

19



OFICINA ESPAÑOLA DE  
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA



11 Número de publicación: **2 537 480**

51 Int. Cl.:

**C07D 403/04** (2006.01)

**C07D 471/14** (2006.01)

**A61K 31/502** (2006.01)

**A61K 31/5025** (2006.01)

**A61P 35/00** (2006.01)

12

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

96 Fecha de presentación y número de la solicitud europea: **02.07.2009 E 09790061 (7)**

97 Fecha y número de publicación de la concesión europea: **03.09.2014 EP 2326641**

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

30 Prioridad:

**09.07.2008 US 79403 P**

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

**08.06.2015**

73 Titular/es:

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

72 Inventor/es:

**SINGH, RAJINDER;  
HECKRODT, THILO J. y  
HOLLAND, SACHA**

74 Agente/Representante:

**LEHMANN NOVO, María Isabel**

**ES 2 537 480 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 policíclicos útiles como inhibidores de Axl

## CAMPO DE LA INVENCION

5 Esta invención se refiere a triazoles sustituidos con heteroarilo policíclicos y a composiciones farmacéuticas de los mismos que son útiles como inhibidores de la proteína tirosina cinasa receptora conocida como Axl. Esta invención también se refiere a compuestos y composiciones para uso en el tratamiento de enfermedades y afecciones asociadas con actividad de Axl, en particular en el tratamiento de enfermedades y afecciones asociadas con angiogénesis y/o proliferación celular.

## ANTECEDENTES DE LA INVENCION

10 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 proteína cinasas permite muchos mecanismos potenciales de inhibición, que incluyen competición con ligandos activantes, la modulación de reguladores positivos y negativos, la interferencia con la dimerización proteica, y la inhibición alostérica o competitiva  
15 en los sitios de unión a sustrato o a ATP.

Axl (también conocida como UFO, ARK y Tyro7; números de acceso de nucleótidos NM\_021913 y NM\_001699; números de acceso de proteínas NP\_068713 y NP\_001690) es una proteína tirosina cinasa receptora (RTK) que comprende un dominio de unión a ligando extracelular C-terminal y una región citoplásmica N-terminal que contiene el dominio catalítico. El dominio extracelular de Axl posee una estructura única que yuxtapone repeticiones de  
20 inmunoglobulina y fibronectina Tipo III y recueda la estructura de moléculas de adhesión de células neuronales. Axl y sus dos parientes próximos, Mer/Nyk y Sky (Tyro3 / Rse / Dtk), conocidas en conjunto como familia Tyro3 de RTK's, se unen todas y son estimuladas en diversos grados por el mismo ligando, Gas6 (específico para la detención del crecimiento-6), una proteína segregada de - 76 kDa con una homología significativa con el regulador de la cascada de la coagulación, Proteína S. Además de la unión a ligandos, se ha mostrado que el dominio extracelular de Axl  
25 sufre interacciones homofílicas que medían la agregación celular, lo que sugiere que una función importante de Axl puede ser la mediación de la adhesión célula-célula.

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

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

También se ha dado a conocer la sobreexpresión de Axl y/o su ligando en una amplia variedad de tipos de tumores sólidos, incluyendo, pero sin limitarse a, carcinoma de mama, renal, endometrial, de ovario, de tiroides, pulmonar no microcítico, y melanoma uveal, así como también en leucemia mielóide. Además, posee actividad transformante en  
45 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*. Conjuntamente, estos datos sugieren que la señalización de Axl puede regular independientemente la angiogénesis de EC y el crecimiento tumoral, y de este modo representa una clase diana novedosa para el desarrollo terapéutico contra tumores.

La expresión de las proteínas Axl y Gas6 está aumentada en varios estados mórbidos diferentes, incluyendo endometriosis, lesión vascular y enfermedad renal, y la señalización de Axl está funcionalmente implicada en los dos últimos casos. La señalización de Axl - Gas6 amplifica las respuestas plaquetarias y está implicada en la formación de trombos. De este modo, Axl puede representar potencialmente una diana terapéutica para una serie de diferentes  
50 afecciones patológicas, incluyendo tumores sólidos, que incluyen, pero sin limitarse a, carcinoma de mama, renal, endometrial, de ovario, de tiroides, pulmonar no microcítico, y melanoma uveal; tumores líquidos, que incluyen, pero sin limitarse a, leucemias (particularmente leucemias mieloides) y linfomas; endometriosis, enfermedad/lesión  
55 vascular (incluyendo, pero sin limitarse a, restenosis, aterosclerosis y trombosis), psoriasis; deficiencia visual debida a degeneración macular; retinopatía diabética y retinopatía del prematuro; enfermedad renal (incluyendo, pero sin

limitarse a, glomerulonefritis, nefropatía diabética y rechazo de trasplante renal), artritis reumatoide; osteoporosis, osteoartritis y cataratas.

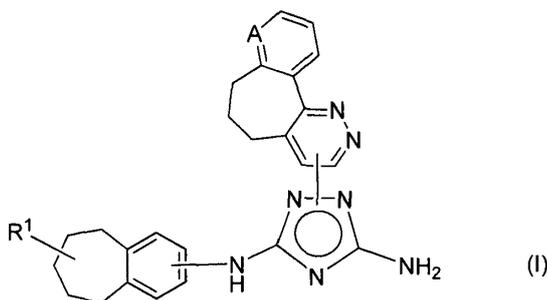
El documento WO-A-2004 046 120 se refiere a diaminotriazoles como inhibidores de proteína cinasas.

El documento US-A-2007 213 375 se refiere a derivados de triazol para inhibir la actividad de Axl.

5 SUMARIO DE LA INVENCION

Esta invención se refiere a ciertos triazoles sustituidos con heteroarilo policíclicos que son útiles como inhibidores de Axl, a tales compuestos para uso en el tratamiento de enfermedades y afecciones asociadas con actividad de Axl, y a composiciones farmacéuticas que comprenden tales compuestos. El objeto de la presente invención se resuelve en base a las reivindicaciones 1 a 23.

10 En consecuencia, en un aspecto, esta invención se refiere a compuestos de fórmula (I):



en la que:

A es =C(H)- o =N-;

R<sup>1</sup> es -N(R<sup>2</sup>)R<sup>3</sup>, -N(R<sup>2</sup>)C(O)R<sup>3</sup> o -N(R<sup>2</sup>)-R<sup>4</sup>-C(O)OR<sup>3</sup>;

15 o R<sup>1</sup> es un N-heterociclilo opcionalmente sustituido con uno o más sustituyentes seleccionados del grupo que consiste en halo y -R<sup>4</sup>-C(O)OR<sup>2</sup>;

cada R<sup>2</sup> y R<sup>3</sup> es hidrógeno, alquilo, alquenido, aralquilo opcionalmente sustituido, cicloalquilo opcionalmente sustituido, cicloalquilalquilo opcionalmente sustituido y heteroarilalquilo opcionalmente sustituido; y

20 cada R<sup>4</sup> se selecciona independientemente del grupo que consiste en un enlace directo y una cadena de alqueno lineal o ramificada opcionalmente sustituida;

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

con la condición de que el compuesto de fórmula (I) no sea un compuesto 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>-(7-(pirrolidin-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-((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<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;

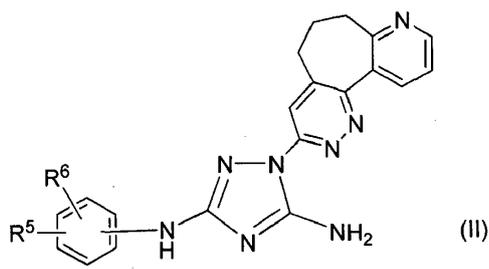
30 1-((6,7-dihidro-5H-benzo[6,7]ciclohepta[1,2-c]piridazin-3-il)-N<sup>3</sup>-(7-piperidin-1-il)-6,7,8,9-tetrahidro-5H-benzo[7]anulen-2-il)-1H-1,2,4-triazol-3,5-diamina;

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;

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; y

35 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.

En otro aspecto, la invención se refiere a compuestos de fórmula (II):



en la que:

R<sup>5</sup> es *N*-heterociclilo opcionalmente sustituido con *N*-heterociclilo; y

R<sup>6</sup> es halo;

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

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

En otro aspecto, esta invención se refiere a los compuestos para uso para tratar una enfermedad o afección asociada con la actividad de Axl en un mamífero, en el que se administra al mamífero una cantidad terapéuticamente eficaz de un compuesto de fórmula (I), como se describe anteriormente, como un estereoisómero aislado o mezcla de los mismos, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, o una cantidad terapéuticamente eficaz de una composición farmacéutica que comprende un excipiente farmacéuticamente aceptable y un compuesto de fórmula (I), como se describe anteriormente, como un estereoisómero aislado o mezcla de los mismos, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, o un compuesto de fórmula (II), como se describe anteriormente, como un estereoisómero aislado o mezcla de los mismos, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, o una cantidad terapéuticamente eficaz de una composición farmacéutica que comprende un excipiente farmacéuticamente aceptable y un compuesto de fórmula (II), como se describe anteriormente, como un estereoisómero aislado o mezcla de los mismos, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo.

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

## DESCRIPCIÓN DETALLADA DE LA INVENCÓN

### 25 DEFINICIONES

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

“Amino” se refiere al radical -NH<sub>2</sub>.

“Carboxi” se refiere al radical -C(O)OH.

- 30 “Ciano” se refiere al radical -CN.

“Nitro” se refiere al radical -NO<sub>2</sub>.

“Oxa” se refiere al radical -O-.

“Oxo” se refiere al radical =O.

“Tioxo” se refiere al radical =S.

- 35 “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 de uno a doce átomos de carbono, preferiblemente uno a ocho átomos de carbono, o 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.

- 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 de dos a doce átomos de carbono,

preferiblemente 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.

5 “Alquileo” o “cadena de alquileo” 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 de uno a doce átomos de carbono, por ejemplo metileno, etileno, propileno, *n*-butileno. La cadena de alquileo 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.

10 “Molécula donante de amino” se refiere a una molécula orgánica que comprende un grupo de amina primaria (-NH<sub>2</sub>) y que es adecuada para los procedimientos descritos aquí. Los ejemplos de moléculas donantes de amino incluyen, pero no se limitan a,  $\alpha$ -aminoácidos, tales como alanina y fenilalanina, isopropilamina, 1-etilpropilamina, 1,1,3,3-tetrametilbutilamina, 1,2-dimetilbutilamina, sec-butilamina, y 1-feniletilamina.

15 “Ariilo” se refiere a un radical de sistema anular hidrocarbonado que comprende hidrógeno, 6 a 14 átomos de carbono y al menos un anillo aromático. Para los fines de esta invención, el radical ariilo puede ser un sistema monocíclico, bicíclico o tricíclico, y que puede incluir sistemas anulares espiro. Un radical ariilo está unido habitual, pero no necesariamente, a la molécula progenitora por medio de un anillo aromático del radical ariilo.

“Aralquilo” se refiere a un radical de la fórmula -R<sub>b</sub>-R<sub>c</sub> en la que R<sub>b</sub> es una cadena de alquileo como se definió anteriormente y R<sub>c</sub> es uno o más radicales ariilo como se definió anteriormente, por ejemplo, bencilo y difenilmetilo.

20 “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 anulares espiro o que forman un puente, que tiene de tres a quince átomos de carbono, preferiblemente que tiene de tres a diez átomos de carbono, más preferiblemente de cinco a 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 anular que forma un puente es un sistema en el que dos átomos anulares no adyacentes del mismo 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 de C<sub>10</sub> tales como adamantanilo (que forma un puente) y decalinilo (condensado), y radicales de C<sub>7</sub> tales como biciclo[3.2.0]heptanilo (condensado), norbornanilo y norbornenilo (que forman un puente), así como radicales policíclicos sustituidos, por ejemplo radicales de C<sub>7</sub> sustituidos tales como biciclo[2.2.1]heptenilo (que forma un puente) y 7,7-dimetilbiciclo[2.2.1]heptanilo (que forma un puente).

“Cicloalquilalquilo” se refiere a un radical de la fórmula -R<sub>b</sub>R<sub>g</sub> en la que R<sub>b</sub> es una cadena de alquileo como se definió anteriormente y R<sub>g</sub> es un radical cicloalquilo como se definió anteriormente.

35 “Exceso enantiomérico” o “ee” se refiere a un producto en el que un enantiómero está presente en exceso con respecto al otro, y se define como la diferencia absoluta en la fracción molar de cada enantiómero. El exceso enantiomérico se expresa típicamente como un porcentaje de un enantiómero presente en una mezcla con respecto al otro enantiómero. Para los fines de esta invención, se considerará que el enantiómero (S) de la invención está sustancialmente libre del enantiómero (R) cuando el enantiómero (S) esté presente en un exceso enantiomérico mayor que 80%, preferiblemente mayor que 90%, más preferiblemente mayor que 95%, y lo más preferible, mayor que 99%.

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

“Haloalquilo” se refiere a un radical alquilo, como se define anteriormente, que está sustituido con uno o más radicales halo, como se define anteriormente, por ejemplo trifluorometilo, difluorometilo, triclorometilo, 2,2,2-trifluoroetilo, 1-fluorometil-2-fluoroetilo, 3-bromo-2-fluoropropilo, 1-bromometil-2-bromoetilo.

45 “Heterociclilo” se refiere a un radical anular no aromático de 3 a 18 miembros, estable, que comprende uno a doce átomos de carbono y de uno a seis heteroátomos seleccionados del grupo que consiste en nitrógeno, oxígeno y azufre. A menos que se señale de otro modo específicamente en la memoria descriptiva, el radical heterociclilo puede ser un sistema anular monocíclico, bicíclico, tricíclico o tetracíclico, que puede incluir sistemas anulares espiro 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 dioxolanilo, 1,4-diazepanilo, decahidroisoquinolilo, imidazolinilo, imidazolidinilo, isotiazolidinilo, isoxazolidinilo, morfolinilo, octahidroindolilo, octahidroisoindolilo, octahidro-1*H*-pirrolo[3,2-*c*]piridinilo, octahidro-1*H*-pirrolo[2,3-*c*]piridinilo, octahidro-1*H*-pirrolo[2,3-*b*]piridinilo, octahidro-1*H*-pirrolo[3,4-*b*]piridinilo, octahidropirrolo[3,4-*c*]pirrolilo, octahidro-1*H*-pirido[1,2-*a*]pirazinilo, 2-oxopiperazinilo, 2-oxopiperidinilo, 2-oxopirrolidinilo, oxazolidinilo, piperidinilo, piperazinilo, 4-piperidonilo, pirrolidinilo, pirazolidinilo, quinuclidinilo, tiazolidinilo, tetrahidrofuranilo, tienil[1,3]ditanilo, tritianilo, tetrahidropiranilo, tiomorfolinilo, tiamorfolinilo, 1-oxo-tiomorfolinilo, 1,1-dioxo-tiomorfolinilo, azetidino,

octahidropirrollo[3,4-c]pirrolilo, octahidropirrollo[3,4-b]pirrolilo, decahidropirazino[1,2-a]azepinilo, azepanilo, azabiciclo[3.2.1]octilo y 2,7-diazaespiro[4.4]nonanilo.

“N-heterociclilo” se refiere a un radical heterociclilo 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 como se describió anteriormente para radicales heterociclilo.

“Heteroarilo” se refiere a un radical de sistema anular de 5 a 14 miembros que comprende átomos de hidrógeno, uno a trece átomos de carbono, 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 habitual, pero no necesariamente, a la molécula progenitora por medio de un anillo aromático del radical heteroarilo. Para los fines de esta invención, el radical heteroarilo puede ser un sistema anular monocíclico, bicíclico o tricíclico, que puede incluir sistemas anulares 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 anulares, como se describió anteriormente en el Sumario de la invención, un radical “heteroarilo” como se definió aquí no puede contener anillos que tengan más de 7 miembros y no puede contener anillos en los que dos miembros no adyacentes de los mismos estén conectados a través de un átomo o un grupo de átomos (es decir, un sistema anular que forma un puente). Los ejemplos de radicales heteroarilo incluyen azepinilo, acridinilo, bencimidazolilo, bencindolilo, 1,3-benzodioxolilo, benzofuranilo, benzooxazolilo, benzotiazolilo, benzotiadiazolilo, benzo[*b*][1,4]dioxepinilo, benzo[*b*][1,4]oxazinilo, 1,4-benzodioxanilo, benzonaftofuranilo, benzoxazolilo, benzodioxolilo, benzodioxinilo, benzopiranilo, benzopiranonilo, benzofuranilo, benzotiofenilo, benzotieno[3,2-*d*]pirimidinilo, benzotriazolilo, benzo[4,6]imidazo[1,2-*a*]piridinilo, carbazolilo, cinolinilo, ciclopenta[*d*]pirimidinilo, 6,7-dihidro-5*H*-ciclopenta[4,5]tieno[2,3-*d*]pirimidinilo, 5,6-dihidrobenzo[*h*]quinazolinilo, 5,6-dihidrobenzo[*h*]cinolinilo, 6,7-dihidro-5*H*-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, indolizino, isoxazolilo, naftiridinilo, 1,6-naftiridinonilo, oxadiazolilo, 2-oxoazepinilo, oxazolilo, oxiranilo, 5,6,6a,7,8,9,10,10a-octahidrobenzo[*h*]quinazolinilo, 1-fenil-1*H*-pirrolilo, fenazinilo, fenotiazinilo, fenoxazinilo, ftalazinilo, pteridinilo, purinilo, pirrolilo, pirazolilo, pirazolo[3,4-*d*]pirimidinilo, piridinilo, pirido[3,2-*d*]pirimidinilo, pirido[3,4-*d*]pirimidinilo, pirazinilo, pirimidinilo, piridazinilo, pirrolilo, quinazolinilo, quinoxalinilo, quinolinilo, quinuclidinilo, isoquinolinilo, tetrahydroquinolinilo, 5,6,7,8-tetrahydroquinazolinilo, 2,3,4,5-tetrahydrobenzo[*b*]oxepin-7-ilo, 3,4-dihidro-2*H*-benzo[*b*][1,4]dioxepin-7-ilo, 6,7,8,9-tetrahydro-5*H*-ciclohepta[*b*]piridinilo, 6,7,8,9-tetrahydro-5*H*-pirido[3,2-*c*]azepinilo, 5,6,7,8-tetrahydrobenzo[4,5]tieno[2,3-*d*]pirimidinilo, 6,7,8,9-tetrahydro-5*H*-ciclohepta[4,5]tieno[2,3-*d*]pirimidinilo, 5,6,7,8-tetrahidropirido[4,5-*c*]piridazinilo, tiazolilo, tiadiazolilo, triazolilo, tetrazolilo, 1,2,3,4-tetrahydroisoquinolin-7-ilo, triazinilo, tieno[2,3-*d*]pirimidinilo, tieno[3,2-*d*]pirimidinilo, tieno[2,3-*c*]piridinilo y tiofenilo (es decir, tienilo).

“Cetoácido” se refiere a un ácido carboxílico que contiene adicionalmente un grupo funcional de tipo cetona. Un “2-cetoácido” se refiere a un ácido carboxílico en el que el grupo funcional de tipo cetona está en una posición adyacente al grupo ácido carboxílico (-C(O)OH).

Ciertos grupos químicos nombrados aquí 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 de C<sub>7</sub>-C<sub>12</sub> describe un grupo alquilo, como se define más abajo, que tiene un total de 7 a 12 átomos de carbono, y cicloalquilalquilo de C<sub>4</sub>-C<sub>12</sub> describe un grupo cicloalquilalquilo, como se define más abajo, que tiene un total de 4 a 12 átomos de carbono. El número total de carbonos en la notación abreviada no incluye carbonos que puedan existir en los sustituyentes del grupo descrito.

“Compuesto estable” y “estructura estable” pretenden indicar un compuesto que es suficientemente robusto para 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, y conejos. Preferiblemente, para los fines de esta invención, el mamífero es un ser humano.

“Opcional” u “opcionalmente” significa que el suceso de circunstancias descrito posteriormente puede producirse o no, y que la descripción incluye casos en los que dicho suceso o circunstancia se produce y casos 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.

5 “Excipiente farmacéuticamente aceptable” incluye, sin limitación, cualquier adyuvante, vehículo, 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 ha sido aprobado por la United States Food and Drug Administration como aceptable para uso en seres humanos o animales domésticos.

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

10 “Sal de adición de ácidos farmacéuticamente aceptable” se refiere a aquellas sales que retienen la eficacia biológica y las propiedades de las bases libres, que no son indeseables biológicamente o de otra manera, y que se forman con ácidos inorgánicos tales como ácido clorhídrico, ácido bromhídrico, ácido sulfúrico, ácido nítrico, ácido fosfórico, ácido aspártico, ácido bencenosulfónico, ácido benzoico, ácido 4-acetamidobenzoico, ácido canfórico, ácido canfo-  
15 10-sulfónico, ácido cáprico, ácido caproico, ácido caprílico, ácido carbónico, ácido cinámico, ácido cítrico, ácido ciclámico, ácido dodecilsulfónico, ácido etano-1,2-disulfónico, ácido etanosulfónico, ácido 2-hidroxietanosulfónico, ácido fórmico, ácido fumárico, ácido galactárico, ácido gentísico, ácido glucoheptónico, ácido glucónico, ácido glucurónico, ácido glutámico, ácido glutárico, ácido 2-oxo-glutárico, ácido glicerofosfórico, ácido glicólico, ácido hipúrico, ácido isobutírico, ácido láctico, ácido lactobiónico, ácido láurico, ácido maleico, ácido málico, ácido malónico, ácido mandélico, ácido metanosulfónico, ácido múxico, ácido naftaleno-1,5-disulfónico, ácido naftaleno-2-  
20 sulfónico, ácido 1-hidroxil-2-naftoico, ácido nicotínico, ácido oleico, ácido orótico, ácido oxálico, ácido palmítico, ácido pamoico, ácido propiónico, ácido piroglutámico, ácido pirúvico, ácido salicílico, ácido 4-aminosalicílico, ácido sebácico, ácido esteárico, ácido succínico, ácido tartárico, ácido tiociánico, ácido *p*-toluenosulfónico, ácido trifluoroacético, y ácido undecilénico.

25 “Sal de adición de bases farmacéuticamente aceptable” se refiere a aquellas sales que retienen la eficacia biológica y las propiedades 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 las sales de sodio, potasio, litio, amonio, calcio, magnesio, hierro, zinc, cobre, manganeso, y aluminio. Las sales inorgánicas preferidas son las sales de amonio, sodio, potasio, calcio y magnesio. Las sales derivadas de bases orgánicas incluyen sales de aminas primarias, secundarias y terciarias, aminas sustituidas, incluyendo aminas sustituidas que se producen de manera natural, aminas cíclicas y resinas de intercambio iónico básicas, tales como amoniaco, isopropilamina, trimetilamina, dietilamina, trietilamina, tripropilamina, dietanolamina, etanolamina, 2-dimetilaminoetanol, 2-dietilaminoetanol, dicitclohexilamina, lisina, arginina, histidina, cafeína, procaína, hidrabamina, colina, betaína, benetamina, benzatina, etilendiamina, glucosamina, metilglucamina, teobromina, trietanolamina, trometamina, purinas, piperazina, piperidina, *N*-etilpiperidina, y resinas de poliamina. Bases orgánicas particularmente preferidas son isopropilamina, dietilamina, etanolamina, trimetilamina, dicitclohexilamina, colina y cafeína.

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

40 “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, como se define más abajo, de una enfermedad o afección 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 afección y su gravedad, y la edad del mamífero que se va a tratar, pero puede determinarse de manera rutinaria por un experto habitual en la técnica teniendo en cuenta su propio conocimiento y esta descripción.

45 “Tratar” o “tratamiento”, como se usa aquí, cubre el tratamiento de la enfermedad o afección de interés en un mamífero, preferiblemente un ser humano, que tiene la enfermedad o afección de interés, e incluye:

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

55 “Transaminasas”, como se usa aquí, se refiere a enzimas de origen natural o no natural que catalizan la transferencia de un grupo amino de una molécula dadora de amino a una molécula que contiene una cetona, preferiblemente a una cetona cíclica fusionada a un anillo aromático, para producir una molécula ópticamente activa. Las transaminasas, o aminotransferasas, tienen una estereoselectividad elevada por un enantiómero dado. De este modo, el proceso de transaminación que utiliza una transaminasa es una síntesis quiral, no una resolución.

Como se usa aquí, los términos “enfermedad” y “afección” pueden usarse intercambiamente, o pueden ser diferentes por cuanto la enfermedad o afección particular puede no tener un agente etiológico conocido (de modo que la etiología aún no se ha descubierto) y por lo tanto aún no se reconoce como una enfermedad sino solo como una afección o síndrome indeseable, en el que los médicos han identificado un conjunto de síntomas más o menos específico.

Los compuestos de la invención, o sus sales farmacéuticamente aceptables, pueden contener uno o más centros asimétricos y de este modo pueden dar lugar a enantiómeros, diastereómeros, y otras formas estereoisoméricas que pueden definirse, en términos de estereoquímica absoluta, como (*R*)- o (*S*)- o, como (*D*)- o (*L*)- para aminoácidos. La presente invención pretende incluir todos de tales posibles isómeros, así como sus formas racémicas y ópticamente puras. Los isómeros (+) y (-), (*R*)- y (*S*)-, o (*D*)- y (*L*)- ópticamente activos pueden prepararse usando sintones quirales o reactivos quirales, o pueden redisolverse usando técnicas convencionales, tales como HPLC usando una columna quiral. Cuando los compuestos descritos aquí contienen dobles enlaces olefinicos u otros centros de asimetría geométrica, y a menos que se especifique de otro modo, 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.

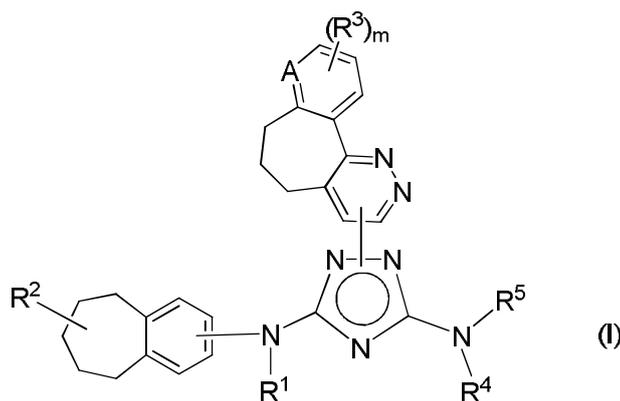
Un “estereoisómero” se refiere a un compuesto constituido por los mismos átomos enlazados mediante los mismos enlaces pero que tiene diferentes estructuras tridimensionales, que no son intercambiables. La presente invención contempla diversos estereoisómeros y mezclas de los mismos, e incluye “enantiómeros”,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

Un “tautómero” se refiere a un desplazamiento 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.

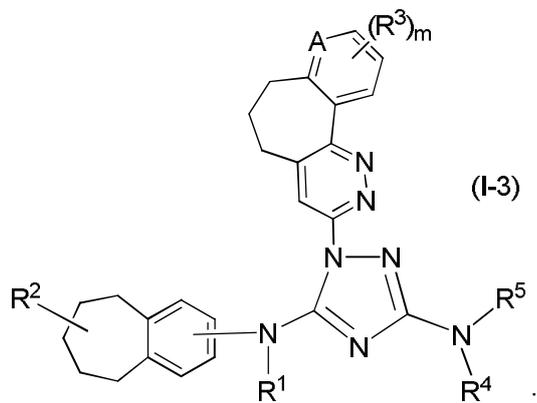
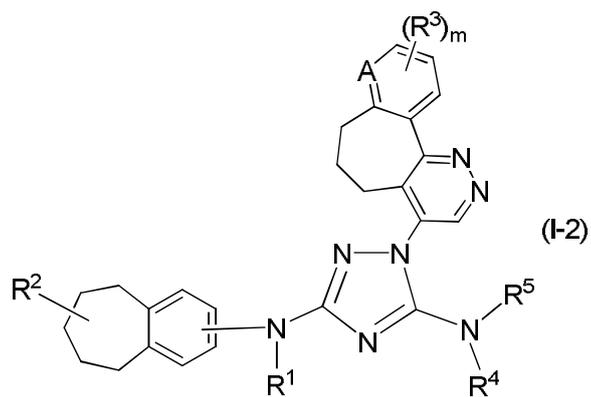
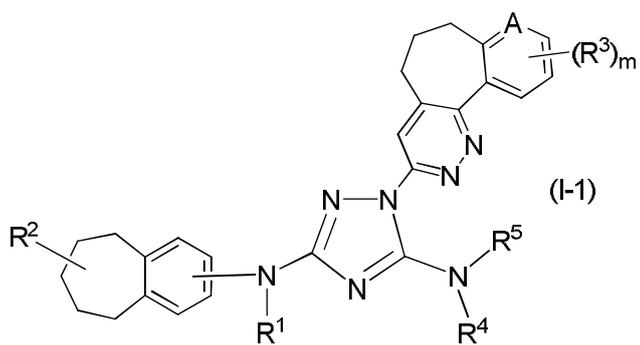
El protocolo de nomenclatura química y los diagramas de estructura, como se usan aquí, son una forma modificada del sistema de nomenclatura de la I.U.P.A.C., en el que los compuestos de la invención se nombran aquí como derivados de la estructura de núcleo central, es decir, la estructura de triazol. Para los nombres químicos complejos empleados aquí, un grupo sustituyente se nombra antes del grupo al que se une. Por ejemplo, ciclopropiletilo comprende una cadena 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 enlazados a suficientes átomos de hidrógeno para completar la valencia.

Por ejemplo, un compuesto de fórmula (II), como se expone anteriormente en el Sumario de la invención, en el que  $R^5$  es 4-(4-(pirrolidin-1-il)piperidin-1-ilo) y  $R^6$  es 3-fluoro, se nombra aquí como 1-(6,7-dihidro-5*H*-pirido[2',3':6,7]ciclohepta[1,2-*c*]piridazin-3-il)-*N*<sup>3</sup>-(3-fluoro-4-(4-(pirrolidin-1-il)piperidin-1-il)fenil)-1*H*-1,2,4-triazol-3,5-diamina.

