

19



OFICINA ESPAÑOLA DE
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA



11 Número de publicación: **2 583 231**

51 Int. Cl.:

C07D 487/04 (2006.01)
A61K 31/53 (2006.01)
A61P 9/00 (2006.01)
A61P 29/00 (2006.01)
A61P 31/00 (2006.01)
A61P 35/00 (2006.01)

12

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

96 Fecha de presentación y número de la solicitud europea: **01.03.2013 E 13707008 (2)**

97 Fecha y número de publicación de la concesión europea: **06.04.2016 EP 2820020**

54 Título: **Derivados de triazol-triazina selectivos dependientes de inhibidores de ciclina quinasa**

30 Prioridad:

01.03.2012 EP 12157751

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

19.09.2016

73 Titular/es:

LEAD DISCOVERY CENTER GMBH (100.0%)
Otto-Hahn-Strasse 15
44227 Dortmund, DE

72 Inventor/es:

EICKHOFF, JAN;
ZISCHINSKY, GUNTHER y
KOCH, UWE

74 Agente/Representante:

IZQUIERDO BLANCO, María Alicia

ES 2 583 231 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).

Derivados de triazol-triazina selectivos dependientes de inhibidores de ciclina quinasa**Descripción**

5 **[0001]** Este invento se refiere a los derivados de pirazolo[1,5-a][1,3,5]triazina y/o sus sales farmacéuticamente aceptables, el uso de estos derivados como agentes farmacéuticamente activos, especialmente para la profilaxis y/o el tratamiento de enfermedades de células proliferativas, enfermedades inflamatorias e inmunológicas, enfermedades cardiovasculares y enfermedades infecciosas. Además, este invento es dirigido hacia la composición farmacéutica que contiene por lo menos uno de los derivados de pirazolo[1,5-a][1,3,5]triazina y/o sus sales farmacéuticamente aceptables.

10 **[0002]** Los miembros de la familia de quinasas que dependen de ciclina (CDK - cyclin-dependent kinase) que activan el pase a través del ciclo celular están siendo consideradas como objetivos terapéuticos atractivos, especialmente para el cáncer. Los miembros de la familia CDK que controlan otros procesos, tales como, la transcripción y el procesamiento de ARN, han obtenido menor atención hasta ahora, aunque está emergiendo evidencia experimental de su involucramiento en diferentes procesos patológicos. La quinasa activadora de CDK, o complejo CAK, consiste de CDK7, ciclina H, y MAT1. Como parte de CAK, la CDK7 fosforila a otras CDKs, un paso esencial para su activación. Por lo tanto, la CDK7 es requerida para la progresión de los ciclos celulares, lo cual sugiere que el CDK7 es un objetivo para la terapia contra el cáncer. En su calidad de subunidad de quinasas de TFIIH, CDK7 participa en la transcripción basal de la fosforilación del dominio terminal de carboxis de la subunidad más grande de la polimerasa II de ARN. En su calidad de regulador general de transcripción, CDK7 es un objetivo terapéutico para tratamiento de enfermedades como inflamaciones, replicaciones de virus tales como el VIH, el EBV y el HCV, el cáncer y la hipertrofia cardiaca.

25 **[0003]** La expresión genética del VIH-1 es regulada por una proteína transactivadora viral (Tat) que induce el alargamiento de repeticiones tandémicas largas del VIH-1. Esta inducción requiere la hiperfosforilación de las repeticiones del dominio de la terminal C de la polimerasa de ARN II. Para lograr dicha hiperfosforilación, el Tat estimula a las quinasas de CTD asociadas con factores de transcripción general del complejo promotor, específicamente la CDK7 asociada con el TFIIH (Nekhai et al.; Biochem. J. (2002) 364, 649-657). Además, los inventores de US 615968 describen que la Tat se enlaza con CDK7 y que esta interacción incrementa la capacidad de CAK para fosforilar a CTD. Los autores de US 615968 indican además que la activación de transcripciones por la Tat depende de la actividad de las quinasas de CFK07. Adicionalmente, Young Kyeung Kim y sus colegas concluyen que la adquisición y la activación de TFIIH representa un paso limitador de tasas para la emergencia de VIH a partir de latencias (Young Kyeung Kim, EMBO I (2006) 25, 3596-3604).

35 **[0004]** Los niveles de CDK7 y CDK9, así como otros componentes de los complejos de quinasas, MAT-1/ciclina H son regulados-incrementados durante la infección del citomegalovirus humano. Adicionalmente, existe un incremento en las actividades de quinasas de CDK7 y de CDK9 (Tamrakar et al., Journal of Virology (Revista de Virología), 2005, 79; 15477-15493).

40 **[0005]** Muchos medicamentos antivirales usan como objetivo a proteínas virales. Estas tienen la desventaja que los virus a menudo desarrollan resistencia en contra de estos medicamentos. Medicamentos antivirales que usan como objetivo a proteínas celulares esenciales para los procesos virales, tal como CDK7, podrían circunvalar a esta desventaja. Estos medicamentos podrían además ser efectivos para tratar a varios virus no relacionados y sus efectos deberían ser adicionales a los agentes antivirales tradicionales. Inhibidores de CDK7, que tiene una función dual de una quinasa activadora de CDK y una regulación de transcripciones son muy efectivos en el tratamiento de varios virus.

45 **[0006]** Es el objetivo de este invento suministrar compuestos y/o sus sales farmacéuticamente aceptables que puedan ser utilizadas como agentes farmacéuticamente activos, especialmente para la profilaxis y/o el tratamiento de enfermedades de células proliferativas, enfermedades inflamatorias, enfermedades inmunológicas, enfermedades cardiovasculares y enfermedades infecciosas, así como composiciones que comprenden a por lo menos uno de aquellos compuestos y/o sus sales farmacéuticamente aceptables como ingredientes farmacéuticamente activos.

50 **[0007]** Este objetivo es resuelto por los compuestos y/o sus sales farmacéuticamente aceptables para la reivindicación independiente 1, los compuestos de este invento para su uso como agentes farmacéuticamente activos, el uso de los compuestos de este invento para la preparación de una composición farmacéutica para la profilaxis y/o el tratamiento de enfermedades infecciosas, incluyendo enfermedades oportunistas, enfermedades inmunológicas, enfermedades autoinmunes, enfermedades cardiovasculares, enfermedades de células proliferativas, inflamaciones, disfunción eréctil y ataques cardiacos de acuerdo a la reivindicación independiente 6, el uso de los compuestos de acuerdo a este invento como inhibidores para la quinasa proteínica CDK7.

55 **[0008]** Características, aspectos y detalles ventajosos adicionales del invento son evidentes a partir de las reivindicaciones que dependen de la descripción, de los ejemplos y de los esquemas.

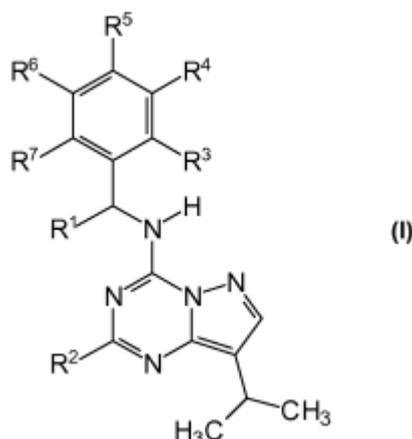
[0009] Los compuestos de pirazolotriazina de acuerdo a este invento son definidos por la fórmula general (I)

5

10

15

20



donde

25

R¹ representa a -H o a -CH₃;

30

R² representa a -R⁸, -Q-R⁸, -R⁹, -Q-(CH₂)_n-R⁹, -(CH₂)_n-R⁹, -(CH₂)_n-NH-R⁸, -(CH₂)_m-NH-(CH₂)_n-R⁹, -CONH-(CH₂)_n-NH₂, -CO-NH-(CH₂)_n-R⁹, -CO-R⁹, -SO-R⁹, -(CH₂)_n-NR¹⁰-R⁸, -(CH₂)_m-NR¹⁰-(CH₂)_n-R⁹, -CONR¹⁰-(CH₂)_n-R⁹, -(CH₂)_a-(Q)_b-(CH₂)_c-(G¹)_d-(CH₂)_e-(G²)_f-(CH₂)_g-R⁸, -(Q)_b-(CH₂)_m-(G¹)_d-(CH₂)_e-R⁸, -(Q)_b-(CH₂)_m-(G¹)_d-(CH₂)_n-R⁹, -(CH₂)_a-(Q)_b-(CH₂)_c-(G¹)_d-(CH₂)_e-(G¹)_f-CH₂-R⁹, -Q-R¹⁰, -Q-CH(COOR¹⁰)-R⁸, -QCH(R¹⁰)-R⁸, -(CH₂)_n-OH, -CHO, -OH;

35

R³ representa a -OH, -NH₂, -F, -Cl, -Br, -I, -CN, -OR¹¹, -R¹¹, -CO-O-R¹¹, -NR¹¹-CO-OR¹², -NHR¹¹, -NR¹¹R¹², -CONR¹¹R¹², -O-CO-NR¹¹R¹², -O-CO-OR¹¹, -CH₃, -NR¹¹-CO-NR¹²R¹³, -SO₂NR¹¹R¹², -C(=NR¹¹)-NR¹²R¹³, -C(R¹²)=NR¹¹, -N-CR¹¹R¹², -N-S(-O)R¹¹R¹², -CR¹¹R¹²R¹³, -CR¹¹=CR¹²R¹³, -C=CR¹¹, -NR¹¹-C(-NR¹²)-NR¹³R¹⁴, -SR¹¹, -S(-O)R¹¹, -NR¹¹-S(=O)R¹², -O-S(-O)R¹¹, -SO₂-R¹¹, -NR¹¹-SO₂-R¹², -O-SO₂-R¹¹, -SO(=NR¹¹)-R¹², -COR¹¹, -O-CO-R¹¹, -NR¹¹-CO-R¹², -CH₂F, -CHF₂, -CF₃, un heterociclo de 3 miembros, un heterociclo de 4 miembros, un heterociclo de 5 miembros, un heterociclo de 6 miembros, un heterociclo monoinsaturado de 4 miembros, un heterociclo monoinsaturado de 5 miembros, un heterociclo monoinsaturado de 6 miembros, un carbociclo de 3 miembros, un carbociclo de 4 miembros, un carbociclo de 5 miembros, un carbociclo de 6 miembros, un arilo de 6 miembros, un heteroarilo de 5 miembros, un heteroarilo de 6 miembros, y

40

donde todos los sistemas anulares ya mencionados pueden ser sustituidos con 1 a 4 sustituyente seleccionados de Z¹, Z², Z³ y Z⁴; Z¹ y Z² si estuviesen adheridos al mismo átomo carbono pueden representar en conjunto a =O para formar a un grupo carbonilo con el átomo carbono al cual se adhieren Z¹ y Z²;

45

R³ junto con **R⁴** pueden formar a un anillo carbocíclico o heterocíclico de 4, 5, 6 o 7 miembros con 2 átomos carbonos del anillo benzo al cual están adheridos R³ y R⁴ y aquel anillo de 4, 5, 6 o 7 miembros puede ser parcialmente saturado o insaturado y puede ser sustituido con 1 a 4 sustituyente seleccionados de Z¹, Z², Z³ y Z⁴; Z¹ y Z² si están adheridos al mismo átomo carbono pueden representar en conjunto a =O para formar a un grupo carbonilo con el átomo carbono al cual están adheridos Z¹ y Z²;

50

R⁴-R⁷ presentan independientemente entre sí a -H, -F, -Cl, -CH₃;

55

R⁸ representa a -(CH₂)_p-NH₂, -carbociclilo de (CH₂)_p-N(R¹⁶R¹⁷)₃, heterociclos, espirocarbociclilo, espiroheterociclilo, donde los residuos del carbociclilo, heterociclilo, espirocarbociclilo y espiroheterociclilo ya mencionados están enlazados a través de un átomo carbono anular y pueden ser sustituidos con 1 a 3 sustituyentes seleccionados de Z⁵, Z⁶ y Z⁷; Z⁵ y Z⁶ si están adheridos al mismo átomo carbono pueden representar en conjunto a =O para formar un grupo carbonilo con el átomo carbono al cual están adheridos Z⁵ y Z⁶;

60

R⁹ representa a-R⁸, a nitrogenoheterociclilo, espiro nitrogenociclilo, donde los residuos de los ya mencionados nitrogenoheterociclilo y espiro nitrogenociclilo están enlazados a través de un átomo de nitrógeno anular y pueden ser sustituidos con 1 a 3 sustituyente seleccionados de Z⁵, Z⁶ y Z⁷;

65

Z⁵ y Z⁶ si están adheridos al mismo átomo carbono pueden representar en conjunto a =O para formar un grupo carbonilo con el átomo carbono al cual Z⁵ y Z⁶ están adheridos;

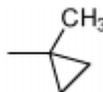
R¹¹, R¹², R¹³, R¹⁴ y R¹⁵ representan independientemente entre sí a -H, C₁-C₈-alquilo lineal o ramificado, C₃-C₈-cicloalquilo, C₁-C₉-heterociclilo, C₂-C₈-alqueno lineal o ramificado, C₂-C₈-alquino lineal o ramificado, C₆-C₁₄-arilo, C₁-C₁₀-heteroarilo,

donde los residuos ya mencionados pueden ser sustituidos con 1 a 5 sustituyente seleccionados de Z⁸, Z⁹, Z¹⁰, Z¹¹ y

Z¹²,

R¹¹ junto con R¹² pueden formar a un anillo carbocíclico o heterocíclico de 4, 5 o 6 miembros y aquel anillo de 4, 5 o 6 miembros puede ser saturado o insaturado y puede ser sustituido con 1 a 8 sustituyente seleccionados de Z⁸, Z⁹, Z¹⁰, Z¹¹, Z¹², Z¹³, Z¹⁴ y Z¹⁵, Z⁸ y Z⁹ si están adheridos al mismo átomo carbono pueden representar en conjunto a =O para formar a un grupo carbonilo con el átomo carbono al cual Z⁸ y Z⁹ están adheridos;

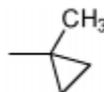
R¹⁰, R¹⁶ y R¹⁷ representan independientemente a otro -H, -CH₃, -C₂H₅, -C₃H₇, -CH(CH₃)₂, -CH₂F, -CHF₂, -CF₃,



ciclo-C₃H₅, ciclo-C₄H₇, ciclo-C₅H₉, ciclo-C₆H₁₁, ciclo-C₇H₁₃, -C₄H₉, -CH₂-CH(CH₃)₂, -CH(CH₃)-C₂H₅, -C(CH₃)₃, -C₅H₁₁, -CH(CH₃)-C₃H₇, -CH₂-CH(CH₃)-C₂H₅, -CH(CH₃)-CH(CH₃)₂, -C(CH₃)₂-C₂H₅, -CH₂-C(CH₃)₃, -CH(C₂H₅)₂, -C₂H₄-CH(CH₃)₂, -C₆H₁₃, -C₇H₁₅, -C₈H₁₇, -Ph, -CH₂-Ph, -CH₂-CH₂-Ph, -CH₂-CH=CH₂, -C(CH₃)=CH₂, -C₂H₄-CH=CH₂, -CH₂-CH=CH-CH₃, -CH₂-C(CH₃)=CH₂, -CH(CH₃)-CH=CH₂, -C(CH₃)=CH-CH₃, -CH₂-C=CH, -C₂H₄-C=CH, -CH₂-C=C-CH₃, -C₂H₄-OCF₃, -C₃H₆-OCF₃, -C₂H₄-OCH₃, -C₃H₆-OCH₃, -C₂H₄-OC₂H₅, -C₃H₆-OC₂H₅;

Q, G¹, G² representan independientemente entre sí a -O-, -S-, -NR¹⁵-, -SO-, -NR¹⁵-SO-, -SO-NR¹⁵-, -SO₂-, -O-SO²-, -SO₂-O-, -SO₂-NR¹⁵-, -NR¹⁵-SO²-, -O-CO-, -O-CO-O-, -CO-, -CO-NR¹⁵-, -NR¹⁵-CO-, -NR¹⁵-CO-NR¹⁵-, -NR¹⁵-COO-, -O-CO-NR¹⁵-, -CO-O-, -(CH₂)_m-NR¹⁵-, carbociclilo de conexión-, heterociclilo de conexión-, espirocarbociclilo de conexión-, espiroheterociclilo de conexión-;

Z¹ y Z¹⁵ representan independientemente entre sí a



ciclo-C₃H₅, ciclo-C₄H₇, ciclo-C₅H₉, ciclo-C₆H₁₁, ciclo-C₇H₁₃, -H, -OH, -OCH₃, -OC₂H₅, -OC₃H₇, -O-ciclo-C₃H₅, -OCH(CH₃)₂, -OC(CH₃)₃, -OC₄H₉, -OPh, -OCH₂-Ph, -OCPh₃, -CH₂OCH₃, -C₂H₄-OCH₃, -C₃H₆-OCH₃, -CH₂-OC₂H₅, -C₂H₄-OC₂H₅, -C₃H₆-OC₂H₅, -CH-1-OC₃H₇, -C₂H₄-OC₃H₇, -C₃H₆-OC₃H₇, -CH₂-O-ciclo-C₃H₅, -C₂H₄-O-ciclo-C₃H₅, -C₃H₆-O-ciclo-C₃H₅, -CH₂-OCH(CH₃)₂, -C₂H₄-OCH(CH₃)₂, -C₃H₆-OCH(CH₃)₂, -CH₂-OC(CH₃)₃, -C₂H₄-OC(CH₃)₃, -C₃H₆-OC(CH₃)₃, -CH₂-OC₄H₉, -C₂H₄-OC₄H₉, -C₃H₆-OC₄H₉, -CH₂-OPh, -C₂H₄-OPh, -C₃H₆-OPh, -CH₂OCH₂-Ph, -C₂H₄-OCH₂-Ph, -C₃H₆-OCH₂-Ph, -SH, -SCH₃, -SC₂H₅, -SC₃H₇, -S-ciclo-C₃H₅, -SCH(CH₃)₂, -SC(CH₃)₃, -F, -Cl, -Br, -I, -CN, -COCH₃, -COC₂H₅, -COC₃H₇, -CO-ciclo-C₃H₅, -COCH(CH₃)₂, -COC(CH₃)₃, -COOH, -COOCH₃, -COOC₂H₅, -COOC₃H₇, -COO-ciclo-C₃H₅, -COOCH(CH₃)₂, -COOC(CH₃)₃, -OOC-CH₃, -OOC-C₂H₅, -OOC-C₃H₇, -OOC-ciclo-C₃H₅, -OOC-CH(CH₃)₂, -OOC-C(CH₃)₃, -CONH₂, -CONHCH₃, -CONHC₂H₅, -CONHC₃H₇, -CONH-ciclo-C₃H₅, -CONH[CH(CH₃)₂], -CONH[C(CH₃)₃], -CON(CH₃)₂, -CON(C₂H₅)₂, -CON(C₃H₇)₂, -CON(ciclo-C₃H₅)₂, -CON[CH(CH₃)₂]₂, -CON[C(CH₃)₃]₂, -NHCOCH₃, -NHCOC₂H₅, -NHCOC₃H₇, -NHCO-ciclo-C₃H₅, -NHCO-CH(CH₃)₂, -NHCO-C(CH₃)₃, -NHCO-OCH₃, -NHCO-OC₂H₅, -NHCO-OC₃H₇, -NHCOO-ciclo-C₃H₅, -NHCO-OCH(CH₃)₂, -NHCO-OC(CH₃)₃, -NH₂, -NHCH₃, -NHC₂H₅, -NHC₃H₇, -NH-ciclo-C₃H₅, -NHCH(CH₃)₂, -NHC(CH₃)₃, -N(CH₃)₂, -N(C₂H₅)₂, -N(C₃H₇)₂, -N(ciclo-C₃H₅)₂, -N[CH(CH₃)₂]₂, -N[C(CH₃)₃]₂, -SOCH₃, -SOC₂H₅, -SOC₃H₇, -SO-ciclo-C₃H₅, -SOCH(CH₃)₂, -SOC(CH₃)₃, -SO₂CH₃, -SO₂C₂H₅, -SO₂C₃H₇, -SC₂ciclo-C₃H₅, -SO₂CH(CH₃)₂, -SO₂C(CH₃)₃, -SO₃H, -SO₃CH₃, -SO₃C₂H₅, -SO₃C₃H₇, -SO₃-ciclo-C₃H₅, -SO₃CH(CH₃)₂, -SO₃C(CH₃)₃, -SO₂NH₂, -SO₂NHCH₃, -SO₂NHC₂H₅, -SO₂NHC₃H₇, -SO₂NH-ciclo-C₃H₅, -SO₂NHCH(CH₃)₂, -SO₂NHC(CH₃)₃, -SO₂N(CH₃)₂, -SO₂N(C₂H₅)₂, -SO₂N(C₃H₇)₂, -SO₂N(ciclo-C₃H₅)₂, -SO₂N[CH(CH₃)₂]₂, -SO₂N[C(CH₃)₃]₂, -O-S(=O)CH₃, -O-S(=O)C₂H₅, -O-S(=O)C₃H₇, -O-S(=O)-ciclo-C₃H₅, -O-S(=O)-CH(CH₃)₂, -OS(=O)C(CH₃)₃, -S(=O)(=NH)CH₃, -S(=O)(=NH)C₂H₅, -S(=O)(=NH)C₃H₇, -S(=O)(=NH)-ciclo-C₃H₅, -S(=O)(=NH)CH(CH₃)₂, -S(=O)(=NH)C(CH₃)₃, -NH-SO₂-CH₃, -NH-SO₂-C₂H₅, -NH-SO₂-C₃H₇, -NH-SO₂-ciclo-C₃H₅, -NH-SO₂-CH(CH₃)₂, -NH-SO₂-C(CH₃)₃, -O-SO₂-CH₃, -O-SO₂-C₂H₅, -O-SO₂-C₃H₇, -O-SO₂-ciclo-C₃H₅, -OSO₂-CH(CH₃)₂, -O-SO₂-C(CH₃)₃, -OCH₂F, -OCHF₂, -OCF₃, -CH₂-OCF₃, -C₂H₄-OCF₃, -C₃H₆-OCF₃, -OC₂F₅, -CH₂-OC₂F₅, -C₂H₄-OC₂F₅, -C₃H₆-OC₂F₅, -O-COOC₃H₇, -O-COO-ciclo-C₃H₅, -OCOOCH(CH₃)₂, -O-COOC(CH₃)₃, -NH-CO-NH₂, -NH-CO-NHCH₃, -NH-CO-NHC₂H₅, -NH-CO-NHC₃H₇, -NHC(=NH)-NH₂, -NH-CO-N(C₃H₇)₂, -NH-CO-NH[CH(CH₃)₂], -NH-CO-NH[C(CH₃)₃], -NH-CO-N(CH₃)₂, -NH-CON(C₂H₅)₂, -NH-CO-NH-ciclo-C₃H₅, -NH-CO-N(ciclo-C₃H₅)₂, -NH-CO-N[CH(CH₃)₂]₂, -NH-C(=NH)-NHCH₃, -NHC(=NH)-NH-ciclo-C₃H₅, -NHC(=NH)-NH[CH(CH₃)₂], -O-CO-NH[CH(CH₃)₂], -NH-C(=NH)-NH[C(CH₃)₃], -NH-C(=NH)-N(CH₃)₂, -NHC(=NH)-N(C₂H₅)₂, -NH-C(=NH)-N(C₃H₇)₂, -NH-C(=NH)-N(ciclo-C₃H₅)₂, -O-CO-NHC₃H₇, -NHC(=NH)-N[CH(CH₃)₂]₂, -NH-C(=NH)-N[C(CH₃)₃]₂, -O-CO-NH₂, -O-CO-NHCH₃, -O-CO-NHC₂H₅, -O-CONH[C(CH₃)₃], -O-CO-N(CH₃)₂, -O-CO-N(C₂H₅)₂, -O-CO-N(C₃H₇)₂, -O-CO-N(ciclo-C₃H₅)₂, -O-CO-N[CH(CH₃)₂]₂, -O-CO-N[C(CH₃)₃]₂, -O-CO-OCH₃, -O-CO-OC₂H₅, -O-CO-OC₃H₇, -O-CO-O-ciclo-C₃H₅, -O-CO-OCH(CH₃)₂, -OCO-OC(CH₃)₃, -CH₂F, -CHF₂, -CF₃, -CH₂-CH₂F, -CH₂-CHF₂, -CH₂-CF₃, ciclo-C₈H₁₅, -Ph, -CH₂-Ph₃, -CH₂-CH₂-Ph, -CH=CH-Ph, -CPh₃, -CH₃, -C₂H₅, -C₃H₇, -CH(CH₃)₂, -C₄H₉, -CH₂-CH(CH₃)₂, -CH(CH₃)-C₂H₅, -C(CH₃)₃, -C₅H₁₁, -CH(CH₃)-C₃H₇, -CH₂-CH(CH₃)-C₂H₅, -CH(CH₃)-CH(CH₃)₂, -C(CH₃)₂-C₂H₅, -CH₂-C(CH₃)₃, -CH(C₂H₅)₂, -C₂H₄-CH(CH₃)₂, -C₆H₁₃, -C₇H₁₅, -C₈H₁₇, -C₃H₆-CH(CH₃)₂, -C₂H₄-CH(CH₃)-C₂H₅, -CH(CH₃)-C₄H₉, -CH₂-

CH(CH₃)-C₃H₇, -CH(CH₃)-CH₂-CH(CH₃)₂, -CH(CH₃)-CH(CH₃)-C₂H₅, -CH₂-CH(CH₃)-CH(CH₃)₂, -CH₂-C(CH₃)₂-C₂H₅, -
 C(CH₃)₂-C₃H₇, -C(CH₃)₂-CH(CH₃)₂, -C₂H₄-C(CH₃)₃, -CH(CH₃)-C(CH₃)₃, -CH=CH₂, -CH₂-CH=CH₂, -C(CH₃)=CH₂, -
 CH=CH-CH₃, -C₂H₄-CH=CH₂, -CH₂-CH=CH-CH₃, -CH=CH-C₂H₅, -CH₂-C(CH₃)=CH₂, -CH(CH₃)-CH=CH, -
 CH=C(CH₃)₂, -C(CH₃)=CH-CH₃, -CH=CH-CH=CH₂, -C₃H₆-CH=CH₂, -C₂H₄-CH=CH-CH₃, -CH₂-CH=CH-C₂H₅, -
 5 CH=CH-C₃H₇, -CH=CH-CH=CH-CH₃, -C₂H₄-C(CH₃)=CH₂, -CH₂-CH(CH₃)-CH=CH₂, -CH(CH₃)-CH₂-CH=CH₂, -CH₂-
 CH=C(CH₃)₂, -CH₂-C(CH₃)=CH-CH₃, -CH(CH₃)-CH=CHCH₃, -CH=CH-CH(CH₃)₂, -CH=C(CH₃)-C₂H₅, -C(CH₃)=CH-
 C₂H₅, -C(CH₃)=C(CH₃)₂, -C(CH₃)₂-CH=CH₂, -CH(CH₃)-C(CH₃)=CH₂, -C₄H₈-CH=CH₂, -C₃H₆-CH=CH-CH₃, -C₂H₄-
 CH=CH-C₂H₅, -CH₂-CH=CH-C₃H₇, -CH=CHC₄H₉, -C₃H₆-C(CH₃)=CH₂, -C₂H₄-CH(CH₃)-CH=CH₂, -CH₂-CH(CH₃)-CH₂-
 10 CH=CH₂, -C₂H₄-CH=C(CH₃)₂, -CH(CH₃)-C₂H₄-CH=CH₂, -C₂H₄-C(CH₃)=CH-CH₃, -CH₂-CH(CH₃)-CH=CH-CH₃, -
 CH(CH₃)-CH₂-CH=CH-CH₃, -CH₂-CH=CH-CH(CH₃)₂, -CH₂-CH=C(CH₃)-C₂H₅, -CH₂-C(CH₃)=CH-C₂H₅, -CH(CH₃)-
 CH=CH-C₂H₅, -CH=CHCH₂-CH(CH₃)₂, -CH=CH-CH(CH₃)-C₂H₅, -CH=C(CH₃)-C₃H₇, -C(CH₃)=CH-C₃H₇, -CH₂-
 CH(CH₃)-C(CH₃)=CH₂, -C[C(CH₃)₃]=CH₂, -CH(CH₃)-CH₂-C(CH₃)=CH₂, -CH(CH₃)-CH(CH₃)-CH=CH₂, -CH=CH-C₂H₄-
 CH=CH₂, -C(CH₃)₂-CH₂-CH=CH₂, -CH₂-C(CH₃)=C(CH₃)₂, -CH(CH₃)-CH=C(CH₃)₂, -C(CH₃)₂-CH=CH-CH₃, -
 15 CH=CHCH₂-CH=CH-CH₃, -CH(CH₃)-C(CH₃)=CH-CH₃, -CH=C(CH₃)-CH(CH₃)₂, -C(CH₃)=CH-CH(CH₃)₂, -C(CH₃)=C(CH₃)-
 C₂H₅, -CH=CH-C(CH₃)₃, -C(CH₃)₂-C(CH₃)=CH₂, -CH(C₂H₅)-C(CH₃)=CH₂, -C(CH₃)(C₂H₅)-CH=CH₂, -CH(CH₃)-
 C(C₂H₅)=CH₂, -CH₂-C(C₃H₇)=CH₂, -CH₂-C(C₂H₅)=CH-CH₃, -CH(C₂H₅)-CH=CH-CH₃, -C(C₄H₉)=CH₂, -C(C₃H₇)=CH-
 CH₃, -C(C₂H₅)=CH-C₂H₅, -C(C₂H₅)=C(CH₃)₂, -C[CH(CH₃)(C₂H₅)] =CH₂, -C[CH₂-CH(CH₃)₂] =CH₂, -C₂H₄-CH=CH-
 CH=CH₂, -CH₂-CH=CH-CH₂-CH=CH₂, -C₃H₆-C≡C-CH₃, -CH₂-CH=CH-CH=CH-CH₃, -CH=CH-CH=CH-C₂H₅, -
 20 CH(CH₃)-CH₂-C≡CH, -CH(CH₃)-C≡C-CH₃, -C₂H₄-CH(CH₃)-C≡CH, -CH=CH-CH=C(CH₃)₂, -CH₂-CH(CH₃)-CH₂-C≡CH, -
 -CH=CH-C(CH₃)=CH-CH₃, -CH=C(CH₃)-CH=CH-CH₃, -CH₂-CH(CH₃)-C≡CH, -(CH₃)=CH-CH=CH-CH₃, -C≡CH, -C≡C-
 CH₃, -CH₂-C≡CH, -C₂H₄-C≡CH, -CH₂-C≡C-CH₃, -C≡C-C₂H₅, -C₃H₆-C≡CH, -C₂H₄-C≡C-CH₃, -CH₂-C≡C-C₂H₅, -C≡C-
 C₃H₇, -CH(CH₃)-C≡CH, -C₄H₈-C≡CH, -C₂H₄-C≡C-C₂H₅, -CH₂-C≡C-C₃H₇, -C≡C-C₄H₉, -C≡C-CH₂-CH(CH₃)₂, -
 CH(CH₃)-C₂H₄-C≡CH, -CH₂-CH(CH₃)-C≡C-CH₃, -C(CH₃)(C₂H₅)-C≡CH, -CH(CH₃)-CH₂-C≡C-CH₃, -CH(CH₃)-C≡C-
 25 C₂H₅, -CH₂-C≡C-CH(CH₃)₂, -C≡C-CH(CH₃)-C₂H₅, -CH₂-C≡C-C=C-CH₃, -CH(C₂H₅)-C≡C-CH₃, -C(CH₃)₂-C≡C-CH₃, -
 CH(C₂H₅)-CH₂-C≡CH, -CH₂-CH(C₂H₅)-C≡CH, -C(CH₃)₂-CH₂-C≡CH, -CH₂-C(CH₃)₂-C≡CH, -CH(CH₃)-CH(CH₃)-C≡CH, -
 -CH(C₃H₇)-C≡CH, -CH₂-CH(C≡CH)₂, -C≡C-C≡CH, -CH₂-C≡C-C≡CH, -C≡C-C≡C-CH₃, -CH(C≡CH)₂, -C₂H₄-C≡C-
 C≡CH, -CH₂-C≡C-CH₂-C≡CH, -C≡C-C₂H₄-C≡CH, -C≡C-C(CH₃)₃, -C≡C-CH₂-C≡C-CH₃, -C≡C-C≡C-C₂H₅;

30 a, c, e, g son independientemente entre sí seleccionadas de 0, 1, 2, 3

b, d, f son independientemente entre sí cero o uno

n es un número entero seleccionado de 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7 u 8,

m es un número entero seleccionado de 0, 1, 2, 3, 4, 5 o 6,

p es un número entero seleccionado de 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7 u 8

35 y enantiómeros, formas estereoisoméricas, mezclas de enantiómeros, diaestereómeros, mezclas de diaestereómeros, hidratos, solvatos, formas de sales ácidas, tautómeros y racematos de los compuestos ya mencionados y sus sales farmacéuticamente aceptables.

40 **[0010]** pro - medicamentos de los compuestos relacionados a la fórmula (I) también están dentro del enfoque de este invento. Éstos derivados podrían tener una poca o ninguna actividad farmacológica en sí. El término "pro - medicamento" tal como se utiliza en este documento describe a un precursor de un ingrediente activo de acuerdo a la fórmula general (I), donde dicho precursor comprende a grupos que pueden ser divididos bajo condiciones fisiológicas, de tal forma que se forma al agente activo de la fórmula (I). Información acerca del uso de pro - medicamentos podría encontrarse por ejemplo en "Pro-drugs as Novel Drug Delivery Systems" ("Pro-medicamentos en calidad de nuevos sistemas de entrega de medicamentos") por T. Higuchi y W. Stella, ACS Symposium Series (Series del Simposio de ACS) Vol. 14, 1975(ISBN13: 9780841202917).

50 Una persona con conocimiento normal en la industria puede sintetizar pro - medicamentos, por ejemplo, al reemplazar a un grupo funcional en los compuestos de acuerdo a la fórmula (I) con ciertas partículas. Ejemplos de pro - medicamentos de un compuesto de acuerdo a la fórmula (I) que contienen una funcionalidad amino primaria o secundaria incluyen, pero no se limitan a, partículas como las amidas, los carbamatos o sus derivados alquilos. Más información acerca del uso de pro - medicamentos para aminas podría encontrarse en, por ejemplo, Molecules (Moléculas) 2008, 13, 519-547 (A.L. Simplicio et al.) o "Prodrugs of Amines" ("Pro - medicamentos de aminas") por J.P. Krise y R. Oliyai (Biotechnology: Pharmaceutical Aspects (Biotecnología: aspectos farmacéuticos), 2007, volumen V, parte III, 801-831).

60 **[0011]** El tautómero de expresión es definido como un compuesto orgánico que es inter - convertible por una reacción química llamada tautomerización. La tautomerización puede ser catalizada preferiblemente por bases o ácidos u otros compuestos adecuados.

[0012] Se prefieren a compuestos de la fórmula general (I), en la cual

65 R³ representa -OH, -NH₂, -F, -Cl, -Br, -I, -CN, -OR¹¹, -CO-O-R¹¹, -NR¹¹-CO-OR¹², -NHR¹¹, -NR¹¹R¹², -CONR¹¹R¹², -O-CO-NR¹¹R¹², -O-CO-OR¹¹, -CH₃, -NR¹¹-CO-NR¹²R¹³, -SO₂NR¹¹R¹², -C(=NR¹¹)-NR¹²R¹³, -C(R¹²)=NR¹¹, -NCR¹¹R¹², -N-S(O)R¹¹R¹², -CR¹¹R¹²R¹³, -CR¹¹=CR¹²R¹³, -C=CR¹¹, -NR¹¹-C(=NR¹²)-NR¹³R¹⁴, -SR¹¹, -S(O)R¹¹, -NR¹¹-S(=O)R¹², -O-S(=O)R¹¹, -SO₂-R¹¹, -NR¹¹-SO₂-R¹², -O-SO₂-R¹¹, -SO(-NR¹¹)-R¹², -

CO-R¹¹, -O-CO-R¹¹, -NR¹¹-CO-R¹², -CH₂F, -CHF₂, -CF₃, piridilo, pirimidinilo, pirazinilo, piridazinilo, triazinilo, imidazolilo, furilo, dihidrofurilo, tetrahidrofurilo, tienilo, dihidrotienilo, tetrahidrotienilo, 1,3-oxazolilo, dihidro-1,3-oxazolilo, 1,3-oxazolidinilo, isoxazolilo, dihidro-isoxazolilo, isoxazolidinilo, pirrolilo, dihidropirrolilo, pirrolidinilo, imidazolilo, dihidroimidazolilo, imidazolidinilo, triazolilo, dihidrotriazolilo, triazolidinilo, pirazolilo, dihidropirazolilo, pirazolidinilo, oxadiazolilo, dihidrooxadiazolilo, oxadiazolidinilo, tiadiazolilo, dihidrotiadiazolilo, tiadiazolidinilo, 1,3-tiazolilo, dihidro-1,3-tiazolilo, 1,3-tiazolidinilo, isotiazolilo, dihidroisotiazolilo, isotiazolidinilo, tetrazolilo, dihidrotetrazolilo, tetrazolidinilo, aziridinilo, azirenilo, oxiranilo, tiiranilo, azetidínilo, oxetanilo, tietanilo, ciclopentanono, ciclohexanono, pirrolidinono, pirrolidindionilo, piperidinono, piperidindionilo, 1-oxid-tiopiranilo, 1,1-dioxid-tiopiranilo, dihidro-1-oxid-tiopiranilo, dihidro-1,1-dioxid-tiopiranilo, tetrahidro-1-oxid-tiopiranilo, tetrahidro-1,1-dioxid-tiopiranilo, morfolinilo, tiomorfolinilo, 1,2-dioxanilo, 1,3-dioxanilo, 1,4-dioxanilo, 1,2-dioxolanilo, 1,3-dioxolanilo, 1,4-dioxolanilo, piperazinilo, 2-oxoazetidínilo, 2-oxo-pirrolidinilo, 2-oxo-piperidinilo, 2-oxo-oxazolidinilo, 2-oxo-imidazolidinilo, 2-oxo-1,3-oxazinano, o 2-oxo-tetrahidropirimidinilo, donde los sistemas anulares ya mencionados pueden ser sustituidos con 1 a 4 sustituyentes seleccionados de Z¹, Z², Z³ y Z⁴;

R⁸ representa a un heterocíclico de 4 miembros, un heterocíclico de 5 miembros, un heterocíclico de 6 miembros, un carbocíclico de 4 miembros, un carbocíclico de 5 miembros, un carbocíclico de 6 miembros, un azaspiro[3,3]heptilo, un azaspiro[3,4]octilo, un azaspiro[3,5]nonilo, un azaspiro[3,6]decilo, un azaspiro[4,4]nonilo, un azaspiro[4,5]decilo, un azaspiro[4,6]undecilo, un azaspiro[5,5]undecilo, un azaspiro[5,6]dodecilo, un azaspiro[6,6]tridecilo, un diazaspiro[3,3]heptilo, un diazaspiro[3,4]octilo, un diazaspiro[3,5]nonilo, un diazaspiro[3,6]decilo, un diazaspiro[4,4]nonilo, un diazaspiro[4,5]decilo, un diazaspiro[4,6]undecilo, un diazaspiro[5,5]undecilo, un diazaspiro[5,6]dodecilo, un diazaspiro[6,6]tridecilo, un triazaspiro[3,5]nonilo, un triazaspiro[3,6]decilo, un triazaspiro[4,5]decilo, un triazaspiro[4,6]undecilo, un triazaspiro[5,5]undecilo, un triazaspiro[5,6]dodecilo, un triazaspiro[6,6]tridecilo, un oxazaspiro[3,3]heptilo, un oxazaspiro[3,4]octilo, un oxazaspiro[3,5]nonilo, un oxazaspiro[3,6]decilo, un oxazaspiro[4,4]nonilo, un oxazaspiro[4,5]decilo, un oxazaspiro[4,6]undecilo, un oxazaspiro[5,5]undecilo, un oxazaspiro[5,6]dodecilo, un oxazaspiro[6,6]tridecilo, un oxadiazaspiro[3,5]nonilo, un oxadiazaspiro[3,6]decilo, un oxadiazaspiro[4,5]decilo, un oxadiazaspiro[4,6]undecilo, un oxadiazaspiro[5,5]undecilo, un oxadiazaspiro[5,6]dodecilo, u oxadiazaspiro[6,6]tridecilo, donde los residuos ya mencionados de ciclico, heterocíclico, azaespiro, diazaespiro, triazaespiro, oxazaespiro, oxadiazaspiro están enlazados a través de un átomo carbono anular y donde los residuos ya mencionados de carbocíclico, heterocíclico, azaespiro, diazaespiro, triazaespiro, oxazaespiro, oxadiazaspiro son sustituidos con 1 a 3 sustituyente seleccionados de Z⁵, Z⁶ y Z⁷; Z⁵ y Z⁶ si estuviesen adheridos al mismo átomo carbono juntos pueden representar a =O para formar un grupo carbonilo con el átomo carbono al cual Z⁵ y Z⁶ están adheridos;

R⁹ representa a nitrogenoheterocíclico de 4 miembros, nitrogenoheterocíclico de 5 miembros, nitrogenoheterocíclico de 6 miembros, dinitrogenoheterocíclico de 5 miembros, dinitrogenoheterocíclico de 6 miembros, espiro[2,3]heterohexilo, espiro[2,4]heteroheptilo, espiro[2,5]heterooctilo, espiro[2,7]heteronono, espiro[3,3]heteroheptilo, spiro[3,4]heterooctilo, espiro[3,5]heteronono, espiro[3,6]heterodecilo, espiro[4,4]heteronono, espiro[4,5]heterodecilo, espiro[4,6]heteroundecilo, espiro[5,5]heteroundecilo, espiro[5,6]heterododecilo, o espiro[6,6]heterotridecilo, donde los residuos ya mencionados nitrogenoheterocíclicos, dinitrogenoheterocíclicos y espiros están enlazados a través de un átomo de nitrógeno anular y donde los residuos ya mencionados de nitrogenoheterocíclico, dinitrogenoheterocíclico y espiro son sustituidos con 1 a 3 sustituyente seleccionados de Z⁵, Z⁶ y Z⁷; Z⁵ y Z⁶ si estuviesen adheridos al mismo átomo carbono juntos representan a =O para formar a un grupo carbonilo con el átomo carbono al cual Z⁵ y Z⁶ están adheridos; y los residuos R¹, R², R⁴-R⁷, R¹⁰-R¹⁷, a, b, c, d, e, f, g, m, n, p, Q, G¹, G² y Z¹ - Z¹⁵ tienen los significados tal como se describe en este documento.

[0013] Compuestos referidos adicionales de la fórmula general (I) son estos compuestos, donde

R² representa a -R⁸, -Q-R⁸, -R⁹, -Q-(CH₂)_n-R⁸, -Q-(CH₂)_n-R⁹, -(CH₂)_n-R⁹, -(CH₂)_n-NH-R⁸, -(CH₂)_m-NH-(CH₂)_n-R⁹, -CO-NH-(CH₂)_n-NH₂, -CO-NH-(CH₂)_n-R⁹, -CO-NR¹⁰-(CH₂)_n-R⁹, -CO-R⁹, -SO-R⁹, -Q-R¹⁰, -(CH₂)_n-NR¹⁰-R⁸, -(CH₂)_m-NR¹⁰-(CH₂)_n-R⁹, -(Q)_b-(CH₂)_m-(G¹)_d-(CH₂)_e-R⁸, -(Q)_b-(CH₂)_m-(G¹)_d-(CH₂)_n-R⁹, -Q-CH(COOR¹⁰)-R⁸, o -Q-CH(R¹⁰)-R⁸,

Q representa a -O-, -S-, -NR¹⁵-, -SO-, -SO₂-, -(CH₂)_m-NR¹⁵-, carbocíclico de conexión, heterocíclico de conexión, espirocarbocíclico de conexión, o espirocarbocíclico de conexión, o espiroheterocíclico de conexión.

R⁴ - R⁷ representan independientemente entre sí a -H, o -F; y

los residuos R¹, R³, R⁸ - R¹⁷, a, b, c, d, e, f, g, m, n, p, G¹, G² y Z¹ - Z¹⁵ tienen los significados tal como se define en este documento.

[0014] Se encontró sorpresivamente que el sustituyente R³ siendo un residuo diferente al hidrógeno es esencial para

obtener a la actividad y selectividad deseadas de los compuestos de la fórmula general (I), consecuentemente, la posibilidad que R³ sea hidrógeno es excluida del enfoque de este invento. Los otros sustituyentes R⁴-R⁷ pueden ser hidrógeno o cualquier otro de los sustituyentes aquí definidos para estos grupos. Además, R¹ es limitado a hidrógeno o a metilo para obtener en una mejor forma los efectos sorprendentes de los compuestos de este invento.

5 **[0015]** Además, es particularmente ventajoso que R¹ represente a hidrógeno.

[0016] R² representa preferiblemente a una partícula que contiene a un grupo disponible para formar a conexiones de hidrógeno tales como -NH₂, o un grupo amino secundario o terciario [tal como -NH-(sustituyente enlazado con carbono), -N(sustituyente enlazado con carbono) (sustituyente 2 enlazado con carbono), -NH-(sustituyente enlazado con sulfuro) o -N (sustituyente enlazado con sulfuro) (carbono enlazado con el sustituyente 2)], donde los sustituyentes enlazados con carbono o sulfuro son los residuos de C₁-C₈-alquilaminas, carbociclicos, heterociclico, nitrogenoheterociclico, espirocarbociclico, espiroheterociclico, C₁-C₈-alquilo, C₃-C₈-cicloalquilo, C₁-C₈-fluoroalquilo, C₆-C₁₄-arilo, C₇-C₂₀-alquilarilo, C₈-C₂₀-alquenilarilo, C₂-C₈-alqueno, C₂-C₈-alquinilo, C₂-C₈-alcoialquilo, CO-C₁-C₈-alquilo, SO₂-C₁-C₈-alquilo, SO-C₁-C₈-alquilo y C₂-C₈-fluoroalcoialquilo tal como se define en este documento para los sustituyentes R⁸, R⁹, R¹⁰ y R¹⁵. Además, el grupo que es capaz de formar a conexiones de hidrógeno es enlazado preferiblemente a través de un enlazador al sistema anular de pirazolo[1,5-a][1,3,5]triazina. Además, el grupo que es capaz de formar conexiones de hidrógeno también puede ser parte de un anillo cíclico preferiblemente un anillo heterocíclico de nitrógeno (=nitrogenoheterociclico) tal como el nitrógeno en piperidinilo, piperazinilo, hexahidropirimidinilo, morfolinilo, hexahidropiridazinilo, pirrolidinilo, pirazolidinilo, imidazolidinilo, 1,3-oxazolidinilo, isoxazolidinilo o puede ser parte de un residuo espiro preferiblemente un residuo espiro de nitrógeno (=espironitrogenociclico) tal como el nitrógeno en residuos de piperidinilo, piperazinilo, hexahidropirimidinilo, morfolinilo, hexahidropiridazinilo, pirrolidinilo, pirazolidinilo, imidazolidinilo, 1,3-oxazolidinilo, isoxazolidinilo. Además, el grupo que es capaz de formar a conexiones de hidrógeno, especialmente en el caso de un grupo amino es adherido preferiblemente a un anillo carbocíclico o heterocíclico. Ejemplos de aquellos residuos son el aminociclohexilo, aminociclopentilo, aminociclobutilo, aminopiperidinilo, o un residuo espiroamino, un residuo azaespiroamino, un residuo diazaspiroamino, un residuo triazaespiroamino, un residuo oxazaespiroamino o un residuo oxadiazaspiroamino.

30 **[0017]** Por lo tanto, es preferido que R² represente a -Q-R⁸, -R⁹, -Q-(CH₂)_n-R⁹, -(CH₂)_n-R⁹, -(CH₂)_n-NH-R⁸, -(CH₂)_n-NH-(CH₂)_m-R⁹, -CO-NH-R⁸, -CO-R⁹, -(CH₂)_n-NR¹⁵-R⁸, -(CH₂)_n-NR¹⁵-(CH₂)_m-R⁹, -CO-NR¹⁵-R⁸, -CONR¹⁵-(CH₂)_n-N(R¹⁶)(R¹⁷), o -CO-NR¹⁵-(CH₂)_n-R⁹, y es aún más preferido que R² represente a -Q-R⁸, -R⁹, -Q-(CH₂)_n-R⁹, -(CH₂)_n-R⁹, -(CH₂)_n-NHR⁸, -(CH₂)_n-NH-(CH₂)_m-R⁹, o -CO-NH-R⁸, donde

n es un número entero seleccionado de 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7 u 8,

35 m es un número entero seleccionado de 0, 1, 2, 3, 4, 5 o 6.

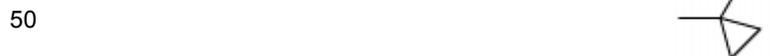
[0018] Q representa preferiblemente a -O-, -S-, -NR¹⁵-, -SO-, -NR¹⁵-SO-, -SO-NR¹⁵-, -SO₂-, -O-SO₂-, -SO₂-O-, -SO₂-NR¹⁵-, -NR¹⁵-SO₂-, -O-CO-, -O-CO-O-, -CO-, -CO-NR¹⁵-, -NR¹⁵-CO-, -NR¹⁵-CO-NR¹⁵-, -NR¹⁵-CO-O-, -O-CO-NR¹⁵-, -CO-O-, -(CH₂)_m-NR¹⁵-, carbociclico de conexión, heterociclico de conexión, espirocarbociclico de conexión, espiroheterociclico de conexión;

n es un número entero seleccionado de 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7 u 8,

m es un número entero seleccionado de 0, 1, 2, 3, 4, 5 o 6,

40 **[0019]** Más preferiblemente, Q representa a -O-, -S-, -NR¹⁵-, -SO-, -SO₂-, -O-CO-, -CO-, -CO-NR¹⁵-, -NR¹⁵-CO-, -CO-O-, -(CH₂)_m-NR¹⁵-, e incluso más preferiblemente Q representa a -O-, -S-, -NR¹⁵-, -SO-, -SO₂-, -(CH₂)_m-NR¹⁵-, y más preferiblemente Q representa -O-, -NH-, -SO-, -CO-NR¹⁵- o -(CH₂)_m-NR¹⁵-.

45 **[0020]** el sustituyente -Q-R¹⁰ representa preferiblemente a -S-R¹⁰. Más preferiblemente -R¹⁰ en -S-R¹⁰ es seleccionado de -CH₃, -C₂H₅, -C₃H₇, -CH(CH₃)₂, -CH₂F, -CHF₂, -CF₃,



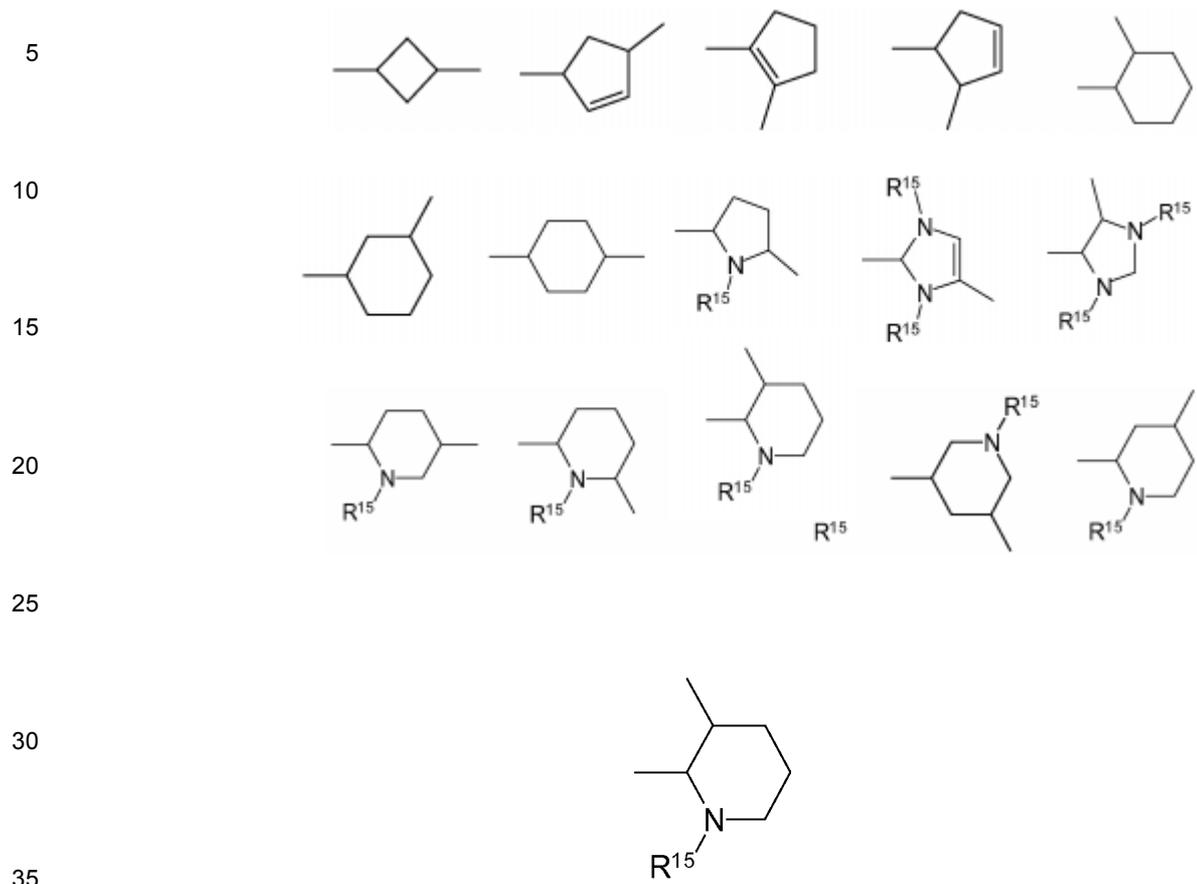
ciclo-C₃H₅, ciclo-C₄H₇, ciclo-C₅H₉, ciclo-C₆H₁₁, ciclo-C₇H₁₃, -C₄H₉, -CH₂-CH(CH₃)₂, -CH(CH₃)-C₂H₅, -C(CH₃)₃, -C₅H₁₁, -CH(CH₃)-C₃H₇, -CH₂-CH(CH₃)-C₂H₅, -CH(CH₃)-CH(CH₃)₂, -C(CH₃)₂-C₂H₅, -CH₂-C(CH₃)₃, -CH(C₂H₅)₂, -C₂H₄-CH(CH₃)₂, -C₆H₁₃, -Ph, -CH₂-Ph, -CH₂-CH₂-Ph, -CH₂-CH=CH₂, -C(CH₃)=CH₂, -C₂H₄-CH=CH₂, o -CH₂-CH=CHCH₃.

60 **[0021]** En una sección de los compuestos de este invento, R² representa a una partícula enlazadora -(CH₂)_a-(Q)_b-(CH₂)_c(G¹)_d-(CH₂)_e-(G²)_f-(CH₂)_g-R⁸ o -(CH₂)_a-(Q)_b-(CH₂)_c-(G¹)_d-(CH₂)_e-(G²)_f-CH₂-R⁹, con R⁸ y R⁹ tal como se define en este documento y Q es definido tal como se presenta en este documento y G¹ y G² representan independientemente entre sí a:

un anillo carbocíclico o heterocíclico bifuncional de 4, 5, 6 o 7 miembros donde el término "bifuncional" se refiere al hecho de que este anillo está dentro de la cadena o cadena de carbono y consecuentemente está enlazada a través de los átomos anulares y es, por lo tanto, un residuo "dililo". Residuos preferidos para Q, G¹ y/o G² y especialmente para G¹ y/o G² son:

65 piperidindiilo, piperazindiilo, pirimidindiilo, morfolindiilo, pirrolidindiilo, pirazolidinilo, y aún más

preferiblemente por lo menos G¹ o G² representan independientemente a una de las siguientes estructuras de enlace, donde las líneas no son grupos metilos e indican los enlaces de unión:



a, c, e, g son independientemente entre sí seleccionados de 0, 1, 2, 3
 b, d, f son seleccionados independientemente entre sí de 0 o 1
 n es un número entero seleccionado de 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7 u 8,
 m es un número entero seleccionado de 0, 1, 2, 3, 4, 5 o 6,
 p es un número entero seleccionado de 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7 u 8;

R³ representa a OH, -NH₂, -F, -Cl, -Br, -I, -CN, -OR¹¹, -CO-O-R¹¹, -NR¹¹-CO-OR¹², -NHR¹¹, -NR¹¹R¹², -CONR¹¹R¹², -O-CO-NR¹¹R¹², -O-CO-OR¹¹, -NR¹¹-CO-NR¹²R¹³, -SO₂NR¹¹R¹², -C(=NR¹¹)-NR¹²R¹³, -C(R¹²)=NR¹¹, -N=CR¹¹R¹², -CR¹¹R¹²R¹³, -CR¹¹=CR¹²R¹³, -C≡CR¹¹, -NR¹¹-C(=NR¹²)-NR¹³R¹⁴, -SR¹¹, -S(=O)R¹¹, -N=S(=O)R¹¹R¹², -NR¹¹-S(=O)R¹², -O-S(=O)R¹¹, -SO₂-R¹¹, -NR¹¹-SO₂-R¹², -O-SO₂-R¹¹, -SO(=NR¹¹)-R¹², -COR¹¹, -O-CO-R¹¹, -NR¹¹-CO-R¹², heterocíclico de 3 miembros, heterocíclico de 4 miembros, heterocíclico de 5 miembros, heterocíclico de 6 miembros, heterocíclico monoinsaturado de 4 miembros, heterocíclico monoinsaturado de 5 miembros, heterocíclico monoinsaturado de 6 miembros, carbocíclico de 3 miembros, carbocíclico de 4 miembros, carbocíclico de 5 miembros, carbocíclico de 6 miembros, arilo de 6 miembros, heteroarilo de 5 miembros, heteroarilo de 6 miembros, y

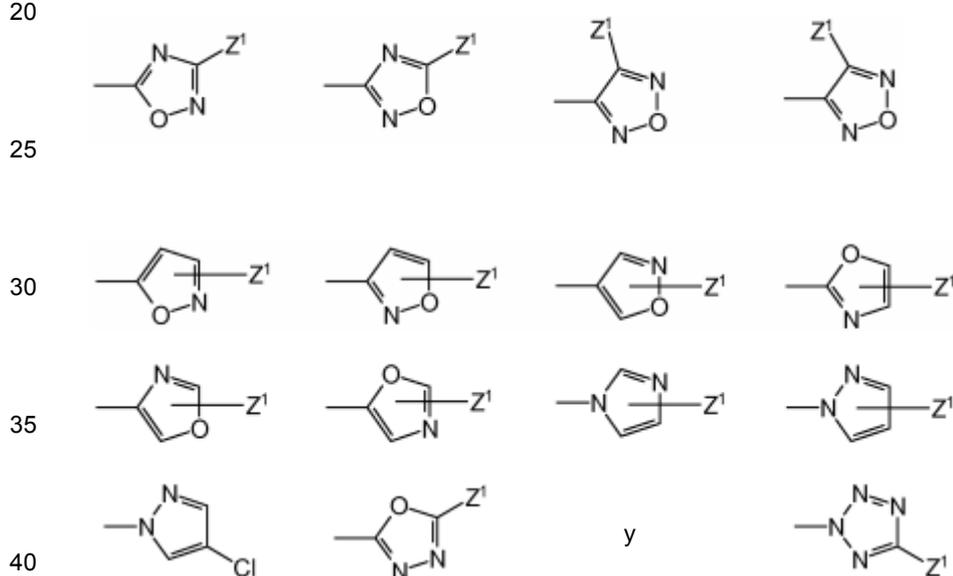
donde todos los sistemas anulares que se acaban de mencionar puede ser sustituidos con 1 a 4 sustituyente seleccionados de Z¹, Z², Z³ y Z⁴, donde Z¹ y Z² si estuviesen adheridos al mismo átomo carbono pueden representar juntos a =O para formar un grupo carbonilo con el átomo carbono al cual Z¹ y Z² están adheridos. Eso significa, que los sistemas anulares que se acaban de mencionar pueden comprender a un grupo carbonilo en el sistema anular, específicamente en donde Z¹ y Z² están adheridos al mismo átomo carbono anular y forman juntos un oxígeno (=O) adicionalmente los 2 sustituyentes adicionales Z³ y Z⁴ que no están definidos juntos como un grupo carbonilo. La misma definición aplica en los casos en los que Z⁵ y Z⁶ o en los casos en que Z⁸ y Z⁹ puedan formar juntos a un grupo carbonilo.

[0022] Preferiblemente el residuo R³ representa independientemente a -OR¹¹, -F, -Cl, piridilo, pirimidinilo, pirazinilo,

5 piridazinilo, triazinilo, imidazolilo, furilo, dihidrofurilo, tetrahidrofurilo, tienilo, dihidrotienilo, tetrahidrotienilo, 1,3-oxazolilo, dihidro-1,3-oxazolilo, 1,3-oxazolidinilo, isoxazolilo, dihidro-isoxazolilo, isoxazolidinilo, pirrolilo, dihidropirrolilo, pirrolidinilo, imidazolilo, dihidroimidazolilo, imidazolidinilo, triazolilo, dihidrotriazolilo, triazolidinilo, pirazolilo, dihidropirazolilo, pirazolidinilo, oxadiazolilo, dihidrooxadiazolilo, oxadiazolidinilo, tiadiazolilo, dihidrotiadiazolilo, tiadiazolidinilo, 1,3-tiazolilo, dihidro-1,3-tiazolilo, 1,3-tiazolidinilo, isotiazolilo, dihidroisotiazolilo, isotiazolidinilo, tetrazolilo, dihidrotetrazolilo, tetrazolidinilo, aziridinilo, azirenilo, oxiranilo, tiiranilo, azetidino, oxetanilo, tietanilo, ciclopentanono, ciclohexanonilo, pirrolidinono, piperidinono, piperidinilo, 1-oxid-tiopiranilo, 1,1-dioxid-tiopiranilo, dihidro-1-oxid-tiopiranilo, dihidro-1,1-dioxid-tiopiranilo, tetrahidro-1-oxid-tiopiranilo, tetrahidro-1,1-dioxid-tiopiranilo, morfolinilo, tiomorfolinilo, 1,2-dioxanilo, 1,3-dioxanilo, 1,4-dioxanilo, 1,2-dioxolanilo, 1,3-dioxolanilo, 1,4-dioxolanilo, piperazinilo, 2-oxoazetidino, 2-oxo-pirrolidinilo, 2-oxo-piperidinilo, 2-oxo-oxazolidinilo, 2-oxo-imidazolidinilo, 2-oxo-1,3-oxazinano, 2-oxotetrahidropirimidinilo, donde los sistemas anulares ya mencionados pueden ser sustituidos con 1 a 4 sustituyente seleccionados de Z¹, Z², Z³ y Z⁴. Más preferiblemente los sistemas anulares ya mencionados pueden ser sustituidos con 1 a 3 sustituyente seleccionados de Z¹, Z² y Z³ y más preferiblemente los sistemas anulares ya mencionados pueden ser sustituidos con 1 o 2 sustituyente seleccionados de Z¹ y Z².

[0023]OR¹¹ es seleccionada preferiblemente de -OCH₃, -OC₂H₅, y, -OCF₃,

[0024] Sustituyentes preferidos adicionales de R³ son los siguientes residuos heteroaromáticos de nitrógeno:



45 [0025] Además, también es posible que los sustituyentes R¹¹ y R¹² no sean sustituyentes individuales y que R¹¹ junto con R¹² puedan formar a un anillo carbocíclico o heterocíclico, preferiblemente un anillo de 4, 5 o 6 miembros, más preferiblemente un anillo heterocíclico de 5 o 6 miembros, y aquel anillo de 4, 5 o 6 miembros puede ser saturado o insaturado y puede ser sustituido con 1 a 8 sustituyente seleccionados de Z⁸, Z⁹, Z¹⁰, Z¹¹, Z¹², Z¹³, Z¹⁴ y Z¹⁵, donde Z⁸ y Z⁹ si estuviesen adheridos al mismo átomo carbono pueden representar en conjunto a =O para formar un grupo carbonilo con el átomo carbono al cual Z⁸ y Z⁹ están adheridos. Eso significa, que los sistemas anulares que se acaban de mencionar pueden comprender a un grupo carbonilo en el sistema anular, específicamente en los casos en los cuales Z⁸ y Z⁹ están adheridos al mismo átomo carbono anular y forman en conjunto a un oxígeno (=O) adicionalmente a los 6 sustituyentes adicionales Z¹⁰, Z¹¹, Z¹², Z¹³, Z¹⁴ y Z¹⁵ que no están definidos en conjunto con un grupo carbonilo.

55 [0026] Especialmente en una sección preferida, donde los sustituyentes R¹¹ y R¹² están adheridos a diferentes átomos y R³ representa uno de los residuos -C(R¹²)=NR¹¹, -CR¹¹=CR¹²R¹³, -NR¹¹-S(=O)R¹², -NR¹¹-SO₂-R¹², -SO(=NR¹¹)-R¹², o -NR¹¹-CO-R¹² los sustituyentes R¹¹ y R¹² pueden ser unidos entre sí y representar a uno de los siguientes fragmentos anulares:

60

65

-CZ⁸Z⁹-CZ¹⁰Z¹¹-CZ¹²Z¹³, -CZ⁸-CZ⁹-CZ¹⁰-CZ¹¹, -CZ⁸Z⁹-CZ¹⁰Z¹¹-CZ¹²Z¹³-CZ¹⁴Z¹⁵, -CZ⁸Z⁹-CZ¹⁰-CZ¹¹, -CZ⁸-CZ⁹-CZ¹⁰Z¹¹, -CZ⁸Z⁹-CZ¹⁰Z¹¹-CZ¹²=CZ¹³, -CZ⁸Z⁹-CZ¹⁰=CZ¹¹-CZ¹²Z¹³, -CZ⁸=CZ⁹-CZ¹⁰Z¹¹-CZ¹²Z¹³, -CZ⁸Z⁹-O-CZ¹⁰Z¹¹, -CZ⁸Z⁹-CZ¹⁰Z¹¹-O-CZ¹²Z¹³, -CZ⁸Z⁹-O-CZ¹⁰Z¹¹-CZ¹²Z¹³, -CZ⁸=CZ⁹-O-CZ¹⁰Z¹¹, -CZ⁸Z⁹-O-CZ¹⁰=CZ¹¹, -O-CZ⁸Z⁹-CZ¹⁰Z¹¹, -CZ⁸Z⁹-CZ¹⁰Z¹¹-O-, -O-CZ⁸=CZ⁹, -CZ⁸=CZ⁹-O-, -O-CZ⁸Z⁹-CZ¹⁰Z¹¹-CZ¹²Z¹³, -CZ⁸Z⁹-CZ¹⁰Z¹¹-CZ¹²Z¹³-O-, -O-CZ⁸=CZ⁹-CZ¹⁰Z¹¹, -O-CZ⁸Z⁹-CZ¹⁰=CZ¹¹, -CZ⁸Z⁹-CZ¹⁰-CZ¹¹-O-, -CZ⁸-CZ⁹-CZ¹⁰Z¹¹-O-, -CO-CZ⁸Z⁹-CZ¹⁰Z¹¹, -CZ⁸Z⁹-CO-CZ¹⁰Z¹¹, -CZ⁸Z⁹-CZ¹⁰Z¹¹-CO-, -CO-CZ⁸=CZ⁹, -CZ⁸=CZ⁹-CO-, -CO-CZ⁸Z⁹-CZ¹⁰Z¹¹-CZ¹²Z¹³, -CZ⁸Z⁹-CO-CZ¹⁰Z¹¹-CZ¹²Z¹³, -CZ⁸Z⁹-CZ¹⁰Z¹¹-CO-CZ¹²Z¹³, -CZ⁸Z⁹-CZ¹⁰Z¹¹-CZ¹²Z¹³-CO-, -CO-CZ⁸-CZ⁹-CZ¹⁰Z¹¹, -CZ⁸Z⁹-CO-CZ¹⁰-CZ¹¹, -CZ⁸-CZ⁹-CO-CZ¹⁰Z¹¹, -CZ⁸-CZ⁹-CZ¹⁰Z¹¹-CO-, -CO-O-CZ⁸Z⁹, -CZ⁸Z⁹-CO-O-, -CO-O-CZ⁸Z⁹-CZ¹⁰Z¹¹, -CZ⁸Z⁹-CO-O-CZ¹⁰Z¹¹, -CZ⁸Z⁹-CZ¹⁰Z¹¹-CO-O-, -CO-O-CZ⁸=CZ⁹, -CZ⁸=CZ⁹-CO-O-, -O-CO-CZ⁸Z⁹, -CZ⁸Z⁹-O-CO-, -O-CO-CZ⁸Z⁹-CZ¹⁰Z¹¹, -CZ⁸Z⁹-O-CO-CZ¹⁰Z¹¹, -CZ⁸Z⁹-CZ¹⁰Z¹¹-O-CO-, -O-CO-CZ⁸=CZ⁹, -CZ⁸=CZ⁹-O-CO-, -CO-NR¹⁴-CZ⁹Z¹⁰, -CO-CZ⁸Z⁹-NR¹⁴, -CO-N=CZ⁸, -CO-CZ⁸=N-, -CO-NZ⁸-CZ⁹Z¹⁰-CZ¹¹Z¹², -COCZ⁸Z⁹-NR¹⁴-CZ¹¹Z¹² -CO-CZ⁸Z⁹-CZ¹⁰Z¹¹-NR¹⁴, -CO-NR¹⁴-CZ⁹=CZ¹⁰, -CO-CZ⁸=CZ⁹-NR¹⁴, -CO-N=CZ⁸-CZ⁹Z¹⁰, -CO-CZ⁸=N-CZ⁹Z¹⁰, -CO-CZ⁸Z⁹-N=CZ¹⁰, -CO-CZ⁸Z⁹-CZ¹⁰=N-, NR¹⁴-CO-CZ⁹Z¹⁰, -NR¹⁴-CZ⁹Z¹⁰-CO-, -N=CZ⁸-CO-, -NR¹⁴-CO-CZ⁹Z¹⁰-CZ¹¹Z¹², -NR¹⁴-CZ⁹Z¹⁰-CO-CZ¹¹Z¹², -NR¹⁴-CZ⁹Z¹⁰-CZ¹¹Z¹²-CO-, -NR¹⁴-CO-CZ⁹-CZ¹⁰, -NR¹⁴-CZ⁹-CZ¹⁰-CO-, -N=CZ⁸-CO-CZ⁹Z¹⁰, -NR¹⁴-CO-O-CZ⁹Z¹⁰, -NR¹⁴-CZ⁹Z¹⁰-CO-O-, -CO-O-NR¹⁴-CZ⁹Z¹⁰, -N=CZ⁸-CO-O-, -CO-O-N=CZ⁸, -NR¹⁴-O-CO-CZ⁹Z¹⁰, -NR¹⁴-CZ⁹Z¹⁰-O-CO-, -O-CO-NR¹⁴-CZ⁹Z¹⁰, -NR¹⁴-O-CZ⁹Z¹⁰-CO-, -N=CZ⁸-O-CO-, -O-CO-N=CZ⁸, -NR¹⁴-CZ⁹Z¹⁰-CZ¹¹Z¹², -CZ⁸Z⁹-NR¹⁴-CZ¹¹Z¹², -CZ⁸Z⁹-CZ¹⁰Z¹¹-NR¹⁴, -NR¹⁴-CZ⁹-CZ¹⁰, -CZ⁸-CZ⁹-NR¹⁴, -N=CZ⁸-CZ⁹Z¹⁰, -CZ⁸Z⁹-N=CZ¹⁰, -CZ⁸Z⁹-CZ¹⁰=N-, -NR¹⁴-CZ⁹=CZ¹⁰, -CZ⁸-CZ⁹-NR¹⁴, -NR¹⁴-CZ⁹Z¹⁰-CZ¹¹Z¹²-CZ¹³Z¹⁴, -CZ⁸Z⁹-NR¹⁴-CZ¹¹Z¹²-CZ¹³Z¹⁴, -CZ⁸Z⁹-CZ¹⁰Z¹¹-NR¹⁴-CZ¹³Z¹⁴, -CZ⁸Z⁹-CZ¹⁰Z¹¹-CZ¹²Z¹³-NR¹⁴, -NR¹⁴-CZ⁹-CZ¹⁰-CZ¹¹Z¹², -CZ⁸Z⁹-NR¹⁴-CZ¹¹-CZ¹², -CZ⁸-CZ⁹-NR¹⁴-CZ¹¹Z¹², -CZ⁸=CZ⁹-CZ¹⁰Z¹¹-NR¹⁴, -N=CZ⁸-CZ⁹Z¹⁰-CZ¹¹Z¹², -CZ⁸Z⁹-N=CZ¹⁰-CZ¹¹Z¹², -CZ⁸Z⁹-CZ¹⁰Z¹¹-N=CZ¹², -CZ⁸Z⁹-CZ¹⁰Z¹¹-CZ¹²=N-, -CZ⁸=N-CZ⁹=CZ¹⁰, -CZ⁸-CZ⁹-N=CZ¹⁰, -CZ⁸=CZ⁹-CZ¹⁰=N-, -NR¹³-CO-NR¹⁴, -NR¹³-CO-NR¹⁴-CZ¹⁰Z¹¹, -CZ⁸Z⁹-NR¹³-CO-NR¹⁴, -NR¹⁴-CO-N=CZ⁹, -CZ⁸=N-CO-NR¹⁴, -NR¹³-CZ⁹Z¹⁰-CO-NR¹⁴, -NR¹³-CO-CZ⁹Z¹⁰-NR¹⁴, -N=CZ⁸-CO-NR¹⁴, -O-CO-NR¹⁴, -CO-O-NR¹⁴, -NR¹⁴-O-CO-, -CO-NR¹⁴-O-, -O-CO-NR¹⁴-CZ⁹Z¹⁰, -O-CO-CZ⁸Z⁹-NR¹⁴, -CO-O-NR¹⁴-CZ⁹Z¹⁰, -CO-O-CZ⁸Z⁹-NR¹⁴, -CZ⁸Z⁹-NR¹⁴-O-CO-, -NH-C(=NR¹³)-NR¹⁴, o -O-CO-N=CZ⁸.

[0027] También en otra sección preferida, donde los sustituyentes R¹¹ y R¹² están adheridos a átomos diferentes y R³ representa a uno de los sustituyentes -NR¹¹-CO-OR¹², -NR¹¹-CO-NR¹²R¹³, -C(=NR¹¹)-NR¹²R¹³ o -NR¹¹-C(=NR¹²)-NR¹³R¹⁴, R¹¹ y R¹² pueden ser unidos entre sí y representar a uno de los siguientes fragmentos anulares:

-CZ⁸Z⁹-CZ¹⁰Z¹¹-CZ¹²Z¹³, -CZ⁸Z⁹-CZ¹⁰-CZ¹¹, -CZ⁸=CZ⁹-CZ¹⁰Z¹¹, -CZ⁸Z⁹-CZ¹⁰Z¹¹, -CZ⁸-CZ⁹, -CZ⁸Z⁹-O-CZ¹⁰Z¹¹, -O-CZ⁸Z⁹-CZ¹⁰Z¹¹, -CZ⁸Z⁹-CZ¹⁰Z¹¹-O-, -O-CZ⁸=CZ⁹, -CZ⁸=CZ⁹-O-, -O-CZ⁸Z⁹-CZ¹⁰Z¹¹-O-, -CO-CZ⁸Z⁹-CZ¹⁰Z¹¹, -CZ⁸Z⁹-CO-CZ¹⁰Z¹¹, -CZ⁸Z⁹-CZ¹⁰Z¹¹-CO-, -CO-CZ⁸=CZ⁹, -CZ⁸=CZ⁹-CO-, -CO-CZ⁸Z⁹, -CZ⁸Z⁹-CO-, -CO-O-CZ⁸Z⁹, -CZ⁸Z⁹-CO-O-, -CO-O-, -O-CO-CZ⁸Z⁹, -CZ⁸Z⁹-O-CO-, -O-CO-, -CO-NR¹⁴-CZ⁹Z¹⁰, -CO-CZ⁸Z⁹-NR¹⁴, -CO-N=CZ⁸, -CO-CZ⁸=N-, -CO-NR¹⁴, -NR¹⁴-CO-CZ⁹Z¹⁰, -NR¹⁴-CZ⁹Z¹⁰-CO-, -N=CZ⁸-CO-, -NR¹⁴-CO-, -NR¹⁴-CZ⁹Z¹⁰-CZ¹¹Z¹², -CZ⁸Z⁹-NR¹⁴-CZ¹¹Z¹², -CZ⁸Z⁹-CZ¹⁰Z¹¹-NR¹⁴, -NR¹⁴-CZ⁹=CZ¹⁰, -CZ⁸=CZ⁹-NR¹⁴, -N=CZ⁸-CZ⁹Z¹⁰, -CZ⁸Z⁹-N=CZ¹⁰, -CZ⁸Z⁹-CZ¹⁰=N-, -NR¹⁴-CZ⁹=CZ¹⁰, -CZ⁸-CZ⁹-NR¹⁴, -NR¹⁴-CZ⁹Z¹⁰ -CZ⁸Z⁹-NR¹⁴, -N=CZ⁸, -N=CZ⁸, -NR¹⁴-CO-NR¹⁴, -O-CO-NR¹⁴, -NR¹⁴-CO-O-, o -NH-C(=NR¹⁴)-NR¹⁴.

[0028] Especialmente en una sección preferida, donde los sustituyentes R¹¹ y R¹² están adheridos al mismo átomo, y donde R³ representa a uno de los residuos -NR¹¹R¹², -CONR¹¹R¹², -O-CO-NR¹¹R¹², -SO₂NR¹¹R¹², -N=CR¹¹R¹², -N=S(O)R¹¹R¹², -CR¹¹R¹²R¹³, los sustituyentes R¹¹ y R¹² pueden ser unidos entre sí y representar a uno de los siguientes fragmentos anulares:

-CZ⁸Z⁹-CZ¹⁰Z¹¹-CZ¹²Z¹³, -CZ⁸-CZ⁹-CZ¹⁰=CZ¹¹, -CZ⁸Z⁹-CZ¹⁰Z¹¹-CZ¹²Z¹³-CZ¹⁴Z¹⁵, -CZ⁸-Z⁹-CZ¹⁰=CZ¹¹, -CZ⁸-CZ⁹-CZ¹⁰Z¹¹, -CZ⁸Z⁹-CZ¹⁰-Z¹¹-CZ¹²=CZ¹³, -CZ⁸Z⁹-CZ¹⁰=CZ¹¹-CZ¹²Z¹³, -CZ⁸=CZ⁹-CZ¹⁰Z¹¹-CZ¹²Z¹³, -CZ⁸Z⁹-O-CZ¹⁰Z¹¹, -CZ⁸Z⁹-CZ¹⁰Z¹¹-O-CZ¹²Z¹³, -CZ⁸Z⁹-O-CZ¹⁰Z¹¹-CZ¹²Z¹³, -CZ⁸=CZ⁹-O-CZ¹⁰Z¹¹, -CZ⁸Z⁹-O-CZ¹⁰=CZ¹¹, -O-CZ⁸Z⁹-CZ¹⁰Z¹¹, -CZ⁸Z⁹-CZ¹⁰Z¹¹-O-, -O-CZ⁸=CZ⁹, -CZ⁸=CZ⁹-O-, -O-CZ⁸Z⁹-CZ¹⁰Z¹¹-CZ¹²Z¹³, -CZ⁸Z⁹-CZ¹⁰Z¹¹-CZ¹²Z¹³-O-, -O-CZ⁸=CZ⁹-CZ¹⁰Z¹¹, -O-CZ⁸Z⁹-CZ¹⁰=CZ¹¹, -CZ⁸Z⁹-CZ¹⁰=CZ¹¹-O-, -CZ⁸=CZ⁹-CZ¹⁰Z¹¹-O-, -CO-CZ⁸Z⁹-CZ¹⁰Z¹¹, -CZ⁸Z⁹-CO-CZ¹⁰Z¹¹, -CZ⁸Z⁹-CZ¹⁰Z¹¹-CO-, -CO-CZ⁸=CZ⁹, -CZ⁸=CZ⁹-CO-, -CO-CZ⁸Z⁹-CZ¹⁰Z¹¹-CZ¹²Z¹³, -CZ⁸Z⁹-CO-CZ¹⁰Z¹¹-CZ¹²Z¹³, -CZ⁸Z⁹-CZ¹⁰Z¹¹-CO-CZ¹²Z¹³, -CZ⁸Z⁹-CZ¹⁰Z¹¹-CZ¹²Z¹³-CO-, -CO-CZ⁸-CZ⁹-CZ¹⁰Z¹¹, -CZ⁸Z⁹-CO-CZ¹⁰-CZ¹¹, -CZ⁸-CZ⁹-CO-CZ¹⁰Z¹¹, -CZ⁸-CZ⁹-CZ¹⁰Z¹¹-CO-, -CZ⁸Z⁹-CZ¹⁰=CZ¹¹-CO-, -CO-O-CZ⁸Z⁹, -CZ⁸Z⁹-CO-O-, -CO-O-CZ⁸Z⁹-CZ¹⁰Z¹¹, -CZ⁸Z⁹-CO-O-CZ¹⁰Z¹¹, -CZ⁸Z⁹-CZ¹⁰Z¹¹-CO-O-, -CO-O-CZ⁸=CZ⁹, -CZ⁸=CZ⁹-CO-O-, -O-CO-CZ⁸Z⁹, -CZ⁸Z⁹-O-CO-, -O-CO-CZ⁸Z⁹-CZ¹⁰Z¹¹, -CZ⁸Z⁹-O-CO-CZ¹⁰Z¹¹, -CZ⁸Z⁹-CZ¹⁰Z¹¹-O-CO-, -O-CO-CZ⁸=CZ⁹, -CZ⁸=CZ⁹-O-CO-, -CO-NR¹⁴-CZ⁹Z¹⁰, -CO-CZ⁸Z⁹-NR¹⁴, -CO-N=CZ⁸, -CO-CZ⁸=N-, -CO-NZ⁸-CZ⁹Z¹⁰-CZ¹¹Z¹², -CO-CZ⁸Z⁹-NR¹⁴-CZ¹¹Z¹², -CO-CZ⁸Z⁹-CZ¹⁰Z¹¹-NR¹⁴, -CO-NR¹⁴-CZ⁹=CZ¹⁰, -CO-CZ⁸=CZ⁹-NR¹⁴, -CO-N=CZ⁸-CZ⁹Z¹⁰, -CO-CZ⁸=N-CZ⁹Z¹⁰, -CO-CZ⁸Z⁹-N=CZ¹⁰, -CO-CZ⁸Z⁹-CZ¹⁰=N-, NR¹⁴-CO-CZ⁸Z¹⁰, -NR¹⁴-CZ⁹Z¹⁰-CO-, -N=CZ⁸-CO-, -NR¹⁴-CO-CZ⁹Z¹⁰-CZ¹¹Z¹², -NR¹⁴-CZ⁹Z¹⁰-CO-CZ¹¹Z¹²,

5
10
15
20
25
30
35
40
45
50
55
60
65

-NR¹⁴-CZ⁹Z¹⁰-CZ¹¹Z¹²-CO-, -NR¹⁴-CO-CZ⁹=CZ¹⁰-, -NR¹⁴-CZ⁹=CZ¹⁰-CO-, -N=CZ⁸-CO-CZ⁹Z¹⁰-,
-N=CZ⁸-CZ¹⁰Z¹¹-CO-, -NR¹⁴-CO-O-CZ⁹Z¹⁰-, -NR¹⁴-CZ⁹Z¹⁰-CO-O-, -CO-O-NR¹⁴-CZ⁹Z¹⁰-, -N=CZ⁸-CO-O-, -CO-
O-N=CZ⁸-, -NR¹⁴-O-CO-CZ⁹Z¹⁰-, -NR¹⁴-CZ⁹Z¹⁰-O-CO-, -O-CO-NR¹⁴-CZ⁹Z¹⁰-, -NR¹⁴-O-CZ⁹Z¹⁰-CO-, -N=CZ⁸-O-
CO-, -O-CO-N=CZ⁸-, -NR¹⁴-CZ⁹Z¹⁰-CZ¹¹Z¹²-, -CZ⁸Z⁹-NR¹⁴-CZ¹¹Z¹²-, -CZ⁸Z⁹-CZ¹⁰Z¹¹-NR¹⁴-, -NR¹⁴-CZ⁹-CZ¹⁰-,
-CZ⁸=CZ⁹-NR¹⁴-, -N=CZ⁸-CZ⁹Z¹⁰-, -CZ⁸Z⁹-N=CZ¹⁰-, -CZ⁸Z⁹-CZ¹⁰=N-, -NR¹⁴-CZ⁹=CZ¹⁰-, -CZ⁸=CZ⁹-NR¹⁴-,
-NR¹⁴-CZ⁹Z¹⁰-CZ¹¹Z¹²-CZ¹³Z¹⁴-, -CZ⁸Z⁹-NR¹⁴-CZ¹¹Z¹²-CZ¹³Z¹⁴-, -CZ⁸Z⁹-CZ¹⁰Z¹¹-NR¹⁴-CZ¹³Z¹⁴-,
-CZ⁸Z⁹-CZ¹⁰Z¹¹-CZ¹²Z¹³-NR¹⁴-, -NR¹⁴-CZ⁹=CZ¹⁰-CZ¹¹Z¹²-, -CZ⁸Z⁹-NR¹⁴-CZ¹¹=CZ¹¹=CZ¹²-,
-CZ⁸-CZ⁹-NR¹⁴-CZ¹¹Z¹²-, -CZ⁸=CZ⁹-CZ¹⁰Z¹¹-NR¹⁴-, -CZ⁸Z⁹-CZ¹⁰=CZ¹¹Z¹²-NR¹⁴-, -N=CZ⁸-CZ⁹Z¹⁰-CZ¹¹Z¹²-,
-CZ⁸Z⁹-N=CZ¹⁰-CZ¹¹Z¹²-, -CZ⁸Z⁹-CZ¹⁰Z¹¹-N=CZ¹²-, -CZ⁸Z⁹-CZ¹⁰Z¹¹-CZ¹²=N-, -CZ⁸=N-CZ⁹=CZ¹⁰-,
-CZ⁸=CZ⁹-N=CZ¹⁰-, -CZ⁸=CZ⁹-CZ¹⁰=N-, -NR¹³-CO-NR¹⁴-, -NR¹³-CO-NR¹⁴-CZ¹⁰Z¹¹-, -CZ⁸Z⁹-NR¹³-CO-NR¹⁴-,
-NR¹⁴-CO-N=CZ⁹-, -CZ⁸=N-CO-NR¹⁴-, -NR¹³-CZ⁹Z¹⁰-CO-NR¹⁴-, -NR¹³-CO-CZ⁹Z¹⁰-NR¹⁴-, -N=CZ⁸-CO-NR¹⁴-,
-O-CO-NR¹⁴-, -CO-O-NR¹⁴-, -NR¹⁴-O-CO-, -NR¹⁴-CO-O-, -CO-NR¹⁴-O-, -O-CO-NR¹⁴-CZ⁹Z¹⁰-, -O-CO-
CZ⁸Z⁹-NR¹⁴-, -CO-O-NR¹⁴-CZ⁹Z¹⁰-, -CO-O-CZ⁸Z⁹-NR¹⁴-, -CZ⁸Z⁹-NR¹⁴-O-CO-, -CZ⁸Z⁹-NR¹⁴-CO-O-, -NH-
C(=NR¹³)-NR¹⁴-, -O-CO-N=CZ⁸-, -CH₂-CZ⁸Z⁹-CZ¹⁰Z¹¹-CZ¹²Z¹³-, -CH₂-CZ⁸=CZ⁹-CZ¹⁰=CZ¹¹-,
-CH₂-CZ⁸Z⁹-CZ¹⁰Z¹¹-CZ¹²Z¹³-CZ¹⁴Z¹⁵-, -CH₂-CZ⁸Z⁹-CZ¹⁰=CZ¹¹-, -CH₂-CZ⁸=CZ⁹-CZ¹⁰Z¹¹-,
-CH₂-CZ⁸Z⁹-CZ¹⁰Z¹¹-CZ¹²=CZ¹³-, -CH₂-CZ⁸Z⁹-CZ¹⁰=CZ¹¹-CZ¹²Z¹³-, -CH₂-CZ⁸=CZ⁹-CZ¹⁰Z¹¹-CZ¹²Z¹³-,
-CH₂-CZ⁸Z⁹-O-CZ¹⁰Z¹¹-, -CH₂-CZ⁸Z⁹-CZ¹⁰Z¹¹-O-CZ¹²Z¹³-, -CH₂-CZ⁸Z⁹-O-CZ¹⁰Z¹¹-CZ¹²Z¹³-, -CH₂-CZ⁸=CZ⁹-O-
CZ¹⁰Z¹¹-, -CH₂-CZ⁸Z⁹-O-CZ¹⁰=CZ¹¹-, -CH₂-O-CZ⁸Z⁹-CZ¹⁰Z¹¹-, -CH₂-CZ⁸Z⁹-CZ¹⁰Z¹¹-O-, -CH₂-O-CZ⁸=CZ⁹-,
-CH₂-CZ⁸=CZ⁹-O-, -CH₂-O-CZ⁸Z⁹-CZ¹⁰Z¹¹-CZ¹²Z¹³-, -CH₂-CZ⁸Z⁹-CZ¹⁰-Z¹¹-CZ¹²Z¹³-O-, -CH₂-O-
CZ⁸=CZ⁹-CZ¹⁰Z¹¹-, -CH₂-O-CZ⁸Z⁹-CZ¹⁰-CZ¹¹-, -CH₂-CZ⁸Z⁹-CZ¹⁰=CZ¹¹-O-, -CH₂-CZ⁸-CZ⁹-CZ¹⁰Z¹¹-O-, -CH₂-CO-
CZ⁸Z⁹-CZ¹⁰Z¹¹-, -CH₂-CZ⁸Z⁹-CO-CZ¹⁰Z¹¹-, -CH₂-CZ⁸Z⁹-CZ¹⁰Z¹¹-CO-, -CH₂-CO-CZ⁸=CZ⁹-, -CH₂-CZ⁸=CZ⁹-CO-,
-CH₂-CO-CZ⁸Z⁹-CZ¹⁰Z¹¹-CZ¹²Z¹³-, -CH₂-CZ⁸Z⁹-CO-CZ¹⁰Z¹¹-CZ¹²Z¹³-, -CH₂-CZ⁸Z⁹-CZ¹⁰Z¹¹-CO-CZ¹²Z¹³-,
-CH₂-CZ⁸Z⁹-CZ¹⁰Z¹¹-CZ¹²Z¹³-CO-, -CH₂-CO-CZ⁸=CZ⁹-CZ¹⁰Z¹¹-, -CH₂-CZ⁸Z⁹-CO-CZ¹⁰=CZ¹¹-,
-CH₂-CZ⁸=CZ⁹-CO-CZ¹⁰Z¹¹-, -CH₂-CZ⁸=CZ⁹-CZ¹⁰Z¹¹-CO-, -CH₂-CZ⁸Z⁹-CZ¹⁰=CZ¹¹-CO-, -CH₂-CO-O-CZ⁸Z⁹-,
-CH₂-CZ⁸Z⁹-CO-O-, -CH₂-CO-O-CZ⁸Z⁹-CZ¹⁰Z¹¹-, -CH₂-CZ⁸Z⁹-CO-O-CZ¹⁰Z¹¹-, -CH₂-CZ⁸Z⁹-CZ¹⁰Z¹¹-CO-O-,
-CH₂-CO-O-CZ⁸=CZ⁹-, -CH₂-CZ⁸=CZ⁹-CO-O-, -CH₂O-CO-CZ⁸Z⁹-, -CH₂-CZ⁸Z⁹-O-CO-, -CH₂-CO-
CZ⁸Z⁹-CZ¹⁰Z¹¹-, -CH₂-CZ⁸Z⁹-O-CO-CZ¹⁰Z¹¹-, -CH₂-CO-N=CZ⁸-, -CH₂-CZ⁸Z⁹-CZ¹⁰Z¹¹-O-CO-CH₂-O-CO-
CZ⁸=CZ⁹-, -CH₂-CZ⁸=CZ⁹-O-CO-, -CH₂CO-NR¹⁴-CZ⁹Z¹⁰-, -CH₂CO-CZ⁸Z⁹-NR¹⁴-, -CH₂-CO-CZ⁸=N-, -CH₂-CO-
NZ⁸-CZ⁹Z¹⁰-CZ¹¹Z¹²-, -CH₂-CO-CZ⁸Z⁹-NR¹⁴-CZ¹¹Z¹²-, -CH₂-CO-CZ⁸Z⁹-CZ¹⁰Z¹¹-NR¹⁴-, -CH₂-CO-
NR¹⁴-CZ⁹-CZ¹⁰-, -CH₂-NR¹⁴-CO-CZ⁹=CZ¹⁰-, -CH₂-NR¹⁴-CZ⁹=CZ¹⁰-CO-, -CH₂-CO-CZ⁸=CZ⁹-NR¹⁴-, -CH₂-CO-
N=CZ⁸-CZ⁹Z¹⁰-, -CH₂-CO-CZ⁸=N-CZ⁹Z¹⁰-, -CH₂CO-CZ⁸Z⁹-N=CZ¹⁰-, -CH₂-CO-CZ⁸Z⁹-CZ¹⁰=N-, -CH₂-NR¹⁴-CO-
CZ⁹Z¹⁰-, -CH₂-NR¹⁴-CZ⁹Z¹⁰-CO-, -CH₂N=CZ⁸-CO-CH₂-NR¹⁴-CO-CZ⁹Z¹⁰-CZ¹¹Z¹²-, -CH₂-NR¹⁴-CZ⁹Z¹⁰-CO-
CZ¹¹Z¹²-, -CH₂-NR¹⁴-CZ⁹Z¹⁰-CZ¹¹Z¹²-CO-, -CH₂-N=CZ⁸-CO-CZ⁹Z¹⁰-, -CH₂N=CZ⁸-CZ¹⁰Z¹¹-CO-, -CH₂-NR¹⁴-CO-
O-CZ⁹Z¹⁰-, -CH₂-NR¹⁴-CZ⁹Z¹⁰-CO-O-, -CH₂-CO-O-NR¹⁴-CZ⁹Z¹⁰-, -CH₂N=CZ⁸-CO-O-, -CH₂-CO-O-N=CZ⁸-,
-CH₂-NR¹⁴-O-CO-CZ⁹Z¹⁰-, -CH₂-NR¹⁴-CZ⁹Z¹⁰-O-CO-, -CH₂O-CO-NR¹⁴-CZ⁹Z¹⁰-, -CH₂-NR¹⁴-O-CZ⁹Z¹⁰-CO-,
-CH₂-N=CZ⁸-O-CO-, -CH₂-O-CO-N=CZ⁸-, -CH₂-NR¹⁴-CZ⁹Z¹⁰-CZ¹¹Z¹²-, -CH₂-CZ⁸Z⁹-NR¹⁴-CZ¹¹Z¹²-,
-CH₂-CZ⁸Z⁹-CZ¹⁰Z¹¹-NR¹⁴-, -CH₂-NR¹⁴-CZ⁹=CZ¹⁰-, -CH₂-CZ⁸=CZ⁹-NR¹⁴-, -CH₂-N=CZ⁸-CZ⁹Z¹⁰-,
-CH₂-CZ⁸Z⁹-N=CZ¹⁰-, -CH₂-CZ⁸Z⁹-CZ¹⁰=N-, -CH₂-NR¹⁴-CZ⁹=CZ¹⁰-, -CH₂-CZ⁸=CZ⁹-NR¹⁴-,
-CH₂-NR¹⁴-CZ⁹Z¹⁰-CZ¹¹Z¹²-CZ¹³Z¹⁴-, -CH₂-CZ⁸Z⁹-NR¹⁴-CZ¹¹Z¹²-CZ¹³Z¹⁴-,
-CH₂-CZ⁸Z⁹-CZ¹⁰Z¹¹-NR¹⁴-CZ¹³Z¹⁴-, -CH₂-CZ⁸Z⁹-CZ¹⁰Z¹¹-CZ¹²Z¹³-NR¹⁴-, -CH₂-NR¹⁴-CZ⁹=CZ¹⁰-CZ¹¹Z¹²-,
-CH₂-CZ⁸Z⁹-NR¹⁴-CZ¹¹=CZ¹²-, -CH₂-CZ⁸=CZ⁹-NR¹⁴-CZ¹¹Z¹²-, -CH₂-CZ⁸=CZ⁹-CZ¹⁰Z¹¹-NR¹⁴-,
-CH₂-CZ⁸Z⁹-CZ¹⁰-CZ¹¹Z¹²-NR¹⁴-, -CH₂-N=CZ⁸-CZ⁹Z¹⁰-CZ¹¹Z¹²-, -CH₂-CZ⁸Z⁹-N=CZ¹⁰-CZ¹¹Z¹²-,
-CH₂-N=CZ⁸-CO-NR¹⁴-, -CH₂-CZ⁸Z⁹-CZ¹⁰Z¹¹-N=CZ¹²-CH₂-CZ⁸Z⁹-CZ¹⁰Z¹¹-CZ¹²=N-, -CH₂-CZ⁸=N-CZ⁹=CZ¹⁰-,
-CH₂-CZ⁸=CZ⁹-N=CZ¹⁰-, -CH₂-CZ⁸=CZ⁹-CZ¹⁰=N-, -CH₂-NR¹³-CO-NR¹⁴-, -CH₂-NR¹³-CO-NR¹⁴-CZ¹⁰Z¹¹-,
-CH₂-CZ⁸Z⁹-NR¹³-CO-NR¹⁴-, -CH₂-NR¹⁴-CO-N=CZ⁹-, -CH₂-CZ⁸=N-CO-NR¹⁴-, -CH₂-NR¹³-CZ⁹Z¹⁰-CO-NR¹⁴-,
-CH₂-O-CO-NR¹⁴-, -CH₂-NR¹³-CO-CZ⁹Z¹⁰-NR¹⁴-, -CH₂-CO-O-NR¹⁴-, -CH₂-NR¹⁴-O-CO-, -CH₂-NR¹⁴-CO-O-,
-CH₂-CO-NR¹⁴-O-, -CH₂O-CO-NR¹⁴-CZ⁹Z¹⁰-, -CH₂-O-CO-CZ⁸Z⁹-NR¹⁴-, -CH₂-CO-O-NR¹⁴-CZ⁹Z¹⁰-, -CH₂-CO-O-



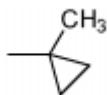
[0029] Si R¹¹ y R¹² están unidos, ellos forman un sistema anular y especialmente un sistema anular de 4, 5 o 6 miembros junto con los átomos a los cuales están adheridos. Sistemas anulares preferidos son carbamatos de 5 miembros, urea cíclicas de 5 miembros, guaninas cíclicas de 5 miembros, guanidinas cíclicas de 5 miembros, ciclocarbamatos de 6 miembros, ureas cíclicas de 6 miembros, guanidinas cíclicas de 6 miembros, pirrolidonas, piridonas, piperidinonas, imidazoles, imidazoles, pirrolinas, imidazolodina-2-onas.

[0030] R³ junto con R⁴ pueden formar anillos carbocíclicos o heterocíclicos de 4, 5, 6 o 7 miembros con los 2 átomos carbonos del anillo benzo al cual R³ y R⁴ están adheridos y ese anillo de 4, 5, 6 o 7 miembros pueden ser parcialmente saturados o insaturados y pueden ser sustituidos con 1 a 4 sustituyente seleccionados de Z¹, Z², Z³ y Z⁴. Z¹ y Z² si estuviesen adheridos al mismo átomo carbono juntos pueden representar a =O para formar un grupo carbonilo con el átomo carbono al cual Z¹ y Z² están adheridos, para que un anillo tenga un grupo carbonilo y pueda comprender a 1 o 2 residuos adicionales a los cuales no se les permite formar un grupo carbonilo juntos.

[0031] Parcialmente saturado tal como se utiliza en este documento significa que el sistema anular formado adicionalmente al juntar a R³ y R⁴ cuando se los toma individualmente ya tienen un enlace doble originado en el anillo fenilo al cual R³ y R⁴ están adheridos. Por lo tanto, puesto que R³ y R⁴ están adheridos a un anillo fenilo un equivalente a un doble enlace existe entre los 2 átomos carbonos que portan a R³ y a R⁴, respectivamente. Por lo tanto, una persona con conocimiento en la industria entenderá que el sistema anular formado cuando R³ y R⁴ están juntos entre si no puede ser un sistema anular saturado, pero en vez de eso es un sistema anular parcialmente saturado cuando la partícula introduce a por lo menos un átomo saturado o 2 enlaces saturados subsiguientes.

[0032] Preferiblemente R^{10} , R^{16} y R^{17} son seleccionados del siguiente grupo de sustituyentes: -H, -CH₃, -C₂H₅, -C₃H₇, -CF₃,

5



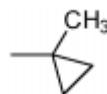
10

ciclo-C₃H₅, ciclo-C₄H₇, ciclo-C₅H₉, ciclo-C₆H₁₁, ciclo-C₇H₁₃, -CH(CH₃)₂, -C₄H₉, -CH₂-CH(CH₃)₂, -CH(CH₃)-C₂H₅,
 -C(CH₃)₃, -C₅H₁₁, -CH(CH₃)-C₃H₇, -CH₂-CH(CH₃)-C₂H₅, -CH(CH₃)-CH(CH₃)₂, -C(CH₃)₂-C₂H₅, -CH₂-C(CH₃)₃,
 -CH(C₂H₅)₂, -C₂H₄-CH(CH₃)₂, -C₆H₁₃, -C₇H₁₅, -C₈H₁₇, -Ph, -CH₂-Ph, -CH₂-CH₂-Ph, -CH₂-CH=CH₂,
 -C(CH₃)=CH₂, -C₂H₄-CH=CH₂, -CH₂-CH=CH-CH₃, -CH₂-C(CH₃)=CH₂, -CH(CH₃)-CH=CH, -C(CH₃)=CH-CH₃,
 -CH₂-C≡CH, -C₂H₄-C≡CH, -CH₂-C≡C-CH₃, -C₂H₄-OCF₃, -C₃H₆-OCF₃, -C₂H₄-OCH₃, -C₃H₆-OCH₃, -CH₂-OC₂H₅,

15

-C₃H₆-OC₂H₅, y también preferiblemente del siguiente grupo de sustituyentes: -C₂H₅,

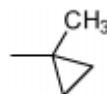
20



25

ciclo-C₃H₅, ciclo-C₄H₇, ciclo-C₅H₉, ciclo-C₆H₁₁, -C₃H₇, -CF₃, -CH(CH₃)₂, -C₄H₉, -CH₂-CH(CH₃)₂, -CH(CH₃)-C₂H₅,
 -C(CH₃)₃, -C₅H₁₁, -CH(CH₃)-C₃H₇, -CH(CH₃)-CH(CH₃)₂, -C(CH₃)₂-C₂H₅, -CH₂-CH=CH₂, -C(CH₃)=CH₂,
 -CH(CH₃)-CH=CH, -C(CH₃)=CH-CH₃, -CH₂-C≡CH, más preferiblemente del siguiente grupo de sustituyentes: -C₂H₅,
 -C₃H₇, -CH(CH₃)₂, -C₄H₉, -CH(CH₃)-C₂H₅, -C(CH₃)₃,

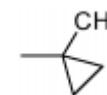
30



35

ciclo-C₃H₅, ciclo-C₄H₇, ciclo-C₅H₉, ciclo-C₆H₁₁, -CH(CH₃)-C₃H₇, -CH(CH₃)-CH(CH₃)₂, -C(CH₃)₂-C₂H₅,
 -CH₂-CH=CH₂, -C(CH₃)=CH₂, -CH(CH₃)-CH=CH, -C(CH₃)=CH-CH₃, -CH₂-C≡CH, y más preferiblemente del siguiente
 grupo de sustituyentes: -C₂H₅, -C₃H₇, -CH(CH₃)₂, -CH(CH₃)-C₂H₅, -C(CH₃)₃, ciclo-C₄H₇, ciclo-C₅H₉, ciclo-C₆H₁₁,

40



45

-C(CH₃)₂-C₂H₅, -C(CH₃)=CH₂, -CH(CH₃)-CH=CH, -C(CH₃)=CH-CH₃, y aún más preferiblemente del siguiente grupo
 de sustituyentes: -C₂H₅, -CH(CH₃)₂, -CH(CH₃)-C₂H₅, -C(CH₃)₃, ciclo-C₄H₇, ciclo-C₅H₉, ciclo-C₆H₁₁, -C(CH₃)₂-C₂H₅, y
 más preferiblemente a partir reciente grupo de sustituyentes: -CH(CH₃)₂, ciclo-C₄H₇, ciclo-C₅H₉.

50

[0033] R^4 - R^7 representan independientemente a -H, -F, -Cl, -CH₃; preferiblemente a -H o -F.

55

[0034] R^8 representa preferiblemente a -(CH₂)_p-NH₂, -(CH₂)_p-N(R₁₆R₁₇), C₃-C₈-cicloalquilo, C₇-C₁₆-espiroalquilo, C₁-
 C₉-heterociclilo, C₅-C₁₄-espiroheterociclilo, donde los residuos que se acaban de mencionar son enlazados a través
 de un átomo carbono anular y pueden ser sustituidos con 1 a 3 sustituyentes seleccionados de Z⁵, Z⁶ y Z⁷;

60

[0035] R^8 representa más preferiblemente a C₃-C₈-cicloalquilo, C₃-C₈-cicloalquilo sustituido, C₇-C₁₆-espiroalquilo, C₇-
 C₁₆-espiroalquilo sustituido, C₁-C₉-heterociclilo, C₁-C₉-heterociclilo sustituido, C₅-C₁₄-espiroheterociclilo,
 C₅-C₁₄-espiroheterociclilo sustituido, donde los residuos sustituidos ya mencionados son enlazados a través de un
 átomo carbono anular y pueden ser sustituidos con 1 a 3 sustituyentes seleccionados de Z⁵, Z⁶ y Z⁷,

65

[0036] R^8 representa más preferiblemente a piperidinilo, morfolinilo, piperazinilo, piranilo, pirrolidinilo,
 iminopropilenilo, piridilo y ciclohexilo, donde los residuos sustituidos ya mencionados son enlazados a través de un
 átomo carbono anular y pueden ser sustituidos con 1 a 3 sustituyentes seleccionados de Z⁵, Z⁶ y Z⁷.

[0037] R⁹ representa preferiblemente a -R⁸, C₁-C₉-nitrogenoheterociclilo, C₅-C₁₄-espironitrogenoheterociclilo, donde los residuos ya mencionados de nitrogenoheterociclilo y espironitrogenociclilo están enlazados a través de un átomo nitrógeno anular y pueden ser sustituidos con 1 a 3 sustituyentes seleccionados de Z⁵, Z⁶ y Z⁷.

5 **[0038]** R⁹ representa más preferiblemente a C₁-C₉-nitrogenoheterociclilo, C₁-C₉-nitrogenoheterociclilo sustituido, C₅-C₁₄-espironitrogenoheterociclilo, C₅-C₁₄-espironitrogenoheterociclilo sustituido, donde los residuos ya mencionados de nitrogenoheterociclilo y espironitrogenociclilo están enlazados a través de un átomo nitrógeno anular y pueden ser sustituidos con 1 a 3 sustituyentes seleccionados de Z⁵, Z⁶ y Z⁷.

10 **[0039]** R⁹ representa más preferiblemente a piperidinilo, morfolinilo, piperazinilo, pirrolidinilo e iminopropilenilo, donde los residuos ya mencionados nitrogenoheterociclilos y espironitrogenociclilos son enlazados a través de un átomo nitrógeno anular y pueden ser sustituidos con 1 a 3 sustituyente seleccionados de Z⁵, Z⁶ y Z⁷.

[0040] En otra sección preferida de este invento el sustituyente R² representa a -Q-(CH₂)_n-R⁸,

15
$$\begin{array}{cccccc} \text{-(CH}_2\text{)}_m\text{-NH-(CH}_2\text{)}_n\text{-R}^8, & \text{-(CH}_2\text{)}_m\text{-NH-(CH}_2\text{)}_n\text{-R}^9, & \text{-Q-(CH}_2\text{)}_n\text{-R}^8, & \text{-(CH}_2\text{)}_n\text{-R}^8, & \text{-CO-NH-(CH}_2\text{)}_n\text{-R}^8, \\ \text{-(CH}_2\text{)}_m\text{-NR}^{10}\text{-(CH}_2\text{)}_n\text{-R}^8, & \text{-CO-NR}^{10}\text{-(CH}_2\text{)}_n\text{-R}^8, & \text{-R}^8, & \text{-Q-R}^8, & \text{-R}^9, & \text{-Q-(CH}_2\text{)}_n\text{-R}^9, & \text{-(CH}_2\text{)}_n\text{-R}^9, & \text{-(CH}_2\text{)}_n\text{-NH-R}^8, \\ \text{-(CH}_2\text{)}_m\text{-NH-(CH}_2\text{)}_n\text{-R}^9, & \text{-CO-NH-(CH}_2\text{)}_n\text{-NH}_2, & \text{-CO-NH-(CH}_2\text{)}_n\text{-R}^9, & \text{-CO-R}^9, & \text{-SO-R}^9, & \text{-(CH}_2\text{)}_n\text{-NR}^{10}\text{-R}^8, \\ \text{-(CH}_2\text{)}_m\text{-NR}^{10}\text{-(CH}_2\text{)}_n\text{-R}^9, & \text{-CO-NR}^{10}\text{-(CH}_2\text{)}_n\text{-R}^9, & & \text{-(CH}_2\text{)}_a\text{-(Q)}_b\text{-(CH}_2\text{)}_c\text{-(G}^1\text{)}_d\text{-(CH}_2\text{)}_e\text{-(G}^2\text{)}_f\text{-(CH}_2\text{)}_g\text{-R}^8, \end{array}$$

20 $-\text{(CH}_2\text{)}_a\text{-(Q)}_b\text{-(CH}_2\text{)}_c\text{-(G}^1\text{)}_d\text{-(CH}_2\text{)}_e\text{-(G}^2\text{)}_f\text{-CH}_2\text{-R}^9$; y más preferiblemente R² representa a -Q-(CH₂)_n-R⁸,

25
$$\begin{array}{cccccc} \text{-(CH}_2\text{)}_m\text{-NH-(CH}_2\text{)}_n\text{-R}^8, & \text{-(CH}_2\text{)}_m\text{-NH-(CH}_2\text{)}_n\text{-R}^9, & \text{-Q-(CH}_2\text{)}_n\text{-R}^8, & \text{-(CH}_2\text{)}_n\text{-R}^8, & \text{-CO-NH-(CH}_2\text{)}_n\text{-R}^8, \\ \text{-(CH}_2\text{)}_m\text{-NR}^{10}\text{-(CH}_2\text{)}_n\text{-R}^8, & \text{-CO-NR}^{10}\text{-(CH}_2\text{)}_n\text{-R}^8, & \text{-R}^8, & \text{-Q-R}^8, & \text{-R}^9, & \text{-Q-(CH}_2\text{)}_n\text{-R}^9, & \text{-(CH}_2\text{)}_n\text{-R}^9, & \text{-(CH}_2\text{)}_n\text{-NH-R}^8, \\ \text{-(CH}_2\text{)}_m\text{-NH-(CH}_2\text{)}_n\text{-R}^9, & \text{-CO-NH-(CH}_2\text{)}_n\text{-NH}_2, & \text{-CO-NH-(CH}_2\text{)}_n\text{-R}^9, & \text{-CO-R}^9, & \text{-SO-R}^9, & \text{-(CH}_2\text{)}_n\text{-NR}^{10}\text{-R}^8, \end{array}$$

30 $-\text{(CH}_2\text{)}_m\text{-NR}^{10}\text{-(CH}_2\text{)}_n\text{-R}^9$, $-\text{CO-NR}^{10}\text{-(CH}_2\text{)}_n\text{-R}^9$. Éste es especialmente el caso, si es sustituyente R⁹ no incluye a sustituyente R⁸.

35 **[0041]** R¹¹, R¹², R¹³, R¹⁴ y R¹⁵ representan independientemente a -H, C₁-C₈-alquilo lineal o ramificado, C₃-C₈-cicloalquilo, C₁-C₉-heterociclilo, C₂-C₈-alqueno lineal o ramificado, C₂-C₈-alquinilo lineal o ramificado, C₆-C₁₄-arilo, C₁-C₁₀-heteroarilo, donde los residuos ya mencionados pueden ser sustituidos con 1 a 5 sustituyente seleccionados de Z⁸, Z⁹, Z¹⁰, Z¹¹ y Z¹².

[0042] R¹¹, R¹², R¹³, R¹⁴ y R¹⁵ representan independientemente preferiblemente a -H, metilo, isopropilo y pirrolidinilo.

40 **[0043]** Tal como se utiliza en este documento el **C₁-C₈-alquilo lineal** se refiere a -CH₃, -C₂H₅, -C₃H₇, -C₄H₉, -C₅H₁₁, -C₆H₁₃, -C₇H₁₅, -C₈H₁₇, -CH₂-Ph, -CH₂-CH₂-Ph, donde estos residuos pueden ser sustituidos con 1 a 5 sustituyente seleccionados de Z⁸, Z⁹, Z¹⁰, Z¹¹ y Z¹². Sin embargo, es claro para una persona con conocimiento en la industria que el término "pueden ser sustituidos" se refiere al reemplazo de un átomo hidrógeno por uno de los sustituyentes Z⁸, Z⁹, Z¹⁰, Z¹¹ y Z¹². Además, es claro para una persona con conocimiento en la industria que sólo estos átomos hidrógenos que están presentes en el residuo pueden ser reemplazados por los sustituyentes Z⁸, Z⁹, Z¹⁰, Z¹¹ y Z¹². Por lo tanto, puesto que el grupo metilo solo tiene 3 átomos hidrógenos, solamente 3 átomos hidrógenos pueden ser reemplazados por 3 sustituyentes seleccionados de Z⁸, Z⁹, Z¹⁰, Z¹¹ y Z¹². Para las definiciones aquí utilizadas, el grupo alquilarilo -CH₂-Ph (grupo bencilo) y el grupo -CH₂-CH₂-Ph deberían clasificarse bajo la definición de "C₁-C₈-alquilo lineal".

50 **[0044]** El término "sustituidos" tal como se utiliza en este documento indica además que el residuo sustituido tal como "C₁-C₈-alquilo lineal sustituido" definitivamente tiene por lo menos un sustituyente (por lo menos un sustituyente Z) mientras que el residuo sin el término "sustituido" tal como "C₁-C₈-alquilo lineal" puede tener por lo menos un sustituyente. Consecuentemente, si el término "sustituido" no es utilizado en relación para un residuo esto no indica que este residuo no sea sustituido.

55 **[0045]** Ejemplos de residuos lineales sustituidos preferidos de C₁-C₈-alquilo son -CH₂-OH, -CH₂-O-CH₃, -CH₂-OCF₃, -CF₃, -CH₂Cl, -CH₂CH₂Cl, -CH₂CH₂-OCF₃, y -CH₂-Ph.

