
- 10 1-(6,7-dihidro-5H-benzo[6,7]ciclohepta[1,2-c]piridazin-3-il)-N<sup>3</sup>-(7-(R)-(pirrolidin-1-il)-6,7,8,9-tetrahidro-5H-benzo[7]anulen-2-il)-1H-1,2,4-triazol-3,5-diamina, enantiómero del compuesto n.º 15; <sup>1</sup>H-RMN (DMSO-d<sub>6</sub>, 300 MHz) 9,11 (s, 1H), 7,93 (s, 1H), 7,85 (s a, 2H), 7,71 (m, 1H), 7,45 (m, 3H), 7,38 (m, 2H), 7,05 (m, 1H), 2,76-2,46 (m, 10H), 2,23-1,76 (m, 13H) ppm; EM (ES) 507,3 (M+H);
- 15 1-(6,7-dihidro-5H-benzo[6,7]ciclohepta[1,2-c]piridazin-3-il)-N<sup>3</sup>-(4-(4-ciclopentil-2-metilpiperazin-1-il)fenil)-1H-1,2,4-triazol-3,5-diamina, compuesto n.º 16, <sup>1</sup>H-RMN (DMSO-d<sub>6</sub>, 300 MHz) 8,92 (s, 1H), 7,82 (s a, 2H), 7,71 (m, 2H), 7,50 (m, 3H), 7,45 (m, 2H), 6,87 (m, 2H), 3,68 (d, 1H), 3,14-2,12 (m, 12H), 1,53 (m, 7H), 0,92 (d, 3H) ppm; EM (ES) 536,7 (M+H);
- 20 1-(6,7-dihidro-5H-benzo[6,7]ciclohepta[1,2-c]piridazin-3-il)-N<sup>3</sup>-(4-(3,5-dimetilpiperazin-1-il)fenil)-1H-1,2,4-triazol-3,5-diamina, compuesto n.º 17, <sup>1</sup>H-RMN (DMSO-d<sub>6</sub>, 300 MHz) 8,93 (s, 1H), 7,92 (s, 1H), 7,82 (s a, 2H), 7,71 (m, 1H), 7,52 (m, 2H), 7,45 (m, 2H), 7,37 (m, 1H), 6,90 (m, 2H), 3,47 (m, 2H), 3,07 (m, 2H), 2,55 (m, 4H), 2,26 (m, 5H), 1,11 (d, 6H) ppm; EM (ES) 482,1 (M+H);
- 25 1-(6,7-dihidro-5H-benzo[6,7]ciclohepta[1,2-c]piridazin-3-il)-N<sup>3</sup>-(4-(4-(pirrolidin-1-il)piperidin-1-il)-3-cianofenil)-1H-1,2,4-triazol-3,5-diamina, compuesto n.º 18, <sup>1</sup>H-RMN (DMSO-d<sub>6</sub>, 300 MHz) 9,38 (s, 1H), 7,91 (s a, 2H), 7,77 (m, 3H), 7,41 (m, 3H), 7,16 (m, 2H), 2,77-2,43 (m, 11H), 2,18-1,88 (m, 8H), 1,64 (m, 4H) ppm; EM (ES) 547,2 (M+H);
- 30 1-(6,7-dihidro-5H-benzo[6,7]ciclohepta[1,2-c]piridazin-3-il)-N<sup>3</sup>-(4-((2-(dimetilamino)etil)aminocarbonil)fenil)-1H-1,2,4-triazol-3,5-diamina, compuesto n.º 19, <sup>1</sup>H-RMN (DMSO-d<sub>6</sub>, 300 MHz) 9,55 (s, 1H), 7,99 (s, 1H), 7,89 (s a, 2H), 7,78 (m, 2H), 7,68 (m, 3H), 7,45 (m, 2H), 7,38 (m, 2H), 3,33 (m, 2H), 2,61 (m, 2H), 2,37 (m, 2H), 2,23 (m, 4H), 2,15 (s, 6H) ppm; EM (ES) 484,6 (M+H);
- 35 1-(6,7-dihidro-5H-benzo[6,7]ciclohepta[1,2-c]piridazin-3-il)-N<sup>3</sup>-(4-((2-(metoxi)etil)aminocarbonil)fenil)-1H-1,2,4-triazol-3,5-diamina, compuesto n.º 20, <sup>1</sup>H-RMN (DMSO-d<sub>6</sub>, 300 MHz) 9,55 (s, 1H), 7,99 (s, 1H), 7,89 (s a, 2H), 7,79 (m, 2H), 7,70 (m, 3H), 7,45 (m, 2H), 7,37 (m, 2H), 3,38 (m, 4H), 3,25 (s, 3H), 2,55 (m, 4H), 2,26 (m, 2H) ppm; EM (ES) 471,1 (M+H);
- 40 1-(6,7-dihidro-5H-benzo[6,7]ciclohepta[1,2-c]piridazin-3-il)-N<sup>3</sup>-(4-((2-(pirrolidin-1-il)etil)aminocarbonil)fenil)-1H-1,2,4-triazol-3,5-diamina, compuesto n.º 21, <sup>1</sup>H-RMN (DMSO-d<sub>6</sub>, 300 MHz) 9,39 (s, 1H), 8,41 (m, 1H), 7,99 (s, 1H), 7,88 (s a, 2H), 7,71 (m, 2H), 7,48-7,24 (m, 7H), 3,40 (m, 2H), 2,59 (m, 10H), 2,24 (m, 2H), 1,68 (m, 4H) ppm; EM (ES) 510,2 (M+H);
- 45 1-(6,7-dihidro-5H-benzo[6,7]ciclohepta[1,2-c]piridazin-3-il)-N<sup>3</sup>-(4-((4-(pirrolidin-1-il)piperidin-1-il)carbonil)fenil)-1H-1,2,4-triazol-3,5-diamina, compuesto n.º 22, <sup>1</sup>H-RMN (DMSO-d<sub>6</sub>, 300 MHz) 9,50 (s, 1H), 7,99 (s, 1H), 7,90 (s a, 2H), 7,68 (m, 3H), 7,45 (m, 2H), 7,33 (m, 3H), 2,99 (m, 4H), 2,55 (m, 4H), 2,23 (m, 4H), 1,80-1,34 (m, 10H) ppm; EM (ES) 550,3 (M+H);
- 50 1-(6,7-dihidro-5H-benzo[6,7]ciclohepta[1,2-c]piridazin-3-il)-N<sup>3</sup>-(7-((biciclo[2.2.1]heptan-2-il)amino)-6,7,8,9-tetrahidro-5H-benzo[7]anulen-2-il)-1H-1,2,4-triazol-3,5-diamina, compuesto n.º 23, <sup>1</sup>H-RMN (DMSO-d<sub>6</sub>, 300 MHz) 9,09 (s, 1H), 7,84 (s a, 2H), 7,73 (m, 2H), 7,45 (m, 4H), 7,31 (s, 1H), 7,04 (m, 1H), 3,41 (m, 1H), 3,23 (m, 1H), 2,75 (m, 4H), 2,53 (m, 4H), 2,25 (m, 4H), 1,73-1,11 (m, 13H) ppm; EM (ES) 547,3 (M+H);
- 55 1-(6,7-dihidro-5H-benzo[6,7]ciclohepta[1,2-c]piridazin-3-il)-N<sup>3</sup>-(7-((biciclo[2.2.1]heptan-2-il)(metil)amino)-6,7,8,9-tetrahidro-5H-benzo[7]anulen-2-il)-1H-1,2,4-triazol-3,5-diamina, compuesto n.º 24, <sup>1</sup>H-RMN (DMSO-d<sub>6</sub>, 300 MHz) 9,09 (s, 1H), 7,84 (s a, 2H), 7,72 (m, 2H), 7,40 (m, 5H), 7,05 (m, 1H), 3,84 (m, 1H), 3,54 (m, 1H), 3,25 (m, 1H), 2,77 (m, 3H), 2,53 (m, 7H), 2,30 (m, 6H), 1,73-1,12 (m, 10H) ppm; EM (ES) 561,3 (M+H);
- 60 1-(6,7-dihidro-5H-benzo[6,7]ciclohepta[1,2-c]piridazin-3-il)-N<sup>3</sup>-(6-(4-ciclopentil-1,4-diazepan-1-il)piridin-3-il)-1H-1,2,4-triazol-3,5-diamina, compuesto n.º 25, <sup>1</sup>H-RMN (DMSO-d<sub>6</sub>, 300 MHz) 8,32 (s, 1H), 8,17 (s a, 2H), 7,86 (m, 1H), 7,80 (s, 1H), 7,72 (m, 1H), 7,44 (m, 2H), 7,36 (m, 2H), 6,63 (m, 1H), 3,71 (m, 2H), 3,59 (m, 2H), 2,98 (m, 1H), 2,83 (m, 2H), 2,66 (m, 2H), 2,53 (m, 4H), 2,19 (m, 2H), 1,82 (m, 4H), 1,47 (m, 6H) ppm; EM (ES) 537,1 (M+H);
- 65 1-(6,7-dihidro-5H-benzo[6,7]ciclohepta[1,2-c]piridazin-3-il)-N<sup>3</sup>-(7-ciclopentil-6,7,8,9-tetrahidro-5H-pirido[3,2-d]azepin-3-il)-1H-1,2,4-triazol-3,5-diamina, compuesto n.º 26, <sup>1</sup>H-RMN (DMSO-d<sub>6</sub>, 300 MHz) 9,73 (s, 1H), 8,68 (s, 1H), 8,37 (s, 1H), 8,08 (m, 1H), 7,94 (s a, 2H), 7,72 (m, 1H), 7,46 (m, 2H), 7,39 (m, 1H), 3,54 (m, 3H), 3,16 (m, 3H), 2,54 (m, 5H),

## ES 2 460 894 T3

2,25 (m, 2H), 1,85 (m, 2H), 1,69 (m, 4H), 1,49 (m, 4H) ppm; EM (ES) 508,2 (M+H);

5 1-(6,7-dihidro-5H-benzo[6,7]ciclohepta[1,2-c]piridazin-3-il)-N<sup>3</sup>-(6-(4-metilpiperazin-1-il)piridin-3-il)-1H-1,2,4-triazol-3,5-diamina, compuesto n.º 27, <sup>1</sup>H-RMN (CDCl<sub>3</sub>, 300 MHz) 8,55 (d, 1H), 7,89 (s, 1H), 7,82 (m, 1H), 7,65 (m, 1H), 7,44 (m, 2H), 7,30 (m, 1H), 6,84 (s a, 2H), 6,72 (d, 1H), 6,26 (s, 1H), 3,50 (m, 4H), 2,68-2,54 (m, 8H), 2,36 (s, 3H), 2,31 (m, 2H) ppm; EM (ES) 469,04 (M+H);

10 1-(6,7-dihidro-5H-benzo[6,7]ciclohepta[1,2-c]piridazin-3-il)-N<sup>3</sup>-(6-metil-5,6,7,8-tetrahidro-1,6-naftiridin-3-il)-1H-1,2,4-triazol-3,5-diamina, compuesto n.º 28, <sup>1</sup>H-RMN (DMSO-d<sub>6</sub>, 300 MHz) 9,27 (s, 1H), 8,60 (s, 1H), 7,94 (d, 1H), 7,88 (s a, 2H), 7,67 (m, 2H), 7,43 (m, 2H), 7,36 (m, 1H), 3,52 (s, 2H), 2,79 (m, 2H), 2,64 (m, 4H), 2,53 (m, 2H), 2,36 (s, 3H), 2,24 (m, 2H) ppm; EM (ES) 440,42 (M+);

15 1-(6,7-dihidro-5H-benzo[6,7]ciclohepta[1,2-c]piridazin-3-il)-N<sup>3</sup>-(6-(4-(pirrolidin-1-il)piperidin-1-il)piridin-3-il)-1H-1,2,4-triazol-3,5-diamina, compuesto n.º 29, <sup>1</sup>H-RMN (DMSO-d<sub>6</sub>, 300 MHz) 8,88 (s, 1H), 8,46 (s, 1H), 7,92 (s, 1H), 7,82 (s, 2H), 7,79 (d, 1H), 7,70 (m, 1H), 7,43 (t, 2H), 7,36 (m, 1H), 6,80 (d, 1H), 4,05 (m, 2H), 3,15 (d, 1H), 2,77 (m, 2H), 2,60 (m, 2H), 2,55 (m, 2H), 2,25-2,10 (m, 4H), 1,87 (d, 2H), 1,66 (s, 4H), 1,40 (m, 4H) ppm; EM (ES) 523,47 (M+H);

20 1-(6,7-dihidro-5H-benzo[6,7]ciclohepta[1,2-c]piridazin-3-il)-N<sup>3</sup>-(6-(4-(4-metilpiperazin-1-il)piperidin-1-il)piridin-3-il)-1H-1,2,4-triazol-3,5-diamina, compuesto n.º 30, <sup>1</sup>H-RMN (DMSO-d<sub>6</sub>, 300 MHz) 8,89 (s, 1H), 8,46 (s, 1H), 7,90 (d, 1H), 7,81 (s, 2H), 7,77 (s, 1H), 7,69 (m, 1H), 7,44 (d, 2H), 7,37 (t, 1H), 6,80 (d, 1H), 4,15 (d, 2H), 2,72-2,53 (m, 5H), 2,41 (s, 6H), 2,23 (d, 2H), 2,19 (s, 3H), 1,80 (m, 4H), 1,38 (m, 4H) ppm; EM (ES) 552,28 (M+H);

25 1-(6,7-dihidro-5H-benzo[6,7]ciclohepta[1,2-c]piridazin-3-il)-N<sup>3</sup>-(6-(4-metilpiperazin-1-il)carbonil-5,6,7,8-tetrahidroquinolin-3-il)-1H-1,2,4-triazol-3,5-diamina, compuesto n.º 31, 1H-1,2,4-triazol-3,5-diamina; <sup>1</sup>H-RMN (DMSO-d<sub>6</sub>, 300 MHz) 9,24 (s, 1H), 8,58 (s, 1H), 7,94 (s, 1H), 7,87 (s, 2H), 7,71 (s, 2H), 7,44 (m, 2H), 7,36 (m, 1H), 3,52 (m, 4H), 2,78 (m, 2H), 2,61 (t, 2H), 2,42 (d, 2H), 2,32 (s, 2H), 2,25 (m, 4H), 2,18 (s, 3H), 1,95 (m, 2H), 1,75 (m, 2H) ppm; EM (ES) 551,54 (M+);

30 1-(6,7-dihidro-5H-benzo[6,7]ciclohepta[1,2-c]piridazin-3-il)-N<sup>3</sup>-(3-fluoro-4-(3-(dietilamino)pirrolidin-1-il)fenil)-1H-1,2,4-triazol-3,5-diamina, compuesto n.º 32, <sup>1</sup>H-RMN (DMSO-d<sub>6</sub>, 300 MHz) 9,06 (s, 1H), 7,89 (s, 1H), 8,84 (s, 2H), 7,69 (d, 1H), 7,47(m, 3H), 7,38 (m, 1H), 7,30 (d, 1H), 6,74 (t, 1H), 3,24 (m, 4H), 3,15 (d, 2H), 2,60-2,54 (m, 8H), 2,23 (t, 2H), 2,10 (m, 2H), 1,80 (s, 1H), 1,01 (s, 6H) ppm; EM (ES) 528,10 (M+H);

35 1-(6,7-dihidro-5H-benzo[6,7]ciclohepta[1,2-c]piridazin-3-il)-N<sup>3</sup>-(4-(4-(biciclo[2.2.1]heptan-2-il)piperazin-1-il)fenil)-1H-1,2,4-triazol-3,5-diamina, compuesto n.º 33, <sup>1</sup>H-RMN (DMSO-d<sub>6</sub>, 300 MHz) 10,69 (s, 1H), 8,87 (s, 1H), 7,92 (s, 1H), 7,80 (m, 1H), 7,71 (m, 1H), 7,35-7,57 (m, 4H), 6,91 (d, 1H), 6,85 (d,1H), 3,03 (m, 4H), 2,43 (m, 10H), 2,20 (m, 4H), 1,69 (m, 2H), 1,17-1,40 (m, 5H) ppm; EM (ES) 548,20 (M+H);

40 1-(6,7-dihidro-5H-benzo[6,7]ciclohepta[1,2-c]piridazin-3-il)-N<sup>3</sup>-(4-(4-metilpiperazin-1-il)fenil)-1H-1,2,4-triazol-3,5-diamina, compuesto n.º 34, <sup>1</sup>H-RMN (CDCl<sub>3</sub>, 300 MHz) 7,89 (s, 1H), 7,81 (m, 1H), 7,75 (m, 1H), 7,43 (m, 4H), 7,29 (m, 1H), 6,89-6,99 (m, 4H), 3,22 (m, 4H), 2,78 (m, 4H), 2,58-2,79 (m, 4H), 2,46 (s, 3H), 2,32 (m, 2H) ppm; EM (ES) 468 (M+H);

45 1-(6,7-dihidro-5H-benzo[6,7]ciclohepta[1,2-c]piridazin-3-il)-N<sup>3</sup>-(4-(4-metilpiperazin-1-il)metil)fenil)-1H-1,2,4-triazol-3,5-diamina, compuesto n.º 35, <sup>1</sup>H-RMN (CDCl<sub>3</sub>, 300 MHz) 7,91 (s, 1H), 7,81 (m, 1H), 7,44 (m, 3H), 7,26 (m, 4H), 6,85 (s, 2H), 6,59 (s, 1H), 3,51 (s, 2H), 2,59-2,69 (m, 9H), 2,34 (m, 8H) ppm; EM (ES) 482 (M+H);

50 1-(6,7-dihidro-5H-benzo[6,7]ciclohepta[1,2-c]piridazin-3-il)-N<sup>3</sup>-fluoro-4-(4-(dietilamino)piperidin-1-il)fenil)-1H-1,2,4-triazol-3,5-diamina, compuesto n.º 36, <sup>1</sup>H-RMN (CDCl<sub>3</sub>, 300 MHz) 7,88 (s, 1H), 7,82 (m, 1H), 7,44 (m, 3H), 7,40 (m, 1H), 7,03 (m, 1H), 6,95 (m, 1H), 6,79 (s, 2H), 6,42 (s, 1H), 3,46 (m, 2H), 2,98 (m, 1H), 2,88 (q, 4H), 2,40-2,75 (m, 9H), 2,36 (m, 2H), 1,91-2,05 (m, 5H), 1,25 (t, 6H) ppm; EM (ES) 540 (M+H);

55 1-(6,7-dihidro-5H-benzo[6,7]ciclohepta[1,2-d]pirimidin-4-il)-N<sup>3</sup>-(4-(2-(pirrolidin-1-il)etoxi)fenil)-1H-1,2,4-triazol-3,5-diamina, compuesto n.º 37, <sup>1</sup>H-RMN (CDCl<sub>3</sub>, 300 MHz) 8,88 (s, 1H), 8,36 (s, 1H), 7,84 (m, 1H), 7,41 (m, 4H), 7,30 (m, 1H), 6,86 (d, 2H), 4,24 (t, 2H), 3,17 (t, 2H), 3,03 (m, 4H), 2,67 (m, 2H), 2,55 (m, 4H), 1,97 (m, 4H) ppm; EM (ES) 483 (M+H);

60 1-(6,7-dihidro-5H-benzo[6,7]ciclohepta[1,2-d]pirimidin-4-il)-N<sup>3</sup>-(4-(4-(biciclo[2.2.1]heptan-2-il)piperazin-1-il)fenil)-1H-1,2,4-triazol-3,5-diamina, compuesto n.º 38, <sup>1</sup>H-RMN (CDCl<sub>3</sub>, 300 MHz) 8,88 (s, 1H), 8,03 (s, 1H), 7,85 (m, 1H), 7,43 (m, 3H), 7,29 (m, 3H), 6,90 (d, 1H), 6,62 (s, 1H), 6,63 (s, 1H), 3,22 (m, 2H), 3,06 (m, 2H), 2,55-2,70 (m, 6H), 2,38 (m, 1H), 2,24 (m, 1H), 1,73 (m, 11H), 1,40 (m, 4H) ppm; EM (ES) 548 (M+H);

65 1-(6,7-dihidro-5H-benzo[6,7]ciclohepta[1,2-d]pirimidin-4-il)-N<sup>3</sup>-(3-fluoro-4-(4-(dietilamino)piperidin-1-il)fenil)-1H-1,2,4-triazol-3,5-diamina, compuesto n.º 39, <sup>1</sup>H-RMN (DMSO-d<sub>6</sub>, 300 MHz) 8,92 (m, 1H), 7,76 (d, 1H), 7,42-7,53 (m, 4H), 7,37 (m, 1H), 7,14 (d, 1H), 6,90 (t, 1H), 3,26 (m, 2H), 3,13 (m, 2H), 2,88 (m, 2H), 2,49-2,62 (m, 9H), 1,73 (m, 2H), 1,60 (m, 2H), 0,99 (m, 6H) ppm; EM (ES) 542,28 (M+H);

1-(6,7-dihidro-5H-benzo[6,7]ciclohepta[1,2-d]pirimidin-2-il)-N<sup>3</sup>-(4-(N-metilpiperazin-1-il)fenil)-1H-1,2,4-triazol-3,5-diamina, compuesto n.º 40, <sup>1</sup>H-RMN (CDCl<sub>3</sub>, 300 MHz) 8,47 (s, 1H), 7,69 (d, 1H), 7,35 (m, 4H), 7,25 (m, 3H), 7,08 (s, 1H), 6,85 (d, 2H), 3,07 (m, 4H), 2,55 (m, 6H), 2,47 (m, 2H), 2,31 (s, 3H), 2,24 (m, 2H) ppm; EM (ES) 468,15 (M+H);

1-(7-metil-6,7-dihidro-5H-benzo[2,3]azepino[4,5-c]piridazin-3-il)-N<sup>3</sup>-(4-(N-metilpiperazin-1-il)fenil)-1H-1,2,4-triazol-3,5-diamina, compuesto n.º 41, <sup>1</sup>H-RMN (CDCl<sub>3</sub>, 300 MHz) 7,89 (s, 1H), 7,78 (d, 1H), 7,43 (m, 3H), 7,18 (t, 1H), 7,01 (s ancho, 2H), 6,95 (d, 2H), 6,87 (s, 1H), 3,49 (m, 2H), 3,16 (m, 4H), 2,85 (m, 2H), 2,79 (s, 3H), 2,61 (m, 4H), 2,37 (s, 3H) ppm; EM (ES) 483,25 (M+H);

1-(7-metil-6,7-dihidro-5H-benzo[2,3]azepino[4,5-c]piridazin-3-il)-N<sup>3</sup>-(3-fluoro-4-(2-(pirrolidin-1-il)etoxi)fenil)-1H-1,2,4-triazol-3,5-diamina, compuesto n.º 42, <sup>1</sup>H-RMN (CDCl<sub>3</sub>, 300 MHz) 7,86 (s, 1H), 7,78 (m, 1H), 7,58 (m, 1H), 7,45 (m, 1H), 7,25 (s ancho, 2H), 7,18 (t, 1H), 7,08 (d, 1H), 6,97 (d, 1H), 6,90 (t, 1H), 4,10 (m, 2H), 3,48 (m, 2H), 2,89 (m, 4H), 2,78 (s, 3H), 2,63 (m, 4H), 1,80 (m, 4H) ppm; EM (ES) 483,19 (M+H);

1-(7-metil-6,7-dihidro-5H-benzo[2,3]azepino[4,5-c]piridazin-3-il)-N<sup>3</sup>-(3-fluoro-4-(4-ciclohexilpiperazinil)fenil)-1H-1,2,4-triazol-3,5-diamina, compuesto n.º 43, <sup>1</sup>H-RMN (CDCl<sub>3</sub>/MeOH-D<sub>4</sub>, 300 MHz) 7,83 (s, 1H), 7,69 (d, 1H), 7,37 (m, 2H), 7,05-7,15 (m, 3H), 6,90 (t, 1H), 3,44 (m, 2H), 3,00-3,10 (m, 6H), 2,82 (m, 3H), 2,74 (s, 3H), 2,27 (m, 1H), 1,91 (m, 2H), 1,77 (m, 2H), 1,60 (m, 1H), 1,10-1,20 (m, 6H) ppm; EM (ES) 569,25 (M+H);

1-(6,7-dihidro-5H-benzo[6,7]ciclohepta[1,2-d]pirimidin-2-il)-N<sup>3</sup>-(3-fluoro-4-(2-(pirrolidin-1-il)etoxi)fenil)-1H-1,2,4-triazol-3,5-diamina, compuesto n.º 44, <sup>1</sup>H-RMN (CDCl<sub>3</sub>, 300 MHz) 8,53 (s, 1H), 7,24 (d, 1H), 7,43 (m, 2H), 7,31 (d, 1H), 7,04 (d, 1H), 6,90 (m, 3H), 4,20 (t, 2H), 3,08 (t, 2H), 2,89 (m, 4H), 2,59 (m, 2H), 2,52 (m, 2H), 2,32 (m, 2H), 1,89 (m, 4H) ppm; EM (ES) 501,30 (M+H);

1-(6,7-dihidro-5H-benzo[6,7]ciclohepta[1,2-d]pirimidin-2-il)-N<sup>3</sup>-(3-fluoro-4-(4-ciclohexilpiperazinil)fenil)-1H-1,2,4-triazol-3,5-diamina, compuesto n.º 45, <sup>1</sup>H-RMN (CDCl<sub>3</sub>, 300 MHz) 8,55 (s, 1H), 8,46 (s, 1H), 7,74 (m, 1H), 7,43 (m, 2H), 7,31 (m, 1H), 7,06 (m, 1H), 6,97 (m, 1H), 6,86 (m, 3H), 3,26 (m, 4H), 2,98 (m, 4H), 2,95 (m, 1H), 2,60 (m, 2H), 2,52 (m, 2H), 2,32 (m, 2H), 2,13 (m, 2H), 1,91 (m, 2H), 1,39 (m, 4H), 1,16 (m, 1H) ppm; EM (ES) 554,25 (M+H);

1-(6,7-dihidro-5H-benzo[6,7]ciclohepta[1,2-d]pirimidin-2-il)-N<sup>3</sup>-(4-(4-(2S)-biciclo[2.2.1]heptan-2-il)-piperazinilfenil)-1H-1,2,4-triazol-3,5-diamina, compuesto n.º 46, <sup>1</sup>H-RMN (CDCl<sub>3</sub>, 300 MHz) 8,54 (s, 1H), 7,74 (m, 1H), 7,43 (m, 2H), 7,36 (d, 2H), 7,30 (m, 1H), 6,90 (d, 2H), 6,78 (s ancho, 2H), 6,46 (s, 1H), 3,12 (m, 4H), 2,45-2,60 (m, 6H), 2,32 (m, 4H), 2,19 (m, 1H), 2,05 (m, 2H), 1,78 (m, 2H), 1,51 (m, 1H), 1,30-1,40 (m, 4H), 0,98 (m, 1H) ppm; EM (ES) 547,28 (M+H);

1-(6,7-dihidro-5H-benzo[6,7]ciclohepta[1,2-c]piridazin-3-il)-N<sup>3</sup>-(3-cloro-4-(2-(pirrolidin-1-il)etoxi)fenil)-1H-1,2,4-triazol-3,5-diamina, compuesto n.º 47, <sup>1</sup>H-RMN (CDCl<sub>3</sub>, 300 MHz) 7,84 (m, 1H), 7,75 (m, 1H), 7,60 (m, 1H), 7,38-7,48 (m, 3H), 7,27 (m, 1H), 6,93 (m, 1H), 4,33 (m, 2H), 3,42 (m, 2H), 2,60 (m, 8H), 2,28 (m, 2H), 2,01 (m, 4H) ppm; EM (ES) 517,15 (M+H);

1-(6,7-dihidro-5H-benzo[6,7]ciclohepta[1,2-c]piridazin-3-il)-N<sup>3</sup>-(3-fluoro-4-(2-(pirrolidin-1-il)etoxi)fenil)-1H-1,2,4-triazol-3,5-diamina, compuesto n.º 48, <sup>1</sup>H-RMN (CDCl<sub>3</sub>, 300 MHz) 7,65 (m, 1H), 7,56 (m, 1H), 7,34 (m, 2H), 7,20 (m, 1H), 7,13 (m, 1H), 6,89 (t, 1H), 4,08 (t, 2H), 2,89 (t, 2H), 2,64 (m, 4H), 2,50 (m, 4H), 2,19 (m, 2H), 1,76 (m, 4H) ppm; EM (ES) 501,17 (M+H);

1-((Z)-dibenzo[b,f][1,4]tiazepin-11-il)-N<sup>3</sup>-(4-(2-(pirrolidin-1-il)etoxi)fenil)-1H-1,2,4-triazol-3,5-diamina, compuesto n.º 49, <sup>1</sup>H-RMN (CDCl<sub>3</sub>, 300 MHz) 11,15 (s, 1H), 7,62 (m, 1H), 7,48-7,58 (m, 4H), 7,42 (m, 1H), 7,36 (m, 1H), 7,33 (m, 1H), 7,29 (m, 1H), 7,11 (m, 1H), 6,93 (d, 2H), 4,16 (s ancho, 2H), 4,12 (t, 2H), 2,92 (t, 2H), 2,66 (m, 4H), 1,83 (m, 4H) ppm; EM (ES) 498,17 (M+H);

1-((Z)-dibenzo[b,f][1,4]tiazepin-11-il)-N<sup>3</sup>-(4-(4-N-metilpiperazinil)fenil)-1H-1,2,4-triazol-3,5-diamina, compuesto n.º 50, <sup>1</sup>H-RMN (CDCl<sub>3</sub>, 300 MHz) 11,10 (s, 1H), 7,61 (m, 1H), 7,48-7,55 (m, 4H), 7,42 (m, 1H), 7,35 (m, 1H), 7,30 (m, 1H), 7,24 (m, 1H), 7,10 (m, 1H), 6,95 (d, 2H), 4,24 (s ancho, 2H), 3,19 (m, 4H), 2,60 (m, 4H), 2,36 (s, 3H) ppm; EM (ES) 483,09 (M+H);

1-((Z)-dibenzo[b,f][1,4]tiazepin-11-il)-N<sup>3</sup>-(3-fluoro-4-(4-dietilaminopiperidin-1-il)fenil)-1H-1,2,4-triazol-3,5-diamina, compuesto n.º 51, <sup>1</sup>H-RMN (CDCl<sub>3</sub>, 300 MHz) 11,26 (s, 1H), 7,59 (m, 1H), 7,45-7,55 (m, 3H), 7,42 (m, 1H), 7,27-7,38 (m, 2H), 7,18-7,25 (m, 2H), 7,11 (t, 1H), 6,94 (t, 1H), 4,62 (s, 2H), 3,45 (m, 1H), 2,62 (m, 8H), 1,84 (m, 4H), 1,08 (t, 6H) ppm; EM (ES) 557,15 (M+H);

1-(6,7-dihidro-5H-9-metoxibenzo[6,7]ciclohepta[1,2-c]piridazin-3-il)-N<sup>3</sup>-(3-fluoro-4-(4-(pirrolidin-1-il)piperidin-1-il)fenil)-1H-1,2,4-triazol-3,5-diamina, compuesto n.º 52, <sup>1</sup>H-RMN (CDCl<sub>3</sub>, 300 MHz) 7,61 (s, 1H), 7,52 (d, 1H), 7,46 (m, 1H), 7,28 (m, 1H), 6,83-6,90 (m, 2H), 6,74 (m, 1H), 3,80 (s, 3H), 3,68 (m, 4H), 3,31 (m, 2H), 2,72 (m, 2H), 2,56 (m, 4H), 2,38 (m, 1H), 2,07 (m, 2H), 1,94 (m, 2H), 1,71-1,80 (m, 5H) ppm; EM (ES) 570,30 (M+H);

1-(6,7-dihidro-5H-10-fluorobenzo[6,7]ciclohepta[1,2-c]piridazin-3-il)-N<sup>3</sup>-(3-fluoro-4-(4-(pirrolidin-1-il)piperidin-1-il)fenil)-

- 1H-1,2,4-triazol-3,5-diamina, compuesto n.º 53, <sup>1</sup>H-RMN (CDCl<sub>3</sub>, 300 MHz) 10,89 (s, 1H), 7,83 (s, 1H), 7,64 (dd, 1H), 7,54 (dd, 1H), 7,21-7,27 (m, 2H), 7,12 (dt, 1H), 6,92 (t, 1H), 4,28 (s a, 2H), 3,45 (m, 4H), 2,84 (m, 2H), 2,46-2,75 (m, 5H), 2,26 (m, 2H), 2,03 (m, 2H), 1,90 (m, 6H) ppm; EM (ES) 558,38 (M+H);
- 5 1-(6,7-dihidro-5H-10-fluorobenzo[6,7]ciclohepta[1,2-c]piridazin-3-il)-N<sup>3</sup>-(3-fluoro-4-(2-(pirrolidin-1-il)etoxi)fenil)-1H-1,2,4-triazol-3,5-diamina, compuesto n.º 54, <sup>1</sup>H-RMN (CDCl<sub>3</sub>/MeOD<sub>4</sub>, 300 MHz) 8,40 (s, 1H), 7,83 (s, 1H), 7,39-7,46 (m, 2H), 7,16 (m, 1H), 7,04 (m, 2H), 6,93 (t, 1H), 4,15 (m, 2H), 3,07 (m, 2H), 2,89 (m, 4H), 2,58 (m, 2H), 2,49 (m, 2H), 2,23 (m, 2H), 1,85 (m, 4H) ppm; EM (ES) 519,37 (M+H);
- 10 1-(6,7-dihidro-5H-10-fluorobenzo[6,7]ciclohepta[1,2-c]piridazin-3-il)-N<sup>3</sup>-(3-fluoro-4-(4-(ciclohexil)piperazin-1-il)fenil)-1H-1,2,4-triazol-3,5-diamina, compuesto n.º 55, <sup>1</sup>H-RMN (CDCl<sub>3</sub>, 300 MHz) 10,91 (s, 1H), 7,83 (s, 1H), 7,64 (m, 1H), 7,54 (m, 1H), 7,27 (m, 1H), 7,05-7,20 (m, 2H), 6,95 (m, 1H), 4,29 (s, 1H), 3,15 (m, 4H); 2,88 (m, 4H), 2,47-2,70 (m, 5H), 2,26 (m, 2H), 1,85-1,90 (m, 4H), 1,66 (m, 1H), 1,10-1,35 (m, 6H) ppm; EM (ES) 572,28 (M+H);
- 15 1-(6,7-dihidro-5H-9-metoxibenzo[6,7]ciclohepta[1,2-c]piridazin-3-il)-N<sup>3</sup>-(3-fluoro-4-(2-(pirrolidin-1-il)etoxi)fenil)-1H-1,2,4-triazol-3,5-diamina, compuesto n.º 56, <sup>1</sup>H-RMN (CDCl<sub>3</sub>, 300 MHz) 8,52 (s ancho, 1H), 7,77 (d, 1H), 7,71 (s, 1H), 7,62 (d, 1H), 7,33 (m, 1H), 6,90-7,00 (m, 2H), 6,83 (s, 1H), 4,29 (m, 2H), 3,89 (s, 3H), 3,23 (m, 2H), 3,05 (m, 4H), 2,62 (m, 4H), 2,16 (m, 2H), 1,97 (m, 4H) ppm; EM (ES) 531,21 (M+H);
- 20 1-(6,7-dihidro-5H-9-metoxibenzo[6,7]ciclohepta[1,2-c]piridazin-3-il)-N<sup>3</sup>-(3-fluoro-4-(4-(ciclohexil)piperazin-1-il)fenil)-1H-1,2,4-triazol-3,5-diamina, compuesto n.º 57, <sup>1</sup>H-RMN (CDCl<sub>3</sub>/MeOD<sub>4</sub>, 300 MHz) 7,71 (s, 1H), 7,61 (s, 1H), 7,43-7,53 (m, 2H), 6,99-7,08 (m, 2H), 6,78 (m, 2H), 6,67 (m, 2H), 3,70 (s, 3H), 2,95 (m, 4H), 2,71 (m, 4H), 2,25-2,50 (m, 4H), 2,12 (m, 1H), 1,82 (m, 2H), 1,62 (m, 2H), 1,49 (m, 2H), 0,95-1,15 (m, 6H) ppm; EM (ES) 584,14 (M+H);
- 25 1-(6,7-dihidro-5H-benzo[6,7]ciclohepta[1,2-c]piridazin-3-il)-N<sup>3</sup>-(3-fluoro-4-(4-(4-metilpiperazin-1-il)piperidin-1-il)fenil)-1H-1,2,4-triazol-3,5-diamina, compuesto n.º 58, <sup>1</sup>H-RMN (CDCl<sub>3</sub>, 300 MHz) 7,87 (s, 1H), 7,81 (m, 1H), 7,61 (s ancho, 1H), 7,49 (m, 1H), 7,42 (m, 2H), 7,26 (m, 2H), 7,01 (m, 1H), 6,87 (t, 1H), 3,46 (m, 2H), 2,40-2,65 (m, 14H), 2,95-3,25 (m, 3H), 2,30 (s, 3H), 1,89 (m, 2H), 1,75 (m, 2H) ppm; EM (ES) 634 (M+H);
- 30 Sal de ácido bencenosulfónico de 1-(6,7-dihidro-5H-benzo[6,7]ciclohepta[1,2-c]piridazin-3-il)-N<sup>3</sup>-(3-fluoro-4-(4-(4-metilpiperazin-1-il)piperidin-1-il)fenil)-1H-1,2,4-triazol-3,5-diamina (sal de ácido bencenosulfónico del compuesto n.º 58);
- 35 1-(6,7-dihidro-5H-benzo[6,7]ciclohepta[1,2-c]piridazin-3-il)-N<sup>3</sup>-(3-fluoro-4-(4-(4-metilpiperidin-1-il)piperidin-1-il)fenil)-1H-1,2,4-triazol-3,5-diamina, compuesto n.º 59, <sup>1</sup>H-RMN (CDCl<sub>3</sub>/MeOD<sub>4</sub>, 300 MHz) 7,70 (s, 1H), 7,51 (m, 1H), 7,21-7,27 (m, 3H), 7,08 (m, 1H), 6,95 (m, 1H), 6,74 (t, 1H), 3,19 (m, 2H), 2,73 (m, 2H), 2,30-2,45 (m, 5H), 2,00-2,25 (m, 5H), 1,72 (m, 2H), 1,40-1,60 (m, 4H), 1,00-1,20 (m, 4H), 0,72 (d, 3H) ppm; EM (ES) 634 (M+H);
- 40 1-(6,7-dihidro-5H-benzo[6,7]ciclohepta[1,2-c]piridazin-3-il)-N<sup>3</sup>-(4-(2-(N-metilciclopentilamino)etoxi)fenil)-1H-1,2,4-triazol-3,5-diamina, compuesto n.º 60, <sup>1</sup>H-RMN (CDCl<sub>3</sub>/MeOD<sub>4</sub>, 300 MHz) 7,77 (s, 1H), 7,61 (m, 1H), 7,25-7,35 (m, 3H), 7,15 (m, 1H), 7,76 (d, 2H), 3,97 (m, 2H), 2,76 (m, 2H), 2,40-2,80 (m, 4H), 2,26 (s, 3H), 2,20 (m, 2H), 1,76 (m, 2H), 1,57 (m, 2H), 1,30-1,50 (m, 5H) ppm; EM (ES) 511,24 (M+H);
- 45 1-(6,7-dihidro-5H-benzo[6,7]ciclohepta[1,2-c]piridazin-3-il)-N<sup>3</sup>-(3-fluoro-4-(4-dimetilaminopiperidin-1-il)fenil)-1H-1,2,4-triazol-3,5-diamina, compuesto n.º 61, <sup>1</sup>H-RMN (CDCl<sub>3</sub>, 300 MHz) 7,87 (m, 1H), 7,94 (m, 1H), 7,64 (m, 1H), 7,42 (m, 3H), 7,25 (m, 2H), 7,00 (m, 1H), 6,90 (m, 1H), 3,40 (m, 2H), 2,57-2,70 (m, 6H), 2,33 (s, 6H), 2,25, 2,30 (m, 2H), 2,19 (m, 1H), 1,90 (m, 2H), 1,72 (m, 2H) ppm; EM (ES) 514,42 (M+H);
- 50 1-(6,7-dihidro-5H-benzo[6,7]ciclohepta[1,2-c]piridazin-3-il)-N<sup>3</sup>-(3-cloro-4-(4-pirrolidin-1-il-piperidin-1-il)fenil)-1H-1,2,4-triazol-3,5-diamina, compuesto n.º 62, <sup>1</sup>H-RMN (CDCl<sub>3</sub>, 300 MHz) 7,86 (s, 1H), 7,80 (m, 1H), 7,61 (m, 1H), 7,43 (m, 2H), 7,29 (m, 2H), 7,16 (s ancho, 2H), 7,05 (m, 1H), 6,99 (m, 1H), 3,31 (m, 2H), 2,55-2,65 (m, 9H), 2,30 (m, 2H), 2,18 (m, 2H), 1,98 (m, 2H), 1,82 (m, 6H) ppm; EM (ES) 556,13 (M+H);
- 55 1-(6,7-dihidro-5H-benzo[6,7]ciclohepta[1,2-c]piridazin-3-il)-N<sup>3</sup>-(3-trifluorometil-4-(4-pirrolidin-1-il-piperidin-1-il)fenil)-1H-1,2,4-triazol-3,5-diamina, compuesto n.º 63, <sup>1</sup>H-RMN (CDCl<sub>3</sub>/MeOD<sub>4</sub>, 300 MHz) 7,73-7,80 (m, 2H), 7,50-7,60 (m, 2H), 7,10-7,35 (m, 4H), 3,98 (m, 2H), 2,88 (m, 2H), 2,40-2,55 (m, 8H), 2,16 (m, 2H), 2,06 (m, 2H), 1,83 (m, 2H), 1,50-1,75 (m, 5H) ppm; EM (ES) 590,29 (M+H);
- 60 1-(6,7-dihidro-5H-9,10-dimetoxibenzo[6,7]ciclohepta[1,2-c]piridazin-3-il)-N<sup>3</sup>-(3-fluoro-4-(4-pirrolidin-1-il-piperidin-1-il)fenil)-1H-1,2,4-triazol-3,5-diamina, compuesto n.º 64, <sup>1</sup>H-RMN (CDCl<sub>3</sub>, 300 MHz) 7,81 (s, 1H), 7,65 (m, 1H), 7,37 (s, 1H), 7,25 (m, 1H), 6,88 (t, 1H), 6,79 (s, 1H), 3,96 (m, 6H), 3,80 (m, 2H), 3,51 (m, 2H), 3,17 (m, 2H), 2,93 (m, 2H), 2,73 (m, 2H), 2,45-2,73 (m, 4H), 2,00-2,35 (m, 9H) ppm; EM (ES) 600,21 (M+H);
- 65 1-(6,7-dihidro-5H-9,10,11-trimetoxibenzo[6,7]ciclohepta[1,2-c]piridazin-3-il)-N<sup>3</sup>-(3-fluoro-4-(4-pirrolidin-1-il-piperidin-1-il)fenil)-1H-1,2,4-triazol-3,5-diamina, compuesto n.º 65, <sup>1</sup>H-RMN (CDCl<sub>3</sub>/MeOD<sub>4</sub>, 300 MHz) 7,77 (s, 1H), 7,36 (m, 1H), 7,03 (m, 1H), 6,83 (m, 1H), 6,51 (s, 1H), 3,82 (m, 9H), 3,68 (m, 2H), 3,37 (m, 2H), 3,22 (m, 4H), 3,00 (m, 1H), 2,57

(m, 4H), 1,96 (m, 9H) ppm; EM (ES) 631,00 (M+H);

5 1-(6,7-dihidro-5H-benzo[6,7]ciclohepta[1,2-c]piridazin-3-il)-N<sup>3</sup>-(3-fluoro-4-(5-metiloctahidropirrolol[3,4-c]pirrolil)fenil)-1H-1,2,4-triazol-3,5-diamina, compuesto n.º 66, <sup>1</sup>H-RMN (CDCl<sub>3</sub>/MeOD<sub>4</sub>, 300 MHz) 7,81 (s, 1H), 7,67 (m, 1H), 7,40 (m, 1H), 7,36 (m, 2H), 7,20 (m, 1H), 7,05 (m, 1H), 6,74 (t, 1H), 3,70 (m, 1H), 3,26 (m, 2H), 3,04 (m, 2H), 2,84 (m, 2H), 2,72 (s, 3H), 2,70-2,75 (m, 3H), 2,58 (m, 2H), 2,53 (m, 2H), 2,24 (m, 2H) ppm; EM (ES) 512,21 (M+H);

10 1-(6,7-dihidro-5H-benzo[6,7]ciclohepta[1,2-c]piridazin-3-il)-N<sup>3</sup>-(3-fluoro-4-(N-metilpiperidin-4-il-N-metilamino)fenil)-1H-1,2,4-triazol-3,5-diamina, compuesto n.º 67, <sup>1</sup>H-RMN (CDCl<sub>3</sub>/MeOD<sub>4</sub>, 300 MHz) 7,87 (s, 1H), 7,71 (m, 1H), 7,36-7,48 (m, 3H), 7,26 (m, 1H), 7,12 (m, 1H), 7,02 (m, 1H), 3,31 (m, 3H), 2,80 (m, 2H), 2,55-2,70 (m, 9H), 2,30 (m, 2H), 1,94 (m, 4H) ppm; EM (ES) 514,24 (M+H);

15 1-(6,7-dihidro-5H-benzo[6,7]ciclohepta[1,2-c]piridazin-3-il)-N<sup>3</sup>-(3-fluoro-4-(3-pirrolidin-1-il-piperidin-1-il)fenil)-1H-1,2,4-triazol-3,5-diamina, compuesto n.º 68, <sup>1</sup>H-RMN (CDCl<sub>3</sub>/MeOD<sub>4</sub>, 300 MHz) 7,88 (s, 1H), 7,70 (m, 1H), 7,35-7,45 (m, 3H), 7,26 (m, 1H), 7,16 (m, 1H), 6,99 (t, 1H), 3,55 (m, 1H), 3,31 (m, 4H), 3,17 (m, 2H), 3,02 (t, 1H), 2,55-2,80 (m, 6H), 2,30 (m, 2H), 2,05-2,15 (m, 4H), 1,92 (m, 1H), 1,79 (m, 1H) ppm; EM (ES) 540,29 (M+H);

20 1-(6,7-dihidro-5H-benzo[6,7]ciclohepta[1,2-c]piridazin-3-il)-N<sup>3</sup>-(3-fluoro-4-(3-pirrolidin-1-il-azepan-1-il)fenil)-1H-1,2,4-triazol-3,5-diamina, compuesto n.º 69, <sup>1</sup>H-RMN (CDCl<sub>3</sub>/MeOD<sub>4</sub>, 300 MHz) 7,88 (s, 1H), 7,70 (m, 1H), 7,37-7,46 (m, 3H), 7,27 (m, 1H), 7,12-7,22 (m, 1H), 7,00 (m, 1H), 3,40-3,55 (m, 4H), 3,30 (m, 4H), 3,10 (m, 1H), 2,57 (m, 4H), 2,28 (m, 2H), 2,05 (m, 4H), 1,60-2,00 (m, 6H) ppm; EM (ES) 554,38 (M+H);

25 1-(6,7-dihidro-5H-benzo[6,7]ciclohepta[1,2-c]piridazin-3-il)-N<sup>3</sup>-(3-fluoro-4-(4-N-metilpiperidin-4-il-piperidin-1-il)fenil)-1H-1,2,4-triazol-3,5-diamina, compuesto n.º 70, <sup>1</sup>H-RMN (CDCl<sub>3</sub>/MeOD<sub>4</sub>, 300 MHz) 7,84 (s, 1H), 7,22 (m, 1H), 7,64 (m, 1H), 7,35-7,45 (m, 2H), 7,29 (m, 1H), 7,24 (m, 1H), 7,16 (m, 1H), 3,45 (m, 2H), 3,30 (m, 1H), 2,90 (m, 1H), 2,74 (s, 3H), 2,61 (m, 4H), 2,29 (m, 1H), 2,13 (m, 1H), 1,55-1,95 (m, 10H), 1,34 (m, 3H) ppm; EM (ES) 568,18 (M+H);

30 1-(6,7-dihidro-5H-benzo[6,7]ciclohepta[4,5-c]piridazin-2-il)-N<sup>3</sup>-(3-fluoro-4-(4-(pirrolidinil)piperidinil)fenil)-1H-1,2,4-triazol-3,5-diamina, compuesto n.º 71, <sup>1</sup>H-RMN (DMSO-d<sub>6</sub>, 300 MHz) 8,97 (s, 1H), 7,80 (m, 1H), 7,68 (s, 1H), 7,58 (m, 1H), 7,38-7,48 (m, 3H), 7,25 (m, 1H), 6,93 (t, 1H), 3,22 (m, 1H), 2,82 (m, 2H), 2,55-2,70 (m, 6H), 2,49 (m, 4H), 2,28 (m, 2H), 1,92 (m, 2H), 1,73 (m, 4H), 1,61 (m, 2H) ppm; EM (ES) 540,23 (M+H);

35 1-(6,7-dihidro-5H-benzo[6,7]ciclohepta[1,2-c]piridazin-3-il)-N<sup>3</sup>-(3-fluoro-4-(5-propiloctahidropirrolol[3,4-c]pirrolil)fenil)-1H-1,2,4-triazol-3,5-diamina, compuesto n.º 72, <sup>1</sup>H-RMN (CDCl<sub>3</sub>/MeOD<sub>4</sub>, 300 MHz) 7,87 (s, 1H), 7,71 (m, 1H), 7,40 (m, 3H), 7,14 (m, 1H), 6,83 (t, 1H), 3,30-3,40 (m, 4H), 3,03-3,15 (m, 4H), 2,95 (m, 2H), 2,55-2,67 (m, 8H), 2,30 (m, 2H), 1,76 (m, 2H) ppm; EM (ES) 540,23 (M+H);

40 1-(6,7-dihidro-5H-benzo[6,7]ciclohepta[1,2-c]piridazin-3-il)-N<sup>3</sup>-(3-fluoro-4-(decahidropirazino[1,2-a]azepin-2-il)fenil)-1H-1,2,4-triazol-3,5-diamina, compuesto n.º 73, <sup>1</sup>H-RMN (CDCl<sub>3</sub>/MeOD<sub>4</sub>, 300 MHz) 7,85 (s, 1H), 7,72 (m, 1H), 7,39 (m, 2H), 7,30 (m, 1H), 7,24 (m, 1H), 7,19 (m, 1H), 6,95 (t, 1H), 3,17-3,55 (m, 12H), 2,57-2,65 (m, 4H), 2,27 (m, 2H), 1,65-2,10 (m, 4H) ppm; EM (ES) 540,53 (M+H);

45 Sal de ácido fórmico de 1-(6,7-dihidro-5H-benzo[6,7]ciclohepta[4,5-c]piridazin-2-il)-N<sup>3</sup>-(3-fluoro-4-(4-(pirrolidinil)piperidinil)fenil)-1H-1,2,4-triazol-3,5-diamina (sal de ácido fórmico del compuesto n.º 71);