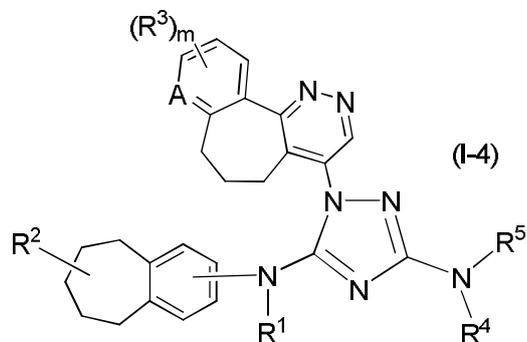
Para los fines de esta invención, la representación del enlace que une el sustituyente policíclico que contiene el sustituyente  $R^3$  al resto de triazol parental en la fórmula (I), como se muestra a continuación:



está destinado a incluir solo los cuatro regioisómeros mostrados más abajo, es decir, compuestos de fórmula (I-1), (I-2), (I-3) y (I-4):



y



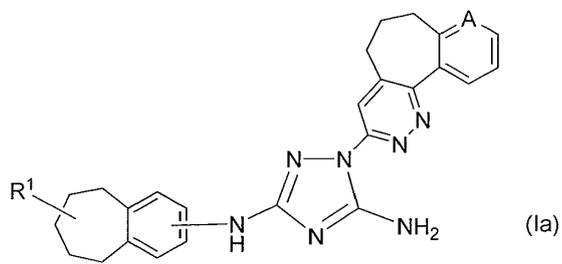
5

#### REALIZACIONES DE LA INVENCION

De los diversos aspectos de los compuestos de la invención, como se exponen anteriormente en el Sumario de la invención, se prefieren ciertas realizaciones.

Una realización de la invención es un compuesto de fórmula (I), como se expone anteriormente en el Sumario de la invención, como un estereoisómero aislado o una mezcla de los mismos, o como una sal farmacéuticamente aceptable de los mismos.

5 Otra realización de la invención es cuando un compuesto de fórmula (I), como se expone anteriormente en el Sumario de la invención, es un compuesto de fórmula (Ia):



en la que:

A es =C(H)- o =N-;

R<sup>1</sup> es -N(R<sup>2</sup>)R<sup>3</sup>, -N(R<sup>2</sup>)C(O)R<sup>3</sup> o -N(R<sup>2</sup>)-R<sup>4</sup>-C(O)OR<sup>3</sup>;

10 o R<sup>1</sup> es un *N*-heterociclilo opcionalmente sustituido con uno o más sustituyentes seleccionados del grupo que consiste en halo y -R<sup>4</sup>-C(O)OR<sup>2</sup>;

cada R<sup>2</sup> y R<sup>3</sup> se selecciona independientemente del grupo que consiste en hidrógeno, alquilo, alquenilo, aralquilo opcionalmente sustituido, cicloalquilo opcionalmente sustituido, cicloalquilalquilo opcionalmente sustituido y heteroarilalquilo opcionalmente sustituido; y

15 cada R<sup>4</sup> se selecciona independientemente del grupo que consiste en un enlace directo y una cadena de alquileo lineal o ramificada opcionalmente sustituida,

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

Otra realización de la invención es cuando un compuesto de fórmula (I), como se expone anteriormente en el Sumario de la invención, es un compuesto de fórmula (Ia), como se expone anteriormente, en la que:

20 A es =C(H)-;

R<sup>1</sup> es -N(R<sup>2</sup>)R<sup>3</sup>, -N(R<sup>2</sup>)C(O)R<sup>3</sup> o -N(R<sup>2</sup>)-R<sup>4</sup>-C(O)OR<sup>3</sup>;

o R<sup>1</sup> es un *N*-heterociclilo opcionalmente sustituido con uno o más sustituyentes seleccionados del grupo que consiste en halo y -R<sup>4</sup>-C(O)OR<sup>2</sup>;

25 cada R<sup>2</sup> y R<sup>3</sup> se selecciona independientemente del grupo que consiste en hidrógeno, alquilo, alquenilo, aralquilo opcionalmente sustituido, cicloalquilo opcionalmente sustituido, cicloalquilalquilo opcionalmente sustituido y heteroarilalquilo opcionalmente sustituido; y

cada R<sup>4</sup> se selecciona independientemente del grupo que consiste en un enlace directo y una cadena de alquileo lineal o ramificada opcionalmente sustituida,

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

30 Otra realización de la invención es cuando un compuesto de fórmula (I), como se expone anteriormente en el Sumario de la invención, es un compuesto de fórmula (Ia), como se expone anteriormente, en la que:

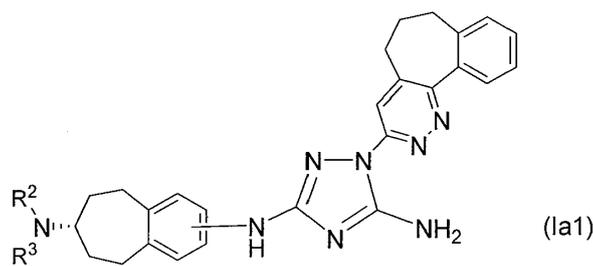
A es =C(H)-;

R<sup>1</sup> es -N(R<sup>2</sup>)R<sup>3</sup>; y

35 R<sup>2</sup> y R<sup>3</sup> se seleccionan cada uno independientemente del grupo que consiste en hidrógeno, alquilo, alquenilo, aralquilo opcionalmente sustituido, cicloalquilo opcionalmente sustituido, cicloalquilalquilo opcionalmente sustituido y heteroarilalquilo opcionalmente sustituido,

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

Otra realización de la invención es cuando un compuesto de fórmula (Ia), como se expone anteriormente, es un compuesto de fórmula (Ia1)



en la que:

R<sup>2</sup> y R<sup>3</sup> se seleccionan cada uno independientemente del grupo que consiste en hidrógeno, alquilo, alqueno, aralquilo opcionalmente sustituido, cicloalquilo opcionalmente sustituido, cicloalquilalquilo opcionalmente sustituido y heteroarilalquilo opcionalmente sustituido.

Otra realización de la invención es un compuesto de fórmula (Ia1), como se expone anteriormente, en la que R<sup>2</sup> y R<sup>3</sup> se seleccionan cada uno independientemente del grupo que consiste en hidrógeno, alquilo y alqueno, como un estereoisómero aislado o mezcla de los mismos, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo.

Otra realización de la invención es un compuesto de fórmula (Ia1), como se expone 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>-((7S)-7-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>-((7S)-7-((2-metilpropil)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>-((7S)-7-((propil)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>-((7S)-7-(dipropilamino)-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>-((7S)-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<sup>3</sup>-((7S)-7-(2-propilamino)-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>-((7S)-7-((3,3-dimetilbut-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<sup>3</sup>-((7S)-7-(dimetilamino)-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>-((7S)-7-(3-pentilamino)-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>-((7S)-7-((2,2-dimetilpropil)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>-((7S)-7-(3-metilbutilamino)-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>-((7S)-7-(di(3-metilbutil)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>-((7S)-7-(2-etilbutilamino)-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>-((7S)-7-(but-2-enilamino)-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>-((7S)-7-(butil(but-2-enil)amino)-6,7,8,9-tetrahidro-5H-benzo[7]anulen-2-il)-1H-1,2,4-triazol-3,5-diamina,

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

Otra realización de la invención es un compuesto de fórmula (Ia1), como se expone anteriormente, en la que R<sup>2</sup> y R<sup>3</sup> se seleccionan cada uno independientemente del grupo que consiste en hidrógeno, cicloalquilo opcionalmente sustituido y cicloalquilalquilo opcionalmente sustituido, como un estereoisómero aislado o mezcla de los mismos, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo.

- 5 Otra realización de la invención es un compuesto de fórmula (Ia1), como se expone 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>-((7S)-7-(di(ciclopropilmetil)amino)-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>-((7S)-7-(ciclohexilamino)-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>-((7S)-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>-((7S)-7-((1-ciclopentilmetil)amino)-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>-((7S)-7-((ciclohexilmetil)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>-((7S)-7-(di(ciclohexilmetil)amino)-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>-((7S)-7-(ciclobutilamino)-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>-((7S)-7-(di(ciclopentilmetil)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>-((7S)-7-((ciclopentilmetil)amino)-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>-((7S)-7-(di(biciclo[2,2,1]hept-2-en-5-ilmetil)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<sup>3</sup>-((7S)-7-((biciclo[2,2,1]hept-2-en-5-ilmetil)amino)-6,7,8,9-tetrahidro-5H-benzo[7]anulen-2-il)-1H-1,2,4-triazol-3,5-diamina,

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

- 30 Otra realización de la invención es un compuesto de fórmula (Ia1), como se expone anteriormente, en la que R<sup>2</sup> y R<sup>3</sup> se seleccionan cada uno independientemente del grupo que consiste en hidrógeno, aralquilo opcionalmente sustituido y heteroarilalquilo opcionalmente sustituido, como un estereoisómero aislado o mezcla de los mismos, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo.

- 35 Otra realización de la invención es un compuesto de fórmula (Ia1), como se expone 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>-((7S)-7-((5-clorotien-2-il)metil)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>-((7S)-7-((2-carboxifenil)metil)amino)-6,7,8,9-tetrahidro-5H-benzo[7]anulen-2-il)-1H-1,2,4-triazol-3,5-diamina; y

- 40 1-((6,7-dihidro-5H-benzo[6,7]ciclohepta[1,2-c]piridazin-3-il)-N<sup>3</sup>-((7S)-7-((3-bromofenil)metil)amino)-6,7,8,9-tetrahidro-5H-benzo[7]anulen-2-il)-1H-1,2,4-triazol-3,5-diamina,

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

Otra realización de la invención es cuando un compuesto de fórmula (I), como se expone anteriormente en el Sumario de la invención, es un compuesto de fórmula (Ia), como se expone anteriormente, en la que:

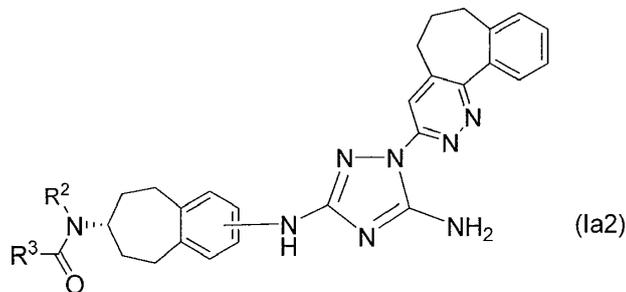
- 45 A es =C(H)-;

R<sup>1</sup> es -N(R<sup>2</sup>)C(O)R<sup>3</sup>; y

R<sup>2</sup> y R<sup>3</sup> se seleccionan cada uno independientemente del grupo que consiste en hidrógeno, alquilo, alqueno, aralquilo opcionalmente sustituido, cicloalquilo opcionalmente sustituido, cicloalquilalquilo opcionalmente sustituido y heteroarilalquilo opcionalmente sustituido,

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

- 5 Otra realización de la invención es cuando un compuesto de fórmula (1a), como se expone anteriormente, es un compuesto de fórmula (1a2):



en la que R<sup>2</sup> y R<sup>3</sup> se seleccionan cada uno independientemente del grupo que consiste en hidrógeno y alquilo, como un estereoisómero aislado o mezcla de los mismos, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo.

- 10 Otra realización de la invención es un compuesto de fórmula (1a2), como se expone anteriormente, el cual es 1-(6,7-dihidro-5H-benzo[6,7]ciclohepta[1,2-c]piridazin-3-il)-N<sup>3</sup>-(7-(acetamido)-6,7,8,9-tetrahidro-5H-benzo[7]anulen-2-il)-1H-1,2,4-triazol-3,5-diamina, como un estereoisómero aislado o mezcla de los mismos, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo.

- 15 Otra realización de la invención es cuando un compuesto de fórmula (1), como se expone anteriormente en el Sumario de la invención, es un compuesto de fórmula (1a), como se expone anteriormente, en la que:

A es =C(H)-;

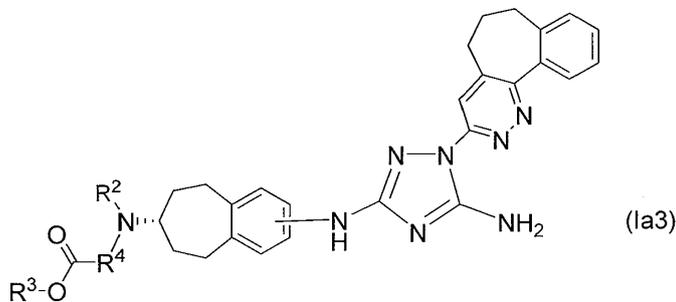
R<sup>1</sup> es -N(R<sup>2</sup>)-R<sup>4</sup>-C(O)OR<sup>3</sup>;

- 20 R<sup>2</sup> y R<sup>3</sup> se seleccionan cada uno independientemente del grupo que consiste en hidrógeno, alquilo, alqueno, aralquilo opcionalmente sustituido, cicloalquilo opcionalmente sustituido, cicloalquilalquilo opcionalmente sustituido y heteroarilalquilo opcionalmente sustituido; y

R<sup>4</sup> es seleccionado del grupo que consiste en un enlace directo y una cadena de alquilo lineal o ramificada opcionalmente sustituida,

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

- 25 Otra realización de la invención es cuando un compuesto de fórmula (1a), como se expone anteriormente, es un compuesto de fórmula (1a3):



en la que:

R<sup>2</sup> y R<sup>3</sup> se seleccionan cada uno independientemente del grupo que consiste en hidrógeno y alquilo; y

R<sup>4</sup> es seleccionado del grupo que consiste en un enlace directo y una cadena de metileno,

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

Otra realización de la invención es un compuesto de fórmula (la3), como se expone 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>-(7-((metoxicarbonilmetil)(metil)amino)-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-((carboximetil)(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<sup>3</sup>-((7S)-7-(*t*-butoxicarbonilamino)-6,7,8,9-tetrahidro-5H-benzo[7]anulen-2-il)-1H-1,2,4-triazol-3,5-diamina,

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

- 10 Otra realización de la invención es cuando un compuesto de fórmula (I), como se expone anteriormente en el Sumario de la invención, es un compuesto de fórmula (la), como se expone anteriormente, en la que:

A es =C(H)-;

R<sup>1</sup> es un *N*-heterociclilo opcionalmente sustituido con uno o más sustituyentes seleccionados del grupo que consiste en halo y -R<sup>4</sup>-C(O)OR<sup>2</sup>; y

- 15 R<sup>2</sup> se selecciona del grupo que consiste en hidrógeno, alquilo, alquenoilo, aralquilo opcionalmente sustituido, cicloalquilo opcionalmente sustituido, cicloalquilalquilo opcionalmente sustituido y heteroarilalquilo opcionalmente sustituido,

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

- 20 Otra realización de la invención es cuando un compuesto de fórmula (I), como se expone anteriormente en el Sumario de la invención, es un compuesto de fórmula (la), como se expone anteriormente, en la que:

A es =C(H)-;

R<sup>1</sup> es pirrolidinilo, piperidinilo o piperazinilo, cada uno de manera independiente opcionalmente sustituido con uno o más sustituyentes seleccionados del grupo que consiste en halo y -R<sup>4</sup>-C(O)OR<sup>2</sup>; y

R<sup>2</sup> se selecciona del grupo que consiste en hidrógeno y alquilo,

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

Otra realización de la invención es un compuesto de fórmula (Ia), como se expone 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>-(7-((2R)-2-(metoxicarbonil)pirrolidin-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-(4,4-difluoropiperidin-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-((2R)-2-(carboxi)pirrolidin-1-il)-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-(4-(etoxicarbonil)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-(4-(carboxi)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-(4-(etoxicarbonilmetil)piperazin-1-il)-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-(carboximetil)piperazin-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-(pirrolidin-1-il)-6,7,8,9-tetrahidro-5H-benzo[7]anulen-1-il)-1H-1,2,4-triazol-3,5-diamina,

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

Otra realización de la invención es cuando un compuesto de fórmula (I), como se expone anteriormente en el Sumario de la invención, es un compuesto de fórmula (Ia), como se expone anteriormente, en la que:

A es =N-;

R<sup>1</sup> es -N(R<sup>2</sup>)R<sup>3</sup>, -N(R<sup>2</sup>)C(O)R<sup>3</sup> o -N(R<sup>2</sup>)-R<sup>4</sup>-C(O)OR<sup>3</sup>;

- 5 o R<sup>1</sup> es un *N*-heterociclilo opcionalmente sustituido con uno o más sustituyentes seleccionados del grupo que consiste en halo y -R<sup>4</sup>-C(O)OR<sup>2</sup>;

cada R<sup>2</sup> y R<sup>3</sup> se selecciona independientemente del grupo que consiste en hidrógeno, alquilo, alquenilo, aralquilo opcionalmente sustituido, cicloalquilo opcionalmente sustituido, cicloalquilalquilo opcionalmente sustituido y heteroarilalquilo opcionalmente sustituido; y

- 10 cada R<sup>4</sup> se selecciona independientemente del grupo que consiste en un enlace directo y una cadena de alquileo lineal o ramificada opcionalmente sustituida,

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

Otra realización de la invención es cuando un compuesto de fórmula (I), como se expone anteriormente en el Sumario de la invención, es un compuesto de fórmula (Ia), como se expone anteriormente, en la que:

- 15 A es =N-;

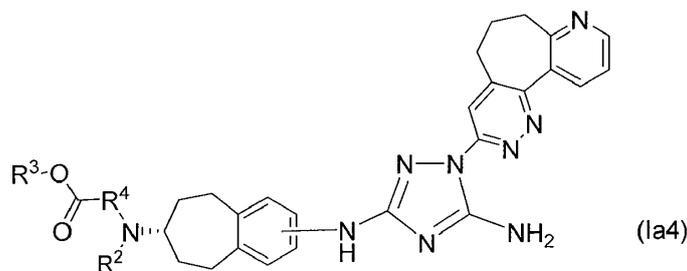
R<sup>1</sup> es -N(R<sup>2</sup>)-R<sup>4</sup>-C(O)OR<sup>3</sup>,

cada R<sup>2</sup> y R<sup>3</sup> se selecciona independientemente del grupo que consiste en hidrógeno, alquilo, alquenilo, aralquilo opcionalmente sustituido, cicloalquilo opcionalmente sustituido, cicloalquilalquilo opcionalmente sustituido y heteroarilalquilo opcionalmente sustituido; y

- 20 cada R<sup>4</sup> se selecciona independientemente del grupo que consiste en un enlace directo o una cadena alquileo lineal o ramificada opcionalmente sustituida,

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

Otra realización de la invención es cuando un compuesto de fórmula (Ia), como se expone anteriormente, es un compuesto de fórmula (Ia4):



en la que:

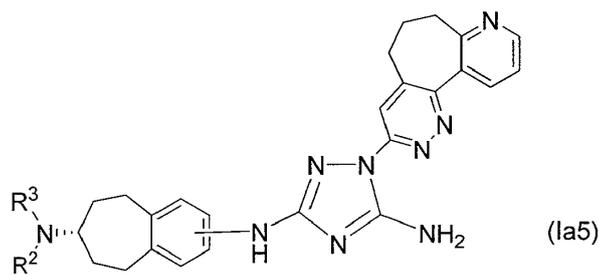
R<sup>2</sup> y R<sup>3</sup> se seleccionan cada uno independientemente del grupo que consiste en hidrógeno y alquilo; y

R<sup>4</sup> es un enlace directo o una cadena de metileno,

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

- 30 Otra realización de la invención es un compuesto de fórmula (Ia3), como se expone anteriormente, el cual es 1-(6,7-dihidro-5*H*-pirido[2',3':6,7]ciclohepta[1,2-*c*]piridazin-3-il)-*N*<sup>δ</sup>-((7*S*)-7-(*t*-butoxicarbonilamino)-6,7,8,9-tetrahidro-5*H*-benzo[7]anulen-2-il)-1*H*-1,2,4-triazol-3,5-diamina, como un estereoisómero aislado o mezcla de los mismos, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo.

- 35 Otra realización de la invención es cuando un compuesto de fórmula (Ia), como se expone anteriormente, es un compuesto de fórmula (Ia5):



en la que:

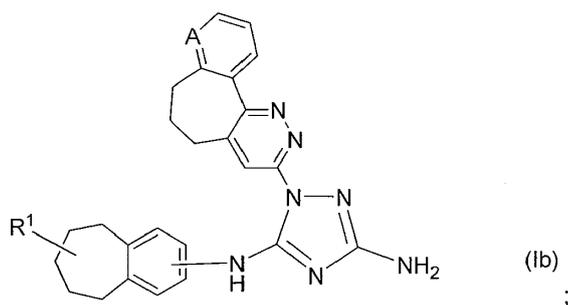
R<sup>2</sup> y R<sup>3</sup> se seleccionan cada uno independientemente del grupo que consiste en hidrógeno, alquilo, cicloalquilo y cicloalquilalquilo,

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

Otra realización de la invención es un compuesto de fórmula (Ia5), como se expone anteriormente, seleccionado del grupo que consiste en:

- 1-((6,7-dihidro-5H-pirido[2',3':6,7]ciclohepta[1,2-c]piridazin-3-il)-N<sup>3</sup>-((7S)-7-amino-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-pirido[2',3':6,7]ciclohepta[1,2-c]piridazin-3-il)-N<sup>3</sup>-((7S)-7-(dimetilamino)-6,7,8,9-tetrahidro-5H-benzo[7]anulen-2-il)-1H-1,2,4-triazol-3,5-diamina;
- 1-((6,7-dihidro-5H-pirido[2',3':6,7]ciclohepta[1,2-c]piridazin-3-il)-N<sup>3</sup>-((7S)-7-(dietilamino)-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-pirido[2',3':6,7]ciclohepta[1,2-c]piridazin-3-il)-N<sup>3</sup>-((7S)-7-(dipropilamino)-6,7,8,9-tetrahidro-5H-benzo[7]anulen-2-il)-1H-1,2,4-triazol-3,5-diamina;
- 1-((6,7-dihidro-5H-pirido[2',3':6,7]ciclohepta[1,2-c]piridazin-3-il)-N<sup>3</sup>-((7S)-7-(di(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-pirido[2',3':6,7]ciclohepta[1,2-c]piridazin-3-il)-N<sup>3</sup>-((7S)-7-(di(3-metilbutil)amino)-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-pirido[2',3':6,7]ciclohepta[1,2-c]piridazin-3-il)-N<sup>3</sup>-((7S)-7-(ciclobutilamino)-6,7,8,9-tetrahidro-5H-benzo[7]anulen-2-il)-1H-1,2,4-triazol-3,5-diamina;
- 1-((6,7-dihidro-5H-pirido[2',3':6,7]ciclohepta[1,2-c]piridazin-3-il)-N<sup>3</sup>-((7S)-7-(ciclohexilamino)-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-pirido[2',3':6,7]ciclohepta[1,2-c]piridazin-3-il)-N<sup>3</sup>-((7S)-7-(metiletil)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-pirido[2',3':6,7]ciclohepta[1,2-c]piridazin-3-il)-N<sup>3</sup>-((7S)-7-(ciclopentilamino)-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-pirido[2',3':6,7]ciclohepta[1,2-c]piridazin-3-il)-N<sup>3</sup>-((7S)-7-(2-butilamino)-6,7,8,9-tetrahidro-5H-benzo[7]anulen-2-il)-1H-1,2,4-triazol-3,5-diamina,
- 30 como un estereoisómero aislado o mezcla de los mismos, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo.

Otra realización de la invención es cuando un compuesto de fórmula (I), como se expone anteriormente en el Sumario de la invención, es un compuesto de fórmula (Ib):



en la que:

A es =C(H)- o =N-;

R<sup>1</sup> es -N(R<sup>2</sup>)R<sup>3</sup>, -N(R<sup>2</sup>)C(O)R<sup>3</sup> o -N(R<sup>2</sup>)-R<sup>4</sup>-C(O)OR<sup>3</sup>;

- 5 o R<sup>1</sup> es un *N*-heterociclilo opcionalmente sustituido con uno o más sustituyentes seleccionados del grupo que consiste en halo y -R<sup>4</sup>-C(O)OR<sup>2</sup>;

cada R<sup>2</sup> y R<sup>3</sup> se selecciona independientemente del grupo que consiste en hidrógeno, alquilo, alquenilo, aralquilo opcionalmente sustituido, cicloalquilo opcionalmente sustituido, cicloalquilalquilo opcionalmente sustituido y heteroarilalquilo opcionalmente sustituido; y

- 10 cada R<sup>4</sup> se selecciona independientemente del grupo que consiste en un enlace directo y una cadena de alquileo lineal o ramificada opcionalmente sustituida; y

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

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

- 15 Otra realización de la invención es cuando un compuesto de fórmula (I), como se expone anteriormente en el Sumario de la invención, es un compuesto de fórmula (Ib), como se expone anteriormente, en la que:

A es =C(H)-;

R<sup>1</sup> es -N(R<sup>2</sup>)R<sup>3</sup>, -N(R<sup>2</sup>)C(O)R<sup>3</sup> o -N(R<sup>2</sup>)-R<sup>4</sup>-C(O)OR<sup>3</sup>;

o R<sup>1</sup> es un *N*-heterociclilo opcionalmente sustituido con uno o más sustituyentes seleccionados del grupo que consiste en halo y -R<sup>4</sup>-C(O)OR<sup>2</sup>;

- 20 cada R<sup>2</sup> y R<sup>3</sup> se selecciona independientemente del grupo que consiste en hidrógeno, alquilo, alquenilo, aralquilo opcionalmente sustituido, cicloalquilo opcionalmente sustituido, cicloalquilalquilo opcionalmente sustituido y heteroarilalquilo opcionalmente sustituido; y

cada R<sup>4</sup> se selecciona independientemente del grupo que consiste en un enlace directo y una cadena de alquileo lineal o ramificada opcionalmente sustituida,

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

Otra realización de la invención es cuando un compuesto de fórmula (I), como se expone anteriormente en el Sumario de la invención, es un compuesto de fórmula (Ib), como se expone anteriormente, en la que:

A es =C(H)-;

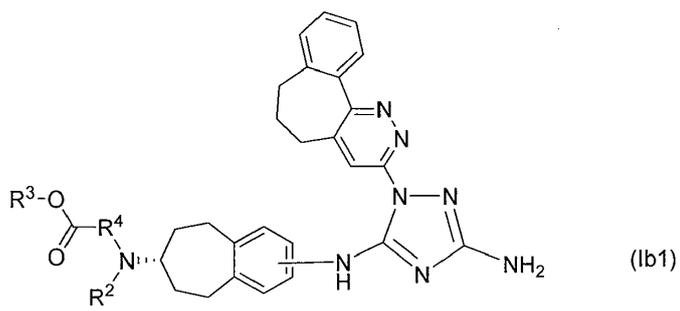
R<sup>1</sup> es -N(R<sup>2</sup>)-R<sup>4</sup>-C(O)OR<sup>3</sup>;

- 30 R<sup>2</sup> y R<sup>3</sup> se seleccionan cada uno independientemente del grupo que consiste en hidrógeno, alquilo, alquenilo, aralquilo opcionalmente sustituido, cicloalquilo opcionalmente sustituido, cicloalquilalquilo opcionalmente sustituido y heteroarilalquilo opcionalmente sustituido; y

R<sup>4</sup> se selecciona del grupo que consiste en un enlace directo y una cadena de alquileo lineal o ramificada opcionalmente sustituida,

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

Otra realización de la invención es cuando un compuesto de fórmula (Ib), como se expone anteriormente, es un compuesto de fórmula (Ib1):



en la que:

$R^2$  y  $R^3$  se seleccionan cada uno independientemente del grupo que consiste en hidrógeno y alquilo; y

$R^4$  se selecciona del grupo que consiste en un enlace directo y una cadena de metileno,

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

Otra realización de la invención es un compuesto de fórmula (Ib1), como se expone anteriormente, el cual es 1-(6,7-dihidro-5*H*-benzo[6,7]ciclohepta[1,2-*c*]piridazin-3-il)-*N*<sup>5</sup>-(7*S*)-7-(*t*-butoxicarbonilamino)-6,7,8,9-tetrahidro-5*H*-benzo[7]anulen-2-il)-1*H*-1,2,4-triazol-3,5-diamina, como un estereoisómero aislado o mezcla de los mismos, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo.

- 10 Otra realización de la invención es cuando un compuesto de fórmula (I), como se expone anteriormente en el Sumario de la invención, es un compuesto de fórmula (Ib), como se expone anteriormente, en la que:

A es =C(H)-;

$R^1$  es un *N*-heterociclilo opcionalmente sustituido con uno o más sustituyentes seleccionados del grupo que consiste en halo y - $R^4$ -C(O)OR<sup>2</sup>; y

- 15  $R^2$  se selecciona del grupo que consiste en hidrógeno, alquilo, alquenoilo, aralquilo opcionalmente sustituido, cicloalquilo opcionalmente sustituido, cicloalquilalquilo opcionalmente sustituido y heteroarilalquilo opcionalmente sustituido,

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

- 20 Otra realización de la invención es cuando un compuesto de fórmula (I), como se expone anteriormente en el Sumario de la invención, es un compuesto de fórmula (Ib), como se expone anteriormente, en la que:

A es =C(H)-;

$R^1$  es pirrolidinilo opcionalmente sustituido con uno o más sustituyentes seleccionados del grupo que consiste en halo y - $R^4$ -C(O)OR<sup>2</sup>; y

$R^2$  se selecciona del grupo que consiste en hidrógeno y alquilo,

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

Otra realización de la invención es un compuesto de fórmula (Ib), como se expone anteriormente, el cual es 1-(6,7-dihidro-5*H*-benzo[6,7]ciclohepta[1,2-*c*]piridazin-3-il)-*N*<sup>5</sup>-(7-(pirrolidin-1-il)-6,7,8,9-tetrahidro-5*H*-benzo[7]anulen-1-il)-1*H*-1,2,4-triazol-3,5-diamina, como un estereoisómero aislado o mezcla de los mismos, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo.