60 **[0046]** Tal como se utiliza en este documento **C₁-C₈-alquilo ramificado** o preferiblemente C₃-C₈-alquilo ramificado se refiere a -CH(CH₃)₂, -CH₂-CH(CH₃)₂,

$$\begin{array}{cccccc} \text{-CH(CH}_3\text{)-C}_2\text{H}_5, & \text{-C(CH}_3\text{)}_3, & \text{-CH(CH}_3\text{)-C}_3\text{H}_7, & \text{-CH}_2\text{-CH(CH}_3\text{)-C}_2\text{H}_5, & \text{-CH(CH}_3\text{)-CH(CH}_3\text{)}_2, & \text{-C(CH}_3\text{)}_2\text{-C}_2\text{H}_5, & \text{-CH}_2\text{-C(CH}_3\text{)}_3, \\ \text{-CH(C}_2\text{H}_5\text{)}_2, & \text{-C}_2\text{H}_4\text{-CH(CH}_3\text{)}_2, & \text{-C}_3\text{H}_5\text{-CH(CH}_3\text{)}_2, & \text{-C}_2\text{H}_4\text{-CH(CH}_3\text{)-C}_2\text{H}_5, & \text{-CH(CH}_3\text{)-C}_4\text{H}_9, & \text{-CH}_2\text{-CH(CH}_3\text{)-C}_3\text{H}_7, \end{array}$$

65



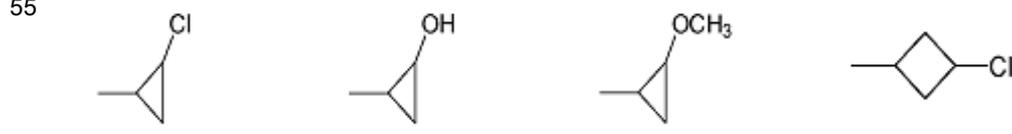
30 -CH2-C(CH3)2-C(CH3)3, donde estos residuos pueden ser sustituidos con 1 a 5 sustituyentes seleccionados de Z^8 , Z^9 , Z^{10} , Z^{11} y Z^{12} . Sin embargo, es claro para una persona con conocimiento en la industria que el término "pueden ser sustituidos" se refiere al reemplazo de un átomo de hidrógeno por uno de los sustituyentes Z^8 , Z^9 , Z^{10} , Z^{11} o Z^{12} . El número del átomo carbonos de C_1 - C_8 se refiere únicamente a los átomos carbonos del residuo alquilo y no incluye a los átomos carbonos de los sustituyentes Z^8 a Z^{12} .

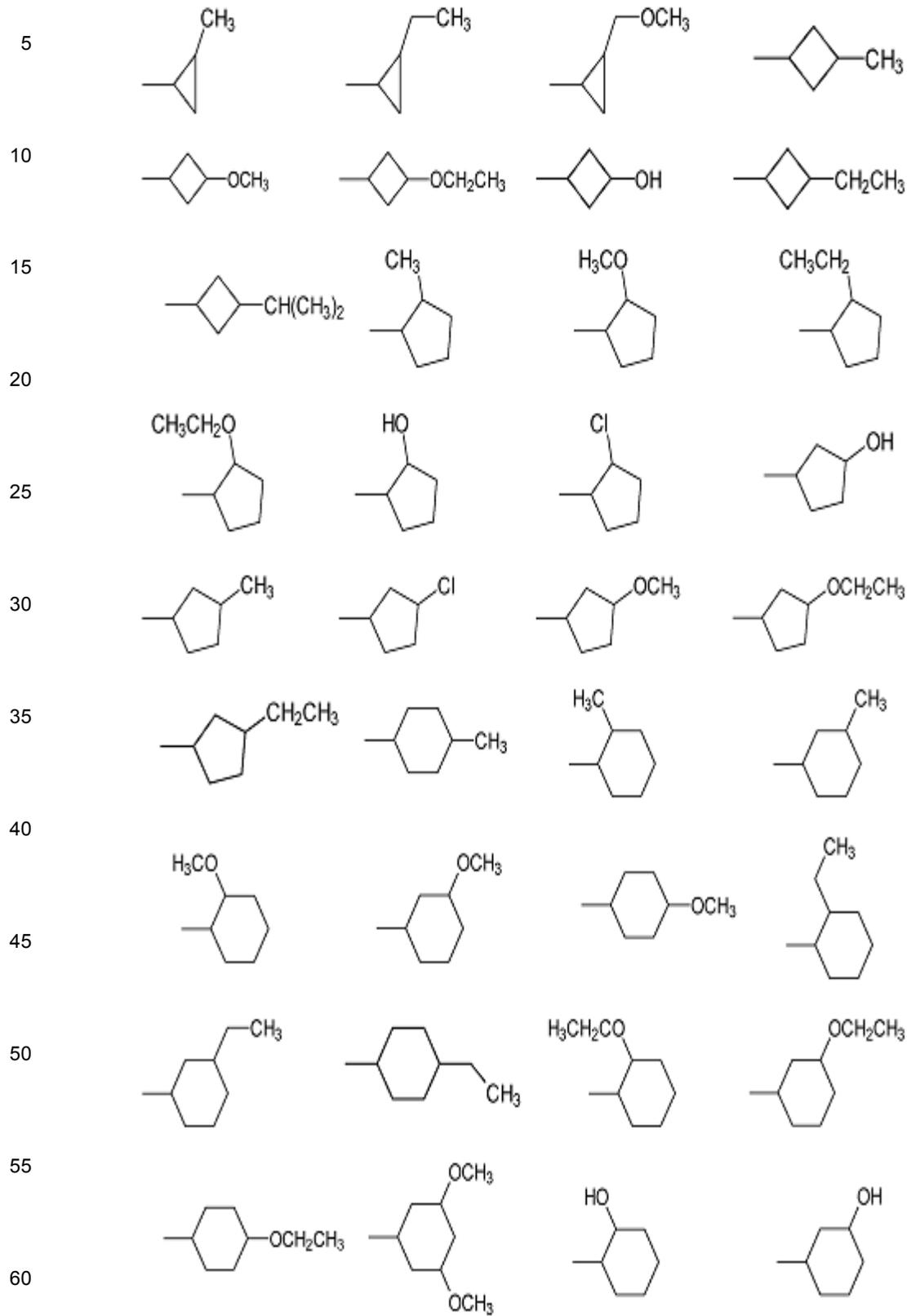
35 **[0047]** Ejemplos de C_1 - C_8 -alquilos ramificado sustituidos o residuos C_3 - C_8 -alquilos ramificados preferidos son
-CH(CH2Cl)2, -CH(CH3)-C2H4-OCF3, -C(CH3)2-CF3, -COCH3(CH3)2, -CHCH3Cl, -CH2-CHCH3NH2, -CClCH3-C2H5,
-C(CH3)2OH, -CClCH3-C3H7, -CH2-C(OH)(CH3)-C2H5, -CH(CH3)-CHCH3Cl, -C(CH3)2-C2H4NH2, -CH2-C(CH3)2OH,
-CNH2(C2H5)2, -C2H4-COH(CH3)2, -C3H5-COH(CH3)2.

40 **[0048]** Tal como se definió anteriormente, el término "sustituidos" en un " C_3 - C_8 -alquilo ramificado sustituido" indica que definitivamente por lo menos un sustituyente está presente mientras que el término " C_3 - C_8 -alquilo ramificado" sólo indica que la cadena de carbonos es ramificada pero no excluye sustituyentes adicionales. Consecuentemente, de acuerdo a lo declarado anteriormente los residuos del " C_3 - C_8 -alquilo ramificado" pueden ser sustituidos con 1 a 5 sustituyentes seleccionados de Z^8 , Z^9 , Z^{10} , Z^{11} y Z^{12} . Por lo tanto, por ejemplo, los residuos de " C_3 - C_8 -alquilo ramificado sustituido" son un subgrupo de los residuos del C_3 - C_8 -alquilo ramificado". Lo mismo aplica a otros residuos que son mencionados con el término "sustituido" y sin el término "sustituido".

50 **[0049]** Tal como se utiliza en este documento, **C_3 - C_8 -cicloalquilo** se refiere a ciclo- C_3H_5 , ciclo- C_4H_7 , ciclo- C_5H_9 , ciclo- C_6H_{11} , ciclo- C_7H_{13} , y ciclo- C_8H_{15} , donde estos residuos pueden ser sustituidos con 1 a 5 sustituyentes seleccionados de Z^8 , Z^9 , Z^{10} , Z^{11} y Z^{12} . Sin embargo, es claro para una persona con conocimiento en la industria que el término "pueden ser sustituidos" se refiere al reemplazo de un átomo de hidrógeno por uno de los sustituyentes Z^8 , Z^9 , Z^{10} , Z^{11} o Z^{12} . El número de átomos carbonos de C_3 - C_8 se refiere únicamente a los átomos carbonos del residuo cicloalquilo y no incluye a los átomos carbonos de los sustituyentes Z^8 a Z^{12} .

55 **[0050]** Ejemplos de residuos preferidos de C_3 - C_8 -cicloalquilo sustituidos son





Donde residuos pueden ser sustituidos con 1 a 5 sustituyentes seleccionados de Z^8 , Z^9 , Z^{10} , Z^{11} y Z^{12} . Sin embargo, es claro para una persona con conocimiento en la industria que el término "pueden ser sustituidos" se refiere al reemplazo de un átomo hidrógeno por uno de los sustituyentes Z^8 , Z^9 , Z^{10} , Z^{11} o Z^{12} . Además, es claro para una persona con conocimiento en que únicamente que estos átomos hidrógenos que están presentes en el residuo pueden ser reemplazados por los sustituyentes Z^8 , Z^9 , Z^{10} , Z^{11} y Z^{12} . Por lo tanto, puesto que el grupo vinilo tiene únicamente 3 átomos hidrógenos, únicamente 3 átomos hidrógeno pueden ser reemplazados por 3 sustituyentes seleccionados de Z^8 , Z^9 , Z^{10} , Z^{11} y Z^{12} . El número de átomos carbonos C_2 - C_8 se refiere únicamente a los átomos carbonos del residuo alqueniilo y no incluye a los átomos carbonos de los sustituyentes Z^8 a Z^{12} . Para las definiciones utilizadas en este documento, el grupo $-CH=CH-Ph$ debería clasificarse bajo el término "C₂-C₈-alqueniilo lineal o ramificado"

[0052] Se prefieren a $-CH=CH_2$, $-CH_2-CH=CH_2$, $-C(CH_3)=CH_2$, $-CH=CH-CH_3$, $-C_2H_4-CH=CH_2$, $-CH_2-CH=CH-CH_3$. Se prefieren especialmente a $-CH=CH_2$, $-CH_2-CH=CH_2$, y $-CH=CH-CH_3$.

[0053] Ejemplos de residuos C₂-C₈-alqueniilos lineales o ramificados sustituidos preferidos son $-CF=CF_2$, $-CCI=Cl_2$, $-OH$, $-CH=CH-NH_2$, $-CH=CH-Cl$, $-CH=CH-CF_3$, $-C(CH_3)=CH-NH_2$, $-C(CH_3)=CH-OH$, $-C(CH_3)=CH-CF_3$, $-C(CH_3)=CH-Cl$, $-CH_2-CH=CF_2$, $-CF_2-CH=CH_2$, $-CH(OH)-CH=CH_2$, $-CH(NH_2)-CH=CH_2$, $-CHCl-CH=CH_2$, $-CH(CF_3)-CH=CH_2$, $-CH=CCl-CH_3$, $-CH=C(OH)-CH_3$, $-CH=C(NH_2)-CH_3$, $-CH=C(CF_3)-CH_3$, $-C(OH)=CH-CH_3$, $-CCl=CH-CH_3$, $-C(NH_2)=CH-CH_3$, $-C(CF_3)=CH-CH_3$, $-C_2H_4-CH=CH-OH$, $-C_2H_4-CH=CH-NH_2$, $-C_2H_4-CH=CHCl$, $-C_2H_4-CH=CH-CF_3$, $-C_2H_4-C(OH)=CH_2$, $-C_2H_4-CCl=CH_2$, $-C_2H_4-C(NH_2)=CH_2$, $-C_2H_4-C(CF_3)=CH_2$, $-C_2H_4-CH=CF_2$, $-C_2H_4-CF=CF_2$, $-C_2H_4-CCl=CH_2$, $-C_2H_4-CCl=CCl_2$, $-CH_2-COH=CH-CH_3$, $-CH_2-CCl=CH-CH_3$, $-CH_2-C(NH_2)=CH-CH_3$, $-CH_2-C(CF_3)=CH-CH_3$, $-CH_2-CH=C(OH)-CH_3$, $-CH_2-CH=CCl-CH_3$, $-CH_2-CH=C(NH_2)-CH_3$, y $-CH_2-CH=C(CF_3)-CH_3$.

[0054] Tal como se utiliza en este documento, el término "C₂-C₈-alqueniilo lineal o ramificado" se refiere a $-C\equiv CH$, $-C\equiv C-CH_3$, $-CH_2-C\equiv CH$,

$-C_2H_4-C\equiv CH$, $-CH_2-C\equiv C-CH_3$, $-C\equiv C-C_2H_5$, $-C_2H_4-C\equiv C-CH_3$, $-CH_2-C\equiv C-C_2H_5$, $-C\equiv C-C_3H_7$, $-CH(CH_3)-C\equiv CH$, $-CH_2-CH(CH_3)-C\equiv CH$, $-CH(CH_3)-CH_2-C\equiv CH$, $-CH(CH_3)-C\equiv C-CH_3$, $-C_4H_8-C\equiv CH$, $-C_3H_6-C\equiv C-CH_3$, $-C_2H_4-C\equiv C-C_2H_5$, $-CH_2-C\equiv C-C_3H_7$, $-C\equiv C-C_4H_9$, $-C_2H_4-CH(CH_3)-C\equiv CH$, $-CH_2-CH(CH_3)-CH_2-C\equiv CH$, $-CH(CH_3)-C_2H_4-C\equiv CH$, $-CH_2-CH(CH_3)-C\equiv C-CH_3$, $-CH(CH_3)-CH_2-C\equiv C-CH_3$, $-CH(CH_3)-C\equiv C-C_2H_5$, $-CH_2-C\equiv C-CH(CH_3)_2$, $-C\equiv C-CH(CH_3)-C_2H_5$, $-C\equiv C-CH_2-CH(CH_3)_2$, $-C\equiv C-C(CH_3)_3$, $-C_3H_6-C\equiv CH$, $-CH(C_2H_5)-C\equiv C-CH_3$, $-C(CH_3)_2-C\equiv C-CH_3$, $-CH(C_2H_5)-CH_2-C\equiv CH$, $-CH_2-CH(C_2H_5)-C\equiv CH$, $-C(CH_3)_2-CH_2-C\equiv CH$, $-CH_2-C(CH_3)_2-C\equiv CH$, $-CH(CH_3)-CH(CH_3)-C\equiv CH$, $-CH(C_3H_7)-C\equiv CH$, $-C(CH_3)(C_2H_5)-C\equiv CH$, $-C\equiv C-C\equiv CH$, $-CH_2-C\equiv C-C\equiv CH$, $-C\equiv C-C\equiv C-CH_3$, $-CH(C\equiv CH)_2$, $-C_2H_4-C\equiv C-C\equiv CH$, $-CH_2-C\equiv C-CH_2-C\equiv CH$, $-C\equiv C-C_2H_4-C\equiv CH$, $-CH_2-C\equiv C-C\equiv C-CH_3$, $-C\equiv C-CH_2-C\equiv C-CH_3$, $-C\equiv C-C\equiv C-C_2H_5$, $-C\equiv C-CH(CH_3)-C\equiv CH$, $-CH(CH_3)-C\equiv C-C\equiv CH$, $-CH(C\equiv CH)-CH_2-C\equiv CH$, $-C(C\equiv CH)_2-CH_3$, $-CH_2-CH(C\equiv CH)_2$, $-CH(C\equiv CH)-C\equiv C-CH_3$, $-C_5H_{10}-C\equiv CH$, $-C_4H_8-C\equiv C-CH_3$, $-C_3H_6-C\equiv C-C_2H_5$, $-C_2H_4-C\equiv C-C_3H_7$, $-CH_2-C\equiv C-C_4H_9$, $-C_3H_6-CH(CH_3)-C\equiv CH$, $-C_2H_4-CH(CH_3)-CH_2-C\equiv CH$, $-CH_2-CH(CH_3)-C_2H_4-C\equiv CH$, $-C_2H_4-CH(CH_3)-C\equiv C-CH_3$, $-CH_2-CH(CH_3)-CH_2-C\equiv C-CH_3$, $-CH_2-CH(CH_3)-C\equiv C-C_2H_5$, $-C_2H_4-C\equiv C-CH(CH_3)_2$, $-CH_2-C\equiv C-CH(CH_3)-C_2H_5$, $-CH_2-C\equiv C-CH_2-CH(CH_3)_2$, $-CH_2-C\equiv C-C(CH_3)_3$, $-CH_2-CH(C_2H_5)-C\equiv C-CH_3$, $-CH_2-C(CH_3)_2-C\equiv C-CH_3$, $-CH_2-CH(C_2H_5)-CH_2-C\equiv CH$, $-C_2H_4-CH(C_2H_5)-C\equiv CH$, $-CH_2-C(CH_3)_2-CH_2-C\equiv CH$, $-C_2H_4-C(CH_3)_2-C\equiv CH$, $-CH_2-CH(CH_3)-CH(CH_3)-C\equiv CH$, $-CH_2-CH(C_3H_7)-C\equiv CH$, $-CH_2-C(CH_3)(C_2H_5)-C\equiv CH$, $-C_3H_6-C\equiv C-C\equiv CH$, $-C_2H_4-C\equiv C-CH_2-C\equiv CH$, $-CH_2-C\equiv C-C_2H_4-C\equiv CH$, $-C_2H_4-C\equiv C-C\equiv C-CH_3$, $-CH_2-C\equiv C-C\equiv C-C_2H_5$, $-CH_2-C\equiv C-C\equiv C-C_2H_5$, $-CH_2-CH(CH_3)-C\equiv C-CH_3$, $-CH_2-CH(CH_3)-C\equiv C-CH_3$, $-C_6H_{12}-C\equiv CH$, $-C_5H_{10}-C\equiv C-CH_3$, $-C_4H_8-C\equiv C-C_2H_5$, $-C_3H_6-C\equiv C-C_3H_7$, $-C_2H_4-C\equiv C-C_4H_9$, $-C_4H_8-CH(CH_3)-C\equiv CH$, $-C_3H_6-CH(CH_3)-CH_2-C\equiv CH$, $-C_2H_4-CH(CH_3)-C_2H_4-C\equiv CH$, $-C_3H_6-CH(CH_3)-C\equiv C-CH_3$, $-C_2H_4-CH(CH_3)-CH_2-C\equiv C-CH_3$, $-C_2H_4-CH(CH_3)-C\equiv C-C_2H_5$, $-C_3H_6-C\equiv C-CH(CH_3)_2$, $-C_2H_4-C\equiv C-CH(CH_3)-C_2H_5$, $-C_2H_4-C\equiv C-CH_2-CH(CH_3)_2$, $-C_2H_4-C\equiv C-C(CH_3)_3$, $-C_2H_4-CH(C_2H_5)-C\equiv C-CH_3$, $-C_2H_4-C(CH_3)_2-C\equiv C-CH_3$, $-C_2H_4-CH(C_2H_5)-CH_2-C\equiv CH$, $-C_3H_6-CH(C_2H_5)-C\equiv CH$, $-C_2H_4-C(CH_3)_2-CH_2-C\equiv CH$, $-C_3H_6-C(CH_3)_2-C\equiv CH$, $-C_2H_4-CH(CH_3)-CH(CH_3)-C\equiv CH$, $-C_2H_4-CH(C_3H_7)-C\equiv CH$, $-C_2H_4-C(CH_3)(C_2H_5)-C\equiv CH$, $-C_4H_8-C\equiv C-C\equiv CH$, $-C_3H_6-C\equiv C-CH_2-C\equiv CH$, $-C_2H_4-C\equiv C-C_2H_4-C\equiv CH$, $-C_3H_6-C\equiv C-C\equiv C-CH_3$, $-C_2H_4-C\equiv C-CH_2-C\equiv C-CH_3$, $-C_2H_4-C\equiv C-C\equiv C-C_2H_5$, $-C_2H_4-C\equiv C-CH(CH_3)-C\equiv CH$,

$-C\equiv C-Ph$, $-C_2H_4-CH(CH_3)-C\equiv C-C\equiv CH$, $-C_2H_4-CH(C\equiv CH)-CH_2-C\equiv CH$, $-C_2H_4-C(C\equiv CH)_2-CH_3$, $-C_3H_6-CH(C\equiv CH)_2$, $-C_2H_4-CH(C\equiv CH)-C\equiv C-CH_3$, donde estos residuos pueden ser sustituidos con 1 a 5 sustituyente seleccionados de Z^8 , Z^9 , Z^{10} , Z^{11} y Z^{12} . Sin embargo, es claro para una persona con conocimiento en la industria que el término "pueden ser sustituidos" se refiere al reemplazo de un átomo hidrógeno por uno de los sustituyentes Z^8 , Z^9 , Z^{10} , Z^{11} o Z^{12} . Además, es claro para una persona con conocimiento en la industria que únicamente estos átomos hidrógenos que están presentes en el residuo pueden ser reemplazados por los sustituyentes Z^8 , Z^9 , Z^{10} , Z^{11} y Z^{12} . Por lo tanto, puesto que el grupo acetilenilo sólo tiene un átomo hidrógeno, únicamente en un átomo hidrógeno puede ser reemplazado por un sustituyente seleccionado de Z^8 , Z^9 , Z^{10} , Z^{11} y Z^{12} . El número de átomos carbonos de C_2 - C_8 se refiere únicamente a los átomos carbonos del residuo alqueniilo y no incluye a los átomos carbonos de los

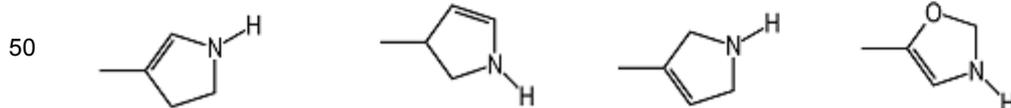
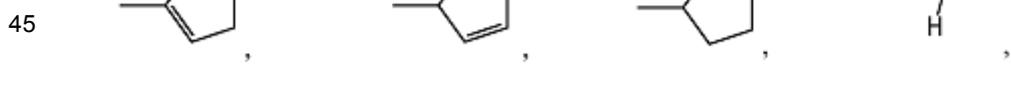
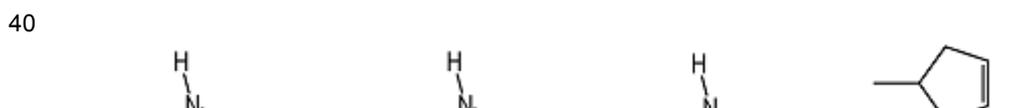
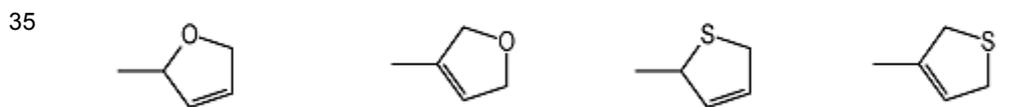
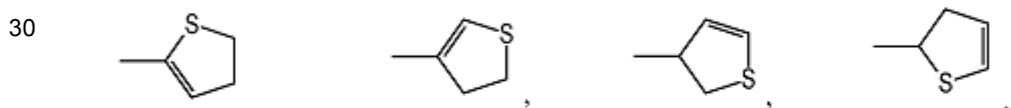
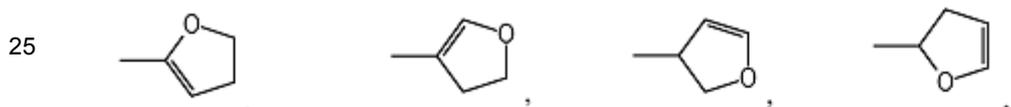
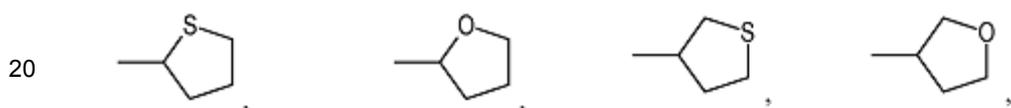
sustituyentes de Z^8 a Z^{12} . De acuerdo a las definiciones utilizadas en este documento, el grupo $-C\equiv C-Ph$ debería clasificarse bajo el término "C₂-C₈-alquino lineal o ramificado".

[0055] Se prefiere a $-C\equiv CH$, $-C\equiv C-CH_3$.

5 [0056] Ejemplos de residuos C₂-C₈-alquinos lineales o ramificados son $-C\equiv C-OH$, $-C\equiv C-Cl$, $-C\equiv C-NH_2$, $-C\equiv C-CF_3$, $-C\equiv C-CH_2Cl$, $-C\equiv C-CHCl_2$, $-C\equiv C-CCl_3$, $-C\equiv C-CF_3$, $-CH_2-C\equiv C-CO-CH_3$,

10 [0057] Tal como se utiliza en este documento, el término "C₁-C₉-heterociclilo" abarca a residuos heterocíclicos saturados o parcialmente insaturados con 1 a 9 átomos carbonos, pero sin residuos aromáticos y abarca también a residuos saturados o parcialmente insaturados bicíclicos con 1 a 9 átomos carbonos, pero preferiblemente no a residuos completamente aromáticos que son aromáticos a través del sistema bicíclico pero podrían comprender a sistemas anulares parcialmente aromáticos, donde un anillo del sistema anular bicíclico es aromático. Preferiblemente el término "C₁-C₉-heterociclilo" se refiere a

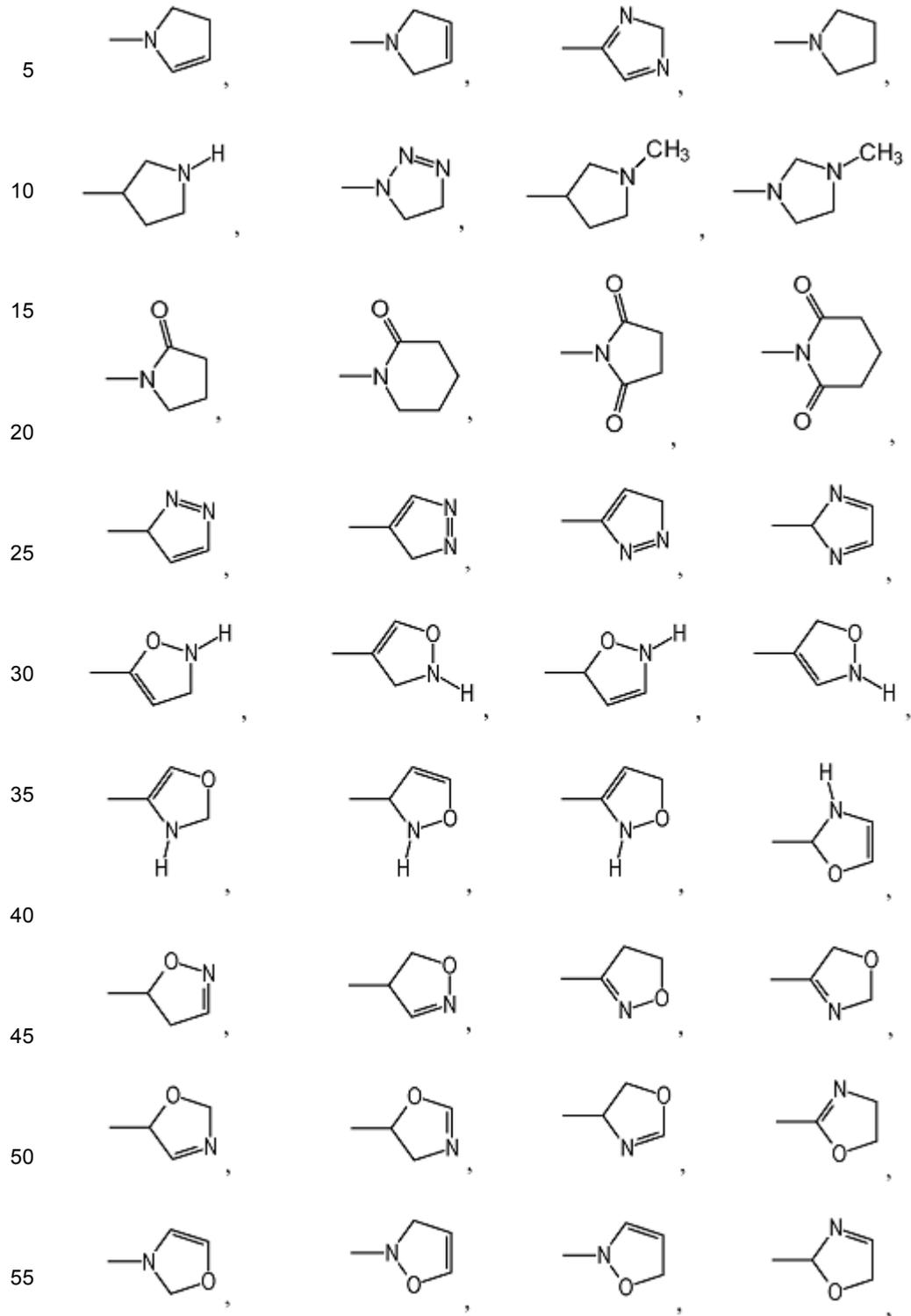
15



55

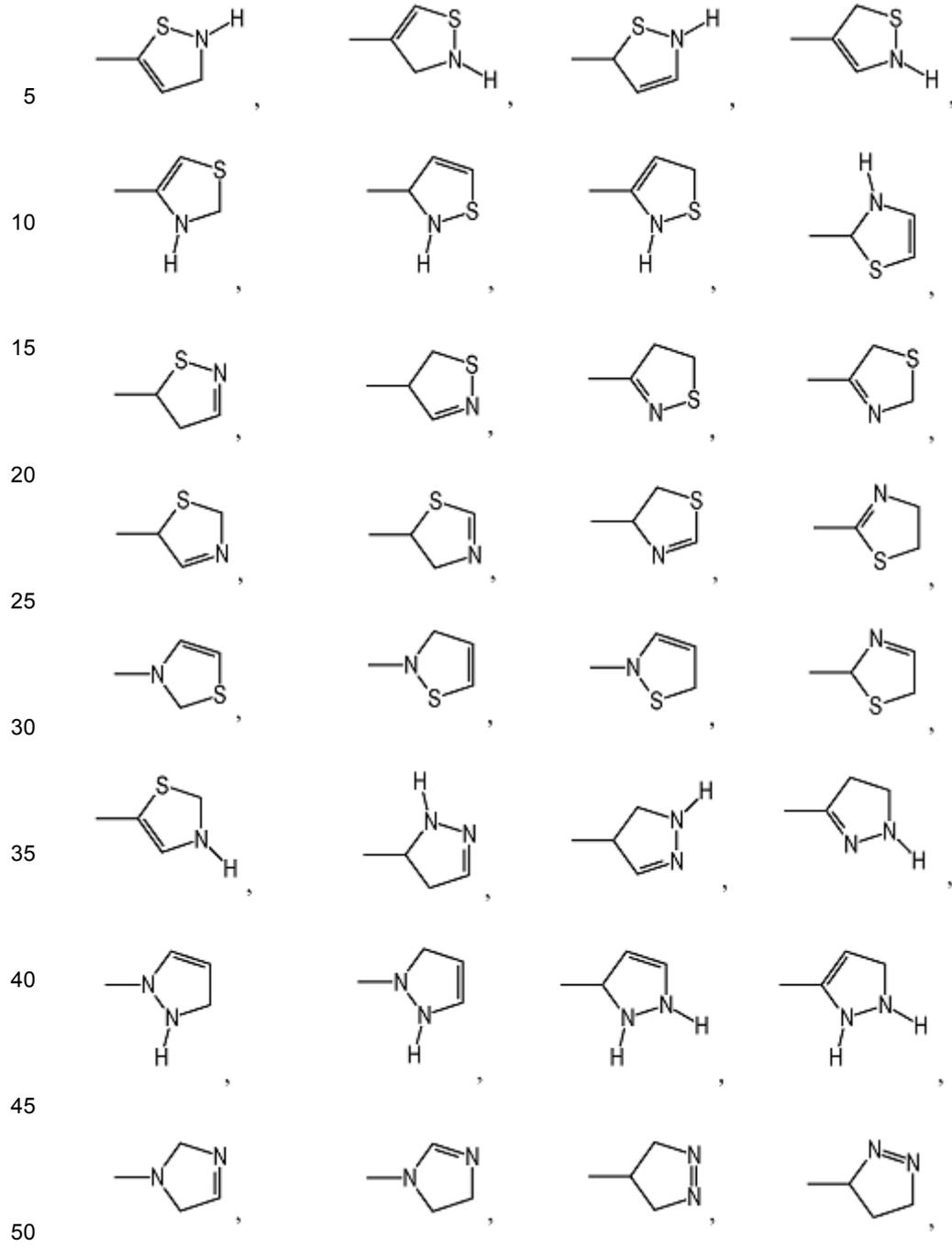
60

65



60

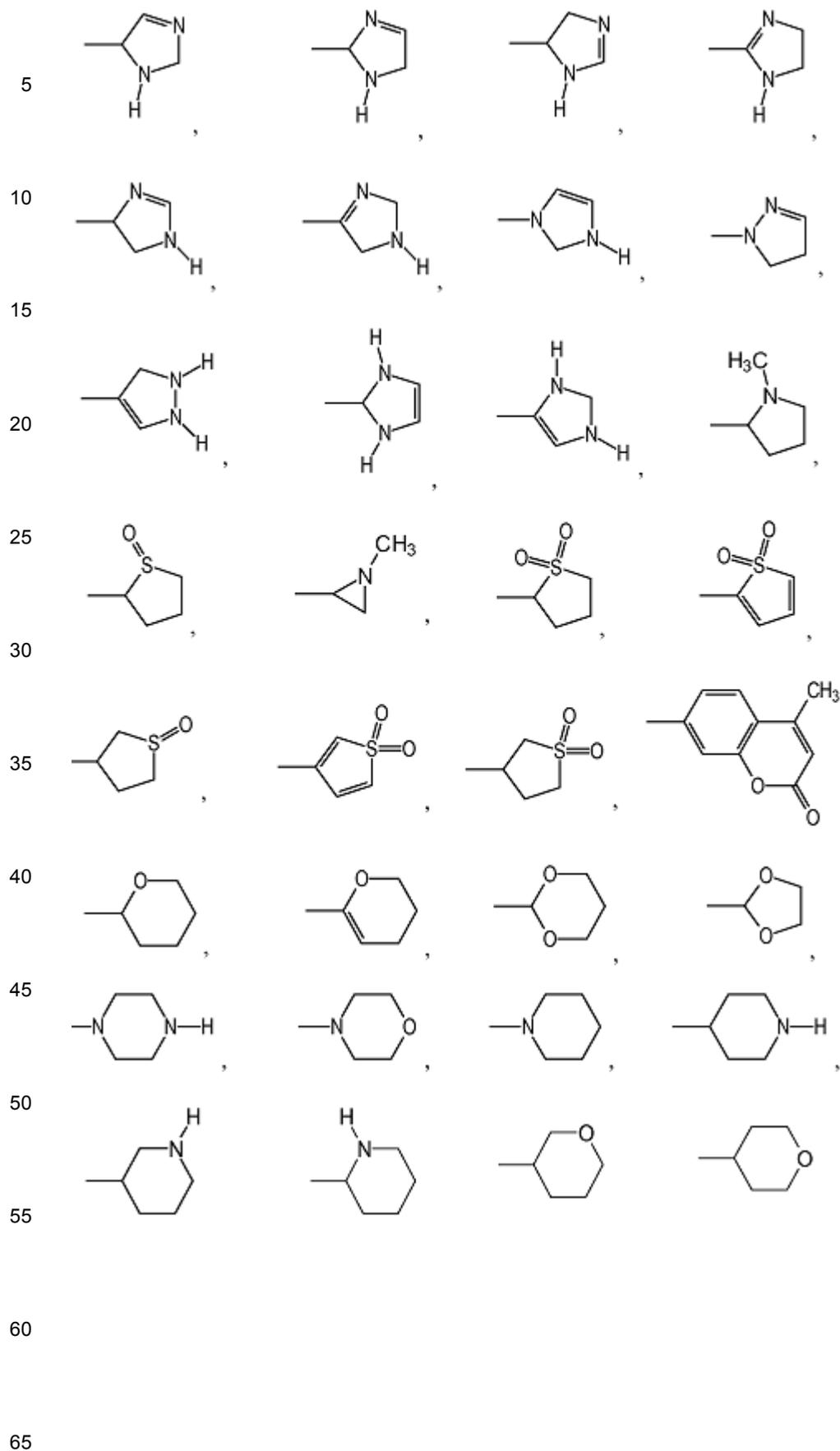
65

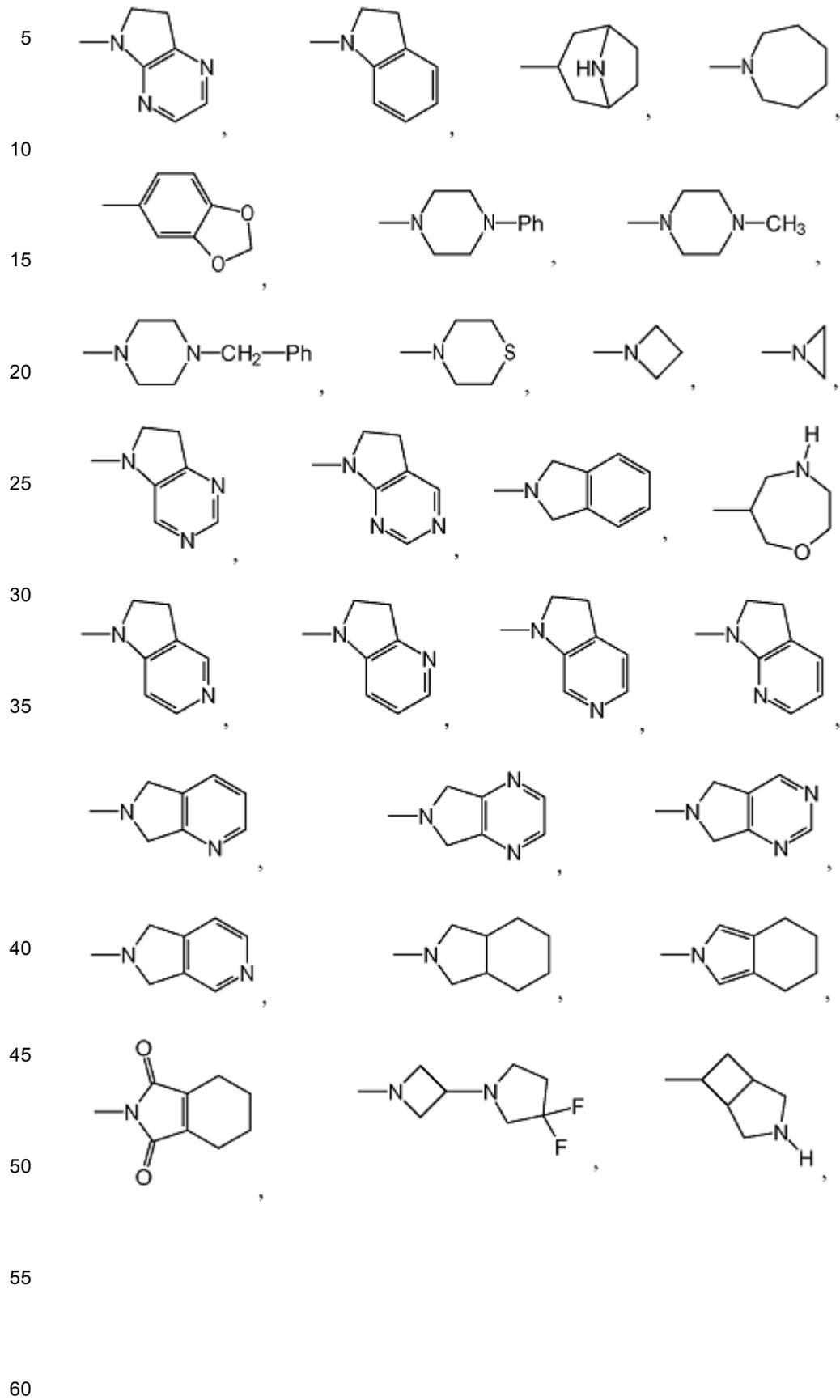


55

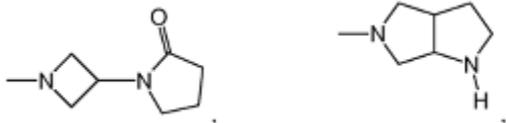
60

65





5



10

donde estos residuos pueden ser sustituidos con 1 a 5 sustituyente seleccionados de Z^8 , Z^9 , Z^{10} , Z^{11} y Z^{12} . Sin embargo, es claro para una persona con conocimiento en la industria que el término “pueden ser sustituidos” se refiere al reemplazo de un átomo hidrógeno por uno de los sustituyentes Z^8 , Z^9 , Z^{10} , Z^{11} o Z^{12} . Sin embargo, es claro para una persona con conocimiento en la industria que sólo estos átomos hidrógenos que están presentes en el residuo pueden ser reemplazados por los sustituyentes Z^8 , Z^9 , Z^{10} , Z^{11} y Z^{12} . Por lo tanto, puesto que el grupo oxirano (también denominado grupo óxido de etileno) tiene únicamente 3 átomos hidrógenos, solamente 3 átomos hidrógenos pueden ser reemplazados por 3 sustituyentes seleccionados de Z^8 , Z^9 , Z^{10} , Z^{11} y Z^{12} . El número de átomos carbonos de C_1 - C_9 se refiere únicamente a los átomos carbonos del sistema anular heterocíclico (heterociclilo) y no incluye a los átomos carbonos de los sustituyentes Z^8 a Z^{12} .

15

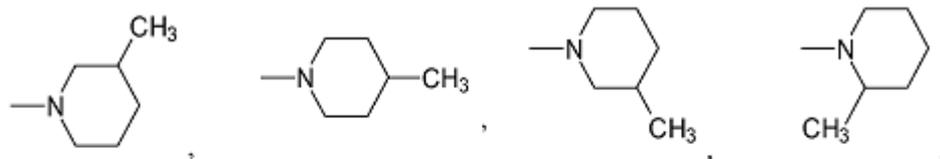
20

[0058] El término “heterociclilo” tal como es utilizado en este documento se refiere a C_1 - C_9 -heterociclilo, heterociclilo de 3 miembros, heterociclilo de 4 miembros, heterociclilo de 5 miembros, heterociclilo de 6 miembros, heterociclilo monoinsaturado de 4 miembros, heterociclilo monoinsaturado de 5 miembros, y heterociclilo monoinsaturado de 6 miembros.

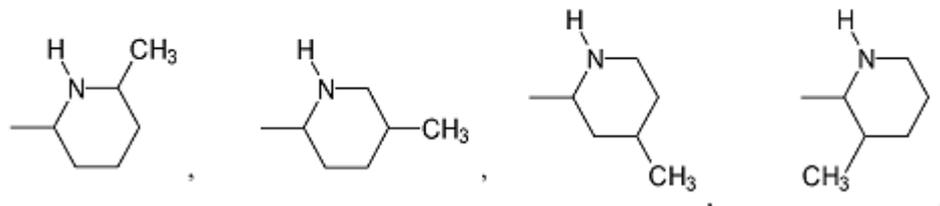
25

[0059] Ejemplos de residuos C_1 - C_9 -heterociclilos sustituidos son

30

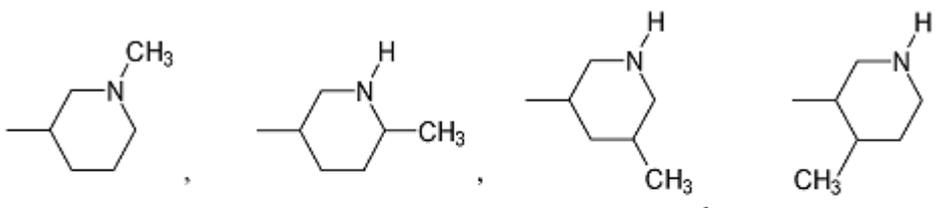


35



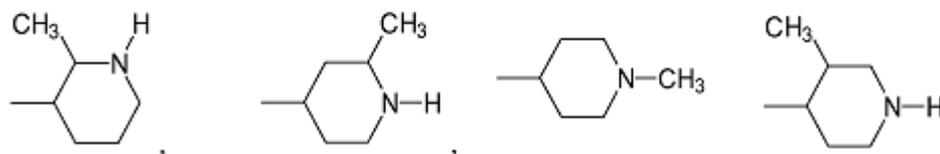
40

45



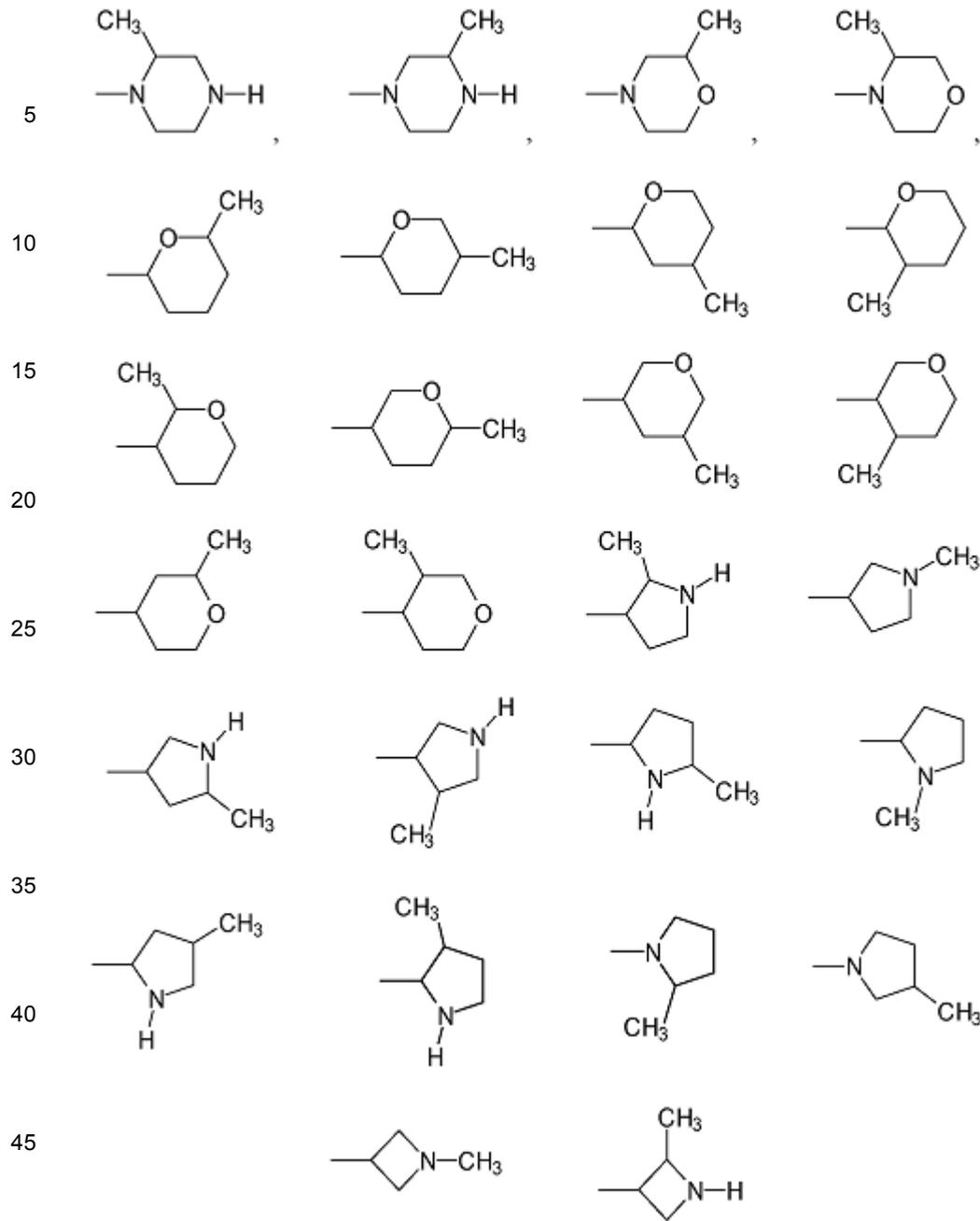
50

55



60

65



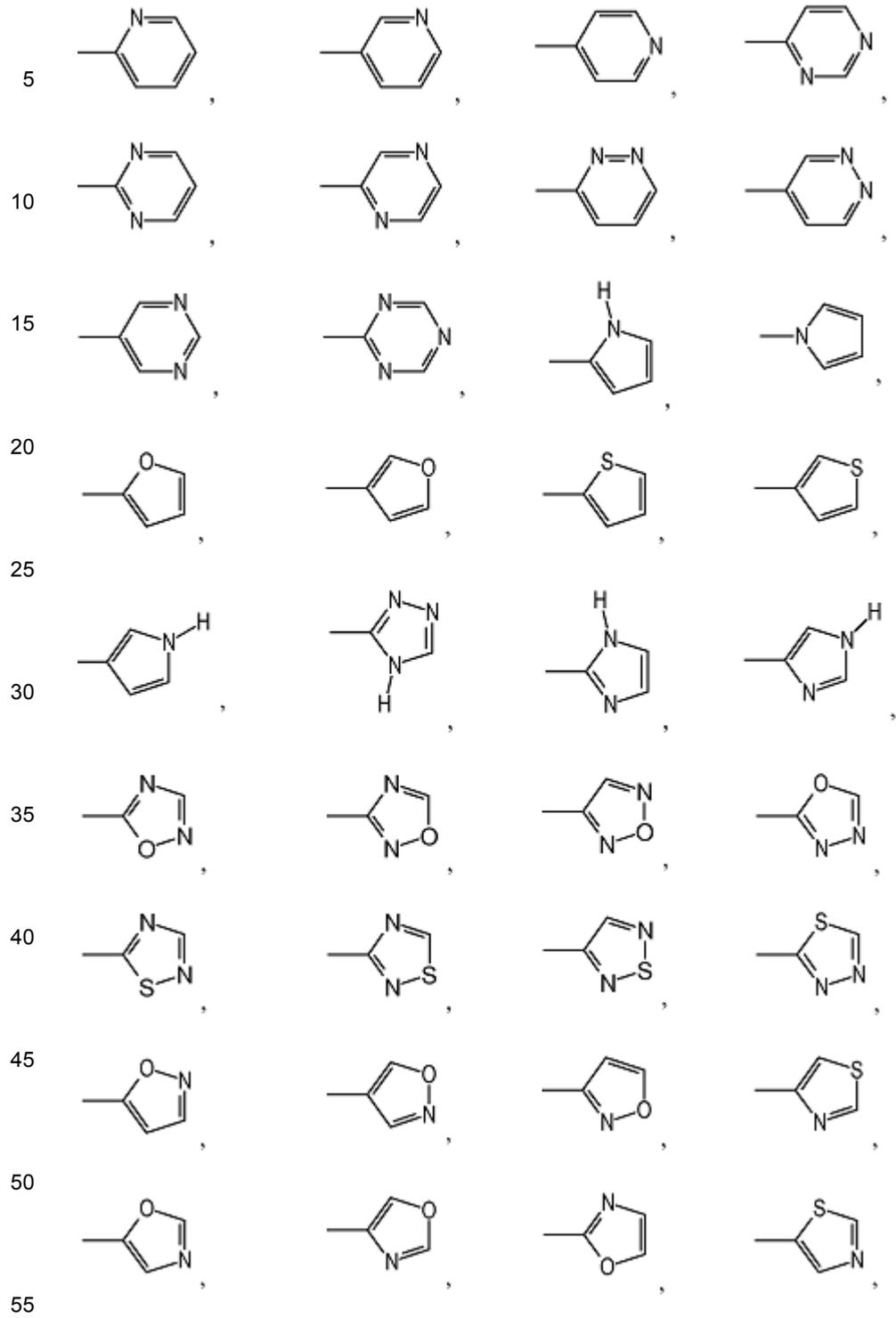
50

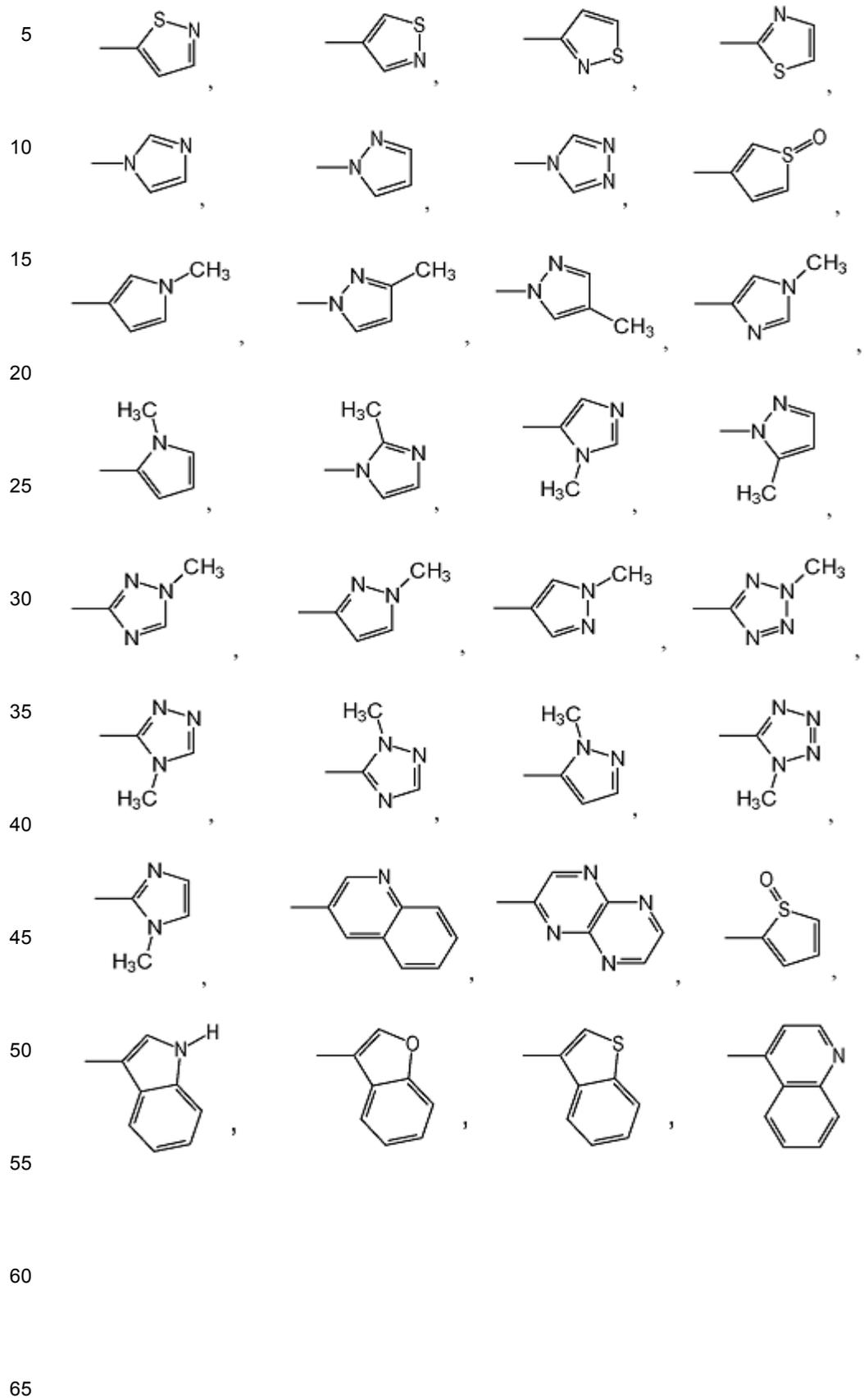
55

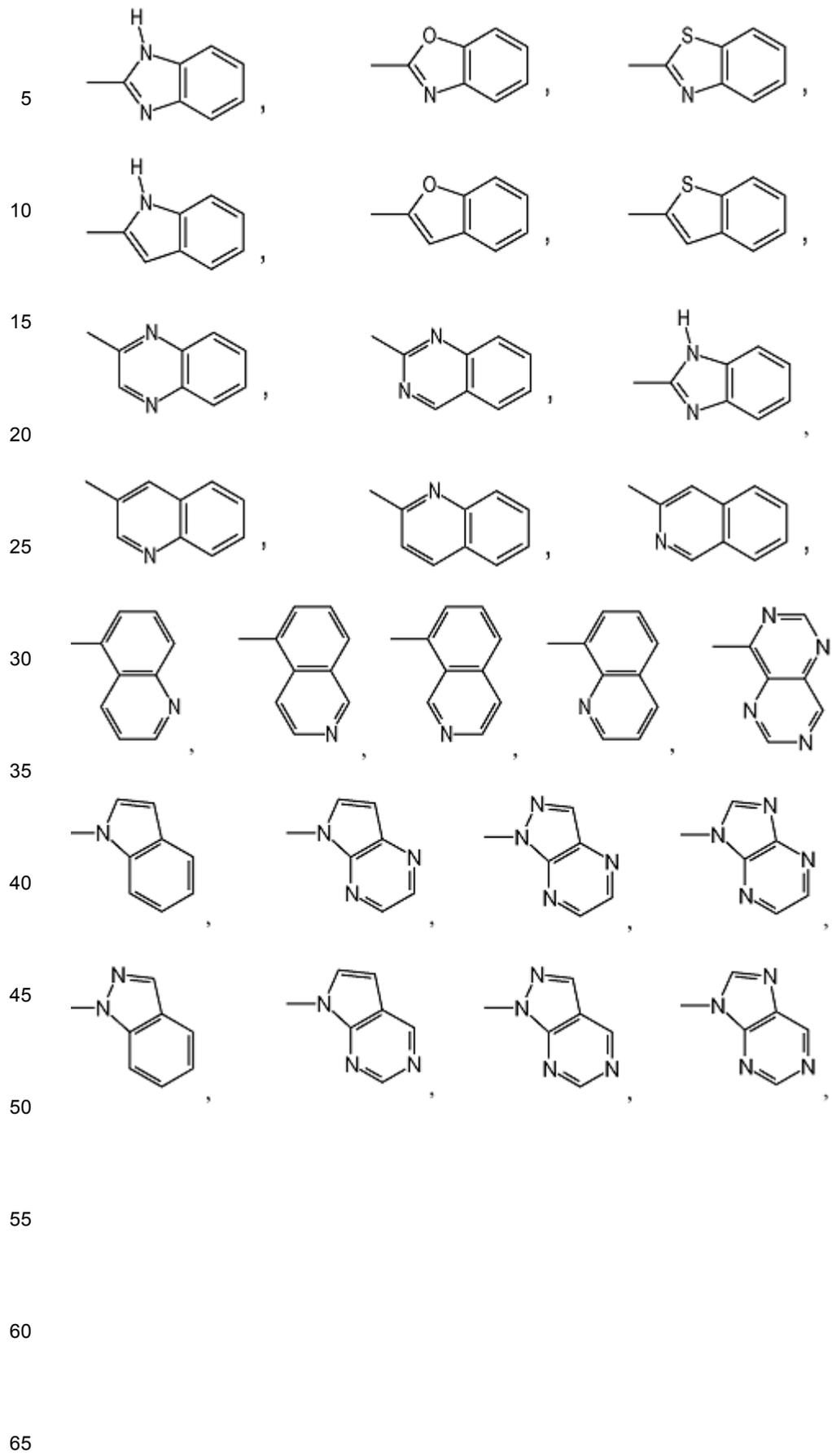
[0060] Tal como se utiliza en este documento, el término “C₁-C₁₀-heteroarilo” se refiere a residuos aromáticos con uno o más heteroátomos tales como O, S, N y especialmente N y se refiere preferiblemente a

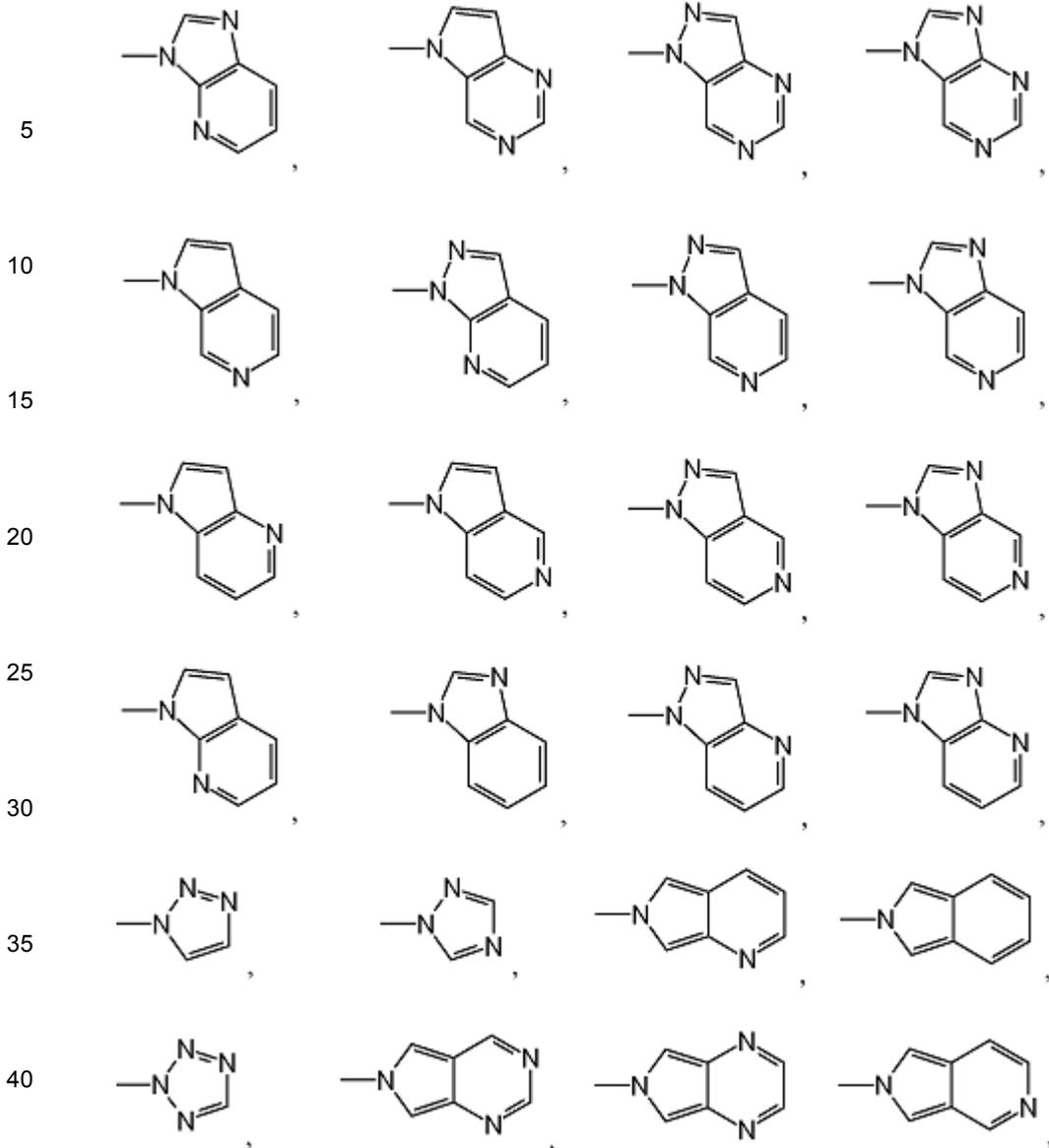
60

65







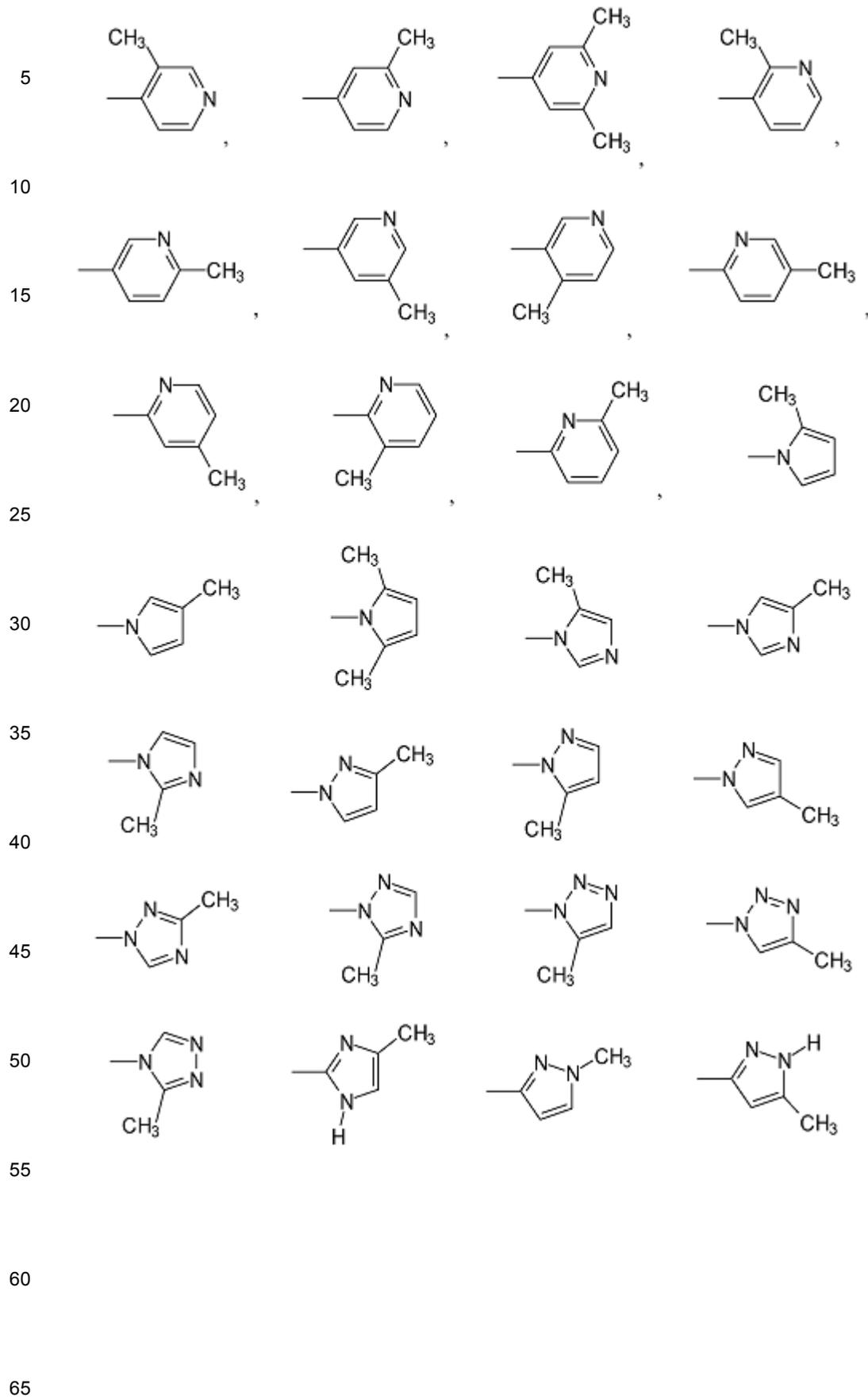


45 donde estos residuos pueden ser sustituidos con 1 a 5 sustituyente seleccionados de Z^8 , Z^9 , Z^{10} , Z^{11} y Z^{12} . Sin embargo, es claro para una persona con conocimiento en la industria que el término "pueden ser sustituidos" se refiere al reemplazo de un átomo hidrógeno por uno de los sustituyentes Z^8 , Z^9 , Z^{10} , Z^{11} y Z^{12} . Además, es claro para una persona con conocimiento en la industria que sólo estos átomos hidrógenos que están presentes en el residuo pueden ser reemplazados por los sustituyentes Z^8 , Z^9 , Z^{10} , Z^{11} y Z^{12} . Por lo tanto, puesto que el grupo oxadiazol tiene únicamente un átomo hidrógeno, únicamente un átomo hidrógeno puede ser reemplazado por un sustituyente seleccionado de Z^8 , Z^9 , Z^{10} , Z^{11} y Z^{12} . El número de átomos carbonos de $C_{1-C_{10}}$ se refiere únicamente a los átomos carbonos del sistema anular heteroaromático (heteroarilo) y no incluye a los átomos carbonos de los sustituyentes de Z^8 a Z^{12} .

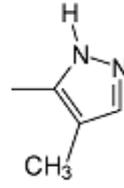
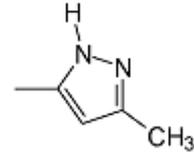
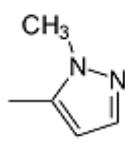
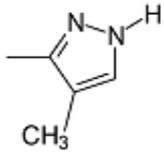
55 **[0061]** Ejemplos de residuos $C_{1-C_{10}}$ -heteroarilos sustituidos preferidos son

60

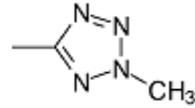
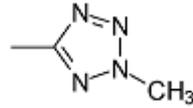
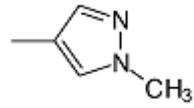
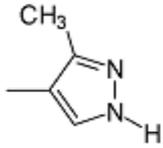
65



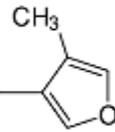
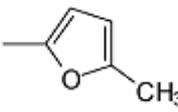
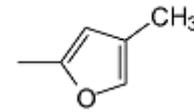
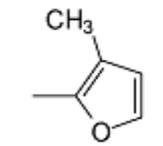
5



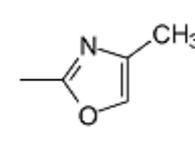
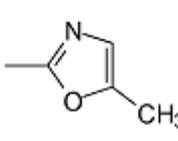
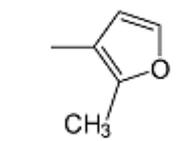
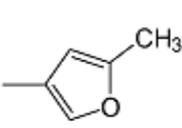
10



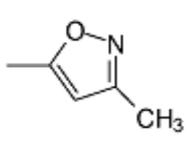
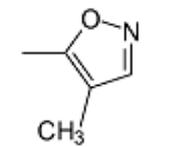
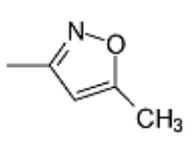
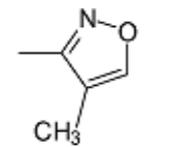
15



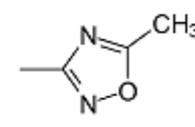
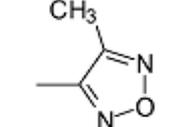
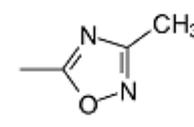
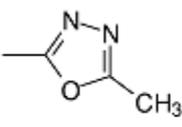
20



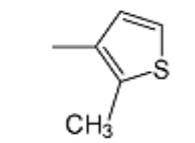
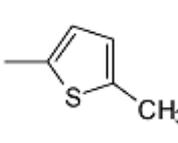
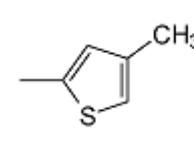
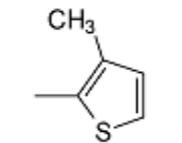
25



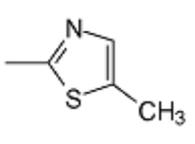
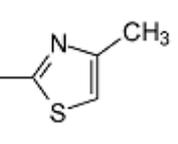
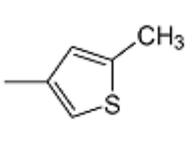
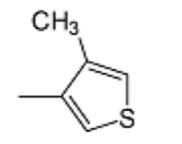
30



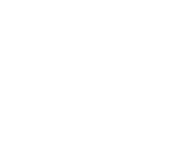
35



40



45



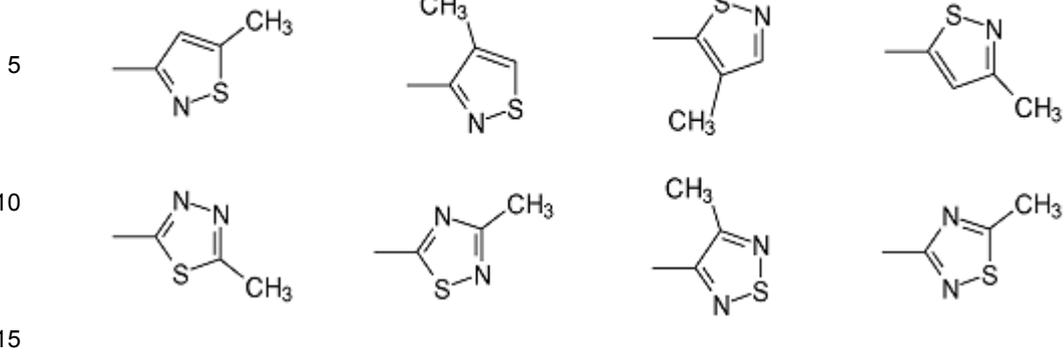
50



55

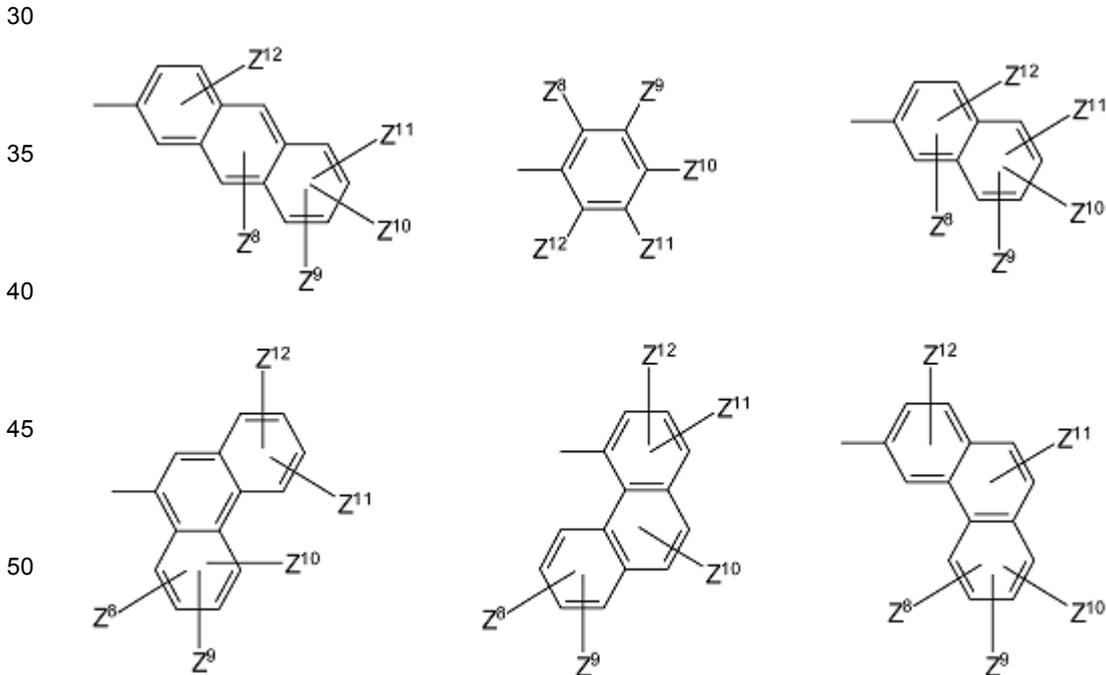
60

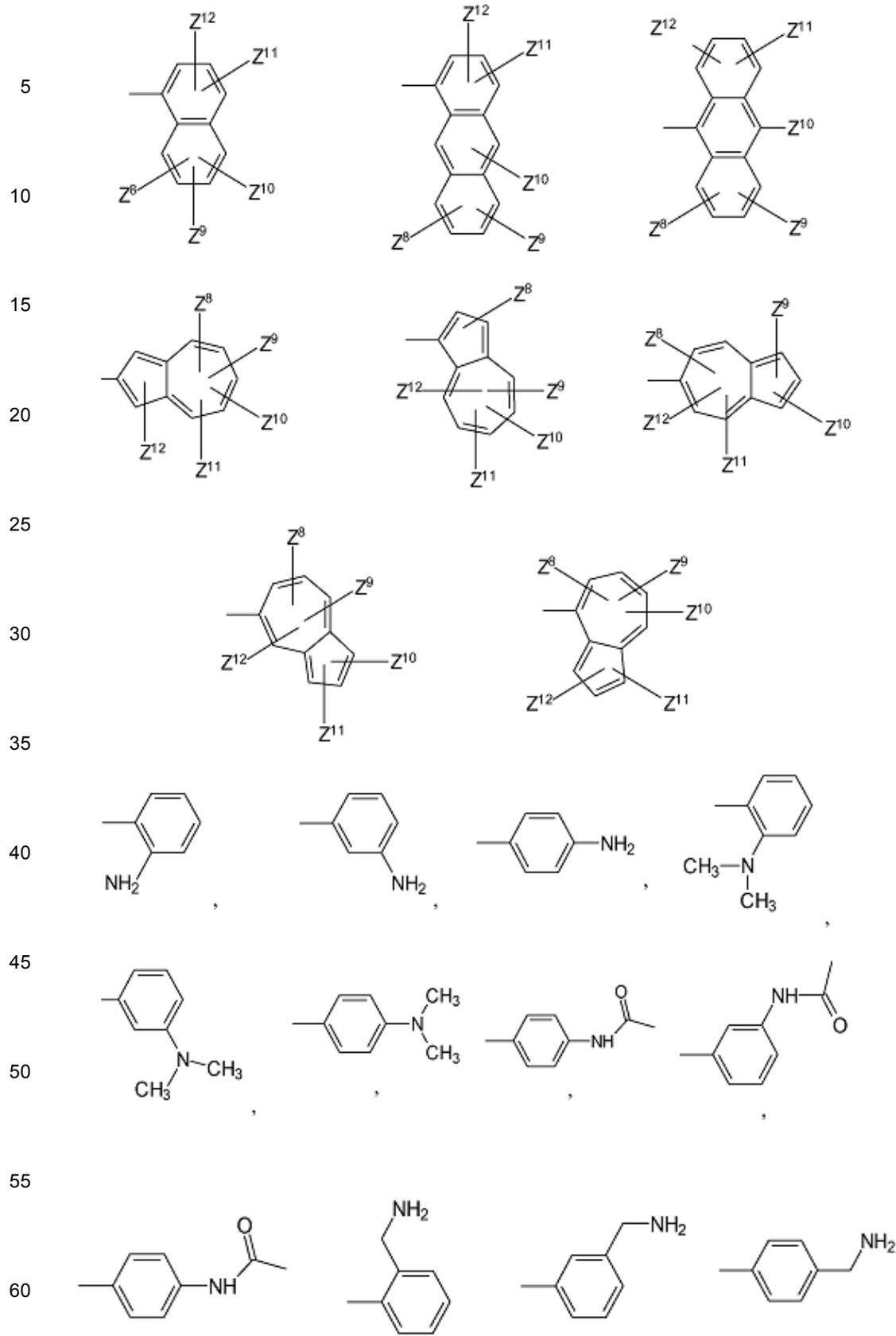
65



20 **[0062]** Tal como se utiliza en este documento, el término “**C₆-C₁₄-arilo**” se refiere a residuos aromáticos o más
 específicamente a residuos carbocíclicos aromáticos con 1, 2 o 3 anillos aromáticos y se refiere preferiblemente a
 fenilo y naftilo, donde estos residuos fenilos y naftilos pueden ser sustituidos con 1 a 5 sustituyente seleccionados de
 Z⁸, Z⁹, Z¹⁰, Z¹¹ y Z¹². Sin embargo, es claro para una persona con conocimiento en la industria que el término
 “pueden ser sustituidos” se refiere al reemplazo de un átomo hidrógeno por uno de los sustituyentes Z⁸, Z⁹, Z¹⁰, Z¹¹ y
 Z¹². El número de átomos carbonos de C₆-C₁₄ se refiere únicamente a los átomos carbonos del sistema anular
 aromático (arilos) y no incluye a los átomos carbonos de los sustituyentes Z⁸ a Z¹².

25 **[0063]** Ejemplos de grupos C₆-C₁₄-arilos preferidos y residuos C₆-C₁₄-arilos sustituidos son



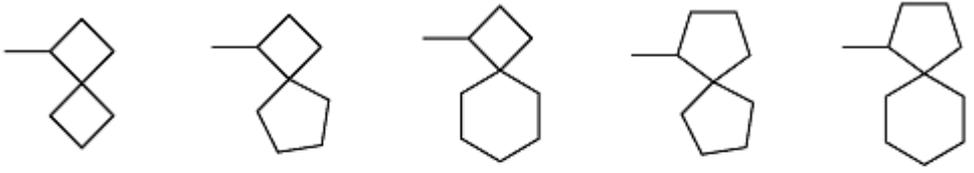


[0064] Tal como se utiliza en este documento, el término "C₇-C₁₆-espiroalquilo" se refiere a residuos

espirocarbocíclicos, donde estos residuos espirocarbocíclicos pueden ser sustituidos con 1 a 3 sustituyente seleccionados de Z^5 , Z^6 y Z^7 . Sin embargo, es claro para una persona con conocimiento en la industria que el término "pueden ser sustituidos" se refiere al reemplazo de un átomo hidrógeno por uno de los sustituyentes Z^5 , Z^6 y Z^7 . También es posible que 2 de los sustituyentes de Z^5 , Z^6 y Z^7 representen en conjunto a un átomo oxígeno y formen en conjunto con el átomo carbono y el residuo espiroalquilo al cual ambos están adheridos a una partícula carbonila. El número de átomos carbonos de C_7 - C_{16} se refiere únicamente a los átomos carbonos del sistema anular espiro y no incluye a los átomos carbonos de los sustituyentes. Por lo tanto, un residuo espiro[4,5]decilo es contado como C_{10} -espiroalquilo sin importar si este residuo espiro porta a 5 sustituyentes pentilos.

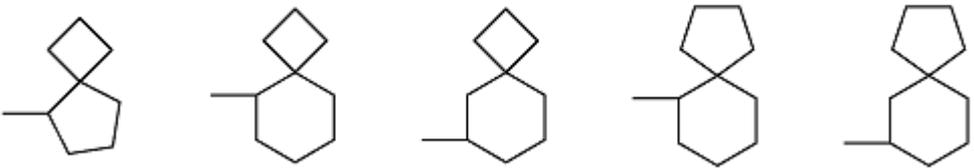
10 **[0065]** Ejemplos de grupos C_7 - C_{16} -espiroalquilos preferidos y grupos C_7 - C_{16} -espiroalquilos sustituidos son

15



20

25

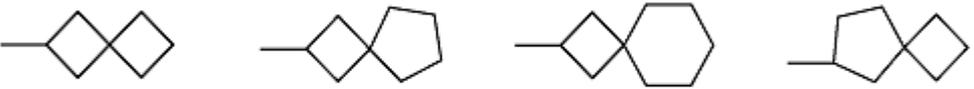


30

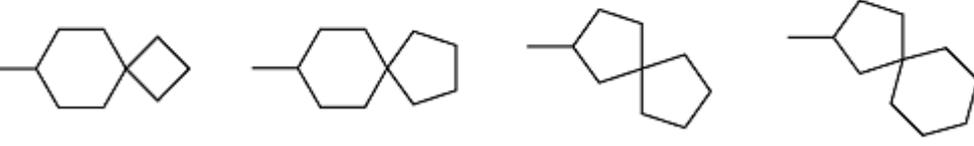
35



40



45

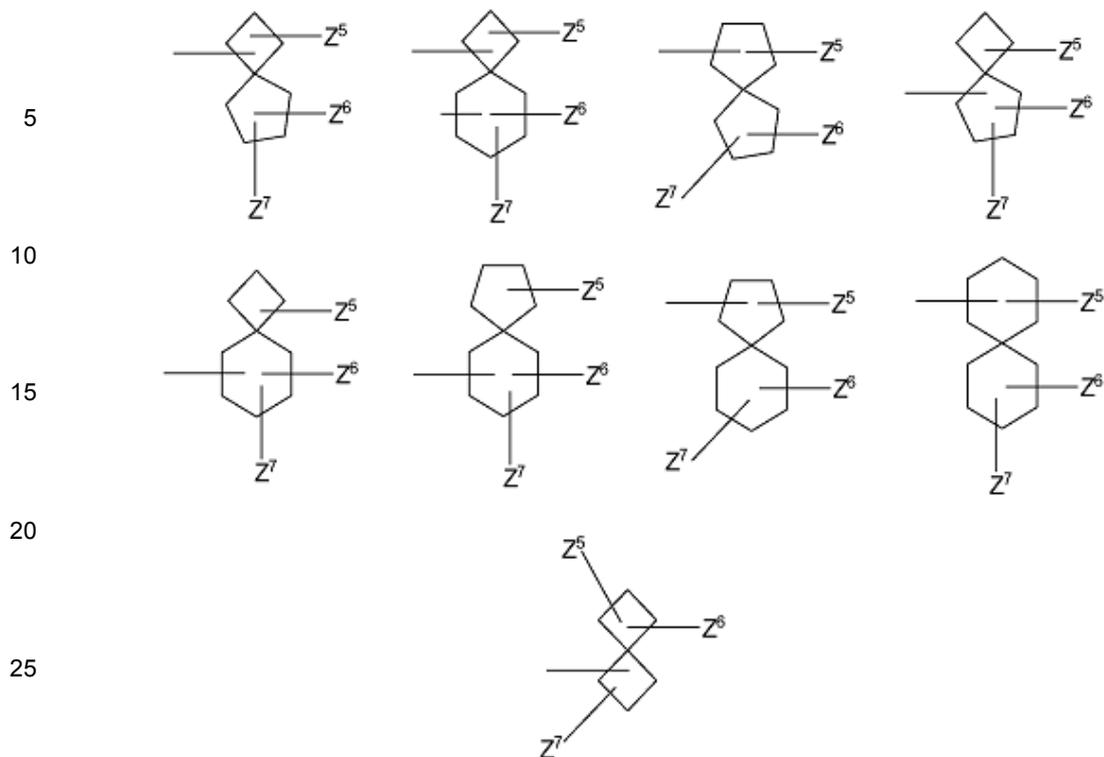


50

55

60

65

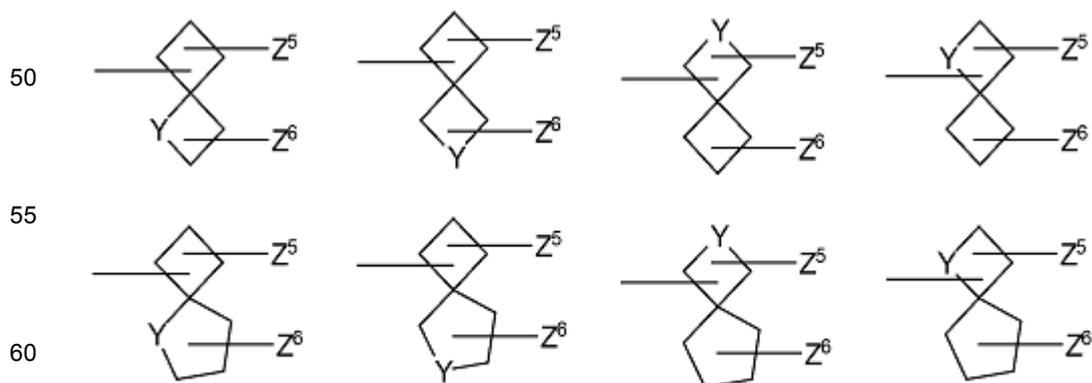


30 sustituyentes Z^5 , Z^6 y Z^7 preferidos son $-\text{CH}_3$, $-\text{C}_2\text{H}_5$, $-\text{C}_3\text{H}_7$, $-\text{CH}(\text{CH}_3)_2$, $-\text{OH}$, $-\text{OCH}_3$, $-\text{OC}_2\text{H}_5$, $-\text{OC}_3\text{H}_7$, $-\text{NH}_2$, $-\text{N}(\text{CH}_3)_2$, $-\text{F}$, $-\text{Cl}$, $-\text{Br}$, $-\text{I}$, $-\text{CN}$, $-\text{CH}_2\text{F}$, $-\text{CHF}_2$, $-\text{CF}_3$, $-\text{OCHF}_2$, $-\text{OCF}_3$.

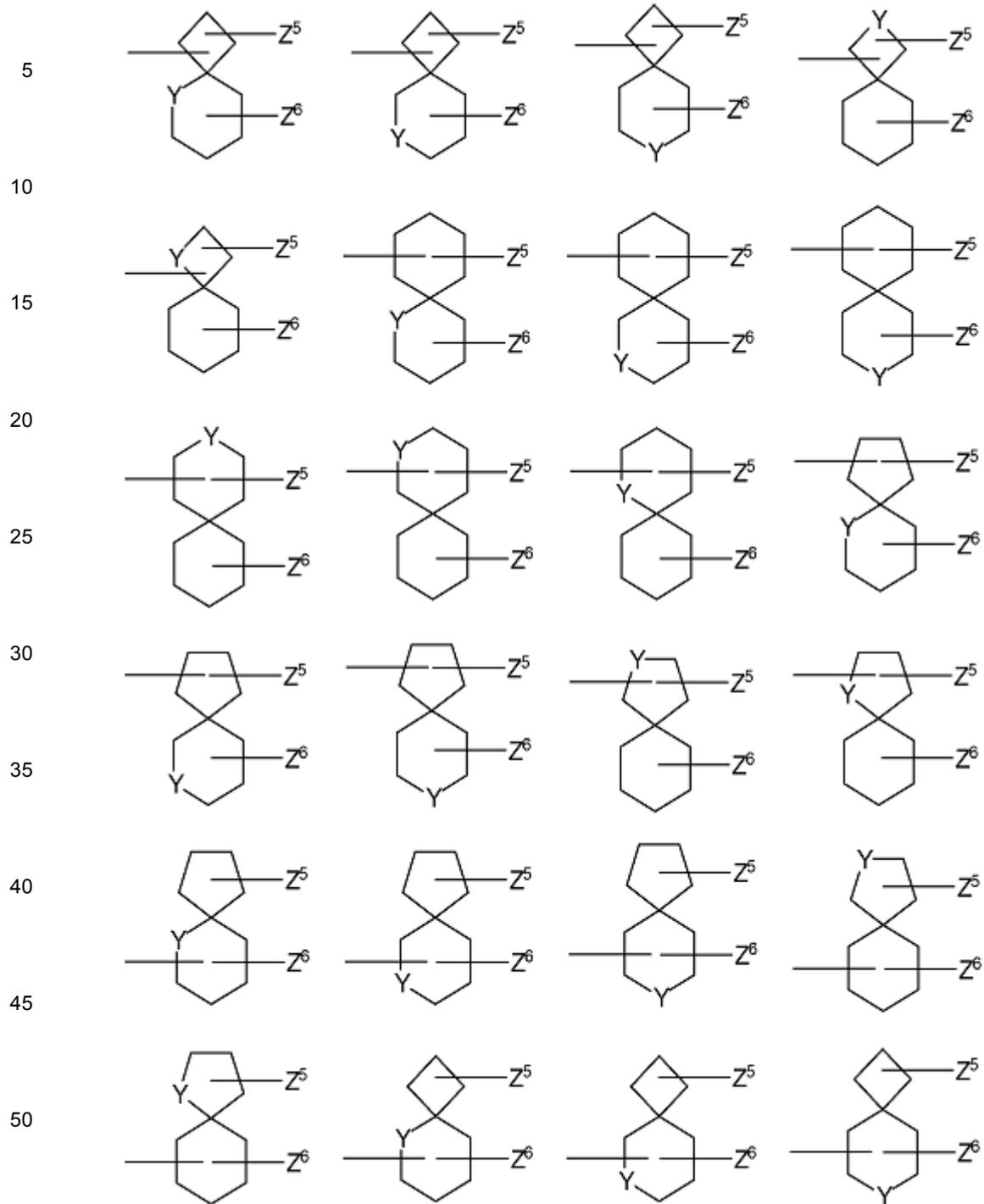
35 **[0066]** Tal como se utiliza en este documento, el término "**C₅-C₁₄-espiroheterociclilo**" se refiere a residuos espiros con 1, 2 o 3 heteroátomos tales como O, S, N en el sistema anular espiro, donde estos residuos espiroheterocíclicos pueden ser sustituidos con 1 a 3 sustituyente seleccionados de Z^5 , Z^6 y Z^7 . Sin embargo, es claro para una persona con conocimiento en la industria que el término "pueden ser sustituidos" se refiere al reemplazo de un átomo hidrógeno por uno de los sustituyentes Z^5 , Z^6 y Z^7 . El número de átomos carbonos de **C₅-C₁₄** se refiere únicamente a los átomos carbonos del sistema anular espiro y no incluye a los átomos carbonos de los sustituyentes. Por lo tanto, un residuo azaespiro[4,5]decilo es tomado en cuenta como un C₉-espiroalquilo sin importar si este azaespiro[4,5]decilo porta 5 sustituyentes isopropilos.

40

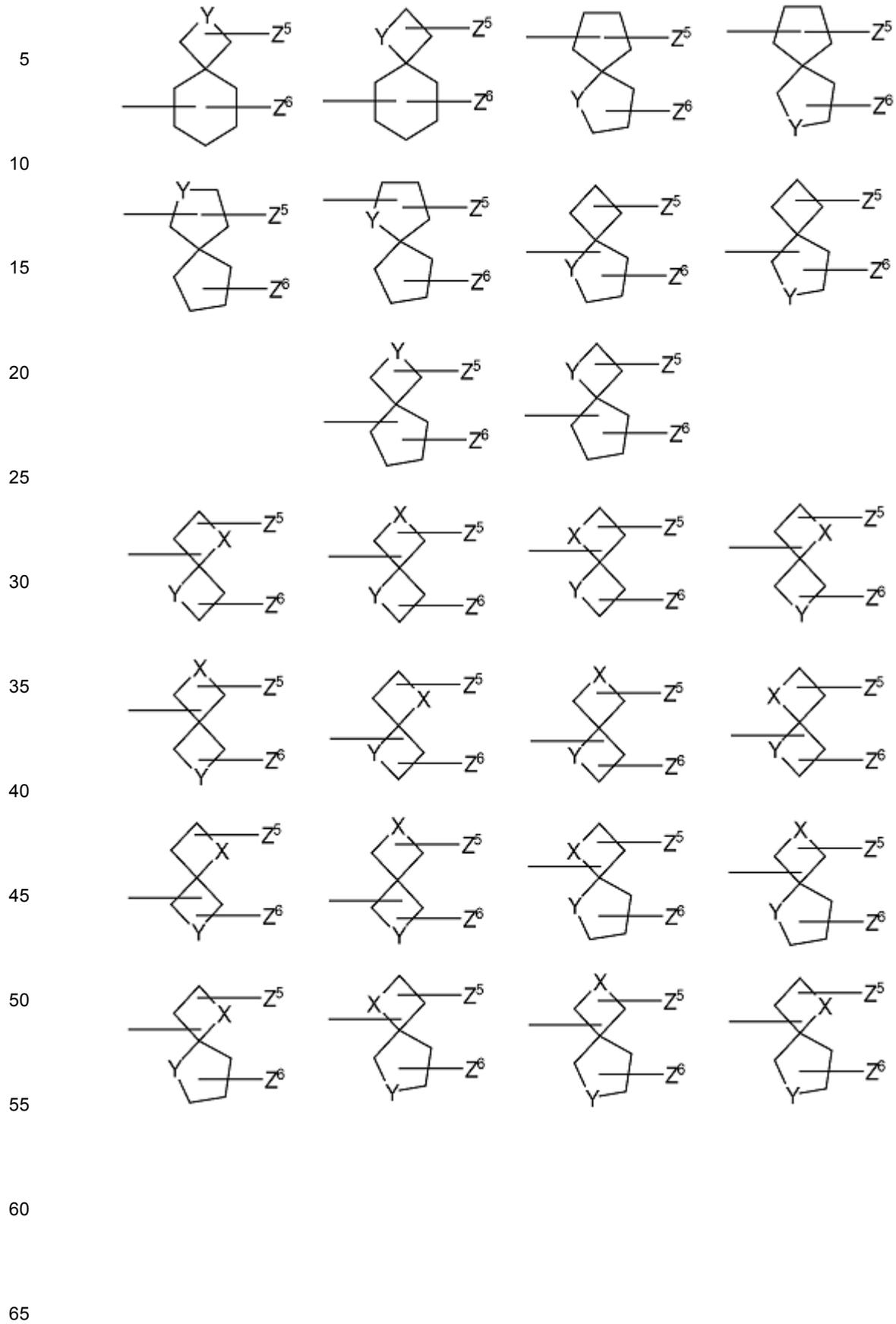
45 **[0067]** Ejemplos de grupos C₅-C₁₄-espiroheterociclilos preferidos y grupos C₅-C₁₄-espiroheterociclilos sustituidos son

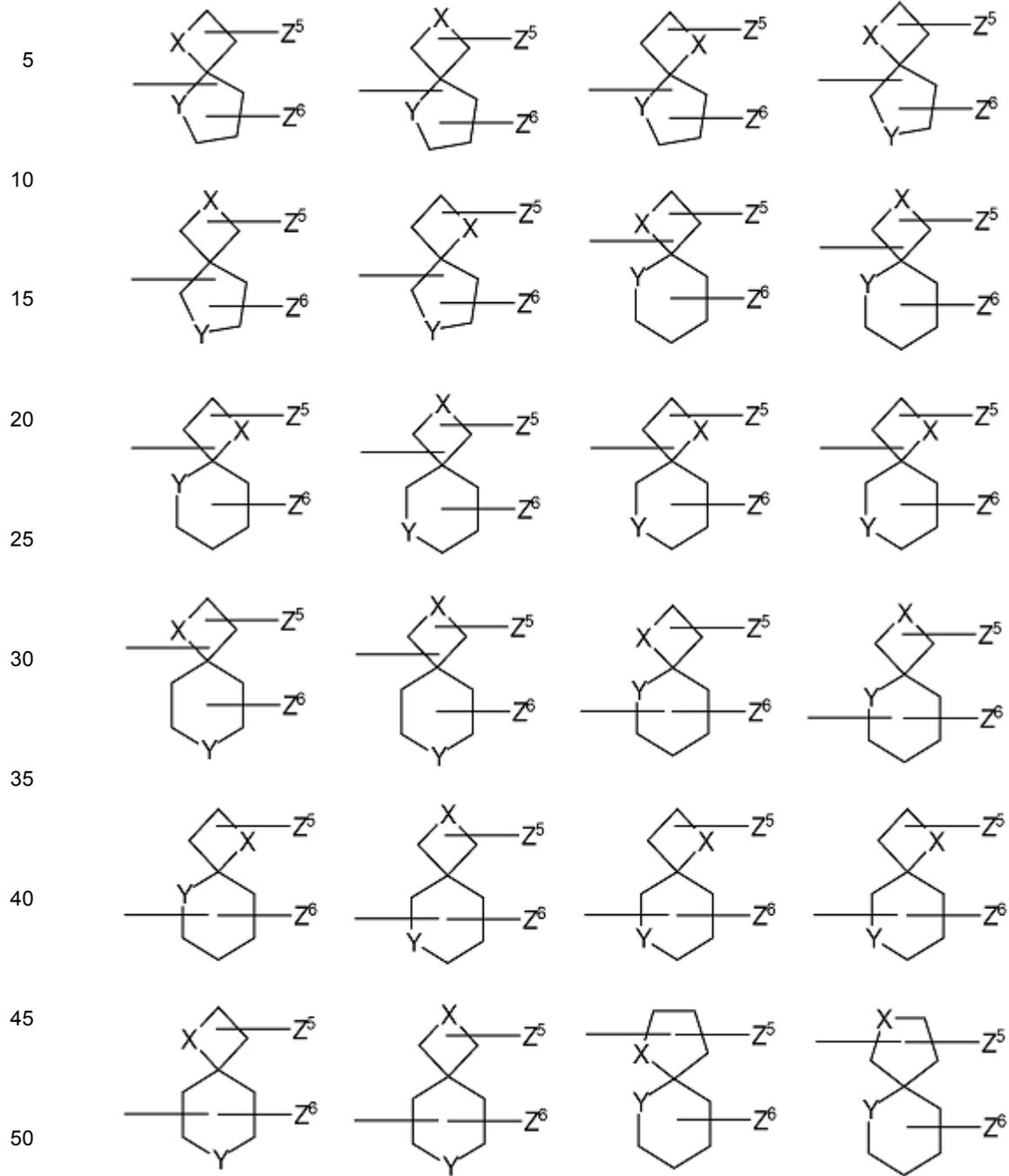


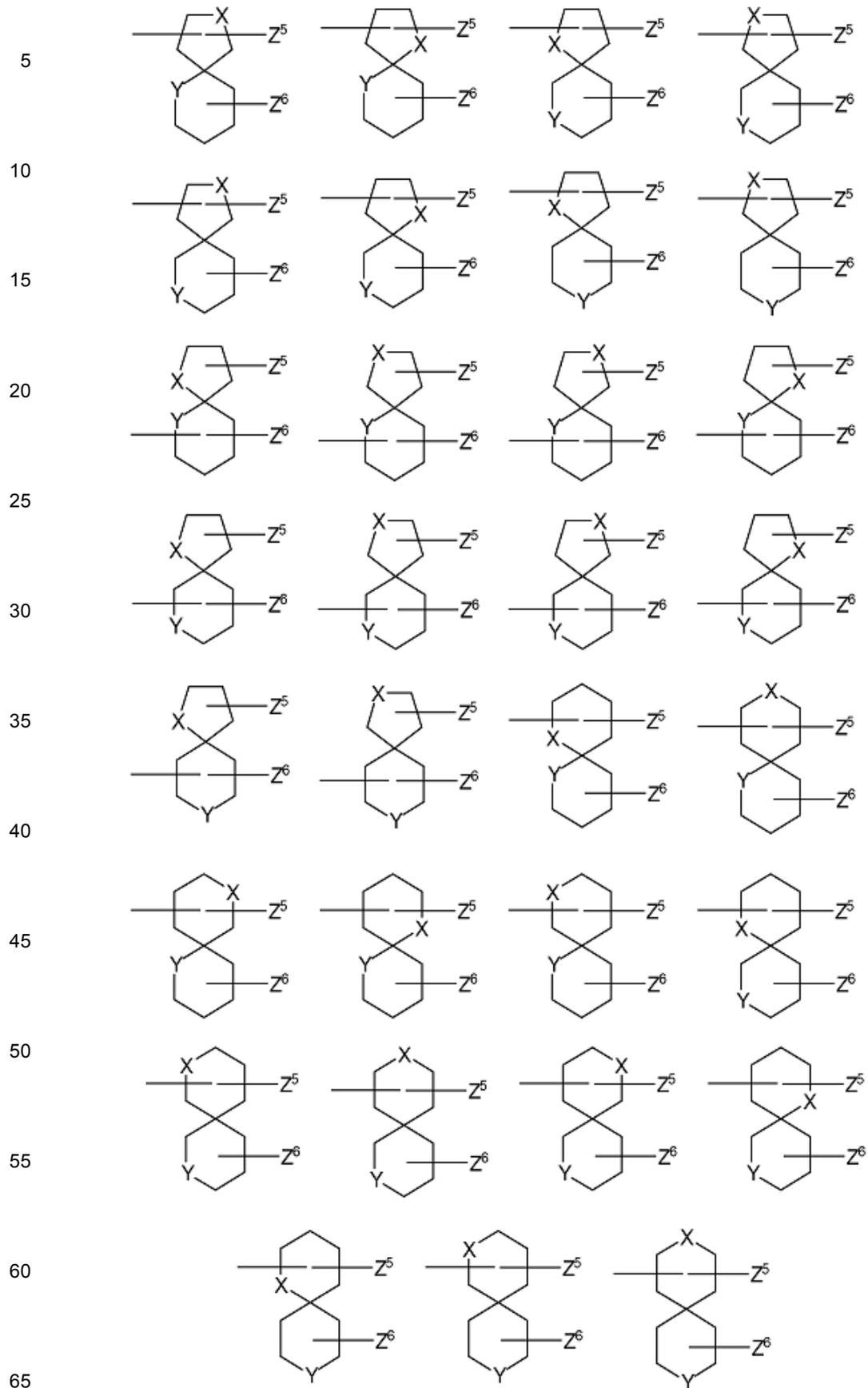
65



55
60
65



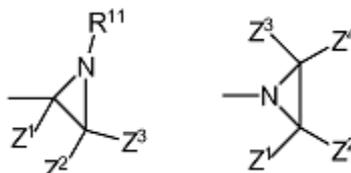




donde Y y X representan independientemente a -O-, -NH-, -NR¹¹-, -SO-, o -SO₂-, preferiblemente -NH- y -NR¹¹- y Z⁶ y Z⁶ representan independientemente a -CH₃-, -C₂H₅-, -C₃H₇-, -CH(CH₃)₂-, -OH-, -OCH₃-, -OC₂H₅-, -OC₃H₇-, -NH₂-, -N(CH₃)₂-, -F-, -Cl-, -Br-, -I-, -CN-, -CH₂F-, -CHF₂-, -CF₃-, -OCHF₂-, u -OCF₃-.

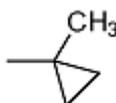
[0068] Tal como se utiliza en este documento, el término "heterociclilo de 3 miembros" se refiere a un sistema anular sustituido o no sustituido de 3 átomos incluyendo a por lo menos a un heteroátomo tal como O, S, SO, SO₂, N, NO, donde estos residuos heterocíclicos pueden ser de 3 miembros y pueden ser sustituidos con 1 a 4 sustituyentes seleccionados de Z¹, Z², Z³ y Z⁴. Sin embargo, es claro para una persona con conocimiento en la industria que el término "pueden ser sustituidos" se refiere al reemplazo de un átomo hidrógeno por uno de los sustituyentes Z¹, Z², Z³ o Z⁴. Además, es claro para una persona con conocimiento en la industria que solo estos átomos hidrógenos que están presentes en el grupo heterocíclico de 3 miembros pueden ser reemplazados por los sustituyentes Z¹, Z², Z³ y Z⁴. Por lo tanto, puesto que el grupo diazireno tiene únicamente un átomo hidrógeno, solamente un átomo hidrógeno puede ser reemplazado por el sustituyente de selección de Z¹, Z², Z³ y Z⁴. También es posible que 2 de los sustituyentes Z¹, Z², Z³ y Z⁴ representen en conjunto a un átomo oxígeno y formen juntos con el átomo carbono anular del anillo heterocíclico al cual ambos están adheridos a una partícula carbonila o a una partícula sulfóxida junto con el átomo anular de azufre al cual están adheridos o ambos sustituyentes representen a oxígeno y formen a una partícula sulfona junto con el átomo anular de azufre al cual están adheridas. Si el residuo heterocíclico de 3 miembros contiene a un átomo nitrógeno que es sustituido por uno de los sustituyentes Z¹, Z², Z³ y Z⁴, dicho sustituyente Z representa a R¹¹. Si el residuo heterocíclico de 3 miembros contiene a 2 átomos nitrógenos y ambos son sustituidos por uno de los sustituyentes Z¹, Z², Z³ y Z⁴, el primer sustituyente Z representa a R¹¹ y el 2º sustituyente Z representa a R¹².

[0069] Ejemplos de grupos heterocíclicos preferidos de 3 miembros y grupos heterocíclicos sustituidos de 3 miembros son



[0070] Preferiblemente Z¹ a Z⁴ representan independientemente entre sí a CH₃-, -C₂H₅-, -C₃H₇-, -CH(CH₃)₂-, -OH-, -OCH₃-, -OC₂H₅-, -OC₃H₇-, -NH₂-, -N(CH₃)₂-, -F-, -Cl-, -Br-, -I-, -CN-, -CH₂F-, -CHF₂-, -CF₃-, -OCHF₂-, u -OCF₃-.

[0071] preferiblemente R¹¹ representa a -CH₃-, -C₂H₅-, -C₃H₇-, -CH(CH₃)₂-, -CH₂F-, -CHF₂-, -CF₃-.



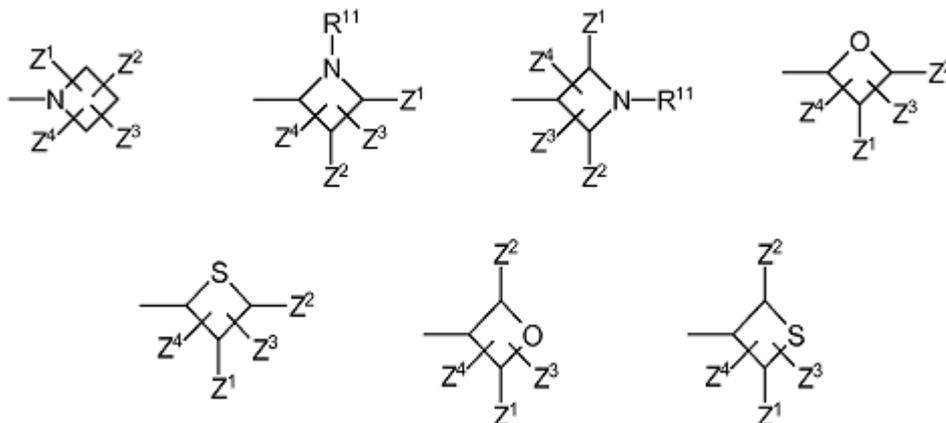
ciclo-C₃H₅-, ciclo-C₄H₇-, ciclo-C₅H₉-, ciclo-C₆H₁₁-, ciclo-C₇H₁₃-, -C₄H₉-, -CH₂-CH(CH₃)₂-, -CH(CH₃)-C₂H₅-, -C(CH₃)₃-, -C₅H₁₁-, -CH(CH₃)-C₃H₇-, -CH₂-CH(CH₃)-C₂H₅-, -CH(CH₃)-CH(CH₃)₂-, -C(CH₃)₂-C₂H₅-, -CH₂-C(CH₃)₃-, -CH(C₂H₅)₂-,

-C₂H₄-CH(CH₃)₂-, -C₆H₁₃-, -C₇H₁₅-, -C₈H₁₇-, -Ph-, -CH₂-Ph-, -CH₂-CH₂-Ph-, -CH=CH-Ph-, -CH=CH₂-, -CH₂-CH=CH₂-, -C(CH₃)=CH₂-, -CH=CH-CH₃-, -C₂H₄-CH=CH₂-, -CH₂-CH=CH-CH₃-, -CH=CH-C₂H₅-, -CH₂-C(CH₃)=CH₂-, -CH(CH₃)-CH=CH₂-, -CH=C(CH₃)₂-, -C(CH₃)=CH-CH₃-, -C≡CH-, -C≡C-CH₃-, -CH₂-C≡CH-, -C₂H₄-C≡CH-, -CH₂-C≡C-CH₃-, -C≡C-C₂H₅-, -CH₂-OCF₃-, -C₂H₄-OCF₃-, -C₃H₆-OCF₃-, -CH₂-OCH₃-, -C₂H₄-OCH₃-, -C₃H₆-OCH₃-, -CH₂-OC₂H₅-, -C₂H₄-OC₂H₅-, o -C₃H₆-OC₂H₅-;

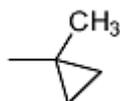
[0072] Tal como se utiliza en este documento para el sustituyente R³, el término "heterociclilo de 4 miembros" se refiere a un sistema anular sustituido o no sustituido de 4 átomos incluyendo a por lo menos un heteroátomo tal como O, S, SO, SO₂, N, NO, donde estos residuos heterocíclicos de 4 miembros pueden ser sustituidos con 1 a 4 sustituyentes seleccionados de Z¹, Z², Z³ y Z⁴. También es posible que 2 de los sustituyentes Z¹, Z², Z³ y Z⁴ representen en conjunto a un átomo oxígeno y formen juntos con el átomo carbono anular del anillo heterocíclico al cual ambos están adheridos a una partícula carbonila o a una partícula sulfóxida junto con el átomo anular de azufre al cual están adheridos o ambos sustituyentes Z representen a oxígeno y formen a una partícula sulfona junto con el átomo anular de azufre al cual están adheridos. Si el residuo heterocíclico de 4 miembros contiene a un átomo nitrógeno que es sustituido por uno de los sustituyentes Z¹, Z², Z³ y Z⁴, dicho sustituyente Z representa a R¹¹. Si el residuo heterocíclico de 4 miembros contiene a 2 átomos nitrógenos que están sustituidos por uno de los sustituyentes Z¹, Z², Z³ y Z⁴, el primer sustituyente Z representa a R¹¹ y el 2º sustituyente Z representa a R¹². La misma definición aplica para el sustituyente R⁸ con la única diferencia de que los sustituyentes opcionales del residuo heterociclilo de 4 miembros son Z⁵ a Z⁷ en vez de Z¹ a Z⁴. Por lo tanto, para R⁸ el sustituyente opcional Z¹ es

reemplazado por Z^5 , Z^2 es reemplazado por Z^6 , Z^3 es reemplazado por Z^7 , y Z^4 es hidrógeno.

[0073] Ejemplos de grupos heterocíclicos de 4 miembros preferidos y grupos heterocíclicos sustituidos de 4 miembros para R^3 son



[0074] Preferiblemente Z^1 a Z^4 representan independientemente entre sí a $-CH_3$, $-C_2H_5$, $-C_3H_7$, $-CH(CH_3)_2$, $-OH$, $-OCH_3$, $-OC_2H_5$, $-OC_3H_7$, $-NH_2$, $-N(CH_3)_2$, $-F$, $-Cl$, $-Br$, $-I$, $-CN$, $-CH_2F$, $-CHF_2$, $-CF_3$, $-OCHF_2$, y $-OCF_3$. Sustituyentes preferidos para R^{11} son $-CH_3$, $-C_2H_5$, $-C_3H_7$, $-CH(CH_3)_2$, $-CH_2F$, $-CHF_2$, $-CF_3$,

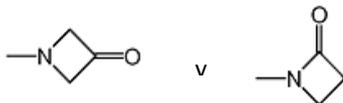


ciclo- C_3H_5 , ciclo- C_4H_7 , ciclo- C_5H_9 , ciclo- C_6H_{11} , ciclo- C_7H_{13} , $-C_4H_9$, $-CH_2-CH(CH_3)_2$, $-CH(CH_3)-C_2H_5$, $-C(CH_3)_3$,

$-C_2H_4-OC_2H_5$, y $-C_3H_6-OC_2H_5$.

