

19



OFICINA ESPAÑOLA DE
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA



11 Número de publicación: **2 667 477**

51 Int. Cl.:

C07D 487/04 (2006.01)

A61K 31/4985 (2006.01)

A61K 31/519 (2006.01)

A61P 25/16 (2006.01)

12

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

86 Fecha de presentación y número de la solicitud internacional: **20.12.2013 PCT/US2013/076781**

87 Fecha y número de publicación internacional: **03.07.2014 WO14105666**

96 Fecha de presentación y número de la solicitud europea: **20.12.2013 E 13866588 (0)**

97 Fecha y número de publicación de la concesión europea: **07.03.2018 EP 2945632**

54 Título: **Compuestos heterobiciclo-sustituidos-[1,2,4]triazolo[1,5-c]quinazolin-5-amina adecuados para el tratamiento o la prevención de trastornos del sistema nervioso central**

30 Prioridad:

28.12.2012 WO PCT/CN2012/087865
06.06.2013 WO PCT/CN2013/076853

45 Fecha de publicación y mención en BOPI de la traducción de la patente:
11.05.2018

73 Titular/es:

MERCK SHARP & DOHME CORP. (100.0%)
126 East Lincoln Avenue
07065-0907 Rahway , New Jersey , US

72 Inventor/es:

ALI, AMJAD;
LO, MICHAEL MAN-CHU;
LIM, YEON-HEE;
STAMFORD, ANDREW;
KUANG, RONGZE;
TEMPEST, PAUL;
YU, YOUNONG;
HUANG, XIANHAI;
HENDERSON, TIMOTHY, J.;
KIM, JAE-HUN;
BOYCE, CHRISTOPHER;
TING, PAULINE;
ZHENG, JUNYING;
METZGER, EDWARD;
ZORN, NICOLAS;
XIAO, DONG;
GALLO, GIOCONDA, V.;
WON, WALTER;
WU, HEPING y
DENG, QIAOLIN

74 Agente/Representante:

VALLEJO LÓPEZ, Juan Pedro

ES 2 667 477 T3

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

DESCRIPCIÓN

Compuestos heterobis-ciclo-sustituidos-[1,2,4]triazolo[1,5-c]quinazolin-5-amina adecuados para el tratamiento o la prevención de trastornos del sistema nervioso central

5

Antecedentes de la invención

Se sabe que la adenosina es un modulador endógeno de una serie de funciones fisiológicas. Al nivel del sistema cardiovascular, la adenosina es un potente vasodilatador y un depresor cardíaco. En el sistema nervioso central, la adenosina induce efectos sedantes, ansiolíticos y antiepilépticos. En el sistema respiratorio, la adenosina induce broncoconstricción. Al nivel del riñón, ejerce una acción bifásica, induciendo la vasoconstricción a bajas concentraciones y la vasodilatación a altas dosis. La adenosina actúa como inhibidor de la lipólisis en células grasas y como antiagregante en plaquetas.

10

15

La acción de la adenosina está mediada por la interacción con diferentes receptores específicos de membrana que pertenecen a la familia de los receptores acoplados a proteínas G. Estudios bioquímicos y farmacológicos, junto con avances en biología molecular, han permitido la identificación de al menos cuatro subtipos de receptores de adenosina: A_1 , A_{2A} , A_{2B} y A_3 . Los receptores A_1 y A_3 son de alta afinidad, inhibiendo la actividad de la enzima adenilato ciclasa, y los receptores A_{2A} y A_{2B} son de baja afinidad, estimulando la actividad de la misma enzima.

20

También se han identificado análogos de la adenosina capaces de interaccionar con los receptores A_1 , A_{2A} , A_{2B} y A_3 . Los antagonistas selectivos para el receptor A_{2A} tienen interés farmacológico debido a su nivel reducido de efectos secundarios. En el sistema nervioso central, los antagonistas de A_{2A} pueden tener propiedades antidepressivas y estimular las funciones cognitivas. Además, los datos han demostrado que los receptores A_{2A} están presentes en gran densidad en los ganglios basales, que se sabe que son importantes en el control del movimiento. Por tanto, los antagonistas de A_{2A} pueden mejorar el deterioro motor debido a enfermedades neurodegenerativas, por ejemplo, enfermedad de Parkinson, demencia senil como en la enfermedad de Alzheimer, y las psicosis de origen orgánico.

25

Se ha descubierto que algunos compuestos relacionados con la xantina son antagonistas selectivos del receptor A_1 y se ha descubierto que compuestos xantínicos y no xantínicos tienen una alta afinidad por A_{2A} con grados variables de selectividad por A_{2A} frente a A_1 . Ciertos antagonistas del receptor A_{2A} de adenosina de triazolopirimidina con sustituciones diferentes en la posición 7 se han desvelado previamente, por ejemplo en la publicación de solicitud internacional PCT N.º WO 95/01356; documentos US 5.565.460; WO 97/05138; y WO 98/52568.

30

35

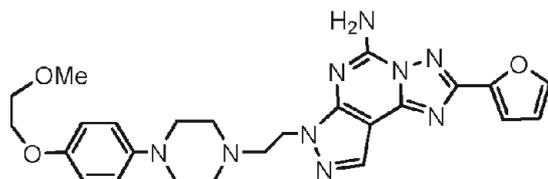
La enfermedad de Parkinson se caracteriza por la degeneración progresiva de la vía dopaminérgica nigroestriada. La posterior reducción de los niveles de dopamina estriadales es responsable de los síntomas motores asociados con la enfermedad de Parkinson, por ejemplo, la pérdida de control del motor fino o deterioro motor manifestado en aquellos que padecen la enfermedad. Las metodologías actuales para aliviar los síntomas motores asociados a la enfermedad de Parkinson buscan reemplazar la dopamina dentro del terminal presináptico, por ejemplo, mediante la administración de L-Dopa, directamente a través de la estimulación de receptores D_2 postsinápticos o inhibiendo el metabolismo, por ejemplo, mediante la administración de monoamino oxidasa de tipo B (MAO-B) o catecol-O-metiltransferasa (COMT). El uso a largo plazo de tales terapias a menudo se asocia con acontecimientos adversos. Por ejemplo, la terapia a largo plazo con L-Dopa (actualmente el tratamiento de referencia) a menudo se asocia con acontecimientos adversos (por ejemplo, complicaciones motoras), por ejemplo, "desgaste", oscilaciones "al azar" o discinesia. Estas complicaciones motoras que surgen de la terapia administrada para tratar la enfermedad de Parkinson a menudo se vuelven progresivamente más graves con el tratamiento continuado.