50 1-(6,7-dihidro-5H-benzo[6,7]ciclohepta[1,2-c]piridazin-3-il)-N<sup>3</sup>-(3-fluoro-4-(5-ciclopentiloctahidropirrolol[3,4-c]pirrolil)fenil)-1H-1,2,4-triazol-3,5-diamina, compuesto n.º 75, <sup>1</sup>H-RMN (DMSO-d<sub>6</sub>, 300 MHz) 9,09 (s, 1H), 7,90 (s, 1H), 7,84 (s, 1H), 7,70 (m, 1H), 7,43 (m, 1H), 7,37 (m, 1H), 7,30 (m, 1H), 6,78 (m, 1H), 3,19 (m, 1H), 2,89 (m, 2H), 2,48-2,68 (m, 9H), 2,32 (m, 4H), 1,35-1,70 (m, 9H) ppm; EM (ES) 566,17 (M+H);

55 1-(6,7-dihidro-5H-benzo[6,7]ciclohepta[1,2-c]piridazin-3-il)-N<sup>3</sup>-(3-fluoro-4-(3-(pirrolidin-1-il)-8-azabicyclo[3.2.1]oct-8-il)fenil)-1H-1,2,4-triazol-3,5-diamina, compuesto n.º 76, <sup>1</sup>H-RMN (DMSO-d<sub>6</sub>, 300 MHz) 9,38 (s ancho, 1H), 9,15 (s, 1H), 7,88 (s, 1H), 7,70 (m, 1H), 7,43 (m, 2H), 7,38 (m, 1H), 7,29 (m, 1H), 6,90 (t, 1H), 4,08 (m, 2H), 3,48 (m, 2H), 3,22 (m, 1H), 2,97 (m, 2H), 2,40-2,60 (m, 6H), 2,23 (m, 2H), 1,96 (m, 4H), 1,79 (m, 2H), 1,63 (m, 2H), 1,48 (m, 2H) ppm; EM (ES) 566,41 (M+H);

60 1-(6,7-dihidro-5H-benzo[6,7]ciclohepta[1,2-c]piridazin-3-il)-N<sup>3</sup>-(3-fluoro-4-(4-pirrolidin-1-il-azepan-1-il)fenil)-1H-1,2,4-triazol-3,5-diamina, compuesto n.º 77, <sup>1</sup>H-RMN (CDCl<sub>3</sub>/MeOD<sub>4</sub>, 300 MHz) 7,88 (s, 1H), 7,70 (m, 1H), 7,43 (m, 2H), 7,35 (m, 1H), 7,26 (m, 1H), 7,12 (m, 1H), 6,93 (t, 1H), 3,39 (m, 1H), 3,15-3,45 (m, 4H), 2,95 (m, 2H), 2,66 (m, 1H), 2,58 (m, 4H), 2,32 (m, 4H), 1,80-2,20 (m, 9H) ppm; EM (ES) 554,54 (M+H);

1-(6,7-dihidro-5H-benzo[6,7]ciclohepta[1,2-c]piridazin-3-il)-N<sup>3</sup>-(3-fluoro-4-(4-(4-metilpiperazin-1-il)piperidin-1-il)fenil)-1H-1,2,4-triazol-3,5-diamina, compuesto n.º 78;

65 1-(6,7-dihidro-5H-benzo[6,7]ciclohepta[1,2-c]piridazin-3-il)-N<sup>3</sup>-(3-fluoro-4-(4-(4-isopropilpiperazin-1-il)piperidin-1-il)fenil)-1H-1,2,4-triazol-3,5-diamina, compuesto n.º 80, <sup>1</sup>H-RMN (DMSO-d<sub>6</sub>, 300 MHz) 9,24 (s, 1H), 7,91 (s, 1H), 7,71

- (m, 1H), 7,46 (m, 3H), 7,34 (m, 2H), 7,00 (t, 1H), 3,53 (m, 2H), 3,37 (m, 2H), 3,10 (m, 4H), 2,40-2,60 (m, 8H), 2,24 (m, 2H), 2,06 (m, 2H), 1,75 (m, 2H), 1,24 (d, 6H) ppm; EM (ES) 597,17 (M+H);
- 5 1-(6,7-dihidro-5H-benzo[6,7]ciclohepta[1,2-c]piridazin-3-il)-N<sup>3</sup>-fluoro-4-(1-metiloctahidropirrol[3,4-b]pirrol-5-il)fenil)-1H-1,2,4-triazol-3,5-diamina, compuesto n.º 81, <sup>1</sup>H-RMN (CDCl<sub>3</sub>/MeOD<sub>4</sub>, 300 MHz) 7,80 (s, 1H), 7,62 (m, 1H), 7,35 (m, 3H), 7,20 (m, 1H), 7,05 (m, 1H), 6,73 (t, 1H), 3,80-3,85 (m, 2H), 3,30 (m, 1H), 2,90-3,20 (m, 4H), 2,83 (s, 3H), 2,56 (m, 2H), 2,51 (m, 4H), 2,24 (m, 2H), 1,95 (m, 1H) ppm; EM (ES) 512,15 (M+H);
- 10 1-(6,7-dihidro-5H-benzo[6,7]ciclohepta[1,2-c]piridazin-3-il)-N<sup>3</sup>-(3-fluoro-4-(4-(N-metilciclopentilamino)piperidinil)fenil)-1H-1,2,4-triazol-3,5-diamina, compuesto n.º 82, <sup>1</sup>H-RMN (CDCl<sub>3</sub>/MeOD<sub>4</sub>, 300 MHz) 7,91 (s, 1H), 7,71 (m, 1H), 7,41 (m, 3H), 7,29 (m, 1H), 7,16 (m, 1H), 6,92 (t, 1H), 3,40 (m, 2H), 3,31 (m, 1H), 3,05 (m, 1H), 2,90 (m, 1H), 2,50-2,70 (m, 6H), 2,34 (s, 3H), 2,29 (m, 1H), 1,87 (m, 6H), 1,73 (m, 2H), 1,55 (m, 4H) ppm; EM (ES) 597,17 (M+H);
- 15 1-(6,7-dihidro-5H-benzo[6,7]ciclohepta[1,2-c]piridazin-3-il)-N<sup>3</sup>-(3-fluoro-4-(4-(dipropilamino)piperidin-1-il)fenil)-1H-1,2,4-triazol-3,5-diamina, compuesto n.º 83, <sup>1</sup>H-RMN (CDCl<sub>3</sub>/MeOD<sub>4</sub>, 300 MHz) 7,67 (s, 1H), 7,59 (m, 1H), 7,48 (m, 1H), 7,29 (m, 2H), 7,12 (m, 2H), 6,81 (t, 1H), 3,37 (m, 2H), 3,27 (m, 1H), 2,96 (m, 2H), 2,85 (m, 2H), 2,64 (t, 2H), 2,46 (m, 4H), 2,14 (m, 2H), 1,99 (m, 2H), 1,84 (m, 2H), 1,68 (m, 4H) ppm; EM (ES) 570,38 (M+H);
- 20 1-(6,7-dihidro-5H-benzo[6,7]ciclohepta[1,2-c]piridazin-3-il)-N<sup>3</sup>-(3-fluoro-4-(1-propiloctahidro-1H-pirrol[3,2-c]piridin-5-il)fenil)-1H-1,2,4-triazol-3,5-diamina, compuesto n.º 84, <sup>1</sup>H-RMN (CDCl<sub>3</sub>/MeOD<sub>4</sub>, 300 MHz) 7,78 (s, 1H), 7,61 (m, 1H), 7,32 (m, 2H), 7,24 (m, 1H), 7,18 (m, 1H), 7,05 (m, 1H), 6,83 (m, 1H), 3,97 (m, 1H), 3,50 (m, 1H), 3,19 (m, 2H), 2,80-3,05 (m, 4H), 2,45-2,65 (m, 7H), 2,23 (m, 2H), 2,19 (m, 2H), 1,65-1,80 (m, 3H), 0,90 (m, 3H) ppm; EM (ES) 555,40 (M+H);
- 25 1-(6,7-dihidro-5H-benzo[6,7]ciclohepta[4,5-c]piridazin-2-il)-N<sup>3</sup>-(3-fluoro-4-(4-(N-metilpiperazin-1-il)piperidin-1-il)fenil)-1H-1,2,4-triazol-3,5-diamina, compuesto n.º 85, <sup>1</sup>H-RMN (DMSO-d<sub>6</sub>, 300 MHz) 9,16 (s, 1H), 7,80 (s, 1H), 7,59 (m, 1H), 7,48 (m, 2H), 7,42 (m, 2H), 7,25 (m, 1H), 6,92 (t, 1H), 2,80 (m, 1H), 2,40-2,50 (m, 12H), 2,28 (m, 6H), 2,13 (s, 3H), 1,76 (m, 2H), 1,53 (m, 2H) ppm; EM (ES) 569 (M+H);
- 30 1-(6,7-dihidro-5H-benzo[6,7]ciclohepta[1,2-c]piridazin-3-il)-N<sup>3</sup>-(3-fluoro-4-(4-(terc-butiloxicarbonilamino)piperidin-1-il)fenil)-1H-1,2,4-triazol-3,5-diamina, compuesto n.º 86, <sup>1</sup>H-RMN (CDCl<sub>3</sub>/MeOD<sub>4</sub>, 300 MHz) 7,76 (s, 1H), 7,58 (m, 1H), 7,42 (m, 1H), 7,27 (m, 2H), 7,16 (m, 3H), 3,41 (m, 3H), 3,16 (m, 2H), 2,54 (m, 2H), 2,46 (m, 2H), 2,18 (m, 2H), 1,97 (m, 2H), 1,95 (m, 2H), 1,76 (m, 2H), 1,28 (s, 9H) ppm; EM (ES) 586,19 (M+H);
- 35 1-(6,7-dihidro-5H-benzo[6,7]ciclohepta[1,2-c]piridazin-3-il)-N<sup>3</sup>-(3-fluoro-4-(4-aminopiperidin-1-il)fenil)-1H-1,2,4-triazol-3,5-diamina, compuesto n.º 87, <sup>1</sup>H-RMN (CDCl<sub>3</sub>/MeOD<sub>4</sub>, 300 MHz) 7,83 (s, 1H), 7,65 (m, 1H), 7,36 (m, 3H), 7,21 (m, 1H), 7,12 (m, 1H), 6,98 (t, 1H), 3,36 (m, 2H), 3,13 (m, 1H), 2,79 (m, 2H), 2,60 (m, 2H), 2,53 (m, 2H), 2,28 (m, 2H), 2,04 (m, 2H), 1,83 (m, 2H) ppm; EM (ES) 486,15 (M+H);
- 40 1-(6,7-dihidro-5H-benzo[6,7]ciclohepta[1,2-c]piridazin-3-il)-N<sup>3</sup>-(3-fluoro-4-(4-(5-ciclohexiloctahidropirrol[3,4-c]pirrolil)piperidin-1-il)fenil)-1H-1,2,4-triazol-3,5-diamina, compuesto n.º 88, <sup>1</sup>H-RMN (CDCl<sub>3</sub>/MeOD<sub>4</sub>, 300 MHz) 7,83 (s, 1H), 7,68 (m, 1H), 7,40 (m, 2H), 7,24 (m, 2H), 7,07 (m, 1H), 6,86 (t, 1H), 3,30 (m, 4H), 3,08 (m, 2H), 2,88 (m, 2H), 2,45-2,65 (m, 8H), 2,26 (m, 2H), 1,97 (m, 8H), 1,82 (m, 2H), 1,61 (m, 2H), 1,45 (m, 2H), 1,18 (m, 4H) ppm; EM (ES) 666,30 (M+H);
- 45 1-(6,7-dihidro-5H-benzo[6,7]ciclohepta[1,2-c]piridazin-3-il)-N<sup>3</sup>-(2,3,4,5-tetrahidrobenzo[b]oxepin-7-il)-1H-1,2,4-triazol-3,5-diamina, compuesto n.º 89, <sup>1</sup>H-RMN (CDCl<sub>3</sub>, 300 MHz) 7,61 (d, 1H), 7,34 (s, 1H), 7,28 (t, 1H), 7,24 (d, 1H), 7,21 (t, 1H), 7,18 (s, 1H), 6,87 (d, 1H), 6,78 (d, 1H), 5,42 (s, 2H), 4,05 (t, 2H), 3,31 (t, 2H), 2,85-2,60 (m, 4H), 2,05 (m, 2H), 1,71-1,55 (m, 2H), 1,45 (m, 2H) ppm; EM (ES) 440,07 (M+H);
- 50 1-(6,7-dihidro-5H-benzo[6,7]ciclohepta[1,2-c]piridazin-3-il)-N<sup>3</sup>-(4-((N-butil-N-acetoamino)metil)fenil)-1H-1,2,4-triazol-3,5-diamina, compuesto n.º 90, <sup>1</sup>H-RMN (CDCl<sub>3</sub>, 300 MHz) 7,85 (s, 1H), 7,60 (d, 2H), 7,55-7,19 (m, 6H), 5,55 (s, 2H), 4,61 (s, 1H), 3,34 (m, 2H), 2,76 (d, 2H), 2,1 (s, 2H), 2,05-1,85 (m, 2H), 1,42 (m, 2H), 1,12 (m, 3H) ppm; EM (ES) 497,53 (M+H);
- 55 1-(6,7-dihidro-5H-benzo[6,7]ciclohepta[1,2-c]piridazin-3-il)-N<sup>3</sup>-(4-((5-fluoroindolin-2-on-3-il)metil)fenil)-1H-1,2,4-triazol-3,5-diamina, compuesto n.º 91, <sup>1</sup>H-RMN (CDCl<sub>3</sub>, 300 MHz) 7,66 (d, 2H), 7,59 (d, 2H), 7,31 (s, 1H), 7,30-7,18 (m, 3H), 7,11 (d, 1H), 7,08-7,03 (m, 3H), 7,00 (t, 1H), 5,93 (s, 2H), 3,71 (s, 1H), 3,58 (d, 1H), 3,33-3,18 (m, 2H), 3,14 (m, 2H), 2,55 (m, 2H), 2,10-1,96 (m, 2H) ppm; EM (ES) 533,14 (M+H);
- 60 1-(6,7-dihidro-5H-benzo[6,7]ciclohepta[1,2-c]piridazin-3-il)-N<sup>3</sup>-(6-yodopiridin-3-il)-1H-1,2,4-triazol-3,5-diamina, compuesto n.º 92, <sup>1</sup>H-RMN (CDCl<sub>3</sub>, 300 MHz) 8,73 (s, 1H), 7,61 (d, 1H), 7,49 (d, 1H), 7,38 (s, 1H), 7,28-7,17 (m, 4H), 5,81 (s, 2H), 2,89 (m, 2H), 2,38 (m, 2H), 2,10-1,89 (m, 2H) ppm; EM (ES) 497,09 (M+H);
- 65 1-(6,7-dihidro-5H-benzo[6,7]ciclohepta[1,2-c]piridazin-3-il)-N<sup>3</sup>-(piridin-3-il)-1H-1,2,4-triazol-3,5-diamina, compuesto n.º 93, <sup>1</sup>H-RMN (CDCl<sub>3</sub>, 300 MHz) 8,77 (s, 1H), 8,13 (d, 1H), 7,67 (d, 1H), 7,46 (d, 1H), 7,35 (s, 1H), 7,22-7,13 (m,

## ES 2 460 894 T3

4H), 5,62 (s, 2H), 2,79 (m, 2 H), 2,29 (m, 2H), 2,05-1,83 (m, 2H) ppm; EM (ES) 371,07 (M+H);

5 1-(6,7-dihidro-5H-benzo[6,7]ciclohepta[1,2-c]piridazin-3-il)-N<sup>3</sup>-(6-(6-aminopiridin-3-il)piridin-3-il)-1H-1,2,4-triazol-3,5-diamina, compuesto n.º 94, <sup>1</sup>H-RMN (CDCl<sub>3</sub>, 300 MHz); 8,98 (s, 1H), 8,88 (s, 1H), 8,09 (d, 1H), 7,69 (d, 1H), 7,59 (d, 1H), 7,53 (s, 1H), 7,29-7,18 (m, 2H), 6,51 (s, 2H), 5,38 (s, 2H), 2,93 (m, 2H), 2,42 (m, 2H), 2,11-1,92 (m, 2H) ppm; EM (ES) 463,11 (M+H);

10 1-(6,7-dihidro-5H-benzo[6,7]ciclohepta[1,2-c]piridazin-3-il)-N<sup>3</sup>-(6-(3-aminofenil)piridin-3-il)-1H-1,2,4-triazol-3,5-diamina, compuesto n.º 95, <sup>1</sup>H-RMN (CDCl<sub>3</sub>, 300 MHz); 8,75 (s, 1H), 7,96 (d, 1H), 7,73 (d, 1H), 7,56 (d, 1H), 7,51 (s, 1H), 7,31-7,13 (m, 6H), 6,79 (d, 1H), 5,91 (s, 2H), 5,23 (s, 2H), 2,83 (m, 2H), 2,38-2,29 (m, 2H), 2,04-1,96 (m, 2H) ppm; EM (ES) 462,14 (M+H);

15 1-(6,7-dihidro-5H-benzo[6,7]ciclohepta[1,2-c]piridazin-3-il)-N<sup>3</sup>-(6-(3-cianofenil)piridin-3-il)-1H-1,2,4-triazol-3,5-diamina, compuesto n.º 96, <sup>1</sup>H-RMN (CDCl<sub>3</sub>, 300 MHz) 8,75 (s, 1H), 8,06 (d, 1H), 7,93 (d, 1H), 7,66 (d, 1H), 7,52 (d, 1H), 7,36 (m, 1H), 7,31-7,17 (m, 6H), 5,73 (s, 2H), 2,79 (m, 2H), 2,31 (m, 2H), 2,06 (m, 2H) ppm; EM (ES) 472,08 (M+H);

20 1-(6,7-dihidro-5H-benzo[6,7]ciclohepta[1,2-c]piridazin-3-il)-N<sup>3</sup>-(6-(benzo[d][1,3]dioxol-6-il)piridin-3-il)-1H-1,2,4-triazol-3,5-diamina, compuesto n.º 97, <sup>1</sup>H-RMN (CDCl<sub>3</sub>, 300 MHz) 8,89 (s, 1H), 8,02 (m, 1H), 7,57 (d, 1H), 7,38 (s, 1H), 7,34-7,17 (m, 4H), 6,83 (d, 1H), 5,98 (s, 2H), 5,88-5,83 (m, 3H), 2,88 (m, 2H), 2,45 (m, 2H), 1,98 (m, 2H) ppm; EM (ES) 491,10 (M+H);

25 1-(6,7-dihidro-5H-benzo[6,7]ciclohepta[1,2-c]piridazin-3-il)-N<sup>3</sup>-(6-(3-metilsulfonamidilfenil)piridin-3-il)-1H-1,2,4-triazol-3,5-diamina, compuesto n.º 98, <sup>1</sup>H-RMN (CDCl<sub>3</sub>, 300 MHz) 8,88 (s, 1H), 8,02 (d, 1H), 7,91 (d, 1H), 7,63 (d, 1H), 7,49 (d, 1H), 7,34 (m, 1H), 7,29-7,15 (m, 6H), 5,53 (s, 2H), 3,08 (s, 3H), 2,83 (m, 2H), 2,29 (m, 2H), 1,97 (m, 2H) ppm; EM (ES) 540,01 (M+H);

30 1-(6,7-dihidro-5H-benzo[6,7]ciclohepta[1,2-c]piridazin-3-il)-N<sup>3</sup>-(4-(metilpiperidin-4-il)fenil)-1H-1,2,4-triazol-3,5-diamina, compuesto n.º 99, <sup>1</sup>H-RMN (DMSO-d<sub>6</sub>, 300 MHz) 9,11 (s a, 1H), 7,95 (s, 1H), 7,84 (s a, 2H), 7,72-7,69 (m, 1H), 7,56 (d, 2H), 7,46-7,43 (m, 2H), 7,34-7,32 (m, 1H), 7,12 (d, 2H), 3,01-2,92 (m, 4H), 2,62-2,59 (m, 1H), 2,47 (s, 3H), 2,43-2,24 (m, 4H), 1,76-1,67 (m, 6H) ppm; EM (ES) 467,17 (M+H);

35 1-(6,7-dihidro-5H-benzo[6,7]ciclohepta[1,2-c]piridazin-3-il)-N<sup>3</sup>-(3,4-dihidro-2H-benzo[b][1,4]dioxepin-7-il)-1H-1,2,4-triazol-3,5-diamina, compuesto n.º 100, <sup>1</sup>H-RMN (DMSO-d<sub>6</sub>, 300 MHz) 9,05 (s, 1H), 7,83 (s a, 2H), 7,72-7,67 (m, 1H), 7,46-7,43 (m, 2H), 7,38-7,34 (m, 1H), 7,25-7,18 (m, 3H), 6,85 (d, 2H), 4,08 (m, 2H), 4,01 (m, 2H), 2,59-2,52 (m, 4H), 2,25-2,23 (m, 2H), 2,05 (m, 2H) ppm; EM (ES) 442,52 (M+H);

40 1-(6,7-dihidro-5H-benzo[6,7]ciclohepta[1,2-c]piridazin-3-il)-N<sup>3</sup>-(4-(4-pirrolidin-1-ilpiperidinil)fenil)-1H-1,2,4-triazol-3,5-diamina, compuesto n.º 101, <sup>1</sup>H-RMN (DMSO-d<sub>6</sub>, 300 MHz) 9,05 (s a, 1H), 8,88 (s, 1H), 7,99 (s, 1H), 7,92 (s, 1H), 7,81 (s, 1H), 7,67 (s a, 2H), 7,50-7,43 (m, 2H), 7,36-7,34 (m, 1H), 6,93-6,86 (m, 2H), 2,61 (m, 4H), 2,56 (m, 1H), 2,42 (m, 4H), 2,25-2,20 (m, 4H), 2,08-2,04 (m, 2H), 1,97-1,92 (m, 2H), 1,70 (m, 4H), 1,55-1,51 (m, 2H) ppm; EM (ES) 522,37 (M+H);

45 1-(6,7-dihidro-5H-benzo[6,7]ciclohepta[1,2-c]piridazin-3-il)-N<sup>3</sup>-(4-((4-pirrolidin-1-ilpiperidinil)metil)fenil)-1H-1,2,4-triazol-3,5-diamina, compuesto n.º 103, <sup>1</sup>H-RMN (DMSO-d<sub>6</sub>, 300 MHz) 9,17 (s a, 1H), 7,96 (s, 1H), 7,84 (s a, 2H), 7,72-7,69 (m, 1H), 7,57 (d, 2H), 7,45-7,43 (m, 2H), 7,36-7,35 (m, 1H), 7,15 (d, 2H), 3,37 (s, 2H), 2,81-2,78 (m, 2H), 2,66 (m, 4H), 2,46 (m, 2H), 2,21-2,20 (m, 4H), 2,09-2,07 (m, 1H), 1,93-1,81 (m, 4H), 1,71 (m, 4H), 1,50-1,38 (m, 2H) ppm; EM (ES) 536,45 (M+H);

50 1-(6,7-dihidro-5H-benzo[6,7]ciclohepta[1,2-c]piridazin-3-il)-N<sup>3</sup>-(4-((4-ciclopentilpiperazinil)metil)fenil)-1H-1,2,4-triazol-3,5-diamina, compuesto n.º 104, <sup>1</sup>H-RMN (DMSO-d<sub>6</sub>, 300 MHz) 9,16 (s a, 1H), 7,96 (s, 1H), 7,84 (s a, 2H), 7,72-7,65 (m, 1H), 7,57 (d, 2H), 7,45-7,43 (m, 2H), 7,37-7,35 (m, 1H), 7,15 (d, 2H), 3,36 (s, 2H), 2,62 (m, 1H), 2,53 (m, 4H), 2,43-2,38 (m, 4H), 2,26-2,23 (m, 4H), 1,73 (m, 2H), 1,58-1,46 (m, 6H), 1,30-1,24 (m, 2H) ppm; EM (ES) 536,59 (M+H);

55 1-(6,7-dihidro-5H-benzo[6,7]ciclohepta[1,2-c]piridazin-3-il)-N<sup>3</sup>-(3-fluoro-4-(4-pirrolidin-1-ilpiperidinil)fenil)-1H-1,2,4-triazol-3,5-diamina, compuesto n.º 105, <sup>1</sup>H-RMN (DMSO-d<sub>6</sub>, 300 MHz) 10,22 (s a, 1H), 9,25 (s a, 1H), 7,91 (s, 1H), 7,87 (s a, 2H), 7,70 (dd, 1H), 7,46-7,42 (m, 3H), 7,37-7,35 (m, 2H), 6,99 (t, 1H), 3,56-3,51 (m, 2H), 3,21-3,18 (m, 1H), 3,07 (m, 2H), 2,66-2,59 (m, 4H), 2,54 (m, 4H), 2,26-2,22 (m, 2H), 2,15-2,11 (m, 2H), 1,99-1,98 (m, 2H), 1,86-1,79 (m, 4H) ppm; EM (ES) 540,29 (M+H);

65 1-(6,7-dihidro-5H-benzo[6,7]ciclohepta[1,2-c]piridazin-3-il)-N<sup>3</sup>-(3-metil-4-(4-pirrolidin-1-ilpiperidinil)fenil)-1H-1,2,4-triazol-3,5-diamina, compuesto n.º 106, <sup>1</sup>H-RMN(DMSO-d<sub>6</sub>, 300 MHz) 8,92 (s a, 1H), 7,91 (s, 1H), 7,82 (s a, 2H), 7,70 (dd, 1H), 7,53 (m, 1H), 7,45-7,43 (m, 2H), 7,38-7,35 (m, 1H), 7,26 (d, 1H), 6,94 (d, 1H), 2,98-2,94 (m, 2H), 2,61-2,59 (m, 3H), 2,55 (m, 4H), 2,54 (m, 4H), 2,26 (m, 1H), 2,22 (s, 3H), 2,04 (m, 1H), 1,93-1,89 (m, 2H), 1,68 (m, 4H), 1,55-1,50 (m, 2H) ppm; EM (ES) 536,09 (M+H);

- 5      Ácido fórmico de 1-(6,7-dihidro-5H-benzo[6,7]ciclohepta[1,2-c]piridazin-3-il)-N<sup>3</sup>-(3-metil-4-(4-pirrolidin-1-ilpiperidinil)fenil)-1H-1,2,4-triazol-3,5-diamina, (sal de ácido fórmico del compuesto n.º 106); <sup>1</sup>H-RMN (DMSO-d<sub>6</sub>, 300 MHz) 8,93 (s a, 1H), 7,91 (s, 1H), 7,82 (s a, 2H), 7,72-7,68 (m, 1H), 7,56-7,52 (m, 1H), 7,45-7,42 (m, 2H), 7,38-7,34 (m, 1H), 7,25-7,27 (m, 1H), 6,95 (d, 2H), 2,95-2,93 (m, 4H), 2,59 (m, 4H), 2,56-2,46 (m, 5H), 2,28-1,96 (m, 2H), 2,22 (s, 3H), 1,95-1,91 (m, 2H), 1,72 (m, 2H), 1,70 (m, 4H), 1,60-1,50 (m, 2H) ppm; EM (ES) 536,57 (M+H);
- 10      1-(6,7-dihidro-5H-benzo[6,7]ciclohepta[1,2-c]piridazin-3-il)-N<sup>3</sup>-(3-fluoro-4-(4-ciclopentilpiperazinil)fenil)-1H-1,2,4-triazol-3,5-diamina, compuesto n.º 107, <sup>1</sup>H-RMN (DMSO-d<sub>6</sub>, 300 MHz) 9,33 (s a, 1H), 7,92 (s, 1H), 7,88 (s a, 2H), 7,71 (m, 1H), 7,51-7,38 (m, 5H), 7,04 (t, 1H), 3,37 (m, 4H), 3,24-3,22 (m, 2H), 3,01-2,97 (m, 2H), 2,60 (m, 1H), 2,49 (m, 4H), 2,25 (m, 2H), 2,03 (m, 2H), 1,71 (m, 4H), 1,57 (m, 2H) ppm; EM (ES) 540,24 (M+H);
- 15      1-(6,7-dihidro-5H-benzo[6,7]ciclohepta[1,2-c]piridazin-3-il)-N<sup>3</sup>-(4-((4-isopropilpiperazinil)metil)fenil)-1H-1,2,4-triazol-3,5-diamina, compuesto n.º 108, <sup>1</sup>H-RMN (DMSO-d<sub>6</sub>, 300 MHz) 9,32 (s a, 1H), 7,96 (s, 1H), 7,87 (s a, 2H), 7,74-7,69 (m, 1H), 7,64 (d, 2H), 7,45 (d, 2H), 7,38-7,36 (m, 1H), 7,27 (m, 2H), 3,45 (s, 2H), 3,05 (m, 4H), 2,72 (m, 1H), 2,55 (m, 4H), 2,40 (m, 4H), 2,26 (m, 2H), 1,22 (d, 6H) ppm; EM (ES) 510,29 (M+H);
- 20      1-(6,7-dihidro-5H-benzo[6,7]ciclohepta[1,2-c]piridazin-3-il)-N<sup>3</sup>-(3-fluoro-4-(4-N-metilpiperidin-4-ilpiperazinil)fenil)-1H-1,2,4-triazol-3,5-diamina, compuesto n.º 109, <sup>1</sup>H-RMN (DMSO-d<sub>6</sub>, 300 MHz) 9,33 (s a, 1H), 7,91 (s, 1H), 7,88 (s a, 2H), 7,70 (dd, 1H), 7,51-7,35 (m, 5H), 7,04 (t, 1H), 3,25 (m, 4H), 3,02-2,96 (m, 4H), 2,78 (s, 3H), 2,62-2,58 (m, 1H), 2,56-2,52 (m, 4H), 2,43-2,42 (m, 4H), 2,36-2,33 (m, 2H), 2,26-2,22 (m, 2H), 1,86-1,81 (m, 2H) ppm; EM (ES) 569,27 (M+H);
- 25      1-(6,7-dihidro-5H-benzo[6,7]ciclohepta[1,2-c]piridazin-3-il)-N<sup>3</sup>-(3-fluoro-4-(7-metil-2,7-diazaespiro[4,4]nonan-2-il)fenil)-1H-1,2,4-triazol-3,5-diamina, compuesto n.º 110, <sup>1</sup>H-RMN (DMSO-d<sub>6</sub>, 300 MHz) 9,06 (s a, 1H), 7,86 (s, 1H), 7,83 (s a, 2H), 7,70-7,68 (m, 1H), 7,44-7,42 (m, 2H), 7,37-7,35 (m, 2H), 7,29-7,26 (m, 1H), 6,69 (t, 1H), 3,61-3,57 (m, 4H), 3,30 (m, 4H), 3,15-3,00 (m, 4H), 2,84 (s, 3H), 2,24-2,13 (m, 4H), 2,01-1,90 (m, 2H) ppm; EM (ES) 525,55 (M+H);
- 30      1-(6,7-dihidro-5H-benzo[6,7]ciclohepta[1,2-c]piridazin-3-il)-N<sup>3</sup>-(3-fluoro-4-(N-isopropilpiperazin-1-il)fenil)-1H-1,2,4-triazol-3,5-diamina, compuesto n.º 111, <sup>1</sup>H-RMN (DMSO-d<sub>6</sub>, 300 MHz) 9,31 (s a, 1H), 7,91 (s, 1H), 7,87 (s a, 2H), 7,71-7,68 (m, 1H), 7,50-7,36 (m, 5H), 7,04 (t, 1H), 3,51-3,47 (m, 3H), 3,41-3,38 (m, 2H), 3,19 (q, 2H), 2,99 (t, 2H), 2,59 (m, 4H), 2,24-2,20 (m, 2H), 1,28 (d, 6H) ppm; EM (ES) 514,26 (M+H);
- 35      Sal de ácido bencenosulfónico de 1-(6,7-dihidro-5H-benzo[6,7]ciclohepta[1,2-c]piridazin-3-il)-N<sup>3</sup>-(3-fluoro-4-(4-pirrolidin-1-ilpiperidinil)fenil)-1H-1,2,4-triazol-3,5-diamina, (sal de ácido bencenosulfónico del compuesto n.º 4), <sup>1</sup>H-RMN (DMSO-d<sub>6</sub>, 300 MHz) 9,24 (s a, 1H), 7,91 (s, 1H), 7,86 (s a, 2H), 7,72-7,69 (m, 1H), 7,58-7,54 (m, 2H), 7,47-7,42 (m, 3H), 7,38-7,34 (dd, 2H), 7,31-7,27 (m, 3H), 6,99 (t, 1H), 3,54 (m, 2H), 3,36-3,30 (m, 4H), 3,10 (m, 2H), 2,69-2,67 (m, 1H), 2,63-2,60 (m, 2H), 2,54-2,52 (m, 2H), 2,26-2,22 (m, 2H), 2,15-2,11 (m, 2H), 2,02 (m, 2H), 1,88-1,82 (m, 2H), 1,78-1,70 (m, 2H) ppm; EM (ES) 538,37 (M+H);
- 40      1-(6,7-dihidro-5H-benzo[6,7]ciclohepta[1,2-c]piridazin-3-il)-N<sup>3</sup>-(3-fluoro-4-(3-pirrolidin-1-ilazetidil)fenil)-1H-1,2,4-triazol-3,5-diamina, compuesto n.º 113, <sup>1</sup>H-RMN (DMSO-d<sub>6</sub>, 300 MHz) 9,16 (s a, 1H), 7,90 (s, 1H), 7,85 (s a, 2H), 7,72-7,68 (m, 1H), 7,49-7,47 (m, 1H), 7,45-7,43 (m, 2H), 7,38-7,29 (m, 2H), 6,59 (t, 1H), 4,15-4,07 (m, 2H), 3,94-3,92 (m, 2H), 3,80-3,76 (m, 2H), 3,60 (m, 2H), 2,03 (m, 1H), 2,60-2,54 (m, 4H), 2,26-2,22 (m, 2H), 2,05 (m, 2H), 1,89 (m, 2H) ppm; EM (ES) 512,50 (M+H);
- 45      1-(6,7-dihidro-5H-benzo[6,7]ciclohepta[1,2-c]piridazin-3-il)-N<sup>3</sup>-(3-metil-4-(4-(N-metilpiperazin-4-il)piperidin-1-il)fenil)-1H-1,2,4-triazol-3,5-diamina, compuesto n.º 114, <sup>1</sup>H-RMN (DMSO-d<sub>6</sub>, 300 MHz) 9,02 (s a, 1H), 7,91 (s, 1H), 7,84 (s a, 2H), 7,72-7,69 (m, 1H), 7,55 (d, 1H), 7,46-7,43 (m, 2H), 7,38-7,35 (m, 1H), 7,31 (m, 1H), 7,02-6,99 (m, 1H), 4,07 (m, 2H), 3,64 (m, 2H), 3,52 (m, 2H), 3,12-2,95 (m, 4H), 2,78 (s, 3H), 2,71 (m, 1H), 2,61 (t, 2H), 2,56-2,54 (m, 2H), 2,43-2,41 (m, 2H), 2,25 (s, 3H), 2,24 (m, 2H), 2,02-2,00 (m, 2H), 1,72-1,68 (m, 2H) ppm; EM (ES) 565,29 (M+H);
- 50      1-(6,7-dihidro-5H-benzo[6,7]ciclohepta[1,2-c]piridazin-3-il)-N<sup>3</sup>-(3-fluoro-4-((S)-3-(pirrolidin-1-ilmetil)pirrolidinil)fenil)-1H-1,2,4-triazol-3,5-diamina, compuesto n.º 115, <sup>1</sup>H-RMN (DMSO-d<sub>6</sub>, 300 MHz) 9,18 (s a, 1H), 7,88 (s, 1H), 7,85 (s a, 2H), 7,72-7,68 (m, 1H), 7,53-7,51 (m, 1H), 7,46-7,43 (m, 2H), 7,39-7,35 (m, 1H), 7,31 (dd, 1H), 6,94 (t, 1H), 3,99 (m, 2H), 3,13 (m, 4H), 3,01 (m, 4H), 2,60-2,52 (m, 2H), 2,43 (m, 2H), 2,26-2,22 (m, 4H), 2,20-2,10 (m, 1H), 1,93-1,90 (m, 4H) ppm; EM (ES) 540,28 (M+H);
- 55      1-(6,7-dihidro-5H-benzo[2,3]oxepino[4,5-c]piridazin-3-il)-N<sup>3</sup>-(4-(4-pirrolidin-1-ilpiperidinil)fenil)-1H-1,2,4-triazol-3,5-diamina, compuesto n.º 116, <sup>1</sup>H-RMN (CD<sub>3</sub>OD, 300 MHz) 9,04 (d, 1H), 8,03 (s, 1H), 7,84 (m, 2H), 7,60 (m, 2H), 7,35 (t, 1H), 7,20 (d, 1H), 6,99 (t, 2H), 4,57 (t, 2H), 4,47 (t, 2H), 3,70 (t, 4H), 3,40 (m, 4H), 2,99 (m, 2H), 2,73 (m, 2H), 2,23 (m, 2H), 2,09 (s a, 4H), 1,84 (m, 2H); EM (ES) 524,12 (M+H);
- 60      1-(6,7-dihidro-5H-benzo[2,3]oxepino[4,5-c]piridazin-3-il)-N<sup>3</sup>-(3-fluoro-4-(4-pirrolidin-1-ilpiperidinil)fenil)-1H-1,2,4-triazol-3,5-diamina, compuesto n.º 117, <sup>1</sup>H-RMN (CD<sub>3</sub>OD, 300 MHz) 8,24 (s, 1H), 8,00 (s, 1H), 7,82 (m, 1H), 7,48 (m, 2H), 7,35 (m, 1H), 7,20 (m, 1H), 6,98 (m, 1H), 4,61 (m, 4H), 3,48 (m, 4H), 3,02 (m, 4H), 2,76 (m, 4H), 2,21 (m, 2H),
- 65



2,10 (s a, 3H), 1,89 (m, 2H); EM (ES) 542,13 (M+H);

1-(6,7-dihidro-5H-benzo[2,3]oxepino[4,5-c]piridazin-3-il)-N<sup>3</sup>-(2-(pirrolidin-1-ilmetil)benzo[d]oxazol-5-il)-1H-1,2,4-triazol-3,5-diamina, compuesto n.º 118, <sup>1</sup>H-RMN (CD<sub>3</sub>OD, 300 MHz) 8,13 (s, 1H), 7,84 (m, 1H), 7,69 (m, 1H), 7,53 (m, 1H), 7,38 (m, 1H), 7,20 (m, 2H), 6,95 (d, 1H), 4,60 (m, 4H), 3,74 (s, 2H), 3,05 (m, 4H), 2,12 (m, 4H); EM (ES) 496,08 (M+H);

1-(6,7-dihidro-5H-benzo[2,3]tiepino[4,5-c]piridazin-3-il)-N<sup>3</sup>-(3-fluoro-4-(4-pirrolidin-1-ilpiperidinil)fenil)-1H-1,2,4-triazol-3,5-diamina, compuesto n.º 119, <sup>1</sup>H-RMN (CD<sub>3</sub>OD, 300 MHz) 8,05 (s, 1H), 7,78 (m, 1H), 7,70 (m, 1H), 7,61 (m, 1H), 7,53 (m, 2H), 7,25 (m, 1H), 7,02 (m, 1H), 3,70 (t, 2H), 3,47 (m, 4H), 3,20 (m, 4H), 2,97 (m, 2H), 2,80 (t, 2H), 2,30-1,80 (m, 8H); EM (ES) 558,18 (M+H);

1-(6,7-dihidro-5H-benzo[2,3]tiepino[4,5-c]piridazin-3-il)-N<sup>3</sup>-(4-(4-pirrolidin-1-ilpiperidinil)fenil)-1H-1,2,4-triazol-3,5-diamina, compuesto n.º 120, <sup>1</sup>H-RMN (CD<sub>3</sub>OD, 300 MHz) 8,07 (s, 1H), 7,80-7,48 (m, 6H), 7,39 (m, 2H), 3,78 (t, 2H), 3,46 (m, 4H), 3,24 (m, 4H), 2,95 (m, 2H), 2,43 (m, 2H), 2,26-2,02 (m, 8H); EM (ES) 540,16 (M+H);

1-(6,7-dihidro-5H-benzo[6,7]ciclohepta[1,2-c]piridazin-3-il)-N<sup>3</sup>-(4-(2-dimetilaminoetil)-(3,4-dihidro-2H-benzo[b][1,4]oxazin-7-il))-1H-1,2,4-triazol-3,5-diamina, compuesto n.º 121, <sup>1</sup>H-RMN (CD<sub>3</sub>OD, 300 MHz) 8,41 (m, 1H), 7,93 (m, 1H), 7,73 (m, 1H), 7,52-7,23 (m, 3H), 7,20 (m, 1H), 7,02 (m, 1H), 6,79 (m, 1H), 4,24 (t, 3H), 3,53 (t, 2H), 3,29 (m, 6H), 2,93 (s, 3H), 2,92 (s, 3H), 2,60 (m, 4H), 2,28 (m, 2H); EM (ES) 498,18 (M+H);

1-(6,7-dihidro-5H-benzo[2,3]oxepino[4,5-c]piridazin-3-il)-N<sup>3</sup>-(4-(2-dimetilaminoetil)-(3,4-dihidro-2H-benzo[b][1,4]oxazin-7-il))-1H-1,2,4-triazol-3,5-diamina, compuesto n.º 122, <sup>1</sup>H-RMN (CD<sub>3</sub>OD, 300 MHz) 8,38 (m, 1H), 7,98 (m, 1H), 7,80 (m, 1H), 7,49 (m, 1H), 7,31 (m, 1H), 7,18 (m, 1H), 6,97 (m, 1H), 6,76 (m, 1H), 4,60 (t, 2H), 4,23 (s a, 2H), 3,53 (s a, 2H), 3,28 (m, 6H), 2,94 (s, 3H), 2,92 (s, 3H); EM (ES) 500,13 (M+H);

1-(6,7-dihidro-5H-benzo[2,3]tiepino[4,5-c]piridazin-3-il)-N<sup>3</sup>-(3-fluoro-4-(isoindolin-2-il)fenil)-1H-1,2,4-triazol-3,5-diamina, compuesto n.º 123, <sup>1</sup>H-RMN (CD<sub>3</sub>OD, 300 MHz) 8,03 (s, 1H), 7,80-7,21 (m, 11H), 3,42 (t, 2H), 3,37 (s, 4H), 3,01 (t, 2H); EM (ES) 523,08 (M+H);

1-(6,7-dihidro-5H-benzo[6,7]ciclohepta[1,2-c]piridazin-3-il)-N<sup>3</sup>-(3-fluoro-4-(4-(pirrolidinilmetil)piperidinil)fenil)-1H-1,2,4-triazol-3,5-diamina, compuesto n.º 124, <sup>1</sup>H-RMN (CD<sub>3</sub>OD, 300 MHz) 7,88 (s, 1H), 7,70 (m, 1H), 7,45 (m, 1H), 7,38 (m, 2H), 7,25 (m, 1H), 7,16 (m, 1H), 7,02 (m, 1H), 3,78 (m, 2H), 3,36 (m, 2H), 2,88 (m, 2H), 2,77 (t, 2H), 2,65 \*m, 2H), 2,57 (m, 2H), 2,30 (m, 2H), 2,07 (m, 4H), 1,90 (m, 3H), 1,56 (m, 2H); EM (ES) 554,22 (M+H);

1-(6,7-dihidro-5H-benzo[2,3]tiepino[4,5-c]piridazin-3-il)-N<sup>3</sup>-(3-fluoro-4-(4-(pirrolidinilmetil)piperidinil)fenil)-1H-1,2,4-triazol-3,5-diamina, compuesto n.º 125, <sup>1</sup>H-RMN (CD<sub>3</sub>OD, 300 MHz) 7,93 (s, 1H), 7,74 (m, 1H), 7,65 (m, 1H), 7,54 (m, 2H), 7,46 (m, 1H), 7,17 (m, 1H), 7,10 (m, 1H), 3,74 (m, 2H), 3,43 (m, 4H), 3,07 (m, 2H), 2,94 (m, 6H), 2,08 (m, 4H), 1,94 (m, 2H), 1,63 (m, 2H); EM (ES) 572,22 (M+H);

1-(6,7-dihidro-5H-benzo[2,3]tiepino[4,5-c]piridazin-3-il)-N<sup>3</sup>-(3-fluoro-4-((4aR,8aS)-decahidroisoquinolin-2-il)fenil)-1H-1,2,4-triazol-3,5-diamina, compuesto n.º 126, <sup>1</sup>H-RMN (CD<sub>3</sub>OD, 300 MHz) 8,02 (s, 1H), 7,80-7,32 (m, 7H), 3,62 (m, 1H), 3,44 (m, 4H), 3,14 (t, 1H), 2,96 (t, 2H), 2,64 (m, 1H), 2,02 (m, 1H), 1,95-1,58 (m, 6H), 1,36 (m, 2H), 1,11 (m, 2H); EM (ES) 543,17 (M+H);

1-(6,7-dihidro-5H-benzo[6,7]ciclohepta[1,2-c]piridazin-3-il)-N<sup>3</sup>-(3-fluoro-4-((4aR,8aS)-decahidroisoquinolin-2-il)fenil)-1H-1,2,4-triazol-3,5-diamina, compuesto n.º 127, <sup>1</sup>H-RMN (CD<sub>3</sub>OD, 300 MHz) 8,02 (s, 1H), 7,84 (m, 1H), 7,80 (m, 1H), 7,70 (m, 1H), 7,58 (m, 1H), 7,46 (m, 2H), 7,37 (m, 1H), 3,67 (m, 2H), 3,53 (m, 1H), 3,37 (m, 2H), 2,65 (m, 4H), 2,33 (t, 2H), 1,95 (m, 1H), 1,74 (m, 6H), 1,40 (m, 3H), 1,15 (m, 1H); EM (ES) 525,16 (M+H);

1-(6,7-dihidro-5H-benzo[6,7]ciclohepta[1,2-c]piridazin-3-il)-N<sup>3</sup>-(3-fluoro-4-(octahidro-1H-pirido[1,2-a]pirazin-2-il)fenil)-1H-1,2,4-triazol-3,5-diamina, compuesto n.º 128, <sup>1</sup>H-RMN (CD<sub>3</sub>OD, 300 MHz) 8,31 (s, 1H), 7,92 (s, 1H), 7,70 (m, 1H), 7,44 (m, 2H), 7,32 (m, 2H), 3,31 (m, 4H), 3,05 (m, 3H), 2,60 (m, 6H), 2,35 (t, 2H), 1,90 (m, 4H), 1,50 (m, 2H); EM (ES) 526,20 (M+H);

1-(6,7-dihidro-5H-benzo[2,3]tiepino[4,5-c]piridazin-3-il)-N<sup>3</sup>-(3-fluoro-4-(octahidro-1H-pirido[1,2-a]pirazin-2-il)fenil)-1H-1,2,4-triazol-3,5-diamina, compuesto n.º 129, <sup>1</sup>H-RMN (CD<sub>3</sub>OD, 300 MHz) 8,38 (s, 1H), 7,97 (s, 1H), 7,77-7,40 (m, 4H), 7,23 (m, 1H), 6,99 (m, 1H), 3,42 (m, 7H), 3,20-2,78 (m, 6H), 1,92 (m, 4H), 1,60 (m, 2H); EM (ES) 544,14 (M+H);

1-(6,7-dihidro-5H-benzo[6,7]ciclohepta[1,2-c]piridazin-3-il)-N<sup>3</sup>-(6-(2-dietilaminometil)pirrolidin-1-ilpiridin-3-il)-1H-1,2,4-triazol-3,5-diamina, compuesto n.º 130, <sup>1</sup>H-RMN (CD<sub>3</sub>OD, 300 MHz) 8,44 (m, 1H), 8,28 (m, 1H), 7,93 (m, 2H), 7,75 (m, 2H), 7,45 (m, 2H), 6,82 (m, 2H), 4,39 (m, 1H), 3,60-3,30 (m, 4H), 2,66-1,85 (m, 13H), 1,40 (m, 8H); EM (ES) 525,25 (M+H);

1-(6,7-dihidro-5H-benzo[2,3]tiepino[4,5-c]piridazin-3-il)-N<sup>3</sup>-(2-(1-(4-(2-(dimetilamino)etil)piperazin-1-il)oxometil)benzo[b]tiofen-5-il)-1H-1,2,4-triazol-3,5-diamina, compuesto n.º 131, <sup>1</sup>H-RMN (CD<sub>3</sub>OD, 300 MHz) 8,30 (s,

2H), 7,92-7,45 (m, 8H), 3,82 (m, 5H), 3,41 (m, 4H), 3,22 (s, 3H), 2,92 (m, 7H), 2,65 (m, 5H); EM (ES) 627,16 (M+H);