[0075] Grupos heterocíclicos de 4 miembros preferidos son

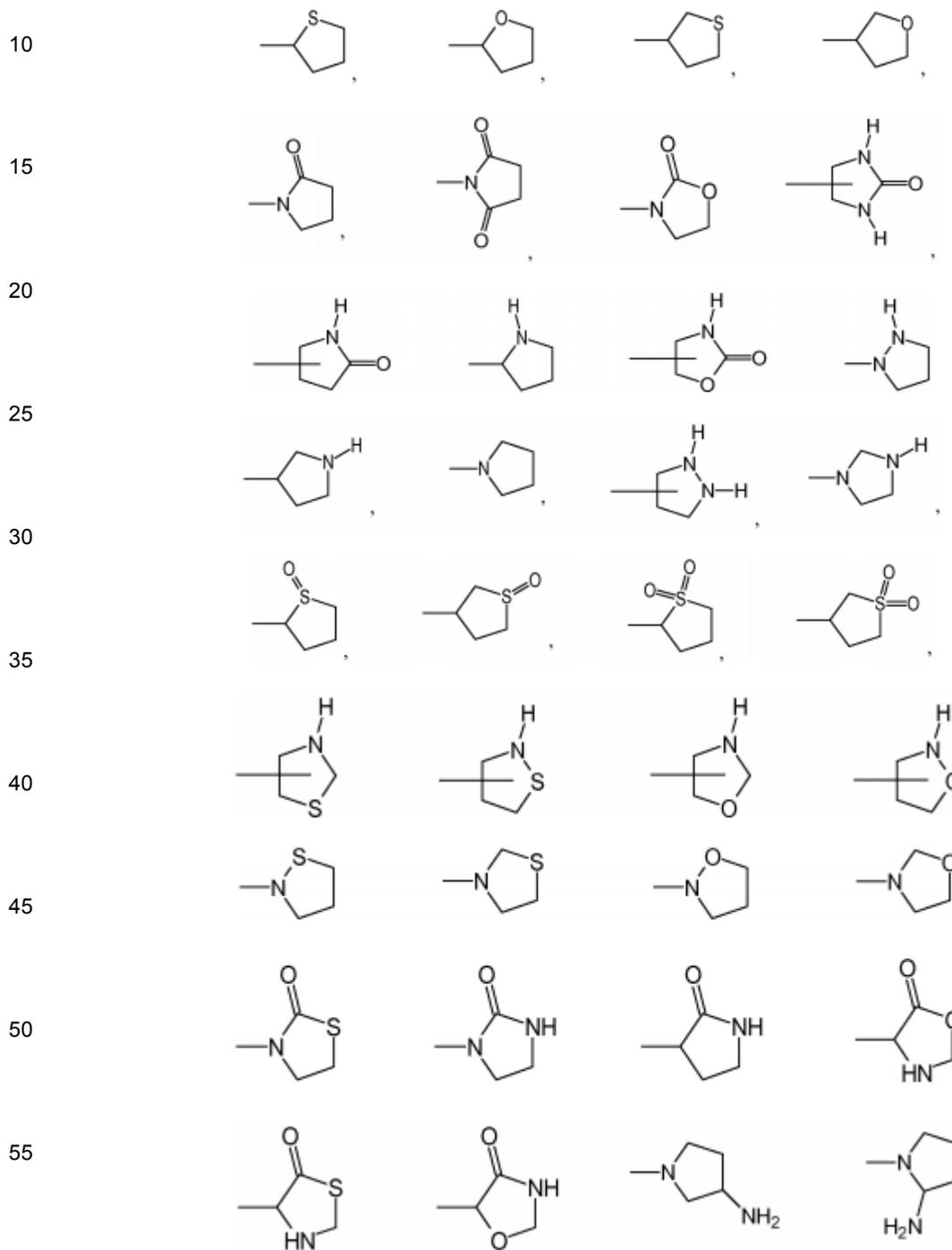
$-C_5H_{11}$, $-CH(CH_3)-C_3H_7$, $-CH_2-CH(CH_3)-C_2H_5$, $-CH(CH_3)-CH(CH_3)_2$, $-C(CH_3)_2-C_2H_5$, $-CH_2-C(CH_3)_3$, $-CH(C_2H_5)_2$, $-C_2H_4-CH(CH_3)_2$, $-C_6H_{13}$, $-C_7H_{15}$, $-C_8H_{17}$, $-Ph$, $-CH_2-Ph$, $-CH_2-CH_2-Ph$, $-CH=CH-Ph$, $-CH=CH_2$, $-CH_2-CH=CH_2$, $-C(CH_3)=CH_2$, $-CH=CH-CH_3$, $-C_2H_4-CH=CH_2$, $-CH_2-CH=CH-CH_3$, $-CH=CH-C_2H_5$, $-CH_2-C(CH_3)=CH_2$, $-CH(CH_3)-CH=CH_2$, $-CH=C(CH_3)_2$, $-C(CH_3)=CH-CH_3$, $-C\equiv CH$, $-C\equiv C-CH_3$, $-CH_2-C\equiv CH$, $-C_2H_4-C\equiv CH$, $-CH_2-C\equiv C-CH_3$, $-C\equiv C-C_2H_5$, $-CH_2-OCF_3$, $-C_2H_4-OCF_3$, $-C_3H_6-OCF_3$, $-CH_2-OCH_3$, $-C_2H_4-OCH_3$, $-C_3H_6-OCH_3$, $-CH_2-OC_2H_5$,



[0076] Tal como se utiliza en este documento, el término "heterociclilo de 5 miembros" se refiere a un sistema anular sustituido o no sustituido de 5 átomos incluyendo a por lo menos un heteroátomo tal como O, S, SO, SO_2 , N, NO, donde estos residuos heterocíclicos de 5 miembros pueden ser sustituidos con 1 a 4 sustituyente seleccionados de Z^1 , Z^2 , Z^3 y Z^4 . También es posible que 2 de los sustituyentes Z^1 , Z^2 , Z^3 y Z^4 representen juntos a un átomo oxígeno y formen junto con el átomo carbono anular del anillo heterocíclico al cual están adheridos a una partícula carbonila o a una partícula sulfóxida junto con el átomo anular de azufre al cual están adheridos o ambos sustituyentes Z representan a oxígeno y forman a una partícula sulfona junto con el átomo anular de azufre al cual están adheridos. Si los residuos heterocíclicos de 5 miembros contienen a un átomo nitrógeno que es sustituido por uno de los sustituyentes Z^1 , Z^2 , Z^3 y Z^4 , dicho sustituyente Z representa a R^{11} . Si el residuo heterocíclico de 5 miembros contiene a 2 átomos nitrógenos que son sustituidos por uno de los sustituyentes Z^1 , Z^2 , Z^3 y Z^4 , el primer sustituyente Z representa a R^{11} y el 2º sustituyente Z representa a R^{12} . La misma definición aplica para el

sustituyente R^8 con la única diferencia de que los sustituyentes opcionales del residuo heterocíclico de 5 miembros son Z^5 a Z^7 en vez de Z^1 a Z^4 . Por lo tanto, para R^8 , el sustituyente opcional Z^1 es reemplazado por Z^5 , Z^2 es reemplazado por Z^6 , Z^3 es reemplazado por Z^7 y Z^4 es hidrógeno.

5 **[0077]** Ejemplos de grupos heterocíclicos preferidos de 5 miembros y grupos heterocíclicos sustituidos de 5 miembros para R^3 son

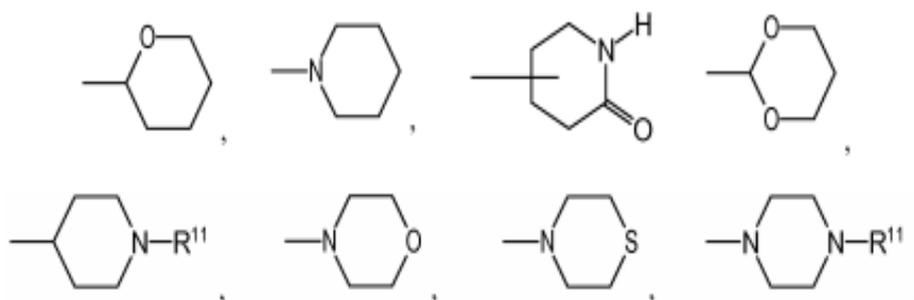


60 donde los grupos heterocíclicos ya mencionados de 5 miembros pueden ser sustituidos con 1 a 4 sustituyente seleccionados de Z^1 , Z^2 , Z^3 y Z^4 .

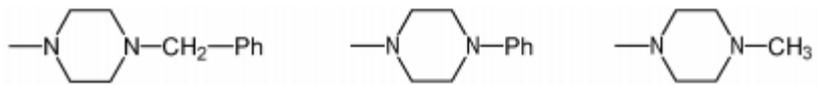
65 **[0078]** Tal como se utiliza en este documento, el término "heterocíclico de 6 miembros" se refiere un sistema anular sustituido o no sustituido de 6 átomos incluyendo a por lo menos un heteroátomo tal como O, S, SO, SO₂, N, NO, donde estos residuos heterocíclicos de 6 miembros pueden ser sustituidos con 1 a 4 sustituyente seleccionados de

Z^1 , Z^2 , Z^3 y Z^4 . También es posible que 2 de los sustituyentes Z^1 , Z^2 , Z^3 y Z^4 representen en conjunto a un átomo oxígeno y formen juntos con el átomo carbono anular del anillo heterocíclico al cual ambos están adheridos a una partícula carbonila o a una partícula sulfóxida junto con el átomo anular de azufre al cual están adheridos o que ambos sustituyentes Z representen a oxígeno y formen a una partícula sulfona juntos con el átomo anular de azufre al cual están adheridos. Si el residuo heterocíclico de 6 miembros contiene a un átomo de nitrógeno el cual es sustituido por uno de los sustituyentes Z^1 , Z^2 , Z^3 y Z^4 , dicho sustituyente Z representa a R^{11} . Si el residuo heterocíclico de 6 miembros contiene a 2 átomos de nitrógenos y ambos son sustituidos por uno de los sustituyentes Z^1 , Z^2 , Z^3 y Z^4 , el primer sustituyente Z representa a R^{11} y el 2º sustituyente Z representa a R^{12} . La misma definición aplica para el sustituyente R^8 con la única diferencia que los sustituyentes opcionales de los residuos heterocíclicos de 6 miembros son Z^5 a Z^7 en vez de Z^1 a Z^4 . Por lo tanto, para R^8 el sustituyente Z^1 es reemplazado por Z^5 , Z^2 es reemplazado por Z^6 , Z^3 es reemplazado por Z^7 , y Z^4 es hidrógeno.

[0079] Ejemplos de grupos heterocíclicos de 6 miembros preferidos y grupos heterocíclicos de 6 miembros sustituidos para R^3 son



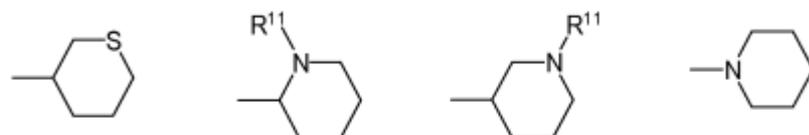
5



10



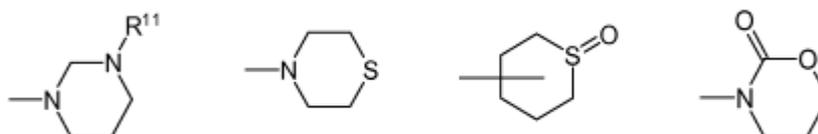
15



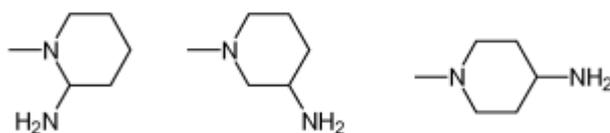
20



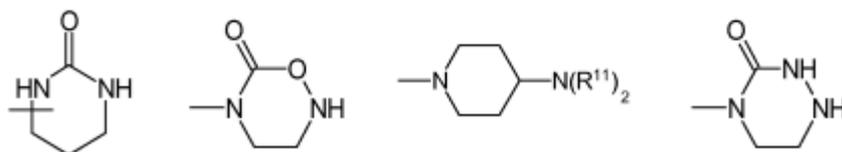
25



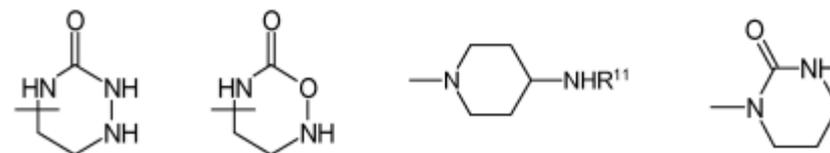
30



35



40



45

50

55

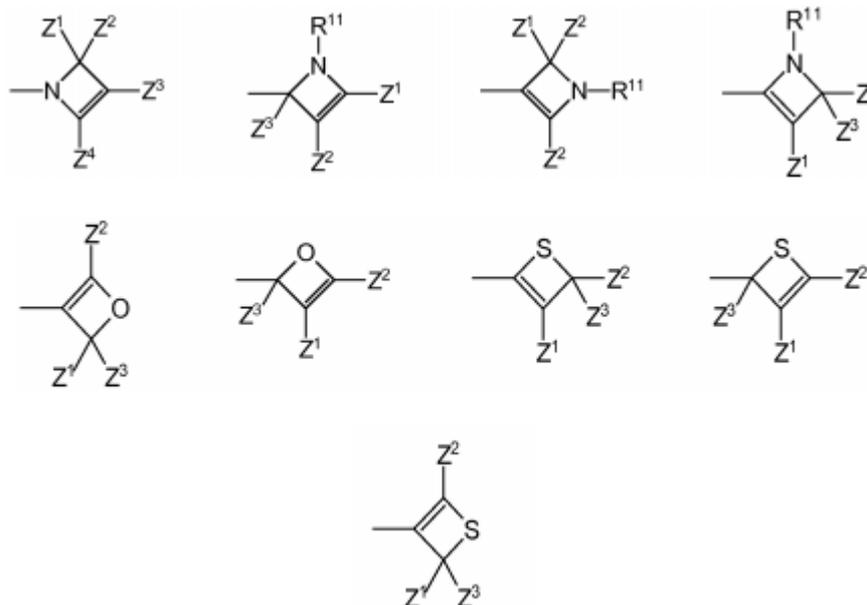
60

donde los grupos heterocíclicos de 6 miembros ya mencionados pueden ser sustituidos con 1 a 4 sustituyente seleccionados de Z¹, Z², Z³ y Z⁴. Residuos preferidos para los sustituyentes Z¹ a Z⁴ se presentan en secciones anteriores de este documento.

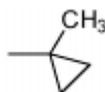
65 **[0080]** Tal como se utiliza aquí, el término “heterocíclico monoinsaturado de 4 miembros” se refiere a un sistema anular sustituido o no sustituido de 4 átomos incluyendo a por lo menos un heteroátomo tal como O, S, SO, SO₂, N,

NO, y un doble enlace, donde estos residuos heterocíclicos monoinsaturados de 4 miembros pueden ser sustituidos con 1 a 4 sustituyente seleccionados de Z^1 , Z^2 , Z^3 y Z^4 . Sin embargo, es claro para una persona con conocimiento en la industria que el término "pueden ser sustituidos" se refiere al reemplazo de un átomo de hidrógeno por uno de los sustituyentes Z^1 , Z^2 , Z^3 o Z^4 . Además, es claro para una persona con conocimiento en la industria que solo estos átomos hidrógenos que están presentes en el residuo heterocíclico monoinsaturado de 4 miembros pueden ser reemplazados por los sustituyentes Z^1 , Z^2 , Z^3 y Z^4 . También es posible que 2 de los sustituyentes Z^1 , Z^2 , Z^3 y Z^4 representen en conjunto a un átomo oxígeno y formen juntos con el átomo carbono anular del anillo heterocíclico al cual ambos están adheridos a una partícula carbonila o a una partícula sulfóxida junto con el átomo anular de azufre al cual están adheridos o ambos sustituyentes Z puede representar a oxígeno y formar a una partícula sulfona junto con el átomo anular de azufre al cual están adheridos. Si el residuo heterocíclico monoinsaturado de 4 miembros contiene a un átomo nitrógeno que es sustituido por uno de los sustituyentes Z^1 , Z^2 , Z^3 y Z^4 , dicho sustituyente Z representa a R^{11} . Si el residuo heterocíclico monoinsaturado de 4 miembros contiene a 2 átomos nitrógenos y ambos son sustituidos por uno de los sustituyentes Z^1 , Z^2 , Z^3 y Z^4 , el primer sustituyente Z representa a R^{11} y el 2º sustituyente Z representa a R^{12} .

[0081] Ejemplos de grupos heterocíclicos monoinsaturados de 4 miembros preferidos y grupos heterocíclicos sustituidos de 4 miembros para R^3 son



[0082] Preferiblemente Z^1 a Z^4 representan independientemente entre sí a $-CH_3$, $-C_2H_5$, $-C_3H_7$, $-CH(CH_3)_2$, $-OH$, $-OCH_3$, $-OC_2H_5$, $-OC_3H_7$, $-NH_2$, $-N(CH_3)_2$, $-F$, $-Cl$, $-Br$, $-I$, $-CN$, $-CH_2F$, $-CHF_2$, $-CF_3$, $-OCHF_2$, y $-OCF_3$. Sustituyentes preferidos para R^{11} son $-CH_3$, $-C_2H_5$, $-C_3H_7$, $-CH(CH_3)_2$, $-CH_2F$, $-CHF_2$,

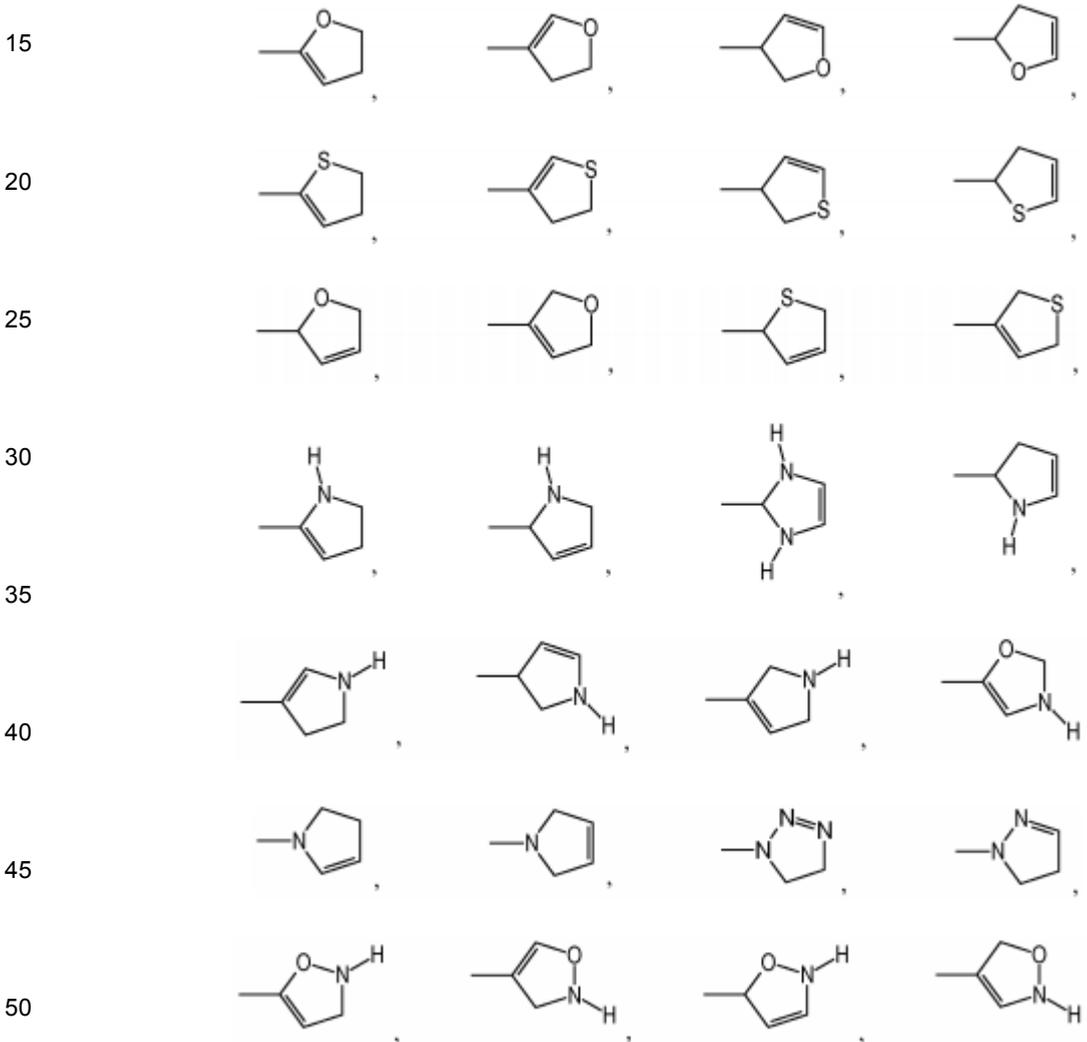


$-CF_3$, ciclo- C_3H_5 , ciclo- C_4H_7 , ciclo- C_5H_9 , ciclo- C_6H_{11} , ciclo- C_7H_{13} , $-C_4H_9$, $-CH_2-CH(CH_3)_2$, $-CH(CH_3)-C_2H_5$, $-C(CH_3)_3$, $-C_5H_{11}$, $-CH(CH_3)-C_3H_7$, $-CH_2-CH(CH_3)-C_2H_5$, $-CH(CH_3)-CH(CH_3)_2$, $-C(CH_3)_2-C_2H_5$, $-CH_2-C(CH_3)_3$, $-CH(C_2H_5)_2$, $-C_2H_4-CH(CH_3)_2$, $-C_6H_{13}$, $-C_7H_{15}$, $-C_8H_{17}$, $-Ph$, $-CH_2-Ph$, $-CH_2-CH_2-Ph$, $-CH=CH-Ph$, $-CH=CH_2$, $-CH_2-CH=CH_2$, $-C(CH_3)=CH_2$, $-CH=CH-CH_3$, $-C_2H_4-CH=CH_2$, $-CH_2-CH=CH-CH_3$, $-CH=CH-C_2H_5$, $-CH_2-C(CH_3)=CH_2$, $-CH(CH_3)-CH=CH_2$, $-CH=C(CH_3)_2$, $-C(CH_3)=CH-CH_3$, $-C\equiv CH$, $-C\equiv C-CH_3$, $-CH_2-C\equiv CH$, $-C_2H_4-C\equiv CH$, $-CH_2-C\equiv C-CH_3$, $-C\equiv C-C_2H_5$, $-CH_2-OCF_3$, $-C_2H_4-OCF_3$, $-C_3H_6-OCF_3$, $-CH_2-OCH_3$, $-C_2H_4-OCH_3$, $-C_3H_5-OCH_3$, $-CH_2-OC_2H_5$,

[0083] Tal como se utiliza en este documento, el término "heterociclilo monoinsaturado de 5 miembros" se refiere a un sistema anular sustituido o no sustituido de 5 átomos incluyendo por lo menos un heteroátomo tal como O, S, SO, SO_2 , N, NO, y un enlace doble, donde estos residuos heterocíclicos monoinsaturados de 5 miembros pueden ser sustituidos con 1 a 4 sustituyente seleccionados de Z^1 , Z^2 , Z^3 y Z^4 . También es posible que 2 de los sustituyentes Z^1 ,

Z^2 , Z^3 y Z^4 representen en conjunto a un átomo oxígeno y formen juntos con el átomo carbono anular del anillo heterocíclico al cual ambos están adheridos a una partícula carbonila o a una partícula sulfóxida junto con el átomo anular de azufre al cual están adheridos o ambos sustituyentes Z podría representar a un oxígeno y formar a una partícula sulfona junto con el átomo anular de azufre al cual están adheridos. Si el residuo heterocíclico monoinsaturado de 5 miembros contiene a un átomo nitrógeno que es sustituido por uno de los sustituyentes Z^1 , Z^2 , Z^3 y Z^4 , dicho sustituyente Z representa a R^{11} . Si el residuo heterocíclico monoinsaturado de 5 miembros contiene a 2 átomos nitrógenos y ambos son sustituidos por uno de los sustituyentes Z^1 , Z^2 , Z^3 y Z^4 , entonces el primer sustituyente Z representa a R^{11} y el 2º sustituyente Z representa a R^{12} .

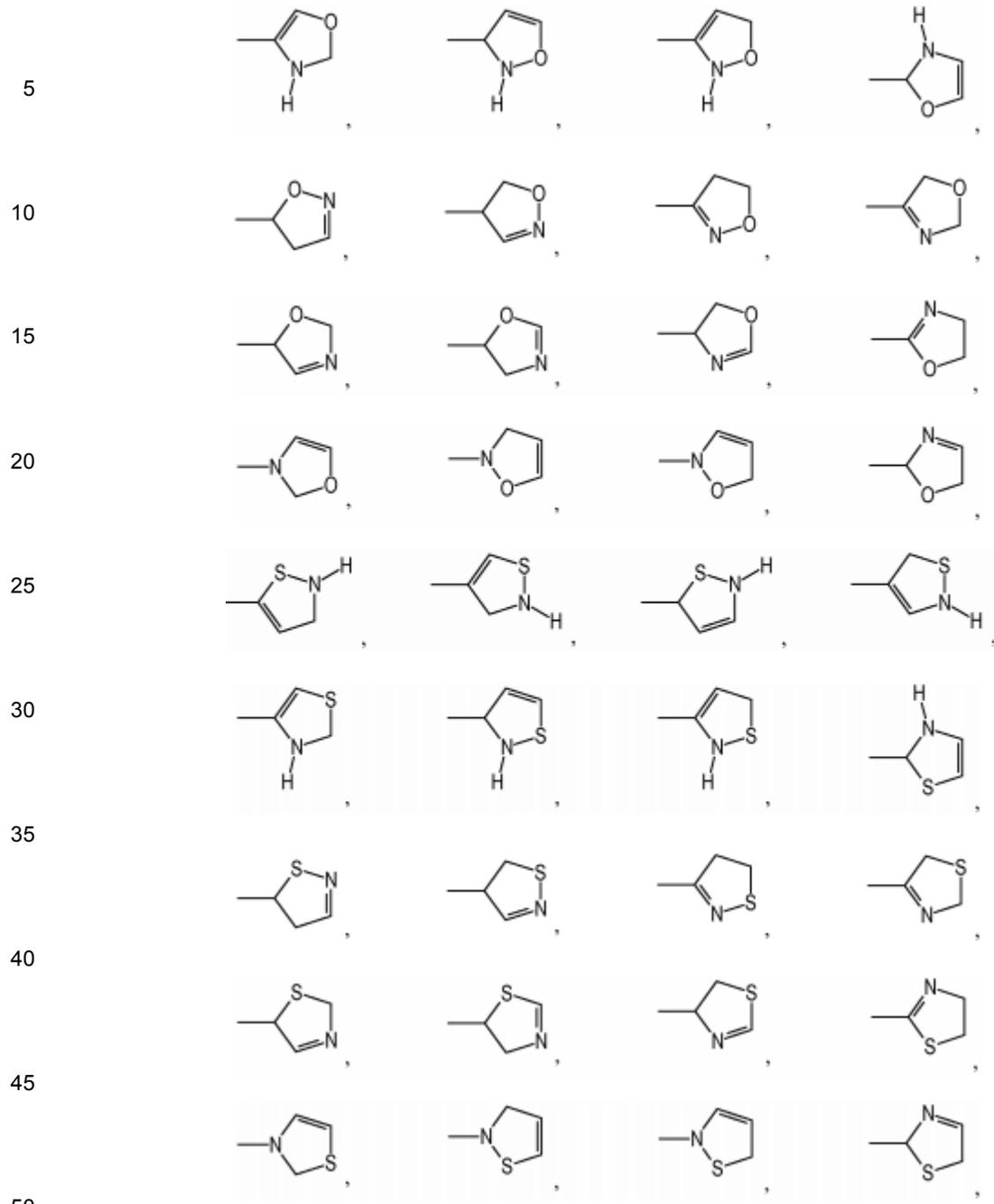
10 **[0084]** Ejemplos de grupos heterocíclicos monoinsaturados de 5 miembros y grupos heterocíclicos sustituidos de 5 miembros para R^3 son



55

60

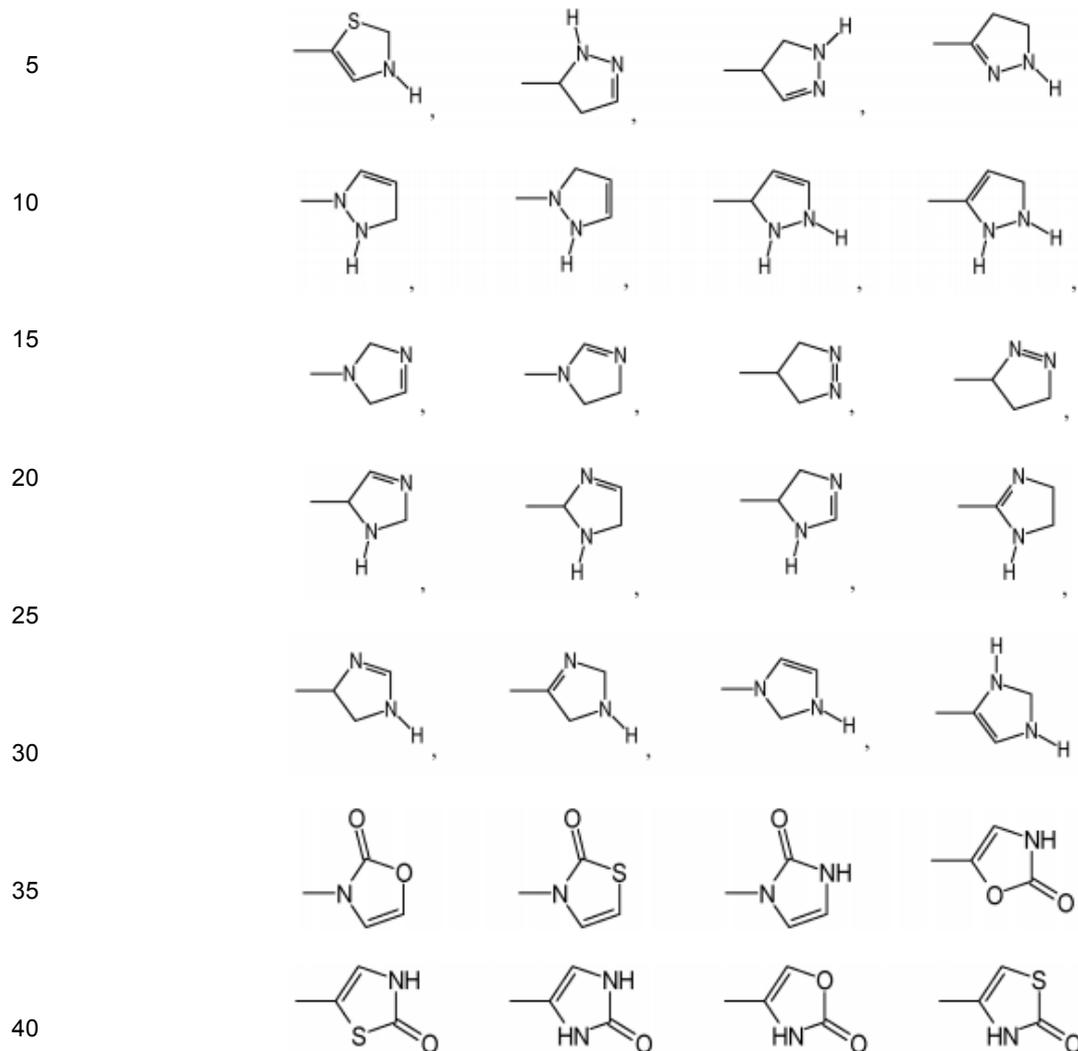
65



55

60

65



45 donde los grupos heterocíclicos monoinsaturados de 5 miembros ya mencionados pueden ser sustituidos con 1 a 4 sustituyentes seleccionados de Z^1 , Z^2 , Z^3 y Z^4 .

50 **[0085]** Preferiblemente Z^1 a Z^4 representan independientemente entre sí a $-CH_3$, $-C_2H_5$, $-C_3H_7$, $-CH(CH_3)_2$, $-OH$, $-OCH_3$, $-OC_2H_5$, $-OC_3H_7$, $-NH_2$, $-N(CH_3)_2$, $-F$, $-Cl$, $-Br$, $-I$, $-CN$, $-CH_2F$, $-CHF_2$, $-CF_3$, $-OCHF_2$, y $-OCF_3$.

55 **[0086]** Tal como se utiliza en este documento, el término “heterociclico monoinsaturado de 6 miembros” se refiere a un sistema anular sustituido o no sustituido de 6 átomos incluyendo a por lo menos un heteroátomo tal como O, S, SO, SO_2 , N, NO, y un doble enlace, donde estos residuos heterocíclicos monoinsaturados de 6 miembros pueden ser sustituidos con 1 a 4 sustituyentes seleccionados de Z^1 , Z^2 , Z^3 y Z^4 . También es posible que 2 de los sustituyentes Z^1 , Z^2 , Z^3 y Z^4 representen en conjunto a un átomo oxígeno y formen juntos con el átomo carbono anular del anillo heterocíclico al cual ambos están adheridos a una partícula carbonila o a una partícula sulfóxida junto con el átomo anular de azufre al cual están adheridos o ambos sustituyentes Z podrían representar a oxígeno y formar a una partícula sulfona junto con el átomo anular de azufre al cual están adheridos. Si el residuo heterocíclico monoinsaturado de 6 miembros contiene a un átomo nitrógeno que es sustituido por uno de los sustituyentes Z^1 , Z^2 , Z^3 y Z^4 , entonces dicho sustituyente Z representa a R^{11} . Si el residuo heterocíclico monoinsaturado de 6 miembros contiene a 2 átomos nitrógenos y ambos son sustituidos por uno de los sustituyentes Z^1 , Z^2 , Z^3 y Z^4 , el primer sustituyente Z representa a R^{11} y el 2º sustituyente Z representa a R^{12} .

60 **[0087]** Ejemplos de grupos heterocíclicos monoinsaturados preferidos de 6 miembros y grupos heterocíclicos sustituidos de 6 miembros para R^3 son

65

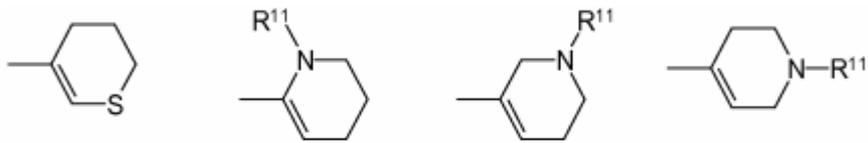
5



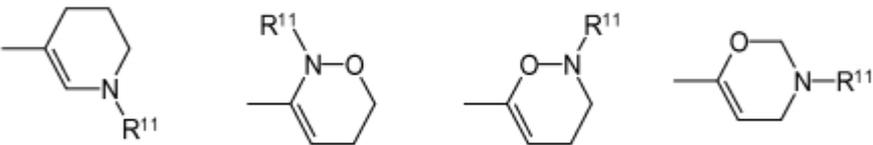
10



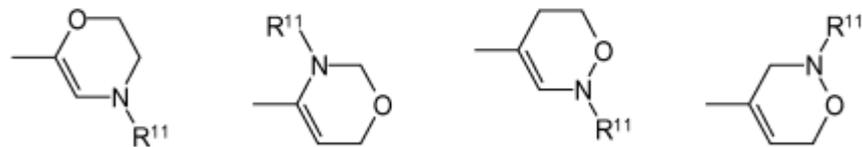
15



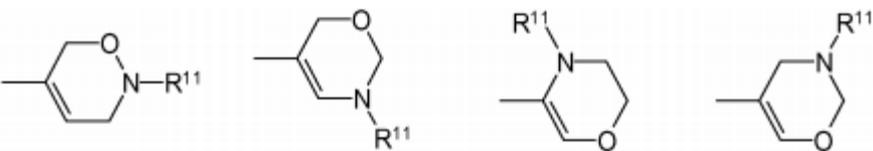
20



25



30



35

40

45

50

55

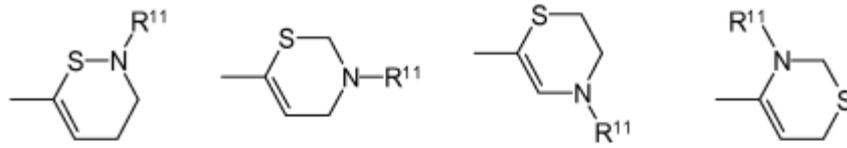
60

65

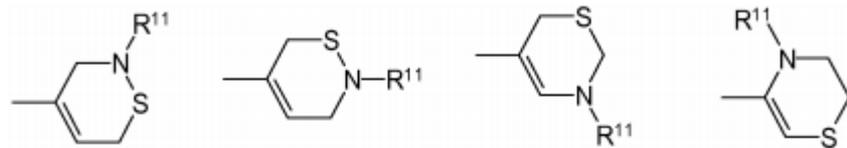
5

10

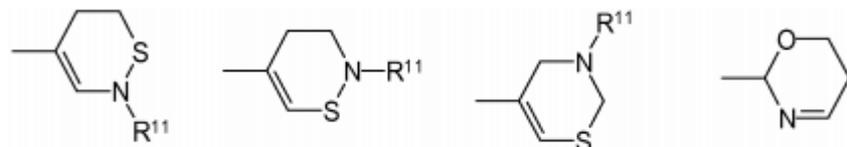
15



20



25

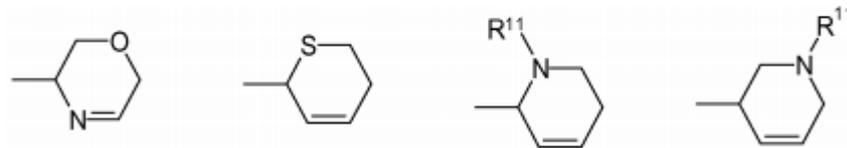


30

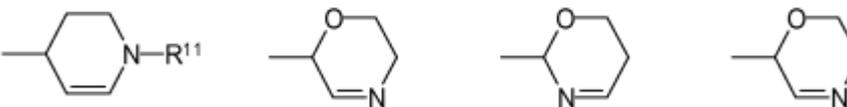


35

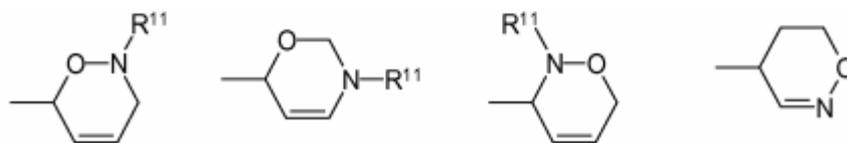
40



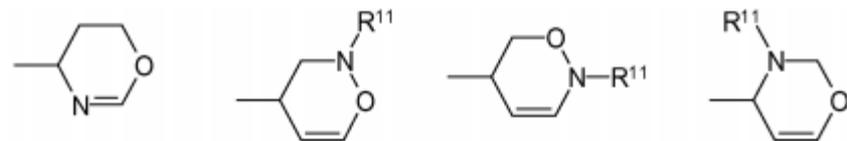
45



50



55



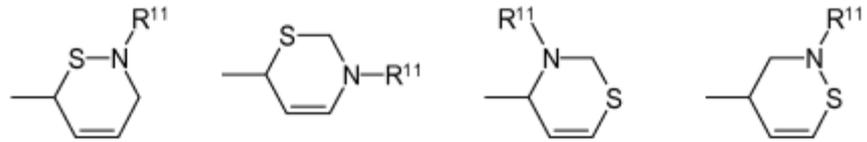
60

65

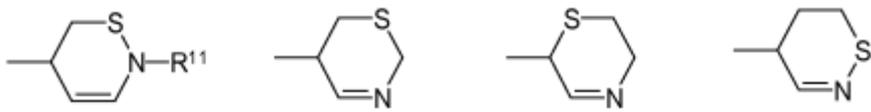
5

10

15



20



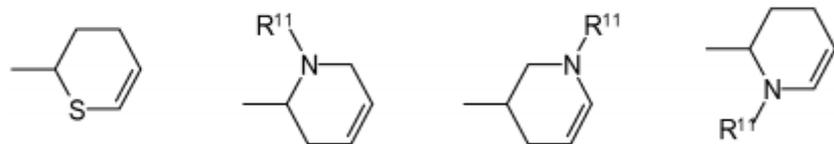
25



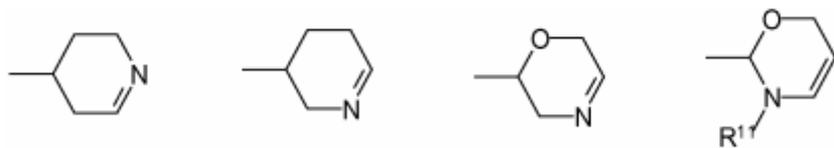
30



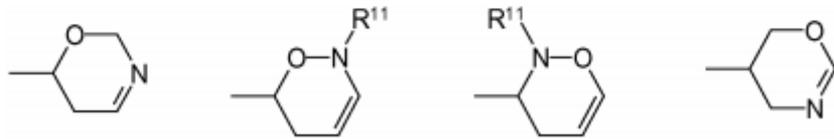
35



40

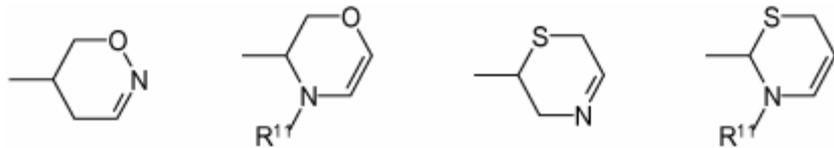


45



50

55



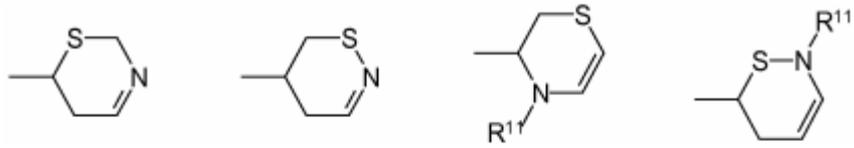
60

65

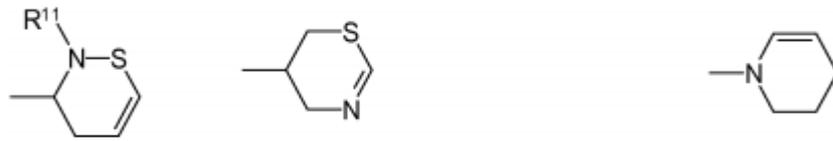
5

10

15



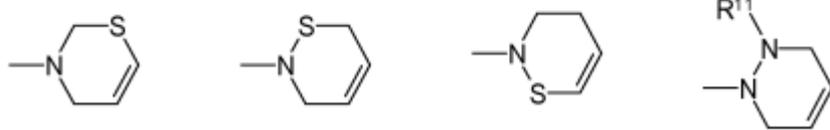
20



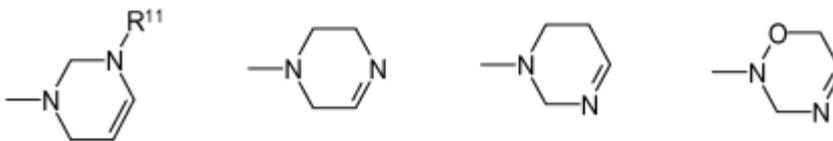
25



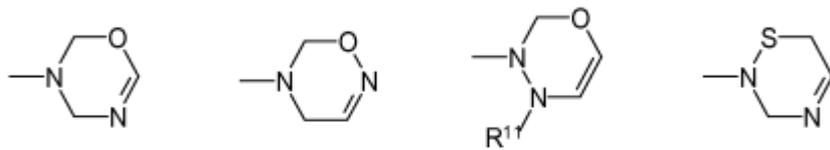
30



35

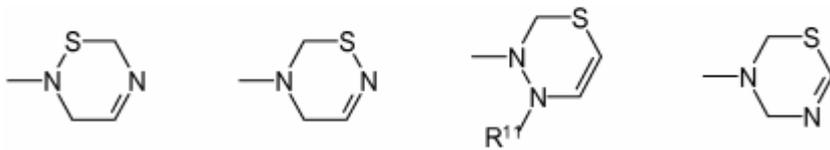


40



45

50



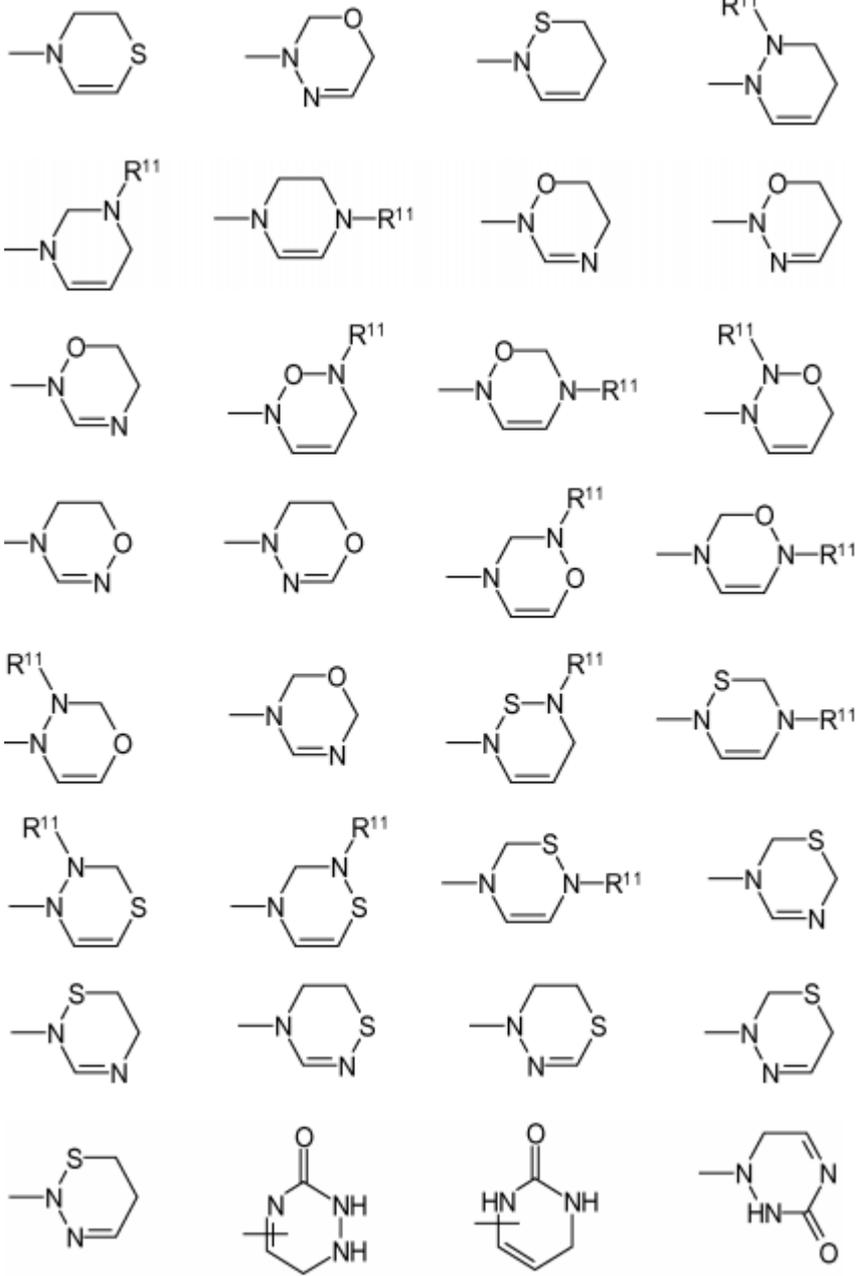
55

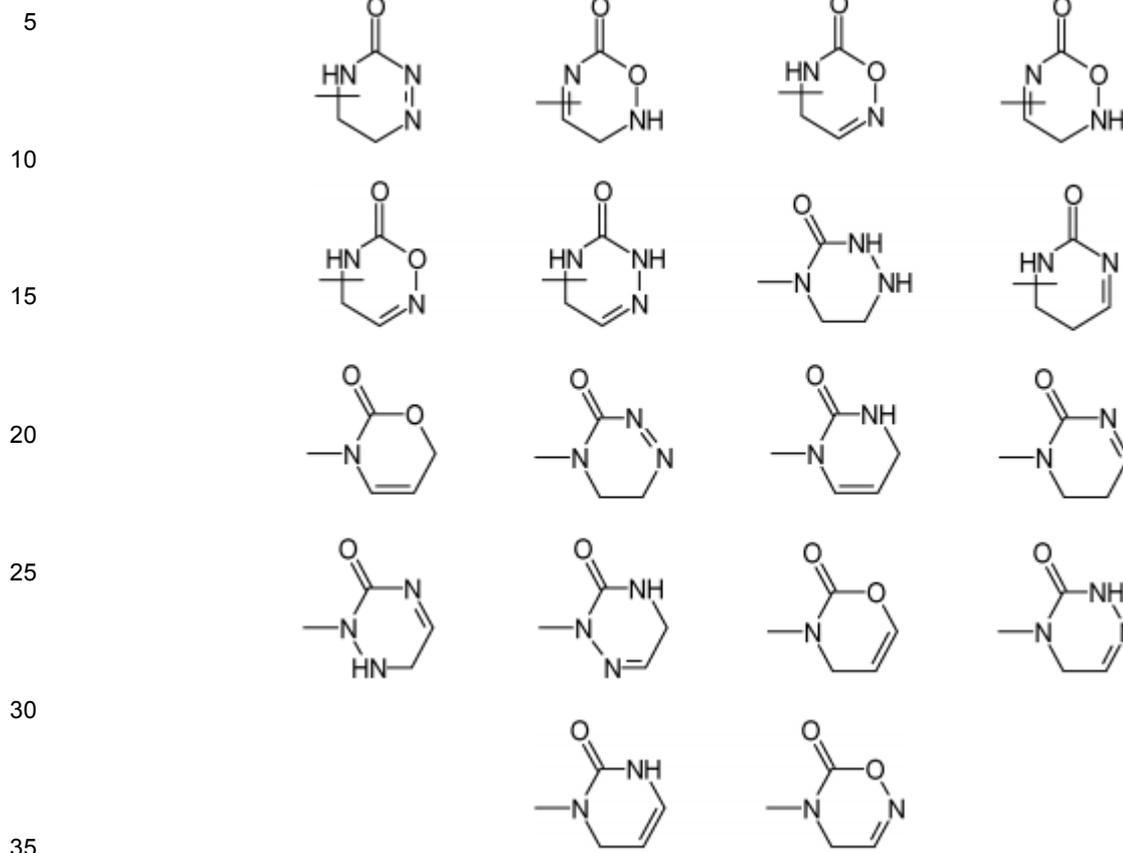


60

65

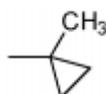
5
10
15
20
25
30
35
40
45
50
55
60
65





donde los grupos heterocíclicos mono insaturados de 6 miembros ya mencionados pueden ser sustituidos con 1 a 4 sustituyentes seleccionados de Z¹, Z², Z³ y Z⁴.

[0088] Preferiblemente Z¹ a Z⁴ representan independientemente entre sí a -CH₃, -C₂H₅, -C₃H₇, -CH(CH₃)₂, -OH, -OCH₃, -OC₂H₅, -OC₃H₇, -NH₂, -N(CH₃)₂, -F, -Cl, -Br, -I, -CN, -CH₂F, -CHF₂, -CF₃, -OCHF₂, y -OCF₃. Sustituyentes preferidos para R¹¹ son -CH₃, -C₂H₅, -C₃H₇, -CH(CH₃)₂, -CH₂F, -CHF₂,



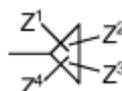
50

55

-CF₃, ciclo-C₃H₅, ciclo-C₄H₇, ciclo-C₅H₉, ciclo-C₆H₁₁, ciclo-C₇H₁₃, -C₄H₉, -CH₂-CH(CH₃)₂, -CH(CH₃)-C₂H₅, -C(CH₃)₃, -C₅H₁₁, -CH(CH₃)-C₃H₇, -CH₂-CH(CH₃)-C₂H₅, -CH(CH₃)-CH(CH₃)₂, -C(CH₃)₂-C₂H₅, -CH₂-C(CH₃)₃, -CH(C₂H₅)₂, -C₂H₄-CH(CH₃)₂, -C₆H₁₃, -C₇H₁₅, -C₈H₁₇, -Ph, -CH₂-Ph, -CH₂-CH₂-Ph, -CH=CH-Ph, -CH=CH₂, -CH₂-CH=CH₂, -C(CH₃)=CH₂, -CH=CH-CH₃, -C₂H₄-CH=CH₂, -CH₂-CH=CH-CH₃, -CH=CH-C₂H₅, -CH₂-C(CH₃)=CH₂, -CH(CH₃)-CH=CH₂, -CH=C(CH₃)₂, -C(CH₃)=CH-CH₃, -C≡CH, -C≡C-CH₃, -CH₂-C≡CH, -C₂H₄-C≡CH, -CH₂-C≡C-CH₃, -C≡C-C₂H₅, -CH₂-OCF₃, -C₂H₄-OCF₃, -C₃H₆-OCF₃, -CH₂-OCH₃, -C₂H₄-OCH₃, -C₃H₆-OCH₃, -CH₂-OC₂H₅,

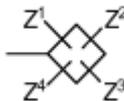
[0089] El término "carbociclilo" tal como se utiliza en este documento se refiere a C₃-C₈-cicloalquilo, carbociclilo de 3 miembros, carbociclilo de 4 miembros, carbociclilo de 5 miembros y carbociclilo de 6 miembros

[0090] Tal como se utiliza en este documento para el sustituyente R³ el término "carbociclilo de 3 miembros" se refiere a



[0091] Tal como se utiliza en este documento para el sustituyente R³ el término “carbociclilo de 4 miembros” se refiere a

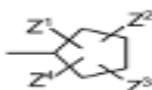
5



10

[0092] La misma definición aplica para el sustituyente R⁸ con la única diferencia que los sustituyentes opcionales del residuo carbociclilo de 4 miembros son Z⁵ a Z⁷ en vez de Z¹ a Z⁴. Por lo tanto, para R⁸ el sustituyente opcional Z¹ es reemplazado por Z⁵, Z² es reemplazado por Z⁶, Z³ es reemplazado con Z⁷, y Z⁴ es hidrógeno.

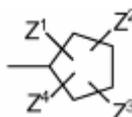
15



20

[0093] Tal como se utiliza en este documento para el sustituyente R³, el término “carbociclilo de 5 miembros” se refiere a

25



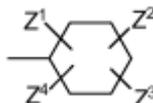
30

[0094] La misma definición aplica para el sustituyente R⁸ con la única diferencia que los sustituyentes opcionales del residuo carbociclilo de 5 miembros son Z⁵ a Z⁷ en vez de Z¹ a Z⁴. Por lo tanto, para R⁸ el sustituyente opcional Z¹ es reemplazado con Z⁵, Z² es reemplazado con Z⁶, Z³ es reemplazado con Z⁷, y Z⁴ es hidrógeno.

35

[0095] Tal como se utiliza en este documento para el sustituyente R³, el término “carbociclilo de 6 miembros” se refiere a

40

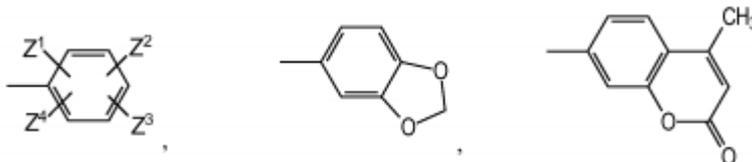


[0096] La misma definición aplica para el sustituyente R⁸ con la única diferencia que los sustituyentes opcionales del residuo carbociclilo de 6 miembros son Z⁵ a Z⁷ en vez de Z¹ a Z⁴. Por lo tanto, para R⁸ el sustituyente opcional Z¹ es reemplazado con Z⁵, Z² es reemplazado con Z⁶, Z³ es reemplazado con Z⁷, y Z⁴ es hidrógeno.

45

[0097] Tal como se utiliza en este documento, el término “arilo de 6 miembros” se refiere a fenilo, fenilo sustituido, así como a los residuos benzo donde un anillo no aromático es condensado a un anillo benzo tal como el benzodioxol:

50



55

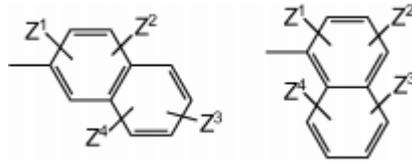
donde los grupos arilos de 6 miembros ya mencionados pueden ser sustituidos con 1 a 4 sustituyente seleccionados de Z¹, Z², Z³ y Z⁴.

60

[0098] Tal como se utiliza en este documento, el término “naftilo” se refiere a

65

5



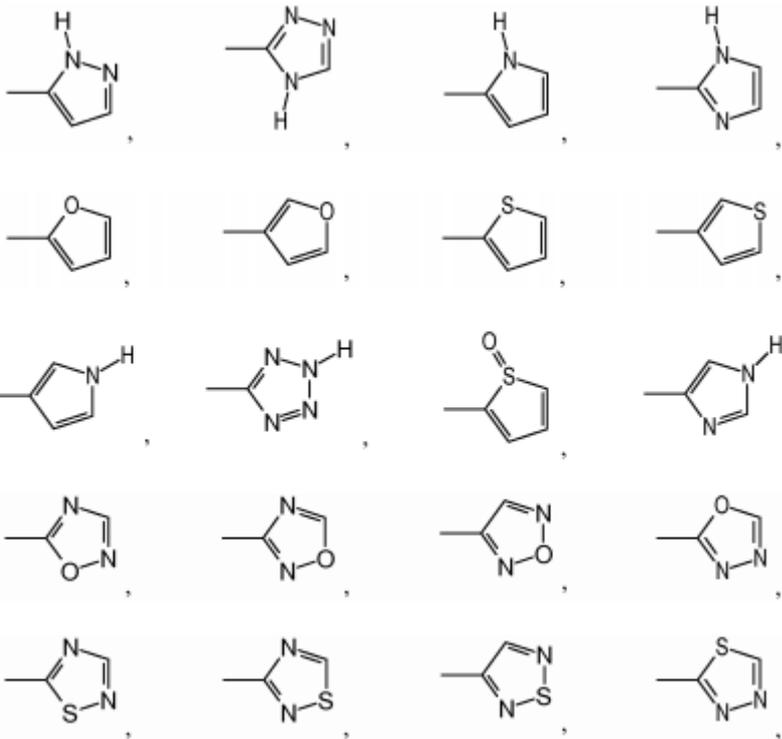
10

[0099] Tal como se utiliza en este documento, el término “heteroarilo de 5 miembros” se refiere a un sistema anular aromático sustituido o no sustituido de 5 átomos incluyendo a por lo menos un átomo tal como O, S, SO, SO₂, N, NO, donde estos residuos heterocíclicos aromáticos de 5 miembros pueden ser sustituidos con 1 a 4 sustituyentes seleccionados de Z¹, Z², Z³ y Z⁴. Sin embargo, es claro para una persona con conocimiento en la industria que el término “pueden ser sustituidos” se refiere al reemplazo de un átomo hidrógeno por uno de los sustituyentes Z¹, Z², Z³ o Z⁴. Además, es claro para una persona con conocimiento en la industria que sólo estos átomos hidrógenos que están presentes en el grupo heterocíclico aromático de 5 miembros pueden ser reemplazados por los sustituyentes Z¹, Z², Z³ y Z⁴. Por lo tanto, puesto que el grupo tetrazol solamente tiene un átomo hidrógeno, solamente un átomo hidrógeno puede ser reemplazado por un sustituyente seleccionado de Z¹, Z², Z³ y Z⁴. Si el residuo heterocíclico aromático de 5 miembros contiene a un átomo nitrógeno que es sustituido por uno de los sustituyentes Z¹, Z², Z³ y Z⁴, dicho sustituyente Z representa a R¹¹.

25

[0100] Ejemplos de grupos heterocíclicos aromáticos preferidos de 5 miembros y grupos heterocíclicos aromáticos sustituidos de 5 miembros son

30



35

40

45

50

55

60

65

5

10

15



20



25



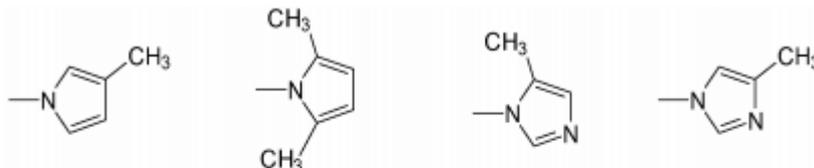
30



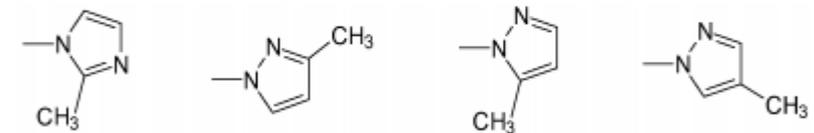
35



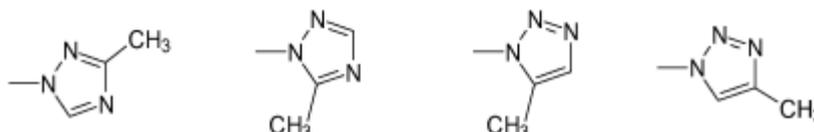
40



45



50



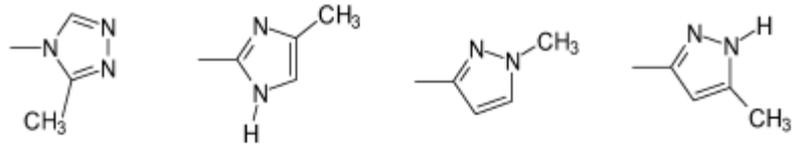
55

60

65

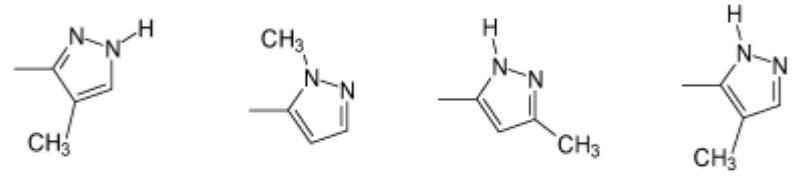
5

10

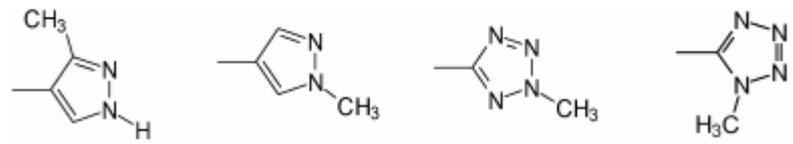


15

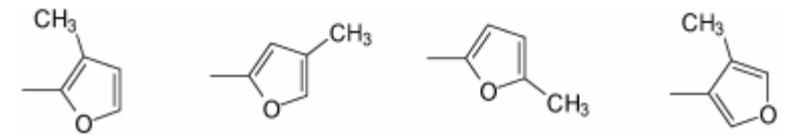
20



25

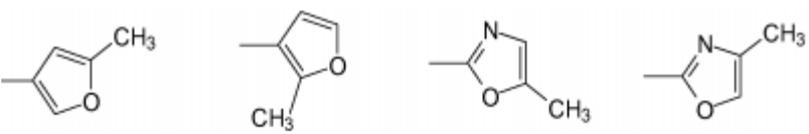


30

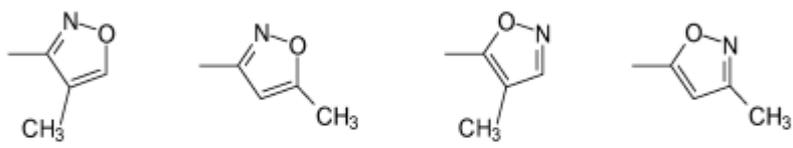


35

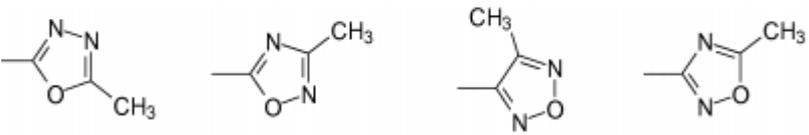
40



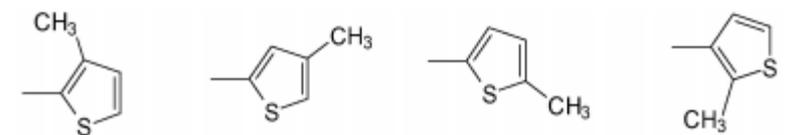
45



50



55

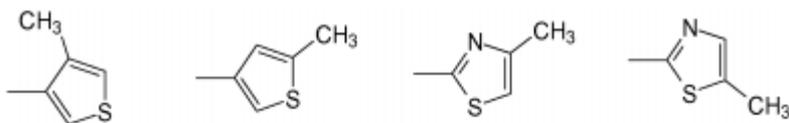


60

65

5

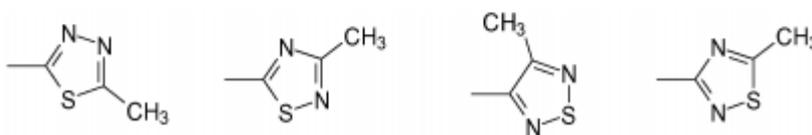
10



15



20



25

30

donde los grupos heteroarilos ya mencionados de 5 miembros pueden ser sustituidos con 1 a 4 sustituyente seleccionados de Z^1 , Z^2 , Z^3 y Z^4 .

35

[0101] Preferiblemente Z^1 a Z^4 representan independientemente entre sí a $-CH_3$, $-C_2H_5$, $-C_3H_7$, $-CH(CH_3)_2$, $-OH$, $-OCH_3$, $-OC_2H_5$, $-OC_3H_7$, $-NH_2$, $-N(CH_3)_2$, $-F$, $-Cl$, $-Br$, $-I$, $-CN$, $-CH_2F$, $-CHF_2$, $-CF_3$, $-OCHF_2$, y $-OCF_3$.

40

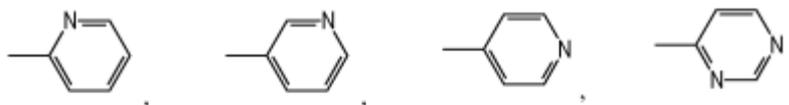
[0102] Tal como se utiliza en este documento, el término "heteroarilo de 6 miembros" se refiere a un sistema anular aromático sustituido o no sustituido de 6 átomos incluyendo a por lo menos un heteroátomo tal como O, S, SO, SO_2 , N, NO, donde estos residuos heterocíclicos aromáticos de 6 miembros pueden ser sustituidos con 1 a 4 sustituyentes seleccionados de Z^1 , Z^2 , Z^3 y Z^4 . Sin embargo, es claro para una persona con conocimiento en la industria que el término "pueden ser sustituidos" se refiere al reemplazo de un átomo hidrógeno por uno de los sustituyentes Z^1 , Z^2 , Z^3 o Z^4 . Además, es claro para una persona con conocimiento en la industria que únicamente estos átomos hidrógeno que están presentes en el grupo heterocíclico aromático de 6 miembros pueden ser reemplazados por los sustituyentes Z^1 , Z^2 , Z^3 y Z^4 . Por lo tanto, puesto que el grupo triazino únicamente tiene 2 átomos hidrógeno, sólo 2 átomos hidrógeno se pueden ser reemplazados con 2 sustituyente seleccionados de Z^1 , Z^2 , Z^3 y Z^4 .

45

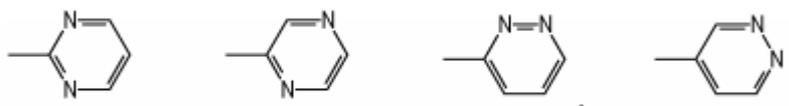
50

[0103] Ejemplos de grupos heterocíclicos aromáticos preferidos de 6 miembros y grupos heterocíclicos aromáticos sustituidos de 6 miembros son

55



60



65



donde los grupos heteroarilos ya mencionados de 6 miembros pueden ser sustituidos con 1 a 4 sustituyente seleccionados de Z^1, Z^2, Z^3 y Z^4 .

5 **[0104]** También es posible que los sustituyentes R^3 y R^4 no sean sustituyentes individuales y que R^3 junto con R^4 puedan formar a un anillo heterocíclico o carbocíclico de 4, 5, 6 o 7 miembros con 2 átomos carbonos del anillo benzo al cual R^3 y R^4 están adheridos y que el anillo de 4, 5, 6 o 7 miembros puede ser aromático o no aromático y puede ser sustituido con 1 a 4 sustituyente seleccionados de Z^1, Z^2, Z^3 y Z^4 .

10 El término "anillo carbocíclico de 4 miembros" es utilizado como sinónimo del término "carbociclilo de 4 miembros". En casos en los que R^{11} y R^{12} juntos con los átomos a los cuales están adheridos representan a un "anillo carbocíclico de 4 miembros", los sustituyentes opcionales Z^1 a Z^4 son reemplazados por los sustituyentes opcionales Z^8 a Z^{13} . El término "anillo carbocíclico de 5 miembros" es utilizado como sinónimo para el término "carbociclilo de 5 miembros". En los casos en los que R^{11} y R^{12} juntos con los átomos a los cuales están adheridos representan a un "anillo carbocíclico de 5 miembros", los sustituyentes opcionales Z^1 a Z^4 son reemplazados por los sustituyentes opcionales Z^8 a Z^{15} .

15 El término "anillo carbocíclico de 6 miembros" es utilizado como sinónimo para el término "carbociclilo de 6 miembros". En los casos en los que R^{11} y R^{12} juntos con los átomos a los cuales están adheridos representan a un "anillo carbocíclico de 6 miembros", los sustituyentes opcionales Z^1 a Z^4 son reemplazados por los sustituyentes opcionales Z^8 a Z^{15} .

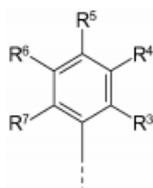
20 **[0105]** El término "anillo carbocíclico de 7 miembros" es utilizado como sinónimo para el término "carbociclilo de 7 miembros". El término "anillo heterocíclico de 4 miembros" es utilizado como sinónimo para el término "heterociclilo de 4 miembros". En los casos en los que R^{11} y R^{12} juntos con los átomos a los cuales están adheridos representan a un "anillo heterocíclico de 4 miembros", los sustituyentes opcionales Z^1 a Z^4 son reemplazados por los sustituyentes opcionales Z^8 a Z^{13} .

25 El término "anillo heterocíclico de 5 miembros" es utilizado como sinónimo para el término "heterociclilo de 5 miembros". En los casos en que R^{11} y R^{12} juntos con los átomos a los cuales están adheridos representan a un "anillo heterocíclico de 5 miembros", los sustituyentes opcionales Z^1 a Z^4 son reemplazados por los sustituyentes opcionales Z^8 a Z^{15} .

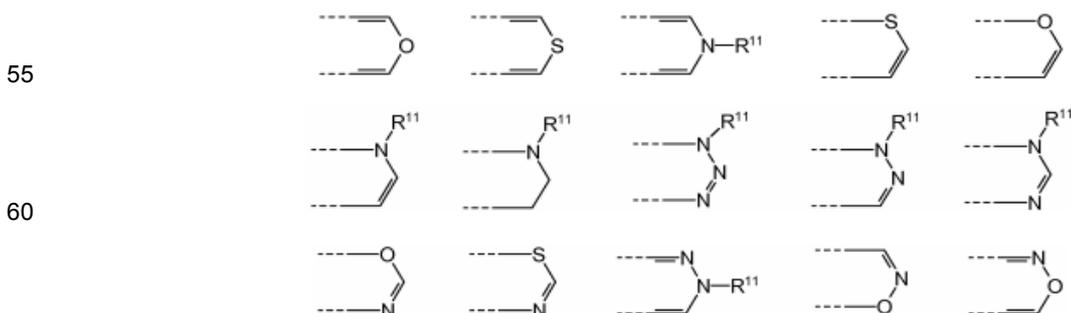
30 El término "anillo heterocíclico de 6 miembros" es utilizado como sinónimo para el término "heterociclilo de 6 miembros". En los casos en los que R^{11} y R^{12} juntos con los átomos a los cuales están adheridos representan a un "anillo heterocíclico de 6 miembros", los sustituyentes opcionales Z^1 a Z^4 son reemplazados por los sustituyentes opcionales Z^8 a Z^{15} .

35 El término "anillo heterocíclico de 7 miembros" es utilizado como sinónimo para el término "heterociclilo de 7 miembros".

40 **[0106]** Por lo tanto sí R^3 y R^4 forman juntos con los átomos carbonos del grupo fenilo al cual están adheridos a un sistema anular fusionado para que la partícula



50 represente una partícula bicíclica, los siguientes fragmentos anulares son preferidos



65

5

10

15

20

25

30

35

40

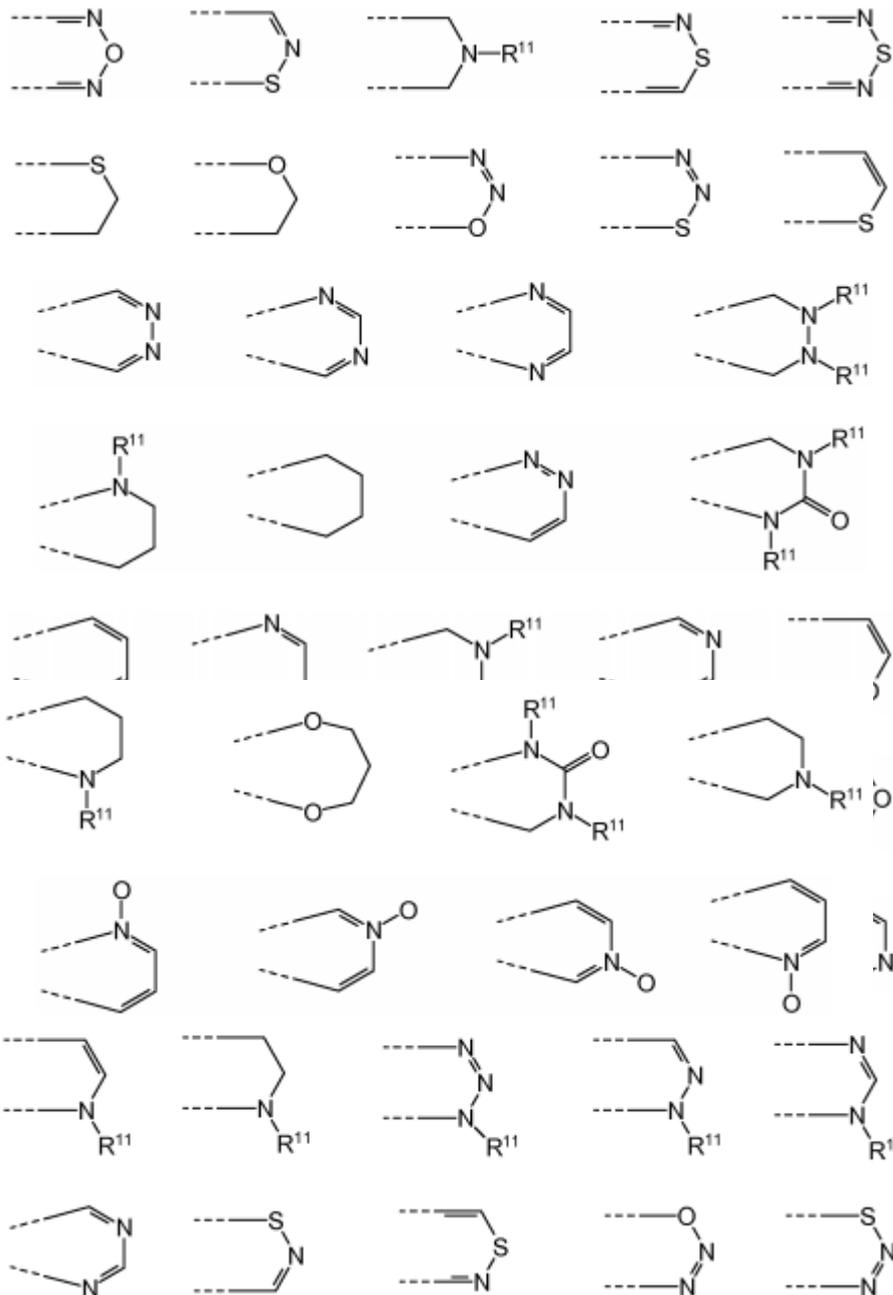
45

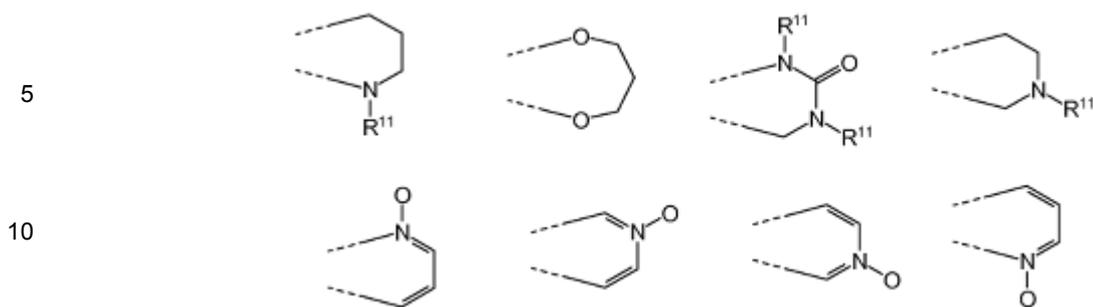
50

55

60

65





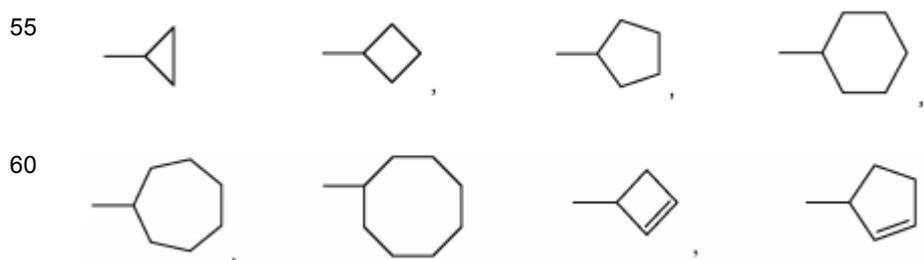
15 donde las partículas ya mencionadas de 5 miembros o de 6 miembros o los fragmentos anulares ya mencionados que consisten de 3 o 4 átomos de fragmentos anulares pueden ser sustituidos con 1 a 4 sustituyente seleccionados de Z^1 , Z^2 , Z^3 y Z^4 . Sin embargo, es claro para una persona con conocimiento en la industria que el término "pueden ser sustituidos" se refiere al reemplazo de un átomo hidrógeno por uno de los sustituyentes Z^1 , Z^2 , Z^3 o Z^4 . Además, es claro para una persona con conocimiento en la industria que estos átomos hidrógenos que están presentes en los anillos heterocíclicos o carbocíclico se ya mencionados de 4, 5, 6 o 7 miembros o en los fragmentos anulares ya mencionados pueden ser reemplazados por los sustituyentes Z^1 , Z^2 , Z^3 y Z^4 . Por lo tanto, puesto que el fragmento anular =N-ON= no tiene ningún átomo de hidrógeno, ninguna sustitución es posible en este fragmento anular de 3 átomos.

25 **[0107]** Por lo tanto, es preferido que el grupo fenilo junto con R^3 y R^4 formen a los siguientes sistemas bicíclicos que pueden ser sustituidos además con 1 a 4 sustituyente seleccionados de Z^1 , Z^2 , Z^3 y Z^4 en el anillo formado por R^3 y R^4 , así como con R^5 , R^6 y R^7 en el grupo fenilo que es el grupo benzo en el anillo bicíclico:

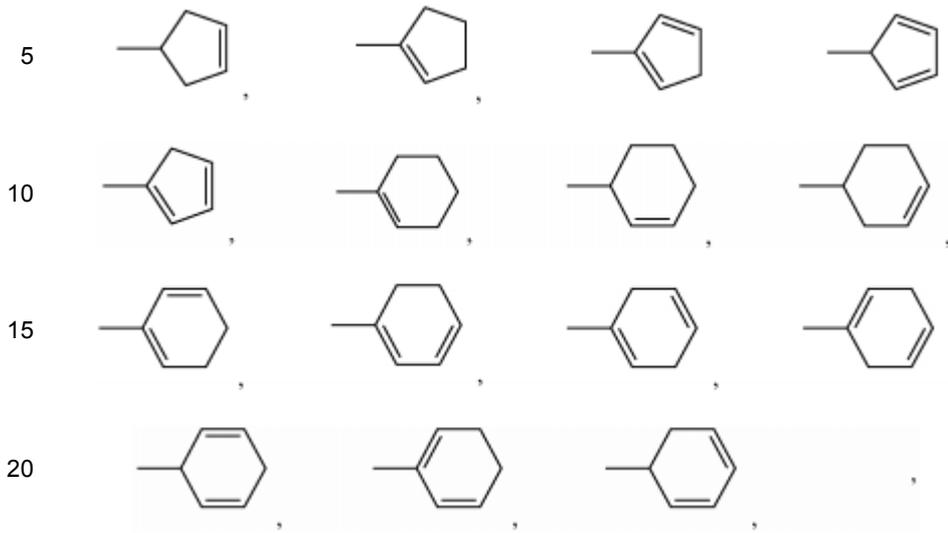
30 1*H*-indolilo, 2*H*-isoidolilo, 1-benzo-tiofenilo, 1-benzofuranilo, 2-benzofuranilo, 2-benzotiofenilo, 1*H*-indazolilo,
 1*H*-benzimidazolilo, 1,3-benzoxazolilo, 1,3-benzotiazolilo, 1,2-benzisoxazolilo, 2,1-benzisoxazolilo, 2,1,3-benzoxadiazolilo, 1,2-benzisothiazolilo, 2,1-benzisothiazolilo, 2,1,3-benzotiadiazolilo, 2*H*-indazolilo, 1*H*-
 35 1,2,3-benzotriazolilo, 1,2,3-benzoxadiazolilo, 1,2,3-benzotiadiazolilo, naftilo, quinolinilo, isoquinolinilo, cinnolinilo, ftalazinilo, quinazolinilo, quinoxalinilo, indolinilo, isoindolinilo, 2,3-dihidro-1-benzofuranilo, 2,3-dihidro-1-benzotiofenilo, 1,2,3,4-tetrahidronaftilo, 1,2,3,4-tetrahidroquinolinilo, 1,2,3,4-tetrahidroisoquinolinilo, 1,2,3,4-tetrahidroftalazinilo, y 3,4-dihidroquinazolin-2(1*H*)-onilo.

40 **[0108]** Tal como se utiliza en este documento, el término "carbociclilo" se refiere preferiblemente a un **C₃-C₈-cicloalquilo** tal como se mencionó anteriormente. Además, los residuos carbociclilos pueden ser sustituidos con 1 a 3 sustituyente seleccionados de Z^5 , Z^6 y Z^7 . Por lo tanto, los residuos C₃-C₈-cicloalquilos ya mencionados son ejemplos de residuos carbociclilos que pueden ser sustituidos con 1, 2 o 3 sustituyentes seleccionados de Z^5 , Z^6 y Z^7 . Además, es claro para una persona con conocimiento en la industria que el término "pueden ser sustituidos" se refiere al reemplazo de un átomo hidrógeno por uno de los sustituyentes Z^5 , Z^6 y Z^7 . Además, es claro para una persona con conocimiento en la industria que únicamente estos átomos hidrógenos que están presentes en el grupo carbocíclico pueden ser reemplazados por los sustituyentes Z^5 , Z^6 y Z^7 . Además, tal como se utiliza en este documento el término "carbociclilo" se refiere a residuos carbocíclicos con 3 a 8 átomos carbonos anulares, que podrían ser además parcialmente insaturados, pero no aromáticos per se. Por lo tanto, el término "carbociclilo" se refiere, por ejemplo, a ciclohexdienilo (-C₆H₇), pero no fenilo (-C₆H₅).

50 **[0109]** Ejemplos de residuos carbocíclicos preferidos son:

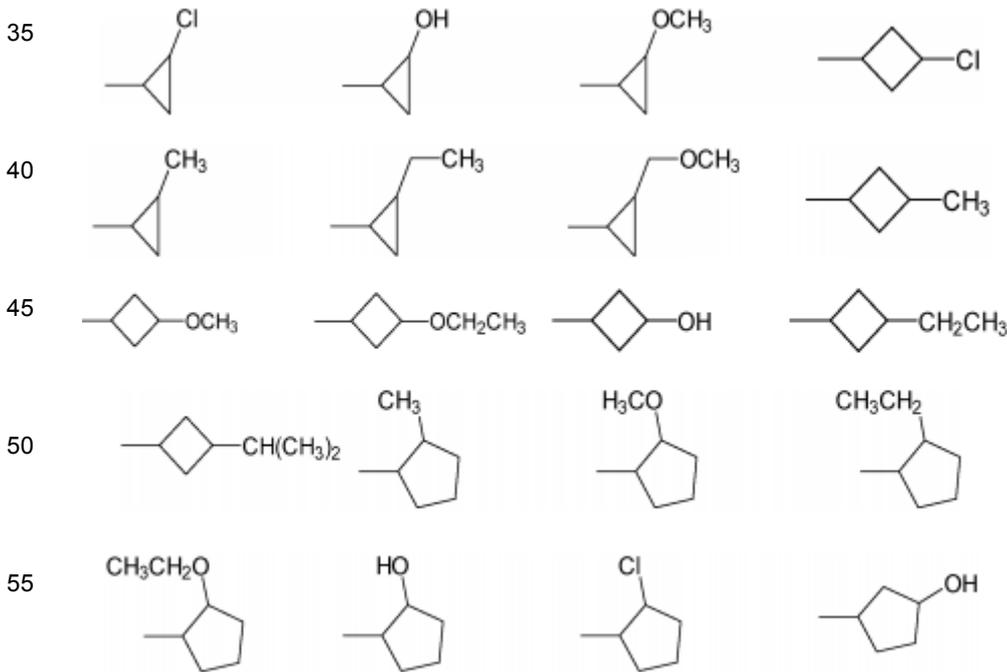


65



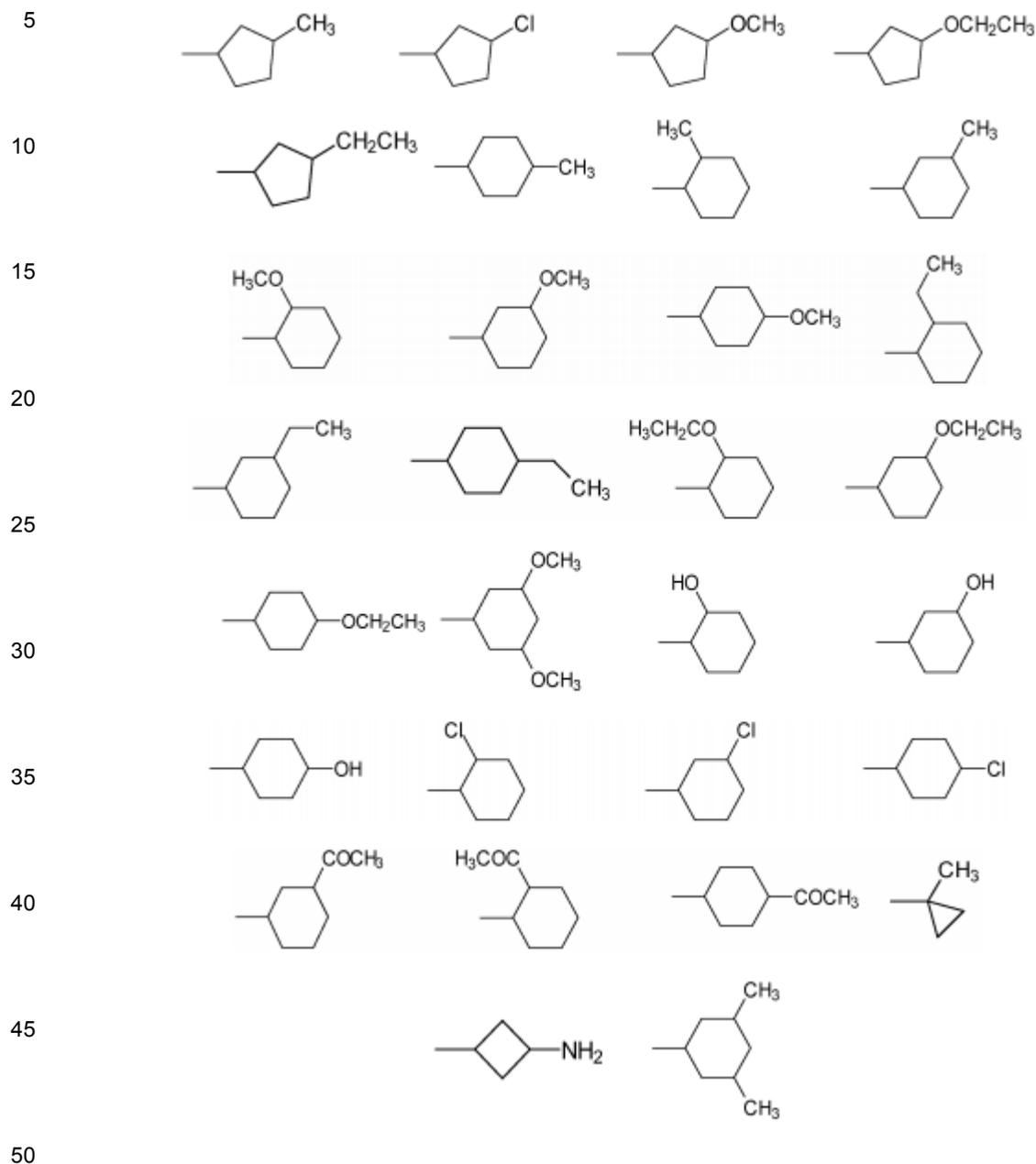
25 donde estos residuos pueden ser sustituidos con uno a 3 sustituyente seleccionados de Z^5 , Z^6 y Z^7 .
 Preferiblemente Z^5 , Z^6 y Z^7 representan independientemente entre sí a $-CH_3$, $-C_2H_5$, $-C_3H_7$, $-CH(CH_3)_2$, $-OH$, $-OCH_3$, $-OC_2H_5$, $-OC_3H_7$, $-NH_2$, $-N(CH_3)_2$, $-F$, $-Cl$, $-Br$, $-I$, $-CN$, $-CH_2F$, $-CHF_2$, $-CF_3$, $-OCHF_2$, y $-OCF_3$.

30 **[0110]** Ejemplos de residuos carbocíclicos sustituidos preferidos son



60

65



[0111] El término “carbociclilo de conexión” se refiere a un residuo carbociclilo tal como se presentó en este documento, que es enlazado además a un 2º sustituyente independiente de cualquier sustitución opcional con los sustituyentes Z^1 , Z^2 , Z^3 o Z^4 . Por lo tanto, en un “carbociclilo” 2 átomos hidrógenos son reemplazados por residuos que convierten al “carbociclilo de conexión” en una partícula di-ila. Además, el “carbociclilo de conexión” une a los 2 residuos diferentes con 2 átomos carbonos diferentes, previniendo, de esa forma, un patrón de sustitución donde los 2 residuos son enlazados al mismo átomo carbono. El “carbociclilo de conexión” puede ser sustituido con 1 a 4 sustituyente seleccionados de Z^1 , Z^2 , Z^3 o Z^4 . Es claro para una persona con conocimiento en la industria que el término “pueden ser sustituido” se refiere al reemplazo de un átomo hidrógeno por uno de los sustituyentes Z^1 , Z^2 , Z^3 o Z^4 . Además, es claro para una persona con conocimiento en la industria que el término “pueden ser sustituidos” se refiere al reemplazo de un átomo hidrógeno por uno de los sustituyentes Z^1 , Z^2 , Z^3 o Z^4 . Además, es claro para una persona con conocimiento en la industria que únicamente estos átomos hidrógenos están presentes en el grupo “carbociclilo de conexión” pueden ser reemplazados por los sustituyentes Z^1 , Z^2 , Z^3 y Z^4 .

Una persona con conocimiento en la industria entenderá que cuando R^2 es $-(CH_2)a-(Q)b-(CH_2)c-(G^1)d-(CH_2)e-(G^2)f-(CH_2)g-R^8$ y Q representa, por ejemplo, a “un carbociclilo de conexión” ($b=1$), entonces este “carbociclilo de

conexión” es adherido a una primera parte de R^2 , por ejemplo, $-CH_2-$ en el caso de $a=1$ y a una 2^a parte de R^2 , por ejemplo, $-CH_2-R^8$ en el caso de $c=1$ y d, e, f y g son 0. Por lo tanto, “un carbociclilo de conexión” es adherido a 2 residuos diferentes convirtiéndose en un residuo di-ilo.

5 **[0112]** Tal como se utiliza en este documento, el término “heterociclilo” se refiere preferiblemente a un **C₁-C₉-heterociclilo** tal como se mencionó anteriormente. Además, los residuos heterociclicos pueden ser sustituidos con uno a 3 sustituyente seleccionados de Z^5, Z^6 y Z^7 . Por lo tanto, los residuos C₁-C₉-heterociclicos ya mencionados son ejemplos de residuos heterociclicos que pueden ser sustituidos con 1, 2 o 3 sustituyentes seleccionados de Z^5, Z^6 y Z^7 . El número de 1 a 9 átomos carbonos (**C₁-C₉**) se refiere al número de átomos carbonos anulares y no incluye
10 ningún átomo carbono que probablemente esté presente en los sustituyentes Z^5 a Z^7 .

[0113] Tal como se utiliza en este documento, el término “**C₁-C₉-nitrogenoheterociclilo**” se refiere a los sustituyentes cíclicos con 1 a 9 átomos carbonos y por lo menos un átomo nitrógeno y opcionalmente heteroátomos adicionales tales como N, S, O, S=O, SO₂ en el ciclo y se refiere preferiblemente a los residuos **C₁-C₉-heterociclicos** tal como se mencionaron anteriormente, donde un heteroátomo es nitrógeno. El residuo C₁-C₉-nitrogenoheterociclilo es enlazado a través de por lo menos un átomo anular de nitrógeno al resto de la molécula. Además, el residuo C₁-C₉-nitrogenoheterociclilo puede ser sustituido con 1 a 3 sustituyentes seleccionados de Z^5, Z^6 y Z^7 .

[0114] El término “**heterociclilo de conexión**” se refiere a un residuo heterociclilo tal como se describió anteriormente, que es enlazado adicionalmente a un 2º sustituyente independiente de cualquier sustitución opcional con los sustituyentes Z^1, Z^2, Z^3 o Z^4 . Por lo tanto, en un “heterociclilo de conexión” 2 átomos hidrógenos son reemplazados por residuos convirtiéndose al “heterociclilo de conexión” en una partícula di-ila. Además, el “heterociclilo de conexión” enlaza a los 2 residuos diferentes con 2 átomos diferentes del esqueleto heterociclilo, previniendo, por lo tanto, un patrón de sustitución donde los 2 residuos están enlazados al mismo átomo. El “heterociclilo de conexión” puede ser sustituido con uno a 4 sustituyentes seleccionados de Z^1, Z^2, Z^3 o Z^4 . Es claro para una persona con conocimiento en la industria que el término “pueden ser sustituidos” se refiere al reemplazo de un átomo hidrógeno por uno de los sustituyentes Z^1, Z^2, Z^3 o Z^4 . Además, es claro para una persona con conocimiento en la industria que el término “pueden ser sustituidos” se refiere al reemplazo de un átomo hidrógeno por uno de los sustituyentes Z^1, Z^2, Z^3 o Z^4 . Además, es claro para una persona con conocimiento en la industria que únicamente estos átomos hidrógenos que están presentes en el grupo de “heterociclicos de conexión” pueden ser reemplazados por los sustituyentes Z^1, Z^2, Z^3 y Z^4 .

[0115] Una persona con conocimiento en la industria entenderá que cuando R^2 es $-(CH_2)_a-(Q)_b-(CH_2)_c-(G^1)_d-(CH_2)_e-(G^2)_f-(CH_2)_g-R^8$ y, por ejemplo, G^1 representa a “un heterociclilo de conexión” ($d=1$), entonces este “heterociclilo de conexión” es adherido a un primer residuo de R^2 , por ejemplo, $-C_3H_6-$ cuando $a=3$ y $b=c=0$ y un 2º residuo de R^2 , por ejemplo, $-CH_2-O-CH_2-R^8$ en el caso que $e=f=g=1$ y $G^2 = -O-$. Por lo tanto, “un heterociclilo de conexión” es adherido a 2 residuos diferentes volviéndolo un residuo di-ilo.

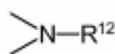
[0116] Tal como se utiliza en este documento, el término “espirocarbociclilo” se refiere además a los residuos **C₇-C₁₆-espiroalquilos** tal como se mencionó anteriormente pero no se limitan a estos residuos C₇-C₁₆-espiroalquilo. Además, los residuos espirocarbociclicos pueden ser sustituidos con 1 a 3 sustituyente seleccionados de Z^5, Z^6 y Z^7 . Por lo tanto, los residuos C₇-C₁₆-espiroalquilos ya mencionados son ejemplos de residuos espirocarbociclicos que pueden ser sustituidos con 1, 2 o 3 sustituyentes seleccionados de Z^5, Z^6 y Z^7 . Sin embargo, es claro para una persona con conocimiento en la industria que el término “pueden ser sustituido” se refiere al reemplazo de un átomo hidrógeno por uno de los sustituyentes Z^5, Z^6 o Z^7 . También es posible que 2 de los sustituyentes Z^5, Z^6 y Z^7 representen en conjunto a un átomo oxígeno y formen juntos con el átomo carbono del residuo espirocarbociclilo al cual ambos están adheridos a una partícula carbonila. El número de átomos carbonos de **C₇-C₁₆** se refiere únicamente a los átomos carbonos del residuo espiro (espiroalquilo) y no incluye a los átomos carbonos de los sustituyentes Z^5 a Z^7 .

[0117] R^8 representa preferiblemente a los siguientes residuos espirocarbociclicos: espiro[2,3]hexilo, espiro[2,4]heptilo, espiro[2,5]octilo, espiro[2,7]nonilo, espiro[3,3]heptilo, espiro[3,4]octilo, espiro[3,5]nonilo, espiro[3,6]decilo, espiro[4,4]nonilo, espiro[4,5]decilo, espiro[4,6]undecilo, espiro[5,5]undecilo, espiro[5,6]dodecilo, espiro[6,6]tridecilo, donde los residuos espirocarbociclicos ya mencionados pueden ser sustituidos con 1 a 3 sustituyente seleccionados de Z^5, Z^6 y Z^7 .

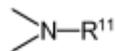
[0118] El término “**espirocarbociclilo de conexión**” se refiere a un residuo espirocarbociclilo tal como se mencionó anteriormente, el cual es enlazado además a un 2º sustituyente independiente de cualquier sustitución opcional con los sustituyentes Z^1, Z^2, Z^3 o Z^4 . Por lo tanto, en un espirocarbociclilo de conexión” 2 átomos hidrógenos son reemplazados por residuos volviendo al “espirocarbociclilo de conexión” en una partícula di-ila. Además, el “espirocarbociclilo de conexión” enlaza a los 2 residuos diferentes con 2 átomos diferentes del esqueleto espirocarbociclilo, previniendo, por lo tanto, a un patrón de sustitución donde los 2 residuos son enlazados al mismo átomo. El “espirocarbociclilo de conexión” puede ser sustituido con 1 a 4 sustituyentes seleccionados de Z^1, Z^2, Z^3 o Z^4 . Es claro para una persona con conocimiento en la industria que el término “pueden ser sustituidos” se refiere al reemplazo de un átomo hidrógeno por uno de los sustituyentes Z^1, Z^2, Z^3 o Z^4 . Además, es claro para una persona con conocimiento en la industria que solamente estos átomos hidrógenos que están presentes en el grupo de

“espirocarbociclicos de conexión” pueden ser reemplazados por los sustituyentes Z^1 , Z^2 , Z^3 y Z^4 . Una persona con conocimiento en la industria entenderá que cuando R^2 sea $-(CH_2)_a-(Q)b-(CH_2)_c-(G^1)d-(CH_2)_e-(G^2)f-(CH_2)_g-R^8$ y, por ejemplo, G^2 represente a “un espirocarbociclico de conexión” ($f=1$), entonces este “espirocarbociclico de conexión” estará adherido a una primera parte de R^2 , por ejemplo, $-CH_2-CO-C_2H_4-$ en caso que $a=b=c=e=1$, $d=0$, $Q=-CO-$, y un 2° residuo de R^2 , por ejemplo, $-C_2H_4-R^8$ en caso que $g=2$. Por lo tanto, “un espirocarbociclico de conexión” es adherido a 2 residuos diferentes convirtiéndolo en un residuo di-ilo.

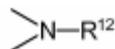
[0119] Tal como se utiliza en este documento, el término “espiroheterociclico” se refiere a residuos **C₅-C₁₄/N₀-N₂/O₀-O₂/S₀-S₁-espiroheterociclicos** que comprenden o que incluyen a residuos **C₅-C₁₄-espiroheterociclicos** tal como fueron presentados anteriormente. Además, los residuos **C₅-C₁₄/N₀-N₂/O₀-O₂/S₀-S₁-espiroheterociclicos** o los residuos **C₅-C₁₄-espiroheterociclicos** pueden ser sustituidos con 1 a 3 sustituyente seleccionados de Z^5 , Z^6 y Z^7 . Por lo tanto, los residuos **C₅-C₁₄-espiroheterociclicos** ya mencionados son ejemplos de residuos **C₅-C₁₄/N₀-N₂/O₀-O₂/S₀-S₁-espiroheterociclicos** los cuales se pueden sustituir con 1, 2 o 3 sustituyentes seleccionados de Z^5 , Z^6 y Z^7 . Sin embargo, es claro para una persona con conocimiento en la industria que el término “pueden ser sustituidos” se refiere al reemplazo de un átomo hidrógeno por uno de los sustituyentes Z^5 , Z^6 o Z^7 . También es posible que 2 de los sustituyentes Z^5 , Z^6 y Z^7 representen en conjunto a un átomo oxígeno y formen junto con el átomo carbono del residuo espiroheterociclico al cual ambos están adheridos a una partícula carbonila. Además, los residuos **C₅-C₁₄/N₀-N₂/O₀-O₂/S₀-S₁-espiroheterociclicos** son caracterizados en que el residuo espiroheterociclico está enlazado a través de un átomo carbono del sistema anular espiro y no a través del heteroátomo, es decir, el átomo nitrógeno del sistema anular espiro. Si el residuo espiroheterociclico contiene a un átomo nitrógeno que es sustituido por uno de los sustituyentes Z^5 , Z^6 y Z^7 , dicho sustituyente Z representa a R^{12} . Por lo tanto, la indicación “N₁” se refiere al grupo



del sistema anular espiro. Si el residuo espiroheterociclico contiene a los átomos nitrógenos y ambos son sustituidos por uno de los sustituyentes Z^5 , Z^6 y Z^7 , el primer sustituyentes Z representa a R^{11} y el 2° sustituyente Z representa a R^{12} . Por lo tanto, la indicación “N₂” se refiere a los grupos



y



del sistema anular espiro. La indicación “S₁” se refiere al grupo -S- o -SO- o -SO₂- del sistema anular espiro. La indicación “S₀” significa que ningún azufre está presente en el residuo espiroheterociclico. La indicación “O₁” se refiere al grupo -O- y la indicación “O₂” a 2 grupos -O- que no están enlazados directamente entre sí, mientras que “O₀” indica que ningún oxígeno está presente en el sistema anular espiro. Por lo tanto, los residuos **C₅-C₁₄/N₀-N₂/O₀-O₂/S₀-S₁-espiroheterociclicos** pueden contener hasta 2 átomos nitrógenos y hasta 2 átomos oxígenos y un átomo de azufre mientras en total más de 3 heteroátomos no deberían estar presentes en el sistema anular espiro. Además, es preferido que los heteroátomos en el sistema anular espiro no estén directamente enlazados entre sí. El número de átomos “**C₅-C₁₄/N₀-N₂/O₀-O₂/S₀-S₁” no incluye a átomos C, N, O y/o S de los sustituyentes Z^5 a Z^7 . Se prefiere la presencia de un átomo nitrógeno o 2 átomos nitrógenos o un átomo de azufre o una partícula sulfóxida o una partícula sulfona o un átomo oxígeno o 2 átomos oxígenos o un átomo oxígeno y otro nitrógeno en el sistema anular espiro.**

[0120] Tal como se utiliza en este documento, el término “**C₅-C₁₄-espiro-nitrogenoheterociclico**” se refiere a sustituyentes espiros con 5 a 14 átomos carbonos y por lo menos un átomo nitrógeno y opcionalmente a heteroátomos adicionales tales como N, S, O, S=O, SO₂ en el cicloespiro y se refiere preferiblemente a los residuos **C₅-C₁₄-espiroheterociclicos** tal como fueron presentados anteriormente, donde un heteroátomo es nitrógeno. El residuo **C₅-C₁₄-espiro-nitrogenoheterociclico** es enlazado a través de por lo menos un átomo nitrógeno cicloespiro con el resto de la molécula. Además, el residuo **C₅-C₁₄-espiro-nitrogenoheterociclico** puede ser sustituido con 1 a 3 sustituyente seleccionados de Z^5 , Z^6 y Z^7 .

[0121] El término “espiroheterociclico de conexión” se refiere a un residuo espiroheterociclico tal como se presentó anteriormente, el cual es enlazado además a un 2° sustituyente independiente de cualquier sustitución opcional con los sustituyentes Z^1 , Z^2 , Z^3 o Z^4 . Por lo tanto, en un “espiroheterociclico de conexión” 2 átomos hidrógenos son reemplazados por residuos convirtiéndolo al “espiroheterociclico de conexión” en una partícula di-ila. Además, el “espiroheterociclico de conexión” enlaza a los 2 residuos diferentes con 2 átomos diferentes del esqueleto

espiroheterociclilo, previniendo, por lo tanto, un patrón de sustitución donde los 2 residuos sean enlazados al mismo átomo. El "espiroheterociclilo de conexión" puede ser sustituido con 1 a 4 sustituyentes seleccionados de Z^1 , Z^2 , Z^3 o Z^4 . Es claro para una persona con conocimiento en la industria que el término "pueden ser sustituidos" se refiere al reemplazo de un átomo de hidrógeno por uno de los sustituyentes Z^1 , Z^2 , Z^3 o Z^4 . Además, es claro para una persona con conocimiento en la industria que el término "pueden ser sustituidos" se refiere al reemplazo de un átomo de hidrógeno por uno de los sustituyentes Z^1 , Z^2 , Z^3 o Z^4 . Además, es claro para una persona con conocimiento en la industria que sólo estos átomos de hidrógenos que están presentes en el grupo "espiroheterociclilo de conexión" pueden ser reemplazados por los sustituyentes Z^1 , Z^2 , Z^3 y Z^4 . Una persona con conocimiento en la industria entenderá que cuando R^2 sea $-(CH_2)_a-(Q)_b-(CH_2)_c-(G^1)_d-(CH_2)_e-(G^2)_f-CH_2-R^9$ y, por ejemplo, G^1 representa a "un espiroheterociclilo de conexión" ($d=1$), entonces el "espiroheterociclilo de conexión" es adherido a una primera parte de R^2 , por ejemplo, $-NR^{15}-CH_2-$ en caso que $a=0$, $b=c=1$, $Q = -NR^{15}$, y una 2ª parte de R^2 , por ejemplo, $-C_4H_8-R^9$ en caso que $f=0$ y $e=3$. Por lo tanto, "un espiroheterociclilo de conexión" es adherido a 2 residuos diferentes volviéndose un residuo di-ilo.

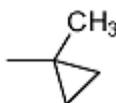
[0122] R^8 representa preferiblemente los siguientes residuos espiroheterociclilos o $C_5-C_{14}/N_0-N_2/O_0-O_2/S_0-S_1$ -espiroheterociclilos: espiro[2,3]heterohexilo, espiro[2,4]heteroheptilo, espiro[2,5]heterooctilo, espiro[2,7]heterononilo, espiro[3,3]heteroheptilo, espiro[3,4]heterooctilo, espiro[3,5]heterononilo, espiro[3,6]heterodecilo, espiro[4,4]heterononilo, espiro[4,5]heterodecilo, espiro[4,6]heteroundecilo, espiro[5,5]heteroundecilo, espiro[5,6]heterododecilo, espiro[6,6]heterotridecilo, donde los residuos espiroheterociclilos o $C_5-C_{14}/N_0-N_2/O_0-O_2/S_0-S_1$ -espiroheterociclilos ya mencionados están enlazados a través de un átomo carbono anular al resto de la molécula y donde los residuos espiroheterociclilos o $C_5-C_{14}/N_0-N_2/O_0-O_2/S_0-S_1$ -espiroheterociclilos ya mencionados son sustituidos opcionalmente con 1 a 3 sustituyentes seleccionados de Z^5 , Z^6 y Z^7 . El heteroátomo en los residuos espiroheterociclilos o $C_5-C_{14}/N_0-N_2/O_0-O_2/S_0-S_1$ -espiroheterociclilos ya mencionados son seleccionados preferiblemente de $-O-$, $-NH-$, $-NR^{11}$, $-SO-$, y $-SO_2-$.

[0123] Más preferiblemente R^8 representa a los siguientes residuos espiroheterociclilos o $C_5-C_{14}/N_0-N_2/O_0-O_2/S_0-S_1$ -espiroheterociclilos: azaspiro[3,3]heptilo, azaspiro[3,4]octilo, azaspiro[3,5]nonilo, azaspiro[3,6]decilo, azaspiro[4,4]nonilo, azaspiro[4,5]decilo, azaspiro[4,6]undecilo, azaspiro[5,5]undecilo, azaspiro[5,6]dodecilo, azaspiro[6,6]tridecilo, diazaspiro[3,3]heptilo, diazaspiro[3,4]octilo, diazaspiro[3,5]nonilo, diazaspiro[3,6]decilo, diazaspiro[4,4]nonilo, diazaspiro[4,5]decilo, diazaspiro[4,6]undecilo, diazaspiro[5,5]undecilo, diazaspiro[5,6]dodecilo, diazaspiro[6,6]tridecilo, triazaspiro[3,5]nonilo, triazaspiro[3,6]decilo, triazaspiro[4,5]decilo, triazaspiro[4,6]undecilo, triazaspiro[5,5]undecilo, triazaspiro[5,6]dodecilo, triazaspiro[6,6]tridecilo, oxazaspiro[3,3]heptilo, oxazaspiro[3,4]octilo, oxazaspiro[3,5]nonilo, oxazaspiro[3,6]decilo, oxazaspiro[4,4]nonilo, oxazaspiro[4,5]decilo, oxazaspiro[4,6]undecilo, oxazaspiro[5,5]undecilo, oxazaspiro[5,6]dodecilo, oxazaspiro[6,6]tridecilo, oxadiazaspiro[3,5]nonilo, oxadiazaspiro[3,6]decilo, oxadiazaspiro[4,5]decilo, oxadiazaspiro[4,6]undecilo, oxadiazaspiro[5,5]undecilo, oxadiazaspiro[5,6]dodecilo, oxadiazaspiro[6,6]tridecilo, donde los residuos espiroheterociclilos o $C_5-C_{14}/N_0-N_2/O_0-O_2/S_0-S_1$ -espiroheterociclilos ya mencionados están enlazados a través de un átomo carbono anular al resto de la molécula y donde los residuos espiroheterociclilos o $C_5-C_{14}/N_0-N_2/O_0-O_2/S_0-S_1$ -espiroheterociclilos ya mencionados son sustituidos opcionalmente con 1 a 3 sustituyentes seleccionados de Z^5 , Z^6 y Z^7 .

[0124] Además, R^8 representa más preferiblemente a los siguientes residuos $-(CH_2)_p-NH_2$, $-(CH_2)_p-NR^{16}R^{17}$, carbociclilos sustituidos o no sustituidos de 4 miembros, carbociclilos sustituidos o no sustituidos de 5 miembros, carbociclilos sustituidos o no sustituidos de 6 miembros, heterociclilos de 4 miembros, heterociclilos de 5 miembros, heterociclilos de 6 miembros, heterociclilos sustituidos de 4 miembros, heterociclilos sustituidos de 5 miembros, heterociclilos sustituidos de 6 miembros, nitrogenoheterociclilos de 4 miembros, nitrogenoheterociclilos de 5 miembros, nitrogenoheterociclilos de 6 miembros, nitrogenoheterociclilos sustituidos de 4 miembros, nitrogenoheterociclilos sustituidos de 5 miembros, nitrogenoheterociclilos sustituidos de 6 miembros, espiro[2,3]heterohexilos, espiro[2,4]heteroheptilos, espiro[2,5]heterooctilos, espiro[2,7]heterononilos, espiro[3,3]heteroheptilos, espiro[3,4]heterooctilos, espiro[3,5]heterononilos, espiro[3,6]heterodecilos, espiro[4,4]heterononilos, espiro[4,5]heterodecilos, espiro[4,6]heteroundecilos, espiro[5,5]heteroundecilos, espiro[5,6]heterododecilos, espiro[6,6]heterotridecilos, espiro[2,3]heterohexilos sustituidos, espiro[2,4]heteroheptilos sustituidos, espiro[2,5]heterooctilos sustituidos, espiro[2,7]heterononilos sustituidos, espiro[3,3]heteroheptilos sustituidos, espiro[3,4]heterooctilos sustituidos, espiro[3,5]heterononilos sustituidos, espiro[3,6]heterodecilos sustituidos, espiro[4,4]heterononilos sustituidos, espiro[4,5]heterodecilos sustituidos, espiro[4,6]heteroundecilos sustituidos, espiro[5,5]heteroundecilos sustituidos, espiro[5,6]heterododecilos sustituidos, espiro[6,6]heterotridecilos sustituidos, azaespiro[3,3]heptilos, azaespiro[3,4]octilos, azaespiro[3,5]nonilos, azaespiro[3,6]decilos, azaespiro[4,4]nonilos, azaespiro[4,5]decilos, azaespiro[4,6]undecilos, azaespiro[5,5]undecilos, azaespiro[5,6]dodecilos, azaespiro[6,6]tridecilos, azaespiro[3,3]heptilos sustituidos, azaespiro[3,4]octilos sustituidos, azaespiro[3,5]nonilos sustituidos, azaespiro[3,6]decilos sustituidos, azaespiro[4,4]nonilos sustituidos, azaespiro[4,5]decilos sustituidos, azaespiro[4,6]undecilos sustituidos, azaespiro[5,5]undecilos sustituidos, azaespiro[5,6]dodecilos sustituidos, azaespiro[6,6]tridecilos sustituidos, diazaespiro[3,3]heptilos, diazaespiro[3,4]octilos, diazaespiro[3,5]nonilos, diazaespiro[3,6]decilos, diazaespiro[4,4]nonilos, diazaespiro[4,5]decilos, diazaespiro[4,6]undecilos, diazaespiro[5,5]undecilos, diazaespiro[5,6]dodecilos, diazaespiro[6,6]tridecilos, diazaespiro[3,3]heptilos sustituidos, diazaespiro[3,4]octilos sustituidos, diazaespiro[3,5]nonilos sustituidos, diazaespiro[3,6]decilos sustituidos, diazaespiro[4,4]nonilos sustituidos, diazaespiro[4,5]decilos sustituidos, diazaespiro[4,6]undecilos sustituidos, diazaespiro[5,5]undecilos sustituidos,

5 diazaespiro[5,6]dodecilos sustituidos, diazaespiro[6,6]tridecilos sustituidos, triazaespiro[3,5]nonilos, triazaespiro[3,6]decilos, triazaespiro[4,5]decilos, triazaespiro[4,6]undecilos, triazaespiro[5,5]undecilos, triazaespiro[5,6]dodecilos, triazaespiro[6,6]tridecilos, triazaespiro[3,5]nonilos sustituidos, triazaespiro[3,6]decilos sustituidos, triazaespiro[4,5]decilos sustituidos, triazaespiro[4,6]undecilos sustituidos, triazaespiro[5,5]undecilos sustituidos, triazaespiro[5,6]dodecilos sustituidos, o triazaespiro[6,6]tridecilos sustituidos, oxazaespiro[3,3]heptilos, oxazaespiro[3,4]octilos, oxazaespiro[3,5]nonilos, oxazaespiro[3,6]decilos, oxazaespiro[4,4]nonilos, oxazaespiro[4,5]decilos, oxazaespiro[4,6]undecilos, oxazaespiro[5,5]undecilos, oxazaespiro[5,6]dodecilos, oxazaespiro[6,6]tridecilos, oxazaespiro[3,3]heptilos sustituidos, oxazaespiro[3,4]octilos sustituidos, oxazaespiro[3,5]nonilos sustituidos, oxazaespiro[3,6]decilos sustituidos, oxazaespiro[4,4]nonilos sustituidos, oxazaespiro[4,5]decilos sustituidos, oxazaespiro[4,6]undecilos sustituidos, oxazaespiro[5,5]undecilos sustituidos, oxazaespiro[5,6]dodecilos sustituidos, oxazaespiro[6,6]tridecilos sustituidos, oxadiazaspiro[3,5]nonilos, oxadiazaspiro[3,6]decilos, oxadiazaspiro[4,5]decilos, oxadiazaspiro[4,6]undecilos, oxadiazaspiro[5,5]undecilos, oxadiazaspiro[5,6]dodecilos, oxadiazaspiro[6,6]tridecilos, oxadiazaspiro[3,5]nonilos sustituidos, oxadiazaspiro[3,6]decilos sustituidos, oxadiazaspiro[4,5]decilos sustituidos, oxadiazaspiro[4,6]undecilos sustituidos, oxadiazaspiro[5,5]undecilos sustituidos, u oxadiazaspiro[5,6]dodecilos sustituidos, donde los residuos espiroheterociclicos o C₅-C₁₄/N₀-N₂/O₀-O₂/S₀-S₁-espiroheterociclicos sustituidos o no sustituidos ya mencionados están enlazados a través de un átomo carbono anular con el resto de la molécula y donde los residuos espiroheterociclicos o C₅-C₁₄/N₀-N₂/O₀-O₂/S₀-S₁-espiroheterociclicos sustituidos o no sustituidos ya mencionados son sustituidos opcionalmente con 1 a 3 sustituyentes seleccionados de Z⁵, Z⁶ y Z⁷. El heteroátomo en los residuos espiroheterociclicos o C₅-C₁₄/N₀-N₂/O₀-O₂/S₀-S₁-espiroheterociclicos sustituidos o no sustituidos ya mencionados son seleccionados preferiblemente de -O-, -NH-, -NR¹¹-, -SO-, y -SO₂-.