- 30 Otra realización de la invención es un compuesto de fórmula (II), como se expone anteriormente en el Sumario de la invención, como un estereoisómero aislado o mezcla de los mismos, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo.

Otra realización de la invención es un compuesto de fórmula (II), como se expone anteriormente en el Sumario de la invención, en la que:

- 35  $R^5$  es piperidinilo sustituido con pirrolidinilo; y

$R^6$  es halo,

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

Otra realización de la invención es un compuesto de fórmula (II), como se expone anteriormente en el Sumario de la invención, el cual es 1-(6,7-dihidro-5*H*-pirido[2',3':6,7]ciclohepta[1,2-*c*]piridazin-3-il)-*N*<sup>3</sup>-(3-fluoro-4-(4-(pirrolidin-1-il)piperidin-1-il)fenil)-1*H*-1,2,4-triazol-3,5-diamina, como un estereoisómero aislado o mezcla de los mismos, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo.

- 5 De los diversos aspectos de las composiciones farmacéuticas de la invención que comprenden un excipiente farmacéuticamente aceptable y un compuesto de la invención, como se expone anteriormente en el Sumario de la invención, se prefieren ciertas realizaciones.

Una realización de estas composiciones farmacéuticas es en la que el compuesto de la invención en ellas se selecciona de una realización cualquiera de los compuestos de la invención, como se expone anteriormente, o de cualquier combinación de realizaciones de los compuestos de la invención, como se expone anteriormente.

10 De los diversos aspectos de compuestos para uso en el tratamiento de una enfermedad o afección asociada con la actividad de Axl en un mamífero que comprende administrar al mamífero que lo necesite una cantidad terapéuticamente eficaz de un compuesto de la invención, se prefieren ciertas realizaciones.

15 Una realización es en la que la enfermedad o afección se selecciona del grupo que consiste en artritis reumatoide, enfermedad vascular, lesión vascular, psoriasis, deterioro visual debido a degeneración macular, retinopatía diabética, retinopatía del prematuro, enfermedad renal, osteoartritis y cataratas.

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

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

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

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

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

Una realización es en la que la enfermedad o afección es metástasis al hígado.

Una realización es en la que los compuestos de la invención utilizados en ella se seleccionan de una realización cualquiera de los compuestos de la invención, como se expone anteriormente, o de cualquier combinación de realizaciones de los compuestos de la invención, como se expone anteriormente.

30 Otra realización de la invención son compuestos para uso en el tratamiento de una enfermedad o afección asociada con actividad de Axl mediante la administración al mamífero de una cantidad terapéuticamente eficaz de una composición farmacéutica de la invención, como se expone anteriormente en el Sumario de la invención, en el que la enfermedad o afección se selecciona del grupo que consiste en artritis reumatoide, enfermedad/lesión vascular (reestenosis, aterosclerosis y trombosis), psoriasis, deterioro visual debido a degeneración macular, retinopatía diabética o retinopatía del prematuro, enfermedad renal (glomerulonefritis, nefropatía diabética y rechazo de trasplante renal), osteoartritis y cataratas.

35 Otra realización de la invención son compuestos para uso en el tratamiento de una enfermedad o afección asociada con actividad de Axl mediante la administración al mamífero de una cantidad terapéuticamente eficaz de una composición farmacéutica de la invención, como se expone anteriormente en el Sumario de la invención, en el que la enfermedad o afección se selecciona del grupo que consiste en carcinoma de mama, carcinoma renal, carcinoma endometrial, carcinoma de ovario, carcinoma de tiroides, carcinoma de pulmón no microcítico, melanoma uveal, leucemia y linfoma mieloide.

40 Otra realización de la invención son compuestos para uso en el tratamiento de una enfermedad o afección asociada con actividad de Axl mediante la administración al mamífero de una cantidad terapéuticamente eficaz de una composición farmacéutica de la invención, como se expone anteriormente en el Sumario de la invención, en el que la enfermedad o afección es endometriosis.

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

#### UTILIDAD Y EVALUACIÓN DE LOS COMPUESTOS DE LA INVENCION

50 La RTK oncogénica, Axl, se ha identificado recientemente, empleando un protocolo de identificación genética funcional con base retroviral, como un regulador de la migración haptotáctica, que es un suceso clave en la angiogénesis. La inhibición de Axl por el silenciamiento mediado por RNAi bloqueó la migración, proliferación y formación de túbulos *in vitro* de células endoteliales. Estas observaciones, que se describieron en la American

Association Cancer Research General Meeting, 16 al 20 de abril de 2005, Anaheim, California, y en la 7th Annual Symposium on Anti-Angiogenic Agents, del 10 al 13 de febrero de 2005, San Diego, California (Requirement for The Receptor Tyrosine Kinase Axl in Angiogenesis and Tumor Growth, Holland, S.J., Powell, M.J., Franci, C., Chan, E., Friera, A.M., Atchison, R., Xu, W., McLaughlin, J., Swift, S.E., Pali, E., Yam, G., Wong, S., Xu, X., Hu, Y., Lasaga, J., Shen, M., Yu, S., Daniel, R., Hitoshi, Y., Bogenberger, J., Nor, J.E., Payan, D.G y Lorens, J.B), fueron corroboradas por un estudio *in vivo* que demostró que la supresión estable de Axl mediada por shRNAi alteró la formación de vasos sanguíneos humanos funcionales en un modelo con ratones de angiogénesis humana. Estas observaciones se publicaron en una revista revisada por expertos (Holland SJ, Powell MJ, Franci C, Chan EW, Friera AM, Atchison RE, McLaughlin J, Swift SE, Pali ES, Yam G, Wong S, Lasaga J, Shen MR, Yu S, Xu W, Hitoshi Y, Bogenberger J, Nor JE, Payan DG, Lorens JB, "Multiple roles for the receptor tyrosine kinase axl in tumor formation", Cancer Res. (2005), Vol. 65, págs. 9294-303). Estas observaciones también se describen en la Solicitud de Patente Publicada de los EE. UU. 2005/0118604 y en la Solicitud de Patente Europea 1.563.094, cuyas descripciones se incorporan en su totalidad como referencia. Por consiguiente, la señalización de Axl afecta a múltiples funciones necesarias para la neovascularización *in vitro*, y regula la angiogénesis *in vivo*. La regulación de estos procesos proangiogénicos requirió la actividad catalítica de Axl. De este modo, la estimulación angiogénica mediada por Axl podría ser susceptible de modulación por un inhibidor de la actividad catalítica de Axl de tipo molécula pequeña.

Por consiguiente, los compuestos de la invención son inhibidores de tipo molécula pequeña de la actividad catalítica de Axl, y por lo tanto son útiles en el tratamiento de enfermedades y afecciones asociadas con la actividad catalítica de Axl, incluyendo aquellas enfermedades y afecciones caracterizadas 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 afecciones que se ven aliviadas por la modulación de la actividad de Axl. A los efectos de esta invención, las enfermedades y afecciones que se ven aliviadas por la "modulación de la actividad de Axl" incluyen enfermedades y afecciones que se ven aliviadas por una reducción de la actividad de Axl, y enfermedades y afecciones que se ven aliviadas por un aumento de la actividad de Axl. Preferiblemente, tales enfermedades y afecciones se ven aliviadas por una reducción de la actividad de Axl. Las enfermedades y afecciones que se ven aliviadas por la modulación de la actividad de Axl incluyen tumores sólidos, incluyendo carcinoma de mama, renal, endometrial, de ovario, de tiroides, pulmonar no microcítico, melanoma, carcinoma de próstata, sarcoma, cáncer gástrico y melanoma uveal; tumores líquidos, leucemias (particularmente leucemias mieloides) y linfomas; endometriosis, enfermedad/lesión vascular (estenosis, aterosclerosis y trombosis), psoriasis; deficiencia visual debida a degeneración macular; retinopatía diabética y retinopatía del prematuro; enfermedad renal (incluyendo, pero sin limitarse a, glomerulonefritis, nefropatía diabética y rechazo de trasplante renal), artritis reumatoide; osteoporosis, osteoartritis y cataratas.

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

En una realización, los compuestos de la invención son eficaces en el tratamiento de la metástasis hepática. Por ejemplo, el tratamiento con compuestos de la invención puede dar como resultado una reducción acusada del desarrollo de la micrometástasis hepática. Un método de la invención es el tratamiento de un paciente con compuestos de la invención para reducir la metástasis hepática. Este método se puede llevar a cabo con los compuestos de la invención solos o combinados con otros agentes para producir un beneficio terapéutico.

Los compuestos de la invención también son útiles en el tratamiento de trastornos proliferativos celulares. Un trastorno proliferativo celular se refiere a un trastorno que se caracteriza por una proliferación anormal de las células. Un trastorno proliferativo no implica ninguna limitación con relación a la velocidad del crecimiento celular, sino que indica solamente la pérdida de controles normales que afectan al crecimiento y la división celular. De este modo, en algunas realizaciones, las células de un trastorno proliferativo pueden presentar las mismas velocidades de división celular que las células normales, pero no responden a las señales que limitan dicho crecimiento. Dentro del ámbito del "trastorno de la proliferación celular" se encuentra la neoplasia o tumor, que es un crecimiento anormal de tejido. El cáncer se refiere a cualquiera de las diferentes neoplasias malignas caracterizadas por la proliferación de células que tienen la capacidad de invadir tejidos circundantes y/o producir metástasis en nuevos sitios de colonización.

En general, los trastornos proliferativos celulares que se pueden tratar con los compuestos de la invención se refieren a cualquier trastorno caracterizado por la proliferación celular aberrante. Estos incluyen diversos tumores y cánceres, benignos o malignos, metastásicos o no metastásicos. Las propiedades específicas de los cánceres, tales como la invasión tisular o metástasis, se pueden abordar empleando los métodos descritos aquí. Los trastornos proliferativos celulares incluyen una variedad de cánceres, incluyendo, entre otros, cáncer de mama, cáncer de ovario, cáncer renal, cáncer gastrointestinal, cáncer de riñón, cáncer de vejiga, cáncer pancreático, carcinoma escamoso de pulmón, y adenocarcinoma.

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

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

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

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

Los compuestos de la invención también son útiles en el tratamiento de leucemia mielogenosa (por ejemplo, positiva para el cromosoma Filadelfia (t(9;22)(qq34;q11)), leucemia neutrófila crónica, leucemia eosinofílica crónica/síndrome hipereosinofílico, mielofibrosis idiopática crónica, policitemia vera, y trombocitemia esencial, leucemia mielomonocítica crónica, leucemia mielogenosa crónica atípica, y leucemia mielomonocítica juvenil, anemia refractaria (con sideroblastos en anillo o sin sideroblastos en anillo), citopenia refractaria (síndrome mielodisplásico) con displasia multilinaje, anemia refractaria (síndrome mielodisplásico) con exceso de blastos, síndrome 5q, y síndrome mielodisplásico con t(9;12)(q22;p12).

Los compuestos de la invención también son útiles en el tratamiento de leucemia mielogenosa aguda con t(8;21)(q22;q22), AML1 (CBF-alfa)/ETO, leucemia promielocítica aguda (AML con t(15;17)(q22;q11-12) y variantes, PML/RAR-alfa), leucemia mielogenosa aguda con eosinófilos de médula ósea anormales (inv(16)(p13q22) o t(16;16)(p13;q11), CBFb/MYH11X) y leucemia mielogenosa aguda con anomalías en 11q23 (MLL), leucemia mielogenosa aguda mínimamente diferenciada, leucemia mielogenosa aguda sin maduración, leucemia mielogenosa aguda con maduración, leucemia mielomonocítica aguda, leucemia monocítica aguda, leucemia eritroide aguda, leucemia megacariocítica aguda, leucemia basofílica aguda, y panmielosis aguda con mielofibrosis.

Los siguientes modelos con animales proporcionan una guía al experto en la técnica referente a la evaluación de los compuestos de la invención para su uso en el tratamiento de la enfermedad o afección indicada.

Los compuestos de la invención se pueden evaluar para determinar su uso en el tratamiento de leucemias y linfomas evaluando los compuestos en el xenoinjerto en un modelo con ratones SCID empleando líneas de células cancerosas humanas que expresan Axl, incluyendo, pero sin limitarse a, HeLa, MDA-MB-231, SK-OV-3, OVCAR-8, DU145, H1299, ACHN, A498 y Caki-1.

Los compuestos de la invención se pueden evaluar para determinar su uso en el tratamiento de leucemias en el xenoinjerto en un modelo con ratones SCID o nu/nu empleando líneas celulares humanas de leucemias CML y AML que expresan Axl.

5 Los compuestos de la invención se pueden evaluar para determinar su uso en el tratamiento de endometriosis empleando el modelo de endometriosis con ratones singeneicos (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, nº 12, págs. 2944-50). Los compuestos también se pueden evaluar para determinar su uso en el tratamiento de la endometriosis empleando el modelo de endometriosis con ratas (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).

Los compuestos de la invención se pueden evaluar para determinar su uso en el tratamiento de restenosis empleando un modelo de arteria carótida con tasa de lesión por balón (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, nº 12, págs. 1558-63, Epub 8 de marzo de 2004).

15 Los compuestos de la invención también se pueden evaluar para determinar su uso en el tratamiento de restenosis empleando la angioplastia coronaria transluminal percutánea en un modelo con ratones deficientes 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, nº 2, págs. 357-62).

20 Los compuestos de la invención se pueden evaluar para determinar su uso en el tratamiento de aterosclerosis/trombosis empleando el modelo con ratones deficientes 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, nº 1, págs. 133-40).

25 Los compuestos de la invención también se pueden evaluar para determinar 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).

30 Los compuestos de la invención se pueden evaluar para determinar su uso en el tratamiento de psoriasis usando un modelo con ratones SCID o un modelo de psoriasis con piel humana (véase Nickoloff, B.J. et al., "Severe combined immunodeficiency mouse and human psoriatic skin chimeras. Validation of a new animal model", *Am. J. Pathol.* (1995), Vol. 146, nº 3, págs. 580-8).

35 Los compuestos de la invención se pueden evaluar para determinar su uso en el tratamiento de degeneración macular asociada con la edad o retinopatía diabética usando el modelo de angiogénesis corneal con ratas (véase Sarayba MA, Li L, Tungsiripat T, Liu NH, Sweet PM, Patel AJ, Osann KE, Chittiboyina A, Benson SC, Pershadsingh HA, Chuck RS. Inhibition of corneal neovascularization by a peroxisome proliferator-activated receptor-gamma ligand. *Exp Eye Res.* Marzo de 2005; 80(3):435-42), o el modelo de neovascularización coroidal inducida por láser con ratones (véase Bora, P.S., et al., "Immunotherapy for choroidal neovascularization in a laser-induced mouse model simulating exudative (wet) macular degeneration", *Proc. Natl Acad. Sci. U. S. A.* (2003), Vol. 100, nº 5, págs. 2679-84, Epub 14 de febrero de 2003).

40 Los compuestos de la invención se pueden evaluar para determinar su uso en el tratamiento de retinopatía del premaduro usando el modelo de retinopatía del premaduro con ratones (véase Smith, L.E. et al., "Oxygen-induced retinopathy in the mouse", *Invest. Ophthalmol. Vis. Sci.* (1994), Vol. 35, nº 1, págs. 101-11).

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

Los compuestos de la invención se pueden evaluar para determinar su uso en el tratamiento de rechazo de trasplante renal usando un modelo con ratas 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, nº 4, págs. 657-60).

50 Los compuestos de la invención se pueden evaluar para determinar su uso en el tratamiento de artritis reumatoide usando un modelo con ratones 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, nº 1, págs. 51-60).

55 Los compuestos de la invención se pueden evaluar para determinar su uso en el tratamiento de osteoartritis usando un modelo con ratones 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, nº 9, págs. 1639-44).

Los compuestos de la invención se pueden evaluar para determinar su uso en el tratamiento de osteoporosis usando un modelo con ratas ovariectomizadas (véase Wronski, T.J. et al., "Endocrine and pharmacological suppressors of bone turnover protect against osteopenia in ovariectomized rats", *Endocrinology* (1989), Vol. 125, nº 2, págs. 810-6), o el modelo con ratones ovariectomizados (véanse Alexander, J.M. et al., "Human parathyroid hormone 1-34 reverses bone loss in ovariectomized mice", *J Bone Miner Res.* (2001), Vol. 16, nº 9, págs. 1665-73; Fujioka, M. et al., "Equol, a metabolite of daidzein, inhibits bone loss in ovariectomized mice", *J Nutr.* (2004), Vol. 134, nº 10, págs. 2623-7).

Los compuestos de la invención se pueden evaluar para determinar 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, nº 4, págs. 341-6) o el modelo con ratones 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, nº 6, págs. 1870-5).

#### COMPOSICIONES FARMACÉUTICAS DE LA INVENCION Y ADMINISTRACION

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

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

Cuando se desea una administración oral, la composición farmacéutica está preferiblemente en forma sólida o líquida, en la que las formas semisólidas, semilíquidas, en suspensión y geles se incluyen dentro de las formas consideradas aquí como sólidas o líquidas.

Como composición sólida para administración oral, la composición farmacéutica se puede formular en un polvo, gránulo, comprimido prensado, pastilla, cápsula, goma de mascar, oblea o una forma similar. Tal composición sólida contendrá típicamente uno o más diluyentes inertes o vehículos comestibles. Además, puede estar presente uno o más de los siguientes componentes: 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 y almidón de maíz, y similares; lubricantes tales como estearato de magnesio o Sterotex; deslizantes tales como dióxido de silicio coloidal; agentes edulcorantes tales como sacarosa o sacarina; un agente saborizante tal como menta piperita, salicilato de metilo o sabor de naranja; y un agente colorante.

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

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

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

Una composición farmacéutica líquida de la invención destinada para administración parenteral u oral debería contener una cantidad de un compuesto de la invención de manera que se obtendrá una dosis adecuada. Típicamente, esta cantidad es al menos 0,01% de un compuesto de la invención en la composición. Cuando se destina a administración oral, esta cantidad puede variar y puede estar entre 0,1 y alrededor de 70% del peso de la composición. Las composiciones farmacéuticas orales preferidas contienen entre alrededor de 4% y alrededor de 75% del compuesto de la invención. Las preparaciones y composiciones farmacéuticas preferidas de acuerdo con la presente invención se preparan para que una unidad de dosificación parenteral contenga entre 0,01 y 10% en peso del compuesto de la invención antes de la dilución.

La composición farmacéutica de la invención puede estar destinada para administración tópica, en cuyo caso el vehículo puede comprender de forma adecuada una disolución, emulsión, ungüento o gel como base. La base puede comprender, por ejemplo, uno o más de los siguientes: vaselina, lanolina, polietilenglicoles, cera de abejas, aceite mineral, diluyentes tales como agua y alcohol, y emulsionantes y estabilizantes. En una composición farmacéutica para administración tópica pueden estar presentes agentes espesantes. Si se pretende una 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 alrededor de 0,1 a alrededor de 10% p/v (peso por unidad de volumen).

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

La composición farmacéutica de la invención puede incluir diversos materiales que modifican la forma física de una unidad de dosificación sólida o líquida. Por ejemplo, la composición puede incluir materiales que forman una cubierta de recubrimiento alrededor de los ingredientes activos. Los materiales que forman la cubierta de recubrimiento suelen ser inertes, y se pueden seleccionar de, por ejemplo, azúcar, goma laca y otros agentes de recubrimiento entérico. Como alternativa, los ingredientes activos se pueden encapsular en una cápsula de gelatina.

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

La composición farmacéutica de la invención puede estar constituida por unidades de dosificación que se pueden administrar como un aerosol. El término "aerosol" se usa para indicar una variedad de sistemas que comprenden desde aquellos de naturaleza coloidal hasta sistemas que están constituidos por paquetes presurizados. El suministro puede tener lugar mediante un gas licuado o comprimido, o mediante un sistema de bombeo adecuado que dispensa los ingredientes activos. Los aerosoles de los compuestos de la invención se pueden suministrar en una única fase, en sistemas bifásicos, o trifásicos, para suministrar el ingrediente o ingredientes activos. El suministro del aerosol incluye el recipiente, los activadores, las válvulas y los subrecipientes necesarios, que pueden formar conjuntamente un kit. Un experto normal en la técnica podrá determinar los aerosoles preferidos sin demasiada experimentación.

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

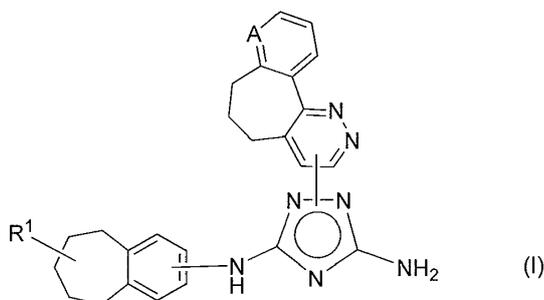
Los compuestos de la invención, o sus sales farmacéuticamente aceptables, se administran en una cantidad terapéuticamente eficaz, que variará dependiendo de diferentes factores que incluyen la actividad del compuesto específico empleado; la estabilidad metabólica y la duración de la acción del compuesto; la edad, peso corporal, estado de salud general, sexo y dieta del paciente; la vía y el tiempo de administración; la velocidad de excreción; la combinación farmacológica; la gravedad del trastorno o afección particular; y el sujeto sometido a terapia. En general, una dosis diaria terapéuticamente eficaz es (para un mamífero de 70 kg) de alrededor de 0,001 mg/kg (es

decir, 0,07 mg) a alrededor de 100 mg/kg (es decir, 7,0 g); preferiblemente, una dosis terapéuticamente eficaz es (para un mamífero de 70 kg) de alrededor de 0,01 mg/kg (es decir, 0,7 mg) a alrededor de 50 mg/kg (es decir, 3,5 g); más preferiblemente, una dosis terapéuticamente eficaz es (para un mamífero de 70 kg) de alrededor de 1 mg/kg (es decir, 70 mg) a alrededor de 25 mg/kg (es decir, 1,75 g).

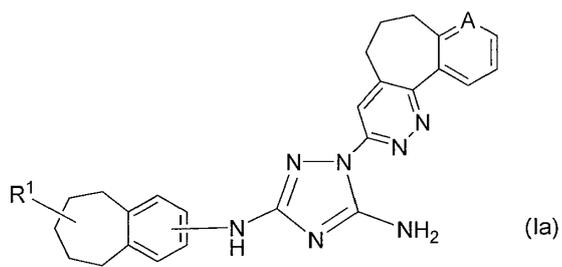
- 5 Los compuestos de la invención, o sus sales farmacéuticamente aceptables, también se pueden administrar simultáneamente con, antes de, o después de la administración de uno o más agentes terapéuticos diferentes. Tal terapia combinada incluye la administración de una única formulación de dosificación farmacéutica que contiene un compuesto de la invención y uno o más agentes activos adicionales, así como también la administración del compuesto de la invención y cada agente activo en su propia formulación de dosificación farmacéutica separada.
- 10 Por ejemplo, un compuesto de la invención y el otro agente activo se pueden administrar al paciente conjuntamente en una composición de dosis oral única, tal como un comprimido o una cápsula, o cada agente se puede administrar en formulaciones de dosificación oral separadas. Cuando se usan formulaciones de dosificación separadas, los compuestos de la invención y uno o más agentes activos adicionales se pueden administrar esencialmente a la vez, es decir, de forma concurrente, o en periodos de tiempo escalonados por separado, es decir, secuencialmente; se entiende que la terapia combinada incluye todos estos regímenes.
- 15

#### PREPARACIÓN DE LOS COMPUESTOS DE LA INVENCION

Los siguientes Esquemas de Reacción ilustran métodos para obtener compuestos de esta invención, por ejemplo, compuestos de fórmula (I):



- 20 en la que A y R<sup>1</sup> son como se describen anteriormente en el Sumario de la invención para compuestos de fórmula (I), como estereoisómeros aislados o mezcla de los mismos, como tautómeros o mezcla de los mismos, o como sales farmacéuticamente aceptables. En particular, los siguientes Esquemas de Reacción ilustran métodos para obtener compuestos de fórmula (I) que tiene la siguiente fórmula (Ia):



- 25 en la que:

A es =C(H)- o =N-;

R<sup>1</sup> es -N(R<sup>2</sup>)R<sup>3</sup>, -N(R<sup>2</sup>)C(O)R<sup>3</sup>, -N(R<sup>2</sup>)-R<sup>4</sup>-C(O)OR<sup>3</sup>, o R<sup>1</sup> es un N-heterociclilo opcionalmente sustituido con uno o más sustituyentes seleccionados del grupo que consiste en halo y -R<sup>4</sup>-C(O)OR<sup>2</sup>,

- 30 cada R<sup>2</sup> y R<sup>3</sup> se selecciona independientemente del grupo que consiste en hidrógeno, alquilo, alquenoilo, aralquilo opcionalmente sustituido, cicloalquilo opcionalmente sustituido, cicloalquilalquilo opcionalmente sustituido y heteroarilo opcionalmente sustituido; y

cada R<sup>4</sup> se selecciona independientemente del grupo que consiste en un enlace directo o una cadena de alqueno lineal o ramificada opcionalmente sustituida; y

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

- 35 Se entiende que un experto normal en la técnica será capaz de preparar los compuestos de la invención mediante métodos similares a los métodos descritos aquí, o mediante métodos conocidos por un experto normal en la técnica. También se entiende que un experto normal en la técnica será capaz de preparar de manera similar a como se

describe más abajo otros compuestos de fórmula (I) y los compuestos de fórmula (II), como se expone anteriormente en el Sumario de la Invención, no ilustrados específicamente más abajo usando los componentes de partida apropiados y modificando los parámetros de las síntesis según sea necesario.

- 5 Se entiende también que en los siguientes Esquemas de Reacción y a lo largo de esta descripción, son permisibles combinaciones de sustituyentes y/o variables de las fórmulas representadas solo si tales contribuciones dan como resultado compuestos estables.

10 Aquellos expertos en la técnica también apreciarán que en los procedimientos descritos más abajo los grupos funcionales de compuestos intermedios pueden necesitar ser 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, y bencilo. Los grupos protectores adecuados para amino, amidino y guanidino incluyen bencilo, t-butoxicarbonilo, y benciloxicarbonilo. Los grupos protectores adecuados para mercapto incluyen -C(O)-R" (en el que R" es alquilo, arilo o arilalquilo), p-metoxibencilo, y tritilo. Los grupos protectores adecuados para ácidos carboxílicos incluyen ésteres de alquilo, arilo o arilalquilo.

- 15 Los grupos protectores pueden añadirse o eliminarse según técnicas estándar, que un experto normal en la técnica conoce y como se describen aquí.

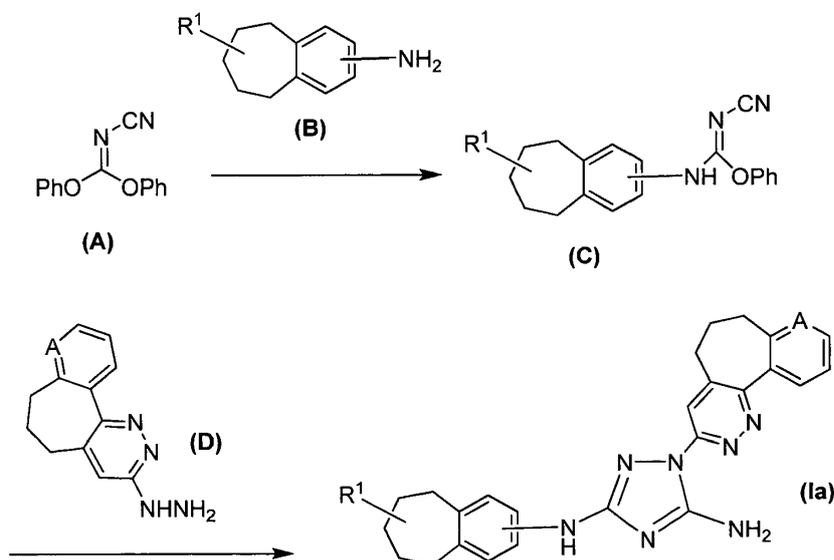
El uso de grupos protectores se describe en detalle en Green, T.W. y P.G.M. Wuts, Protective Groups in Organic Synthesis (1999), 3ª ed., Wiley. Tal como un experto en la técnica apreciará, el grupo protector también puede ser una resina polimérica, tal como una resina de Wang, resina de Rink o una resina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

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

25 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 pueden 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 pueden prepararse como se describe en esta invención. Los espectros de RMN <sup>1</sup>H se registraron en CDCl<sub>3</sub>, DMSO-d<sub>6</sub>, CD<sub>3</sub>OD, Acetona-d<sub>6</sub>, con trimetilsilano (TMS) como patrón interno usando un instrumento Gemini 300 MHz. Los reactivos y disolventes se adquirieron de fuentes comerciales y se usaron sin purificación adicional. La cromatografía en columna ultrarrápida se llevó a cabo usando gel de sílice (230-400 de malla) a una presión positiva de nitrógeno. Los espectros de LCMS para pureza y masa se registraron usando instrumentos LCMS de Waters. Se usó agua desionizada para diluir las reacciones y lavar los productos. La salmuera usada se preparó disolviendo cloruro de sodio en agua desionizada hasta el punto de saturación.

- 35 Los compuestos de fórmula (Ia), como se describen anteriormente, se preparan generalmente como se ilustra más abajo en el Esquema de Reacción 1, en el que A y R<sup>1</sup> son como se definieron anteriormente para los compuestos de fórmula (Ia), y Ph es un grupo fenilo:

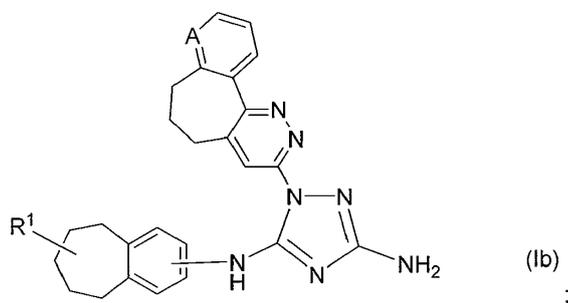
## ESQUEMA DE REACCIÓN 1



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 descritos aquí.