- 5 Sal de ácido trifluoroacético de 1-(6,7-dihidro-5H-benzo[6,7]ciclohepta[1,2-c]piridazin-3-il)-N<sup>3</sup>-(3-fluoro-4-(3-pirrolidin-1-il)pirrolidin-1-il)fenil)-1H-1,2,4-triazol-3,5-diamina, compuesto n.º 132; <sup>1</sup>H-RMN (DMSO-d<sub>6</sub>, 300 MHz) 9,17 (s, 1H), 7,89 (s, 1H), 7,86 (s a, 2H), 7,73-7,69 (m, 1H), 7,50-7,32 (m, 5H), 6,84 (t, J = 9,9 Hz, 1H), 4,00-3,90 (m, 4H), 3,45-3,40 (m, 4H), 3,19-3,10 (m, 4H), 2,71 (m, 1H), 2,62-2,58 (m, 2H), 2,26-2,24 (m, 2H), 2,06-2,02 (m, 2H), 1,89-1,85 (m, 2H) ppm; EM (ES) 525,43 (M);
- 10 Sal de ácido fórmico de 1-(6,7-dihidro-5H-benzo[6,7]ciclohepta[1,2-c]piridazin-3-il)-N<sup>3</sup>-(6-(3-dietilaminopirrolidin-1-il)piridin-3-il)-1H-1,2,4-triazol-3,5-diamina, compuesto n.º 133;
- 15 Sal de ácido fórmico de 1-(6,7-dihidro-5H-benzo[6,7]ciclohepta[1,2-c]piridazin-3-il)-N<sup>3</sup>-(3-fluoro-4-(4-(5-metiloctahidropirrol[3,4-c]pirrolil)piperidin-1-il)fenil)-1H-1,2,4-triazol-3,5-diamina, compuesto n.º 134;
- 15 1-(6,7-dihidro-5H-benzo[6,7]ciclohepta[1,2-c]piridazin-3-il)-N<sup>3</sup>-(6-(3-(4-(N-metilpiperazin-4-il)piperidin-1-il)-(E)-propenil)piridin-3-il)-1H-1,2,4-triazol-3,5-diamina, compuesto n.º 135; <sup>1</sup>H-RMN (CDCl<sub>3</sub>, 300 MHz) 8,81 (s, 1H), 8,51 (s, 1H), 7,91-7,73 (m, 4H), 7,40 (m, 2H), 7,21 (m, 3H), 6,51 (m, 2H), 3,25-2,81 (m, 9H), 2,65 (m, 4H), 2,45 (s, 3H), 2,32 (m, 2H), 2,15 (m, 6H), 1,97 (m, 2H), 1,82 (m, 2H), 1,51 (m, 2H) ppm; EM (ES) 592,55 (M+H), 590,30 (M-H);
- 20 Sal de ácido trifluoroacético de 1-(6,7-dihidro-5H-benzo[6,7]ciclohepta[1,2-c]piridazin-3-il)-N<sup>3</sup>-(6-(4-(pirrolidin-1-il)piperidin-1-il)-5-metilpiridin-3-il)-1H-1,2,4-triazol-3,5-diamina, compuesto n.º 136; <sup>1</sup>(DMSO-d<sub>6</sub>, 300 MHz) 9,23 (s, 1H), 8,54 (s, 1H), 7,94 (s, 1H), 7,88 (s a, 2H), 7,72-7,68 (m, 2H), 7,46-7,42 (m, 2H), 7,39-7,35 (m, 1H), 3,54 (m, 2H), 3,39-3,35 (m, 2H), 3,10-3,06 (m, 4H), 2,75-2,71 (m, 1H), 2,63-2,60 (m, 2H), 2,54-2,52 (m, 2H), 2,26 (s, 3H), 2,26-2,22 (m, 2H), 2,15-2,11 (m, 2H), 2,02 (m, 2H), 1,88-1,82 (m, 2H), 1,76-1,72 (m, 2H) ppm; EM (ES) 537,31 (M+H);
- 25 Sal de ácido trifluoroacético de 1-(6,7-dihidro-5H-benzo[6,7]ciclohepta[1,2-c]piridazin-3-il)-N<sup>3</sup>-(3-fluoro-4-(octahidropirrol[3,4-c]pirrolil)fenil)-1H-1,2,4-triazol-3,5-diamina, compuesto n.º 137;
- 30 1-(6,7-dihidro-5H-benzo[6,7]ciclohepta[1,2-c]piridazin-3-il)-N<sup>3</sup>-(6-(3-piperidin-1-il-(E)-propenil)piridin-3-il)-1H-1,2,4-triazol-3,5-diamina, compuesto n.º 138; <sup>1</sup>H-RMN (CDCl<sub>3</sub>, 300 MHz) 8,85 (s, 1H), 8,53 (s, 1H), 7,95-7,77 (m, 4H), 7,42 (m, 2H), 7,25 (m, 3H), 6,56 (m, 2H), 3,05 (m, 2H), 2,54 (m, 4H), 2,24 (m, 4H), 1,94 (m, 2H), 1,52 (m, 6H) ppm; EM (ES) 494,38 (M+H), 492,29 (M-H);
- 35 1-(6,7-dihidro-5H-benzo[6,7]ciclohepta[1,2-c]piridazin-3-il)-N<sup>3</sup>-(6-ciclopentil-6,7,8,9-tetrahidro-5H-pirido[3,2-c]azepin-3-il)-1H-1,2,4-triazol-3,5-diamina, compuesto n.º 139; <sup>1</sup>H-RMN (DMSO-d<sub>6</sub>, 300 MHz) 10,96 (s, 1H), 9,94 (m, 1H), 9,08 (m, 1H), 8,18 (m, 1H), 7,86 (m, 1H), 7,72 (m, 1H), 7,40 (m, 4H), 4,54 (m, 3H), 3,16 (m, 2H), 2,49 (m, 2H), 2,25-1,51 (m, 16H) ppm; EM (ES) 508,4 (M+H);
- 40 1-(6,7-dihidro-5H-benzo[6,7]ciclohepta[1,2-c]piridazin-3-il)-N<sup>3</sup>-(6-(4-(biciclo[2.2.1]heptan-2-il)-1,4-diazepan-1-il)piridin-3-il)-1H-1,2,4-triazol-3,5-diamina, compuesto n.º 140; <sup>1</sup>H-RMN (DMSO-d<sub>6</sub>, 300 MHz) 9,40 (s, 1H), 8,72 (m, 1H), 7,97 (m, 4H), 7,71 (m, 1H), 7,41 (m, 3H), 7,14 (m, 1H), 4,13 (m, 1H), 3,86 (m, 1H), 3,57 (m, 4H), 3,19 (m, 2H), 2,60 (m, 6H), 2,24 (m, 5H), 1,97 (m, 1H), 1,54 (m, 3H), 1,37 (m, 3H), 1,20 (m, 1H) ppm; EM (ES) 563,3 (M+H);
- 45 1-(6,7-dihidro-5H-benzo[6,7]ciclohepta[1,2-c]piridazin-3-il)-N<sup>3</sup>-(6-(3-(4(pirrolidin-1-il)piperidin-1-il)-(E)-propenil)piridin-3-il)-1H-1,2,4-triazol-3,5-diamina, compuesto n.º 141; <sup>1</sup>H-RMN (CDCl<sub>3</sub>, 300 MHz) 8,91 (s, 1H), 8,33 (s, 2H), 7,97 (s, 1H), 7,83 (m, 2H), 7,61 (s, 1H), 7,50-7,23 (m, 3H), 7,13 (s, 1H), 6,72-6,41 (m, 2H), 3,37 (m, 1H), 3,22 (m, 6H), 3,05 (m, 2H), 2,76-2,51 (m, 5H), 2,33 (m, 4H), 2,03 (m, 6H) ppm; EM (ES) 563,25 (M+H), 561,68 (M-H);
- 50 1-(6,7-dihidro-5H-benzo[6,7]ciclohepta[1,2-c]piridazin-3-il)-N<sup>3</sup>-(6-(3-piperidin-1-il)-propanilpiridin-3-il)-1H-1,2,4-triazol-3,5-diamina, compuesto n.º 142; <sup>1</sup>H-RMN (CDCl<sub>3</sub>, 300 MHz) 8,85 (s, 1H), 8,53 (s, 1H), 7,95-7,77 (m, 4H), 7,42 (m, 2H), 7,25 (m, 3H), 3,05 (m, 2H), 2,54 (m, 4H), 2,24 (m, 4H), 1,94 (m, 2H), 1,52 (m, 6H), 1,42 (m, 4H) ppm; EM (ES) 496,13 (M+H), 494,17 (M-H);
- 55 Sal de ácido fórmico de 1-(6,7-dihidro-9-cloro-5H-benzo[6,7]ciclohepta[1,2-c]piridazin-3-il)-N<sup>3</sup>-(3-fluoro-4-(4-pirrolidin-1-il)piperidin-1-il)fenil)-1H-1,2,4-triazol-3,5-diamina, compuesto n.º 143;
- Sal de ácido fórmico de 1-(6,7-dihidro-9-cloro-5H-benzo[6,7]ciclohepta[1,2-c]piridazin-3-il)-N<sup>3</sup>-(3-fluoro-4-(4-(N-metilpiperazin-1-il)piperidin-1-il)fenil)-1H-1,2,4-triazol-3,5-diamina, compuesto n.º 144;
- 60 1-(6,7-dihidro-5H-benzo[6,7]ciclohepta[1,2-c]piridazin-3-il)-N<sup>3</sup>-(6-(3-(4-(piperidin-1-il)piperidin-1-il)-(E)-propenil)piridin-3-il)-1H-1,2,4-triazol-3,5-diamina, compuesto n.º 145; <sup>1</sup>H-RMN (CDCl<sub>3</sub>, 300 MHz) 8,85 (s, 1H), 8,53 (s, 1H), 7,95-7,77 (m, 4H), 7,42 (m, 2H), 7,25 (m, 3H), 6,56 (m, 2H), 3,29-2,82 (m, 9H), 2,61 (m, 4H), 2,3 (m, 2H), 2,17 (m, 2H), 1,99 (m, 2H), 1,86 (m, 6H), 1,54 (m, 2H) ppm; EM (ES) 577,27 (M+H), 575,40 (M-H);
- 65 1-(6,7-dihidro-5H-benzo[6,7]ciclohepta[1,2-c]piridazin-3-il)-N<sup>3</sup>-(6-(3-(4-dimetilaminopiperidin-1-il)-(E)-propenil)piridin-3-il)-1H-1,2,4-triazol-3,5-diamina, compuesto n.º 146; <sup>1</sup>H-RMN (CDCl<sub>3</sub>, 300 MHz) 8,85 (s, 1H), 7,97-7,73 (m, 4H),

- 7,53-7,21 (m, 6H), 6,53 (m, 2H), 3,22-2,95 (m, 4H), 2,66-2,47 (m, 4H), 2,37 (s, 6H), 2,29 (m, 2H), 2,05 (m, 2H), 1,87 (m, 2H), 1,62 (m, 3H) ppm; EM (ES) 537,51 (M+H), 535,33 (M-H);
- 5 1-(6,7-dihidro-5H-benzo[6,7]ciclohepta[1,2-c]piridazin-3-il)-N<sup>3</sup>-(2-(4-pirrolidin-1-ilpiperidin-1-il)pirimidin-5-il)-1H-1,2,4-triazol-3,5-diamina, compuesto n.º 147; <sup>1</sup>H-RMN (CD<sub>3</sub>OD, 300 MHz) 8,62 (s, 2H), 8,19 (s, 1H), 7,83 (s, 1H), 7,70 (m, 1H), 7,40 (m, 5H), 7,49 (s, 1H), 4,78 (m, 2H), 4,03 (s, 3H), 3,30 (m, 4H), 3,18 (m, 4H), 2,86 (m, 2H), 2,60-1,70 (m, 13H); EM (ES) 524,25 (M+H);
- 10 1-(6,7-dihidro-5H-benzo[6,7]ciclohepta[1,2-c]piridazin-3-il)-N<sup>3</sup>-(2-(4-(piperidin-1-ilmetil)piperidin-1-il)pirimidin-5-il)-1H-1,2,4-triazol-3,5-diamina, compuesto n.º 148; <sup>1</sup>H-RMN (CD<sub>3</sub>OD, 300 MHz) 8,71 (s, 1H), 8,59 (s, 1H), 7,91 (s, 1H), 7,81 (s, 1H), 7,70 (m, 2H), 7,42 (m, 2H), 7,30 (m, 2H), 4,72 (m, 2H), 3,59 (m, 2H), 3,00-2,52 (m, 10H), 2,38-1,80 (m, 9H), 1,50-1,23 (m, 4H); EM (ES) 552,27 (M+H);
- 15 Sal de ácido fórmico de 1-(6,7-dihidro-5H-benzo[6,7]ciclohepta[1,2-c]piridazin-3-il)-N<sup>3</sup>-(6-((4-piperidin-1-ilpiperidin-1-il)carbonil)piridin-3-il)-1H-1,2,4-triazol-3,5-diamina, compuesto n.º 149; <sup>1</sup>H-RMN (DMSO-d<sub>6</sub>, 300 MHz) 9,45 (s, 1H), 7,95 (s, 1H), 7,91 (s, 2H), 7,75-7,55 (m, 2H), 7,41 (m, 4H), 3,61 (m, 2H), 3,37 (m, 2H), 2,94 (m, 4H), 2,65-2,38 (m, 5H), 2,38-2,14 (m, 4H), 1,99-1,50 (m, 6H), 1,34 (m, 2H) ppm; EM (ES) 565,21 (M+H);
- 20 1-(6,7-dihidro-5H-benzo[6,7]ciclohepta[1,2-c]piridazin-3-il)-N<sup>3</sup>-((7-piperidin-1-il)-6,7,8,9-tetrahidro-5H-benzo[7]anulen-2-il)-1H-1,2,4-triazol-3,5-diamina, compuesto n.º 150; <sup>1</sup>H-RMN (DMSO-d<sub>6</sub>, 300 MHz) 9,03 (m, 1H), 8,20 (m, 1H), 7,91 (m, 1H), 7,84 (s a, 2H), 7,70 (m, 1H), 7,37 (m, 5H), 6,99 (m, 1H), 2,54 (m, 6H), 2,22 (m, 5H), 2,03 (m, 4H), 1,36 (m, 10H) ppm; EM (ES) 521,3 (M+H);
- 25 1-(6,7-dihidro-5H-benzo[6,7]ciclohepta[1,2-c]piridazin-3-il)-N<sup>3</sup>-((7-azetidín-1-il)-6,7,8,9-tetrahidro-5H-benzo[7]anulen-2-il)-1H-1,2,4-triazol-3,5-diamina, compuesto n.º 151; <sup>1</sup>H-RMN (DMSO-d<sub>6</sub>, 300 MHz) 9,21 (m, 1H), 8,03 (m, 1H), 7,70 (m, 1H), 7,60 (s a, 2H), 7,44 (m, 5H), 7,03 (m, 1H), 2,77 (m, 3H), 2,55 (m, 6H), 1,98 (m, 8H), 1,12 (m, 4H) ppm; EM (ES) 493,6 (M+H);
- 30 Sal de ácido trifluoroacético de 1-(6,7-dihidro-5H-benzo[6,7]ciclohepta[1,2-c]piridazin-3-il)-N<sup>3</sup>-((7-pirrolidin-1-il)-6,7,8,9-tetrahidro-5H-ciclohepta[b]piridin-3-il)-1H-1,2,4-triazol-3,5-diamina, compuesto n.º 152; <sup>1</sup>H-RMN (DMSO-d<sub>6</sub>, 300 MHz) 8,87 (s a, 1H), 8,04 (m, 2H), 7,99 (s a, 2H), 7,72-7,70 (m, 1H), 7,46-7,44 (m, 3H), 7,38-7,36 (m, 1H), 3,50-3,46 (m, 4H), 3,18-3,16 (m, 1H), 3,14-3,00 (m, 4H), 2,71-2,55 (m, 4H), 2,26 (m, 4H), 1,98 (m, 2H), 1,84 (m, 2H), 1,59-1,53 (m, 2H) ppm; EM (ES) 508,19 (M+H);
- 35 1-(6,7-dihidro-5H-benzo[6,7]ciclohepta[1,2-c]piridazin-3-il)-N<sup>3</sup>-(2-ciclopentil-1,2,3,4-tetrahidroisoquinolin-7-il)-1H-1,2,4-triazol-3,5-diamina, compuesto n.º 153;
- 40 1-(6,7-dihidro-5H-benzo[6,7]ciclohepta[1,2-c]piridazin-3-il)-N<sup>3</sup>-(4-yodofenil)-1H-1,2,4-triazol-3,5-diamina, compuesto n.º 156; <sup>1</sup>H-RMN (DMSO-d<sub>6</sub>, 300 MHz) 9,40 (s, 1H), 7,97 (s, 1H), 7,89 (s, 2H), 7,70 (m, 1H), 7,61-7,31 (m, 7H), 2,69-2,43 (m, 4H), 2,22 (m, 2H) ppm; EM (ES) 496,07 (M+H);
- 45 1-(espiro[cromeno[4,3-c]piridazin-5,1'-ciclopentan]-3-il)-N<sup>3</sup>-(3-fluoro-4-(4-(4-metilpiperazin-1-il)piperidin-1-il)fenil)-1H-1,2,4-triazol-3,5-diamina, compuesto n.º 175; <sup>1</sup>H-RMN (DMSO-d<sub>6</sub>, 300 MHz) 9,28 (s, 1H), 8,27 (d, 1H), 7,74 (s, 1H), 7,40-7,52 (m, 2H), 7,26 (m, 1H), 7,17 (t, 1H), 6,95-7,05 (m, 2H), 3,47 (m, 2H), 3,34 (m, 3H), 2,99 (m, 2H), 2,78 (s, 3H), 2,65 (m, 2H), 2,12 (m, 2H), 1,80-2,10 (m, 9H), 1,68 (m, 2H); EM (ES) 611,30 (M+H);
- 50 1-(espiro[cromeno[4,3-c]piridazin-5,1'-ciclopentan]-3-il)-N<sup>3</sup>-(3-fluoro-4-(4-(pirrolidin-1-il)piperidin-1-il)fenil)-1H-1,2,4-triazol-3,5-diamina, compuesto n.º 176; <sup>1</sup>H-RMN (DMSO-d<sub>6</sub>, 300 MHz) 9,68 (s ancho, 1H), 9,28 (s, 1H), 8,27 (d, 1H), 7,74 (s, 1H), 7,40-7,53 (m, 2H), 7,26 (m, 1H), 7,17 (t, 1H), 6,95-7,03 (m, 2H), 3,54 (m, 2H), 3,32 (m, 2H), 3,22 (m, 1H), 3,10 (m, 2H), 2,64 (m, 2H), 1,65-2,30 (m, 16H); EM (ES) 582,31 (M+H);
- 55 1-(6,7-dihidro-5H-benzo[6,7]ciclohepta[4,5-c]piridazin-2-il)-N<sup>3</sup>-(3-fluoro-4-(4-(pirrolidin-1-il)piperidin-1-il)fenil)-1H-1,2,4-triazol-3,5-diamina (sal de ácido fórmico), compuesto n.º 178; <sup>1</sup>H-RMN (DMSO-d<sub>6</sub>, 300 MHz) 10,76 (s, 1H), 8,21 (s, 1H), 7,77 (m, 1H), 7,76 (s ancho, 1H), 7,54 (m, 1H), 7,46 (m, 2H), 7,39 (m, 1H), 7,24 (m, 1H), 7,02 (t, 1H), 3,28 (m, 2H), 2,82 (m, 2H), 2,70 (m, 2H), 2,45-2,60 (m, 6H), 2,15-2,35 (m, 3H), 1,93 (m, 2H), 1,70 (m, 4H), 1,61 (m, 2H); EM (ES) 540,0 (M+H);
- 60 1-(6,7-dihidro-5H-benzo[6,7]ciclohepta[1,2-c]piridazin-3-il)-N<sup>3</sup>-(3-fluoro-4-(4-(4-metilpiperazin-1-il)piperidin-1-il)fenil)-1H-1,2,4-triazol-3,5-diamina (sal de ácido bencenosulfónico), compuesto n.º 179;
- 65 1-(6,7-dihidro-5H-benzo[6,7]ciclohepta[1,2-c]piridazin-3-il)-N<sup>3</sup>-(3-fluoro-4-(3-(3R)-dimetilaminopirrolidin-1-il)fenil)-1H-1,2,4-triazol-3,5-diamina (sal de ácido fórmico), compuesto n.º 180; <sup>1</sup>H-RMN (DMSO-d<sub>6</sub>, 300 MHz) 9,66 (s, 1H), 9,15 (s, 1H), 7,90 (s, 1H), 7,86 (s, 1H), 7,73-7,70 (m, 1H), 7,49-7,42 (m, 2H), 7,38-7,31 (m, 2H), 6,87 (t, 1H), 3,52-3,38 (m,

- 2H), 3,26-3,19 (m, 1H), 2,84 (s, 3H), 2,63-2,58 (m, 3H), 2,57 (s, 6H), 2,40-2,20 (m, 4H) ppm; EM (ES) 500,71 (M+H);
- 5 1-(6,7-dihidro-5H-benzo[6,7]ciclohepta[1,2-c]piridazin-3-il)-N<sup>3</sup>-((7-pirrolidin-1-il)-6,7,8,9-tetrahidro-5H-benzo[7]anulen-2-il)-1H-1,2,4-triazol-3,5-diamina, compuesto n.º 181; <sup>1</sup>H-RMN (DMSO-d<sub>6</sub>, 300 MHz) 9,11 (s, 1H), 7,93 (s, 1H), 7,85 (s a, 2H), 7,71 (m, 1H), 7,45 (m, 3H), 7,38 (m, 2H), 7,05 (m, 1H), 2,76-2,46 (m, 10H), 2,22-1,76 (m, 13H) ppm; EM (ES) 507,6 (M+H);
- 10 1-(6,7-dihidro-5H-benzo[6,7]ciclohepta[4,5-c]piridazin-2-il)-N<sup>3</sup>-(3-metil-4-(4-pirrolidin-1-ilpiperidin-1-il)fenil)-1H-1,2,4-triazol-3,5-diamina (sal de ácido fórmico), compuesto n.º 182;
- 15 1-(6,7-dihidro-5H-benzo[6,7]ciclohepta[4,5-c]piridazin-2-il)-N<sup>3</sup>-(3-fluoro-4-(4-pirrolidin-1-ilpiperidin-1-il)fenil)-1H-1,2,4-triazol-3,5-diamina (sal de ácido bencenosulfónico), compuesto n.º 183;
- 20 1-(6,7-dihidro-5H-benzo[6,7]ciclohepta[1,2-c]piridazin-3-il)-N<sup>3</sup>-((7-(R)pirrolidin-1-il)-6,7,8,9-tetrahidro-5H-benzo[7]anulen-2-il)-1H-1,2,4-triazol-3,5-diamina, compuesto n.º 184; <sup>1</sup>RMN (DMSO-d<sub>6</sub>, 300 MHz) 9,11 (s, 1H), 7,93 (s, 1H), 7,85 (s a, 2H), 7,71 (m, 1H), 7,45 (m, 3H), 7,38 (m, 2H), 7,05 (m, 1H), 2,76-2,46 (m, 10H), 2,23-1,76 (m, 13H) ppm; EM (ES) 507,3 (M+H);
- 25 1-(6,7-dihidro-5H-benzo[6,7]ciclohepta[1,2-c]piridazin-3-il)-N<sup>3</sup>-(7-dietilamino-6,7,8,9-tetrahidro-5H-benzo[7]anulen-2-il)-1H-1,2,4-triazol-3,5-diamina, compuesto n.º 185; <sup>1</sup>H-RMN (DMSO-d<sub>6</sub>, 300 MHz) 9,10 (s, 1H), 7,94 (s, 1H), 7,87 (s a, 2H), 7,70 (m, 1H), 7,44 (m, 3H), 7,37 (m, 2H), 7,06 (m, 1H), 2,88 (m, 2H), 2,55 (m, 8H), 2,25 (m, 3H), 1,92-1,24 (m, 12H) ppm; EM (ES) 509,3 (M+H);
- 30 1-(6,7-dihidro-5H-benzo[6,7]ciclohepta[1,2-c]piridazin-3-il)-N<sup>3</sup>-(7-ciclopentilamino-6,7,8,9-tetrahidro-5H-benzo[7]anulen-2-il)-1H-1,2,4-triazol-3,5-diamina, compuesto n.º 186; <sup>1</sup>H-RMN (DMSO-d<sub>6</sub>, 300 MHz) 9,11 (s, 1H), 7,93 (s, 1H), 7,85 (s a, 2H), 7,71 (m, 1H), 7,45 (m, 3H), 7,35 (m, 2H), 7,04 (m, 1H), 3,66 (m, 1H), 3,34 (m, 1H), 2,74 (m, 4H), 2,57 (m, 7H), 2,25 (m, 4H), 1,99 (m, 2H), 1,71 (m, 2H), 1,54 (m, 4H) ppm; EM (ES) 521,3 (M+H);
- 35 1-(6,7-dihidro-5H-benzo[6,7]ciclohepta[1,2-c]piridazin-3-il)-N<sup>3</sup>-(2-(4-ciclopropilmetilpiperazin-1-il)piridin-5-il)-1H-1,2,4-triazol-3,5-diamina, compuesto n.º 187; <sup>1</sup>H-RMN (DMSO-d<sub>6</sub>, 300 MHz) 9,45 (s, 1H), 8,41 (m, 1H), 8,02 (m, 1H), 7,93 (s, 1H), 7,95 (s a, 2H), 7,71 (m, 1H), 7,45 (m, 2H), 7,37 (m, 1H), 7,08 (m, 1H), 3,61 (m, 2H), 3,40 (m, 2H), 3,17 (m, 6H), 2,55 (m, 4H), 2,25 (m, 2H), 1,08 (m, 1H), 0,65 (m, 2H), 0,38 (m, 2H) ppm; EM (ES) 509,3 (M+H);
- 40 1-(6,7-dihidro-5H-benzo[6,7]ciclohepta[1,2-c]piridazin-3-il)-N<sup>3</sup>-((7-pirrolidin-1-il)-6,7,8,9-tetrahidro-5H-benzo[7]anulen-2-il)-1H-1,2,4-triazol-3,5-diamina, compuesto n.º 188; <sup>1</sup>RMN (DMSO-d<sub>6</sub>, 300 MHz) 9,06 (s, 1H), 7,93 (s, 1H), 7,84 (s a, 2H), 7,71 (m, 1H), 7,45 (m, 3H), 7,35 (m, 2H), 7,02 (m, 1H), 2,86 (m, 2H), 2,55 (m, 8H), 2,22 (m, 3H), 1,89 (m, 3H), 1,68 (m, 4H), 1,50 (m, 3H) ppm; EM (ES) 507,3 (M+H); [α]<sup>20</sup> +11,3 (c=0,84, CH<sub>3</sub>OH);
- 45 1-(6,7-dihidro-5H-benzo[6,7]ciclohepta[1,2-c]piridazin-3-il)-N<sup>3</sup>-(6-(pirrolidin-1-il)-5,6,7,8-tetrahidroquinolin-3-il)-1H-1,2,4-triazol-3,5-diamina (sal de ácido fórmico), compuesto n.º 189; <sup>1</sup>H-RMN (DMSO-d<sub>6</sub>, 300 MHz) 9,27 (s, 1H), 8,63 (s, 1H), 8,10 (s, 1H), 7,98 (s, 1H), 7,89 (s, 2H), 7,67 (m, 2H), 7,43 (m, 2H), 7,36 (m, 1H), 3,38 (s, 2H), 3,02 (s, 2H), 2,75 (s, 4H), 2,60 (t, 1H), 2,23 (m, 4H), 1,73 (s, 4H), 1,48 (m, 1H), 1,21 (m, 2H), 0,83 (s, 1H) ppm; EM (ES) 494,22 (M+H);
- 50 1-(6,7-dihidro-5H-benzo[6,7]ciclohepta[1,2-c]piridazin-3-il)-N<sup>3</sup>-(6-ciclopentil-5,6,7,8-tetrahidro-1,6-naftiridina-3-il)-1H-1,2,4-triazol-3,5-diamina (sal de ácido fórmico), compuesto n.º 190; <sup>1</sup>H-RMN (DMSO-d<sub>6</sub>, 300 MHz) 9,28 (s, 1H), 8,62 (s, 1H), 8,13 (s, 1H), 7,95 (s, 1H), 7,89 (s, 2H), 7,69 (m, 1H), 7,64 (s, 1H), 7,43 (m, 2H), 7,37 (m, 1H), 3,64 (s, 2H), 2,78 (s, 4H), 2,69 (t, 1H), 2,61 (t, 2H), 2,53 (t, 2H), 2,23 (t, 2H), 1,89 (s, 2H), 1,63 (d, 2H), 1,49 (m, 4H) ppm; EM (ES) 494,19 (M+H);
- 55 1-(6,7-dihidro-5H-benzo[6,7]ciclohepta[1,2-c]piridazin-3-il)-N<sup>3</sup>-((S)-7-(pirrolidin-1-il)-6,7,8,9-tetrahidro-5H-ciclohepta[b]piridin-3-il)-1H-1,2,4-triazol-3,5-diamina, compuesto n.º 191; <sup>1</sup>H-RMN (CDCl<sub>3</sub>/MeOD-4, 300 MHz) 8,55 (s, 1H), 7,88 (s, 1H), 7,70 (m, 1H), 7,62 (m, 1H), 7,40 (m, 2H), 7,26 (m, 1H), 3,03 (m, 1H), 2,54-2,87 (m, 12H), 2,26 (m, 4H), 1,80 (m, 4H), 1,49 (m, 2H); EM (ES) 508,27 (M+H);
- 60 1-(4-fenil-6,7-dihidro-5H-benzo[6,7]ciclohepta[1,2-b]piridin-2-il)-N<sup>3</sup>-(3-fluoro-4-(4-ciclohexilpiperazin-1-il)fenil)-1H-1,2,4-triazol-3,5-diamina, compuesto n.º 192; <sup>1</sup>H-RMN (DMSO-d<sub>6</sub>, 300 MHz) 8,86 (s, 1H), 7,67 (m, 1H), 7,36-7,56 (m, 10H), 7,22 (m, 1H), 6,89 (t, 1H), 2,88 (m, 4H), 2,62 (m, 6H), 2,46 (m, 2H), 2,17-2,27 (m, 4H), 1,73 (m, 4H), 1,55 (m, 1H), 1,19 (m, 4H); EM (ES) 629,27 (M+H);
- 65 1-(4-fenil-6,7-dihidro-5H-benzo[6,7]ciclohepta[1,2-b]piridin-2-il)-N<sup>3</sup>-(4-(4-metilpiperazin-1-il)fenil)-1H-1,2,4-triazol-3,5-diamina, compuesto n.º 193; <sup>1</sup>H-RMN (DMSO-d<sub>6</sub>, 300 MHz) 8,50 (s, 1H), 7,68 (m, 1H), 7,34-7,52 (m, 11H), 6,80 (d, 2H), 3,00 (m, 3H), 2,65 (m, 2H), 2,49 (m, 1H), 2,43 (m, 4H), 2,14-2,26 (m, 4H), 2,21 (s, 3H); EM (ES) 543,16 (M+H);
- 1-(6,7-dihidro-5H-benzo[6,7]ciclohepta[1,2-c]piridazin-3-il)-N<sup>3</sup>-((7-(2-(S)-metiloxycarbonil)pirrolidin-1-il)-6,7,8,9-tetrahidro-5H-benzo[7]anulen-2-il)-1H-1,2,4-triazol-3,5-diamina, compuesto n.º 194; <sup>1</sup>H-RMN (CDCl<sub>3</sub>/Me-OD-4, 300

MHz) 7,78 (s, 1H), 7,62 (m, 1H), 7,29 (m, 3H), 7,16 (m, 1H), 7,05 (m, 1H), 6,93 (d, 1H), 3,96 (s, 1H), 3,58 (s, 3H), 3,40 (m, 1H), 2,89 (m, 1H), 2,63 (m, 3H), 2,44-2,58 (m, 7H), 2,19 (m, 2H), 1,93 (m, 2H), 1,65-1,80 (m, 3H), 1,27 (m, 2H); EM (ES) 565,33 (M+H);

5 1-(6,7-dihidro-5H-benzo[6,7]ciclohepta[1,2-c]piridazin-3-il)-N<sup>3</sup>-((7-(2-(S)-carboxi)pirrolidin-1-il)-6,7,8,9-tetrahidro-5H-benzo[7]anulen-2-il)-1H-1,2,4-triazol-3,5-diamina (sal de ácido clorhídrico), compuesto n.º 195; <sup>1</sup>H-RMN (DMSO-d<sub>6</sub>, 300 MHz) 8,83 (s, 1H), 7,89 (s, 1H), 7,72 (m, 2H), 7,44 (m, 3H), 7,33 (m, 2H), 7,02 (d, 1H), 4,15 (m, 1H), 3,48 (m, 2H), 3,15 (m, 1H), 2,53-2,80 (m, 9H), 2,24 (m, 4H), 2,02 (m, 1H), 1,89 (m, 1H), 1,79 (m, 1H), 1,42 (m, 2H); EM (ES) 551,25 (M+H);

10 1-(6,7-dihidro-5H-benzo[6,7]ciclohepta[1,2-c]piridazin-3-il)-N<sup>3</sup>-(4-(4-(4-metilpiperazin-1-il)piperidin-1-ilprop-1-enil)fenil)-1H-1,2,4-triazol-3,5-diamina (bis-sal de ácido trifluoroacético), compuesto n.º 196; <sup>1</sup>H-RMN (DMSO-d<sub>6</sub>, 300 MHz) 9,47 (s, 1H), 7,97 (s, 1H), 7,91 (s, 2H), 7,77-7,59 (m, 3H), 7,52-7,30 (m, 5H), 6,72 (d, 1H), 6,14 (m, 1H), 3,83 (m, 2H), 3,55 (m, 2H), 3,21 (m, 3H), 3,01-2,69 (m, 9H), 2,66-2,41 (m, 6H), 2,35-1,96 (m, 4H), 1,67 (m, 2H) ppm; EM (ES) 591,31 (M+H), 589,53 (M-H);

20 1-(6,7-dihidro-5H-benzo[6,7]ciclohepta[1,2-c]piridazin-3-il)-N<sup>3</sup>-(4-(4-(piperidin-1-il)piperidin-1-ilprop-1-enil)fenil)-1H-1,2,4-triazol-3,5-diamina (bis-sal de ácido trifluoroacético), compuesto n.º 197; <sup>1</sup>RMN (DMSO-d<sub>6</sub>, 300 MHz) 9,47 (s, 1H), 7,97 (s, 1H), 7,91 (s, 2H), 7,75-7,58 (m, 3H), 7,41 (m, 4H), 6,75 (d, 1H), 6,13 (m, 1H), 3,86 (m, 2H), 3,61 (m, 2H), 3,37 (m, 2H), 2,94 (m, 4H), 2,65-2,38 (m, 5H), 2,33-2,14 (m, 4H), 1,99-1,52 (m, 6H), 1,36 (m, 2H) ppm; EM (ES) 576,32 (M+H), 574,51 (M-H);

25 1-(6,7-dihidro-5H-benzo[6,7]ciclohepta[1,2-c]piridazin-3-il)-N<sup>3</sup>-(4-(piperidin-1-ilprop-1-enil)fenil)-1H-1,2,4-triazol-3,5-diamina (bis-sal de ácido trifluoroacético); compuesto n.º 198; <sup>1</sup>H-RMN (DMSO-d<sub>6</sub>, 300 MHz) 9,46 (s, 1H), 8,03-7,84 (m, 3H), 7,77-7,59 (m, 3H), 7,40 (m, 4H), 6,73 (d, 1H), 6,14 (m, 1H), 3,79 (s, 2H), 3,42 (d, 2H), 2,86 (d, 2H), 2,66-2,41 (m, 4H), 2,23 (m, 2H), 1,80 (m, 2H), 1,63 (m, 2H), 1,37 (m, 2H) ppm; EM (ES) 493,24 (M+H), 491,34 (M-H);

30 1-(6,7-dihidro-5H-benzo[6,7]ciclohepta[1,2-c]piridazin-3-il)-N<sup>3</sup>-(4-(pirrolidin-1-ilprop-1-enil)fenil)-1H-1,2,4-triazol-3,5-diamina (bis-sal de ácido trifluoroacético), compuesto n.º 199; <sup>1</sup>H-RMN (DMSO-d<sub>6</sub>, 300 MHz) 9,38 (s, 1H), 8,09-7,81 (m, 3H), 7,71-7,43 (m, 3H), 7,34 (m, 4H), 6,69 (d, 1H), 6,08 (m, 1H), 3,74 (s, 2H), 3,33 (d, 2H), 2,85-2,41 (m, 6H), 2,28 (m, 2H), 1,74 (m, 2H), 1,59 (m, 2H) ppm; EM (ES) 479,22 (M+H), 477,45 (M-H);

35 1-(6,7-dihidro-5H-benzo[6,7]ciclohepta[1,2-c]piridazin-3-il)-N<sup>3</sup>-(4-(3-dimetilaminopirrolidin-1-ilprop-1-enil)fenil)-1H-1,2,4-triazol-3,5-diamina (bis-sal de ácido trifluoroacético), compuesto n.º 200; <sup>1</sup>H-RMN (DMSO-d<sub>6</sub>, 300 MHz) 9,31 (s, 1H), 7,88 (s, 1H), 7,81 (s, 2H), 7,72 (m, 3H), 7,42 (m, 5H), 6,73 (d, 1H), 6,18 (m, 1H), 3,90 (m, 2H), 3,64 (m, 2H), 3,17 (m, 5H), 2,74-2,42 (m, 8H), 2,18 (m, 2H), 1,07 (m, 2H) ppm; EM (ES) 522,30 (M+H), 520,51 (M-H);

40 1-(6,7-dihidro-5H-benzo[6,7]ciclohepta[1,2-c]piridazin-3-il)-N<sup>3</sup>-(4-(3-dietilaminopirrolidin-1-ilprop-1-enil)fenil)-1H-1,2,4-triazol-3,5-diamina (bis-sal de ácido trifluoroacético), compuesto n.º 201; <sup>1</sup>H-RMN (DMSO-d<sub>6</sub>, 300 MHz) 9,48 (s, 1H), 7,97 (s, 1H), 7,92 (s, 2H), 7,71 (m, 3H), 7,40 (m, 5H), 6,75 (d, 1H), 6,14 (m, 1H), 3,95 (m, 2H), 3,69 (m, 2H), 3,18 (m, 5H), 2,70-2,41 (m, 8H), 2,23 (m, 2H), 1,17 (m, 6H) ppm; EM (ES) 550,31 (M+H), 548,55 (M-H);

45 1-(6,7-dihidro-5H-benzo[6,7]ciclohepta[1,2-c]piridazin-3-il)-N<sup>3</sup>-(2-(3-(S)-metil-4-ciclopropilmetilpiperazin-1-il)piridin-5-il)-1H-1,2,4-triazol-3,5-diamina (bis-sal de ácido trifluoroacético), compuesto n.º 202; <sup>1</sup>RMN (DMSO-d<sub>6</sub>, 300 MHz) 9,42 (s, 1H), 8,77 (s, 1H), 8,52 (s, 2H), 8,19-7,63 (m, 3H), 7,49-7,29 (m, 2H), 7,05 (d, 1H), 4,31 (m, 2H), 4,08 (m, 1H), 3,78 (m, 1H), 3,54-2,87 (m, 4H), 2,67-2,38 (m, 5H), 2,27-1,97 (m, 2H), 1,28 (m, 3H), 1,08 (m, 1H), 0,65 (m, 2H), 0,38 (m, 2H) ppm; EM (ES) 523,27 (M+H), 521,39 (M-H);

50 1-(6,7-dihidro-5H-benzo[6,7]ciclohepta[1,2-c]piridazin-3-il)-N<sup>3</sup>-(4-(4-pirrolidin-1-ilpiperidin-1-ilprop-1-enil)fenil)-1H-1,2,4-triazol-3,5-diamina (bis-sal de ácido fórmico), compuesto n.º 203; <sup>1</sup>H-RMN (DMSO-d<sub>6</sub>, 300 MHz) 9,31 (s, 1H), 8,22 (s, 1H), 8,06-7,81 (m, 3H), 7,70 (m, 1H), 7,58 (d, 1H), 7,53-7,28 (m, 4H), 6,42 (d, 1H), 6,09 (m, 1H), 3,04 (d, 2H), 2,88 (m, 2H), 2,71-2,31 (m, 5H), 2,23 (m, 4H), 2,01-1,76 (m, 5H), 1,69 (m, 5H), 1,44 (m, 2H) ppm; EM (ES) 562,28 (M+H), 560,52 (M-H);

55 1-(6,7-dihidro-5H-benzo[6,7]ciclohepta[1,2-c]piridazin-3-il)-N<sup>3</sup>-(4-(4-metilpiperazin-1-ilprop-1-enil)fenil)-1H-1,2,4-triazol-3,5-diamina (bis-sal de ácido fórmico), compuesto n.º 204; <sup>1</sup>H-RMN (DMSO-d<sub>6</sub>, 300 MHz) 9,28 (s, 1H), 8,15 (s, 1H), 8,12-7,89 (m, 3H), 7,75 (m, 1H), 7,52 (d, 1H), 7,55-7,22 (m, 4H), 6,45 (d, 1H), 6,05 (m, 1H), 3,04 (d, 2H), 2,26 (m, 4H), 2,46 (m, 4H), 2,27 (s, 3H), 1,95 (m, 2H) ppm; EM (ES) 506,42 (M-H);

60 1-(6,7-dihidro-5H-benzo[6,7]ciclohepta[1,2-c]piridazin-3-il)-N<sup>3</sup>-(4-(4-isopropilpiperazin-1-ilprop-1-enil)fenil)-1H-1,2,4-triazol-3,5-diamina (bis-sal de ácido fórmico), compuesto n.º 205; <sup>1</sup>H-RMN (DMSO-d<sub>6</sub>, 300 MHz) 9,21 (s, 1H), 8,19 (s, 1H), 8,12-7,79 (m, 3H), 7,69 (m, 1H), 7,61 (d, 1H), 7,50-7,23 (m, 4H), 6,40 (d, 1H), 6,14 (m, 1H), 3,14 (d, 2H), 2,97 (m, 1H), 2,58 (m, 4H), 2,46-2,37 (m, 4H), 1,88 (m, 2H), 1,06 (m, 6H) ppm; EM (ES) 534,43 (M-H);

65 1-(6,7-dihidro-5H-benzo[6,7]ciclohepta[1,2-c]piridazin-3-il)-N<sup>3</sup>-(4-(4-ciclopentilpiperazin-1-ilprop-1-enil)fenil)-1H-1,2,4-triazol-3,5-diamina (bis-sal de ácido fórmico), compuesto n.º 206; <sup>1</sup>H-RMN (DMSO-d<sub>6</sub>, 300 MHz) 9,24 (s, 1H), 8,11 (s,

- 1H), 8,12-7,85 (m, 3H), 7,74 (m, 1H), 7,51 (d, 1H), 7,53-7,21 (m, 4H), 6,39 (d, 1H), 6,12 (m, 1H), 3,23 (d, 2H), 2,81 (m, 2H), 2,78-2,22 (m, 5H), 2,12 (m, 4H), 2,05-1,68 (m, 5H), 1,62 (m, 5H), 1,41 (m, 2H) ppm; EM (ES) 562,28 (M+H), 560,32 (M-H);
- 5 1-(6,7-dihidro-5H-benzo[6,7]ciclohepta[1,2-c]piridazin-3-il)-N<sup>3</sup>-(4-(morfolin-4-ilprop-1-enil)fenil)-1H-1,2,4-triazol-3,5-diamina (bis-sal de ácido fórmico), compuesto n.º 207; <sup>1</sup>H-RMN (DMSO-d<sub>6</sub>, 300 MHz) 9,46 (s, 1H), 8,03-7,84 (m, 3H), 7,77-7,59 (m, 3H), 7,40 (m, 4H), 6,73 (d, 1H), 6,14 (m, 1H), 3,82 (m, 4H), 3,65 (m, 2H), 2,64 (m, 4H), 2,37 (m, 4H), 1,87 (m, 2H) ppm; EM (ES) 495,21 (M+H), 493,36 (M-H);
- 10 1-(6,7-dihidro-5H-benzo[6,7]ciclohepta[1,2-c]piridazin-3-il)-N<sup>3</sup>-(8-dietilaminoetil-9-hidroxi-6,7,8,9-tetrahidro-5H-benzo[7]anulen-2-il)-1H-1,2,4-triazol-3,5-diamina (sal de ácido trifluoroacético), compuesto n.º 208; <sup>1</sup>H-RMN (DMSO-d<sub>6</sub>, 300 MHz) 9,35 (s a, 2H), 9,15 (s, 1H), 7,96-7,79 (m, 2H), 7,77-7,58 (m, 3H), 7,53-7,23 (m, 4H), 7,02 (d, 1H), 4,46 (m, 1H), 3,82-3,49 (m, 2H), 3,40-3,08 (m, 3H), 2,82 (m, 1H), 2,71-2,38 (m, 6H), 2,22 (m, 3H), 2,02-1,64 (m, 4H), 1,52 (m, 2H), 1,17 (m, 6H) ppm; EM (ES) 553,31 (M+H), 551,44 (M-H);
- 15 1-(6,7-dihidro-5H-benzo[6,7]ciclohepta[1,2-c]piridazin-3-il)-N<sup>3</sup>-(3-fluoro-4-(4-metilpiperazin-1-il)fenil)-1H-1,2,4-triazol-3,5-diamina (sal de ácido trifluoroacético), compuesto n.º 209; <sup>1</sup>H-RMN (DMSO-d<sub>6</sub>, 300 MHz) 9,31 (s a, 1H), 7,91 (s, 1H), 7,88 (s a, 2H), 7,72-7,69 (m, 1H), 7,51 (s, 1H), 7,46-7,43 (m, 2H), 7,39-7,36 (m, 2H), 7,04 (t, J = 8,7 Hz, 1H), 3,52-3,47 (m, 2H), 3,39-3,35 (m, 2H), 3,25-3,15 (m, 2H), 2,98-2,94 (m, 2H), 2,85 (s, 3H), 2,60-2,54 (m, 4H), 2,26-2,22 (m, 2H) ppm; EM (ES) 485,57 (M+H);
- 20 1-(6,7-dihidro-5H-benzo[6,7]ciclohepta[1,2-c]piridazin-3-il)-N<sup>3</sup>-(4-(1-metilpiperidin-3-il-oxi)fenil)-1H-1,2,4-triazol-3,5-diamina (sal de ácido trifluoroacético), compuesto n.º 210; <sup>1</sup>H-RMN (DMSO-d<sub>6</sub>, 300 MHz) 9,09 (s a, 1H), 7,92 (s, 1H), 7,84 (s a, 2H), 7,72-7,69 (m, 1H), 7,59-7,57 (m, 2H), 7,45-7,42 (m, 2H), 7,37-7,35 (m, 1H), 6,99-6,97 (m, 2H), 6,93-6,91 (m, 1H), 3,62-3,58 (m, 1H), 3,37-3,26 (m, 2H), 2,98-2,94 (m, 2H), 2,78 (s, 3H), 2,60-2,54 (m, 4H), 2,25-2,22 (m, 2H), 1,94-1,89 (m, 2H), 1,72-1,57 (m, 2H) ppm; EM (ES) 483,61 (M+H);
- 25 1-(6,7-dihidro-5H-benzo[6,7]ciclohepta[1,2-c]piridazin-3-il)-N<sup>3</sup>-(4-(1-biciclo[2.2.1]heptan-2-il)-piperidin-4-ilfenil)-1H-1,2,4-triazol-3,5-diamina (sal de ácido trifluoroacético), compuesto n.º 211; <sup>1</sup>H-RMN (DMSO-d<sub>6</sub>, 300 MHz) 9,08 (s a, 1H), 7,94 (s, 1H), 7,83 (s a, 2H), 7,71-7,67 (m, 1H), 7,54 (d, J = 8,4 Hz, 2H), 7,45-7,43 (m, 2H), 7,37-7,35 (m, 1H), 7,12 (d, J = 8,4 Hz, 2H), 3,02-2,98 (m, 4H), 2,92-2,58 (m, 2H), 2,29-2,23 (m, 4H), 2,13 (m, 1H), 1,89-1,87 (m, 2H), 1,73-1,69 (m, 6H), 1,46-1,18 (m, 5H), 0,88-0,85 (m, 2H) ppm; EM (ES) 547,36 (M+H);
- 30 1-(6,7-dihidro-5H-benzo[6,7]ciclohepta[1,2-c]piridazin-3-il)-N<sup>3</sup>-(4-(1-ciclopropilmetilpiperidin-4-il)fenil)-1H-1,2,4-triazol-3,5-diamina (sal de ácido trifluoroacético), compuesto n.º 212; <sup>1</sup>H-RMN (DMSO-d<sub>6</sub>, 300 MHz) 9,18 (s a, 1H), 7,95 (s, 1H), 7,85 (s a, 2H), 7,72-7,69 (m, 1H), 7,59 (d, J = 8,4 Hz, 2H), 7,46-7,43 (m, 2H), 7,38-7,35 (m, 1H), 7,12 (d, J = 8,7 Hz, 2H), 3,64-3,61 (m, 4H), 3,07-3,00 (m, 3H), 2,61-2,54 (m, 4H), 2,25-2,22 (m, 2H), 2,03-1,98 (m, 2H), 1,86-1,82 (m, 2H), 1,11-1,07 (m, 1H), 0,66 (d, J = 7,2 Hz, 2H), 0,38 (d, J = 5,1 Hz, 2H) ppm; EM (ES) 507,27 (M+H);
- 35 1-(6,7-dihidro-5H-benzo[6,7]ciclohepta[1,2-c]piridazin-3-il)-N<sup>3</sup>-(1,2,3,4-tetrahidroisoquinolin-7-il)-1H-1,2,4-triazol-3,5-diamina (sal de ácido trifluoroacético), compuesto n.º 213; <sup>1</sup>H-RMN (DMSO-d<sub>6</sub>, 300 MHz) 9,28 (s a, 1H), 7,94 (s, 1H), 7,87 (s a, 2H), 7,71-7,69 (m, 1H), 7,53-7,51 (m, 1H), 7,45-7,43 (m, 3H), 7,38-7,35 (m, 1H), 7,09 (d, J = 8,4 Hz, 1H), 4,18 (m, 2H), 3,36 (m, 2H), 3,00 (m, 2H), 2,61 (m, 2H), 2,52 (m, 2H), 2,25-2,20 (m, 2H) ppm; EM (ES) 425,50 (M+H);
- 40 1-(6,7-dihidro-5H-benzo[6,7]ciclohepta[1,2-c]piridazin-3-il)-N<sup>3</sup>-(3-fluoro-4-(4-ciclopropilmetilpiperazin-1-il)fenil)-1H-1,2,4-triazol-3,5-diamina (sal de ácido trifluoroacético), compuesto n.º 214; <sup>1</sup>H-RMN (DMSO-d<sub>6</sub>, 300 MHz) 9,31 (s a, 1H), 7,91 (s, 1H), 7,87 (s a, 2H), 7,72-7,69 (m, 1H), 7,50-7,38 (m, 5H), 7,05 (t, J = 10,2 Hz, 1H), 3,63 (m, 4H), 3,59 (m, 4H), 3,41-3,37 (m, 1H), 3,21-3,17 (m, 1H), 3,08-3,01 (m, 2H), 2,62-2,58 (m, 2H), 2,26-2,22 (m, 2H), 1,09 (m, 1H), 0,66 (d, J = 8,1 Hz, 2H), 0,39 (d, J = 4,5 Hz, 2H) ppm; EM (ES) 526,32 (M+H), 524,33 (M-H);
- 45 1-(6,7-dihidro-5H-benzo[6,7]ciclohepta[1,2-c]piridazin-3-il)-N<sup>3</sup>-(2-(1-metilpiperidin-4-il)-1,2,3,4-tetrahidroisoquinolin-7-il)-1H-1,2,4-triazol-3,5-diamina (bis-sal de ácido trifluoroacético), compuesto n.º 215; <sup>1</sup>H-RMN (DMSO-d<sub>6</sub>, 300 MHz) 9,34 (s a, 1H), 7,95 (s, 1H), 7,87 (s a, 2H), 7,72-7,69 (m, 1H), 7,57-7,55 (m, 1H), 7,50 (s, 1H), 7,46-7,44 (m, 2H), 7,38-7,36 (m, 1H), 7,12 (d, J = 8,4 Hz, 1H), 4,42-4,37 (m, 2H), 3,62 (m, 4H), 3,58 (m, 4H), 3,45-3,35 (m, 2H), 3,14 (m, 2H), 3,04-3,02 (m, 1H), 2,78 (s, 3H), 2,62 (m, 2H), 2,26-2,23 (m, 2H), 1,93-1,90 (m, 2H) ppm; EM (ES) 522,30 (M+H), 520,12 (M-H);
- 50 1-(6,7-dihidro-5H-benzo[6,7]ciclohepta[1,2-c]piridazin-3-il)-N<sup>3</sup>-(2-(ciclopropilmetil)-1,2,3,4-tetrahidroisoquinolin-7-il)-1H-1,2,4-triazol-3,5-diamina (sal de ácido fórmico), compuesto n.º 216; <sup>1</sup>H-RMN (DMSO-d<sub>6</sub>, 300 MHz) 9,05 (s a, 1H), 7,91 (s, 1H), 7,84 (s a, 2H), 7,72-7,68 (m, 1H), 7,44-7,31 (m, 5H), 6,93 (d, J = 8,1 Hz, 1H), 3,59 (m, 2H), 2,82-2,75 (m, 4H), 2,60-2,58 (m, 2H), 2,40-2,36 (m, 4H), 2,25-2,23 (m, 2H), 0,93 (m, 1H), 0,66 (d, J = 8,1 Hz, 2H), 0,39 (d, J = 4,5 Hz, 2H) ppm; EM (ES) 479,22 (M+H);
- 55 1-(6,7-dihidro-5H-benzo[6,7]ciclohepta[1,2-c]piridazin-3-il)-N<sup>3</sup>-(7-(3-(S)-fluoropirrolidin-1-il)-6,7,8,9-tetrahidro-5H-benzo[7]anulen-2-il)-1H-1,2,4-triazol-3,5-diamina (sal de ácido trifluoroacético), compuesto n.º 217; <sup>1</sup>H-RMN (DMSO-d<sub>6</sub>, 300 MHz) 9,11 (s a, 1H), 7,93 (s, 1H), 7,84 (s a, 2H), 7,71-7,69 (m, 1H), 7,46-7,42 (m, 3H), 7,37-7,35 (m, 2H),
- 60
- 65