25 **[0125]** Preferiblemente Z⁵, Z⁶ y Z⁷ representan independientemente entre sí a -CH₃, -C₂H₅, -C₃H₇, -CH(CH₃)₂, -OH, -OCH₃, -OC₂H₅, -OC₃H₇, -NH₂, -N(CH₃)₂, -F, -Cl, -Br, -I, -CN, -CH₂F, -CHF₂, -CF₃, -OCHF₂, y -OCF₃. Sustituyentes preferidos para R¹¹ son -CH₃, -C₂H₅, -C₃H₇, -CH(CH₃)₂, -CH₂F, -CHF₂,

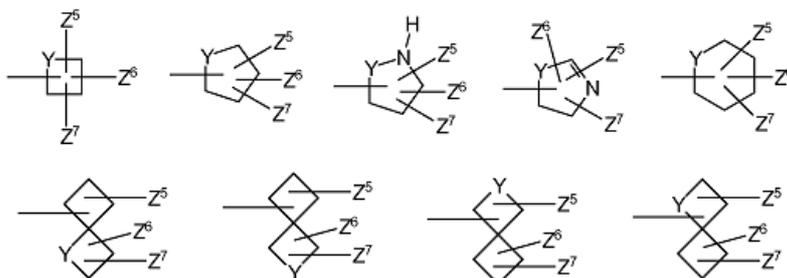


35 -CF₃, ciclo-C₃H₅, ciclo-C₄H₇, ciclo-C₅H₉, ciclo-C₆H₁₁, ciclo-C₇H₁₃, -C₄H₉, -CH₂-CH(CH₃)₂, -CH(CH₃)-C₂H₅, -C(CH₃)₃, -C₅H₁₁, -CH(CH₃)-C₃H₇, -CH₂-CH(CH₃)-C₂H₅, -CH(CH₃)-CH(CH₃)₂, -C(CH₃)₂-C₂H₅, -CH₂-C(CH₃)₃, -CH(C₂H₅)₂, -C₂H₄-CH(CH₃)₂, -C₆H₁₃, -C₇H₁₅, -C₈H₁₇, -Ph, -CH₂-Ph, -CH₂-CH₂-Ph, -CH=CH-Ph, -CH=CH₂, -CH₂-CH=CH₂, -C(CH₃)=CH₂, -CH=CH-CH₃, -C₂H₄-CH=CH₂, -CH₂-CH=CH-CH₃, -CH=CH-C₂H₅, -CH₂-C(CH₃)=CH₂, -CH(CH₃)-CH=CH₂, -CH=C(CH₃)₂, -C(CH₃)=CH-CH₃, -C≡CH, -C≡C-CH₃, -CH₂-C≡CH, -C₂H₄-C≡CH, -CH₂-C≡C-CH₃, -C≡C-C₂H₅, -CH₂-OCF₃, -C₂H₄-OCF₃, -C₃H₆-OCF₃, -CH₂-OCH₃, -C₂H₄-OCH₃, -C₃H₆-OCH₃, -CH₂-OC₂H₅,

40 **[0126]** El término “nitrogenoheterociclilo de 4 miembros” se refiere al residuo “heterociclilo de 4 miembros” tal como se definió anteriormente, donde por lo menos un heteroátomo es un átomo nitrógeno y el residuo está enlazado a través de por lo menos un átomo nitrógeno anular con el resto de la molécula y donde Z¹ es reemplazado con Z⁵, Z² es reemplazado con Z⁶, Z³ es reemplazado con Z¹, y Z⁴ es hidrógeno. El término “nitrogenoheterociclilo de 5 miembros” se refiere al residuo “heterociclilo de 5 miembros” tal como se definió anteriormente, donde por lo menos un heteroátomo es un átomo nitrógeno y el residuo es enlazado a través de por lo menos un átomo anular nitrógeno con el resto de la molécula y donde Z¹ es reemplazado con Z⁵, Z² es reemplazado con Z⁶, Z³ es reemplazado por Z¹ y Z⁴ es hidrógeno.

50 **[0127]** El término “nitrogenoheterociclilo de 6 miembros” se refiere al residuo “heterociclilo de 6 miembros” tal como se definió anteriormente, donde por lo menos un heteroátomo es un átomo nitrógeno y el residuo es enlazado a través de por lo menos un átomo anular nitrógeno con el resto de la molécula y donde Z¹ es reemplazado con Z⁵, Z² es reemplazado con Z⁶, Z³ es reemplazado con Z⁷ y Z⁴ es hidrógeno.

55 **[0128]** Aún más preferiblemente R² representa a los siguientes residuos: -(CH₂)_p-NH₂, -(CH₂)_p-N(R¹⁶R¹⁷),



5

10

15

20

25

30

35

40

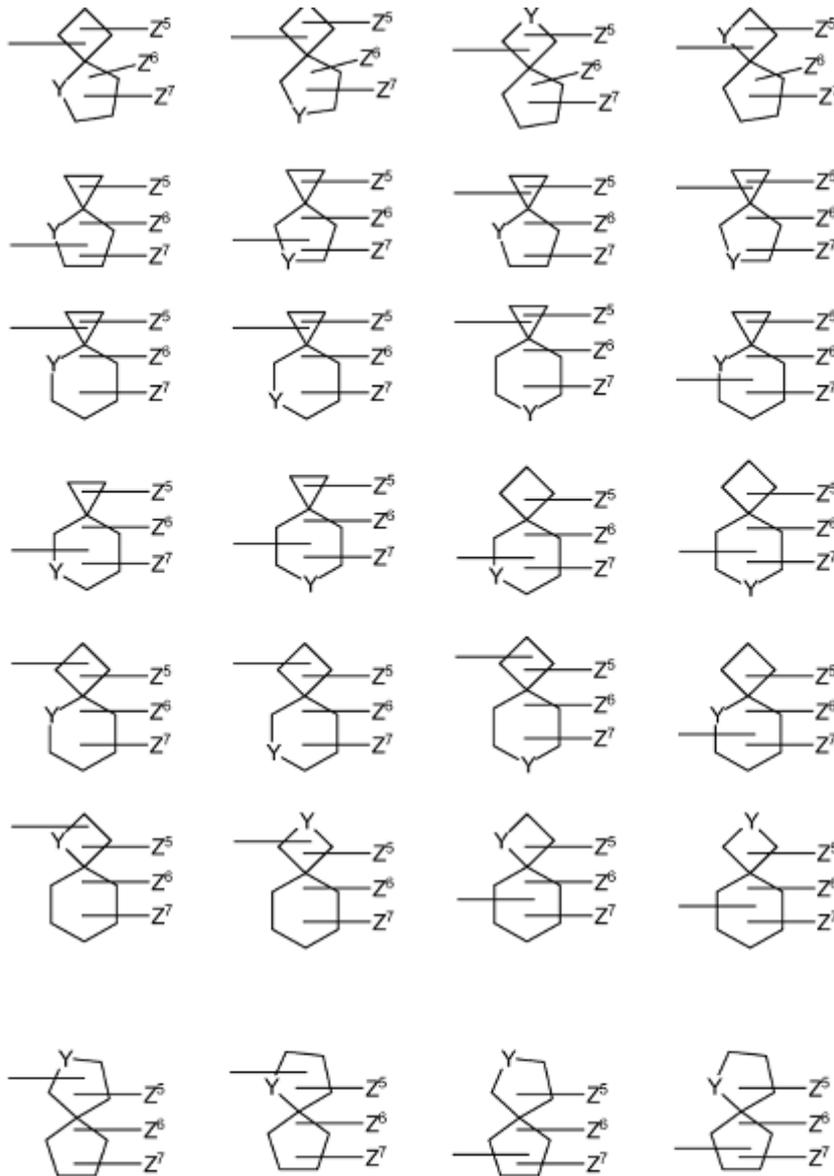
45

50

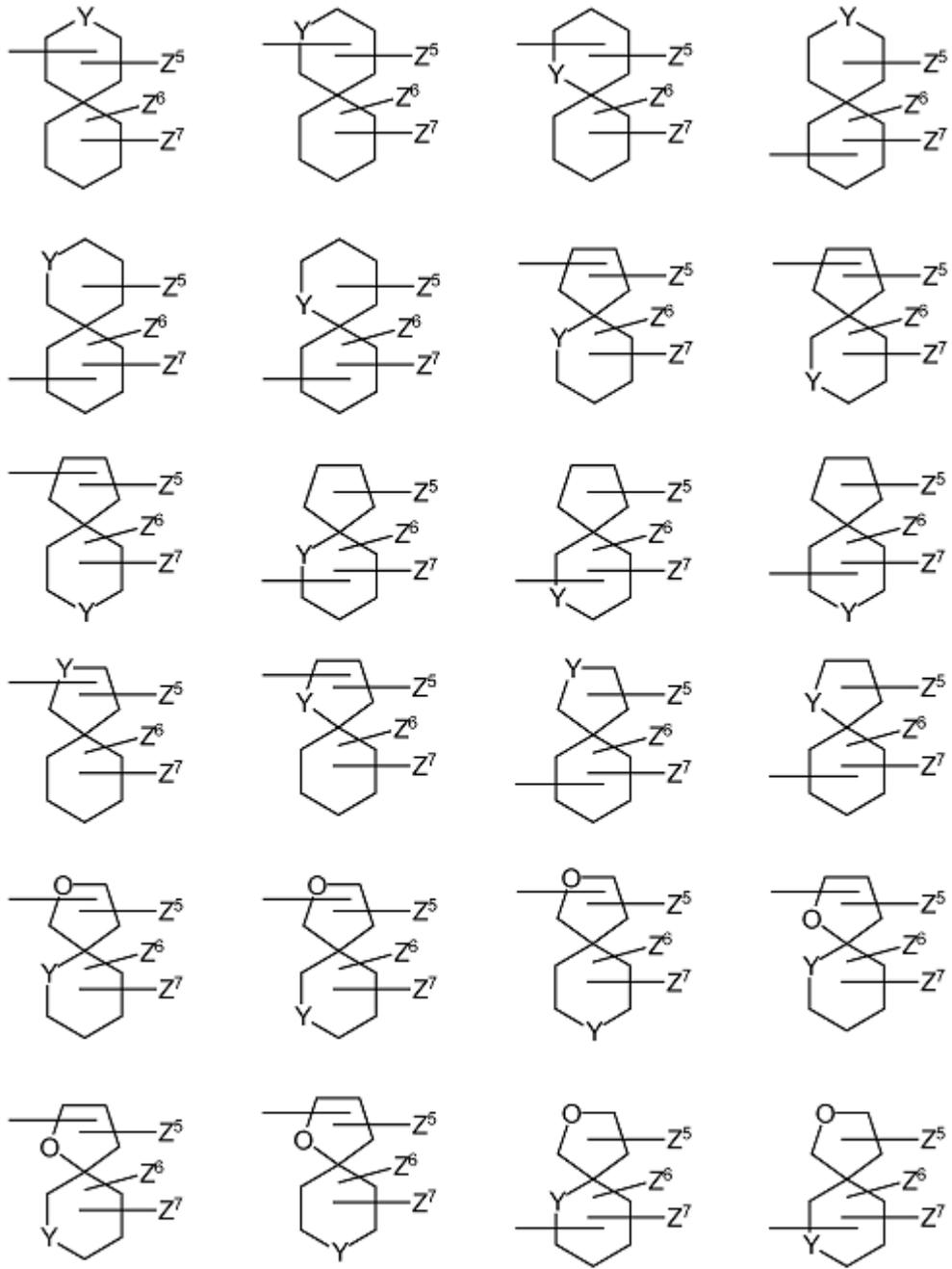
55

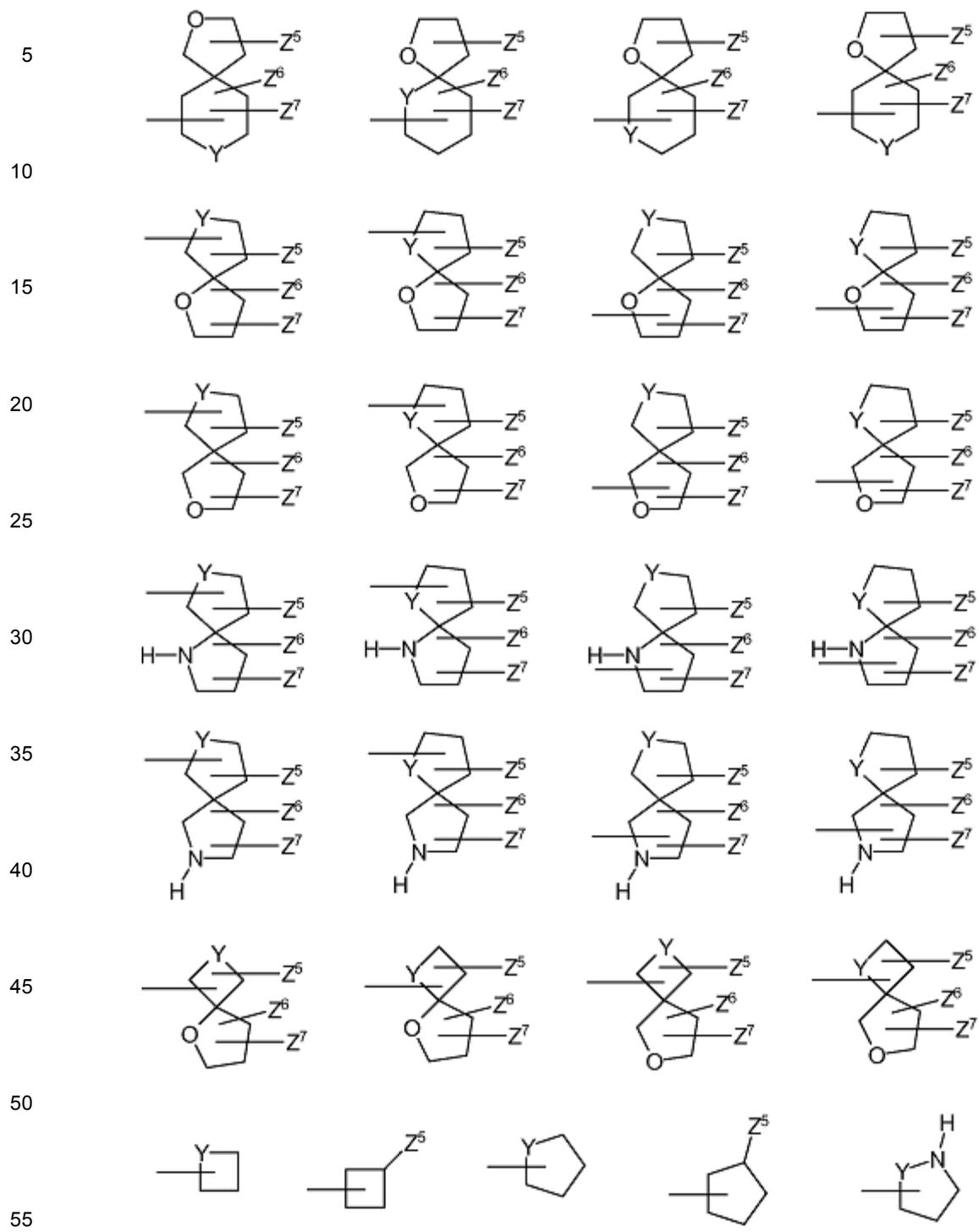
60

65

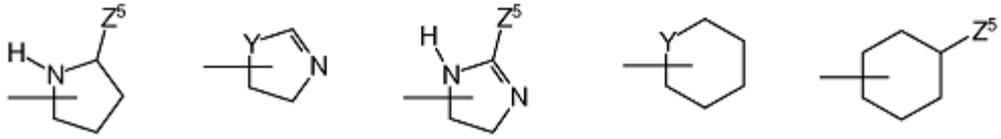


5
10
15
20
25
30
35
40
45
50
55
60
65

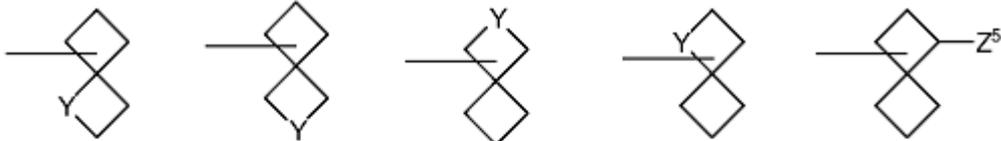




5



10



15

20



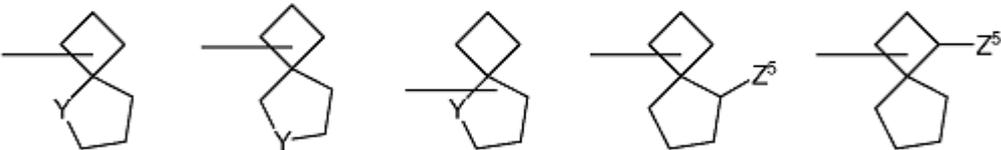
25

30



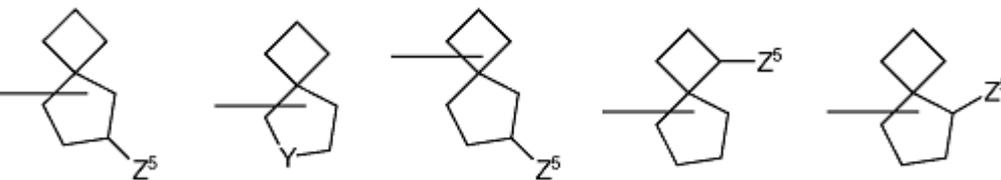
35

40



45

50

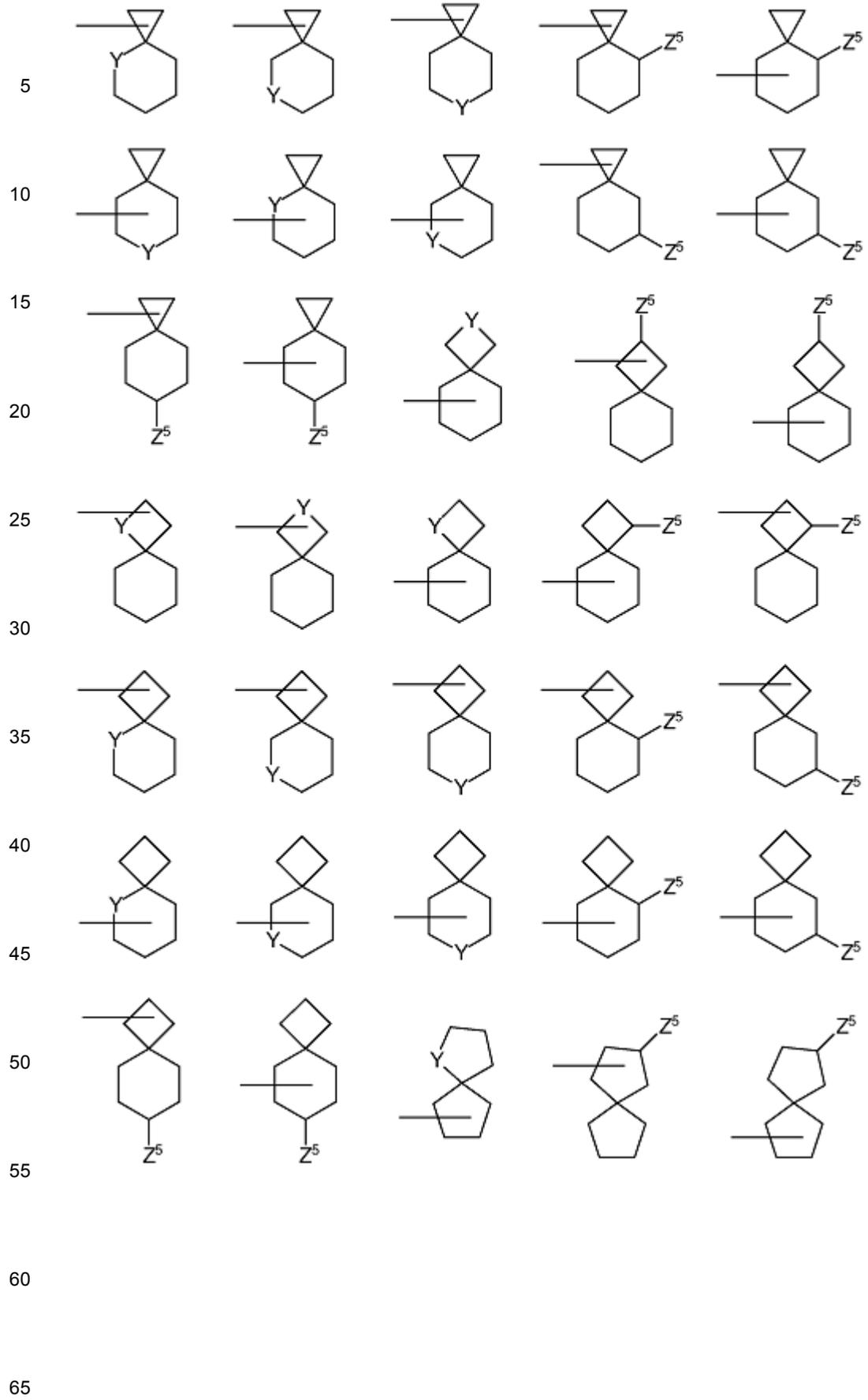


55

60

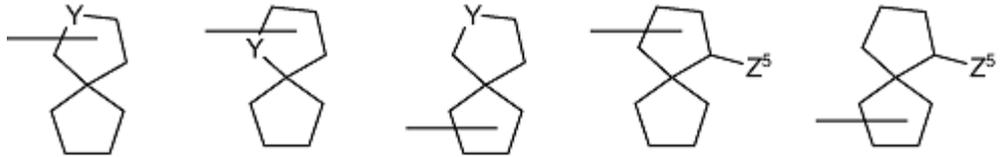


65

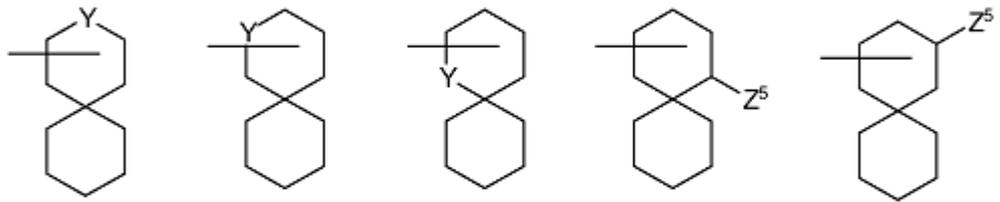


5

10

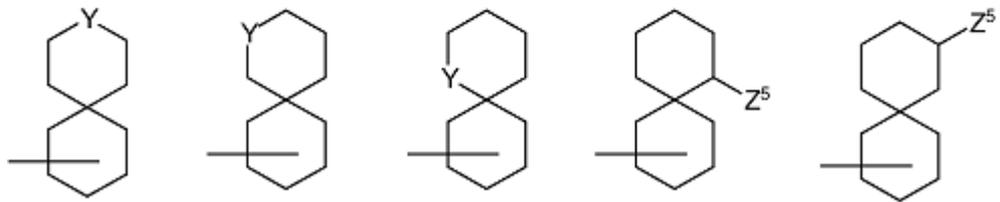


15



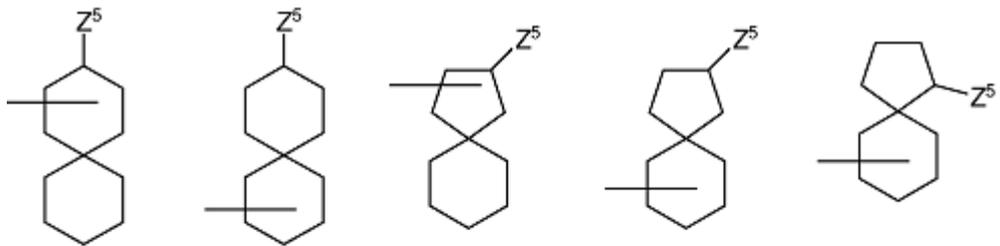
20

25



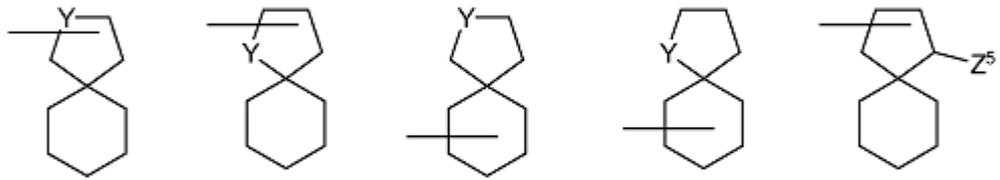
30

35



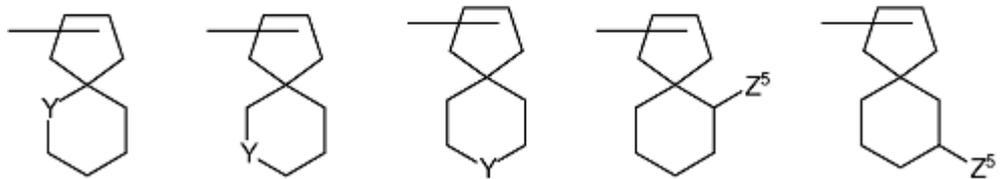
40

45



50

55



60

65

5

10

15

20

25

30

35

40

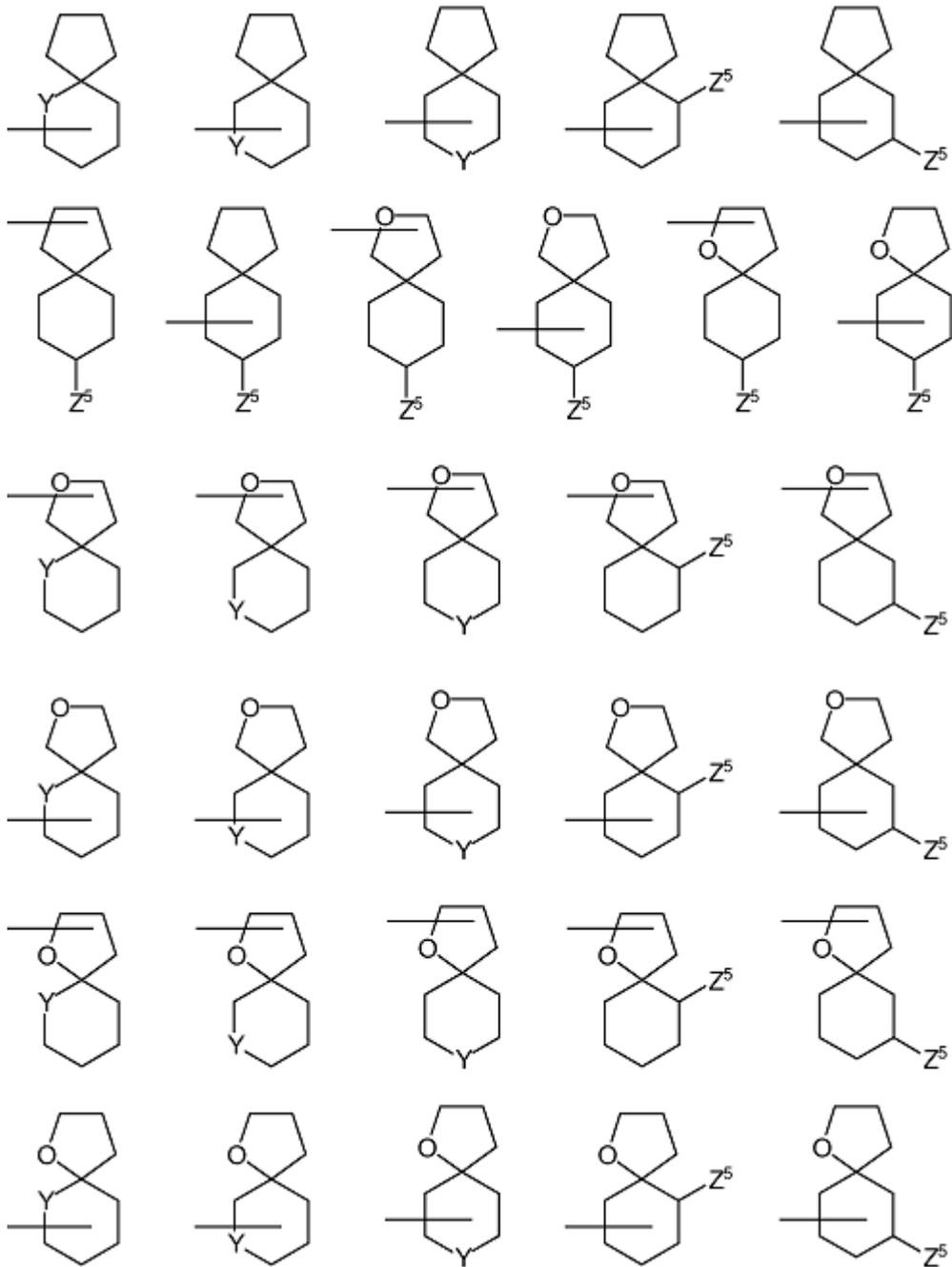
45

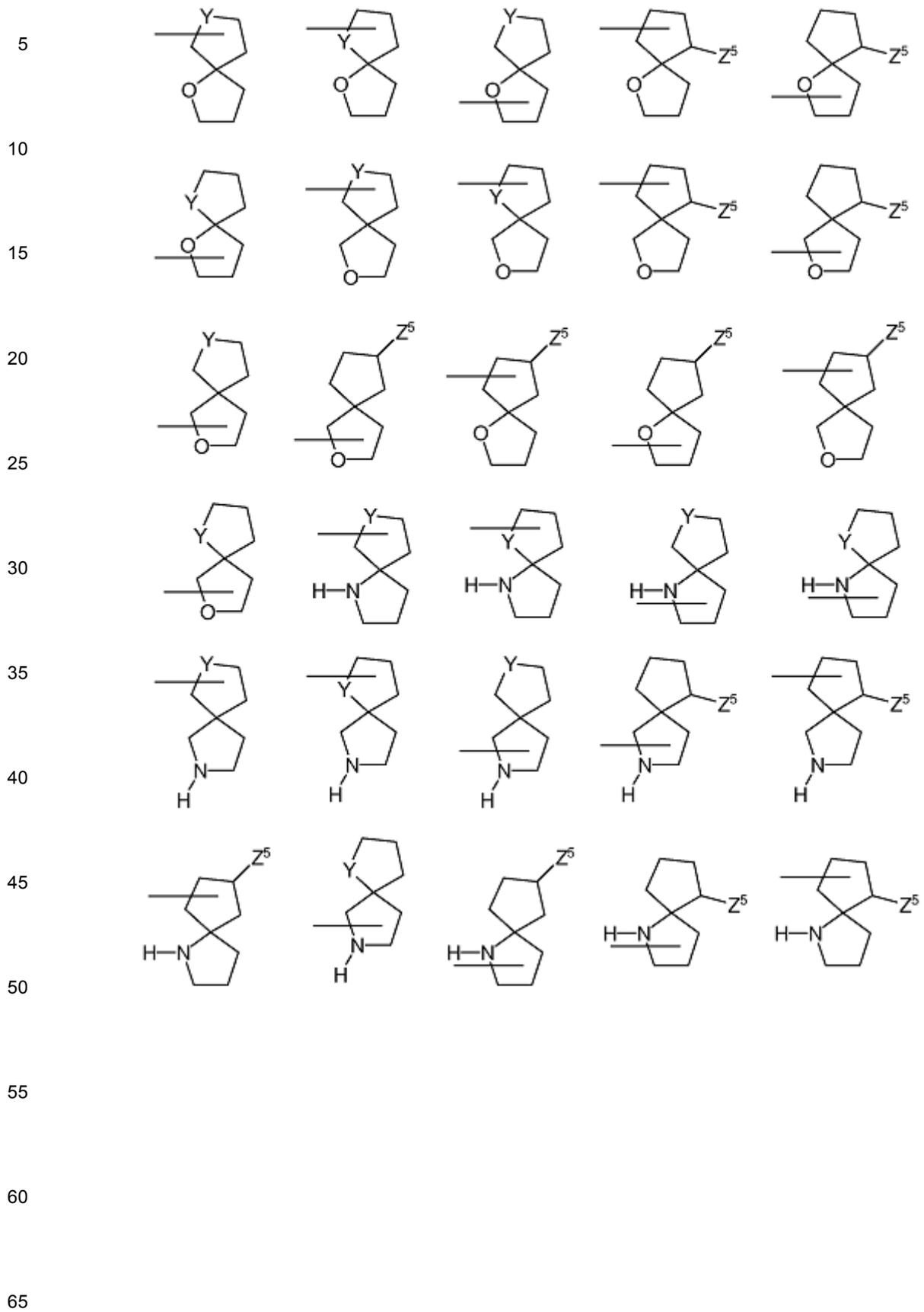
50

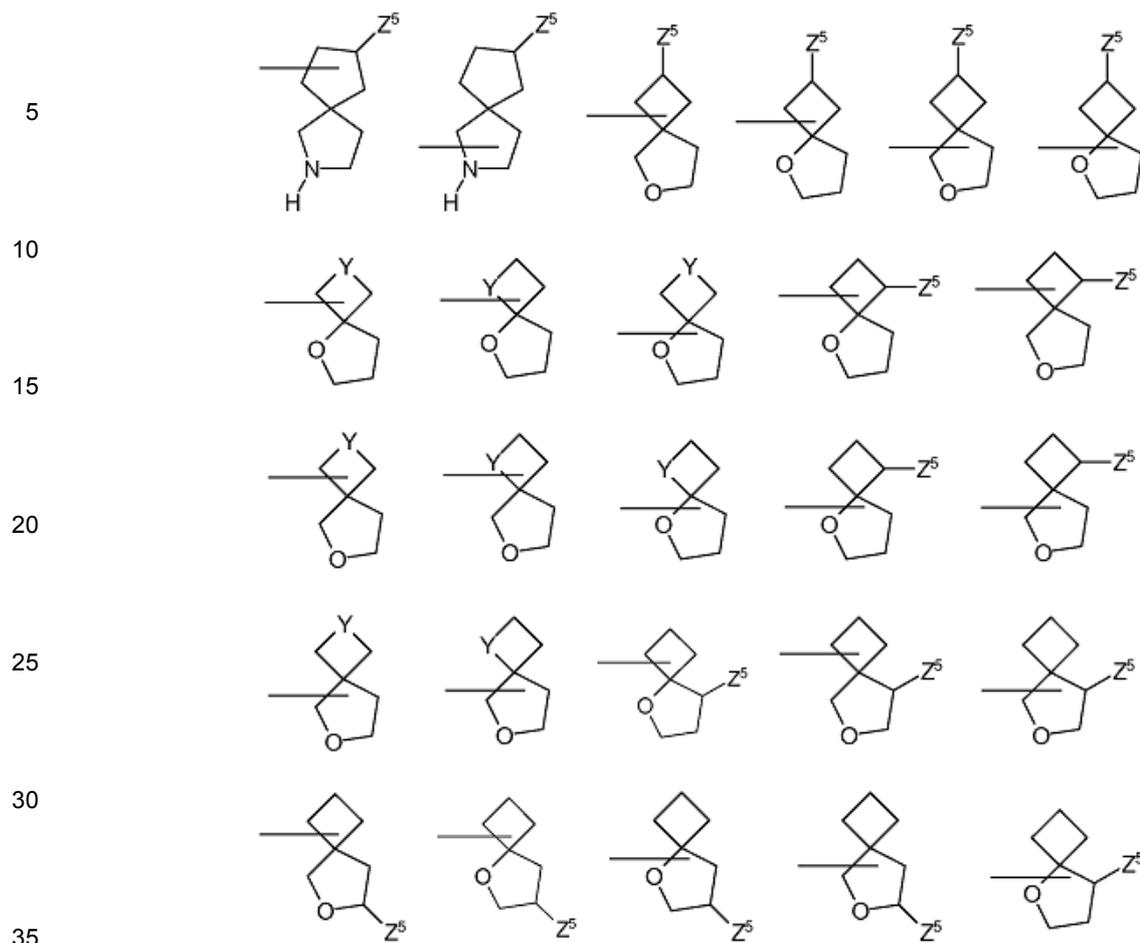
55

60

65



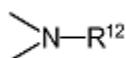




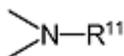
40 donde Y representa a -O-, -NH-, -NR¹¹-, -SO-, o -SO₂-, preferiblemente -NH- y -NR¹¹- y donde los sustituyentes Z⁵, Z⁶ y Z⁷ tienen los significados definidos en este documento.

45 **[0129]** Tal como se utiliza en este documento, el término "espironitrogenociclilo" se refiere a residuos **C₅-C₁₄N₁-N₃-espironitrogenociclicos** que comprenden o incluyen a los residuos **C₅-C₁₄-espiroheterociclicos** tal como fueron presentados anteriormente, donde el heteroátomo nitrógeno, es decir Y es NH o NR¹¹. El término "C₅-C₁₄/N₁-N₃" significa que el sistema anular espiro consiste de 5 a 14 átomos carbonos y 1 a 3 átomos nitrógenos. Además, los

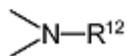
50 residuos espironitrogenociclicos pueden ser sustituidos con 1 a 3 sustituyente seleccionados de Z⁵, Z⁶ y Z⁷. Sin embargo, es claro para una persona con conocimiento en la industria que el término "pueden ser sustituidos" se refiere al reemplazo de un átomo de hidrógeno por uno de los sustituyentes Z⁵, Z⁶ o Z⁷. También es posible que 2 de los sustituyentes Z⁵, Z⁶ y Z⁷ representen en conjunto a un átomo oxígeno y formen juntos con el átomo carbono del residuo espironitrogenociclilo al cual ambos están adheridos a una partícula carbonila. Además, los residuos **C₅-C₁₄/N₁-N₃-espironitrogenociclicos** se caracterizan en que el residuo espironitrogenociclilo está enlazado a través de un átomo nitrógeno del sistema anular espiro y no a través de un átomo carbono del sistema anular espiro. Esto significa, en relación al residuo C₅-C₁₄-espiroheterociclilo que se acaba de mencionar que el heteroátomo Y es nitrógeno y que este residuo C₅-C₁₄-espiroheterociclilo está enlazado con el resto de la molécula a través de su átomo nitrógeno (que es Y). Si el residuo **C₅-C₁₄/N₁-N₃-espironitrogenociclilo** contiene un 2º átomo nitrógeno que es sustituido por uno de los sustituyentes Z⁵, Z⁶ y Z⁷, dicho sustituyentes Z representa R¹². Por lo tanto, la indicación "N₂" se refiere a un primer átomo nitrógeno a través del cual el residuo **espironitrogenociclilo** está enlazado con el grupo



65 del sistema anular espiro. Si el residuo espironitrogenociclilo contiene un 3º átomo nitrógeno o ambos átomos nitrógenos son sustituidos por uno de los sustituyentes Z⁵, Z⁶ y Z⁷, el primer sustituyentes Z en el 2º átomo nitrógeno representa a R¹² y el 2º sustituyentes Z en el 3º átomo nitrógeno representa a R¹¹. Por lo tanto, la indicación "N₃" se refiere a un primer átomo nitrógeno a través del cual el residuo **espironitrogenociclilo** está enlazado y a los grupos



5 y



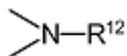
10

del sistema anular espiro. Por lo tanto, el residuo **C₅-C₁₄N₁-N₃-espironitrogenociclilo** puede contener 1, 2 o 3 átomos nitrógenos en el sistema anular espiro. El número de átomos "**C₅-C₁₄/N₁-N₂**" no incluye átomos C y N provenientes de los sustituyentes Z⁵ a Z⁷.

15

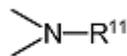
[0130] Tal como se utiliza en este documento, el término "nitrogenoheterociclilo" se refiere a residuos **C₅-C₁₄/N₁-N₃/O₀-O₂/S₀-S₁-nitrogenoheterociclilos** que comprenden o que incluyen a residuos **C₅-C₁₄-espiroheterociclilos** tal como fueron presentados anteriormente, donde el heteroátomo es nitrógeno, es decir, Y es NH o NR¹¹. El término "**C₅-C₁₄/N₁-N₃/O₀-O₂/S₀-S₁**" significa que el sistema anular espiro consiste de 5 a 14 átomos carbonos y 1 a 3 átomos nitrógenos, 0 a 2 átomos oxígenos y 0 a 1 átomo de azufre. Además, los residuos **nitrogenoheterociclilos** pueden ser sustituidos con 1 a 3 sustituyente seleccionados de Z⁵, Z⁶ y Z⁷. Sin embargo, es claro para una persona con conocimiento en la industria que el término "pueden ser sustituidos" se refiere al reemplazo de un átomo hidrógeno por uno de los sustituyentes Z⁵, Z⁶ o Z⁷. También es posible que 2 de los sustituyentes Z⁵, Z⁶ y Z⁷ representen juntos a un átomo oxígeno y formen juntos con el átomo carbono del residuo nitrogenoheterociclilo al cual ambos están adheridos a una partícula carbonila. Además, los residuos **C₅-C₁₄/N₁-N₃/O₀-O₂/S₀-S₁-nitrogenoheterociclilos** se caracterizan en que el residuo **nitrogenoheterociclilo** está enlazado a través de un átomo nitrógeno del sistema anular espiro y no a través de un átomo carbono de sistema anular espiro. Esto significa, en relación al residuo C₅-C₁₄-espiroheterociclilo ya mencionado que el heteroátomo Y es nitrógeno y que este residuo C₅-C₁₄-espiroheterociclilo está enlazado con el resto de la molécula a través de su átomo nitrógeno (que es Y). Si el residuo **C₅-C₁₄/N₁-N₃/O₀-O₂/S₀-S₁-nitrogenoheterociclilo** contiene a un 2° átomo nitrógeno que es sustituido por uno de los sustituyentes Z⁵, Z⁶ y Z⁷, dicho sustituyente Z representa a R¹². Por lo tanto, la indicación "N₂" se refiere al primer átomo nitrógeno a través del cual el residuo **nitrogenoheterociclilo** está enlazado y al grupo

35



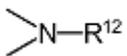
del sistema anular espiro. Si el residuo **nitrogenoheterociclilo** contiene un 3^{er} átomo nitrógeno y ambos átomos nitrógenos son sustituidos por uno de los sustituyentes Z⁵, Z⁶ y Z⁷, el primer sustituyente Z en el 2° átomo nitrógeno representa a R¹² y el 2° sustituyentes Z en el 3^{er} átomo nitrógeno representa a R¹¹. Por lo tanto, la indicación "N₃" se refiere a un primer átomo nitrógeno a través del cual el residuo **nitrogenoheterociclilo** está enlazado y a los grupos

45



y

50



del sistema anular espiro. La indicación "S₁" se refiere al grupo -S- o -SO- o -SO₂- del sistema anular espiro. La indicación "S₀" significa que ningún azufre está presente en el residuo **nitrogenoheterociclilo**. La indicación "O₁" se refiere al grupo -O- y la indicación "O₂" a 2 grupos -O- que no están enlazados directamente entre sí, mientras que "O₀" indica que ningún oxígeno está presente en el sistema anular espiro. Por lo tanto, el residuo **C₅-C₁₄/N₁-N₃/O₀-O₂/S₀-S₁-nitrogenoheterociclilo** puede contener en total a 6 heteroátomos mientras que en total no deberían estar presentes más de 3 heteroátomos en el sistema anular espiro. Además, es preferido que los heteroátomos en el sistema anular espiro no estén enlazados directamente entre sí. Los números de átomos "**C₅-C₁₄/N₁-N₃/O₀-O₂/S₀-S₁**" no incluyen a átomos C, O, S y N de los sustituyentes Z⁵ a Z⁷.

60

Se prefiere la presencia de un átomo nitrógeno o de 2 átomos nitrógenos o un átomo nitrógeno y un átomo de azufre o un átomo nitrógeno y una partícula sulfóxida o un átomo nitrógeno y una partícula sulfona o un átomo nitrógeno y un átomo oxígeno o un átomo nitrógeno y 2 átomos oxígenos o un átomo oxígeno y 2 átomos nitrógenos en el sistema anular espiro.

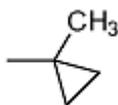
65

[0131] R⁹ representa preferiblemente a los siguientes residuos **espironitrogenociclicos, nitrogenoheterociclicos, C₅-C₁₄/N₁-N₃-espironitrogenociclicos o C₅-C₁₄/N₁-N₃/O₀-O₂/S₀-S₁-nitrogenoheterociclicos**: nitrogenoheterociclicos de 4 miembros, nitrogenoheterociclicos de 5 miembros, nitrogenoheterociclicos de 6 miembros, dinitrogenoheterociclicos de 5 miembros, dinitrogenoheterociclicos de 6 miembros, espiro[2,3]heterohexilos, espiro[2,4]heteroheptilos, espiro[2,5]heterooctilos, espiro[2,7]heterononilos, espiro[3,3]heteroheptilos, espiro[3,4]heterooctilos, espiro[3,5]heterononilos, espiro[3,6]heterodecilos, espiro[4,4]heterononilos, espiro[4,5]heterodecilos, espiro[4,6]heteroundecilos, espiro[5,5]heteroundecilos, espiro[5,6]heterododecilos, espiro[6,6]heterotridecilos, donde los residuos espironitrogenociclicos, nitrogenoheterociclicos, C₅-C₁₄/N₁-N₃-espironitrogenociclicos o C₅-C₁₄/N₁-N₃/O₀-O₂/S₀-S₁-nitrogenoheterociclicos antes mencionados son enlazados a través de un átomo nitrógeno anular con el resto de la molécula y donde los residuos espironitrogenociclicos, nitrogenoheterociclicos, C₅-C₁₄/N₁-N₃-espironitrogenociclicos o C₅-C₁₄/N₁-N₃/O₀-O₂/S₀-S₁-nitrogenoheterociclicos ya mencionados son sustituidos opcionalmente con 1 a 3 sustituyentes seleccionados de Z⁵, Z⁶ y Z⁷.

[0132] El término “dinitrogenoheterociclico de 5 miembros” se refiere al residuo “heterociclico de 5 miembros” tal como se define anteriormente, donde 2 heteroátomos son átomos nitrógenos y el residuo es enlazado a través de un átomo nitrógeno anular con el resto de la molécula y donde Z¹ es reemplazado con Z⁵, Z² es reemplazado con Z⁶, Z³ es reemplazado con Z⁷, y Z⁴ es hidrógeno. El término “dinitrogenoheterociclico de 6 miembros” se refiere al residuo “heterociclico de 6 miembros” tal como se definió anteriormente, donde los 2 heteroátomos son átomos nitrógenos y el residuo es enlazado a través de un átomo nitrógeno anular con el resto de la molécula y donde Z¹ es reemplazado por Z⁵, Z² es reemplazado con Z⁶, Z³ es reemplazado con Z⁷, y Z⁴ es hidrógeno.

[0133] Además, los residuos espironitrogenociclicos, nitrogenoheterociclicos, C₅-C₁₄/N₁-N₃-espironitrogenociclicos o C₅-C₁₄/N₁-N₃/O₀-O₂/S₀-S₁-nitrogenoheterociclicos contienen a por lo menos un átomo nitrógeno a través del cual éstos residuos están enlazados con el resto de la molécula y podrían contener a uno o más partículas adicionales seleccionadas de oxígeno (-O-), sulfóxido (-SO-), sulfona (-SO₂-), carbonilo (-CO-) y nitrógeno (-NR¹¹-).

[0134] Los sustituyentes preferidos Z⁵, Z⁶ y Z⁷ representan independientemente entre sí a -CH₃, -C₂H₅, -C₃H₇, -CH(CH₃)₂, -OH, -OCH₃, -OC₂H₅, -OC₃H₇, -NH₂, -NHCH₃, -N(CH₃)₂, -F, -Cl, -Br, -I, -CN, -CH₂F, -CHF₂, -CF₃, -OCHF₂, y -OCF₃. Si se encuentran presentes, R¹¹ y R¹² son seleccionados preferiblemente de: -CH₃, -C₂H₅, -C₃H₇, -CH(CH₃)₂, -CH₂F, -CHF₂, -CF₃,



ciclo-C₃H₅, ciclo-C₄H₇, ciclo-C₅H₉, ciclo-C₆H₁₁, ciclo-C₇H₁₃, -C₄H₉, -CH₂-CH(CH₃)₂, -CH(CH₃)-C₂H₅, -C(CH₃)₃, -C₅H₁₁, -CH(CH₃)-C₃H₇, -CH₂-CH(CH₃)-C₂H₅, -CH(CH₃)-CH(CH₃)₂, -C(CH₃)₂-C₂H₅, -CH₂-C(CH₃)₃, -CH(C₂H₅)₂, -C₂H₄-CH(CH₃)₂, -C₆H₁₃, -C₇H₁₅, -C₈H₁₇, -Ph, -CH₂-Ph, -CH₂-CH₂-Ph, -CH=CH-Ph, -CH=CH₂, -CH₂-CH=CH₂, -C(CH₃)=CH₂, -CH=CH-CH₃, -C₂H₄-CH=CH₂, -CH₂-CH=CH-CH₃, -CH=CH-C₂H₅, -CH₂-C(CH₃)=CH₂, -CH(CH₃)-CH=CH₂, -CH=C(CH₃)₂, -C(CH₃)=CH-CH₃, -C=CH, -C=C-CH₃, -CH₂-C=CH, -C₂H₄-C=CH, -CH₂-C=C-CH₃, -C=C-C₂H₅, -CH₂-OCF₃, -C₂H₄-OCF₃, -C₃H₆-OCF₃, -CH₂-OCH₃, -C₂H₄-OCH₃, -C₃H₆-OCH₃, -CH₂-OC₂H₅, -C₂H₄-OC₂H₅, -C₃H₆-OC₂H₅.

[0135] Más preferiblemente R⁹ representa a los siguientes residuos espironitrogenociclicos, nitrogenoheterociclicos, C₅-C₁₄/N₁-N₃-espironitrogenociclicos o C₅-C₁₄/N₁-N₃/O₀-O₂/S₀-S₁-nitrogenoheterociclicos: nitrogenoheterociclicos de 4 miembros enlazados a través del átomo nitrógeno con el resto de la molécula, nitrogenoheterociclicos de 5 miembros enlazados a través del átomo nitrógeno, nitrogenoheterociclicos de 6 miembros enlazados a través del átomo nitrógeno, nitrogenoheterociclicos de 4 miembros sustituidos enlazado a través del átomo nitrógeno, nitrogenoheterociclicos sustituidos de 5 miembros enlazados a través del átomo nitrógeno, nitrogenoheterociclicos sustituidos de 6 miembros enlazados a través del átomo nitrógeno, dinitrogenoheterociclicos de 5 miembros enlazados a través del átomo nitrógeno, dinitrogenoheterociclicos de 6 miembros enlazados a través del átomo nitrógeno, dinitrogenoheterociclicos sustituidos de 5 miembros enlazados a través del átomo nitrógeno, dinitrogenoheterociclicos sustituidos de 6 miembros enlazados a través del átomo nitrógeno con el resto de la molécula, donde los residuos espironitrogenociclicos, nitrogenoheterociclicos, C₅-C₁₄/N₁-N₃-espironitrogenociclicos o C₅-C₁₄/N₁-N₃/O₀-O₂/S₀-S₁-nitrogenoheterociclicos antes mencionados son opcionalmente sustituidos con 1 a 3 sustituyente seleccionados de Z⁵, Z⁶ y Z⁷.

[0136] Aún más preferiblemente, R⁹ representa a los siguientes residuos espironitrogenociclicos, nitrogenoheterociclicos, C₅-C₁₄/N₁-N₃-espironitrogenociclicos o C₅-C₁₄/N₁-N₃/O₀-O₂/S₀-S₁-nitrogenoheterociclicos:

azaspiro[3,3]heptilo enlazado a través del átomo nitrógeno, azaspiro[3,4]octilo enlazado a través del átomo nitrógeno, azaspiro[3,5]nonilo enlazado a través del átomo nitrógeno, azaspiro[3,6]decilo enlazado a través

del átomo nitrógeno, azaspiro[4,4]nonilo enlazado a través del átomo nitrógeno, azaspiro[4,5]decilo enlazado a través del átomo nitrógeno, azaspiro[4,6]undecilo enlazado a través del átomo nitrógeno, azaspiro[5,5]undecilo enlazado a través del átomo nitrógeno, azaspiro[5,6]dodecilo enlazado a través del átomo nitrógeno, azaspiro[6,6]tridecilo enlazado a través del átomo nitrógeno, azaspiro[3,3]heptilo sustituido enlazado a través del átomo nitrógeno, azaspiro[3,4]octilo sustituido enlazado a través del átomo nitrógeno, azaspiro[3,5]nonilo sustituido enlazado a través del átomo nitrógeno, azaspiro[3,6]decilo sustituido enlazado a través de un átomo nitrógeno, azaspiro[4,4]nonilo sustituido enlazado a través del átomo nitrógeno, azaspiro[4,5]decilo sustituido enlazado a través del átomo nitrógeno, azaspiro[4,6]undecilo sustituido enlazado a través del átomo nitrógeno, azaspiro[5,5]undecilo sustituido enlazado a través del átomo nitrógeno, azaspiro[5,6]dodecilo sustituido enlazado a través del átomo nitrógeno, azaspiro[6,6]tridecilo sustituido enlazado a través del átomo nitrógeno, diazaspiro[3,3]heptilo enlazado a través de un átomo nitrógeno, diazaspiro[3,4]octilo enlazado a través de un átomo nitrógeno, diazaspiro[3,5]nonilo enlazado a través de un átomo nitrógeno, diazaspiro[3,6]decilo enlazado a través de un átomo nitrógeno, diazaspiro[4,4]nonilo enlazado a través de un átomo nitrógeno, diazaspiro[4,5]decilo enlazado a través de un átomo nitrógeno, diazaspiro[4,6]undecilo enlazado a través de un átomo nitrógeno, diazaspiro[5,5]undecilo enlazado a través de un átomo nitrógeno, diazaspiro[5,6]dodecilo enlazado a través de un átomo nitrógeno, diazaspiro[6,6]tridecilo enlazado a través de un átomo nitrógeno, diazaspiro[3,3]heptilo sustituido enlazado a través de un átomo nitrógeno, diazaspiro[3,4]octilo sustituido enlazado a través de un átomo nitrógeno, diazaspiro[3,5]nonilo sustituido enlazado a través de un átomo nitrógeno, diazaspiro[3,6]decilo sustituido enlazado a través de un átomo nitrógeno, diazaspiro[4,4]nonilo sustituido enlazado a través de un átomo nitrógeno, diazaspiro[4,5]decilo sustituido enlazado a través de un átomo nitrógeno, diazaspiro[4,6]undecilo sustituido enlazado a través de un átomo nitrógeno, diazaspiro[5,5]undecilo sustituido enlazado a través de un átomo nitrógeno, diazaspiro[5,6]dodecilo sustituido enlazado a través de un átomo nitrógeno, diazaspiro[6,6]tridecilo sustituido enlazado a través de un átomo nitrógeno, triazaspiro[3,5]nonilo enlazado a través de un átomo nitrógeno, triazaspiro[3,6]decilo enlazado a través de un átomo nitrógeno, triazaspiro[4,5]decilo enlazado a través de un átomo nitrógeno, triazaspiro[4,6]undecilo enlazado a través de un átomo nitrógeno, triazaspiro[5,5]undecilo enlazado a través de un átomo nitrógeno, triazaspiro[5,6]dodecilo enlazado a través de un átomo nitrógeno, triazaspiro[6,6]tridecilo enlazado a través de un átomo nitrógeno, triazaspiro[3,5]nonilo sustituido enlazado a través de un átomo nitrógeno, triazaspiro[3,6]decilo sustituido enlazado a través de un átomo nitrógeno, triazaspiro[4,5]decilo sustituido enlazado a través de un átomo nitrógeno, triazaspiro[4,6]undecilo sustituido enlazado a través de un átomo nitrógeno, triazaspiro[5,5]undecilo enlazado a través de un átomo nitrógeno, triazaspiro[5,6]dodecilo sustituido enlazado a través de un átomo nitrógeno, triazaspiro[6,6]tridecilo enlazado a través de un átomo nitrógeno, oxazaspiro[3,3]heptilo enlazado a través de un átomo nitrógeno, oxazaspiro[3,4]octilo enlazado a través de un átomo nitrógeno, oxazaspiro[3,5]nonilo enlazado a través de un átomo nitrógeno, oxazaspiro[3,6]decilo enlazado a través de un átomo nitrógeno, oxazaspiro[4,4]nonilo enlazado a través de un átomo nitrógeno, oxazaspiro[4,5]decilo enlazado a través de un átomo nitrógeno, oxazaspiro[4,6]undecilo enlazado a través de un átomo nitrógeno, oxazaspiro[5,5]undecilo enlazado a través de un átomo nitrógeno, oxazaspiro[5,6]dodecilo enlazado a través de un átomo nitrógeno, oxazaspiro[6,6]tridecilo enlazado a través de un átomo nitrógeno, oxazaspiro[3,3]heptilo sustituido enlazado a través de un átomo nitrógeno, oxazaspiro[3,4]octilo sustituido enlazado a través de un átomo nitrógeno, oxazaspiro[3,5]nonilo sustituido enlazado a través de un átomo nitrógeno, oxazaspiro[3,6]decilo sustituido enlazado a través de un átomo nitrógeno, oxazaspiro[4,4]nonilo sustituido enlazado a través de un átomo nitrógeno, oxazaspiro[4,5]decilo sustituido enlazado a través de un átomo nitrógeno, oxazaspiro[4,6]undecilo sustituido enlazado a través de un átomo nitrógeno, oxazaspiro[5,5]undecilo sustituido enlazado a través de un átomo nitrógeno, oxazaspiro[5,6]dodecilo sustituido enlazado a través de un átomo nitrógeno, oxazaspiro[6,6]tridecilo sustituido enlazado a través de un átomo nitrógeno, oxadiazaspiro[3,5]nonilo enlazado a través de un átomo nitrógeno, oxadiazaspiro[4,5]decilo enlazado a través de un átomo nitrógeno, oxadiazaspiro[4,6]undecilo enlazado a través de un átomo nitrógeno, oxadiazaspiro[5,5]undecilo enlazado a través de un átomo nitrógeno, oxadiazaspiro[5,6]dodecilo enlazado a través de un átomo nitrógeno, oxadiazaspiro[6,6]tridecilo enlazado a través de un átomo nitrógeno, oxadiazaspiro[3,5]nonilo sustituido enlazado a través de un átomo nitrógeno, oxadiazaspiro[3,6]decilo sustituido enlazado a través de un átomo nitrógeno, oxadiazaspiro[4,5]decilo sustituido enlazado a través de un átomo nitrógeno, oxadiazaspiro[4,6]undecilo sustituido enlazado a través de un átomo nitrógeno, oxadiazaspiro[5,5]undecilo sustituido enlazado a través de un átomo nitrógeno, oxadiazaspiro[5,6]dodecilo sustituido enlazado a través de un átomo nitrógeno, oxadiazaspiro[6,6]tridecilo sustituido enlazado a través de un átomo nitrógeno, donde los residuos espiro nitrogenocicilos sustituidos, nitrogenoheterocicilos sustituidos, C_5-C_{14}/N_1-N_3 -espiro nitrogenocicilos sustituidos o $C_5-C_{14}/N_1-N_3/O_0-O_2/S_0-S_1$ -nitrogenoheterocicilos sustituidos antes mencionados son sustituidos opcionalmente con 1 a 3 sustituyente seleccionados de Z^5 , Z^6 y Z^7 . Además, los residuos espiro nitrogenocicilos sustituidos o no sustituidos, nitrogenoheterocicilos sustituidos o no sustituidos, C_5-C_{14}/N_1-N_3 -espiro nitrogenocicilos sustituidos o no sustituidos o $C_5-C_{14}/N_1-N_3/O_0-O_2/S_0-S_1$ -nitrogenoheterocicilos sustituidos o no sustituidos contienen a por lo menos un átomo nitrógeno a través del cual éstos residuos son enlazados con el resto de la molécula y podrían contener uno o 2 partículas adicionales seleccionadas de oxígeno (-O-), sulfóxido (-SO-), sulfona (-SO₂-),

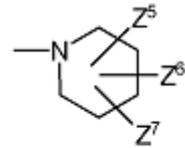
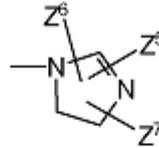
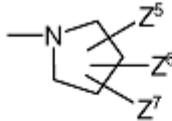
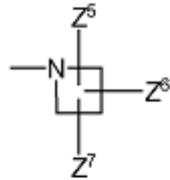
carbonilo (-CO-) y nitrógeno (-NR¹²-).

[0137] Aún más preferiblemente R⁹ representa a los siguientes residuos espiro-nitrogenociclilo, nitrogenoheterociclilo, C₅-C₁₄/N₁-N₃-espiro-nitrogenociclilo o C₅-C₁₄/N₁-N₃/O₀-O₂/S₀-S₁-nitrogenoheterociclilo:

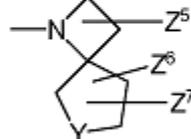
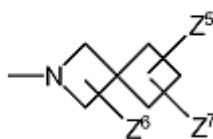
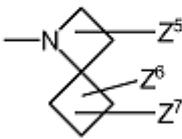
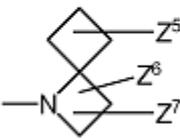
5

10

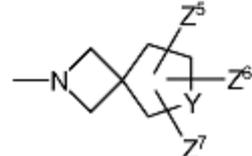
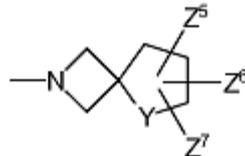
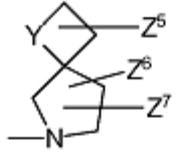
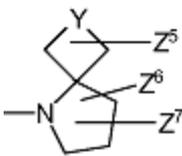
15



20

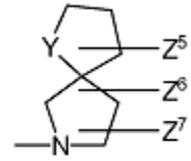
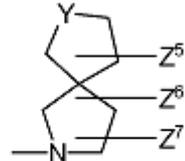
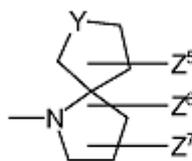
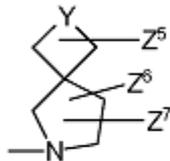


25



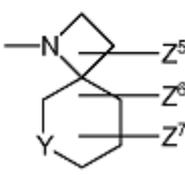
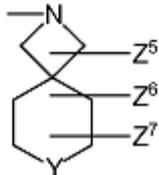
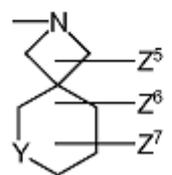
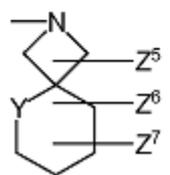
30

35



40

45

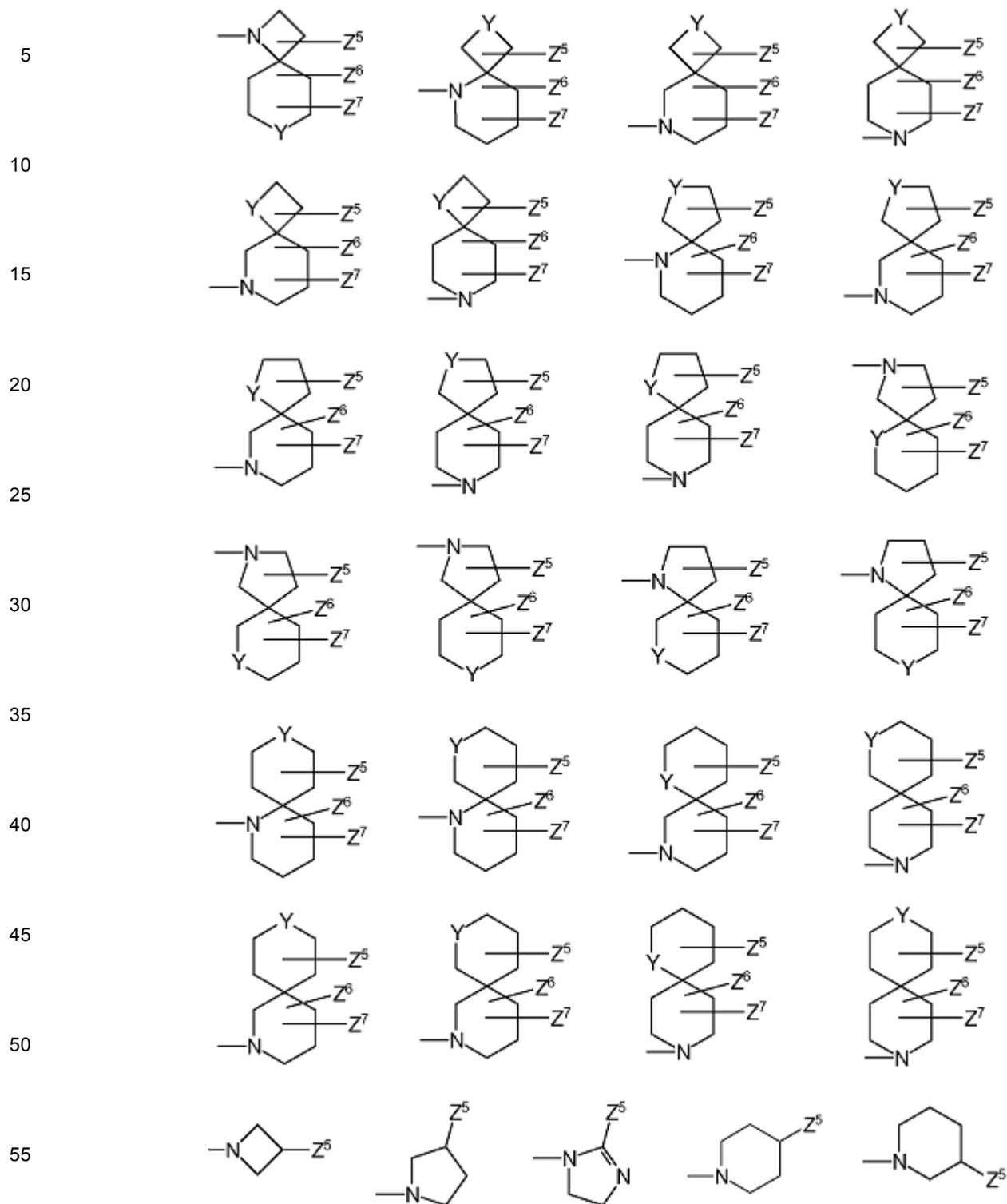


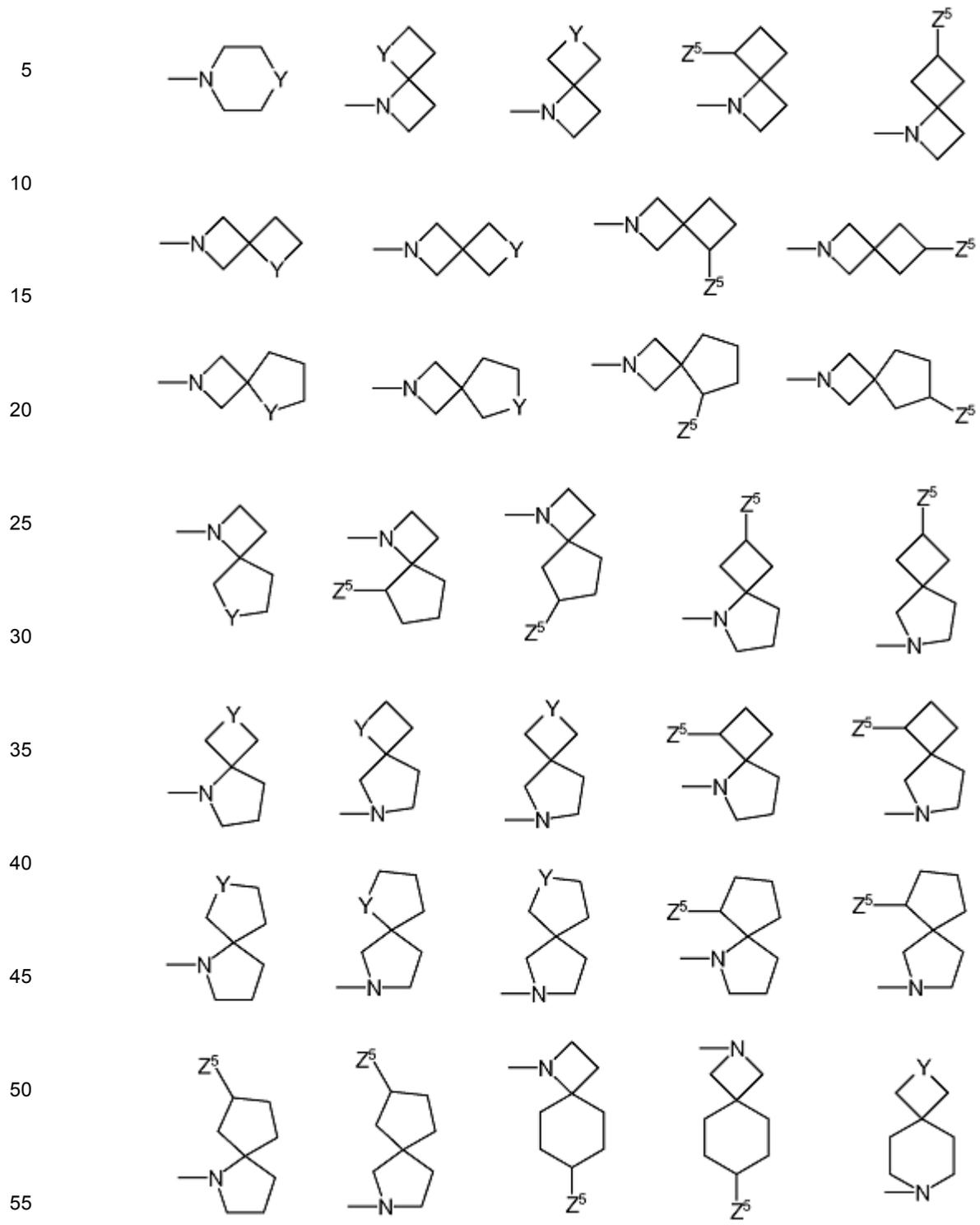
50

55

60

65





5

10

15

20

25

30

35

40

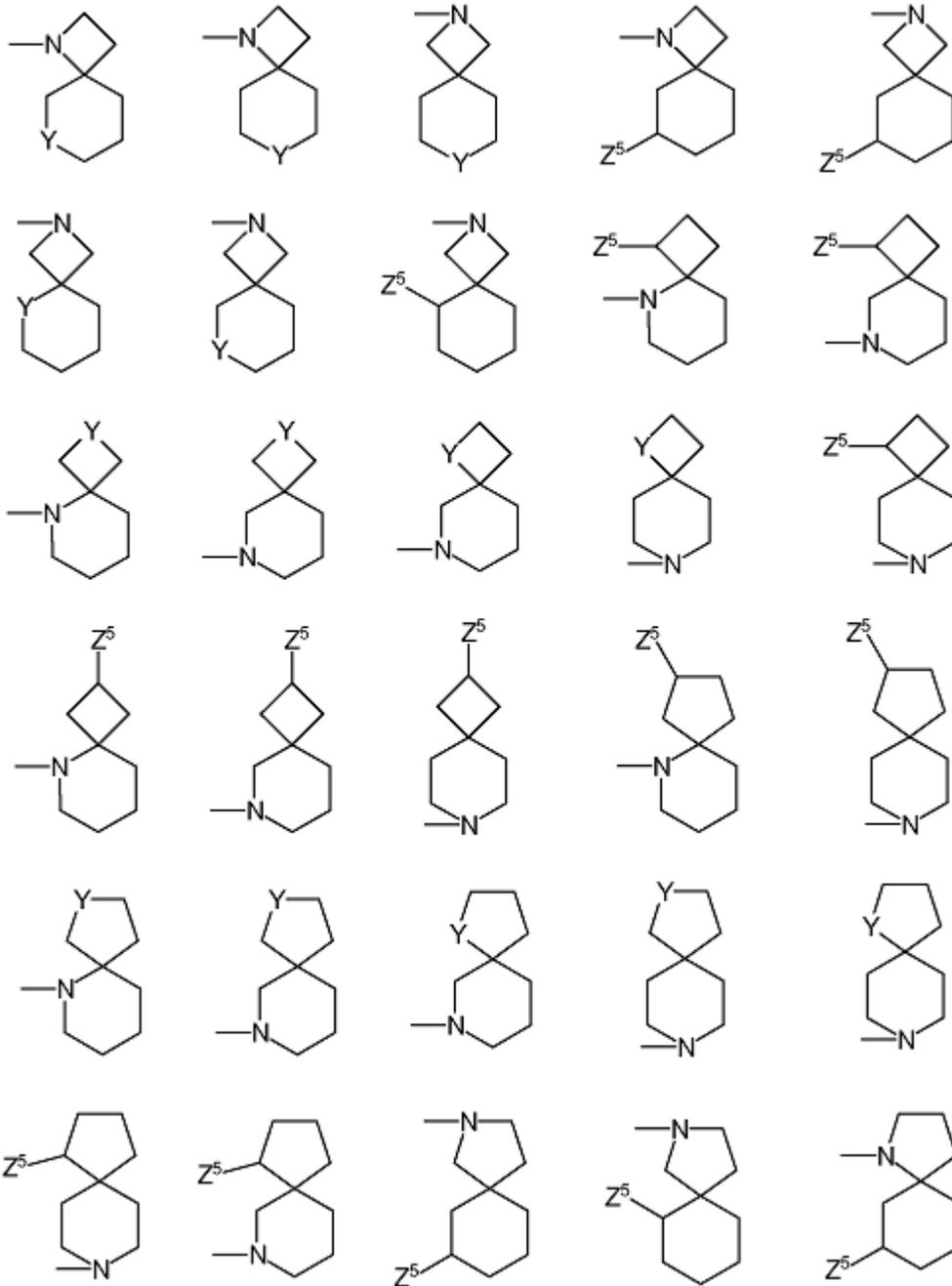
45

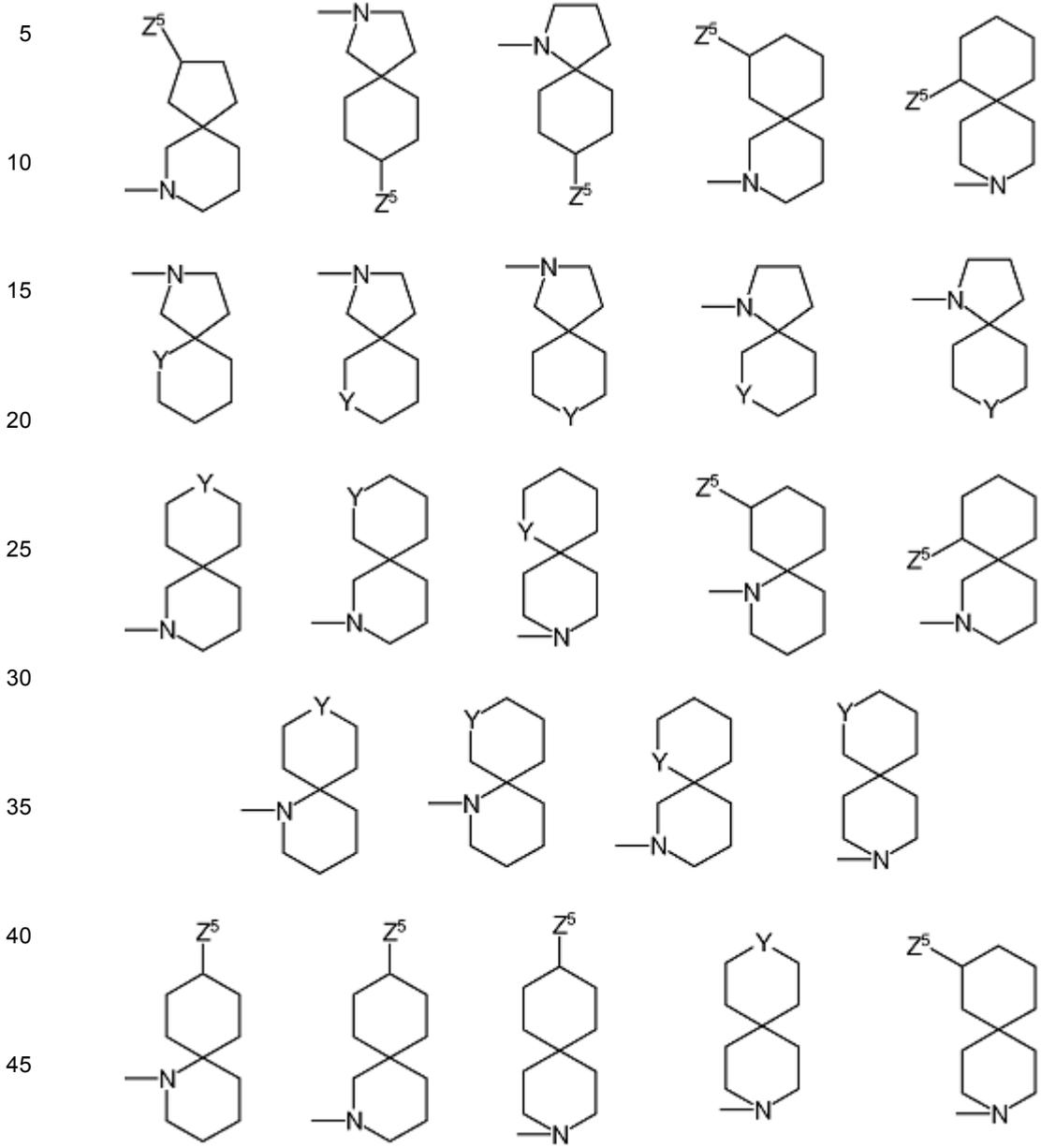
50

55

60

65





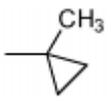
50 donde Y representa a -O-, -NH-, -NR¹¹-, -SO-, o -SO₂-, preferiblemente -NH- y -NR¹¹- y donde los sustituyentes Z⁵, Z⁶ y Z⁷ tienen los significados aquí descritos.

[0138] Preferiblemente Z⁵, Z⁶ y Z⁷ representan independientemente entre sí a -CH₃, -C₂H₅, -C₃H₇, -CH(CH₃)₂, -OH, -OCH₃, -OC₂H₅, -OC₃H₇, -NH₂, -NH(CH₃), -N(CH₃)₂, -F, -Cl, -Br, -I, -CN, -CH₂F, -CHF₂, -CF₃, -OCHF₂, y -OCF₃, más preferiblemente a -NH₂, -NH(CH₃), -N(CH₃)₂.

[0139] Si estuviesen presentes, R¹¹ y R¹² son seleccionadas preferiblemente de -CH₃, -C₂H₅, -C₃H₇, -CH(CH₃)₂, -CH₂F, -CHF₂, -CF₃,

60

65



ciclo-C₃H₅, ciclo-C₄H₇, ciclo-C₅H₉, ciclo-C₆H₁₁, ciclo-C₇H₁₃, -C₄H₉, -CH₂-CH(CH₃)₂, -CH(CH₃)-C₂H₅, -C(CH₃)₃,
 -C₅H₁₁, -CH(CH₃)-C₃H₇, -CH₂-CH(CH₃)-C₂H₅, -CH(CH₃)-CH(CH₃)₂, -C(CH₃)₂-C₂H₅, -CH₂-C(CH₃)₃, -CH(C₂H₅)₂,
 -C₂H₄-CH(CH₃)₂, -C₆H₁₃, -C₇H₁₅, -C₈H₁₇, -Ph, -CH₂-Ph, -CH₂-CH₂-Ph, -CH=CH-Ph, -CH=CH₂, -CH₂-CH=CH₂,
 -C(CH₃)=CH₂, -CH=CH-CH₃, -C₂H₄-CH=CH₂, -CH₂-CH=CH-CH₃, -CH=CH-C₂H₅, -CH₂-C(CH₃)=CH₂,
 -CH(CH₃)-CH=CH₂, -CH=C(CH₃)₂, -C(CH₃)=CH-CH₃, -C≡CH, -C≡C-CH₃, -CH₂-C≡CH, -C₂H₄-C≡CH, -CH₂-C≡C-CH₃,
 -C≡C-C₂H₅, -CH₂-OCF₃, -C₂H₄-OCF₃, -C₃H₆-OCF₃, -CH₂-OCH₃, -C₂H₄-OCH₃, -C₃H₆-OCH₃, -CH₂-OC₂H₅,
 -C₂H₄-OC₂H₅, -C₃H₆-OC₂H₅.

[0140] En un aspecto adicional de este invento, los compuestos nuevos de acuerdo a la fórmula general (I) representan a compuestos quirales. Los compuestos nuevos de acuerdo a la fórmula general (I) representan a un racemato, o a un S o un enantiómero R o a una mezcla de isómeros.

[0141] En otra sección preferida de este invento, el compuesto de acuerdo a la fórmula general (I) es seleccionado de un grupo de compuestos descritos en la siguiente tabla 1.

Tabla 1:

| compuesto | nombre |
|-----------|--|
| (VII-01) | N-(2-(1 H-pirazol-1-il)benzil)-8-isopropil-2-(piperidin-4-iloxi)pirazolo[1,5-a][1,3,5]triazina-4-amina |
| (VII-02) | (R)-N-(2-(1H-pirazol-1-il)benzil)-8-isopropil-2-(pirrolidina-3-iloxi)pirazolo[1,5-a][1,3,5]triazina-4-amina |
| (VII-03) | (R)-N-(2-(1H-pirazol-1-il)benzil)-8-isopropil-2-(piperidin-3-iloxi)pirazolo[1,5-a][1,3,5]triazina-4-amina |
| (VII-04) | N-(2-(1 H-pirazol-1-il)benzil)-2-(2-azaspiro[3.3]heptano-6-iloxi)-8-isopropilpirazolo[1,5-a][1,3,5]triazina-4-amina |
| (VII-05) | 2-(1-oxa-8-azaspiro[4.5]decano-3-iloxi)-N-(2-(1 H-pirazol-1-il)benzil)-8-isopropilpirazolo[1,5-a][1,3,5]triazina-4-amina |
| (VII-06) | N-(1-(2-(1 H-pirazol-1-il)fenil)etil)-8-isopropil-2-((R)-piperidin-3-iloxi)pirazolo[1,5-a][1,3,5]triazina-4-amina |
| (VII-07) | (R)-N-([1,1'-bifenil]-2-ilmetil)-8-isopropil-2-(piperidin-3-iloxi)pirazolo[1,5-a][1,3,5]triazina-4-amina |
| (VII-08) | (R)-N-([1,1'-bifenil]-2-ilmetil)-8-isopropil-2-(pirrolidina-3-iloxi)pirazolo[1,5-a][1,3,5]triazina-4-amina |
| (VII-09) | N-([1,1'-bifenil]-2-ilmetil)-8-isopropil-2-(piperidin-4-iloxi)pirazolo[1,5-a][1,3,5]triazina-4-amina |
| (VII-10) | 8-isopropil-N-((S)-1-(2-metoxifenil)etil)-2-((R)-piperidin-3-iloxi)pirazolo[1,5-a][1,3,5]triazina-4-amina |
| (VII-11) | 8-isopropil-N-((S)-1-(2-metoxifenil)etil)-2-((R)-pirrolidina-3-iloxi)pirazolo[1,5-a][1,3,5]triazina-4-amina |
| (VII-12) | (R)-8-isopropil-2-(piperidina-3-iloxi)-N-(2-(tiofen-2-il)benzil)pirazolo[1,5-a][1,3,5]triazina-4-amina |
| (VII-13) | (R)-8-isopropil-2-(pirrolidina-3-iloxi)-N-(2-(tiofen-2-il)benzil)pirazolo[1,5-a][1,3,5]triazina-4-amina |
| (VII-14) | 8-isopropil-2-(piperidina-4-iloxi)-N-(2-(tiofen-2-il)benzil)pirazolo[1,5-a][1,3,5]triazina-4-amina |
| (VII-15) | (S)-8-isopropil-N-(1-(2-metoxifenil)etil)-2-(piperidina-4-iloxi)pirazolo[1,5-a][1,3,5]triazina-4-amina |
| (VII-16) | (R)-N-(2-isopropoxibenil)-8-isopropil-2-(pirrolidina-3-iloxi)pirazolo[1,5-a][1,3,5]triazina-4-amina |
| (VII-17) | N-(2-isopropoxibenil)-8-isopropil-2-(piperidina-4-iloxi)pirazolo[1,5-a][1,3,5]triazina-4-amina |
| (VII-18) | (R)-N-(2-isopropoxibenil)-8-isopropil-2-(piperidina-3-iloxi)pirazolo[1,5-a][1,3,5]triazina-4-amina |
| (VII-19) | N-(2-(1 H-imidazol-1-il)benzil)-8-isopropil-2-(piperidina-4-iloxi)pirazolo[1,5-a][1,3,5]triazina-4-amina |
| (VII-20) | (R)-N-(2-(1H-1,2,4-triazol-1-il)benzil)-8-isopropil-2-(piperidina-3-iloxi)pirazolo[1,5-a][1,3,5]triazina-4-amina |
| (VII-21) | (R)-N-(2-(1 H-1,2,4-triazol-1-il)benzil)-8-isopropil-2-(pirrolidina-3-iloxi)pirazolo[1,5-a][1,3,5]triazina-4-amina |
| (VII-22) | N-(2-(1 H-1,2,4-triazol-1-il)benzil)-8-isopropil-2-(piperidina-4-iloxi)pirazolo[1,5-a][1,3,5]triazina-4-amina |
| (VII-23) | (R)-8-isopropil-N-(2-(2-metil-1H-imidazol-1-il)benzil)-2-(piperidina-3-iloxi)pirazolo[1,5-a][1,3,5]triazina-4-amina |
| (VII-24) | 8-isopropil-N-(2-(2-metil-1 H-imidazol-1-il)benzil)-2-(piperidina-4-iloxi)pirazolo[1,5-a][1,3,5]triazina-4-amina |
| (VII-25) | (R)-8-isopropil-N-(2-(2-metil-1H-imidazol-1-il)benzil)-2-(pirrolidina-3-iloxi)pirazolo[1,5-a][1,3,5]triazina-4-amina |
| (VII-26) | (R)-N-(2-(1H-imidazol-1-il)benzil)-8-isopropil-2-(piperidina-3-iloxi)pirazolo[1,5-a][1,3,5]triazina-4-amina |

Continua

| | | |
|----|----------|--|
| 5 | (VII-27) | (R)-N-(2-(1H-imidazol-1-il)benzil)-8-isopropil-2-(pirrolidina-3-iloxi)pirazolo[1,5-a][1,3,5]triazina-4-amina |
| | (VII-28) | N-((S)-1-(2-chlorofenil)etil)-8-isopropil-2-((R)-piperidina-3-iloxi)pirazolo[1,5-a][1,3,5]triazina-4-amina |
| | (VII-29) | (R)-8-isopropil-N-(2-(1-metil-1H-tetrazol-5-il)benzil)-2-(piperidina-3-iloxi)pirazolo[1,5-a][1,3,5]triazina-4-amina |
| 10 | (VII-30) | 1-1-óxido de (R)-5-(((8-isopropil-2-(piperidina-3-iloxi)pirazolo[1,5-a][1,3,5]triazina-4-il)amino)metil)quinolina |
| | (VII-31) | (R)-8-isopropil-N-(isoquinolin-8-ilmetil)-2-(piperidina-3-iloxi)pirazolo[1,5-a][1,3,5]triazina-4-amina |
| | (VII-32) | 2-óxido de (R)-8-(((8-isopropil-2-(piperidina-3-iloxi)pirazolo[1,5-a][1,3,5]triazina-4-il)amino)metil)isoquinolina |
| 15 | (VII-33) | (R)-8-isopropil-N-((1-metil-1H-indazol-4-il)metil)-2-(piperidina-3-iloxi)pirazolo[1,5-a][1,3,5]triazina-4-amina |
| | (VII-34) | (R)-8-isopropil-2-(piperidina-3-iloxi)-N-(2-(piridin-2-il)benzil)pirazolo[1,5-a][1,3,5]triazina-4-amina |
| | (VII-35) | (R)-8-isopropil-2-(piperidina-3-iloxi)-N-(quinolin-8-ilmetil)pirazolo[1,5-a][1,3,5]triazina-4-amina |
| 20 | (VII-36) | (R)-N-((1H-indazol-4-il)metil)-8-isopropil-2-(piperidina-3-iloxi)pirazolo[1,5-a][1,3,5]triazina-4-amina |
| | (VII-37) | (R)-8-isopropil-N-(2-(2-metil-2H-tetrazol-5-il)benzil)-2-(piperidina-3-iloxi)pirazolo[1,5-a][1,3,5]triazina-4-amina |
| | (VII-38) | (R)-2-(((8-isopropil-2-(piperidina-3-iloxi)pirazolo[1,5-a][1,3,5]triazina-4-il)amino)metil)-N,Ndimetilbenzenesulfonamida |
| 25 | (VII-39) | (R)-1-(2-(((8-isopropil-2-(piperidina-3-iloxi)pirazolo[1,5-a][1,3,5]triazina-4-il)amino)metil)fenil)pirrolidina-2-ona |
| | (VII-40) | (R)-1-(2-(((8-isopropil-2-(piperidina-3-iloxi)pirazolo[1,5-a][1,3,5]triazina-4-il)amino)metil)fenil)azetidina-2-ona |
| 30 | (VII-41) | (R)-N-(5-fluoro-2-(1H-pirazol-1-il)benzil)-8-isopropil-2-(piperidina-3-iloxi)pirazolo[1,5-a][1,3,5]triazina-4-amina |
| | (VII-42) | (R)-N-(3-fluoro-2-(1H-pirazol-1-il)benzil)-8-isopropil-2-(piperidina-3-iloxi)pirazolo[1,5-a][1,3,5]triazina-4-amina |
| | (VII-43) | (R)-N-(4-fluoro-2-(1H-pirazol-1-il)benzil)-8-isopropil-2-(piperidina-3-iloxi)pirazolo[1,5-a][1,3,5]triazina-4-amina |
| 35 | (VII-44) | (R)-N-(2-fluoro-6-(1H-pirazol-1-il)benzil)-8-isopropil-2-(piperidina-3-iloxi)pirazolo[1,5-a][1,3,5]triazina-4-amina |
| | (VII-45) | 8-isopropil-2-((1-metilpiperidina-4-il)oxi)-N-(2-(piridina-3-il)benzil)pirazolo[1,5-a][1,3,5]triazina-4-amina |
| 40 | (VII-46) | (R)-8-isopropil-2-(piperidina-3-iloxi)-N-(2-(piridina-3-il)benzil)pirazolo[1,5-a][1,3,5]triazina-4-amina |
| | (VII-47) | 8-isopropil-2-((1-metilpiperidina-4-il)oxi)-N-(2-fenoxibenil)pirazolo[1,5-a][1,3,5]triazina-4-amina |
| | (VII-48) | (R)-8-isopropil-N-(2-fenoxibenil)-2-(piperidina-3-iloxi)pirazolo[1,5-a][1,3,5]triazina-4-amina |
| | (VII-49) | (R)-8-isopropil-N-(2-(oxazol-2-il)benzil)-2-(piperidina-3-iloxi)pirazolo[1,5-a][1,3,5]triazina-4-amina |
| 45 | (VII-50) | (R)-N-(2-(furano-2-il)benzil)-8-isopropil-2-(piperidina-3-iloxi)pirazolo[1,5-a][1,3,5]triazina-4-amina |
| | (VII-51) | (R)-N-(2-(((8-isopropil-2-(piperidina-3-iloxi)pirazolo[1,5-a][1,3,5]triazina-4-il)amino)metil)fenil)acetamida |
| | (VII-52) | R)-N-(2-(4-cloro-1H-pirazol-1-il)benzil)-8-isopropil-2-(piperidina-3-iloxi)pirazolo[1,5-a][1,3,5]triazina-4-amina |
| 50 | (VII-53) | 8-isopropil-N-(2-metilbenzil)-2-((1-metilpiperidina-4-il)oxi)pirazolo[1,5-a][1,3,5]triazina-4-amina |
| | (VII-54) | N-(2-(dimetilamino)benzil)-8-isopropil-2-((1-metilpiperidina-4-il)oxi)pirazolo[1,5-a][1,3,5]triazina-4-amina |
| | (VII-55) | 2-(((8-isopropil-2-((1-metilpiperidina-4-il)oxi)pirazolo[1,5-a][1,3,5]triazina-4-il)amino)metil)benzonitrilo |
| 55 | (VII-56) | N-(2-fluorobenil)-8-isopropil-2-((1-metilpiperidina-4-il)oxi)pirazolo[1,5-a][1,3,5]triazina-4-amina |
| | (VII-57) | N-([1,1'-bifenil]-2-ilmetil)-8-isopropil-2-((1-metilpiperidina-4-il)oxi)pirazolo[1,5-a][1,3,5]triazina-4-amina |
| | (VII-58) | 8-isopropil-2-((1-metilpiperidina-4-il)oxi)-N-(2-(trifluorometil)benzil)pirazolo[1,5-a][1,3,5]triazina-4-amina |
| 60 | (VII-59) | N-(2-(1H-imidazol-1-il)benzil)-8-isopropil-2-((1-metilpiperidina-4-il)oxi)pirazolo[1,5-a][1,3,5]triazina-4-amina |
| | (VII-60) | 8-isopropil-2-((1-metilpiperidina-4-il)oxi)-N-(2-morfolinobenil)pirazolo[1,5-a][1,3,5]triazina-4-amina |
| 65 | (VII-61) | 8-isopropil-2-((1-metilpiperidina-4-il)oxi)-N-(nafthalen-1-ilmetil)pirazolo[1,5-a][1,3,5]triazina-4-amina |

continua

| | | |
|----|-----------|---|
| 5 | (VII-62) | N-(2-cloro-6-metilbenzil)-8-isopropil-2-((1-metilpiperidina-4-il)oxi)pirazolo[1,5-a][1,3,5]triazina-4-amina |
| | (VII-63) | N-(2,6-diclorobenzil)-8-isopropil-2-((1-metilpiperidina-4-il)oxi)pirazolo[1,5-a][1,3,5]triazina-4-amina |
| | (VII-64) | N-(2,6-difluorobenzil)-8-isopropil-2-((1-metilpiperidina-4-il)oxi)pirazolo[1,5-a][1,3,5]triazina-4-amina |
| 10 | (VII-65) | 8-isopropil-2-((1-metilpiperidina-4-il)oxi)-N-(2-(tiofen-2-il)benzil)pirazolo[1,5-a][1,3,5]triazina-4-amina |
| | (VII-66) | N-(2-isopropoxibenzil)-8-isopropil-2-((1-metilpiperidina-4-il)oxi)pirazolo[1,5-a][1,3,5]triazina-4-amina |
| 15 | (VII-67) | (S)-8-isopropil-N-(1-(2-metoxifenil)etil)-2-((1-metilpiperidina-4-il)oxi)pirazolo[1,5-a][1,3,5]triazina-4-amina |
| | (VII-68) | N-(2-clorobenzil)-8-isopropil-2-((1-metilpiperidina-4-il)oxi)pirazolo[1,5-a][1,3,5]triazina-4-amina |
| | (VII-69) | (S)-8-isopropil-2-((1-metilpiperidina-4-il)oxi)-N-(1-(naftalen-1-il)etil)pirazolo[1,5-a][1,3,5]triazina-4-amina |
| 20 | (VII-70) | N-(2-etoxibenzil)-8-isopropil-2-((1-metilpiperidina-4-il)oxi)pirazolo[1,5-a][1,3,5]triazina-4-amina |
| | (VII-71) | 8-isopropil-N-(2-metoxibenzil)-2-((1-metilpiperidina-4-il)oxi)pirazolo[1,5-a][1,3,5]triazina-4-amina |
| | (VII-72) | N-(2-(difluorometoxi)benzil)-8-isopropil-2-((1-metilpiperidina-4-il)oxi)pirazolo[1,5-a][1,3,5]triazina-4-amina |
| 25 | (VII-73) | N-(2-(1H-pirazol-1-il)benzil)-8-isopropil-2-((1-metilpiperidina-4-il)oxi)pirazolo[1,5-a][1,3,5]triazina-4-amina |
| | (VII-74) | N-(2-(1H-pirazol-1-il)benzil)-8-isopropil-2-((1-metilpiperidina-4-il)oxi)pirazolo[1,5-a][1,3,5]triazina-4-amina |
| | (VII-75) | 8-isopropil-N-(2-(2-metil-1H-imidazol-1-il)benzil)-2-((1-metilpiperidina-4-il)oxi)pirazolo[1,5-a][1,3,5]triazina-4-amina |
| 30 | (VII-76) | N-(2-(difluorometoxi)benzil)-8-isopropil-2-((1-metilpiperidina-4-il)oxi)pirazolo[1,5-a][1,3,5]triazina-4-amina |
| | (VII-77) | 2-(((2-(2-(dimetilamino)etoxi)-8-isopropilpirazolo[1,5-a][1,3,5]triazina-4-il)amino)metil)benzoato de metilo |
| 35 | (VII-78) | 2-(((6-aminoespiro[3.3]heptano-2-il)oxi)-8-isopropil-N-(quinolin-5-ilmetil)pirazolo[1,5-a][1,3,5]triazina-4-amina |
| | (VII-79) | 8-isopropil-2-(2-(piperidina-4-il)etoxi)-N-(quinolin-5-ilmetil)pirazolo[1,5-a][1,3,5]triazina-4-amina |
| | (VII-80) | N-(2-aminobenzil)-2-(azetid-3-ilmetoxi)-8-isopropilpirazolo[1,5-a][1,3,5]triazina-4-amina |
| | (VII-89) | (2-(((8-isopropil-2-(2-(piperidina-1-il)etoxi)pirazolo[1,5-a][1,3,5]triazina-4-il)amino)metil)fenil)carbamato de terc-butilo |
| 40 | (VII-90) | N-(2-(((2-(2-(2-(dimetilamino)etoxi)etoxi)-8-isopropilpirazolo[1,5-a][1,3,5]triazina-4-il)amino)metil)fenil)metanosulfonamida |
| | (VII-91) | N-(2-(((2-(2-(2-(dimetilamino)etil)(metil)amino)etoxi)-8-isopropilpirazolo[1,5-a][1,3,5]triazina-4-il)amino)metil)fenil)metanosulfonamida |
| 45 | (VIII-01) | N4-(2-(1H-pirazol-1-il)benzil)-8-isopropil-N2-(piperidina-3-il)pirazolo[1,5-a][1,3,5]triazina-2,4-diamina |
| | (VIII-02) | N-(2-(1H-pirazol-1-il)benzil)-8-isopropil-2-(2,6-diazaespiro[3.4]octan-2-il)pirazolo[1,5-a][1,3,5]triazina-4-amina |
| 50 | (VIII-03) | N-(2-(1H-pirazol-1-il)benzil)-8-isopropil-2-(2,7-diazaespiro[4.4]nonan-2-il)pirazolo[1,5-a][1,3,5]triazina-4-amina |
| | (VIII-04) | N-(2-(1H-pirazol-1-il)benzil)-8-isopropil-2-(1,6-diazaespiro[3.5]nonano-1-il)pirazolo[1,5-a][1,3,5]triazina-4-amina |
| | (VIII-05) | N-(2-(1H-pirazol-1-il)benzil)-8-isopropil-2-(2,6-diazaespiro[3.5]nonano-2-il)pirazolo[1,5-a][1,3,5]triazina-4-amina |
| 55 | (VIII-06) | N-(2-(1H-pirazol-1-il)benzil)-8-isopropil-2-(2,6-diazaespiro[4.5]decaon-2-il)pirazolo[1,5-a][1,3,5]triazina-4-amina |
| | (VIII-07) | N-(2-(1H-pirazol-1-il)benzil)-8-isopropil-2-(2,6-diazaespiro[3.4]octano-6-il)pirazolo[1,5-a][1,3,5]triazina-4-amina |
| 60 | (VIII-08) | N-(2-(1H-pirazol-1-il)benzil)-8-isopropil-2-(1,6-diazaespiro[3.3]heptano-1-il)pirazolo[1,5-a][1,3,5]triazina-4-amina |
| | (VIII-09) | N-(2-(1H-pirazol-1-il)benzil)-8-isopropil-2-(2,8-diazaespiro[4.5]decaon-8-il)pirazolo[1,5-a][1,3,5]triazina-4-amina |
| | (VIII-10) | N-(2-(1H-pirazol-1-il)benzil)-8-isopropil-2-(2,6-diazaespiro[3.3]heptano-2-il)pirazolo[1,5-a][1,3,5]triazina-4-amina |
| 65 | (VIII-11) | N-(2-(1H-pirazol-1-il)benzil)-8-isopropil-2-(1,8-diazaespiro[4.5]decano-8-il)pirazolo[1,5- |

Continua

| | | |
|----|-----------|--|
| 5 | (VIII-12) | N-(2-(1H-pirazol-1-il)benzil)-8-isopropil-2-(2,7-diazaespiro[3.5]nonano-2-il)pirazolo[1,5-a][1,3,5]triazina-4-amina |
| | (VIII-13) | N-(2-(1H-pirazol-1-il)benzil)-8-isopropil-2-(1,7-diazaespiro[4.4]nonano-1-il)pirazolo[1,5-a][1,3,5]triazina-4-amina |
| | (VIII-14) | N-(2-(1H-pirazol-1-il)benzil)-8-isopropil-2-(2,8-diazaespiro[5.5]undecano-2-il)pirazolo[1,5-a][1,3,5]triazina-4-amina |
| 10 | (VIII-15) | N-(2-(1H-pirazol-1-il)benzil)-8-isopropil-2-(1,8-diazaespiro[5.5]undecano-8-il)pirazolo[1,5-a][1,3,5]triazina-4-amina |
| | (VIII-16) | N-(2-(1H-pirazol-1-il)benzil)-8-isopropil-2-(2,7-diazaespiro[3.5]nonano-7-il)pirazolo[1,5-a][1,3,5]triazina-4-amina |
| | (VIII-17) | N-(2-(1H-pirazol-1-il)benzil)-8-isopropil-2-(1,7-diazaespiro[4.4]nonano-7-il)pirazolo[1,5-a][1,3,5]triazina-4-amina |
| 15 | (VIII-18) | 8-isopropil-N-(2-(1-metil-1H-tetrazol-5-il)benzil)-2-(1,8-diazaespiro[4.5]decano-8-il)pirazolo[1,5-a][1,3,5]triazina-4-amina |
| | (VIII-19) | 8-isopropil-N-(2-(2-metil-2H-tetrazol-5-il)benzil)-2-(1,8-diazaespiro[4.5]decano-8-il)pirazolo[1,5-a][1,3,5]triazina-4-amina |
| 20 | (VIII-20) | N-(2-(1H-pirazol-1-il)benzil)-8-isopropil-2-(1,7-diazaespiro[3.5]nonano-7-il)pirazolo[1,5-a][1,3,5]triazina-4-amina |
| | (VIII-21) | N-(2-(1H-pirazol-1-il)benzil)-8-isopropil-2-(2,9-diazaespiro[5.5]undecano-2-il)pirazolo[1,5-a][1,3,5]triazina-4-amina |
| 25 | (VIII-22) | N-(2-(1H-pirazol-1-il)benzil)-8-isopropil-2-(1,8-diazaespiro[4.5]decano-1-il)pirazolo[1,5-a][1,3,5]triazina-4-amina |
| | (VIII-23) | N-(2-(1H-pirazol-1-il)benzil)-8-isopropil-2-(1,9-diazaespiro[5.5]undecano-9-il)pirazolo[1,5-a][1,3,5]triazina-4-amina |
| | (VIII-24) | N-(2-(1H-pirazol-1-il)benzil)-2-(4-(dimetilamino)piperidina-1-il)-8-isopropilpirazolo[1,5-a][1,3,5]triazina-4-amina |
| 30 | (VIII-25) | N-(2-(1H-pirazol-1-il)benzil)-8-isopropil-2-(4-(metilamino)piperidina-1-il)pirazolo[1,5-a][1,3,5]triazina-4-amina |
| | (VIII-26) | N-(2-(1H-pirazol-1-il)benzil)-8-isopropil-2-(3,9-diazaespiro[5.5]undecano-3-il)pirazolo[1,5-a][1,3,5]triazina-4-amina |
| | (VIII-27) | N-(2-(1H-pirazol-1-il)benzil)-8-isopropil-2-(2,7-diazaespiro[4.5]decano-2-il)pirazolo[1,5-a][1,3,5]triazina-4-amina |
| 35 | (VIII-28) | N-(2-(1H-pirazol-1-il)benzil)-8-isopropil-2-(1,6-diazaespiro[3.4]octano-1-il)pirazolo[1,5-a][1,3,5]triazina-4-amina |
| | (VIII-31) | 8-isopropil-N4-((S)-1-(2-metoxifenil)etil)-N2-((R)-piperidina-3-il)pirazolo[1,5-a][1,3,5]triazina-2,4-diamina |
| 40 | (VIII-32) | (R)-N4-(2-isopropoxibenzil)-8-isopropil-N2-(piperidina-3-il)pirazolo[1,5-a][1,3,5]triazina-2,4-diamina |
| | (VIII-33) | (R)-N4-(2-(1H-1,2,4-triazol-1-il)benzil)-8-isopropil-N2-(piperidina-3-il)pirazolo[1,5-a][1,3,5]triazina-2,4-diamina |
| 45 | (VIII-34) | N-(2-(1H-pirazol-1-il)benzil)-8-isopropil-2-(1,7-diazaespiro[3.5]nonano-1-il)pirazolo[1,5-a][1,3,5]triazina-4-amina |
| | (VIII-35) | 2-(((8-isopropil-2-(1,8-diazaespiro[4.5]decano-8-il)pirazolo[1,5-a][1,3,5]triazina-4-il)amino)metil)-N,N-dimetilbenzenosulfonamida |
| | (VIII-36) | N-(benzo[c][1,2,5]oxadiazol-4-ilmetil)-8-isopropil-2-(1,8-diazaespiro[4.5]decano-8-il)pirazolo[1,5-a][1,3,5]triazina-4-amina |
| 50 | (VIII-37) | N-(2-(1H-pirazol-1-il)benzil)-8-isopropil-2-(2,8-diazaespiro[4.5]decano-2-il)pirazolo[1,5-a][1,3,5]triazina-4-amina |
| | (VIII-38) | 1-(2-(((8-isopropil-2-(1,8-diazaespiro[4.5]decano-8-il)pirazolo[1,5-a][1,3,5]triazina-4-il)amino)metil)fenil)pirrolidina-2-ona |
| 55 | (X-1) | N-(2-(1H-pirazol-1-il)benzil)-8-isopropil-2-(piperidina-4-ilsulfinil)pirazolo[1,5-a][1,3,5]triazina-4-amina |
| | (X-2) | 8-isopropil-2-(piperidina-4-ilsulfinil)-N-(2-(tiofen-2-il)benzil)pirazolo[1,5-a][1,3,5]triazina-4-amina |
| | (X-3) | N-((1,1'-bifenil)-2-ilmetil)-8-isopropil-2-(piperidina-4-ilsulfinil)pirazolo[1,5-a][1,3,5]triazina-4-amina |
| 60 | (X-4) | N-(2-(1H-1,2,4-triazol-1-il)benzil)-8-isopropil-2-(piperidina-4-ilsulfinil)pirazolo[1,5-a][1,3,5]triazina-4-amina |
| | (X-5) | 8-isopropil-N-(2-(2-metil-1H-imidazol-1-il)benzil)-2-(piperidina-4-ilsulfinil)pirazolo[1,5-a][1,3,5]triazina-4-amina |
| 65 | (XII-1) | 4-((2-(1H-pirazol-1-il)benzil)amino)-8-isopropil-N-(piperidina-4-ilmetil)pirazolo[1,5-a][1,3,5]triazina-2-carboxamida |

Continua

5

| | |
|---------|--|
| (XII-2) | 4-((2-(1H-pirazol-1-il)benzil)amino)-N-(azetidin-3-ilmetil)-8-isopropilpirazolo[1,5-a][1,3,5]triazina-2-carboxamida |
| (XII-3) | 4-((2-(1H-pirazol-1-il)benzil)amino)-8-isopropil-N-(pirrolidina-3-ilmetil)pirazolo[1,5-a][1,3,5]triazina-2-carboxamida |
| (XII-4) | 4-((2-(1H-pirazol-1-il)benzil)amino)-8-isopropil-N-(piperidina-3-ilmetil)pirazolo[1,5-a][1,3,5]triazina-2-carboxamida |
| (XII-5) | 4-((2-(1H-pirazol-1-il)benzil)amino)-N-(4-aminobutil)-8-isopropilpirazolo[1,5-a][1,3,5]triazina-2-carboxamida |

10

15

(R)-N-(4-cloro-2-metilbenzil)-8-isopropil-2-(piperidina-3-iloxi)pirazolo[1,5-a][1,3,5]triazina-4-amina
 (R)-N-(2-bromobenil)-8-isopropil-2-(piperidina-3-iloxi)pirazolo[1,5-a][1,3,5]triazina-4-amina
 (R)-8-isopropil-N-(2-(morfolinosulfonil)benzil)-2-(piperidina-3-iloxi)pirazolo[1,5-a][1,3,5]triazina-4-amina
 (R)-8-isopropil-2-(piperidina-3-iloxi)-N-(2-(piridina-2-iloxi)benzil)pirazolo[1,5-a][1,3,5]triazina-4-amina
 (R)-N-(2-cyclobutoxibenil)-8-isopropil-2-(piperidina-3-iloxi)pirazolo[1,5-a][1,3,5]triazina-4-amina
 (R)-2-(((8-isopropil-2-(piperidina-3-iloxi)pirazolo[1,5-a][1,3,5]triazina-4-il)amino)metil)benzamida
 (R)-N-(2-(cyclopentiloxi)benzil)-8-isopropil-2-(2-(piperazina-3-iloxi)pirazolo[1,5-a][1,3,5]triazina-4-amina
 (R)-N-(2,4-diclorobenil)-8-isopropil-2-(piperidina-3-iloxi)pirazolo[1,5-a][1,3,5]triazina-4-amina
 8-isopropil-N-(4-metil-2-((tetrahidrofurano-3-il)oxi)benzil)-2-((R)-piperidina-3-iloxi)pirazolo[1,5-a][1,3,5]triazina-4-amina
 (R)-1-(2-(((8-isopropil-2-(piperidina-3-iloxi)pirazolo[1,5-a][1,3,5]triazina-4-il)amino)metil)benzil)pirrolidina-2-ona
 N-(2-(((8-isopropil-2-(metilsulfonil)pirazolo[1,5-a][1,3,5]triazina-4-il)amino)metil)fenil)metanosulfonamida
 4-(benziloxi)-8-isopropil-2-(metilsulfonil)pirazolo[1,5-a][1,3,5]triazina
 N-(2-(1H-pirazol-1-il)benzil)-8-isopropil-2-(2-(piperazina-1-il)etoxi)pirazolo[1,5-a][1,3,5]triazina-4-amina
 N-(2-(1H-pirazol-1-il)benzil)-2-((1R,5S)-3-azabicyclo[3.2.0]heptano-6-iloxi)-8-isopropilpirazolo[1,5-a][1,3,5]triazina-4-amina
 2-((1,4-oxazepan-6-il)oxi)-N-(2-(1H-pirazol-1-il)benzil)-8-isopropilpirazolo[1,5-a][1,3,5]triazina-4-amina
 2-(1-oxa-8-azaespiro[4.5]decano-3-iloxi)-N-(2-(1H-pirazol-1-il)benzil)-8-isopropilpirazolo[1,5-a][1,3,5]triazina-4-amina
 N-(2-(1H-pirazol-1-il)benzil)-8-isopropil-2-((1,2,3,6-tetrahidropiridina-3-il)oxi)pirazolo[1,5-a][1,3,5]triazina-4-amina
 (R)-N-(2-(ciclopentiltio)benzil)-8-isopropil-2-(piperidina-3-iloxi)pirazolo[1,5-a][1,3,5]triazina-4-amina
 (R)-8-isopropil-N-(2-(metiltio)benzil)-2-(piperidina-3-iloxi)pirazolo[1,5-a][1,3,5]triazina-4-amina
 (R)-8-isopropil-2-(piperidina-3-iloxi)-N-((2',3',4',5'-tetrahidro-[1,1'-bifenil]-2-il)metil)pirazolo[1,5-a][1,3,5]triazina-4-amina
 (R)-N-((3,4-dihidro-2H-benzo[b][1,4]dioxepin-6-il)metil)-8-isopropil-2-(piperidina-3-iloxi)pirazolo[1,5-a][1,3,5]triazina-4-amina
 (R)-N-(2-isobutoxi-4-metilbenzil)-8-isopropil-2-(piperidina-3-iloxi)pirazolo[1,5-a][1,3,5]triazina-4-amina
 (R)-1-etil-3-(2-(((8-isopropil-2-(piperidina-3-iloxi)pirazolo[1,5-a][1,3,5]triazina-4-il)amino)metil)fenil)urea
 (R)-1-benzil-3-(2-(((8-isopropil-2-(piperidina-3-iloxi)pirazolo[1,5-a][1,3,5]triazina-4-il)amino)metil)fenil)urea
 (R)-1-ciclohexil-3-(2-(((8-isopropil-2-(piperidina-3-iloxi)pirazolo[1,5-a][1,3,5]triazina-4-il)amino)metil)fenil)urea
 (R)-1-(2-(((8-isopropil-2-(piperidina-3-iloxi)pirazolo[1,5-a][1,3,5]triazina-4-il)amino)metil)fenil)-3-fenilurea
 (R)-1-(2-(((8-isopropil-2-(piperidina-3-iloxi)pirazolo[1,5-a][1,3,5]triazina-4-il)amino)metil)fenil)-3-propilurea
 N-(but-3-yn-2-il)-2-(((8-isopropil-2-((R)-piperidina-3-iloxi)pirazolo[1,5-a][1,3,5]triazina-4-il)amino)metil)benzamida
 (R)-2-(((8-isopropil-2-(piperidina-3-iloxi)pirazolo[1,5-a][1,3,5]triazina-4-il)amino)metil)-N-metilbenzamida
 (R)-8-isopropil-N-(2-((4-metilpiperazina-1-il)sulfonil)benzil)-2-(piperidina-3-iloxi)pirazolo[1,5-a][1,3,5]triazina-4-amina
 (R)-8-isopropil-2-(piperidina-3-iloxi)-N-(2-(pirrolidina-1-ilsulfonil)benzil)pirazolo[1,5-a][1,3,5]triazina-4-amina
 (R)-N-isopropil-2-(((8-isopropil-2-(piperidina-3-iloxi)pirazolo[1,5-a][1,3,5]triazina-4-il)amino)metil)benzenosulfonamida
 (R)-2-(((8-isopropil-2-(piperidina-3-iloxi)pirazolo[1,5-a][1,3,5]triazina-4-il)amino)metil)-N-metilbenzenosulfonamida
 (R)-N-(2,3-diclorobenil)-8-isopropil-2-(piperidina-3-iloxi)pirazolo[1,5-a][1,3,5]triazina-4-amina
 (R)-N-(4-cloro-2-(trifluorometil)benzil)-8-isopropil-2-(piperidina-3-iloxi)pirazolo[1,5-a][1,3,5]triazina-4-amina
 N-(2-(1H-pirazol-1-il)benzil)-2-(2-azabicyclo[2.2.1]heptano-5-iloxi)-8-isopropilpirazolo[1,5-a][1,3,5]triazina-4-amina
 N-(2-iodobenil)-8-isopropil-2-(piperidina-3-iloxi)pirazolo[1,5-a][1,3,5]triazina-4-amina
 N-(2-(((8-isopropil-2-((R)-piperidina-3-iloxi)pirazolo[1,5-a][1,3,5]triazina-4-il)amino)metil)fenil)-2-metilpropano-2-sulfonamida
 (2-(((8-isopropil-2-(piperidina-3-iloxi)pirazolo[1,5-a][1,3,5]triazina-4-il)amino)metil)fenil)carbamato de (R)-isobutilo
 (R)-N-(2-(((1H-pirazol-1-il)metil)benzil)-8-isopropil-2-(piperidina-3-iloxi)pirazolo[1,5-a][1,3,5]triazina-4-amina
 (R)-N-(2,5-diclorobenil)-8-isopropil-2-(piperidina-3-iloxi)pirazolo[1,5-a][1,3,5]triazina-4-amina
 (R)-8-isopropil-2-(piperidina-3-iloxi)-N-(2-(pirrolidina-1-il)benzil)pirazolo[1,5-a][1,3,5]triazina-4-amina