En general, los compuestos de fórmula (Ia) se preparan, 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, incluyendo, pero sin limitarse 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, lavando con un disolvente apropiado, y secando. 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 (I), como se expone en el Sumario de la Invención, en la que  $R^2$  y  $R^3$  en los compuestos así preparados son como se describieron anteriormente en el Sumario de la Invención para compuestos de fórmula (I).

Compuestos de fórmula (Ib), los cuales son compuestos de fórmula (I) que tienen la siguiente fórmula (Ib):



en la que:

A es =C(H)- o =N-;

20  $R^1$  es  $-N(R^2)R^3$ ,  $-N(R^2)C(O)R^3$ ,  $-N(R^2)-R^4-C(O)OR^3$ ,

o  $R^1$  es un *N*-heterociclilo opcionalmente sustituido con uno o más sustituyentes seleccionados del grupo que consiste en halo y  $-R^4-C(O)OR^2$ ,

25 cada  $R^2$  y  $R^3$  se selecciona independientemente del grupo que consiste en hidrógeno, alquilo, alqueno, aralquilo opcionalmente sustituido, cicloalquilo opcionalmente sustituido, cicloalquilalquilo opcionalmente sustituido y heteroarilo opcionalmente sustituido; y

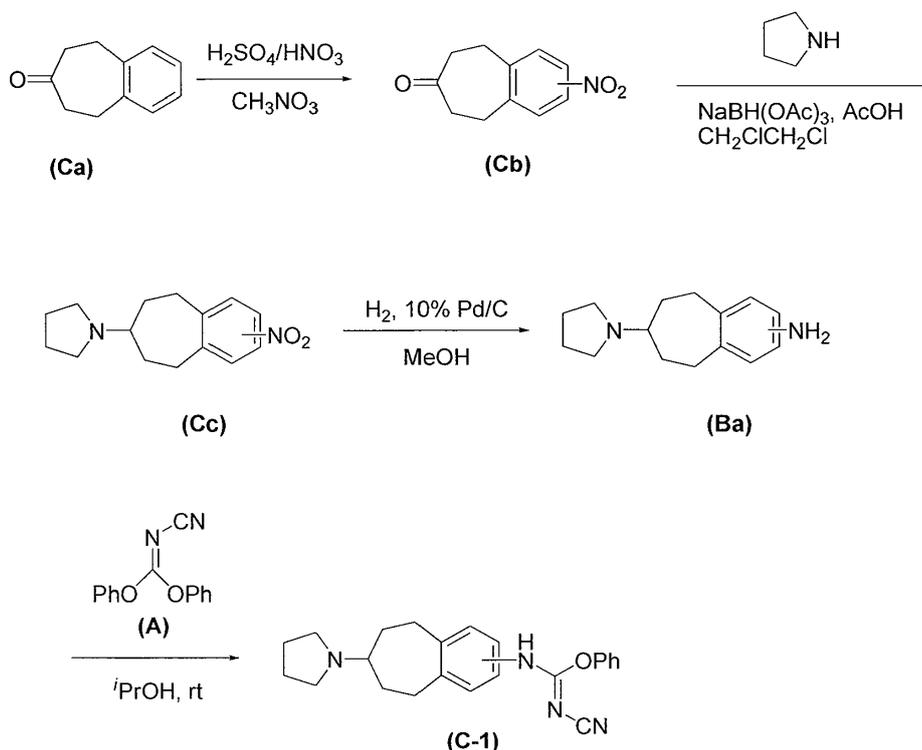
cada  $R^4$  se selecciona independientemente del grupo que consiste en un enlace directo o una cadena de alqueno lineal o ramificada opcionalmente sustituida; y

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

30 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 los materiales de partida así como de 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 principales, por ejemplo durante cromatografía en columna como se describe aquí.

35 Compuestos de fórmula (C-1) son compuestos de fórmula (C), como se exponen anteriormente en el Esquema de Reacción 1, en los que  $R^1$  es pirrolidin-1-ilo. Se pueden preparar según el método descrito a continuación en relación con el Esquema de Reacción 2:

## ESQUEMA DE REACCIÓN 2



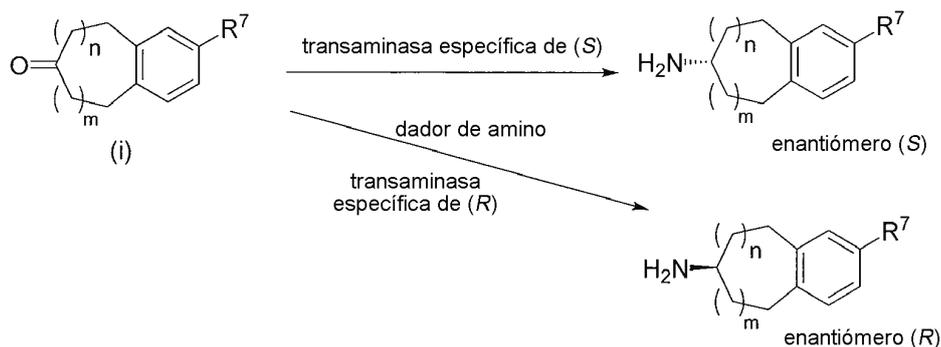
Los compuestos de fórmula (Ca) y fórmula (A) están comercialmente disponibles o pueden prepararse según métodos descritos aquí o conocidos por un experto en la técnica. Los compuestos de fórmula (Ba) son compuestos de fórmula (B), tal como se expuso anteriormente en el Esquema de Reacción 1.

- 5 En general, los compuestos de fórmula (C-1) se preparan, por ejemplo, como se expone anteriormente en el Esquema de Reacción 2, mediante nitración del benzo[7]anuleno de fórmula (Ca) para formar el nitrocompuesto de fórmula (Cb). La aminación reductora del grupo ceto en la cetona de fórmula (Cb) 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 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 de la invención, pueden aislarse, por ejemplo, mediante HPLC de fase quiral.

15 La aminación estereoselectiva de ciertas cetonas cíclicas, tales como los compuestos de fórmula (Cb) como se exponen anteriormente, puede ser muy desafiante o imposible. En consecuencia, un aspecto de esta invención se refiere a un método para usar transaminasas para producir aminas primarias enantioméricamente puras a partir de cetonas cíclicas, particularmente a partir de cetonas cíclicas fusionadas a un anillo aromático sustituido.

20 Las transaminasas (también conocidas como amino transferasas) son enzimas que catalizan una reacción de transaminación entre una molécula dadora de amino (tal como una amina o un aminoácido) y una molécula aceptora de amino (tal como una cetona o un  $\alpha$ -cetoácido). Concretamente, la transaminación enzimática implica eliminar el grupo amino de la molécula dadora de amino (dejando un grupo carbonilo) y transferir el grupo amino a la molécula aceptora de amino (o  $\alpha$ -cetoácido) convirtiendo el resto cetónico de aquella en una amina (o un aminoácido). Se puede encontrar una descripción de transaminasas y su uso en síntesis estereoselectiva en "Transaminations. Enzyme Catalysis in Organic Synthesis (2.a edición) (2002)", de J. David Rozzell y Andreas S. Bommaris, págs. 873-893, que se incorpora a la presente en su totalidad a modo de referencia.

25 Las transaminasas son particularmente adecuadas para la síntesis enzimática de aminas quirales a partir de los precursores cetónicos correspondientes. Se pueden usar transaminasas comercialmente disponibles para lograr una aminación enzimática quiral de un material de partida deseado en la preparación de los compuestos de la invención. En particular, una cetona de la siguiente fórmula (i), en la que  $n$  y  $m$  son iguales y son 0, 1 o 2, y  $R^7$  es nitro, halo o  $-C(O)OR^2$  (en el que  $R^2$  es como se describe anteriormente en el Sumario de la Invención), se puede convertir en las condiciones adecuadas en el enantiómero (*S*) y enantiómero (*R*) correspondiente, en el que el carbono al cual está unido el grupo amino tiene la configuración (*S*) o (*R*), respectivamente, usando una transaminasa específica de (*S*) y una molécula dadora de amino, tal como L-alanina, o una transaminasa específica de (*R*) y una molécula dadora de amino, tal como L-alanina, como se muestra a continuación:

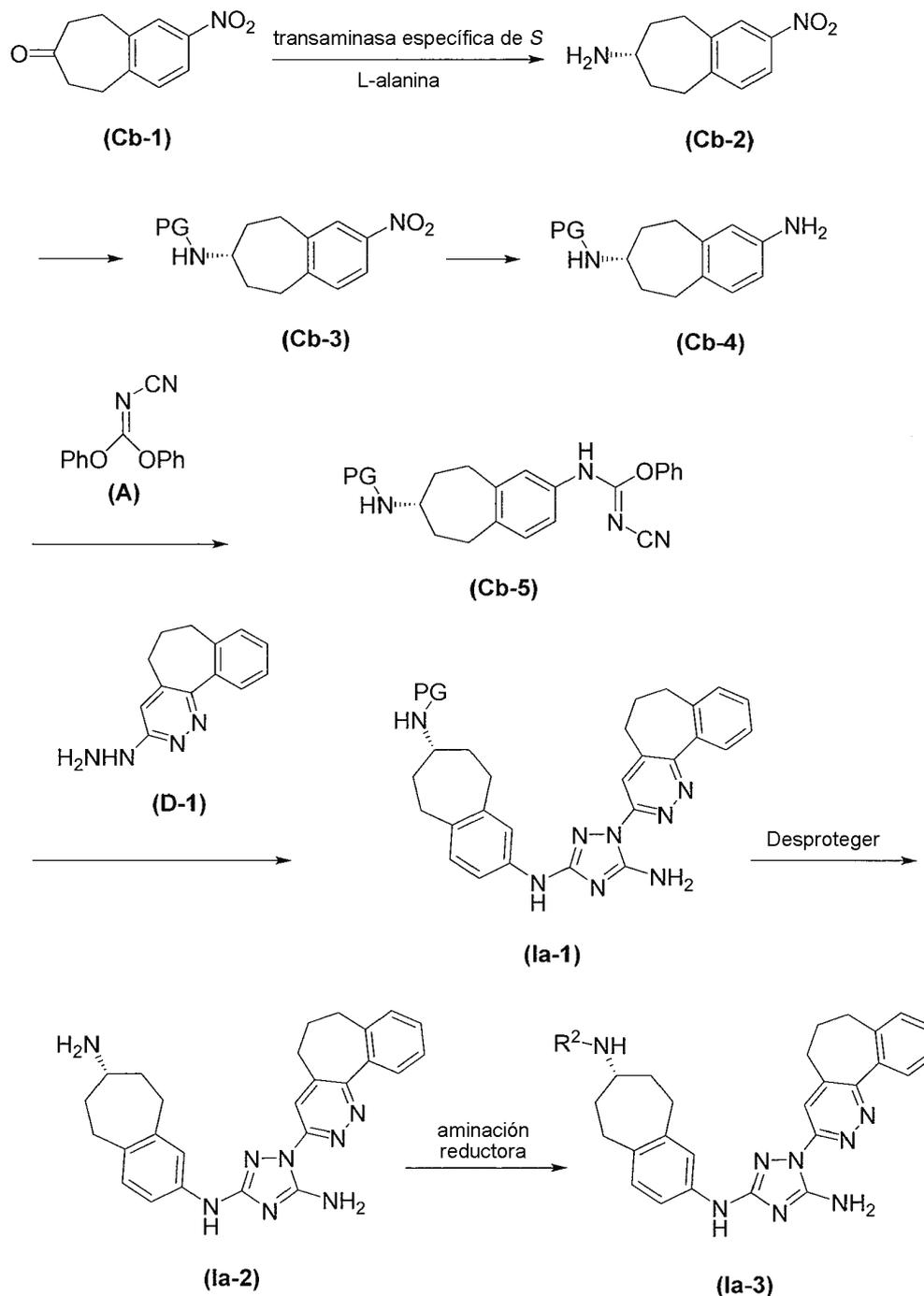


Un experto en la técnica se dará cuenta de que el grupo amino del enantiómero (S) y el enantiómero (R) se puede funcionalizar adicionalmente mediante procedimientos estándar conocidos por un experto en la técnica. Por ejemplo, el tratamiento del enantiómero (S) anterior con 1,4-dibromobutano en condiciones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

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

- 10 La siguiente Reacción 3, en la que el compuesto de fórmula (Cb-1) es un compuesto de fórmula (i) como se describe anteriormente y PG representa un grupo protector de nitrógeno, ilustra un método para preparar un compuesto quiral de la invención usando una transaminasa como se ha descrito anteriormente:

## ESQUEMA DE REACCIÓN 3



Los compuestos de fórmula (Cb-1) están comercialmente disponibles, o se pueden preparar mediante métodos conocidos por el experto en la técnica. Los compuestos de fórmula (D-1) se pueden preparar según métodos conocidos por el experto en la técnica o mediante métodos descritos aquí. La transaminasa específica de (S) está comercialmente disponible de Codexis. Preferentemente, la transaminasa específica de (S) es ATA-103 de Codexis.

En general, los compuestos de fórmula (la-1) se preparan mediante el método descrito anteriormente en el Esquema de Reacción 3, convirtiendo en primer lugar la cetona de fórmula (Cb-1) en el compuesto quiral de fórmula (Cb-2), en la que el grupo amino de una molécula dadora de amino, preferiblemente L-alanina, se transforma a la cetona de fórmula (Cb-1) mediante una reacción de transaminación enzimática en condiciones adecuadas. En particular, la cetona de fórmula (Cb-1) se trata con una cantidad molar en exceso de una molécula dadora de amino en presencia de una cantidad catalítica de una transaminasa, preferentemente una transaminasa específica (S), y una cantidad estequiométrica o un exceso de la cantidad estequiométrica de una mezcla de piruvato reductasa que reduce (desactiva) el producto secundario de tipo 2-cetoácido, con lo que se desplaza la reacción en la dirección deseada.

Preferiblemente, la mezcla de piruvato reductasa es PRM-102 de Codexis. La reacción se lleva a cabo a temperatura ambiente, a un pH entre alrededor de 7,5 y alrededor de 8,0, y durante un periodo de tiempo entre alrededor de 24 horas y alrededor de 6 días, preferiblemente durante alrededor de 4 días. El compuesto quiral de fórmula (Cb-2) se aísla de la mezcla de reacción mediante técnicas estándar de aislamiento conocidas por el experto en la técnica.

5 Como alternativa, la reacción de transaminación se puede conducir hasta la terminación acoplando la reacción a una segunda reacción que consuma el producto secundario de 2-cetoácido en una etapa esencialmente irreversible, como se describe más detalladamente en "Transaminations. Enzyme Catalysis in Organic Synthesis (2ª edición) (2002)", de J. David Rozzell y Andreas S. Bommarius, págs. 873-893.

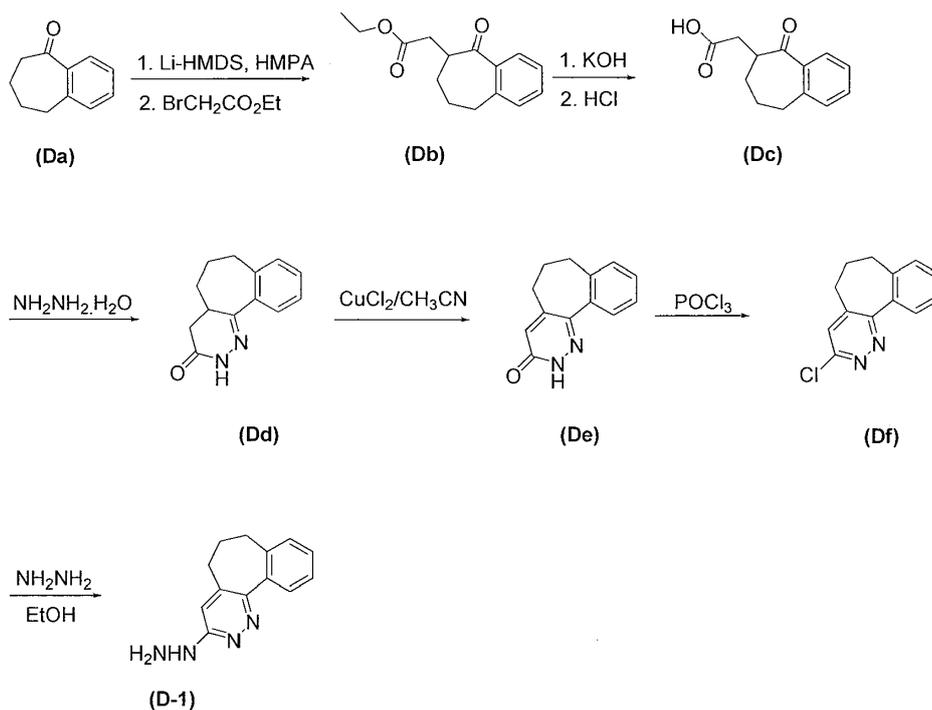
10 El grupo amino del compuesto quiral de fórmula (Cb-2) se protege entonces mediante procedimientos estándar de protección de nitrógeno para producir el compuesto de fórmula (Cb-3), que se aísla de la mezcla de reacción mediante técnicas estándar de aislamiento conocidas por el experto en la técnica. El compuesto de fórmula (Cb-3) se trata entonces en condiciones estándar de reducción, tales como un tratamiento con  $H_2/Pd$ , para producir el compuesto de anilina correspondiente de fórmula (Cb-4), que se aísla de la mezcla de reacción mediante técnicas estándar de aislamiento conocidas por el experto en la técnica. El compuesto de fórmula (Cb-4) se trata entonces con el cianocarbonimidato de difenilo de fórmula (A) para producir el compuesto de fórmula (Cb-5), que se aísla de la mezcla de reacción mediante técnicas estándar de aislamiento conocidas por el experto en la técnica.

15 El compuesto de fórmula (Cb-5) se trata entonces con un compuesto de fórmula (D-1) en presencia de un disolvente aprótico, preferiblemente tolueno, a una temperatura entre alrededor de 80°C y alrededor de 100°C, durante un periodo de tiempo entre alrededor de 12 horas y alrededor de 36 horas, preferiblemente durante alrededor de 24 horas, para producir un compuesto de fórmula (Ia-1), que se aísla de la mezcla de reacción mediante técnicas estándar de aislamiento conocidas por el experto en la técnica. El compuesto de fórmula (Ia-1) es un compuesto de fórmula (Ia), como se expone anteriormente.

20 El grupo protector en el compuesto de fórmula (Ia-1) se puede eliminar en condiciones estándar de desprotección conocidas por el experto en la técnica, tales como hidrólisis ácida, para producir un compuesto de fórmula (Ia-2), que se aísla de la mezcla de reacción mediante técnicas estándar de aislamiento conocidas por el experto en la técnica. El compuesto de fórmula (Ia-2) se puede tratar adicionalmente con el aldehído o cetona adecuada en condiciones estándar de aminación reductora para producir un compuesto de fórmula (Ia-3), que se aísla de la mezcla de reacción mediante técnicas estándar de aislamiento conocidas por el experto en la técnica.

25 30 Los compuestos de fórmula (D-1) utilizados en el Esquema de Reacción 3 anterior son compuestos de fórmula (D), como se muestra en el Esquema de Reacción 1, en los que A es =C(H)-. Los compuestos de fórmula (D-1) se pueden preparar según el método descrito a continuación en el Esquema de Reacción 4:

## ESQUEMA DE REACCIÓN 4



Los compuestos de fórmula (Da) están comercialmente disponibles o pueden prepararse mediante métodos conocidos por un experto en la técnica, o mediante métodos descritos aquí.

5 En general, los compuestos de fórmula (D-1) se preparan, como se expone 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 ambiente durante alrededor de 10 minutos y entonces se enfría hasta una temperatura de entre alrededor de -10°C y alrededor de 5°C, preferiblemente a 0°C. Entonces se añade gota a gota a la mezcla agitada una base fuerte, bis(trimetilsilil)amidiuro de litio (Li-HMDS) (1,1 equiv.), a lo largo de un periodo de tiempo de entre alrededor de 20 minutos y 40 minutos, preferiblemente a lo largo de 30 minutos, mientras se mantiene la temperatura de la mezcla resultante entre alrededor de -10°C y alrededor de 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 alrededor de 5 minutos y 15 minutos, preferiblemente durante alrededor de 10 minutos, y entonces se deja que se caliente hasta temperatura ambiente y se agita a temperatura ambiente durante un periodo de tiempo de entre alrededor de 30 minutos y 3 horas, preferiblemente durante alrededor de 2 horas. El compuesto de fórmula (Db) se aísla entonces de la mezcla de reacción mediante técnicas de aislamiento estándar conocidas por un experto en la técnica, tal como evaporación de disolvente y purificación mediante cromatografía en columna ultrarrápida.

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

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 de la mezcla de reacción mediante técnicas de aislamiento estándar conocidas por un experto en la técnica.

25 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 de la mezcla de reacción mediante técnicas de aislamiento estándar conocidas por un experto en la técnica.

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

35 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 alrededor de 4 horas y 24 horas, preferiblemente durante alrededor de 16 horas. Tras enfriar hasta temperatura ambiente, se añade agua a la mezcla y el compuesto de fórmula (D-1) se aísla entonces de la mezcla de reacción mediante técnicas de aislamiento estándar conocidas por un experto en la técnica.

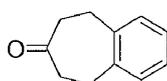
40 Todos los compuestos de la invención que existen en forma de ácido o base libre se pueden convertir en sus sales farmacéuticamente aceptables mediante tratamiento con el ácido o la base orgánica o inorgánica adecuada mediante métodos conocidos por un experto normal en la técnica. Las sales de los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

45 Las siguientes Preparaciones Sintéticas (para intermedios) y Ejemplos Sintéticos (para compuestos de la invención) específicos se proporcionan como una guía para facilitar la práctica de la invención, y no pretenden ser una limitación del alcance de la invención. El número que sigue a cada compuesto a continuación se refiere a su número en la Tabla 1 y Tabla 2, como se discute más detalladamente a continuación.

#### PREPARACIÓN SINTÉTICA 1

Síntesis de 7-oxo-6,7,8,9-tetrahidro-5H-benzo[7]anuleno

Un compuesto de fórmula (Ca)



50 A. Se añadió metóxido de sodio (9,4 g, 174,2 mmoles) a un matraz de 250 ml con metanol seco (100 ml) a 0°C. Después de que el sólido se disolvió, la disolución resultante se calentó hasta temperatura ambiente, y se añadió a una disolución de acetona-1,3-dicarboxilato de dimetilo (15,2 g, 87,1 mmoles) y dibromuro de o-xilileno (20 g, 75,7 mmoles) en 100 ml de THF seco a 0°C gota a gota, durante 30 min. Después de la adición, la mezcla de reacción se calentó hasta temperatura ambiente y se agitó toda la noche. Los volátiles se evaporaron, el residuo se vertió en 40

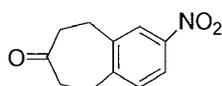
ml de disolución de HCl al 10% y se extrajeron con acetato de etilo (EtOAc) (200 ml x 2). Los extractos combinados se lavaron con agua, con disolución saturada de NaHCO<sub>3</sub> y con salmuera. Después de evaporar, el aceite residual se usó para la etapa siguiente directamente.

- 5 B. El 7-oxo-6,7,8,9-tetrahidro-5H-benzo[7]anuleno-6,8-dicarboxilato de dimetilo bruto se disolvió en 200 ml de etanol (EtOH) y después en 100 ml de KOH 2 N. La mezcla resultante se puso a reflujo a 85°C durante 17 h. Después de enfriar hasta temperatura ambiente, los volátiles se evaporaron. Se añadieron al residuo 120 ml de HCl 2N a 0°C, y el bruto producto se extrajo mediante EtOAc (200 ml x 2). Los extractos combinados se lavaron con salmuera. Después de secarlo (MgSO<sub>4</sub>), filtrarlo, y concentrarlo, el residuo se purificó mediante cromatografía en columna ultrarrápida sobre gel de sílice (hexanos/EtOAc 8:1) para producir 6,6 g (57%) de 7-oxo-6,7,8,9-tetrahidro-5H-benzo[7]anuleno como un sólido blanco: p.f. 40-41°C; RMN <sup>1</sup>H (300 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ: 7,21 (m, 4H), 2,94-2,90 (m, 4H), 2,63-2,60 (m, 4H); LC-MS: 161 (M+H)<sup>+</sup>.

#### PREPARACIÓN SINTÉTICA 2

Síntesis de 2-nitro-8,9-dihidro-5H-benzo[7]anuleno-7(6H)-ona

Un compuesto de fórmula (Cb)

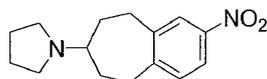


- 15 A una disolución de ácido sulfúrico concentrado (15 ml) frío (0°C) se añadió ácido nítrico al 70% (15 ml) gota a gota durante 30 min. La adición se controló para mantener la temperatura de reacción interna por debajo de 5°C. Después de la adición, la disolución resultante se transfirió a un embudo de adición, y se añadió gota a gota a una disolución de 7-oxo-6,7,8,9-tetrahidro-5H-benzo[7]anuleno (14 g, 87,5 mmoles) en nitrometano (80 ml) a 0°C, durante un período de 40 min. Después de la adición, la mezcla de reacción se agitó a 0°C durante 2 h. Después se añadió agua con hielo (- 80 ml) a la mezcla de reacción, y la mezcla se agitó durante otros 30 min. Después, la mezcla se transfirió a un embudo de separación en el que las capas se separaron. La capa acuosa se extrajo con acetato de etilo (3 X 80 ml). Las capas combinadas se lavaron con agua fría, disolución sat. de NaHCO<sub>3</sub> y con salmuera. Después de secarlo (MgSO<sub>4</sub>), filtrarlo, y concentrarlo, el residuo se purificó mediante cromatografía en columna ultrarrápida sobre gel de sílice (hexanos/EtOAc = 3:1 hasta 2:1) para producir la mezcla de nitro regioisómeros (~15 g), que después se purificó mediante recristalización en MTBE (*tert*-butil metil éter, 180 ml) para producir 7,3 g de 2-nitro-8,9-dihidro-5H-benzo[7]anuleno-7(6H)-ona (40% de rendimiento) como un sólido amarillo: RMN <sup>1</sup>H (300 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ: 8,10-8,06 (m, 2H), 7,40-7,37 (m, 1 H), 3,04-3,00 (m, 4H), 2,67-2,65 (m, 4H); LC-MS: 206 (M+H)<sup>+</sup>.

#### 30 PREPARACIÓN SINTÉTICA 3

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

Un compuesto de fórmula (Cc)

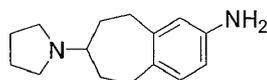


- 35 Se mezclaron pirrolidina (0,85 g, 12 mmoles) y 2-nitro-7-oxo-6,7,8,9-tetrahidro-5H-benzo[7]anuleno (2,05 g, 10 mmoles) en 1,2-dicloroetano (35 ml) y después se trataron con NaBH(OAc)<sub>3</sub> (3,18 g, 15 mmoles) y AcOH (0,60 g, 10 mmoles). La mezcla se agitó a temperatura ambiente en una atmósfera de N<sub>2</sub> toda la noche. La mezcla de reacción se paralizó con NaHCO<sub>3</sub> saturado, y el producto se extrajo con EtOAc (3 x 30 ml). Las capas orgánicas se combinaron y se secaron sobre NaSO<sub>4</sub>. El disolvente se evaporó, y el residuo se purificó 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 producir 1-(2-nitro-6,7,8,9-tetrahidro-5H-benzo[7]anuleno-7-il)pirrolidina, un aceite amarillo (2,2 g, 85%); MS (m/e): 261 (M+H)<sup>+</sup>.

#### PREPARACIÓN SINTÉTICA 4

Síntesis de 1-(2-amino-6,7,8,9-tetrahidro-5H-benzo[7]anuleno-7-il)pirrolidina

Un compuesto de fórmula (Ba)



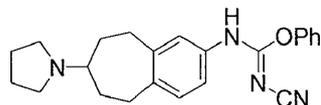
- 45 Una mezcla de 1-(2-nitro-6,7,8,9-tetrahidro-5H-benzo[7]anuleno-7-il)pirrolidina (2,0 g; 7,69 mmoles) y paladio al 10% sobre carbono (0,2 g, ~50% de agua) en metanol (150 ml) se agitó bajo hidrógeno (40 psi) durante 1 h. Después de este tiempo, la mezcla de reacción se filtró a través de tierra de diatomeas y el filtrado se concentró a presión

reducida para producir 1-(2-amino-6,7,8,9-tetrahydro-5*H*-benzo[7]anuleno-7-il)pirrolidina como un aceite (rendimiento cuantitativo); MS (m/e): 231 (M+H<sup>+</sup>).

#### PREPARACIÓN SINTÉTICA 5

Síntesis de N'-ciano-N-(7-(pirrolidin-1-il)-6,7,8,9-tetrahydro-5*H*-benzo[7]anuleno-2-il)carbamimidato de fenilo

5 Un compuesto de fórmula (C-1)



10 Una mezcla de 1-(2-amino-6,7,8,9-tetrahydro-5*H*-benzo[7]anuleno-7-il)pirrolidina (1,7 g; 7,39 mmoles) y cianocarboimidato de difenilo (1,76 g, 7,39 mmoles) en 20 ml de *isopropanol* se agitó a temperatura ambiente toda la noche. El sólido se filtró, se lavó con *isopropanol* y éter y se secó para dar N'-ciano-N-(7-(pirrolidin-1-il)-6,7,8,9-tetrahydro-5*H*-benzo[7]anuleno-2-il)carbamimidato de fenilo, como un sólido blanco (2,2 g, 80%). MS (m/e): 375 (M+H<sup>+</sup>).