40

45

Como se ha mencionado anteriormente, los receptores A_{2A} están presentes en alta densidad en los ganglios basales y se sabe que son importantes en el control del movimiento del motor fino. Los antagonistas muy selectivos de A_{2A} han demostrado su eficacia para reducir los síntomas motores asociados con enfermedades neurodegenerativas. Por consiguiente, se cree que los compuestos que son antagonistas de los receptores A_{2A} son útiles para aliviar los síntomas motores asociados con la enfermedad de Parkinson. Por ejemplo, la patente de Estados Unidos n.º 6.630.475 de Neustadt et al. (la patente '475) describe la preparación del compuesto de Fórmula PI:

50

**Fórmula PI.**

55

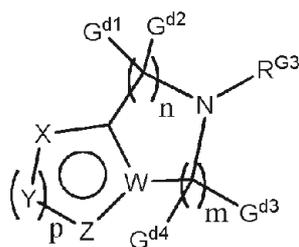
en la patente '475 de ejemplo, los esquemas 1 a 5, junto con los esquemas preparativos 1 a 4, muestran métodos generales de preparación de compuestos de fórmula PI. La patente '475 describe también que el compuesto de Fórmula I se puede preparar como una sal farmacéuticamente aceptable que puede ser útil para tratar la

enfermedad de Parkinson.

El uso de antagonistas de receptores A_{2A} en el tratamiento potencial de enfermedades del sistema nervioso central, en particular la enfermedad de Parkinson, y a composiciones farmacéuticas que comprenden dichos compuestos han elevado la necesidad de inhibidores potentes, moderadamente lipofílicos, penetrantes en el cerebro del receptor A_{2A} . Tales compuestos proporcionarían una expansión del arsenal de compuestos que se cree que tienen valor en el tratamiento de trastornos del sistema nervioso central, en particular el tratamiento o el control de la progresión de tales enfermedades, por ejemplo, enfermedad de Parkinson.

10 Sumario de la invención

En un aspecto, la invención proporciona uno o más compuestos, o una sal farmacéuticamente aceptable de los mismos, que se cree que tienen utilidad como antagonista del receptor A_{2A} -que tiene la estructura de Fórmula GI:



Fórmula GI.

15

en la que:

W es nitrógeno o carbono;

20

m es 1, 2, 3 o 4; n es un número entero de 0 a 4, en el que la suma de n + m es al menos 2 hasta 4, y en el que, cuando W es N, m es al menos 2;

25

G^{d1} a G^{d4} son independientemente hidrógeno o un alquilo C_{1-6} , y cuando es alquilo es preferiblemente metilo;

p es 1 o 2;

30

X, Y y Z junto con W y el carbono al que están enlazados X y W forman un resto aromático o heteroaromático de 5 a 6 miembros, y son independientemente:

(A) $-(R^{G1})C=$, en el que R^{G1} es:

i. hidrógeno;

35

ii. alquilo C_{1-8} , opcionalmente sustituido con uno o más átomos de halógeno;

iii. $-C(O)$ -alquilo C_{1-8} ;

iv. $-CN$;

40

v. $-S$ -alquilo C_{1-8} ;

vi. $-O$ -alquilo C_{1-6} ;

45

vii. $-(CH_2)_{q1}-(C=O)_{q2}-N(R^2)_2$, en el que " q^1 " y " q^2 " son independientemente 0 o 1 y " R^2 " es independientemente cada vez que aparece: (a) $-H$; (b) $-alquilo C_{1-6}$; o (c) heteroarilo;

viii. $-C(O)O$ -alquilo C_{1-8} ;

50

ix. halógeno, en el que en algunas realizaciones el halógeno es F, Br o Cl, y es preferiblemente F o Cl;

55

x. un resto heterocíclico mono o policíclico que comprende hasta 10 átomos de carbono y uno o más heteroátomos seleccionados entre N, S u O, opcionalmente sustituido con uno o más sustituyentes que son, independientemente: (a) alquilo C_{1-6} ; morfolino; (b) fenilo (opcionalmente sustituido con halógeno); (c) heteroarilo; o (d) halógeno, y cuando el sustituyente es un resto heterocíclico monocíclico, preferiblemente es independientemente:

(1) morfolina, opcionalmente sustituido en cualquier átomo de carbono del mismo con uno o más restos alquilo C₁₋₆;

5 (2) piperazina, en el que el nitrógeno 4-N está enlazado a un sustituyente que es: (ai) H; (aai) alquilo C₁₋₆; (aiii) morfolino; (aiv) fenilo, opcionalmente sustituido con un halógeno; (av) halógeno; o (avi) heteroarilo;

(3) piperidinilo, opcionalmente sustituido con alquilo C₁₋₆ o un resto de morfolina; o

10 (4) pirrolidina, opcionalmente sustituido con uno o más átomos de halógeno, y cuando está sustituido con halógeno, preferiblemente el halógeno es F;

15 xi. arilo, que está opcionalmente sustituido con uno o más sustituyentes que son independientemente: (a) halógeno; o (b) alquilo C₁₋₆, que está opcionalmente sustituido con uno o más átomos de halógeno, y cuando "R^{G1}" se selecciona para que sea un resto arilo sustituido con halógeno, preferiblemente el halógeno es F;

xii. -NH-C(O)-R³, en el que R³ es alquilo C₁₋₆ o heteroarilo; o

20 xiii. heteroarilo, que está opcionalmente sustituido con alquilo C₁₋₆, resto alquilo que está opcionalmente sustituido con uno o más sustituyentes que son independientemente: (a) halógeno; o (b) amino;

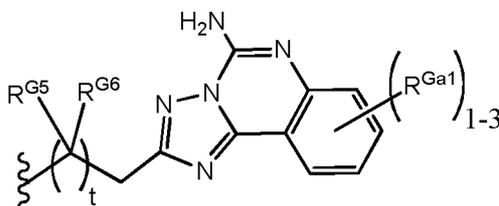
(B) >NR^{G2}, en el que R^{G2} es: (i) H; (ii) alquilo C₁₋₈; o (iii) un resto aromático de hasta 10 átomos de carbono, preferiblemente arilo;

25 (C) -N=;

(D) -O-; o

30 (E) -S-; y

R^{G3} es un resto de la estructura:



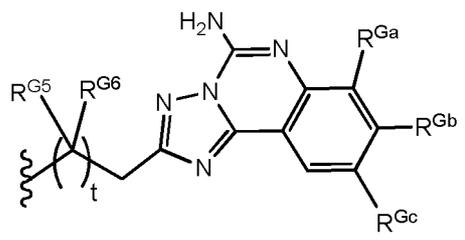
35 en la que:

t es 0, 1 o 2;

40 R^{G5} y R^{G6} son independientemente cada vez que aparecen: (a) H; (b) alquilo C₁₋₁₀, que está opcionalmente sustituido con uno o más átomos de flúor; o (c) R^{G5} y R^{G6} tomados juntos forman un resto carbonilo (C=O) con la condición de que si t=2, R^{G5} y R^{G6} no se seleccionan para proporcionar dos restos carbonilo adyacentes; y

45 R^{Ga1} es de 1 a 3 sustituyentes que reemplazan un H en un átomo de carbono del anillo que son independientemente cada vez que aparecen: (a) alcoxi C₁₋₄, en el que la porción alquilo del resto alcoxi está opcionalmente sustituida con uno o más halógenos, y cuando está sustituida con halógeno, preferiblemente el halógeno es F; (b) alquilo C₁₋₈ que está opcionalmente sustituido con uno o más átomos de halógeno; (c) halógeno, preferiblemente F o Cl; (d) -N(R^{G4})₂, en el que al menos uno de R^{G4} es alquilo C₁₋₆ y el otro es H o alquilo C₁₋₆; o (e) -CN.