65

- (R)-8-isopropil-N-(2-(piperidina-1-il)benzil)-2-(piperidina-3-iloxi)pirazolo[1,5-a][1,3,5]triazina-4-amina
 azetidina-3-il (2-((4-((2-(1H-pirazol-1-il)benzil)amino)-8-isopropilpirazolo[1,5-a][1,3,5]triazina-2-
 il)oxi)etil)(metil)carbamato
 N-(2-((4-((2-(1H-pirazol-1-il)benzil)amino)-8-isopropilpirazolo[1,5-a][1,3,5]triazina-2-il)oxi)etil)-3-(dimetilamino)-N-
 5 metilpropano-1-sulfonamida
 N-(2-((4-((2-(1H-pirazol-1-il)benzil)amino)-8-isopropilpirazolo[1,5-a][1,3,5]triazina-2-il)oxi)etil)-N-metilpiperidine-4-
 sulfonamida
 azetidina-3-ilcarbamato de 2-((4-((2-(1H-pirazol-1-il)benzil)amino)-8-isopropilpirazolo[1,5-a][1,3,5]triazina-2-il)oxi)etilo
 2-((4-((2-(1 H-pirazol-1-il)benzil)amino)-8-isopropilpirazolo[1,5-a][1,3,5]triazina-2-il)oxi)-N-(pirrolidina-3-
 10 il)etanesulfonamida
 N-(2-(1H-pirazol-1-il)benzil)-2-(8-azabicyclo[3.2.1]octano-3-iloxi)-8-isopropilpirazolo[1,5-a][1,3,5]triazina-4-amina
 N-(2-(1H-pirazol-1-il)benzil)-2-(2-azaespiro[3.3]heptano-5-iloxi)-8-isopropilpirazolo[1,5-a][1,3,5]triazina-4-amina
 N-(2-(1 H-pirazol-1-il)benzil)-2-((4-aminociclohexil)oxi)-8-isopropilpirazolo[1,5-a][1,3,5]triazina-4-amina
 15 (R)-N-(2-ciclobutilbenzil)-8-isopropil-2-(piperidina-3-iloxi)pirazolo[1,5-a][1,3,5]triazina-4-amina
 (R)-N-(2-ciclopentilbenzil)-8-isopropil-2-(piperidina-3-iloxi)pirazolo[1,5-a][1,3,5]triazina-4-amina
 N-(2-ciclopropilbenzil)-8-isopropil-2-(piperidina-3-iloxi)pirazolo[1,5-a][1,3,5]triazina-4-amina
 (R)-N-(2-ciclohexilbenzil)-8-isopropil-2-(piperidina-3-iloxi)pirazolo[1,5-a][1,3,5]triazina-4-amina
 acetato de (R)-2-(((8-isopropil-2-(piperidina-3-iloxi)pirazolo[1,5-a][1,3,5]triazina-4-il)amino)metil)fenilo
 etilcarbamato de (R)-2-(((8-isopropil-2-(piperidina-3-iloxi)pirazolo[1,5-a][1,3,5]triazina-4-il)amino)metil)fenilo
 20 metanosulfonato de (R)-2-(((8-isopropil-2-(piperidina-3-iloxi)pirazolo[1,5-a][1,3,5]triazina-4-il)amino)metil)fenilo
 2-(((8-isopropil-2-(R)-piperidina-3-iloxi)pirazolo[1,5-a][1,3,5]triazina-4-il)amino)metil)fenil 2-metilpropano-2-
 sulfonato
 carbonato de (R)-isobutil 2-(((8-isopropil-2-(piperidina-3-iloxi)pirazolo[1,5-a][1,3,5]triazina-4-il)amino)metil)fenilo
 (R)-2-(((8-isopropil-2-(piperidina-3-iloxi)pirazolo[1,5-a][1,3,5]triazina-4-il)amino)metil)fenil
 25 (R)-8-isopropil-N-(2-(metilsulfonil)benzil)-2-(piperidina-3-iloxi)pirazolo[1,5-a][1,3,5]triazina-4-amina
 8-isopropil-N-(2-(metilsulfonil)benzil)-2-((R)-piperidina-3-iloxi)pirazolo[1,5-a][1,3,5]triazina-4-amina
 N-(2-(ciclopentilsulfonil)benzil)-8-isopropil-2-((R)-piperidina-3-iloxi)pirazolo[1,5-a][1,3,5]triazina-4-amina
 N4-(2-(1H-pirazol-1-il)benzil)-N2-(3-aminopropil)-8-isopropilpirazolo[1,5-a][1,3,5]triazina-2,4-diamina
 N4-(2-(1H-pirazol-1-il)benzil)-8-isopropil-N2-(2-(pirrolidina-1-il)etil)pirazolo[1,5-a][1,3,5]triazina-2,4-diamina
 30 N-(2-(1 H-pirazol-1-il)benzil)-2-(3-(3,3-difluoropirrolidina-1-il)azetidina-1-il)-8-isopropilpirazolo[1,5-a][1,3,5]triazina-4-
 amina
 N4-(2-(1H-pirazol-1-il)benzil)-8-isopropil-N2-metil-N2-(2-morfolinoetil)pirazolo[1,5-a][1,3,5]triazina-2,4-diamina
 N4-(2-(1H-pirazol-1-il)benzil)-8-isopropil-N2-(pirrolidina-3-il)pirazolo[1,5-a][1,3,5]triazina-2,4-diamina
 N4-(2-(1H-pirazol-1-il)benzil)-8-isopropil-N2-(3-morfolinopropil)pirazolo[1,5-a][1,3,5]triazina-2,4-diamina
 35 N4-(2-(1H-pirazol-1-il)benzil)-8-isopropil-N2-metil-N2-(2-(pirrolidina-1-il)etil)pirazolo[1,5-a][1,3,5]triazina-
 2,4-diamina
 N4-(2-(1H-pirazol-1-il)benzil)-8-isopropil-N2-(2-morfolinoetil)pirazolo[1,5-a][1,3,5]triazina-2,4-diamina
 1-(1-(4-((2-(1H-pirazol-1-il)benzil)amino)-8-isopropilpirazolo[1,5-a][1,3,5]triazina-2-il)azetidina-3-il)pirrolidina-2-
 ona
 40 N4-(2-(1H-pirazol-1-il)benzil)-N2-(2-(2-aminoetoxi)etil)-8-isopropilpirazolo[1,5-a][1,3,5]triazina-2,4-diamina
 N4-(2-(1H-pirazol-1-il)benzil)-8-isopropil-N2-metil-N2-(3-(piperidina-1-il)propil)pirazolo[1,5-a][1,3,5]triazina-
 2,4-diamina
 N-(2-(1H-pirazol-1-il)benzil)-2-(hexahidropirrol[3,4-b]pirrol-5(1H)-il)-8-isopropilpirazolo[1,5-a][1,3,5]triazina-
 4-amina
 45 N4-(2-(1H-pirazol-1-il)benzil)-N2-(2-aminoetil)-8-isopropilpirazolo[1,5-a][1,3,5]triazina-2,4-diamina
 N4-(2-(1H-pirazol-1-il)benzil)-8-isopropil-N2-(pirrolidina-3-ilmetil)pirazolo[1,5-a][1,3,5]triazina-2,4-diamina
 N-(2-(1H-pirazol-1-il)benzil)-2-(3-aminopiperidina-1-il)-8-isopropilpirazolo[1,5-a][1,3,5]triazina-4-amina
 N-(2-(1H-pirazol-1-il)benzil)-2-(3-aminopirrolidina-1-il)-8-isopropilpirazolo[1,5-a][1,3,5]triazina-4-amina
 2-((4-((2-(1H-pirazol-1-il)benzil)amino)-8-isopropilpirazolo[1,5-a][1,3,5]triazina-2-il)amino)-3-aminopropanoato de
 50 metilo
 N4-(2-(1H-pirazol-1-il)benzil)-N2-(2-amino-1-feniletil)-8-isopropilpirazolo[1,5-a][1,3,5]triazina-2,4-diamina
 N4-(2-(1H-pirazol-1-il)benzil)-N2-(azetidina-3-ilmetil)-8-isopropil-N2-metilpirazolo[1,5-a][1,3,5]triazina-2,4-
 diamina
 N4-(2-(1H-pirazol-1-il)benzil)-8-isopropil-N2-metil-N2-(2-morfolinoetil)pirazolo[1,5-a][1,3,5]triazina-2,4-diamina
 55 N-(2-(1H-pirazol-1-il)benzil)-2-(4-aminopiperidina-1-il)-8-isopropilpirazolo[1,5-a][1,3,5]triazina-4-amina
 N4-(2-(1 H-pirazol-1-il)benzil)-N2-(4-aminociclohexil)-8-isopropilpirazolo[1,5-a][1,3,5]triazina-2,4-diamina
 N-(2-(1H-pirazol-1-il)benzil)-8-isopropil-2-((R)-piperidina-3-il)sulfonilpirazolo[1,5-a][1,3,5]triazina-4-amina
 N-(2-(1 H-pirazol-1-il)benzil)-8-isopropil-2-(piperidina-4-ilsulfonil)pirazolo[1,5-a][1,3,5]triazina-4-amina
 (R)-N-(2-(1H-pirazol-1-il)benzil)-8-isopropil-2-(piperidina-3-iltio)pirazolo[1,5-a][1,3,5]triazina-4-amina
 60 N-(2-(1H-pirazol-1-il)benzil)-8-isopropil-2-(piperidina-4-iltio)pirazolo[1,5-a][1,3,5]triazina-4-amina
 (4-((2-(1H-pirazol-1-il)benzil)amino)-8-isopropilpirazolo[1,5-a][1,3,5]triazina-2-il)(2,6-diazaespiro[3.3]heptano-2-
 il)metanona
 4-((2-(1H-pirazol-1-il)benzil)amino)-8-isopropil-N-metil-N-(2-morfolinoetil)pirazolo[1,5-a][1,3,5]triazina-2-
 carboxamida
 65 4-((2-(1H-pirazol-1-il)benzil)amino)-8-isopropil-N-metil-N-(2-(pirrolidina-1-il)etil)pirazolo[1,5-a][1,3,5]triazina-2-
 carboxamida

4-((2-(1H-pirazol-1-il)benzil)amino)-8-isopropilpirazolo[1,5-a][1,3,5]triazina-2-il)(piperazin-1-il)metanona
 4-((2-(1H-pirazol-1-il)benzil)amino)-N-(3-aminopropil)-8-isopropilpirazolo[1,5-a][1,3,5]triazina-2-carboxamida
 4-((2-(1H-pirazol-1-il)benzil)amino)-8-isopropilpirazolo[1,5-a][1,3,5]triazina-2-il)(4-aminopiperidina-1-il)metanona
 N1-((4-((2-(1H-pirazol-1-il)benzil)amino)-8-isopropilpirazolo[1,5-a][1,3,5]triazina-2-il)metil)etane-1,2-diamina
 5 N-(2-(1H-pirazol-1-il)benzil)-8-isopropil-2-(((3-morfolinopropil)amino)metil)pirazolo[1,5-a][1,3,5]triazina-4-
 amina
 N-(2-(1H-pirazol-1-il)benzil)-8-isopropil-2-((metil(2-(pirrolidina-1-il)etil)amino)metil)pirazolo[1,5-
 a][1,3,5]triazina-4-amina
 10 N-(2-(1H-pirazol-1-il)benzil)-8-isopropil-2-(((2-(pirrolidina-1-il)etil)amino)metil)pirazolo[1,5-a][1,3,5]triazina-4-
 amina
 N-(2-(1 H-pirazol-1-il)benzil)-8-isopropil-2-(((2-morfolinoetil)amino)metil)pirazolo[1,5-a][1,3,5]triazina-4-
 amina
 N-(2-(1 H-pirazol-1-il)benzil)-8-isopropil-2-((metil(3-(piperidina-1-il)propil)amino)metil)pirazolo[1,5-
 a][1,3,5]triazina-4-amina
 15 N-(2-(1 H-pirazol-1-il)benzil)-2-(((3-(3,3-difluoropirrolidina-1-il)azetidín-1-il)metil)-8-isopropilpirazolo[1,5-
 a][1,3,5]triazina-4-amina
 1-1-((4-((2-(1 H-pirazol-1-il)benzil)amino)-8-isopropilpirazolo[1,5-a][1,3,5]triazina-2-il)metil)azetidín-3-il)pirrolidina-2-
 ona
 N-(2-(1H-pirazol-1-il)benzil)-8-isopropil-2-((4-(2-metoxietil)piperazin-1-il)metil)pirazolo[1,5-a][1,3,5]triazina-4-amina
 20 N-(2-(1 H-pirazol-1-il)benzil)-8-isopropil-2-((pirrolidina-3-ilamino)metil)pirazolo[1,5-a][1,3,5]triazina-4-amina
 N-(2-(1H-pirazol-1-il)benzil)-8-isopropil-2-(piperazin-1-ilmetil)pirazolo[1,5-a][1,3,5]triazina-4-amina
 N-(2-(1H-pirazol-1-il)benzil)-2-(((azetidín-3-ilmetil)(metil)amino)metil)-8-isopropilpirazolo[1,5-a][1,3,5]triazina-4-amina
 N-(2-(2-(((4-((2-(1 H-pirazol-1-il)benzil)amino)-8-isopropilpirazolo[1,5-a][1,3,5]triazina-2-il)metil)amino)etoxi)etil)-2-
 (pirrolidina-1-il)acetamida
 25 N-(2-(1H-pirazol-1-il)benzil)-2-((4-aminopiperidina-1-il)metil)-8-isopropilpirazolo[1,5-a][1,3,5]triazina-4-amina
 1-metilpirrolidina-3-il)-((2-(1H-pirazol-1-il)benzil)amino)-8-isopropilpirazolo[1,5-a][1,3,5]triazina-2-carboxilato
 8-isopropil-N-(2-(S-metilsulfonimidoil)benzil)-2-((R)-piperidina-3-iloxi)pirazolo[1,5-a][1,3,5]triazina-4-amina
 4-((2-(1H-pirazol-1-il)benzil)amino)-8-isopropilpirazolo[1,5-a][1,3,5]triazina-2-ol
 N-(2-(1H-pirazol-1-il)benzil)-2-bromo-8-isopropilpirazolo[1,5-a][1,3,5]triazina-4-amina
 30 2-(1H-pirazol-1-il)benzil(pirazolo[1,5-a][1,3,5]triazina-4-ilo de 2-bromo-8-isopropil)carbamato de terc-butilo
 N-(2-(1 H-pirazol-1-il)benzil)-8-isopropil-2-(piperidina-3-ilmetil)pirazolo[1,5-a][1,3,5]triazina-4-amina
 N4-(2-(1H-pirazol-1-il)benzil)-8-isopropil-N2-metil-N2-(2-morfolinoetil)pirazolo[1,5-a][1,3,5]triazina-2,4-diamina
 N-(2-(1H-pirazol-1-il)benzil)-2-(4-aminopiperidina-1-il)-8-isopropilpirazolo[1,5-a][1,3,5]triazina-4-amina
 N4-(2-(1 H-pirazol-1-il)benzil)-N2-(4-aminociclohexil)-8-isopropilpirazolo[1,5-a][1,3,5]triazina-2,4-diamina
 35 N-(2-(2-(((4-((2-(1H-pirazol-1-il)benzil)amino)-8-isopropilpirazolo[1,5-a][1,3,5]triazina-2-il)amino)etoxi)etil)-
 2-(pirrolidina-1-il)acetamida
 N4-(2-(1H-pirazol-1-il)benzil)-8-isopropil-N2-(2-(piperazin-1-il)etil)pirazolo[1,5-a][1,3,5]triazina-2,4-diamina
 N-(2-(1H-pirazol-1-il)benzil)-2-(azetidín-3-iloxi)-8-isopropilpirazolo[1,5-a][1,3,5]triazina-4-amina

40 **[0142]** Los compuestos de este invento podrían formar sales con ácidos o bases orgánicas o inorgánicas. Ejemplos
 de ácidos adecuados para aquellas formaciones ácidas de sales de adición son el ácido hidrocórico, el ácido
 hidrobromico, el ácido sulfúrico, el ácido fosfórico, el ácido acético, el ácido cítrico, el ácido oxálico, el ácido
 malónico, el ácido salicílico, el ácido p-aminosalicílico, el ácido málico, el ácido fumárico, el ácido succínico, el ácido
 ascórbico, el ácido maléico, el ácido sulfónico, el ácido fosfónico, el ácido perclórico, el ácido nítrico, el ácido
 fórmico, el ácido propiónico, el ácido glucónico, el ácido láctico, el ácido tartárico, el ácido hidroximaléico, el ácido
 45 pirúvico, el ácido fenilacético, el ácido benzoico, el ácido p-amino benzoico, el ácido p-hidróxido benzoico, el ácido
 metanosulfúrico, el ácido etanosulfónico, el ácido nitroso, el ácido hidroxietanosulfónico, el ácido etileno sulfónico, el
 ácido p-toluenosulfónico, el ácido naftilsulfónico, el ácido sulfanílico, el ácido canforsulfónico, el ácido chino, el ácido
 mandélico, el ácido o-metilmandélico, el ácido hidrógeno-bencenosulfónico, el ácido pícrico, el ácido adípico, el
 50 ácido d-o-toliltartárico, el ácido tartrónico, el ácido (o, m, p)-tolúico, el ácido sulfónico de naftilamina, el ácido
 trifluoroacético, y otros ácidos minerales o carboxílicos bien conocidos para aquellas personas con conocimiento en
 la industria. Las sales son preparadas al contactar a la forma de base libre con un monto suficiente del ácido
 deseado para producir una sal en una manera convencional.

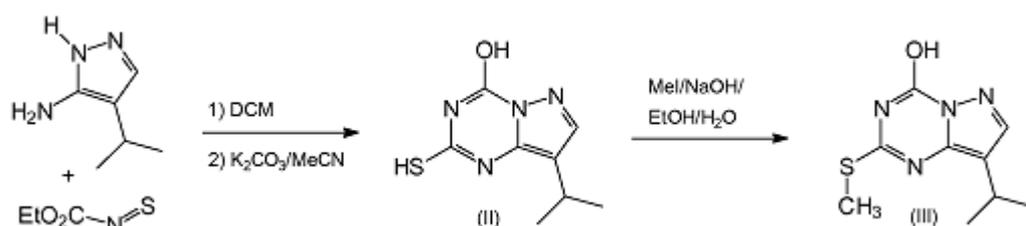
55 **[0143]** En el caso que los compuestos de la invención contengan a grupos ácidos, también se podrían formar sales
 con bases inorgánicas u orgánicas. Ejemplos de bases inorgánicas u orgánicas adecuadas son, por ejemplo, NaOH,
 KOH, NH₄OH, hidróxido de tetraalquilamonio, lisina o angina y similares. Se pueden preparar sales en una forma
 convencional utilizando métodos bien conocidos en la industria, por ejemplo, por medio del tratamiento de una
 60 solución del compuesto de la fórmula general (I) con una solución de un ácido, seleccionado del grupo de los que se
 acaba de mencionar.

Síntesis de los compuestos

65 **[0144]** Las pirazolo[1,5-a][1,3,5]triazinas de acuerdo a este invento pueden ser preparadas por métodos conocidos
 para una persona con conocimiento en la industria. La síntesis es ejecutada preferiblemente de acuerdo a las
 secuencias sintéticas generales, mostradas en los esquemas 3 y 4. Esto permite a aquellas personas con

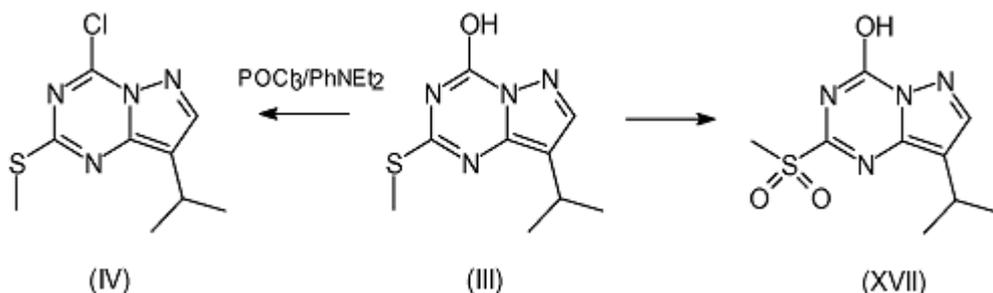
conocimiento en la industria introducir al intermedio (IV) a cualquier amina adecuada R^2-NH_2 que está disponible comercialmente o que pueda ser sintetizada acuerdo a, o análogamente con, los procedimientos que pueden encontrarse en la literatura. Además, después de la introducción de un grupo metilsulfóxido que abandona por medio de la oxidación del tioátomo en los compuestos (V) con este grupo metilsulfóxido formado suministra la base para reaccionar con muchas clases de C-, S-, N- o O-nucleófilos que están disponibles ya sea comercialmente o por medios sintéticos. Por lo tanto, el método sintético de acuerdo a los esquemas 3 y 4 permite la síntesis de cualquiera de las pirazolo[1,5-a][1,3,5]triazinas presentadas por este invento. Sin embargo, una persona con conocimiento en la industria también podrá preparar estos compuestos siguiendo otras secuencias sintéticas.

[0145] En los siguientes esquemas las abreviaciones mostradas significan DCM (diclorometano); DIPEA (N-etil-N,N-diisopropilamina); DMF (dimetilformamida); DMSO (sulfóxido de dimetilo); EtOAc (acetato etílico); EtOH (etanol); mCPBA (ácido 3-clorobenzoperóxico); MeOH (metanol); MeCN (acetonitrilo); TFA (ácido trifluoroacético), $PhNEt_2$ (amina de fenilo de dimetilo), Boc (terc-butiloxicarbonilo), Ph (fenilo), Ts (tosilato, grupo p-toluenosulfonilo), Mes (mesilato, grupo metanosulfonilo).



Esquema 1

Tal como se muestra en el esquema 1 en un primer paso se causó la reacción de 4-isopropil-1 H-pirazol-5-amina con isotiocianato de etoxicarbonilo para generar un derivado de tiourea que fue ciclado a 2-mercaptopirazolo[1,5-a][1,3,5]triazin-4-ol (II). El tior (II) es metilado entonces por medio de procedimientos estándar para generar al intermedio metiltioéter (III).



Esquema 2

Empezando desde (III) 2 compuestos intermedios adicionales pueden ser derivados tal como se muestra en el esquema 2. Primeramente, después de dicha metilación del grupo mercapto en (II) se obtuvo a 4-cloro-2-(metiltio)pirazolo[1,5-a][1,3,5]triazina (IV) por medio de una cloración de (III) con tricloruro de fosforilo en la presencia de N,N-dietilanilina. Segundo, por medio de la oxidación de (III), se puede sintetizar al derivado de la sulfona (XVII). Ambos, el intermedio (IV) y (XVII) pueden ser utilizados para la síntesis de los compuestos de este invento de la fórmula general (I) por medio de rutas sintéticas.

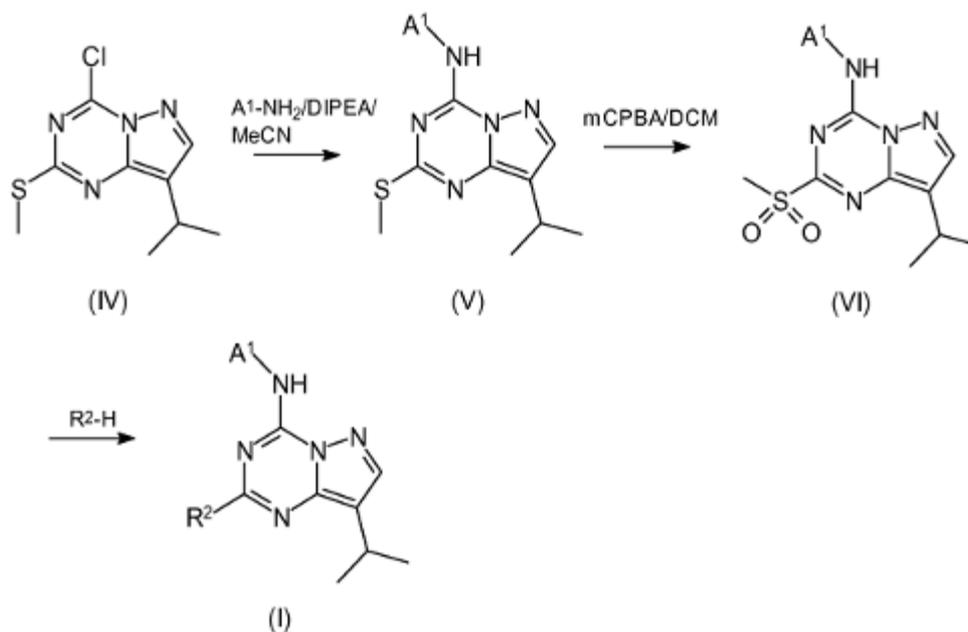
5

10

15

20

25

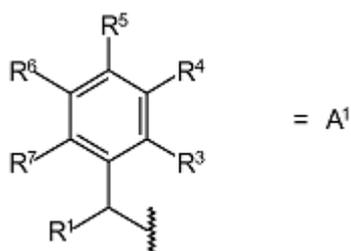
**Esquema 3**

30

[0148] El residuo A^1 puede ser introducido por medio de una reacción nucleofílica de sustitución de (IV) con aminas de la fórmula A^1NH_2 , y DIPEA como una base generando a 4-amino-2-(metiltio)pirazolo[1,5-a][1,3,5]triazinas (V) tal como se muestra en el esquema 3, donde A^1 representa el bloque de construcción del bencilo superior de los compuestos de la fórmula general (I)

35

40



45

Donde R^1 , R^3 a R^7 representan los residuos aquí definidos.

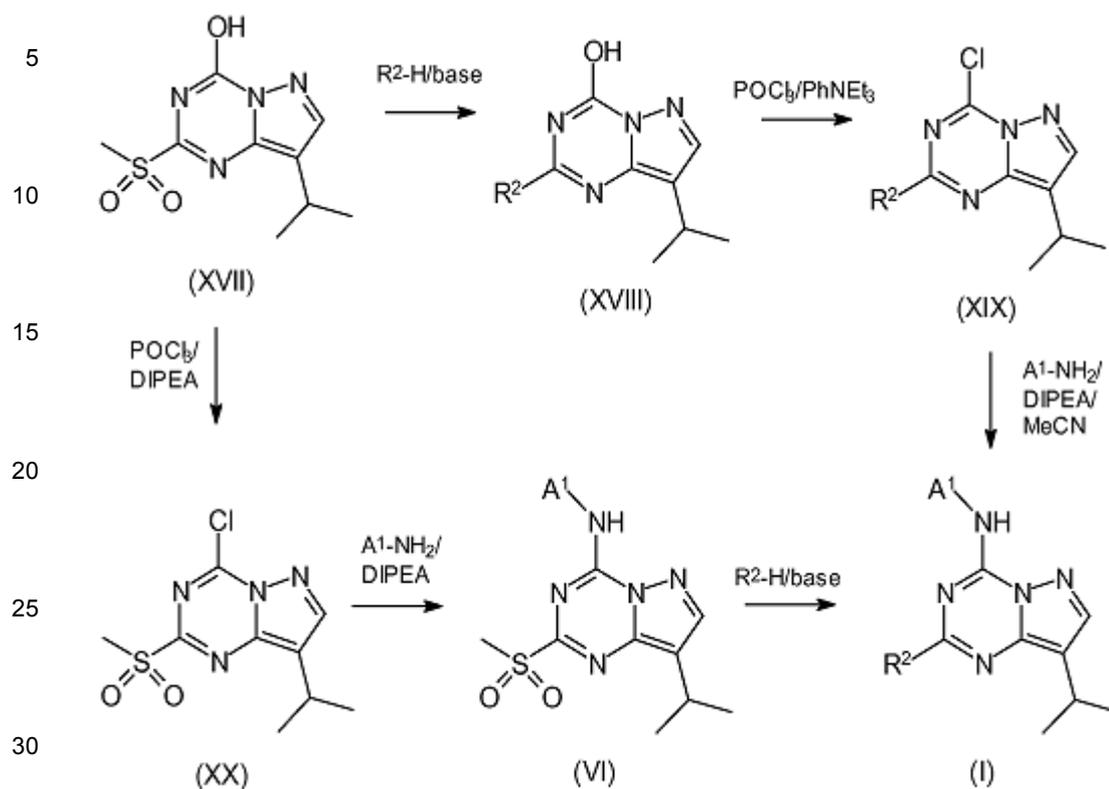
50

[0149] Los compuestos (V) fueron oxidados entonces con el ácido 3-clorobenzoperoxóico a 4-amino-2-(metilsulfonyl)pirazolo[1,5-a][1,3,5]triazinas (VI) que podrían ser sustituidas por medio de una reacción con compuestos de la fórmula general $\text{R}^2\text{-H}$ produciendo a los compuestos de este invento en la fórmula general (I) donde R^2 y A^1 representan a los residuos aquí definidos.

55

60

65



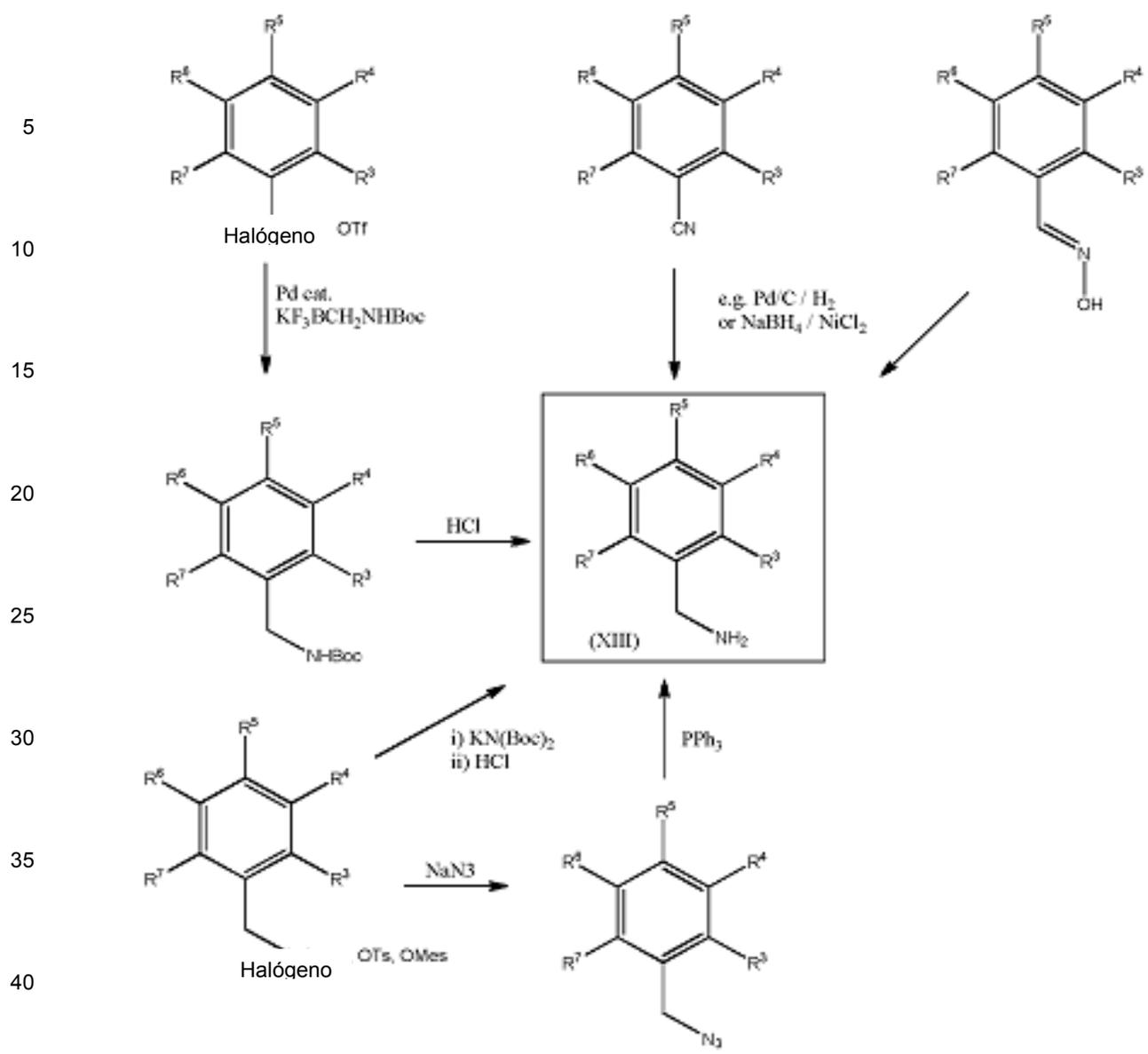
Esquema 4

[0150] Una síntesis alterna a la ruta señalada en el esquema 3 se muestra en el esquema 4 empezando desde el intermedio (XVII). Como una opción sintética, la reacción de un nucleófilo ($\text{R}^2\text{-H}$) para la introducción del residuo R^2 ocurre antes de la incorporación de la amina A^1NH_2 (sendero superior). Adicionalmente, como una 2ª opción, es posible obtener al cloruro (XX) y subsiguientemente sustituir dicho cloruro antes que la sulfona sea reemplazada por R^2 . El método sintético para los compuestos de la fórmula general (I) de acuerdo al esquema 4 tiene la ventaja que el paso de oxidación para generar a una sulfona a partir del tioéter (aquí (III)) se convierte a (XVII)) ocurre antes de la introducción del bloque de construcción superior A^1 por medio de la reacción con la amina A^1NH_2 . Asimismo, las partículas A^1 al ser sensibles a las condiciones de la reacción oxidante también pueden ser introducidas, ampliando, por lo tanto, la cobertura de los compuestos de este invento en una forma significativa.

[0151] Convenientemente, muchas bencilaminas A^1NH_2 orto-sustituidas como estas son materiales iniciales útiles para la síntesis de los compuestos de la fórmula general (I) son comercialmente disponibles. Derivados adicionales pueden ser preparados por una persona con conocimiento en la industria siguiendo procedimientos sintéticos conocidos que son presentados en la literatura de patentes y de otro tipo. En principio, se deben considerar 2 aspectos cuando se sigue cualquier método para la preparación de los compuestos con la fórmula general A^1NH_2 y, por lo tanto, para los compuestos de este invento con la fórmula general (I). Primeramente, la generación del grupo amino bencilico en A^1NH_2 y segundo, la introducción del patrón de sustitución deseado tal como se representa por $\text{R}^3\text{-R}^7$.

[0152] Síntesis usadas comúnmente para dichos derivados de aminometilfenilos se muestran en el esquema 5. Materiales iniciales adecuados incluyen a halogenuros de arilos, sulfonatos, nitrilos, oximas, halogenometanos y precursores relacionados.

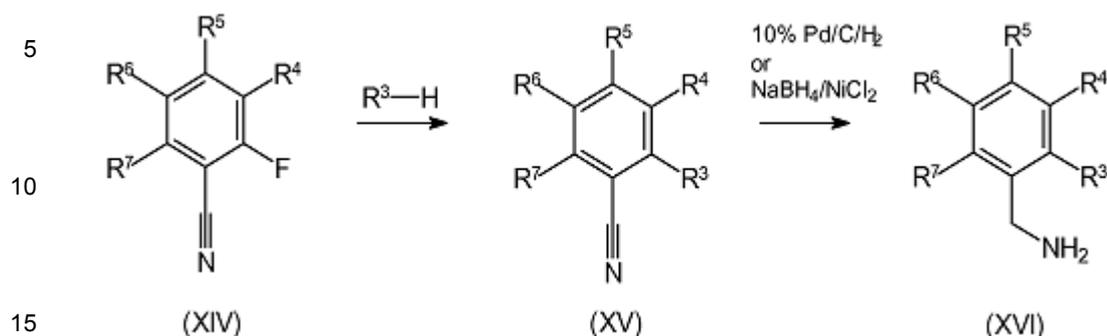
[0153] Dependiendo en la molécula objetivo con su patrón específico de sustitución (tal como es representado por $\text{R}^3\text{-R}^7$), una persona con conocimiento en la industria de la química orgánica planeará el método sintético individualmente para cada bencilamina (XIII) y decidirá en que momento el grupo aminometilo y sus precursores relacionados serán sintetizados. Además, el esquema 5 muestra meramente métodos sintéticos de ejemplo para la preparación de los compuestos (XIII) lo cual es únicamente una sección específica de la partícula A^1 , donde R^1 es hidrógeno. Sin embargo, una persona con conocimiento en la industria entenderá que las rutas sintéticas que se muestran más adelante son adecuadas además para la preparación de aminas $\text{A}^1\text{-NH}_2$ con cualquier residuo R^1 tal como se define en este documento.



Esquema 5

[0154] De acuerdo a este invento el R³ orto-sustituido en los compuestos de la fórmula general (I) es diferente que el hidrógeno. Empezando desde una amplia variedad de materiales comercialmente disponibles muchos métodos sintéticos pueden ser aplicados para introducir a las partículas a la posición respectiva para generar compuestos tal como se define en la reivindicación 1 y son bien conocidos para una persona con conocimiento en la industria de la síntesis.

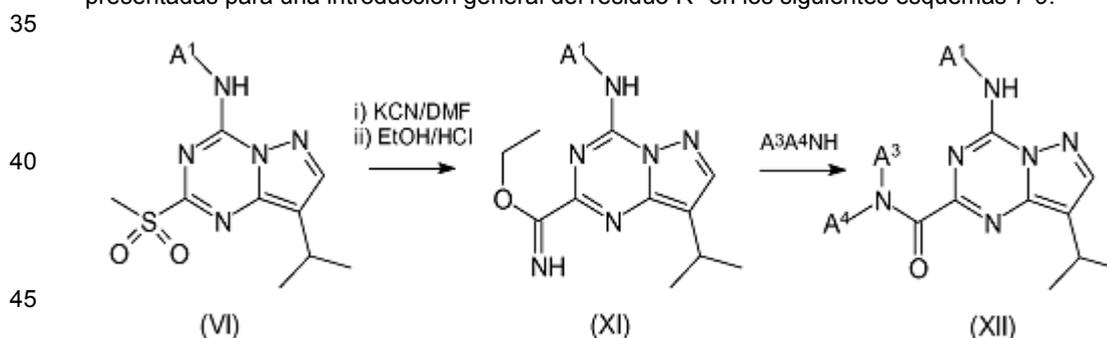
Por ejemplo, R³ en la fórmula (I) puede derivarse de un nucleófilo. En un caso como estos puede ser introducido, por ejemplo, por medio de una reacción con un derivado de 2-fluorobenzonitrilo (XIV, esquema 6). Subsiguientemente, las bencilaminas orto-sustituidas (XVI) pueden obtenerse mediante la reducción del nitrilo correspondiente (XV). Ejemplos de nucleófilos representados por NuH son alcoholes, aminas, tioles o heteromatos tales como derivados del pirazol o del triazol. Si fuese necesario, compuestos de la fórmula (XV) o (XVI) pueden ser modificados aún más en varias posiciones, antes o después de ser utilizadas como bloques de construcción (A¹-NH₂), de acuerdo los esquemas 3 y 4.



20 **Esquema 6**

[0155] Otros ejemplos de sustituciones aromáticas de haluros de arilos, triflatos o boronatos son cobre regulado mediante la reacción Ullmantype o paladio catalizado mediante las reacciones Buchwald-Hartwig con N-, O- o S-nucleófilos.

25 Además, también existe un número inmenso de reacciones que permiten a una persona con conocimiento en la industria de química orgánica adherir a R^3 en compuestos de la fórmula general (I) mediante un enlace carbono-carbono. Estas reacciones incluyen, pero no se limitan a, reacciones de acoplamiento transversales catalizados (por ejemplo, a través de especies de paladio, níquel, cobre o hierro) de haluros de arilo apropiados o sulfonatos con un reactivo de boro, zinc, magnesio, estaño o silíce de alquilo, arilo o heteroarilo. Alternativamente, para la introducción del sustituyente R^3 , es posible transformar a un haluro de arilo o a un sulfonato (por ejemplo, un triflato) en una de las especies metálicas ya mencionadas que pueden ser utilizadas en una reacción de acoplamiento transversal con, por ejemplo, un haluro R^3-X de alquilo, arilo o heteroarilo. Además, en el esquema 3, opciones sintéticas son presentadas para una introducción general del residuo R^2 en los siguientes esquemas 7-9:



50 **Esquema 7**

[0156] Por ejemplo, el intermedio (VI) puede reaccionar con diferentes nucleófilos para generar a los derivados (VII)-(IX) donde todos contienen a residuos diferentes de A^2 a A^7 en la posición R^2 ya mencionada en (I) en el esquema 3. En una sección, en la síntesis de los compuestos de este invento, amidas de la fórmula (XII) fueron sintetizadas por medio de la introducción de un grupo cianuro, transformando a los nitrilos resultantes en imidísteres (XI) que fueron sujetos a un ataque nucleofílico subsiguiente con aminas primarias o secundarias A^3A^4NH e hidrólisis para generar a dichas amidas relacionadas (esquema 7). En aquella sección, el residuo R^2 es representado por el grupo $-CO-NA^3A^4$. Tal como es representado por R^2 son $-Q-R^8$ con $Q = -CO-$, $-CO-NH-(CH_2)_n-NH_2$, $-CO-NH-(CH_2)_n-R^9$, $-CO-NR^{10}-(CH_2)_n-R^9$, $-(CH_2)_a-(Q)b-(CH_2)_c-(G^1)d-(CH_2)_e-(G^2)f-(CH_2)_g-R^8$, $-(CH_2)_a-(Q)b-(CH_2)_c-(G^1)d-(CH_2)_e-(G^2)f-CH_2-R^9$ que pueden ser sintetizados de acuerdo a sendero sintético tal como se muestra en el esquema 7.

Específicamente, para $R^2 = -Q-R^8$ y $Q = -CO-NR^{15}$, entonces $A^3 = R^{15}$ y A^4 representa a R^8 . Para $R^2 = -CO-NH-(CH_2)_n-NH_2$, $-CO-NH-(CH_2)_n-R^9$, $A^3 = H$ y A^4 representa a $(CH_2)_n-NH_2$, o $(CH_2)_n-R^9$. Para $R^2 = -CO-NR^{10}-(CH_2)_n-R^9$, $A^3 = R^{10}$ y A^4 representa a $(CH_2)_n-R^9$. Para $R^2 = -(CH_2)_a-(Q)b-(CH_2)_c-(G^1)d-(CH_2)_e-(G^2)f-(CH_2)_g-R^8$, $a = 0$, $b = 1$, y $Q = -CO-$

NR^{15} ,

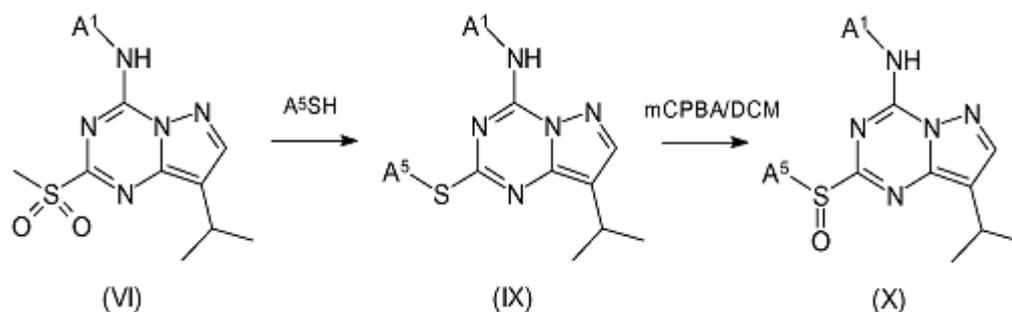
entonces $\text{A}^3 = \text{R}^{15}$ y A^4 representa a $(\text{CH}_2)_c(\text{G}^1)_d(\text{CH}_2)_e(\text{G}^2)_f(\text{CH}_2)_g\text{R}^8$, donde G^1 , G^2 , c, d, e, f, g, n, R^8 y R^9 son tal como se definen en este documento.

5 Para $\text{R}^2 = -(\text{CH}_2)_a(\text{Q})_b(\text{CH}_2)_c(\text{G}^1)_d(\text{CH}_2)_e(\text{G}^2)_f\text{CH}_2\text{R}^9$, a = 0, b = 1, y Q = $-\text{CO}-\text{NR}^{15}$, entonces $\text{A}^3 = \text{R}^{15}$ y A^4 representa a $(\text{CH}_2)_c(\text{G}^1)_d(\text{CH}_2)_e(\text{G}^2)_f\text{CH}_2\text{R}^9$, donde G^1 , G^2 , c, d, e, f, g, n, R^8 y R^9 son tal como se definen en este documento.

10

15

20



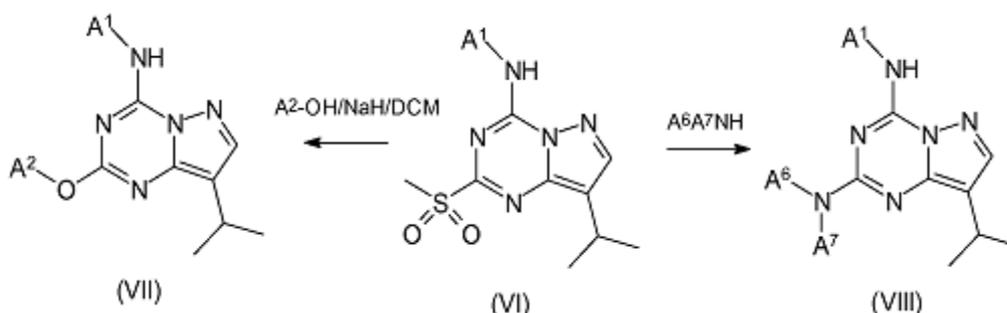
25 Esquema 8

[0157] En otra sección es posible introducir a la partícula A^5 mediante la conversión de una sulfona (por ejemplo, (VI)) con el mercaptano A^5SH facilitando al tioéter (IX) que puede ser oxidado opcionalmente al sulfóxido (X) tal como se muestra en el esquema 8. Mediante la introducción de A^5 por medio de la reacción con ejemplos de A^5SH para $-\text{S}-\text{A}^5$ o $-\text{SO}-\text{A}^5$ tal como es representado por R^2 son $-\text{Q}-\text{R}^8$ con Q = $-\text{S}-$ o $-\text{SO}-$, $-\text{Q}(\text{CH}_2)_n\text{R}^8$ con Q = $-\text{S}-$ o $-\text{SO}-$, $-\text{Q}(\text{CH}_2)_n\text{R}^9$ con Q = $-\text{S}-$ o $-\text{SO}-$, $-\text{SO}-\text{R}^9$, $-(\text{CH}_2)_a(\text{Q})_b(\text{CH}_2)_c(\text{G}^1)_d(\text{CH}_2)_e(\text{G}^2)_f(\text{CH}_2)_g\text{R}^8$, $-(\text{CH}_2)_a(\text{Q})_b(\text{CH}_2)_c(\text{G}^1)_d(\text{CH}_2)_e(\text{G}^2)_f\text{CH}_2\text{R}^9$ son obtenibles, donde Q pueden ser $-\text{S}-$ o $-\text{SO}-$, a = 0, b = 1 y G, c, d, e, f, g, n, R^8 y R^9 son tal como se definen en este documento. Por lo tanto, A^5 puede ser seleccionado de un grupo que consiste de $-\text{R}^8$, $-(\text{CH}_2)_n\text{R}^8$, $-(\text{CH}_2)_n\text{R}^9$, $-\text{R}^9$, $-(\text{CH}_2)_c(\text{G}^1)_d(\text{CH}_2)_e(\text{G}^2)_f(\text{CH}_2)_g\text{R}^8$ y $-(\text{CH}_2)_c(\text{G}^1)_d(\text{CH}_2)_e(\text{G}^2)_f\text{CH}_2\text{R}^9$, donde G, c, d, e, f, g, n, R^8 y R^9 son tal como se definen en este documento para ejemplos respectivos de R^2 tal como se especificó anteriormente para el esquema 8.

40

45

50



50 Esquema 9

[0158] En otra sección, es posible introducir a la partícula A^2 mediante la conversión de una sulfona (por ejemplo, (VI)) con el alcohol A^2OH facilitando al éter (VII). Mediante la introducción de A^2 por medio de la reacción con ejemplos de A^2OH para $-\text{O}-\text{A}^2$ tal como es representado por R^2 son $-\text{Q}-\text{R}^8$ con Q = $-\text{O}-$, $-\text{Q}(\text{CH}_2)_n\text{R}^8$ con Q = $-\text{O}-$, $-\text{Q}(\text{CH}_2)_n\text{R}^9$ con Q = $-\text{O}-$, $-\text{O}-\text{R}^9$, $-(\text{CH}_2)_a(\text{Q})_b(\text{CH}_2)_c(\text{G}^1)_d(\text{CH}_2)_e(\text{G}^2)_f(\text{CH}_2)_g\text{R}^8$, $-(\text{CH}_2)_a(\text{Q})_b(\text{CH}_2)_c(\text{G}^1)_d(\text{CH}_2)_e(\text{G}^2)_f\text{CH}_2\text{R}^9$ son obtenibles, donde Q puede ser $-\text{O}-$, a = 0, b = 1 y G, c, d, e, f, g, n, R^8 y R^9 son tales como se define en este documento. Por lo tanto, A^2 puede seleccionarse de un grupo que consiste de $-\text{R}^8$, $-(\text{CH}_2)_n\text{R}^8$, $-(\text{CH}_2)_n\text{R}^9$, $-(\text{CH}_2)_c(\text{G}^1)_d(\text{CH}_2)_e(\text{G}^2)_f(\text{CH}_2)_g\text{R}^8$ y $-(\text{CH}_2)_c(\text{G}^1)_d(\text{CH}_2)_e(\text{G}^2)_f\text{CH}_2\text{R}^9$, donde G, c, d, e, f, g, n, R^8 y R^9 son tal como se definen en este documento para los ejemplos respectivos de R^2 tal como se mencionó anteriormente para el esquema 9.

[0159] En otra sección, es posible introducir a la partícula $-\text{NA}^6\text{A}^7$ mediante la conversión de una sulfona (por ejemplo, (VI)) con la amina de la fórmula HNA^6A^7 facilitando al compuesto (VIII). Mediante la introducción de $-\text{NA}^6\text{A}^7$ por medio de una reacción con HNA^6A^7 . Ejemplos de $-\text{NA}^6\text{A}^7$ tal como es representado por R^2 son $-\text{Q}-\text{R}^8$ con Q = $-\text{NR}^{15}$, $-\text{NR}^{15}-\text{SO}-$, $-\text{NR}^{15}-\text{SO}_2-$, $-\text{NR}^{15}-\text{CO}-$, $-\text{NR}^{15}-\text{CONR}^{15}$, $-\text{NR}^{15}-\text{CO}-\text{O}-$, $-\text{Q}(\text{CH}_2)_n\text{R}^8$ con Q = $-\text{NR}^{15}$, $-\text{NR}^{15}-\text{SO}-$,

65

$\text{NR}^{15}\text{-SO}_2\text{-NR}^{15}\text{-CO-}$, $\text{-NR}^{15}\text{-CO-NR}^{15}\text{-}$, $\text{-NR}^{15}\text{-COO-}$, $\text{-Q-(CH}_2\text{)}_n\text{-R}^9$ con $\text{Q} = \text{-NR}^{15}\text{-}$, $\text{-NR}^{15}\text{-SO-}$, $\text{-NR}^{15}\text{-SO}_2\text{-NR}^{15}\text{-CO-}$, $\text{-NR}^{15}\text{-CO-NR}^{15}\text{-}$, $\text{-NR}^{15}\text{-CO-O-}$, $\text{-(CH}_2\text{)}_m\text{NH-(CH}_2\text{)}_n\text{-R}^9$, $\text{-(CH}_2\text{)}_m\text{-NR}^{10}\text{-(CH}_2\text{)}_n\text{-R}^9$, $\text{-(CH}_2\text{)}_a\text{-(Q)}_b\text{-(CH}_2\text{)}_c\text{(G}^1\text{)}_d\text{-(CH}_2\text{)}_e\text{-(G}^2\text{)}_f\text{-(CH}_2\text{)}_g\text{-R}^8$, $\text{-(CH}_2\text{)}_a\text{-(Q)}_b\text{-(CH}_2\text{)}_c\text{(G}^1\text{)}_d\text{-(CH}_2\text{)}_e\text{-(G}^2\text{)}_f\text{-CH}_2\text{-R}^9$ son obtenibles.

5 **[0160]** Específicamente, cuando R^2 es -Q-R^8 , entonces Q puede ser seleccionado de un grupo que consiste de $\text{-NR}^{15}\text{-}$, $\text{-NR}^{15}\text{-SO-}$, $\text{-NR}^{15}\text{-SO}_2\text{-NR}^{15}\text{-CO-}$, $\text{-NR}^{15}\text{-CO-}$, $\text{-NR}^{15}\text{-CO-NR}^{15}\text{-}$, $\text{-NR}^{15}\text{-CO-O-}$ y $\text{-(CH}_2\text{)}_m\text{-NR}^{15}\text{-}$ con $m = 0$, y entonces A^6 representa a R^{15} y A^7 es seleccionado grupo que consiste de -R^8 , $\text{-SO}_2\text{-R}^8$, -CO-R^8 , $\text{-CO-NR}^{15}\text{-R}^8$ y -CO-O-R^8 , donde R^8 es tal como se define en este documento.

10 **[0161]** Cuando R^2 es $\text{-Q-(CH}_2\text{)}_n\text{-R}^8$, entonces Q puede ser seleccionado de grupo que consiste de $\text{-NR}^{15}\text{-}$, $\text{-NR}^{15}\text{-SO-}$, $\text{-NR}^{15}\text{-SO}_2\text{-NR}^{15}\text{-CO-}$, $\text{-NR}^{15}\text{-CO-NR}^{15}\text{-}$, $\text{-NR}^{15}\text{-CO-O-}$ y $\text{-(CH}_2\text{)}_m\text{-NR}^{15}\text{-}$ con $m = 0$, y entonces A^6 representa a R^{15} y A^7 es seleccionado de un grupo que consiste de $\text{-(CH}_2\text{)}_n\text{-R}^8$, $\text{-SO}_2\text{-(CH}_2\text{)}_n\text{-R}^8$, $\text{-CO-(CH}_2\text{)}_n\text{-R}^8$, $\text{-CO-NR}^{15}\text{-(CH}_2\text{)}_n\text{-R}^8$ y $\text{-CO-O-(CH}_2\text{)}_n\text{-R}^8$, donde R^8 es tal como se define en este documento.

15 **[0162]** Cuando R^2 es $\text{-Q-(CH}_2\text{)}_n\text{-R}^9$, entonces Q puede ser seleccionado de un grupo que consiste de $\text{-NR}^{15}\text{-}$, $\text{-NR}^{15}\text{-SO-}$, $\text{-NR}^{15}\text{-SO}_2\text{-NR}^{15}\text{-CO-}$, $\text{-NR}^{15}\text{-CO-NR}^{15}\text{-}$, $\text{-NR}^{15}\text{-CO-O-}$ y $\text{-(CH}_2\text{)}_m\text{-NR}^{15}\text{-}$ con $m = 0$, y entonces A^6 representa a R^{15} y A^7 es seleccionado de un grupo que consiste de $\text{-(CH}_2\text{)}_n\text{-R}^9$, $\text{-SO}_2\text{-(CH}_2\text{)}_n\text{-R}^9$, $\text{-CO-(CH}_2\text{)}_n\text{-R}^9$, $\text{-CO-NR}^{15}\text{-(CH}_2\text{)}_n\text{-R}^9$ y $\text{-CO-O-(CH}_2\text{)}_n\text{-R}^9$, donde R^9 es tal como se ha definido en este documento.

20 **[0163]** Cuando R^2 es $\text{-(CH}_2\text{)}_m\text{-NH-(CH}_2\text{)}_n\text{-R}^9$, entonces $m = 0$ y entonces A^6 representa a H y A^7 es seleccionado de un grupo que consiste de $\text{-(CH}_2\text{)}_n\text{-R}^9$, donde R^9 es tal como se define en este documento.

Cuando R^2 es $\text{-(CH}_2\text{)}_m\text{-NR}^{10}\text{-(CH}_2\text{)}_n\text{-R}^9$, entonces $m = 0$ y entonces A^6 representa a R^{10} y A^7 es seleccionado de un grupo que consiste de $\text{-(CH}_2\text{)}_n\text{-R}^9$, donde R^9 y R^{10} son tal como se describen en este documento.

25 **[0164]** Cuando R^2 es $\text{-(CH}_2\text{)}_a\text{-(Q)}_b\text{-(CH}_2\text{)}_c\text{(G}^1\text{)}_d\text{-(CH}_2\text{)}_e\text{-(G}^2\text{)}_f\text{-(CH}_2\text{)}_g\text{-R}^8$, entonces $a = 0$ y $b = 1$ y Q puede ser seleccionada del grupo que consiste de $\text{-NR}^{15}\text{-}$, $\text{-NR}^{15}\text{-SO-}$, $\text{-NR}^{15}\text{-SO}_2\text{-NR}^{15}\text{-CO-}$, $\text{-NR}^{15}\text{-CO-NR}^{15}\text{-}$, $\text{-NR}^{15}\text{-CO-O-}$ y $\text{-(CH}_2\text{)}_m\text{-NR}^{15}\text{-}$ con $m = 0$, y entonces A^6 representa a R^{15} y A^7 es seleccionado de un grupo que consiste de $\text{-(CH}_2\text{)}_c\text{(G}^1\text{)}_d\text{-(CH}_2\text{)}_e\text{-(G}^2\text{)}_f\text{-(CH}_2\text{)}_g\text{-R}^8$, $\text{-SO}_2\text{-(CH}_2\text{)}_c\text{(G}^1\text{)}_d\text{-(CH}_2\text{)}_e\text{-(G}^2\text{)}_f\text{-(CH}_2\text{)}_g\text{-R}^8$, $\text{-CO-(CH}_2\text{)}_c\text{(G}^1\text{)}_d\text{-(CH}_2\text{)}_e\text{-(G}^2\text{)}_f\text{-(CH}_2\text{)}_g\text{-R}^8$, $\text{-CO-NR}^{15}\text{-(CH}_2\text{)}_c\text{(G}^1\text{)}_d\text{-(CH}_2\text{)}_e\text{-(G}^2\text{)}_f\text{-(CH}_2\text{)}_g\text{-R}^8$ y $\text{-COO-(CH}_2\text{)}_c\text{(G}^1\text{)}_d\text{-(CH}_2\text{)}_e\text{-(G}^2\text{)}_f\text{-(CH}_2\text{)}_g\text{-R}^8$, donde c, d, e, f, g, G_1 , G_2 y R^8 son tal como se definen en este documento.

30 **[0165]** Cuando R^2 es $\text{-(CH}_2\text{)}_a\text{-(Q)}_b\text{-(CH}_2\text{)}_c\text{(G}^1\text{)}_d\text{-(CH}_2\text{)}_e\text{-(G}^2\text{)}_f\text{-CH}_2\text{-R}^9$, entonces $a = 0$ y $b = 1$ y Q puede ser seleccionado de un grupo que consiste de $\text{-NR}^{15}\text{-}$, $\text{-NR}^{15}\text{-SO-}$, $\text{-NR}^{15}\text{-SO}_2\text{-NR}^{15}\text{-CO-}$, $\text{-NR}^{15}\text{-CO-NR}^{15}\text{-}$, $\text{-NR}^{15}\text{-CO-O-}$ y $\text{-(CH}_2\text{)}_m\text{-NR}^{15}\text{-}$ con $m = 0$, y entonces A^6 representa a R^{15} y A^7 es seleccionado de un grupo que consiste de $\text{-(CH}_2\text{)}_c\text{(G}^1\text{)}_d\text{-(CH}_2\text{)}_e\text{-(G}^2\text{)}_f\text{-CH}_2\text{-R}^9$, $\text{-SO}_2\text{-(CH}_2\text{)}_c\text{(G}^1\text{)}_d\text{-(CH}_2\text{)}_e\text{-(G}^2\text{)}_f\text{-CH}_2\text{-R}^9$, $\text{-CO-(CH}_2\text{)}_c\text{(G}^1\text{)}_d\text{-(CH}_2\text{)}_e\text{-(G}^2\text{)}_f\text{-CH}_2\text{-R}^9$, $\text{-CONR}^{15}\text{-(CH}_2\text{)}_c\text{(G}^1\text{)}_d\text{-(CH}_2\text{)}_e\text{-(G}^2\text{)}_f\text{-CH}_2\text{-R}^9$ y $\text{-CO-O-(CH}_2\text{)}_c\text{(G}^1\text{)}_d\text{-(CH}_2\text{)}_e\text{-(G}^2\text{)}_f\text{-CH}_2\text{-R}^9$, donde c, d, e, f, g, G_1 , G_2 y R^8 son tal como se definen en este documento.

40 **[0166]** Algunos compuestos de la fórmula (I) pueden ser derivados al convertir a sustituyentes que están adheridos a cualquier posición utilizando reacciones estándar que son conocidas para personas con conocimiento en la industria. Por ejemplo, un grupo nitro puede ser reducido a un grupo amino, tal como un grupo amino puede ser convertido a una sulfonamida por medio de una reacción con un cloruro de sulfonilo, a una carboxamida por medio de una reacción con un cloruro de carbonilo u otro derivado activado de un ácido carboxílico, a una urea mediante la reacción con un isocianato. Sustituyentes de carbamatos podrían ser divididos a grupos aminos, en particular carbamatos de terc-butilo mediante la reacción con ácidos como el ácido trifluoroacético o el ácido hidrocórico. Grupos formilos pueden ser convertidos a grupos aminometilos mediante la reacción con aminas primarias bajo condiciones de aminación reductora.

50 Indicaciones

[0167] En un aspecto adicional de este invento, los compuestos nuevos de acuerdo a la fórmula general (I) son utilizados como agentes farmacéuticamente activos.

55 **[0168]** Aspectos adicionales de este invento se refieren al uso de los compuestos de la fórmula general (I) para la preparación de una composición farmacéutica útil para la profilaxis y/o el tratamiento de enfermedades infecciosas incluyendo enfermedades oportunistas, enfermedades inmunológicas, enfermedades autoinmunes, enfermedades cardiovasculares, enfermedades de células proliferativas, inflamaciones, disfunción eréctil e infartos.

60 Enfermedades infecciosas incluyendo a infecciones oportunistas

[0169] En otro aspecto adicional del invento, los compuestos de acuerdo a la fórmula general (I) son para la preparación de una composición farmacéutica para la profilaxis y/o el tratamiento de enfermedades infecciosas, incluyendo a enfermedades oportunistas y a infecciones oportunistas. El término "enfermedades infecciosas" comprende a infecciones causadas por virus, bacterias, priones, hongos y/o parásitos.

[0170] Especialmente, se cubren a enfermedades por infecciones inducidas viralmente, incluyendo a enfermedades oportunistas. En una sección preferida de este aspecto, las enfermedades infecciosas inducidas viralmente, incluyendo a enfermedades oportunistas, son causadas por retrovirus, retrovirus endógenos humanos (HERVs - human endogenous retroviruses), hepadnaviridae, virus del herpes, flaviviridae y/o adenovirus. Preferiblemente, los retrovirus son seleccionados de lentivirus u oncoretrovirus, donde el lentivirus es preseleccionado preferiblemente de un grupo que consiste de: VIH-1, VIH-2, virus de inmunodeficiencia felina (FIV - feline immunodeficiency virus), virus de inmunodeficiencia bovina (BIV - bovine immunodeficiency virus), virus de inmunodeficiencia siviana (SIVs - sivian immunodeficiency viruses), quimeras de VIH y de SIV (SHIV), virus de artritis-encefalitis caprina (CAEV - caprine arthritis encephalitis virus), virus maedi/visna (VMV) o el virus de la anemia infecciosa equina (EIAV - equine infectious anemia virus), preferiblemente VIH-1 y VIH-2, y el oncoretrovirus preseleccionado preferiblemente de HTLV-I, HTLV-II o del virus de leucemia bovina (BLV - bovine leukemia virus) preferiblemente HTLV-I y HTLV-II.

[0171] El hepadnavirus es seleccionado preferiblemente de HBV, el virus de la hepatitis de esciúridos de tierra (GSHV - ground squirrel hepatitis virus) o el virus de hepatitis de marmota (WHV - woodchuck hepatitis virus), preferiblemente HBV, el virus de herpes es seleccionado de un grupo comprendido de: virus simple de herpes I (HCMV - Herpes simplex virus I), virus simple de herpes II (HSV II - herpes simplex virus II), el virus de Epstein-Barr (EBV - Epstein-Barr virus), el virus de varicela zoster (VZV - varicella zoster virus), el citomegalovirus humano (HCMV - human cytomegalovirus) o el virus de herpes humano⁸ (HHV-⁸ - human herpesvirus⁸), preferiblemente HCMV, y el flaviviridae es seleccionado de HCV, y la fiebre del Nilo occidental y la fiebre amarilla.

[0172] También se entiende, que todos los virus que se acaban de mencionar, también comprenden a cepas de virus resistentes a los medicamentos.

Ejemplos de enfermedades infecciosas son el SIDA, la Enfermedad de Hidatidosis Alveolar (AHD - Alveolar Hydatid Disease, equinococosis), amebiasis (infección de la entamoeba histolytica), infección de Angiostrongylus, la anisakiasis, el ántrax, la babesiosis (infección de la Babesia), infección del Balantidium (balantidiasis), infección de Baylisascaris (lombriz intestinal del mapache), la esquistosomiasis, la infección de Blastocystis hominis (blastomicosis), Boreliosis, botulismo, diarrea Brainerd, la brucelosis, la EEB (encefalopatía espongiiforme bovina), candidiasis, Capilariasis (infección capilar), CFS (Síndrome de Fatiga Crónica - Chronic Fatigue Syndrome), la enfermedad de Chagas (Tripanosomiasis americana), varicela (virus de la varicela-zoster), la infección por Chlamydia pneumoniae, cólera, síndrome de fatiga crónica, CJD (Enfermedad de Creutzfeldt-Jakob - Creutzfeldt-Jakob Disease), Clonorchiasis (infección de la Clonorchis), CLM (Larva Migratoria Cutánea - Cutaneous Larva Migrans, la infección por anquilostomas), coccidioidomicosis, conjuntivitis, virus Cocksackie A16 (la fiebre aftosa), criptosocosis, la infección por criptosporidium (criptosporidiosis), mosquito Culex (vector del Virus del Oeste del Nilo), Larva Cutánea Migratoria (CLM - Cutaneous Larva Migrans), ciclosporiasis (infección debido a la Ciclospora), la cisticercosis (neurocisticercosis), infección por el citomegalovirus, El dengue / dengue, infección debido a Dipylidium (tenia de perros y gatos), el virus del Ébola, Fiebre hemorrágica, equinococosis (Hidatidosis alveolar), encefalitis, infección de la Entamoeba coli, Tabla E 1: Concentraciones de aditivos agregados en el grupo LLDPE de la infección filmtomoeba hartmanni, infección dispar de la Entamoeba, infección de la Entamoeba histolytica (Amebiasis), infección por la Entamoeba polecki, enterobiasis (infección de lombrices intestinales), la infección por el enterovirus (no polio), infección del virus EpsteinBarr, infección por el Escherichia coli, infección transmitida por los alimentos, la fiebre aftosa, dermatitis por hongos, gastroenteritis, Enfermedad estreptocócica del Grupo A, Enfermedad estreptocócica del grupo B, la enfermedad de Hansen (lepra), Síndrome Pulmonar del Hantavirus, infestación de Piojos (pediculosis), infección por Helicobacter pylori, enfermedad hematológica, infección del henapivirus, la hepatitis (VHC, VHB), herpes zóster, infección por VIH, ehrlichiosis humana, Infección por el virus de la parainfluenza humana, influenza, Isosporiasis (infección de la Isospora), fiebre de Lassa, Leishmaniasis, Kala-azar (Kala-azar, infección de Leishmania), lepra, piojos (piojos del cuerpo, piojos de la cabeza, piojos púbicos), la enfermedad de Lyme, la malaria, la fiebre hemorrágica de Marburgo, el sarampión, la meningitis, la meningitis inducida por micobacterias, enfermedades transmitidas por mosquitos, infección del Complejo Mycobacterium avium (MAC - Mycobacterium avium Complex), infección por Naegleria, infecciones nosocomiales, infección intestinal no patógena de amebas, la oncocercosis (Ceguera de ríos), Opisthorciasis (infección de Opisthorcis), infección del parvovirus, la peste, la PCP (neumonía por Pneumocystis carinii - Pneumocystis carinii Pneumonia), la poliomiéltis, la fiebre Q, la rabia, Virus Respiratorio Sincitial (RSV - Respiratory Syncytial Virus), fiebre reumática, fiebre del valle Rift, ceguera de río (oncocercosis), infección por rotavirus, infección de los nemátodos, salmonelosis, Salmonella enteritidis, sarna, la shigelosis, herpes, la enfermedad del sueño, la viruela, infección estreptocócica, infección por la solitaria (infección por Tenia), el tétano, síndrome de choque tóxico, la tuberculosis, úlceras (ulcera gastroduodenal), Fiebre del Valle, infección de Vibrio parahaemolyticus, infección del Vibrio vulnificus, fiebre hemorrágica, verrugas, enfermedades infecciosas transmitidas, infección del Virus del Nilo Occidental (Encefalitis del Nilo Occidental), infección de la varicela-zoster, la tosferina, la fiebre amarilla.

Enfermedades inmunológicas

[0173] Otro aspecto de este invento es dirigido a por lo menos un compuesto de la fórmula general (I) y/o sus sales farmacéuticamente aceptables para su uso en la profilaxis y/o el tratamiento de enfermedades inmunológicas, enfermedades neurológicas y enfermedades autoinmunes.

[0174] Enfermedades inmunológicas son, por ejemplo, el asma y la diabetes, enfermedades reumáticas y autoinmunes, el sida, rechazo de órganos y tejidos trasplantados (cf. Más adelante), rinitis, enfermedades pulmonares obstructivas crónicas, la osteoporosis, la colitis ulcerativa, la sinusitis, el lupus eritematoso, infecciones recurrentes, dermatitis/esquema atópico y alergias ocupacionales, alergias de alimentos, alergias a medicamentos, reacciones severas anafilácticas, anafilaxis, y otras manifestaciones de enfermedades alérgicas, así como problemas no comunes tales como inmunodeficiencias primarias, incluyendo estados de deficiencia de anticuerpos, inmunodeficiencias mediadas por las células (por ejemplo, inmunodeficiencias combinadas severas, el síndrome de DiGeorge, el síndrome de hiper-IgE, el síndrome de Wiskott-Aldrich, ataxia-telangiectasia), cánceres mediados por el sistema inmunológico, y efectos de células blancas.

[0175] En las enfermedades autoinmunes, tales como el lupus eritematoso sistémico la artritis reumatoide (RA - rheumatoid arthritis), la esclerosis múltiple (MS – multiple sclerosis), diabetes mellitus tipo I o mediada por el sistema inmunológico, la glomerulonefritis regulada por el sistema inmunológico, el escleroderma, la anemia perniciosa, la alopecia, el pénfigo, el pénfigo vulgaris, la miastenia gravis, enfermedades intestinales inflamatorias, la enfermedad de Crohn, la psoriasis, la enfermedad autoinmune de las tiroides, la enfermedad de Hashimoto, la dermatomiositis, el síndrome de Goodpasture, la miastenia gravis pseudoparalítica, la cutánea simpática, uveítis facogénica, hepatitis agresiva crónica, cirrosis biliar primaria, anemia autoinmune hemolítica, la enfermedad de Werlof, células específicas que atacan incontrolablemente a los tejidos y órganos del propio cuerpo (autoinmunidad), produciendo reacciones inflamatorias y otros síntomas y enfermedades serias.

[0176] La tiroiditis de Hashimoto es una de las enfermedades autoinmunes más comunes. El término “enfermedad autoinmune” se refiere a una categoría de más de 80 enfermedades crónicas, que pueden afectar todo desde las glándulas endocrinas (tal como las tiroides) a órganos como los riñones, así como el sistema digestivo.

[0177] Existen muchas enfermedades autoinmunes diferentes, y cada una de ellas pueden afectar el cuerpo de diferentes formas. Por ejemplo, la reacción autoinmune es dirigido en contra del cerebro en la esclerosis múltiple y los intestinos en la enfermedad de Crohn. En otras enfermedades autoinmunes tales como el lupus eritematoso sistémico (lupus), los tejidos y órganos afectados podrían variar de individuo a individuo con la misma enfermedad. Una persona con lupus podría ser afectada en la piel y las articulaciones mientras que otra podría ser afectada en la piel, en los riñones y en los pulmones. Finalmente, el daño de ciertos tejidos por el sistema inmunológico podría ser permanente, tal como la destrucción de las células que producen insulina del páncreas en la diabetes mellitus tipo I.

Enfermedades cardiovasculares

[0178] Los compuestos inventivos también son útiles para la profilaxis y/o el tratamiento de enfermedades cardiovasculares tales como la hipertrofia cardiaca, la enfermedad del corazón congénita de adultos, aneurismas, angina estable, angina inestable, angina pectoris, edema angioneurótico, estenosis de la válvula aórtica, aneurismas aórticos, arritmias, displasia arrimogénica del ventrículo derecho, arterioesclerosis, malformaciones arteriovenosas, fibrilación atrial, síndrome de Behcet, bradicardia, taponamiento cardiaco, cardiomegalia, cardiomiopatía congestiva, cardiomiopatía hipertróficas, cardiomiopatía restrictiva, prevención de enfermedades cardiovasculares, estenosis de la carótida, hemorragia cerebral, síndrome de Churg-Strauss, diabetes, anomalía de Ebstein, complejo de Eisenmenger, embolismo de colesterol, endocarditis bacteriana, displasia de fibra muscular, defectos congénitos del corazón, enfermedades cardiacas, fallas congestivas del corazón, enfermedades de la válvula cardiaca, infarto del hematoma epidural, hematomas, subdural, enfermedad de Hippel-Lindau, hiperemia, hipertensión, hipertensión pulmonar, crecimiento hipertrófico, hipertrofia de la ventricular izquierda, hipertrofia de la ventricular derecha, síndrome hipoplástico de la parte izquierda del corazón, hipotensión, claudicación intermitente, enfermedad isquémica del corazón, síndrome de Klippel-Trenaunay-Weber, síndrome medular lateral, síndrome de QT largo, prolapso de la válvula mitral, enfermedad de moyamoya, síndrome del nodo linfático mucocutáneo, infarto del miocardio, isquemia del miocardio, miocarditis, pericarditis, enfermedades vasculares periféricas, flebitis, poliarteritis nodosa, atresia pulmonar, enfermedad de Raynaud, reestenosis, síndrome de Sneddon, estenosis, síndrome de la vena cava superior, síndrome X, taquicardias, arteritis de Takayasu, telangiectasia hemorrágica hereditaria, arteritis temporal, tetralogía de Fallot, enfermedad de Buerger, trombosis, tromboembolismos, atresia tricúspide la, venas varicosas, enfermedades vasculares, vasculitis, vasoespasmos, fibrilación ventricular, síndrome de Williams, enfermedad vascular periférica, venas varicosas y úlceras de la pierna, trombosis de venas profundas, síndrome de Wolff-Parkinson-White.

[0179] Se prefiere a la hipertrofia cardiaca, a enfermedades congénitas del corazón de adultos, aneurismas, anginas, angina pectoris, arritmias, prevención de enfermedades cardiovasculares, cardiomiopatías, falla congestiva del corazón, infarto del miocardio, hipertensión pulmonar, crecimiento hipertrófico, reestenosis, estenosis, trombosis y arterioesclerosis.

Enfermedades proliferativas

[0180] El término “enfermedades proliferativas” tal como se utiliza en este documento se refiere también a tumores, a cánceres, a tumores malignos, y sus metástasis. Adicionalmente, también se refiere enfermedades proliferativas

benignas, que podrían producir en una forma peligrosa un “efecto masivo” (compresión de órganos vitales o el cierre de órganos vacíos tales como vasos sanguíneos), o tumores benignos de tejidos endocrinos, que podrían producir en exceso a ciertas hormonas.

5 Enfermedades proliferativas y cánceres son seleccionados preferiblemente de un grupo que comprende o que consiste de adenocarcinoma, melanoma coloidal, leucemia aguda, neurinoma acústico, carcinoma del pabellón, carcinoma anal, astrocitoma, carcinoma de células basales, cáncer del páncreas, tumores desmoides, cáncer de la vejiga, carcinoma bronquial, cáncer a la mama que depende del estrógeno y que es independiente del estrógeno, linfoma de Burkitt, cáncer corporal, síndrome de CUP (cáncer principal desconocido - carcinoma of unknown primary), cáncer colorrectal, cáncer del intestino delgado, tumores del intestino delgado, cáncer a los ovarios, carcinoma endometrial, epéndimoma, varios tipos de cáncer epitelial, tumores de Ewing, tumores gastrointestinales, cáncer gástrico, cáncer de la vesícula, carcinomas de la vejiga de la bilis, cáncer uterino, cáncer cervical, la cérvix, glioblastomas, tumores ginecológicos, tumores del oído, de la nariz y de la garganta, neoplasias hematológicas, leucemia de células peludas, cáncer ureteral, cáncer a la piel, cáncer a la piel de los testículos, tumores cerebrales (gliomas), metástasis en el cerebro, cáncer a los testículos, tumor hipofisiario, carcinoides, sarcoma de Kaposi, 10 cáncer a la laringe, tumor celular germinal, cáncer a los huesos, carcinoma colorrectal, tumores en la cabeza y en el cuello (tumores en el área del oído, de la nariz y de la garganta), carcinoma del Colón, craneofaringiomas, cáncer oral (cáncer en el área de la boca y en los labios), cáncer del sistema nervioso central, cáncer al hígado, metástasis del hígado, leucemia, tumores de los párpados, cáncer al pulmón, cáncer nodal linfático (linfomas de Hodgkin y que no son de Hodgkin), linfomas, cáncer estomacal, melanoma maligno, neoplasia maligna, tumores malignos de la tráquea gastrointestinal, carcinoma de la mama, cáncer rectal, meduloblastomas, melanoma, meningiomas, enfermedad de Hodgkin, micosis fungoides, cáncer nasal, neurinoma, neuroblastoma, cáncer al riñón, carcinoma celulares renales, linfomas que no son de Hodgkin, oligodendroglioma, carcinoma del esófago, carcinomas osteolíticas y carcinomas osteoplásticos, osteosarcomas, carcinoma del ovario, carcinoma pancreático, carcinoma del pene, plasmacitoma, cáncer a la próstata, cáncer a la faringe, carcinoma rectal, retinoblastoma, cáncer vaginal, carcinoma de los tiroides, enfermedad de Schneeberger, cáncer al esófago, espinaliomas, linfoma de las células T (micosis fungoide), timoma, carcinoma tubular, tumores en los ojos, cáncer de la uretra, tumores urológicos, carcinoma urotelial, cáncer a la vulva, aparición de verrugas, tumores en tejidos suaves, sarcomas de tejidos suaves, tumor de Wilm, carcinoma cervical, cáncer a la lengua, carcinoma ductal invasivo, carcinoma lobular 20 invasivo, carcinoma ductal in situ, carcinoma lobular in situ, carcinoma pulmonar de células pequeñas, carcinoma pulmonar que no es de células pequeñas, adenoma bronquial, blastoma pleuropulmonar, mesotelioma, glioma del tronco cerebral, glioma del hipofthalmus, astrocitoma cerebeloso, astrocitoma cerebral, tumores neuroectodermales, tumores pineales, sarcoma del útero, cánceres de las glándulas salivales, adenocarcinomas de las glándulas anales, tumores de los mastocitos, tumores de la pelvis, tumores de la uretra, cánceres renales papilares hereditarios 35 cánceres renales papilares esporádicos, melanoma intraoculares, carcinoma hepatocelular (carcinomas celulares del hígado con o sin variantes fibrolamelares), colangiocarcinoma (carcinoma del ducto biliar intra-hepático), colangiocarcinoma hepatocelular mixto, carcinoma celular escamoso, melanoma maligno, cáncer a la piel de las células de Merkel, cáncer a la piel que no es melanoma, cáncer a la hipofaringe, cáncer de la nasofaringe, cáncer de la orofaringe, cáncer de la cavidad oral, cáncer de células escamosas, melanoma oral, linfoma relacionado con el sida, linfoma de células T cutáneas, linfoma del sistema nervioso central, histiocitoma fibroso maligno, linfosarcoma, rabdomiosarcoma, histiocitosis maligna, fibrosarcoma, hemangiosarcoma, hemangiopericitoma, leiomiomasarcoma, carcinoma mamario canino, y carcinoma mamario felino.

45 **[0181]** En otra sección preferida, la enfermedad de células proliferativas es el cáncer. Se prefiere los siguientes tipos de cáncer: leucemias incluyendo, pero sin limitarse a, leucemia linfocítica crónica, leucemia mielógena crónica, leucemia linfoblástica aguda, leucemia mielóide aguda, leucemia de linaje mixto, cáncer a la vejiga, cáncer a la mamá, carcinoma de la mama, cáncer del sistema nervioso central, carcinoma del colon, cáncer gástrico, cáncer pulmonar, cáncer al riñón, melanoma, tumores en la cabeza y el cuello (tumores de las áreas de los oídos, de la nariz y de la garganta), cáncer al ovario, carcinoma de los ovarios, cáncer cervical, cérvix, carcinoma cervical, glioblastomas, cáncer pancreático, carcinoma pancreático, cáncer a la próstata, cáncer estomacal, cáncer a la piel, 50 cáncer a la piel de los testículos, linfoma de Hodgkin, cáncer al hígado, metástasis del hígado y carcinomas de células renales.

Inflamación

55 **[0182]** En otra sección importante, dicha información es mediada preferiblemente por las citoquinas TNF- α , IL-1 β , GM-CSF, IL-6 e/o IL-8.

60 **[0183]** Tal como se describió anteriormente, los compuestos de acuerdo a la fórmula general (I) son agentes farmacéuticamente activos para la profilaxis y/o el tratamiento de enfermedades inflamatorias. Por lo tanto, estos compuestos son utilizados para la fabricación de una formulación farmacéutica para la profilaxis y/o el tratamiento de inflamaciones y enfermedades inflamatorias en mamíferos, incluyendo a humanos.

65 **[0184]** Las enfermedades inflamatorias pueden emanar de condiciones inflamatorias infecciosas y no infecciosas que podría resultar de la infección de un organismo invasor o de causas irritativas, traumáticas, metabólicas, alérgicas, autoinmunes o idiopáticas tal como se muestra en la siguiente lista.

I. Infecciones agudas

A. Virales B. Bacterianas

II. Causas no infecciosas

III. Enfermedades crónicas (granulomatosas)

- 5 A. Bacterianas B. De espiroquetas
C. Micóticas (de hongos) D. Idiopáticas

IV. Enfermedades alérgicas, inmunológicas e idiopáticas

- A. Reacciones de hipersensibilidad
B. Enfermedades inmunológicas e idiopáticas

10 V. Condiciones inflamatorias misceláneas

- A. Infecciones parasitarias
B. Causas por inhalación:- lesión aguda (térmica)
- alergia por inhalación y alergia a la contaminación
- carcinógenos
15 C. Lesión por radiación: - radionecrosis

20 **[0185]** Por lo tanto, los compuestos aquí presentados pueden ser utilizados para la profilaxis y/o el tratamiento de inflamaciones causadas por organismos invasores tales como virus, bacterias, priones y parásitos, así como, para la profilaxis y/o el tratamiento de inflamaciones causadas por razones irritativas, traumáticas, metabólicas, alérgicas, autoinmunes o idiopáticas.

25 **[0186]** Consecuentemente, los compuestos presentados son útiles para la profilaxis y/o el tratamiento de enfermedades inflamatorias que son iniciadas o causadas por virus, parásitos y bacterias que están conectadas a, o están involucradas en, inflamaciones.

30 **[0187]** Las siguientes bacterias son conocidas por causar enfermedades inflamatorias: mycoplasma pulmonis (causa, por ejemplo, enfermedades crónicas de los pulmones (CLD – chronic lung diseases) enfermedad respiratoria crónica de ratones), ureaplasma urealyticum causa neumonía en los recién nacidos), mycoplasma pneumoniae y chlamydia pneumoniae (causa asma crónica), C. pneumoniae (causa arterosclerosis, faringitis a neumonía con empiema, enfermedad cardíaca coronaria crónica), Helicobacter pylori (enfermedad cardíaca coronaria humana, úlceras estomacales). Los siguientes virus son conocidos por causar enfermedades inflamatorias: virus del herpes especialmente el citomegalovirus (causa enfermedades cardíacas coronarias humanas).

35 **[0188]** Los compuestos aquí presentados son útiles para la profilaxis y/o el tratamiento de enfermedades inflamatorias causadas y/o inducidas y/o iniciadas y/o mejoradas por las bacterias y los virus ya mencionados.

40 **[0189]** Además, los compuestos de la fórmula (i) son útiles para la profilaxis y/o el tratamiento de enfermedades inflamatorias del sistema nervioso central (CNS - central nervous system), enfermedades reumáticas inflamatorias, enfermedades inflamatorias de los vasos sanguíneos, enfermedades inflamatorias del oído medio, enfermedades inflamatorias intestinales, enfermedades inflamatorias de la piel, uveítis, enfermedades inflamatorias de la laringe.

45 **[0190]** Ejemplos de enfermedades inflamatorias del sistema nervioso central (CNS - central nervous system) son enfermedades de algas, prototecosis, enfermedades bacterianas, abscesos, meningitis bacteriana, enfermedades inflamatorias idiopáticas, meningoencefalitis eosinofílica, polioencefalomiéltis meningoencefalitis granulomatosa, meningitis, arteritis de meningitis que responde a los esteroides, meningitis/meningoencefalitis miscelánea, meningoencefalitis en galgos, encefalitis necrotizante, meningoencefalomiéltis piogranulomatosa, enfermedad de perro que se agita, enfermedades micóticas del CNS, encefalomiéltis parasitaria, enfermedades inducidas por proteínas priónicas, encefalopatía esponjiforme felina, encefalitis-encefalomiéltis protozoaria, neosporosis, sarcocistosis, encefalitozoonosis, tripanosomiasis, acantamebiasis, babesiosis, leishmaniasis, enfermedades por rickettsias, fiebre de las montañas rocosas, ehrlichiosis canina, envenenamiento por salmón, enfermedades virales, enfermedad de Aujeszky, enfermedad de Borna, encefalomiéltis del virus del herpes canino, encefalomiéltis de moquillo canino, encefalomiéltis de moquillo canino en animales inmaduros, encefalomiéltis de relapsos crónicos, encefalitis de moquillo canino post - vacuna, virus de inmunodeficiencia felina, peritonitis infecciosa felina, virus de leucemia felino, hepatitis canina infecciosa, encefalitis del virus La Crosse, encefalitis del parvovirus, rabia, rabia

post - vacuna.

5 **[0191]** Ejemplos de enfermedades reumáticas inflamatorias son la artritis reumatoide, la escleroderma, el lupus, la polimiositis, la dermatomiositis, la artritis psoriásica, la espondilitis anquilosante, el síndrome de Reiters, la artritis reumatoide juvenil, la bursitis, la peritonitis, y la fibromialgia.

10 **[0192]** Ejemplos de enfermedades inflamatorias de los vasos sanguíneos son la vasculitis, los anticuerpos en la vasculitis, la poliangeítis microscópica, la arteritis de células gigantes, la arteritis de Takayasu, la vasculitis del sistema nervioso central, la tromboangeítis obliterante (la enfermedad de Buerger), la vasculitis secundaria a infecciones bacterianas, de hongos, y parasitarias, la vasculitis y la artritis reumatoide, la vasculitis en el lupus eritematoso sistémico, la vasculitis en miopatías inflamatorias idiopáticas, policondritis recidivantes, la vasculitis sistémica en la sarcoidosis, la vasculitis y malignidades, y la vasculitis inducida por medicamentos.

15 **[0193]** Ejemplos de enfermedades inflamatorias del oído medio son la otitis supurativa aguda media, la miringitis bulosa, la miringitis granular y la otitis supurativa crónica media, que se puede manifestar como enfermedad de la mucosa, colesteatoma o ambas.

[0194] Ejemplos de enfermedades intestinales inflamatorias son la colitis ulcerativa, y la enfermedad de Crohn.

20 **[0195]** Ejemplos de enfermedades inflamatorias de la piel son la dermatosis inflamatoria aguda, la urticaria (ronchas), la dermatitis espoligótica, la dermatitis por contacto alérgico, la dermatitis por contacto irritante, la dermatitis atópica, la eritema multiforme (EM menor), el síndrome de Stevens-Johnson (SJS - Stevens-Johnson syndrome, EM mayor), la necrólisis epidérmica tóxica (TEN - toxic epidermal necrolysis), la dermatosis inflamatoria crónica, la psoriasis, el liquen plano, el lupus eritematoso cutáneo, y el acné vulgaris.

25 **[0196]** La uveítis son inflamaciones ubicadas en y/o por sobre el ojo y podrían ser asociadas con inflamaciones en otros lugares del cuerpo. En la mayoría de ocasiones, pacientes que tienen uveítis como parte de una enfermedad en otras partes del cuerpo están conscientes de aquella enfermedad. La mayoría de pacientes con uveítis no tienen una enfermedad sistémica asociada aparente. Causas de uveítis pueden ser causas infecciosas, síndromes enmascarados, enfermedades que se sospecha que son mediadas por el sistema inmunológico, y/o síndromes que se confinan principalmente al ojo.

30 **[0197]** Los siguientes virus son asociados con inflamaciones: el virus de inmunodeficiencia humana-1, el virus del herpes simple, el virus del herpes zoster, y el citomegalovirus.

35 **[0198]** Inflamaciones causadas, inducidas, iniciadas y/o incrementadas por bacterias o espiroquetas son la tuberculosis, la lepra, el propionibacterium, la sífilis, la enfermedad de Whipple, la leptospirosis, la brucelosis, y la enfermedad de Lyme.

40 **[0199]** Inflamaciones causadas, inducidas, iniciadas y/o incrementadas por parásitos (protozoos o helmintos) son la toxoplasmosis, la acanthamoeba, la toxocariasis, la cisticercosis, y la oncocercosis.

45 **[0200]** Ejemplos de enfermedades inflamatorias causadas, inducidas, iniciadas y/o incrementadas por los hongos son la histoplasmosis, la coccidioidomicosis, la candidiasis, la aspergilosis, la esporotricosis, la blastomicosis y la criptococosis.

Los síndromes enmascarados son, por ejemplo, la leucemia, el linfoma, la retinitis pigmentosa y la retinoblastoma.

50 **[0201]** Enfermedades que se sospecha son reguladas por el sistema inmunológico pueden ser seleccionadas de un grupo que comprenden a:

55 La espondilitis anquilosante, la enfermedad de Behcet, la enfermedad de Crohn, las reacciones a los medicamentos o la hipersensibilidad, la nefritis intersticial, la artritis reumatoide juvenil, la enfermedad de Kawasaki, la esclerosis múltiple, la artritis psoriásica, el síndrome de Reiter, la policondritis con relapsos, la sarcoidosis, el síndrome de Sjogren, el lupus eritematoso sistémico, la colitis ulcerativa, la vasculitis, el vitíligo, el síndrome de Vogt Koyanagi Harada.

60 Los síndromes confinados principalmente al ojo son, por ejemplo, la epitelopatía ligamentaria placóide multifocal aguda, la necrosis retinal aguda, la coroidopatía de perdigones, la ciclitis heteroatómica de Furch, la crisis glaucomatociclítica, la uveítis inducida por lentes, la coroiditis multifocal, la pars planitis, la coroiditis serpigínea, la oftalmia simpática y traumas.

65 **[0202]** Ejemplos de enfermedades inflamatorias de la laringe son la enfermedad de reflujo gastroesofágico (laringofaríngeo), la laringitis pediátrica, infecciones laríngeas agudas de adultos, enfermedades crónicas (granulomatosas), enfermedades alérgicas, inmunológicas e idiopáticas y condiciones inflamatorias misceláneas.

[0203] La laringitis pediátrica es conocida como una infección aguda (viral o bacteriana) tal como la laringotraqueítis

(crup), la supraglotitis (epiglottitis), la difteria y causas no infecciosas tales como, por ejemplo, el crup espasmódico y la laringitis traumática.

5 **[0204]** Infecciones laringeas agudas de adultos son, por ejemplo, la laringitis viral, la infección respiratoria superior común, la laringotraqueítis, el herpes simple, la laringitis bacteriana, la supraglotitis, los abscesos laringeos, y la gonorrea.

10 **[0205]** Enfermedades crónicas (granulomatosas) pueden ser seleccionadas de un grupo que comprende de enfermedades bacterianas, la tuberculosis, la lepra, el escleroma, la actinomicosis, la tuleramia, el muermo, las enfermedades de espiroquetas (la sífilis), las enfermedades micóticas (de hongos) la candidiasis, la blastomicosis, la histoplasmosis, la coccidiomicosis, la aspergilosis, enfermedades idiopáticas, la sarcoidosis, la granulomatosis de Wegener.

15 **[0206]** Enfermedades alérgicas, inmunológicas e idiopáticas son, por ejemplo, reacciones de hipersensibilidad, el angioedema, el síndrome de Stevens-Johnson, enfermedades inmunológicas e idiopáticas, infecciones de anfitriones inmunocomprometidos, la artritis reumatoide, el lupus eritematoso sistémico, el penfigoide cicatricial, la policondritis con relapsos, el síndrome de Sjogren, y amiloidosis.

20 **[0207]** Las condiciones inflamatorias misceláneas son, por ejemplo, infecciones parasitarias, la triquinosis, la leishmaniasis, la esquistosomiasis, la syngamus laryngeus, la laringitis por inhalación, lesiones agudas (térmicas), la contaminación y alergias por inhalación, carcinógenos, lesiones por radiación, laringitis por radiación, la radionecrosis, el abuso vocal, hemorragia de las cuerdas vocales, disfonías por tensión muscular, y úlceras por contacto y granulomas.

25 **Infartos**

[0208] Los compuestos inventivos de acuerdo a la fórmula general (I) así como sus sales farmacéuticamente aceptables son útiles para el tratamiento de infartos.

30 En otro aspecto de este invento, los compuestos de acuerdo a la fórmula general (I) así como sus sales farmacéuticamente aceptables son utilizadas como inhibidores para una quinasa proteínica, preferiblemente como un inhibidor para una quinasa proteínica celular.

35 **[0209]** En una sección preferida de este aspecto, dicha quinasa proteínica celular consiste de quinasas proteínicas que dependen de ciclinas (CDKs - Cyclin-dependent protein kinases) (las quinasas proteínicas que depende de ciclinas pueden ser seleccionadas de un grupo que consiste de: CDK1, CDK2, CDK3, CDK4, CDK5, CDK6, CDK7, CDK8, CDK9, CDK10, CDK11, CrkRS (Crk7, quinasa proteínica relacionada con el CDC2 7), CDKL1 (quinasa tipo I que depende de la ciclina); KKIALRE, CDKL2 (quinasa tipo II que depende de la ciclina), KKIAMRE, CDKL3 (quinasa tipo III que depende de la ciclina), NKIAMRE, CDKL4, similar a la quinasa tipo I que depende de la ciclina, CDC2L1 (ciclo 2 similar a 1 de división celular - cell division cycle 2-like 1), PITSLRE B, CDC2L1 (ciclo 2 similar a 1 de división celular - cell division cycle 2-like 1), PITSLRE A, CDC2L5 (ciclo 2 similar al 5 de división celular - cell division cycle 2-like 5), PCTK1 (quinasa proteínica PCTAIRE 1 - PCTAIRE protein kinase 1), PCTK2 (quinasa proteínica PCTAIRE 2 - PCTAIRE protein kinase 2), PCTK3 (quinasa proteínica PCTAIRE 3 - PCTAIRE protein kinase 3) o PFTK1 (quinasa proteínica PFTAIRE 1 - PFTAIRE protein kinase 1). En una sección preferida adicional, dicha quinasa proteínica que depende de la ciclina es CDK7. Por lo tanto, los compuestos de acuerdo a la fórmula general (I) así como sus sales farmacéuticamente aceptables son utilizadas como un inhibidor para CDK7.

50 Sorpresivamente se descubrió que los compuestos de acuerdo a la fórmula general (I) así como sus sales farmacéuticamente aceptables inhibían selectivamente a CDK7 en comparación con otras quinasas proteínicas y en comparación con otras quinasas proteínicas que dependen de la ciclina. Por lo tanto, los compuestos de acuerdo a la fórmula general (I) así como sus sales farmacéuticamente aceptables son utilizadas como inhibidores selectivos de CDK7.

55 Tal como se utiliza en este documento, un "inhibidor" de quinasas se refiere a cualquier compuesto capaz de regular-reducir, contrarrestar, suprimir o regular de otra forma el monto y/o la actividad de una quinasa. La inhibición de estas quinasas puede lograrse por medio de una variedad de mecanismos conocidos en la industria, incluyendo, pero sin limitarse a enlazarse directamente al polipéptido de la quinasa, desnaturalizar o desactivar de otra forma a la quinasa, o inhibir la expresión del gen (por ejemplo, con transcripciones al ARNm, interpretaciones al polipéptido naciente, y/o modificaciones de los polipéptidos finales a una proteína madura), que codifica a la quinasa. Generalmente, los inhibidores de quinasas podrían ser proteínas, polipéptidos, ácidos nucleicos, moléculas pequeñas u otras partículas químicas.

60 Tal como se utiliza en este documento, el término "inhibir" o "inhibición" se refiere a la capacidad de un compuesto para regular-reducir, contrarrestar, disminuir, suprimir, desactivar o inhibir por lo menos parcialmente la actividad de una enzima, o la expresión de una enzima o proteína y/o la replicación de un virus.

65

- 5 **[0210]** También se presenta en este documento un método para prevenir y/o tratar enfermedades infecciosas, incluyendo a enfermedades oportunistas, en un mamífero, especialmente en un humano, cuyo método comprende la administración al mamífero de un monto de por lo menos un compuesto de acuerdo a la fórmula general (I), efectivas para prevenir y/o tratar a dichas enfermedades infecciosas, incluyendo a enfermedades oportunistas. En una sección preferida de este método, las enfermedades infecciosas, incluyendo a enfermedades oportunistas, son enfermedades infecciosas inducidas por virus. Las enfermedades infecciosas inducidas viralmente, incluyendo a enfermedades oportunistas, son causadas por retrovirus, hepadnavirus, la flaviviridae, el virus del herpes, y/o adenovirus. En una sección preferida adicional de este método, los retrovirus son seleccionados de lentivirus u oncorretrovirus, donde el lentivirus es seleccionada de un grupo conformado de VIH-1, VIH-2, FIV, BIV, SIVs, SHIV, CAEV, VMV o EIAV, preferiblemente VIH-1 o VIH-2 y donde el oncorretrovirus es seleccionado de un grupo que consiste de: HTLV-I, HTLV-II o BLV. En una sección adicional preferida de este método, el hepadnavirus es seleccionado de HBV, GSHV o WHV, preferiblemente HBV, el virus del herpes es seleccionado grupo que consiste de: HSV I, HSV II, EBV, VZV, HCMV o HHV 8, preferiblemente HCMV y el flaviviridae es seleccionado de HCV, la fiebre del Nilo occidental o la fiebre amarilla.
- 10
- 15 **[0211]** También se presentan métodos para prevenir y/o tratar enfermedades infecciosas incluyendo a enfermedades oportunistas, enfermedades priónicas, enfermedades inmunológicas, enfermedades autoinmunes, enfermedades cardiovasculares, enfermedades de células proliferativas, inflamaciones, disfunciones eréctiles e infartos en un mamífero, especialmente en un humano, cuyos métodos comprende la administración al mamífero de un monto de por lo menos un compuesto de acuerdo a la fórmula general (I) y/o sus sales farmacéuticamente aceptables, efectivas para prevenir y / o matar a dichas enfermedades infecciosas incluyendo a enfermedades oportunistas, enfermedades priónicas, enfermedades inmunológicas, enfermedades autoinmunes, enfermedades cardiovasculares, enfermedades de células proliferativas, inflamaciones, disfunciones eréctiles e infartos.
- 20
- 25 En secciones preferidas adicionales, las enfermedades específicas cubiertas como enfermedades infecciosas que incluyen a enfermedades oportunistas, enfermedades priónicas, enfermedades inmunológicas, enfermedades autoinmunes, enfermedades cardiovasculares, enfermedades de células proliferativas, inflamaciones, disfunciones eréctiles e infartos son seleccionadas de los grupos presentados anteriormente.
- 30 Los compuestos listados explícitamente la tabla 1 son preferidos para ser utilizados dentro de los métodos o indicaciones aquí presentadas. Otro aspecto de este invento es que por lo menos un compuesto de acuerdo a la fórmula general (I) utilizado como un agente farmacéuticamente activo podría ser administrado en combinación con compuestos terapéuticos adicionales.
- 35 Para la indicación, compuestos para el VIH de acuerdo a la fórmula general (I) podrían ser administrados en combinación con medicamentos anti-retrovirales, seleccionados de las siguientes 5 clases:
1. Inhibidores nucleósidos de transcriptasas en reversa (NRTIs - nucleoside reverse transcriptase inhibitors),
 2. Inhibidores no nucleósidos de transcriptasas en reversa (NNRTIs - Non-nucleoside reverse transcriptase inhibitors),
 3. Inhibidores de proteasas (PIs - Protease inhibitors),
 4. Inhibidores de fusión o
 5. Estimuladores inmunológicos.
- 40
- 45 **[0212]** Por lo tanto, otro aspecto de este invento se refiere a las combinaciones de medicamentos que comprenden a por lo menos un compuesto del invento de acuerdo a la fórmula general (I) y/o sus sales farmacéuticamente aceptables juntas con por lo menos un medicamento anti-retroviral, especialmente por lo menos uno de los medicamentos ya mencionados.
- 50 **[0213]** Por lo tanto, los compuestos de este invento son utilizados para la fabricación de una formulación farmacéutica para la profilaxis y/o el tratamiento de enfermedades infecciosas, incluyendo enfermedades oportunistas, enfermedades inmunológicas, enfermedades autoinmunes, enfermedades cardiovasculares, enfermedades de células proliferativas, inflamaciones, disfunciones eréctiles e infartos. Las composiciones farmacéuticas o formulaciones farmacéuticas de acuerdo a este invento comprenden a por lo menos un compuesto de acuerdo a este invento en calidad de un ingrediente activo con por lo menos un portador, excipiente y/o diluyente farmacéuticamente aceptable (es decir, no tóxico). Las composiciones farmacéuticas de este invento pueden ser preparadas en un portador o diluyente sólido o líquido y un ayudante convencional hecho farmacéuticamente a un nivel de dosis adecuado en una forma conocida. Las preparaciones preferidas son adaptadas para aplicaciones orales. Estas formas de aplicación incluyen, por ejemplo, pastillas, tabletas, tabletas de láminas, tabletas recubiertas, cápsulas, polvos y depósitos.
- 55
- 60 **[0214]** Además, este invento incluye además a preparaciones farmacéuticas para aplicaciones parenterales, incluyendo aplicaciones dérmicas, intradérmicas, intragástricas, intracutáneas, intravasculares, intravenosas, intramusculares, intraperitoneales, intranasales, intravaginales, intrabucuales, percutáneas, rectales, subcutáneas, sublinguales, tópicas o transdérmicas, cuyas preparaciones en adición a vehículos y / o diluyentes comunes contienen por lo menos un compuesto de acuerdo a este invento y / o una de sus sales farmacéuticamente
- 65

aceptables como un ingrediente activo.

5 [0215] Las composiciones farmacéuticas de acuerdo a este invento que contienen a por lo menos un compuesto de
administración, es decir, para una administración oral en la forma de tabletas, cápsulas (ya sean llenadas en una
forma sólida, semisólida o con líquidos), polvos de constitución, geles, elixires, gránulos que pueden esparcirse,
10 jarabes, suspensiones, y similares, y de acuerdo a las prácticas farmacéuticas convencionales. Por ejemplo, para la
administración oral en forma de tabletas o cápsulas, el componente medicamento activo podría ser combinado con
cualquier portador farmacéuticamente aceptable no tóxico, preferiblemente en un portador inerte como la lactosa, el
almidón, la sacarosa, la celulosa, el estearato de magnesio, el fosfato de dicalcio, el sulfato de calcio, talco, manitol,
15 alcohol etílico (cápsulas llenas de líquido) y similares. Además, enlazadores, lubricantes, agentes desintegradores y
agentes colorantes adecuados podrían ser incorporados además en la tableta o cápsula. Polvos y tabletas podrían
contener a desde alrededor del 5 a alrededor del 95% masa de los derivados de pirazolo[1,5-a][1,3,5]triazina de
acuerdo a la fórmula general (I) o a sus compuestos análogos o la sal farmacéuticamente activa respectiva en
calidad de un ingrediente activo.

20 [0216] Enlazadores adecuados incluyen a almidones, gelatinas, azúcares naturales, endulzantes de maíz, gomas
naturales y sintéticas tales como la acacia, el alginato de sodio, la carboximetilcelulosa, el glicol de polietileno y
ceras. Entre los lubricantes adecuados podrían mencionarse al ácido bórico, al benzoato de sodio, al acetato de
sodio, al cloruro de sodio, y a similares. Desintegradores adecuados incluyen a almidones, metilcelulosa, la goma de
guar, y similares. Agentes endulzantes y saborizantes, así como conservadores podrían ser incluidos, en los casos
25 en los que esto sea apropiado. Los desintegradores, diluyentes, lubricantes, enlazadores, etcétera son cubiertos en
más detalle en secciones posteriores de este documento.

30 [0217] Además, las composiciones farmacéuticas de este invento podrían ser formuladas en una forma de liberación
sostenida para suministrar una tasa de liberación controlada de cualquiera de los componentes o ingredientes
activos en forma individual o conjunta para optimizar el efecto o los efectos terapéuticos, por ejemplo, actividad
antihistamínica y similares. Las formas de dosis adecuadas para una liberación sostenida incluyen a tabletas que
35 tienen capas de tasas variantes de desintegración o matrices poliméricas de liberación controlada impregnadas con
los componentes activos y fabricadas en forma de tabletas o cápsulas que contengan a aquellas matrices
poliméricas porosas impregnadas o encapsuladas.

40 [0218] Las preparaciones de forma líquida incluyen a soluciones, suspensiones y emulsiones. En forma de ejemplo,
se podría mencionar a soluciones de agua o de glicol de agua/propileno para inyecciones parenterales o la adición
de endulzantes y opacificantes para soluciones, suspensiones y emulsiones orales. Las preparaciones de forma
líquida también podrían incluir a soluciones para su administración intranasal.

45 [0219] Preparaciones aerosoles adecuadas para su inhalación podrían incluir a soluciones y sólidos en forma de
polvos, que podrían estar presentes en combinación con un portador farmacéuticamente aceptable tal como un gas
comprimido inerte, por ejemplo, nitrógeno.

50 [0220] Para preparar supositorios, una cera con un bajo derretimiento, tal como una mezcla de glicéridos ácidos
grasos similares a la manteca de cacao es derretida primero, y los ingredientes activos son dispersados entonces
en una forma homogénea en esa mezcla, por ejemplo, por medio de agitación. La mezcla homogénea fundida es
vertida entonces en moldes de tamaños convenientes, se les permite enfriarse, y por lo tanto solidificarse.

55 [0221] También se incluyen a preparaciones en formas sólidas, que tiene la intención de ser convertidas, un poquito
después o antes de su uso, a preparaciones de forma líquida para su administración ya sea oral o parenteral.
Aquellas formas líquidas incluyen a soluciones, suspensiones y emulsiones.

[0222] Los compuestos de acuerdo a este invento también podrían ser entregados transdérmicamente. Las
composiciones transdérmicas podrían tener la forma de una crema, de una loción, de un aerosol y / o de una
emulsión y podrían estar incluidas en un parche transdérmico de tipo matriz o reservorio tal como es conocido en la
60 industria para este propósito.

[0223] El término cápsula tal como se menciona en este documento se refiere a un tipo de diseño específico de
contenedor o enclaustramiento, por ejemplo, de metilcelulosa, alcoholes de polivinilo, o gelatinas o almidones
desnaturalizados para sostener o contener a composiciones que contienen al ingrediente o a los ingredientes
65 activos. Cápsulas con recubrimientos duros son hechas comúnmente de una mezcla de gelatinas con una fuerza de
gel relativamente alta a partir de huesos o piel de cerdo. La cápsula en sí podría contener pequeños montos de
colorantes, de agentes de opacidad, plastificantes y/o conservantes.

[0224] En las tabletas una dosis sólida comprimida o moldeada se entiende que contiene a los ingredientes activos
con diluyentes adecuados. La tableta podría ser preparada por medio de la compresión de mezclas o granulaciones
obtenidas por granulaciones húmedas, granulaciones secas, o por compactaciones bien conocidas para una

persona con un conocimiento normal en la industria.

[0225] Los geles orales se refieren a los ingredientes activos dispersados o solubilizados en una matriz hidrofílica semisólida.

[0226] Polvos para la constitución se refieren a mezclas de polvos que contienen a los ingredientes activos y a diluyentes adecuados que pueden ser suspendidos, por ejemplo, en agua o en un jugo.

[0227] Diluyentes adecuados son sustancias que usualmente componen a la porción importante de la forma de la composición o de la dosis. Diluyentes adecuados incluyen a azúcares tales como la lactosa, la sacarosa, el manitol y el sorbitol, almidones derivados del trigo, del maíz, del arroz y de la papa, y celulosas tales como la celulosa microcristalina. El monto de diluyente en la composición puede variar desde alrededor de 5 a alrededor del 95% masa de la composición total, preferiblemente desde alrededor del 25 a alrededor del 75% masa, y más preferiblemente desde alrededor del 30 a alrededor del 60% masa.

[0228] El término desintegradores se refiere a materiales agregados a la composición para apoyar la descomposición (desintegración) y liberación de los ingredientes farmacéuticamente activos del medicamento. Desintegrantes adecuados incluyen a almidones, almidones modificados "solubles en agua fría" tales como el almidón de carboximetilo de sodio, gomas naturales y sintéticas tales como el garrofín, la karaya, el tragacanto y la agarosa, derivados de celulosa tales como la metilcelulosa y la carboximetilcelulosa de sodio, celulosas microcristalinas, y celulosas microcristalinas reticuladas tales como la croscaramelosa de sodio, alginatos tales como el ácido algínico y el alginato de sodio, arcillas tales como bentonitas, y mezclas efervescentes. El monto de desintegradores en la composición podría variar desde alrededor de 2 a alrededor del 20% masa en la composición, más preferiblemente desde alrededor del 5 a alrededor del 10% masa.

[0229] Enlazadores son sustancias que enlazan o que "pegan" a las partículas de polvo entre sí y las hacen cohesivas al formar gránulos, sirviendo, de esa forma, como el "adhesivo" en la formulación. Los enlazadores agregan fuerzas cohesivas que ya están disponibles en el agente diluyente o aglutinante. Enlazadores adecuados incluyen a azúcares tales como la sacarosa, almidones derivados del trigo, del maíz, del arroz y de la papa, gomas naturales tales como la acacia, la gelatina y el tragacanto, derivados de la macroalga tales como el ácido algínico, el alginato de sodio y el alginato de calcio de amonio, materiales de celulosa tales como la metilcelulosa, la carboximetilcelulosa de sodio y la hidroxipropilmetilcelulosa, la polivinilpirrolidona, y compuestos inorgánicos tales como el silicato de aluminio de magnesio. El monto de enlazadores en la composición podría variar desde alrededor de 2 a alrededor del 20% masa de la composición, preferiblemente desde alrededor del 3 a alrededor del 10% masa, y más preferiblemente desde alrededor del 3 a alrededor del 6% masa.

[0230] Lubricantes se refieren a una clase de sustancias que son agregadas a la forma de dosis para permitir a los gránulos de la tableta, etcétera, después de haber sido comprimidos, liberarse del molde o del troquel al reducir la fricción o por desgaste. Lubricantes adecuados incluyen a estearatos metálicos tales como el estearato de magnesio, el estearato de calcio, o el estearato de potasio, el ácido esteárico, ceras con un alto punto de derretimiento, y otros lubricantes solubles en agua tales como el cloruro de sodio, el benzoato de sodio, el acetato de sodio, el oleato de sodio, glicoles de polietileno, y la D,L-leucina. Los lubricantes son agregados usualmente en el último paso antes de la compresión, puesto que deben estar presentes en la superficie de los gránulos. El monto de lubricante en la composición podría variar desde alrededor de 0.2 a alrededor del 5% masa de la composición, preferiblemente desde alrededor de 0.5 a alrededor del 2% masa, y más preferiblemente desde alrededor del 0.3 a alrededor del 1.5 por ciento masa de la composición.

[0231] Diluyentes son materiales que previenen el endurecimiento de los componentes de la composición farmacéutica y mejoran el flujo de características de los gránulos para que el flujo sea suave y uniforme. Diluyentes adecuados incluyen al dióxido de sílice y al talco. El monto de diluyentes en la composición podría variar desde alrededor de 0.1 a alrededor del 5% masa de la composición final, preferiblemente desde alrededor del 0.5 a alrededor del 2% masa.

[0232] Los agentes colorantes son excipientes que suministran coloración a la composición o a la forma de dosis. Aquellos excipientes pueden incluir a colorantes de tipos adecuados para comidas adsorbidos en adsorbentes adecuados tales como la arcilla u óxido de aluminio. El monto de agentes colorantes podría variar desde alrededor de 0.1 a alrededor del 5% masa de la composición, preferiblemente desde alrededor del 0.1 a alrededor del 1% masa.

Ejemplos

Preparación de los compuestos:

Las abreviaciones utilizadas en esta descripción tienen los siguientes significados:

[0233] CDCl₃ (cloroformo deuterado); cHex (ciclohexano); DCM (diclorometano); DIPEA (N-etil-N,N-

diisopropilamina); DMF (dimetilformamida); DMSO (sulfóxido de dimetilo); eq (equivalente); ES (electro aerosol - electrospray); EtOAc (acetato etílico); EtOH (etanol); mCPBA (ácido 3-clorobenzoperoxóico); MeOH (metanol); MeCN (acetonitrilo); MS (espectrometría de masa - mass spectrometry); NMR (resonancia magnética nuclear - nuclear magnetic resonance); Pd(dppf)Cl₂ (complejo de paladio de ([1,1'-bis(difenilfosfino)ferroceno]dicloro (II) con diclorometano); iPrOH (iso-propanol); RT (temperatura del cuarto - room temperature); sat. aq. (Acuoso saturado - saturated aqueous); SiO₂ (gel de sílice); TFA (ácido trifluoroacético); THF (tetrahidrofurano), KHMDS (hexametildisilazida de potasio - potassium hexamethyldisilazide), señal FRET (transferencia de energía de resonancia fluorescente - fluorescence resonance energy transfer), sustrato MBP (proteína básica de la mielina - myelin basic protein), ATP (trifosfato de adenosina - adenosine triphosphate), HEPES (ácido 4-(2-hidroxetil)-1-piperazinaetanosulfónico), EGTA (ácido tetraacético de glicol de etileno - ethylene glycol tetraacetic acid), EDTA (ácido etilendiaminatetraacético), (DTT (ditiotreitol), CycH (ciclina-H), CycA (ciclina-A), MAT1 (gen de tipo de emparejamiento 1 - mating type gene 1), PYBOP (hexafluorofosfato de benzotriazol-1-il-oxitripirrolidinofosfonio - benzotriazole-1-yl-oxytripyrrolidinophosphonium hexafluorophosphate), NMP (N-metil-2-pirrolidona), Pd-PEPPSI-IPent(dicloro[1,3-bis(2,6-di-3-pentilfenil)imidazol-2-ilideno](3-cloropiridil)paladio(II)).