#### PREPARACIÓN SINTÉTICA 6

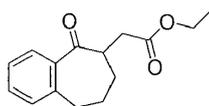
15 Aislamiento de (*S*)-N'-ciano-N-(7-(pirrolidin-1-il)-6,7,8,9-tetrahydro-5*H*-benzo[7]anuleno-2-il)carbamimidato de fenilo y (*R*)-N'-ciano-N-(7-(pirrolidin-1-il)-6,7,8,9-tetrahydro-5*H*-benzo[7]anuleno-2-il)carbamimidato de fenilo Enantiómeros del Compuesto de fórmula (C-1)

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

#### PREPARACIÓN SINTÉTICA 7

25 Síntesis de 2-(5-oxo-6,7,8,9-tetrahydro-5*H*-benzo[7]anuleno-6-il)acetato de etilo

Compuesto de fórmula (Db)

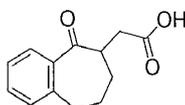


30 A una mezcla de 1-benzosuberona (5,0 g, 31,2 mmoles, Aldrich) en tetrahidrofurano seco (THF) (20 ml) se añadió hexametilfosforamida (6,5 ml, 37,5 mmoles) (99%, Aldrich). La mezcla resultante se agitó a temperatura ambiente durante 10 min. y después se enfrió hasta 0°C con un baño de hielo-agua, y se añadió una disolución 1,0 M de bis(trimetilsilil)-amiduro de litio en THF (32,7 ml, 32,7 mmoles) gota a gota durante 30 min. Después de la adición, la mezcla de reacción se agitó a 0°C durante 30 min. Después se añadió bromoacetato de etilo (8,7 ml, 78,1 mmoles). Después de agitar durante otros 10 min., la mezcla de reacción se calentó hasta temperatura ambiente y se agitó durante 2 h. El disolvente se evaporó, el residuo se diluyó con acetato de etilo (EtOAc) (300 ml), y se lavó con agua y con salmuera. Después de secarlo (MgSO<sub>4</sub>), filtrarlo, y concentrarlo, el residuo se purificó mediante cromatografía en columna ultrarrápida eluyendo con hexanos-acetato de etilo 6:1 → 4:1) para dar 6,6 g del compuesto de fórmula (Db), 2-(5-oxo-6,7,8,9-tetrahydro-5*H*-benzo[7]anuleno-6-il)acetato de etilo, como un aceite naranja (84%), RMN <sup>1</sup>H (300 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ: 7,69-7,21 (m, 4H), 4,22-4,05 (m, 2H), 3,40-3,30 (m, 1 H), 3,12-2,92 (m, 3H), 2,52-2,43 (m, 1 H), 2,20-1,58 (m, 4H), 1,28-1,21 (m, 3H); LC-MS: pureza: 91,8%; MS (m/e): 247 (MH<sup>+</sup>).

#### 40 PREPARACIÓN SINTÉTICA 8

Síntesis de ácido 2-(5-oxo-6,7,8,9-tetrahydro-5*H*-benzo[7]anuleno-6-il)acético

Compuesto de fórmula (Dc)

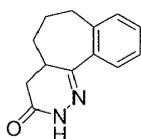


El compuesto de fórmula (Db), 2-(5-oxo-6,7,8,9-tetrahidro-5*H*-benzo[7]anuleno-6-il)acetato de etilo, (6,6 g, 26,8 mmoles) se disolvió en etanol (EtOH) (30 ml), después se añadió disolución acuosa de hidróxido de potasio al 10% (KOH) (37,5 ml, 67 mmoles), y la mezcla resultante se puso a reflujo durante 2 h. Después de enfriar a temperatura ambiente, el EtOH se eliminó mediante evaporación. El residuo se extrajo con EtOAc dos veces (15 ml x 2). La capa acuosa se transfirió entonces a un matraz y se enfrió con un baño de hielo-agua, se añadió gota a gota HCl conc. para ajustar el pH hasta alrededor de 2,0. Después se añadió EtOAc (60 ml), las capas se separaron, y la capa acuosa se extrajo con EtOAc. Los extractos combinados se lavaron con salmuera. Después de secarlo (MgSO<sub>4</sub>), filtrarlo, y concentrarlo, el compuesto de fórmula (Dc), ácido 2-(5-oxo-6,7,8,9-tetrahidro-5*H*-benzo[7]anuleno-6-il)acético, se obtuvo como un aceite naranja (5,7 g, 97%); RMN <sup>1</sup>H (300 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ: 7,71-7,68 (m, 1H), 7,41-7,20 (m, 3H), 3,37-3,31 (m, 1 H), 3,12-2,91 (m, 3H), 2,57-2,49 (m, 1 H), 2,15-1,90 (m, 2H), 1,75-1,62 (m, 2H); LC-MS: pureza: 100%; MS (m/e) : 219 (MH<sup>+</sup>).

#### PREPARACIÓN SINTÉTICA 9

Síntesis de 4a,5,6,7-tetrahidro-2*H*-benzo[6,7]ciclohepta[c]piridazin-3(4*H*)-ona

Compuesto de fórmula (Dd)



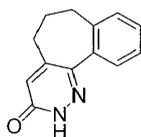
A. Una mezcla del compuesto de fórmula (Dc), ácido 2-(5-oxo-6,7,8,9-tetrahidro-5*H*-benzo[7]anuleno-6-il)acético, (5,7 g, 26,1 mmoles) e hidrato de hidrazina (1,6 ml, 32,7 mmoles) en 20 ml de etanol se puso a reflujo durante 2 h, se enfrió y se filtró (se lavó con una pequeña cantidad de EtOH) para dar el compuesto de fórmula (Dd), 4a,5,6,7-tetrahidro-2*H*-benzo[6,7]ciclohepta[c]piridazin-3(4*H*)-ona, como un sólido blanco (4,7 g, 84%); RMN <sup>1</sup>H (300 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ: 8,61 (bs, 1 H), 7,53-7,14 (m, 4*H*), 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, 1 H), 1,96-1,59 (m, 4H); LC-MS: pureza: 100%; MS (m/e): 215 (MH<sup>+</sup>).

B. Como alternativa, una mezcla de benzosuberona (10,6 g, 66,2 mmoles), ácido glioxílico monohidratado (6,08 g, 66,2 mmoles), hidróxido de sodio (10,6 g, 265 mmoles), etanol (40 ml) y agua (100 ml) se agitó toda la noche a temperatura ambiente, y después se calentó a reflujo durante 1 h. La mezcla se enfrió, después se diluyó con agua y se extrajo dos veces con diclorometano (subsiguientemente se descartó). La capa acuosa se acidificó entonces con ácido clorhídrico acuoso al 10%. Se añadió hielo para enfriar. La mezcla se filtró entonces para dar un sólido amarillo pálido, 10,5 g (después de secar al aire). El sólido bruto se calentó entonces a 100°C durante 1 h con una mezcla de ácido acético (60 ml), agua (30 ml) y polvo de cinc (6 g). La mezcla de reacción se enfrió hasta temperatura ambiente y se filtró. El filtrado se extrajo con acetato de etilo. La capa orgánica se lavó tres veces con disolución saturada de cloruro de sodio, después se secó sobre sulfato de sodio anhidro y se concentró a vacío. El residuo bruto se calentó con etanol (25 ml) y con monohidrato de hidrazina (10 ml) a reflujo durante 3 h. El disolvente se eliminó a vacío, y el residuo se cristalizó en benceno/etanol, 1/1, para dar 4a,5,6,7-tetrahidro-2*H*-benzo[6,7]ciclohepta[c]piridazin-3(4*H*)-ona como un sólido blanco, 2,31 g; RMN <sup>1</sup>H (CDCl<sub>3</sub>, 300 MHz) 8,66 (s, 1 H), 7,52 (d, 1 H), 7,24-7,50 (m, 2H), 7,16 (d, 2H), 2,75-3,00 (m, 3H), 2,56 (dd, 1H), 2,31 (dd, 1 H), 1,60-1,90 (m, 4H) ppm; MS (ES) 215 (M+H). Este procedimiento siguió el dado a conocer por V. Peesapati y S.C. Venkata, Indian J. Chem., 41 B, 839 (2002).

#### PREPARACIÓN SINTÉTICA 10

Síntesis de 6,7-dihidro-2*H*-benzo[6,7]ciclohepta[1,2-*c*]piridazin-3(5*H*)-ona

Compuesto de fórmula (De)



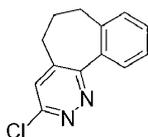
A. Una mezcla del compuesto de fórmula (Dd), 4a,5,6,7-tetrahidro-2*H*-benzo[6,7]ciclohepta[c]piridazin-3(4*H*)-ona (4,7 g, 22 mmoles) y cloruro de cobre(II) anhidro (6 g, 44 mmoles) se puso a reflujo en acetonitrilo (45 ml) durante 2 horas. Después de enfriar hasta temperatura ambiente, la mezcla se vertió en agua con hielo (200 g), y el sólido obtenido se lavó con disolución de HCl al 10% dos veces (alrededor de 20 ml x 2) y con agua fría dos veces (alrededor de 20 ml x 2). Después de liofilizar, el compuesto de fórmula (De), 6,7-dihidro-2*H*-benzo[6,7]ciclohepta[1,2-*c*]piridazin-3(5*H*)-ona (4,2 g, 90%), se obtuvo como un sólido blanco, RMN <sup>1</sup>H (300 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ: 10,80 (bs, 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); LC-MS: pureza: 100%; MS (m/e) : 213 (MH<sup>+</sup>).

- B. Como alternativa, una disolución de 4a,5,6,7-tetrahidro-2*H*-benzo[6,7]ciclohepta[c]piridazin-3(4*H*)-ona (2,31 g, 10,74 mmoles), m-nitrobenzenosulfonato de sodio (2,48 g, 11 mmoles), hidróxido de sodio (1,86 g, 46,5 mmoles) en agua (80 ml) se calentó a reflujo durante 1,5 h. La disolución se enfrió hasta temperatura ambiente, y después se acidificó con ácido clorhídrico concentrado. El sólido que precipitó se separó por filtración, se lavó con agua y se cristalizó en etanol para dar 6,7-dihidro-2*H*-benzo[6,7]ciclohepta[1,2-*c*]piridazin-3(5*H*)-ona como cristales de color bronce, 1,46 g; RMN <sup>1</sup>H (DMSO-*d*<sub>6</sub>, 300 MHz) 13,04 (s, 1 H), 7,25-7,45 (m, 4H), 6,78 (s, 1 H), 2,49 (m, 2H), 2,35 (m, 2H), 2,04 (m, 2H) ppm; MS (ES) 213 (M+H).

## PREPARACIÓN SINTÉTICA 11

Síntesis de 3-cloro-6,7-dihidro-5*H*-benzo[6,7]ciclohepta[1,2-*c*]piridazina

- 10 Compuesto de fórmula (Df)

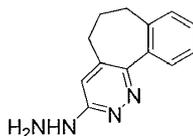


- 15 A. Una mezcla del compuesto de fórmula (De), 6,7-dihidro-2*H*-benzo[6,7]ciclohepta[1,2-*c*]piridazin-3(5*H*)-ona (4,0 g, 19,3 mmoles) y POCl<sub>3</sub> (20 ml) se puso a reflujo durante 2 h. Después de enfriar hasta temperatura ambiente, los volátiles se evaporaron. El residuo se vertió en una mezcla de agua con hielo y bicarbonato sódico, y se añadió CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> (200 ml) para disolver el sólido. Las capas se separaron, y la capa acuosa se extrajo con CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> una vez más. Las capas orgánicas combinadas se lavaron con salmuera. Después de secarlo (MgSO<sub>4</sub>), filtrarlo, y concentrarlo, el compuesto de fórmula (Df), 3-cloro-6,7-dihidro-5*H*-benzo[6,7]ciclohepta[1,2-*c*]piridazina se obtuvo como un sólido amarillo (4,3 g, 99%), RMN <sup>1</sup>H (300 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ: 7,82 (m, 1 H), 7,45-7,24 (m, 4H), 2,59-2,51 (m, 4H), 2,27 (cuant., *J* = 6,9 Hz, 2H); LC-MS: pureza: 100%; MS (m/e): 231 (MH<sup>+</sup>).
- 20 B. Como alternativa, 6,7-dihidro-2*H*-benzo[6,7]ciclohepta[1,2-*c*]piridazin-3(5*H*)-ona se calentó con 20 ml de oxiclورو de fósforo (III) a 100°C durante 4,75 h. El disolvente se eliminó a vacío. El residuo se trató con hielo y disolución saturada de bicarbonato sódico. El sólido que se formó se separó por filtración, se lavó bien con agua y se secó al aire para producir la 3-cloro-6,7-dihidro-5*H*-benzo[6,7]ciclohepta[1,2-*c*]piridazina correspondiente (1,6 g); RMN <sup>1</sup>H (CDCl<sub>3</sub>, 300 MHz) 7,82 (m, 1H), 7,44 (m, 2H), 7,39 (s, 1 H), 7,27 (m, 1 H), 2,55 (m, 4H), 2,32 (m, 2H) ppm; MS (ES) 231/233 (M+H).
- 25

## PREPARACIÓN SINTÉTICA 12

Síntesis de 3-hidrazino-6,7-dihidro-5*H*-benzo[6,7]ciclohepta[1,2-*c*]piridazina

Compuesto de fórmula (D-1)



- 30 A. Una mezcla del compuesto de fórmula (Df), 3-cloro-6,7-dihidro-5*H*-benzo[6,7]ciclohepta[1,2-*c*]piridazina, (4,3 g, 18,6 mmoles) e hidrazina anhidra (11,7 ml, 370 mmoles) en 45 ml de etanol se puso a reflujo durante 16 h. Después de enfriar hasta temperatura ambiente, se añadieron 5 ml de agua, y después los volátiles se evaporaron. Al residuo sólido se añadió agua fría (alrededor de 80 ml). Después de someterlo a ultrasonidos durante 10 min., el sólido resultante se recogió mediante filtración y se lavó con agua fría tres veces. Después de liofilizar, el compuesto de
- 35 fórmula (D-1), 3-hidrazino-6,7-dihidro-5*H*-benzo[6,7]ciclohepta[1,2-*c*]piridazina, (4,14 g, 98%) se obtuvo como un sólido amarillo claro, RMN <sup>1</sup>H (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); LC-MS: pureza: 100%; MS (m/e) : 227 (MH<sup>+</sup>).
- B. Como alternativa, 3-cloro-6,7-dihidro-5*H*-benzo[6,7]ciclohepta[1,2-*c*]piridazina (1,6 g) se calentó con hidrazina anhidra (4 ml) en etanol (50 ml) a 100°C durante 4,75 h. El disolvente se eliminó a vacío. El residuo se repartió entre
- 40 cloroformo y carbonato de potasio acuoso saturado 1 M. La capa orgánica se secó sobre sulfato de sodio anhidro y se concentró a vacío para dar 3-hidrazino-6,7-dihidro-5*H*-benzo[6,7]ciclohepta[1,2-*c*]piridazina como un sólido marrón; RMN <sup>1</sup>H (CDCl<sub>3</sub>, 300 MHz) 7,74 (m, 1 H), 7,30 (m, 2H), 7,17 (m, 1 H), 6,92 (s, 1 H), 2,49 (m, 2H), 2,39 (m, 2H), 2,12 (m, 2H) ppm; MS (ES) 227 (M+H).

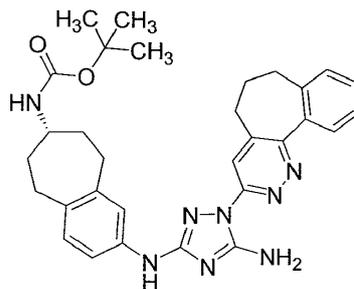
## PREPARACIÓN SINTÉTICA 13

- 45 Síntesis de *N*-ciano-*N*-(7-(*t*-butoxicarbonilamino)-6,7,8,9-tetrahidro-5*H*-benzo[7]anuleno-2-il)carbamidato de fenilo (Cb-5)

- Se añadieron 2-nitro-8,9-dihidro-5H-benzo[7]anulen-7(6H)-ona finamente molida (8,00 g, 39,0 mmoles) y L-alanina (34,7 g, 390 mmoles) al tampón de reacción (1000 ml, Codexis/BioCatalytics). La mezcla se agitó vigorosamente durante alrededor de 20 min. a fin de obtener una suspensión uniforme (de color amarillo brillante). Se añadieron la mezcla de piruvato reductasa (40,0 g, PRM-102, Codexis/BioCatalytics) y la transaminasa (0,85 g, ~10,6% en peso, ATA-103). El pH de la mezcla de reacción fue -7. La agitación se continuó a un ritmo lento; el pH se comprobó una vez al día y, si fue necesario, se ajustó hasta pH 7,0-7,5 usando NaOH 1 M. Durante el transcurso de la reacción, el color de la mezcla cambió a un color amarillo-naranja. Después de 6 días, el análisis mediante HPLC mostró una conversión del 99%. La reacción se trató añadiendo disolución sat. de NaHCO<sub>3</sub> (200 ml) y CHCl<sub>3</sub> (600 ml). Esta mezcla se agitó vigorosamente para asegurar la transferencia completa del producto a la fase orgánica. Después de agitar toda la noche se habían formado dos capas, y la capa orgánica contenía grandes cantidades de un sólido similar a un gel. La capa orgánica se separó y se filtró a través de una gran frita de vidrio (medio) para eliminar el sólido similar a gel. La fase acuosa se extrajo tres veces con DCM. Las capas orgánicas combinadas se filtraron a través de MgSO<sub>4</sub>, y los disolventes se evaporaron para dar la amina deseada, (7S)-2-nitro-7-amino-7,8,9-trihidro-5H-benzo[7]anuleno (7,27 g, 91%, aceite rojo oscuro).
- El enantiómero individual se protegió entonces con BOC, el grupo nitro se redujo mediante tratamiento con H<sub>2</sub>/Pd, y la anilina primaria se trató con cianocarboimidato de difenilo (ligero exceso) en 20 ml de *isopropanol* con agitación a temperatura ambiente toda la noche. El sólido se filtró, se lavó con *isopropanol* y con éter, y se secó para dar (7S)-N'-ciano-N-(7-amino-6,7,8,9-tetrahidro-5H-benzo[7]anuleno-2-il)carbamimidato de fenilo, como un sólido blanco con alto rendimiento (a partir del enantiómero individual vía transaminación).

## 20 EJEMPLO 1 SINTÉTICO

Síntesis de 1-(6,7-dihidro-5H-benzo[6,7]ciclohepta[1,2-c]piridazin-3-il)-N<sup>3</sup>-((7S)-7-(*t*-butoxicarbonilamino)-6,7,8,9-tetrahidro-5H-benzo[7]anuleno-2-il)-1H-1,2,4-triazol-3,5-diamina



- Se mezclaron N'-ciano-N-(7-(*t*-butoxicarbonilamino)-6,7,8,9-tetrahidro-5H-benzo[7]anuleno-2-il)carbamimidato de fenilo (2,00 g, 4,75 mmoles) y 3-hidrazino-6,7-dihidro-5H-benzo[6,7]ciclohepta[1,2-c]piridazina (1,08 g, 4,75 mmoles) en tolueno seco (40 ml). La suspensión se calentó hasta 90°C y se agitó durante 24 h. La disolución transparente se dejó enfriar hasta temperatura ambiente, y el tolueno se evaporó usando un rotavapor. El producto bruto se comprobó entonces mediante HPLC y TLC. La cromatografía en columna sobre gel de sílice usando CHCl<sub>3</sub> y NH<sub>3</sub> al 5% (2M en MeOH) produjo algunas fracciones limpias de producto que dieron 367 mg (14%) del producto deseado, 1-(6,7-dihidro-5H-benzo[6,7]ciclohepta[1,2-c]piridazin-3-il)-N<sup>3</sup>-((7S)-7-(*t*-butoxicarbonilamino)-6,7,8,9-tetrahidro-5H-benzo[7]anuleno-2-il)-1H-1,2,4-triazol-3,5-diamina. Las fracciones impuras se purificaron adicionalmente mediante HPLC de fase inversa para producir otros 515 mg (20%) del producto deseado, compuesto n° 13, RMN <sup>1</sup>H (DMSO-d<sub>6</sub>, 300 MHz) 9,04 (s, 1 H, NH), 7,92 (s, 1 H), 7,86 (s, 2H), 7,69 (m, 1 H), 7,43 (m, 3H), 7,34 (m, 1 H), 7,23 (m, 1 H), 6,96 (d, 1 H), 6,83 (d, 1 H), 3,49 (m, 1 H), 2,72-2,39 (m, 8H), 2,22 (m, 2H), 2,07 (s, 1 H), 1,92 (m, 2H), 1,38 (s, 9H), 1,17 (m, 2H) ppm; sal del ácido trifluoroacético MS (ES) 553,24 (M+H), 551,42 (M-H).

## EJEMPLO 2 SINTÉTICO

Los siguientes compuestos de la invención se prepararon según los métodos similares a los descritos aquí:

- 1-((6,7-dihidro-5H-benzo[6,7]ciclohepta[1,2-c]piridazin-3-il)-N<sup>3</sup>-(7-(acetamido)-6,7,8,9-tetrahidro-5H-benzo[7]anuleno-2-il)-1H-1,2,4-triazol-3,5-diamina, compuesto n° 1, RMN <sup>1</sup>H (DMSO-d<sub>6</sub>, 300 MHz) 9,07 (s, 1H), 7,93 (s, 1H), 7,90-7,65 (m, 3H), 7,47-7,31 (m, 3H), 7,24 (s, 1H), 7,00 (d, 1H), 3,89-3,80 (m, 1H), 2,71-2,50 (m, 8H), 2,30-2,19 (m, 2H), 1,96-1,88 (m, 2H), 1,80 (s, 3H), 1,37-1,19 (m, 2H) ppm; MS (ES) 495,21 (M+H);

- 1-((6,7-dihidro-5H-benzo[6,7]ciclohepta[1,2-c]piridazin-3-il)-N<sup>3</sup>-(7-((2R)-2-(metoxicarbonil)pirrolidin-1-il)-6,7,8,9-tetrahidro-5H-benzo[7]anuleno-2-il)-1H-1,2,4-triazol-3,5-diamina, compuesto n° 2, RMN <sup>1</sup>H (CDCl<sub>3</sub>, 300 MHz) 8,90-8,78 (m, 1H), 8,48 (bs, 2H), 7,93 (s, 1H), 7,80-7,78 (m, 1H), 7,47-7,41 (m, 2H), 7,38-7,30 (m, 3H), 7,05-7,00 (m, 1H), 3,82 (s, 3H), 3,80-3,64 (m, 2H), 2,94-2,81 (m, 3H), 2,79-2,71 (m, 4H), 2,70-2,67 (m, 3H), 2,38-2,43 (m, 4H), 2,38-2,29 (m, 3H), 1,80-1,60 (m, 2H) ppm; MS (ES) 565,29 (M+H);

1-((6,7-dihidro-5H-benzo[6,7]ciclohepta[1,2-c]piridazin-3-il)-N<sup>3</sup>-(7-(4,4-difluoropiperidin-1-il)-6,7,8,9-tetrahidro-5H-benzo[7]anuleno-2-il)-1H-1,2,4-triazol-3,5-diamina, compuesto n° 3, RMN <sup>1</sup>H (DMSO-d<sub>6</sub>, 300 MHz) 9,60 (s, 1H), 9,11

- (s, 1H), 7,92 (s, 1H), 7,85 (s, 1H), 7,71-7,68 (m, 1H), 7,51-7,45 (m, 2H), 7,39-7,33 (m, 2H), 7,08 (d, 1H), 3,67 (t, 1H), 3,52 (d, 2H), 3,18 (bs, 2H), 2,84-2,52 (m, 6H), 2,37-2,22 (m, 8H), 1,58-1,41 (m, 3H) ppm; MS (ES) 557,23 (M+H);
- 5 1-((6,7-dihidro-5H-benzo[6,7]ciclohepta[1,2-c]piridazin-3-il)-N<sup>3</sup>-(7-((metoxicarbonilmetil)(metil)amino)-6,7,8,9-tetrahidro-5H-benzo[7]anulen-2-il)-1H-1,2,4-triazol-3,5-diamina, compuesto n° 4, RMN <sup>1</sup>H (DMSO-d<sub>6</sub>, 300 MHz) 9,62 (s, 1H), 9,11 (s, 1H), 7,92 (s, 1H), 7,81 (s, 1H), 7,78-7,71 (m, 1H), 7,45-7,41 (m, 2H), 7,38-7,32 (m, 1H), 7,04 (d, 1H), 4,37 (d, 1H), 4,11 (d, 1H), 3,78 (s, 2H), 3,59 (t, 1H), 2,81-2,74 (m, 4H), 2,65-2,57 (m, 7H), 2,31-2,21 (m, 3H), 1,59-1,40 (m, 2H) ppm; MS (ES) 539,21 (M+H);
- 10 1-((6,7-dihidro-5H-benzo[6,7]ciclohepta[1,2-c]piridazin-3-il)-N<sup>3</sup>-(7-((2R)-2-(carboxi)pirrolidin-1-il)-6,7,8,9-tetrahidro-5H-benzo[7]anulen-2-il)-1H-1,2,4-triazol-3,5-diamina, compuesto n° 5, RMN <sup>1</sup>H (DMSO-d<sub>6</sub>, 300 MHz) 9,55 (s, 1H), 9,18 (s, 1H), 7,94 (s, 1H), 7,72-7,68 (m, 1H), 7,47-7,40 (m, 2H), 7,38-7,31 (m, 2H), 7,05 (d, 1H), 5,05-4,70 (bs, 3H), 4,55 (q, 1H), 3,64 (t, 1H), 3,52-3,48 (m, 1H), 3,31-3,25 (m, 1H), 2,80-2,70 (m, 3H), 2,62-2,52 (m, 3H), 2,39-2,20 (m, 5H), 2,09-1,78 (m, 4H), 1,49-1,38 (m, 3H) ppm; MS (ES) 551,27 (M+H);
- 15 1-((6,7-dihidro-5H-benzo[6,7]ciclohepta[1,2-c]piridazin-3-il)-N<sup>3</sup>-(7-(4-(etoxicarbonil)piperidin-1-il)-6,7,8,9-tetrahidro-5H-benzo[7]anulen-2-il)-1H-1,2,4-triazol-3,5-diamina, compuesto n° 6, RMN <sup>1</sup>H (DMSO-d<sub>6</sub>, 300 MHz) 9,11 (s, 1H), 8,97-8,90 (m, 1H), 7,94 (s, 1H), 7,85 (s, 1H), 7,71-7,68 (m, 1H), 7,50-7,40 (m, 2H), 7,38-7,30 (m, 2H), 7,05 (d, 1H), 7,05 (d, 1H), 4,09 (q, 2H), 3,55 (t, 1H), 3,38 (d, 1H), 3,10 (q, 1H), 2,85-2,57 (m, 5H), 2,52-2,42 (m, 6H), 2,29-2,18 (m, 3H), 2,06 (d, 2H), 1,77-1,70 (m, 2H), 1,54-1,36 (m, 3H), 1,29 (t, 3H) ppm; MS (ES) 593,28 (M+H);
- 20 1-((6,7-dihidro-5H-benzo[6,7]ciclohepta[1,2-c]piridazin-3-il)-N<sup>3</sup>-(7-(4-(carboxi)piperidin-1-il)-6,7,8,9-tetrahidro-5H-benzo[7]anulen-2-il)-1H-1,2,4-triazol-3,5-diamina, compuesto n° 7, RMN <sup>1</sup>H (DMSO-d<sub>6</sub>, 300 MHz) 9,90 (bs, 1H), 9,10 (s, 1H), 7,96 (s, 2H), 7,74-7,69 (m, 1H), 7,50-7,41 (m, 2H), 7,37-7,40 (m, 1H), 7,05 (d, 1H), 4,40-3,83 (m, 5H), 3,53-3,44 (m, 1H), 3,36 (d, 1H), 3,12-2,98 (m, 1H), 2,83-2,71 (m, 2H), 2,62-2,59 (m, 1H), 2,57-2,43 (m, 7H), 2,41-2,36 (m, 1H), 2,29-2,20 (m, 1H), 2,02-1,91 (m, 2H), 1,50-1,38 (m, 1H) ppm; MS (ES) 565,26 (M+H);
- 25 1-((6,7-dihidro-5H-benzo[6,7]ciclohepta[1,2-c]piridazin-3-il)-N<sup>3</sup>-(7-((carboximetil)(metil)amino)-6,7,8,9-tetrahidro-5H-benzo[7]anulen-2-il)-1H-1,2,4-triazol-3,5-diamina, compuesto n° 8, RMN <sup>1</sup>H (DMSO-d<sub>6</sub>, 300 MHz) 9,42 (s, 1H), 9,10 (s, 1H), 7,95 (s, 1H), 7,87 (s, 1H), 7,73-7,68 (m, 1H), 7,48-7,41 (m, 2H), 7,39-7,33 (m, 2H), 7,05 (d, 1H), 4,10 (bs, 3H), 3,57 (t, 1H), 2,78 (s, 3H), 2,68-2,45 (m, 9H), 2,3,4-2,22 (m, 3H), 1,55-1,39 (m, 2H) ppm; MS (ES) 525,22 (M+H);
- 30 1-((6,7-dihidro-5H-benzo[6,7]ciclohepta[1,2-c]piridazin-3-il)-N<sup>3</sup>-(7-(4-(etoxicarbonilmetil)piperazin-1-il)-6,7,8,9-tetrahidro-5H-benzo[7]anulen-2-il)-1H-1,2,4-triazol-3,5-diamina, compuesto n° 9, RMN <sup>1</sup>H (DMSO-d<sub>6</sub>, 300 MHz) 9,21 (s, 1H), 9,12 (s, 1H), 7,93 (s, 1H), 7,87 (s, 1H), 7,73-7,69 (m, 1H), 7,49-7,41 (m, 3H), 7,38-7,32 (m, 2H), 7,06 (d, 1H), 4,11 (q, 2H), 3,54-3,29 (m, 5H), 3,13-2,97 (m, 4H), 2,80-2,70 (m, 8H), 2,60 (t, 2H), 2,37-2,22 (m, 4H), 1,53-1,39 (m, 2H), 1,26 (t, 3H) ppm; MS (ES) 608,31 (M+H);
- 35 1-((6,7-dihidro-5H-benzo[6,7]ciclohepta[1,2-c]piridazin-3-il)-N<sup>3</sup>-(7-(4-(carboximetil)piperazin-1-il)-6,7,8,9-tetrahidro-5H-benzo[7]anulen-2-il)-1H-1,2,4-triazol-3,5-diamina, compuesto n° 10, MS (ES) 580,25 (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-1-il)-1H-1,2,4-triazol-3,5-diamina, compuesto n° 11, MS (ES) 507,24 (M+H), 505,33 (M-H);
- 1-((6,7-dihidro-5H-benzo[6,7]ciclohepta[1,2-c]piridazin-3-il)-N<sup>5</sup>-(7-(pirrolidin-1-il)-6,7,8,9-tetrahidro-5H-benzo[7]anulen-1-il)-1H-1,2,4-triazol-3,5-diamina, compuesto n° 12, MS (ES) 507,25 (M+H), 505,28 (M-H);
- 40 1-((6,7-dihidro-5H-benzo[6,7]ciclohepta[1,2-c]piridazin-3-il)-N<sup>5</sup>-((7S)-7-(t-butoxicarbonilamino)-6,7,8,9-tetrahidro-5H-benzo[7]anulen-2-il)-1H-1,2,4-triazol-3,5-diamina, compuesto n° 14, MS (ES) 553,31 (M+H), 551,47 (M-H);
- 1-((6,7-dihidro-5H-benzo[6,7]ciclohepta[1,2-c]piridazin-3-il)-N<sup>3</sup>-((7S)-7-amino-6,7,8,9-tetrahidro-5H-benzo[7]anulen-2-il)-1H-1,2,4-triazol-3,5-diamina, compuesto n° 15, formic acid salt RMN <sup>1</sup>H (DMSO-d<sub>6</sub>, 300 MHz) 9,11 (s, 1H, NH), 7,93 (s, 1H), 7,65 (m, 3H), 7,72 (d, 1H), 7,47 (m, 2H), 7,38 (s, 1H), 7,27 (s, 1H), 7,03 (d, 1H), 3,32 (s, 1H), 2,71 (m, 4H), 2,65-2,45 (m, 4H), 2,21 (m, 4H), 1,29 (m, 2H) ppm; MS (ES) 553,65 (M+H), 551,37 (M-H); free base MS (ES) 453,65 (M+H), 451,39 (M-H); trifluoroacetic acid salt MS (ES) 453,14 (M+H), 451,23 (M-H);
- 45 1-((6,7-dihidro-5H-benzo[6,7]ciclohepta[1,2-c]piridazin-3-il)-N<sup>3</sup>-((7s)-7-(di(ciclopropilmetil)amino)-6,7,8,9-tetrahidro-5H-benzo[7]anulen-2-il)-1H-1,2,4-triazol-3,5-diamina, compuesto n° 16, RMN <sup>1</sup>H (DMSO-d<sub>6</sub>, 300 MHz) 9,12 (s, 1H, NH), 7,95 (s, 1H), 7,82 (s, 2H, NH<sub>2</sub>), 7,71 (m, 1H), 7,45 (m, 3H), 7,31 (m, 2H), 7,05 (d, 2H), 3,75 (t, 1H), 2,96 (m, 4H), 2,73 (m, 4H), 2,65-2,42 (m, 4H), 2,23 (m, 4H), 1,31 (m, 2H), 1,08 (s br, 2H), 0,61 (d, 4H), 0,29 (d, 4H) ppm; MS (ES) 561,30 (M+H), 559,42 (M-H);
- 50 1-((6,7-dihidro-5H-benzo[6,7]ciclohepta[1,2-c]piridazin-3-il)-N<sup>3</sup>-((7S)-7-((2-metilpropil)amino)-6,7,8,9-tetrahidro-5H-benzo[7]anulen-2-il)-1H-1,2,4-triazol-3,5-diamina, compuesto n° 17, RMN <sup>1</sup>H (DMSO-d<sub>6</sub>, 300 MHz): 9,13 (s, 1H), 8,25 (s br, 2H), 7,81-8,00 (m, 3H), 7,66-7,76 (m, 1H), 7,41-7,53 (m, 3H), 7,27-7,39 (m, 2H), 6,97-7,11 (m, 1H), 3,19-3,47 (m, 1H), 2,66-2,86 (m, 6H), 2,43-2,65 (m, 7H), 2,14-2,37 (m, 4H), 1,82-1,99 (m, 1H), 1,20-1,47 (m, 2H), 0,93 (d, J = 6,6 Hz, 6H) ppm; MS (ES) 509,23 (M+H), 507,36 (M-H);