50 i. En algunas realizaciones, preferiblemente R^{G3} es un resto de la estructura:



en la que:

5 t es 0, 1 o 2;

R^{G5} y R^{G6} son independientemente cada vez que aparecen: (a) H; (b) alquilo C_{1-10} que está opcionalmente sustituido con uno o más átomos de flúor; o (c) R^{G5} y R^{G6} tomados juntos forman un resto carbonilo (C=O) con la condición de que si $t=2$, R^{G5} y R^{G6} no se seleccionan para proporcionar dos restos carbonilo adyacentes;

10

R^{Ga} , R^{Gb} , y R^{Gc} son independientemente: (a) H; (b) alcoxi C_{1-4} , en el que la porción alquilo del resto alcoxi está opcionalmente sustituida con uno o más halógenos, y cuando está sustituida con halógeno, preferiblemente el halógeno es F; (c) alquilo C_{1-8} , que está opcionalmente sustituido con uno o más átomos de halógeno; (d) halógeno, preferiblemente F o Cl; (e) $-N(R^{G4})_2$, en el que al menos uno de R^{G4} es alquilo C_{1-6} y el otro es H o alquilo C_{1-6} ; o (f) -CN; con la condición de que al menos uno de R^{Ga} , R^{Gb} , o R^{Gc} sea H y al menos uno de R^{Ga} , R^{Gb} , o R^{Gc} no sea H.

15

En otro aspecto, la invención es una formulación farmacéutica que comprende un compuesto de Fórmula GI o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo. En otro aspecto, la invención se refiere al uso de compuestos, y formulaciones farmacéuticas de los mismos, en el tratamiento potencial de trastornos del movimiento en los que están involucrados los receptores A_{2A} .

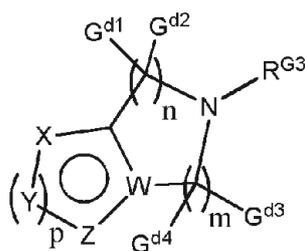
20

En algunos casos de la presente invención se encuentra la provisión de al menos un compuesto de Fórmula GI o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, para su uso en el tratamiento de trastornos del sistema nervioso central en un sujeto.

25

Descripción detallada de la invención

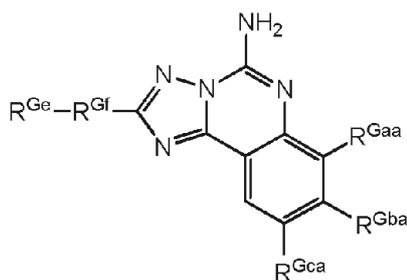
30 Como se ha mencionado anteriormente, en un aspecto, la invención proporciona uno o más compuestos que se cree que tienen utilidad como antagonista del receptor A_{2A} que tiene la estructura de **Fórmula GI**.



Fórmula GI,

35 o una de sus sales farmacéuticamente aceptables, donde p, m, n, W, X, Y, Z, R^{Gd1} a R^{Gd4} , y R^{G3} se han definido anteriormente.

En algunas realizaciones, los compuestos de **Fórmula GI** tienen preferiblemente la estructura de **Fórmula GII**:



, **Fórmula GII,**

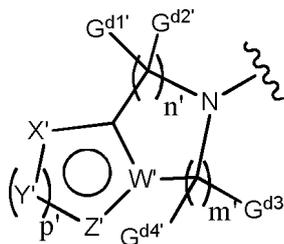
o una de sus sales, en la que:

5 R^{Gaa} , R^{Gba} , y R^{Gca} son independientemente cada vez que aparecen:

(a) H; (b) alquilo C_{1-6} ; (c) alcoxi C_{1-4} , que está opcionalmente sustituido con uno o más átomos de flúor; (d) F; (e) Cl; (f) Br; (g) CN; o (h) $-N(R^{G9})_2$, en el que R^{G9} es independientemente cada vez que aparece: (i) alquilo C_{1-6} ; o (ii) H; y en el que R^{Gaa} , R^{Gba} , y R^{Gca} se seleccionan de manera que al menos uno de R^{Gaa} , R^{Gba} , y R^{Gca} es H y al menos uno de R^{Gaa} , R^{Gba} , y R^{Gca} no es H;

R^{Gf} es: (a) $-CH_2-$; (b) etilo, que está opcionalmente sustituido con alquilo C_{1-6} (opcionalmente sustituido con uno o más átomos de flúor); (c) propilo; o (d) $-C(O)-CH_2-$; y

15 R^{Ge} es un resto heteroarilo bicíclico que comprende hasta 12 átomos en el anillo de la estructura:



en la que

20 W' es nitrógeno o carbono;

m' es 1, 2, 3 o 4;

25 n' es un número entero de 0 a 4, en el que la suma de n' + m' es al menos 2 hasta 4, y en el que, cuando W' es N, m' es al menos 2;

p' es 1 o 2;

30 $G^{d1'}$ a $G^{d4'}$ son independientemente H o un alquilo C_{1-6} ;

X', Y' y Z' junto con W' y el carbono al que están enlazados X' y W' forman un resto aromático o heteroaromático de 5 a 6 miembros, y son independientemente:

35 (a) $-(R^{G1'})C=$, en el que $R^{G1'}$ es:

i. hidrógeno;

ii. alquilo C_{1-8} , opcionalmente sustituido con uno o más átomos de halógeno (por ejemplo, CF_3);

iii. $-C(O)-$ alquilo C_{1-8} ;

iv. $-CN$;

v. $-S-$ alquilo C_{1-8} ;

vi. $-O-$ alquilo C_{1-6} ;

vii. $-(CH_2)_q-C(O)-N(R^2)_2$, en el que R^2 es independientemente cada vez que aparece H, alquilo C_{1-4} o piridilo, y en el que q es 0 o 1;

viii. $-C(O)O-$ alquilo C_{1-8} ;

ix. halógeno, en el que en algunas realizaciones el halógeno es F, Br o Cl, y es preferiblemente F o Cl;

x. morfolina, opcionalmente sustituido en cualquier átomo de carbono del mismo con uno o más restos

alquilo C₁₋₆;

xi. piperazina, en el que el nitrógeno 4-N está enlazado a un sustituyente que es: (ai) H; (aii) alquilo C₁₋₆; (aiii) morfolino; (aiv) fenilo, opcionalmente sustituido con un halógeno; (av) halógeno; o (avi) heteroarilo;

xii. piperidinilo, opcionalmente sustituido con alquilo C₁₋₆ o un resto de morfolina; o

xiii. pirrolidina, opcionalmente sustituido con uno o más átomos de halógeno, y cuando está sustituido con halógeno, preferiblemente el halógeno es F;

xiv. fenilo, que está opcionalmente sustituido con uno o más átomos de halógeno o alquilo C₁₋₆ (que está opcionalmente sustituido con uno o más átomos de halógeno), y cuando el arilo está sustituido con halógeno, preferiblemente el halógeno es F;

xv. -NH-C(O)-R³ⁱ, en el que R³ⁱ es alquilo C₁₋₄ o piridinilo;

xvi. heteroarilo, que está opcionalmente sustituido con CF₃, alquilo C₁₋₆ o amino; o

xvii. -N(R⁴ⁱ)₂, en el que R⁴ⁱ es independientemente cada vez que aparece H o alquilo C₁₋₆;

(b) >NR^{G2i}, en el que R^{G2i} es: (i) H; (ii) alquilo C₁₋₈; o (iii) un resto aromático de hasta 10 átomos de carbono;

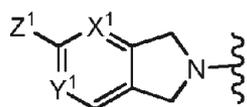
(c) -N=;

(d) -O-; o

(e) -S-.

En algunas realizaciones, R^{Gaa} es preferiblemente metoxi y R^{Gba} y R^{Gca} son ambos H.

En algunas realizaciones, en compuestos de Fórmula GII, R^{Ge} es preferiblemente un resto de Fórmula R^{GeA}:



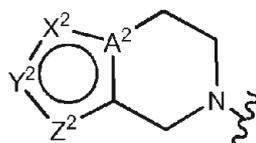
Fórmula R^{GeA}

donde X¹, Y¹ y Z¹ se definen en la Tabla I siguiente:

Tabla I

X ¹	Y ¹	Z ¹
N	C(H)	Cl
N	N	CF ₃
N	N	H
N	N	CH ₃
C(H)	C(H)	H
C(H)	C(H)	CF ₃
C(H)	C(H)	F
N	C(H)	H
C(H)	C(H)	F
C(F)	C(H)	H
C(F)	C(F)	H

En algunas realizaciones, en compuestos de Fórmula GII, R^{Ge} es preferiblemente un resto de Fórmula R^{GeB}:



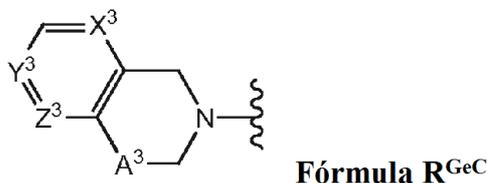
Fórmula R^{GeB}

donde A^2 , X^2 , Y^2 y Z^2 se definen en la Tabla II siguiente:

Tabla II

X^2	Y^2	Z^2	A^2
-C(-S-CH ₃)=	-N=	-N=	N
-C(-C(O)-NH-propilo)=	-N=	-N=	N
-C(Br)=	-N=	-N=	N
-C(C(O)-O-etilo)=	-N=	-N=	N
-N(ciclopropilo)-	-C(H)=	-N=	C=
-C(isopropilo)=	-C(H)=	-N=	N
-C(-C(O)-ciclopropilo)=	-N=	-C(H)=	N
-N=	-N=	-C(-CF ₃)=	N
-N=	-N=	-C(ciclopropilo)=	N
-C(etilo)=	-C(H)=	-N=	N
-N=	-N(H)-	-C(-CF ₃)=	C=
-C(-CF ₃)=	-N=	-N=	N
-C(etilo)=	-N=	-N=	N
-N(CH ₃)-	-C(-CF ₃)=	-N=	c=
-N(H)-	-C(H)=	-N=	C=
-N(H)-	-C(CH ₃)=	-N=	C=
-N(H)-	-C(CF ₃)=	-N=	C=
-C(isopropilo)=	-N(H)-	-N=	C=
-N=	-C(H)=	-C(CH ₃)=	N
-C(-CF ₃)=	-N(H)-	-N=	C=
-C(H)=	-N=	-C(CF ₃)=	N
-C(etilo)=	-N=	-N=	N

- 5 En algunas realizaciones, en compuestos de Fórmula GII, R^{Ge} es preferiblemente un resto de Fórmula R^{GeC} :

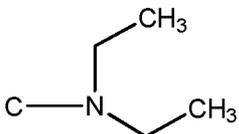
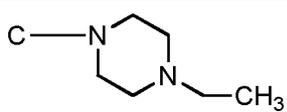
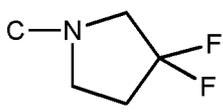


donde X^3 , Y^3 , Z^3 y A^3 se definen en la Tabla III siguiente:

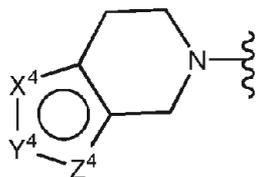
10

Tabla III

X^3	Y^3	Z^3	A^3
N	C(Br)	C(H)	CH ₂
C(H)	C(F)	C(H)	CH ₂
N	C(H)	C(H)	CH ₂
C(H)	C(-OCH ₃)	C(H)	CH ₂

N	N	C(H)	CH ₂
N	C(H)	N	CH ₂
C(H)	C(H)	C(H)	C(CH ₃) ₂
N	C(H)	C(-Br)	CH ₂
N	C(H)		CH ₂
N	C(H)		CH ₂
N	C(H)		CH ₂
C(H)	C(H)	C(H)	CH ₂
C(H)	C(CN)	C(H)	CH ₂

En algunas realizaciones, en compuestos de Fórmula GII, R^{Ge} es preferiblemente un resto de Fórmula R^{GeD}:



Fórmula R^{GeD}

5

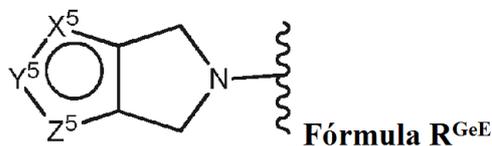
donde X⁴, Y⁴ y Z⁴ se definen en la Tabla IV siguiente:

Tabla IV

X ⁴	Y ⁴	Z ⁴
-N=	-O-	-C(CF ₃)=
-C(-CN)=	-C(-ciclopropilo)=	-S-
-S-	-C(CH ₃)=	-N=
-S-	-C(CF ₃)=	-N=
-O-	-C(CH ₃)=	-N=
-N=	-C(CH ₃)=	-O-
-N=	-C(CH ₃)=	-S-
-N=	-C(-isopropilo)=	-S-
-N=	-C(-isopropilo)=	-O-
-O-	-N=	-C(H)=
-S-	-C(H)=	-C(H)=
-N=	-C(H)=	-S-
-S-	-C(H)=	-N=
-N=	-C(H)=	-O-

-N=	-C(CHF ₂)=	-O-
-N=	-C(CH ₂ OCH ₃)=	-O-

En algunas realizaciones, en compuestos de Fórmula GII, R^{Ge} es preferiblemente un resto de Fórmula R^{GeE}:

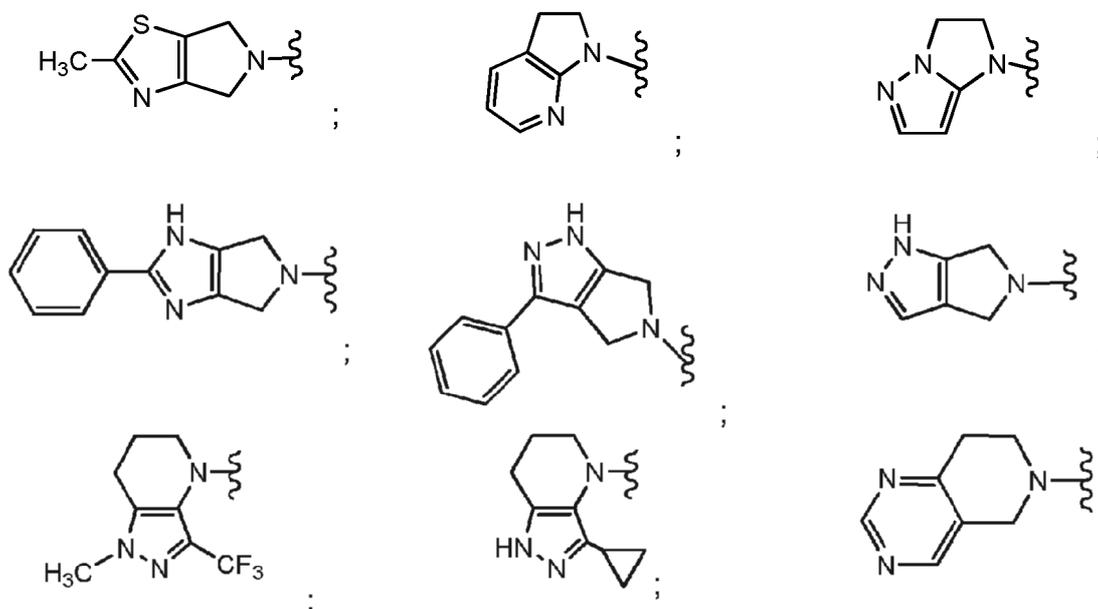


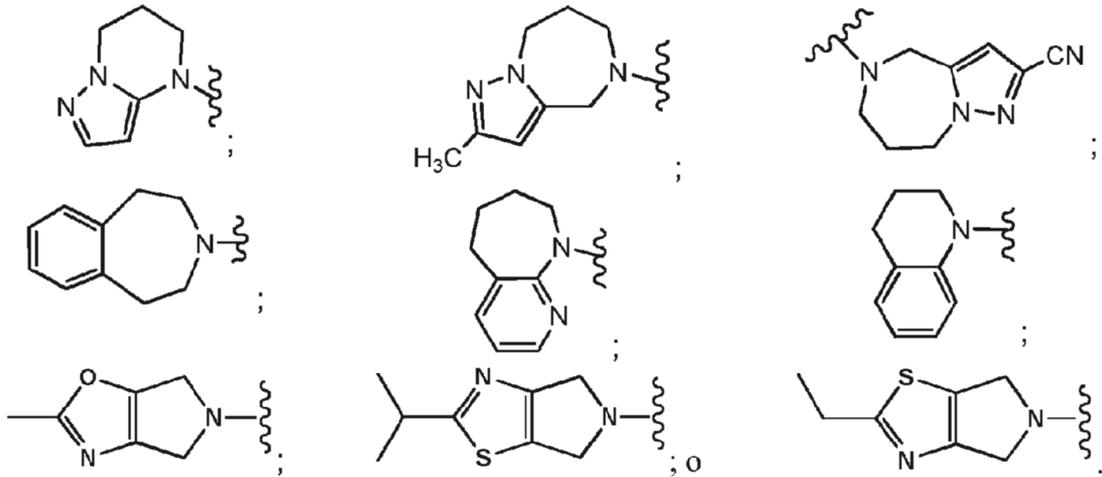
5 donde X⁵, Y⁵ y Z⁵ se definen en la Tabla V siguiente:

Tabla V

X ⁵	Y ⁵	Z ⁵
-S-	-C(CH ₃)=	-N=
-N=	-C(-fenilo)=	-NH-
-NH-	-N=	-C(-fenilo)=
-C(H)=	-N=	-NH-
-C(H)=	-N=	-N(CH ₃)-
-N=	-C(-isopropilo)=	-S-
-N=	-C(CH ₃)=	-S-
-N=	-C(CH ₃)=	-O-
-N=	-C(-ciclopropilo)=	-S-
-S-	-C(-etilo)=	-N=
-O-	-C(CH ₃)=	-N=
-N=	-C(-ciclopropilo)=	-O-

10 En algunas realizaciones, en compuestos de Fórmula GII, R^{Ge} es preferiblemente el siguiente resto:

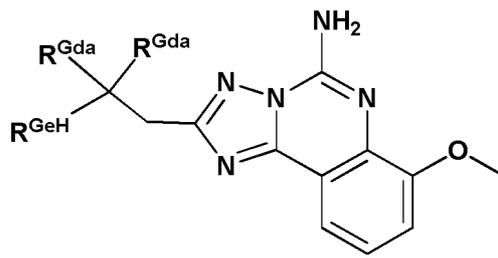




En algunas realizaciones R^{Gf} es preferiblemente $-CH_2-$.