Ejemplos de preparación

Intermedio (II): 8-isopropil-2-tioxo-2,3-dihidropirazolo[1,5-a][1,3,5]triazina-4(1H)-ona [0234]



[0235] A una solución enfriada de 4-isopropil-1 H-pirazol-5-amina (2.5 g, 20 mmol) en 20 ml de DCM se agregó en forma de gotas a isotiocianato de etoxicarbonilo (2.6 g, 20 mmol) disuelta en 10 ml de DCM. La suspensión resultante fue diluida aún más con 30 ml de DCM y agitada durante 2 horas. El producto fue recolectado, lavado con DCM y secado. 2.0 gramos (7.8 milimoles) de este material crudo junto con 3.2 gramos (23.4 milimoles) fueron expuestos a refluxos en 15 ml de MeCN durante 2 horas. Después de una neutralización cuidadosa con ácido acético, el solvente fue removido al vacío. El sólido remanente fue suspendido en agua. El producto fue recolectado, lavado con agua y secado para generar al compuesto (II) del título en forma de un polvo incoloro.

¹H-NMR (400MHz, d₆-DMSO, 300K) δ 1.14 (d, J = 6.8 Hz, 6H), 3.12 (h, J = 6.8 Hz, 1H), 7.88 (s, 1H), 12.60 (s, amplio, 1H), 13.34 (s, amplio, 1H); MS (ES) C₈H₁₀N₄O₂ requiere 210.06, encontrado 211.3 (M+H)⁺.

Intermedio (III): 8-isopropil-2-(metiltio)pirazolo[1,5-a][1,3,5]triazina-4(3H)-ona

[0236]



[0237] 4.0 gramos (19.1 mmol) de material de inicio (II) fueron disueltos en 20 ml de etanol y 19.1 mililitros de 2 M de NaOH. La solución fue enfriada en un baño de hielo y se agregó MeI (0.67 g, 4.76 mmol) en forma de gotas durante 20 minutos. Después de agitarse durante la noche la solución fue acidificada con 6 M de HCl y el solvente fue removido bajo presión reducida. El sólido remanente fue suspendido en agua. El producto fue recolectado, lavado con agua y secado para generar al compuesto (III) del título en forma de un polvo incoloro.

¹H-NMR (400MHz, d₆-DMSO, 300K) δ 1.27 (d, J = 7.0 Hz, 6H), 2.55 (s, 3H), 3.02 (h, J = 7.0 Hz, 1H), 7.92 (s, 1H), 12.73(s, amplio, 1H); MS (ES) C₉H₁₂N₄O₂ requiere 224.07, encontrado 225.1 (M+H)⁺.

Intermedio (IV): 4-cloro-8-isopropil-2-(metiltio)pirazolo[1,5-a][1,3,5]-triazina

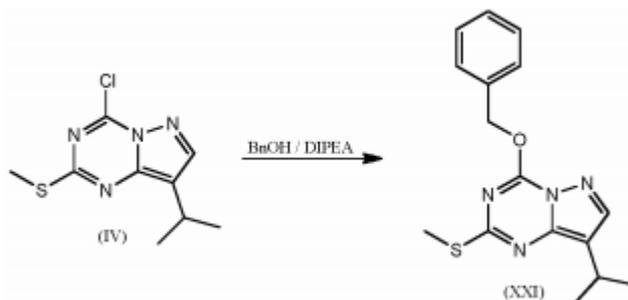
[0238]



[0239] 25.0 gramos (0.111 milimoles) del intermedio (III) y 53 ml (0.334 moles) de N,N-dietilanolilina en 300 ml de POCl_3 fueron agitados a 90 °C durante 3 horas. Los volátiles fueron removidos bajo presión reducida y el aceite remanente fue utilizado sin ninguna purificación adicional.
MS (ES) $\text{C}_9\text{H}_{11}\text{ClN}_4\text{S}$ requiere 242.04, encontrado 243.0 ($\text{M}+\text{H}$)⁺.

Intermedio (XXI): 4-(benziloxi)-8-isopropil-2-(metiltio)pirazolo[1,5-a][1,3,5]triazina

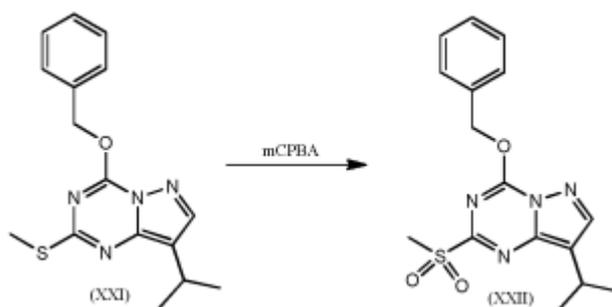
[0240]



[0241] A una solución del intermedio (IV) (crudo, preparado a partir de 15 g del intermedio (III)) en 10.5 mililitros (0.101 moles) de alcohol bencílico y 20 ml de MeCN se agregaron 46.7 mililitros de DIPEA (0.268 mmol) y la mezcla de la reacción fue agitada durante la noche. 7.0 mililitros adicionales del alcohol y 23.4 mililitros de DIPEA fueron agregados en la medida en la que reacción no fue completada. La mezcla de la reacción fue agitada durante 4 horas adicionales, diluida con acetato etílico y lavada con 2 M de NaOH. La fase acuosa fue extraída 2 veces con acetato etílico. Las bases orgánicas combinadas fueron lavadas con salmuera, secadas sobre MgSO_4 , filtradas y evaporadas. El producto fue purificado por medio de cromatografía de columnas utilizando 330 g de gel sílice y un gradiente de acetato de ciclohexano/acetato etílico para generar al producto deseado en forma de un aceite rojizo.
¹H-NMR (400MHz, d_6 -DMSO, 300K) δ 1.25 (d, J = 6.92 Hz, 6H), 2.52 (s, 3H), 3.05 (h, J = 6.92 Hz, 1 H), 5.63 (s, 2H), 7.37 - 7.42 (m, 3H), 7.50 - 7.53 (m, 2H), 8.01 (s, 1 H); MS (ES) $\text{C}_{16}\text{H}_{18}\text{N}_4\text{OS}$ requiere 314.12, encontrado 314.9 ($\text{M}+\text{H}$)⁺.

Intermedio (XXII): 4-(benziloxi)-8-isopropil-2-(metilsulfonil)pirazolo[1,5-a][1,3,5]triazina

[0242]



[0243] 8.9 gramos (28.3 milimoles) de tioéter (XXI) fueron disueltos en 200 ml de DCM y se agregaron 8.9 gramos de mCPBA (51 mmol). Después de una hora, 4.5 gramos de mCPBA fueron agregados. La mezcla de la reacción fue agitada durante otra hora, diluida con acetato etílico y lavada con 2 M de NaOH. La fase acuosa fue extraída 2 veces con acetato etílico. Las bases orgánicas combinadas fueron lavadas con salmuera, secada sobre MgSO_4 , filtradas y evaporadas. El producto fue purificado por medio de cromatografía de columna utilizando 330 g de gel

sílice y un gradiente de acetato de ciclohexano/acetato etílico para generar al producto deseado en forma de un aceite rojizo.

¹H-NMR (400MHz, d₆-DMSO, 300K) δ 1.29 (d, J = 6.92 Hz, 6H), 3.18 (h, J = 6.92 Hz, 1 H), 3.41 (s, 3H), 5.79 (s, 2H), 7.41 - 7.46 (m, 3H), 7.57 - 7.59 (m, 2H), 8.35 (s, 1 H); MS (ES) C₁₆H₁₈N₄O₃S requiere 346.11, encontrado 347.3 (M+H)⁺.

Método A: Sustitución aromática nucleofílica de cloruro (IV) con aminas A¹-NH₂

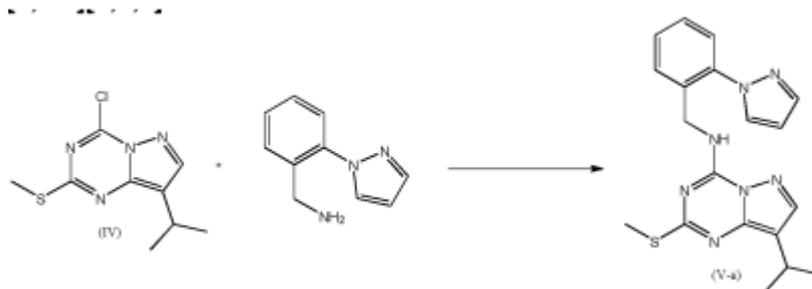
Intermedio (V-a): N-(2-(1H-pirazol-1-il)benzil)-8-isopropil-2-(metiltio)-pirazolo[1,5-a][1,3,5]triazina-4-amina

[0244]

15

20

25



[0245] Una solución de 13.4 gramos (60 mmol) del intermedio (III) en 47 ml (520 mmol) de POCl₃ y 27.1 ml (179 mmol) de PhNEt₂ fue agitada a 90 °C durante 1.5 horas. Los volátiles fueron removidos bajo presión reducida y calefacción. El aceite remanente (intermedio crudo (IV)) fue agregado a una solución de 25 g (120 mmol) de (2-(1H-pirazol-1-il)fenil)metanamina y 52 ml de DIPEA en acetonitrilo y agitada a 50 °C durante la noche. La solución fue concentrada, diluida con acetato etílico y lavada con 2 N de NaOH y salmuera. La fase orgánica fue secada sobre MgSO₄, filtrada y evaporada. El producto crudo fue purificado por medio de cromatografía de columnas (sílice, elución con acetato de ciclohexano/acetato etílico).

¹H-NMR (400MHz, d₆-DMSO, 300K) δ 1.27 (d, J = 7.2 Hz, 6H), 2.40 (s, 3H), 3.04 (h, J = 7.2 Hz, 1 H), 4.66 (d, J = 4.8 Hz, 2H), 6.56 (m, 1 H), 7.37-7.46 (m, 4H), 7.81 (m, 1 H), 7.96 (s, 1 H), 8.18 (m, 1 H), 9.09 (amplio, 1 H); MS (ES) C₁₉H₂₁N₇S requiere 379.48, encontrado 379.9 (M+H)⁺.

40

Intermedios (V-b) - (V-ae)

[0246] Los compuestos del título (V-b) - (V-ae) fueron preparados similarmente al método A comúnmente en una escala de 1 mmol.

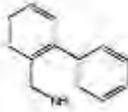
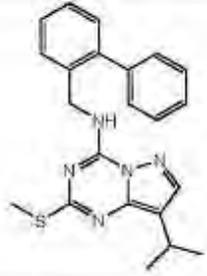
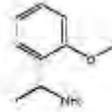
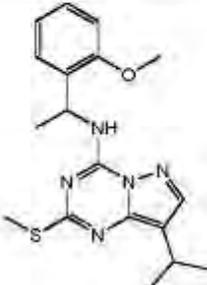
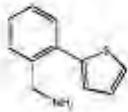
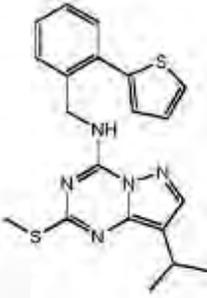
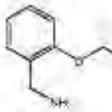
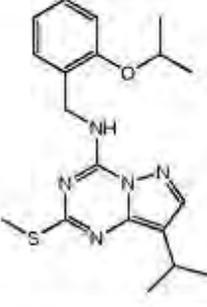
45

50

55

60

65

| Intermedio | A ¹ -NH ₂ | Fórmula | Masa exacta | MS(ES) [M+H] ⁺ | estructura |
|------------|---|---|-------------|---------------------------|---|
| (V-b) |  | C ₂₂ H ₂₃ N ₅ S | 389.17 | 390.3 |  |
| (V-c) |  | C ₁₈ H ₂₃ N ₅ O ₂ S | 357.16 | 358.3 |  |
| (V-d) |  | C ₂₀ H ₂₁ N ₅ S ₂ | 395.12 | 396.1 |  |
| (V-e) |  | C ₁₉ H ₂₅ N ₅ O ₂ S | 371.18 | 372.3 |  |

Continua

| Intermedio | Al-NH ₂ | Fórmula | Masa exacta | MS(ES) [M+H] ⁺ | Estructura |
|------------|--------------------|--|-------------|---------------------------|------------|
| (V-f) | | C ₁₉ H ₂₁ N ₇ S | 379.16 | 380.3 | |
| (V-g) | | C ₁₈ H ₂₀ N ₈ S | 360.15 | 360.9 | |
| (V-h) | | C ₂₀ H ₂₃ N ₇ S | 393.17 | 394.2 | |
| (V-i) | | C ₁₇ H ₂₀ ClN ₅ S | 361.11 | 362.2 | |
| (V-j) | | C ₁₈ H ₂₁ N ₉ S | 395.16 | 396.4 | |

Continua

5

10

15

20

25

30

35

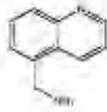
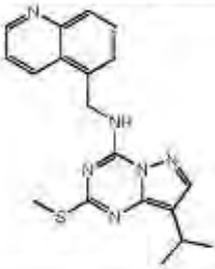
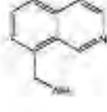
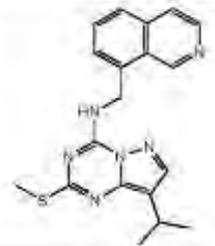
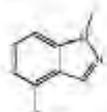
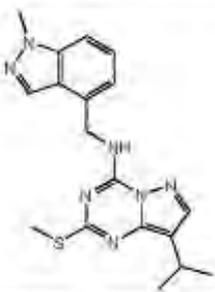
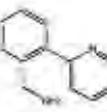
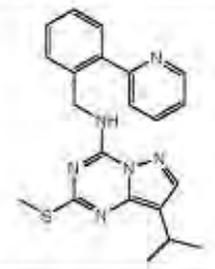
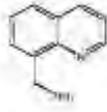
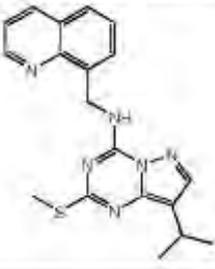
40

45

50

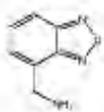
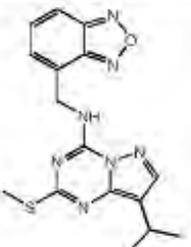
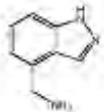
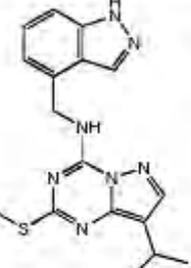
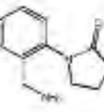
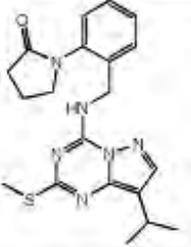
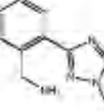
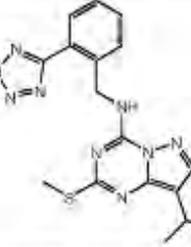
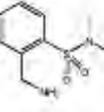
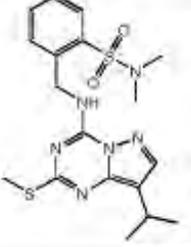
55

60

| Intermedio | A ¹ -NH ₂ | Fórmula | Masa exacta | MS(ES) [M+H] ⁺ | estructura |
|------------|---|--|-------------|---------------------------|---|
| (V-k) |  | C ₁₉ H ₂₀ N ₆ S | 364.15 | 364.9 |  |
| (V-l) |  | C ₁₉ H ₂₀ N ₆ S | 364.15 | 364.9 |  |
| (V-m) |  | C ₁₈ H ₂₁ N ₇ S | 367.16 | 368.0 |  |
| (V-n) |  | C ₂₁ H ₂₂ N ₆ S | 390.16 | 391.1 |  |
| (V-o) |  | C ₁₉ H ₂₀ N ₆ S | 364.15 | 365.0 |  |

65

continua

| Intermedio | A ¹ -NH ₂ | Fórmula | Masa exacta | MS(ES) [M+H] ⁺ | estructura |
|------------|---|---------------|-------------|---------------------------|---|
| (V-p) |  | C16H17N7OS | 355.12 | 356.2 |  |
| (V-q) |  | C17H19N7S | 353.14 | 354.2 |  |
| [V-r] |  | C20H24N6OS | 396.17 | 397.0 |  |
| (V-s) |  | C20H23N7S | 393.17 | 395.0 |  |
| (V-t) |  | C18H24N6O2 S2 | 420.14 | 421.1 |  |

5

10

15

20

25

30

35

40

45

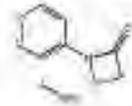
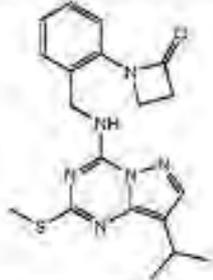
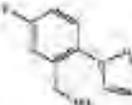
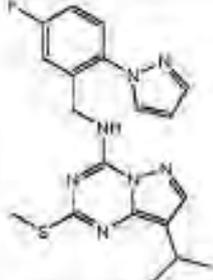
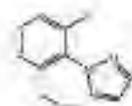
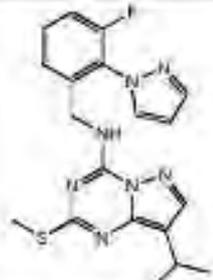
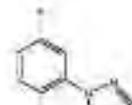
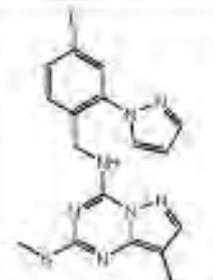
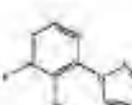
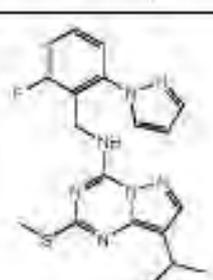
50

55

60

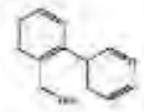
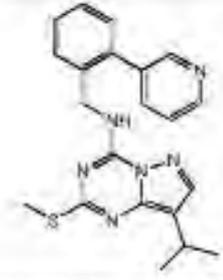
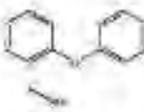
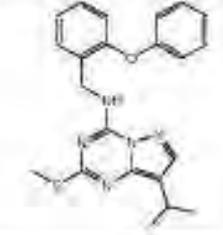
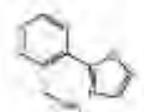
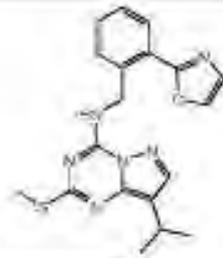
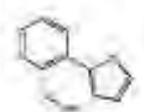
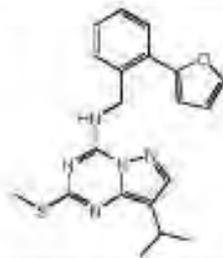
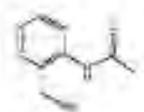
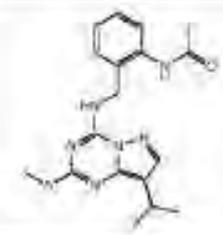
65

Continue

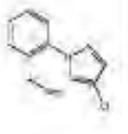
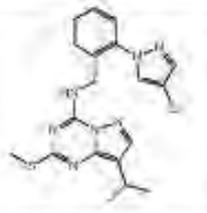
| Intermedio | A1-NH ₂ | Fórmula | Masa exacta | MS(ES) [M+H] ⁺ | Estructura |
|------------|---|---|-------------|---------------------------|---|
| (V-u) |  | C ₁₉ H ₂₂ N ₂ O ₂ S | 382.16 | 383.2 |  |
| (V-v) |  | C ₁₉ H ₂₀ FN ₂ S | 397.15 | 398.3 |  |
| (V-w) |  | C ₁₉ H ₂₀ FN ₂ S | 397.15 | 398.3 |  |
| (V-x) |  | C ₁₉ H ₂₀ FN ₂ S | 397.15 | 398.2 |  |
| (V-y) |  | C ₁₉ H ₂₀ FN ₂ S | 397.15 | 398.1 |  |

65

Continúa

| Intermedio | A ¹ -NH ₂ | Fórmula | masa exacta | MS(ES) [M+H] ⁺ | Estructura |
|------------|---|---|-------------|---------------------------|---|
| (V-z) |  | C ₂₁ H ₂₂ N ₆ S | 390.16 | 391.2 |  |
| (V-aa) |  | C ₂₂ H ₂₃ N ₅ O ₂ S | 405.16 | 406.0 |  |
| (V-ab) |  | C ₁₉ H ₂₀ N ₆ O ₂ S | 380.14 | 380.8 |  |
| (V-ac) |  | C ₂₀ H ₂₁ N ₅ O ₂ S | 379.15 | 379.9 |  |
| (V-ad) |  | C ₁₈ H ₂₂ N ₆ O ₂ S | 370.16 | 371.1 |  |

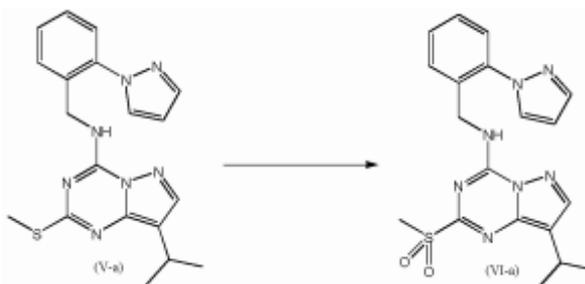
Continúa

| Intermedio | A ¹ -NH ₂ | Fórmula | Masa exacta | MS(ES) [M+H] ⁺ | Estructura |
|------------|---|--|-------------|---------------------------|---|
| (V-ae) |  | C ₁₉ H ₂₀ ClN ₇ S | 413.12 | 414.2 |  |

Método B: Oxidación de tioéteres (V)

Intermedio (VI-a): pirazolo[1,5-a][1,3,5]triazina-4-amina de N-(2-(1H-pirazol-1-il)benzil)-8-isopropil-2-(metilsulfonilo)

[0247]



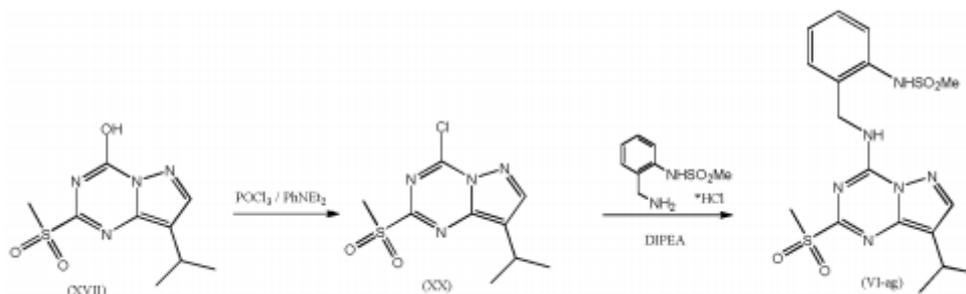
[0248] El tioéter (V-a) (17.4 gramos; 45.9 milimoles) fue disuelto en 300 ml de DCM y se agregaron 23.9 gramos (138 mmol) de mCPBA en porciones pequeñas para mantener a la temperatura por debajo de los 30 °C. Después de 4 horas, la mezcla de la reacción fue lavada con 2 N de NaOH y salmuera, secada (MgSO₄) y evaporada hasta secarse. El producto crudo fue expuesto a cromatografía de sílice utilizando acetato etílico y ciclohexano.

¹H-NMR (400MHz, d₆-DMSO, 300K) δ 1.30 (d, J = 7.2 Hz, 6H), 3.15 (h, J = 7.2 Hz, 1 H), 3.24 (s, 3H), 4.75 (s, 2H), 6.55(m, 1 H), 7.41-7.56 (m, 4H), 7.80 (m, 1 H), 8.21 (m, 1 H), 8.28 (s, amplio, 1 H), 9.73 (amplio, 1 H); MS (ES) C₁₉H₂₁N₇O₂S requiere 411.2, encontrado 412.3 (M+H)⁺.

Método H: Sustitución de cloruro (XX) con aminas A¹-NH₂

Intermedio (VI-ag): N-(2-(((8-isopropil-2-(metilsulfonil)pirazolo[1,5-a][1,3,5]triazina-4-il)amino)metil)fenil)metanosulfonamida

[0249]



[0250] 1.2 g (4.69 milimoles) del intermedio (XVII) fueron agitados en 12.8 mililitros (141 mmol) de POCl₃ y 2.1 ml

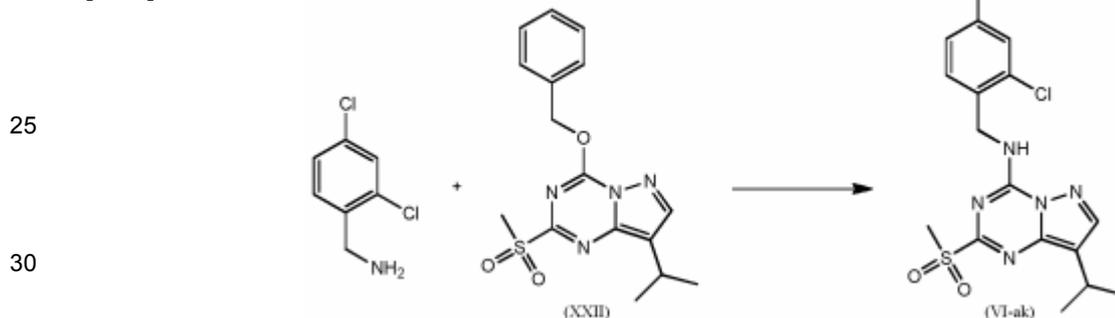
(14.1 mmol) de N,N-dietilanilina a 100 °C durante 1.5 horas. Los volátiles fueron removidos bajo presión reducida. El aceite remanente fue disuelto en acetonitrilo y evaporado 3 veces. El cloruro crudo (XX) fue diluido a 9 ml con acetonitrilo y utilizado en porciones de 1.5 ml (0.782 mmol). Una porción de esta solución almacenada fue agregada a 233 mg (0.938 milimoles) de hidrocloreto de N-(2-(aminometil)fenil)metanosulfonamida y 409 µl (2.35 milimoles) de DIPEA en 2 ml de acetonitrilo. La mezcla de la reacción fue agitada a la temperatura del cuarto durante la noche, diluida con acetato etílico y lavada con una solución acuosa saturada de NaHCO₃. La fase orgánica fue secada sobre MgSO₄ y concentrada al vacío. El compuesto del título (VI-ag) fue obtenido después de cromatografía en sílice utilizando a un gradiente de acetato etílico y de ciclohexano.

¹H-NMR (400MHz, d₆-DMSO, 300K) δ 1.31 (d, J = 6.9 Hz, 6H), 3.06 (s, 3H), 3.15 (h, J = 6.9 Hz, 1 H), 3.28 (s, 3H), 4.89(d, J = 6.2 Hz, 2H), 7.21-7.45 (m, 4H), 8.29 (s, 1 H), 9.3 (s, 1 H), 9.73 (t, J = 6.2 Hz, 1 H); MS (ES) C₁₇H₂₂N₆O₄S₂ requiere 438.11, encontrado 439.4 (M+H)⁺.

15 Método I: Sustitución de éter (XXII) con aminas A¹-NH₂

intermedio (VI-ak): N-(2-(((8-isopropil-2-(metilsulfonyl)pirazolo[1,5-a][1,3,5]triazina-4-il)amino)metil)fenil)metanosulfonamida

20 [0251]



[0252] 30.0 miligramos (0.087 milimoles) del intermedio (XXII) y 15.3 miligramos (0.087 milimoles) de (2,4-diclorofenil)metanoamina fueron calentados en 0.5 mililitros de NMP a 120 °C durante 40 minutos. Se agregó acetato etílico y la mezcla fue lavada con 2 M de solución de NaOH acuosa y salmuera. La fase orgánica fue secada sobre MgSO₄ y concentrada bajo presión reducida. El compuesto del título (VI-ak) fue obtenida después de cromatografía en 12 g de gel sílice utilizando a un gradiente de acetato etílico y ciclohexano. MS (ES) C₁₆H₁₇C₁₂N₅O₂S requiere 413.05, encontrado 414.2 (M+H)⁺.

45 Intermedios (VI-b - VI-bs)

[0253] Los compuestos del título (VI-b) - (VI-af) fueron preparados a partir de los tioéteres relacionados en una manera similar al método B en aproximadamente una escala de 0.1-1 milimoles. Los compuestos (VI-ag)-(VI-aj) fueron sintetizados en forma similar al método H. Los compuestos (VI-al)-(VI-bs) fueron sintetizados en forma similar al método I (si A¹NH₂ fueron utilizados como hidrocloreto, se agregó DIEPA).

55

60

65

5

10

15

20

25

30

35

40

45

50

55

60

65

| Intermedio | Fórmula | Masa Exacta | MS(ES) [M+H] ⁺ | desde el Intermedio | Estructura |
|------------|--|-------------|---------------------------|---------------------|------------|
| (VI-b) | C ₂₂ H ₂₃ N ₅ O ₂ S | 421.16 | 422.3 | (V-b) | |
| (VI-c) | C ₁₈ H ₂₃ N ₅ O ₃ S | 398.15 | 399.3 | (V-c) | |
| (VI-d) | C ₂₀ H ₂₁ N ₅ O ₂ S ₂ | 427.11 | 428.2 | (V-d) | |
| (VI-e) | C ₁₉ H ₂₅ N ₅ O ₃ S | 403.17 | 404.3 | (V-e) | |
| (VI-f) | C ₁₉ H ₂₁ N ₇ O ₂ S | 411.15 | 412.3 | (V-f) | |

Continua

5

10

15

20

25

30

35

40

45

50

55

60

65

| Intermedio | Fórmula | Mass exacta | MS(ES) [M+H] ⁺ | Desde el intermedio | strEstructura |
|------------|---|-------------|---------------------------|---------------------|---------------|
| (VI-g) | C ₁₈ H ₂₀ N ₈ O ₂ S | 412.14 | 413.1 | (V-g) | |
| (VI-h) | C ₂₀ H ₂₃ N ₇ O ₂ S | 425.16 | 426.3 | (V-h) | |
| (VI-i) | C ₁₇ H ₂₀ ClN ₅ O ₂ S | 393.10 | 394.2 | (V-i) | |
| (VI-j) | C ₁₈ H ₂₁ N ₉ O ₂ S | 427.15 | 428.3 | (V-j) | |
| (VI-k) | C ₁₉ H ₂₀ N ₆ O ₃ S | 412.13 | 413.3 | (V-k) | |

Continua

5

10

15

20

25

30

35

40

45

50

55

60

65

| intermedio | Fórmula | Masa exacta | MS(ES) [M+H] ⁺ | Desde el intermedio | Estructura |
|------------|---|-------------|---------------------------|---------------------|------------|
| (VI-l) | C ₁₉ H ₂₀ N ₆ O ₂ S | 396.14 | 397.2 | (V-l) | |
| (VI-m) | C ₁₉ H ₂₀ N ₆ O ₃ S | 412.13 | 413.2 | (V-l) | |
| (VI-n) | C ₁₉ H ₂₀ N ₆ O ₃ S | 399.15 | 400.3 | (V-m) | |
| (VI-o) | C ₁₈ H ₂₁ N ₇ O ₂ S | 422.15 | 423.0 | (V-l) | |
| (VI-p) | C ₂₁ H ₂₂ N ₆ O ₂ S | 396.14 | 397.1 | (V-q) | |

Continua

5

10

15

20

25

30

35

40

45

50

55

60

65

| Intermedio | Fórmula | Massa exacta | MS(ES) [M+H] ⁺ | Desde el intermedio | Estructura |
|------------|---|--------------|---------------------------|---------------------|------------|
| (VI-q) | C ₁₉ H ₂₀ N ₆ O ₂ S | 367.11 | 368.3 | (V-p) | |
| (VI-r) | C ₁₈ H ₁₇ N ₇ O ₃ S | 385.13 | 386.2 | (V-q) | |
| (VI-s) | C ₂₀ H ₂₄ N ₆ O ₃ S | 428.16 | 429.3 | (V-r) | |
| (VI-t) | C ₁₈ H ₂₁ N ₉ O ₂ S | 427.15 | 428.3 | (V-s) | |
| (VI-u) | C ₁₉ H ₂₄ N ₈ O ₄ S | 452.13 | 453.2 | (V-t) | |

Continua

5

10

15

20

25

30

35

40

45

50

55

60

65

| Intermedio | Fórmula | Masa exacta | MS(ES) [M+H] ⁺ | Desde el intermedio | Estructura |
|------------|--|-------------|---------------------------|---------------------|------------|
| (VI-u) | C ₁₉ H ₂₂ N ₆ O ₃ S | 414.15 | 415.2 | (V-u) | |
| (VI-w) | C ₁₉ H ₂₀ FN ₇ O ₂ S | 429.14 | 430.3 | (V-v) | |
| (VI-x) | C ₁₉ H ₂₀ FN ₇ O ₂ S | 429.14 | 430.2 | (V-w) | |
| (VI-y) | C ₁₉ H ₂₀ FN ₇ O ₂ S | 429.14 | 430.3 | (V-x) | |
| (VI-z) | C ₁₉ H ₂₀ FN ₇ O ₂ S | 429.14 | 430.3 | (V-y) | |

Continua

5

10

15

20

25

30

35

40

45

50

55

60

65

| Intermedio | Fórmula | Masa exacta | MS(ES) [M+H] ⁺ | desde el intermedio | Estructura |
|------------|---|-------------|---------------------------|---------------------|------------|
| (VI-aa) | C ₂₁ H ₂₂ N ₆ O ₂ S | 422.15 | 423.3 | (V-z) | |
| (VI-ab) | C ₂₂ H ₂₃ N ₅ O ₃ S | 437.15 | 438.0 | (V-aa) | |
| (VI-ac) | C ₁₉ H ₂₀ N ₆ O ₃ S | 412.13 | 413.8 | (V-ab) | |
| (VI-ad) | C ₂₀ H ₂₁ N ₅ O ₃ S | 411.14 | 412.6 | (V-ac) | |
| (VI-ae) | C ₁₈ H ₂₂ N ₆ O ₃ S | 402.15 | 403.2 | (V-ad) | |

Continua

5

10

15

20

25

30

35

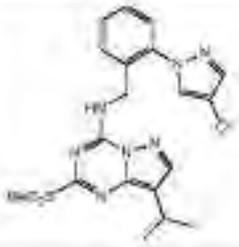
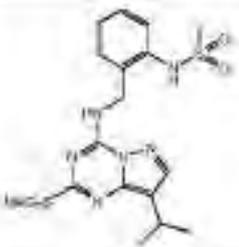
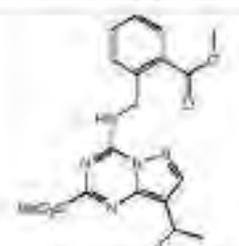
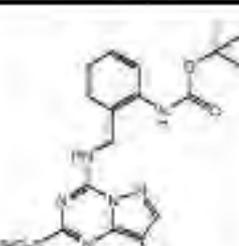
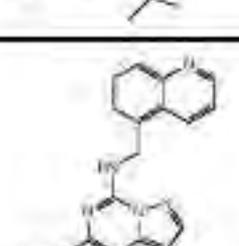
40

45

50

55

60

| Intermedio | Fórmula | Masa exacta | MS(ES) [M+H] ⁺ | Desde el intermedio | Estructura |
|------------|--|-------------|---------------------------|---------------------|---|
| (VI-af) | C ₁₉ H ₂₀ CIN ₇ O ₂ S | 445.11 | 446.1 | (V-aa) |  |
| (VI-ag) | C ₁₇ H ₂₂ N ₆ O ₄ S ₂ | 438.11 | 439.4 | (XX) |  |
| (VI-ah) | C ₁₈ H ₂₁ N ₅ O ₄ S | 403.13 | 404.3 | (XX) |  |
| (VI-ai) | C ₂₁ H ₂₈ N ₆ O ₄ S | 460.19 | 461.6 | (XX) |  |
| (VI-aj) | C ₁₉ H ₂₀ N ₆ O ₂ S | 396.14 | 397.4 | (XX) |  |

65

5

Continua

10

15

20

25

30

35

40

45

50

55

60

65

| Intermedio | Fórmula | Masa Exacta | MS(ES) [M+H] ⁺ | (Desde el intermedio) | Estructura |
|------------|--|-------------|---------------------------|-----------------------|------------|
| (VI-aq) | C ₂₁ H ₂₂ N ₆ O ₃ S | 438.15 | 439.3 | (XXI) | |
| (VI-ar) | C ₂₀ H ₂₆ N ₆ O ₅ S ₂ | 494.14 | 495.3 | (XXII) | |
| (VI-as) | C ₁₆ H ₁₈ BrN ₅ O ₂ S | 423.04 | 424.2 | (XXII) | |
| (VI-at) | C ₁₇ H ₂₀ ClN ₅ O ₂ S | 393.10 | 394.2 | (XXII) | |
| (VI-au) | C ₁₇ H ₁₇ ClF ₃ N ₅ O ₂ S | 447.07 | 448.2 | (XXII) | |

Continua

5

10

15

20

25

30

35

40

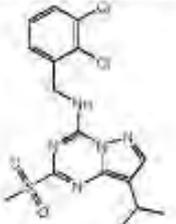
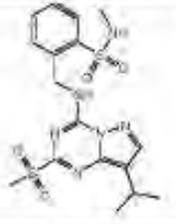
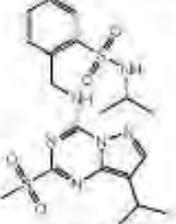
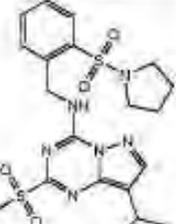
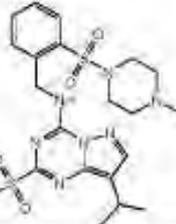
45

50

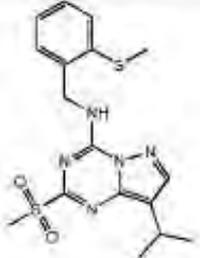
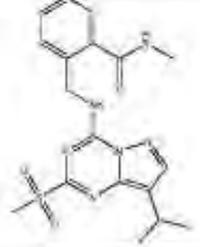
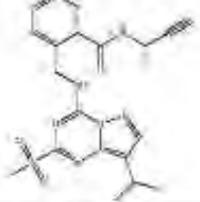
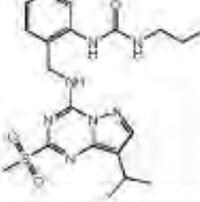
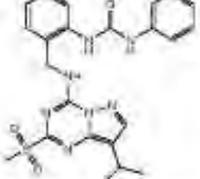
55

60

65

| Intermedio g | Fórmula | Masa exacta | MS(ES) [M+H] ⁺ | Desde el intermedio i | Estructura |
|--------------|---|-------------|---------------------------|-----------------------|---|
| (VI-av) | C ₁₆ H ₁₂ S ₁ Zn ₅ O ₂ S | 419.05 | 414.1 | (XXII) |  |
| (VI-aw) | C ₁₇ H ₂₂ N ₆ O ₄ S ₂ | 438.11 | 439.3 | (XXII) |  |
| (VI-ax) | C ₁₉ H ₂₆ N ₆ O ₄ S ₂ | 466.15 | 467.3 | (XXII) |  |
| (VI-ay) | C ₂₀ H ₂₆ N ₆ O ₄ S ₂ | 478.15 | 479.3 | (XXII) |  |
| (VI-az) | C ₂₁ H ₂₉ N ₇ O ₄ S ₂ | 507.17 | 508.0 | (XXII) |  |

Continua

| Intermedio | Fórmula | Masa exacta | MS(ES) [M+H] ⁺ | desde el intermedio | Estructura |
|------------|--|-------------|---------------------------|---------------------|--|
| (VI-ba) | C ₁₇ H ₂₁ N ₅ O ₂ S ₂ | 391.19 | 392.3 | (XXII) |  |
| (VI-bb) | C ₁₈ H ₂₂ N ₆ O ₃ S | 402.15 | 403.3 | (XXII) |  |
| (VI-bc) | C ₂₁ H ₂₄ N ₆ O ₃ S | 440.16 | 441.3 | (XXII) |  |
| (VI-bd) | C ₂₀ H ₂₇ N ₇ O ₃ S | 445.19 | 446.4 | (XXII) |  |
| (VI-be) | C ₂₃ H ₂₅ N ₇ O ₃ S | 479.17 | 480.2 | (XXII) |  |

5

10

15

20

25

30

35

40

45

50

55

60

65

Continua

5

10

15

20

25

30

35

40

45

50

55

60

65

| Intermedio | Fórmula | Masa exacta | MS(E5) [M+H] ⁺ | Desde el intermedio | Estructura |
|------------|--|-------------|------------------------------|---------------------|------------|
| (VI-bf) | C ₂₃ H ₃₁ N ₇ O ₃ S | 485.22 | 490.8 | (XXII) | |
| (VI-bg) | C ₂₄ H ₂₇ N ₇ O ₃ S | 493.19 | 494.4 | (XXII) | |
| (VI-bh) | C ₁₉ H ₂₅ N ₇ O ₃ S | 431.17 | 432.3 | (XXII) | |
| (VI-bi) | C ₂₁ H ₂₇ N ₅ O ₂ S ₂ | 445.16 | 446.0 | (XXII) | |
| (VI-bj) | C ₂₁ H ₂₉ N ₅ O ₃ S | 431.20 | 431.9 | (XXII) | |

Continua

5

10

15

20

25

30

35

40

45

50

55

60

65

| Intermedio | Fórmula | Massa exacta | MS(ES) [M+H] ⁺ | Desde el intermedio | Estructura |
|------------|--|--------------|---------------------------|---------------------|------------|
| (VI-bk) | C ₁₉ H ₂₃ N ₅ O ₄ S | 417,15 | 417,9 | (XXII) | |
| (VI-bl) | C ₂₂ H ₂₇ N ₅ O ₂ S | 425,19 | 426,3 | (XXII) | |
| (VI-bm) | C ₁₇ H ₂₁ N ₅ O ₂ S ₂ | 391,11 | 392,3 | (XXII) | |
| (VI-bn) | C ₂₃ H ₂₅ N ₅ O ₃ S | 451,17 | 452,4 | (XXII) | |
| (VI-bo) | C ₁₆ H ₁₈ N ₅ O ₂ S | 471,02 | 472,2 | (XXII) | |

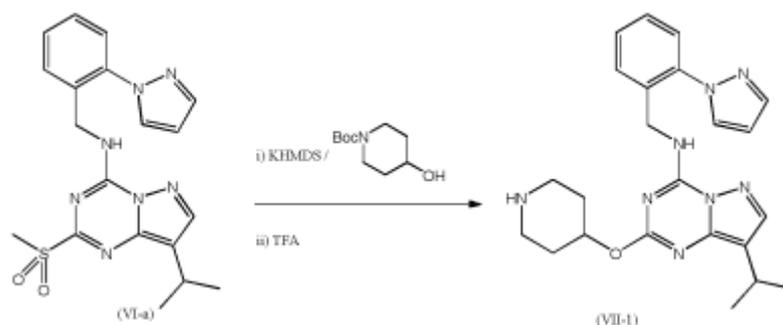
Continúa

| Intermedio | Fórmula | Masa exacta | MS(ES) [M+H] ⁺ | Desde el intermedio | Estructura |
|------------|---|-------------|---------------------------|---------------------|------------|
| (VI-bp) | C ₂₀ H ₂₃ N ₇ O ₂ S | 425.16 | 426.2 | (XXII) | |
| (VI-bq) | C ₁₆ H ₁₇ Cl ₂ N ₅ O ₂ S | 413.05 | 414.2 | (XXII) | |
| (VI-br) | C ₂₀ H ₂₆ N ₆ O ₂ S | 414.18 | 415.3 | (XXII) | |
| (VI-bs) | C ₂₁ H ₂₈ N ₆ O ₂ S | 428.20 | 429.2 | (XXII) | |

Método C: Sustitución nucleofílica de la sulfonas (VI) con O-nucleófilos

Compuesto (VII-1): Pirazolo[1,5-a][1,3,5]triazina-4-amina de N-(2-(1 H-pirazol-1-il)benzil)-8-isopropil-2-(piperidina-4-iloxi)

[0254]

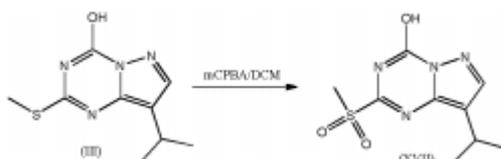


[0255] 25 mg (0.061 milimoles) de metil sulfona (VI-a) fueron agregados a una solución de 4-hidroxipiperidina-1-carboxilato de terc-butilo (37 mg, 0.183 milimoles) y KHMDS (0.183 mmol) en NMF y agitados durante la noche a 70 °C. La mezcla de la reacción fue diluida con acetato etílico, lavada con un 10% de NaHCO₃ acuoso y salmuera, secado con MgSO₄, filtrada y concentrado al vacío. El grupo Boc-protector fue removido en TFA y el compuesto puro (VII-1) fue obtenido después de RP-HPLC utilizando un gradiente de agua/acetonitrilo (0.1 por ciento de TFA).

¹H-NMR (400MHz, d₆-DMSO, 300K) δ 1.26 (d, J = 6.8 Hz, 6H), 1.84 (m, amplio, 2H), 2.07 (m, amplio, 2H), 2.98 (h, J = 6.8 Hz, 1 H), 3.10 (m, amplio, 2H), 3.20 (m, amplio, 2H), 4.66 (d, J = 6.4 Hz, 2H), 5.06 (m, 1 H), 6.57 (dd, J₁ = J₂ = 2.4Hz, 1 H), 7.43 (m, 4H), 7.81 (d, J = 2.4 Hz, 1 H), 7.96 (s, 1 H), 8.20 (d, J = 2.4 Hz, 1 H), 9.15 (t, J = 6.4 Hz, 1 H); MS(ES) C₂₃H₂₈N₈O requiere 432,24, encontrado 433.2 (M+H)⁺.

Intermedio (XVII): 8-isopropil-2-(metilsulfonyl)pirazolo[1,5-a][1,3,5]triazina-4-ol

[0256]

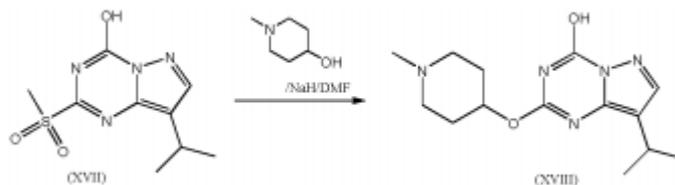


[0257] Se agregaron 7.3 gramos (42.7 milimoles) de mCPBA en porciones a 3.0 gramos (13.4 milimoles) de tioéter (III) en 300 ml de DCM. Después que se completó la conversión a la sulfona, la mezcla de la reacción fue extraída con 2 M de NaOH acuosa/salmuera (1:1). La fase acuosa fue traída a un pH = 1 y extraída con acetato etílico. Las bases orgánicas combinadas fueron secadas (MgSO₄), filtradas y concentradas bajo presión reducida. El producto crudo fue purificado por medio de cromatografía de columna sílice (elución gradiente utilizando a ciclohexano/acetato etílico).

¹H-NMR (400MHz, d₆-DMSO, 300K) δ 1.25 (d, J = 6.9 Hz, 6 H), 3.02 (h, J = 6.9 Hz, 1H), 3.19 (s, 3H), 7.73 (s, 1H); MS(ES) C₉H₁₂N₄O₃S requiere 256.06, encontrado 257.1 (M+H)⁺.

Intermedio (XVII): 8-isopropil-2-((1-metilpiperidina-4-il)oxi)pirazolo[1,5-a][1,3,5]triazina-4-ol

[0258]

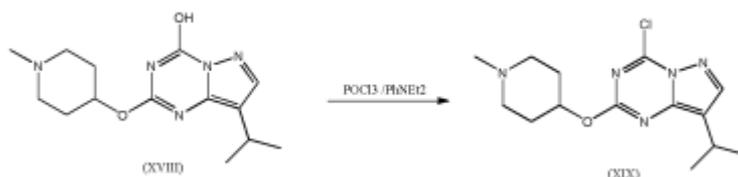


[0259] 2.7 g (10.6 milimoles) de metil sulfona (XVII) en 10 ml de DMF fueron agregados a una solución de 3.6 gramos (31.6 milimoles) de 1-metil-piperidina-4-ol y 0.76 g (31.6 mmol) de NaH en 5 ml de DMF. La mezcla de la reacción fue calentada a 60 °C durante 30 minutos, diluida con metanol, y neutralizada con 2 M de HCl acuoso y absorbida con gel sílice. El compuesto del título (XVIII) fue obtenido después de una purificación por medio de

5 cromatografía de columnas (gel sílice, elución gradiente con ciclohexano/acetato etílico).
¹H-NMR (400MHz, d₆-DMSO, 300K) δ 1.23 (d, J = 6.9 Hz), 6H), 2.00-2.10 (m, amplio, 2H), 2.17-2.27 (m, amplio, 2H), 2.67 (s, 3H), 2.89 (h, J = 6.9 Hz, 1 H), 3.10-3.26 (m, amplio, 4H), 5.13 (m, amplio, 1H), 7.75 (s, 1 H); MS (ES) C₁₄H₂₁N₅O₂ requiere 291.17, encontrado 292.1 (M+H)⁺.

10 **Intermedio (XIX): 4-cloro-8-isopropil-2-((1-metilpiperidina-4-il)oxy)pirazolo[1,5-a][1,3,5]triazina**

[0260]



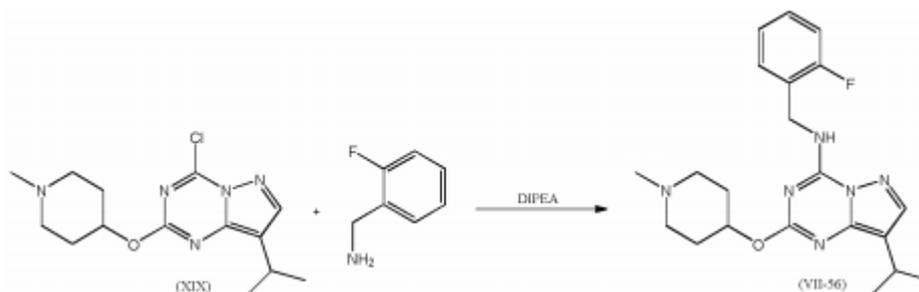
[0261] 0.30 gramos (1.03 milimoles) del intermedio (XVIII), 4.7 gramos (30.9 milimoles) de POCl₃ y 0.46 g (3.09 mmol) de N,N-dietilanilina fueron mezclados y agitados a 80 °C durante 2 horas. Los volátiles fueron removidos bajo presión reducida y el producto crudo fue utilizado en porciones.

MS (ES) C₁₄H₂₀ClN₅O requiere 309.14, encontrado 310.3 (M+H)⁺.

Método G: Sustitución nucleofílica de cloruro (XIX) con aminas A¹NH₂

30 **Compuesto (VII-56): N-(2-fluorobenzil)-8-isopropil-2-((1-metilpiperidin-4-il)oxi)pirazolo[1,5-a][1,3,5]triazina-4-amina**

[0262]



[0263] A 0.103 milimoles del intermedio (XIX) en 0.5 mililitros de acetonitrilo a 0 °C se agregaron 66 µl de DIPEA y 24 mg (0.19 milimoles) de (2-fluorofenil)metanamina. La mezcla fue agitada a 40 °C durante una hora. El compuesto (VII-56) fue obtenido después de una purificación por medio de RP-HPLC (gradiente utilizando agua/acetonitrilo conteniendo 0.1 por ciento de TFA).

50 ¹H-NMR (400MHz, d₆-DMSO, 300K) δ 1.25 (d, J = 6.8 Hz, 6H), 1.71-2.2 (m, 4H), 2.79 (m, 3H), 2.97 (h, J = 6.8 Hz, 1 H), 3.11 (m, amplio, 2H), 3.29-3.48 (m, amplio, 2H), 4.70 (m, 2H), 5.00 (m, 1 H), 7.12-7.20 (m, 4H), 7.96 (s, 1 H), 9.29 (m, H); MS (ES) C₂₁H₂₇N₆O requiere 398.22, encontrado 399.5 (M+H)⁺.

Compuestos (VII-01) - (VII-141)

55 [0264] Los compuestos de los títulos (VII-2) - (VII-52), (VII-77) - (VII-126) y (VII-129)-(VII-141) fueron preparados a partir de metilsulfonas relacionadas (VI) en una forma similar al método C (en algunos casos se utilizó a NaH como base en vez de a KHMDS). Los compuestos (VII-53)-(VII-76) y (VII-127)-(VII-128) fueron sintetizados en una forma similar al método G.

60

65

| Compuesto | Fórmula | Calculado | MS(ES) [M+H] ⁺ | Material inicial | Nombre | Estructura |
|-----------|------------|-----------|---------------------------|------------------|---|------------|
| (VII-01) | C23H28N8O | 432.24 | 433.2 | (VI-a) | N-(2-(1H-pirazol-1-il)benzil)-8-isopropil-2-(piperidina-4-iloxi)pirazolo[1,5-a][1,3,5]triazina-4-amina | |
| (VII-02) | C22H26N8O | 418.22 | 418.9 | (VI-a) | (R)-N-(2-(1H-pirazol-1-il)benzil)-8-isopropil-2-(pirrolidina-3-iloxi)pirazolo[1,5-a][1,3,5]triazina-4-amina | |
| (VII-03) | C23H28N8O | 432.24 | 433.3 | (VI-a) | (R)-N-(2-(1H-pirazol-1-il)benzil)-8-isopropil-2-(piperidina-3-iloxi)pirazolo[1,5-a][1,3,5]triazina-4-amina | |
| (VII-04) | C24H28N8O | 444.24 | 445.7 | (VI-a) | N-(2-(1H-pirazol-1-il)benzil)-2-(2-azaespiro[3.3]heptano-6-iloxi)-8-isopropilpirazolo[1,5-a][1,3,5]triazina-4-amina | |
| (VII-05) | C26H32N8O2 | 488.26 | 489.4 | (VI-a) | 2-(1-oxa-8-azaspiro[4.5]decano-3-iloxi)-N-(2-(1H-pirazol-1-il)benzil)-8-isopropilpirazolo[1,5-a][1,3,5]triazina-4-amina | |
| (VII-06) | C24H30N8O | 446.25 | 447.4 | (VI-a) | N-(1-(2-(1H-pirazol-1-il)fenil)etil)-8-isopropil-2-((R)-piperidina-3-iloxi)pirazolo[1,5-a][1,3,5]triazina-4-amina | |
| (VII-07) | C26H30N6O | 442.25 | 443.5 | (VI-b) | (R)-N-([1,1'-bifenil]-2-ilmetil)-8-isopropil-2-(piperidina-3-iloxi)pirazolo[1,5-a][1,3,5]triazina-4-amina | |

Continua

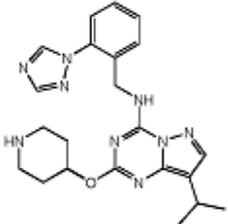
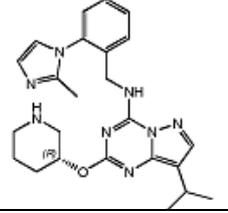
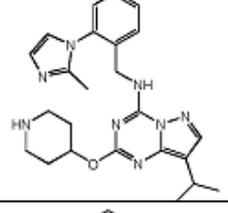
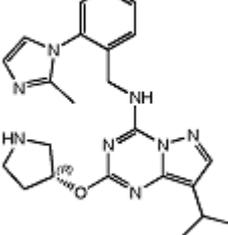
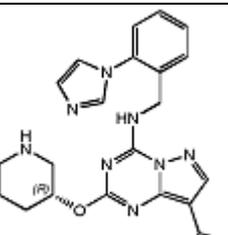
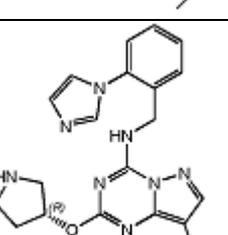
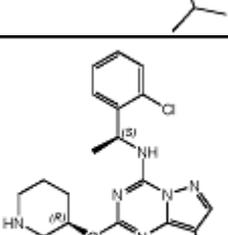
| Compu- esto | Fórmula | Calcu- lado | MS(ES) [M+H] ⁺ | Material inicial | Nombre | Estructura |
|----------------|------------|----------------|------------------------------|---------------------|--|------------|
| 5 (VII-08) | C25H28N6O | 428.23 | 429.2 | (VI-b) | (R)-N-([1,1'-bifenil]-2-ilmetil)-8-isopropil-2-(pirrolidina-3-iloxi)pirazolo[1,5-a][1,3,5]triazina-4-amina | |
| 10 (VII-09) | C26H30N6O | 442.25 | 443.3 | (VI-b) | N-([1,1'-bifenil]-2-ilmetil)-8-isopropil-2-(piperidina-4-iloxi)pirazolo[1,5-a][1,3,5]triazina-4-amina | |
| 15 (VII-10) | C22H30N6O2 | 410.24 | 411.4 | (VI-c) | 8-isopropil-N-((S)-1-(2-metoxifenil)etil)-2-((R)-piperidin-3-iloxi)pirazolo[1,5-a][1,3,5]triazina-4-amina | |
| 20 (VII-11) | C21H28N6O2 | 396.23 | 397.4 | (VI-c) | 8-isopropil-N-((S)-1-(2-metoxifenil)etil)-2-((R)-pirrolidin-3-iloxi)pirazolo[1,5-a][1,3,5]triazina-4-amina | |
| 25 (VII-12) | C24H28N6OS | 448.20 | 449.3 | (VI-d) | (R)-8-isopropil-2-(piperidin-3-iloxi)-N-(2-(tiofen-2-il)benzil)pirazolo[1,5-a][1,3,5]triazina-4-amina | |
| 30 (VII-13) | C23H26N6OS | 434.19 | 435.3 | (VI-d) | (R)-8-isopropil-2-(pirrolidina-3-iloxi)-N-(2-(tiofen-2-il)benzil)pirazolo[1,5-a][1,3,5]triazina-4-amina | |
| 35 (VII-14) | C24H28N6OS | 448.20 | 449.1 | (VI-d) | 8-isopropil-2-(piperidin-4-iloxi)-N-(2-(tiofen-2-il)benzil)pirazolo[1,5-a][1,3,5]triazina-4-amina | |

65

Continua

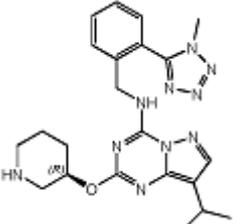
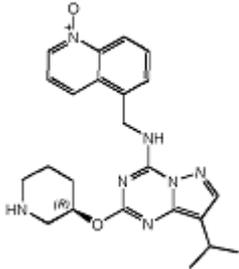
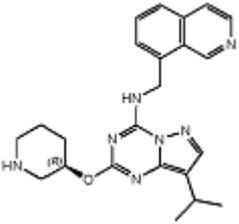
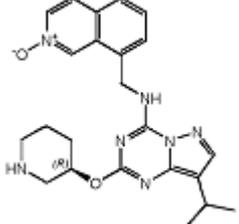
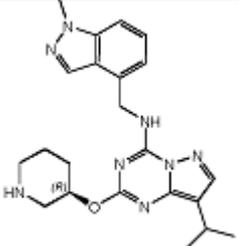
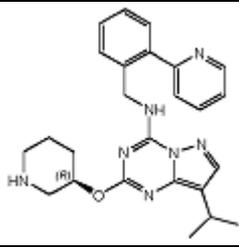
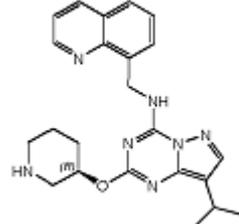
| Compu-esto | Fórmula | Calcu-lado | MS(ES) [M+H] ⁺ | Material inicial | Nombre | Estructura |
|------------|------------------------|------------|---------------------------|------------------|---|------------|
| 5 10 | (VII-15) C22H3ON6O2 | | 411.3 | (VI-c) | (S)-8-isopropil-N-(1-(2-metoxifenil)etil)-2-(piperidin-4-iloxi)pirazolo[1,5-a][1,3,5]triazina-4-amina | |
| 15 20 | (VII-16) C22H3ON6O2 | | 411.1 | (VI-e) | (R)-N-(2-isopropoxibenzil)-8-isopropil-2-(pirrolidina-3-iloxi)pirazolo[1,5-a][1,3,5]triazina-4-amina | |
| 25 30 | (VII-17) C23H32N6O2 | 424.26 | 425.4 | (VI-e) | N-(2-isopropoxibenzil)-8-isopropil-2-(piperidina-4-iloxi)pirazolo[1,5-a][1,3,5]triazina-4-amina | |
| 35 40 | (VII-18) C23H32N6O2 | 424.26 | 425.3 | (VI-e) | (R)-N-(2-isopropoxibenzil)-8-isopropil-2-(piperidina-3-iloxi)pirazolo[1,5-a][1,3,5]triazina-4-amina | |
| 45 50 | (VII-19) C23H28N8O | 432.24 | 433.4 | (VI-f) | N-(2-(1H-imidazol-1-il)benzil)-8-isopropil-2-(piperidina-4-iloxi)pirazolo[1,5-a][1,3,5]triazina-4-amina | |
| 55 60 | (VII-20) C22H27N9O | 433.23 | 434.3 | (VI-g) | (R)-N-(2-(1H-1,2,4-triazol-1-il)benzil)-8-isopropil-2-(piperidina-3-iloxi)pirazolo[1,5-a][1,3,5]triazina-4-amina | |
| 65 | (VII-21) C21H25N9O | 419.22 | 419.8 | (VI-g) | (R)-N-(2-(1H-1,2,4-triazol-1-il)benzil)-8-isopropil-2-(pirrolidina-3-iloxi)pirazolo[1,5-a][1,3,5]triazina-4-amina | |

continua

| | | | | | | | |
|----|----------|--------------------|--------|-------|--------|--|---|
| 5 | (VII-22) | C22H27N9O | 433.23 | 434.0 | (VI-g) | N-(2-(1H-1,2,4-triazol-1-il)benzil)-8-isopropil-2-(piperidina-4-iloxi)pirazolo[1,5-a][1,3,5]triazina-4-amina |  |
| 10 | (VII-23) | C24H30N8O | 446.25 | 447.2 | (VI-h) | (R)-8-isopropil-N-(2-(2-metil-1H-imidazol-1-il)benzil)-2-(piperidina-3-iloxi)pirazolo[1,5-a][1,3,5]triazina-4-amina |  |
| 15 | (VII-24) | C24H30N8O | 446.25 | 447.3 | (VI-h) | 8-isopropil-N-(2-(2-metil-1H-imidazol-1-il)benzil)-2-(piperidina-4-iloxi)pirazolo[1,5-a][1,3,5]triazina-4-amina |  |
| 20 | (VII-25) | C23H28N8O*2C2HF3O2 | 432.24 | 433.3 | (VI-h) | (R)-8-isopropil-N-(2-(2-metil-1H-imidazol-1-il)benzil)-2-(pirrolidina-3-iloxi)pirazolo[1,5-a][1,3,5]triazina-4-amina |  |
| 25 | (VII-26) | C23H28N8O | 432.24 | 433.2 | (VI-f) | (R)-N-(2-(1H-imidazol-1-il)benzil)-8-isopropil-2-(piperidina-3-iloxi)pirazolo[1,5-a][1,3,5]triazina-4-amina |  |
| 30 | (VII-27) | C22H26N8O*2C2HF3O2 | 418.22 | 419.3 | (VI-f) | (R)-N-(2-(1H-imidazol-1-il)benzil)-8-isopropil-2-(pirrolidina-3-iloxi)pirazolo[1,5-a][1,3,5]triazina-4-amina |  |
| 35 | (VII-28) | C21H27ClN6O | 414.19 | 415.4 | (VI-i) | N-((S)-1-(2-clorofenil)etil)-8-isopropil-2-((R)-piperidina-3-iloxi)pirazolo[1,5-a][1,3,5]triazina-4-amina |  |

65

continua

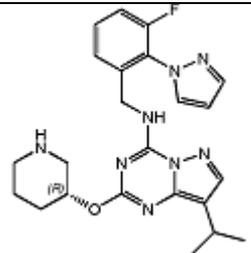
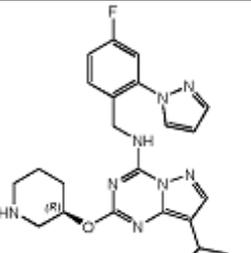
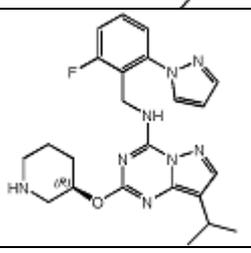
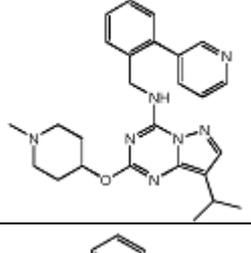
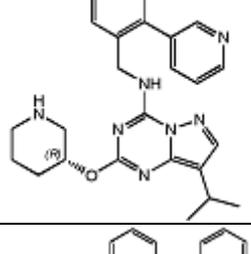
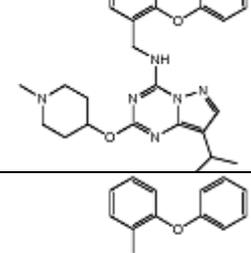
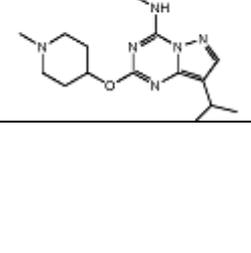
| | | | | | | | |
|----|----------|------------|--------|-------|--------|---|---|
| 5 | (VII-29) | C22H28N10O | 448.24 | 449.3 | (VI-j) | (R)-8-isopropil-N-(2-(1-metil-1H-tetrazol-5-il)benzil)-2-(piperidina-3-iloxi)pirazolo[1,5-a][1,3,5]triazina-4-amina |  |
| 10 | (VII-30) | C23H27N7O2 | 433.22 | 434.1 | (VI-k) | 1-óxido de (R)-5-(((8-isopropil-2-(piperidina-3-iloxi)pirazolo[1,5-a][1,3,5]triazina-4-il)amino)metil)quinolina |  |
| 15 | (VII-31) | C23H27N7O | 417.23 | 418.3 | (VI-l) | (R)-8-isopropil-N-(isoquinolin-8-ilmetil)-2-(piperidina-3-iloxi)pirazolo[1,5-a][1,3,5]triazina-4-amina |  |
| 20 | (VII-32) | C23H27N7O2 | 433.22 | 434.0 | (VI-m) | 2-óxido de (R)-8-(((8-isopropil-2-(piperidina-3-iloxi)pirazolo[1,5-a][1,3,5]triazina-4-il)amino)metil)isoquinolina |  |
| 25 | (VII-33) | C22H28N8O | 420.24 | 421.4 | (VI-n) | (R)-8-isopropil-N-((1-metil-1H-indazol-4-il)metil)-2-(piperidina-3-iloxi)pirazolo[1,5-a][1,3,5]triazina-4-amina |  |
| 30 | (VII-34) | C25H29N7O | 443.24 | 444.4 | (VI-o) | (R)-8-isopropil-2-(piperidina-3-iloxi)-N-(2-(piridin-2-il)benzil)pirazolo[1,5-a][1,3,5]triazina-4-amina |  |
| 35 | (VII-35) | C23H27N7O | 417.23 | 418.3 | (VI-p) | (R)-8-isopropil-2-(piperidina-3-iloxi)-N-(quinolina-8-ilmetil)pirazolo[1,5-a][1,3,5]triazina-4-amina |  |
| 40 | | | | | | | |
| 45 | | | | | | | |
| 50 | | | | | | | |
| 55 | | | | | | | |
| 60 | | | | | | | |
| 65 | | | | | | | |

continua

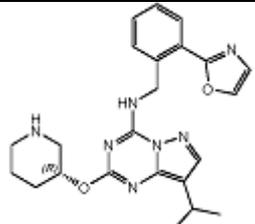
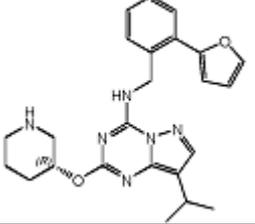
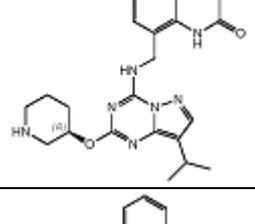
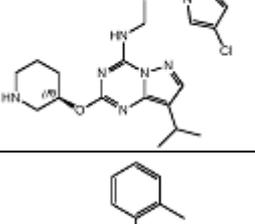
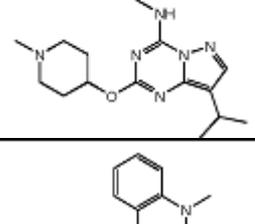
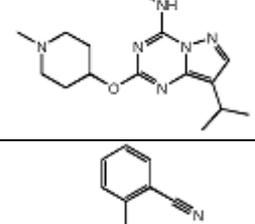
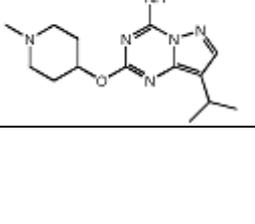
| compuesto | Fórmula | Calculado | MS(ES) [M+H] ⁺ | Material inicial | Nombre | Estructura |
|-----------|---|----------------|------------------------------|---------------------|---|------------|
| (VII-36) | C ₂₁ H ₂₆ N ₈ O | 406.22 | 407.3 | (VI-r) | (R)-N-((1H-indazol-4-il) metil)-8-isopropil-2-(piperidina-3-iloxi)pirazolo[1,5-a][1,3,5]triazina-4-amina | |
| (VII-37) | C ₂₂ H ₂₈ N ₁₀ O | 448.24 | 449.5 | (VI-t) | (R)-8-isopropil-N-(2-(2-metil-2H-tetrazol-5-il)benzil)-2-(piperidina-3-iloxi)pirazolo[1,5-a][1,3,5]triazina-4-amina | |
| (VII-38) | C ₂₂ H ₃₁ N ₇ O ₃ S | 473.22 | 474.4 | (VI-u) | Amida de (R)-2-(((8-isopropil-2-(piperidina-3-iloxi)pirazolo[1,5-a][1,3,5]triazina-4-il)amino)metil)-N,N-dimetilbenzenosulfon | |
| (VII-39) | C ₂₄ H ₃₁ N ₇ O ₂ | 449.25 | 450.5 | (VI-s) | (R)-1-(2-(((8-isopropil-2-(piperidina-3-iloxi)pirazolo[1,5-a][1,3,5]triazina-4-il)amino)metil)fenil)pirrolidina-2-ona | |
| (VII-40) | C ₂₃ H ₂₉ N ₇ O ₂ | 435.238 273 | 436.4 | (VI-v) | (R)-1-(2-(((8-isopropil-2-(piperidina-3-iloxi)pirazolo[1,5-a][1,3,5]triazina-4-il)amino)metil)fenil)azetidina-2-ona | |
| (VII-41) | C ₂₃ H ₂₇ N ₈ O | 450.23 | 451.5 | (VI-w) | (R)-N-(5-fluoro-2-(1H-pirazol-1-il)benzil)-8-isopropil-2-(piperidina-3-iloxi)pirazolo[1,5-a][1,3,5]triazina-4-amina | |

65

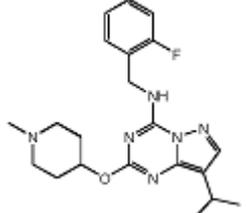
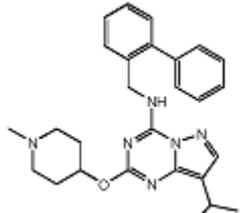
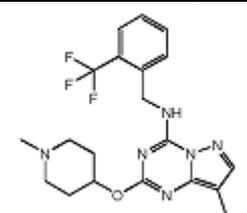
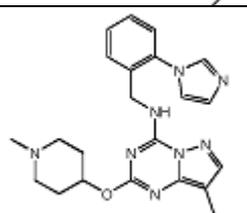
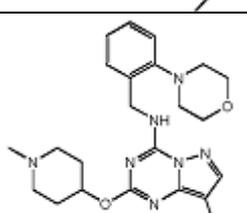
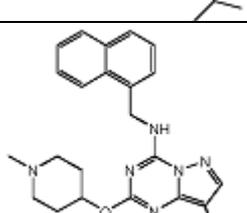
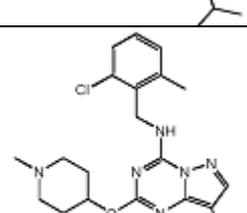
continua

| | | | | | | | |
|----|----------|------------|--------|-------|---------|---|---|
| 5 | (VII-42) | C23H27FN8O | 450.23 | 451.4 | (VI-x) | (R)-N-(3-fluoro-2-(1H-pirazol-1-il)benzil)-8-isopropil-2-(piperidina-3-iloxi)pirazolo[1,5-a][1,3,5]triazina-4-amina |  |
| 10 | | | | | | | |
| 15 | (VII-43) | C23H27FN8O | 450.23 | 451.4 | (VI-y) | (R)-N-(4-fluoro-2-(1H-pirazol-1-il)benzil)-8-isopropil-2-(piperidina-3-iloxi)pirazolo[1,5-a][1,3,5]triazina-4-amina |  |
| 20 | | | | | | | |
| 25 | (VII-44) | C23H27FN8O | 450.23 | 451.5 | (VI-z) | (R)-N-(2-fluoro-6-(1H-pirazol-1-il)benzil)-8-isopropil-2-(piperidina-3-iloxi)pirazolo[1,5-a][1,3,5]triazina-4-amina |  |
| 30 | | | | | | | |
| 35 | (VII-45) | C26H31N7O | 457.26 | 458.3 | (VI-aa) | 8-isopropil-2-((1-metilpiperidina-4-il)oxi)-N-(2-(piridina-3-il)benzil)pirazolo[1,5-a][1,3,5]triazina-4-amina |  |
| 40 | (VII-46) | C25H29N7O | 443.24 | 444.3 | (VI-aa) | (R)-8-isopropil-2-(piperidina-3-iloxi)-N-(2-(piridina-3-il)benzil)pirazolo[1,5-a][1,3,5]triazina-4-amina |  |
| 45 | | | | | | | |
| 50 | (VII-47) | C27H32N6O2 | 472.26 | 472.9 | (VI-ab) | 8-isopropil-2-((1-metilpiperidina-4-il)oxi)-N-(2-fenoxibenzil)pirazolo[1,5-a][1,3,5]triazina-4-amina |  |
| 55 | | | | | | | |
| 60 | (VII-48) | C26H30N6O2 | 458.24 | 459.0 | (VI-ab) | (R)-8-isopropil-N-(2-fenoxibenzil)-2-(piperidina-3-iloxi)pirazolo[1,5-a][1,3,5]triazina-4-amina |  |

continua

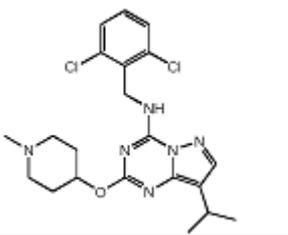
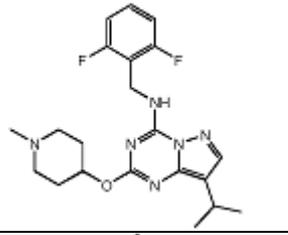
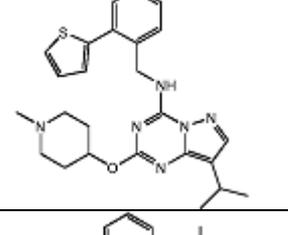
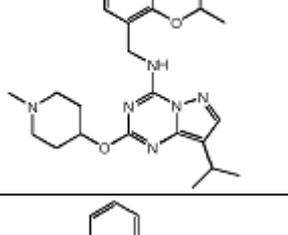
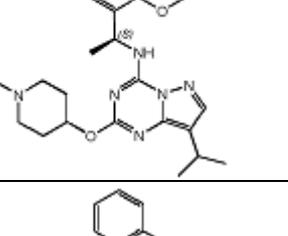
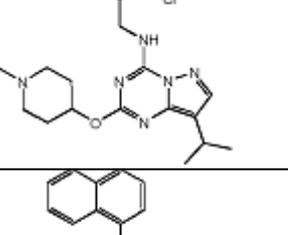
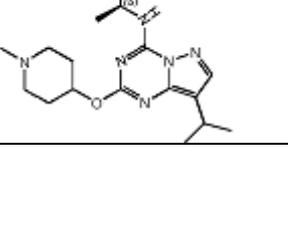
| | | | | | | | |
|----|----------|-------------|--------|--------|---------|--|---|
| 5 | (VII-49) | C23H27N7O2 | 433.22 | 434.7 | (VI-ac) | (R)-8-isopropil-N-(2-(oxazol-2-il)benzil)-2-(piperidina-3-iloxi)pirazolo[1,5-a][1,3,5]triazina-4-amina |  |
| 10 | | | | | | | |
| 15 | (VII-50) | C24H28N6O2 | 432.23 | 433.6 | (VI-ad) | (R)-N-(2-(furan-2-il)benzil)-8-isopropil-2-(piperidina-3-iloxi)pirazolo[1,5-a][1,3,5]triazina-4-amina |  |
| 20 | | | | | | | |
| 25 | (VII-51) | C22H29N7O2 | 423.24 | 424.3 | (VI-ae) | (R)-N-(2-(((8-isopropil-2-(piperidina-3-iloxi)pirazolo[1,5-a][1,3,5]triazina-4-il)amino)metil)fenil)acetamida |  |
| 30 | | | | | | | |
| 35 | (VII-52) | C23H27ClN8O | 466.20 | 467.3 | (VI-af) | (R)-N-(2-(4-cloro-1H-pirazol-1-il)benzil)-8-isopropil-2-(piperidina-3-iloxi)pirazolo[1,5-a][1,3,5]triazina-4-amina |  |
| 40 | | | | | | | |
| 45 | (VII-53) | C22H30N6O | 394.25 | 395.47 | (XIX) | 8-isopropil-N-(2-metilbenzil)-2-((1-metilpiperidina-4-il)oxi)pirazolo[1,5-a][1,3,5]triazina-4-amina |  |
| 50 | | | | | | | |
| 55 | (VII-54) | C23H33N7O | 423.27 | 424.46 | (XIX) | N-(2-(dimetilamino)benzil)-8-isopropil-2-((1-metilpiperidina-4-il)oxi)pirazolo[1,5-a][1,3,5]triazina-4-amina |  |
| 60 | | | | | | | |
| 65 | (VII-55) | C22H27N7O | 405.23 | 406.3 | (XIX) | 2-(((8-isopropil-2-((1-metilpiperidina-4-il)oxi)pirazolo[1,5-a][1,3,5]triazina-4-il)amino)metil)benzonitrilo |  |

continua

| | | | | | | | |
|----|----------|-------------|--------|--------|-------|--|---|
| 5 | (VII-56) | C21H27FN6O | 398.22 | 399.4 | (XIX) | N-(2-fluorobenzil)-8-isopropil-2-((1-metilpiperidina-4-il)oxi)pirazolo[1,5-a][1,3,5]triazina-4-amina |  |
| 10 | | | | | | | |
| 15 | (VII-57) | C27H32N6O | 456.26 | 457.09 | (XIX) | N-([1,1'-bifenil]-2-ilmetil)-8-isopropil-2-((1-metilpiperidina-4-il)oxi)pirazolo[1,5-a][1,3,5]triazina-4-amina |  |
| 20 | | | | | | | |
| 25 | (VII-58) | C22H27F3N6O | 448.22 | 449.18 | (XIX) | 8-isopropil-2-((1-metilpiperidina-4-il)oxi)-N-(2-(trifluorometil)benzil)pirazolo[1,5-a][1,3,5]triazina-4-amina |  |
| 30 | (VII-59) | C24H30N8O | 446.25 | 447.49 | (XIX) | N-(2-(1H-imidazol-1-il)benzil)-8-isopropil-2-((1-metilpiperidina-4-il)oxi)pirazolo[1,5-a][1,3,5]triazina-4-amina |  |
| 35 | | | | | | | |
| 40 | (VII-60) | C25H35N7O2 | 465.29 | 466.36 | (XIX) | 8-isopropil-2-((1-metilpiperidina-4-il)oxi)-N-(2-morpholinobenzil)pirazolo[1,5-a][1,3,5]triazina-4-amina |  |
| 45 | | | | | | | |
| 50 | (VII-61) | C25H30N6O | 430.25 | 431.21 | (XIX) | 8-isopropil-2-((1-metilpiperidina-4-il)oxi)-N-(naftaleno-1-ilmetil)pirazolo[1,5-a][1,3,5]triazina-4-amina |  |
| 55 | (VII-62) | C22H29ClN6O | 428.21 | 429.19 | (XIX) | N-(2-cloro-6-metilbenzil)-8-isopropil-2-((1-metilpiperidina-4-il)oxi)pirazolo[1,5-a][1,3,5]triazina-4-amina |  |
| 60 | | | | | | | |

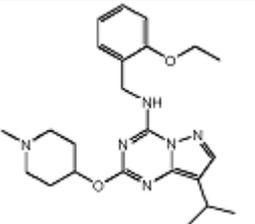
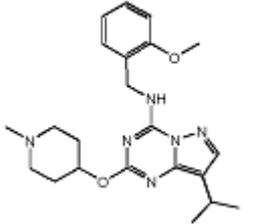
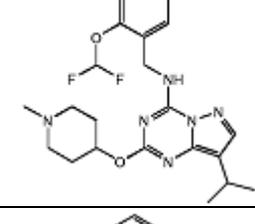
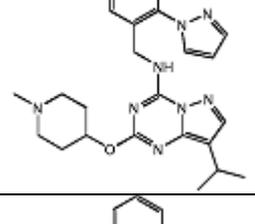
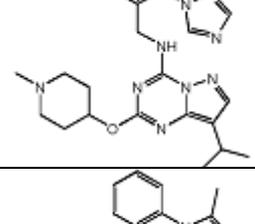
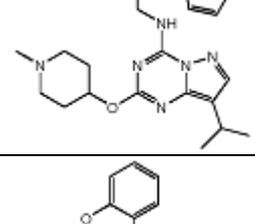
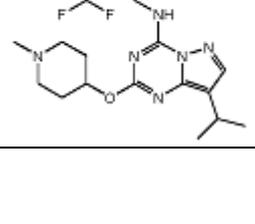
65

continua

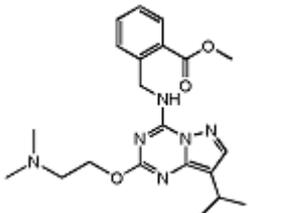
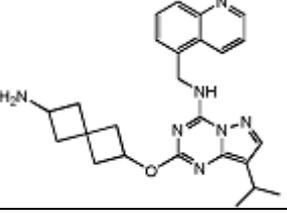
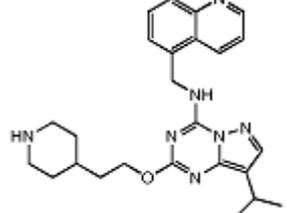
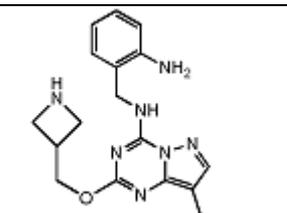
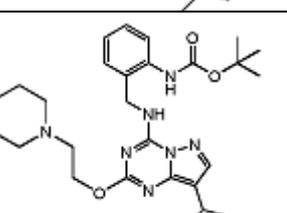
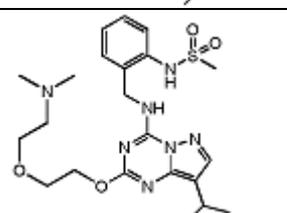
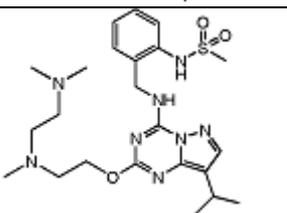
| | | | | | | | |
|----|----------|--|--------|--------|-------|--|---|
| 5 | (VII-63) | C ₂₁ H ₂₆ Cl ₂ N ₆ O | 448.15 | 449.14 | (XIX) | N-(2,6-diclorobenzil)-8-isopropil-2-((1-metilpiperidina-4-il)oxi)pirazolo[1,5-a][1,3,5]triazina-4-amina |  |
| 10 | | | | | | | |
| 15 | (VII-64) | C ₂₁ H ₂₆ F ₂ N ₆ O | 416.21 | 417.19 | (XIX) | N-(2,6-difluorobenzil)-8-isopropil-2-((1-metilpiperidina-4-il)oxi)pirazolo[1,5-a][1,3,5]triazina-4-amina |  |
| 20 | | | | | | | |
| 25 | (VII-65) | C ₂₅ H ₃₀ N ₆ OS | 462.22 | 463.43 | (XIX) | 8-isopropil-2-((1-metilpiperidina-4-il)oxi)-N-(2-(tiofen-2-il)benzil)pirazolo[1,5-a][1,3,5]triazina-4-amina |  |
| 30 | (VII-66) | C ₂₄ H ₃₄ N ₆ O ₂ | 438.27 | 439.09 | (XIX) | N-(2-isopropoxibenzil)-8-isopropil-2-((1-metilpiperidina-4-il)oxi)pirazolo[1,5-a][1,3,5]triazina-4-amina |  |
| 35 | | | | | | | |
| 40 | (VII-67) | C ₂₃ H ₃₂ N ₆ O ₂ | 424.26 | 425.25 | (XIX) | (S)-8-isopropil-N-(1-(2-metoxifenil)etil)-2-((1-metilpiperidina-4-il)oxi)pirazolo[1,5-a][1,3,5]triazina-4-amina |  |
| 45 | | | | | | | |
| 50 | (VII-68) | C ₂₁ H ₂₇ ClN ₆ O | 414.19 | 415.35 | (XIX) | N-(2-clorobenzil)-8-isopropil-2-((1-metilpiperidina-4-il)oxi)pirazolo[1,5-a][1,3,5]triazina-4-amina |  |
| 55 | (VII-69) | C ₂₆ H ₃₂ N ₆ O | 444.26 | 445.39 | (XIX) | (S)-8-isopropil-2-((1-metilpiperidina-4-il)oxi)-N-(1-(naftaleno-1-il)etil)pirazolo[1,5-a][1,3,5]triazina-4-amina |  |
| 60 | | | | | | | |

65

continua

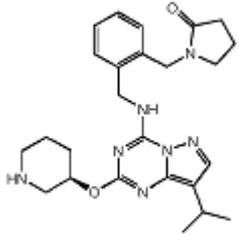
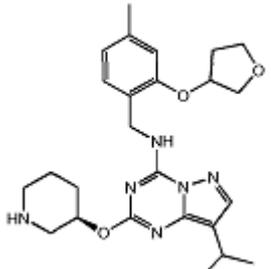
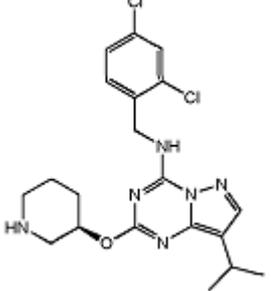
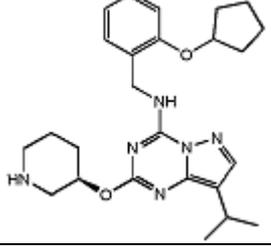
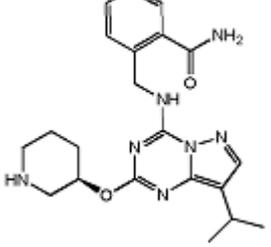
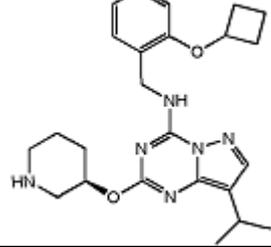
| compuesto | Fórmula | Calculado | MS(ES) [M+H] ⁺ | Material inicial | Nombre | Estructura |
|-----------|----------------------------|-----------|------------------------------|---------------------|--|---|
| (VII-70) | C23H32N6O2 | 424.26 | 425.17 | (XIX) | N-(2-etoxibenzil)-8-isopropil-2-((1-metilpiperidina-4-il)oxi)pirazolo[1,5-a][1,3,5]triazina-4-amina |  |
| (VII-71) | C22H30N6O2 | 410.24 | 411.07 | (XIX) | 8-isopropil-N-(2-metoxibenzil)-2-((1-metilpiperidina-4-il)oxi)pirazolo[1,5-a][1,3,5]triazina-4-amina |  |
| (VII-72) | C22H28F2N6O2 | 446.22 | 447.08 | (XIX) | N-(2-(difluorometoxi)benzil)-8-isopropil-2-((1-metilpiperidina-4-il)oxi)pirazolo[1,5-a][1,3,5]triazina-4-amina |  |
| (VII-73) | C24H30N8O | 446.25 | 447.00 | (XIX) | N-(2-(1H-pirazol-1-il)benzil)-8-isopropil-2-((1-metilpiperidina-4-il)oxi)pirazolo[1,5-a][1,3,5]triazina-4-amina |  |
| (VII-74) | C23H29N9O | 447.25 | 447.94 | (XIX) | N-(2-(1H-1,2,4-triazol-1-il)benzil)-8-isopropil-2-((1-metilpiperidina-4-il)oxi)pirazolo[1,5-a][1,3,5]triazina-4-amina |  |
| (VII-75) | C25H32N8O* 2C2HF 3O2 | 460.27 | 461.35 | (XIX) | 8-isopropil-N-(2-(2-metil-1H-imidazol-1-il)benzil)-2-((1-metilpiperidina-4-il)oxi)pirazolo[1,5-a][1,3,5]triazina-4-amina |  |
| (VII-76) | C22H27F3N6O2 | 464.21 | 464.97 | (XIX) | N-(2-(difluorometoxi)benzil)-8-isopropil-2-((1-metilpiperidina-4-il)oxi)pirazolo[1,5-a][1,3,5]triazina-4-amina |  |

continua

| | | | | | | | |
|----|----------|-------------|--------|-------|---------|---|---|
| 5 | (VII-77) | C21H28N6O3 | 412.22 | 413.6 | (VI-ah) | 2-(((2-(2-(dimetilamino)etoxi)-8-isopropilpirazolo[1,5-a][1,3,5]triazina-4-il)amino)metil) benzoato de metilo |  |
| 10 | | | | | | | |
| 15 | (VII-78) | C25H29N7O | 443.24 | 444.7 | (VI-aj) | 2-((6-aminospiro[3.3]heptano-2-il)oxi)-8-isopropil-N-(quinolina-5-ilmetil)pirazolo[1,5-a][1,3,5]triazina-4-amina |  |
| 20 | | | | | | | |
| 25 | (VII-79) | C25H31N7O | 445.26 | 446.6 | (VI-aj) | 8-isopropil-2-(2-(piperidina-4-il)etoxi)-N-(quinolina-5-ilmetil)pirazolo[1,5-a][1,3,5]triazina-4-amina |  |
| 30 | | | | | | | |
| 35 | (VII-80) | C19H25N7O | 367.21 | 368.5 | (VI-aj) | N-(2-aminobenzil)-2-(azetidin-3-ilmetoxi)-8-isopropilpirazolo[1,5-a][1,3,5]triazina-4-amina |  |
| 40 | | | | | | | |
| 45 | (VII-89) | C27H39N7O3 | 509.31 | 510.7 | (VI-aj) | (2-(((8-isopropil-2-(2-(piperidina-1-il)etoxi)pirazolo[1,5-a][1,3,5]triazina-4-il)amino)metil)fenil)carbamato de terc-butilo |  |
| 50 | | | | | | | |
| 55 | (VII-90) | C22H33N7O4S | 491.23 | 492.6 | (VI-ag) | N-(2-(((2-(2-(2-(dimetilamino)etoxi)etoxi)-8-isopropilpirazolo[1,5-a][1,3,5]triazina-4-il)amino)metil)fenil) metanosulfonamida |  |
| 60 | | | | | | | |
| 65 | (VII-91) | C23H36N8O3S | 504.26 | 505.5 | (VI-ag) | N-(2-(((2-(2-(2-(dimetilamino)etil)(metil)amino)etoxi)-8-isopropilpirazolo[1,5a][1,3,5]triazina-4-il)amino)metil)fenil) metanosulfonamida |  |

65

continua

| | | | | | | | |
|----|----------|--------------|--------|-------|---------|--|---|
| 5 | (VII-92) | C25H33N7O2 | 463.27 | 464.4 | (Vial) | (R)-1-(2-(((8-isopropil-2-(piperidina-3-iloxi)pirazolo[1,5-a][1,3,5]triazina-4-il)amino)metil)benzil)pirrolidina-2-ona |  |
| 10 | | | | | | | |
| 15 | (VII-93) | C25H34N6O3 | 466.27 | 467.4 | (VI-am) | 8-isopropil-N-(4-metil-2-((tetrahidrofurano-3-iloxi)benzil)-2-((R)-piperidina-3-iloxi)pirazolo[1,5-a][1,3,5]triazina-4-amina |  |
| 20 | | | | | | | |
| 25 | (VII-94) | C20H24Cl2N6O | 434.14 | 435.3 | (VI-ak) | (R)-N-(2,4-diclorobenzil)-8-isopropil-2-(piperidina-3-iloxi)pirazolo[1,5-a][1,3,5]triazina-4-amina |  |
| 30 | | | | | | | |
| 35 | (VII-95) | C25H34N6O2 | 450.27 | 451.4 | (VI-an) | (R)-N-(2-(ciclopentiloxi)benzil)-8-isopropil-2-(piperidina-3-iloxi)pirazolo[1,5-a][1,3,5]triazina-4-amina |  |
| 40 | | | | | | | |
| 45 | (VII-96) | C21H27N7O2 | 409.22 | 410.4 | (VI-ao) | (R)-2-(((8-isopropil-2-(piperidina-3-iloxi)pirazolo[1,5-a][1,3,5]triazina-4-il)amino)metil)benzamida |  |
| 50 | | | | | | | |
| 55 | (VII-97) | C24H32N6O2 | 436.26 | 437.4 | (VI-ap) | (R)-N-(2-ciclobutoxibenzil)-8-isopropil-2-(piperidina-3-iloxi)pirazolo[1,5-a][1,3,5]triazina-4-amina |  |
| 60 | | | | | | | |

65

continua

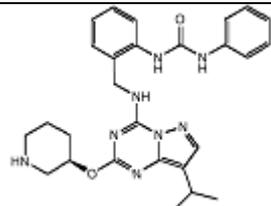
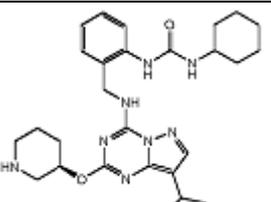
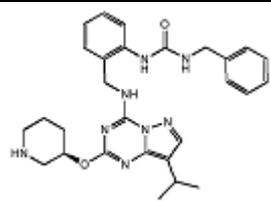
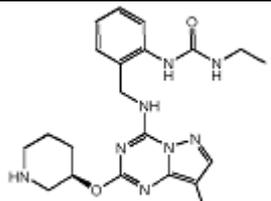
| | | | | | | | |
|----|-----------|---------------|--------|-------|---------|---|--|
| 5 | (VII-98) | C25H29N7O2 | 459.24 | 460.4 | (VI-aq) | (R)-8-isopropil-2-(piperidina-3-iloxi)-N-(2-(piridina-2-iloxi)benzil)pirazolo[1,5-a][1,3,5]triazina-4-amina | |
| 10 | | | | | | | |
| 15 | (VII-99) | C24H33N7O4S | 515.23 | 516.4 | (VI-ar) | (R)-8-isopropil-N-(2-(morfolinosulfonil)benzil)-2-(piperidina-3-iloxi)pirazolo[1,5-a][1,3,5]triazina-4-amina | |
| 20 | | | | | | | |
| 25 | (VII-100) | C20H25BrN6O | 444.13 | 445.3 | (VI-as) | (R)-N-(2-bromobenzil)-8-isopropil-2-(piperidina-3-iloxi)pirazolo[1,5-a][1,3,5]triazina-4-amina | |
| 30 | | | | | | | |
| 35 | (VII-101) | C21H27ClN6O | 414.19 | 415.3 | (VI-at) | (R)-N-(4-cloro-2-metilbenzil)-8-isopropil-2-(piperidina-3-iloxi)pirazolo[1,5-a][1,3,5]triazina-4-amina | |
| 40 | | | | | | | |
| 45 | (VII-102) | C21H24ClF3N6O | 468.17 | 469.3 | (VI-au) | (R)-N-(4-cloro-2-(trifluorometil)benzil)-8-isopropil-2-(piperidina-3-iloxi)pirazolo[1,5-a][1,3,5]triazina-4-amina | |
| 50 | | | | | | | |
| 55 | (VII-103) | C20H24Cl2N6O | 434.14 | 435.3 | (VI-av) | (R)-N-(2,3-diclorobenzil)-8-isopropil-2-(piperidina-3-iloxi)pirazolo[1,5-a][1,3,5]triazina-4-amina | |
| 60 | | | | | | | |

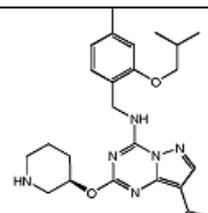
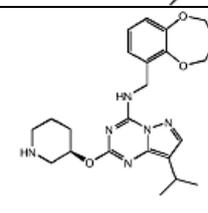
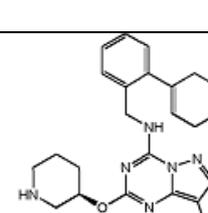
65

continua

| | | | | | | | |
|----|-----------|-------------|--------|-------|---------|---|--|
| 5 | (VII-104) | C21H29N7O3S | 459.21 | 460.4 | (VI-aw) | (R)-2-(((8-isopropil-2-(piperidina-3-iloxi)pirazolo[1,5-a][1,3,5]triazina-4-il)amino)metil)-N-metilbenzenosulfonamida | |
| 10 | | | | | | | |
| 15 | (VII-105) | C23H33N7O3S | 487.24 | 488.4 | (VI-ax) | (R)-N-isopropil-2-(((8-isopropil-2-(piperidina-3-iloxi)pirazolo[1,5-a][1,3,5]triazina-4-il)amino)metil)benzenosulfonamida | |
| 20 | | | | | | | |
| 25 | (VII-106) | C24H33N7O3S | 499.24 | 500.4 | (VI-ay) | (R)-8-isopropil-2-(piperidina-3-iloxi)-N-(2-(pirrolidina-1-il)sulfonyl)benzil)pirazolo[1,5-a][1,3,5]triazina-4-amina | |
| 30 | | | | | | | |
| 35 | (VII-107) | C25H36N8O3S | 528.26 | 529.4 | (VI-az) | (R)-8-isopropil-N-(2-((4-metilpiperazina-1-il)sulfonyl)benzil)-2-(piperidina-3-iloxi)pirazolo[1,5-a][1,3,5]triazina-4-amina | |
| 40 | | | | | | | |
| 45 | (VII-108) | C22H29N7O2 | 423.24 | 424.5 | (VI-ba) | (R)-2-(((8-isopropil-2-(piperidina-3-iloxi)pirazolo[1,5-a][1,3,5]triazina-4-il)amino)metil)-N-metilbenzamida | |
| 50 | | | | | | | |
| 55 | (VII-109) | C25H31N7O2 | 461.25 | 462.5 | (VI-bc) | N-(but-3-yn-2-il)-2-(((8-isopropil-2-((R)-piperidina-3-iloxi)pirazolo[1,5-a][1,3,5]triazina-4-il)amino)metil)benzamida | |
| 60 | | | | | | | |
| 65 | (VII-110) | C24H34N8O2 | 466.28 | 467.5 | (VI-bd) | (R)-1-(2-(((8-isopropil-2-(piperidina-3-iloxi)pirazolo[1,5-a][1,3,5]triazina-4-il)amino)metil)fenil)-3-propilurea | |

continua

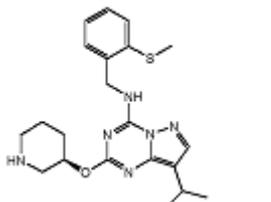
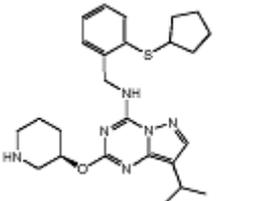
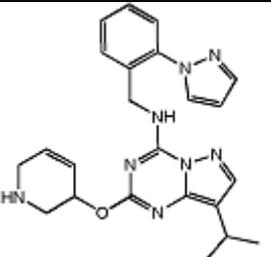
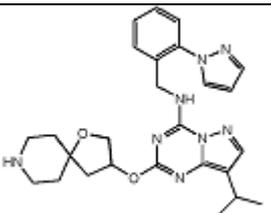
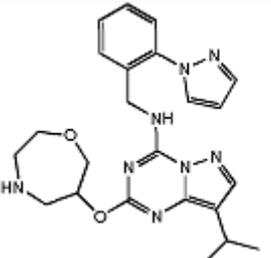
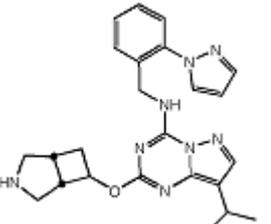
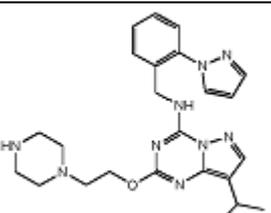
| | | | | | | | |
|----|-----------|------------|--------|-------|---------|---|--|
| 5 | (VII-111) | C27H32N8O2 | 500.26 | 501.4 | (VI-be) | (R)-1-(2-(((8-isopropil-2-(piperidina-3-iloxi)pirazolo[1,5-a][1,3,5]triazina-4-il)amino)metil)fenil)-3-fenilurea |  |
| 10 | (VII-112) | C27H38N8O2 | 506.31 | 507.5 | (VI-bf) | (R)-1-ciclohexil-3-(2-(((8-isopropil-2-(piperidina-3-iloxi)pirazolo[1,5-a][1,3,5]triazina-4-il)amino)metil)fenil)urea |  |
| 15 | (VII-113) | C28H34N8O2 | 514.28 | 515.4 | (VI-bg) | (R)-1-benzil-3-(2-(((8-isopropil-2-(piperidina-3-iloxi)pirazolo[1,5-a][1,3,5]triazina-4-il)amino)metil)fenil)urea |  |
| 20 | (VII-114) | C23H32N8O2 | 452.26 | 453.5 | (VI-bh) | (R)-1-etil-3-(2-(((8-isopropil-2-(piperidina-3-iloxi)pirazolo[1,5-a][1,3,5]triazina-4-il)amino)metil)fenil)urea |  |

| com pue sto | Fórmula | Calcula do | MS(ES) [M+H] ⁺ | Material inicial | Nombre | Estructura | |
|-------------|-----------|------------|---------------------------|------------------|---------|--|---|
| 40 | (VII-115) | C25H36N6O2 | 452.29 | 453.4 | (VI-bj) | (R)-N-(2-isobutoxi-4-metilbenzil)-8-isopropil-2-(piperidina-3-iloxi)pirazolo[1,5-a][1,3,5]triazina-4-amina |  |
| 45 | (VII-116) | C23H30N6O3 | 438.24 | 439.4 | (VI-bk) | (R)-N-((3,4-dihidro-2H-benzo[b][1,4]dioxepina-6-il)metil)-8-isopropil-2-(piperidina-3-iloxi)pirazolo[1,5-a][1,3,5]triazina-4-amina |  |
| 50 | (VII-117) | C26H34N6O | 446.28 | 447.4 | (VI-bl) | (R)-8-isopropil-2-(piperidina-3-iloxi)-N-((2',3',4',5'-tetrahidro-[1,1'-bifenil]-2-il)metil)pirazolo[1,5-a][1,3,5]triazina-4-amina |  |

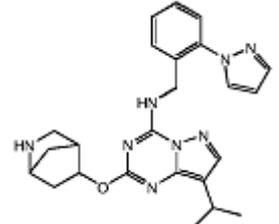
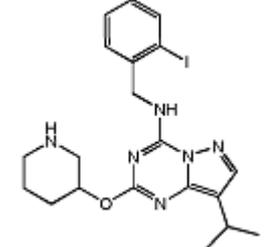
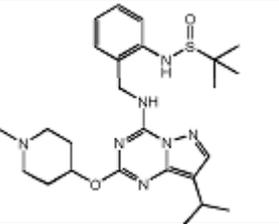
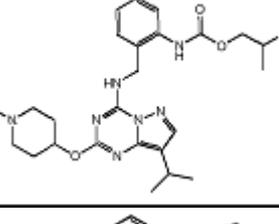
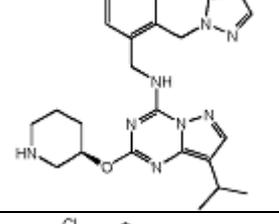
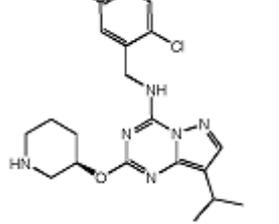
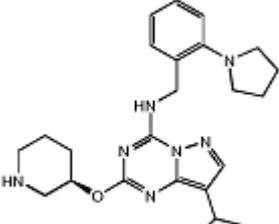
65

continua

5
10
15
20
25
30
35
40
45
50
55
60

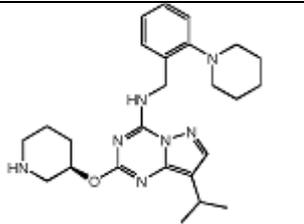
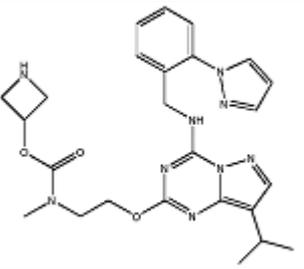
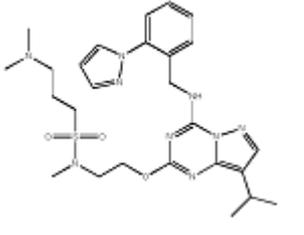
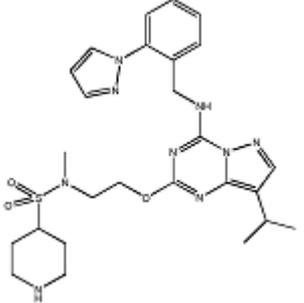
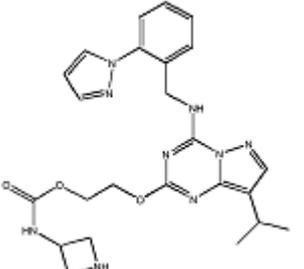
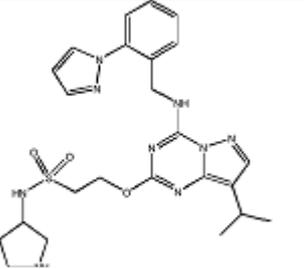
| | | | | | | |
|------------|---|--------|---------------------------|---------|--|---|
| (VII-118) | C ₂₁ H ₂₈ N ₆ O ₂ S | 412.20 | 413.3 | (VI-bm) | (R)-8-isopropil-N-(2-(metiltio)benzil)-2-(piperidina-3-iloxi)pirazolo[1,5-a][1,3,5]triazina-4-amina |  |
| (VII-119) | C ₂₅ H ₃₄ N ₆ O ₂ S | 466.25 | 467.4 | (VI-bj) | (R)-N-(2-(ciclopentiltio)benzil)-8-isopropil-2-(piperidina-3-iloxi)pirazolo[1,5-a][1,3,5]triazina-4-amina |  |
| (VII-120) | C ₂₃ H ₂₆ N ₈ O | 430.22 | 453.1 [M+Na] ⁺ | (VI-ba) | N-(2-(1H-pirazol-1-il)benzil)-8-isopropil-2-((1,2,3,6-tetrahidropiridina-3-il)oxi)pirazolo[1,5-a][1,3,5]triazina-4-amina |  |
| (VII-121) | C ₂₆ H ₃₂ N ₈ O ₂ | 488.26 | 489.2 | (VI-a) | 2-(1-oxa-8-azaspiro[4.5]decan-3-iloxi)-N-(2-(1H-pirazol-1-il)benzil)-8-isopropilpirazolo[1,5-a][1,3,5]triazina-4-amina |  |
| (VII-122) | C ₂₃ H ₂₈ N ₈ O ₂ | 448.23 | 449.2 | (VI-a) | 2-((1,4-oxazepano-6-il)oxi)-N-(2-(1H-pirazol-1-il)benzil)-8-isopropilpirazolo[1,5-a][1,3,5]triazina-4-amina |  |
| (VII-123) | C ₂₄ H ₂₈ N ₈ O | 444.24 | 445.2 | (VI-a) | N-(2-(1H-pirazol-1-il)benzil)-2-((1R,5S)-3-azabicyclo[3.2.0]heptano-6-iloxi)-8-isopropilpirazolo[1,5-a][1,3,5]triazina-4-amina |  |
| (VI I-124) | C ₂₄ H ₃₁ N ₉ O | 461.27 | 462.2 | (VI-a) | N-(2-(1H-pirazol-1-il)benzil)-8-isopropil-2-(2-(piperazin-1-il)etoxi)pirazolo[1,5-a][1,3,5]triazina-4-amina |  |

continua

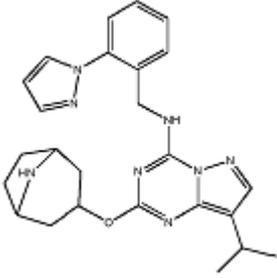
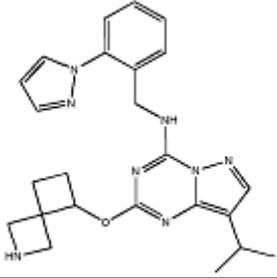
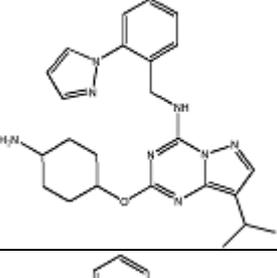
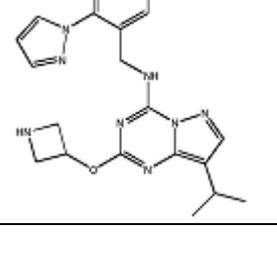
| | | | | | | | |
|----|-----------|--------------|--------|-------|---------|--|---|
| 5 | (VI-125) | C24H28N8O | 444.24 | 445.3 | (VI-a) | N-(2-(1H-pirazol-1-il)benzil)-2-(2-azabicyclo[2.2.1]heptano-5-iloxi)-8-isopropilpirazolo[1,5-a][1,3,5]triazina-4-amina |  |
| 10 | (VI-126) | C20H25IN6O | 492.11 | 493.2 | (VI-bo) | N-(2-iodobenzil)-8-isopropil-2-(piperidina-3-iloxi)pirazolo[1,5-a][1,3,5]triazina-4-amina |  |
| 15 | (VII-127) | C25H37N7O2S | 499.2 | 500.3 | (XIX) | N-(2-(((8-isopropil-2-((1-metilpiperidina-4-il)oxi)pirazolo[1,5-a][1,3,5]triazina-4-il)amino)metil)fenil)-2-metilpropano-2-sulfinamida |  |
| 20 | (VII-128) | C26H37N7O3 | 495.3 | 496.4 | (XIX) | (2-(((8-isopropil-2-((1-metilpiperidina-4-il)oxi)pirazolo[1,5-a][1,3,5]triazina-4-il)amino)metil)fenil)carbamato de isobutilo |  |
| 25 | (VII-129) | C24H3ON8O | 446.2 | 447.2 | (VI-bp) | (R)-N-(2-((1H-pirazol-1-il)metil)benzil)-8-isopropil-2-(piperidina-3-iloxi)pirazolo[1,5-a][1,3,5]triazina-4-amina |  |
| 30 | (VII-130) | C20H24Cl2N6O | 434.1 | 435.2 | (VI-bq) | (R)-N-(2,5-diclorobenzil)-8-isopropil-2-(piperidina-3-iloxi)pirazolo[1,5-a][1,3,5]triazina-4-amina |  |
| 35 | (VII-131) | C24H33N7O | 435.27 | 436.3 | (VI-br) | (R)-8-isopropil-2-(piperidina-3-iloxi)-N-(2-(pirrolidina-1-il)benzil)pirazolo[1,5-a][1,3,5]triazina-4-amina |  |

65

continua

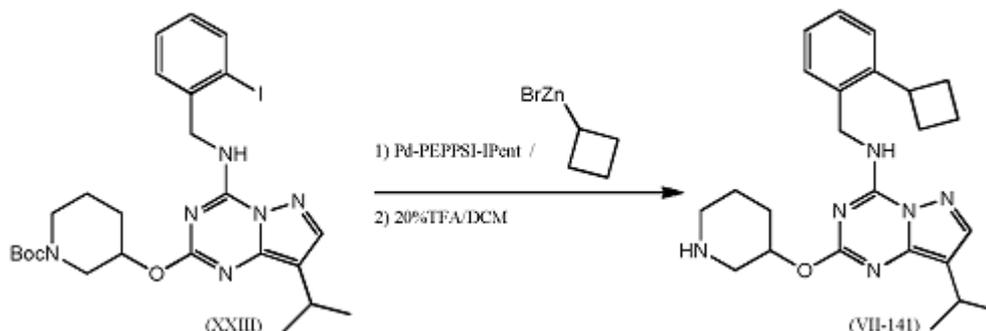
| | | | | | | | |
|----|-----------|-------------|--------|-------|---------|--|---|
| 5 | (VII-132) | C25H35N7O | 449.29 | 450.4 | (VI-bs) | (R)-8-isopropil-N-(2-(piperidina-1-il)benzil)-2-(piperidina-3-iloxi)pirazolo[1,5-a][1,3,5]triazina-4-amina |  |
| 10 | | | | | | | |
| 15 | (VII-133) | C25H31N9O3 | 505.25 | 506.2 | (VI-a) | carbamato de azetidin-3-il (2-((4-((2-(1H-pirazol-1-il)benzil)amino)-8-isopropilpirazolo[1,5-a][1,3,5]triazina-2-il)oxi)etil)(metilo) |  |
| 20 | | | | | | | |
| 25 | (VII-134) | C26H37N9O3S | 555.27 | 556.1 | (VI-a) | N-(2-((4-((2-(1H-pirazol-1-il)benzil)amino)-8-isopropilpirazolo[1,5-a][1,3,5]triazina-2-il)oxi)etil)-3-(dimetilamino)-N-metilpropano-1-sulfonamida |  |
| 30 | | | | | | | |
| 35 | (VII-135) | C26H35N9O3S | 553.26 | 554.0 | (VI-a) | N-(2-((4-((2-(1H-pirazol-1-il)benzil)amino)-8-isopropilpirazolo[1,5-a][1,3,5]triazina-2-il)oxi)etil)-N-metilpiperidine-4-sulfonamida |  |
| 40 | | | | | | | |
| 45 | (VII-136) | C24H29N9O3 | 491.24 | 492.4 | (VI-a) | 2-((4-((2-(1H-pirazol-1-il)benzil)amino)-8-isopropilpirazolo[1,5-a][1,3,5]triazina-2-il)oxi)etil azetidin-3-ilcarbamato |  |
| 50 | | | | | | | |
| 55 | (VII-137) | C24H31N9O3S | 525.23 | 526.3 | (VI-a) | 2-((4-((2-(1H-pirazol-1-il)benzil)amino)-8-isopropilpirazolo[1,5-a][1,3,5]triazina-2-il)oxi)-N-(pirrolidina-3-il)etanosulfonamida |  |
| 60 | | | | | | | |
| 65 | | | | | | | |

continua

| | | | | | | | |
|----|-----------|--|------------|-------|--------|--|---|
| 5 | (VII-138) | C ₂₅ H ₃₀ N ₈ O | 458.2 5 | 459.2 | (VI-a) | N-(2-(1H-pirazol-1-il)benzil)-2-(8-azabicyclo[3.2.1]octan-3-iloxi)-8-isopropilpirazolo[1,5-a][1,3,5]triazina-4-amina |  |
| 10 | | | | | | | |
| 15 | (VII-139) | C ₂₄ H ₂₈ N ₈ O | 444.2 4 | 445.2 | (VI-a) | N-(2-(1H-pirazol-1-il)benzil)-2-(2-azaespiro[3.3]heptano-5-iloxi)-8-isopropilpirazolo[1,5-a][1,3,5]triazina-4-amina |  |
| 20 | | | | | | | |
| 25 | (VII-140) | C ₂₄ H ₃₀ N ₈ O | 446.2 5 | 447.2 | (VI-a) | N-(2-(1H-pirazol-1-il)benzil)-2-((4-aminociclohexil)oxi)-8-isopropilpirazolo[1,5-a][1,3,5]triazina-4-amina |  |
| 30 | | | | | | | |
| 35 | (VII-141) | C ₂₁ H ₂₄ N ₈ O | 404.2 1 | 405.2 | (VI-a) | N-(2-(1H-pirazol-1-il)benzil)-2-(azetidina-3-iloxi)-8-isopropilpirazolo[1,5-a][1,3,5]triazina-4-amina |  |
| 40 | | | | | | | |
| 45 | | | | | | | |
| 50 | | | | | | | |
| 55 | | | | | | | |
| 60 | | | | | | | |

Método J: Acoplamientos transversales C-C con el intermedio (XXIII)

Compuesto (VII-141): N-(2-ciclobutilbenzil)-8-isopropil-2-(piperidin-3-iloxi)pirazolo[1,5-a][1,3,5]triazina-4-amina [0265]



[0266] A una solución de 40 mg (0.068 milimoles) de yodo (XXIII) (preparada a partir del intermedio (VI-bo) en forma similar al método C sin el paso final de Boc-desprotección) en 0.5 mililitros de tolueno se agregan 5.4 miligramos (0.0068 mmol) de dicloro[1,3-bis(2,6-di-3-pentilfenil)imidazol-2-ilideno](3-cloropiridil)-paladio(II). Se desgasificó con nitrógeno y se agregó en forma de gotas 0.544 ml (0.272 mmol) de una solución de ciclobutilzinc (0.5 M en THF) a 0 °C. El baño de hielo fue removido y la mezcla de la reacción fue agitada durante 90 minutos a la temperatura del cuarto. El producto intermedio fue purificado por medio de cromatografía de columnas (12 g de gel de sílice, ciclohexano/acetato etílico). El grupo Boc-protector fue removido con un 20% de TFA/DCM y el compuesto fue obtenido después de RP-HPLC utilizando un gradiente de agua/acetronitrilo (0.1 por ciento de TFA). MS (ES) C₂₄H₃₂N₆O requiere 420.26, encontrado 421.2 (M+H)⁺.