7,05 (d, J = 8,4 Hz, 1H), 3,42-3,32 (m, 4H), 2,75-2,71 (m, 4H), 2,63-2,61 (m, 4H), 2,30-2,26 (m, 6H), 1,40 (m, 4H) ppm; EM (ES) 525,51 (M+H);

5 1-(6,7-dihidro-5H-benzo[6,7]ciclohepta[1,2-c]piridazin-3-il)-N<sup>3</sup>-(7-(2-(S)-metilpirrolidin-1-il)-6,7,8,9-tetrahidro-5H-benzo[7]anulen-2-il)-1H-1,2,4-triazol-3,5-diamina (sal de ácido trifluoroacético), compuesto n.º 218; <sup>1</sup>H-RMN (DMSO-d<sub>6</sub>, 300 MHz) 9,10 (s a, 1H), 7,92 (s, 1H), 7,84 (s, 1H), 7,71-7,69 (m, 1H), 7,46-7,42 (m, 2H), 7,37-7,33 (m, 2H), 7,04 (d, J = 8,4 Hz, 1H), 3,28 (m, 2H), 3,16-3,15 (m, 2H), 2,78-2,70 (m, 4H), 2,63-2,59 (m, 2H), 2,56-2,52 (m, 2H), 2,26-2,12 (m, 6H), 1,88-1,83 (m, 2H), 1,61-1,40 (m, 2H), 1,34 (d, J = 5,7 Hz, 3H) ppm; EM (ES) 521,82 (M+H);

10 1-(6,7-dihidro-5H-benzo[6,7]ciclohepta[1,2-c]piridazin-3-il)-N<sup>3</sup>-(7-(3-(R)-hidroxipirrolidin-1-il)-6,7,8,9-tetrahidro-5H-benzo[7]anulen-2-il)-1H-1,2,4-triazol-3,5-diamina (sal de ácido trifluoroacético), compuesto n.º 219; <sup>1</sup>H-RMN (DMSO-d<sub>6</sub>, 300 MHz) 9,08 (s a, 1H), 7,92 (s, 4H), 7,83 (m, 1H), 7,72-7,69 (m, 1H), 7,46-7,44 (m, 2H), 7,36-7,34 (m, 2H), 7,03 (d, 1H), 3,42-3,32 (m, 4H), 2,75-2,71 (m, 4H), 2,63-2,61 (m, 4H), 2,30-2,26 (m, 6H), 1,40 (m, 4H) ppm; EM (ES) 523,73 (M+H);

15 1-(6,7-dihidro-5H-benzo[6,7]ciclohepta[1,2-c]piridazin-3-il)-N<sup>3</sup>-(7-(2-(R)-metilpirrolidin-1-il)-6,7,8,9-tetrahidro-5H-benzo[7]anulen-2-il)-1H-1,2,4-triazol-3,5-diamina (sal de ácido trifluoroacético), compuesto n.º 220; <sup>1</sup>H-RMN (DMSO-d<sub>6</sub>, 300 MHz) 9,08 (s a, 1H), 7,92 (s, 1H), 7,83 (s, 1H), 7,71-7,69 (m, 1H), 7,46-7,42 (m, 2H), 7,37-7,33 (m, 2H), 7,04 (d, J = 8,4 Hz, 1H), 3,28 (m, 2H), 3,16-3,15 (m, 2H), 2,78-2,70 (m, 4H), 2,63-2,59 (m, 2H), 2,56-2,52 (m, 2H), 2,26-2,12 (m, 6H), 1,88-1,83 (m, 2H), 1,61-1,40 (m, 2H), 1,35 (d, J = 5,7 Hz, 3H) ppm; EM (ES) 521,34 (M+H);

20 1-(6,7-dihidro-5H-benzo[6,7]ciclohepta[1,2-c]piridazin-3-il)-N<sup>3</sup>-(7-(3-(S)-hidroxipirrolidin-1-il)-6,7,8,9-tetrahidro-5H-benzo[7]anulen-2-il)-1H-1,2,4-triazol-3,5-diamina (sal de ácido trifluoroacético), compuesto n.º 221; <sup>1</sup>H-RMN (DMSO-d<sub>6</sub>, 300 MHz) 9,08 (s a, 1H), 7,92 (s, 1H), 7,83 (s, 1H), 7,70-7,69 (m, 1H), 7,46-7,43 (m, 2H), 7,36-7,34 (m, 2H), 7,03 (d, 1H), 3,42-3,32 (m, 4H), 2,75-2,71 (m, 4H), 2,63-2,61 (m, 4H), 2,30-2,26 (m, 6H), 1,40 (m, 4H) ppm; EM (ES) 523,73 (M+H);

30 1-(6,7-dihidro-5H-benzo[6,7]ciclohepta[1,2-c]piridazin-3-il)-N<sup>3</sup>-(7-(3-(R)-fluoropirrolidin-1-il)-6,7,8,9-tetrahidro-5H-benzo[7]anulen-2-il)-1H-1,2,4-triazol-3,5-diamina (sal de ácido fórmico), compuesto n.º 222; <sup>1</sup>H-RMN (DMSO-d<sub>6</sub>, 300 MHz) 8,99 (s a, 1H), 7,91 (s, 1H), 7,83 (s a, 2H), 7,71-7,69 (m, 1H), 7,46-7,42 (m, 3H), 7,37-7,35 (m, 1H), 7,25 (s, 1H), 6,98 (d, J = 8,4 Hz, 1H), 3,42-3,32 (m, 4H), 2,75-2,71 (m, 4H), 2,63-2,61 (m, 4H), 2,30-2,26 (m, 6H), 1,40 (m, 4H) ppm; EM (ES) 525,15 (M+H);

35 1-(6,7-dihidro-5H-benzo[6,7]ciclohepta[1,2-c]piridazin-3-il)-N<sup>3</sup>-(7-oxo-6,7,8,9-tetrahidro-5H-benzo[7]anulen-2-il)-1H-1,2,4-triazol-3,5-diamina (sal de ácido trifluoroacético), compuesto n.º 223; <sup>1</sup>H-RMN (CDCl<sub>3</sub>, 300 MHz) 7,90 (s, 1H), 7,81 (m, 2H), 7,47-6,88 (m, 8H), 2,89 (m, 4H), 2,63 (m, 8H), 2,35 (m, 2H); EM (ES) 452,22 (M+H);

40 1-(6,7-dihidro-5H-benzo[6,7]ciclohepta[1,2-c]piridazin-3-il)-N<sup>3</sup>-(7-ciclohexilamino-6,7,8,9-tetrahidro-5H-benzo[7]anulen-2-il)-1H-1,2,4-triazol-3,5-diamina (bis-sal de ácido trifluoroacético), compuesto n.º 224; <sup>1</sup>H-RMN (CDCl<sub>3</sub>, 300 MHz) 8,39 (s, 2H), 7,87 (s, 1H), 7,79 (m, 1H), 7,58 (m, 1H), 7,51 (m, 1H), 7,42 (m, 2H), 7,34 (m, 1H), 7,05 (m, 2H), 3,28 (m, 1H), 3,03 (m, 1H), 2,61 (m, 8H), 2,30 (m, 4H), 2,05 (m, 2H), 1,83 (m, 2H), 1,57-1,23 (m, 8H); EM (ES) 535,36 (M+H);

45 1-(6,7-dihidro-5H-benzo[6,7]ciclohepta[1,2-c]piridazin-3-il)-N<sup>3</sup>-(7-ciclopropilamino-6,7,8,9-tetrahidro-5H-benzo[7]anulen-2-il)-1H-1,2,4-triazol-3,5-diamina (bis-sal de ácido trifluoroacético), compuesto n.º 225; <sup>1</sup>H-RMN (CDCl<sub>3</sub>, 300 MHz) 8,28 (s, 1H), 7,90 (s, 1H), 7,81 (m, 1H), 7,45-7,07 (m, 9H), 3,48 (m, 4H), 2,62 (m, 6H), 2,35 (m, 4H), 1,57 (m, 2H), 0,90 (m, 2H), 0,71 (d, J = 6,3 Hz, 1H); EM (ES) 493,31 (M+H);

50 1-(6,7-dihidro-5H-benzo[6,7]ciclohepta[1,2-c]piridazin-3-il)-N<sup>3</sup>-(7-hidroxi-6,7,8,9-tetrahidro-5H-benzo[7]anulen-2-il)-1H-1,2,4-triazol-3,5-diamina (sal de ácido trifluoroacético), compuesto n.º 226; <sup>1</sup>H-RMN (CDCl<sub>3</sub>, 300 MHz) 7,92 (s, 1H), 7,75 (m, 1H), 7,44 (m, 4H), 7,36 (m, 2H), 7,32 (m, 1H), 7,17 (m, 1H), 7,10 (m, 1H), 3,88 (m, 1H), 3,35 (m, 1H), 2,82 (m, 2H), 2,63 (m, 6H), 2,33 (m, 2H), 2,07 (m, 2H), 1,51 (m, 2H); EM (ES) 454,24 (M+H);

55 1-(6,7-dihidro-5H-benzo[6,7]ciclohepta[1,2-c]piridazin-3-il)-N<sup>3</sup>-(7-(4-metilpiperazin-1-il)-6,7,8,9-tetrahidro-5H-benzo[7]anulen-2-il)-1H-1,2,4-triazol-3,5-diamina (bis-sal de ácido trifluoroacético), compuesto n.º 227; <sup>1</sup>H-RMN (CDCl<sub>3</sub>, 300 MHz) 7,89 (s, 1H), 7,81 (m, 1H), 7,44 (m, 2H), 7,35 (m, 1H), 7,31 (m, 1H), 7,20 (m, 1H), 7,07 (m, 1H), 7,00 (m, 1H), 6,91 (m, 1H), 2,98 (m, 8H), 2,86-2,58 (m, 8H), 2,55 (s, 3H), 2,33 (m, 5H), 1,44 (m, 2H); EM (ES) 536,28 (M+H);

60 1-(6,7-dihidro-5H-benzo[6,7]ciclohepta[1,2-c]piridazin-3-il)-N<sup>3</sup>-(7-(tetrahidrofurano-2-ilmetil)amino-6,7,8,9-tetrahidro-5H-benzo[7]anulen-2-il)-1H-1,2,4-triazol-3,5-diamina (bis-sal de ácido trifluoroacético), compuesto n.º 228; <sup>1</sup>H-RMN (CDCl<sub>3</sub>, 300 MHz) 8,41 (s, 1H), 7,87 (m, 1H), 7,80 (m, 1H), 7,44-7,04 (m, 9H), 4,46 (m, 6H), 3,87 (m, 2H), 3,25 (m, 2H), 2,63 (m, 6H), 2,33 (m, 3H), 2,10 (m, 1H), 1,95 (m, 2H), 1,58 (m, 2H); EM (ES) 507,27 (M+H);

65 1-(6,7-dihidro-5H-benzo[6,7]ciclohepta[1,2-c]piridazin-3-il)-N<sup>3</sup>-(7-ciclobutilamino-6,7,8,9-tetrahidro-5H-benzo[7]anulen-2-il)-1H-1,2,4-triazol-3,5-diamina (bis-sal de ácido trifluoroacético), compuesto n.º 229; <sup>1</sup>H-RMN

## ES 2 460 894 T3

(CDCl<sub>3</sub>, 300 MHz) 8,42 (s, 1H), 7,90 (s, 1H), 7,81 (m, 1H), 7,53 (m, 1H), 7,43 (m, 2H), 7,29 (m, 4H), 7,07 (m, 1H), 6,98 (m, 1H), 3,71 (m, 1H), 3,12 (m, 2H), 2,80 (m, 1H), 2,62 (m, 7H), 2,30 (m, 7H), 1,80 (m, 2H), 1,56 (m, 2H); EM (ES) 537,30 (M+H);

- 5 1-(6,7-dihidro-5H-benzo[6,7]ciclohepta[1,2-c]piridazin-3-il)-N<sup>3</sup>-(7-(ciclopropilmetil)amino-6,7,8,9-tetrahidro-5H-benzo[7]anulen-2-il)-1H-1,2,4-triazol-3,5-diamina (bis-sal de ácido trifluoroacético), compuesto n.º 230; <sup>1</sup>H-RMN (CDCl<sub>3</sub>, 300 MHz) 8,40 (m, 2H), 7,88 (s, 1H), 7,79 (m, 1H), 7,43 (m, 4H), 7,26 (m, 2H), 7,05 (m, 2H), 3,29 (m, 1H), 2,65 (m, 10H), 2,31 (m, 4H), 1,57 (m, 2H), 1,31 (m, 1H), 0,61 (m, 2H), 0,33 (m, 2H); EM (ES) 507,28 (M+H);
- 10 1-(6,7-dihidro-5H-benzo[6,7]ciclohepta[1,2-c]piridazin-3-il)-N<sup>3</sup>-(7-(2-(dietilamino)etil)metilamino-6,7,8,9-tetrahidro-5H-benzo[7]anulen-2-il)-1H-1,2,4-triazol-3,5-diamina (bis-sal de ácido trifluoroacético), compuesto n.º 231; <sup>1</sup>H-RMN (CDCl<sub>3</sub>, 300 MHz) 8,38 (m, 1H), 7,92 (m, 1H), 7,76 (m, 1H), 7,46-7,10 (m, 8H), 4,04 (m, 8H), 3,02 (m, 6H), 2,72 (m, 6H), 2,42 (m, 2H), 2,20 (m, 2H), 1,43 (m, 2H), 1,25 (m, 6H); EM (ES) 566,31 (M+H);
- 15 1-(6,7-dihidro-5H-benzo[6,7]ciclohepta[1,2-c]piridazin-3-il)-N<sup>3</sup>-(7-(4-pirrolidin-1-ilpiperidin-1-il)-6,7,8,9-tetrahidro-5H-benzo[7]anulen-2-il)-1H-1,2,4-triazol-3,5-diamina (bis-sal de ácido trifluoroacético), compuesto n.º 232; <sup>1</sup>H-RMN (CDCl<sub>3</sub>+CD<sub>3</sub>OD, 300 MHz) 7,93 (s, 1H), 7,76 (m, 1H), 7,47 (m, 4H), 7,36 (m, 2H), 7,25 (m, 1H), 7,14 (m, 1H), 3,35 (m, 10H), 2,64 (m, 8H), 2,39-2,09 (m, 11H), 1,55 (m, 3H); EM (ES) 590,36 (M+H);
- 20 1-(6,7-dihidro-5H-benzo[6,7]ciclohepta[1,2-c]piridazin-3-il)-N<sup>3</sup>-(7-(4-(piperidin-1-ilmetil)piperidin-1-il)-6,7,8,9-tetrahidro-5H-benzo[7]anulen-2-il)-1H-1,2,4-triazol-3,5-diamina (bis-sal de ácido trifluoroacético), compuesto n.º 233; <sup>1</sup>H-RMN (CDCl<sub>3</sub>+CD<sub>3</sub>OD, 300 MHz) 7,95 (s, 1H), 7,78 (m, 1H), 7,44 (m, 3H), 7,30-7,12 (m, 6H), 3,35 (m, 6H), 3,12-2,47 (m, 12H), 2,39 (m, 6H), 2,10-1,40 (m, 12H); EM (ES) 618,38 (M+H);
- 25 1-(6,7-dihidro-5H-benzo[6,7]ciclohepta[1,2-c]piridazin-3-il)-N<sup>3</sup>-(7-amino-6,7,8,9-tetrahidro-5H-benzo[7]anulen-2-il)-1H-1,2,4-triazol-3,5-diamina (bis-sal de ácido trifluoroacético), compuesto n.º 234; <sup>1</sup>H-RMN (CD<sub>3</sub>OD, 300 MHz) 8,42 (m, 1H), 7,98 (s, 1H), 7,72 (m, 1H), 7,46 (m, 3H), 7,36 (m, 1H), 7,27 (m, 1H), 7,08 (m, 1H), 3,42 (m, 1H), 2,85 (m, 4H), 2,65 (m, 4H), 2,30 (m, 4H), 1,46 (m, 2H); EM (ES) 453,25 (M+H);
- 30 1-(6,7-dihidro-5H-benzo[6,7]ciclohepta[1,2-c]piridazin-3-il)-N<sup>3</sup>-(7-(2-(dimetilamino)etil)amino-6,7,8,9-tetrahidro-5H-benzo[7]anulen-2-il)-1H-1,2,4-triazol-3,5-diamina (bis-sal de ácido trifluoroacético), compuesto n.º 235; <sup>1</sup>H-RMN (CD<sub>3</sub>OD, 300 MHz) 8,00 (m, 1H), 7,78 (m, 1H), 7,46 (m, 3H), 7,38 (m, 1H), 7,26 (m, 1H), 7,15 (m, 1H), 3,55 (m, 5H), 2,98 (m, 6H), 2,86 (m, 4H), 2,64 (m, 4H), 2,31 (m, 4H), 1,49 (m, 2H); EM (ES) 524,31 (M+H);
- 35 1-(6,7-dihidro-5H-benzo[2,3]tiepino[4,5-c]piridazin-3-il)-N<sup>3</sup>-(4-(1-biciclo[2.2.1]heptan-2-il)-piperidin-4-ilfenil)-1H-1,2,4-triazol-3,5-diamina (bis-sal de ácido trifluoroacético), compuesto n.º 236; <sup>1</sup>H-RMN (CD<sub>3</sub>OD, 300 MHz) 8,06 (m, 1H), 7,77-7,51 (m, 7H), 7,16 (m, 2H), 3,68 (m, 2H), 3,44 (m, 4H), 2,96 (m, 4H), 2,69 (s, 1H), 2,39 (s, 1H), 2,08 (m, 4H), 1,55 (m, 6H), 1,29 (m, 2H); EM (ES) 565,33 (M+H);
- 40 1-(6,7-dihidro-5H-benzo[6,7]ciclohepta[1,2-c]piridazin-3-il)-N<sup>3</sup>-(7-(carboximetil)amino-6,7,8,9-tetrahidro-5H-benzo[7]anulen-2-il)-1H-1,2,4-triazol-3,5-diamina, compuesto n.º 237; <sup>1</sup>H-RMN (CDCl<sub>3</sub>+CD<sub>3</sub>OD, 300 MHz) 8,09 (s, 1H), 7,95 (s, 1H), 7,43 (m, 3H), 7,33 (m, 2H), 7,09 (m, 2H), 3,48 (m, 1H), 2,83 (m, 4H), 2,61 (m, 4H), 2,33 (m, 4H), 1,47 (m, 4H); EM (ES) 511,18 (M+H);
- 45 1-(4-fenil-6,7-dihidro-5H-benzo[6,7]ciclohepta[1,2-b]piridin-2-il)-N<sup>3</sup>-(3-fluoro-4-(4-pirrotidin-1-ilpiperidin-1-il)fenil)-1H-1,2,4-triazol-3,5-diamina, compuesto n.º 238; <sup>1</sup>H-RMN (DMSO-d<sub>6</sub>, 300 MHz) 8,85 (s, 1H), 7,68 (m, 1H), 7,41-7,55 (m, 9H), 7,36 (m, 1H), 7,22 (m, 1H), 6,91 (t, 1H), 2,63 (m, 4H), 2,48-2,55 (m, 6H), 2,26 (m, 2H), 2,18 (m, 3H), 1,88 (m, 2H), 1,69 (m, 4H), 1,54 (m, 2H); EM (ES) 615,54 (M+H);
- 50 1-(6,7-dimetoxi-quinazolin-4-il)-N<sup>3</sup>-(5,7,8,9-tetrahidroespiro[ciclohepta[b]piridin-6,2'-[1,3]dioxolan]-3-il)-1H-1,2,4-triazol-3,5-diamina (sal de ácido trifluoroacético), compuesto n.º 239; <sup>1</sup>H-RMN (DMSO-d<sub>6</sub>, 300 MHz) 9,28 (s a, 1H), 9,06 (s, 1H), 8,81 (d, J = 12,9 Hz, 1H), 8,18 (s a, 2H), 7,53 (d, J = 17,4 Hz, 1H), 7,37 (d, J = 12,9 Hz, 1H), 3,99 (s, 3H), 3,94 (s, 3H), 3,88-3,86 (m, 4H), 2,93 (m, 2H), 2,89 (m, 2H), 1,89 (m, 2H), 1,62 (m, 2H) ppm; EM (ES) 491,19 (M+H);
- 55 1-(2-cloro-7-metiltieno[3,2-d]pirimidin-4-il)-N<sup>3</sup>-(5,7,8,9-tetrahidroespiro[ciclohepta[b]piridin-6,2'-[1,3]dioxolan]-3-il)-1H-1,2,4-triazol-3,5-diamina (sal de ácido trifluoroacético), compuesto n.º 240; <sup>1</sup>H-RMN (DMSO-d<sub>6</sub>, 300 MHz) 10,37 (s a, 1H), 8,77 (s, 1H), 8,27 (s, 1H), 8,24 (s, 1H), 8,09 (s a, 2H), 3,95-3,88 (m, 4H), 3,23 (s, 2H), 3,12-3,10 (m, 2H), 2,39 (s, 3H), 1,98-1,96 (m, 2H), 1,74 (m, 2H) ppm; EM (ES) 485,66 (M+H);
- 60 1-(2-cloro-7-metiltieno[3,2-d]pirimidin-4-il)-N<sup>3</sup>-(5,6,8,9-tetrahidroespiro[ciclohepta[b]piridin-7,2'-[1,3]dioxolan]-3-il)-1H-1,2,4-triazol-3,5-diamina (sal de ácido trifluoroacético), compuesto n.º 241; <sup>1</sup>H-RMN (DMSO-d<sub>6</sub>, 300 MHz) 10,35 (s a, 1H), 8,83 (s, 1H), 8,27 (s, 1H), 8,18 (s, 1H), 8,08 (s a, 2H), 3,95-3,94 (m, 4H), 3,04 (m, 2H), 3,90 (m, 2H), 2,39 (s, 3H), 1,84 (m, 4H) ppm; EM (ES) 485,05 (M+H), 483,15 (M-H);
- 65 1-(2-cloro-7-metiltieno[3,2-d]pirimidin-4-il)-N<sup>3</sup>-(5',5'-dimetil-6,8,9,10-9tetrahidro-5H-espiro[cicloocta[b]piridin-7,2'-



[1,3]dioxan]-3-il)-1H-1,2,4-triazol-3,5-diamina, compuesto n.º 246;

1-(6,7-dihidro-5H-benzo[6,7]ciclohepta[1,2-c]piridazin-3-il)-N<sup>5</sup>-(5',5'-dimetil-6,8,9,10-tetrahidro-5H-espiro[cicloocta[b]piridin-7,2'-[1,3]dioxan]-3-il)-1H-1,2,4-triazol-3,5-diamina compuesto n.º 247;

5

### Ejemplo de síntesis 5

De una manera similar tal como se describió anteriormente usando los reactivos y materiales de partida sustituidos de manera apropiada, se prepararon los siguientes compuestos de fórmula (Ib):

10

1-(6,7-dihidro-5H-benzo[6,7]ciclohepta[1,2-c]piridazin-3-il)-N<sup>5</sup>-(3-fluoro-4-(4-(indolin-2-on-1-il)piperidin-1-il)fenil)-1H-1,2,4-triazol-3,5-diamina, compuesto n.º 157, <sup>1</sup>H-RMN (DMSO-d<sub>6</sub>, 300 MHz) 10,90 (s, 1H), 7,93-7,81 (m, 2H), 7,77-7,71 (m, 1H), 7,52-6,98 (m, 9H), 5,91 (s, 2H), 4,30-4,19 (m, 2H), 3,48-3,38 (m, 2H), 2,82 (t, 2H), 2,63-2,41 (m, 4H), 2,24-2,19 (m, 3H), 1,72 (d, 2H) ppm; EM (ES) 602,39 (M+H);

15

1-(6,7-dihidro-5H-benzo[6,7]ciclohepta[1,2-c]piridazin-3-il)-N<sup>5</sup>-(3-fluoro-4-(4-(morfolin-4-il)piperidin-1-il)fenil)-1H-1,2,4-triazol-3,5-diamina, compuesto n.º 158, <sup>1</sup>H-RMN (DMSO-d<sub>6</sub>, 300 MHz) 10,95 (s, 1H), 7,84-7,80 (m, 2H), 7,75-7,70 (m, 1H), 7,47-7,41 (m, 2H), 7,38-7,35 (m, 1H), 7,12 (d, 1H), 7,01 (t, 1H), 5,96 (s, 2H), 3,58-3,55 (m, 4H), 3,38-3,23 (m, 4H), 2,68-2,42 (m, 7H), 2,29-2,18 (m, 4H), 1,86 (d, 2H), 1,61-1,49 (m, 2H) ppm; EM (ES) 556,55 (M+H);

20

1-(6,7-dihidro-5H-benzo[6,7]ciclohepta[1,2-c]piridazin-3-il)-N<sup>5</sup>-((dimetilamino)metil)-1H-benzo[d]imidazol-5-il)-1H-1,2,4-triazol-3,5-diamina, compuesto n.º 159, <sup>1</sup>H-RMN (DMSO-d<sub>6</sub>, 300 MHz) 10,5 (s, 1H), 8,05 (s, 1H), 7,90 (m, 1H), 7,80 (s a, 2H), 7,70 (m, 2H), 7,38 (m, 5H), 3,64 (m, 2H), 2,56 (m, 4H), 2,15 (m, 8H) ppm; EM (ES) 467,1 (M+H);

25

1-(6,7-dihidro-5H-benzo[6,7]ciclohepta[1,2-c]piridazin-3-il)-N<sup>5</sup>-(4-(3,5-dimetilpiperazin-1-il)fenil)-1H-1,2,4-triazol-3,5-diamina, compuesto n.º 160, <sup>1</sup>H-RMN (DMSO-d<sub>6</sub>, 300 MHz) 10,7 (s, 1H), 7,82 (s a, 2H), 7,72 (m, 1H), 7,58-7,36 (m, 6H), 6,96 (m, 2H), 3,55 (m, 5H), 2,99 (m, 3H), 2,21 (m, 5H), 1,08 (d, 6H) ppm; EM (ES) 482,1 (M+H);

30

1-(6,7-dihidro-5H-benzo[6,7]ciclohepta[1,2-c]piridazin-3-il)-N<sup>5</sup>-((biciclo[2.2.1]heptan-2-il)(metil)amino)-6,7,8,9-tetrahidro-5H-benzo[7]anulen-2-il)-1H-1,2,4-triazol-3,5-diamina, compuesto n.º 161, <sup>1</sup>H-RMN (DMSO-d<sub>6</sub>, 300 MHz) 10,9 (s, 1H), 7,84 (s a, 2H), 7,72 (m, 2H), 7,42 (m, 5H), 7,16 (m, 1H), 3,88 (m, 1H), 3,55 (m, 1H), 3,23 (m, 1H), 2,77 (m, 3H), 2,57 (m, 7H), 2,25 (m, 6H), 1,74-1,13 (m, 10H) ppm; EM (ES) 561,3 (M+H);

35

1-(7-metil-6,7-dihidro-5H-benzo[2,3]azepino[4,5-c]piridazin-3-il)-N<sup>5</sup>-(4-(N-metilpiperazin-1-il)fenil)-1H-1,2,4-triazol-3,5-diamina, compuesto n.º 162, <sup>1</sup>H-RMN (CDCl<sub>3</sub>, 300 MHz) 10,78 (s, 1H), 7,74 (m, 2H), 7,55 (d, 2H), 7,45 (t, 1H), 7,19 (t, 1H), 6,94 (d, 1H), 4,28 (s, 2H), 3,44 (m, 2H), 3,16 (m, 4H), 2,78 (m, 5H), 2,59 (m, 4H), 2,36 (s, 3H) ppm; EM (ES) 483,21 (M+H);

40

1-(6,7-dihidro-5H-benzo[6,7]ciclohepta[1,2-c]piridazin-3-il)-N<sup>5</sup>-(4-((5-fluoroindolin-2-on-3-il)metil)fenil)-1H-1,2,4-triazol-3,5-diamina, compuesto n.º 163, EM (ES) 533,08 (M+H);

45

1-(6,7-dihidro-5H-benzo[6,7]ciclohepta[1,2-c]piridazin-3-il)-N<sup>5</sup>-(4-(4-pirrolidin-1-ilpiperidinil)fenil)-1H-1,2,4-triazol-3,5-diamina, compuesto n.º 164, <sup>1</sup>H-RMN (DMSO-d<sub>6</sub>, 300 MHz) 10,71 (s a, 1H), 7,81 (s, 1H), 7,74-7,72 (m, 1H), 7,55 (d, 2H), 7,45-7,43 (m, 2H), 7,38-7,35 (m, 1H), 6,94 (d, 2H), 5,84 (s a, 2H), 3,61-3,57 (m, 4H), 2,67 (m, 4H), 2,62-2,60 (m, 1H), 2,57-2,52 (m, 4H), 2,22-2,18 (m, 2H), 1,97-1,92 (m, 2H), 1,72 (m, 4H), 1,60-1,50 (m, 2H) ppm; EM (ES) 522,66 (M+H);

50

1-(6,7-dihidro-5H-benzo[6,7]ciclohepta[1,2-c]piridazin-3-il)-N<sup>5</sup>-(4-((4-pirrolidin-1-ilpiperidinil)metil)fenil)-1H-1,2,4-triazol-3,5-diamina, compuesto n.º 165, <sup>1</sup>H-RMN (DMSO-d<sub>6</sub>, 300 MHz) 10,95 (s a, 1H), 7,84 (s, 1H), 7,72 (t, 1H), 7,67 (d, 2H), 7,57 (d, 1H), 7,45 (m, 1H), 7,36-7,35 (m, 1H), 7,25 (d, 2H), 7,15 (d, 1H), 5,89 (s a, 2H), 3,40 (s, 2H), 2,80-2,76 (m, 2H), 2,61 (m, 4H), 2,56 (m, 2H), 2,42 (m, 1H), 2,25-2,21 (m, 4H), 1,98-1,80 (m, 4H), 1,69 (m, 4H), 1,40-1,36 (m, 2H) ppm; EM (ES) 536,47 (M+H);

55

1-(6,7-dihidro-5H-benzo[6,7]ciclohepta[1,2-c]piridazin-3-il)-N<sup>5</sup>-(4-((4-ciclopentilpiperazinil)metil)fenil)-1H-1,2,4-triazol-3,5-diamina, compuesto n.º 166, <sup>1</sup>H-RMN (DMSO-d<sub>6</sub>, 300 MHz) 10,94 (s a, 1H), 7,84 (s, 1H), 7,73 (m, 1H), 7,66 (d, 2H), 7,45 (m, 2H), 7,36 (m, 1H), 7,24 (d, 2H), 5,89 (s a, 2H), 3,32 (s, 2H), 3,30 (m, 4H), 2,71 (m, 1H), 2,46 (m, 4H), 1,73 (m, 2H), 1,57-1,46 (m, 6H), 1,29 (m, 2H) ppm; EM (ES) 536,44 (M+H);

60

1-(6,7-dihidro-5H-benzo[6,7]ciclohepta[1,2-c]piridazin-3-il)-N<sup>5</sup>-(4-((4-isopropilpiperazinil)metil)fenil)-1H-1,2,4-triazol-3,5-diamina, compuesto n.º 167, <sup>1</sup>H-RMN (DMSO-d<sub>6</sub>, 300 MHz) 11,01 (s a, 1H), 7,85 (s, 1H), 7,78-7,70 (m, 2H), 7,48-7,44 (m, 2H), 7,40-7,30 (m, 4H), 5,95 (s a, 2H), 3,45 (s, 2H), 3,08 (m, 4H), 2,72 (m, 1H), 2,56 (m, 4H), 2,42 (m, 4H), 2,26-2,22 (m, 2H), 1,21 (d, 6H) ppm; EM (ES) 510,18 (M+H);

65

1-(6,7-dihidro-5H-benzo[6,7]ciclohepta[1,2-c]piridazin-3-il)-N<sup>5</sup>-(3-fluoro-4-(4-N-metilpiperid-4-ilpiperazinil)fenil)-1H-1,2,4-triazol-3,5-diamina, compuesto n.º 168, <sup>1</sup>H-RMN (DMSO-d<sub>6</sub>, 300 MHz) 10,92 (s a, 1H), 7,95 (d, 1H), 7,84 (s, 1H), 7,71 (dd, 1H), 7,48-7,44 (m, 2H), 7,38-7,32 (m, 2H), 7,10 (t, 1H), 3,61-3,58 (m, 4H), 3,27 (m, 2H), 3,10-3,00 (m,

2H), 2,78 (s, 3H), 2,72 (m, 1H), 2,59 (m, 4H), 2,43-2,41 (m, 4H), 2,40-2,36 (m, 2H), 2,26-2,20 (m, 2H), 1,92-1,82 (m, 2H) ppm; EM (ES) 569,22 (M+H);

5 1-(6,7-dihidro-5H-benzo[6,7]ciclohepta[1,2-c]piridazin-3-il)-N<sup>5</sup>-(3-fluoro-4-(7-metil-2,7-diazaespiro[4,4]nonan-2-il)fenil)-1H-1,2,4-triazol-3,5-diamina, compuesto n.º 169, <sup>1</sup>H-RMN (DMSO-d<sub>6</sub>, 300 MHz) 10,73 (s a, 1H), 7,81 (s, 1H), 7,76 (d, 1H), 7,73-7,70 (m, 1H), 7,45-7,42 (m, 2H), 7,36-7,34 (m, 1H), 7,17 (d, 1H), 6,68 (t, 1H), 5,87 (s a, 2H), 3,19-3,16 (m, 4H), 2,56-2,53 (m, 4H), 2,43-2,40 (m, 4H), 2,26 (s, 3H), 2,21-2,17 (m, 2H), 1,92-1,77 (m, 4H) ppm; EM (ES) 526,26 (M+H);

10 1-(6,7-dihidro-5H-benzo[6,7]ciclohepta[1,2-c]piridazin-3-il)-N<sup>5</sup>-(3-fluoro-4-(3-pirrolidin-1-ilazetidil)fenil)-1H-1,2,4-triazol-3,5-diamina, compuesto n.º 170, <sup>1</sup>H-RMN (DMSO-d<sub>6</sub>, 300 MHz) 10,82 (s a, 1H), 7,85 (m, 1H), 7,83 (s a, 2H), 7,70-7,66 (m, 1H), 7,46-7,44 (m, 2H), 7,38-7,36 (m, 1H), 7,28 (d, 1H), 7,65 (t, 1H), 5,89 (s a, 2H), 4,20-4,18 (m, 2H), 4,00-3,98 (m, 2H), 3,56-3,54 (m, 4H), 3,03 (m, 1H), 2,55 (m, 2H), 2,44-2,42 (m, 2H), 2,25-2,20 (m, 2H), 2,05 (m, 2H), 1,89 (m, 2H) ppm; EM (ES) 512,21 (M+H);

15 1-(6,7-dihidro-5H-benzo[6,7]ciclohepta[1,2-c]piridazin-3-il)-N<sup>5</sup>-(3-metil-4-(4-(N-metilpiperazin-4-il)piperidin-1-il)fenil)-1H-1,2,4-triazol-3,5-diamina, compuesto n.º 171, <sup>1</sup>H-RMN (DMSO-d<sub>6</sub>, 300 MHz) 10,83 (s a, 1H), 7,83 (s, 1H), 7,72 (dd, 1H), 7,55-7,51 (m, 2H), 7,46-7,44 (m, 2H), 7,38-7,35 (m, 1H), 7,03 (d, 1H), 5,90 (s a, 2H), 3,48 (m, 4H), 3,13-3,11 (m, 2H), 3,00 (m, 2H), 2,78 (s, 3H), 2,71-2,69 (m, 1H), 2,63-2,55 (m, 4H), 2,42 (m, 4H), 2,27 (s, 3H), 2,23-2,21 (m, 2H), 2,01 (m, 2H), 1,72-1,68 (m, 2H) ppm; EM (ES) 565,32 (M+H);

20 1-(6,7-dihidro-5H-benzo[2,3]tiopino[4,5-c]piridazin-3-il)-N<sup>5</sup>-(4-(4-pirrolidin-1-ilpiperidinil)fenil)-1H-1,2,4-triazol-3,5-diamina, compuesto n.º 172, <sup>1</sup>H-RMN (CD<sub>3</sub>OD, 300 MHz) 8,01 (s, 1H), 7,80-7,51 (m, 6H), 7,18 (m, 2H), 3,82 (m, 2H), 3,70 (m, 2H), 3,39 (m, 2H), 3,23 (m, 2H), 2,94 (m, 4H), 2,34-1,91 (m, 8H); EM (ES) 540,16 (M+H);

25 Sal de ácido trifluoroacético de 1-(6,7-dihidro-5H-benzo[6,7]ciclohepta[1,2-c]piridazin-3-il)-N<sup>5</sup>-(6-(4-(pirrolidin-1-il)piperidin-1-il)-5-metilpiridin-3-il)-1H-1,2,4-triazol-3,5-diamina, compuesto n.º 173; <sup>1</sup>H-RMN (DMSO-d<sub>6</sub>, 300 MHz) 10,67 (s a, 1H), 8,45 (s, 1H), 7,97 (s, 1H), 7,83 (s, 1H), 7,75-7,70 (m, 1H), 7,47-7,44 (m, 2H), 7,38-7,35 (m, 1H), 5,82 (s a, 2H), 3,60-3,40 (m, 4H), 3,12-3,08 (m, 4H), 2,78-2,71 (m, 3H), 2,55-2,52 (m, 2H), 2,27 (s, 3H), 2,21-2,11 (m, 4H), 2,02 (m, 2H), 1,85-1,72 (m, 4H) ppm; EM (ES) 537,57 (M+H);

30 Sal de ácido trifluoroacético de 1-(6,7-dihidro-5H-benzo[6,7]ciclohepta[1,2-c]piridazin-3-il)-N<sup>5</sup>-(3-fluoro-4-(3-pirrolidin-1-il)pirrolidin-1-il)fenil)-1H-1,2,4-triazol-3,5-diamina, compuesto n.º 174; <sup>1</sup>H-RMN (DMSO-d<sub>6</sub>, 300 MHz) 10,81 (s, 1H), 7,87 (s, 1H), 7,83 (s, 1H), 7,72-7,70 (m, 1H), 7,45-7,43 (m, 2H), 7,37-7,35 (m, 1H), 7,28-7,26 (m, 2H), 6,85 (t, J = 10,2 Hz), 5,93 (s a, 2H), 4,00-3,92 (m, 4H), 3,60 (m, 2H), 3,52-3,48 (m, 4H), 2,28-2,26 (m, 1H), 3,12 (m, 2H), 2,40-2,36 (m, 2H), 2,26-2,20 (m, 2H), 2,08-2,04 (m, 2H), 1,89-1,85 (m, 2H) ppm; EM (ES) 526,34 (M+H);

35 Sal de ácido trifluoroacético de 1-(6,7-dihidro-5H-benzo[6,7]ciclohepta[1,2-c]piridazin-3-il)-N<sup>5</sup>-(3-fluoro-4-(4-metilpiperazin-1-il)fenil)-1H-1,2,4-triazol-3,5-diamina (sal de ácido trifluoroacético), compuesto n.º 242; <sup>1</sup>H-RMN (DMSO-d<sub>6</sub>, 300 MHz) 10,92 (s a, 1H), 7,92 (d, J = 16,5 Hz, 1H), 7,84 (s, 1H), 7,74-7,71 (m, 1H), 7,46-7,43 (m, 2H), 7,37-7,30 (m, 2H), 7,11 (t, J = 9,6 Hz, 1H), 3,53-3,42 (m, 4H), 3,24-3,18 (m, 2H), 3,01-2,93 (m, 2H), 2,86 (s, 3H), 2,59-2,54 (m, 4H), 2,25-2,19 (m, 2H) ppm; EM (ES) 485,57 (M+H);

40 1-(6,7-dihidro-5H-benzo[6,7]ciclohepta[1,2-c]piridazin-3-il)-N<sup>5</sup>-(1,2,3,4-tetrahidroisquinolin-7-il)-1H-1,2,4-triazol-3,5-diamina (sal de ácido trifluoroacético), compuesto n.º 243; <sup>1</sup>H-RMN (DMSO-d<sub>6</sub>, 300 MHz) 11,03 (s a, 1H), 7,85 (s, 1H), 7,70-7,67 (m, 2H), 7,58 (s, 1H), 7,47-7,43 (m, 2H), 7,38-7,36 (m, 1H), 7,21-7,19 (d, J = 8,7 Hz, 1H), 5,95 (s a, 2H), 4,25-4,21 (m, 2H), 3,39-3,36 (m, 2H), 3,02-2,98 (m, 2H), 2,58-2,55 (m, 4H), 2,26-2,22 (m, 2H) ppm; EM (ES) 425,50 (M+H);

45 1-(6,7-dihidro-5H-benzo[6,7]ciclohepta[1,2-c]piridazin-3-il)-N<sup>5</sup>-(3-fluoro-4-(4-ciclopropilmetilpiperazin-1-il)fenil)-1H-1,2,4-triazol-3,5-diamina (sal de ácido trifluoroacético), compuesto n.º 244; <sup>1</sup>H-RMN (DMSO-d<sub>6</sub>, 300 MHz) 10,91 (s a, 1H), 7,95-7,91 (m, 1H), 7,84 (s, 1H), 7,71 (m, 1H), 7,45-7,31 (m, 4H), 7,11 (t, J = 9,0 Hz, 1H), 5,90 (s a, 2H), 3,64-3,60 (m, 2H), 3,21-3,17 (m, 4H), 3,08-3,04 (m, 4H), 2,51 (m, 4H), 2,24-2,21 (m, 2H), 1,10-1,08 (m, 1H), 0,66 (d, J = 8,1 Hz, 2H), 0,39 (d, J = 4,5 Hz, 2H) ppm; EM (ES) 526,32 (M+H);

50 1-(6,7-dihidro-5H-benzo[6,7]ciclohepta[1,2-c]piridazin-3-il)-N<sup>5</sup>-(2-(1-metilpiperidin-4-il)-1,2,3,4-tetrahidroisquinolin-7-il)-1H-1,2,4-triazol-3,5-diamina (bis-sal de ácido trifluoroacético), compuesto n.º 245; <sup>1</sup>H-RMN (DMSO-d<sub>6</sub>, 300 MHz) 11,07 (s a, 1H), 7,85 (s, 1H), 7,73-7,71 (m, 2H), 7,65 (s, 1H), 7,46-7,44 (m, 2H), 7,39-7,37 (m, 1H), 7,22 (d, J = 9,0 Hz, 1H), 5,92 (s a, 2H), 4,47-4,43 (m, 2H), 3,45-3,35 (m, 4H), 3,14 (m, 2H), 3,02 (m, 2H), 2,78 (s, 3H), 2,59 (m, 4H), 2,45-2,35 (m, 1H), 2,23-2,21 (m, 4H), 1,94 (m, 2H) ppm; EM (ES) 522,30 (M+H);

55 1-(6,7-dihidro-5H-benzo[6,7]ciclohepta[1,2-c]piridazin-3-il)-N<sup>5</sup>-(5,7,8,9-tetrahydroespiro[ciclohepta[b]piridin-6,2'[1,3]dioxolan]-3-il)-1H-1,2,4-triazol-3,5-diamina (sal de ácido trifluoroacético), compuesto n.º 248; <sup>1</sup>H-RMN (DMSO-d<sub>6</sub>, 300 MHz) 11,14 (s a, 1H), 9,04 (s, 1H), 8,41 (s, 1H), 7,88 (s, 1H), 7,75-7,71 (m, 1H), 7,47-7,44 (m, 2H), 7,38-7,36 (m, 1H), 5,98 (s a, 2H), 3,98-3,94 (m, 2H), 3,87-3,83 (m, 2H), 3,19 (s, 2H), 3,09-3,07 (m, 2H), 2,60-2,53 (m, 4H), 2,24-2,20 (m, 2H), 1,97-1,95 (m, 2H), 1,75-1,71 (m, 2H) ppm; EM (ES) 497,51 (M+H); y

1-(6,7-dihidro-5H-benzo[6,7]ciclohepta[1,2-c]piridazin-3-il)-N<sup>5</sup>-(7-(S)-pirrolidin-1-il-6,7,8,9-tetrahidro-5H-benzo[7]anulen-2-il)-1H-1,2,4-triazol-3,5-diamina, compuesto n.º 249; <sup>1</sup>H-RMN (DMSO-d<sub>6</sub>, 300 MHz) 10,90 (s, 1H, NH), 7,83 (s, 1H), 7,73 (s, 1H), 7,53-7,28 (m, 5H), 7,07 (d, 1H), 5,89 (s, 2H), 3,31 (s, 4H), 2,91 (m, 2H), 2,66-2,36 (m, 7H), 2,19 (m, 2H), 1,87 (m, 2H), 1,68 (s, 4H), 1,52 (m, 2H) ppm; EM (ES) 507,32 (M+H).

#### PRUEBAS DE LOS COMPUESTOS DE LA INVENCION

Se sometieron a prueba los compuestos de la invención en el siguiente ensayo para determinar su capacidad de inhibir la actividad de Axl.

#### Ensayo in-cell western de fosfo-akt

#### Reactivos y tampones:

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

Células: células HeLa.

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

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

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

Reticulación de anticuerpos frente a Axl:

1º: anticuerpo de ratón anti-Axl (R&D, MAB154).

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

Tampón de fijación: formaldehído al 4% en PBS.

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

Tampón de extinción: H<sub>2</sub>O<sub>2</sub> al 3%, azida al 0,1% en tampón de lavado, azida y peróxido de hidrógeno (H<sub>2</sub>O<sub>2</sub>) se añaden recién preparados.

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

Anticuerpo primario: anticuerpo de conejo anti-fosfo-Akt de ser humano (señalización celular 9271): diluido 1 x 250 en tampón de bloqueo.

Anticuerpo secundario: anticuerpo secundario de cabra anti-anticuerpo de conejo conjugado con HRP (peroxidasa del rábano), disolución madre: Jackson ImmunoResearch (anticuerpo de cabra anti-HRP de conejo, n.º 111-035-144) diluido 1:1 en glicerol, almacenado a -20°C. Disolución de trabajo: dilución 1 x 2000 de disolución madre en tampón de bloqueo.

Disolución de trabajo quimioluminiscente (Pierce, 37030): sustrato quimioluminiscente SuperSignal ELISA (ensayo de inmunoabsorbancia unido a enzima) Pico.

Disolución de violeta cristal: disolución madre: violeta cristal al 2,5% en metanol, filtrado y mantenido a temperatura ambiental. Disolución de trabajo: diluir la disolución madre 1:20 con PBS inmediatamente antes de su uso.

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

#### Métodos:

#### Día 1:

Se recubrió una placa de 96 pocillos TC (tratada con cultivo de tejido) 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 las células Hela a 10.000 células/pocillo y las células se sometieron a privación en 100 µl de medio de privación que contenía Axl/Fc durante 24 h.

5 Día 2:

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

10 Se estimularon las células mediante reticulación de anticuerpos frente a Axl tal como sigue: se preparó una mezcla de anticuerpos frente a Axl 1<sup>o</sup>/2<sup>o</sup> 5X (37,5 µg/ml del 1<sup>o</sup>/100 µg/ml del 2<sup>o</sup>) en medio de privación y se sometieron a nutación a 4°C con mezclado completo durante 1-2 horas para la agregación. Se calentó la mezcla resultante hasta 37°C. Se añadieron 50 µl de agregado de anticuerpos frente a Axl 1<sup>o</sup>/2<sup>o</sup> 5X a las células y se incubaron las células a 37°C durante 5 min.

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

20 Se lavaron las células con un tampón de lavado de placa para eliminar la disolución de formaldehído. Se sacudió la placa para eliminar el exceso de tampón de lavado y se golpeó suavemente sobre toallitas de papel. Se añadió tampón de extinción (100 µl) a cada pocillo y se incubaron las células a temperatura ambiental durante 20 minutos sin agitación.

25 Se lavaron las células con un tampón de lavado de placa para eliminar la disolución de extinción. Se añadió tampón de bloqueo (100 µl) y se incubaron las células a temperatura ambiental durante al menos una hora con agitación suave.

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

Día 3:

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

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

45 Se leyó la quimioluminiscencia resultante con un luminómetro en un plazo de 10 minutos para minimizar los cambios en la intensidad de la señal. Después de leer la quimioluminiscencia, se lavaron las células 1X con tampón de lavado y 1X con PBS mediante un lavador de placa. Se golpeó suavemente la placa sobre toallitas de papel para eliminar el exceso de líquido de los pocillos y se secó al aire a temperatura ambiental durante 5 minutos.

50 Se añadió disolución de trabajo de violeta cristal (60 µl) a cada pocillo y se incubaron las células a temperatura ambiental durante 30 min. Se eliminó la disolución de violeta cristal y se enjuagaron los pocillos con PBS, entonces se lavaron 3X con PBS (200 µl) durante 5 minutos cada uno.

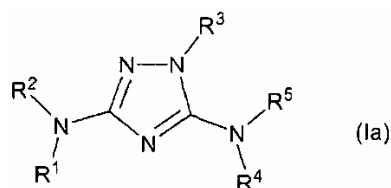
Se añadió disolución de SDS al 5% (70 µl) a cada pocillo y se incubaron las células en un agitador durante 30 min. a temperatura ambiental.