5 En algunas realizaciones R^{Gf} es preferiblemente $-(CH_2)_2-$.

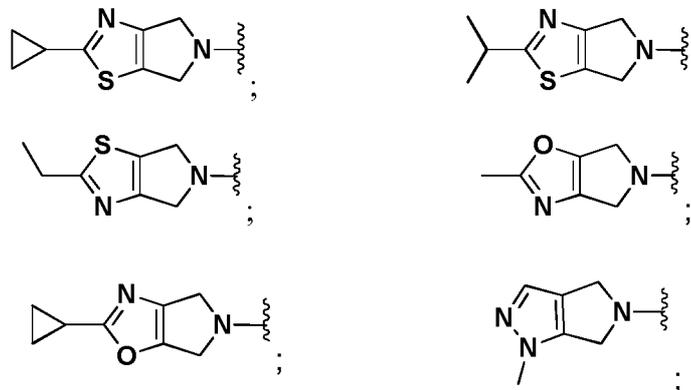
En algunas realizaciones, preferiblemente los compuestos de la invención tienen la estructura de GIa:



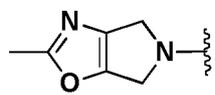
10 en la que:

R^{Gaa} es, independientemente cada vez que aparece: (a) H; (b) metilo; o (c) etilo; y

15 R^{Ge} es:



20 o



25 En algunas realizaciones R^{Gf} es preferiblemente $-CH(CH_3)-CH_2-$.

En algunas realizaciones un compuesto de la invención es:

- 5 7-metoxi-2-(2-(3-(metiltio)-5,6-dihidro-[1,2,4]triazolo[4,3-a]pirazin-7(8H)-il)etil)-[1,2,4]triazolo[1,5-c]quinazolin-5-amina;
- 7-(2-(5-amino-7-metoxi-[1,2,4]triazolo[1,5-c]quinazolin-2-il)etil)-N-terc-butil-5,6,7,8-tetrahidro-[1,2,4]triazolo[4,3-a]pirazin-3-carboxamida;
- 10 2-(2-(3-bromo-5,6-dihidro-[1,2,4]triazolo[4,3-a]pirazin-7(8H)-il)etil)-7-metoxi-[1,2,4]triazolo[1,5-c]quinazolin-5-amina;
- 7-(2-(5-amino-7-metoxi-[1,2,4]triazolo[1,5-c]quinazolin-2-il)etil)-5,6,7,8-tetrahidro-[1,2,4]triazolo[4,3-a]pirazin-3-carboxilato de etilo;
- 15 2-(2-(2-cloro-5H-pirrolo[3,4-b]piridin-6(7H)-il)etil)-7-metoxi-[1,2,4]triazolo[1,5-c]quinazolin-5-amina;
- 2-(2-(4-bromo-5,6-dihidro-1,7-naftiridin-7(8H)-il)etil)-7-metoxi-[1,2,4]triazolo[1,5-c]quinazolin-5-amina;
- 20 2-(2-(1-ciclopropil-6,7-dihidro-1H-pirazolo[4,3-c]piridin-5(4H)-il)etil)-7-metoxi-[1,2,4]triazolo[1,5-c]quinazolin-5-amina;
- 2-(2-(3-isopropil-5,6-dihidroimidazo[1,5-a]pirazin-7(8H)-il)etil)-7-metoxi-[1,2,4]triazolo[1,5-c]quinazolin-5-amina;
- 25 7-metoxi-2-(2-(3-(trifluorometil)-6,7-dihidroisoxazolo[4,3-c]piridin-5(4H)-il)etil)-[1,2,4]triazolo[1,5-c]quinazolin-5-amina;
- (7-(2-(5-amino-7-metoxi-[1,2,4]triazolo[1,5-c]quinazolin-2-il)etil)-5,6,7,8-tetrahidroimidazo[1,2-a]pirazin-2-il)(ciclopropil)metanona;
- 30 7-metoxi-2-(2-(2-(trifluorometil)-5,6-dihidro-[1,2,4]triazolo[1,5-a]pirazin-7(8H)-il)etil)-[1,2,4]triazolo[1,5-c]quinazolin-5-amina;
- 2-(2-(2-ciclopropil-5,6-dihidro-[1,2,4]triazolo[1,5-a]pirazin-7(8H)-il)etil)-7-metoxi-[1,2,4]triazolo[1,5-c]quinazolin-5-amina;
- 35 2-(2-(3-etil-5,6-dihidroimidazo[1,5-a]pirazin-7(8H)-il)etil)-7-metoxi-[1,2,4]triazolo[1,5-c]quinazolin-5-amina;
- 7-metoxi-2-(2-(2-metil-4H-pirrolo[3,4-d]tiazol-5(6H)-il)etil)-[1,2,4]triazolo[1,5-c]quinazolin-5-amina;
- 40 6-(2-(5-amino-7-metoxi-[1,2,4]triazolo[1,5-c]quinazolin-2-il)etil)-2-ciclopropil-4,5,6,7-tetrahidrotieno[2,3-c]piridin-3-carbonitrilo;
- 7-metoxi-2-(2-(2-(trifluorometil)-6,7-dihidro-3H-imidazo[4,5-c]piridin-5(4H)-il)etil)-[1,2,4]triazolo[1,5-c]quinazolin-5-amina;
- 45 7-metoxi-2-(2-(3-(trifluorometil)-5,6-dihidro-[1,2,4]triazolo[4,3-a]pirazin-7(8H)-il)etil)-[1,2,4]triazolo[1,5-c]quinazolin-5-amina;
- 7-metoxi-2-(2-(2-(trifluorometil)-5H-pirrolo[3,4-d]pirimidin-6(7H)-il)etil)-[1,2,4]triazolo[1,5-c]quinazolin-5-amina;
- 50 2-(2-(5H-pirrolo[3,4-d]pirimidin-6(7H)-il)etil)-7-metoxi-[1,2,4]triazolo[1,5-c]quinazolin-5-amina;
- 2-(2-(7,8-dihidro-5H-pirido[2,3-b]azepin-9(6H)-il)etil)-7-metoxi-[1,2,4]triazolo[1,5-c]quinazolin-5-amina;
- 55 2-(2-(2,3-dihidro-1H-pirrolo[2,3-b]piridin-1-il)etil)-7-metoxi-[1,2,4]triazolo[1,5-c]quinazolin-5-amina;
- 2-(2-(3-etil-5,6-dihidro-[1,2,4]triazolo[4,3-a]pirazin-7(8H)-il)etil)-7-metoxi-[1,2,4]triazolo[1,5-c]quinazolin-5-amina;
- 7-metoxi-2-(2-(2-metil-5H-pirrolo[3,4-d]pirimidin-6(7H)-il)etil)-[1,2,4]triazolo[1,5-c]quinazolin-5-amina;
- 60 2-(2-(isoindolin-2-il)etil)-7-metoxi-[1,2,4]triazolo[1,5-c]quinazolin-5-amina;
- 7-metoxi-2-(2-(2-metil-6,7-dihidrotiazolo[4,5-c]piridin-5(4H)-il)etil)-[1,2,4]triazolo[1,5-c]quinazolin-5-amina;
- 65 7-metoxi-2-(2-(2-(trifluorometil)-6,7-dihidrotiazolo[4,5-c]piridin-5(4H)-il)etil)-[1,2,4]triazolo[1,5-c]quinazolin-5-amina;