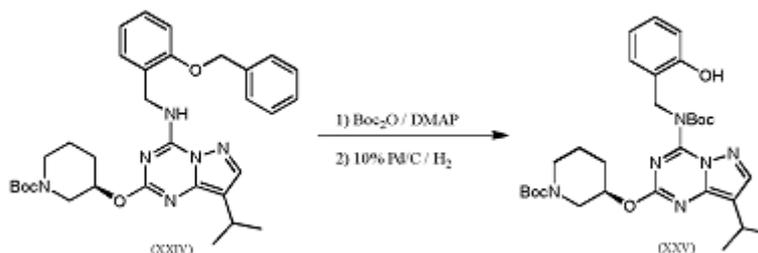
Compuestos (VII-141) - (VII-144)

[0267] Los compuestos (VII-142)-(VII-144) fueron sintetizados en una forma similar al método J.

| Compuesto | Fórmula | Calculado | MS(ES) [M+H] ⁺ | Material inicial | Nombre | Estructura |
|-----------|--|-----------|---------------------------|------------------|---|------------|
| (VII-141) | C ₂₄ H ₃₂ N ₆ O | 420.26 | 421.2 | (XXIII) | (R)-N-(2-ciclobutilbenzil)-8-isopropil-2-(piperidin-3-iloxi)pirazolo[1,5-a][1,3,5]triazina-4-amina | |
| (VII-142) | C ₂₅ H ₃₄ N ₆ O | 434.28 | 435.2 | (XXIII) | (R)-N-(2-ciclopentilbenzil)-8-isopropil-2-(piperidin-3-iloxi)pirazolo[1,5-a][1,3,5]triazina-4-amina | |
| (VII-143) | C ₂₃ H ₃₀ N ₆ O | 406.52 | 407.4 | (XXIII) | N-(2-ciclopropilbenzil)-8-isopropil-2-(piperidina-3-iloxi)pirazolo[1,5-a][1,3,5]triazina-4-amina | |
| (VII-144) | C ₂₆ H ₃₆ N ₆ O | 448.30 | 449.4 | (XXIII) | (R)-N-(2-ciclohexilbenzil)-8-isopropil-2-(piperidina-3-iloxi)pirazolo[1,5-a][1,3,5]triazina-4-amina | |

Intermedio (XXV): 3-((4-((terc-butoxicarbonil)(2-hidroxibenzil)amino)-8-isopropilpirazolo[1,5-a][1,3,5]triazina-2-il)oxi)piperidina-1-carboxilato de (R)-terc-butilo

[0268]



[0269] A una solución de 483 mg (0.83 milimoles) del intermedio (XXIV) (preparado a partir del intermedio (VI-bn) en forma similar al método C sin el paso final de Boc-desprotección) en 10 ml de DCM se agregaron 543 mg (2.49 milimoles) de Boc_2O y 20.3 mg (0.083 mmol) de DMAP. Después de que la mezcla fue agitada temperatura del cuarto durante 2 horas, el mismo monto de Boc_2O y DMAP fue agregado. Después de una hora, el solvente fue removido bajo presión reducida y el producto crudo de purificado por medio de cromatografía de columna (12 g de gel sílice, ciclohexano/acetato etílico).

MS (ES) $\text{C}_{37}\text{H}_{48}\text{N}_6\text{O}_6$ requiere 672.36, encontrado 673.6 (M+H)⁺.

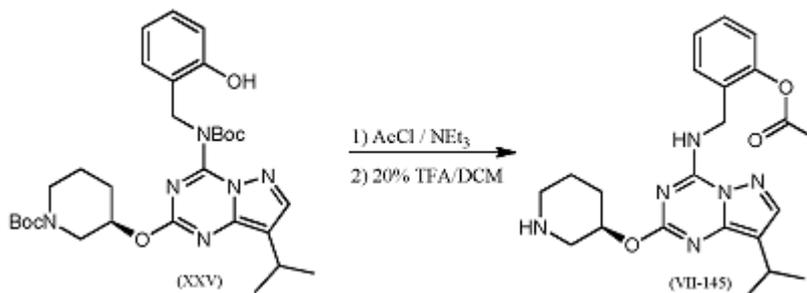
[0270] 577 mg (0.86 milimoles) de éter de bencilo del intermedio fueron hidrogenados en 25 ml de etanol/acetato etílico (1:1) (H-cubo: flujo 1 ml/minuto; 10% de Pd/C; 60 °C). El producto crudo fue purificado por medio de cromatografía de columna (12 g de gel sílice, ciclohexano/acetato etílico).

MS (ES) $\text{C}_{25}\text{H}_{34}\text{N}_6\text{O}_4$ requiere 582.32, encontrado 583.6 (M+H)⁺.

Método K: Derivados del intermedio (XXV)

Compuesto (VII-145): Acetato de (R)-2-(((8-isopropil-2-(piperidina-3-iloxi)pirazolo[1,5-a][1,3,5]triazina-4-il)amino)metil)fenilo

[0271]

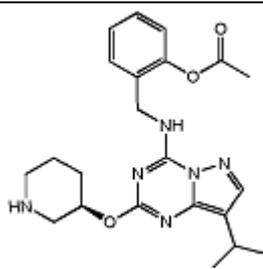
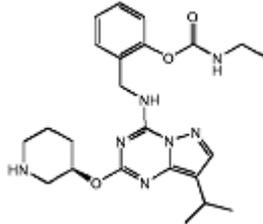
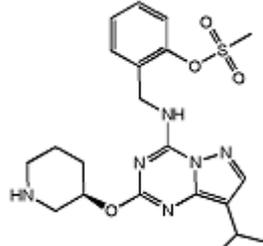
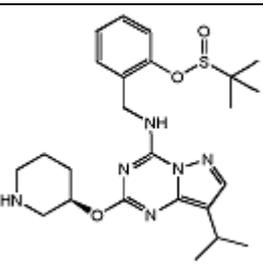
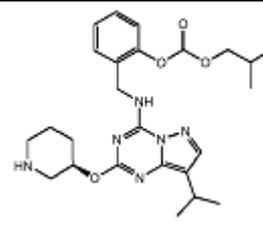
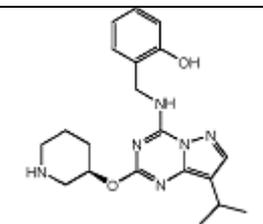


[0272] 3 μl de cloruro de acetilo fueron agregados a 0 °C a una solución de 20 mg del intermedio (XXV) y 14.2 microlitros de trietilamina en 0.4 mililitros de DCM. La mezcla fue agitada 0 °C hasta que la reacción estuvo completa. La mezcla de la reacción fue purificada por medio de cromatografía de columna (12 g de gel sílice, ciclohexano/acetato etílico). El grupo Boc-protector fue removido con un 20% de TFA/DCM y el compuesto puro fue obtenido después de RP-HPLC utilizando un gradiente de agua/acetonitrilo (0.1 por ciento de TFA).

MS (ES) $\text{C}_{22}\text{H}_{28}\text{N}_6\text{O}_3$ requiere 424.22, encontrado 425.4 (M+H)⁺.

Compuestos (VII-145) - (VII-150)

[0273] los compuestos (VII-146)-(VII-150) fueron sintetizados a partir del intermedio (XXV) en forma similar al método K. Dependiendo de la naturaleza del electrófilo relacionado, la reacción también fue ejecutada a la temperatura del cuarto.

| compuesto | Fórmula | Calculado | MS(ES) [M+H] ⁺ | Material inicial | Nombre | Estructura |
|-----------|---|-----------|------------------------------|---|---|---|
| (VII-145) | C ₂₂ H ₂₈ N ₆ O ₃ | 424.22 | 425.4 | (XXV) y cloruro de acetilo | Acetato de fenilo de (R)-2-(((8- isopropil-2- (piperidina-3- iloxi)pirazolo[1,5- a][1,3,5]triazina- 4- il)amino)metilo) |  |
| (VII-146) | C ₂₃ H ₃₁ N ₇ O ₃ | 453.25 | 454.4 | (XXV) e isocianato de etilo | Etilcarbamato de fenilo de (R)-2- (((8-isopropil-2- (piperidina-3- iloxi)pirazolo[1,5- a][1,3,5]triazina- 4- il)amino)metilo) |  |
| (VII-147) | C ₂₁ H ₂₈ N ₆ O ₄ S | 460.19 | 461.3 | (XXV) y cloruro de sulfonilo de metano | Metanosulfonato de fenilo de (R)- 2-(((8-isopropil- 2-(piperidin-3- iloxi)pirazolo[1,5- a][1,3,5]triazina- 4- il)amino)metilo) |  |
| (VII-148) | C ₂₄ H ₃₄ N ₆ O ₃ S | 486.24 | 487.4 | (XXV) y cloruro de terc- butil- sulfonilo | 2-metilpropano- 2-sulfinato de fenilo de 2-(((8- isopropil-2-((R)- piperidina-3- iloxi)pirazolo[1, 5- a][1,3,5]triazina- 4- il)amino)metilo) |  |
| (VII-149) | C ₂₅ H ₃₄ N ₆ O ₄ | 482.26 | 483.4 | (XXV) y cloro- formiato de isobutilo | Carbonato de (fenilo de 2-(((8- isopropil-2- (piperidina-3- iloxi)pirazolo[1, 5- a][1,3,5]triazina- 4- il)amino)metilo)) de (R)-isobutilo |  |
| (VII-150) | LDC191336 | 382.21 | 383.3 | (XXV) | Fenol de (R)-2- (((8-isopropil-2- (piperidina-3- iloxi)pirazolo[1,5- a][1,3,5]triazina- 4- il)amino)metilo) |  |

5

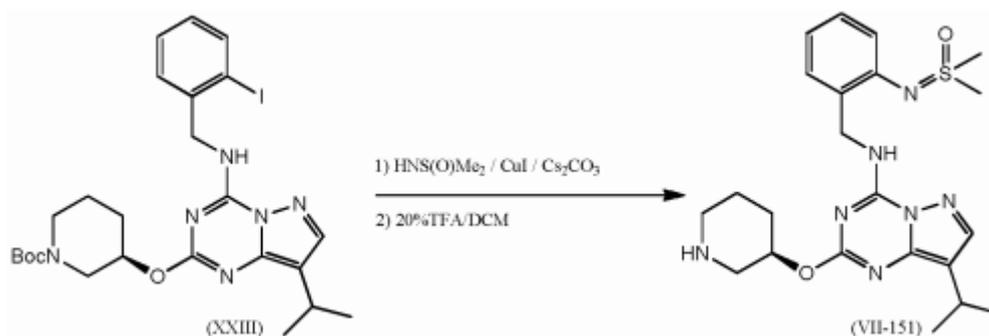
Método N: Sulfoximinas provenientes del intermedio (XXIII)**Compuesto (VII-151): N-2-(((8-isopropil-2-((R)-piperidina-3-iloxi)pirazolo[1,5-a][1,3,5]triazina-4-il)amino)metil)fenil)-S,S-dimetilsulfoximina**

10

[0274]

15

20



25

30

[0275] 20 mg (0.034 milimoles) de yodo (XXIII) (preparados a partir del intermedio (VII-bo) en forma similar al método C sin el paso final de Boc-desprotección), 3.7 microlitros de (dimetilsulfinilideno)amina, 1.6 mg de CuI y 27.7 mg de Cs₂CO₃ fueron agitados en 0.5 mililitros de tolueno a 110 °C durante la noche. La mezcla de la reacción fue diluida con acetato etílico, lavada con salmuera, secada con MgSO₄, filtrada y concentrar al vacío. El producto crudo fue purificado en gel sílice utilizando un gradiente de acetato etílico/ciclohexano.

35

[0276] El intermedio resultante fue disuelto en un 20% de TFA/DCM. Después de que el grupo Boc fue dividido, el compuesto del título fue obtenido después de RP-HPLC utilizando un gradiente de agua/acetonitrilo (0.1 por ciento de TFA).

40

MS (ES) C₂₂H₃₁N₇O₂S requiere 457.23, encontrado 458.1 (M+H)⁺.

Método O: Oxidación de tioéteres

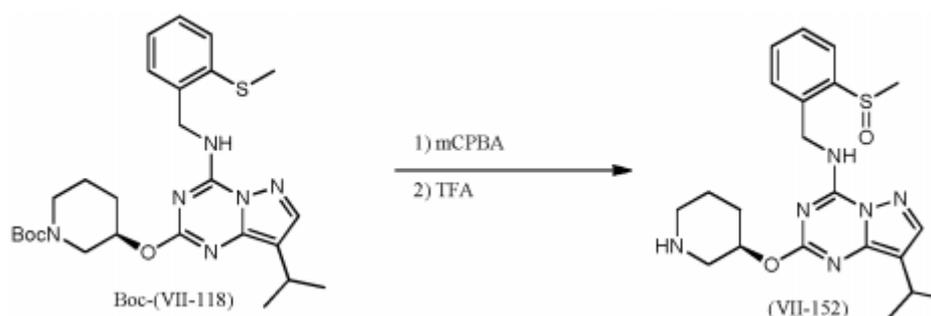
45

Compuesto (VII-152): 8-isopropil-N-2-(metilsulfinil)benzil-2-((R)-piperidina-3-iloxi)pirazolo[1,5-a][1,3,5]triazina-4-amina

[0277]

50

55



60

[0278] El (VII-118) Boc-prottegido fue obtenido tal como se describió para (VII-118) pero sin el paso de desprotección. Los 223 mg (0.436 milimoles) de tioéter fueron oxidados entonces en 10 ml de DCM a 0 °C utilizando 83 mg (0.48 milimoles) de mCPBA. Después de una hora la mezcla de la reacción fue diluida con acetato etílico y lavada con 2 M de solución de NaOH y salmuera. La fase orgánica fue secada sobre MgSO₄, concentrada bajo presión reducida y purificada en gel sílice utilizando un gradiente de acetato etílico/ciclohexano. El intermedio resultante fue disuelto en un 20% de TFA/DCM. Después de que el grupo Boc se haya dividido, el compuesto del título fue obtenido después de un RP-HPLC utilizando un gradiente de agua/acetonitrilo (0.1 por ciento de TFA).

65

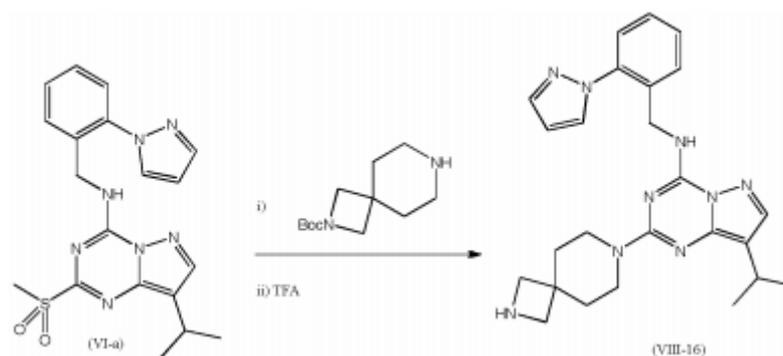
ES 2 583 231 T3

MS (ES) C₂₁H₂₈N₆O₂S requiere 428.20, encontrado 429.2 (M+H)⁺.

Compuestos (VII-152) - (VII-154)

5 **[0279]** Los compuestos (VII-152)-(VII-154) fueron sintetizados en forma similar al método O. En los casos en que se desean al sulfonilo relacionado en vez del sulfinilo, equivalentes adicionales de mCPBA fueron utilizados a temperaturas elevadas.

| Compuesto | Fórmula | Calculado | MS(ES) [M+H] ⁺ | Nombre | Estructura |
|-----------|---|-----------|------------------------------|--|------------|
| (VII-154) | C ₂₁ H ₂₈ N ₆ O ₃ S | 444.19 | 445.4 | (R)-8-isopropil-N-(2-(metilsulfonyl)benzil)-2-(piperidina-3-iloxi)pirazolo[1,5-a][1,3,5]triazina-4-amina | |
| (VII-152) | C ₂₁ H ₂₈ N ₆ O ₂ S | 428.20 | 429.2 | 8-isopropil-N-(2-(metilsulfinil)benzil)-2-((R)-piperidina-3-iloxi)pirazolo[1,5-a][1,3,5]triazina-4-amina | |
| (VII-153) | C ₂₅ H ₃₄ N ₆ O ₂ S | 482.25 | 483.3 | N-(2-(ciclopentilsulfinil)benzil)-8-isopropil-2-((R)-piperidina-3-iloxi)pirazolo[1,5-a][1,3,5]triazina-4-amina | |

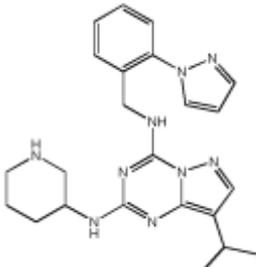
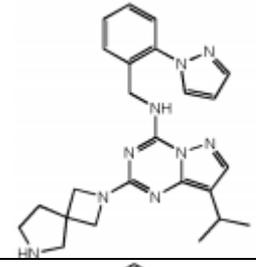
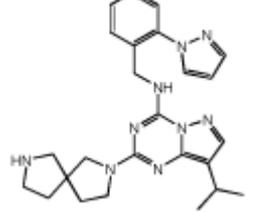
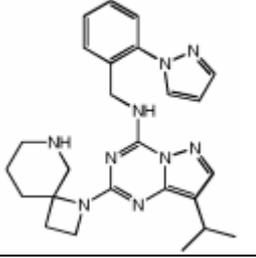
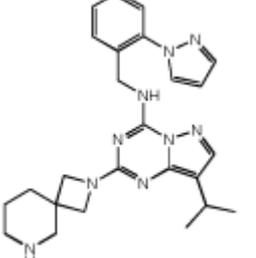
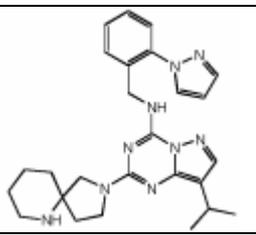
Método D: sustitución de metilsulfonas (VI) con N-nucleófilos**Compuesto (VIII-16):****[0280]**

[0281] Se agregaron 25 mg (0.061 milimoles) de metilsulfona (VI-a) a una solución de 2,7-diazaespiro[3.5]nonano-2-carboxilato de terc-butilo (28 mg, 0.122 milimoles) en NMP y agitada durante 18 horas a 120 °C. La mezcla de la reacción fue diluida con acetato etílico, lavada con un 10% de NaHCO₃ acuoso y salmuera, secada con MgSO₄, filtrada y concentrar al vacío. El grupo remanente Boc-protector fue removido con TFA y el compuesto puro (VIII-16) fue obtenido después de un RP-HPLC utilizando un gradiente de agua/acetonitrilo (0.1 por ciento de TFA).

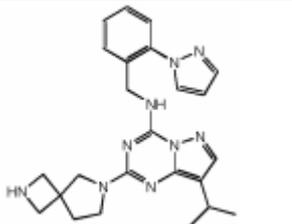
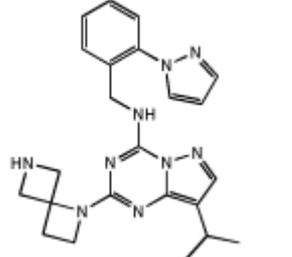
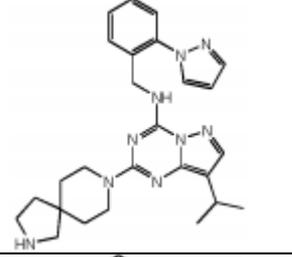
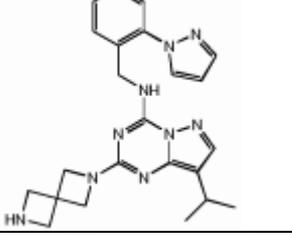
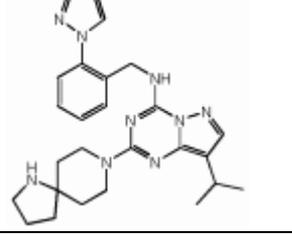
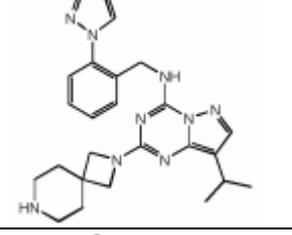
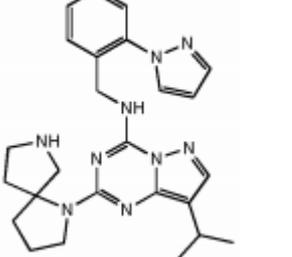
¹H-NMR (400MHz, CDCl₃, 300K) δ 1.18 (d, J = 6.8 Hz, 6H), 2.09 (m, amplio, 4H), 3.23 (h, J = 6.8 Hz, 1 H), 3.95-4.05 (m, amplio, 8H), 4.72 (d, J = 6.0 Hz, 2H), 6.55 (m, 1 H), 7.26-7.42 (m, 4H), 7.54 (s, 1 H), 7.81 (m, 1 H), 7.87 (m, 1 H), 9.26 (t, J = 6.0 Hz, 1 H), 9.85 (s, amplio, 2H); MS (ES) C₂₅H₃₁N₉ requiere 457.27, encontrado 458.4 (M+H)⁺.

Compuestos (VIII-1) - (VIII-62)

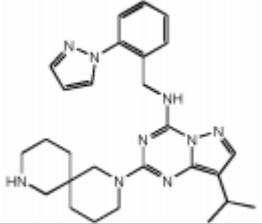
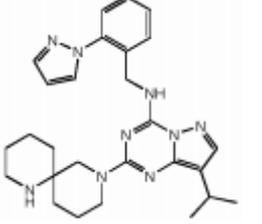
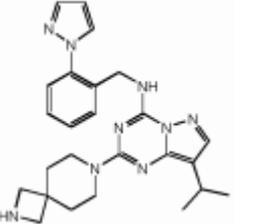
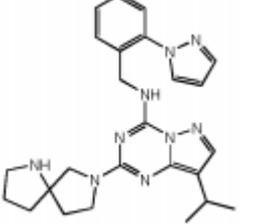
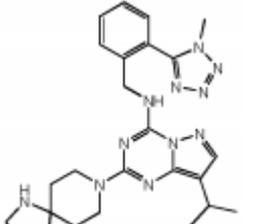
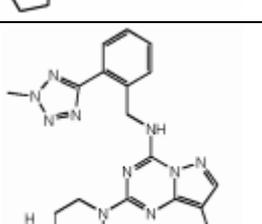
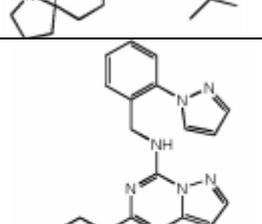
[0282] Los compuestos (VIII-1) - (VIII-62) fueron preparados a partir de las metilsulfonas correspondientes (VI) de acuerdo al método D y tal como fue ejemplificado para el compuesto (VIII-16). En algunos casos, DMF fue utilizado como solvente y 4 equivalentes de NEt₃ fueron utilizados como base adicional.

| Compuesto | Fórmula | Calculado | MS(ES) [M+H] ⁺ | Material inicial | Nombre | Estructura |
|---------------|-----------------------|-----------|---------------------------|------------------|---|---|
| 5 10 15 | (VIII-01) C23H29N9 | 431.25 | 432.4 | (VI-a) | N4-(2-(1H-pirazol-1-il)benzil)-8-isopropil-N2-(piperidina-3-il)pirazolo[1,5-a][1,3,5]triazina-2,4-diamina |  |
| 20 | (VIII-02) C24H29N9 | 443.25 | 444.1 | (VI-a) | N-(2-(1H-pirazol-1-il)benzil)-8-isopropil-2-(2,6-diazaespiro[3.4]octan-2-il)pirazolo[1,5-a][1,3,5]triazin-4-amina |  |
| 25 30 | (VIII-03) C25H31N9 | 457.27 | 458.2 | (VI-a) | N-(2-(1H-pirazol-1-il)benzil)-8-isopropil-2-(2,7-diazaespiro[4.4]nona-2-il)pirazolo[1,5-a][1,3,5]triazina-4-amina |  |
| 35 40 | (VIII-04) C25H31N9 | 457.27 | 458.3 | (VI-a) | N-(2-(1H-pirazol-1-il)benzil)-8-isopropil-2-(1,6-diazaespiro[3.5]nona-1-il)pirazolo[1,5-a][1,3,5]triazina-4-amina |  |
| 45 50 | (VIII-05) C25H31N9 | 457.27 | 458.2 | (VI-a) | N-(2-(1H-pirazol-1-il)benzil)-8-isopropil-2-(2,6-diazaespiro[3.5]nona-2-il)pirazolo[1,5-a][1,3,5]triazina-4-amina |  |
| 55 60 | (VIII-06) C26H33N9 | 471.29 | 472.2 | (VI-a) | N-(2-(1H-pirazol-1-il)benzil)-8-isopropil-2-(2,6-diazaespiro[4.5]decano-2-il)pirazolo[1,5-a][1,3,5]triazina-4-amina |  |

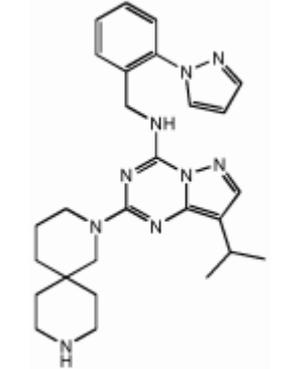
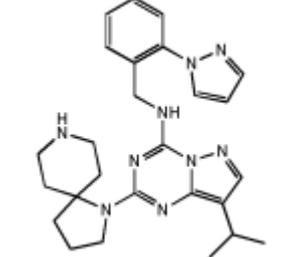
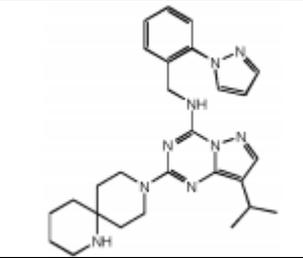
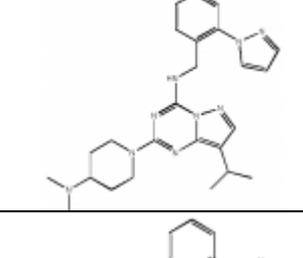
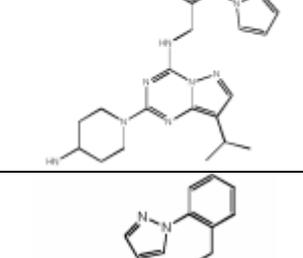
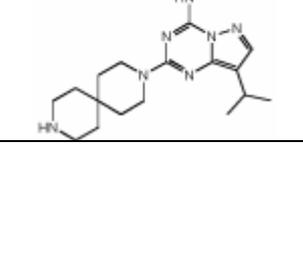
5
10
15
20
25
30
35
40
45
50
55
60
65

| | | | | | | |
|-----------|----------|--------|-------|--------|--|---|
| (VIII-07) | C24H29N9 | 443.25 | 444.2 | (VI-a) | N-(2-(1H-pirazol-1-il)benzil)-8-isopropil-2-(2,6-diazaespiro[3.4]octano-6-il)pirazolo[1,5-a][1,3,5]triazina-4-amina |  |
| (VIII-08) | C23H27N9 | 429.24 | 530.1 | (VI-a) | N-(2-(1H-pirazol-1-il)benzil)-8-isopropil-2-(1,6-diazaespiro[3.3]heptano-1-il)pirazolo[1,5-a][1,3,5]triazina-4-amina |  |
| (VIII-09) | C26H33N9 | 471.29 | 572.1 | (VI-a) | N-(2-(1H-pirazol-1-il)benzil)-8-isopropil-2-(2,8-diazaespiro[4.5]decano-8-il)pirazolo[1,5-a][1,3,5]triazina-4-amina |  |
| (VIII-10) | C23H27N9 | 429.24 | 530.0 | (VI-a) | N-(2-(1H-pirazol-1-il)benzil)-8-isopropil-2-(2,6-diazaespiro[3.3]heptano-2-il)pirazolo[1,5-a][1,3,5]triazina-4-amina |  |
| (VIII-11) | C26H33N9 | 471.29 | 472.4 | (VI-a) | N-(2-(1H-pirazol-1-il)benzil)-8-isopropil-2-(1,8-diazaespiro[4.5]decano-8-il)pirazolo[1,5-a][1,3,5]triazina-4-amina |  |
| (VIII-12) | C25H31N9 | 457.27 | 458.4 | (VI-a) | N-(2-(1H-pirazol-1-il)benzil)-8-isopropil-2-(2,7-diazaespiro[3.5]nonano-2-il)pirazolo[1,5-a][1,3,5]triazina-4-amina |  |
| (VIII-13) | C25H31N9 | 457.27 | 458.3 | (VI-a) | N-(2-(1H-pirazol-1-il)benzil)-8-isopropil-2-(1,7-diazaespiro[4.4]nonano-1-il)pirazolo[1,5-a][1,3,5]triazina-4-amina |  |

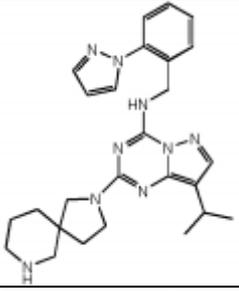
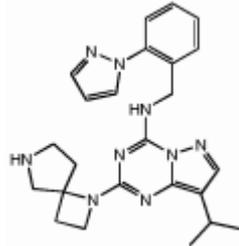
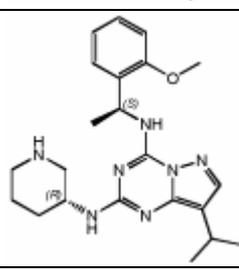
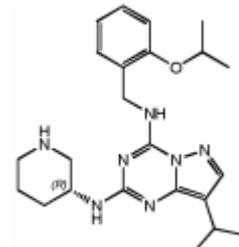
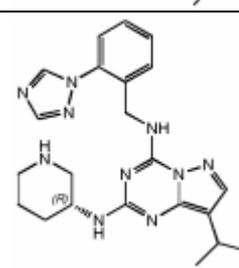
5
10
15
20
25
30
35
40
45
50
55
60
65

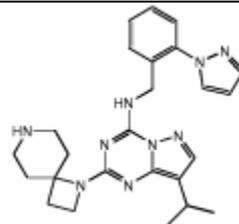
| | | | | | | |
|-----------|-----------|--------|-------|--------|--|---|
| (VIII-14) | C27H35N9 | 485.30 | 486.5 | (VI-a) | N-(2-(1H-pirazol-1-il)benzil)-8-isopropil-2-(2,8-diazaespiro[5.5]undecano-2-il)pirazolo[1,5-a][1,3,5]triazina-4-amina |  |
| (VIII-15) | C27H35N9 | 485.30 | 486.4 | (VI-a) | N-(2-(1H-pirazol-1-il)benzil)-8-isopropil-2-(1,8-diazaespiro[5.5]undecano-8-il)pirazolo[1,5-a][1,3,5]triazina-4-amina |  |
| (VIII-16) | C25H31N9 | 457.27 | 458.4 | (VI-a) | N-(2-(1H-pirazol-1-il)benzil)-8-isopropil-2-(2,7-diazaespiro[3.5]nonano-7-il)pirazolo[1,5-a][1,3,5]triazina-4-amina |  |
| (VIII-17) | C25H31N9 | 457.27 | 458.5 | (VI-a) | N-(2-(1H-pirazol-1-il)benzil)-8-isopropil-2-(1,7-diazaespiro[4.4]nonano-7-il)pirazolo[1,5-a][1,3,5]triazina-4-amina |  |
| (VIII-18) | C25H33N11 | 487.29 | 488.5 | (VI-j) | 8-isopropil-N-(2-(1-metil-1H-tetrazol-5-il)benzil)-2-(1,8-diazaespiro[4.5]decano-8-il)pirazolo[1,5-a][1,3,5]triazina-4-amina |  |
| (VIII-19) | C25H33N11 | 487.29 | 488.5 | (VI-t) | 8-isopropil-N-(2-(2-metil-2H-tetrazol-5-il)benzil)-2-(1,8-diazaespiro[4.5]decano-8-il)pirazolo[1,5-a][1,3,5]triazina-4-amina |  |
| (VIII-20) | C25H31N9 | 457.27 | 458.2 | (VI-a) | N-(2-(1H-pirazol-1-il)benzil)-8-isopropil-2-(1,7-diazaespiro[3.5]nonano-7-il)pirazolo[1,5-a][1,3,5]triazina-4-amina |  |

5
10
15
20
25
30
35
40
45
50
55
60
65

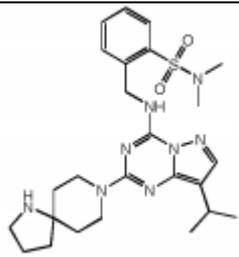
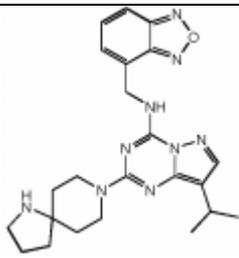
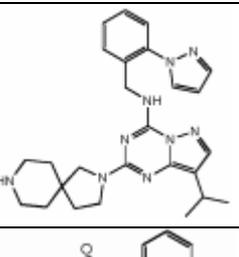
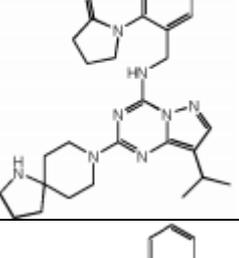
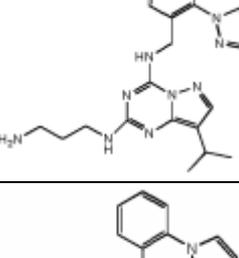
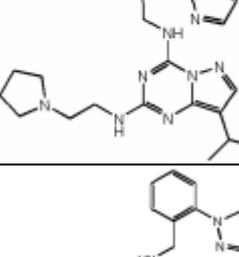
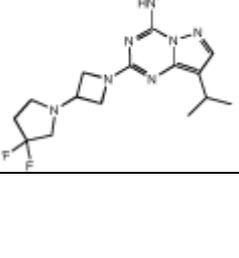
| | | | | | | |
|-----------|----------|--------|-------|--------|---|---|
| (VIII-21) | C27H35N9 | 485.30 | 486.5 | (VI-a) | N-(2-(1H-pirazol-1-il)benzil)-8-isopropil-2-(2,9-diazaespiro[5.5]undecano-2-il)pirazolo[1,5-a][1,3,5]triazina-4-amina |  |
| (VIII-22) | C26H33N9 | 471.29 | 472.3 | (VI-a) | N-(2-(1H-pirazol-1-il)benzil)-8-isopropil-2-(1,8-diazaespiro[4.5]decano-1-il)pirazolo[1,5-a][1,3,5]triazina-4-amina |  |
| (VIII-23) | C27H35N9 | 485.30 | 486.4 | (VI-a) | N-(2-(1H-pirazol-1-il)benzil)-8-isopropil-2-(1,9-diazaespiro[5.5]undecano-9-il)pirazolo[1,5-a][1,3,5]triazina-4-amina |  |
| (VIII-24) | C25H33N9 | 459.29 | 460.3 | (VI-a) | N-(2-(1H-pirazol-1-il)benzil)-2-(4-(dimetilamino)piperidina-1-il)-8-isopropilpirazolo[1,5-a][1,3,5]triazina-4-amina |  |
| (VIII-25) | C24H31N9 | 445.27 | 446.3 | (VI-a) | N-(2-(1H-pirazol-1-il)benzil)-8-isopropil-2-(4-(metilamino)piperidina-1-il)pirazolo[1,5-a][1,3,5]triazina-4-amina |  |
| (VIII-26) | C27H35N9 | 485.30 | 486.3 | (VI-a) | N-(2-(1H-pirazol-1-il)benzil)-8-isopropil-2-(3,9-diazaespiro[5.5]undecano-3-il)pirazolo[1,5-a][1,3,5]triazina-4-amina |  |

5
10
15
20
25
30
35
40
45
50
55
60
65

| | | | | | | |
|-----------|-----------|--------|-------|--------|---|---|
| (VIII-27) | C26H33N9 | 471.29 | 472.3 | (VI-a) | N-(2-(1H-pirazol-1-il)benzil)-8-isopropil-2-(2,7-diazaespiro[4.5]decano-2-il)pirazolo[1,5-a][1,3,5]triazina-4-amina |  |
| (VIII-28) | C24H29N9 | 443.25 | 444.3 | (VI-a) | N-(2-(1H-pirazol-1-il)benzil)-8-isopropil-2-(1,6-diazaespiro[3.4]octano-1-il)pirazolo[1,5-a][1,3,5]triazina-4-amina |  |
| (VIII-31) | C22H31N7O | 409.26 | 409.9 | (VI-c) | 8-isopropil-N4-((S)-1-(2-metoxifenil)etil)-N2-((R)-piperidina-3-il)pirazolo[1,5-a][1,3,5]triazina-2,4-diamina |  |
| (VIII-32) | C23H33N7O | 423.28 | 424.2 | (VI-e) | (R)-N4-(2-isopropoxibenzil)-8-isopropil-N2-(piperidina-3-il)pirazolo[1,5-a][1,3,5]triazina-2,4-diamina |  |
| (VIII-33) | C22H28N10 | 432.25 | 433.4 | (VI-g) | (R)-N4-(2-(1H-1,2,4-triazol-1-il)benzil)-8-isopropil-N2-(piperidina-3-il)pirazolo[1,5-a][1,3,5]triazina-2,4-diamina |  |

| compuesto | Fórmula | Calculado | MS(ES) [M+H] ⁺ | Material inicial | Nombre | Estructura |
|-----------|----------|-----------|---------------------------|------------------|---|---|
| (VIII-34) | C25H31N9 | 457.27 | 458.4 | (VI-a) | N-(2-(1H-pirazol-1-il)benzil)-8-isopropil-2-(1,7-diazaespiro[3.5]nonano-1-il)pirazolo[1,5-a][1,3,5]triazina-4-amina |  |

5
10
15
20
25
30
35
40
45
50
55
60
65

| | | | | | | |
|-----------|-------------|--------|-------|--------|--|---|
| (VIII-35) | C25H36N8O2S | 512.26 | 513.4 | (VI-u) | 2-(((8-isopropil-2-(1,8-diazaespiro[4.5]decan-8-il)pirazolo[1,5-a][1,3,5]triazina-4-il)amino)metil)-N, N-dimetilbencenosulfonamida |  |
| (VIII-36) | C23H29N9O | 447.25 | 448.4 | (VI-q) | N-(benzo[c][1,2,5]oxadiazol-4-ilmetil)-8-isopropil-2-(1,8-diazaespiro[4.5]decan-8-il)pirazolo[1,5-a][1,3,5]triazina-4-amina |  |
| (VIII-37) | C26H33N9 | 471.29 | 472.5 | (VI-a) | N-(2-(1H-pirazol-1-il)benzil)-8-isopropil-2-(2,8-diazaespiro[4.5]decan-2-il)pirazolo[1,5-a][1,3,5]triazina-4-amina |  |
| (VIII-38) | C27H36N8O | 488.30 | 489.5 | (VI-s) | 1-(2-(((8-isopropil-2-(1,8-diazaespiro[4.5]decan-8-il)pirazolo[1,5-a][1,3,5]triazina-4-il)amino)metil)fenil)pirrolidin-2-ona |  |
| (VIII-39) | C21H27N9 | 405.24 | 406.2 | (VI-a) | N4-(2-(1H-pirazol-1-il)benzil)-N2-(3-aminopropil)-8-isopropilpirazolo[1,5-a][1,3,5]triazina-2,4-diamina |  |
| (VIII-40) | C24H31N9 | 445.27 | 446.3 | (VI-a) | N4-(2-(1H-pirazol-1-il)benzil)-8-isopropil-N2-(2-(pirrolidin-1-il)etil)pirazolo[1,5-a][1,3,5]triazina-2,4-diamina |  |
| (VIII-41) | C25H29F2N9 | 493.25 | 494.2 | (VI-a) | N-(2-(1H-pirazol-1-il)benzil)-2-(3-(3,3-difluoropirrolidina-1-il)azetidina-1-il)-8-isopropilpirazolo[1,5-a][1,3,5]triazina-4-amina |  |

5

10

15

20

25

30

35

40

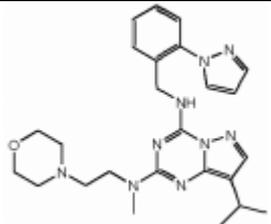
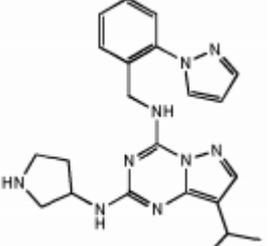
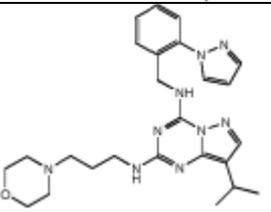
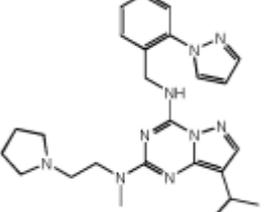
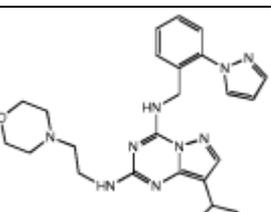
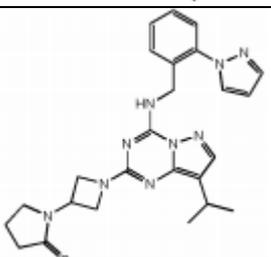
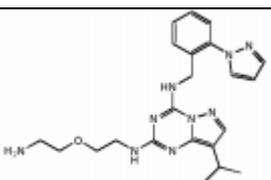
45

50

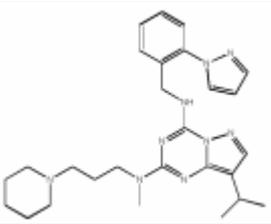
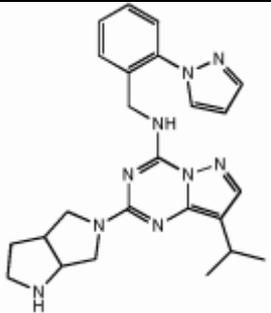
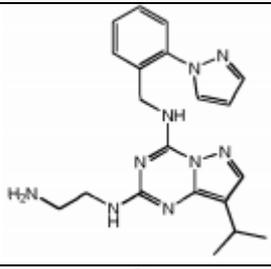
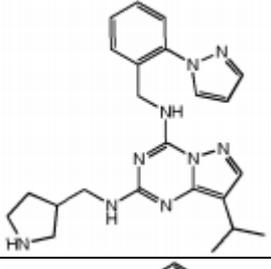
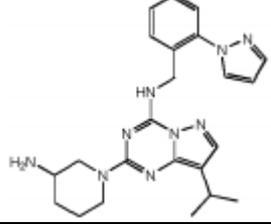
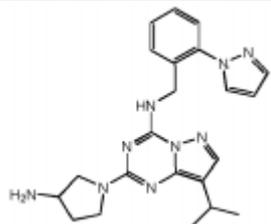
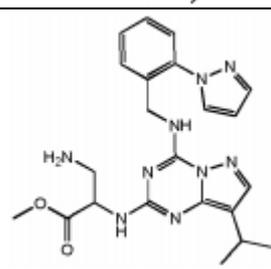
55

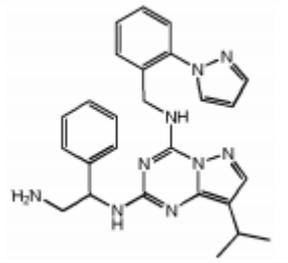
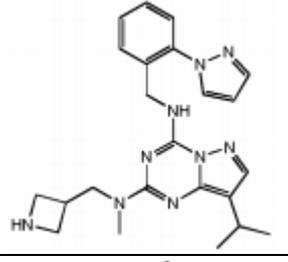
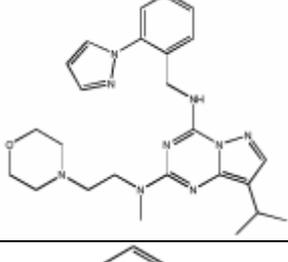
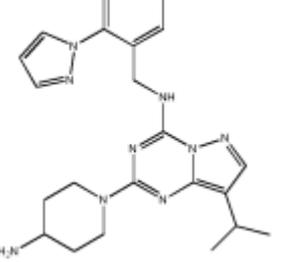
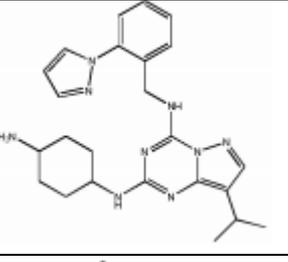
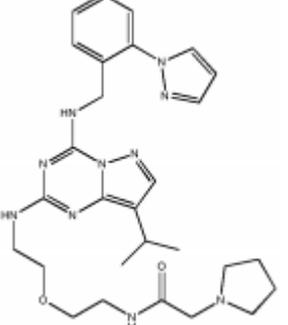
60

65

| | | | | | | |
|-----------|-----------|--------|-------|--------|--|---|
| (VIII-42) | C25H33N9O | 475.28 | 476.2 | (VI-a) | N4-(2-(1H-pirazol-1-il)benzil)-8-isopropil-N2-metil-N2-(2-morfolinoetil)pirazolo[1,5-a][1,3,5]triazina-2,4-diamina |  |
| (VIII-43) | C22H27N9 | 417.24 | 418.2 | (VI-a) | N4-(2-(1H-pirazol-1-il)benzil)-8-isopropil-N2-(pirrolidina-3-il)pirazolo[1,5-a][1,3,5]triazina-2,4-diamina |  |
| (VIII-44) | C25H33N9O | 475.28 | 476.2 | (VI-a) | N4-(2-(1H-pirazol-1-il)benzil)-8-isopropil-N2-(3-morfolinopropil)pirazolo[1,5-a][1,3,5]triazina-2,4-diamina |  |
| (VIII-45) | C25H33N9 | 459.29 | 460.3 | (VI-a) | N4-(2-(1H-pirazol-1-il)benzil)-8-isopropil-N2-metil-N2-(2-(pirrolidin-1-il)etil)pirazolo[1,5-a][1,3,5]triazina-2,4-diamina |  |
| (VIII-46) | C24H31N9O | 461.27 | 462.2 | (VI-a) | N4-(2-(1H-pirazol-1-il)benzil)-8-isopropil-N2-(2-morfolinoetil)pirazolo[1,5-a][1,3,5]triazina-2,4-diamina |  |
| (VIII-47) | C25H29N9O | 471.25 | 472.1 | (VI-a) | 1-(1-(4-((2-(1H-pirazol-1-il)benzil)amino)-8-isopropilpirazolo[1,5-a][1,3,5]triazina-2-il)azetidina-3-il)pirrolidina-2-ona |  |
| (VIII-48) | C22H29N9O | 435.25 | 436.2 | (VI-a) | N4-(2-(1H-pirazol-1-il)benzil)-N2-(2-(2-aminoetoksi)etil)-8-isopropilpirazolo[1,5-a][1,3,5]triazina-2,4-diamina |  |

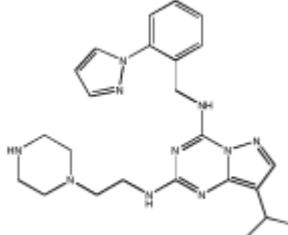
ES 2 583 231 T3

| | | | | | | | |
|----|-----------|------------|--------|-------|--------|--|---|
| 5 | (VIII-49) | C27H37N9 | 487.32 | 488.2 | (VI-a) | N4-(2-(1H-pirazol-1-il)benzil)-8-isopropil-N2-metil-N2-(3-(piperidina-1-il)propil)pirazolo[1,5-a][1,3,5]triazina-2,4-diamina |  |
| 10 | (VIII-50) | C24H29N9 | 443.25 | 444.2 | (VI-a) | N-(2-(1H-pirazol-1-il)benzil)-2-(hexahidropirrol[3,4-b]pirrol-5(1H)-il)-8-isopropilpirazolo[1,5-a][1,3,5]triazina-4-amina |  |
| 15 | (VIII-51) | C20H25N9 | 391.22 | 392.2 | (VI-a) | N4-(2-(1H-pirazol-1-il)benzil)-N2-(2-aminoetil)-8-isopropilpirazolo[1,5-a][1,3,5]triazina-2,4-diamina |  |
| 20 | (VIII-52) | C23H29N9 | 431.25 | 432.2 | (VI-a) | N4-(2-(1H-pirazol-1-il)benzil)-8-isopropil-N2-(pirrolidina-3-ilmetil)pirazolo[1,5-a][1,3,5]triazina-2,4-diamina |  |
| 25 | (VIII-53) | C23H29N9 | 431.25 | 432.1 | (VI-a) | N-(2-(1H-pirazol-1-il)benzil)-2-(3-aminopiperidina-1-il)-8-isopropilpirazolo[1,5-a][1,3,5]triazina-4-amina |  |
| 30 | (VIII-54) | C22H27N9 | 417.24 | 418.2 | (VI-a) | N-(2-(1H-pirazol-1-il)benzil)-2-(3-aminopirrolidina-1-il)-8-isopropilpirazolo[1,5-a][1,3,5]triazina-4-amina |  |
| 35 | (VIII-55) | C22H27N9O2 | 449.23 | 450.2 | (VI-a) | 2-((4-((2-(1H-pirazol-1-il)benzil)amino)-8-isopropilpirazolo[1,5-a][1,3,5]triazina-2-il)amino)-3-aminopropanoate metilo |  |
| 40 | | | | | | | |
| 45 | | | | | | | |
| 50 | | | | | | | |
| 55 | | | | | | | |
| 60 | | | | | | | |
| 65 | | | | | | | |

| | | | | | | | |
|----|-----------|-------------|--------|-------|--------|--|---|
| 5 | (VIII-56) | C26H29N9 | 467.25 | 468.2 | (VI-a) | N4-(2-(1H-pirazol-1-il)benzil)-N2-(2-amino-1-feniletil)-8-isopropilpirazolo[1,5-a][1,3,5]triazina-2,4-diamina |  |
| 10 | | | | | | | |
| 15 | (VIII-57) | C23H29N9 | 431.25 | 432.2 | (VI-a) | N4-(2-(1H-pirazol-1-il)benzil)-N2-(azetidina-3-ilmetil)-8-isopropil-N2-metilpirazolo[1,5-a][1,3,5]triazina-2,4-diamina |  |
| 20 | | | | | | | |
| 25 | (VIII-58) | C25H33N9O | 475.28 | 476.2 | (VI-a) | N4-(2-(1H-pirazol-1-il)benzil)-8-isopropil-N2-metil-N2-(2-morfolinoetil)pirazolo[1,5-a][1,3,5]triazina-2,4-diamina |  |
| 30 | | | | | | | |
| 35 | (VIII-59) | C23H29N9 | 431.25 | 432.2 | (VI-a) | N-(2-(1H-pirazol-1-il)benzil)-2-(4-aminopiperidina-1-il)-8-isopropilpirazolo[1,5-a][1,3,5]triazina-4-amina |  |
| 40 | | | | | | | |
| 45 | (VIII-60) | C24H31N9 | 445.27 | 446.2 | (VI-a) | N4-(2-(1H-pirazol-1-il)benzil)-N2-(4-aminociclohexil)-8-isopropilpirazolo[1,5-a][1,3,5]triazina-2,4-diamina |  |
| 50 | | | | | | | |
| 55 | (VIII-61) | C28H38N10O2 | 546.32 | 547.2 | (VI-a) | N-(2-(2-(4-((2-(1H-pirazol-1-il)benzil)amino)-8-isopropilpirazolo[1,5-a][1,3,5]triazina-2-il)amino)etoxi)etil)-2-(pirrolidina-1-il)acetamida |  |
| 60 | | | | | | | |
| 65 | | | | | | | |

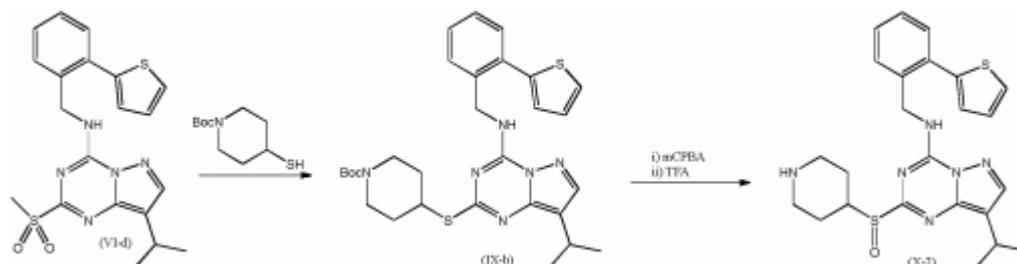
ES 2 583 231 T3

5
10
15
20
25
30
35
40
45
50
55
60
65

| | | | | | | |
|-----------|---|--------|-------|--------|---|---|
| (VIII-62) | C ₂₄ H ₃₂ N ₁₀ | 460.28 | 461.2 | (VI-a) | N4-(2-(1H-pirazol-1-il)benzil)-8-isopropil-N2-(2-(piperazina-1-il)etil)pirazolo[1,5-a][1,3,5]triazina-2,4-diamina |  |
|-----------|---|--------|-------|--------|---|---|

Método E: Sustitución de metilosulfonas (VI) con S-nucleófilos**Compuesto (X-2):** pirazolo[1,5-a][1,3,5]triazina-4-amina de 8-isopropil-2-(piperidina-4-ilsulfonil)-N-(2-(tiofen-2-il)encilo)

[0283]

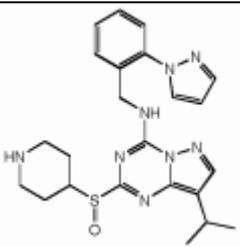
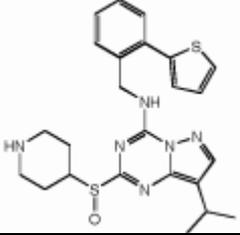
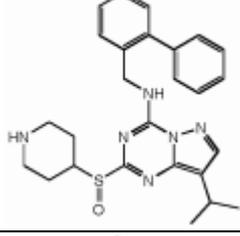
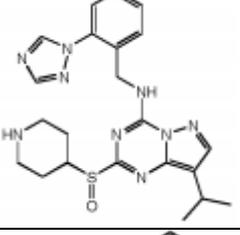
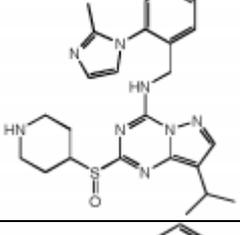
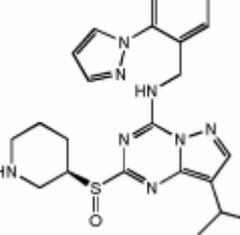


[0284] 30 mg (0.07 milimoles) de metilsulfona (VI-d) fueron agregados a una solución de 4-mercaptopiperidina-1-carboxilato de terc-butilo (46 mg, 0.21 milimoles) y KHMDS (29 mg, 0.15 mmol) en DMF. La reacción fue agitada a la temperatura del cuarto durante la noche, diluida con acetato etílico y lavada con un 10% de NaHCO₃ acuoso y salmuera, secada con MgSO₄, filtrada y concentrada al vacío. El producto crudo fue disuelto en DCM y enfriado en un baño de hielo. 14 mg de mCPBA (0.081 mmol) fueron agregados en 3 porciones durante 2 horas. La mezcla de la reacción fue vertida en una solución de 2 M de NaOH acuoso y extraída con DCM. La capa orgánica fue separada, lavada con 2 M de NaOH acuoso y salmuera, secada con MgSO₄, filtrada y concentrada al vacío. El grupo protector fue removido en TFA y el compuesto puro del título (X-2) fue obtenido después de RP-HPLC utilizando un gradiente de agua/acetonitrilo (0.1 por ciento de TFA).

¹H-NMR (400MHz, d₆-DMSO, 300K) δ 1.30 (d, J = 6.8 Hz, 3H), 1.31 (d, J = 6.8 Hz, 3H), 1.47 (d, amplio, J = 12.3 Hz, 1H), 1.76 (m, amplio, 2H), 2.07 (d, amplio, J = 12.3 Hz, 1 H), 2.62 (m, amplio, 1 H), 2.80 (m, amplio, 1 H), 2.99 (m, 1 H), 3.14(h, J = 6.8 Hz, 1 H), 3.24 (d, amplio, 1 H). 3.32 (d, amplio, 1 H), 4.80 (m, 2H), 7.18-7.42 (m, 6H), 7.66 (m, 1 H), 8.22(m, amplio, 1 H), 8.23 (s, 1 H), 8.56 (m, amplio, 1 H), 9.85 (t, J = 5.9 Hz, 1 H). MS (ES) C₂₄H₂₈N₆O₂ requiere 480.18, encontrado 481.7 (M+H)⁺.

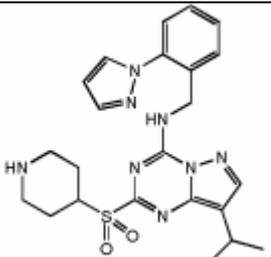
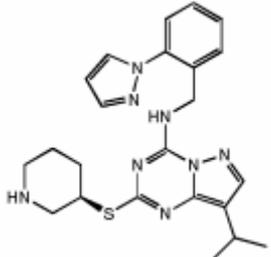
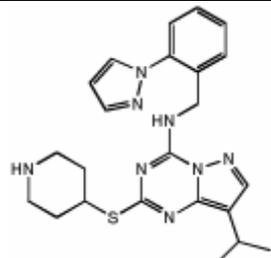
Compuestos (X-1) - (X-9)

[0285] Los compuestos de los títulos (X-1) - (X-6) fueron preparados a partir de las metilosulfonas correspondientes (VI) de acuerdo al método E. La sulfona (X-7) fue preparada similarmente a (X-1) a temperaturas elevadas utilizando equivalentes de mCPBA. Los tioésteres (X-8) y (X-9) fueron preparados a partir de los intermedios relacionados (IX) utilizando TFA para remover el grupo protector de Boc.

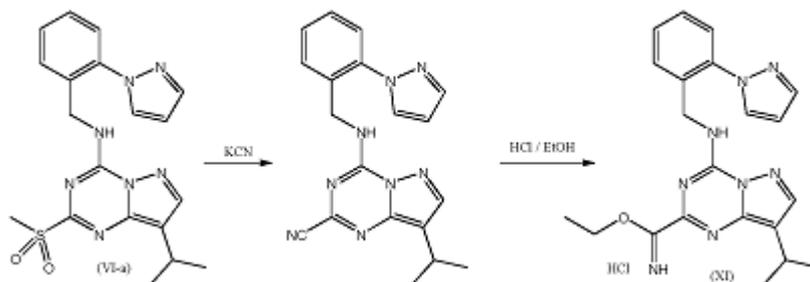
| Compuesto | Fórmula | Calculado | MS(ES) [M+H] ⁺ | Material inicial | Nombre | Estructura |
|-----------|--|-----------|------------------------------|---------------------|---|---|
| (X-1) | C ₂₃ H ₂₈ N ₈ O ₂ S | 464.21 | 465.1 | (VI-a) | N-(2-(1H-pirazol-1-il)benzil)-8-isopropil-2-(piperidina-4-ilsulfinil)pirazolo[1,5-a][1,3,5]triazina-4-amina |  |
| (X-2) | C ₂₄ H ₂₈ N ₆ O ₂ S ₂ | 480.18 | 481.7 | (VI-d) | 8-isopropil-2-(piperidina-4-ilsulfinil)-N-(2-(tiofen-2-il)benzil)pirazolo[1,5-a][1,3,5]triazina-4-amina |  |
| (X-3) | C ₂₆ H ₃₀ N ₆ O ₂ S | 474.22 | 475.3 | (VI-b) | N-([1,1'-bifenil]-2-ilmetil)-8-isopropil-2-(piperidina-4-ilsulfinil)pirazolo[1,5-a][1,3,5]triazina-4-amina |  |
| (X-4) | C ₂₂ H ₂₇ N ₉ O ₂ S | 465.21 | 466.0 | (VI-g) | N-(2-(1H-1,2,4-triazol-1-il)benzil)-8-isopropil-2-(piperidina-4-ilsulfinil)pirazolo[1,5-a][1,3,5]triazina-4-amina |  |
| (X-5) | C ₂₄ H ₃₀ N ₈ O ₂ S | 478.23 | 479.2 | (VI-h) | 8-isopropil-N-(2-(2-metil-1H-imidazol-1-il)benzil)-2-(piperidina-4-ilsulfinil)pirazolo[1,5-a][1,3,5]triazina-4-amina |  |
| (X-6) | C ₂₃ H ₂₈ N ₈ O ₂ S | 464.21 | 465.3 | (VI-a) | N-(2-(1H-pirazol-1-il)benzil)-8-isopropil-2-((R)-((R)-piperidina-3-il)sulfinil)pirazolo[1,5-a][1,3,5]triazina-4-amina |  |

60

65

| | | | | | | | |
|----|-------|---|--------|-------|--------|---|--|
| 5 | (X-7) | C ₂₃ H ₂₈ N ₈ O ₂ S | 480.21 | 481.1 | (VI-a) | N-(2-(1H-pirazol-1-il)benzil)-8-isopropil-2-(piperidina-4-ilsulfonil)pirazolo[1,5-a][1,3,5]triazina-4-amina |  |
| 10 | | | | | | | |
| 15 | (X-8) | C ₂₃ H ₂₈ N ₈ S | 448.22 | 449.1 | (VI-a) | (R)-N-(2-(1H-pirazol-1-il)benzil)-8-isopropil-2-(piperidina-3-iltio)pirazolo[1,5-a][1,3,5]triazina-4-amina |  |
| 20 | | | | | | | |
| 25 | (X-9) | C ₂₃ H ₂₈ N ₈ S | 448.2 | 449.2 | (VI-a) | N-(2-(1H-pirazol-1-il)benzil)-8-isopropil-2-(piperidina-4-iltio)pirazolo[1,5-a][1,3,5]triazina-4-amina |  |
| 30 | | | | | | | |
| 35 | | | | | | | |
| 40 | | | | | | | |
| 45 | | | | | | | |
| 50 | | | | | | | |
| 55 | | | | | | | |
| 60 | | | | | | | |
| 65 | | | | | | | |

Intermedio (XI): 4-((2-(1H-pirazol-1-il)benzil)amino)-8-isopropil-pirazolo[1,5-a][1,3,5]triazina-2-carbimidato de etilo
[0286]



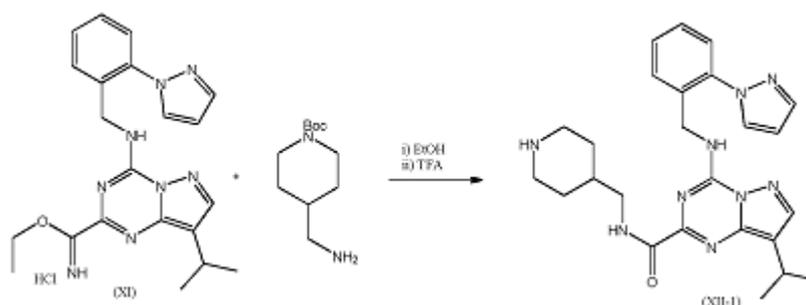
200 mg (0.49 milimoles) de (VI-a) y 63 mg (0.97 mmol) de KCN en 1 ml de NMP fueron calentados 80 °C durante 4 horas. La mezcla de la reacción fue diluida con acetato etílico y purificada en sílice (hexano de ciclo/etilacetato) para generar al nitrilo intermedio en forma de un sólido incoloro. ¹H-NMR (400MHz, d₆-DMSO, 300K) δ 1.30 (d, J = 6.8 Hz, 6H), 3.13 (h, J = 6.8 Hz, 1 H), 4.73 (s, 2H), 6.55 (m, 1H), 7.39-7.45 (m, 4H), 7.80 (m, 1 H), 8.19 (m, 1 H), 8.28 (s, 1 H), 9.67 (s, amplio, 1 H); MS (ES) C₁₉H₁₈N₈ requiere 358.17, encontrado 359.1 (M+H)⁺.

[0287] Este intermedio fue disuelto en 3.2 Mililitros de 1.25 M de HCl/etanol y agitado a 60 °C durante la noche. Los volátiles fueron removidos bajo presión reducida y el compuesto del título (XI) fue secado utilizado sin más purificaciones. MS (ES) C₂₁H₂₄N₈O requiere 404.21, encontrado 406.1 (éster, M+H)⁺.

Método F: Amidas (XII) a partir del carbimidato de etilo (XI)

Compuesto (XII-1): 4-((2-(1H-pirazol-1-il)benzil)amino)-8-isopropil-N-(piperidina-4-ilmetil)pirazolo[1,5-a][1,3,5]triazina-2-carboxamida

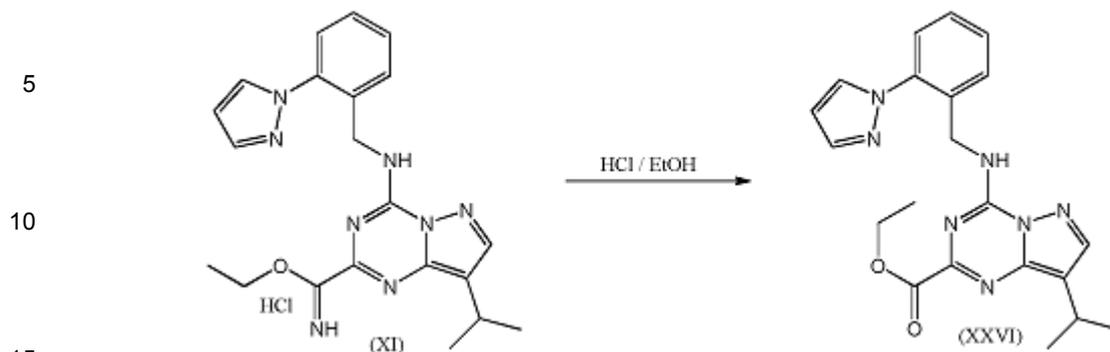
[0288]



[0289] 20 mg (0.045 milimoles) del intermedio (XI) y 0.23 milimoles de 4-(aminometil)piperidina-1-carboxilato de terc-butilo en 200 µl de etanol fueron calentados en un tubo sellado a 120 °C durante la noche. La mezcla de la reacción fue enfriada y dividida entre acetato etílico y salmuera. La fase orgánica fue secada (MgSO₄), filtrada y evaporada hasta secarse. El grupo de Boc-protección fue removido entonces en TFA a la temperatura del cuarto. Los compuestos puros del título µ(XII-1) fueron obtenidos después de un RP-HPLC utilizando un gradiente de agua/acetonitrilo (0.1% de TFA). MS (ES) C₂₅H₃₁N₉O requiere 473.27, encontrado 474.1 (M+H)⁺.

Intermedio (XXVI): Pirazolo[1,5-a][1,3,5]triazina-2-carboxilato de 4-((2-(1H-pirazol-1-il)benzil)amino)-8-isopropilo de etilo

[0290]

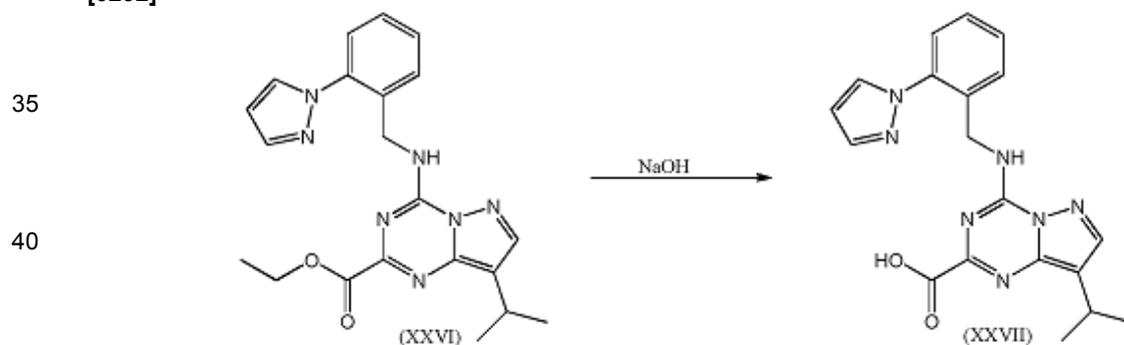


20 **[0291]** 13.16 gramos (29.85 milimoles) del intermedio (XI) fueron disueltos en 121 ml de etanol y 97.0 mililitros de 3 M de HCl. La mezcla de la reacción fue agitada a la temperatura del cuarto durante la noche. La mezcla fue vertida en agua y extraída 3 veces con diclorometano. La fase orgánica fue lavada con bicarbonato de sodio y salmuera. La fase orgánica fue secada y evaporada. Se obtuvieron 8.8 gramos del producto del título.

25 MS (ES) C₂₁H₂₃N₇O₂ requiere 405.19, encontrado 406.1 (M+H)⁺. ¹H-NMR (300 MHz, CDCl₃), δ (ppm): 1.31 (d, J = 6.9Hz,6 H), 1.50 (t, J = 7.1 Hz, 3 H), 3.35 (m, 1 H.), 4.51 (q, J = 7.0 Hz, 2 H), 4.82 (d, J = 6.4 Hz, 2 H), 6.53 (t, J = 2.2 Hz,1H), 7.30-7.43 (m, 3 H), 7.80 (d, J = 2.0 Hz, 1 H), 7.84-7.90 (m, 2 H), 7.94 (s, 1 H), 8.54 (t, J = 6.4 Hz, 1 H).

30 **Intermedio (XXVII): ácido [1,5-a][1,3,5]triazina-2-carboxílico de 4-((2-(1H-pirazol-1-il)benzil)amino)-8-isopropilpirazolo**

35 **[0292]**



50 **[0293]** 2.5 g (6.17 milimoles) del intermedio (XXII) fueron disueltos en 33 ml de THF y 25.6 mililitros de 0.5 M de NaOH. La mezcla fue agitada a la temperatura del cuarto durante 5 horas. Se agregó agua y la mezcla fue extraída 3 veces con TBME. La fase acuosa fue ajustada a un pH 5 utilizando un 5% de ácido cítrico y extraída con acetato etílico. La 2ª fase orgánica fue secada y evaporada. 1.72 gramos (4.56 milimoles) del producto del título fueron obtenidos.

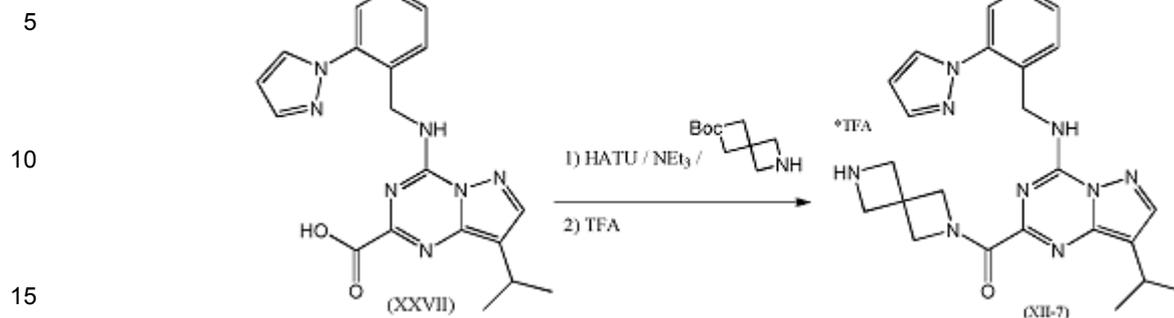
55 MS (ES) C₁₉H₁₉N₇O₂ requiere 377.16, encontrado 378.1 (M+H)⁺. ¹H-NMR (300 MHz, CDCl₃), δ (ppm): 1.27 (d, J = 6.9Hz,6 H), 3.13-3.27 (m, 1 H), 4.78 (d, J = 6.6 Hz, 2 H), 6.48 (t, J = 2.1 Hz, 1 H), 7.25-7.40 (m, 3 H), 7.73 (dd, J = 5.7/2.3Hz,2 H), 7.83 (d, J = 1.4 Hz, 1 H), 7.91 (s, 1 H), 8.82 (t, J = 6.0 Hz, 1 H).

60 **Método L: Amidas (XII) a partir del ácido (XXVII)**

65 **Compuesto (XII-7): [1,5-a][1,3,5]triazina-2-il)(2,6-diazaespiro[3.3]heptano-2-il)metanona de 4-((2-(1H-pirazol-1-il)benzil)amino)-8-isopropilpirazolo**

70 **[0294]**

75



20

25

[0295] 50 mg (132 μmol) de ácido 8-isopropil-4-(2-pirazol-1-il-benzilamino)-pirazolo[1,5-a][1,3,5]triazina-2-carboxílico, 20 mg (141 μmol , 1.07 eq) de oxalato de 6-(terc-butoxicarbonil)-6-aza-2-azoniaspiro[3.3]heptano y 64 mg (168 μmol , 1.28 eq) de HATU fueron disueltos en 1.8 mililitros de DMF y enfriados a 0° C. Se agregaron 52 mg (512 μmol , 3.89 eq) de trietilamina. La mezcla de la reacción fue agitada durante la noche y se le permitió calentarse a la temperatura del cuarto. La mezcla fue disuelta en acetato etílico, lavada con una solución de bicarbonato de sodio saturado y salmuera. La fase orgánica fue secada y evaporada. El residuo fue purificado en gel de sílice, eluyéndose con 10/30 de ciclohexano/acetato etílico para generar al intermedio Boc-protegido de (XII-7).

MS (ES) C₂₉H₃₅N₉O₃ requiere 557.29, encontrado 558 (M+H)⁺ y 580 (M+Na)⁺.

30

45 mg (80.7 micromoles) del intermedio Boc-protegido de (XII-7) fueron disueltos en 1 ml de diclorometano a 0 °C. 92 mg (807 μmol , 10 eq) de ácido trifluoroacético fueron agregados. La mezcla de la reacción fue agitada durante la noche. La mezcla de la reacción fue evaporada y el residuo fue purificado en gel sílice, eluyéndose con 90/10 de cloroformo/metanol. 34 mg del producto del título fueron obtenidos.

MS (ES) C₂₄H₂₇N₉O requiere 457.23, encontrado 458 (M+H)⁺ y 480 (M+Na)⁺.

35 **Compuestos (XII-1)-(XII-11)**

[0296] Los compuestos (XII-1)-(XII-5) fueron sintetizados en una forma similar al método F. Los compuestos (XII-6)-(XII-11) fueron sintetizados en una forma similar al método L.

40

45

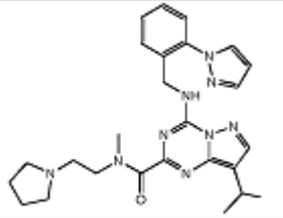
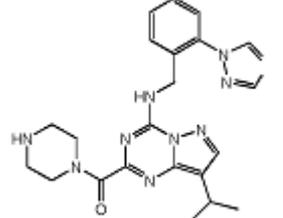
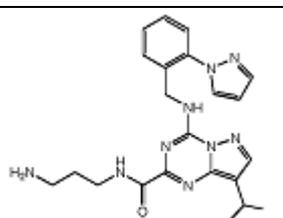
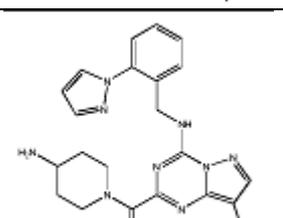
50

55

60

65

| Compu- esto | Fórmula | Calculado | MS(ES) [M+H] ⁺ | Del intermedio | Nombre | Estructura |
|----------------|----------------|-----------|------------------------------|-------------------|--|------------|
| (X11- 1) | C25H31N9O | 473.27 | 474.1 | (XI) | 4-((2-(1H-pirazol-1-il)benzil)amino)-8-isopropil-N-(piperidina-4-ilmetil)pirazolo[1, 5-a][1,3,5]triazina-2-carboxamida | |
| (X11- 2) | C23H27N9O | 445.23 | 446.0 | (XI) | 4-((2-(1H-pirazol-1-il)benzil)amino)-N-(azetidina-3-ilmetil)-8-isopropilpirazolo[1, 5-a][1,3,5]triazina-2-carboxamida | |
| (X11- 3) | C24H29N9O | 459.25 | 460.1 | (XI) | 4-((2-(1H-pirazol-1-il)benzil)amino)-8-isopropil-N-(pirrolidina-3-ilmetil)pirazolo[1, 5-a][1,3,5]triazina-2-carboxamida | |
| (X11- 4) | C25H31N9O | 473.27 | 474.1 | (XI) | 4-((2-(1H-pirazol-1-il)benzil)amino)-8-isopropil-N-(piperidina-3-ilmetil)pirazolo[1, 5-a][1,3,5]triazina-2-carboxamida | |
| (XII- 5) | C23H29N9O | 447.25 | 448.1 | (XI) | 4-((2-(1H-pirazol-1-il)benzil)amino)-N-(4-aminobutil)-8-isopropilpirazolo[1, 5-a][1,3,5]triazina-2-carboxamida | |
| (XII- 7) | C24H27N9O | 457.23 | 458.1 | (XXVII) | (4-((2-(1H-pirazol-1-il)benzil)amino)-8-isopropilpirazolo[1, 5-a][1,3,5]triazina-2-il)(2,6-diazaespiro[3.3]heptano-2-il)metanona | |
| (XII- 6) | C26H33N9O 2 | 503.28 | 504.3 | (XXVII) | 4-((2-(1H-pirazol-1-il)benzil)amino)-8-isopropil-N-metil-N-(2-morfolinoetil)pirazolo[1,5-a][1,3,5]triazina-2-carboxamida | |

| | | | | | | | |
|----|----------|-----------|--------|-------|---------|---|--|
| 5 | (XII-8) | C26H33N9O | 487.28 | 488.2 | (XXVII) | 4-((2-(1H-pirazol-1-il)benzil)amino)-8-isopropil-N-metil-N-(2-(pirrolidina-1-il)etil)pirazolo[1,5-a][1,3,5]triazina-2-carboxamida |  |
| 10 | (XII-9) | C23H27N9O | 445.23 | 446.3 | (XXVII) | (4-((2-(1H-pirazol-1-il)benzil)amino)-8-isopropilpirazolo[1,5-a][1,3,5]triazina-2-il)(piperazina-1-il)metanona |  |
| 15 | (XII-10) | C22H27N9O | 433.23 | 434.3 | (XXVII) | 4-((2-(1H-pirazol-1-il)benzil)amino)-N-(3-aminopropil)-8-isopropilpirazolo[1,5-a][1,3,5]triazina-2-carboxamida |  |
| 20 | (XII-11) | C24H29N9O | 459.25 | 460.3 | (XXVII) | (4-((2-(1H-pirazol-1-il)benzil)amino)-8-isopropilpirazolo[1,5-a][1,3,5]triazina-2-il)(4-aminopiperidina-1-il)metanona |  |
| 25 | | | | | | | |
| 30 | | | | | | | |
| 35 | | | | | | | |

40

45

50

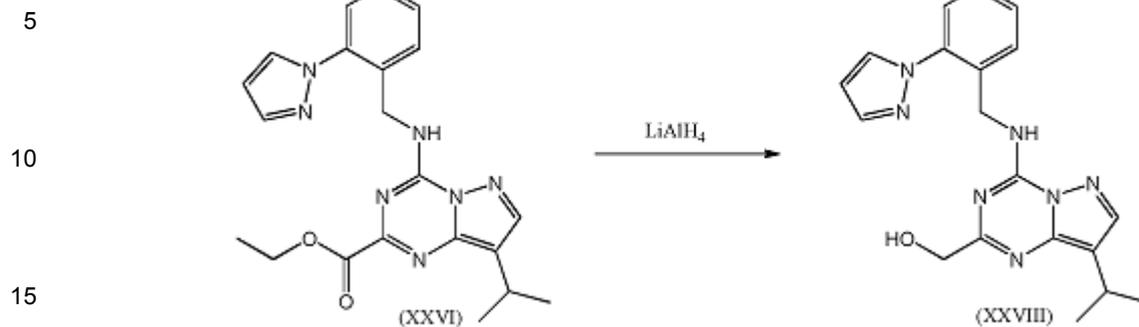
55

60

65

Intermedio (XXVIII): 4-((2-(1H-pirazol-1-il)benzil)amino)-8-isopropilpirazolo[1,5-a][1,3,5]triazina-2-il)metanol

[0297]



20

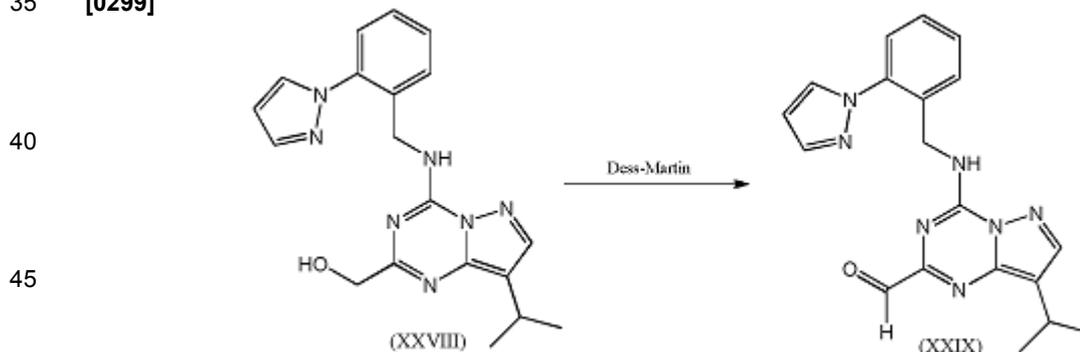
25

30

[0298] 6.0 gramos (14.8 milimoles) del éster (XXVI) fueron disueltos en 126 ml de THF y enfriados a 0° C. Una suspensión de 1.12 gramos (29.6 milimoles) de LiAlH₄ en 30 ml de THF fue agregada en forma de gotas. La mezcla fue agitada durante una hora a 0° C. Después de este tiempo se agregó cloruro de amonio saturado y fue extraído con acetato etílico. La fase orgánica fue secada y evaporada. El residuo fue purificado en gel sílice eluyéndose con 90/10 de ciclohexano/acetato etílico. Se obtuvieron 2.7 gramos (7.43 milimoles) del producto del título. MS (ES) C₁₉H₂₁N₇O requiere 363.18, encontrado 364.2 (M+H)⁺. ¹H-NMR (300 MHz, CDCl₃), δ (ppm): 1.32 (d, J = 6.7 Hz, 1 H), 1.61 (br, 1 H), 3.10-3.26 (m, 1 H), 3.82 (t, J = 4.5 Hz, 1 H), 4.65 (d, J = 4.3 Hz, 2 H), 4.75 (d, J = 6.5 Hz, 2 H), 6.53 (t, J = 2.1 Hz, 1 H), 7.30-7.45 (m, 3 H), 7.69 (dd, J = 7.1/1.6 Hz, 1 H), 7.78 (d, J = 2.0 Hz, 1 H), 7.83 (s, 1 H), 7.89 (dd, J = 1.4 Hz, 1 H), 8.34 (t, J = 6.3 Hz, 1 H).

Intermedio (XXIX): [1,5-a][1,3,5]triazina-2-carbaldehído de 4-((2-(1H-pirazol-1-il)benzil)amino)-8-isopropilpirazolo

[0299]



50

55

60

[0300] 385 mg (908 μmol) de peryodinano Dess-Martin fueron disueltos en 1.5 mililitros de diclorometano y enfriados a 0 °C. 300 mg (0.825 milimoles) del intermedio (XXVIII) en 1.5 ml de diclorometano fueron agregados en forma de gotas. La mezcla fue agitada durante 3 horas a la temperatura del cuarto. La mezcla de la reacción fue neutralizada con bicarbonato de sodio saturado y extraída con diclorometano. La fase orgánica fue secada y evaporada. 300 mg del producto del título fueron obtenidos en forma de producto crudo y fueron utilizados sin más purificaciones en los siguientes pasos. MS (ES) C₁₉H₁₉N₇O requiere 361.17, encontrado 362.2 (M+H)⁺. ¹H-NMR (300 MHz, CDCl₃), δ (ppm): 1.29 (d, J = 6.9 Hz, 6 H), 3.16-3.32 (m, 1 H), 4.77 (d, J = 6.6 Hz, 1 H), 6.47 (t, J = 2.1 Hz, 1 H), 7.23-7.37 (m, 3 H), 8.61 (t, J = 6.4 Hz, 1 H), 9.85 (s, 1 H).

Método M: Aminaciones reductivas con el aldehído (XXIX)**Compuesto (XXX-1): pirazolo[1,5-a][1,3,5]triazina-2-il)metil)etano-1,2-diamina de N1-((4-((2-(1H-pirazol-1-il)benzil)amino)-8-isopropilo**

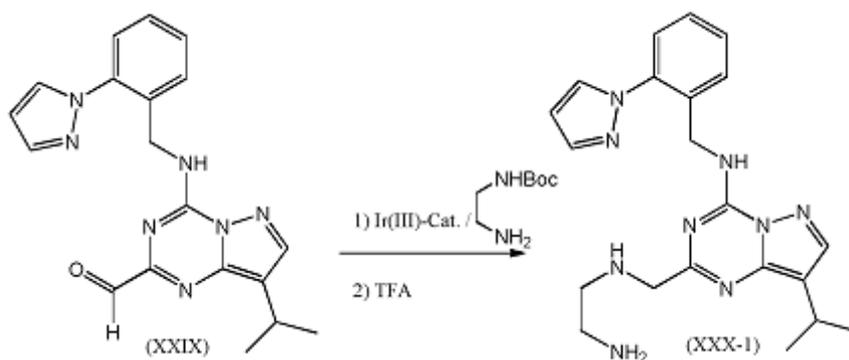
65

[0301]

5

10

15



20 **[0302]** 21 mg (133 μmol , 1.2 eq) de N-Boc-etilendiamina, 1 mg (1 mol%) de cloro-(pentametil-ciclopentadienil)-{5-
 25 metoxi-2-{1-[(4-metoxifenil)imino-N]etil}fenil-C}-iridio(III) y 40 mg (111 μmol) de 8-isopropil-4-(2-pirazol-1-il-
 20 benzilamino)-pirazolo[1,5-a][1,3,5]triazina-2-carbaldehído que fueron disueltos en 1 ml de MeOH. 11 μl de un
 25 complejo de ácido fórmico - trietilamina (5:2) fueron agregados y la mezcla de la reacción fue agitada durante una
 hora a 80 °C. Se agregó agua y la mezcla fue extraída con acetato etílico. La fase orgánica fue lavada 3 veces con
 agua, y luego con salmuera. La fase orgánica fue secada y el solvente fue evaporado. El residuo fue purificado en
 gel sílice, eluyéndose con 99/1 de diclorometano/metanol. 25 mg del intermedio Boc-protégido fueron obtenidos.

MS (ES) C₂₆H₃₅N₉O₂ requiere 505.29, encontrado 506 (M+H)⁺ y 528 (M+Na)⁺.

21 mg (42 μmol) del intermedio fueron disueltos en 360 μl de diclorometano a 0 °C. 48 mg (416 μmol , 10 eq) de
 ácido trifluoroacético fueron agregados. La mezcla de la reacción fue agitada durante la noche. La mezcla de la
 reacción fue evaporada y el residuo fue purificado en gel sílice, eluyéndose con 90/10 de cloroformo/metanol.

MS (ES) C₂₁H₂₇N₉ requiere 405.24, encontrado 406 (M+H)⁺ y 428 (M+Na)⁺.

Compuestos (XXX-1)-(XXX-14)

35 **[0303]** Los compuestos (XXX-2)-(XXX-14) fueron sintetizados en una forma similar al método M.

40

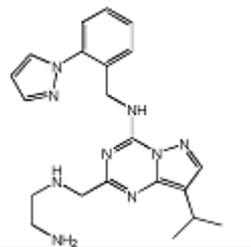
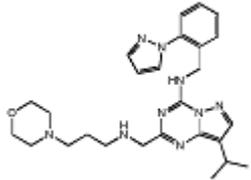
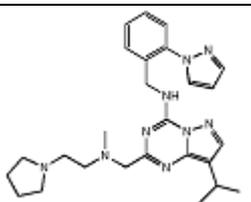
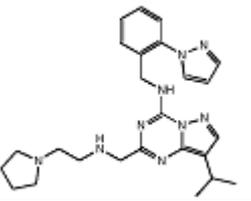
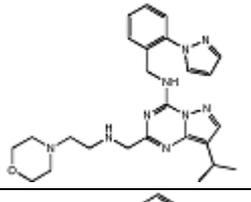
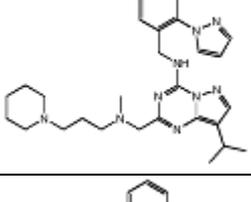
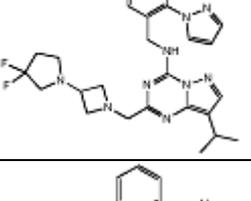
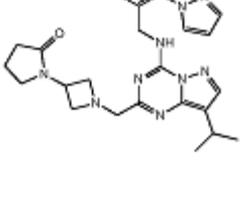
45

50

55

60

65

| Compu- esto | Fórmula | Calculado | MS(ES) [M+H] ⁺ | Del intermedio | Nombre | Estructura |
|----------------|---------------------------|-----------|------------------------------|-------------------|---|---|
| 5 10 | (XXX-1) C21H27N9 | 405.24 | 406.2 | (XXIX) | N1-((4-((2-(1H-pirazol-1-il)benzil)amino)-8-isopropilpirazolo[1,5-a][1,3,5]triazina-2-il)metil)etano-1,2-diamina |  |
| 15 20 | (XXX-2) C26H35N9O | 489.30 | 490.2 | (XXIX) | N-(2-(1H-pirazol-1-il)benzil)-8-isopropil-2-(((3-morfolinopropil)amino)metil)pirazolo[1,5-a][1,3,5]triazina-4-amina |  |
| 25 30 | (XXX-3) C26H35N9 | 473.30 | 474.3 | (XXIX) | N-(2-(1H-pirazol-1-il)benzil)-8-isopropil-2-((metil(2-(pirrolidina-1-il)etil)amino)metil)pirazolo[1,5-a][1,3,5]triazina-4-amina |  |
| 35 40 | (XXX-4) C25H33N9 | 459.29 | 460.2 | (XXIX) | N-(2-(1H-pirazol-1-il)benzil)-8-isopropil-2-(((2-(pirrolidina-1-il)etil)amino)metil)pirazolo[1,5-a][1,3,5]triazina-4-amina |  |
| 45 50 | (XXX-5) C25H33N9O | 475.28 | 476.2 | (XXIX) | N-(2-(1H-pirazol-1-il)benzil)-8-isopropil-2-(((2-morfolinoetil)amino)metil)pirazolo[1,5-a][1,3,5]triazina-4-amina |  |
| 55 60 | (XXX-6) C28H39N9 | 501.33 | 502.2 | (XXIX) | N-(2-(1H-pirazol-1-il)benzil)-8-isopropil-2-((metil(3-(piperidina-1-il)propil)amino)metil)pirazolo[1,5-a][1,3,5]triazina-4-amina |  |
| 65 70 | (XXX-7) C26H31F2N9 | 507.27 | 508.2 | (XXIX) | N-(2-(1H-pirazol-1-il)benzil)-2-((3-(3,3-difluoropirrolidina-1-il)azetidina-1-il)metil)-8-isopropilpirazolo[1,5-a][1,3,5]triazina-4-amina |  |
| 75 80 | (XXX-8) C26H31N9O | 485.27 | 486.2 | (XXIX) | 1-(1-((4-((2-(1H-pirazol-1-il)benzil)amino)-8-isopropilpirazolo[1,5-a][1,3,5]triazina-2-il)metil)azetidina-3-il)pirrolidina-2-ona |  |

5

10

15

20

25

30

35

40

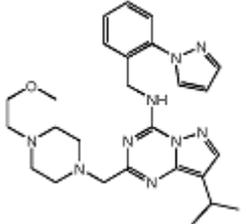
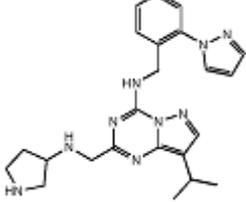
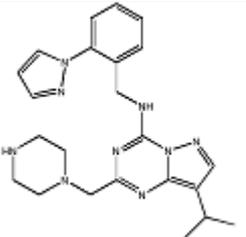
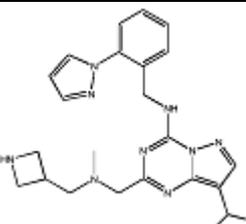
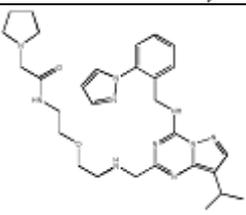
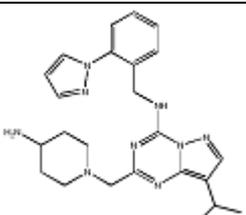
45

50

55

60

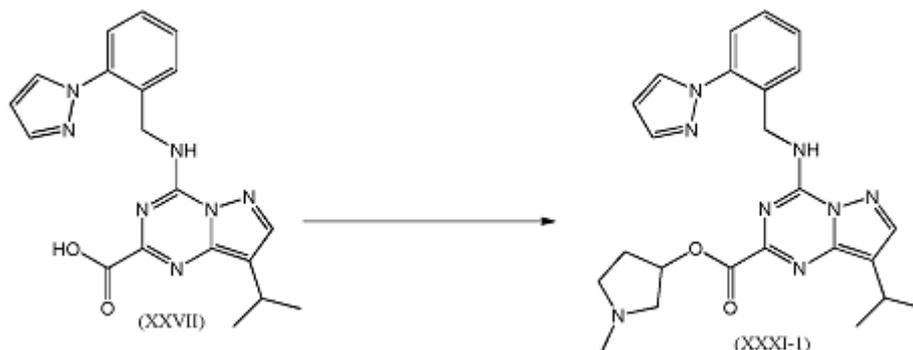
65

| | | | | | | |
|----------|-------------|--------|-------|--------|--|---|
| (XXX-9) | C26H35N9O | 489.30 | 490.2 | (XXIX) | N-(2-(1H-pirazol-1-il)benzil)-8-isopropil-2-((4-(2-metoxietil)piperazina-1-il)metil)pirazolo[1,5-a][1,3,5]triazina-4-amina |  |
| (XXX-10) | C23H29N9 | 431.25 | 432.2 | (XXIX) | N-(2-(1H-pirazol-1-il)benzil)-8-isopropil-2-((pirrolidina-3-ilamino)metil)pirazolo[1,5-a][1,3,5]triazina-4-amina |  |
| (XXX-11) | C23H29N9 | 431.25 | 432.2 | (XXIX) | N-(2-(1H-pirazol-1-il)benzil)-8-isopropil-2-(piperazina-1-ilmetil)pirazolo[1,5-a][1,3,5]triazina-4-amina |  |
| (XXX-12) | C24H31N9 | 445.27 | 446.2 | (XXIX) | N-(2-(1H-pirazol-1-il)benzil)-2-(((azetidina-3-ilmetil)(metil)amino)metil)-8-isopropilpirazolo[1,5-a][1,3,5]triazina-4-amina |  |
| (XXX-13) | C29H40N10O2 | 560.33 | 561.3 | (XXIX) | N-(2-(2-(((4-((2-(1H-pirazol-1-il)benzil)amino)-8-isopropilpirazolo[1,5-a][1,3,5]triazina-2-il)metil)amino)etoxi)etil)-2-(pirrolidina-1-il)acetamida |  |
| (XXX-14) | C24H31N9 | 445.27 | 446.2 | (XXIX) | N-(2-(1H-pirazol-1-il)benzil)-2-((4-aminopiperidina-1-il)metil)-8-isopropilpirazolo[1,5-a][1,3,5]triazina-4-amina |  |

Método P: Ésteres (XXXI) a partir del ácido (XXVII)

Compuesto (XXXI-1): 4-(amino de (2-(1H-pirazol-1-il)benzil))-8-isopropilpirazolo[1,5-a][1,3,5]triazina-2-carboxilato de 1-metilpirrolidina-3-ilo

[0304]

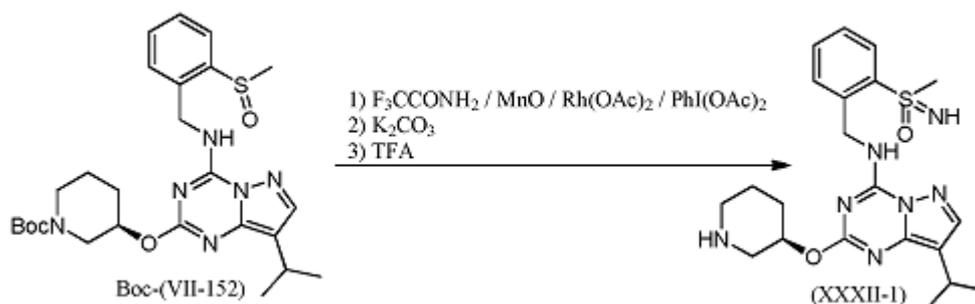


[0305] 50 mg (132 μmol) de ácido 8-isopropil-4-(2-pirazol-1-il-benzilamino)-pirazolo[1,5-a][1,3,5]triazina-2-carboxílico fueron disueltos en 3 ml de metanol. 13 mg (132 μmol) de trietilamina fueron agregados y la mezcla de la reacción la cual fue agitada a la temperatura del cuarto. Después de 30 minutos, la mezcla fue evaporada hasta secarse. El residuo fue disuelto en 3 ml de diclorometano. 16 mg (159 μmol) de 3-hidroxi-1-metilpirrolidina y 76 mg (146 μmol) de hexafluorofosfato de benzotriazol-1-il-oxitripirrolidinofosfonio fueron agregados y la mezcla de la reacción fue agitada a la temperatura del cuarto durante la noche. La mezcla fue disuelta en acetato etílico, lavada con una solución de bicarbonato de sodio saturado y salmuera. La fase orgánica fue secada y evaporada. El residuo fue purificado en gel sílice, eluyéndose con 95/5 de cloroformo/metanol. MS (ES) $\text{C}_{24}\text{H}_{28}\text{N}_8\text{O}_2$ requiere 460.23, encontrado 461 ($\text{M}+\text{H}$)⁺ y 483 ($\text{M}+\text{Na}$)⁺.

Método Q: Sulfoximinas a partir de tioéteres

Compuesto (XXXII-1): 8-isopropil-N-(2-(S-metilsulfonimidoil)benzil)-2-((R)-piperidina-3-ilo)pirazolo[1,5-a][1,3,5]triazina-4-amina

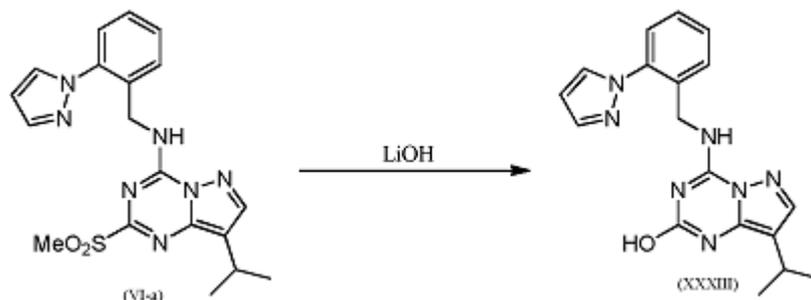
[0306]



[0307] 12 mg (0.023 milimoles) del intermedio Boc-(VII-152), 5.2 mg (0.046 mmol) de F_3CCONH_2 , 6.4 mg (0.09 mmol) de MnO , 1.0 mg (0.0023 mmol) de acetato de rodio (II) y 11.1 mg (0.035 mmol) de (diacetoxiyodo)benceno fueron agitados en 0.5 mililitros de DCM a 40 °C. Después de 24 horas, la mezcla fue purificada en gel de sílice, eluyéndose con un gradiente de ciclohexano/acetato etílico. El intermedio resultante fue disuelto en etanol y agitado con 20 mg de K_2CO_3 a 40 °C durante una hora. La mezcla fue filtrada, y el solvente fue removido bajo presión reducida. Después de la división de TFA del grupo Boc-protector, el producto crudo fue purificado por medio de RP-HPLC utilizando un gradiente de agua/acetonitrilo (0.1 por ciento de TFA). MS (ES) $\text{C}_{21}\text{H}_{29}\text{N}_7\text{O}_2\text{S}$ requiere 443.21, encontrado 444.32 ($\text{M}+\text{H}$)⁺.

Intermedio (XXXIII): [1,5-a][1,3,5]triazina-2-ol de 4-((2-(1H-pirazol-1-il)benzil)amino)-8-isopropilpirazolo

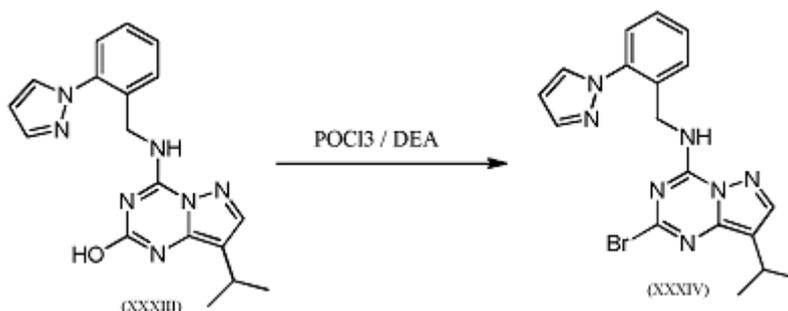
[0308]



[0309] 14.6 gramos (35.5 milimoles) de (8-isopropil-2-metanosulfonil-pirazolo[1,5-a][1,3,5]triazina-4-il)-(2-pirazol-1-il-benzil)-amina e hidróxido de litio (2.55 g, 106.4 mmol) fueron disueltos en 300 ml de 1,4-dioxano acuoso (10:1). La mezcla fue agitada a 60 °C hasta el consumo total del material inicial y luego se diluyó con agua. El pH fue ajustado a 7 por medio de la adición de 6 M de ácido hidroclicórico, y la mezcla resultante fue extraída con diclorometano. Las capas orgánicas combinadas fueron lavadas con salmuera, secadas (MgSO₄) y concentradas. 11.5 gramos (32.9 milimoles) del compuesto del título fueron obtenidos. ¹H-NMR (300 MHz, CDCl₃) δ (ppm): 1.26 (d, J = 6.9 Hz, 6 H), 3.00-3.14(m, 1H), 4.73(d, J=6.0Hz, 2H), 6.52 (t, J = 2.1 Hz, 1 H), 7.33-7.44 (m, 3 H), 7.60 (s, 1 H), 7.76-7.83 (m, 2 H), 7.86(d, J=1.7Hz, 1H), 8.61(t, J=5.6Hz, 1 H), 11.20 (br s, 1 H); MS (ES) C₁₈H₁₉N₇O requiere 349.17, encontrado 350.1 (M+H)⁺.

Intermedio (XXXIV): N-(2-(1 H-pirazol-1-il)benzil)-2-bromo-8-isopropilpirazolo [1,5-a][1,3,5]triazina-4-amina

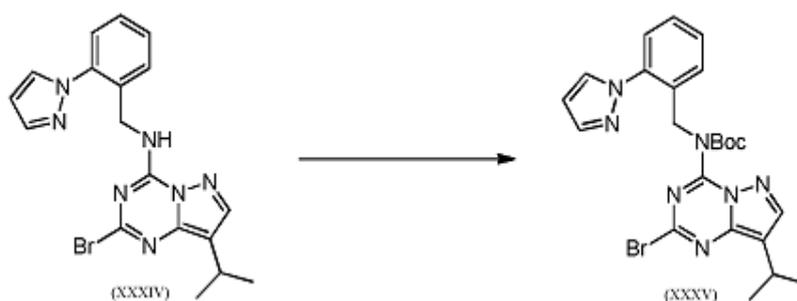
[0310]



[0311] 100 mg (286 μmol) de triazina-2-ol de 8-isopropil-4-(2-pirazol-1-il-benzilamino)-pirazolo[1,5-a][1,3,5] fueron disueltos en 1 ml de tolueno. 123 mg (429 μmol) de oxibromuro de fósforo y 85 mg (566 μmol) de N,N-dietilanilina fueron agregados. La mezcla de la reacción fue agitada a 100 °C durante la noche. La mezcla fue vertida en hielo. La solución resultante fue ajustada a un pH de 3 con 1 M de una solución de hidroclicuro y extraída 3 veces con acetato etílico. La fase orgánica fue secada y evaporada. El residuo fue purificado en gel sílice, eluyéndose con 40/10 de ciclohexano/acetato etílico. 64 mg del producto del título fueron obtenidos. MS (ES) C₁₈H₁₈BrN₇ requiere 411.08, encontrado 411.9/414.4 (M+H)⁺.

Intermedio (XXXV): Pirazolo[1,5-a][1,3,5]triazina-4-il)carbamato de 2-(1H-pirazol-1-il)benzil(2-bromo-8-isopropil de terc-butilo

[0312]

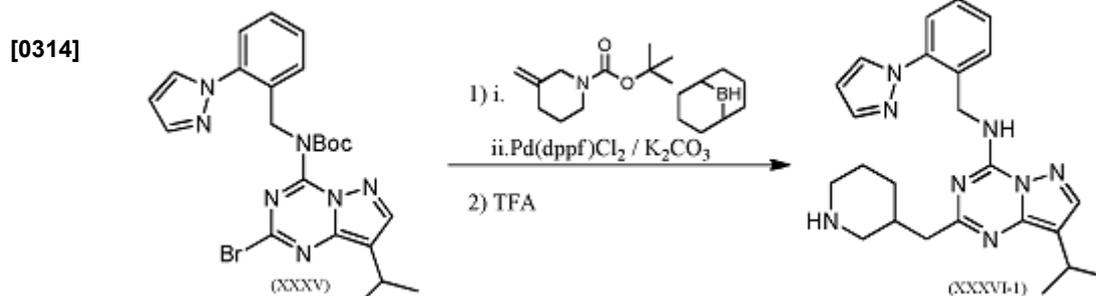


[0313] 225 mg (546 μmol) del intermedio (XXXIV) fueron disueltos en 3.5 mililitros de THF. 14 mg (105 μmol) de DMAP y 155 mg (708 μmol) de dicarbonato de di-terc-butilo fueron agregados y la mezcla fue agitada a la temperatura del cuarto durante la noche. La mezcla de la reacción fue disuelta en acetato etílico y lavada con agua y salmuera. La fase orgánica fue secada y evaporada. El residuo fue purificado en gel sílice, eluyéndose con cloroformo. 83 mg del producto del título fueron obtenidos.

MS (ES) $\text{C}_{23}\text{H}_{26}\text{BrN}_7\text{O}_2$ requiere 511.13, encontrado 512.1/514.0 (M+H)⁺.

Método R: Reacciones de acoplamiento transversal con bromuro (XXXV)

Compuesto(XXXVI-1):N-(2-(1H-pirazol-1-il)benzil)-8-isopropil-2-(piperidina-3-ilmetil)pirazolo[1,5-a][1,3,5]triazina-4-amina



[0315] 12 mg (61 μmol) de N-Boc-3-metilenopiperidina y 120 ml de 9-borabicyclo[3.3.1]nonano fueron agregados a un matraz y expuestos a refluxos durante 7 horas. 30 mg (59 de micromoles) del intermedio (XXXV) fueron disueltos en 1 ml de DMF y 50 μl de agua. 5 mg (3 μmol) de 1,1'-bis(difenilfosfino)ferroceno-paladio(II)dicloruro y 11 mg (77 μmol) de carbonato de potasio fueron agregados. A esta solución, la solución que se mencionó anteriormente fue agregada y la mezcla fue agitada a 60 °C durante: 5 horas. La mezcla de la reacción fue desactivada con agua y ajustada a un pH 11 con 1 N de NaOH. Fue extraída 3 veces con acetato etílico. La fase orgánica fue lavada 3 veces con agua y una vez con salmuera. La fase orgánica fue secada y evaporada. El residuo fue purificado en gel sílice, eluyéndose con 50/50 de ciclohexano/acetato etílico. 21 mg del compuesto del título (XXXVI-1) fueron obtenidos.

MS (ES) $\text{C}_{34}\text{H}_{46}\text{N}_8\text{O}_4$ requiere 630.36, encontrado 631.2 (M+H)⁺. 21 mg del intermedio Boc-prottegido fueron disueltos en 500 μl de diclorometano a 0 °C. 10 equivalentes de ácido trifluoroacético fueron agregados. La mezcla de la reacción fue agitada durante la noche. La mezcla de la reacción fue evaporada y el residuo fue purificado en gel sílice, eluyéndose con 19/1 de cloroformo/metanol.

MS (ES) $\text{C}_{24}\text{H}_{30}\text{N}_8$ requiere 430.26, encontrado 431.3 (M+H)⁺.

Resultados:

1. Medición de las afinidades de enlace a los CDKs

[0316] Este protocolo describe como el ensayo de actividades de quinasas de Lance fue ejecutado para determinar los valores IC_{50} de los compuestos de la fórmula general (I) en relación a los complejos CDK/ciclina. El principio detrás de este ensayo enzimático se basa en la fosforilación del sustrato Ulight-péptidos. Es detectado al usar un anticuerpo péptido anti-fosfo marcado con EU. El enlace del anticuerpo de péptidos anti-fosfo marcado con Eu en relación al péptido fosforilado marcado con ULight® da lugar a la señal FRET.

El enlazar a un inhibidor a una quinasa previene la fosforilación del sustrato Ulight-MBP, resultando en una pérdida de FRET.

Ensayo de la actividad enzimática de CDK2

[0317]

Tabla 2: Reactivos, concentraciones de almacenamiento y concentraciones finales del ensayo

| Reactivos | Concentración de almacenamiento | Concentración de trabajo | Concentración final del ensayo | Proveedor |
|-------------------------------|---------------------------------|--------------------------|--------------------------------|-------------|
| Sustrato MBP ULight | 5 microM | 83.33 nM | 50 nM | PerkinElmer |
| Anticuerpo Eu-Anti-P-MBP (AB) | 625 nM | 4nM | 2 nM | PerkinElmer |
| CDK2 (135kDa) /CycA | 2.02 microM | 8,33 nM | 5nM | Proqinase |
| ATP | 100mM | 15microM | 3 microM | Sigma |

15

[0318] Los compuestos de ejemplo de la fórmula general (I) resumidos en la tabla 1, fueron diluidos a partir de 10 mM de una solución de almacenamiento de DMSO 1:10 en un volumen total de 15 μ l de DMSO. Esta pre - dilución del compuesto fue entonces diluida en serie 1:3 en 8 pasos en DMSO y se atemperó brevemente. Cada solución del compuesto estuvo diluida entonces a 1:20 en un amortiguador enzimático (HEPES: 50 mM, pH: 7.5; MgCl₂: 10 mM; EGTA: 1 mM; DTT: 2mM; Tween-20: 0.01 %), y se mezcló cuidadosamente y se atemperó.

25

[0319] Para cada muestra, 2 μ l del compuesto diluido fueron mezclados con 6 microlitros de la solución de trabajo CDK2/CycA/sustrato (8.33 nM de CDK2/CycA; 83.33 nM del sustrato de MBP de ULight en un amortiguador enzimático) y 2 μ l de la solución de trabajo de ATP (15 μ M de ATP en un amortiguador enzimático) en un pozo de una placa de 384 pozos de volúmenes pequeños (Corning Incorporated, Corning, NY, Estados Unidos de América; pedido número 3673). Para controles negativos, en cada pozo 2 μ l de la solución de trabajo de DMSO (un 5% de DMSO diluido en un amortiguador enzimático) fueron mezclados con 6 μ l de la solución de trabajo del sustrato (83.33 nM del sustrato ULightMBP en un amortiguador enzimático) y 2 μ l de la solución de trabajo de ATP. Para los controles positivos, 2 μ l de la solución de trabajo de DMSO fueron mezclados con 6 μ l de la solución de trabajo del CDK2/CycA/sustrato y 2 μ l de la solución de trabajo de ATP. Los controles positivos y negativos son calculados de por lo menos 8 pozos diferentes. Las placas de 384 pozos fueron mezcladas con un mezclador de placas Teleshaker (Beckman Coulter, Brea, CA, Estados Unidos de América) a 2000 revoluciones por minuto durante 40 segundos, e incubadas durante una hora a la temperatura del cuarto antes de la adición de 10 μ l del amortiguador de detección LANCE (EDTA: 20nM; Eu-Anti-P-MBP: 4nM) por pozo. Las placas fueron mezcladas en el mezclador de placas Teleshaker (Beckman Coulter, Brea, CA, Estados Unidos de América) a 2000 revoluciones por minuto durante 40 segundos, seguido por la incubación con un amortiguador de detección durante una hora, y se tomaron las lecturas. La señal FRET fue medida con 340 nm de excitación, 665 nm y 615 nm de emisión (para el sustrato ULight MBP y para LanthaScreen Eu-AB, respectivamente) con un espectrómetro Envision (Perkin Elmer, Waltham, MA, Estados Unidos de América) con un retraso de 90 μ s y un tiempo de integración de 20 μ s. Los valores IC₅₀ fueron determinados a partir de las curvas de respuesta de dosis sigmoidales con el software Quattro Workflow (Quattro GmbH, Munich, Alemania). En caso de enlaces ajustados de los inhibidores en relación a CDK2/CycA, las concentraciones finales del ensayo fueron ajustadas a 0.25 nM de u-Anti-MBP AB, 2 nM de CDK2 /CycA y 30 mM de ATP, y los valores IC₅₀ fueron convertidos de acuerdo a la ecuación Cheng Prusoff para los valores IC₅₀ con la concentración ATP original.

50 Los resultados son presentados en las tablas 5, 6:07

Ensayo de la actividad enzimática de CDK7

[0320]

55

Tabla 3: Reactivos, concentraciones de almacenamiento y concentraciones finales del ensayo

| Reactivos | Concentración de almacenamiento | Concentración de trabajo | Concentración final del ensayo | Proveedor |
|----------------------------|---------------------------------|--------------------------|--------------------------------|-------------|
| Sustrato ULight MBP | 5 μ M | 83.33 nM | 50 nM | PerkinElmer |
| Eu-Anti-P-MBP AB | 625 nM | 4nM | 2 nM | PerkinElmer |
| CDK7 (143,2kDa) /CycH/Mat1 | 1,39 μ M | 16.66 nM | 10 nM | Carna |
| ATP | 100mM | 125 μ M | 25 μ M | Sigma |

65

[0321] Los compuestos de ejemplo de la fórmula general (I) resumidos en la tabla 1 fueron diluidos a partir de 10 mM de una solución de almacenamiento de DMSO 1:10 en un volumen total de 15 microlitros de DMSO. Esta pre - dilución del compuesto fue diluida en serie entonces a 1:3 a través de 8 pasos en DMSO y se atemperó brevemente. Cada solución del compuesto estuvo diluida entonces a 1:20 en un amortiguador enzimático (HEPES: 50 mM, pH: 7.5; MgCl₂: 10 mM; EGTA: 1 mM; DTT: 2mM; Tween-20: 0.01 %), se mezclaron cuidadosamente y se atemperaron.