55 Se leyó la absorbancia a 590 nM en un fotospec. Wallac. Las lecturas a 590 nM indicaron el número de células relativo de cada pocillo. Este número de células relativo se usó entonces 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 sometieron a prueba en el ensayo anterior, se muestran en las siguientes tablas 1-2 en las que el nivel de actividad (es decir, el CI<sub>50</sub>) para cada compuesto se indica en cada tabla. Los números de compuesto en las tablas se refieren a los compuestos dados a conocer en el presente documento que han sido preparados mediante los métodos dados a conocer en el presente documento:

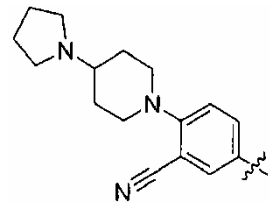
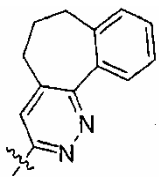
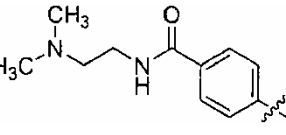
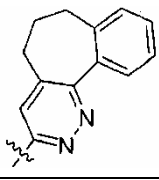
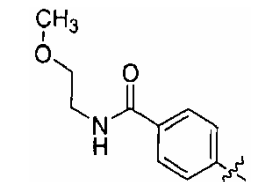
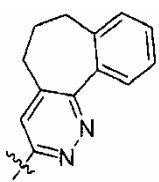
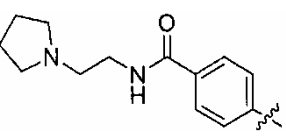
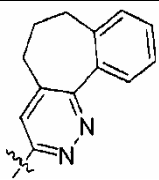
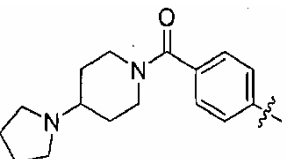
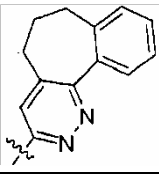
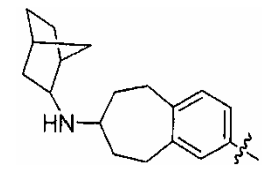
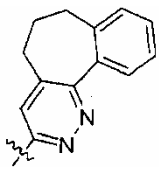
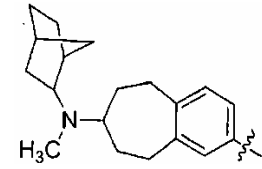
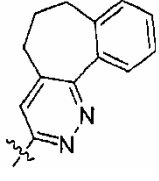
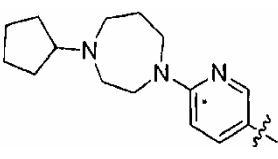
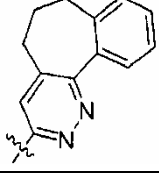
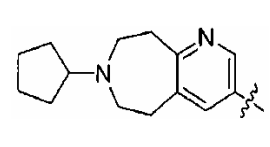
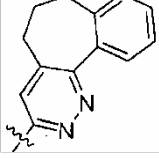
65

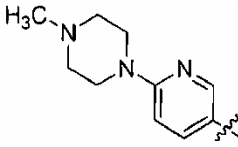
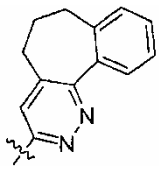
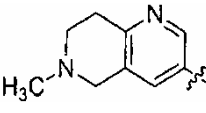
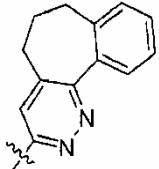
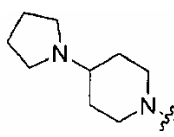
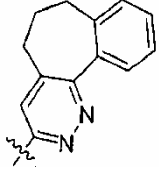
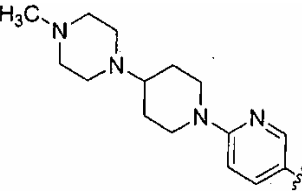
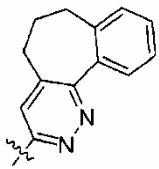
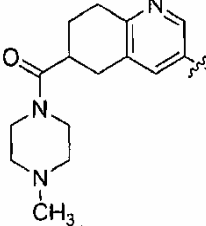
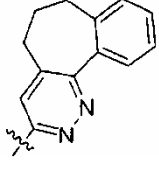
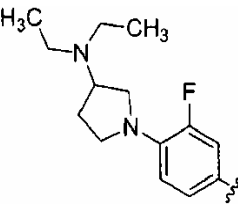
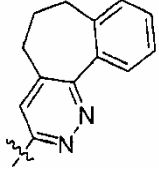
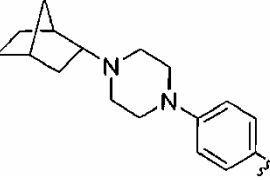
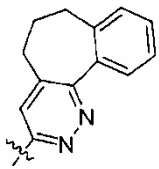
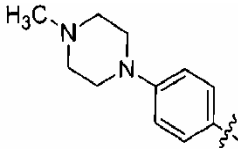
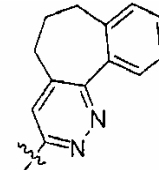
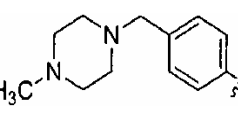
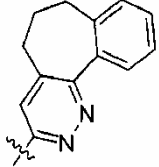
Tabla 1

Actividad a  $CI_{50}$ : A = <1  $\mu$ MB = de 1 a 10  $\mu$ MC = > de 10 a 20  $\mu$ MD = >20  $\mu$ M

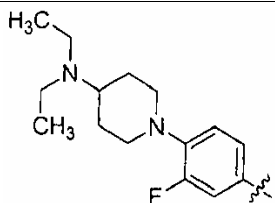
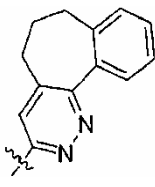
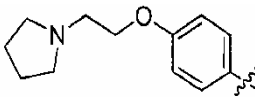
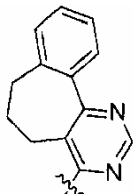
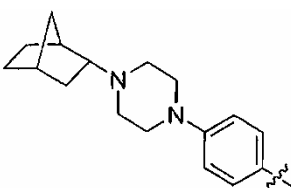
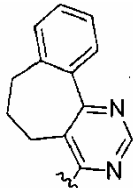
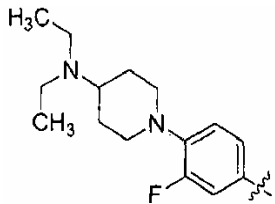
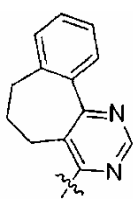
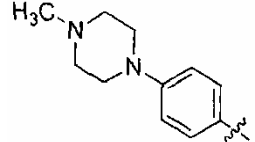
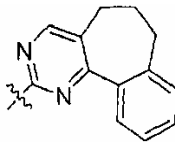
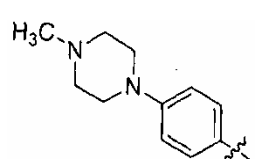
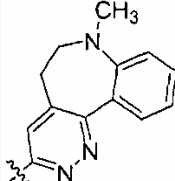
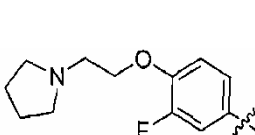
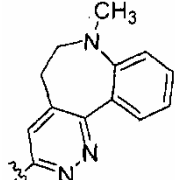
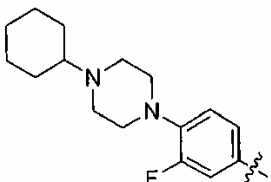
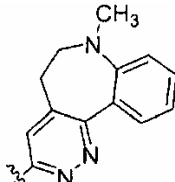
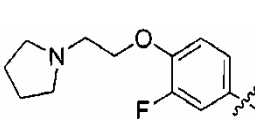
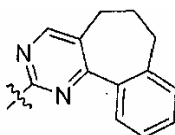
Comp. n.º	Nombre del compuesto	R <sup>1</sup>	R <sup>2</sup>	R <sup>3</sup>	R <sup>4</sup>	R <sup>5</sup>	CI <sub>50</sub>
1	1-(6,7-dihidro-5H-benzo[6,7]ciclohepta[1,2-c]piridazin-3-il)-N <sup>3</sup> -(4-(2-(pirrolidin-1-il)etoxi)fenil)-1H-1,2,4-triazol-3,5-diamina	H			H	H	A
3	N <sup>3</sup> -(4-(4-ciclohexanilpiperazin-1-il)fenil)-1-(6,7-dihidro-5H-benzo[6,7]ciclohepta[1,2-c]piridazin-3-il)-1H-1,2,4-triazol-3,5-diamina	H			H	H	A
4	1-(6,7-dihidro-5H-benzo[6,7]ciclohepta[1,2-c]piridazin-3-il)-N <sup>3</sup> -(3-fluoro-4-(4-(pirrolidin-1-il)piperidin-1-il)-1H-1,2,4-triazol-3,5-diamina	H			H	H	A
5	1-(6,7-dihidro-5H-benzo[6,7]ciclohepta[1,2-c]piridazin-3-il)-N <sup>3</sup> -(3-fluoro-4-(4-metil-3-fenilpiperazin-1-il)fenil)-1H-1,2,4-triazol-3,5-diamina	H			H	H	D
6	1-(6,7-dihidro-5H-benzo[6,7]ciclohepta[1,2-c]piridazin-3-il)-N <sup>3</sup> -(3-fluoro-4-(4-piperidin-1-il)piperidin-1-il)fenil)-1H-1,2,4-triazol-3,5-diamina	H			H	H	A
7	1-(6,7-dihidro-5H-benzo[6,7]ciclohepta[1,2-c]piridazin-3-il)-N <sup>3</sup> -(3-fluoro-4-(4-(indolin-2-on-1-il)piperidin-1-il)fenil)-1H-1,2,4-triazol-3,5-diamina	H			H	H	D
8	1-(6,7-dihidro-5H-benzo[6,7]ciclohepta[1,2-c]piridazin-3-il)-N <sup>3</sup> -(6-(4-(biciclo[2.2.1]heptan-2-il)piperazin-1-il)piridin-3-il)-1H-1,2,4-triazol-3,5-diamina	H			H	H	B

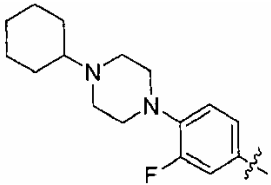
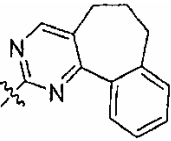
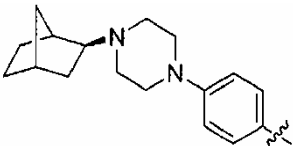
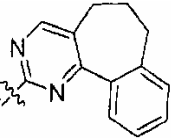
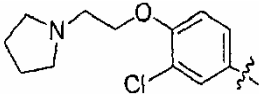
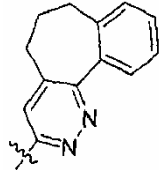
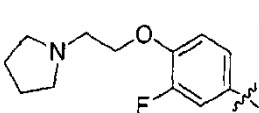
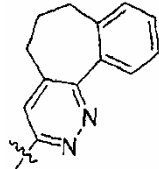
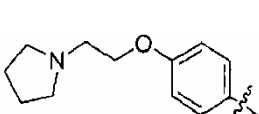
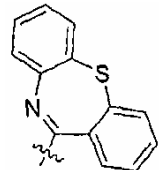
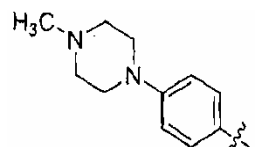
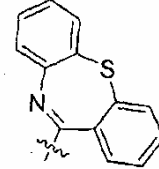
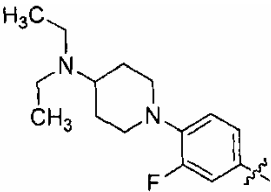
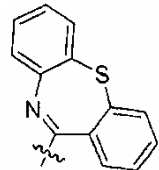
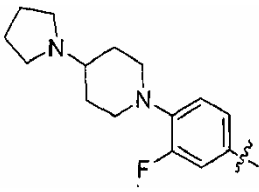
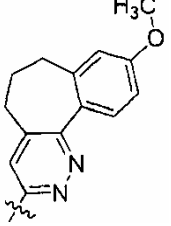
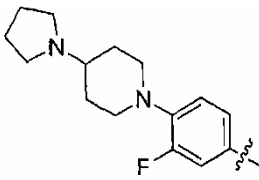
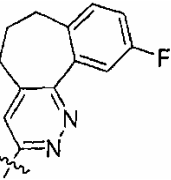
9	1-(6,7-dihidro-5H-benzo[6,7]ciclohepta[1,2-c]piridazin-3-il)-N <sup>3</sup> -(3-fluoro-4-(4-(morfolin-4-il)piperidin-1-il)fenil)-1H-1,2,4-triazol-3,5-diamina	H			H	H	B
10	1-(6,7-dihidro-5H-benzo[6,7]ciclohepta[1,2-c]piridazin-3-il)-N <sup>3</sup> -(4-(4-(ciclopentil)piperazin-1-il)carbonil)fenil)-1H-1,2,4-triazol-3,5-diamina	H			H	H	B
11	1-(6,7-dihidro-5H-benzo[6,7]ciclohepta[1,2-c]piridazin-3-il)-N <sup>3</sup> -(4,5-dihidro-1H-benzo[b]azepin-2(3H)-on-8-il)-1H-1,2,4-triazol-3,5-diamina	H			H	H	A
12	1-(6,7-dihidro-5H-benzo[6,7]ciclohepta[1,2-c]piridazin-3-il)-N <sup>3</sup> -(4-((2-pirrolidin-1-iletil)aminocarbonil)fenil)-1H-1,2,4-triazol-3,5-diamina	H			H	H	A
13	1-(6,7-dihidro-5H-benzo[6,7]ciclohepta[1,2-c]piridazin-3-il)-N <sup>3</sup> -(2-((dimetilamino)metil)-1H-benzo[d]imidazol-5-il)-1H-1,2,4-triazol-3,5-diamina	H			H	H	B
14	1-(6,7-dihidro-5H-benzo[6,7]ciclohepta[1,2-c]piridazin-3-il)-N <sup>3</sup> -(4-(2,2,6,6-tetrametilpiperidin-1-il)etoxifenil)-1H-1,2,4-triazol-3,5-diamina	H			H	H	B
15	1-(6,7-dihidro-5H-benzo[6,7]ciclohepta[1,2-c]piridazin-3-il)-N <sup>3</sup> -(7-(pirrolidin-1-il)-6,7,8,9-tetrahidro-5H-benzo[7]anulen-2-il)-1H-1,2,4-triazol-3,5-diamina	H			H	H	A
16	1-(6,7-dihidro-5H-benzo[6,7]ciclohepta[1,2-c]piridazin-3-il)-N <sup>3</sup> -(4-(4-ciclopentil-2-metilpiperazin-1-il)fenil)-1H-1,2,4-triazol-3,5-diamina	H			H	H	A
17	1-(6,7-dihidro-5H-benzo[6,7]ciclohepta[1,2-c]piridazin-3-il)-N <sup>3</sup> -(4-(3,5-dimetilpiperazin-1-il)fenil)-1H-1,2,4-triazol-3,5-diamina	H			H	H	A

18	1-(6,7-dihidro-5H-benzo[6,7]ciclohepta[1,2-c]piridazin-3-il)-N <sup>3</sup> -(4-(4-(pirrolidin-1-il)piperidin-1-il)-3-cianofenil)-1H-1,2,4-triazol-3,5-diamina	H			H	H	A
19	1-(6,7-dihidro-5H-benzo[6,7]ciclohepta[1,2-c]piridazin-3-il)-N <sup>3</sup> -(4-((2-(dimetilamino)etil)aminocarbonil)fenil)-1H-1,2,4-triazol-3,5-diamina	H			H	H	B
20	1-(6,7-dihidro-5H-benzo[6,7]ciclohepta[1,2-c]piridazin-3-il)-N <sup>3</sup> -(4-((2-(metoxi)etil)amino-carbonil)fenil)-1H-1,2,4-triazol-3,5-diamina	H			H	H	B
21	1-(6,7-dihidro-5H-benzo[6,7]ciclohepta[1,2-c]piridazin-3-il)-N <sup>3</sup> -(4-((2-(pirrolidin-1-il)etil)aminocarbonil)-fenil)-1H-1,2,4-triazol-3,5-diamina	H			H	H	A
22	1-(6,7-dihidro-5H-benzo[6,7]ciclohepta[1,2-c]piridazin-3-il)-N <sup>3</sup> -(4-((4-(pirrolidin-1-il)piperidin-1-il)carbonil)fenil)-1H-1,2,4-triazol-3,5-diamina	H			H	H	A
23	1-(6,7-dihidro-5H-benzo[6,7]ciclohepta[1,2-c]piridazin-3-il)-N <sup>3</sup> -(7-((biciclo[2.2.1]heptan-2-il)amino)-6,7,8,9-tetrahidro-5H-benzo[7]anulen-2-il)-1H-1,2,4-triazol-3,5-diamina	H			H	H	A
24	1-(6,7-dihidro-5H-benzo[6,7]ciclohepta[1,2-c]piridazin-3-il)-N <sup>3</sup> -(7-((biciclo[2.2.1]heptan-2-il)(metil)amino)-6,7,8,9-tetrahidro-5H-benzo[7]anulen-2-il)-1H-1,2,4-triazol-3,5-diamina	H			H	H	B
25	1-(6,7-dihidro-5H-benzo[6,7]ciclohepta[1,2-c]piridazin-3-il)-N <sup>3</sup> -(6-(4-ciclopentil-1,4-diazepan-1-il)piridin-3-il)-1H-1,2,4-triazol-3,5-diamina	H			H	H	A
26	1-(6,7-dihidro-5H-benzo[6,7]ciclohepta[1,2-c]piridazin-3-il)-N <sup>3</sup> -(7-ciclopentil-6,7,8,9-tetrahidro-5H-pirido[3,2-d]azepin-3-il)-1H-1,2,4-triazol-3,5-diamina	H			H	H	B

27	1-(6,7-dihidro-5H-benzo[6,7]ciclohepta[1,2-c]piridazin-3-il)-N <sup>3</sup> -(6-(4-metilpiperazin-1-il)piridin-3-il)-1H-1,2,4-triazol-3,5-diamina	H			H	H	A
28	1-(6,7-dihidro-5H-benzo[6,7]ciclohepta[1,2-c]piridazin-3-il)-N <sup>3</sup> -(6-metil-5,6,7,8-tetrahidro-1,6-naftiridin-3-il)-1H-1,2,4-triazol-3,5-diamina	H			H	H	A
29	1-(6,7-dihidro-5H-benzo[6,7]ciclohepta[1,2-c]piridazin-3-il)-N <sup>3</sup> -(6-(4-(pirrolidin-1-il)piperidin-1-il)piridin-3-il)-1H-1,2,4-triazol-3,5-diamina	H			H	H	B
30	1-(6,7-dihidro-5H-benzo[6,7]ciclohepta[1,2-c]piridazin-3-il)-N <sup>3</sup> -(6-(4-(4-metilpiperazin-1-il)piperidin-1-il)piridin-3-il)-1H-1,2,4-triazol-3,5-diamina	H			H	H	A
31	1-(6,7-dihidro-5H-benzo[6,7]ciclohepta[1,2-c]piridazin-3-il)-N <sup>3</sup> -(6-(4-metilpiperazin-1-il)carbonil-5,6,7,8-tetrahidroquinolin-3-il)-1H-1,2,4-triazol-3,5-diamina	H			H	H	A
32	1-(6,7-dihidro-5H-benzo[6,7]ciclohepta[1,2-c]piridazin-3-il)-N <sup>3</sup> -(3-fluoro-4-(3-(dietilamino)pirrolidin-1-il)fenil)-1H-1,2,4-triazol-3,5-diamina	H			H	H	A
33	1-(6,7-dihidro-5H-benzo[6,7]ciclohepta[1,2-c]piridazin-3-il)-N <sup>3</sup> -(4-(4-(biciclo[2.2.1]heptan-2-il)piperazin-1-il)fenil)-1H-1,2,4-triazol-3,5-diamina	H			H	H	B
34	1-(6,7-dihidro-5H-benzo[6,7]ciclohepta[1,2-c]piridazin-3-il)-N <sup>3</sup> -(4-(4-metilpiperazin-1-il)fenil)-1H-1,2,4-triazol-3,5-diamina	H			H	H	A
35	1-(6,7-dihidro-5H-benzo[6,7]ciclohepta[1,2-c]piridazin-3-il)-N <sup>3</sup> -(4-((4-metilpiperazin-1-il)metil)fenil)-1H-1,2,4-triazol-3,5-diamina	H			H	H	A



36	1-(6,7-dihidro-5H-benzo[6,7]ciclohepta[1,2-c]piridazin-3-il)-N <sup>3</sup> -(3-fluoro-4-(4-(dietilamino)piperidin-1-il)fenil)-1H-1,2,4-triazol-3,5-diamina	H			H	H	A
37	1-(6,7-dihidro-5H-benzo[6,7]ciclohepta[1,2-d]pirimidin-4-il)-N <sup>3</sup> -(4-(2-(pirrolidin-1-il)etoxi)fenil)-1H-1,2,4-triazol-3,5-diamina	H			H	H	A
38	1-(6,7-dihidro-5H-benzo[6,7]ciclohepta[1,2-d]pirimidin-4-il)-N <sup>3</sup> -(4-(4-(biciclo[2.2.1]heptan-2-il)piperazin-1-il)fenil)-1H-1,2,4-triazol-3,5-diamina	H			H	H	A
39	1-(6,7-dihidro-5H-benzo[6,7]ciclohepta[1,2-d]pirimidin-4-il)-N <sup>3</sup> -(3-fluoro-4-(4-(dietilamino)piperidin-1-il)fenil)-1H-1,2,4-triazol-3,5-diamina	H			H	H	A
40	1-(6,7-dihidro-5H-benzo[6,7]ciclohepta[1,2-d]pirimidin-2-il)-N <sup>3</sup> -(4-(N-metilpiperazin-1-il)fenil)-1H-1,2,4-triazol-3,5-diamina	H			H	H	B
41	1-(7-metil-6,7-dihidro-5H-benzo[2,3]azepino[4,5-c]piridazin-3-il)-N <sup>3</sup> -(4-(N-metilpiperazin-1-il)fenil)-1H-1,2,4-triazol-3,5-diamina	H			H	H	B
42	1-(7-metil-6,7-dihidro-5H-benzo[2,3]azepino[4,5-c]piridazin-3-il)-N <sup>3</sup> -(3-fluoro-4-(2-(pirrolidin-1-il)etoxi)fenil)-1H-1,2,4-triazol-3,5-diamina	H			H	H	A
43	1-(7-metil-6,7-dihidro-5H-benzo[2,3]azepino[4,5-c]piridazin-3-il)-N <sup>3</sup> -(3-fluoro-4-(4-ciclohexilpiperazinil)fenil)-1H-1,2,4-triazol-3,5-diamina	H			H	H	B
44	1-(6,7-dihidro-5H-benzo[6,7]ciclohepta[1,2-d]pirimidin-2-il)-N <sup>3</sup> -(3-fluoro-4-(2-(pirrolidin-1-il)etoxi)fenil)-1H-1,2,4-triazol-3,5-diamina	H			H	H	A

45	1-(6,7-dihidro-5H-benzo[6,7]ciclohepta[1,2-d]pirimidin-2-il)-N <sup>3</sup> -(3-fluoro-4-(4-ciclohexilpiperazinil)fenil)-1H-1,2,4-triazol-3,5-diamina	H			H	H	A
46	1-(6,7-dihidro-5H-benzo[6,7]ciclohepta[1,2-d]pirimidin-2-il)-N <sup>3</sup> -(4-(4-(2S)-biciclo[2.2.1]heptan-2-il)-piperazinilfenil)-1H-1,2,4-triazol-3,5-diamina	H			H	H	A
47	1-(6,7-dihidro-5H-benzo[6,7]ciclohepta[1,2-c]piridazin-3-il)-N <sup>3</sup> -(3-cloro-4-(2-(pirrolidin-1-il)etoxi)fenil)-1H-1,2,4-triazol-3,5-diamina	H			H	H	B
48	1-(6,7-dihidro-5H-benzo[6,7]ciclohepta[1,2-c]piridazin-3-il)-N <sup>3</sup> -(3-fluoro-4-(2-(pirrolidin-1-il)etoxi)fenil)-1H-1,2,4-triazol-3,5-diamina	H			H	H	B
49	1-((Z)-dibenzo[b,f][1,4]tiazepin-11-il)-N <sup>3</sup> -(4-(2-(pirrolidin-1-il)etoxi)fenil)-1H-1,2,4-triazol-3,5-diamina	H			H	H	B
50	1-((Z)-dibenzo[b,f][1,4]tiazepin-11-il)-N <sup>3</sup> -(4-(N-metilpiperazin-1-il)fenil)-1H-1,2,4-triazol-3,5-diamina	H			H	H	B
51	1-((Z)-dibenzo[b,f][1,4]tiazepin-11-il)-N <sup>3</sup> -(3-fluoro-4-(4-dietilaminopiperidin-1-il)fenil)-1H-1,2,4-triazol-3,5-diamina	H			H	H	B
52	1-(6,7-dihidro-5H-9-metoxibenzo[6,7]ciclo-hepta[1,2-c]piridazin-3-il)-N <sup>3</sup> -(3-fluoro-4-(4-(pirrolidin-1-il)piperidin-1-il)fenil)-1H-1,2,4-triazol-3,5-diamina	H			H	H	A
53	1-(6,7-dihidro-5H-10-fluorobenzo[6,7]ciclo-hepta[1,2-c]piridazin-3-il)-N <sup>3</sup> -(3-fluoro-4-(4-(pirrolidin-1-il)piperidin-1-il)fenil)-1H-1,2,4-triazol-3,5-diamina	H			H	H	A

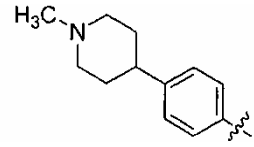
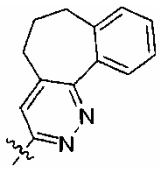
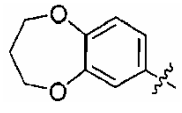
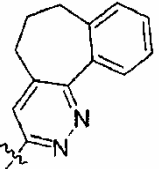
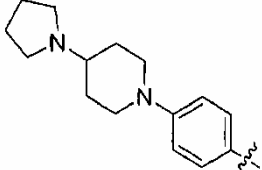
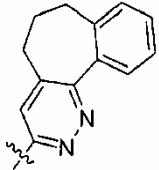
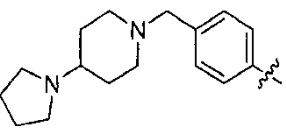
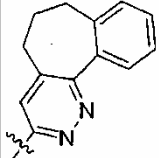
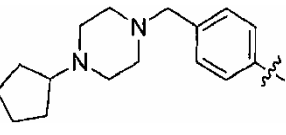
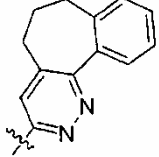
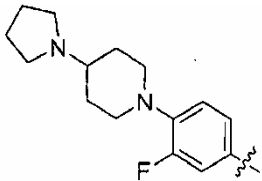
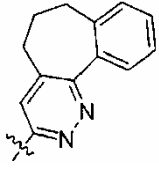
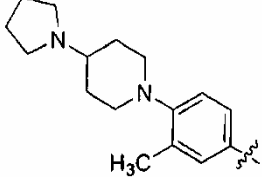
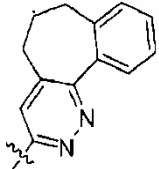
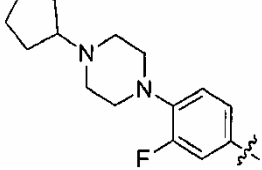
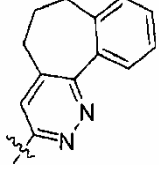
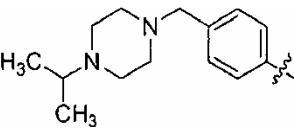
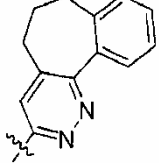
54	1-(6,7-dihidro-5H-10-fluorobenzo[6,7]ciclo-hepta[1,2-c]piridazin-3-il)-N <sup>3</sup> -(3-fluoro-4-(2-(pirrolidin-1-il)etoxi)fenil)-1H-1,2,4-triazol-3,5-diamina	H			H	H	A
55	1-(6,7-dihidro-5H-10-fluorobenzo[6,7]ciclo-hepta[1,2-c]piridazin-3-il)-N <sup>3</sup> -(3-fluoro-4-(4-(ciclohexil)piperazin-1-il)fenil)-1H-1,2,4-triazol-3,5-diamina	H			H	H	C
56	1-(6,7-dihidro-5H-9-metoxibenzo[6,7]ciclohepta[1,2-c]piridazin-3-il)-N <sup>3</sup> -(3-fluoro-4-(2-(pirrolidin-1-il)etoxi)fenil)-1H-1,2,4-triazol-3,5-diamina	H			H	H	B
57	1-(6,7-dihidro-5H-9-metoxibenzo[6,7]ciclo-hepta[1,2-c]piridazin-3-il)-N <sup>3</sup> -(3-fluoro-4-(4-(ciclohexil)piperazin-1-il)fenil)-1H-1,2,4-triazol-3,5-diamina	H			H	H	D
58	1-(6,7-dihidro-5H-benzo[6,7]ciclohepta[1,2-c]piridazin-3-il)-N <sup>3</sup> -(3-fluoro-4-(4-(4-metilpiperazin-1-il)piperidin-1-il)fenil)-1H-1,2,4-triazol-3,5-diamina	H			H	H	A
59	1-(6,7-dihidro-5H-benzo[6,7]ciclohepta[1,2-c]piridazin-3-il)-N <sup>3</sup> -(3-fluoro-4-(4-(4-metilpiperidin-1-il)piperidin-1-il)fenil)-1H-1,2,4-triazol-3,5-diamina	H			H	H	A
60	1-(6,7-dihidro-5H-benzo[6,7]ciclohepta[1,2-c]piridazin-3-il)-N <sup>3</sup> -(4-(2-(N-metilciclopentilamino)-etoxi)fenil)-1H-1,2,4-triazol-3,5-diamina	H			H	H	A
61	1-(6,7-dihidro-5H-benzo[6,7]ciclohepta[1,2-c]piridazin-3-il)-N <sup>3</sup> -(3-fluoro-4-(4-dimetilaminopiperidin-1-il)fenil)-1H-1,2,4-triazol-3,5-diamina	H			H	H	A

62	1-(6,7-dihidro-5H-benzo[6,7]ciclohepta[1,2-c]piridazin-3-il)-N <sup>3</sup> -(3-cloro-4-(4-pirrolidin-1-il-piperidin-1-il)fenil)-1H-1,2,4-triazol-3,5-diamina	H			H	H	A
63	1-(6,7-dihidro-5H-benzo[6,7]ciclohepta[1,2-c]piridazin-3-il)-N <sup>3</sup> -(3-trifluorometil-4-(4-pirrolidin-1-il-piperidin-1-il)fenil)-1H-1,2,4-triazol-3,5-diamina	H			H	H	B
64	1-(6,7-dihidro-5H-9,10-dimetoxibenzo[6,7]ciclo-hepta[1,2-c]piridazin-3-il)-N <sup>3</sup> -(3-fluoro-4-(4-pirrolidin-1-il-piperidin-1-il)fenil)-1H-1,2,4-triazol-3,5-diamina	H			H	H	B
65	1-(6,7-dihidro-5H-9,10,11-trimetoxibenzo[6,7]ciclo-hepta[1,2-c]piridazin-3-il)-N <sup>3</sup> -(3-fluoro-4-(4-pirrolidin-1-il-piperidin-1-il)fenil)-1H-1,2,4-triazol-3,5-diamina	H			H	H	A
66	1-(6,7-dihidro-5H-benzo[6,7]ciclohepta[1,2-c]piridazin-3-il)-N <sup>3</sup> -(3-fluoro-4-(5-metiloctahidro-pirrolo[3,4-c]pirrolil)fenil)-1H-1,2,4-triazol-3,5-diamina	H			H	H	A
67	1-(6,7-dihidro-5H-benzo[6,7]ciclohepta[1,2-c]piridazin-3-il)-N <sup>3</sup> -(3-fluoro-4-(N-metilpiperidin-4-il-N-metilamino)fenil)-1H-1,2,4-triazol-3,5-diamina	H			H	H	A
68	1-(6,7-dihidro-5H-benzo[6,7]ciclohepta[1,2-c]piridazin-3-il)-N <sup>3</sup> -(3-fluoro-4-(3-pirrolidin-1-il-piperidin-1-il)fenil)-1H-1,2,4-triazol-3,5-diamina	H			H	H	A
69	1-(6,7-dihidro-5H-benzo[6,7]ciclohepta[1,2-c]piridazin-3-il)-N <sup>3</sup> -(3-fluoro-4-(3-pirrolidin-1-il-azepan-1-il)fenil)-1H-1,2,4-triazol-3,5-diamina	H			H	H	A

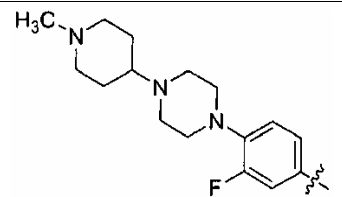
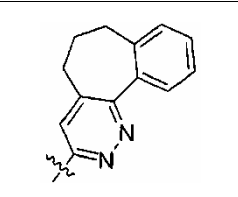
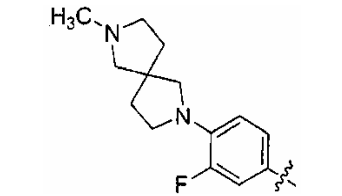
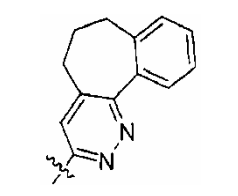
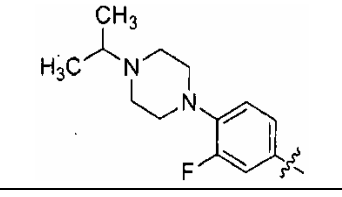
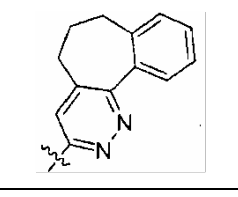
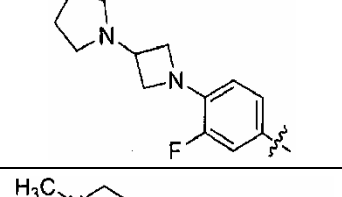
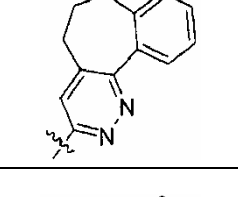
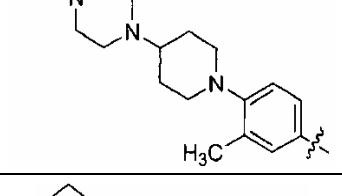
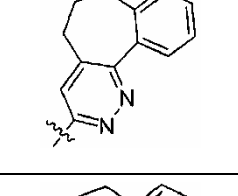
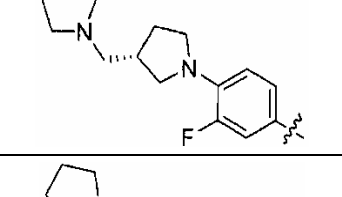
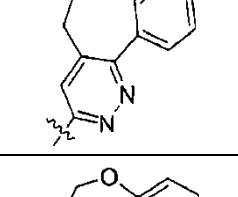
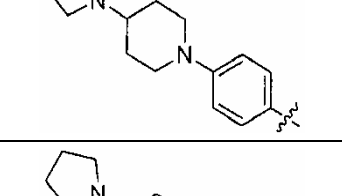
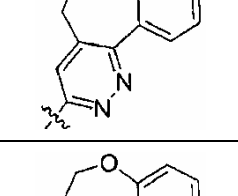
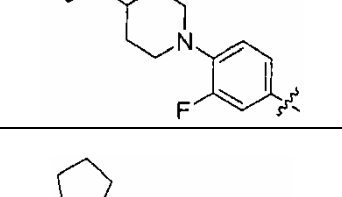
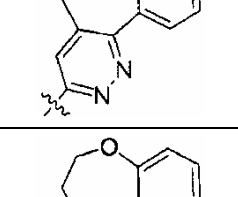
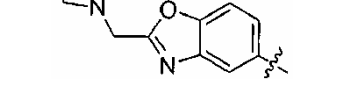
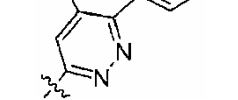
70	1-(6,7-dihidro-5H-benzo[6,7]ciclohepta[1,2-c]piridazin-3-il)-N <sup>3</sup> -(3-fluoro-4-(4-N-metilpiperidin-4-il-piperidin-1-il)fenil)-1H-1,2,4-triazol-3,5-diamina	H			H	H	A
71	1-(6,7-dihidro-5H-benzo[6,7]ciclohepta[4,5-c]piridazin-2-il)-N <sup>3</sup> -(3-fluoro-4-(4-(pirrolidinil)piperidinil)-fenil)-1H-1,2,4-triazol-3,5-diamina	H			H	H	A
72	1-(6,7-dihidro-5H-benzo[6,7]ciclohepta[1,2-c]piridazin-3-il)-N <sup>3</sup> -(3-fluoro-4-(5-propil-octahidropirrol[3,4-c]pirrolil)fenil)-1H-1,2,4-triazol-3,5-diamina	H			H	H	A
73	1-(6,7-dihidro-5H-benzo[6,7]ciclohepta[1,2-c]piridazin-3-il)-N <sup>3</sup> -(3-fluoro-4-(decahidropirazino[1,2-a]azepin-2-il)fenil)-1H-1,2,4-triazol-3,5-diamina	H			H	H	A
75	1-(6,7-dihidro-5H-benzo[6,7]ciclohepta[1,2-c]piridazin-3-il)-N <sup>3</sup> -(3-fluoro-4-(5-ciclopentil-octahidro-pirrol[3,4-c]pirrolil)fenil)-1H-1,2,4-triazol-3,5-diamina	H			H	H	A
76	1-(6,7-dihidro-5H-benzo[6,7]ciclohepta[1,2-c]piridazin-3-il)-N <sup>3</sup> -(3-fluoro-4-(3-(pirrolidin-1-il)-8-azabicciclo[3.2.1]oct-8-il)fenil)-1H-1,2,4-triazol-3,5-diamina	H			H	H	A
77	1-(6,7-dihidro-5H-benzo[6,7]ciclohepta[1,2-c]piridazin-3-il)-N <sup>3</sup> -(3-fluoro-4-(4-pirrolidin-1-il-azepan-1-il)fenil)-1H-1,2,4-triazol-3,5-diamina	H			H	H	A
78	1-(6,7-dihidro-5H-benzo[6,7]ciclohepta[1,2-c]piridazin-3-il)-N <sup>3</sup> -(3-fluoro-4-(4-(4-metilpiperazin-1-il)piperidin-1-il)fenil)-1H-1,2,4-triazol-3,5-diamina	H			H	H	A
80	1-(6,7-dihidro-5H-benzo[6,7]ciclohepta[1,2-c]piridazin-3-il)-N <sup>3</sup> -(3-fluoro-4-(4-(4-isopropilpiperazin-1-il)piperidin-1-il)fenil)-1H-1,2,4-triazol-3,5-diamina	H			H	H	A

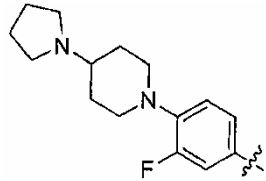
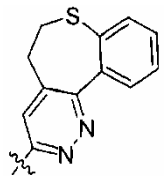
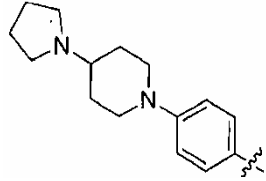
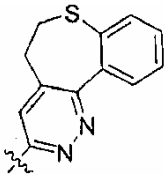
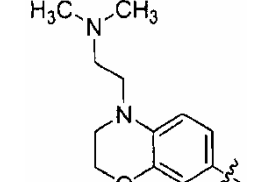
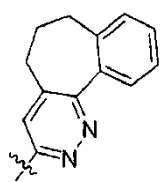
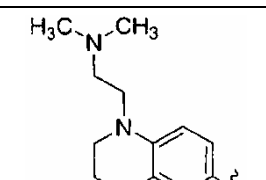
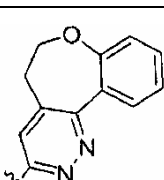
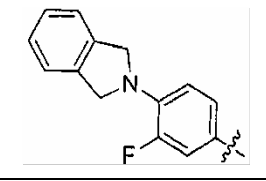
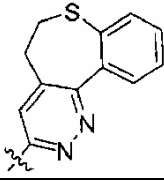
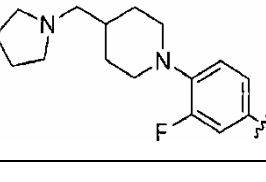
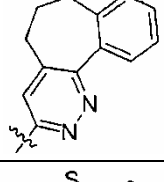
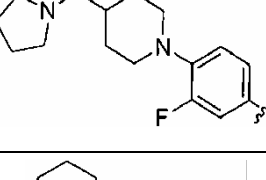
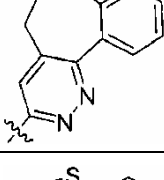
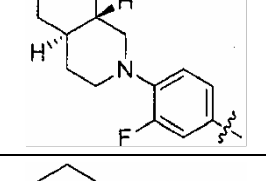
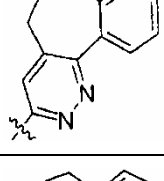
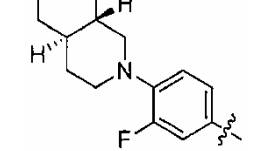
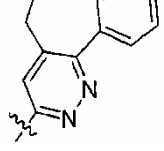
81	1-(6,7-dihidro-5H-benzo[6,7]ciclohepta[1,2-c]piridazin-3-il)-N <sup>3</sup> -(3-fluoro-4-(1-metil-octahidropirrolo[3,4-b]pirrol-5-il)fenil)-1H-1,2,4-triazol-3,5-diamina	H			H	H	A
82	1-(6,7-dihidro-5H-benzo[6,7]ciclohepta[1,2-c]piridazin-3-il)-N <sup>3</sup> -(3-fluoro-4-(4-(N-metil-ciclopentilamino)-piperidinil)fenil)-1H-1,2,4-triazol-3,5-diamina	H			H	H	A
83	1-(6,7-dihidro-5H-benzo[6,7]ciclohepta[1,2-c]piridazin-3-il)-N <sup>3</sup> -(3-fluoro-4-(4-(dipropilamino)piperidin-1-il)fenil)-1H-1,2,4-triazol-3,5-diamina	H			H	H	B
84	1-(6,7-dihidro-5H-benzo[6,7]ciclohepta[1,2-c]piridazin-3-il)-N <sup>3</sup> -(3-fluoro-4-(1-propil-octahidro-1H-pirrolo[3,2-c]piridin-5-il)fenil)-1H-1,2,4-triazol-3,5-diamina	H			H	H	A
85	1-(6,7-dihidro-5H-benzo[6,7]ciclohepta[4,5-c]piridazin-2-il)-N <sup>3</sup> -(3-fluoro-4-(4-(N-metilpiperazin-1-il)piperidin-1-il)fenil)-1H-1,2,4-triazol-3,5-diamina	H			H	H	A
86	1-(6,7-dihidro-5H-benzo[6,7]ciclohepta[1,2-c]piridazin-3-il)-N <sup>3</sup> -(3-fluoro-4-(4-(terc-butiloxicarbonilamino)piperidin-1-il)fenil)-1H-1,2,4-triazol-3,5-diamina	H			H	H	B
87	1-(6,7-dihidro-5H-benzo[6,7]ciclohepta[1,2-c]piridazin-3-il)-N <sup>3</sup> -(3-fluoro-4-(4-aminopiperidin-1-il)fenil)-1H-1,2,4-triazol-3,5-diamina	H			H	H	A
88	1-(6,7-dihidro-5H-benzo[6,7]ciclohepta[1,2-c]piridazin-3-il)-N <sup>3</sup> -(3-fluoro-4-(4-(5-ciclohexil-octahidropirrolo[3,4-c]pirrolil)piperidin-1-il)fenil)-1H-1,2,4-triazol-3,5-diamina	H			H	H	A
89	1-(6,7-dihidro-5H-benzo[6,7]ciclohepta[1,2-c]piridazin-3-il)-N <sup>3</sup> -(2,3,4,5-tetrahidrobenzo[b]oxepin-7-il)-1H-1,2,4-triazol-3,5-diamina	H			H	H	B

90	1-(6,7-dihidro-5H-benzo[6,7]ciclohepta[1,2-c]piridazin-3-il)-N <sup>3</sup> -(4-((N-butil-N-acetoamino)metil)fenil)-1H-1,2,4-triazol-3,5-diamina	H			H	H	B
91	1-(6,7-dihidro-5H-benzo[6,7]ciclohepta[1,2-c]piridazin-3-il)-N-(4-((5-fluoroindolin-2-on-3-il)metil)fenil)-1H-1,2,4-triazol-3,5-diamina	H			H	H	D
92	1-(6,7-dihidro-5H-benzo[6,7]ciclohepta[1,2-c]piridazin-3-il)-N <sup>3</sup> -(6-yodopiridin-3-il)-1H-1,2,4-triazol-3,5-diamina	H			H	H	D
93	1-(6,7-dihidro-5H-benzo[6,7]ciclohepta[1,2-c]piridazin-3-il)-N <sup>3</sup> -(piridin-3-il)-1H-1,2,4-triazol-3,5-diamina	H			H	H	D
94	1-(6,7-dihidro-5H-benzo[6,7]ciclohepta[1,2-c]piridazin-3-il)-N <sup>3</sup> -(6-(6-aminopiridin-3-il)piridin-3-il)-1H-1,2,4-triazol-3,5-diamina	H			H	H	D
95	1-(6,7-dihidro-5H-benzo[6,7]ciclohepta[1,2-c]piridazin-3-il)-N <sup>3</sup> -(6-(3-aminofenil)piridin-3-il)-1H-1,2,4-triazol-3,5-diamina	H			H	H	D
96	1-(6,7-dihidro-5H-benzo[6,7]ciclohepta[1,2-c]piridazin-3-il)-N <sup>3</sup> -(6-(3-cianofenil)piridin-3-il)-1H-1,2,4-triazol-3,5-diamina	H			H	H	D
97	1-(6,7-dihidro-5H-benzo[6,7]ciclohepta[1,2-c]piridazin-3-il)-N <sup>3</sup> -(6-(benzo[d][1,3]dioxol-6-il)piridin-3-il)-1H-1,2,4-triazol-3,5-diamina	H			H	H	D
98	1-(6,7-dihidro-5H-benzo[6,7]ciclohepta[1,2-c]piridazin-3-il)-N <sup>3</sup> -(6-(3-metilsulfonamidilfenil)-piridin-3-il)-1H-1,2,4-triazol-3,5-diamina	H			H	H	D

99	1-(6,7-dihidro-5H-benzo[6,7]ciclohepta[1,2-c]piridazin-3-il)-N <sup>3</sup> -(4-(metilpiperidin-4-il)fenil)-1H-1,2,4-triazol-3,5-diamina	H			H	H	A
100	1-(6,7-dihidro-5H-benzo[6,7]ciclohepta[1,2-c]piridazin-3-il)-N <sup>3</sup> -(3,4-dihidro-2H-benzo[b][1,4]dioxepin-7-il)-1H-1,2,4-triazol-3,5-diamina	H			H	H	B
101	1-(6,7-dihidro-5H-benzo[6,7]ciclohepta[1,2-c]piridazin-3-il)-N <sup>3</sup> -(4-(4-pirrolidin-1-ilpiperidinil)fenil)-1H-1,2,4-triazol-3,5-diamina	H			H	H	A
103	1-(6,7-dihidro-5H-benzo[6,7]ciclohepta[1,2-c]piridazin-3-il)-N <sup>3</sup> -(4-((4-pirrolidin-1-ilpiperidinil)metil)fenil)-1H-1,2,4-triazol-3,5-diamina	H			H	H	A
104	1-(6,7-dihidro-5H-benzo[6,7]ciclohepta[1,2-c]piridazin-3-il)-N <sup>3</sup> -(4-((4-ciclopentilpiperazinil)-metil)fenil)-1H-1,2,4-triazol-3,5-diamina	H			H	H	A
105	1-(6,7-dihidro-5H-benzo[6,7]ciclohepta[1,2-c]piridazin-3-il)-N <sup>3</sup> -(3-fluoro-4-(4-pirrolidin-1-ilpiperidinil)fenil)-1H-1,2,4-triazol-3,5-diamina	H			H	H	A
106	1-(6,7-dihidro-5H-benzo[6,7]ciclohepta[1,2-c]piridazin-3-il)-N <sup>3</sup> -(3-metil-4-(4-pirrolidin-1-ilpiperidinil)fenil)-1H-1,2,4-triazol-3,5-diamina	H			H	H	A
107	1-(6,7-dihidro-5H-benzo[6,7]ciclohepta[1,2-c]piridazin-3-il)-N <sup>3</sup> -(3-fluoro-4-(4-ciclopentilpiperazinil)-fenil)-1H-1,2,4-triazol-3,5-diamina	H			H	H	A
108	1-(6,7-dihidro-5H-benzo[6,7]ciclohepta[1,2-c]piridazin-3-il)-N <sup>3</sup> -(4-((4-isopropilpiperazinil)metil)-fenil)-1H-1,2,4-triazol-3,5-diamina	H			H	H	A

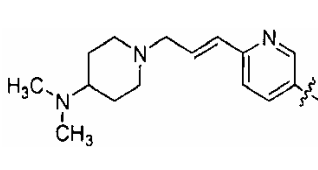
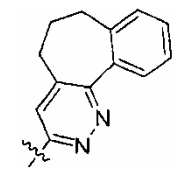
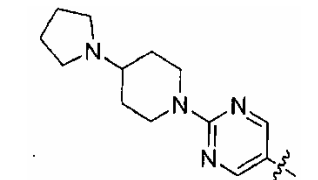
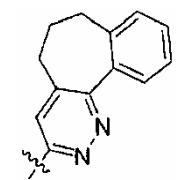
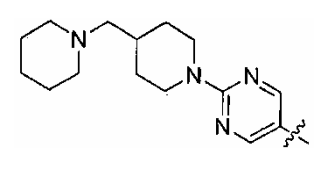
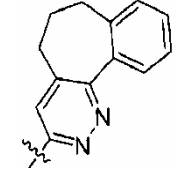
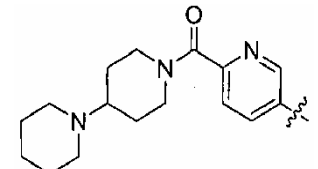
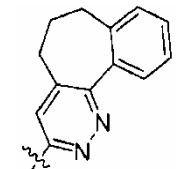
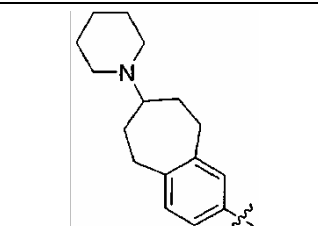
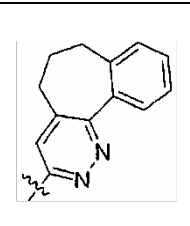
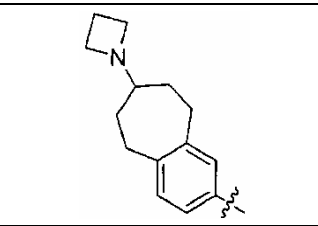
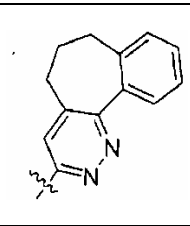
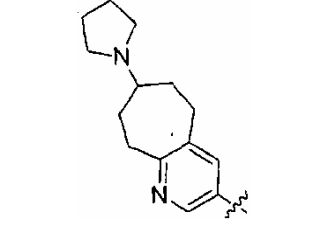
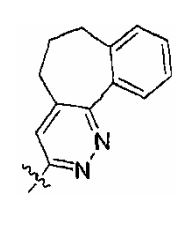
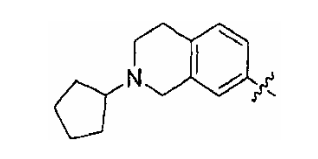
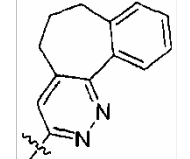
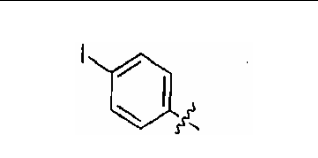
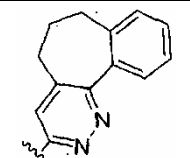