- 5 1-((6,7-dihidro-5H-benzo[6,7]ciclohepta[1,2-c]piridazin-3-il)-N<sup>3</sup>-((7S)-7-((propil)amino)-6,7,8,9-tetrahidro-5H-benzo[7]anulen-2-il)-1H-1,2,4-triazol-3,5-diamina, compuesto nº 18, RMN <sup>1</sup>H (DMSO-d<sub>6</sub>, 300 MHz): 9,06-9,18 (m, 1H), 8,19-8,40 (m, 2H), 7,76-7,99 (m, 3H), 7,23-7,54 (m, 5H), 7,03 (d, 1H), 3,20-3,44 (m, 1H), 2,83-3,00 (m, 2H), 2,66-2,82 (m, 4H), 2,51-2,66 (m, 4H), 2,11-2,34 (m, 4H), 1,46-1,73 (m, 2H), 1,19-1,44 (m, 2H), 0,91 (s, 3H) ppm; MS (ES) 495,24 (M+H), 493,38 (M-H);
- 10 1-((6,7-dihidro-5H-benzo[6,7]ciclohepta[1,2-c]piridazin-3-il)-N<sup>3</sup>-((7S)-7-(dipropilamino)-6,7,8,9-tetrahidro-5H-benzo[7]anulen-2-il)-1H-1,2,4-triazol-3,5-diamina, compuesto nº 19, RMN <sup>1</sup>H (DMSO-d<sub>6</sub>, 300 MHz): 9,12 (s, 1H), 8,67-8,85 (m, 1H), 7,77-8,02 (m, 3H), 7,65-7,76 (m, 1H), 7,25-7,56 (m, 5H), 7,05 (d, J = 8,3 Hz, 1H), 3,47-3,70 (m, 1H), 2,99-3,18 (m, 2H), 2,83-2,98 (m, 2H), 2,66-2,83 (m, 4H), 2,50-2,66 (m, 5H), 2,10-2,34 (m, 4H), 1,34-1,78 (m, 6H), 0,88 (t, J = 7,2 Hz, 5H) ppm; MS (ES) 537,30 (M+H), 535,49 (M-H);
- 15 1-((6,7-dihidro-5H-benzo[6,7]ciclohepta[1,2-c]piridazin-3-il)-N<sup>3</sup>-((7S)-7-(dietilamino)-6,7,8,9-tetrahidro-5H-benzo[7]anulen-2-il)-1H-1,2,4-triazol-3,5-diamina, compuesto nº 20, RMN <sup>1</sup>H (DMSO-d<sub>6</sub>, 300 MHz): 9,10 (s, 1H), 7,94 (s, 1H), 7,83 (s br, 2H), 7,67-7,75 (m, 1H), 7,41-7,53 (m, 3H), 7,29-7,41 (m, 2H), 7,05 (d, 1H), 3,52-3,68 (m, 2H), 2,93-3,27 (m, 4H), 2,66-2,85 (m, 4H), 2,50-2,65 (m, 4H), 2,11-2,31 (m, 5H), 1,33-1,60 (m, 2H), 1,09-1,29 (m, 7H) ppm; MS (ES) 509,23 (M+H), 507,35 (M-H);
- 20 1-((6,7-dihidro-5H-benzo[6,7]ciclohepta[1,2-c]piridazin-3-il)-N<sup>3</sup>-((7S)-7-(ciclohexilamino)-6,7,8,9-tetrahidro-5H-benzo[7]anulen-2-il)-1H-1,2,4-triazol-3,5-diamina, compuesto nº 21, MS (ES) 535,30 (M+H), 533,46 (M-H);
- 1-((6,7-dihidro-5H-benzo[6,7]ciclohepta[1,2-c]piridazin-3-il)-N<sup>3</sup>-((7S)-7-(ciclopentilamino)-6,7,8,9-tetrahidro-5H-benzo[7]anulen-2-il)-1H-1,2,4-triazol-3,5-diamina, compuesto nº 22, MS (ES) 521,28 (M+H), 519,28 (M-H);
- 25 1-((6,7-dihidro-5H-benzo[6,7]ciclohepta[1,2-c]piridazin-3-il)-N<sup>3</sup>-((7S)-7-((1-ciclopentiletil)amino)-6,7,8,9-tetrahidro-5H-benzo[7]anulen-2-il)-1H-1,2,4-triazol-3,5-diamina, compuesto nº 23, MS (ES) 563,30 (M+H);
- 1-((6,7-dihidro-5H-benzo[6,7]ciclohepta[1,2-c]piridazin-3-il)-N<sup>3</sup>-((7S)-7-(2-propilamino)-6,7,8,9-tetrahidro-5H-benzo[7]anulen-2-il)-1H-1,2,4-triazol-3,5-diamina, compuesto nº 24, RMN <sup>1</sup>H (DMSO-d<sub>6</sub>, 300 MHz): 9,09 (s, 1H), 8,32 (s, 1H), 7,94 (s, 1H), 7,84 (s, 2H), 7,63-7,77 (m, 1H), 7,40-7,52 (m, 2H), 7,36 (s br, 1H), 7,28 (s, 1H), 7,01 (d, 1H), 3,16-3,35 (m, 2H), 3,10-3,16 (m, 1H), 2,65-2,80 (m, 4H), 2,56-2,65 (m, 2H), 2,07-2,33 (m, 5H), 1,19-1,40 (m, 2H), 1,16 (d, J = 6,3 Hz, 6H) ppm; MS (ES) 495,26 (M+H), 493,37 (M-H);
- 30 1-((6,7-dihidro-5H-benzo[6,7]ciclohepta[1,2-c]piridazin-3-il)-N<sup>3</sup>-((7S)-7-((3,3-dimetilbut-2-il)amino)-6,7,8,9-tetrahidro-5H-benzo[7]anulen-2-il)-1H-1,2,4-triazol-3,5-diamina, compuesto nº 25, MS (ES) 536,18 (M);
- 1-((6,7-dihidro-5H-benzo[6,7]ciclohepta[1,2-c]piridazin-3-il)-N<sup>3</sup>-((7S)-7-((ciclohexilmetil)amino)-6,7,8,9-tetrahidro-5H-benzo[7]anulen-2-il)-1H-1,2,4-triazol-3,5-diamina, compuesto nº 26, MS (ES) 549,28 (M+H), 547,29 (M-H);
- 1-((6,7-dihidro-5H-benzo[6,7]ciclohepta[1,2-c]piridazin-3-il)-N<sup>3</sup>-((7S)-7-(di(ciclohexilmetil)amino)-6,7,8,9-tetrahidro-5H-benzo[7]anulen-2-il)-1H-1,2,4-triazol-3,5-diamina, compuesto nº 27, MS (ES) 645,43 (M+H), 643,51 (M-H);
- 35 1-((6,7-dihidro-5H-benzo[6,7]ciclohepta[1,2-c]piridazin-3-il)-N<sup>3</sup>-((7S)-7-((5-clorotien-2-il)metil)amino)-6,7,8,9-tetrahidro-5H-benzo[7]anulen-2-il)-1H-1,2,4-triazol-3,5-diamina, compuesto nº 28, RMN <sup>1</sup>H (DMSO-d<sub>6</sub>, 300 MHz): 9,12 (s, 1H), 8,86 (s br, 2H), 7,66-7,99 (m, 3H), 7,26-7,53 (m, 4H), 7,17 (d, 2H), 7,04 (d, 1H), 4,43 (s br, 2H), 3,21-3,36 (m, 2H), 2,65-2,86 (m, 7H), 2,13-2,39 (m, 4H), 1,17-1,50 (m, 2H) ppm; MS (ES) 583,15 (M+H), 581,28 (M-H);
- 1-((6,7-dihidro-5H-benzo[6,7]ciclohepta[1,2-c]piridazin-3-il)-N<sup>3</sup>-((7S)-7-((2-carboxifenil)metil)amino)-6,7,8,9-tetrahidro-5H-benzo[7]anulen-2-il)-1H-1,2,4-triazol-3,5-diamina, compuesto nº 29, MS (ES) 587,26 (M+H);
- 40 1-((6,7-dihidro-5H-benzo[6,7]ciclohepta[1,2-c]piridazin-3-il)-N<sup>3</sup>-((7S)-7-((3-bromofenil)metil)amino)-6,7,8,9-tetrahidro-5H-benzo[7]anulen-2-il)-1H-1,2,4-triazol-3,5-diamina, compuesto nº 30, RMN <sup>1</sup>H (DMSO-d<sub>6</sub>, 300 MHz): 9,09 (s, 1H), 8,01 (s, 1H), 7,67-7,96 (m, 6H), 7,27-7,50 (m, 5H), 7,03 (d, 1H), 6,50 (s, 1H), 4,12 (s br, 1H), 3,05-3,20 (m, 3H), 2,65-2,79 (m, 4H), 2,55-2,64 (m, 2H), 2,15-2,37 (m, 4H), 1,17-1,46 (m, 3H) ppm; MS (ES) 623,00 (M+H), 619,06 (M-H);
- 45 1-((6,7-dihidro-5H-benzo[6,7]ciclohepta[1,2-c]piridazin-3-il)-N<sup>3</sup>-((7S)-7-(dimetilamino)-6,7,8,9-tetrahidro-5H-benzo[7]anulen-2-il)-1H-1,2,4-triazol-3,5-diamina, compuesto nº 31, RMN <sup>1</sup>H (DMSO-d<sub>6</sub>, 300 MHz): 9,06 (s, 1H), 8,25 (s br, 2H), 7,81-8,01 (m, 3H), 7,65-7,78 (m, 2H), 7,25-7,51 (m, 2H), 6,97-7,08 (m, 1H), 4,86-5,00 (m, 1H), 3,99-4,08 (m, 1H), 2,66-2,85 (m, 2H), 2,52-2,65 (m, 4H), 2,15-2,36 (m, 5H), 1,87-2,12 (m, 5H), 1,12-1,48 (m, 3H) ppm; MS (ES) 481,10 (M+H), 479,13 (M-H);
- 50 1-((6,7-dihidro-5H-benzo[6,7]ciclohepta[1,2-c]piridazin-3-il)-N<sup>3</sup>-((7S)-7-(ciclobutilamino)-6,7,8,9-tetrahidro-5H-benzo[7]anulen-2-il)-1H-1,2,4-triazol-3,5-diamina, compuesto nº 32, MS (ES) 507,15 (M+H), 505,24 (M-H);
- 1-((6,7-dihidro-5H-benzo[6,7]ciclohepta[1,2-c]piridazin-3-il)-N<sup>3</sup>-((7S)-7-(3-pentilamino)-6,7,8,9-tetrahidro-5H-benzo[7]anulen-2-il)-1H-1,2,4-triazol-3,5-diamina, compuesto nº 33, MS (ES) 523,16 (M+H), 521,27 (M-H);
- 1-((6,7-dihidro-5H-benzo[6,7]ciclohepta[1,2-c]piridazin-3-il)-N<sup>3</sup>-((7S)-7-((2,2-dimetilpropil)amino)-6,7,8,9-tetrahidro-5H-benzo[7]anulen-2-il)-1H-1,2,4-triazol-3,5-diamina, compuesto nº 34, RMN <sup>1</sup>H (DMSO-d<sub>6</sub>, 300 MHz): 9,05 (s, 1H),

- 8,29 (s, 1H), 7,93 (s, 1H), 7,85 (s br, 2H), 7,61-7,75 (m, 1H), 7,32-7,49 (m, 3H), 7,28 (s, 1H), 6,99 (d, 1H), 2,82-2,96 (m, 1H), 2,65-2,78 (m, 3H), 2,56-2,65 (m, 2H), 2,36-2,54 (m, 5H), 2,17-2,33 (m, 2H), 1,99-2,16 (m, 2H), 1,15-1,42 (m, 2H), 0,88 (s, 9H) ppm; MS (ES) 523,16 (M+H), 521,26 (M-H);
- 5 1-((6,7-dihidro-5H-benzo[6,7]ciclohepta[1,2-c]piridazin-3-il)-N<sup>3</sup>-((7S)-7-(di(ciclopentilmetil)amino)-6,7,8,9-tetrahidro-5H-benzo[7]anulen-2-il)-1H-1,2,4-triazol-3,5-diamina, compuesto n° 35, MS (ES) 617,28 (M+H), 615,31 (M-H);
- 10 1-((6,7-dihidro-5H-benzo[6,7]ciclohepta[1,2-c]piridazin-3-il)-N<sup>3</sup>-((7S)-7-((ciclopentilmetil)amino)-6,7,8,9-tetrahidro-5H-benzo[7]anulen-2-il)-1H-1,2,4-triazol-3,5-diamina, compuesto n° 36, RMN <sup>1</sup>H (DMSO-d<sub>6</sub>, 300 MHz): 9,07 (s, 1H), 8,34 (s, 1H), 7,94 (s, 1H), 7,84 (s br, 2H), 7,66-7,75 (m, 1H), 7,33-7,53 (m, 3H), 7,28 (s, 1H), 7,00 (d, 1H), 2,87-3,13 (m, 1H), 2,40-2,84 (m, 10H), 1,92-2,33 (m, 5H), 1,63-1,80 (m, 2H), 1,39-1,63 (m, 4H), 1,05-1,38 (m, 4H) ppm; MS (ES) 535,18 (M+H), 533,16 (M-H);
- 15 1-((6,7-dihidro-5H-benzo[6,7]ciclohepta[1,2-c]piridazin-3-il)-N<sup>3</sup>-((7S)-7-(di(biciclo[2,2,1]hept-2-en-5-ilmetil)amino)-6,7,8,9-tetrahidro-5H-benzo[7]anulen-2-il)-1H-1,2,4-triazol-3,5-diamina, compuesto n° 37, MS (ES) 665,26 (M+H), 663,40 (M-H);
- 15 1-((6,7-dihidro-5H-benzo[6,7]ciclohepta[1,2-c]piridazin-3-il)-N<sup>3</sup>-((7S)-7-((biciclo[2,2,1]hept-2-en-5-ilmetil)amino)-6,7,8,9-tetrahidro-5H-benzo[7]anulen-2-il)-1H-1,2,4-triazol-3,5-diamina, compuesto n° 38, RMN <sup>1</sup>H (DMSO-d<sub>6</sub>, 300 MHz): 9,03 (s, 1H), 8,32 (s, 1H), 7,92 (s, 1H), 7,83 (s br, 2H), 7,63-7,75 (m, 1H), 7,32-7,55 (m, 3H), 7,27 (s, 1H), 6,99 (d, 1H), 6,08-6,21 (m, 1H), 5,89-6,01 (m, 1H), 2,83-3,03 (m, 2H), 2,65-2,82 (m, 4H), 2,54-2,65 (m, 4H), 2,29-2,44 (m, 4H), 1,93-2,33 (m, 6H), 1,81 (t, 1H), 1,14-1,37 (m, 4H), 0,39-0,60 (m, 1H) ppm; MS (ES) 559,17 (M+H), 557,39 (M-H);
- 20 1-((6,7-dihidro-5H-benzo[6,7]ciclohepta[1,2-c]piridazin-3-il)-N<sup>3</sup>-((7S)-7-(3-metilbutilamino)-6,7,8,9-tetrahidro-5H-benzo[7]anulen-2-il)-1H-1,2,4-triazol-3,5-diamina, compuesto n° 39, RMN <sup>1</sup>H (DMSO-d<sub>6</sub>, 300 MHz): 9,08 (s, 1H), 8,34 (s, 1H), 7,93 (s, 1H), 7,86 (s br, 2H), 7,67-7,74 (m, 1H), 7,40-7,51 (m, 3H), 7,33-7,39 (m, 1H), 7,29 (s br, 1H), 7,01 (d, J = 8,3 Hz, 1H), 3,08 (s br, 1H), 2,52-2,87 (m, 10H), 2,07-2,33 (m, 4H), 1,52-1,68 (m, 1H), 1,35-1,48 (m, 2H), 1,17-1,34 (m, 2H), 0,87 (d, J = 6,3 Hz, 6H) ppm; MS (ES) 523,20 (M+H), 521,27 (M-H);
- 25 1-((6,7-dihidro-5H-benzo[6,7]ciclohepta[1,2-c]piridazin-3-il)-N<sup>3</sup>-((7S)-7-(di(3-metilbutil)amino)-6,7,8,9-tetrahidro-5H-benzo[7]anulen-2-il)-1H-1,2,4-triazol-3,5-diamina, compuesto n° 40, RMN <sup>1</sup>H (DMSO-d<sub>6</sub>, 300 MHz): 9,01 (s, 1H), 7,91 (s, 1H), 7,83 (s br, 2H), 7,67-7,74 (m, 1H), 7,39-7,49 (m, 3H), 7,33-7,39 (m, 1H), 7,25-7,31 (m, 1H), 6,99 (d, J = 8,3 Hz, 1H), 2,52-2,75 (m, 9H), 2,16-2,38 (m, 7H), 1,86-2,04 (m, 2H), 1,49-1,62 (m, 2H), 1,11-1,28 (m, 5H), 0,83 (d, J = 6,6 Hz, 12H) ppm; MS (ES) 593,28 (M+H), 591,33 (M-H);
- 30 1-((6,7-dihidro-5H-benzo[6,7]ciclohepta[1,2-c]piridazin-3-il)-N<sup>3</sup>-((7S)-7-(2-etilbutilamino)-6,7,8,9-tetrahidro-5H-benzo[7]anulen-2-il)-1H-1,2,4-triazol-3,5-diamina, compuesto n° 41, RMN <sup>1</sup>H (DMSO-d<sub>6</sub>, 300 MHz): RMN <sup>1</sup>H (DMSO-d<sub>6</sub>) d: 9,04 (s, 1H), 8,28 (s, 1H), 7,93 (s, 1H), 7,84 (s br, 2H), 7,66-7,75 (m, 1H), 7,40-7,50 (m, 3H), 7,32-7,40 (m, 1H), 7,29 (s, 1H), 7,01 (d, J = 8,3 Hz, 1H), 2,96-3,11 (m, 1H), 2,44-2,82 (m, 13H), 2,06-2,30 (m, 4H), 1,17-1,51 (m, 6H), 0,82 (t, J = 7,3 Hz, 6H) ppm; MS (ES) 537,20 (M+H), 535,27 (M-H);
- 35 1-((6,7-dihidro-5H-benzo[6,7]ciclohepta[1,2-c]piridazin-3-il)-N<sup>3</sup>-((7S)-7-(but-2-enilamino)-6,7,8,9-tetrahidro-5H-benzo[7]anulen-2-il)-1H-1,2,4-triazol-3,5-diamina, compuesto n° 42, MS (ES) 507,16 (M+H), 505,11 (M-H);
- 1-((6,7-dihidro-5H-benzo[6,7]ciclohepta[1,2-c]piridazin-3-il)-N<sup>3</sup>-((7S)-7-(butil(but-2-enil)amino)-6,7,8,9-tetrahidro-5H-benzo[7]anulen-2-il)-1H-1,2,4-triazol-3,5-diamina, compuesto n° 43, MS (ES) 562,16 (M);
- 40 1-((6,7-dihidro-5H-pirido[2',3':6,7]ciclohepta[1,2-c]piridazin-3-il)-N<sup>5</sup>-((7S)-7-(*t*-butoxicarbonilamino)-6,7,8,9-tetrahidro-5H-benzo[7]anulen-2-il)-1H-1,2,4-triazol-3,5-diamina, compuesto n° 44, MS (ES) 554,10 (M+H), 552,22 (M-H);
- 1-((6,7-dihidro-5H-pirido[2',3':6,7]ciclohepta[1,2-c]piridazin-3-il)-N<sup>5</sup>-(3-fluoro-4-(4-(pirrolidin-1-il)piperidin-1-il)fenil)-1H-1,2,4-triazol-3,5-diamina, compuesto n° 45, RMN <sup>1</sup>H (DMSO-d<sub>6</sub>, 300 MHz): 9,23 (s, 1H), 8,54-8,69 (m, 1H), 8,10 (d, 1H), 7,98 (s, 1H), 7,87 (s br, 2H), 7,31-7,56 (m, 3H), 6,97 (t, 1H), 3,38-3,43 (m, 3H), 2,53-2,80 (m, 6H), 2,18-2,41 (m, 5H), 1,97-2,15 (m, 2H), 1,84-1,97 (m, 3H), 1,42-1,76 (m, 4H) ppm; MS (ES) 541,63 (M+H), 539,45 (M-H);
- 45 1-((6,7-dihidro-5H-pirido[2',3':6,7]ciclohepta[1,2-c]piridazin-3-il)-N<sup>5</sup>-((7S)-7-amino-6,7,8,9-tetrahidro-5H-benzo[7]anulen-2-il)-1H-1,2,4-triazol-3,5-diamina, compuesto n° 46, RMN <sup>1</sup>H (DMSO-d<sub>6</sub>, 300 MHz) 9,04 (s, 1H), 8,59 (d, 1H), 8,21 (s, 1H), 8,06 (d, 1H), 7,99 (s, 1H), 7,84 (s, 1H), 7,62-7,43 (m, 2H), 7,26 (s, 1H), 6,95 (d, 1H) 2,92 (m, 1H), 2,68-2,42 (m, 4H), 2,44 (s, 2H), 2,29 (m, 2H), 2,05 (m, 2H), 1,29 (m, 2H), 1,01 (m, 4H) ppm; MS (ES) 454,37 (M+H);
- 50 1-((6,7-dihidro-5H-pirido[2',3':6,7]ciclohepta[1,2-c]piridazin-3-il)-N<sup>5</sup>-((7S)-7-(dimetilamino)-6,7,8,9-tetrahidro-5H-benzo[7]anulen-2-il)-1H-1,2,4-triazol-3,5-diamina, compuesto n° 47, RMN <sup>1</sup>H (DMSO-d<sub>6</sub>, 300 MHz) 9,03 (s, 1H), 8,53 (d, 1H), 8,25 (s, 1H), 8,11 (d, 1H), 7,95 (s, 1H), 7,88 (s, 1H), 7,51-7,39 (m, 2H), 7,26 (s, 1H), 7,08 (d, 1H), 2,92 (m, 1H), 2,72-2,48 (m, 8H), 2,40 (s, 2H), 2,31 (m, 2H), 2,02 (m, 2H), 1,25 (m, 2H), 1,06 (m, 4H) ppm; MS (ES) 482,08 (M+H), 480,23 (M-H);

5 1-((6,7-dihidro-5H-pirido[2',3':6,7]ciclohepta[1,2-c]piridazin-3-il)-N<sup>3</sup>-((7S)-7-(dietilamino)-6,7,8,9-tetrahidro-5H-benzo[7]anulen-2-il)-1H-1,2,4-triazol-3,5-diamina, compuesto n° 48, RMN <sup>1</sup>H (DMSO-d<sub>6</sub>, 300 MHz) 9,05 (s, 1H), 8,58 (d, 1H), 8,22 (s, 1H), 8,09 (d, 1H), 7,96 (s, 1H), 7,85 (s, 1H), 7,56-7,38 (m, 2H), 7,28 (s, 1H), 7,03 (d, 1H), 2,98 (m, 1H), 2,79-2,52 (m, 12H), 2,49 (s, 2H), 2,33 (m, 2H), 2,04 (m, 2H), 1,27 (m, 2H), 1,03 (m, 4H) ppm; MS (ES) 510,57 (M+H);

10 1-((6,7-dihidro-5H-pirido[2',3':6,7]ciclohepta[1,2-c]piridazin-3-il)-N<sup>3</sup>-((7S)-7-(dipropilamino)-6,7,8,9-tetrahidro-5H-benzo[7]anulen-2-il)-1H-1,2,4-triazol-3,5-diamina, compuesto n° 49, RMN <sup>1</sup>H (DMSO-d<sub>6</sub>, 300 MHz) 9,04 (s, 1H), 8,58 (d, 1H), 8,18 (s, 1H), 8,08 (d, 1H), 7,96 (s, 1H), 7,85 (s, 1H), 7,60-7,40 (m, 2H), 7,28 (s, 1H), 6,99 (d, 1H), 2,86-2,56 (m, 10H), 2,41-2,24 (m, 6H), 1,99 (m, 2H), 1,50-1,09 (m, 5H), 0,82 (t, 6H) ppm; MS (ES) 538,15 (M+H), 536,25 (M-H);

15 1-((6,7-dihidro-5H-pirido[2',3':6,7]ciclohepta[1,2-c]piridazin-3-il)-N<sup>3</sup>-((7S)-7-(di(ciclopropilmetil)amino)-6,7,8,9-tetrahidro-5H-benzo[7]anulen-2-il)-1H-1,2,4-triazol-3,5-diamina, compuesto n° 50, RMN <sup>1</sup>H (DMSO-d<sub>6</sub>, 300 MHz) 9,05 (s, 1H), 8,60 (d, 1H), 8,21 (s, 1H), 8,09 (d, 1H), 7,96 (s, 1H), 7,85 (s, 1H), 7,55-7,39 (m, 2H), 7,26 (s, 1H), 7,00 (d, 1H), 3,10 (t, 2H), 2,77-2,54 (m, 8H), 2,45-2,22 (m, 6H), 2,01 (m, 4H), 1,30-1,09 (m, 2H), 0,84 (m, 2H), 0,43 (d, 3H), 0,10 (d, 2H) ppm; MS (ES) 562,16 (M+H), 560,39 (M-H);