- 7-metoxi-2-(2-(2-metil-6,7-dihidrooxazolo[4,5-c]piridin-5(4H)-il)etil)-[1,2,4]triazolo[1,5-c]quinazolin-5-amina;
- 7-metoxi-2-(2-(2-metil-6,7-dihidrooxazolo[5,4-c]piridin-5(4H)-il)etil)-[1,2,4]triazolo[1,5-c]quinazolin-5-amina;
- 5 7-metoxi-2-(2-(2-metil-6,7-dihidrotiazolo[5,4-c]piridin-5(4H)-il)etil)-[1,2,4]triazolo[1,5-c]quinazolin-5-amina;
- 2-(2-(2-ciclopropil-6,7-dihidrotiazolo[5,4-c]piridin-5(4H)-il)etil)-7-metoxi-[1,2,4]triazolo[1,5-c]quinazolin-5-amina;
- 10 2-(2-(2-ciclopropil-6,7-dihidrooxazolo[5,4-c]piridin-5(4H)-il)etil)-7-metoxi-[1,2,4]triazolo[1,5-c]quinazolin-5-amina;
- 7-metoxi-2-(2-(1-metil-3-(trifluorometil)-6,7-dihidro-1H-pirazolo[4,3-c]piridin-5(4H)-il)etil)-[1,2,4]triazolo[1,5-c]quinazolin-5-amina;
- 15 2-(2-(2,3-dihidro-1H-imidazo[1,2-b]pirazol-1-il)etil)-7-metoxi-[1,2,4]triazolo[1,5-c]quinazolin-5-amina;
- 7-metoxi-2-(2-(2-fenilpirrolo[3,4-d]imidazol-5(1H,4H,6H)-il)etil)-[1,2,4]triazolo[1,5-c]quinazolin-5-amina;
- 2-(2-(6,7-dihidroisoxazolo[4,5-c]piridin-5(4H)-il)etil)-7-metoxi-[1,2,4]triazolo[1,5-c]quinazolin-5-amina;
- 20 2-(2-(6,7-dihidro-1H-pirazolo[4,3-c]piridin-5(4H)-il)etil)-7-metoxi-[1,2,4]triazolo[1,5-c]quinazolin-5-amina;
- 7-metoxi-2-(2-(3-metil-6,7-dihidro-1H-pirazolo[4,3-c]piridin-5(4H)-il)etil)-[1,2,4]triazolo[1,5-c]quinazolin-5-amina;
- 25 7-metoxi-2-(2-(3-(trifluorometil)-6,7-dihidro-1H-pirazolo[4,3-c]piridin-5(4H)-il)etil)-[1,2,4]triazolo[1,5-c]quinazolin-5-amina;
- 2-(2-(6,7-dihidrotieno[3,2-c]piridin-5(4H)-il)etil)-7-metoxi-[1,2,4]triazolo[1,5-c]quinazolin-5-amina;
- 30 2-(2-(3-ciclopropil-4,5-dihidro-1H-pirazolo[3,4-c]piridin-6(7H)-il)etil)-7-metoxi-[1,2,4]triazolo[1,5-c]quinazolin-5-amina;
- 7-metoxi-2-(2-(2-metil-6,7-dihidropirazolo[1,5-a]pirazm-5(4H)-il)etil)-[1,2,4]triazolo[1,5-c]quinazolin-5-amina;
- 35 7-metoxi-2-(2-(3-(trifluorometil)-4,5-dihidro-1H-pirazolo[3,4-c]piridin-6(7H)-il)etil)-[1,2,4]triazolo[1,5-c]quinazolin-5-amina;
- 7-metoxi-2-(2-(1-metil-3-(trifluorometil)-6,7-dihidro-1H-pirazolo[4,3-b]piridin-4(5H)-il)etil)-[1,2,4]triazolo[1,5-c]quinazolin-5-amina;
- 40 2-(2-(6-fluoro-3,4-dihidroisoquinolin-2(1H)-il)etil)-7-metoxi-[1,2,4]triazolo[1,5-c]quinazolin-5-amina;
- 2-(2-(5,6-dihidro-1,7-naftiridin-7(8H)-il)etil)-7-metoxi-[1,2,4]triazolo[1,5-c]quinazolin-5-amina;
- 45 7-metoxi-2-(2-(5-(trifluorometil)isoindolin-2-il)etil)-[1,2,4]triazolo[1,5-c]quinazolin-5-amina;
- 2-(2-(5-fluoroisoindolin-2-il)etil)-7-metoxi-[1,2,4]triazolo[1,5-c]quinazolin-5-amina;
- 2-(2-(5H-pirrolo[3,4-b]piridin-6(7H)-il)etil)-7-metoxi-[1,2,4]triazolo[1,5-c]quinazolin-5-amina;
- 50 7-metoxi-2-(2-(3-fenilpirrolo[3,4-c]pirazol-5(1H,4H,6H)-il)etil)-[1,2,4]triazolo[1,5-c]quinazolin-5-amina;
- 7-metoxi-2-(2-(pirrolo[3,4-c]pirazol-5(1H,4H,6H)-il)etil)-[1,2,4]triazolo[1,5-c]quinazolin-5-amina;
- 55 2-(2-(3-ciclopropil-6,7-dihidro-1H-pirazolo[4,3-b]piridin-4(5H)-il)etil)-7-metoxi-[1,2,4]triazolo[1,5-c]quinazolin-5-amina;
- 2-(2-(5,6-dihidropirido[3,4-d]pirimidin-7(8H)-il)etil)-7-metoxi-[1,2,4]triazolo[1,5-c]quinazolin-5-amina;
- 2-(2-(7,8-dihidropirido[4,3-d]pirimidin-6(5H)-il)etil)-7-metoxi-[1,2,4]triazolo[1,5-c]quinazolin-5-amina;
- 60 2-(2-(7,8-dihidropirido[4,3-b]pirazin-6(5H)-il)etil)-7-metoxi-[1,2,4]triazolo[1,5-c]quinazolin-5-amina;
- 2-(2-(6,7-dihidrotiazolo[5,4-c]piridin-5(4H)-il)etil)-7-metoxi-[1,2,4]triazolo[1,5-c]quinazolin-5-amina;
- 65 2-(2-(6,7-dihidrotiazolo[4,5-c]piridin-5(4H)-il)etil)-7-metoxi-[1,2,4]triazolo[1,5-c]quinazolin-5-amina;