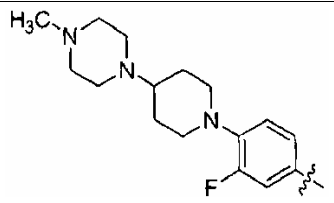
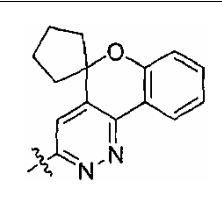
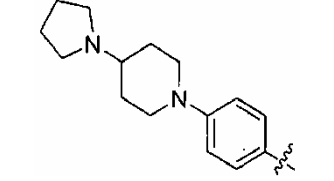
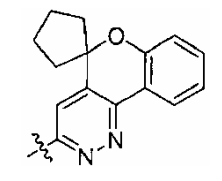
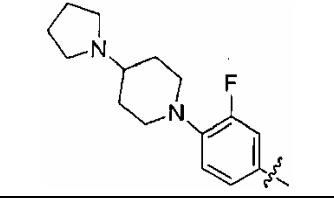
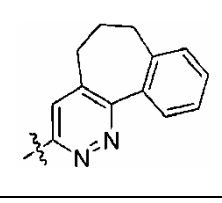
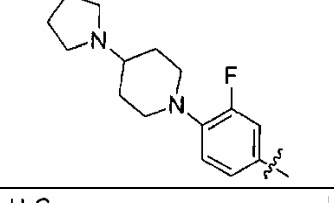
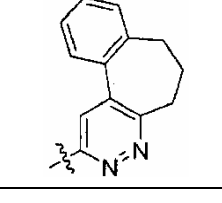
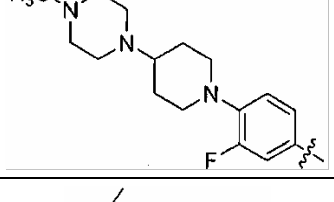
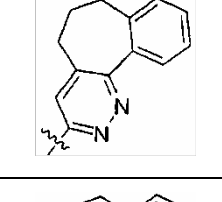
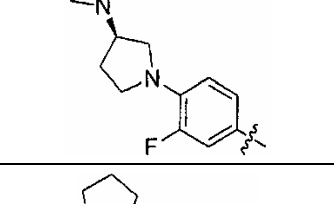
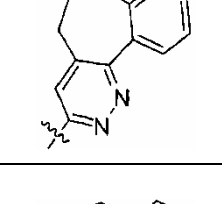
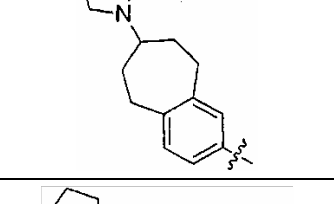
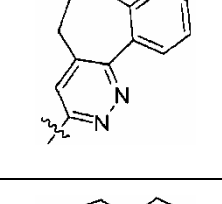
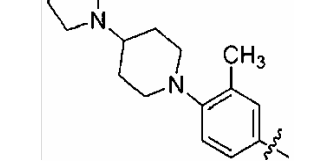
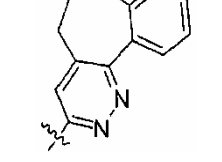
109	1-(6,7-dihidro-5H-benzo[6,7]ciclohepta[1,2-c]piridazin-3-il)-N <sup>3</sup> -(3-fluoro-4-(4-N-metilpiperidin-4-ilpiperazinil)fenil)-1H-1,2,4-triazol-3,5-diamina	H			H	H	A
110	1-(6,7-dihidro-5H-benzo[6,7]ciclohepta[1,2-c]piridazin-3-il)-N <sup>3</sup> -(3-fluoro-4-(7-metil-2,7-diazaespiro[4.4]nonan-2-il)fenil)-1H-1,2,4-triazol-3,5-diamina	H			H	H	A
111	1-(6,7-dihidro-5H-benzo[6,7]ciclohepta[1,2-c]piridazin-3-il)-N <sup>3</sup> -(3-fluoro-4-(N-isopropilpiperazin-1-il)fenil)-1H-1,2,4-triazol-3,5-diamina	H			H	H	A
113	1-(6,7-dihidro-5H-benzo[6,7]ciclohepta[1,2-c]piridazin-3-il)-N <sup>3</sup> -(3-fluoro-4-(3-pirrolidin-1-ilazetidil)fenil)-1H-1,2,4-triazol-3,5-diamina	H			H	H	A
114	1-(6,7-dihidro-5H-benzo[6,7]ciclohepta[1,2-c]piridazin-3-il)-N <sup>3</sup> -(3-metil-4-(4-(N-metilpiperazin-4-il)piperidin-1-il)fenil)-1H-1,2,4-triazol-3,5-diamina	H			H	H	A
115	1-(6,7-dihidro-5H-benzo[6,7]ciclohepta[1,2-c]piridazin-3-il)-N <sup>3</sup> -(3-fluoro-4-((S)-3-(pirrolidin-1-ilmetil)pirrolidinil)fenil)-1H-1,2,4-triazol-3,5-diamina	H			H	H	B
116	1-(6,7-dihidro-5H-benzo[2,3]oxepino[4,5-c]piridazin-3-il)-N <sup>3</sup> -(4-(4-pirrolidin-1-ilpiperidinil)fenil)-1H-1,2,4-triazol-3,5-diamina	H			H	H	B
117	1-(6,7-dihidro-5H-benzo[2,3]oxepino[4,5-c]piridazin-3-il)-N <sup>3</sup> -(3-fluoro-4-(4-pirrolidin-1-ilpiperidinil)fenil)-1H-1,2,4-triazol-3,5-diamina	H			H	H	A
118	1-(6,7-dihidro-5H-benzo[2,3]oxepino[4,5-c]piridazin-3-il)-N <sup>3</sup> -(2-(pirrolidin-1-ilmetil)benzo[d]oxazol-5-il)-1H-1,2,4-triazol-3,5-diamina	H			H	H	B

119	1-(6,7-dihidro-5H-benzo[2,3]tiépino[4,5-c]piridazin-3-il)-N <sup>3</sup> -(3-fluoro-4-(4-pirrolidin-1-il)piperidinil)fenil)-1H-1,2,4-triazol-3,5-diamina	H			H	H	A
120	1-(6,7-dihidro-5H-benzo[2,3]tiépino[4,5-c]piridazin-3-il)-N <sup>3</sup> -(4-(4-pirrolidin-1-il)piperidinil)fenil)-1H-1,2,4-triazol-3,5-diamina	H			H	H	A
121	1-(6,7-dihidro-5H-benzo[6,7]ciclohepta[1,2-c]piridazin-3-il)-N <sup>3</sup> -(4-(2-dimetilaminoetil)-(3,4-dihidro-2H-benzo[b][1,4]oxazin-7-il))-1H-1,2,4-triazol-3,5-diamina	H			H	H	A
122	1-(6,7-dihidro-5H-benzo[2,3]oxepino[4,5-c]piridazin-3-il)-N <sup>3</sup> -(4-(2-dimetilaminoetil)-(3,4-dihidro-2H-benzo[b][1,4]oxazin-7-il))-1H-1,2,4-triazol-3,5-diamina	H			H	H	A
123	1-(6,7-dihidro-5H-benzo[2,3]tiépino[4,5-c]piridazin-3-il)-N <sup>3</sup> -(3-fluoro-4-(isoindolin-2-il)fenil)-1H-1,2,4-triazol-3,5-diamina	H			H	H	D
124	1-(6,7-dihidro-5H-benzo[6,7]ciclohepta[1,2-c]piridazin-3-il)-N <sup>3</sup> -(3-fluoro-4-(4-(pirrolidinimetil)-piperidinil)fenil)-1H-1,2,4-triazol-3,5-diamina	H			H	H	A
125	1-(6,7-dihidro-5H-benzo[2,3]tiépino[4,5-c]piridazin-3-il)-N <sup>3</sup> -(3-fluoro-4-(4-(pirrolidinimetil)-piperidinil)fenil)-1H-1,2,4-triazol-3,5-diamina	H			H	H	A
126	1-(6,7-dihidro-5H-benzo[2,3]tiépino[4,5-c]piridazin-3-il)-N <sup>3</sup> -(3-fluoro-4-((4aR,8aS)-decahidroisoquinolin-2-il)fenil)-1H-1,2,4-triazol-3,5-diamina	H			H	H	D
127	1-(6,7-dihidro-5H-benzo[6,7]ciclohepta[1,2-c]piridazin-3-il)-N <sup>3</sup> -(3-fluoro-4-((4aR,8aS)-decahidroisoquinolin-2-il)fenil)-1H-1,2,4-triazol-3,5-diamina	H			H	H	B

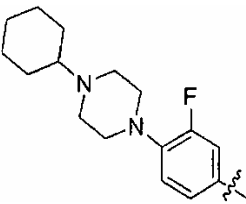
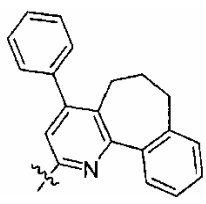
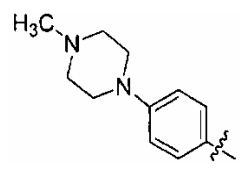
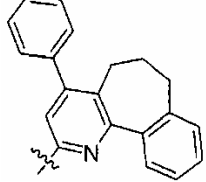
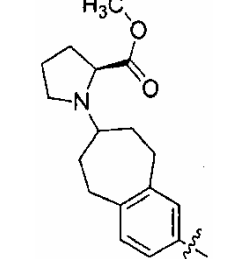
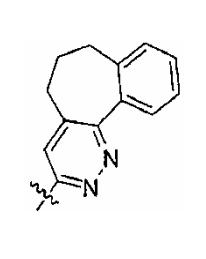
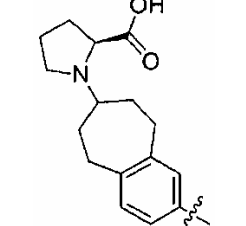
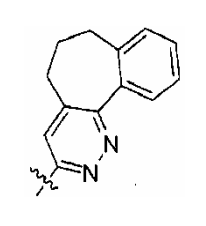
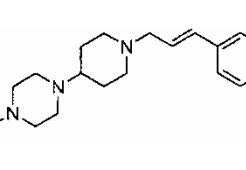
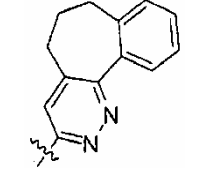
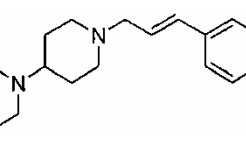
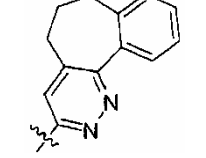
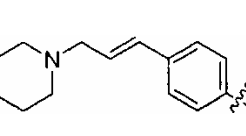
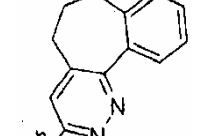
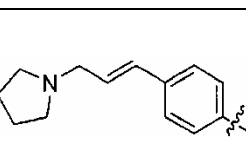
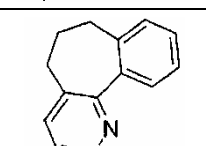
128	1-(6,7-dihidro-5H-benzo[6,7]ciclohepta[1,2-c]piridazin-3-il)-N <sup>3</sup> -(3-fluoro-4-(octahidro-1H-pirido[1,2-a]pirazin-2-il)fenil)-1H-1,2,4-triazol-3,5-diamina	H			H	H	B
129	1-(6,7-dihidro-5H-benzo[2,3]tiepino[4,5-c]piridazin-3-il)-N <sup>3</sup> -(3-fluoro-4-(octahidro-1H-pirido[1,2-a]pirazin-2-il)fenil)-1H-1,2,4-triazol-3,5-diamina	H			H	H	A
130	1-(6,7-dihidro-5H-benzo[6,7]ciclohepta[1,2-c]piridazin-3-il)-N <sup>3</sup> -(6-(2-dietilaminometil)pirrolidin-1-ilpiridin-3-il)-1H-1,2,4-triazol-3,5-diamina	H			H	H	B
131	1-(6,7-dihidro-5H-benzo[2,3]tiepino[4,5-c]piridazin-3-il)-N <sup>3</sup> -(2-(1-(4-(2-(dimetilamino)etil)piperazin-1-il)oxometil)benzo[b]tiofen-5-il)-1H-1,2,4-triazol-3,5-diamina	H			H	H	B
132	1-(6,7-dihidro-5H-benzo[6,7]ciclohepta[1,2-c]piridazin-3-il)-N <sup>3</sup> -(3-fluoro-4-(3-pirrolidin-1-il)pirrolidin-1-il)fenil)-1H-1,2,4-triazol-3,5-diamina	H			H	H	A
133	1-(6,7-dihidro-5H-benzo[6,7]ciclohepta[1,2-c]piridazin-3-il)-N <sup>3</sup> -(6-(3-dietilaminopirrolidin-1-il)piridin-3-il)-1H-1,2,4-triazol-3,5-diamina	H			H	H	A
134	1-(6,7-dihidro-5H-benzo[6,7]ciclohepta[1,2-c]piridazin-3-il)-N <sup>3</sup> -(3-fluoro-4-(4-(5-metiloctahidropirrol[3,4-c]pirrolil)piperidin-1-il)fenil)-1H-1,2,4-triazol-3,5-diamina	H			H	H	A
135	1-(6,7-dihidro-5H-benzo[6,7]ciclohepta[1,2-c]piridazin-3-il)-N <sup>3</sup> -(6-(3-(4-(N-metilpiperazin-4-il)piperidin-1-il)-(E)-propenil)piridin-3-il)-1H-1,2,4-triazol-3,5-diamina	H			H	H	A
136	1-(6,7-dihidro-5H-benzo[6,7]ciclohepta[1,2-c]piridazin-3-il)-N <sup>3</sup> -(6-(4-(pirrolidin-1-il)piperidin-1-il)-5-metilpiridin-3-il)-1H-1,2,4-triazol-3,5-diamina	H			H	H	A

137	1-(6,7-dihidro-5H-benzo[6,7]ciclohepta[1,2-c]piridazin-3-il)-N <sup>3</sup> -(3-fluoro-4-(octahidropirrolo[3,4-c]pirrolil)fenil)-1H-1,2,4-triazol-3,5-diamina	H			H	H	A
138	1-(6,7-dihidro-5H-benzo[6,7]ciclohepta[1,2-c]piridazin-3-il)-N <sup>3</sup> -(6-(3-piperidin-1-il-(E)-propenil)piridin-3-il)-1H-1,2,4-triazol-3,5-diamina	H			H	H	A
139	1-(6,7-dihidro-5H-benzo[6,7]ciclohepta[1,2-c]piridazin-3-il)-N <sup>3</sup> -(6-(ciclopentil-6,7,8,9-tetrahidro-5H-pirido[3,2-c]azepin-3-il)-1H-1,2,4-triazol-3,5-diamina	H			H	H	D
140	1-(6,7-dihidro-5H-benzo[6,7]ciclohepta[1,2-c]piridazin-3-il)-N <sup>3</sup> -(6-(4-(biciclo[2.2.1]heptan-2-il)-1,4-diazepan-1-il)piridin-3-il)-1H-1,2,4-triazol-3,5-diamina	H			H	H	A
141	1-(6,7-dihidro-5H-benzo[6,7]ciclohepta[1,2-c]piridazin-3-il)-N <sup>3</sup> -(6-(3-(4-(pirrolidin-1-il)piperidin-1-il)-(E)-propenil)piridin-3-il)-1H-1,2,4-triazol-3,5-diamina	H			H	H	B
142	1-(6,7-dihidro-5H-benzo[6,7]ciclohepta[1,2-c]piridazin-3-il)-N <sup>3</sup> -(6-(3-piperidin-1-il)-propanilpiridin-3-il)-1H-1,2,4-triazol-3,5-diamina	H			H	H	A
143	1-(6,7-dihidro-9-cloro-5H-benzo[6,7]ciclohepta[1,2-c]piridazin-3-il)-N <sup>3</sup> -(3-fluoro-4-(4-pirrolidin-1-il)piperidin-1-il)fenil)-1H-1,2,4-triazol-3,5-diamina	H			H	H	A
144	1-(6,7-dihidro-9-cloro-5H-benzo[6,7]ciclohepta[1,2-c]piridazin-3-il)-N <sup>3</sup> -(3-fluoro-4-(4-(N-metilpiperazin-1-il)piperidin-1-il)fenil)-1H-1,2,4-triazol-3,5-diamina	H			H	H	B
145	1-(6,7-dihidro-5H-benzo[6,7]ciclohepta[1,2-c]piridazin-3-il)-N <sup>3</sup> -(6-(3-(4-(piperidin-1-il)piperidin-1-il)-(E)-propenil)piridin-3-il)-1H-1,2,4-triazol-3,5-diamina	H			H	H	A

146	1-(6,7-dihidro-5H-benzo[6,7]ciclohepta[1,2-c]piridazin-3-il)-N <sup>3</sup> -(6-(3-(4-dimetilaminopiperidin-1-il)-(E)-propenil)piridin-3-il)-1H-1,2,4-triazol-3,5-diamina	H			H	H	A
147	1-(6,7-dihidro-5H-benzo[6,7]ciclohepta[1,2-c]piridazin-3-il)-N <sup>3</sup> -(2-(4-pirrolidin-1-il)pirimidin-5-il)-1H-1,2,4-triazol-3,5-diamina	H			H	H	A
148	1-(6,7-dihidro-5H-benzo[6,7]ciclohepta[1,2-c]piridazin-3-il)-N <sup>3</sup> -(2-(4-(piperidin-1-ilmetil)piperidin-1-il)pirimidin-5-il)-1H-1,2,4-triazol-3,5-diamina	H			H	H	B
149	1-(6,7-dihidro-5H-benzo[6,7]ciclohepta[1,2-c]piridazin-3-il)-N <sup>3</sup> -(6-((4-piperidin-1-il)piperidin-1-il)carbonil)piridin-3-il)-1H-1,2,4-triazol-3,5-diamina	H			H	H	B
150	1-(6,7-dihidro-5H-benzo[6,7]ciclohepta[1,2-c]piridazin-3-il)-N <sup>3</sup> -((7-piperidin-1-il)-6,7,8,9-tetrahidro-5H-benzo[7]anulen-2-il)-1H-1,2,4-triazol-3,5-diamina	H			H	H	A
151	1-(6,7-dihidro-5H-benzo[6,7]ciclohepta[1,2-c]piridazin-3-il)-N <sup>3</sup> -((7-azetidín-1-il)-6,7,8,9-tetrahidro-5H-benzo[7]anulen-2-il)-1H-1,2,4-triazol-3,5-diamina	H			H	H	A
152	1-(6,7-dihidro-5H-benzo[6,7]ciclohepta[1,2-c]piridazin-3-il)-N <sup>3</sup> -((7-pirrolidin-1-il)-6,7,8,9-tetrahidro-5H-ciclohepta[b]piridin-3-il)-1H-1,2,4-triazol-3,5-diamina	H			H	H	A
153	1-(6,7-dihidro-5H-benzo[6,7]ciclohepta[1,2-c]piridazin-3-il)-N <sup>3</sup> -(2-ciclopentil-1,2,3,4-tetrahidroisoquinolin-7-il)-1H-1,2,4-triazol-3,5-diamina	H			H	H	A
156	1-(6,7-dihidro-5H-benzo[6,7]ciclohepta[1,2-c]piridazin-3-il)-N <sup>3</sup> -(4-yodofenil)-1H-1,2,4-triazol-3,5-diamina	H			H	H	D

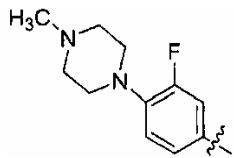
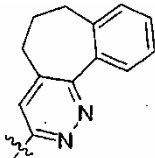
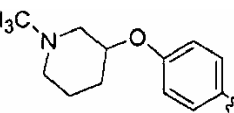
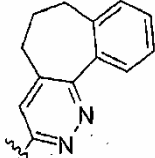
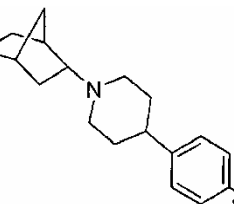
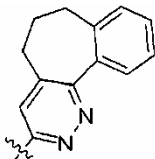
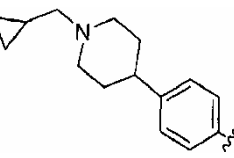
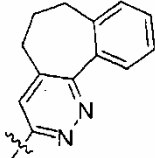
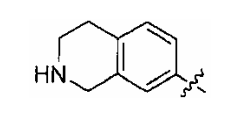
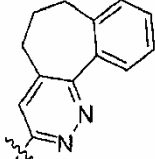
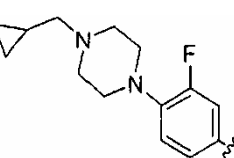
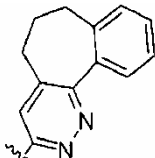
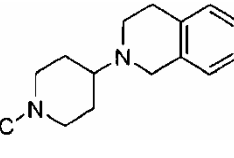
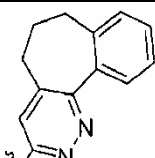
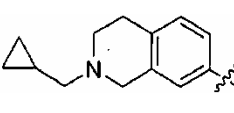
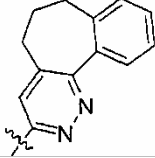
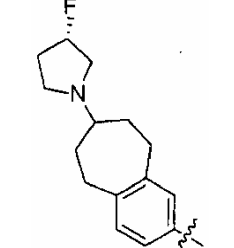
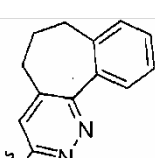
175	1-(espiro[cromeno[4,3-c]piridazin-5,1'-ciclopentano]-3-il)-N <sup>3</sup> -(3-fluoro-4-(4-(4-metilpiperazin-1-il)piperidin-1-il)fenil)-1H-1,2,4-triazol-3,5-diamina	H			H	H	C
176	1-(espiro[cromeno[4,3-c]piridazin-5,1'-ciclopentano]-3-il)-N <sup>3</sup> -(3-fluoro-4-(4-(pirrolidin-1-il)piperidin-1-il)fenil)-1H-1,2,4-triazol-3,5-diamina	H			H	H	B
177	1-(6,7-dihidro-5H-benzo[6,7]ciclohepta[1,2-c]piridazin-3-il)-N <sup>3</sup> -(3-fluoro-4-(4-pirrolidin-1-ilpiperidin-1-il)fenil)-1H-1,2,4-triazol-3,5-diamina	H			H	H	A
178	1-(6,7-dihidro-5H-benzo[6,7]ciclohepta[4,5-c]piridazin-2-il)-N <sup>3</sup> -(3-fluoro-4-(4-pirrolidin-1-ilpiperidin-1-il)fenil)-1H-1,2,4-triazol-3,5-diamina	H			H	H	A
179	1-(6,7-dihidro-5H-benzo[6,7]ciclohepta[1,2-c]piridazin-3-il)-N <sup>3</sup> -(3-fluoro-4-(4-(4-metilpiperazin-1-il)piperidin-1-il)fenil)-1H-1,2,4-triazol-3,5-diamina	H			H	H	A
180	1-(6,7-dihidro-5H-benzo[6,7]ciclohepta[1,2-c]piridazin-3-il)-N <sup>3</sup> -(3-fluoro-4-(3-(3R)-dimetilaminopirrolidin-1-il)fenil)-1H-1,2,4-triazol-3,5-diamina	H			H	H	A
181	1-(6,7-dihidro-5H-benzo[6,7]ciclohepta[1,2-c]piridazin-3-il)-N <sup>3</sup> -((7-pirrolidin-1-il)-6,7,8,9-tetrahidro-5H-benzo[7]anulen-2-il)-1H-1,2,4-triazol-3,5-diamina	H			H	H	A
182	1-(6,7-dihidro-5H-benzo[6,7]ciclohepta[4,5-c]piridazin-2-il)-N <sup>3</sup> -(3-metil-4-(4-pirrolidin-1-ilpiperidin-1-il)fenil)-1H-1,2,4-triazol-3,5-diamina	H			H	H	A

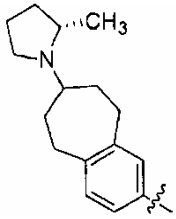
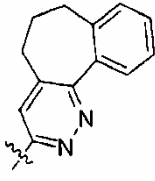
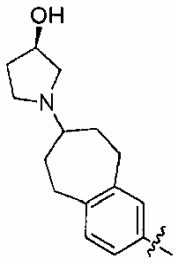
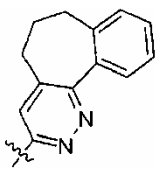
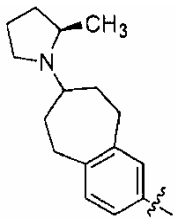
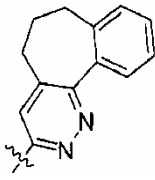
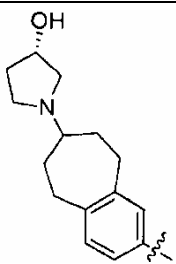
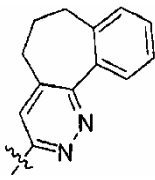
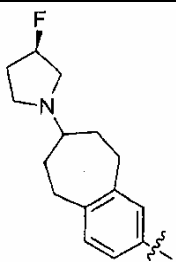
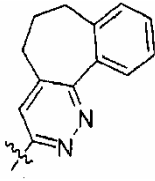
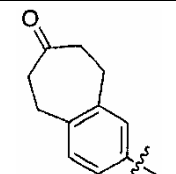
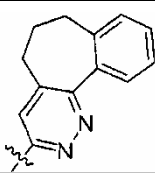
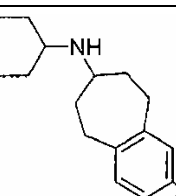
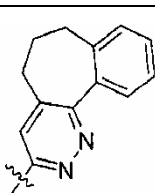
183	1-(6,7-dihidro-5H-benzo[6,7]ciclohepta[4,5-c]piridazin-2-il)-N <sup>3</sup> -(3-fluoro-4-(4-pirrolidin-1-il)piperidin-1-il)fenil)-1H-1,2,4-triazol-3,5-diamina	H			H	H	A
184	1-(6,7-dihidro-5H-benzo[6,7]ciclohepta[1,2-c]piridazin-3-il)-N <sup>3</sup> -((7-(R)pirrolidin-1-il)-6,7,8,9-tetrahidro-5H-benzo[7]anulen-2-il)-1H-1,2,4-triazol-3,5-diamina	H			H	H	A
185	1-(6,7-dihidro-5H-benzo[6,7]ciclohepta[1,2-c]piridazin-3-il)-N <sup>3</sup> -(7-dietilamino-6,7,8,9-tetrahidro-5H-benzo[7]anulen-2-il)-1H-1,2,4-triazol-3,5-diamina	H			H	H	A
186	1-(6,7-dihidro-5H-benzo[6,7]ciclohepta[1,2-c]piridazin-3-il)-N <sup>3</sup> -(7-ciclopentilamino-6,7,8,9-tetrahidro-5H-benzo[7]anulen-2-il)-1H-1,2,4-triazol-3,5-diamina	H			H	H	A
187	1-(6,7-dihidro-5H-benzo[6,7]ciclohepta[1,2-c]piridazin-3-il)-N <sup>3</sup> -(2-(4-ciclopropilmetilpiperazin-1-il)piridin-5-il)-1H-1,2,4-triazol-3,5-diamina	H			H	H	B
188	1-(6,7-dihidro-5H-benzo[6,7]ciclohepta[1,2-c]piridazin-3-il)-N <sup>3</sup> -((7-pirrolidin-1-il)-6,7,8,9-tetrahidro-5H-benzo[7]anulen-2-il)-1H-1,2,4-triazol-3,5-diamina	H			H	H	A
189	1-(6,7-dihidro-5H-benzo[6,7]ciclohepta[1,2-c]piridazin-3-il)-N <sup>3</sup> -(6-(pirrolidin-1-il)-5,6,7,8-tetrahidroquinolin-3-il)-1H-1,2,4-triazol-3,5-diamina	H			H	H	A
190	1-(6,7-dihidro-5H-benzo[6,7]ciclohepta[1,2-c]piridazin-3-il)-N <sup>3</sup> -(6-ciclopentil-5,6,7,8-tetrahidro-1,6-naftiridin-3-il)-1H-1,2,4-triazol-3,5-diamina	H			H	H	A
191	1-(6,7-dihidro-5H-benzo[6,7]ciclohepta[1,2-c]piridazin-3-il)-N <sup>3</sup> -((S)-7-(pirrolidin-1-il)-6,7,8,9-tetrahidro-5H-ciclohepta[b]piridin-3-il)-1H-1,2,4-triazol-3,5-diamina	H			H	H	A

192	1-(4-fenil-6,7-dihidro-5H-benzo[6,7]ciclohepta[1,2-b]piridin-2-il)-N <sup>3</sup> -(3-fluoro-4-(4-ciclohexilpiperazin-1-il)fenil)-1H-1,2,4-triazol-3,5-diamina	H			H	H	C
193	1-(4-fenil-6,7-dihidro-5H-benzo[6,7]ciclohepta[1,2-b]piridin-2-il)-N <sup>3</sup> -(4-(4-metilpiperazin-1-il)fenil)-1H-1,2,4-triazol-3,5-diamina	H			H	H	B
194	1-(6,7-dihidro-5H-benzo[6,7]ciclohepta[1,2-c]piridazin-3-il)-N <sup>3</sup> -((7-(2-(S)-metiloxicarbonil)pirrolidin-1-il)-6,7,8,9-tetrahidro-5H-benzo[7]anulen-2-il)-1H-1,2,4-triazol-3,5-diamina	H			H	H	A
195	1-(6,7-dihidro-5H-benzo[6,7]ciclohepta[1,2-c]piridazin-3-il)-N <sup>3</sup> -((7-(2-(S)-carboxi)pirrolidin-1-il)-6,7,8,9-tetrahidro-5H-benzo[7]anulen-2-il)-1H-1,2,4-triazol-3,5-diamina	H			H	H	B
196	1-(6,7-dihidro-5H-benzo[6,7]ciclohepta[1,2-c]piridazin-3-il)-N <sup>3</sup> -(4-(4-(4-metilpiperazin-1-il)piperidin-1-ilprop-1-enil)fenil)-1H-1,2,4-triazol-3,5-diamina	H			H	H	A
197	1-(6,7-dihidro-5H-benzo[6,7]ciclohepta[1,2-c]piridazin-3-il)-N <sup>3</sup> -(4-(4-(piperidin-1-il)piperidin-1-ilprop-1-enil)fenil)-1H-1,2,4-triazol-3,5-diamina	H			H	H	B
198	1-(6,7-dihidro-5H-benzo[6,7]ciclohepta[1,2-c]piridazin-3-il)-N <sup>3</sup> -(4-(piperidin-1-ilprop-1-enil)fenil)-1H-1,2,4-triazol-3,5-diamina	H			H	H	A
199	1-(6,7-dihidro-5H-benzo[6,7]ciclohepta[1,2-c]piridazin-3-il)-N <sup>3</sup> -(4-(pirrolidin-1-ilprop-1-enil)fenil)-1H-1,2,4-triazol-3,5-diamina	H			H	H	A

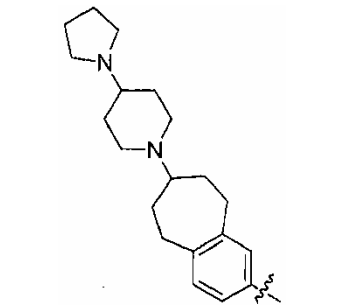
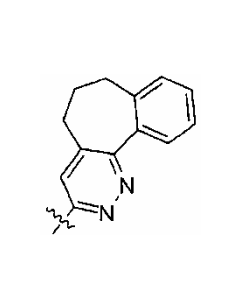
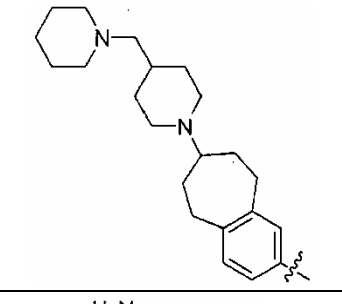
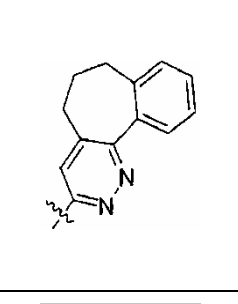
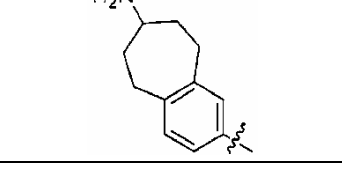
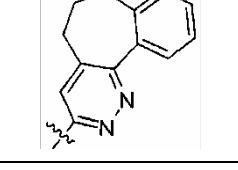
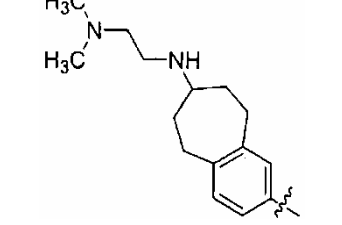
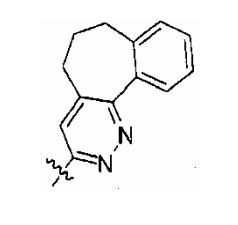
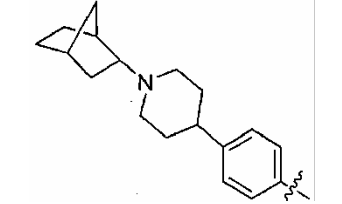
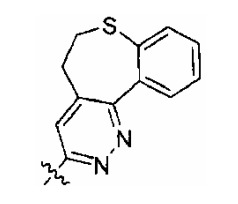
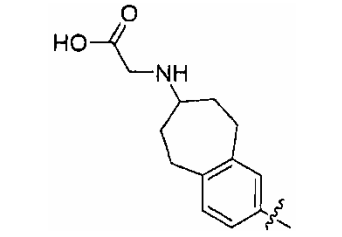
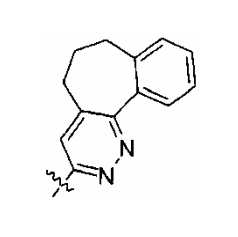
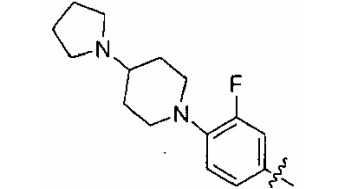
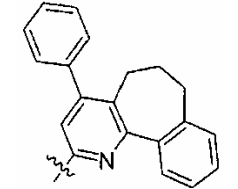


200	1-(6,7-dihidro-5H-benzo[6,7]ciclohepta[1,2-c]piridazin-3-il)-N <sup>3</sup> -(4-(3-dimetilaminopirrolidin-1-ilprop-1-enil)fenil)-1H-1,2,4-triazol-3,5-diamina	H			H	H	A
201	1-(6,7-dihidro-5H-benzo[6,7]ciclohepta[1,2-c]piridazin-3-il)-N <sup>3</sup> -(4-(3-dietilaminopirrolidin-1-ilprop-1-enil)fenil)-1H-1,2,4-triazol-3,5-diamina	H			H	H	A
202	1-(6,7-dihidro-5H-benzo[6,7]ciclohepta[1,2-c]piridazin-3-il)-N <sup>3</sup> -(2-(3-(S)-metil-4-ciclopropilmetilpiperazin-1-il)piridin-5-il)-1H-1,2,4-triazol-3,5-diamina	H			H	H	A
203	1-(6,7-dihidro-5H-benzo[6,7]ciclohepta[1,2-c]piridazin-3-il)-N <sup>3</sup> -(4-(4-pirrolidin-1-ilpiperidin-1-ilprop-1-enil)fenil)-1H-1,2,4-triazol-3,5-diamina	H			H	H	A
204	1-(6,7-dihidro-5H-benzo[6,7]ciclohepta[1,2-c]piridazin-3-il)-N <sup>3</sup> -(4-(4-metilpiperazin-1-ilprop-1-enil)fenil)-1H-1,2,4-triazol-3,5-diamina	H			H	H	A
205	1-(6,7-dihidro-5H-benzo[6,7]ciclohepta[1,2-c]piridazin-3-il)-N <sup>3</sup> -(4-(4-isopropilpiperazin-1-ilprop-1-enil)fenil)-1H-1,2,4-triazol-3,5-diamina	H			H	H	A
206	1-(6,7-dihidro-5H-benzo[6,7]ciclohepta[1,2-c]piridazin-3-il)-N <sup>3</sup> -(4-(4-ciclopentilpiperazin-1-ilprop-1-enil)fenil)-1H-1,2,4-triazol-3,5-diamina	H			H	H	A
207	1-(6,7-dihidro-5H-benzo[6,7]ciclohepta[1,2-c]piridazin-3-il)-N <sup>3</sup> -(4-(morfolin-4-ilprop-1-enil)fenil)-1H-1,2,4-triazol-3,5-diamina	H			H	H	A
208	1-(6,7-dihidro-5H-benzo[6,7]ciclohepta[1,2-c]piridazin-3-il)-N <sup>3</sup> -(8-dietilaminoetil-9-hidroxi-6,7,8,9-tetrahidro-5H-benzo[7]anulen-2-il)-1H-1,2,4-triazol-3,5-diamina	H			H	H	B

209	1-(6,7-dihidro-5H-benzo[6,7]ciclohepta[1,2-c]piridazin-3-il)-N <sup>3</sup> -(3-fluoro-4-(4-metilpiperazin-1-il)fenil)-1H-1,2,4-triazol-3,5-diamina	H			H	H	A
210	1-(6,7-dihidro-5H-benzo[6,7]ciclohepta[1,2-c]piridazin-3-il)-N <sup>3</sup> -(4-(1-metilpiperidin-3-il-oxi)fenil)-1H-1,2,4-triazol-3,5-diamina	H			H	H	A
211	1-(6,7-dihidro-5H-benzo[6,7]ciclohepta[1,2-c]piridazin-3-il)-N <sup>3</sup> -(4-(1-biciclo[2.2.1]heptan-2-il)-piperidin-4-ilfenil)-1H-1,2,4-triazol-3,5-diamina	H			H	H	D
212	1-(6,7-dihidro-5H-benzo[6,7]ciclohepta[1,2-c]piridazin-3-il)-N <sup>3</sup> -(4-(1-ciclopropilmetilpiperidin-4-il)fenil)-1H-1,2,4-triazol-3,5-diamina	H			H	H	A
213	1-(6,7-dihidro-5H-benzo[6,7]ciclohepta[1,2-c]piridazin-3-il)-N <sup>3</sup> -(1,2,3,4-tetrahidroquinolin-7-il)-1H-1,2,4-triazol-3,5-diamina	H			H	H	A
214	1-(6,7-dihidro-5H-benzo[6,7]ciclohepta[1,2-c]piridazin-3-il)-N <sup>3</sup> -(3-fluoro-4-(4-ciclopropilmetilpiperazin-1-il)fenil)-1H-1,2,4-triazol-3,5-diamina	H			H	H	A
215	1-(6,7-dihidro-5H-benzo[6,7]ciclohepta[1,2-c]piridazin-3-il)-N <sup>3</sup> -(2-(1-metilpiperidin-4-il)-1,2,3,4-tetrahidroisoquinolin-7-il)-1H-1,2,4-triazol-3,5-diamina	H			H	H	A
216	1-(6,7-dihidro-5H-benzo[6,7]ciclohepta[1,2-c]piridazin-3-il)-N <sup>3</sup> -(2-(ciclopropilmetil)-1,2,3,4-tetrahidroisoquinolin-7-il)-1H-1,2,4-triazol-3,5-diamina	H			H	H	A
217	1-(6,7-dihidro-5H-benzo[6,7]ciclohepta[1,2-c]piridazin-3-il)-N <sup>3</sup> -(7-(3-(S)-fluoropirrolidin-1-il)-6,7,8,9-tetrahidro-5H-benzo[7]anulen-2-il)-1H-1,2,4-triazol-3,5-diamina	H			H	H	A

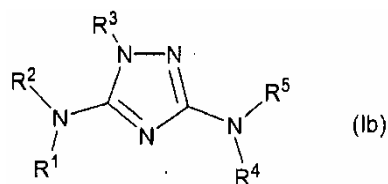
218	1-(6,7-dihidro-5H-benzo[6,7]ciclohepta[1,2-c]piridazin-3-il)-N <sup>3</sup> -(7-(2-(S)-metilpirrolidin-1-il)-6,7,8,9-tetrahidro-5H-benzo[7]anulen-2-il)-1H-1,2,4-triazol-3,5-diamina	H			H	H	A
219	1-(6,7-dihidro-5H-benzo[6,7]ciclohepta[1,2-c]piridazin-3-il)-N <sup>3</sup> -(7-(3-(R)-hidroxipirrolidin-1-il)-6,7,8,9-tetrahidro-5H-benzo[7]anulen-2-il)-1H-1,2,4-triazol-3,5-diamina	H			H	H	A
220	1-(6,7-dihidro-5H-benzo[6,7]ciclohepta[1,2-c]piridazin-3-il)-N <sup>3</sup> -(7-(2-(R)-metilpirrolidin-1-il)-6,7,8,9-tetrahidro-5H-benzo[7]anulen-2-il)-1H-1,2,4-triazol-3,5-diamina	H			H	H	A
221	1-(6,7-dihidro-5H-benzo[6,7]ciclohepta[1,2-c]piridazin-3-il)-N <sup>3</sup> -(7-(3-(S)-hidroxipirrolidin-1-il)-6,7,8,9-tetrahidro-5H-benzo[7]anulen-2-il)-1H-1,2,4-triazol-3,5-diamina	H			H	H	A
222	1-(6,7-dihidro-5H-benzo[6,7]ciclohepta[1,2-c]piridazin-3-il)-N <sup>3</sup> -(7-(3-(R)-fluoropirrolidin-1-il)-6,7,8,9-tetrahidro-5H-benzo[7]anulen-2-il)-1H-1,2,4-triazol-3,5-diamina	H			H	H	A
223	1-(6,7-dihidro-5H-benzo[6,7]ciclohepta[1,2-c]piridazin-3-il)-N <sup>3</sup> -(7-oxo-6,7,8,9-tetrahidro-5H-benzo[7]anulen-2-il)-1H-1,2,4-triazol-3,5-diamina	H			H	H	A
224	1-(6,7-dihidro-5H-benzo[6,7]ciclohepta[1,2-c]piridazin-3-il)-N <sup>3</sup> -(7-ciclohexilamino-6,7,8,9-tetrahidro-5H-benzo[7]anulen-2-il)-1H-1,2,4-triazol-3,5-diamina	H			H	H	A

225	1-(6,7-dihidro-5H-benzo[6,7]ciclohepta[1,2-c]piridazin-3-il)-N <sup>3</sup> -(7-ciclopropilamino-6,7,8,9-tetrahidro-5H-benzo[7]anulen-2-il)-1H-1,2,4-triazol-3,5-diamina	H			H	H	A
226	1-(6,7-dihidro-5H-benzo[6,7]ciclohepta[1,2-c]piridazin-3-il)-N <sup>3</sup> -(7-hidroxi-6,7,8,9-tetrahidro-5H-benzo[7]anulen-2-il)-1H-1,2,4-triazol-3,5-diamina	H			H	H	A
227	1-(6,7-dihidro-5H-benzo[6,7]ciclohepta[1,2-c]piridazin-3-il)-N <sup>3</sup> -(7-(4-metilpiperazin-1-il)-6,7,8,9-tetrahidro-5H-benzo[7]anulen-2-il)-1H-1,2,4-triazol-3,5-diamina	H			H	H	A
228	1-(6,7-dihidro-5H-benzo[6,7]ciclohepta[1,2-c]piridazin-3-il)-N <sup>3</sup> -(7-(tetrahidrofuran-2-ilmetil)amino-6,7,8,9-tetrahidro-5H-benzo[7]anulen-2-il)-1H-1,2,4-triazol-3,5-diamina	H			H	H	A
229	1-(6,7-dihidro-5H-benzo[6,7]ciclohepta[1,2-c]piridazin-3-il)-N <sup>3</sup> -(7-ciclobutilamino-6,7,8,9-tetrahidro-5H-benzo[7]anulen-2-il)-1H-1,2,4-triazol-3,5-diamina	H			H	H	A
230	1-(6,7-dihidro-5H-benzo[6,7]ciclohepta[1,2-c]piridazin-3-il)-N <sup>3</sup> -(7-(ciclopropilmetil)amino-6,7,8,9-tetrahidro-5H-benzo[7]anulen-2-il)-1H-1,2,4-triazol-3,5-diamina	H			H	H	A
231	1-(6,7-dihidro-5H-benzo[6,7]ciclohepta[1,2-c]piridazin-3-il)-N <sup>3</sup> -(7-(2-(dietilamino)etil)metil-amino-6,7,8,9-tetrahidro-5H-benzo[7]anulen-2-il)-1H-1,2,4-triazol-3,5-diamina	H			H	H	A

232	1-(6,7-dihidro-5H-benzo[6,7]ciclohepta[1,2-c]piridazin-3-il)-N <sup>3</sup> -(7-(4-pirrolidin-1-il)piperidin-1-il)-6,7,8,9-tetrahidro-5H-benzo[7]anulen-2-il)-1H-1,2,4-triazol-3,5-diamina	H			H	H	A
233	1-(6,7-dihidro-5H-benzo[6,7]ciclohepta[1,2-c]piridazin-3-il)-N <sup>3</sup> -(7-(4-(piperidin-1-ilmetil)piperidin-1-il)-6,7,8,9-tetrahidro-5H-benzo[7]anulen-2-il)-1H-1,2,4-triazol-3,5-diamina	H			H	H	A
234	1-(6,7-dihidro-5H-benzo[6,7]ciclohepta[1,2-c]piridazin-3-il)-N <sup>3</sup> -(7-amino-6,7,8,9-tetrahidro-5H-benzo[7]anulen-2-il)-1H-1,2,4-triazol-3,5-diamina	H			H	H	A
235	1-(6,7-dihidro-5H-benzo[6,7]ciclohepta[1,2-c]piridazin-3-il)-N <sup>3</sup> -(7-(2-(dimetilamino)etil)amino-6,7,8,9-tetrahidro-5H-benzo[7]anulen-2-il)-1H-1,2,4-triazol-3,5-diamina	H			H	H	A
236	1-(6,7-dihidro-5H-benzo[2,3]tiepino[4,5-c]piridazin-3-il)-N <sup>3</sup> -(4-(1-biciclo[2.2.1]heptan-2-il)-piperidin-4-ilfenil)-1H-1,2,4-triazol-3,5-diamina	H			H	H	A
237	1-(6,7-dihidro-5H-benzo[6,7]ciclohepta[1,2-c]piridazin-3-il)-N <sup>3</sup> -(7-(carboximetil)amino-6,7,8,9-tetrahidro-5H-benzo[7]anulen-2-il)-1H-1,2,4-triazol-3,5-diamina	H			H	H	D
238	1-(4-fenil-6,7-dihidro-5H-benzo[6,7]ciclohepta[1,2-b]piridin-2-il)-N <sup>3</sup> -(3-fluoro-4-(4-pirrolidin-1-ilpiperidin-1-il)fenil)-1H-1,2,4-triazol-3,5-diamina	H			H	H	B

239	1-(6,7-dimetoxi-quinazolin-4-il)-N <sup>3</sup> -(5,7,8,9-tetrahydroespiro[ciclohepta[b]piridin-6,2'-[1,3]dioxolano]-3-il)-1H-1,2,4-triazol-3,5-diamina	H			H	H	B
240	1-(2-cloro-7-metiltieno[3,2-d]pirimidin-4-il)-N <sup>3</sup> -(5,7,8,9-tetrahydroespiro[ciclohepta[b]piridin-6,2'-[1,3]dioxolano]-3-il)-1H-1,2,4-triazol-3,5-diamina	H			H	H	A
241	1-(2-cloro-7-metiltieno[3,2-d]pirimidin-4-il)-N <sup>3</sup> -(5,6,8,9-tetrahydroespiro[ciclohepta[b]piridin-7,2'-[1,3]dioxolano]-3-il)-1H-1,2,4-triazol-3,5-diamina	H			H	H	A
246	1-(2-cloro-7-metiltieno[3,2-d]pirimidin-4-il)-N <sup>3</sup> -(5',5'-dimetil-6,8,9,10-tetrahydro-5H-espiro[cicloocta[b]piridin-7,2'-[1,3]dioxan]-3-il)-1H-1,2,4-triazol-3,5-diamina	H			H	H	A
247	1-(6,7-dihidro-5H-benzo[6,7]ciclohepta[1,2-c]piridazin-3-il)-N <sup>5</sup> -(5',5'-dimetil-6,8,9,10-tetrahydro-5H-espiro[cicloocta[b]piridin-7,2'-[1,3]dioxan]-3-il)-1H-1,2,4-triazol-3,5-diamina	H			H	H	D

Tabla 2



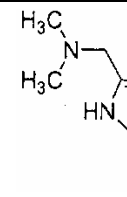
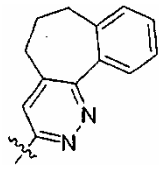
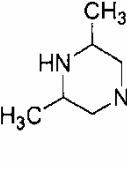
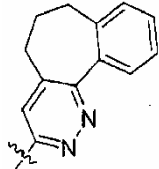
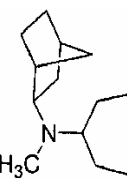
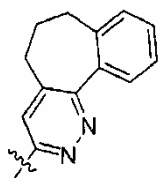
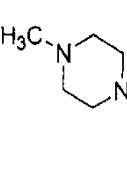
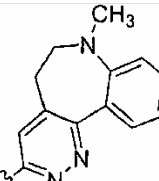
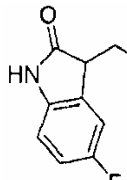
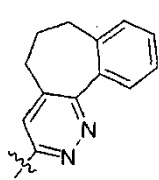
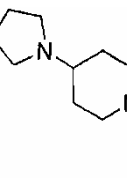
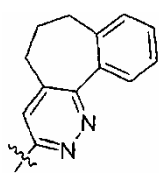
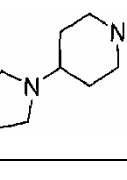
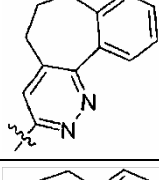
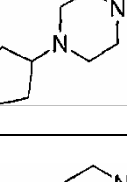
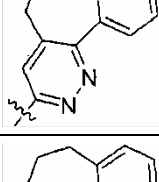
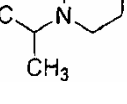
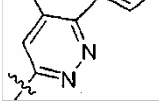
Actividad a Cl<sub>50</sub>: A = <1 μM