20 1-((6,7-dihidro-5H-pirido[2',3':6,7]ciclohepta[1,2-c]piridazin-3-il)-N<sup>3</sup>-((7S)-7-(di(3-metilbutil)amino)-6,7,8,9-tetrahidro-5H-benzo[7]anulen-2-il)-1H-1,2,4-triazol-3,5-diamina, compuesto n° 51, RMN <sup>1</sup>H (DMSO-d<sub>6</sub>, 300 MHz) 9,04 (s, 1H), 8,59 (d, 1H), 8,21 (s, 1H), 8,06 (d, 1H), 7,99 (s, 1H), 7,84 (s, 1H), 7,62-7,43 (m, 2H), 7,26 (s, 1H), 6,95 (d, 1H), 2,83-2,59 (m, 6H), 2,51-2,31 (m, 6H), 2,01 (m, 2H), 1,66-1,38 (m, 5H), 1,24 (m, 6H), 0,88 (d, 6H), 0,83 (d, 6H) ppm; MS (ES) 594,21 (M+H); 592,25 (M-H);

25 1-((6,7-dihidro-5H-pirido[2',3':6,7]ciclohepta[1,2-c]piridazin-3-il)-N<sup>3</sup>-((7S)-7-(ciclobutilamino)-6,7,8,9-tetrahidro-5H-benzo[7]anulen-2-il)-1H-1,2,4-triazol-3,5-diamina, compuesto n° 52, RMN <sup>1</sup>H (DMSO-d<sub>6</sub>, 300 MHz) 9,04 (s, 1H), 8,59 (d, 1H), 8,29 (s, 1H), 8,10 (d, 1H), 7,96 (s, 1H), 7,85 (s, 1H), 7,55-7,39 (m, 2H), 7,24 (s, 1H), 6,99 (d, 1H), 2,93-2,53 (m, 8H), 2,31 (m, 4H), 2,11 (m, 2H), 1,96 (m, 2H), 1,80 (m, 2H), 1,62 (m, 2H), 1,32-1,10 (m, 2H) ppm; MS (ES) 508,05 (M+H), 506,13 (M-H);

30 1-((6,7-dihidro-5H-pirido[2',3':6,7]ciclohepta[1,2-c]piridazin-3-il)-N<sup>3</sup>-((7S)-7-(ciclohexilamino)-6,7,8,9-tetrahidro-5H-benzo[7]anulen-2-il)-1H-1,2,4-triazol-3,5-diamina, compuesto n° 53, RMN <sup>1</sup>H (DMSO-d<sub>6</sub>, 300 MHz) 9,06 (s, 1H), 8,60 (d, 1H), 8,31 (s, 1H), 8,10 (d, 1H), 7,95 (s, 1H), 7,85 (s, 1H), 7,54-7,39 (m, 2H), 7,27 (s, 1H), 6,97 (d, 1H), 2,89-2,58 (m, 8H), 2,52 (m, 2H), 2,36 (m, 2H), 2,09 (m, 2H), 1,87 (m, 2H), 1,70 (m, 2H), 1,56 (m, 2H), 1,36-1,01 (m, 6H) ppm; MS (ES) 536,12 (M+H);

35 1-((6,7-dihidro-5H-pirido[2',3':6,7]ciclohepta[1,2-c]piridazin-3-il)-N<sup>3</sup>-((7S)-7-(metiletil)amino)-6,7,8,9-tetrahidro-5H-benzo[7]anulen-2-il)-1H-1,2,4-triazol-3,5-diamina, compuesto n° 54, RMN <sup>1</sup>H (DMSO-d<sub>6</sub>, 300 MHz) 9,04 (s, 1H), 8,57 (d, 1H), 8,32 (s, 1H), 8,09 (d, 1H), 7,94 (s, 1H), 7,84 (s, 1H), 7,57-7,38 (m, 2H), 7,22 (s, 1H), 6,96 (d, 1H), 3,18-3,32 (m, 2H), 3,16-3,12 (m, 1H), 2,80-2,64 (m, 4H), 2,66-2,56 (m, 2H), 2,35-2,07 (m, 5H), 1,41-1,08 (m, 2H), 1,15 (d, J = 6,3 Hz, 6H) ppm; MS (ES) 496,09 (M+H), 494,12 (M-H);

40 1-((6,7-dihidro-5H-pirido[2',3':6,7]ciclohepta[1,2-c]piridazin-3-il)-N<sup>3</sup>-((7S)-7-(ciclopentilamino)-6,7,8,9-tetrahidro-5H-benzo[7]anulen-2-il)-1H-1,2,4-triazol-3,5-diamina, compuesto n° 55, RMN <sup>1</sup>H (DMSO-d<sub>6</sub>, 300 MHz) 9,05 (s, 1H), 8,61 (d, 1H), 8,21 (s, 1H), 8,11 (d, 1H), 7,96 (s, 1H), 7,84 (s, 1H), 7,57-7,39 (m, 2H), 7,29 (s, 1H), 6,96 (d, 1H), 3,36 (m, 2H), 2,81-2,52 (m, 8H), 2,45-2,21 (m, 6H), 2,01 (m, 2H), 1,87-1,44 (m, 4H), 1,29 (m, 2H) ppm; MS (ES) 522,12 (M+H), 520,31 (M-H); y

45 1-((6,7-dihidro-5H-pirido[2',3':6,7]ciclohepta[1,2-c]piridazin-3-il)-N<sup>3</sup>-((7S)-7-(2-butilamino)-6,7,8,9-tetrahidro-5H-benzo[7]anulen-2-il)-1H-1,2,4-triazol-3,5-diamina, compuesto n° 56, RMN <sup>1</sup>H (DMSO-d<sub>6</sub>, 300 MHz) 9,06 (s, 1H), 8,60 (d, 1H), 8,27 (s, 1H), 8,07 (d, 1H), 7,98 (s, 1H), 7,87 (s, 1H), 7,59-7,43 (m, 2H), 7,20 (s, 1H), 7,01 (d, 1H), 3,28 (m, 2H), 2,95-2,63 (m, 8H), 2,19 (m, 5H), 1,75 (m, 2H), 1,41-1,11 (m, 2H), 0,95 (t, 3H) ppm; MS (ES) 510,09 (M+H), 508,38 (M-H).

### EJEMPLO BIOLÓGICO 1

Ensayo In-Cell Western de fosfo-akt

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

50 REACTIVOS Y TAMPONES:

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

Células: células Hela.

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

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

- 5 Disolución al 0,01% de poli-L-lisina (la disolución de trabajo): 10 µg/ml, dilúyase en PBS (disolución salina tamponada con fosfato).

Reticulación con anticuerpos de Axl:

1°: anti-Axl de ratón (R&D, MAB154).

- 10 2°: IgG anti-ratón de cabra AffiniPure conjugada con biotina-SP (H+L) (Jackson ImmunoResearch #115-065-003).

Tampón de fijación: formaldehído al 4% en PBS.

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

Tampón de paralización: 3% de H<sub>2</sub>O<sub>2</sub>, 0,1% de azida en tampón de lavado; la azida y el peróxido de hidrógeno (H<sub>2</sub>O<sub>2</sub>) se añaden en un estado recientemente preparado.

- 15 Tampón de bloqueo: BSA al 5% en TBST (disolución salina tamponada con Tris más Tween 20 al 0,1 %).

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

- 20 Anticuerpo secundario: anticuerpo secundario anti-conejo de cabra conjugado con HRP (peroxidasa de rábano picante), disolución madre: Jackson ImmunoResearch (anti-conejo de cabra HRP, #111-035-144) diluido 1:1 en glicerol, conservar a -20°C. Disolución de trabajo: dilución 1 x 2000 de la disolución madre en tampón de bloqueo.

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

- 25 Disolución de violeta de genciana: Disolución madre: violeta de genciana al 2,5% en metanol, filtrada y conservada a temperatura ambiente. Disolución de trabajo: dilúyase la disolución madre 1:20 con PBS inmediatamente antes del uso.

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

#### MÉTODOS:

Día 1:

- 30 Una placa TC (tratada con cultivo tisular) de 96 pocillos se revistió con 10 µg/ml de poli-L-lisina a 37°C durante 30 min, se lavó dos veces con PBS, y se secó al aire durante 5 minutos antes de añadir las células. Se sembraron células Hela a una densidad de 10.000 células/pocillo, y se privaron de nutrientes con 100 µl de medio de privación de nutrientes que contenía Axl/Fc durante 24 h.

Día 2:

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

- 40 Las células se estimularon mediante la reticulación de anticuerpo de Axl como se indica a continuación: se obtuvo una mezcla de anticuerpo de Axl 1<sup>a</sup>/2<sup>a</sup> X5 (37,5 µg/ml de 1<sup>a</sup>/ 100 µg/ml de 2<sup>a</sup>) en medio de privación de nutrientes y se hizo oscilar a 4°C con mezclamiento a conciencia durante 1-2 horas para formar agregados. La mezcla resultante se calentó hasta 37°C. Se añadieron a las células 50 µl de X5 Axl 1<sup>a</sup>/2<sup>a</sup> de agregado de anticuerpo, y las células se incubaron a 37°C durante 5 min.

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

- 45 Las células se lavaron con un tampón de lavado de la placa para eliminar la disolución de formaldehído. La placa se golpeó para eliminar el exceso de tampón de lavado y se sacudió sobre toallitas absorbentes. Se añadió tampón de paralización (100 µl) a cada pocillo y las células se incubaron a temperatura ambiente durante 20 minutos sin agitación.

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

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

Día 3:

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

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

- 15 La quimioluminiscencia resultante se leyó con un Luminómetro en 10 minutos para minimizar cambios en la intensidad de la señal. Después de leer la quimioluminiscencia, las células se lavaron 1X con tampón de lavado y 1X con PBS mediante el lavador de placa. La placa se sacudió sobre toallitas absorbentes para eliminar el exceso de líquido de los pocillos y se secó al aire a temperatura ambiente durante 5 minutos.

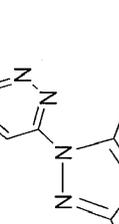
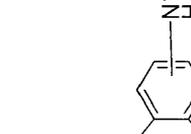
- 20 Se añadió disolución de trabajo de violeta de genciana (60  $\mu$ l) a cada pocillo, y las células se incubaron a temperatura ambiente durante 30 min. Se eliminó la disolución de violeta de genciana, y los pocillos se enjuagaron con PBS, después se lavaron 3X con PBS (200  $\mu$ l) durante 5 minutos cada vez.

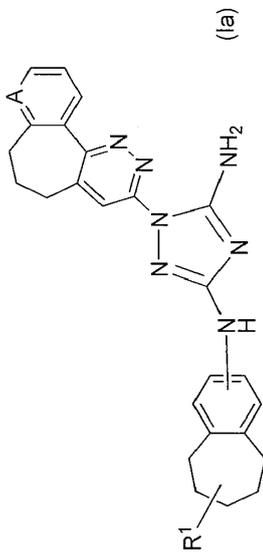
Se añadió una disolución de SDS al 5% (70  $\mu$ l) a cada pocillo y las células se incubaron en un agitador durante 30 min a temperatura ambiente.

- 25 La absorbancia se leyó a 590 nM en un fotospectrómetro Wallac. Las lecturas a 590 nM indicaron el número relativo de células en cada pocillo. A continuación, este número relativo de células se usó para normalizar cada lectura de luminiscencia.

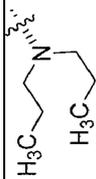
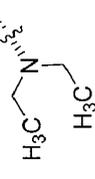
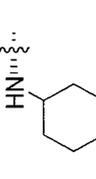
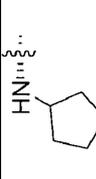
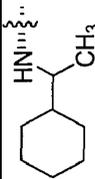
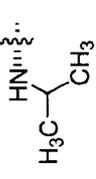
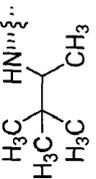
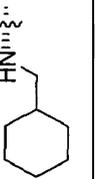
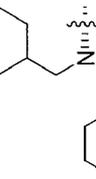
Los resultados de la capacidad de los compuestos de la invención para inhibir la actividad de Axl, cuando se evalúan en el ensayo anterior, se muestran en las Tablas a continuación, en las que el nivel de actividad (es decir, la IC<sub>50</sub>) para cada compuesto se indica en cada Tabla. Los números de los compuestos en las Tablas se refieren a los compuestos descritos aquí preparados mediante los métodos descritos aquí:

Tabla 1

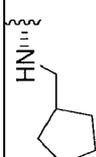
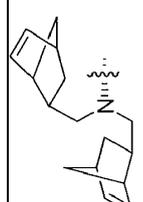
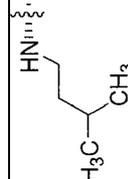
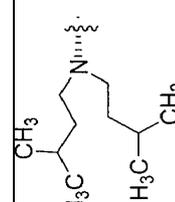
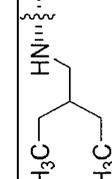
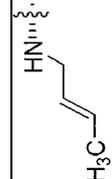
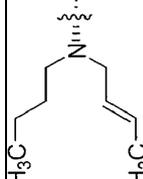
Actividad IC <sub>50</sub> :		Nombre del compuesto		R <sup>1</sup>		IC <sub>50</sub>
A = <1 μm B = 1 a 10 μm C = >10 a 20 μm D = >20 μm		A	A	A	A	
1	1-(6,7-dihidro-5H-benzof[6,7]ciclohepta[1,2-c]piridazin-3-il)-N <sup>3</sup> -(7-(acetamido)-6,7,8,9-tetrahidro-5H-benzo[7]anulen-2-il)-1H-1,2,4-triazol-3,5-diamina	=C(H)-		A		A
2	1-(6,7-dihidro-5H-benzof[6,7]ciclohepta[1,2-c]piridazin-3-il)-N <sup>2</sup> -(7-((2R)-2-(metoxicarbonil)pirrolidin-1-il)-6,7,8,9-tetrahidro-5H-benzo[7]anulen-2-il)-1H-1,2,4-triazol-3,5-diamina	=C(H)-		A		A
3	1-(6,7-dihidro-5H-benzof[6,7]ciclohepta[1,2-c]piridazin-3-il)-N <sup>2</sup> -(7-(4,4-difluoropiperidin-1-il)-6,7,8,9-tetrahidro-5H-benzo[7]anulen-2-il)-1H-1,2,4-triazol-3,5-diamina	=C(H)-		B		B
4	1-(6,7-dihidro-5H-benzof[6,7]ciclohepta[1,2-c]piridazin-3-il)-N <sup>2</sup> -(7-((metoxicarbonilmetil)(metil)amino)-6,7,8,9-tetrahidro-5H-benzo[7]anulen-2-il)-1H-1,2,4-triazol-3,5-diamina	=C(H)-		A		A
5	1-(6,7-dihidro-5H-benzof[6,7]ciclohepta[1,2-c]piridazin-3-il)-N <sup>2</sup> -(7-((2R)-2-(carboxi)pirrolidin-1-il)-6,7,8,9-tetrahidro-5H-benzo[7]anulen-2-il)-1H-1,2,4-triazol-3,5-diamina	=C(H)-		A		A
6	1-(6,7-dihidro-5H-benzof[6,7]ciclohepta[1,2-c]piridazin-3-il)-N <sup>2</sup> -(7-(4-(etoxicarbonil)piperidin-1-il)-6,7,8,9-tetrahidro-5H-benzo[7]anulen-2-il)-1H-1,2,4-triazol-3,5-diamina	=C(H)-		A		A



Compuesto n°	Nombre del compuesto	A	R'	IC <sub>50</sub>
7	1-(6,7-dihidro-5H-benzof[6,7]ciclohepta[1,2-c]piridazin-3-il)-N <sup>2</sup> -(7-(4-carboxi)piperidin-1-il)-6,7,8,9-tetrahidro-5H-benzo[7]anulen-2-il)-1H-1,2,4-triazol-3,5-diamina	=C(H)-		A
8	1-(6,7-dihidro-5H-benzof[6,7]ciclohepta[1,2-c]piridazin-3-il)-N <sup>2</sup> -(7-(carboximetil)(metil)amino)-6,7,8,9-tetrahidro-5H-benzo[7]anulen-2-il)-1H-1,2,4-triazol-3,5-diamina	=C(H)-		B
9	1-(6,7-dihidro-5H-benzof[6,7]ciclohepta[1,2-c]piridazin-3-il)-N <sup>2</sup> -(7-(4-etoxicarbonilmetil)piperazin-1-il)-6,7,8,9-tetrahidro-5H-benzo[7]anulen-2-il)-1H-1,2,4-triazol-3,5-diamina	=C(H)-		A
10	1-(6,7-dihidro-5H-benzof[6,7]ciclohepta[1,2-c]piridazin-3-il)-N <sup>2</sup> -(7-(4-carboximetil)piperazin-1-il)-6,7,8,9-tetrahidro-5H-benzo[7]anulen-2-il)-1H-1,2,4-triazol-3,5-diamina	=C(H)-		B
11	1-(6,7-dihidro-5H-benzof[6,7]ciclohepta[1,2-c]piridazin-3-il)-N <sup>2</sup> -(7-(pirrolidin-1-il)-6,7,8,9-tetrahidro-5H-benzo[7]anulen-1-il)-1H-1,2,4-triazol-3,5-diamina	=C(H)-		D
13	1-(6,7-dihidro-5H-benzof[6,7]ciclohepta[1,2-c]piridazin-3-il)-N <sup>2</sup> -(7-(t-butoxicarbonilamino)-6,7,8,9-tetrahidro-5H-benzo[7]anulen-2-il)-1H-1,2,4-triazol-3,5-diamina	=C(H)-		D
15	1-(6,7-dihidro-5H-benzof[6,7]ciclohepta[1,2-c]piridazin-3-il)-N <sup>2</sup> -(7S)-7-amino-6,7,8,9-tetrahidro-5H-benzo[7]anulen-2-il)-1H-1,2,4-triazol-3,5-diamina	=C(H)-		B
16	1-(6,7-dihidro-5H-benzof[6,7]ciclohepta[1,2-c]piridazin-3-il)-N <sup>2</sup> -(7S)-7-(di(ciclopropilmetil)amino)-6,7,8,9-tetrahidro-5H-benzo[7]anulen-2-il)-1H-1,2,4-triazol-3,5-diamina	=C(H)-		A
17	1-(6,7-dihidro-5H-benzof[6,7]ciclohepta[1,2-c]piridazin-3-il)-N <sup>2</sup> -(7S)-7-(2-metilpropil)amino)-6,7,8,9-tetrahidro-5H-benzo[7]anulen-2-il)-1H-1,2,4-triazol-3,5-diamina	=C(H)-		A
18	1-(6,7-dihidro-5H-benzof[6,7]ciclohepta[1,2-c]piridazin-3-il)-N <sup>2</sup> -(7S)-7-(propil)amino)-6,7,8,9-tetrahidro-5H-benzo[7]anulen-2-il)-1H-1,2,4-triazol-3,5-diamina	=C(H)-		A

Compuesto n°	Nombre del compuesto	A	R'	IC <sub>50</sub>
19	1-(6,7-dihidro-5H-benzof[6,7]ciclohepta[1,2-c]piridazin-3-il)-N <sup>3</sup> -(7S)-7-(dipropilamino)-6,7,8,9-tetrahidro-5H-benzo[7]anulen-2-il)-1H-1,2,4-triazol-3,5-diamina	=C(H)-		A
20	1-(6,7-dihidro-5H-benzof[6,7]ciclohepta[1,2-c]piridazin-3-il)-N <sup>3</sup> -(7S)-7-(dietilamino)-6,7,8,9-tetrahidro-5H-benzo[7]anulen-2-il)-1H-1,2,4-triazol-3,5-diamina	=C(H)-		A
21	1-(6,7-dihidro-5H-benzof[6,7]ciclohepta[1,2-c]piridazin-3-il)-N3-(7S)-7-(ciclohexilamino)-6,7,8,9-tetrahidro-5H-benzo[7]anulen-2-il)-1H-1,2,4-triazol-3,5-diamina	=C(H)-		A
22	1-(6,7-dihidro-5H-benzof[6,7]ciclohepta[1,2-c]piridazin-3-il)-N <sup>3</sup> -(7S)-7-(ciclopentilamino)-6,7,8,9-tetrahidro-5H-benzo[7]anulen-2-il)-1H-1,2,4-triazol-3,5-diamina	=C(H)-		A
23	1-(6,7-dihidro-5H-benzof[6,7]ciclohepta[1,2-c]piridazin-3-il)-N <sup>3</sup> -(7S)-7-(1-ciclopentiletilamino)-6,7,8,9-tetrahidro-5H-benzo[7]anulen-2-il)-1H-1,2,4-triazol-3,5-diamina	=C(H)-		B
24	1-(6,7-dihidro-5H-benzof[6,7]ciclohepta[1,2-c]piridazin-3-il)-N <sup>3</sup> -(7S)-7-(2-propil)amino)-6,7,8,9-tetrahidro-5H-benzo[7]anulen-2-il)-1H-1,2,4-triazol-3,5-diamina	=C(H)-		A
25	1-(6,7-dihidro-5H-benzof[6,7]ciclohepta[1,2-c]piridazin-3-il)-N <sup>3</sup> -(7S)-7-(3,3-dimetilbut-2-il)amino)-6,7,8,9-tetrahidro-5H-benzo[7]anulen-2-il)-1H-1,2,4-triazol-3,5-diamina	=C(H)-		B
26	1-(6,7-dihidro-5H-benzof[6,7]ciclohepta[1,2-c]piridazin-3-il)-N <sup>3</sup> -(7S)-7-(ciclohexilmetil)amino)-6,7,8,9-tetrahidro-5H-benzo[7]anulen-2-il)-1H-1,2,4-triazol-3,5-diamina	=C(H)-		A
27	1-(6,7-dihidro-5H-benzof[6,7]ciclohepta[1,2-c]piridazin-3-il)-N <sup>3</sup> -(7S)-7-(di(ciclohexilmetil)amino)-6,7,8,9-tetrahidro-5H-benzo[7]anulen-2-il)-1H-1,2,4-triazol-3,5-diamina	=C(H)-		C

Compuesto n°	Nombre del compuesto	A	R <sup>1</sup>	IC <sub>50</sub>
28	1-(6,7-dihidro-5H-benzof[6,7]ciclohepta[1,2-c]piridazin-3-il)-N <sup>2</sup> -(7S)-7-((5-clorotien-2-il)metil)amino-6,7,8,9-tetrahidro-5H-benzo[7]anulen-2-il)-1H-1,2,4-triazol-3,5-diamina	=C(H)-		B
29	1-(6,7-dihidro-5H-benzof[6,7]ciclohepta[1,2-c]piridazin-3-il)-N <sup>2</sup> -(7S)-7-((2-carboxifenil)metil)amino-6,7,8,9-tetrahidro-5H-benzo[7]anulen-2-il)-1H-1,2,4-triazol-3,5-diamina	=C(H)-		B
30	1-(6,7-dihidro-5H-benzof[6,7]ciclohepta[1,2-c]piridazin-3-il)-N <sup>2</sup> -(7S)-7-((3-bromofenil)metil)amino-6,7,8,9-tetrahidro-5H-benzo[7]anulen-2-il)-1H-1,2,4-triazol-3,5-diamina	=C(H)-		B
31	1-(6,7-dihidro-5H-benzof[6,7]ciclohepta[1,2-c]piridazin-3-il)-N <sup>2</sup> -(7S)-7-(dimetilamino)-6,7,8,9-tetrahidro-5H-benzo[7]anulen-2-il)-1H-1,2,4-triazol-3,5-diamina	=C(H)-		A
32	1-(6,7-dihidro-5H-benzof[6,7]ciclohepta[1,2-c]piridazin-3-il)-N <sup>2</sup> -(7S)-7-(ciclobutilamino)-6,7,8,9-tetrahidro-5H-benzo[7]anulen-2-il)-1H-1,2,4-triazol-3,5-diamina	=C(H)-		A
33	1-(6,7-dihidro-5H-benzof[6,7]ciclohepta[1,2-c]piridazin-3-il)-N <sup>2</sup> -(7S)-7-(3-pentilamino)-6,7,8,9-tetrahidro-5H-benzo[7]anulen-2-il)-1H-1,2,4-triazol-3,5-diamina	=C(H)-		A
34	1-(6,7-dihidro-5H-benzof[6,7]ciclohepta[1,2-c]piridazin-3-il)-N <sup>2</sup> -(7S)-7-((2,2-dimetilpropil)amino)-6,7,8,9-tetrahidro-5H-benzo[7]anulen-2-il)-1H-1,2,4-triazol-3,5-diamina	=C(H)-		A
35	1-(6,7-dihidro-5H-benzof[6,7]ciclohepta[1,2-c]piridazin-3-il)-N <sup>2</sup> -(7S)-7-(di(ciclopentilmetil)amino)-6,7,8,9-tetrahidro-5H-benzo[7]anulen-2-il)-1H-1,2,4-triazol-3,5-diamina	=C(H)-		B

Compuesto n°	Nombre del compuesto	A	R'	IC <sub>50</sub>
36	1-(6,7-dihidro-5H-benzof[6,7]ciclohepta[1,2-c]piridazin-3-il)-N <sup>3</sup> -(7S)-7-(ciclopentilmetil)amino)-6,7,8,9-tetrahidro-5H-benzo[7]anulen-2-il)-1H-1,2,4-triazol-3,5-diamina	=C(H)-		A
37	1-(6,7-dihidro-5H-benzof[6,7]ciclohepta[1,2-c]piridazin-3-il)-N <sup>3</sup> -(7S)-7-(di(biciclo[2,2,1]hept-2-en-5-ilmetil)amino)-6,7,8,9-tetrahidro-5H-benzo[7]anulen-2-il)-1H-1,2,4-triazol-3,5-diamina	=C(H)-		B
38	1-(6,7-dihidro-5H-benzof[6,7]ciclohepta[1,2-c]piridazin-3-il)-N <sup>3</sup> -(7S)-7-(biciclo[2,2,1]hept-2-en-5-ilmetil)amino)-6,7,8,9-tetrahidro-5H-benzo[7]anulen-2-il)-1H-1,2,4-triazol-3,5-diamina	=C(H)-		A
39	1-(6,7-dihidro-5H-benzof[6,7]ciclohepta[1,2-c]piridazin-3-il)-N <sup>3</sup> -(7S)-7-(3-metilbutilamino)-6,7,8,9-tetrahidro-5H-benzo[7]anulen-2-il)-1H-1,2,4-triazol-3,5-diamina	=C(H)-		A
40	1-(6,7-dihidro-5H-benzof[6,7]ciclohepta[1,2-c]piridazin-3-il)-N <sup>3</sup> -(7S)-7-(di(3-metilbutil)amino)-6,7,8,9-tetrahidro-5H-benzo[7]anulen-2-il)-1H-1,2,4-triazol-3,5-diamina	=C(H)-		B
41	1-(6,7-dihidro-5H-benzof[6,7]ciclohepta[1,2-c]piridazin-3-il)-N <sup>3</sup> -(7S)-7-(2-etilbutilamino)-6,7,8,9-tetrahidro-5H-benzo[7]anulen-2-il)-1H-1,2,4-triazol-3,5-diamina	=C(H)-		A
42	1-(6,7-dihidro-5H-benzof[6,7]ciclohepta[1,2-c]piridazin-3-il)-N <sup>3</sup> -(7S)-7-(but-2-enilamino)-6,7,8,9-tetrahidro-5H-benzo[7]anulen-2-il)-1H-1,2,4-triazol-3,5-diamina	=C(H)-		A
43	1-(6,7-dihidro-5H-benzof[6,7]ciclohepta[1,2-c]piridazin-3-il)-N <sup>3</sup> -(7S)-7-(butil(but-2-enil)amino)-6,7,8,9-tetrahidro-5H-benzo[7]anulen-2-il)-1H-1,2,4-triazol-3,5-diamina	=C(H)-		A

Compuesto n°	Nombre del compuesto	A	R <sup>1</sup>	IC <sub>50</sub>
44	1-(6,7-dihidro-5H-pirido[2',3':6,7]ciclohepta[1,2-c]piridazin-3-il)-N <sup>2</sup> -((7S)-7-( <i>t</i> -butoxicarbonilamino)-6,7,8,9-tetrahidro-5H-benzo[7]anulen-2-il)-1H-1,2,4-triazol-3,5-diamina	=N-		D
46	1-(6,7-dihidro-5H-pirido[2',3':6,7]ciclohepta[1,2-c]piridazin-3-il)-N <sup>2</sup> -((7S)-7-amino-6,7,8,9-tetrahidro-5H-benzo[7]anulen-2-il)-1H-1,2,4-triazol-3,5-diamina	=N-		A
47	1-(6,7-dihidro-5H-pirido[2',3':6,7]ciclohepta[1,2-c]piridazin-3-il)-N <sup>2</sup> -((7S)-7-(dimetilamino)-6,7,8,9-tetrahidro-5H-benzo[7]anulen-2-il)-1H-1,2,4-triazol-3,5-diamina	=N-		B
48	1-(6,7-dihidro-5H-pirido[2',3':6,7]ciclohepta[1,2-c]piridazin-3-il)-N <sup>2</sup> -((7S)-7-(diethylamino)-6,7,8,9-tetrahidro-5H-benzo[7]anulen-2-il)-1H-1,2,4-triazol-3,5-diamina	=N-		A
49	1-(6,7-dihidro-5H-pirido[2',3':6,7]ciclohepta[1,2-c]piridazin-3-il)-N <sup>2</sup> -((7S)-7-(dipropilamino)-6,7,8,9-tetrahidro-5H-benzo[7]anulen-2-il)-1H-1,2,4-triazol-3,5-diamina	=N-		A
50	1-(6,7-dihidro-5H-pirido[2',3':6,7]ciclohepta[1,2-c]piridazin-3-il)-N <sup>2</sup> -((7S)-7-(di(ciclopropilmetil)amino)-6,7,8,9-tetrahidro-5H-benzo[7]anulen-2-il)-1H-1,2,4-triazol-3,5-diamina	=N-		A
51	1-(6,7-dihidro-5H-pirido[2',3':6,7]ciclohepta[1,2-c]piridazin-3-il)-N <sup>2</sup> -((7S)-7-(di(3-metilbutil)amino)-6,7,8,9-tetrahidro-5H-benzo[7]anulen-2-il)-1H-1,2,4-triazol-3,5-diamina	=N-		B
52	1-(6,7-dihidro-5H-pirido[2',3':6,7]ciclohepta[1,2-c]piridazin-3-il)-N <sup>2</sup> -((7S)-7-(ciclobutilamino)-6,7,8,9-tetrahidro-5H-benzo[7]anulen-2-il)-1H-1,2,4-triazol-3,5-diamina	=N-		A