[0322] Para cada muestra, 2 µl del compuesto diluido fueron mezclados con 6 µl de una solución de trabajo de CDK7 /CycH/Mat1/sustrato (16.66 nM de CDK7 /CycH/Mat1; 83.33 nM del sustrato ULight MBP en un amortiguador enzimático) y 2 µl de la solución de trabajo de ATP (125 µl de ATP en un amortiguador enzimático) en un pozo de una placa de 384 pozos de volúmenes pequeños (Corning Incorporated, Corning, NY, Estados Unidos de América; pedido número 3673). Para los controles negativos, en cada pozo 2 µl de una solución de trabajo de DMSO (5% de DMSO diluido en un amortiguador enzimático) fueron mezclados con 6 µl de la solución de trabajo del sustrato (83.33 nM de sustrato ULightMBP en un amortiguador enzimático) y 2 µl de la solución de trabajo de ATP. Para los controles positivos, 2 µl de la solución de trabajo de DMSO fueron mezclados con 6 µl de la solución de trabajo del CDK7/CycH/Mat1/sustrato y 2 µl de la solución de trabajo de ATP. Los controles positivos y negativos fueron calculados de por lo menos 8 pozos diferentes. Las placas de 384 pozos fueron mezcladas en el mezclador de placas Teleshaker (Beckman Coulter, Brea, CA, Estados Unidos de América) a 2000 revoluciones por minuto durante 40 segundos, e incubadas durante una hora a la temperatura del cuarto antes de la adición de 10 µl del amortiguador de detección LANCE (1X; EDTA: 20nM; Eu-Anti-P-MBP: 4nM) por pozo. Las placas fueron mezcladas en un agitador de placas Teleshaker (Beckman Coulter, Brea, CA, Estados Unidos de América) a 2000 revoluciones por minuto durante 40 segundos, seguido por una incubación con el amortiguador de detección durante una hora, y se tomaron las lecturas. La señal FRET fue medida con una excitación de 340 nm, y una emisión de 665 nm y 615 nm (para el sustrato ULight MBP y LanthaScreen Eu-AB, respectivamente) con un espectrómetro Envision (Perkin Elmer, Waltham, MA, Estados Unidos de América) con un retraso de 90 µs y un tiempo de integración de 20 µs. Los valores IC₅₀ fueron determinados a partir de las curvas de respuesta de dosis sigmoidales con el software Quattro Workflow (Quattro GmbH, Munich, Alemania). En caso de enlaces ajustados de los inhibidores con CDK7/CycH/Mat1, las concentraciones finales del ensayo fueron ajustadas a 2 nM de Eu-Anti-MBP AB, 10 nM de CDK7/CycH/Mat1 y 250 mM de ATP; o 2 nM de Eu-Anti-MBP AB, 3 nM de CDK7/CycH/Mat1 y 2500 mM ATP, y los valores IC₅₀ fueron convertidos de acuerdo a la ecuación Cheng Prusoff para los valores IC₅₀ con la concentración ATP original. Los resultados son presentados en las Tablas 5, 6 y 7.

Ensayo de la actividad enzimática de CDK9

[0323]

Tabla 4: Reactivos, concentraciones de almacenamiento y concentraciones finales del ensayo

| Reactivos | Concentración de almacenamiento | Concentración de trabajo | Concentración final del ensayo | Proveedor |
|----------------------------|---------------------------------|--------------------------|--------------------------------|-------------|
| Sustrato ULight MBP | 5 µM | 83.33 nM | 50 nM | PerkinElmer |
| Eu-Anti-P-MBP AB | 625 nM | 4nM | 2 nM | PerkinElmer |
| CDK7 /CycH/Mat1 (143,2kDa) | 2.67 µM | 16.66 nM | 10 nM | Invitrogen |
| ATP | 100mM | 125µM | 25 µM | Sigma |

[0324] Los compuestos de ejemplo de la fórmula general (I) resumidos en la tabla 1 fueron diluidos a partir de una solución de 10 mM de almacenamiento de DMSO 1:10 en un volumen total de 15 µl de DMSO. Esta pre - dilución de los compuestos fue diluida entonces en serie a 1:3 en 8 pasos en DMSO y se atemperó brevemente. Cada solución del compuesto estuvo diluida ahora a 1:20 en un amortiguador enzimático (HEPES: 50 mM, pH: 7.5; MgCl₂: 10 mM; EGTA: 1 mM; DTT: 2mM; Tween-20: 0.01 %), se mezcló completamente y se atemperó.

[0325] Para cada muestra, 2 µl del compuesto diluido fueron mezclados con 6 µl de la solución de trabajo del CDK9 /ciclina T1/sustrato (16.66 nM de CDK9/ciclina T1; 83.33 nM del sustrato ULight MBP en un amortiguador enzimático) y 2 µl de la solución de trabajo de ATP (125 µl de ATP en un amortiguador enzimático) en un pozo de una placa de 384 pozos de volumen pequeño (Corning Incorporated, Corning, NY, Estados Unidos de América; pedido número 3673). Para los controles negativos, en cada pozo 2 µl de la solución de trabajo de DMSO (5% de DMSO diluido en un amortiguador enzimático) se mezclaron con 6 µl de la solución de trabajo del sustrato (83.33 nM del sustrato ULightMBP en un amortiguador enzimático) y 2 µl de la solución de trabajo de ATP. Para los controles positivos, 2 µl de la solución de trabajo de DMSO fueron mezclados con 6 µl de la solución de trabajo del CDK9/ciclina T1/sustrato y 2 µl de la solución de trabajo de ATP. Los controles positivos y negativos fueron calculados de por lo menos 8 pozos diferentes. Las placas de 384 pozos fueron mezcladas en el agitador de placas Teleshaker (Beckman Coulter, Brea, CA, Estados Unidos de América) a 2000 revoluciones por minuto durante 40

segundos, e incubadas durante una hora a la temperatura del cuarto antes de la adición de 10 μ l del amortiguador de detección LANCE (1X; EDTA: 20nM; Eu-Anti-P-MBP: 4nM) por pozo. Las placas fueron mezcladas en el mezclador de placas Teleshaker (Beckman Coulter, Brea, CA, Estados Unidos de América) a 2000 revoluciones por minuto durante 40 segundos, seguido por una incubación con el amortiguador de detección durante una hora, y se tomaron las lecturas. La señal FRET fue medida con 340 nm de excitación, y una emisión de 665 nm y 615 nm (para sustrato ULight MBP y LanthaScreen Eu-AB, respectivamente) con un espectrómetro Envision (Perkin Elmer, Waltham, MA, Estados Unidos de América) con un retraso de 90 μ s y un tiempo de integración de 20 μ s. Los valores IC_{50} fueron determinados a partir de las curvas de respuesta de dosis sinusoidales con el software Quattro Workflow (Quattro GmbH, Munich, Alemania). Los resultados son presentados en las tablas 5A, 5B, 6 y 7.

[0326] Para evaluar la actividad inhibitoria de CDK7 de los compuestos de este invento los siguientes rangos fueron aplicados para IC_{50} [nM]

$IC_{50} \leq 5$ nM +++

5 nM < $IC_{50} \leq 10$ nM ++

10 nM < $IC_{50} \leq 25$ nM +

$IC_{50} > 25$ nM o

Tabla 5A: Actividad inhibitoria de CDK7 de los compuestos de la fórmula general (I):

| Comp. | CDK7 | Comp. | CDK7 | Comp. | CDK7 |
|-----------|------|----------|------|------------|------|
| (VII-01) | +++ | (VII-26) | +++ | (VIII-055) | O |
| (VII-02) | +++ | (VII-27) | +++ | (VIII-06) | +++ |
| (VII-03) | +++ | (VII-28) | +++ | (VIII-07) | +++ |
| (VII-04) | +++ | (VII-29) | +++ | (VIII-08) | ++ |
| (VII-05) | +++ | (VII-30) | +++ | (VIII-09) | ++ |
| (VII-058) | O | (VII-31) | +++ | (VIII-10) | ++ |
| (VII-06) | +++ | (VII-32) | +++ | (VIII-11) | +++ |
| (VII-07) | +++ | (VII-33) | +++ | (VIII-12) | +++ |
| (VII-08) | ++ | (VII-34) | +++ | (VIII-13) | ++ |
| (VII-09) | +++ | (VII-35) | +++ | (VIII-14) | + |
| (VII-092) | + | (VII-36) | +++ | (VIII-15) | + |
| (VII-093) | O | (VII-37) | +++ | (VIII-16) | +++ |
| (VII-095) | O | (VII-38) | +++ | (VIII-17) | +++ |
| (VII-096) | +++ | (VII-39) | +++ | (VIII-18) | +++ |
| (VII-097) | O | (VII-40) | O | (VIII-19) | +++ |
| (VII-098) | + | (VII-41) | +++ | (VIII-20) | +++ |
| (VII-099) | +++ | (VII-42) | +++ | (VIII-21) | ++ |
| (VII-10) | +++ | (VII-43) | +++ | (VIII-22) | +++ |
| (VII-100) | +++ | (VII-44) | +++ | (VIII-23) | +++ |
| (VII-103) | + | (VII-45) | +++ | (VIII-24) | +++ |
| (VII-104) | +++ | (VII-46) | +++ | (VIII-25) | +++ |
| (VII-105) | O | (VII-47) | +++ | (VIII-26) | ++ |

(Continuación)

| Comp. | CDK7 | Comp. | CDK7 | Comp. | CDK7 |
|-----------|------|------------|------|------------|------|
| (VII-106) | +++ | (VII-48) | +++ | (VIII-27) | ++ |
| (VII-107) | +++ | (VII-49) | +++ | (VIII-28) | +++ |
| (VII-108) | +++ | (VII-50) | +++ | (VIII-31) | ++ |
| (VII-109) | + | (VII-51) | +++ | (VIII-32) | ++ |
| (VII-110) | +++ | (VII-52) | +++ | (VIII-33) | +++ |
| (VII-111) | + | (VII-53) | ++ | (VIII-34) | +++ |
| (VII-112) | ++ | (VII-54) | ++ | (VIII-35) | +++ |
| (VII-113) | + | (VII-55) | + | (VIII-36) | +++ |
| (VII-114) | +++ | (VII-56) | ++ | (VIII-37) | +++ |
| (VII-115) | O | (VII-58) | O | (VIII-38) | +++ |
| (VII-116) | + | (XXX-8) | O | (X-1) | +++ |
| (VII-117) | O | (VII-59) | +++ | (X-2) | +++ |
| (VII-118) | ++ | (VII-60) | O | (X-3) | + |
| (VII-119) | O | (VII-61) | ++ | (X-4) | +++ |
| (VII-120) | +++ | (VII-62) | + | (X-5) | +++ |
| (VII-121) | +++ | (VII-63) | + | (X-7) | +++ |
| (VII-122) | + | (VII-64) | ++ | (X-8) | +++ |
| (VII-123) | +++ | (VII-65) | +++ | (X-9) | + |
| (VII-124) | O | (VII-66) | +++ | (XII-06) | O |
| (VII-13) | +++ | (XXX-2) | O | (XII-07) | O |
| (VII-14) | +++ | (XXX-9) | O | (XII-1) | +++ |
| (VII-141) | + | (VII-69) | +++ | (XII-10) | O |
| (VII-142) | O | (VII-70) | +++ | (XII-2) | +++ |
| (VII-143) | + | (XXX-4) | O | (XII-3) | +++ |
| (VII-145) | + | (VII-72) | +++ | (XXX-7) | O |
| (VII-146) | + | (VII-73) | +++ | (XII-5) | +++ |
| (VII-147) | ++ | (VII-75) | +++ | (XII-8) | O |
| (VII-148) | +++ | (VIII-01) | +++ | (XII-9) | o |
| (VII-149) | + | (VIII-039) | o | (VII-71) | +++ |
| (VII-151) | +++ | (VIII-04) | + | (XXX-3) | o |
| (VII-152) | + | (VIII-040) | o | (XXX-5) | o |
| (VII-153) | + | (VIII-041) | o | (VIII-05) | +++ |
| (VII-154) | +++ | (VIII-043) | ++ | (XXX-6) | o |
| (VII-16) | +++ | (VIII-044) | o | (VII-20) | +++ |
| (VII-17) | +++ | (VIII-045) | + | (VIII-054) | o |
| | | | | (VII-57) | +++ |
| | | | | (VIII-051) | ++ |

(Continuación)

| Comp. | CDK7 | Comp. | CDK7 | Comp. | CDK7 |
|----------|------|------------|------|-----------|------|
| (VII-18) | +++ | (VIII-046) | o | (VIII-02) | +++ |
| (VII-19) | +++ | (VIII-047) | o | (VIII-03) | +++ |
| (XXX-4) | o | (VIII-048) | + | (VII-25) | +++ |
| (VII-21) | +++ | (VIII-049) | o | (VII-74) | +++ |
| (VII-22) | +++ | (XII-4) | +++ | (VII-67) | +++ |
| (VII-23) | +++ | (VIII-050) | + | (VII-24) | +++ |

Comp.: Compuesto
 CDK7: IC₅₀ [nM] para la inhibición de CDK7 (aplican los rangos definidos anteriormente)

[0327] Asimismo, para evaluar las selectividades simultáneas de CDK2 y CDK9 los siguientes rangos fueron aplicados para IC₅₀ [nM]:

| | | |
|-----------------------------|---------|-----|
| IC ₅₀ ≤ | 50 nM | o |
| 50 nM < IC ₅₀ ≤ | 500 nM | + |
| 500 nM < IC ₅₀ ≤ | 2500 nM | ++ |
| IC ₅₀ > | 2500 nM | +++ |

Tabla 5B: selectividad de CDK7 de los compuestos de la fórmula general (I):

| Comp. | CDK2 | CDK9 | Comp. | CDK2 | CDK9 |
|------------|------|------|----------|------|------|
| (VII-104) | + | +++ | (VII-10) | +++ | ++ |
| (VII-148) | + | + | (VII-11) | ++ | ++ |
| (VII-154) | + | +++ | (VII-12) | o | + |
| (VII-100) | + | + | (VII-13) | + | ++ |
| (VII-121) | +++ | +++ | (VII-14) | + | ++ |
| (VII-107) | + | +++ | (VII-15) | +++ | +++ |
| (X-8) | + | +++ | (VII-16) | ++ | +++ |
| (VII-096) | + | ++ | (VII-17) | +++ | +++ |
| (VII-099) | ++ | +++ | (VII-18) | + | ++ |
| (VII-106) | + | +++ | (VII-19) | +++ | ++ |
| (VII-108) | + | +++ | (VII-20) | | ++ |
| (VII-110) | +++ | +++ | (VII-21) | o | ++ |
| (VII-114) | +++ | +++ | (VII-22) | + | ++ |
| (VII-151) | ++ | +++ | (VII-23) | ++ | ++++ |
| (X-7) | +++ | +++ | (VII-24) | +++ | +++ |
| (VII-123) | + | +++ | (VII-25) | | +++ |
| (VII-147) | + | +++ | (VII-26) | + | + |
| (VIII-051) | ++ | +++ | (VII-27) | + | + |
| (VIII-043) | + | +++ | (VII-28) | +++ | +++ |
| (VII-112) | +++ | +++ | (VII-29) | + | +++ |
| (VII-120) | + | +++ | (VII-30) | ++ | o |

(Continuación)

| | Comp. | CDK2 | CDK9 | Comp. | CDK2 | CDK9 |
|----|------------|------|------|----------|------|------|
| 5 | (VII-118) | + | + | (VII-31) | + | o |
| | (VII-146) | +++ | +++ | (VII-32) | + | + |
| | (VIII-050) | +++ | +++ | (VII-33) | o | o |
| | (VII-145) | ++ | ++ | (VII-34) | + | ++ |
| 10 | (VIII-045) | +++ | +++ | (VII-35) | + | + |
| | (VIII-048) | +++ | +++ | (VII-36) | o | o |
| | (VII-116) | + | ++ | (VII-37) | o | +++ |
| | (VII-092) | +++ | +++ | (VII-38) | + | ++ |
| 15 | (VII-098) | ++ | +++ | (VII-39) | + | +++ |
| | (VII-141) | ++ | +++ | (VII-40) | +++ | +++ |
| | (VII-153) | +++ | +++ | (VII-41) | o | + |
| 20 | (VII-152) | + | ++ | (VII-42) | o | + |
| | (VII-143) | ++ | ++ | (VII-43) | o | + |
| | (VII-103) | + | + | (VII-44) | + | +++ |
| | (VII-113) | +++ | +++ | (VII-45) | | +++ |
| 25 | (VII-111) | +++ | ++ | (VII-46) | | +++ |
| | (X-9) | +++ | +++ | (VII-51) | o | ++ |
| | (VII-109) | +++ | +++ | (VII-52) | + | + |
| | (VII-149) | +++ | +++ | (VII-53) | +++ | + |
| 30 | (VII-122) | ++ | +++ | (VII-54) | +++ | + |
| | (VII-105) | | +++ | (VII-55) | +++ | +++ |
| | (XII-07) | +++ | +++ | (VII-56) | ++ | + |
| 35 | (VIII-053) | +++ | +++ | (VII-57) | +++ | +++ |
| | (VIII-049) | +++ | +++ | (VII-58) | o | +++ |
| | (VII-117) | +++ | +++ | (VII-59) | +++ | +++ |
| | (VII-142) | +++ | +++ | (VII-60) | +++ | +++ |
| 40 | (VII-097) | +++ | +++ | (VII-61) | ++ | + |
| | (VIII-039) | +++ | +++ | (VII-62) | +++ | +++ |
| | (VIII-052) | +++ | +++ | (VII-63) | +++ | +++ |
| 45 | (XII-06) | ++ | +++ | (VII-64) | +++ | + |
| | (VIII-054) | +++ | +++ | (VII-65) | + | +++ |
| | (VIII-046) | +++ | +++ | (VII-66) | +++ | +++ |
| | (VII-095) | +++ | +++ | (VII-67) | +++ | +++ |
| 50 | (XII-8) | +++ | +++ | (VII-68) | + | + |
| | (VII-119) | ++ | +++ | (VII-69) | +++ | +++ |
| | (VIII-044) | +++ | +++ | (VII-70) | +++ | +++ |
| | (XXX-4) | +++ | +++ | (VII-71) | + | + |
| 55 | (VIII-055) | +++ | +++ | (VII-72) | + | + |

60

65

(Continuación)

| Comp. | CDK2 | CDK9 | Comp. | CDK2 | CDK9 |
|------------|------|------|-----------|------|------|
| (VIII-040) | +++ | +++ | (VII-73) | ++ | +++ |
| (XXX-3) | +++ | +++ | (VII-74) | + | +++ |
| (XII-10) | +++ | +++ | (VII-75) | +++ | +++ |
| (XXX-9) | +++ | +++ | (VII-76) | +++ | + |
| (VIII-047) | +++ | +++ | (VIII-01) | + | +++ |
| (VII-124) | +++ | +++ | (VIII-02) | +++ | +++ |
| (VII-093) | +++ | +++ | (VIII-03) | +++ | +++ |
| (XXX-6) | +++ | +++ | (VIII-04) | +++ | +++ |
| (XII-9) | +++ | +++ | (VIII-05) | +++ | +++ |
| (XXX-5) | +++ | +++ | (VIII-06) | +++ | +++ |
| (XXX-4) | +++ | +++ | (VIII-07) | +++ | +++ |
| (XXX-2) | +++ | +++ | (VIII-08) | +++ | +++ |
| (XXX-7) | +++ | +++ | (VIII-09) | +++ | +++ |
| (XXX-8) | +++ | +++ | (VIII-10) | +++ | +++ |
| (VII-115) | +++ | +++ | (VIII-11) | ++ | +++ |
| (VII-058) | +++ | +++ | (VIII-12) | +++ | +++ |
| (VIII-041) | +++ | +++ | (VIII-13) | +++ | +++ |
| (VII-01) | + | +++ | (VIII-14) | +++ | +++ |
| (VII-02) | o | ++ | (VIII-15) | +++ | +++ |
| (VII-03) | o | + | (VIII-16) | +++ | +++ |
| (VII-05) | +++ | +++ | (VIII-17) | ++ | +++ |
| (VII-06) | +++ | + | (VIII-18) | +++ | +++ |
| (VII-07) | ++ | + | (VIII-19) | +++ | +++ |
| (VII-08) | ++ | ++ | (VIII-20) | +++ | +++ |
| (VII-09) | +++ | +++ | (VIII-21) | ++ | +++ |
| (X-3) | ++ | +++ | (VIII-22) | +++ | +++ |
| (X-4) | + | ++ | (VIII-23) | ++ | ++ |
| (X-5) | ++ | +++ | (VIII-24) | + | ++ |
| (XII-1) | +++ | +++ | (VIII-25) | + | ++ |
| (XII-2) | +++ | +++ | (VIII-26) | +++ | +++ |
| (XII-3) | +++ | +++ | (VIII-27) | +++ | +++ |
| (XII-4) | +++ | +++ | (VIII-28) | +++ | +++ |
| (XII-5) | +++ | +++ | (VIII-31) | +++ | +++ |
| (VIII-36) | +++ | ++ | (VIII-32) | ++ | +++ |
| (VIII-37) | +++ | +++ | (VIII-33) | o | ++ |
| (VIII-38) | +++ | +++ | (VIII-34) | +++ | +++ |
| (X-1) | + | ++ | (VIII-35) | +++ | +++ |

5

10

15

20

25

30

35

40

45

50

55

60

65

Tabla 6: Comparación de la actividad y selectividad para ejemplos comparativos de C-I y C-II

| Compuesto | Selectividad de CDK7 por sobre CDK2 [en veces] | IC ₅₀ [nM] CDK7 | Selectividad de CDK9 por sobre CDK9 [en veces] |
|-----------------|--|----------------------------|--|
| C-I | 9 | +++ | 14 |
| (VII-70) | 183 | +++ | 992 |
| (VII-57) | 270 | +++ | 909 |
| (VII-59) | 3926 | +++ | 9140 |

| Compuesto | Selectividad de CDK7 por sobre CDK2 [en veces] | IC ₅₀ [nM] CDK7 | Selectividad de CDK9 por sobre CDK9 [en veces] |
|-----------------|--|----------------------------|--|
| C-II | 14 | +++ | 18 |
| (VII-29) | 394 | +++ | 3255 |

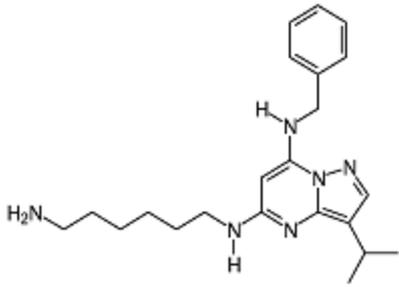
Tabla 7: Comparación de la actividad y de la selectividad de inhibidores de CDK de tecnología avanzada:

| Compuesto | IC ₅₀ [nM] CDK2 | IC ₅₀ [nM] CDK7 | IC ₅₀ [nM] CDK9 |
|---------------------|----------------------------|----------------------------|----------------------------|
| SNS-032 | o | o | o |
| Flavopiridol | + | o | o |
| BS-181 | +++ | o | +++ |
| (VII-38) | + | +++ | ++ |
| (VII-51) | o | +++ | ++ |

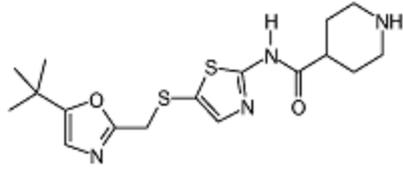
| | Selectividad de CDK7 por sobre CDK2 [en veces] | IC ₅₀ [nM] CDK7 | Selectividad de CDK9 por sobre CDK9 [en veces] |
|---------------------|--|----------------------------|--|
| SNS-032 | 0.1125 | o | 0.089 |
| Flavopiridol | 0.212 | o | 0.064 |
| BS-181 | 56 | o | 33 |
| (VII-38) | 342 | +++ | 2733 |
| (VII-51) | 54 | +++ | 2277 |

[0333] El estado aquí probado de los compuestos de la industria tienen las siguientes fórmulas estructurales:

5



BS-181

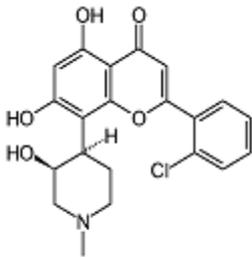


SNS-032

15

20

25



Flavopiridol

35

40

45

50

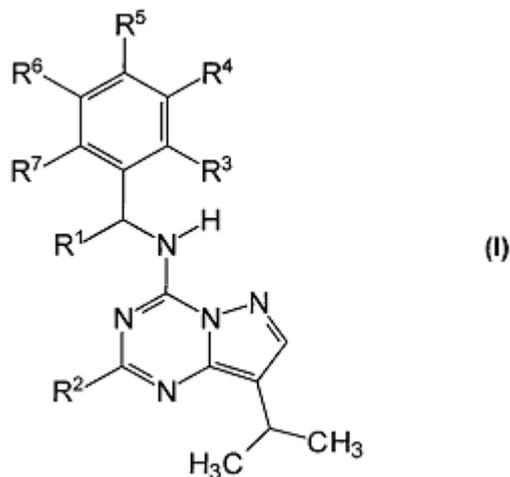
55

60

65

Reivindicaciones

1. El compuesto de la fórmula general (I)



donde

R¹ representa a -H o a -CH₃;

R² representa a -R⁸, -Q-R⁸, -R⁹, -Q-(CH₂)_n-R⁹, -(CH₂)_n-R⁹, -(CH₂)_n-NH-R⁸, -(CH₂)_m-NH-(CH₂)_n-R⁹, -CO-NH-(CH₂)_n-NH₂, -CO-NH-(CH₂)_n-R⁹, -CO-R⁹, -SO-R⁹, -(CH₂)_n-NR¹⁰-R⁸, -(CH₂)_m-NR¹⁰-(CH₂)_n-R⁹, -CO-NR¹⁰-(CH₂)_n-R⁹, -(CH₂)_a-(Q)_b-(CH₂)_c-(G¹)_d-(CH₂)_e-(G²)_f-(CH₂)_g-R⁸, -(Q)_b-(CH₂)_m-(G¹)_d-(CH₂)_e-R⁸, -(Q)_b-(CH₂)_m-(G¹)_d-(CH₂)_n-R⁹, -(CH₂)_a-(Q)_b-(CH₂)_c-(G¹)_d-(CH₂)_e-(G²)_f-CH₂-R⁹, -Q-R¹⁰, -Q-CH(COOR¹⁰)-R⁸, -Q-CH(R¹⁰)-R⁸, -(CH₂)_n-OH, -CHO, -OH;

R³ representa a

i) -OH, -NH₂, -F, -Cl, -Br, -I, -CN, -OR¹¹, -CO-OR¹¹, -NR¹¹.CO-OR¹², -NHR¹¹, -NR¹¹R¹², -CONR¹¹R¹², -O-CO-NR¹¹R¹², -O-CO-OR¹¹, -CH₃, -NR¹¹.CO-NR¹²R¹³, -SO₂NR¹¹R¹², -C(=NR¹¹)-NR¹²R¹³, -C(R¹²)-NR¹¹, -N=CR¹¹R¹², -N=S(O)R¹¹R¹², -CR¹¹R¹²R¹³, -CR¹¹=CR¹²R¹³, -C≡CR¹¹, -NR¹¹.C(=NR¹²)-NR¹³R¹⁴, -SR¹¹, -S(O)R¹¹, -NR¹¹.S(O)R¹², -O-S(O)R¹¹, -SO₂-R¹¹, -NR¹¹.SO₂-R¹², -O-SO₂-R¹¹, -SO(=NR¹¹)-R¹², -CO-R¹¹, -O-CO-R¹¹, -NR¹¹.CO-R¹², -CH₂F, -CHF₂, -CF₃;

ii) C₁-C₈-alquilo lineal o ramificado, C₃-C₈-cicloalquilo, C₁-C₉-heterociclilo, C₂-C₈-alqueno lineal o ramificado, C₂-C₈-alquino lineal o ramificado, C₆-C₁₄-arilo, C₁-C₁₀-heteroarilo, donde los residuos ya mencionados pueden ser sustituidos con 1 a 5 sustituyente seleccionados de Z⁸, Z⁹, Z¹⁰, Z¹¹ y Z¹²;

iii) heterociclilos de 3 miembros, heterociclilos de 4 miembros, heterociclilos de 5 miembros, heterociclilos de 6 miembros, heterociclilos monoinsaturados de 4 miembros, heterociclilos monoinsaturados de 5 miembros, heterociclilos monoinsaturados de 6 miembros, carbociclilos de 3 miembros, carbociclilos de 4 miembros, carbociclilos de 5 miembros, carbociclilos de 6 miembros, arilos de 6 miembros, heteroarilos de 5 miembros, heteroarilos de 6 miembros, donde todos los sistemas anulares ya mencionados pueden ser sustituidos con 1 a 4 sustituyente seleccionados de Z¹, Z², Z³ y Z⁴;

Z¹ y Z² si estuviesen adheridos al mismo átomo carbono juntos puede representar a =O para formar a un grupo carbonilo con el átomo carbono al cual Z¹ y Z² están adheridos;

R³ junto con R⁴ pueden formar a un anillo carbocíclico o heterocíclico de 4, 5, 6 o 7 miembros con los 2 átomos carbonos del anillo benzo al cual R³ y R⁴ están adheridos y aquel anillo de 4, 5, 6 o 7 miembros puede ser parcialmente saturado o insaturado y puede ser sustituido con 1 a 4 sustituyente seleccionados de Z¹, Z², Z³ y Z⁴;

Z¹ y Z² si estuviesen adheridos al mismo átomo carbono pueden representar en conjunto a =O para formar un grupo carbonilo con el átomo carbono al cual Z¹ y Z² están adheridos;

R⁴-R⁷ representan independientemente entre sí a -H, -F, -Cl, -CH₃;

R⁸ representa a -(CH₂)_p-NH₂, -(CH₂)_p-N(R¹⁶R¹⁷), carbociclos, heterociclos, espirocarbociclos, espiroheterociclos, donde los residuos carbociclos, heterociclos, espirocarbociclos y espiroheterociclos ya mencionados están enlazados a través de un átomo carbono anular y pueden ser sustituidos con 1 a 3 sustituyente seleccionados de Z⁵, Z⁶ y Z⁷;

Z⁵ y Z⁶ si estuviesen adheridos al mismo átomo carbono pueden representar en conjunto a =O para formar un grupo carbonilo con el átomo carbono al cual Z⁵ y Z⁶ están adheridos;

R⁹ representa a -R⁸, nitrogenoheterociclilo, espiro nitrogenociclilo, donde los residuos nitrogenoheterociclos y espiro nitrogenoheterociclos ya mencionados están enlazados a través de un átomo nitrógeno y puede ser sustituidos con 1 a 3 sustituyente seleccionados de Z⁵, Z⁶ y Z⁷;

Z⁵ y Z⁶ si estuviesen adheridos al mismo átomo carbono en conjunto pueden representar a =O para formar un grupo carbonilo con el átomo carbono al cual Z⁵ y Z⁶ están adheridos;

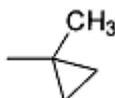
R¹¹, R¹², R¹³, R¹⁴ y R¹⁵ representan independientemente entre sí a -H, C₁-C₈-alquilo lineal o ramificado, C₃-C₈-cicloalquilo, C₁-C₉-heterociclilo, C₂-C₈-alqueno lineal o ramificado, C₂-C₈-alquino lineal o ramificado, C₆-C₁₄-arilo, C₁-C₁₀-heteroarilo,

Donde los residuos ya mencionados pueden ser sustituidos con 1 a 5 sustituyente seleccionados de Z⁸, Z⁹, Z¹⁰, Z¹¹ y Z¹²;

R¹¹ junto con R¹² pueden formar a un anillo carbocíclico o heterocíclico de 4, 5 o 6 miembros y aquel anillo de 4, 5 o 6 miembros puede ser saturado o insaturado y puede ser sustituido con 1 a 8 sustituyentes seleccionados de Z⁸, Z⁹, Z¹⁰, Z¹¹, Z¹², Z¹³, Z¹⁴ y Z¹⁵;

Z⁸ y Z⁹ si estuviesen adheridos al mismo átomo carbono juntos podrían representar a =O para formar un grupo carbonilo con el átomo carbono al cual Z⁸ y Z⁹ están adheridos;

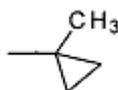
R¹⁰, R¹⁶ y R¹⁷ representan independientemente entre sí a -H, -CH₃, -C₂H₅, -C₃H₇, -CH(CH₃)₂, -CH₂F, -CHF₂, -CF₃,



Ciclo-C₃H₅, ciclo-C₄H₇, ciclo-C₅H₉, ciclo-C₆H₁₁, ciclo-C₇H₁₃, -C₄H₉, -CH₂-CH(CH₃)₂, -CH(CH₃)-C₂H₅, -C(CH₃)₃, -C₅H₁₁, -CH(CH₃)-C₃H₇, -CH₂-CH(CH₃)-C₂H₅, -CH(CH₃)-CH(CH₃)₂, -C(CH₃)₂-C₂H₅, -CH₂-C(CH₃)₃, -CH(C₂H₅)₂, -C₂H₄-CH(CH₃)₂, -C₆H₁₃, -C₇H₁₅, -C₈H₁₇, -Ph, -CH₂-Ph, -CH₂-CH₂-Ph, -CH₂-CH=CH₂, -C(CH₃)=CH₂, -C₂H₄-CH=CH₂, -CH₂-CH=CH-CH₃, -CH₂-C(CH₃)=CH₂, -CH(CH₃)-CH=CH₂, -C(CH₃)=CH-CH₃, -CH₂-C≡CH, -C₂H₄-C≡CH, -CH₂-C≡C-CH₃, -C₂H₄-OCF₃, -C₃H₆-OCF₃, -C₂H₄-OCH₃, -C₃H₆-OCH₃, -C₂H₄-OC₂H₅, -C₃H₆-OC₂H₅;

Q, G¹, G² representan independientemente entre sí a -O-, -S-, -NR¹⁵-, -SO-, -NR¹⁵-SO-, -SO-NR¹⁵-, -SO₂-, -O-SO₂-, -SO₂-O-, -SO₂-NR¹⁵-, -NR¹⁵-SO₂-, -O-CO-, -O-CO-O-, -CO-, -CO-NR¹⁵-, -NR¹⁵-CO-, -NR¹⁵-CO-NR¹⁵-, -NR¹⁵-CO-O-, -O-CO-NR¹⁵-, -CO-O-, -(CH₂)_m-NR¹⁵-, carbociclilo de conexión, heterociclilo de conexión, espirocarbociclilo de conexión, espiroheterociclilo de conexión;

Z¹-Z¹⁵ representan independientemente entre sí a



ciclo-C₃H₅, ciclo-C₄H₇, ciclo-C₅H₉, ciclo-C₆H₁₁, ciclo-C₇H₁₃, -H, -OH, -OCH₃, -OC₂H₅, -OC₃H₇, -O-ciclo-C₃H₅, -OCH(CH₃)₂, -OC(CH₃)₃, -OC₄H₉, -OPh, -OCH₂-Ph, -OCPh₃, -CH₂-OCH₃, -C₂H₄-OCH₃, -C₃H₆-OCH₃, -CH₂-OC₂H₅, -C₂H₄-OC₂H₅, -C₃H₆-OC₂H₅, -CH₂-OC₃H₇, -C₂H₄-OC₃H₇, -C₃H₆-OC₃H₇, -CH₂-O-ciclo-C₃H₅, -C₂H₄-O-ciclo-C₃H₅, -C₃H₆-O-ciclo-C₃H₅, -CH₂-OCH(CH₃)₂, -C₂H₄-OCH(CH₃)₂, -C₃H₆-OCH(CH₃)₂, -CH₂-OC(CH₃)₃, -C₂H₄-OC(CH₃)₃, -C₃H₆-OC(CH₃)₃, -CH₂-OC₄H₉, -C₂H₄-OC₄H₉, -C₃H₆-OC₄H₉, -CH₂-OPh, -C₂H₄-OPh, -C₃H₆-OPh, -CH₂-OCH₂-Ph, -C₂H₄-OCH₂-Ph, -C₃H₆-OCH₂-Ph, -SH, -SCH₃, -SC₂H₅, -SC₃H₇, -S-ciclo-C₃H₅, -SCH(CH₃)₂, -SC(CH₃)₃, -F, -Cl, -Br, -I, -CN, -COCH₃, -COC₂H₅, -COC₃H₇, -CO-ciclo-C₃H₅, -COCH(CH₃)₂, -COC(CH₃)₃, -COOH, -COOCH₃, -COOC₂H₅, -COOC₃H₇, -COO-ciclo-C₃H₅, -COO-C₂H₅, -COO-C₃H₇, -COO-ciclo-C₃H₅, -COO-CH(CH₃)₂, -COO-C(CH₃)₃, -CONH₂, -



a, c, e, g son seleccionados independientemente entre sí de 0, 1, 2, 3

b, d, f son seleccionados independientemente entre sí de 0 o 1

n es un número entero seleccionado de 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7 u 8,

m es un número entero seleccionado de 0, 1, 2, 3, 4, 5 o 6,

p es un número entero seleccionado de 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7 u 8

y enantiómeros, formas estereoisoméricas, mezclas de enantiómeros, diaestereómeros, mezclas de diaestereómeros, hidratos, solvatos, formas de sales ácidas, tautómeros, y racematos de los compuestos ya mencionados y sus sales farmacéuticamente aceptables.

2. El compuesto de acuerdo a la reivindicación 1, donde

R^3 representa a -OH, -NH₂, -F, -Cl, -Br, -I, -CN, -OR¹¹, -CO-O-R¹¹, -NR¹¹-CO-OR¹², -NHR¹¹, -NR¹¹R¹²,

-CONR¹¹R¹², -O-CO-NR¹¹R¹², -O-CO-OR¹¹, -CH₃, -NR¹¹-CO-NR¹²R¹³, -SO₂NR¹¹R¹², -C(=NR¹¹)-NR¹²R¹³,
-C(R¹²)=NR¹¹, -N=CR¹¹R¹², -N=S(=O)R¹¹R¹², -CR¹¹R¹²R¹³, -CR¹¹-CR¹²R¹³, -C=CR¹¹,
-NR¹¹-C(=NR¹²)-NR¹³R¹⁴, -SR¹¹, -S(=O)R¹¹, -NR¹¹-S(=O)R¹², -O-S(=O)R¹¹, -SO₂-R¹¹, -NR¹¹-SO₂-R¹², -O-

SO₂-R¹¹, -SO(=NR¹¹)-R¹², -CO-R¹¹, -O-CO-R¹¹, -NR¹¹-CO-R¹², -CH₂F, -CHF₂, -CF₃, piridilo, pirimidinilo, pirazinilo, piridazinilo, triazinilo, imidazolilo, furilo, dihidrofurilo, tetrahydrofurilo, tienilo, dihidrotienilo, tetrahydrotienilo, 1,3-oxazolilo, dihidro-1,3-oxazolilo, 1,3-oxazolidinilo, isoxazolilo, dihidro-isoxazolilo, isoxazolidinilo, pirrolilo, dihidropirrolilo, pirrolidinilo, imidazolilo, dihidroimidazolilo, imidazolidinilo, triazolilo, dihidrotriazolilo, triazolidinilo, pirazolilo, dihidropirazolilo, pirazolidinilo, oxadiazolilo, dihidrooxadiazolilo, oxadiazolidinilo, tiadiazolilo, dihidrotiadiazolilo, tiadiazolidinilo, 1,3-tiazolilo, dihidro-1,3-tiazolilo, 1,3-tiazolidinilo, isotiazolilo, dihidroisotiazolilo, isotiazolidinilo, tetrazolilo, dihidrotetrazolilo, tetrazolidinilo, aziridinilo, azirenilo, oxiranilo, tiiranilo, azetidino, oxetanilo, tietanilo, ciclopentanono, ciclohexanono, pirrolidinono, pirrolidindinono, piperidinono, piperidindinono, 1-oxid-tiopirano, 1,1-dioxid-tiopirano, dihidro-1-oxid-tiopirano, dihidro-1,1-dioxid-tiopirano, tetrahydro-1-oxid-tiopirano, tetrahydro-1,1-dioxid-tiopirano, morfolinilo, tiomorpholinilo, 1,2-dioxano, 1,3-dioxano, 1,4-dioxano, 1,2-dioxolano, 1,3-dioxolano, 1,4-dioxolano, piperazinilo, 2-oxo-azetidino, 2-oxopirrolidinilo, 2-oxo-piperidinilo, 2-oxo-oxazolidinilo, 2-oxo-imidazolidinilo, 2-oxo-1,3-oxazinanilo, 2-oxo-tetrahydropirimidinilo donde los sistemas anulares ya mencionados pueden ser sustituidos con uno a 4 sustituyente seleccionados de Z¹, Z², Z³ y Z⁴;

R^8 representa a un residuo heterociclilo de 4 miembros, heterociclilo de 5 miembros, heterociclilo de 6 miembros, carbociclilo de 4 miembros, carbociclilo de 5 miembros, carbociclilo de 6 miembros, azaespiro[3,3]heptilo, azaespiro[3,4]octilo, azaespiro[3,5]nonilo, azaespiro[3,6]decilo, azaespiro[4,4]nonilo, azaespiro[4,5]decilo, azaespiro[4,6]undecilo, azaespiro[5,5]undecilo, azaespiro[5,6]dodecilo, azaespiro[6,6]tridecilo, diazaespiro[3,3]heptilo, diazaespiro[3,4]octilo, diazaespiro[3,5]nonilo, diazaespiro[3,6]decilo, diazaespiro[4,4]nonilo, diazaespiro[4,5]decilo, diazaespiro[4,6]undecilo, diazaespiro[5,5]undecilo, diazaespiro[5,6]dodecilo, diazaespiro[6,6]tridecilo, triazaespiro[3,5]nonilo, triazaespiro[3,6]decilo, triazaespiro[4,5]decilo, triazaespiro[4,6]undecilo, triazaespiro[5,5]undecilo, triazaespiro[5,6]dodecilo, triazaespiro[6,6]tridecilo, oxazaespiro[3,3]heptilo, oxazaespiro[3,4]octilo, oxazaespiro[3,5]nonilo, oxazaespiro[3,6]decilo, oxazaespiro[4,4]nonilo, oxazaespiro[4,5]decilo, oxazaespiro[4,6]undecilo, oxazaespiro[5,5]undecilo, oxazaespiro[5,6]dodecilo, oxazaespiro[6,6]tridecilo, oxadiazespiro[3,5]nonilo, oxadiazespiro[3,6]decilo, oxadiazespiro[4,5]decilo, oxadiazespiro[4,6]undecilo, oxadiazespiro[5,5]undecilo, oxadiazespiro[5,6]dodecilo, oxadiazespiro[6,6]tridecilo, donde los residuos carbociclicos, heterociclicos, azaespiros, diazaespiros, triazaespiros, oxazaespiros, oxadiazespiros ya mencionados están enlazados a través de un átomo carbono anular y donde los residuos carbociclicos, heterociclicos, azaespiros, diazaespiros, triazaespiros, oxazaespiros, oxadiazespiros ya mencionados son sustituidos con 1 a 3 sustituyente seleccionados de Z⁵, Z⁶ y Z⁷;

Z⁵ y Z⁶ si estuviesen adheridos al mismo átomo carbono juntos pueden representar a =O para formar un grupo carbonilo con el átomo carbono al cual Z⁵ y Z⁶ están adheridos;

R^9 representa a un nitrogenoheterociclilo de 4 miembros, un nitrogenoheterociclilo de 5 miembros, un nitrogenoheterociclilo de 6 miembros, un dinitrogenoheterociclilo de 5 miembros, un dinitrogenoheterociclilo de 6 miembros, un espiro[2,3]heteroheptilo, espiro[2,4]heterooctilo, espiro[2,5]heterooctilo, espiro[2,7]heteronono, espiro[3,3]heteroheptilo, espiro[3,4]heterooctilo, espiro[3,5]heteronono, espiro[3,6]heterodecilo, espiro[4,4]heteronono, espiro[4,5]heterodecilo, espiro[4,6]heteroundecilo, espiro[5,5]heteroundecilo, espiro[5,6]heterododecilo, espiro[6,6]heterotridecilo, donde los residuos nitrogenoheterociclicos, dinitrogenoheterociclicos, y espiros están enlazados a través de un átomo nitrógeno y donde los residuos nitrogenoheterociclicos, dinitrogenoheterociclicos, y espiros ya mencionados son sustituidos con 1 a 3 sustituyentes seleccionados de Z⁵, Z⁶ y Z⁷;

Z⁵ y Z⁶ si estuviesen adheridos al mismo átomo carbono pueden representar en conjunto a =O para formar un grupo carbonilo con el átomo carbono al cual Z⁵ y Z⁶ están adheridos;

Los residuos R¹, R², R⁴ - R⁷, R¹⁰ - R¹⁷, a, b, c, d, e, f, g, m, n, p, Q, G¹, G² y Z¹ - Z¹⁵ tienen los significados tales como se definieron en la reivindicación 1.

3. El compuesto de acuerdo a la reivindicación 1 o 2, donde

R² representa a -R⁸, -Q-R⁸, -R⁹, -O-(CH₂)_n-R⁸, -Q-(CH₂)_n-R⁹, -(CH₂)_n-R⁹, -(CH₂)_n-NH-R⁸, -(CH₂)_m-NH-(CH₂)_n-R⁹, -CO-NH-(CH₂)_n-NH₂, -CO-NH-(CH₂)_n-R⁹, -CO-NR¹⁰-(CH₂)_n-R⁹, -CO-R⁹, -SO-R⁹, -O-R¹⁰, -(CH₂)_n-NR¹⁰-R⁸, -(CH₂)_m-NR¹⁰-(CH₂)_n-R⁹, -(Q)_b-(CH₂)_m-(G¹)_d-(CH₂)_e-R⁸, -(Q)_b-(CH₂)_m-(G¹)_d-(CH₂)_n-R⁹, -Q-CH(COOR¹⁰)-R⁸, -Q-CH(R¹⁰)-R.

Q, representa a -O-, -S-, -NR¹⁵-, -SO-, -SO₂-, -(CH₂)_m-NR¹⁵-, carbociclilo de conexión, heterociclilo de conexión, espirocarbociclilo de conexión, espiroheterociclilo de conexión;

R⁴-R⁷ representan independientemente entre sí a -H o -F;

Los residuos R¹, R³, R⁸ - R¹⁷, a, b, c, d, e, f, g, m, n, p, G¹, G² y Z¹ - Z¹⁵ tienen los significados tal como se define en la reivindicación 1 o 2.

4. El compuesto de acuerdo cualquiera de las reivindicaciones 1 a 3, donde el compuesto es seleccionado de un grupo de compuestos conformado por:

N-(2-(1H-pirazol-1-il)benzil)-8-isopropil-2-(piperidina-4-iloxi)pirazolo[1,5-a][1,3,5]triazina-4-amina
 (R)-N-(2-(1H-pirazol-1-il)benzil)-8-isopropil-2-(pirrolidina-3-iloxi)pirazolo[1,5-a][1,3,5]triazina-4-amina
 (R)-N-(2-(1H-pirazol-1-il)benzil)-8-isopropil-2-(piperidina-3-iloxi)pirazolo[1,5-a][1,3,5]triazina-4-amina
 N-(2-(1H-pirazol-1-il)benzil)-2-(2-azaespiro[3.3]heptano-6-iloxi)-8-isopropilpirazolo[1,5-a][1,3,5]triazina-4-amina
 2-(1-oxa-8-azaespiro[4.5]decano-3-iloxi)-N-(2-(1H-pirazol-1-il)benzil)-8-isopropilpirazolo[1,5-a][1,3,5]triazina-4-amina
 N-(1-(2-(1H-pirazol-1-il)fenil)etil)-8-isopropil-2-((R)-piperidina-3-iloxi)pirazolo[1,5-a][1,3,5]triazina-4-amina
 (R)-N-([1,1'-bifenil]-2-ilmetil)-8-isopropil-2-(piperidina-3-iloxi)pirazolo[1,5-a][1,3,5]triazina-4-amina
 (R)-N-([1,1'-bifenil]-2-ilmetil)-8-isopropil-2-(pirrolidin-3-iloxi)pirazolo[1,5-a][1,3,5]triazina-4-amina
 N-([1,1'-bifenil]-2-ilmetil)-8-isopropil-2-(piperidina-4-iloxi)pirazolo[1,5-a][1,3,5]triazina-4-amina
 8-isopropil-N-((S)-1-(2-metoxifenil)etil)-2-((R)-piperidina-3-iloxi)pirazolo[1,5-a][1,3,5]triazina-4-amina
 8-isopropil-N-((S)-1-(2-metoxifenil)etil)-2-((R)-pirrolidin-3-iloxi)pirazolo[1,5-a][1,3,5]triazina-4-amina
 (R)-8-isopropil-2-(piperidina-3-iloxi)-N-(2-(tiofen-2-il)benzil)pirazolo[1,5-a][1,3,5]triazina-4-amina
 (R)-8-isopropil-2-(pirrolidina-3-iloxi)-N-(2-(tiofen-2-il)benzil)pirazolo[1,5-a][1,3,5]triazina-4-amina
 8-isopropil-2-(piperidina-4-iloxi)-N-(2-(tiofen-2-il)benzil)pirazolo[1,5-a][1,3,5]triazina-4-amina
 (S)-8-isopropil-N-(1-(2-metoxifenil)etil)-2-(piperidina-4-iloxi)pirazolo[1,5-a][1,3,5]triazina-4-amina
 (R)-N-(2-isopropoxibenzil)-8-isopropil-2-(pirrolidina-3-iloxi)pirazolo[1,5-a][1,3,5]triazina-4-amina
 N-(2-isopropoxibenzil)-8-isopropil-2-(piperidina-4-iloxi)pirazolo[1,5-a][1,3,5]triazina-4-amina
 (R)-N-(2-isopropoxibenzil)-8-isopropil-2-(piperidina-3-iloxi)pirazolo[1,5-a][1,3,5]triazina-4-amina
 N-(2-(1H-imidazol-1-il)benzil)-8-isopropil-2-(piperidina-4-iloxi)pirazolo[1,5-a][1,3,5]triazina-4-amina
 (R)-N-(2-(1H-1,2,4-triazol-1-il)benzil)-8-isopropil-2-(piperidina-3-iloxi)pirazolo[1,5-a][1,3,5]triazina-4-amina
 (R)-N-(2-(1H-1,2,4-triazol-1-il)benzil)-8-isopropil-2-(pirrolidina-3-iloxi)pirazolo[1,5-a][1,3,5]triazina-4-amina
 N-(2-(1H-1,2,4-triazol-1-il)benzil)-8-isopropil-2-(piperidina-4-iloxi)pirazolo[1,5-a][1,3,5]triazina-4-amina
 (R)-8-isopropil-N-(2-(2-metil-1H-imidazol-1-il)benzil)-2-(piperidina-3-iloxi)pirazolo[1,5-a][1,3,5]triazina-4-amina
 8-isopropil-N-(2-(2-metil-1H-imidazol-1-il)benzil)-2-(piperidina-4-iloxi)pirazolo[1,5-a][1,3,5]triazina-4-amina
 (R)-8-isopropil-N-(2-(2-metil-1H-imidazol-1-il)benzil)-2-(pirrolidina-3-iloxi)pirazolo[1,5-a][1,3,5]triazina-4-amina
 (R)-N-(2-(1H-imidazol-1-il)benzil)-8-isopropil-2-(piperidina-3-iloxi)pirazolo[1,5-a][1,3,5]triazina-4-amina
 (R)-N-(2-(1H-imidazol-1-il)benzil)-8-isopropil-2-(pirrolidina-3-iloxi)pirazolo[1,5-a][1,3,5]triazina-4-amina
 N-((S)-1-(2-clorofenil)etil)-8-isopropil-2-((R)-piperidina-3-iloxi)pirazolo[1,5-a][1,3,5]triazina-4-amina
 (R)-8-isopropil-N-(2-(1-metil-1H-tetrazol-5-il)benzil)-2-(piperidina-3-iloxi)pirazolo[1,5-a][1,3,5]triazina-4-amina
 1-óxido de (R)-5-(((8-isopropil-2-(piperidina-3-iloxi)pirazolo[1,5-a][1,3,5]triazina-4-il)amino)metil)quinolina
 (R)-8-isopropil-N-(isoquinolina-8-ilmetil)-2-(piperidina-3-iloxi)pirazolo[1,5-a][1,3,5]triazina-4-amina
 2-óxido de (R)-8-(((8-isopropil-2-(piperidina-3-iloxi)pirazolo[1,5-a][1,3,5]triazina-4-il)amino)metil)isoquinolina
 (R)-8-isopropil-N-((1-metil-1H-indazol-4-il)metil)-2-(piperidina-3-iloxi)pirazolo[1,5-a][1,3,5]triazina-4-amina
 (R)-8-isopropil-2-(piperidina-3-iloxi)-N-(2-(piridina-2-il)benzil)pirazolo[1,5-a][1,3,5]triazina-4-amina
 (R)-8-isopropil-2-(piperidina-3-iloxi)-N-(quinolin-8-ilmetil)pirazolo[1,5-a][1,3,5]triazina-4-amina
 (R)-N-((1H-indazol-4-il)metil)-8-isopropil-2-(piperidina-3-iloxi)pirazolo[1,5-a][1,3,5]triazina-4-amina

- (R)-8-isopropil-N-(2-(2-metil-2H-tetrazol-5-il)benzil)-2-(piperidina-3-iloxi)pirazolo[1,5-a][1,3,5]triazina-4-amina
- (R)-2-(((8-isopropil-2-(piperidina-3-iloxi)pirazolo[1,5-a][1,3,5]triazina-4-il)amino)metil)-N,N-dimetilbenzenosulfonamida
- (R)-1-(2-(((8-isopropil-2-(piperidina-3-iloxi)pirazolo[1,5-a][1,3,5]triazina-4-il)amino)metil)fenil)pirrolidina-2-ona
- 5 (R)-1-(2-(((8-isopropil-2-(piperidina-3-iloxi)pirazolo[1,5-a][1,3,5]triazina-4-il)amino)metil)fenil)azetidina-2-ona
- (R)-N-(5-fluoro-2-(1H-pirazol-1-il)benzil)-8-isopropil-2-(piperidina-3-iloxi)pirazolo[1,5-a][1,3,5]triazina-4-amina
- (R)-N-(3-fluoro-2-(1H-pirazol-1-il)benzil)-8-isopropil-2-(piperidina-3-iloxi)pirazolo[1,5-a][1,3,5]triazina-4-amina
- 10 (R)-N-(4-fluoro-2-(1H-pirazol-1-il)benzil)-8-isopropil-2-(piperidina-3-iloxi)pirazolo[1,5-a][1,3,5]triazina-4-amina
- (R)-N-(2-fluoro-6-(1H-pirazol-1-il)benzil)-8-isopropil-2-(piperidina-3-iloxi)pirazolo[1,5-a][1,3,5]triazina-4-amina
- 15 8-isopropil-2-((1-metilpiperidina-4-il)oxi)-N-(2-(piridina-3-il)benzil)pirazolo[1,5-a][1,3,5]triazina-4-amina
- (R)-8-isopropil-2-(piperidina-3-iloxi)-N-(2-(piridina-3-il)benzil)pirazolo[1,5-a][1,3,5]triazina-4-amina
- 8-isopropil-2-((1-metilpiperidina-4-il)oxi)-N-(2-fenoxibenzil)pirazolo[1,5-a][1,3,5]triazina-4-amina
- (R)-8-isopropil-N-(2-fenoxibenzil)-2-(piperidina-3-iloxi)pirazolo[1,5-a][1,3,5]triazina-4-amina
- (R)-8-isopropil-N-(2-(oxazol-2-il)benzil)-2-(piperidina-3-iloxi)pirazolo[1,5-a][1,3,5]triazina-4-amina
- 20 (R)-N-(2-(furano-2-il)benzil)-8-isopropil-2-(piperidina-3-iloxi)pirazolo[1,5-a][1,3,5]triazina-4-amina
- (R)-N-(2-(((8-isopropil-2-(piperidina-3-iloxi)pirazolo[1,5-a][1,3,5]triazina-4-il)amino)metil)fenil)acetamida
- (R)-N-(2-(4-cloro-1H-pirazol-1-il)benzil)-8-isopropil-2-(piperidina-3-iloxi)pirazolo[1,5-a][1,3,5]triazina-4-amina
- 25 8-isopropil-N-(2-metilbenzil)-2-((1-metilpiperidina-4-il)oxi)pirazolo[1,5-a][1,3,5]triazina-4-amina
- N-(2-(dimetilamino)benzil)-8-isopropil-2-((1-metilpiperidina-4-il)oxi)pirazolo[1,5-a][1,3,5]triazina-4-amina
- 2-(((8-isopropil-2-((1-metilpiperidina-4-il)oxi)pirazolo[1,5-a][1,3,5]triazina-4-il)amino)metil)benzonitrilo
- N-(2-fluorobenzil)-8-isopropil-2-((1-metilpiperidina-4-il)oxi)pirazolo[1,5-a][1,3,5]triazina-4-amina
- N-([1,1'-bifenil]-2-ilmetil)-8-isopropil-2-((1-metilpiperidina-4-il)oxi)pirazolo[1,5-a][1,3,5]triazina-4-amina
- 8-isopropil-2-((1-metilpiperidina-4-il)oxi)-N-(2-(trifluorometil)benzil)pirazolo[1,5-a][1,3,5]triazina-4-amina
- 30 N-(2-(1H-imidazol-1-il)benzil)-8-isopropil-2-((1-metilpiperidina-4-il)oxi)pirazolo[1,5-a][1,3,5]triazina-4-amina
- 8-isopropil-2-((1-metilpiperidina-4-il)oxi)-N-(2-morfolinobenzil)pirazolo[1,5-a][1,3,5]triazina-4-amina
- 8-isopropil-2-((1-metilpiperidina-4-il)oxi)-N-(naftaleno-1-ilmetil)pirazolo[1,5-a][1,3,5]triazina-4-amina
- N-(2-cloro-6-metilbenzil)-8-isopropil-2-((1-metilpiperidina-4-il)oxi)pirazolo[1,5-a][1,3,5]triazina-4-amina
- 35 N-(2,6-diclorobenzil)-8-isopropil-2-((1-metilpiperidina-4-il)oxi)pirazolo[1,5-a][1,3,5]triazina-4-amina
- N-(2,6-difluorobenzil)-8-isopropil-2-((1-metilpiperidina-4-il)oxi)pirazolo[1,5-a][1,3,5]triazina-4-amina
- 8-isopropil-2-((1-metilpiperidina-4-il)oxi)-N-(2-(tiofen-2-il)benzil)pirazolo[1,5-a][1,3,5]triazina-4-amina
- N-(2-isopropoxibenzil)-8-isopropil-2-((1-metilpiperidina-4-il)oxi)pirazolo[1,5-a][1,3,5]triazina-4-amina
- (S)-8-isopropil-N-(1-(2-metoxifenil)etil)-2-((1-metilpiperidina-4-il)oxi)pirazolo[1,5-a][1,3,5]triazina-4-amina
- 40 N-(2-clorobenzil)-8-isopropil-2-((1-metilpiperidina-4-il)oxi)pirazolo[1,5-a][1,3,5]triazina-4-amina
- (S)-8-isopropil-2-((1-metilpiperidina-4-il)oxi)-N-(1-(naftaleno-1-il)etil)pirazolo[1,5-a][1,3,5]triazina-4-amina
- N-(2-etoxibenzil)-8-isopropil-2-((1-metilpiperidina-4-il)oxi)pirazolo[1,5-a][1,3,5]triazina-4-amina
- 8-isopropil-N-(2-metoxibenzil)-2-((1-metilpiperidina-4-il)oxi)pirazolo[1,5-a][1,3,5]triazina-4-amina
- 45 N-(2-(difluorometoxi)benzil)-8-isopropil-2-((1-metilpiperidina-4-il)oxi)pirazolo[1,5-a][1,3,5]triazina-4-amina
- N-(2-(1H-pirazol-1-il)benzil)-8-isopropil-2-((1-metilpiperidina-4-il)oxi)pirazolo[1,5-a][1,3,5]triazina-4-amina
- N-(2-(1H-1,2,4-triazol-1-il)benzil)-8-isopropil-2-((1-metilpiperidina-4-il)oxi)pirazolo[1,5-a][1,3,5]triazina-4-amina
- 8-isopropil-N-(2-(2-metil-1H-imidazol-1-il)benzil)-2-((1-metilpiperidina-4-il)oxi)pirazolo[1,5-a][1,3,5]triazina-4-amina
- 50 N-(2-(difluorometoxi)benzil)-8-isopropil-2-((1-metilpiperidina-4-il)oxi)pirazolo[1,5-a][1,3,5]triazina-4-amina
- 2-(((2-(2-(dimetilamino)etoxi)-8-isopropilpirazolo[1,5-a][1,3,5]triazina-4-il)amino)metil)benzoato de metilo
- 2-((6-aminoespiro[3.3]heptano-2-il)oxi)-8-isopropil-N-(quinolina-5-ilmetil)pirazolo[1,5-a][1,3,5]triazina-4-amina
- 8-isopropil-2-(2-(piperidina-4-il)etoxi)-N-(quinolina-5-ilmetil)pirazolo[1,5-a][1,3,5]triazina-4-amina
- N-(2-aminobenzil)-2-(azetidina-3-ilmetoxi)-8-isopropilpirazolo[1,5-a][1,3,5]triazina-4-amina
- 55 tert-butil(2-(((8-isopropil-2-(2-(piperidina-1-il)etoxi)pirazolo[1,5-a][1,3,5]triazina-4-il)amino)metil)fenil)carbamato
- N-(2-(((2-(2-(2-(dimetilamino)etoxi)etoxi)-8-isopropilpirazolo[1,5-a][1,3,5]triazina-4-il)amino)metil)fenil)metanosulfonamida
- N-(2-(((2-(2-(2-(dimetilamino)etil)(metil)amino)etoxi)-8-isopropilpirazolo[1,5-a][1,3,5]triazina-4-il)amino)metil)fenil)metanosulfonamida
- 60 N4-(2-(1H-pirazol-1-il)benzil)-8-isopropil-N2-(piperidina-3-il)pirazolo[1,5-a][1,3,5]triazina-2,4-diamina
- N-(2-(1H-pirazol-1-il)benzil)-8-isopropil-2-(2,6-diazaespiro[3.4]octano-2-il)pirazolo[1,5-a][1,3,5]triazina-4-amina
- N-(2-(1H-pirazol-1-il)benzil)-8-isopropil-2-(2,7-diazaespiro[4.4]nonano-2-il)pirazolo[1,5-a][1,3,5]triazina-4-amina
- 65 N-(2-(1H-pirazol-1-il)benzil)-8-isopropil-2-(1,6-diazaespiro[3.5]nonano-1-il)pirazolo[1,5-a][1,3,5]triazina-4-amina

- N-(2-(1H-pirazol-1-il)benzil)-8-isopropil-2-(2,6-diazaespiro[3.5]nonano-2-il)pirazolo[1,5-a][1,3,5]triazina-4-
amina
N-(2-(1H-pirazol-1-il)benzil)-8-isopropil-2-(2,6-diazaespiro[4.5]decano-2-il)pirazolo[1,5-a][1,3,5]triazina-4-
amina
5 N-(2-(1H-pirazol-1-il)benzil)-8-isopropil-2-(2,6-diazaespiro[3.4]octano-6-il)pirazolo[1,5-a][1,3,5]triazina-4-
amina
N-(2-(1H-pirazol-1-il)benzil)-8-isopropil-2-(1,6-diazaespiro[3.3]heptano-1-il)pirazolo[1,5-a][1,3,5]triazina-4-
amina
10 N-(2-(1H-pirazol-1-il)benzil)-8-isopropil-2-(2,8-diazaespiro[4.5]decano-8-il)pirazolo[1,5-a][1,3,5]triazina-4-
amina
N-(2-(1H-pirazol-1-il)benzil)-8-isopropil-2-(2,6-diazaespiro[3.3]heptano-2-il)pirazolo[1,5-a][1,3,5]triazina-4-
amina
N-(2-(1H-pirazol-1-il)benzil)-8-isopropil-2-(1,8-diazaespiro[4.5]decano-8-il)pirazolo[1,5-a][1,3,5]triazina-4-
amina
15 N-(2-(1H-pirazol-1-il)benzil)-8-isopropil-2-(2,7-diazaespiro[3.5]nonano-2-il)pirazolo[1,5-a][1,3,5]triazina-4-
amina
N-(2-(1H-pirazol-1-il)benzil)-8-isopropil-2-(1,7-diazaespiro[4.4]nonano-1-il)pirazolo[1,5-a][1,3,5]triazina-4-
amina
20 N-(2-(1H-pirazol-1-il)benzil)-8-isopropil-2-(2,8-diazaespiro[5.5]undecano-2-il)pirazolo[1,5-a][1,3,5]triazina-4-amina
N-(2-(1H-pirazol-1-il)benzil)-8-isopropil-2-(1,8-diazaespiro[5.5]undecano-8-il)pirazolo[1,5-a][1,3,5]triazina-4-amina
N-(2-(1H-pirazol-1-il)benzil)-8-isopropil-2-(2,7-diazaespiro[3.5]nonano-7-il)pirazolo[1,5-a][1,3,5]triazina-4-
amina
N-(2-(1H-pirazol-1-il)benzil)-8-isopropil-2-(1,7-diazaespiro[4.4]nonano-7-il)pirazolo[1,5-a][1,3,5]triazina-4-
amina
25 8-isopropil-N-(2-(1-metil-1H-tetrazol-5-il)benzil)-2-(1,8-diazaespiro[4.5]decano-8-il)pirazolo[1,5-a][1,3,5]triazina-4-
amina
8-isopropil-N-(2-(2-metil-2H-tetrazol-5-il)benzil)-2-(1,8-diazaespiro[4.5]decano-8-il)pirazolo[1,5-a][1,3,5]triazina-4-
amina
N-(2-(1H-pirazol-1-il)benzil)-8-isopropil-2-(1,7-diazaespiro[3.5]nonano-7-il)pirazolo[1,5-a][1,3,5]triazina-4-
amina
30 N-(2-(1H-pirazol-1-il)benzil)-8-isopropil-2-(2,9-diazaespiro[5.5]undecano-2-il)pirazolo[1,5-a][1,3,5]triazina-4-amina
N-(2-(1H-pirazol-1-il)benzil)-8-isopropil-2-(1,8-diazaespiro[4.5]decano-1-il)pirazolo[1,5-a][1,3,5]triazina-4-amina
N-(2-(1H-pirazol-1-il)benzil)-8-isopropil-2-(1,9-diazaespiro[5.5]undecano-9-il)pirazolo[1,5-a][1,3,5]triazina-4-amina
N-(2-(1H-pirazol-1-il)benzil)-2-(4-(dimetilamino)piperidina-1-il)-8-isopropilpirazolo[1,5-a][1,3,5]triazina-4-
amina
35 N-(2-(1H-pirazol-1-il)benzil)-8-isopropil-2-(4-(metilamino)piperidina-1-il)pirazolo[1,5-a][1,3,5]triazina-4-
amina
N-(2-(1H-pirazol-1-il)benzil)-8-isopropil-2-(3,9-diazaespiro[5.5]undecano-3-il)pirazolo[1,5-a][1,3,5]triazina-4-amina
N-(2-(1H-pirazol-1-il)benzil)-8-isopropil-2-(2,7-diazaespiro[4.5]decano-2-il)pirazolo[1,5-a][1,3,5]triazina-4-
amina
40 N-(2-(1H-pirazol-1-il)benzil)-8-isopropil-2-(1,6-diazaespiro[3.4]octano-1-il)pirazolo[1,5-a][1,3,5]triazina-4-
amina
8-isopropil-N4-((S)-1-(2-metoxifenil)etil)-N2-((R)-piperidina-3-il)pirazolo[1,5-a][1,3,5]triazina-2,4-diamina
(R)-N4-(2-isopropoxibenil)-8-isopropil-N2-(piperidina-3-il)pirazolo[1,5-a][1,3,5]triazina-2,4-diamina
(R)-N4-(2-(1H-1,2,4-triazol-1-il)benzil)-8-isopropil-N2-(piperidina-3-il)pirazolo[1,5-a][1,3,5]triazina-2,4-diamina
45 N-(2-(1H-pirazol-1-il)benzil)-8-isopropil-2-(1,7-diazaespiro[3.5]nonano-1-il)pirazolo[1,5-a][1,3,5]triazina-4-
amina
2-(((8-isopropil-2-(1,8-diazaespiro[4.5]decano-8-il)pirazolo[1,5-a][1,3,5]triazina-4-il)amino)metil)-N,N-
dimetilbenzenosulfonamida
50 N-(benzo[c][1,2,5]oxadiazol-4-ilmetil)-8-isopropil-2-(1,8-diazaespiro[4.5]decano-8-il)pirazolo[1,5-a][1,3,5]triazina-4-
amina
N-(2-(1H-pirazol-1-il)benzil)-8-isopropil-2-(2,8-diazaespiro[4.5]decano-2-il)pirazolo[1,5-a][1,3,5]triazina-4-
amina
1-(2-(((8-isopropil-2-(1,8-diazaespiro[4.5]decano-8-il)pirazolo[1,5-a][1,3,5]triazina-4-il)amino)metil)fenil)pirrolidina-2-
ona
55 N-(2-(1H-pirazol-1-il)benzil)-8-isopropil-2-(piperidina-4-ilsulfinil)pirazolo[1,5-a][1,3,5]triazina-4-amina
8-isopropil-2-(piperidina-4-ilsulfinil)-N-(2-(tiofen-2-il)benzil)pirazolo[1,5-a][1,3,5]triazina-4-amina
N-([1,1'-bifenil]-2-ilmetil)-8-isopropil-2-(piperidina-4-ilsulfinil)pirazolo[1,5-a][1,3,5]triazina-4-amina
N-(2-(1H-1,2,4-triazol-1-il)benzil)-8-isopropil-2-(piperidina-4-ilsulfinil)pirazolo[1,5-a][1,3,5]triazina-4-amina
8-isopropil-N-(2-(2-metil-1H-imidazol-1-il)benzil)-2-(piperidina-4-ilsulfinil)pirazolo[1,5-a][1,3,5]triazina-4-
amina
60 4-((2-(1H-pirazol-1-il)benzil)amino)-8-isopropil-N-(piperidina-4-ilmetil)pirazolo[1,5-a][1,3,5]triazina-2-carboxamida
4-((2-(1H-pirazol-1-il)benzil)amino)-N-(azetidina-3-ilmetil)-8-isopropilpirazolo[1,5-a][1,3,5]triazina-2-carboxamida
4-((2-(1H-pirazol-1-il)benzil)amino)-8-isopropil-N-(pirrolidina-3-ilmetil)pirazolo[1,5-a][1,3,5]triazina-2-carboxamida
4-((2-(1H-pirazol-1-il)benzil)amino)-8-isopropil-N-(piperidina-3-ilmetil)pirazolo[1,5-a][1,3,5]triazina-2-carboxamida
65 4-((2-(1H-pirazol-1-il)benzil)amino)-N-(4-aminobutil)-8-isopropilpirazolo[1,5-a][1,3,5]triazina-2-carboxamida
(R)-N-(4-cloro-2-metilbenzil)-8-isopropil-2-(piperidina-3-ilo)pirazolo[1,5-a][1,3,5]triazina-4-amina

- (R)-N-(2-bromobenzil)-8-isopropil-2-(piperidina-3-iloxi)pirazolo[1,5-a][1,3,5]triazina-4-amina
 (R)-8-isopropil-N-(2-(morfolinosulfonil)benzil)-2-(piperidina-3-iloxi)pirazolo[1,5-a][1,3,5]triazina-4-amina
 (R)-8-isopropil-2-(piperidina-3-iloxi)-N-(2-(piridina-2-iloxi)benzil)pirazolo[1,5-a][1,3,5]triazina-4-amina
 (R)-N-(2-ciclobutoxibenzil)-8-isopropil-2-(piperidina-3-iloxi)pirazolo[1,5-a][1,3,5]triazina-4-amina
 5 (R)-2-(((8-isopropil-2-(piperidina-3-iloxi)pirazolo[1,5-a][1,3,5]triazina-4-il)amino)metil)benzamida
 (R)-N-(2-(ciclopentiloxi)benzil)-8-isopropil-2-(piperidina-3-iloxi)pirazolo[1,5-a][1,3,5]triazina-4-amina
 (R)-N-(2,4-diclorobenzil)-8-isopropil-2-(piperidina-3-iloxi)pirazolo[1,5-a][1,3,5]triazina-4-amina
 8-isopropil-N-(4-metil-2-((tetrahidrofurano-3-il)oxi)benzil)-2-((R)-piperidina-3-iloxi)pirazolo[1,5-a][1,3,5]triazina-4-
 amina
 10 (R)-1-(2-(((8-isopropil-2-(piperidina-3-iloxi)pirazolo[1,5-a][1,3,5]triazina-4-il)amino)metil)benzil)pirrolidina-2-ona
 N-(2-(((8-isopropil-2-(metilsulfonil)pirazolo[1,5-a][1,3,5]triazina-4-il)amino)metil)fenil)metanosulfonamida
 4-(benziloxi)-8-isopropil-2-(metilsulfonil)pirazolo[1,5-a][1,3,5]triazina
 N-(2-(1H-pirazol-1-il)benzil)-8-isopropil-2-(2-(piperazina-1-il)etoxi)pirazolo[1,5-a][1,3,5]triazina-4-amina
 N-(2-(1H-pirazol-1-il)benzil)-2-((1R,5S)-3-azabicyclo[3.2.0]heptano-6-iloxi)-8-isopropilpirazolo[1,5-
 15 a][1,3,5]triazina-4-amina
 2-(1,4-oxazepan-6-il)oxi)-N-(2-(1H-pirazol-1-il)benzil)-8-isopropilpirazolo[1,5-a][1,3,5]triazina-4-amina
 2-(1-oxa-8-azaespiro[4.5]decano-3-iloxi)-N-(2-(1H-pirazol-1-il)benzil)-8-isopropilpirazolo[1,5-a][1,3,5]triazina-4-amina
 N-(2-(1H-pirazol-1-il)benzil)-8-isopropil-2-((1,2,3,6-tetrahidropiridina-3-il)oxi)pirazolo[1,5-a][1,3,5]triazina-
 4-amina
 20 (R)-N-(2-(ciclopentiltio)benzil)-8-isopropil-2-(piperidina-3-iloxi)pirazolo[1,5-a][1,3,5]triazina-4-amina
 (R)-8-isopropil-N-(2-(metiltio)benzil)-2-(piperidina-3-iloxi)pirazolo[1,5-a][1,3,5]triazina-4-amina
 (R)-8-isopropil-2-(piperidina-3-iloxi)-N-(2',3',4',5'-tetrahidro-[1,1'-bifenil]-2-il)metilpirazolo[1,5-
 a][1,3,5]triazina-4-amina
 25 (R)-N-((3,4-dihidro-2H-benzo[b][1,4]dioxepin-6-il)metil)-8-isopropil-2-(piperidina-3-iloxi)pirazolo[1,5-
 a][1,3,5]triazina-4-amina
 (R)-N-(2-isobutoxi-4-metilbenzil)-8-isopropil-2-(piperidina-3-iloxi)pirazolo[1,5-a][1,3,5]triazina-4-amina
 (R)-1-etil-3-(2-(((8-isopropil-2-(piperidina-3-iloxi)pirazolo[1,5-a][1,3,5]triazina-4-il)amino)metil)fenil)urea
 (R)-1-benzil-3-(2-(((8-isopropil-2-(piperidina-3-iloxi)pirazolo[1,5-a][1,3,5]triazina-4-il)amino)metil)fenil)urea
 (R)-1-ciclohexil-3-(2-(((8-isopropil-2-(piperidina-3-iloxi)pirazolo[1,5-a][1,3,5]triazina-4-il)amino)metil)fenil)urea
 30 (R)-1-(2-(((8-isopropil-2-(piperidina-3-iloxi)pirazolo[1,5-a][1,3,5]triazina-4-il)amino)metil)fenil)-3-fenilurea
 (R)-1-(2-(((8-isopropil-2-(piperidina-3-iloxi)pirazolo[1,5-a][1,3,5]triazina-4-il)amino)metil)fenil)-3-propilurea
 N-(but-3-yn-2-il)-2-(((8-isopropil-2-((R)-piperidina-3-iloxi)pirazolo[1,5-a][1,3,5]triazina-4-il)amino)metil)benzamida
 (R)-2-(((8-isopropil-2-(piperidina-3-iloxi)pirazolo[1,5-a][1,3,5]triazina-4-il)amino)metil)-N-metilbenzamida
 (R)-8-isopropil-N-(2-(4-metilpiperazina-1-il)sulfonil)benzil)-2-(piperidina-3-iloxi)pirazolo[1,5-a][1,3,5]triazina-4-amina
 35 (R)-8-isopropil-2-(piperidina-3-iloxi)-N-(2-(pirrolidina-1-ilsulfonil)benzil)pirazolo[1,5-a][1,3,5]triazina-4-amina
 (R)-N-isopropil-2-(((8-isopropil-2-(piperidina-3-iloxi)pirazolo[1,5-a][1,3,5]triazina-4-il)amino)metil)benzenosulfonamida
 (R)-2-(((8-isopropil-2-(piperidina-3-iloxi)pirazolo[1,5-a][1,3,5]triazina-4-il)amino)metil)-N-metilbenzenosulfonamida
 (R)-N-(2,3-diclorobenzil)-8-isopropil-2-(piperidina-3-iloxi)pirazolo[1,5-a][1,3,5]triazina-4-amina
 (R)-N-(4-cloro-2-(trifluorometil)benzil)-8-isopropil-2-(piperidina-3-iloxi)pirazolo[1,5-a][1,3,5]triazina-4-
 40 amina
 N-(2-(1H-pirazol-1-il)benzil)-2-(2-azabicyclo[2.2.1]heptano-5-iloxi)-8-isopropilpirazolo[1,5-a][1,3,5]triazina-4-amina
 pirazolo[1,5-a][1,3,5]triazina-4-amina de N-(2-yodobenzil)-8-isopropil-2-(piperidina-3-iloxi)
 N-(2-(((8-isopropil-2-((R)-piperidina-3-iloxi)pirazolo[1,5-a][1,3,5]triazina-4-il)amino)metil)fenil)-2-metilpropane-2-
 sulfonamida
 45 (2-(((8-isopropil-2-(piperidina-3-iloxi)pirazolo[1,5-a][1,3,5]triazina-4-il)amino)metil)fenil)carbamato de (R)-isobutilo
 (R)-N-(2-((1H-pirazol-1-il)metil)benzil)-8-isopropil-2-(piperidina-3-iloxi)pirazolo[1,5-a][1,3,5]triazina-4-
 amina
 (R)-N-(2,5-diclorobenzil)-8-isopropil-2-(piperidina-3-iloxi)pirazolo[1,5-a][1,3,5]triazina-4-amina
 (R)-8-isopropil-2-(piperidina-3-iloxi)-N-(2-(pirrolidina-1-il)benzil)pirazolo[1,5-a][1,3,5]triazina-4-amina
 50 (R)-8-isopropil-N-(2-(piperidina-1-il)benzil)-2-(piperidina-3-iloxi)pirazolo[1,5-a][1,3,5]triazina-4-amina
 (2-((4-((2-(1H-pirazol-1-il)benzil)amino)-8-isopropilpirazolo[1,5-a][1,3,5]triazina-2-il)oxi)etil)(metil)carbamato de
 azetidina-3-ilo
 N-(2-((4-((2-(1H-pirazol-1-il)benzil)amino)-8-isopropilpirazolo[1,5-a][1,3,5]triazina-2-il)oxi)etil)-3-(dimetilamino)-N-
 metilpropano-1-sulfonamida
 55 N-(2-((4-((2-(1H-pirazol-1-il)benzil)amino)-8-isopropilpirazolo[1,5-a][1,3,5]triazina-2-il)oxi)etil)-N-metilpiperidina-4-
 sulfonamida
 2-((4-((2-(1H-pirazol-1-il)benzil)amino)-8-isopropilpirazolo[1,5-a][1,3,5]triazina-2-il)oxi)etilazetidina-3-ilcarbamato
 2-((4-((2-(1H-pirazol-1-il)benzil)amino)-8-isopropilpirazolo[1,5-a][1,3,5]triazina-2-il)oxi)-N-(pirrolidina-3-
 il)etanosulfonamida
 60 N-(2-(1H-pirazol-1-il)benzil)-2-(8-azabicyclo[3.2.1]octano-3-iloxi)-8-isopropilpirazolo[1,5-a][1,3,5]triazina-4-amina
 N-(2-(1H-pirazol-1-il)benzil)-2-(2-azaespiro[3.3]heptano-5-iloxi)-8-isopropilpirazolo[1,5-a][1,3,5]triazina-4-
 amina
 N-(2-(1H-pirazol-1-il)benzil)-2-((4-aminociclohexil)oxi)-8-isopropilpirazolo[1,5-a][1,3,5]triazina-4-amina
 (R)-N-(2-ciclobutilbenzil)-8-isopropil-2-(piperidina-3-iloxi)pirazolo[1,5-a][1,3,5]triazina-4-amina
 65 (R)-N-(2-ciclopentilbenzil)-8-isopropil-2-(piperidina-3-iloxi)pirazolo[1,5-a][1,3,5]triazina-4-amina
 N-(2-ciclopropilbenzil)-8-isopropil-2-(piperidina-3-iloxi)pirazolo[1,5-a][1,3,5]triazina-4-amina

- (R)-N-(2-ciclohexilbenzil)-8-isopropil-2-(piperidina-3-iloxi)pirazolo[1,5-a][1,3,5]triazina-4-amina
 acetato de (R)-2-(((8-isopropil-2-(piperidina-3-iloxi)pirazolo[1,5-a][1,3,5]triazina-4-il)amino)metil)fenilo
 etilcarbamato de (R)-2-(((8-isopropil-2-(piperidina-3-iloxi)pirazolo[1,5-a][1,3,5]triazina-4-il)amino)metil)fenilo
 metanosulfonato de (R)-2-(((8-isopropil-2-(piperidina-3-iloxi)pirazolo[1,5-a][1,3,5]triazina-4-il)amino)metil)fenilo
 5 2-metilpropano-2-sulfinato de 2-(((8-isopropil-2-(R)-piperidina-3-iloxi)pirazolo[1,5-a][1,3,5]triazina-4-il)amino)metil)fenilo
 (R)-isobutil 2-(((8-isopropil-2-(piperidina-3-iloxi)pirazolo[1,5-a][1,3,5]triazina-4-il)amino)metil)fenil) carbonato
 (R)-2-(((8-isopropil-2-(piperidina-3-iloxi)pirazolo[1,5-a][1,3,5]triazina-4-il)amino)metil)fenol
 (R)-8-isopropil-N-(2-(metilsulfonil)benzil)-2-(piperidina-3-iloxi)pirazolo[1,5-a][1,3,5]triazina-4-amina
 10 8-isopropil-N-(2-(metilsulfonil)benzil)-2-((R)-piperidina-3-iloxi)pirazolo[1,5-a][1,3,5]triazina-4-amina
 N-(2-(ciclopentilsulfonil)benzil)-8-isopropil-2-((R)-piperidina-3-iloxi)pirazolo[1,5-a][1,3,5]triazina-4-amina
 N4-(2-(1H-pirazol-1-il)benzil)-N2-(3-aminopropil)-8-isopropilpirazolo[1,5-a][1,3,5]triazina-2,4-diamina
 N4-(2-(1H-pirazol-1-il)benzil)-8-isopropil-N2-(2-(pirrolidina-1-il)etil)pirazolo[1,5-a][1,3,5]triazina-2,4-diamina
 N-(2-(1 H-pirazol-1-il)benzil)-2-(3-(3,3-difluoropirrolidina-1-il)azetidina-1-il)-8-isopropilpirazolo[1,5-
 15 a][1,3,5]triazina-4-amina
 N4-(2-(1H-pirazol-1-il)benzil)-8-isopropil-N2-metil-N2-(2-morfolinoetil)pirazolo[1,5-a][1,3,5]triazina-
 2,4-diamina
 N4-(2-(1 H-pirazol-1-il)benzil)-8-isopropil-N2-(pirrolidina-3-il)pirazolo[1,5-a][1,3,5]triazina-2,4-diamina
 N4-(2-(1H-pirazol-1-il)benzil)-8-isopropil-N2-(3-morfolinopropil)pirazolo[1,5-a][1,3,5]triazina-2,4-diamina
 20 N4-(2-(1H-pirazol-1-il)benzil)-8-isopropil-N2-metil-N2-(2-(pirrolidina-1-il)etil)pirazolo[1,5-a][1,3,5]triazina-2,4-diamina
 N4-(2-(1H-pirazol-1-il)benzil)-8-isopropil-N2-(2-morfolinoetil)pirazolo[1,5-a][1,3,5]triazina-2,4-diamina
 1-(1-(4-((2-(1H-pirazol-1-il)benzil)amino)-8-isopropilpirazolo[1,5-a][1,3,5]triazina-2-il)azetidina-3-il)pirrolidina-2-ona
 N4-(2-(1H-pirazol-1-il)benzil)-N2-(2-(2-aminoetoxi)etil)-8-isopropilpirazolo[1,5-a][1,3,5]triazina-2,4-diamina
 N4-(2-(1H-pirazol-1-il)benzil)-8-isopropil-N2-metil-N2-(3-(piperidina-1-il)propil)pirazolo[1,5-a][1,3,5]triazina-2,4-
 25 diamina
 N-(2-(1H-pirazol-1-il)benzil)-2-(hexahidropirrol[3,4-b]pirrol-5(1H)-il)-8-isopropilpirazolo[1,5-a][1,3,5]triazina-4-amina
 N4-(2-(1 H-pirazol-1-il)benzil)-N2-(2-aminoetil)-8-isopropilpirazolo[1,5-a][1,3,5]triazina-2,4-diamina
 N4-(2-(1H-pirazol-1-il)benzil)-8-isopropil-N2-(pirrolidina-3-ilmetil)pirazolo[1,5-a][1,3,5]triazina-2,4-diamina
 N-(2-(1 H-pirazol-1-il)benzil)-2-(3-aminopiperidina-1-il)-8-isopropilpirazolo[1,5-a][1,3,5]triazina-4-amina
 30 N-(2-(1 H-pirazol-1-il)benzil)-2-(3-aminopirrolidina-1-il)-8-isopropilpirazolo[1,5-a][1,3,5]triazina-4-amina
 2-((4-((2-(1H-pirazol-1-il)benzil)amino)-8-isopropilpirazolo[1,5-a][1,3,5]triazina-2-il)amino)-3-aminopropanoato de
 metilo
 N4-(2-(1H-pirazol-1-il)benzil)-N2-(2-amino-1-feniletal)-8-isopropilpirazolo[1,5-a][1,3,5]triazina-2,4-diamina
 N4-(2-(1H-pirazol-1-il)benzil)-N2-(azetidina-3-ilmetil)-8-isopropil-N2-metilpirazolo[1,5-a][1,3,5]triazina- 2,4-diamina
 35 N4-(2-(1H-pirazol-1-il)benzil)-8-isopropil-N2-metil-N2-(2-morfolinoetil)pirazolo[1,5-a][1,3,5]triazina-
 2,4-diamina
 N-(2-(1H-pirazol-1-il)benzil)-2-(4-aminopiperidina-1-il)-8-isopropilpirazolo[1,5-a][1,3,5]triazina-4-amina
 N4-(2-(1 H-pirazol-1-il)benzil)-N2-(4-aminociclohexil)-8-isopropilpirazolo[1,5-a][1,3,5]triazina-2,4-diamina
 N-(2-(1H-pirazol-1-il)benzil)-8-isopropil-2-((R)-((R)-piperidina-3-il)sulfonil)pirazolo[1,5-a][1,3,5]triazina-4-
 40 amina
 N-(2-(1H-pirazol-1-il)benzil)-8-isopropil-2-(piperidina-4-ilsulfonil)pirazolo[1,5-a][1,3,5]triazina-4-amina
 (R)-N-(2-(1 H-pirazol-1-il)benzil)-8-isopropil-2-(piperidina-3-iltio)pirazolo[1,5-a][1,3,5]triazina-4-amina
 N-(2-(1H-pirazol-1-il)benzil)-8-isopropil-2-(piperidina-4-iltio)pirazolo[1,5-a][1,3,5]triazina-4-amina
 (4-((2-(1 H-pirazol-1-il)benzil)amino)-8-isopropilpirazolo[1,5-a][1,3,5]triazina-2-il)(2,6-diazaespiro[3.3]heptano-2-
 45 il)metanona
 4-((2-(1H-pirazol-1-il)benzil)amino)-8-isopropil-N-metil-N-(2-morfolinoetil)pirazolo[1,5-a][1,3,5]triazina-2-carboxamida
 4-((2-(1H-pirazol-1-il)benzil)amino)-8-isopropil-N-metil-N-(2-(pirrolidina-1-il)etil)pirazolo[1,5-a][1,3,5]triazina-2-
 carboxamida
 (4-((2-(1H-pirazol-1-il)benzil)amino)-8-isopropilpirazolo[1,5-a][1,3,5]triazina-2-il)(piperazina-1-il)metanona
 50 4-((2-(1H-pirazol-1-il)benzil)amino)-N-(3-aminopropil)-8-isopropilpirazolo[1,5-a][1,3,5]triazina-2-carboxamida
 (4-((2-(1 H-pirazol-1-il)benzil)amino)-8-isopropilpirazolo[1,5-a][1,3,5]triazina-2-il)(4-aminopiperidina-1-
 il)metanona
 N1-(4-((2-(1H-pirazol-1-il)benzil)amino)-8-isopropilpirazolo[1,5-a][1,3,5]triazina-2-il)metil)etano-1,2-diamina
 N-(2-(1 H-pirazol-1-il)benzil)-8-isopropil-2-(((3-morfolinopropil)amino)metil)pirazolo[1,5-a][1,3,5]triazina-
 55 4-amina
 N-(2-(1H-pirazol-1-il)benzil)-8-isopropil-2-((metil(2-(pirrolidina-1-il)etil)amino)metil)pirazolo[1,5-
 a][1,3,5]triazina-4-amina
 N-(2-(1H-pirazol-1-il)benzil)-8-isopropil-2-(((2-(pirrolidina-1-il)etil)amino)metil)pirazolo[1,5-a][1,3,5]triazina-4-amina
 N-(2-(1H-pirazol-1-il)benzil)-8-isopropil-2-(((2-morfolinoetil)amino)metil)pirazolo[1,5-a][1,3,5]triazina-
 60 4-amina
 N-(2-(1H-pirazol-1-il)benzil)-8-isopropil-2-((metil(3-(piperidina-1-il)propil)amino)metil)pirazolo[1,5-
 a][1,3,5]triazina-4-amina
 N-(2-(1H-pirazol-1-il)benzil)-2-((3-(3,3-difluoropirrolidina-1-il)azetidina-1-il)metil)-8-isopropilpirazolo[1,5-
 a][1,3,5]triazina-4-amina
 65 1-(1-(4-((2-(1H-pirazol-1-il)benzil)amino)-8-isopropilpirazolo[1,5-a][1,3,5]triazina-2-il)metil)azetidina-3-
 il)pirrolidina-2-ona

- N-(2-(1H-pirazol-1-il)benzil)-8-isopropil-2-((4-(2-metoxietil)piperazina-1-il)metil)pirazolo[1,5-a][1,3,5]triazina-4-amina
 N-(2-(1H-pirazol-1-il)benzil)-8-isopropil-2-((pirrolidina-3-ilamino)metil)pirazolo[1,5-a][1,3,5]triazina-4-amina
- 5 N-(2-(1H-pirazol-1-il)benzil)-8-isopropil-2-(piperazina-1-ilmetil)pirazolo[1,5-a][1,3,5]triazina-4-amina
 N-(2-(1H-pirazol-1-il)benzil)-2-(((azetidina-3-ilmetil)(metil)amino)metil)-8-isopropilpirazolo[1,5-a][1,3,5]triazina-4-amina
- N-(2-(2-(((4-((2-(1H-pirazol-1-il)benzil)amino)-8-isopropilpirazolo[1,5-a][1,3,5]triazina-2-il)metil)amino)etoxi)etil)-2-(pirrolidina-1-il)acetamida
- 10 N-(2-(1H-pirazol-1-il)benzil)-2-((4-aminopiperidina-1-il)metil)-8-isopropilpirazolo[1,5-a][1,3,5]triazina-4-amina
 1-metilpirrolidina-3-il 4-((2-(1H-pirazol-1-il)benzil)amino)-8-isopropilpirazolo[1,5-a][1,3,5]triazina-2-carboxilato
 8-isopropil-N-(2-(S-metilsulfonimidoil)benzil)-2-((R)-piperidina-3-iloxi)pirazolo[1,5-a][1,3,5]triazina-4-amina
 4-((2-(1H-pirazol-1-il)benzil)amino)-8-isopropilpirazolo [1,5-a][1,3,5]triazina-2-ol
- 15 N-(2-(1 H-pirazol-1-il)benzil)-2-bromo-8-isopropilpirazolo [1,5-a][1,3,5]triazina-4-amina
 2-(1H-pirazol-1-il)benzil(2-bromo-8-isopropil pirazolo[1,5-a][1,3,5]triazina-4-il)carbamato de terc-butilo
 N-(2-(1H-pirazol-1-il)benzil)-8-isopropil-2-(piperidina-3-ilmetil)pirazolo[1,5-a][1,3,5]triazina-4-amina
 N4-(2-(1H-pirazol-1-il)benzil)-8-isopropil-N2-metil-N2-(2-morfolinoetil)pirazolo[1,5-a][1,3,5]triazina-2,4-diamina
- 20 N-(2-(1H-pirazol-1-il)benzil)-2-(4-aminopiperidina-1-il)-8-isopropilpirazolo[1,5-a][1,3,5]triazina-4-amina
 N4-(2-(1H-pirazol-1-il)benzil)-N2-(4-aminociclohexil)-8-isopropilpirazolo[1,5-a][1,3,5]triazina-2,4-diamina
 N-(2-(2-((4-((2-(1H-pirazol-1-il)benzil)amino)-8-isopropilpirazolo[1,5-a][1,3,5]triazina-2-il)amino)etoxi)etil)-2-(pirrolidina-1-il)acetamida
- 25 N4-(2-(1H-pirazol-1-il)benzil)-8-isopropil-N2-(2-(piperazina-1-il)etil)pirazolo[1,5-a][1,3,5]triazina-2,4-diamina
 N-(2-(1 H-pirazol-1-il)benzil)-2-(azetidina-3-iloxi)-8-isopropilpirazolo[1,5-a][1,3,5]triazina-4-amina

5. Un compuesto de acuerdo a cualquiera de las reivindicaciones 1 a la 4 para su uso como un agente farmacéuticamente activo.

30 6. El uso de por lo menos un compuesto de acuerdo a cualquiera de las reivindicaciones 1 a la 4 para la preparación de una composición farmacéutica para la profilaxis y/o el tratamiento de enfermedades infecciosas, incluyendo a enfermedades oportunistas, enfermedades inmunológicas, enfermedades autoinmunes, enfermedades cardiovasculares, enfermedades de células proliferativas, inflamaciones, disfunción eréctil, enfermedades causadas por la supervivencia, diferenciación de proliferación anormales de células madre, e infartos.

35 7. El uso de acuerdo a la reivindicación 6, donde la enfermedad infecciosa que incluye a infecciones oportunistas es seleccionada de un grupo conformado de o que consiste del SIDA, infecciones de adenovirus, enfermedades de hidatidosis alveolar (AHD - Alveolar Hydatid Disease, equinococosis), amebiasis (infección de la entamoeba histolytica), infección de Angiostrongylus, la anisakiasis, el ántrax, la babesiosis (infección de Babesia), infección del Balantidium (balantidiasis), infección de Baylisascaris (lombriz intestinal del mapache), la esquistosomiasis, la infección de Blastocystis hominis (blastomycosis), Boreliosis, botulismo, diarrea Brainerd, la brucelosis, la EEB (encefalopatía espongiiforme bovina), candidiasis, Capilariasis (infección capilar), CFS (síndrome de fatiga crónica - Chronic Fatigue Syndrome), la enfermedad de Chagas (Tripanosomiasis americana), varicela (virus de la varicela-zoster), la infección por Chlamydia pneumoniae, cólera, síndrome de fatiga crónica, CJD (enfermedad de Creutzfeldt-Jakob - Creutzfeldt-Jakob Disease), Clonorchiasis (infección de la Clonorchis), CLM (Larva migratoria cutánea - Cutaneous Larva Migrans, la infección por anquilostomas), coccidioidomycosis, conjuntivitis, virus Cocksackie A16 (la fiebre aftosa), criptococosis, la infección por criptosporidium (criptosporidiosis), mosquito Culex (vector del Virus del Oeste del Nilo), larva cutánea migratoria (CLM - Cutaneous Larva Migrans), ciclosporiasis (infección debido a la Ciclospora), la cisticercosis (neurocisticercosis), infección por el citomegalovirus, El dengue / dengue, infección debido a Dipyliidium (tenia de perros y gatos), el virus del Ébola, Fiebre hemorrágica, equinococosis (Hidatidosis alveolar), encefalitis, infección de la Entamoeba coli, infección dispar de la Entamoeba, infección de la Entamoeba hartmanni, infección de la Entamoeba histolytica (Amebiasis), infección por la Entamoeba polecki, enterobiasis (infección de lombrices intestinales), la infección por el enterovirus (no polio), infección del virus EpsteinBarr, infección por el Escherichia coli, infección transmitida por los alimentos, la fiebre aftosa, dermatitis por hongos, gastroenteritis, Enfermedad estreptocócica del Grupo A, Enfermedad estreptocócica del grupo B, la enfermedad de Hansen (lepra), Síndrome Pulmonar del Hantavirus, infestación de Piojos (pediculosis), infección por Helicobacter pylori, enfermedad hematológica, infección del henapivirus, la hepatitis (VHC, VHB), herpes zóster, infección por VIH, ehrlichiosis humana, infección por el virus de la parainfluenza humana, influenza, Isosporiasis (infección de la Isospora), fiebre de Lassa, Leishmaniasis, Kala-azar (Kala-azar, infección de Leishmania), lepra, piojos (piojos del cuerpo, piojos de la cabeza, piojos púbicos), la enfermedad de Lyme, la malaria, la fiebre hemorrágica de Marburgo, el sarampión, la meningitis, la meningitis inducida por micobacterias, enfermedades transmitidas por mosquitos, infección del Complejo Mycobacterium avium (MAC - Mycobacterium avium Complex), infección por Naegleria, infecciones nosocomiales, infección intestinal no patógena amebas, la oncocercosis (Ceguera de ríos), Opisthorchiasis (infección de Opisthorcis), infección del parvovirus, la peste, la PCP (neumonía por Pneumocystis carinii - Pneumocystis carinii Pneumonia), la poliomiéltis, la fiebre Q, la rabia, Virus Respiratorio Sincitial (VRS - Respiratory Syncytial Virus), fiebre reumática, fiebre del valle Rift, ceguera de río (oncocercosis),

infección por rotavirus, infección de los nemátodos, salmonelosis, Salmonella enteritidis, sarna, la shigelosis, herpes, la enfermedad del sueño, la viruela, infección estreptocócica, infección por la solitaria (infección por Tenia), el tétano, síndrome de choque tóxico, la tuberculosis, úlceras (ulcera gastroduodenal), Fiebre del Valle, infección de Vibrio parahaemolyticus, infección del Vibrio vulnificus, fiebre hemorrágica, verrugas, enfermedades infecciosas transmitidas, infección del Virus del Nilo Occidental (Encefalitis del Nilo Occidental), infección de la varicela-zoster, la tosferina, la fiebre amarilla.

8. El uso de acuerdo a la reivindicación 6, donde la enfermedad inmunológica y/o la enfermedad autoinmune es seleccionada de un grupo conformado o que consiste de:

el asma y la diabetes, enfermedades reumáticas y autoinmunes, el SIDA, rechazo de órganos y tejidos trasplantados, rinitis, enfermedades pulmonares obstructivas crónicas, la osteoporosis, la colitis ulcerativa, la sinusitis, el lupus eritematoso, infecciones recurrentes, dermatitis/esquema atópico y alergias ocupacionales, alergias de alimentos, alergias a medicamentos, reacciones severas anafilácticas, anafilaxis, y otras manifestaciones de enfermedades alérgicas, así como problemas no comunes tales como inmunodeficiencias primarias, incluyendo estados de deficiencia de anticuerpos, inmunodeficiencias mediadas por las células (por ejemplo, inmunodeficiencias combinadas severas, el síndrome de DiGeorge, el síndrome de hiper-IgE, el síndrome de Wiskott-Aldrich, ataxia-telangiectasia), cánceres mediados por el sistema inmunológico, y efectos de células blancas, enfermedades autoinmunes, tales como el lupus eritematoso sistémico la artritis reumatoide (RA - rheumatoid arthritis), la esclerosis múltiple (MS - multiple sclerosis), diabetes mellitus tipo I o mediadas por el sistema inmunológico, la glomerulonefritis regulada por el sistema inmunológico, el escleroderma, la anemia perniciosa, la alopecia, el pénfigo, el pénfigo vulgaris, la miastenia gravis, enfermedades intestinales inflamatorias, la enfermedad de Crohn, la psoriasis, la enfermedad autoinmune de las tiroides, la enfermedad de Hashimoto, la dermatomiositis, el síndrome de Goodpasture, la miastenia gravis pseudoparalítica, cutánea simpática, uveítis facogénica, hepatitis agresiva crónica, cirrosis biliar primaria, anemia autoinmune hemolítica, la enfermedad de Werlof,

9. El uso de acuerdo a la reivindicación 6, donde las enfermedades cardiovasculares son seleccionados de un grupo que consiste o es conformado por:

hipertrofia cardiaca, la enfermedad del corazón congénita de adultos, aneurismas, angina estable, angina inestable, angina pectoris, edema angioneurótico, estenosis de la válvula aórtica, aneurismas aórticos, arritmias, displasia arrimogénica del ventrículo derecho, arterioesclerosis, malformaciones arteriovenosas, fibrilación atrial, síndrome de Behcet, bradicardia, taponamiento cardiaco, cardiomegalia, cardiomiopatía congestiva, cardiomiopatía hipertrófica, cardiomiopatía restrictiva, prevención de enfermedades cardiovasculares, estenosis de la carótida, hemorragia cerebral, síndrome de Churg-Strauss, diabetes, anomalía de Ebstein, complejo de Eisenmenger, embolismo de colesterol, endocarditis bacteriana, displasia de fibra muscular, defectos congénitos del corazón, enfermedades cardiacas, fallas congestivas del corazón, enfermedades de la válvula cardiaca, infartos del hematoma epidural, hematomas, subdural, enfermedad de Hippel-Lindau, hiperemia, hipertensión, hipertensión pulmonar, crecimiento hipertrófico, hipertrofia del ventrículo izquierda, hipertrofia del ventrículo derecha, síndrome hipoplástico de la parte izquierda del corazón, hipotensión, claudicación intermitente, enfermedad isquémica del corazón, síndrome de Klippel-Trenaunay-Weber, síndrome medular lateral, síndrome de QT largo, prolapso de la válvula mitral, enfermedad de moyamoya, síndrome del nodo linfático mucocutáneo, infarto del miocardio, isquemia del miocardio, miocarditis, pericarditis, enfermedades vasculares periféricas, flebitis, poliarteritis nodosa, atresia pulmonar, enfermedad de Raynaud, reestenosis, síndrome de Sneddon, estenosis, síndrome de la vena cava superior, síndrome X, taquicardias, arteritis de Takayasu, telangiectasia hemorrágica hereditaria, arteritis temporal, tetralogía de Fallot, enfermedad de Buerger, trombosis, tromboembolismos, atresia tricúspide, venas varicosas, enfermedades vasculares, vasculitis, vasoespasmos, fibrilación ventricular, síndrome de Williams, enfermedad vascular periférica, venas varicosas y úlceras de la pierna, trombosis de venas profundas, síndrome de Wolff-Parkinson-White.

10. El uso de acuerdo a la reivindicación 6, donde la enfermedad proliferativa es seleccionada de un grupo comprendido por, o que consiste de:

adenocarcinoma, melanoma coloidal, leucemia aguda, neurinoma acústico, carcinoma del pabellón, carcinoma anal, astrocitoma, carcinoma de células basales, cáncer del páncreas, tumores desmoides, cáncer de la vejiga, carcinoma bronquial, cáncer de la mama que depende del estrógeno y que es independiente del estrógeno, linfoma de Burkitt, cáncer corporal, síndrome de CUP (cáncer principal desconocido - carcinoma of unknown primary), cáncer colorrectal, cáncer del intestino delgado, tumores del intestino delgado, cáncer a los ovarios, carcinoma endometrial, epéndimoma, varios tipos de cáncer epitelial, tumores de Ewing, tumores gastrointestinales, cáncer gástrico, cáncer de la vesícula, carcinomas de la vejiga de la bilis, cáncer uterino, cáncer cervical, la cervix, glioblastomas, tumores ginecológicos, tumores del oído, de la nariz y de la garganta, neoplasias hematológicas, leucemia de células peludas, cáncer ureteral, cáncer a la piel, cáncer a la piel de los testículos, tumores cerebrales (gliomas), metástasis en el cerebro, cáncer a los testículos, tumor hipofisario, carcinoides, sarcoma de Kaposi, cáncer a la laringe, tumor celular germinal, cáncer a los huesos, carcinoma colorrectal, tumores en la cabeza y en el cuello (tumores en el área del oído, de la nariz y de la garganta), carcinoma del colon, craneofaringiomas, cáncer oral (cáncer en el área de la boca y en los labios), cáncer del sistema nervioso central, cáncer al hígado, metástasis del hígado, leucemia, tumores de los párpados, cáncer al pulmón, cáncer nodal linfático (linfomas de Hodgkin y que no son de Hodgkin), linfomas, cáncer estomacal, melanoma maligno, neoplasia maligna, tumores malignos de la tráquea gastrointestinal, carcinoma de la mama, cáncer rectal, meduloblastomas, melanoma, meningiomas, enfermedad de Hodgkin, micosis fungoides, cáncer nasal, neurinoma, neuroblastoma, cáncer al riñón, carcinoma celular renal, linfomas que no son de

Hodgkin, oligodendroglioma, carcinoma del esófago, carcinomas osteolíticas y carcinomas osteoplásticos, osteosarcomas, carcinoma del ovario, carcinoma pancreático, carcinoma del pene, plasmacitoma, cáncer a la próstata, cáncer a la faringe, carcinoma rectal, retinoblastoma, cáncer vaginal, carcinoma de los tiroides, enfermedad de Schneeberger, cáncer al esófago, espinaliomas, linfoma de las células T (micosis fungoide), timoma, carcinoma tubular, tumores en los ojos, cáncer de la uretra, tumores urológicos, carcinoma urotelial, cáncer a la vulva, aparición de verrugas, tumores en tejidos suaves, sarcomas de tejidos suaves, tumor de Wilm, carcinoma cervical, cáncer a la lengua, carcinoma ductal invasivo, carcinoma lobular invasivo, carcinoma ductal in situ, carcinoma lobular in situ, carcinoma pulmonar de células pequeñas, carcinoma pulmonar que no es de células pequeñas, adenoma bronquial, las toma pleuropulmonar, mesotelioma, glioma del tronco cerebral, glioma del hipotálamo, astrocitoma cerebeloso, astrocitoma cerebral, tumores neuroectodermales, tumores pineales, sarcoma del útero, cánceres de las glándulas salivales, adenocarcinomas de las glándulas anales, tumores de los mastocitos, tumores de la pelvis, tumores de la uretra, cánceres renales papilares hereditarios cánceres renales papilares esporádicos, melanoma intraocular, carcinoma hepatocelular (carcinoma celular del hígado con o sin variantes fibrolamelares), colangiocarcinoma (carcinoma del ducto biliar intra-hepático), colangiocarcinoma hepatocelular mixto, carcinoma celular escamoso, melanoma maligno, cáncer a la piel de las células de Merkel, cáncer de la piel que no es melanoma, cáncer de la hipofaringe, cáncer de la nasofaringe, cáncer de la orofaringe, cáncer de la cavidad oral, cáncer de células escamosas, melanoma oral, linfoma relacionado con el SIDA, linfoma de células T cutáneas, linfoma del sistema nervioso central, histiocitoma fibroso maligno, linfosarcoma, rhabdomyosarcoma, histiocitosis maligna, fibrosarcoma, hemangiosarcoma, hemangiopericitoma, leiomyosarcoma, carcinoma mamario canino, y carcinoma mamario felino.

11. El uso de acuerdo a la reivindicación 6, donde dicha inflamación es regulada por las citoquinas TNF- α , IL- β , GM-CSF, IL-6 y/o IL.

12. El uso de acuerdo a la reivindicación 6 o a la 11, donde la enfermedad inflamatoria es causada, inducida, iniciada y/o incrementada por bacterias, virus, priones, parásitos, hongos y/o causadas por razones irritativas, traumáticas, metabólicas, alérgicas, auto - inmunológicas o idiopáticas.

13. El uso de acuerdo a la reivindicación 6, 11 o 12, donde la enfermedad inflamatoria seleccionada de un grupo conformado de, o que consiste de, enfermedades inflamatorias del sistema nervioso central (CNS - central nervous system) enfermedades reumáticas inflamatorias, enfermedades inflamatorias de los vasos sanguíneos, enfermedades inflamatorias del oído medio, enfermedades inflamatorias de los intestinos, enfermedades inflamatorias de la piel, enfermedades inflamatorias de uveítis, y enfermedades inflamatorias de la laringe.

14. El uso de acuerdo a la reivindicación 6 o 13 donde las enfermedades inflamatorias del sistema nervioso central (CNS - central nervous system), las enfermedades reumáticas inflamatorias, las enfermedades inflamatorias de los vasos sanguíneos, las enfermedades inflamatorias del oído medio, las enfermedades inflamatorias del intestino, las enfermedades inflamatorias de la piel, la enfermedad inflamatoria de uveítis, las enfermedades inflamatorias de la laringe son seleccionadas de un grupo que consiste de o que es conformado por:

Abscesos, acanthamoeba, acantamebiasis, acné vulgaris, actinomicosis, dermatosis inflamatoria aguda, infecciones agudas de la laringe de adultos, epitelopatía pigmentaria placode multifocal, lesiones agudas (térmicas), necrosis retinales agudas, otitis supurativa aguda media, enfermedades de algas, dermatitis alérgica por contacto, angioedema amiloidosis, espondilitis anquilosante, aspergilosis, dermatitis atópica, enfermedad de Aujeszky, anticuerpos en vasculitis, babesiosis, enfermedades bacterianas, laringitis bacteriana, meningitis bacteriana, enfermedad de Behcet, coroidopatía de perdigones, blastomicosis, enfermedad de Borna, brucelosis, miringitis bulosa, bursitis, candidiasis, encefalomiелitis de moquillo canino, encefalomiелitis de moquillo canino en animales inmaduros, ehrlichiosis canina, encefalomiелitis del virus del herpes canino, colesteatoma, enfermedades crónicas (granulomatosas), dermatosis inflamatorias crónicas, encefalomiелitis crónica con relapsos, otitis supurativa crónica media, penfigoide cicatricial, coccidiomicosis, coccidioidomicosis, infección respiratoria superior común, úlceras de contacto, y granuloma, enfermedad de Crohn, criptococosis, cisticercosis, dermatomiositis, difteria, lupus eritematoso cutáneo, vasculitis inducida por medicamentos, reacción a medicamentos o de hipersensibilidad, encefalitozoonosis, meningoencefalitis eosinofílica, eritema multiforme (EM menor) virus de leucemia felino, virus de inmunodeficiencia felina, peritonitis infecciosa felina, polioencefalomiелitis felina, encefalopatía espongiiforme felina, fibromialgia, ciclitis heterocrónica de Fuch, enfermedad de reflujos gastroesofágicos (laringofaríngeo), arteritis de células gigantes, muermo, crisis glaucomatociclílica, miringitis granular de gonorrea, meningoencefalitis granulomatosa, herpes simple, histoplasmosis, enfermedades idiopáticas, enfermedades inflamatorias idiopáticas, enfermedades inmunológicas idiopáticas, infecciones de anfitriones inmunocomprometidos, hepatitis canina infecciosa, laringitis por inhalación, nefritis intestinal, dermatitis irritante de contacto, artritis reumatoide juvenil, la enfermedad de Kawasaki, la encefalitis del virus La Crosse, abscesos de la laringe, laringotraqueítis (crup), leishmaniasis, uveítis inducida por lentes, la lepra, leptospirosis, leucemia, liquen plano, lupus, la enfermedad de Lyme, linfoma, meningitis, meningoencefalitis en galgos, meningitis miscelánea/meningoencefalitis, poliangeitis microscópica, coroiditis multifocal, encefalomiелitis de moquillo multifocal en animales maduros, esclerosis múltiple, disfonías de tensión muscular, enfermedades micóticas (hongos), enfermedades micóticas del CNS, encefalitis necrotizante, neosporosis, encefalitis de perros viejos, oncocercosis, encefalomiелitis parasitaria, infecciones parasitarias, pars planitis, encefalitis del parvovirus, laringitis pediátrica, alergia a la contaminación y por inhalación, polimiositis, encefalitis de moquillo canino post-vacuna, rabia post-vacuna, enfermedades inducidas por proteínas

priónicas, prototecosis, encefalitis de protozoos-encefalomielitis, psoriasis, artritis psoriásica, encefalitis canina de pug, meningoencefalitis piogranulomatosa, rabia, lesión por radiación, laringitis por radiación, radio necrosis, policondritis con relapsos, síndrome de Reiters, retinitis pigmentosa, retinoblastoma, artritis reumatoide, enfermedades de rickettsias, fiebre de las montañas rocosas, envenenamiento de salmón, sarcocistosis, sarcoidosis, esquistosomiasis, escleroderma, esclerosis, coroiditis serpiginosa, enfermedad del perro que se agita, síndrome de Sjogren, crup espasmódico, enfermedades de espiroquetas (sífilis), dermatitis espongíotica, esporotricosis, a meningitis-arteritis que responde a esteroides, síndrome de Stevens-Johnson (SJS, EM importante), supraglotitis (epiglotitis), oftalmia simpática, syngamus laryngeus, sífilis, lupus eritematoso sistémico, vasculitis sistémica en la sarcoidosis, arteritis de Takayasu, tendinitis (peritonitis), tromboangéftis obliterante (enfermedad de Buerger), encefalitis de garrapatas-borne en perros, necrólisis epidérmica tóxica (TEN - toxic epidermal necrolysis), toxocariasis, toxoplasmosis, traumas, laringitis traumática, triquinosis, tripanosomiasis, tuberculosis, tularemia, colitis con úlceras, urticaria (ronchas), vasculitis, vasculitis y malignidades, vasculitis y artritis reumatoide, vasculitis en el lupus eritematoso sistémico, vasculitis en las miopatías inflamatorias idiopáticas, la vasculitis del sistema nervioso central, vasculitis secundaria de infecciones bacterianas, de hongos y parasitarias, enfermedades virales, laringitis virales, vitiligo, abuso vocal, hemorragia de las cuerdas vocales, síndrome de Vogt Koyanagi Harada, granulomas de Wegener, y enfermedad de Whipple.

15. Una composición farmacéutica que comprende a por lo menos un compuesto de acuerdo a cualquiera de las reivindicaciones 1 a la 4 como un ingrediente activo, junto con por lo menos un portador, excipiente y/o diluyente farmacéuticamente aceptable.

25
30
35
40
45
50
55
60
65