B = de 1 a 10 μM

C = > de 10 a 20 μM

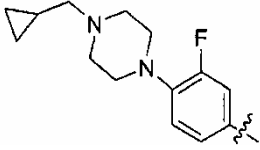
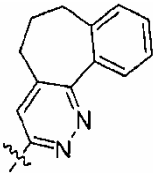
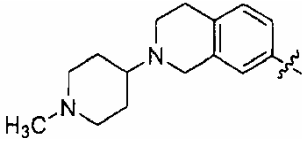
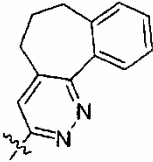
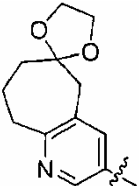
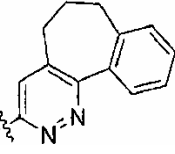
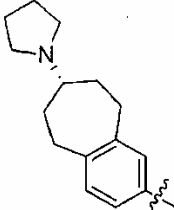
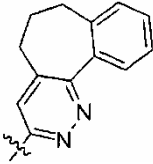
D = >20 μM

Comp. n.º	Nombre del compuesto	R <sup>1</sup>	R <sup>2</sup>	R <sup>3</sup>	R <sup>4</sup>	R <sup>5</sup>	Cl <sub>50</sub>
157	1-(6,7-dihidro-5H-benzo[6,7]ciclohepta[1,2-c]piridazin-3-il)-N <sup>5</sup> -(3-fluoro-4-(4-(indolin-2-on-1-il)piperidin-1-il)fenil)-1H-1,2,4-triazol-3,5-diamina	H			H	H	D
158	1-(6,7-dihidro-5H-benzo[6,7]ciclohepta[1,2-c]piridazin-3-il)-N <sup>5</sup> -(3-fluoro-4-(4-(morfolin-4-il)piperidin-1-il)fenil)-1H-1,2,4-triazol-3,5-diamina	H			H	H	D

159	1-(6,7-dihidro-5H-benzo[6,7]ciclohepta[1,2-c]piridazin-3-il)-N <sup>5</sup> -(2-((dimetilamino)metil)-1H-benzo[d]imidazol-5-il)-1H-1,2,4-triazol-3,5-diamina	H			H	H	D
160	1-(6,7-dihidro-5H-benzo[6,7]ciclohepta[1,2-c]piridazin-3-il)-N <sup>5</sup> -(4-(3,5-dimetilpiperazin-1-il)fenil)-1H-1,2,4-triazol-3,5-diamina	H			H	H	A
161	1-(6,7-dihidro-5H-benzo[6,7]ciclohepta[1,2-c]piridazin-3-il)-N <sup>5</sup> -(7-((biciclo[2.2.1]heptan-2-il)(metil)amino)-6,7,8,9-tetrahidro-5H-benzo[7]anulen-2-il)-1H-1,2,4-triazol-3,5-diamina	H			H	H	B
162	1-(7-metil-6,7-dihidro-5H-benzo[2,3]azepino[4,5-c]piridazin-3-il)-N <sup>5</sup> -(4-(N-metilpiperazin-1-il)fenil)-1H-1,2,4-triazol-3,5-diamina	H			H	H	D
163	1-(6,7-dihidro-5H-benzo[6,7]ciclohepta[1,2-c]piridazin-3-il)-N <sup>5</sup> -(4-((5-fluoroindolin-2-on-3-il)metil)fenil)-1H-1,2,4-triazol-3,5-diamina	H			H	H	D
164	1-(6,7-dihidro-5H-benzo[6,7]ciclohepta[1,2-c]piridazin-3-il)-N <sup>5</sup> -(4-(4-pirrolidin-1-ilpiperidinil)fenil)-1H-1,2,4-triazol-3,5-diamina	H			H	H	B
165	1-(6,7-dihidro-5H-benzo[6,7]ciclohepta[1,2-c]piridazin-3-il)-N <sup>5</sup> -(4-((4-pirrolidin-1-ilpiperidinil)metil)fenil)-1H-1,2,4-triazol-3,5-diamina	H			H	H	A
166	1-(6,7-dihidro-5H-benzo[6,7]ciclohepta[1,2-c]piridazin-3-il)-N <sup>5</sup> -(4-((4-ciclopentilpiperazinil)-metil)fenil)-1H-1,2,4-triazol-3,5-diamina	H			H	H	B
167	1-(6,7-dihidro-5H-benzo[6,7]ciclohepta[1,2-c]piridazin-3-il)-N <sup>5</sup> -(4-((4-isopropilpiperazinil)metil)-fenil)-1H-1,2,4-triazol-3,5-diamina	H			H	H	B

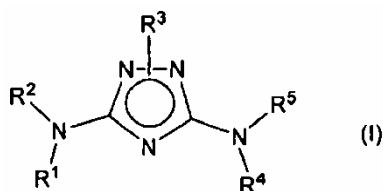
168	1-(6,7-dihidro-5H-benzo[6,7]ciclohepta[1,2-c]piridazin-3-il)-N <sup>5</sup> -(3-fluoro-4-(4-N-metilpiperid-4-ilpiperazinil)fenil)-1H-1,2,4-triazol-3,5-diamina	H			H	H	B
169	1-(6,7-dihidro-5H-benzo[6,7]ciclohepta[1,2-c]piridazin-3-il)-N <sup>5</sup> -(3-fluoro-4-(7-metil-2,7-diazaespiro[4.4]nonan-2-il)fenil)-1H-1,2,4-triazol-3,5-diamina	H			H	H	B
170	1-(6,7-dihidro-5H-benzo[6,7]ciclohepta[1,2-c]piridazin-3-il)-N <sup>5</sup> -(3-fluoro-4-(3-pirrolidin-1-ilazetidini)fenil)-1H-1,2,4-triazol-3,5-diamina	H			H	H	B
171	1-(6,7-dihidro-5H-benzo[6,7]ciclohepta[1,2-c]piridazin-3-il)-N <sup>5</sup> -(3-metil-4-(4-(N-metilpiperazin-4-il)piperidin-1-il)fenil)-1H-1,2,4-triazol-3,5-diamina	H			H	H	D
172	1-(6,7-dihidro-5H-benzo[2,3]tiapino[4,5-c]piridazin-3-il)-N <sup>5</sup> -(4-(4-pirrolidin-1-ilpiperidinil)fenil)-1H-1,2,4-triazol-3,5-diamina	H			H	H	D
173	1-(6,7-dihidro-5H-benzo[6,7]ciclohepta[1,2-c]piridazin-3-il)-N <sup>5</sup> -(6-(4-(pirrolidin-1-il)piperidin-1-il)-5-metilpiridin-3-il)-1H-1,2,4-triazol-3,5-diamina	H			H	H	B
174	1-(6,7-dihidro-5H-benzo[6,7]ciclohepta[1,2-c]piridazin-3-il)-N <sup>5</sup> -(3-fluoro-4-(3-pirrolidin-1-il)pirrolidin-1-il)fenil)-1H-1,2,4-triazol-3,5-diamina	H			H	H	B
242	1-(6,7-dihidro-5H-benzo[6,7]ciclohepta[1,2-c]piridazin-3-il)-N <sup>5</sup> -(3-fluoro-4-(4-metilpiperazin-1-il)fenil)-1H-1,2,4-triazol-3,5-diamina	H			H	H	B
243	1-(6,7-dihidro-5H-benzo[6,7]ciclohepta[1,2-c]piridazin-3-il)-N <sup>5</sup> -(1,2,3,4-tetrahidroisocuinolin-7-il)-1H-1,2,4-triazol-3,5-diamina	H			H	H	B



244	1-(6,7-dihidro-5H-benzo[6,7]ciclohepta[1,2-c]piridazin-3-il)-N <sup>5</sup> -(3-fluoro-4-(4-ciclopropilmetilpiperazin-1-il)fenil)-1H-1,2,4-triazol-3,5-diamina	H			H	H	A
245	1-(6,7-dihidro-5H-benzo[6,7]ciclohepta[1,2-c]piridazin-3-il)-N <sup>5</sup> -(2-(1-metilpiperidin-4-il)-1,2,3,4-tetrahidroisoquinolin-7-il)-1H-1,2,4-triazol-3,5-diamina	H			H	H	B
248	1-(6,7-dihidro-5H-benzo[6,7]ciclohepta[1,2-c]piridazin-3-il)-N <sup>5</sup> -(5,7,8,9-tetrahidroespiro[ciclohepta[b]piridin-6,2'[1,3]dioxolano]-3-il)-1H-1,2,4-triazol-3,5-diamina	H			H	H	D
249	1-(6,7-dihidro-5H-benzo[6,7]ciclohepta[1,2-c]piridazin-3-il)-N <sup>5</sup> -(7-(S)-pirrolidin-1-il-6,7,8,9-tetrahidro-5H-benzo[7]anulen-2-il)-1H-1,2,4-triazol-3,5-diamina	H			H	H	A

## REIVINDICACIONES

1. Compuesto de fórmula (I):



en la que:

$R^1$ ,  $R^4$  y  $R^5$  se seleccionan cada uno independientemente del grupo que consiste en hidrógeno, alquilo, arilo, aralquilo,  $-C(O)R^8$ ,  $-C(O)N(R^6)R^7$  y  $-C(=NR^6)N(R^6)R^7$ ;

$R^2$  y  $R^3$  son cada uno independientemente un heteroarilo policíclico que contiene más de 14 átomos de anillo opcionalmente sustituido con uno o más sustituyentes seleccionados del grupo que consiste en oxo, tioxo, ciano, nitro, halo, haloalquilo, alquilo, cicloalquilo opcionalmente sustituido, cicloalquilalquilo opcionalmente sustituido, arilo opcionalmente sustituido, aralquilo opcionalmente sustituido, heteroarilo opcionalmente sustituido, heterocicilo opcionalmente sustituido,  $-R^9-OR^8$ ,  $-R^9-O-R^{10}-OR^8$ ,  $-R^9-O-R^{10}-O-R^{10}-OR^8$ ,  $-R^9-O-R^{10}-CN$ ,  $-R^9-O-R^{10}-C(O)OR^8$ ,  $-R^9-O-R^{10}-C(O)N(R^6)R^7$ ,  $-R^9-O-R^{10}-S(O)_pR^8$  (en el que p es 0, 1 ó 2),  $-R^9-O-R^{10}-N(R^6)R^7$ ,  $-R^9-O-R^{10}-C(NR^{11})N(R^{11})H$ ,  $-R^9-OC(O)-R^8$ ,  $-R^9-N(R^6)R^7$ ,  $-R^9-C(O)R^8$ ,  $-R^9-C(O)OR^8$ ,  $-R^9-C(O)N(R^6)R^7$ ,  $-R^9-N(R^6)C(O)OR^8$ ,  $-R^9-N(R^6)C(O)R^8$ ,  $-R^9-N(R^6)S(O)_tR^8$  (en el que t es 1 ó 2),  $-R^9-S(O)_tOR^8$  (en el que t es 1 ó 2),  $-R^9-S(O)_pR^8$  (en el que p es 0, 1 ó 2) y  $-R^9-S(O)_tN(R^6)R^7$  (en el que t es 1 ó 2);

o  $R^2$  es un heteroarilo policíclico que contiene más de 14 átomos de anillo tal como se describió anteriormente y  $R^3$  se selecciona del grupo que consiste en arilo y heteroarilo, en los que el arilo y el heteroarilo están cada uno opcionalmente sustituidos independientemente con uno o más sustituyentes seleccionados del grupo que consiste en alquilo, alqueno, alquino, halo, haloalquilo, haloalqueno, haloalquino, oxo, tioxo, ciano, nitro, arilo opcionalmente sustituido, aralquilo opcionalmente sustituido, aralqueno opcionalmente sustituido, aralquino opcionalmente sustituido, cicloalquilo opcionalmente sustituido, cicloalquilalquilo opcionalmente sustituido, cicloalquilalqueno opcionalmente sustituido, cicloalquilalquino opcionalmente sustituido, heterocicilo opcionalmente sustituido, heterocicilalquilo opcionalmente sustituido, heterocicilalqueno opcionalmente sustituido, heterocicilalquino opcionalmente sustituido, heteroarilalqueno opcionalmente sustituido, heteroarilalquino opcionalmente sustituido,  $-R^{13}-OR^{12}$ ,  $-R^{13}-OC(O)-R^{12}$ ,  $-R^{13}-O-R^{14}-N(R^{12})_2$ ,  $-R^{13}-N(R^{12})-R^{14}-N(R^{12})_2$ ,  $-R^{13}-N(R^{12})-R^{14}-N(R^{12})_2$ ,  $-R^{13}-N(R^{12})_2$ ,  $-R^{13}-C(O)R^{12}$ ,  $-R^{13}-C(O)OR^{12}$ ,  $-R^{13}-C(O)N(R^{12})_2$ ,  $-R^{13}-C(O)N(R^{12})-R^{14}-N(R^{12})R^{13}$ ,  $-R^{13}-C(O)N(R^{12})-R^{14}-OR^{12}$ ,  $-R^{13}-N(R^{12})C(O)OR^{12}$ ,  $-R^{13}-N(R^{12})C(O)R^{12}$ ,  $-R^{13}-N(R^{12})S(O)_tR^{12}$  (en el que t es 1 ó 2),  $-R^{13}-S(O)_tOR^{12}$  (en el que t es 1 ó 2),  $-R^{13}-S(O)_pR^{12}$  (en el que p es 0, 1 ó 2) y  $-R^{13}-S(O)_tN(R^{12})_2$  (en el que t es 1 ó 2);

o  $R^3$  es un heteroarilo policíclico que contiene más de 14 átomos de anillo tal como se describió anteriormente, y  $R^2$  se selecciona del grupo que consiste en arilo y heteroarilo, en los que el arilo y el heteroarilo están cada uno opcionalmente sustituidos independientemente con uno o más sustituyentes seleccionados del grupo que consiste en alquilo, alqueno, alquino, halo, haloalquilo, haloalqueno, haloalquino, oxo, tioxo, ciano, nitro, arilo opcionalmente sustituido, aralquilo opcionalmente sustituido, aralqueno opcionalmente sustituido, aralquino opcionalmente sustituido, cicloalquilo opcionalmente sustituido, cicloalquilalquilo opcionalmente sustituido, cicloalquilalqueno opcionalmente sustituido, cicloalquilalquino opcionalmente sustituido, heterocicilo opcionalmente sustituido, heterocicilalquilo opcionalmente sustituido, heterocicilalqueno opcionalmente sustituido, heterocicilalquino opcionalmente sustituido, heteroarilalqueno opcionalmente sustituido, heteroarilalquino opcionalmente sustituido,  $-R^{13}-OR^{12}$ ,  $-R^{13}-OC(O)-R^{12}$ ,  $-R^{13}-O-R^{14}-N(R^{12})_2$ ,  $-R^{13}-N(R^{12})-R^{14}-N(R^{12})_2$ ,  $-R^{13}-N(R^{12})-R^{14}-N(R^{12})_2$ ,  $-R^{13}-N(R^{12})_2$ ,  $-R^{13}-C(O)R^{12}$ ,  $-R^{13}-C(O)OR^{12}$ ,  $-R^{13}-C(O)N(R^{12})_2$ ,  $-R^{13}-C(O)N(R^{12})-R^{14}-N(R^{12})R^{13}$ ,  $-R^{13}-C(O)N(R^{12})-R^{14}-OR^{12}$ ,  $-R^{13}-N(R^{12})C(O)OR^{12}$ ,  $-R^{13}-N(R^{12})C(O)R^{12}$ ,  $-R^{13}-N(R^{12})S(O)_tR^{12}$  (en el que t es 1 ó 2),  $-R^{13}-S(O)_tOR^{12}$  (en el que t es 1 ó 2),  $-R^{13}-S(O)_pR^{12}$  (en el que p es 0, 1 ó 2) y  $-R^{13}-S(O)_tN(R^{12})_2$  (en el que t es 1 ó 2);

cada  $R^6$  y  $R^7$  se selecciona independientemente del grupo que consiste en hidrógeno, alquilo, alqueno, alquino, haloalquilo, haloalqueno, haloalquino, hidroxialquilo, arilo opcionalmente sustituido, aralquilo opcionalmente sustituido, aralqueno opcionalmente sustituido, aralquino opcionalmente sustituido, cicloalquilo opcionalmente sustituido, cicloalquilalquilo opcionalmente sustituido, cicloalquilalqueno opcionalmente sustituido, cicloalquilalquino opcionalmente sustituido, heterocicilo opcionalmente sustituido, heterocicilalquilo opcionalmente sustituido, heterocicilalqueno opcionalmente sustituido, heterocicilalquino opcionalmente sustituido, heteroarilo opcionalmente sustituido, heteroarilalquilo opcionalmente sustituido, heteroarilalqueno opcionalmente sustituido, heteroarilalquino opcionalmente sustituido,  $-R^{10}-OR^8$ ,  $-R^{10}-CN$ ,  $-R^{10}-NO_2$ ,  $-R^{10}-N(R^8)_2$ ,  $-R^{10}-C(O)OR^8$  y  $-R^{10}-C(O)N(R^8)_2$ , o cualquiera de  $R^6$  y  $R^7$ , junto con el nitrógeno común al que ambos están unidos, forman un N-

heteroarilo opcionalmente sustituido o un N-heterociclilo opcionalmente sustituido;

5 cada R<sup>8</sup> se selecciona independientemente del grupo que consiste en hidrógeno, alquilo, alqueno, alquino, haloalquilo, haloalqueno, haloalquino, arilo opcionalmente sustituido, aralquilo opcionalmente sustituido, aralqueno opcionalmente sustituido, aralquino opcionalmente sustituido, cicloalquilo opcionalmente sustituido, cicloalquilalquilo opcionalmente sustituido, cicloalquilalqueno opcionalmente sustituido, cicloalquilalquino opcionalmente sustituido, heterociclilo opcionalmente sustituido, heterociclilalquilo opcionalmente sustituido, heterociclilalqueno opcionalmente sustituido, heterociclilalquino opcionalmente sustituido, heteroarilo opcionalmente sustituido, heteroarilalquilo opcionalmente sustituido, heteroarilalqueno opcionalmente sustituido y heteroarilalquino opcionalmente sustituido;

15 cada R<sup>9</sup> se selecciona independientemente del grupo que consiste en un enlace directo, una cadena de alqueno lineal o ramificada opcionalmente sustituida, una cadena de alqueno lineal o ramificada opcionalmente sustituida y una cadena de alqueno lineal o ramificada opcionalmente sustituida;

20 cada R<sup>10</sup> se selecciona independientemente del grupo que consiste en una cadena de alqueno lineal o ramificada opcionalmente sustituida, una cadena de alqueno lineal o ramificada opcionalmente sustituida y una cadena de alqueno lineal o ramificada opcionalmente sustituida;

25 cada R<sup>11</sup> se selecciona independientemente del grupo que consiste en hidrógeno, alquilo, ciano, nitro y -OR<sup>8</sup>;

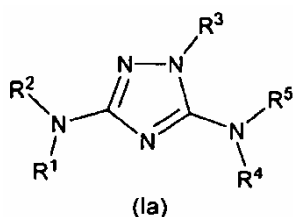
30 cada R<sup>12</sup> se selecciona independientemente del grupo que consiste en hidrógeno, alquilo, haloalquilo, cicloalquilo opcionalmente sustituido, cicloalquilalquilo opcionalmente sustituido, arilo opcionalmente sustituido, aralquilo opcionalmente sustituido, heterociclilo opcionalmente sustituido, heterociclilalquilo opcionalmente sustituido, heteroarilo opcionalmente sustituido y heteroarilalquilo opcionalmente sustituido, o dos R<sup>12</sup>, junto con el nitrógeno común al que ambos están unidos, forman un N-heterociclilo opcionalmente sustituido o un N-heteroarilo opcionalmente sustituido;

35 cada R<sup>13</sup> se selecciona independientemente del grupo que consiste en un enlace directo, una cadena de alqueno lineal o ramificada opcionalmente sustituida y una cadena de alqueno lineal o ramificada opcionalmente sustituida; y

40 cada R<sup>14</sup> se selecciona independientemente del grupo que consiste en una cadena de alqueno lineal o ramificada opcionalmente sustituida y una cadena de alqueno lineal o ramificada opcionalmente sustituida;

45 como un estereoisómero aislado o mezcla de los mismos o como un tautómero o mezcla de los mismos, o una sal farmacéuticamente aceptable o N-óxido del mismo.

50 2. Compuesto según la reivindicación 1, según la fórmula (Ia):



55 en la que R<sup>1</sup>, R<sup>2</sup>, R<sup>3</sup>, R<sup>4</sup> y R<sup>5</sup> son tal como se definieron para los compuestos de fórmula (I).

60 3. Compuesto según la reivindicación 2, en el que:

R<sup>2</sup> y R<sup>3</sup> son cada uno independientemente un heteroarilo policíclico que contiene más de 14 átomos de anillo opcionalmente sustituido con uno o más sustituyentes seleccionados del grupo que consiste en oxo, tioxo, ciano, nitro, halo, haloalquilo, alquilo, cicloalquilo opcionalmente sustituido, cicloalquilalquilo opcionalmente sustituido, arilo opcionalmente sustituido, aralquilo opcionalmente sustituido, heteroarilo opcionalmente sustituido, heterociclilo opcionalmente sustituido, heterociclilalquilo opcionalmente sustituido, heterociclilalqueno opcionalmente sustituido, heterociclilalquino opcionalmente sustituido, heteroarilo opcionalmente sustituido, heteroarilalquilo opcionalmente sustituido, heteroarilalqueno opcionalmente sustituido y heteroarilalquino opcionalmente sustituido, -R<sup>9</sup>-OR<sup>8</sup>, -R<sup>9</sup>-O-R<sup>10</sup>-OR<sup>8</sup>, -R<sup>9</sup>-O-R<sup>10</sup>-O-R<sup>10</sup>-OR<sup>8</sup>, -R<sup>9</sup>-O-R<sup>10</sup>-CN, -R<sup>9</sup>-O-R<sup>10</sup>-C(O)OR<sup>8</sup>, -R<sup>9</sup>-O-R<sup>10</sup>-C(O)N(R<sup>6</sup>)R<sup>7</sup>, -R<sup>9</sup>-O-R<sup>10</sup>-S(O)<sub>p</sub>R<sup>8</sup> (en el que p es 0, 1 ó 2), -R<sup>9</sup>-O-R<sup>10</sup>-N(R<sup>6</sup>)R<sup>7</sup>, -R<sup>9</sup>-O-R<sup>10</sup>-C(NR<sup>11</sup>)N(R<sup>11</sup>)H, -R<sup>9</sup>-OC(O)-R<sup>8</sup>, -R<sup>9</sup>-N(R<sup>6</sup>)R<sup>7</sup>, -R<sup>9</sup>-C(O)R<sup>8</sup>, -R<sup>9</sup>-C(O)OR<sup>8</sup>, -R<sup>9</sup>-C(O)N(R<sup>6</sup>)R<sup>7</sup>, -R<sup>9</sup>-N(R<sup>6</sup>)C(O)OR<sup>12</sup>, -R<sup>9</sup>-N(R<sup>6</sup>)C(O)R<sup>8</sup>, -R<sup>9</sup>-N(R<sup>6</sup>)S(O)<sub>t</sub>R<sup>8</sup> (en el que t es 1 ó 2), -R<sup>9</sup>-S(O)<sub>t</sub>OR<sup>8</sup> (en el que t es 1 ó 2), -R<sup>9</sup>-S(O)<sub>p</sub>R<sup>8</sup> (en el que p es 0, 1 ó 2) y -R<sup>9</sup>-S(O)<sub>t</sub>N(R<sup>6</sup>)R<sup>7</sup> (en el que t es 1 ó 2).

65 4. Compuesto según la reivindicación 3, en el que:

R<sup>1</sup>, R<sup>4</sup> y R<sup>5</sup> son cada uno hidrógeno

$R^2$  y  $R^3$  son cada uno independientemente un heteroarilo policíclico que contiene más de 14 átomos de anillo seleccionado del grupo que consiste en 6,7-dihidro-5H-benzo[6,7]ciclohepta[1,2-c]piridazin-3-ilo, 6,7,8,9-tetrahidro-5H-ciclohepta[4,5]tieno[2,3-d]pirimidin-4-ilo, 6,7-dihidro-5H-benzo[6,7]ciclohepta[1,2-d]pirimidin-4-ilo, 6,7-dihidro-5H-benzo[2,3]azepino[4,5-c]piridazin-3-ilo, (Z)-dibenzo[b,f][1,4]tiazepin-11-ilo, 6,7-dihidro-5H-benzo[6,7]ciclohepta[4,5-c]piridazin-2-ilo, 6,7-dihidro-5H-benzo[2,3]oxepino[4,5-c]piridazin-3-ilo, espiro[cromeno[4,3-c]piridazin-5,1'-ciclopentan]-3-ilo, 6,8,9,10-tetrahidro-5H-espiro[cicloocta[b]piridin-7,2'-[1,3]dioxolan]-3-ilo, 5,6,8,9-tetrahidroespiro[benzo[7]anulen-7,2'-[1,3]dioxolan]-3-ilo, 5,7,8,9-tetrahidroespiro[ciclohepta[b]piridin-6,2'-[1,3]dioxolan]-3-ilo, 6,7-dihidro-5H-benzo[2,3]tiopino[4,5-c]piridazin-3-ilo, 6,7-dihidro-5H-benzo[6,7]ciclohepta[1,2-d]pirimidin-2-ilo, 5,6,8,9-tetrahidroespiro[ciclohepta[b]piridin-7,2'-[1,3]dioxolan]-3-ilo, 6,8,9,10-tetrahidro-5H-espiro[cicloocta[b]piridin-7,2'-[1,3]dioxan]-3-ilo y 6,7-dihidro-5H-benzo[6,7]ciclohepta[1,2-b]piridin-2-ilo, cada uno opcionalmente sustituido con uno o más sustituyentes seleccionados del grupo que consiste en oxo, tioxo, ciano, nitro, halo, haloalquilo, alquilo, cicloalquilo opcionalmente sustituido, cicloalquilalquilo opcionalmente sustituido, arilo opcionalmente sustituido, aralquilo opcionalmente sustituido, heteroarilo opcionalmente sustituido, heterociclilo opcionalmente sustituido,  $-R^9-OR^8$ ,  $-R^9-OC(O)R^8$ ,  $-R^9-N(R^6)R^7$ ,  $-R^9-C(O)R^8$ ,  $-R^9-C(O)OR^8$ ,  $-R^9-C(O)N(R^6)R^7$ ,  $-R^9-N(R^6)C(O)OR^{12}$ ,  $-R^9-N(R^6)C(O)R^8$ ,  $-R^9-N(R^6)S(O)_tR^8$  (en el que t es 1 ó 2),  $-R^9-S(O)_iOR^8$  (en el que t es 1 ó 2),  $-R^9-S(O)_pR^8$  (en el que p es 0, 1 ó 2) y  $-R^9-S(O)_iN(R^6)R^7$  (en el que t es 1 ó 2);

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

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

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

cada  $R^{10}$  es una cadena de alqueno lineal o ramificada opcionalmente sustituida.

5. Compuesto según la reivindicación 2, en el que:

$R^2$  es un heteroarilo policíclico que contiene más de 14 átomos de anillo opcionalmente sustituido con uno o más sustituyentes seleccionados del grupo que consiste en oxo, tioxo, ciano, nitro, halo, haloalquilo, alquilo, cicloalquilo opcionalmente sustituido, cicloalquilalquilo opcionalmente sustituido, arilo opcionalmente sustituido, aralquilo opcionalmente sustituido, heteroarilo opcionalmente sustituido, heterociclilo opcionalmente sustituido,  $-R^9-OR^8$ ,  $-R^9-O-R^{10}-OR^8$ ,  $-R^9-O-R^{10}-OR^8$ ,  $-R^9-O-R^{10}-CN$ ,  $-R^9-O-R^{10}-C(O)OR^8$ ,  $-R^9-O-R^{10}-C(O)N(R^6)R^7$ ,  $-R^9-O-R^{10}-S(O)_pR^8$  (en el que p es 0, 1 ó 2),  $-R^9-O-R^{10}-N(R^6)R^7$ ,  $-R^9-O-R^{10}-C(NR^{11})N(R^{11})H$ ,  $-R^9-OC(O)R^8$ ,  $-R^9-N(R^6)R^7$ ,  $-R^9-C(O)R^8$ ,  $-R^9-C(O)OR^8$ ,  $-R^9-C(O)N(R^6)R^7$ ,  $-R^9-N(R^6)C(O)OR^{12}$ ,  $-R^9-N(R^6)C(O)R^8$ ,  $-R^9-N(R^6)S(O)_tR^8$  (en el que t es 1 ó 2),  $-R^9-S(O)_iOR^8$  (en el que t es 1 ó 2),  $-R^9-S(O)_pR^8$  (en el que p es 0, 1 ó 2) y  $-R^9-S(O)_iN(R^6)R^7$  (en el que t es 1 ó 2); y

$R^3$  se selecciona del grupo que consiste en arilo y heteroarilo, en los que el arilo y el heteroarilo están cada uno opcionalmente sustituidos independientemente con uno o más sustituyentes seleccionados del grupo que consiste en alquilo, alqueno, alquino, halo, haloalquilo, haloalqueno, haloalquino, oxo, tioxo, ciano, nitro, arilo opcionalmente sustituido, aralquilo opcionalmente sustituido, aralqueno opcionalmente sustituido, aralquino opcionalmente sustituido, cicloalquilo opcionalmente sustituido, cicloalquilalquilo opcionalmente sustituido, cicloalquilalqueno opcionalmente sustituido, cicloalquilalquino opcionalmente sustituido, heterociclilo opcionalmente sustituido, heterociclilalquilo opcionalmente sustituido, heterociclilalqueno opcionalmente sustituido, heterociclilalquino opcionalmente sustituido, heteroarilo opcionalmente sustituido, heteroarilalquilo opcionalmente sustituido, heteroarilalqueno opcionalmente sustituido, heteroarilalquino opcionalmente sustituido,  $-R^{13}-OR^{12}$ ,  $-R^{13}-OC(O)R^{12}$ ,  $-R^{13}-O-R^{14}-N(R^{12})_2$ ,  $-R^{13}-N(R^{12})-R^{14}-N(R^{12})_2$ ,  $-R^{13}-N(R^{12})_2$ ,  $-R^{13}-C(O)R^{12}$ ,  $-R^{13}-C(O)OR^{12}$ ,  $-R^{13}-C(O)N(R^{12})_2$ ,  $-R^{13}-C(O)N(R^{12})-R^{14}-N(R^{12})R^{13}$ ,  $-R^{13}-C(O)N(R^{12})-R^{14}-OR^{12}$ ,  $-R^{13}-N(R^{12})C(O)OR^{12}$ ,  $-R^{13}-N(R^{12})C(O)R^{12}$ ,  $-R^{13}-N(R^{12})S(O)_tR^{12}$  (en el que t es 1 ó 2),  $-R^{13}-S(O)_iOR^{12}$  (en el que t es 1 ó 2),  $-R^{13}-S(O)_pR^{12}$  (en el que p es 0, 1 ó 2) y  $-R^{13}-S(O)_iN(R^{12})_2$  (en el que t es 1 ó 2).

6. Compuesto según la reivindicación 5, en el que:

$R^1$ ,  $R^4$  y  $R^5$  son cada uno hidrógeno;

$R^2$  es un heteroarilo policíclico que contiene más de 14 átomos de anillo seleccionado del grupo que consiste en 6,7-

5 dihidro-5H-benzo[6,7]ciclohepta[1,2-c]piridazin-3-ilo, 6,7,8,9-tetrahidro-5H-ciclohepta[4,5]tieno[2,3-d]pirimidin-4-ilo, 6,7-dihidro-5H-benzo[6,7]ciclohepta[1,2-d]pirimidin-4-ilo, 6,7-dihidro-5H-benzo[2,3]azepino[4,5-c]piridazin-3-ilo, (Z)-dibenzo[b,f][1,4]tiazepin-11-ilo, 6,7-dihidro-5H-benzo[6,7]ciclohepta[4,5-c]piridazin-2-ilo, 6,7-dihidro-5H-benzo[2,3]oxepino[4,5-c]piridazin-3-ilo, espiro[cromeno[4,3-c]piridazin-5,1'-ciclopentan]-3-ilo, 6,8,9,10-tetrahidro-5H-espiro[cicloocta[b]piridin-7,2'-[1,3]dioxolan]-3-ilo, 5,6,8,9-tetrahidroespiro[benzo[7]anulen-7,2'-[1,3]dioxolan]-3-ilo, 5,7,8,9-tetrahidroespiro[ciclohepta[b]piridin-6,2'-[1,3]dioxolan]-3-ilo, 6,7-dihidro-5H-benzo[2,3]tiepino[4,5-c]piridazin-3-ilo, 6,7-dihidro-5H-benzo[6,7]ciclohepta[1,2-d]pirimidin-2-ilo, 5,6,8,9-tetrahidroespiro[ciclohepta[b]piridin-7,2'-[1,3]dioxolan]-3-ilo, 6,8,9,10-tetrahidro-5H-espiro[cicloocta[b]piridin-7,2'-[1,3]dioxan]-3-ilo y 6,7-dihidro-5H-benzo[6,7]ciclohepta[1,2-b]piridin-2-ilo, cada uno opcionalmente sustituido con uno o más sustituyentes seleccionados del grupo que consiste en oxo, tioxo, ciano, nitro, halo, haloalquilo, alquilo, cicloalquilo opcionalmente sustituido, cicloalquilalquilo opcionalmente sustituido, arilo opcionalmente sustituido, aralquilo opcionalmente sustituido, heteroarilo opcionalmente sustituido, heterociclilo opcionalmente sustituido,  $-R^9-OR^8$ ,  $-R^9-OC(O)-R^8$ ,  $-R^9-N(R^6)R^7$ ,  $-R^9-C(O)R^8$ ,  $-R^9-C(O)OR^8$ ,  $-R^8-C(O)N(R^6)R^7$ ,  $-R^9-N(R^6)C(O)OR^{12}$ ,  $-R^9-N(R^6)C(O)R^8$ ,  $-R^9-N(R^6)S(O)R^8$  (en el que t es 1 ó 2),  $-R^9-S(O)OR^8$  (en el que t es 1 ó 2),  $-R^9-S(O)_pR^8$  (en el que p es 0, 1 ó 2) y  $-R^9-S(O)_iN(R^6)R^7$  (en el que t es 1 ó 2);

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

20 cada  $R^8$  se selecciona independientemente del grupo que consiste en hidrógeno, alquilo, haloalquilo, arilo opcionalmente sustituido, aralquilo opcionalmente sustituido, cicloalquilo opcionalmente sustituido, cicloalquilalquilo opcionalmente sustituido, heterociclilo opcionalmente sustituido, heterocicliclilo opcionalmente sustituido, heteroarilo opcionalmente sustituido y heteroarilalquilo opcionalmente sustituido;

30 cada  $R^9$  se selecciona independientemente del grupo que consiste en un enlace directo y una cadena de alqueno lineal o ramificada opcionalmente sustituida;

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

35 cada  $R^{13}$  se selecciona independientemente del grupo que consiste en un enlace directo y una cadena de alqueno lineal o ramificada opcionalmente sustituida; y

cada  $R^{14}$  es una cadena de alqueno lineal o ramificada opcionalmente sustituida.

40 7. Compuesto según la reivindicación 6, en el que:

45  $R^3$  es heteroarilo seleccionado del grupo que consiste en piridinilo, pirimidinilo, 4,5-dihidro-1H-benzo[b]azepin-2(3H)-on-8-ilo, benzo[d]imidazolilo, 6,7,8,9-tetrahidro-5H-pirido[3,2-d]azepin-3-ilo, 6,7,8,9-tetrahidro-5H-pirido[3,2-c]azepin-3-ilo, 5,6,7,8-tetrahidro-1,6-naftiridin-3-ilo, 5,6,7,8-tetrahidroquinolin-3-ilo, 1,2,3,4-tetrahidroisoquinolin-7-ilo, 2,3,4,5-tetrahidrobenzo[b]oxepin-7-ilo, 3,4-dihidro-2H-benzo[b][1,4]dioxepin-7-ilo, benzo[d]oxazol-5-ilo, 3,4-dihidro-2H-benzo[b][1,4]oxazin-7-ilo, benzo[b]tiofenilo, tieno[3,2-d]pirimidinilo y 6,7,8,9-tetrahidro-5H-ciclohepta[b]piridin-3-ilo, cada uno opcionalmente sustituido con uno o más sustituyentes seleccionados del grupo que consiste en alquilo, alqueno, alquino, halo, haloalquilo, haloalqueno, haloalquino, oxo, tioxo, ciano, nitro, arilo opcionalmente sustituido, aralquilo opcionalmente sustituido, aralqueno opcionalmente sustituido, cicloalquilo opcionalmente sustituido, cicloalquilalquilo opcionalmente sustituido, cicloalquilalqueno opcionalmente sustituido, heterociclilo opcionalmente sustituido, heterocicliclilo opcionalmente sustituido, heteroarilo opcionalmente sustituido, heteroarilalquilo opcionalmente sustituido, heteroarilalqueno opcionalmente sustituido,  $-R^{13}-OR^{12}$ ,  $-R^{13}-OC(O)-R^{12}$ ,  $-R^{13}-O-R^{14}-N(R^{12})_2$ ,  $-R^{13}-N(R^{12})_2$ ,  $-R^{13}-C(O)R^{12}$ ,  $-R^{13}-C(O)OR^{12}$ ,  $-R^{13}-C(O)N(R^{12})_2$ ,  $-R^{13}-C(O)N(R^{12})-R^{14}-N(R^{12})R^{13}$ ,  $-R^{13}-C(O)N(R^{12})-R^{14}-OR^{12}$ ,  $-R^{13}-N(R^{12})C(O)OR^{12}$ ,  $-R^{13}-N(R^{12})C(O)R^{12}$ ,  $-R^{13}-N(R^{12})S(O)R^{12}$  (en el que t es 1 ó 2),  $-R^{13}-S(O)OR^{12}$  (en el que t es 1 ó 2),  $-R^{13}-S(O)_pR^{12}$  (en el que p es 0, 1 ó 2) y  $-R^{13}-S(O)_iN(R^{12})_2$  (en el que t es 1 ó 2).

8. Compuesto según la reivindicación 2, en el que:

60  $R^2$  se selecciona del grupo que consiste en arilo y heteroarilo, en los que el arilo y el heteroarilo están cada uno opcionalmente sustituidos independientemente con uno o más sustituyentes seleccionados del grupo que consiste en alquilo, alqueno, alquino, halo, haloalquilo, haloalqueno, haloalquino, oxo, tioxo, ciano, nitro, arilo opcionalmente sustituido, aralquilo opcionalmente sustituido, aralqueno opcionalmente sustituido, aralquino opcionalmente sustituido, cicloalquilo opcionalmente sustituido, cicloalquilalquilo opcionalmente sustituido, heterociclilo opcionalmente sustituido, heterocicliclilo opcionalmente sustituido, heteroarilo opcionalmente sustituido y heteroarilalquilo opcionalmente sustituido;

heterociclilalquinilo opcionalmente sustituido, heteroarilo opcionalmente sustituido, heteroarilalquilo opcionalmente sustituido, heteroarilalquenilo opcionalmente sustituido, heteroarilalquinilo opcionalmente sustituido,  $-R^{13}-OR^{12}$ ,  $-R^{13}-OC(O)-R^{12}$ ,  $-R^{13}-O-R^{14}-N(R^{12})_2$ ,  $-R^{13}-N(R^{12})-R^{14}-N(R^{12})_2$ ,  $-R^{13}-N(R^{12})_2$ ,  $-R^{13}-C(O)R^{12}$ ,  $-R^{13}-C(O)OR^{12}$ ,  $-R^{13}-C(O)N(R^{12})_2$ ,  $-R^{13}-C(O)N(R^{12})-R^{14}-N(R^{12})R^{13}$ ,  $-R^{13}-C(O)N(R^{12})-R^{14}-OR^{12}$ ,  $-R^{13}-N(R^{12})C(O)OR^{12}$ ,  $-R^{13}-N(R^{12})C(O)R^{12}$ ,  $-R^{13}-N(R^{12})S(O)_iR^{12}$  (en el que  $t$  es 1 ó 2),  $-R^{13}-S(O)_iOR^{12}$  (en el que  $t$  es 1 ó 2),  $-R^{13}-S(O)_pR^{12}$  (en el que  $p$  es 0, 1 ó 2) y  $-R^{13}-S(O)_iN(R^{12})_2$  (en el que  $t$  es 1 ó 2); y

$R^3$  es un heteroarilo policíclico que contiene más de 14 átomos de anillo opcionalmente sustituido con uno o más sustituyentes seleccionados del grupo que consiste en oxo, tioxo, ciano, nitro, halo, haloalquilo, alquilo, cicloalquilo opcionalmente sustituido, cicloalquilalquilo opcionalmente sustituido, arilo opcionalmente sustituido, aralquilo opcionalmente sustituido, heteroarilo opcionalmente sustituido, heterociclilo opcionalmente sustituido,  $-R^9-OR^8$ ,  $-R^9-O-R^{10}-OR^8$ ,  $-R^9-O-R^{10}-O-R^{10}-OR^8$ ,  $-R^9-O-R^{10}-CN$ ,  $-R^9-O-R^{10}-C(O)OR^8$ ,  $-R^9-O-R^{10}-C(O)N(R^6)R^7$ ,  $-R^9-O-R^{10}-S(O)_pR^8$  (en el que  $p$  es 0, 1 ó 2),  $-R^9-O-R^{10}-N(R^6)R^7$ ,  $-R^9-O-R^{10}-C(NR^{11})N(R^{11})H$ ,  $-R^9-OC(O)-R^8$ ,  $-R^9-N(R^6)R^7$ ,  $-R^9-C(O)R^8$ ,  $-R^9-C(O)OR^8$ ,  $-R^9-C(O)N(R^6)R^7$ ,  $-R^9-N(R^6)C(O)OR^{12}$ ,  $-R^9-N(R^6)C(O)R^8$ ,  $-R^9-N(R^6)S(O)_iR^8$  (en el que  $t$  es 1 ó 2),  $-R^9-S(O)_iOR^8$  (en el que  $t$  es 1 ó 2),  $-R^9-S(O)_pR^8$  (en el que  $p$  es 0, 1 ó 2) y  $-R^9-S(O)_iN(R^6)R^7$  (en el que  $t$  es 1 ó 2).

9. Compuesto según la reivindicación 8, en el que:

$R^1$ ,  $R^4$  y  $R^5$  son cada uno independientemente hidrógeno;

$R^2$  es arilo opcionalmente sustituido con uno o más sustituyentes seleccionados del grupo que consiste en alquilo, alquenilo, alquinilo, halo, haloalquilo, haloalquenilo, haloalquinilo, oxo, tioxo, ciano, nitro, arilo opcionalmente sustituido, aralquilo opcionalmente sustituido, aralquenilo opcionalmente sustituido, aralquinilo opcionalmente sustituido, cicloalquilo opcionalmente sustituido, cicloalquilalquilo opcionalmente sustituido, cicloalquilalquenilo opcionalmente sustituido, cicloalquilalquinilo opcionalmente sustituido, heterociclilo opcionalmente sustituido, heterociclilalquilo opcionalmente sustituido, heterociclilalquenilo opcionalmente sustituido, heterociclilalquinilo opcionalmente sustituido, heteroarilo opcionalmente sustituido, heteroarilalquilo opcionalmente sustituido, heteroarilalquenilo opcionalmente sustituido, heteroarilalquinilo opcionalmente sustituido,  $-R^{13}-OR^{12}$ ,  $-R^{13}-OC(O)-R^{12}$ ,  $-R^{13}-O-R^{14}-N(R^{12})_2$ ,  $-R^{13}-N(R^{12})-R^{14}-N(R^{12})_2$ ,  $-R^{13}-N(R^{12})_2$ ,  $-R^{13}-C(O)R^{12}$ ,  $-R^{13}-C(O)OR^{12}$ ,  $-R^{13}-C(O)N(R^{12})_2$ ,  $-R^{13}-C(O)N(R^{12})-R^{14}-N(R^{12})R^{13}$ ,  $-R^{13}-C(O)N(R^{12})-R^{14}-OR^{12}$ ,  $-R^{13}-N(R^{12})C(O)OR^{12}$ ,  $-R^{13}-N(R^{12})C(O)R^{12}$ ,  $-R^{13}-N(R^{12})S(O)_iR^{12}$  (en el que  $t$  es 1 ó 2),  $-R^{13}-S(O)_iOR^{12}$  (en el que  $t$  es 1 ó 2),  $-R^{13}-S(O)_pR^{12}$  (en el que  $p$  es 0, 1 ó 2) y  $-R^{13}-S(O)_iN(R^{12})_2$  (en el que  $t$  es 1 ó 2);

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

cada  $R^8$  se selecciona independientemente del grupo que consiste en hidrógeno, alquilo, alquenilo, alquinilo, haloalquilo, arilo opcionalmente sustituido, aralquilo opcionalmente sustituido, cicloalquilo opcionalmente sustituido, cicloalquilalquilo opcionalmente sustituido, heterociclilo opcionalmente sustituido, heterociclilalquilo opcionalmente sustituido, heteroarilo opcionalmente sustituido y heteroarilalquilo opcionalmente sustituido;

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

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

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

cada  $R^{14}$  es una cadena de alquileo lineal o ramificada opcionalmente sustituida.

10. Compuesto según la reivindicación 9, en el que:

$R^2$  es arilo seleccionado del grupo que consiste en fenilo y 6,7,8,9-tetrahidro-5H-benzo[7]anulen-2-ilo, cada uno opcionalmente sustituido con uno o más sustituyentes seleccionados del grupo que consiste en alquilo, alquenilo, alquinilo, halo, haloalquilo, haloalquenilo, haloalquinilo, oxo, tioxo, ciano, nitro, arilo opcionalmente sustituido, aralquilo opcionalmente sustituido, aralquenilo opcionalmente sustituido, aralquinilo opcionalmente sustituido, cicloalquilo opcionalmente sustituido, cicloalquilalquilo opcionalmente sustituido, cicloalquilalquenilo opcionalmente sustituido, cicloalquilalquinilo opcionalmente sustituido, heterociclilo opcionalmente sustituido, heterociclilalquilo opcionalmente sustituido, heterociclilalquenilo opcionalmente sustituido, heterociclilalquinilo opcionalmente sustituido, heteroarilo opcionalmente sustituido, heteroarilalquilo opcionalmente sustituido, heteroarilalquenilo

opcionalmente sustituido, heteroarilalquinilo opcionalmente sustituido,  $-R^{13}-OR^{12}$ ,  $-R^{13}-OC(O)-R^{12}$ ,  $-R^{13}-O-R^{14}-N(R^{12})_2$ ,  $-R^{13}-N(R^{12})-R^{14}-N(R^{12})_2$ ,  $-R^{13}-N(R^{12})_2$ ,  $-R^{13}-C(O)R^{12}$ ,  $-R^{13}-C(O)OR^{12}$ ,  $-R^{13}-C(O)N(R^{12})_2$ ,  $-R^{13}-C(O)N(R^{12})-R^{14}-N(R^{12})R^{13}$ ,  $-R^{13}-C(O)N(R^{12})-R^{14}-OR^{12}$ ,  $-R^{13}-N(R^{12})C(O)OR^{12}$ ,  $-R^{13}-N(R^{12})C(O)R^{12}$ ,  $-R^{13}-N(R^{12})S(O)_iR^{12}$  (en el que  $t$  es 1 ó 2),  $-R^{13}-S(O)_iOR^{12}$  (en el que  $t$  es 1 ó 2),  $-R^{13}-S(O)_iR^{12}$  (en el que  $p$  es 0, 1 ó 2) y  $-R^{13}-S(O)_iN(R^{12})_2$  (en el que  $t$  es 1 ó 2); y

$R^3$  es un heteroarilo policíclico que contiene más de 14 átomos de anillo seleccionado del grupo que consiste en 6,7-dihidro-5H-benzo[6,7]ciclohepta[1,2-c]piridazin-3-ilo, 6,7,8,9-tetrahidro-5H-ciclohepta[4,5]tieno[2,3-d]pirimidin-4-ilo, 6,7-dihidro-5H-benzo[6,7]ciclohepta[1,2-d]pirimidin-4-ilo, 6,7-dihidro-5H-benzo[2,3]azepino[4,5-c]piridazin-3-ilo, (Z)-dibenzo[b,f][1,4]tiazepin-11-ilo, 6,7-dihidro-5H-benzo[6,7]ciclohepta[4,5-c]piridazin-2-ilo, 6,7-dihidro-5H-benzo[2,3]oxepino[4,5-c]piridazin-3-ilo, espiro[cromeno[4,3-c]piridazin-5,1'-ciclopentan]-3-ilo, 6,8,9,10-tetrahidro-5H-espiro[cicloocta[b]piridin-7,2'-[1,3]dioxolan]-3-ilo, 5,6,8,9-tetrahidroespiro[benzo[7]anulen-7,2'-[1,3]dioxolan]-3-ilo, 5,7,8,9-tetrahidroespiro[ciclohepta[b]piridin-6,2'-[1,3]dioxolan]-3-ilo, 6,7-dihidro-5H-benzo[2,3]tiopino[4,5-c]piridazin-3-ilo, 6,7-dihidro-5H-benzo[6,7]ciclohepta[1,2-d]pirimidin-2-ilo, 5,6,8,9-tetrahidroespiro[ciclohepta[b]piridin-7,2'-[1,3]dioxolan]-3-ilo, 6,8,9,10-tetrahidro-5H-espiro[cicloocta[b]piridin-7,2'-[1,3]dioxan]-3-ilo y 6,7-dihidro-5H-benzo[6,7]ciclohepta[1,2-b]piridin-2-ilo, cada uno opcionalmente sustituido con uno o más sustituyentes seleccionados del grupo que consiste en oxo, tioxo, ciano, nitro, halo, haloalquilo, alquilo, cicloalquilo opcionalmente sustituido, cicloalquilalquilo opcionalmente sustituido, arilo opcionalmente sustituido, aralquilo opcionalmente sustituido, heteroarilo opcionalmente sustituido, heterociclilo opcionalmente sustituido,  $-R^9-OR^8$ ,  $-R^9-OC(O)-R^8$ ,  $-R^9-N(R^6)R^7$ ,  $-R^9-C(O)R^8$ ,  $-R^9-C(O)OR^8$ ,  $-R^9-C(O)N(R^6)R^7$ ,  $-R^9-N(R^6)C(O)OR^{12}$ ,  $-R^9-N(R^6)C(O)R^8$ ,  $-R^9-N(R^6)S(O)_iR^8$  (en el que  $t$  es 1 ó 2),  $-R^9-S(O)_iOR^8$  (en el que  $t$  es 1 ó 2),  $-R^9-S(O)_pR^8$  (en el que  $p$  es 0, 1 ó 2) y  $-R^9-S(O)_iN(R^6)R^7$  (en el que  $t$  es 1 ó 2).