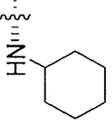
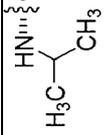
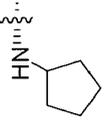
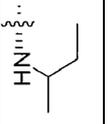
Compuesto n°	Nombre del compuesto	A	R <sup>1</sup>	IC <sub>50</sub>
53	1-(6,7-dihidro-5H-pirido[2',3':6,7]ciclohepta[1,2-c]piridazin-3-il)-N <sup>2</sup> -(7S)-7-(ciclohexilamino)-6,7,8,9-tetrahidro-5H-benzo[7]anulen-2-il)-1H-1,2,4-triazol-3,5-diamina	=N-		A
54	1-(6,7-dihidro-5H-pirido[2',3':6,7]ciclohepta[1,2-c]piridazin-3-il)-N <sup>2</sup> -(7S)-7-((metiletil)amino)-6,7,8,9-tetrahidro-5H-benzo[7]anulen-2-il)-1H-1,2,4-triazol-3,5-diamina	=N-		A
55	1-(6,7-dihidro-5H-pirido[2',3':6,7]ciclohepta[1,2-c]piridazin-3-il)-N <sup>2</sup> -(7S)-7-(ciclopentilamino)-6,7,8,9-tetrahidro-5H-benzo[7]anulen-2-il)-1H-1,2,4-triazol-3,5-diamina	=N-		NA
56	1-(6,7-dihidro-5H-pirido[2',3':6,7]ciclohepta[1,2-c]piridazin-3-il)-N <sup>2</sup> -(7S)-7-(2-butilamino)-6,7,8,9-tetrahidro-5H-benzo[7]anulen-2-il)-1H-1,2,4-triazol-3,5-diamina	=N-		NA

Tabla 2

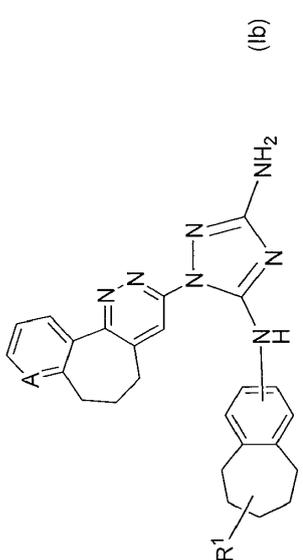
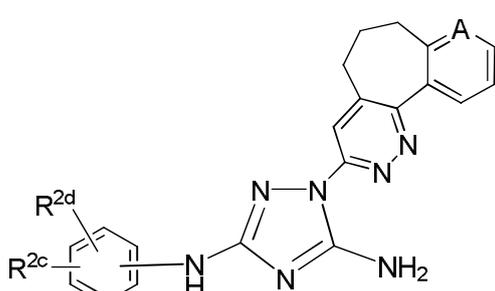
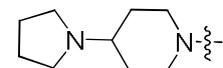
 (1b)		Actividad IC <sub>50</sub> :	
		A = <1 μm	
		B = 1 a 10 μm	
		C = >10 a 20 μm	
		D = >20 μm	
Compuesto n°	Nombre de compuesto	A	IC <sub>50</sub>
12	1-(6,7-dihidro-5H-benzof[6,7]ciclohepta[1,2-c]piridazin-3-il)-N <sup>2</sup> -(7-(pirrolidin-1-il)-6,7,8,9-tetrahidro-5H-benzo[7]anulen-1-il)-1H-1,2,4-triazol-3,5-diamina	=CH-	A
14	1-(6,7-dihidro-5H-benzof[6,7]ciclohepta[1,2-c]piridazin-3-il)-N <sup>2</sup> -((7S)-7-(t-butoxicarbonilamino)-6,7,8,9-tetrahidro-5H-benzo[7]anulen-2-il)-1H-1,2,4-triazol-3,5-diamina	=CH-	D

Tabla 3



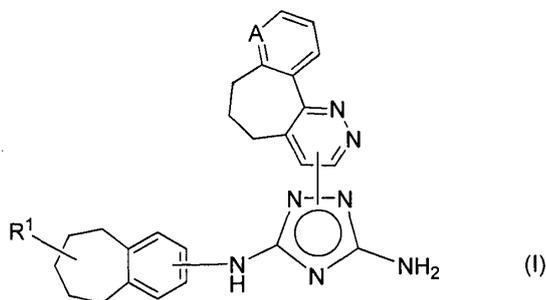
(II)

Actividad de IC<sub>50</sub>: A = <1 μM  
 B = 1 a 10 μM  
 C = >10 a 20 μM  
 D = >20 μM

Compuesto nº	Nombre de compuesto	A	R <sup>2c</sup>	R <sup>2d</sup>	IC <sub>50</sub>
45	1-(6,7-dihidro-5H-pirido[2',3':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	=N-		-F	D

REIVINDICACIONES

1. Un compuesto de fórmula (I):



en la que:

5 A es =C(H)- o =N-;

R<sup>1</sup> es -N(R<sup>2</sup>)R<sup>3</sup>, -N(R<sup>2</sup>)C(O)R<sup>3</sup> o -N(R<sup>2</sup>)-R<sup>4</sup>-C(O)OR<sup>3</sup>;

o R<sup>1</sup> es un N-heterociclilo opcionalmente sustituido con uno o más sustituyentes seleccionados del grupo que consiste en halo y -R<sup>4</sup>-C(O)OR<sup>2</sup>;

10 cada R<sup>2</sup> y R<sup>3</sup> es hidrógeno, alquilo, alquenilo, aralquilo opcionalmente sustituido, cicloalquilo opcionalmente sustituido, cicloalquilalquilo opcionalmente sustituido y heteroarilalquilo opcionalmente sustituido; y

cada R<sup>4</sup> se selecciona independientemente del grupo que consiste en un enlace directo y una cadena de alqueno lineal o ramificada opcionalmente sustituida;

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

con la condición de que el compuesto de fórmula (I) no sea un compuesto 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>-(7-(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-((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;

20 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;

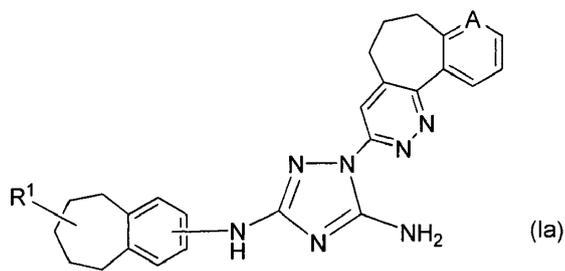
1-((6,7-dihidro-5H-benzo[6,7]ciclohepta[1,2-c]piridazin-3-il)-N<sup>3</sup>-(7-(piperidin-1-il)-6,7,8,9-tetrahidro-5H-benzo[7]anulen-2-il)-1H-1,2,4-triazol-3,5-diamina;

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;

25 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; and

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.

2. El compuesto de la reivindicación 1, en el que el compuesto de fórmula (I) es un compuesto de fórmula (Ia):



en la que:

A es =C(H)- o =N-;

R<sup>1</sup> es -N(R<sup>2</sup>)R<sup>3</sup>, -N(R<sup>2</sup>)C(O)R<sup>3</sup> o -N(R<sup>2</sup>)-R<sup>4</sup>-C(O)OR<sup>3</sup>;

5 o R<sup>1</sup> es un *N*-heterociclilo opcionalmente sustituido con uno o más sustituyentes seleccionados del grupo que consiste en halo y -R<sup>4</sup>-C(O)OR<sup>2</sup>;

cada R<sup>2</sup> y R<sup>3</sup> se selecciona independientemente del grupo que consiste en hidrógeno, alquilo, alqueno, aralquilo opcionalmente sustituido, cicloalquilo opcionalmente sustituido, cicloalquilalquilo opcionalmente sustituido y heteroarilalquilo opcionalmente sustituido; y

10 cada R<sup>4</sup> se selecciona independientemente del grupo que consiste en un enlace directo y una cadena de alqueno lineal o ramificada opcionalmente sustituida.

3. El compuesto de la reivindicación 2, en el que:

A es =C(H)-;

R<sup>1</sup> es -N(R<sup>2</sup>)R<sup>3</sup>, -N(R<sup>2</sup>)C(O)R<sup>3</sup> o -N(R<sup>2</sup>)-R<sup>4</sup>-C(O)OR<sup>3</sup>;

15 o R<sup>1</sup> es un *N*-heterociclilo opcionalmente sustituido con uno o más sustituyentes seleccionados del grupo que consiste en halo y -R<sup>4</sup>-C(O)OR<sup>2</sup>;

cada R<sup>2</sup> y R<sup>3</sup> se selecciona independientemente del grupo que consiste en hidrógeno, alquilo, alqueno, aralquilo opcionalmente sustituido, cicloalquilo opcionalmente sustituido, cicloalquilalquilo opcionalmente sustituido y heteroarilalquilo opcionalmente sustituido; y

20 cada R<sup>4</sup> se selecciona independientemente del grupo que consiste en un enlace directo y una cadena de alqueno lineal o ramificada opcionalmente sustituida.

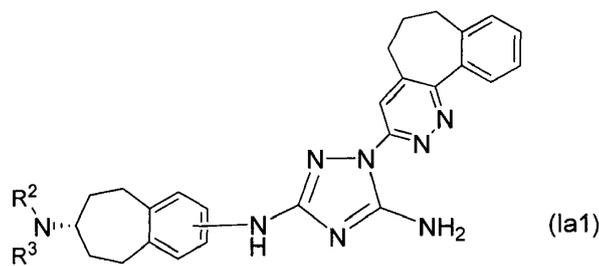
4. El compuesto de la reivindicación 3, en el que:

A es =C(H)-;

R<sup>1</sup> es -N(R<sup>2</sup>)R<sup>3</sup>; y

25 R<sup>2</sup> y R<sup>3</sup> se seleccionan cada uno independientemente del grupo que consiste en hidrógeno, alquilo, alqueno, aralquilo opcionalmente sustituido, cicloalquilo opcionalmente sustituido, cicloalquilalquilo opcionalmente sustituido y heteroarilalquilo opcionalmente sustituido.

5. El compuesto de la reivindicación 4, que tiene la siguiente fórmula (Ia1):



en la que:

30 R<sup>2</sup> y R<sup>3</sup> se seleccionan cada uno independientemente del grupo que consiste en hidrógeno, alquilo, alqueno, aralquilo opcionalmente sustituido, cicloalquilo opcionalmente sustituido, cicloalquilalquilo opcionalmente sustituido y heteroarilalquilo opcionalmente sustituido.

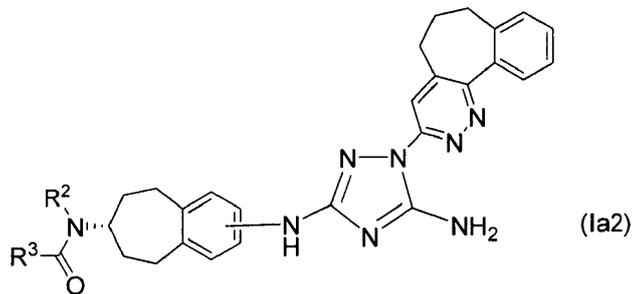
6. El compuesto de la reivindicación 3, en el que:

A es =C(H)-;

35 R<sup>1</sup> es -N(R<sup>2</sup>)C(O)R<sup>3</sup>; y

R<sup>2</sup> y R<sup>3</sup> se seleccionan cada uno independientemente del grupo que consiste en hidrógeno, alquilo, alqueno, aralquilo opcionalmente sustituido, cicloalquilo opcionalmente sustituido, cicloalquilalquilo opcionalmente sustituido y heteroarilalquilo opcionalmente sustituido.

7. El compuesto de la reivindicación 6, que tiene la siguiente fórmula (1a2):



en la que  $R^2$  y  $R^3$  se seleccionan cada uno independientemente del grupo que consiste en hidrógeno y alquilo.

8. El compuesto de la reivindicación 3, en el que:

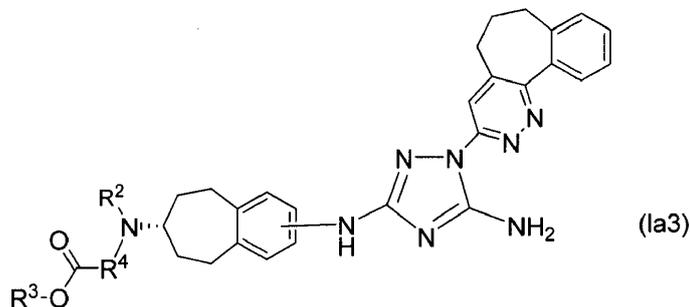
5 A es =C(H)-;

$R^1$  es  $-N(R^2)-R^4-C(O)OR^3$ ;

$R^2$  y  $R^3$  se seleccionan cada uno independientemente del grupo que consiste en hidrógeno, alquilo, alqueno, aralquilo opcionalmente sustituido, cicloalquilo opcionalmente sustituido, cicloalquilalquilo opcionalmente sustituido y heteroarilalquilo opcionalmente sustituido; y

10  $R^4$  se selecciona del grupo que consiste en un enlace directo y una cadena de alqueno lineal o ramificada opcionalmente sustituida.

9. El compuesto de la reivindicación 8, que tiene la siguiente fórmula (1a3):



en la que:

15  $R^2$  y  $R^3$  se seleccionan cada uno independientemente del grupo que consiste en hidrógeno y alquilo; y

$R^4$  se selecciona del grupo que consiste en un enlace directo y una cadena de metileno.

10. El compuesto de la reivindicación 2, en el que:

A es =N-;

$R^1$  es  $-N(R^2)R^3$ ,  $-N(R^2)C(O)R^3$  o  $-N(R^2)-R^4-C(O)OR^3$ ;

20 o  $R^1$  es un *N*-heterociclilo opcionalmente sustituido con uno o más sustituyentes seleccionados del grupo que consiste en halo y  $-R^4-C(O)OR^2$ ;

cada  $R^2$  y  $R^3$  se selecciona independientemente del grupo que consiste en hidrógeno, alquilo, alqueno, aralquilo opcionalmente sustituido, cicloalquilo opcionalmente sustituido, cicloalquilalquilo opcionalmente sustituido y heteroarilalquilo opcionalmente sustituido; y

25 cada  $R^4$  se selecciona independientemente del grupo que consiste en un enlace directo y una cadena de alqueno lineal o ramificada opcionalmente sustituida.

11. El compuesto de la reivindicación 10, en el que:

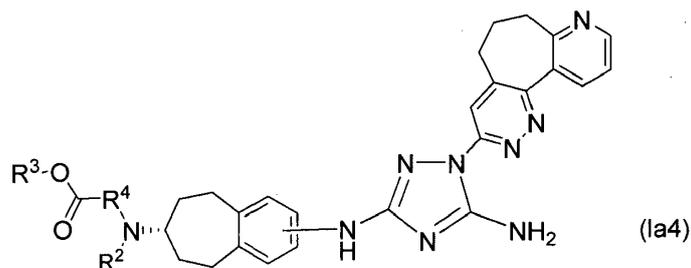
A es =N-;

$R^1$  es  $-N(R^2)-R^4-C(O)OR^3$ ,

cada  $R^2$  y  $R^3$  se selecciona independientemente del grupo que consiste en hidrógeno, alquilo, alqueno, aralquilo opcionalmente sustituido, cicloalquilo opcionalmente sustituido, cicloalquilalquilo opcionalmente sustituido y heteroarilalquilo opcionalmente sustituido; y

5 cada  $R^4$  se selecciona independientemente del grupo que consiste en un enlace directo o una cadena de alqueno lineal o ramificada opcionalmente sustituida.

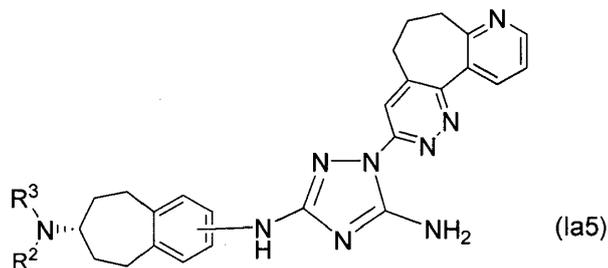
12. El compuesto de la reivindicación 11, que tiene la siguiente fórmula (Ia4):



en la que:

10  $R^2$  y  $R^3$  se seleccionan cada uno independientemente del grupo que consiste en hidrógeno y alquilo; y  $R^4$  es un enlace directo o una cadena de metileno.

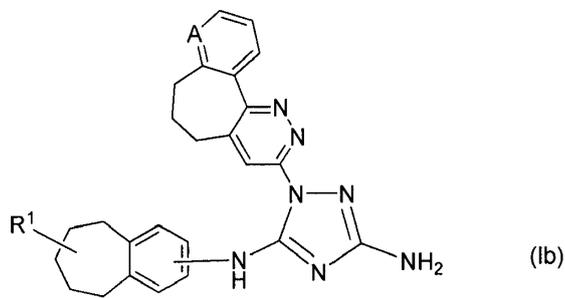
13. El compuesto de la reivindicación 10, que tiene la siguiente fórmula (Ia5):



en la que:

15  $R^2$  y  $R^3$  se seleccionan cada uno independientemente del grupo que consiste en hidrógeno, alquilo, cicloalquilo y cicloalquilalquilo.

14. El compuesto de la reivindicación 1, en el que el compuesto de fórmula (I) es un compuesto de fórmula (Ib):



en la que:

20 A es  $=C(H)-$  o  $=N-$ ;

$R^1$  es  $-N(R^2)R^3$ ,  $-N(R^2)C(O)R^3$  o  $-N(R^2)-R^4-C(O)OR^3$ ;

o  $R^1$  es un *N*-heterociclijo opcionalmente sustituido con uno o más sustituyentes seleccionados del grupo que consiste en halo y  $-R^4-C(O)OR^2$ ;

cada R<sup>2</sup> y R<sup>3</sup> se selecciona independientemente del grupo que consiste en hidrógeno, alquilo, alquenilo, aralquilo opcionalmente sustituido, cicloalquilo opcionalmente sustituido, cicloalquilalquilo opcionalmente sustituido y heteroarilalquilo opcionalmente sustituido; y

5 cada R<sup>4</sup> se selecciona independientemente del grupo que consiste en un enlace directo y una cadena de alquileo lineal o ramificada opcionalmente sustituida; y

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

15. El compuesto de la reivindicación 14, en el que:

A es =C(H)-;

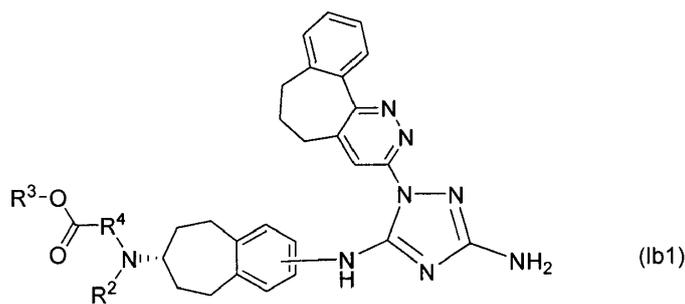
R<sup>1</sup> es -N(R<sup>2</sup>)R<sup>3</sup>, -N(R<sup>2</sup>)C(O)R<sup>3</sup> o -N(R<sup>2</sup>)-R<sup>4</sup>-C(O)OR<sup>3</sup>;

10 o R<sup>1</sup> es un N-heterociclilo opcionalmente sustituido con uno o más sustituyentes seleccionados del grupo que consiste en halo y -R<sup>4</sup>-C(O)OR<sup>2</sup>;

cada R<sup>2</sup> y R<sup>3</sup> se selecciona independientemente del grupo que consiste en hidrógeno, alquilo, alquenilo, aralquilo opcionalmente sustituido, cicloalquilo opcionalmente sustituido, cicloalquilalquilo opcionalmente sustituido y heteroarilalquilo opcionalmente sustituido; y

15 cada R<sup>4</sup> se selecciona independientemente del grupo que consiste en un enlace directo y una cadena de alquileo lineal o ramificada opcionalmente sustituida.

16. El compuesto de la reivindicación 15, que tiene la siguiente fórmula (Ib1):

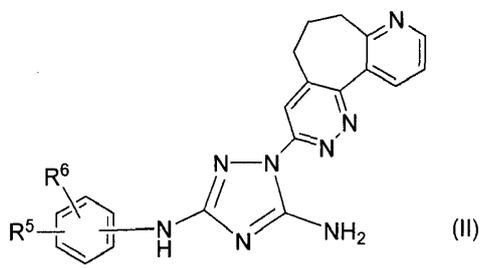


en la que:

20 R<sup>2</sup> y R<sup>3</sup> se seleccionan cada uno independientemente del grupo que consiste en hidrógeno y alquilo; y

R<sup>4</sup> se selecciona del grupo que consiste en un enlace directo y una cadena de metileno.

17. Un compuesto de fórmula (II):



en la que:

25 R<sup>5</sup> es N-heterociclilo opcionalmente sustituido con N-heterociclilo; y

R<sup>6</sup> es halo;

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

18. El compuesto de la reivindicación 1 o de la reivindicación 17, seleccionado del grupo que consiste en:

30 1-((6,7-dihidro-5H-benzo[6,7]ciclohepta[1,2-c]piridazin-3-il)-N<sup>3</sup>-((7S)-7-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>-((7S)-7-((2-metilpropil)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>-((7S)-7-((propil)amino)-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>-((7S)-7-(dipropilamino)-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>-((7S)-7-(dietilamino)-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>-((7S)-7-(2-propilamino)-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>-((7S)-7-((3,3-dimetilbut-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<sup>3</sup>-((7S)-7-(dimetilamino)-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>-((7S)-7-(3-pentilamino)-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>-((7S)-7-((2,2-dimetilpropil)amino)-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>-((7S)-7-(3-metilbutilamino)-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>-((7S)-7-(di(3-metilbutil)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>-((7S)-7-(2-etilbutilamino)-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>-((7S)-7-(but-2-enilamino)-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>-((7S)-7-(butil(but-2-enil)amino)-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>-((7S)-7-(di(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>-((7S)-7-(ciclohexilamino)-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>-((7S)-7-(ciclopentilamino)-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>-((7S)-7-((1-ciclopentiletil)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>-((7S)-7-((ciclohexilmetil)amino)-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>-((7S)-7-(di(ciclohexilmetil)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>-((7S)-7-(ciclobutilamino)-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>-((7S)-7-(di(ciclopentilmetil)amino)-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>-((7S)-7-((ciclopentilmetil)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>-((7S)-7-(di(biciclo[2,2,1]hept-2-en-5-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>-((7S)-7-((biciclo[2,2,1]hept-2-en-5-ilmetil)amino)-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>-((7S)-7-((5-clorotien-2-il)metil)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>-((7S)-7-((2-carboxifenil)metil)amino)-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>-((7S)-7-((3-bromofenil)metil)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>-((7S)-7-((acetamido)-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>-((7S)-7-((metoxicarbonilmetil)(metil)amino)-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>-((7S)-7-((carboximetil)(metil)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>-((7S)-7-(t-butoxicarbonilamino)-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>-((7S)-7-((2R)-2-(metoxicarbonil)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>-((7S)-7-(4,4-difluoropiperidin-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>-((7S)-7-((2R)-2-(carboxi)pirrolidin-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>-((7S)-7-(4-(etoxicarbonil)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>-((7S)-7-(4-(carboxi)piperidin-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>-((7S)-7-(4-(etoxicarbonilmetil)piperazin-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>-((7S)-7-(4-(carboximetil)piperazin-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>-((7S)-7-(pirrolidin-1-il)-6,7,8,9-tetrahidro-5H-benzo[7]anulen-1-il)-1H-1,2,4-triazol-3,5-diamina;
- 35 1-((6,7-dihidro-5H-pirido[2',3':6,7]ciclohepta[1,2-c]piridazin-3-il)-N<sup>5</sup>-((7S)-7-(t-butoxicarbonilamino)-6,7,8,9-tetrahidro-5H-benzo[7]anulen-2-il)-1H-1,2,4-triazol-3,5-diamina;
- 1-((6,7-dihidro-5H-pirido[2',3':6,7]ciclohepta[1,2-c]piridazin-3-il)-N<sup>3</sup>-((7S)-7-amino)-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-pirido[2',3':6,7]ciclohepta[1,2-c]piridazin-3-il)-N<sup>3</sup>-((7S)-7-(dimetilamino)-6,7,8,9-tetrahidro-5H-benzo[7]anulen-2-il)-1H-1,2,4-triazol-3,5-diamina;
- 1-((6,7-dihidro-5H-pirido[2',3':6,7]ciclohepta[1,2-c]piridazin-3-il)-N<sup>3</sup>-((7S)-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-pirido[2',3':6,7]ciclohepta[1,2-c]piridazin-3-il)-N<sup>3</sup>-((7S)-7-(dipropilamino)-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-pirido[2',3':6,7]ciclohepta[1,2-c]piridazin-3-il)-N<sup>3</sup>-((7S)-7-(di(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-5*H*-pirido[2',3':6,7]ciclohepta[1,2-*c*]piridazin-3-il)-*N*<sup>3</sup>-((7*S*)-7-(di(3-metilbutil)amino)-6,7,8,9-tetrahidro-5*H*-benzo[7]anulen-2-il)-1*H*-1,2,4-triazol-3,5-diamina;
- 1-((6,7-dihidro-5*H*-pirido[2',3':6,7]ciclohepta[1,2-*c*]piridazin-3-il)-*N*<sup>3</sup>-((7*S*)-7-(ciclobutilamino)-6,7,8,9-tetrahidro-5*H*-benzo[7]anulen-2-il)-1*H*-1,2,4-triazol-3,5-diamina;
- 5 1-((6,7-dihidro-5*H*-pirido[2',3':6,7]ciclohepta[1,2-*c*]piridazin-3-il)-*N*<sup>3</sup>-((7*S*)-7-(ciclohexilamino)-6,7,8,9-tetrahidro-5*H*-benzo[7]anulen-2-il)-1*H*-1,2,4-triazol-3,5-diamina;
- 1-((6,7-dihidro-5*H*-pirido[2',3':6,7]ciclohepta[1,2-*c*]piridazin-3-il)-*N*<sup>3</sup>-((7*S*)-7-(metiletil)amino)-6,7,8,9-tetrahidro-5*H*-benzo[7]anulen-2-il)-1*H*-1,2,4-triazol-3,5-diamina;
- 10 1-((6,7-dihidro-5*H*-pirido[2',3':6,7]ciclohepta[1,2-*c*]piridazin-3-il)-*N*<sup>3</sup>-((7*S*)-7-(ciclopentilamino)-6,7,8,9-tetrahidro-5*H*-benzo[7]anulen-2-il)-1*H*-1,2,4-triazol-3,5-diamina;
- 1-((6,7-dihidro-5*H*-pirido[2',3':6,7]ciclohepta[1,2-*c*]piridazin-3-il)-*N*<sup>3</sup>-((7*S*)-7-(2-butilamino)-6,7,8,9-tetrahidro-5*H*-benzo[7]anulen-2-il)-1*H*-1,2,4-triazol-3,5-diamina;
- 1-((6,7-dihidro-5*H*-benzo[6,7]ciclohepta[1,2-*c*]piridazin-3-il)-*N*<sup>5</sup>-((7*S*)-7-(*t*-butoxicarbonilamino)-6,7,8,9-tetrahidro-5*H*-benzo[7]anulen-2-il)-1*H*-1,2,4-triazol-3,5-diamina;
- 15 1-((6,7-dihidro-5*H*-benzo[6,7]ciclohepta[1,2-*c*]piridazin-3-il)-*N*<sup>6</sup>-(7-(pirrolidin-1-il)-6,7,8,9-tetrahidro-5*H*-benzo[7]anulen-1-il)-1*H*-1,2,4-triazol-3,5-diamina; and
- 1-((6,7-dihidro-5*H*-pirido[2',3':6,7]ciclohepta[1,2-*c*]piridazin-3-il)-*N*<sup>3</sup>-(3-fluoro-4-(4-(pirrolidin-1-il)piperidin-1-il)fenil)-1*H*-1,2,4-triazol-3,5-diamina.
19. Una composición farmacéutica, que comprende un excipiente farmacéuticamente aceptable y una cantidad terapéuticamente eficaz de un compuesto de la reivindicación 1 o reivindicación 17, como un estereoisómero aislado o mezcla de los mismos, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo.
20. Un compuesto según la reivindicación 1 o la reivindicación 17, como un estereoisómero aislado o mezcla de los mismos, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, o una composición farmacéutica de la reivindicación 19 para uso en el tratamiento de una enfermedad o afección asociados con actividad de Axl en un mamífero, incluyendo enfermedades y afecciones asociados con angiogénesis y proliferación celular.
21. El compuesto de la reivindicación 1, el cual es 1-(6,7-dihidro-5*H*-benzo[6,7]ciclohepta[1,2-*c*]piridazin-3-il)-*N*<sup>3</sup>-((7*S*)-7-(dietilamino)-6,7,8,9-tetrahidro-5*H*-benzo[7]anulen-2-il)-1*H*-1,2,4-triazol-3,5-diamina, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo.
22. El compuesto de la reivindicación 1, el cual es 1-(6,7-dihidro-5*H*-benzo[6,7]ciclohepta[1,2-*c*]piridazin-3-il)-*N*<sup>3</sup>-((7*S*)-7-(ciclopentilamino)-6,7,8,9-tetrahidro-5*H*-benzo[7]anulen-2-il)-1*H*-1,2,4-triazol-3,5-diamina, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo.
23. El compuesto de la reivindicación 1, el cual es 1-(6,7-dihidro-5*H*-benzo[6,7]ciclohepta[1,2-*c*]piridazin-3-il)-*N*<sup>3</sup>-((7*S*)-7-(2-propilamino)-6,7,8,9-tetrahidro-5*H*-benzo[7]anulen-2-il)-1*H*-1,2,4-triazol-3,5-diamina, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo.

35