11. Compuesto según la reivindicación 8, en el que:

$R^1$ ,  $R^4$  y  $R^5$  son cada uno independientemente hidrógeno;

$R^2$  es heteroarilo opcionalmente sustituido con uno o más sustituyentes seleccionados del grupo que consiste en alquilo, alquenilo, alquinilo, halo, haloalquilo, haloalquenilo, haloalquinilo, oxo, tioxo, ciano, nitro, arilo opcionalmente sustituido, aralquilo opcionalmente sustituido, aralquenilo opcionalmente sustituido, aralquinilo opcionalmente sustituido, cicloalquilo opcionalmente sustituido, cicloalquilalquilo opcionalmente sustituido, cicloalquilalquenilo opcionalmente sustituido, cicloalquilalquinilo opcionalmente sustituido, heterociclilo opcionalmente sustituido, heterocicilalquilo opcionalmente sustituido, heterocicilalquenilo opcionalmente sustituido, heterocicilalquinilo opcionalmente sustituido, heteroarilo opcionalmente sustituido, heteroarilalquilo opcionalmente sustituido, heteroarilalquenilo opcionalmente sustituido, heteroarilalquinilo opcionalmente sustituido,  $-R^{13}-OR^{12}$ ,  $-R^{13}-OC(O)-R^{12}$ ,  $-R^{13}-O-R^{14}-N(R^{12})_2$ ,  $-R^{13}-N(R^{12})-R^{14}-N(R^{12})_2$ ,  $-R^{13}-N(R^{12})_2$ ,  $-R^{13}-C(O)R^{12}$ ,  $-R^{13}-C(O)OR^{12}$ ,  $-R^{13}-C(O)N(R^{12})_2$ ,  $-R^{13}-C(O)N(R^{12})-R^{14}-N(R^{12})R^{13}$ ,  $-R^{13}-C(O)N(R^{12})-R^{14}-OR^{12}$ ,  $-R^{13}-N(R^{12})C(O)OR^{12}$ ,  $-R^{13}-N(R^{12})C(O)R^{12}$ ,  $-R^{13}-N(R^{12})S(O)_iR^{12}$  (en el que  $t$  es 1 ó 2),  $-R^{13}-S(O)_iOR^{12}$  (en el que  $t$  es 1 ó 2),  $-R^{13}-S(O)_pR^{12}$  (en el que  $p$  es 0, 1 ó 2) y  $-R^{13}-S(O)_iN(R^{12})_2$  (en el que  $t$  es 1 ó 2);

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

cada  $R^8$  se selecciona independientemente del grupo que consiste en hidrógeno, alquilo, alquenilo, alquinilo, haloalquilo, arilo opcionalmente sustituido, aralquilo opcionalmente sustituido, cicloalquilo opcionalmente sustituido, cicloalquilalquilo opcionalmente sustituido, heterociclilo opcionalmente sustituido, heterocicilalquilo opcionalmente sustituido, heteroarilo opcionalmente sustituido y heteroarilalquilo opcionalmente sustituido;

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

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

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

cada  $R^{14}$  es una cadena de alquileo lineal o ramificada opcionalmente sustituida.

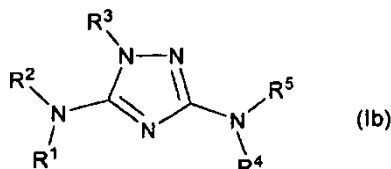
12. Compuesto según la reivindicación 11, en el que:

$R^2$  es heteroarilo seleccionado del grupo que consiste en piridinilo, pirimidinilo, 4,5-dihidro-1H-benzo[b]azepin-2(3H)-

on-8-ilo, benzo[d]imidazolilo, 6,7,8,9-tetrahidro-5H-pirido[3,2-d]azepin-3-ilo, 6,7,8,9-tetrahidro-5H-pirido[3,2-c]azepin-3-ilo, 5,6,7,8-tetrahidro-1,6-naftiridin-3-ilo, 5,6,7,8-tetrahidroquinolin-3-ilo, 1,2,3,4-tetrahidroisoquinolin-7-ilo, 2,3,4,5-tetrahidrobenzo[b]oxepin-7-ilo, 3,4-dihidro-2H-benzo[b][1,4]dioxepin-7-ilo, benzo[d]oxazol-5-ilo, 3,4-dihidro-2H-benzo[b][1,4]oxazin-7-ilo, benzo[b]tiofenilo y 6,7,8,9-tetrahidro-5H-ciclohepta[b]piridin-3-ilo, cada uno opcionalmente sustituido con uno o más sustituyentes seleccionados del grupo que consiste en alquilo, alquenilo, alquinilo, halo, haloalquilo, haloalquenilo, haloalquinilo, oxo, tioxo, ciano, nitro, arilo opcionalmente sustituido, aralquilo opcionalmente sustituido, aralquenilo opcionalmente sustituido, cicloalquilo opcionalmente sustituido, cicloalquilalquilo opcionalmente sustituido, cicloalquilalquenilo opcionalmente sustituido, heterociclilo opcionalmente sustituido, heterocicilalquilo opcionalmente sustituido, heterocicilalquenilo opcionalmente sustituido, heteroarilo opcionalmente sustituido, heteroarilalquilo opcionalmente sustituido, heteroarilalquenilo opcionalmente sustituido, -R<sup>13</sup>-OR<sup>12</sup>, -R<sup>13</sup>-OC(O)-R<sup>12</sup>, -R<sup>13</sup>-O-R<sup>14</sup>-N(R<sup>12</sup>)<sub>2</sub>, -R<sup>13</sup>-N(R<sup>12</sup>)<sub>2</sub>, -R<sup>13</sup>-C(O)R<sup>12</sup>, -R<sup>13</sup>-C(O)OR<sup>12</sup>, -R<sup>13</sup>-C(O)N(R<sup>12</sup>)<sub>2</sub>, -R<sup>13</sup>-C(O)N(R<sup>12</sup>)-R<sup>14</sup>-N(R<sup>12</sup>)R<sup>13</sup>, -R<sup>13</sup>-C(O)N(R<sup>12</sup>)-R<sup>14</sup>-OR<sup>12</sup>, -R<sup>13</sup>-N(R<sup>12</sup>)C(O)OR<sup>12</sup>, -R<sup>13</sup>-N(R<sup>12</sup>)C(O)R<sup>12</sup>, -R<sup>13</sup>-N(R<sup>12</sup>)S(O)<sub>t</sub>R<sup>12</sup> (en el que t es 1 ó 2), -R<sup>13</sup>-S(O)<sub>t</sub>OR<sup>12</sup> (en el que t es 1 ó 2), -R<sup>13</sup>-S(O)<sub>p</sub>R<sup>12</sup> (en el que p es 0, 1 ó 2) y -R<sup>13</sup>-S(O)<sub>t</sub>N(R<sup>12</sup>)<sub>2</sub> (en el que t es 1 ó 2); y

R<sup>3</sup> es un heteroarilo policíclico que contiene más de 14 átomos de anillo seleccionado del grupo que consiste en 6,7-dihidro-5H-benzo[6,7]ciclohepta[1,2-c]piridazin-3-ilo, 6,7,8,9-tetrahidro-5H-ciclohepta[4,5]tieno[2,3-d]pirimidin-4-ilo, 6,7-dihidro-5H-benzo[6,7]ciclohepta[1,2-d]pirimidin-4-ilo, 6,7-dihidro-5H-benzo[2,3]azepino[4,5-c]piridazin-3-ilo, (Z)-dibenzo[b,f][1,4]tiazepin-11-ilo, 6,7-dihidro-5H-benzo[6,7]ciclohepta[4,5-c]piridazin-2-ilo, 6,7-dihidro-5H-benzo[2,3]oxepino[4,5-c]piridazin-3-ilo, espiro[cromeno[4,3-c]piridazin-5,1'-ciclopentan]-3-ilo, 6,8,9,10-tetrahidro-5H-espiro[cicloocta[b]piridin-7,2'-[1,3]dioxolan]-3-ilo, 5,6,8,9-tetrahidroespiro[benzo[7]anulen-7,2'-[1,3]dioxolan]-3-ilo, 5,7,8,9-tetrahidroespiro[ciclohepta[b]piridin-6,2'-[1,3]dioxolan]-3-ilo, 6,7-dihidro-5H-benzo[2,3]tiepino[4,5-c]piridazin-3-ilo, 6,7-dihidro-5H-benzo[6,7]ciclohepta[1,2-d]pirimidin-2-ilo, 5,6,8,9-tetrahidroespiro[ciclohepta[b]piridin-7,2'-[1,3]dioxolan]-3-ilo, 6,8,9,10-tetrahidro-5H-espiro[cicloocta[b]piridin-7,2'-[1,3]dioxan]-3-ilo y 6,7-dihidro-5H-benzo[6,7]ciclohepta[1,2-b]piridin-2-ilo, cada uno opcionalmente sustituido con uno o más sustituyentes seleccionados del grupo que consiste en oxo, tioxo, ciano, nitro, halo, haloalquilo, alquilo, cicloalquilo opcionalmente sustituido, cicloalquilalquilo opcionalmente sustituido, arilo opcionalmente sustituido, aralquilo opcionalmente sustituido, heteroarilo opcionalmente sustituido, heterociclilo opcionalmente sustituido, -R<sup>9</sup>-OR<sup>8</sup>, -R<sup>9</sup>-OC(O)-R<sup>8</sup>, -R<sup>9</sup>-N(R<sup>6</sup>)R<sup>7</sup>, -R<sup>9</sup>-C(O)R<sup>8</sup>, -R<sup>9</sup>-C(O)OR<sup>8</sup>, -R<sup>9</sup>-C(O)N(R<sup>6</sup>)R<sup>7</sup>, -R<sup>9</sup>-N(R<sup>6</sup>)C(O)OR<sup>12</sup>, -R<sup>9</sup>-N(R<sup>6</sup>)C(O)R<sup>8</sup>, -R<sup>9</sup>-N(R<sup>6</sup>)S(O)<sub>t</sub>R<sup>8</sup> (en el que t es 1 ó 2), -R<sup>9</sup>-S(O)<sub>t</sub>OR<sup>8</sup> (en el que t es 1 ó 2), -R<sup>9</sup>-S(O)<sub>p</sub>R<sup>8</sup> (en el que p es 0, 1 ó 2) y -R<sup>9</sup>-S(O)<sub>t</sub>N(R<sup>6</sup>)R<sup>7</sup> (en el que t es 1 ó 2).

13. Compuesto según la reivindicación 1, según la fórmula (Ib):



en la que R<sup>1</sup>, R<sup>2</sup>, R<sup>3</sup>, R<sup>4</sup> y R<sup>5</sup> son tal como se describieron para los compuestos de fórmula (I).

14. Compuesto según la reivindicación 13, en el que:

R<sup>2</sup> y R<sup>3</sup> son cada uno independientemente un heteroarilo policíclico que contiene más de 14 átomos de anillo opcionalmente sustituido con uno o más sustituyentes seleccionados del grupo que consiste en oxo, tioxo, ciano, nitro, halo, haloalquilo, alquilo, cicloalquilo opcionalmente sustituido, cicloalquilalquilo opcionalmente sustituido, arilo opcionalmente sustituido, aralquilo opcionalmente sustituido, heteroarilo opcionalmente sustituido, heterociclilo opcionalmente sustituido, -R<sup>9</sup>-OR<sup>8</sup>, -R<sup>9</sup>-O-R<sup>10</sup>-OR<sup>8</sup>, -R<sup>9</sup>-O-R<sup>10</sup>-O-R<sup>10</sup>-OR<sup>8</sup>, -R<sup>9</sup>-O-R<sup>10</sup>-CN, -R<sup>9</sup>-O-R<sup>10</sup>-C(O)OR<sup>8</sup>, -R<sup>9</sup>-O-R<sup>10</sup>-C(O)N(R<sup>6</sup>)R<sup>7</sup>, -R<sup>9</sup>-O-R<sup>10</sup>-S(O)<sub>p</sub>R<sup>8</sup> (en el que p es 0, 1 ó 2), -R<sup>9</sup>-O-R<sup>10</sup>-N(R<sup>6</sup>)R<sup>7</sup>, -R<sup>9</sup>-O-R<sup>10</sup>-C(NR<sup>11</sup>)N(R<sup>11</sup>)H, -R<sup>9</sup>-OC(O)-R<sup>8</sup>, -R<sup>9</sup>-N(R<sup>6</sup>)R<sup>7</sup>, -R<sup>9</sup>-C(O)R<sup>8</sup>, -R<sup>9</sup>-C(O)OR<sup>8</sup>, -R<sup>9</sup>-C(O)N(R<sup>6</sup>)R<sup>7</sup>, -R<sup>9</sup>-N(R<sup>6</sup>)C(O)OR<sup>12</sup>, -R<sup>9</sup>-N(R<sup>6</sup>)C(O)R<sup>8</sup>, -R<sup>9</sup>-N(R<sup>6</sup>)S(O)<sub>t</sub>R<sup>8</sup> (en el que t es 1 ó 2), -R<sup>9</sup>-S(O)<sub>t</sub>OR<sup>8</sup> (en el que t es 1 ó 2), -R<sup>9</sup>-S(O)<sub>p</sub>R<sup>8</sup> (en el que p es 0, 1 ó 2) y -R<sup>9</sup>-S(O)<sub>t</sub>N(R<sup>6</sup>)R<sup>7</sup> (en el que t es 1 ó 2).

15. Compuesto según la reivindicación 14, en el que:

R<sup>1</sup>, R<sup>4</sup> y R<sup>5</sup> son cada uno hidrógeno;

R<sup>2</sup> y R<sup>3</sup> son cada uno independientemente un heteroarilo policíclico que contiene más de 14 átomos de anillo seleccionado del grupo que consiste en 6,7-dihidro-5H-benzo[6,7]ciclohepta[1,2-c]piridazin-3-ilo, 6,7,8,9-tetrahidro-5H-ciclohepta[4,5]tieno[2,3-d]pirimidin-4-ilo, 6,7-dihidro-5H-benzo[6,7]ciclohepta[1,2-d]pirimidin-4-ilo, 6,7-dihidro-5H-benzo[2,3]azepino[4,5-c]piridazin-3-ilo, (Z)-dibenzo[b,f][1,4]tiazepin-11-ilo, 6,7-dihidro-5H-benzo[6,7]ciclohepta[4,5-c]piridazin-2-ilo, 6,7-dihidro-5H-benzo[2,3]oxepino[4,5-c]piridazin-3-ilo, espiro[cromeno[4,3-c]piridazin-5,1'-ciclopentan]-3-ilo, 6,8,9,10-tetrahidro-5H-espiro[cicloocta[b]piridin-7,2'-[1,3]dioxolan]-3-ilo, 5,6,8,9-



5,7,8,9-tetrahidroespiro[ciclohepta[b]piridin-6,2'-[1,3]dioxolan]-3-ilo, 6,7-dihidro-5H-benzo[2,3]tiopino[4,5-c]piridazin-3-ilo, 6,7-dihidro-5H-benzo[6,7]ciclohepta[1,2-d]pirimidin-2-ilo, 5,6,8,9-tetrahidroespiro[ciclohepta[b]piridin-7,2'-[1,3]dioxolan]-3-ilo, 6,8,9,10-tetrahidro-5H-espiro[cicloocta[b]piridin-7,2'-[1,3]dioxan]-3-ilo y 6,7-dihidro-5H-benzo[6,7]ciclohepta[1,2-b]piridin-2-ilo, cada uno opcionalmente sustituido con uno o más sustituyentes seleccionados del grupo que consiste en oxo, tioxo, ciano, nitro, halo, haloalquilo, alquilo, cicloalquilo opcionalmente sustituido, cicloalquilalquilo opcionalmente sustituido, arilo opcionalmente sustituido, aralquilo opcionalmente sustituido, heteroarilo opcionalmente sustituido, heterociclilo opcionalmente sustituido,  $-R^9-OR^8$ ,  $-R^9-OC(O)R^8$ ,  $-R^9-N(R^6)R^7$ ,  $-R^9-C(O)R^8$ ,  $-R^9-C(O)OR^8$ ,  $-R^9-C(O)N(R^6)R^7$ ,  $-R^9-N(R^6)C(O)OR^{12}$ ,  $-R^9-N(R^6)C(O)R^8$ ,  $-R^9-N(R^6)S(O)_tR^8$  (en el que t es 1 ó 2),  $-R^9-S(O)_tOR^8$  (en el que t es 1 ó 2),  $-R^9-S(O)_pR^8$  (en el que p es 0, 1 ó 2) y  $-R^9-S(O)_tN(R^6)R^7$  (en el que t es 1 ó 2);

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

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

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

cada  $R^{10}$  es una cadena de alquileo lineal o ramificada opcionalmente sustituida.

30 16. Compuesto según la reivindicación 13, en el que:

35  $R^2$  es un heteroarilo policíclico que contiene más de 14 átomos de anillo opcionalmente sustituido con uno o más sustituyentes seleccionados del grupo que consiste en oxo, tioxo, ciano, nitro, halo, haloalquilo, alquilo, cicloalquilo opcionalmente sustituido, cicloalquilalquilo opcionalmente sustituido, arilo opcionalmente sustituido, aralquilo opcionalmente sustituido, heteroarilo opcionalmente sustituido, heterociclilo opcionalmente sustituido,  $-R^9-OR^8$ ,  $-R^9-O-R^{10}-OR^8$ ,  $-R^9-O-R^{10}-O-R^{10}-OR^8$ ,  $-R^9-O-R^{10}-CN$ ,  $-R^9-O-R^{10}-C(O)OR^8$ ,  $-R^9-O-R^{10}-C(O)N(R^6)R^7$ ,  $-R^9-O-R^{10}-S(O)_pR^8$  (en el que p es 0, 1 ó 2),  $-R^9-O-R^{10}-N(R^6)R^7$ ,  $-R^9-O-R^{10}-C(NR^{11})N(R^{11})H$ ,  $-R^9-OC(O)R^8$ ,  $-R^9-N(R^6)R^7$ ,  $-R^9-C(O)R^8$ ,  $-R^9-C(O)OR^8$ ,  $-R^9-C(O)N(R^6)R^7$ ,  $-R^9-N(R^6)C(O)OR^{12}$ ,  $-R^9-N(R^6)C(O)R^8$ ,  $-R^9-N(R^6)S(O)_tR^8$  (en el que t es 1 ó 2),  $-R^9-S(O)_tOR^8$  (en el que t es 1 ó 2),  $-R^9-S(O)_pR^8$  (en el que p es 0, 1 ó 2) y  $-R^9-S(O)_tN(R^6)R^7$  (en el que t es 1 ó 2); y

40  $R^3$  se selecciona del grupo que consiste en arilo y heteroarilo, en los que el arilo y el heteroarilo están cada uno opcionalmente sustituidos independientemente con uno o más sustituyentes seleccionados del grupo que consiste en alquilo, alquenilo, alquinilo, halo, haloalquilo, haloalquenilo, haloalquinilo, oxo, tioxo, ciano, nitro, arilo opcionalmente sustituido, aralquilo opcionalmente sustituido, aralquenilo opcionalmente sustituido, aralquinilo opcionalmente sustituido, cicloalquilo opcionalmente sustituido, cicloalquilalquilo opcionalmente sustituido, cicloalquilalquenilo opcionalmente sustituido, cicloalquilalquinilo opcionalmente sustituido, heterociclilo opcionalmente sustituido, heterociclilalquilo opcionalmente sustituido, heterociclilalquenilo opcionalmente sustituido, heterociclilalquinilo opcionalmente sustituido, heteroarilo opcionalmente sustituido, heteroarilalquilo opcionalmente sustituido, heteroarilalquinilo opcionalmente sustituido,  $-R^{13}-OR^{12}$ ,  $-R^{13}-OC(O)R^{12}$ ,  $-R^{13}-O-R^{14}-N(R^{12})_2$ ,  $-R^{13}-N(R^{12})_2$ ,  $-R^{13}-C(O)R^{12}$ ,  $-R^{13}-C(O)OR^{12}$ ,  $-R^{13}-C(O)N(R^{12})_2$ ,  $-R^{13}-C(O)N(R^{12})-R^{14}-N(R^{12})R^{13}$ ,  $-R^{13}-C(O)N(R^{12})-R^{14}-OR^{12}$ ,  $-R^{13}-N(R^{12})C(O)OR^{12}$ ,  $-R^{13}-N(R^{12})C(O)R^{12}$ ,  $-R^{13}-N(R^{12})S(O)_tR^{12}$  (en el que t es 1 ó 2),  $-R^{13}-S(O)_tOR^{12}$  (en el que t es 1 ó 2),  $-R^{13}-S(O)_pR^{12}$  (en el que p es 0, 1 ó 2) y  $-R^{13}-S(O)_tN(R^{12})_2$  (en el que t es 1 ó 2).

55 17. Compuesto según la reivindicación 16, en el que:

$R^1$ ,  $R^4$  y  $R^5$  son cada uno hidrógeno;

60  $R^2$  es un heteroarilo policíclico que contiene más de 14 átomos de anillo seleccionado del grupo que consiste en 6,7-dihidro-5H-benzo[6,7]ciclohepta[1,2-c]piridazin-3-ilo, 6,7,8,9-tetrahidro-5H-ciclohepta[4,5]tieno[2,3-d]pirimidin-4-ilo, 6,7-dihidro-5H-benzo[6,7]ciclohepta[1,2-d]pirimidin-4-ilo, 6,7-dihidro-5H-benzo[2,3]azepino[4,5-c]piridazin-3-ilo, (Z)-dibenzo[b,f][1,4]tiazepin-11-ilo, 6,7-dihidro-5H-benzo[6,7]ciclohepta[4,5-c]piridazin-2-ilo, 6,7-dihidro-5H-benzo[2,3]oxepino[4,5-c]piridazin-3-ilo, espiro[cromeno[4,3-c]piridazin-5,1'-ciclopentan]-3-ilo, 6,8,9,10-tetrahidro-5H-espiro[cicloocta[b]piridin-7,2'-[1,3]dioxolan]-3-ilo, 5,6,8,9-tetrahidroespiro[benzo[7]anulen-7,2'-[1,3]dioxolan]-3-ilo, 5,7,8,9-tetrahidroespiro[ciclohepta[b]piridin-6,2'-[1,3]dioxolan]-3-ilo, 6,7-dihidro-5H-benzo[2,3]tiopino[4,5-c]piridazin-3-ilo, 6,7-dihidro-5H-benzo[6,7]ciclohepta[1,2-d]pirimidin-2-ilo, 5,6,8,9-tetrahidroespiro[ciclohepta[b]piridin-7,2'-

[1,3]dioxolan]-3-ilo, 6,8,9,10-tetrahidro-5H-espiro[cicloocta[b]piridin-7,2'-[1,3]dioxan]-3-ilo y 6,7-dihidro-5H-benzo[6,7]ciclohepta[1,2-b]piridin-2-ilo, cada uno opcionalmente sustituido con uno o más sustituyentes seleccionados del grupo que consiste en oxo, tioxo, ciano, nitro, halo, haloalquilo, alquilo, cicloalquilo opcionalmente sustituido, cicloalquilalquilo opcionalmente sustituido, arilo opcionalmente sustituido, aralquilo opcionalmente sustituido, heteroarilo opcionalmente sustituido, heterociclilo opcionalmente sustituido,  $-R^9-OR^8$ ,  $-R^9-OC(O)-R^8$ ,  $-R^9-N(R^6)R^7$ ,  $-R^9-C(O)R^8$ ,  $-R^9-C(O)OR^8$ ,  $-R^9-C(O)N(R^6)R^7$ ,  $-R^9-N(R^6)C(O)OR^{12}$ ,  $-R^9-N(R^6)C(O)R^8$ ,  $-R^9-N(R^6)S(O)_tR^8$  (en el que t es 1 ó 2),  $-R^9-S(O)_tOR^8$  (en el que t es 1 ó 2),  $-R^9-S(O)_pR^8$  (en el que p es 0, 1 ó 2) y  $-R^9-S(O)_tN(R^6)R^7$  (en el que t es 1 ó 2);

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

20 cada  $R^8$  se selecciona independientemente del grupo que consiste en hidrógeno, alquilo, haloalquilo, arilo opcionalmente sustituido, aralquilo opcionalmente sustituido, cicloalquilo opcionalmente sustituido, cicloalquilalquilo opcionalmente sustituido, heterociclilo opcionalmente sustituido, heterocicliclilalquilo opcionalmente sustituido, heteroarilo opcionalmente sustituido y heteroarilalquilo opcionalmente sustituido;

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

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

30 cada  $R^{13}$  se selecciona independientemente del grupo que consiste en un enlace directo y una cadena de alquileo lineal o ramificada opcionalmente sustituida; y

30 cada  $R^{14}$  es una cadena de alquileo lineal o ramificada opcionalmente sustituida.

18. Compuesto según la reivindicación 13, en el que:

35  $R^2$  se selecciona del grupo que consiste en arilo y heteroarilo, en los que el arilo y el heteroarilo están cada uno opcionalmente sustituidos independientemente con uno o más sustituyentes seleccionados del grupo que consiste en alquilo, alquenilo, alquinilo, halo, haloalquilo, haloalquenilo, haloalquinilo, oxo, tioxo, ciano, nitro, arilo opcionalmente sustituido, aralquilo opcionalmente sustituido, aralquenilo opcionalmente sustituido, aralquinilo opcionalmente sustituido, cicloalquilo opcionalmente sustituido, cicloalquilalquilo opcionalmente sustituido, cicloalquilalquenilo opcionalmente sustituido, cicloalquilalquinilo opcionalmente sustituido, heterociclilo opcionalmente sustituido, heterocicliclilalquilo opcionalmente sustituido, heterocicliclilalquenilo opcionalmente sustituido, heterocicliclilalquinilo opcionalmente sustituido, heteroarilo opcionalmente sustituido, heteroarilalquilo opcionalmente sustituido, heteroarilalquenilo opcionalmente sustituido, heteroarilalquinilo opcionalmente sustituido,  $-R^{13}-OR^{12}$ ,  $-R^{13}-OC(O)-R^{12}$ ,  $-R^{13}-O-R^{14}-N(R^{12})_2$ ,  $-R^{13}-N(R^{12})_2$ ,  $-R^{13}-C(O)R^{12}$ ,  $-R^{13}-C(O)OR^{12}$ ,  $-R^{13}-C(O)N(R^{12})_2$ ,  $-R^{13}-C(O)N(R^{12})-R^{14}$ ,  $-R^{13}-N(R^{12})R^{13}$ ,  $-R^{13}-C(O)N(R^{12})-R^{14}-OR^{12}$ ,  $-R^{13}-N(R^{12})C(O)OR^{12}$ ,  $-R^{13}-N(R^{12})C(O)R^{12}$ ,  $-R^{13}-N(R^{12})S(O)_tR^{12}$  (en el que t es 1 ó 2),  $-R^{13}-S(O)_tOR^{12}$  (en el que t es 1 ó 2),  $-R^{13}-S(O)_pR^{12}$  (en el que p es 0, 1 ó 2) y  $-R^{13}-S(O)_tN(R^{12})_2$  (en el que t es 1 ó 2);

50  $R^3$  es un heteroarilo policíclico que contiene más de 14 átomos de anillo opcionalmente sustituido con uno o más sustituyentes seleccionados del grupo que consiste en oxo, tioxo, ciano, nitro, halo, haloalquilo, alquilo, cicloalquilo opcionalmente sustituido, cicloalquilalquilo opcionalmente sustituido, arilo opcionalmente sustituido, aralquilo opcionalmente sustituido, heteroarilo opcionalmente sustituido, heterociclilo opcionalmente sustituido,  $-R^9-OR^8$ ,  $-R^9-O-R^{10}-OR^8$ ,  $-R^9-O-R^{10}-O-R^{10}-OR^8$ ,  $-R^9-O-R^{10}-CN$ ,  $-R^9-O-R^{10}-C(O)OR^8$ ,  $-R^9-O-R^{10}-C(O)N(R^6)R^7$ ,  $-R^9-O-R^{10}-S(O)_pR^8$  (en el que p es 0, 1 ó 2),  $-R^9-O-R^{10}-N(R^6)R^7$ ,  $-R^9-O-R^{10}-C(NR^{11})N(R^{11})H$ ,  $-R^9-OC(O)-R^8$ ,  $-R^9-N(R^6)R^7$ ,  $-R^9-C(O)R^8$ ,  $-R^9-C(O)OR^8$ ,  $-R^9-C(O)N(R^6)R^7$ ,  $-R^9-N(R^6)C(O)OR^{12}$ ,  $-R^9-N(R^6)C(O)R^8$ ,  $-R^9-N(R^6)S(O)_tR^8$  (en el que t es 1 ó 2),  $-R^9-S(O)_tOR^8$  (en el que t es 1 ó 2),  $-R^9-S(O)_pR^8$  (en el que p es 0, 1 ó 2) y  $-R^9-S(O)_tN(R^6)R^7$  (en el que t es 1 ó 2).

19. Compuesto según la reivindicación 18, en el que:

60  $R^1$ ,  $R^4$  y  $R^5$  son cada uno independientemente hidrógeno;

65  $R^2$  es arilo opcionalmente sustituido con uno o más sustituyentes seleccionados del grupo que consiste en alquilo, alquenilo, alquinilo, halo, haloalquilo, haloalquenilo, haloalquinilo, oxo, tioxo, ciano, nitro, arilo opcionalmente sustituido, aralquilo opcionalmente sustituido, aralquenilo opcionalmente sustituido, aralquinilo opcionalmente sustituido, cicloalquilo opcionalmente sustituido, cicloalquilalquilo opcionalmente sustituido, cicloalquilalquenilo opcionalmente sustituido, cicloalquilalquinilo opcionalmente sustituido, heterociclilo opcionalmente sustituido,

heterociclilalquilo opcionalmente sustituido, heterociclilalquenilo opcionalmente sustituido, heterociclilalquinilo opcionalmente sustituido, heteroarilo opcionalmente sustituido, heteroarilalquilo opcionalmente sustituido, heteroarilalquenilo opcionalmente sustituido, heteroarilalquinilo opcionalmente sustituido,  $-R^{13}-OR^{12}$ ,  $-R^{13}-OC(O)-R^{12}$ ,  $-R^{13}-O-R^{14}-N(R^{12})_2$ ,  $-R^{13}-N(R^{12})_2$ ,  $-R^{13}-C(O)R^{12}$ ,  $-R^{13}-C(O)OR^{12}$ ,  $-R^{13}-C(O)N(R^{12})_2$ ,  $-R^{13}-C(O)N(R^{12})-R^{14}-N(R^{12})R^{13}$ ,  $-R^{13}-C(O)N(R^{12})-R^{14}-OR^{12}$ ,  $-R^{13}-N(R^{12})C(O)OR^{12}$ ,  $-R^{13}-N(R^{12})C(O)R^{12}$ ,  $-R^{13}-N(R^{12})S(O)_tR^{12}$  (en el que  $t$  es 1 ó 2),  $-R^{13}-S(O)_tOR^{12}$  (en el que  $t$  es 1 ó 2),  $-R^{13}-S(O)_pR^{12}$  (en el que  $p$  es 0, 1 ó 2) y  $-R^{13}-S(O)_tN(R^{12})_2$  (en el que  $t$  es 1 ó 2);

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

cada  $R^8$  se selecciona independientemente del grupo que consiste en hidrógeno, alquilo, alquenilo, alquinilo, haloalquilo, arilo opcionalmente sustituido, aralquilo opcionalmente sustituido, cicloalquilo opcionalmente sustituido, cicloalquilalquilo opcionalmente sustituido, heterociclilo opcionalmente sustituido, heterociclilalquilo opcionalmente sustituido, heteroarilo opcionalmente sustituido y heteroarilalquilo opcionalmente sustituido;

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

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

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

cada  $R^{14}$  es una cadena de alquileo lineal o ramificada opcionalmente sustituida.

20. Compuesto según la reivindicación 19, en el que:

$R^2$  es arilo seleccionado del grupo que consiste en fenilo y 6,7,8,9-tetrahidro-5H-benzo[7]anulen-2-ilo, cada uno opcionalmente sustituido con uno o más sustituyentes seleccionados del grupo que consiste en alquilo, alquenilo, alquinilo, halo, haloalquilo, haloalquenilo, haloalquinilo, oxo, tioxo, ciano, nitro, arilo opcionalmente sustituido, aralquilo opcionalmente sustituido, aralquenilo opcionalmente sustituido, aralquinilo opcionalmente sustituido, cicloalquilo opcionalmente sustituido, cicloalquilalquilo opcionalmente sustituido, cicloalquilalquenilo opcionalmente sustituido, cicloalquilalquinilo opcionalmente sustituido, heterociclilo opcionalmente sustituido, heterociclilalquilo opcionalmente sustituido, heterociclilalquenilo opcionalmente sustituido, heterociclilalquinilo opcionalmente sustituido, heteroarilo opcionalmente sustituido, heteroarilalquilo opcionalmente sustituido, heteroarilalquenilo opcionalmente sustituido, heteroarilalquinilo opcionalmente sustituido,  $-R^{13}-OR^{12}$ ,  $-R^{13}-OC(O)-R^{12}$ ,  $-R^{13}-O-R^{14}-N(R^{12})_2$ ,  $-R^{13}-N(R^{12})_2$ ,  $-R^{13}-C(O)R^{12}$ ,  $-R^{13}-C(O)OR^{12}$ ,  $-R^{13}-C(O)N(R^{12})_2$ ,  $-R^{13}-C(O)N(R^{12})-R^{14}-N(R^{12})R^{13}$ ,  $-R^{13}-C(O)N(R^{12})-R^{14}-OR^{12}$ ,  $-R^{13}-N(R^{12})C(O)OR^{12}$ ,  $-R^{13}-N(R^{12})C(O)R^{12}$ ,  $-R^{13}-N(R^{12})S(O)_tR^{12}$  (en el que  $t$  es 1 ó 2),  $-R^{13}-S(O)_tOR^{12}$  (en el que  $t$  es 1 ó 2),  $-R^{13}-S(O)_pR^{12}$  (en el que  $p$  es 0, 1 ó 2) y  $-R^{13}-S(O)_tN(R^{12})_2$  (en el que  $t$  es 1 ó 2); y

$R^3$  es un heteroarilo policíclico que contiene más de 14 átomos de anillo seleccionado del grupo que consiste en 6,7-dihidro-5H-benzo[6,7]ciclohepta[1,2-c]piridazin-3-ilo, 6,7,8,9-tetrahidro-5H-ciclohepta[4,5]tieno[2,3-d]pirimidin-4-ilo, 6,7-dihidro-5H-benzo[6,7]ciclohepta[1,2-d]pirimidin-4-ilo, 6,7-dihidro-5H-benzo[2,3]azepino[4,5-c]piridazin-3-ilo, (Z)-dibenzo[b,f][1,4]tiazepin-11-ilo, 6,7-dihidro-5H-benzo[6,7]ciclohepta[4,5-c]piridazin-2-ilo, 6,7-dihidro-5H-benzo[2,3]oxepino[4,5-c]piridazin-3-ilo, espiro[cromeno[4,3-c]piridazin-5,1'-ciclopentan]-3-ilo, 6,8,9,10-tetrahidro-5H-espiro[cicloocta[b]piridin-7,2'-[1,3]dioxolan]-3-ilo, 5,6,8,9-tetrahidroespiro[benzo[7]anulen-7,2'-[1,3]dioxolan]-3-ilo, 5,7,8,9-tetrahidroespiro[ciclohepta[b]piridin-6,2'-[1,3]dioxolan]-3-ilo, 6,7-dihidro-5H-benzo[2,3]tiepino[4,5-c]piridazin-3-ilo, 6,7-dihidro-5H-benzo[6,7]ciclohepta[1,2-d]pirimidin-2-ilo, 5,6,8,9-tetrahidroespiro[ciclohepta[b]piridin-7,2'-[1,3]dioxolan]-3-ilo, 6,8,9,10-tetrahidro-5H-espiro[cicloocta[b]piridin-7,2'-[1,3]dioxan]-3-ilo y 6,7-dihidro-5H-benzo[6,7]ciclohepta[1,2-b]piridin-2-ilo, cada uno opcionalmente sustituido con uno o más sustituyentes seleccionados del grupo que consiste en oxo, tioxo, ciano, nitro, halo, haloalquilo, alquilo, cicloalquilo opcionalmente sustituido, cicloalquilalquilo opcionalmente sustituido, arilo opcionalmente sustituido, aralquilo opcionalmente sustituido, heteroarilo opcionalmente sustituido, heterociclilo opcionalmente sustituido,  $-R^9-OR^8$ ,  $-R^9-OC(O)-R^8$ ,  $-R^9-N(R^6)R^7$ ,  $-R^9-C(O)R^8$ ,  $-R^9-C(O)OR^8$ ,  $-R^9-C(O)N(R^6)R^7$ ,  $-R^9-N(R^6)C(O)OR^{12}$ ,  $-R^9-N(R^6)C(O)R^8$ ,  $-R^9-N(R^6)S(O)_tR^8$  (en el que  $t$  es 1 ó 2),  $-R^9-S(O)_tOR^8$  (en el que  $t$  es 1 ó 2),  $-R^9-S(O)_pR^8$  (en el que  $p$  es 0, 1 ó 2) y  $-R^9-S(O)_tN(R^6)R^7$  (en el que  $t$  es 1 ó 2).

21. Compuesto según la reivindicación 18, en el que:

$R^1$ ,  $R^4$  y  $R^5$  son cada uno independientemente hidrógeno;

$R^2$  es heteroarilo opcionalmente sustituido con uno o más sustituyentes seleccionados del grupo que consiste en alquilo, alquenilo, alquinilo, halo, haloalquilo, haloalquenilo, haloalquinilo, oxo, tioxo, ciano, nitro, arilo opcionalmente sustituido, aralquilo opcionalmente sustituido, aralquenilo opcionalmente sustituido, aralquinilo opcionalmente sustituido, cicloalquilo opcionalmente sustituido, cicloalquilalquilo opcionalmente sustituido, cicloalquilalquenilo  
 5 opcionalmente sustituido, cicloalquilalquinilo opcionalmente sustituido, heterociclilo opcionalmente sustituido, heterocicilalquilo opcionalmente sustituido, heterocicilalquenilo opcionalmente sustituido, heterocicilalquinilo  
 10 opcionalmente sustituido, heteroarilo opcionalmente sustituido, heteroarilalquilo opcionalmente sustituido, heteroarilalquenilo opcionalmente sustituido, heteroarilalquinilo opcionalmente sustituido,  $-R^{13}-OR^{12}$ ,  $-R^{13}-OC(O)-R^{12}$ ,  $-R^{13}-O-R^{14}-N(R^{12})_2$ ,  $-R^{13}-N(R^{12})_2$ ,  $-R^{13}-C(O)R^{12}$ ,  $-R^{13}-C(O)OR^{12}$ ,  $-R^{13}-C(O)N(R^{12})_2$ ,  $-R^{13}-C(O)N(R^{12})-R^{14}-N(R^{12})R^{13}$ ,  $-R^{13}-C(O)N(R^{12})-R^{14}-OR^{12}$ ,  $-R^{13}-N(R^{12})C(O)OR^{12}$ ,  $-R^{13}-N(R^{12})C(O)R^{12}$ ,  $-R^{13}-N(R^{12})S(O)_tR^{12}$  (en el que t es 1 ó 2),  $-R^{13}-S(O)_tOR^{12}$  (en el que t es 1 ó 2),  $-R^{13}-S(O)_pR^{12}$  (en el que p es 0, 1 ó 2) y  $-R^{13}-S(O)_tN(R^{12})_2$  (en el que t es 1 ó 2);

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

cada  $R^8$  se selecciona independientemente del grupo que consiste en hidrógeno, alquilo, alquenilo, alquinilo, haloalquilo, arilo opcionalmente sustituido, aralquilo opcionalmente sustituido, cicloalquilo opcionalmente sustituido, cicloalquilalquilo opcionalmente sustituido, heterociclilo opcionalmente sustituido, heterocicilalquilo opcionalmente sustituido, heteroarilo  
 20 opcionalmente sustituido y heteroarilalquilo opcionalmente sustituido;

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

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

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

cada  $R^{14}$  es una cadena de alquileo lineal o ramificada opcionalmente sustituida.

22. Compuesto según la reivindicación 21, en el que:

$R^2$  es heteroarilo seleccionado del grupo que consiste en piridinilo, pirimidinilo, 4,5-dihidro-1H-benzo[b]azepin-2(3H)-on-8-ilo, benzo[d]imidazolilo, 6,7,8,9-tetrahidro-5H-pirido[3,2-d]azepin-3-ilo, 6,7,8,9-tetrahidro-5H-pirido[3,2-c]azepin-3-ilo, 5,6,7,8-tetrahidro-1,6-naftiridin-3-ilo, 5,6,7,8-tetrahidroquinolin-3-ilo, 1,2,3,4-tetrahidroisoquinolin-7-ilo, 2,3,4,5-tetrahidrobenzo[b]oxepin-7-ilo, 3,4-dihidro-2H-benzo[b][1,4]dioxepin-7-ilo, benzo[d]oxazol-5-ilo, 3,4-dihidro-2H-benzo[b][1,4]oxazin-7-ilo, benzo[b]tiefenilo y 6,7,8,9-tetrahidro-5H-ciclohepta[b]piridin-3-ilo, cada uno opcionalmente sustituido con uno o más sustituyentes seleccionados del grupo que consiste en alquilo, alquenilo, alquinilo, halo, haloalquilo, haloalquenilo, haloalquinilo, oxo, tioxo, ciano, nitro, arilo opcionalmente sustituido, aralquilo  
 45 opcionalmente sustituido, aralquenilo opcionalmente sustituido, cicloalquilo opcionalmente sustituido, cicloalquilalquilo opcionalmente sustituido, cicloalquilalquenilo opcionalmente sustituido, heterociclilo opcionalmente sustituido, heterocicilalquilo opcionalmente sustituido, heterocicilalquenilo opcionalmente sustituido, heteroarilo opcionalmente sustituido, heteroarilalquilo opcionalmente sustituido, heteroarilalquenilo opcionalmente sustituido,  $-R^{13}-OR^{12}$ ,  $-R^{13}-OC(O)-R^{12}$ ,  $-R^{13}-O-R^{14}-N(R^{12})_2$ ,  $-R^{13}-N(R^{12})_2$ ,  $-R^{13}-C(O)R^{12}$ ,  $-R^{13}-C(O)OR^{12}$ ,  $-R^{13}-C(O)N(R^{12})_2$ ,  $-R^{13}-C(O)N(R^{12})-R^{14}-N(R^{12})R^{13}$ ,  $-R^{13}-C(O)N(R^{12})-R^{14}-OR^{12}$ ,  $-R^{13}-N(R^{12})C(O)OR^{12}$ ,  $-R^{13}-N(R^{12})C(O)R^{12}$ ,  $-R^{13}-N(R^{12})S(O)_tR^{12}$  (en el que t es 1 ó 2),  $-R^{13}-S(O)_tOR^{12}$  (en el que t es 1 ó 2),  $-R^{13}-S(O)_pR^{12}$  (en el que p es 0, 1 ó 2) y  $-R^{13}-S(O)_tN(R^{12})_2$  (en el que t es 1 ó 2); y

$R^3$  es un heteroarilo policíclico que contiene más de 14 átomos de anillo seleccionado del grupo que consiste en 6,7-dihidro-5H-benzo[6,7]ciclohepta[1,2-c]piridazin-3-ilo, 6,7,8,9-tetrahidro-5H-ciclohepta[4,5]tieno[2,3-d]pirimidin-4-ilo, 6,7-dihidro-5H-benzo[6,7]ciclohepta[1,2-d]pirimidin-4-ilo, 6,7-dihidro-5H-benzo[2,3]azepino[4,5-c]piridazin-3-ilo, (Z)-dibenzo[b,f][1,4]iazepin-11-ilo, 6,7-dihidro-5H-benzo[6,7]ciclohepta[4,5-c]piridazin-2-ilo, 6,7-dihidro-5H-benzo[2,3]joxepino[4,5-c]piridazin-3-ilo, espiro[cromeno[4,3-c]piridazin-5,1'-ciclohexano]-3-ilo, 6,8,9,10-tetrahidro-5H-espiro[cicloocta[b]piridin-7,2'-[1,3]dioxolan]-3-ilo, 5,6,8,9-tetrahidroespiro[benzo[7]anulen-7,2'-[1,3]dioxolan]-3-ilo, 5,7,8,9-tetrahidroespiro[ciclohepta[b]piridin-6,2'-[1,3]dioxolan]-3-ilo, 6,7-dihidro-5H-benzo[2,3]tiepino[4,5-c]piridazin-3-ilo, 6,7-dihidro-5H-benzo[6,7]ciclohepta[1,2-d]pirimidin-2-ilo, 5,6,8,9-tetrahidroespiro[ciclohepta[b]piridin-7,2'-[1,3]dioxolan]-3-ilo, 6,8,9,10-tetrahidro-5H-espiro[cicloocta[b]piridin-7,2'-[1,3]dioxan]-3-ilo y 6,7-dihidro-5H-benzo[6,7]ciclohepta[1,2-b]piridin-2-ilo, cada uno opcionalmente sustituido con uno o más sustituyentes seleccionados del grupo que consiste en oxo, tioxo, ciano, nitro, halo, haloalquilo, alquilo, cicloalquilo opcionalmente sustituido, cicloalquilalquilo opcionalmente sustituido, arilo opcionalmente sustituido, aralquilo opcionalmente sustituido, heteroarilo  
 65 opcionalmente sustituido, heterociclilo opcionalmente sustituido,  $-R^9-OR^8$ ,  $-R^9-OC(O)-R^8$ ,  $-R^9-$

$N(R^6)R^7$ ,  $-R^9-C(O)R^8$ ,  $-R^9-C(O)OR^8$ ,  $-R^9-C(O)N(R^6)R^7$ ,  $-R^9-N(R^6)C(O)OR^{12}$ ,  $-R^9-N(R^6)C(O)R^8$ ,  $-R^9-N(R^6)S(O)_tR^8$  (en el que  $t$  es 1 ó 2),  $-R^9-S(O)_tOR^8$  (en el que  $t$  es 1 ó 2),  $-R^9-S(O)_pR^8$  (en el que  $p$  es 0, 1 ó 2) y  $-R^9-S(O)_tN(R^6)R^7$  (en el que  $t$  es 1 ó 2).

- 5 23. Composición farmacéutica que comprende un excipiente farmacéuticamente aceptable y un compuesto según una cualquiera de las reivindicaciones 1-22, como un estereoisómero aislado o mezcla de los mismos o como un tautómero o mezcla de los mismos, o una sal farmacéuticamente aceptable o N-óxido del mismo.
- 10 24. Compuesto según una cualquiera de las reivindicaciones 1-22, como un estereoisómero aislado o mezcla de los mismos o como un tautómero o mezcla de los mismos, o una sal farmacéuticamente aceptable o N-óxido del mismo, para su uso en el tratamiento de una enfermedad o un estado asociados con la actividad de Axl en un mamífero.
- 15 25. Compuesto según la reivindicación 1, que es 1-(6,7-dihidro-5H-benzo[6,7]ciclohepta[1,2-c]piridazin-3-il)-N<sup>3</sup>-(7-(pirrolidin-1-il)-6,7,8,9-tetrahidro-5H-benzo[7]anulen-2-il)-1H-1,2,4-triazol-3,5-diamina, como base libre, una sal farmacéuticamente aceptable del mismo o un N-óxido del mismo.
26. Compuesto según la reivindicación 25, que es la base libre.
- 20 27. Compuesto según la reivindicación 25, que es una sal farmacéuticamente aceptable de 1-(6,7-dihidro-5H-benzo[6,7]ciclohepta[1,2-c]piridazin-3-il)-N<sup>3</sup>-(7-(pirrolidin-1-il)-6,7,8,9-tetrahidro-5H-benzo[7]anulen-2-il)-1H-1,2,4-triazol-3,5-diamina.
- 25 28. Compuesto según la reivindicación 1, que es 1-(6,7-dihidro-5H-benzo[6,7]ciclohepta[1,2-c]piridazin-3-il)-N<sup>3</sup>-(7-(S)-(pirrolidin-1-il)-6,7,8,9-tetrahidro-5H-benzo[7]anulen-2-il)-1H-1,2,4-triazol-3,5-diamina, como base libre, una sal farmacéuticamente aceptable del mismo o un N-óxido del mismo.
29. Compuesto según la reivindicación 28, que es la base libre.
- 30 30. Compuesto según la reivindicación 29, que es una sal farmacéuticamente aceptable de 1-(6,7-dihidro-5H-benzo[6,7]ciclohepta[1,2-c]piridazin-3-il)-N<sup>3</sup>-(7-(S)-(pirrolidin-1-il)-6,7,8,9-tetrahidro-5H-benzo[7]anulen-2-il)-1H-1,2,4-triazol-3,5-diamina.
- 35 31. Compuesto según la reivindicación 1, que es 1-(6,7-dihidro-5H-benzo[6,7]ciclohepta[1,2-c]piridazin-3-il)-N<sup>3</sup>-(3-fluoro-4-(4-(pirrolidin-1-il)piperidin-1-il)-1H-1,2,4-triazol-3,5-diamina, como base libre, una sal farmacéuticamente aceptable del mismo o un N-óxido del mismo.
32. Compuesto según la reivindicación 31, que es la base libre.
- 40 33. Compuesto según la reivindicación 32, que es una sal farmacéuticamente aceptable de 1-(6,7-dihidro-5H-benzo[6,7]ciclohepta[1,2-c]piridazin-3-il)-N<sup>3</sup>-(3-fluoro-4-(4-(pirrolidin-1-il)piperidin-1-il)-1H-1,2,4-triazol-3,5-diamina.
34. Compuesto según la reivindicación 27 o reivindicación 30 o reivindicación 33, en el que la sal farmacéuticamente aceptable es una sal de adición de ácido farmacéuticamente aceptable.
- 45 35. Compuesto según la reivindicación 34, en el que el ácido se selecciona de ácido fórmico, ácido trifluoroacético, ácido clorhídrico, ácido bencenosulfónico o ácido acético.
- 50 36. Composición farmacéutica según la reivindicación 23, que comprende un excipiente farmacéuticamente aceptable y un compuesto según la reivindicación 25, como base libre, una sal farmacéuticamente aceptable del mismo o un N-óxido del mismo, o que comprende un excipiente farmacéuticamente aceptable y un compuesto según la reivindicación 28, como base libre, una sal farmacéuticamente aceptable del mismo o un N-óxido del mismo, o que comprende un excipiente farmacéuticamente aceptable y un compuesto según la reivindicación 31, como base libre, una sal farmacéuticamente aceptable del mismo o un N-óxido del mismo.
- 55 37. Compuesto para su uso según la reivindicación 24, que comprende un compuesto según la reivindicación 25, como base libre, una sal farmacéuticamente aceptable del mismo o un N-óxido del mismo, o un compuesto según la reivindicación 28, como base libre, una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, o un N-óxido del mismo o un compuesto según la reivindicación 31, como base libre, una sal farmacéuticamente aceptable del mismo o un N-óxido del mismo.