- 7-metoxi-2-(2-(2-(trifluorometil)-5,6-dihidroimidazo[1,2-a]pirazin-7(8H)-il)etil)-[1,2,4]triazolo[1,5-c]quinazolin-5-amina;
- 5 2-(2-(6,7-dihidropirazolo[1,5-a]pirimidin-4(5H)-il)etil)-7-metoxi-[1,2,4]triazolo[1,5-c]quinazolin-5-amina;
- 7-metoxi-2-(2-(2-metil-7,8-dihidro-4H-pirazolo[1,5-a][1,4]diazepin-5(6H)-il)etil)-[1,2,4]triazolo[1,5-c]quinazolin-5-amina;
- 10 5-(2-(5-amino-7-metoxi-[1,2,4]triazolo[1,5-c]quinazolin-2-il)etil)-5,6,7,8-tetrahidro-4H-pirazolo[1,5-a][1,4]diazepin-2-carbonitrilo;
- 2-(2-(4,4-dimetil-3,4-dihidroisoquinolin-2(1H)-il)etil)-7-metoxi-[1,2,4]triazolo[1,5-c]quinazolin-5-amina;
- 15 7-metoxi-2-(2-(2-(4-metilpiperazin-1-il)-5H-pirrolo[3,4-b]piridin-6(7H)-il)etil)-[1,2,4]triazolo[1,5-c]quinazolin-5-amina;
- 7-metoxi-2-(2-(2-morfolino-5H-pirrolo[3,4-b]piridin-6(7H)-il)etil)-[1,2,4]triazolo[1,5-c]quinazolin-5-amina;
- 20 7-metoxi-2-(2-(2-(pirrolidin-1-il)-5H-pirrolo[3,4-b]piridin-6(7H)-il)etil)-[1,2,4]triazolo[1,5-c]quinazolin-5-amina;
- 2-(2-(2-(4-etilpiperazin-1-il)-5H-pirrolo[3,4-b]piridm-6(7H)-il)etil)-7-metoxi-[1,2,4]triazolo[1,5-c]quinazolin-5-amina;
- 2-(2-(2-(2,2-dimetilmorfolino)-5H-pirrolo[3,4-b]piridin-6(7H)-il)etil)-7-metoxi-[1,2,4]triazolo[1,5-c]quinazolin-5-amina;
- 25 2-(2-(2-((2S,6R)-2,6-dimetilmorfolino)-5H-pirrolo[3,4-b]piridin-6(7H)-il)etil)-7-metoxi-[1,2,4]triazolo[1,5-c]quinazolin-5-amina;
- 2-(2-(2-(4-(ciclopropilmetil)piperazin-1-il)-5H-pirrolo[3,4-b]piridin-6(7H)-il)etil)-7-metoxi-[1,2,4]triazolo[1,5-c]quinazolin-5-amina;
- 30 2-(2-(2-(4-(4-fluorofenil)piperazin-1-il)-5H-pirrolo[3,4-b]piridin-6(7H)-il)etil)-7-metoxi-[1,2,4]triazolo[1,5-c]quinazolin-5-amina;
- 7-metoxi-2-(2-(2-(4-morfolinopiperidin-1-il)-5H-pirrolo[3,4-b]piridin-6(7H)-il)etil)-[1,2,4]triazolo[1,5-c]quinazolin-5-amina;
- 35 2-(2-(4-(4-etilpiperazin-1-il)-5,6-dihidro-1,7-naftiridin-7(8H)-il)etil)-7-metoxi-[1,2,4]triazolo[1,5-c]quinazolin-5-amina;
- 2-(2-(4-(dietilamino)-5,6-dihidro-1,7-naftiridin-7(8H)-il)etil)-7-metoxi-[1,2,4]triazolo[1,5-c]quinazolin-5-amina;
- 40 2-(2-(4-(3,3-difluoropirrolidin-1-il)-5,6-dihidro-1,7-naftiridin-7(8H)-il)etil)-7-metoxi-[1,2,4]triazolo[1,5-c]quinazolin-5-amina;
- 45 2-(5-amino-7-metoxi-[1,2,4]triazolo[1,5-c]quinazolin-2-il)-1-(5H-pirrolo[3,4-b]piridin-6(7H)-il)etanona;
- 2-(5-amino-7-metoxi-[1,2,4]triazolo[1,5-c]quinazolin-2-il)-1-(4,5-dihidro-1H-benzo [d]azepin-3(2H)-il)etanona;
- 50 2-(2-(5H-pirrolo[3,4-b]piridin-6(7H)-il)etil)-7-(fluorometoxi)-[1,2,4]triazolo[1,5-c]quinazolin-5-amina;
- 7-cloro-2-(2-(5-fluoroisindolin-2-il)etil)-[1,2,4]triazolo[1,5-c]quinazolin-5-amina;
- 7-cloro-2-(2-(3,4-dihidroquinolin-1(2H)-il)etil)-[1,2,4]triazolo[1,5-c]quinazolin-5-amina;
- 55 2-[2-(5,7-dihidro-6H-pirrolo[3,4-b]piridin-6-il)etil]-7-fluoro[1,2,4]triazolo[1,5-c]quinazolin-5-amina;
- 2-(2-(3,4-dihidroquinolin-1(2H)-il)etil)-7-fluoro-[1,2,4]triazolo[1,5-c]quinazolin-5-amina;
- 7-fluoro-2-(2-(5-fluoroisindolin-2-il)etil)-[1,2,4]triazolo[1,5-c]quinazolin-5-amina;
- 60 2-(2-(3-etil-5,6-dihidro-[1,2,4]triazolo[4,3-a]pirazin-7(8H)-il)etil)-7-fluoro-[1,2,4]triazolo[1,5-c]quinazolin-5-amina;
- 2-(2-(3,4-dihidroisoquinolin-2(1H)-il)etil)-7-fluoro-[1,2,4]triazolo[1,5-c]quinazolin-5-amina;
- 65 7-fluoro-2-(2-(2-(trifluorometil)-5H-pirrolo[3,4-d]pirimidin-6(7H)-il)etil)-[1,2,4]triazolo[1,5-c]quinazolin-5-amina;

- 7-fluoro-2-(2-(4-fluoroisindolin-2-il)etil)-[1,2,4]triazolo[1,5-c]quinazolin-5-amina;
- 2-(2-(3,4-dihidroisoquinolin-2(1H)-il)etil)-7-metil-[1,2,4]triazolo[1,5-c]quinazolin-5-amina;
- 5 8-fluoro-2-(2-(5-fluoroisindolin-2-il)etil)-[1,2,4]triazolo[1,5-c]quinazolin-5-amina;
- 2-(2-(5H-pirrolo[3,4-b]piridin-6(7H)-il)etil)-8-fluoro-[1,2,4]triazolo[1,5-c]quinazolin-5-amina;
- 10 2-(2-(3,4-dihidroisoquinolin-2(1H)-il)etil)-8-fluoro-[1,2,4]triazolo[1,5-c]quinazolin-5-amina;
- 2-(2-(3,4-dihidroquinolin-1(2H)-il)etil)-8-fluoro-[1,2,4]triazolo[1,5-c]quinazolin-5-amina;
- 2-(2-(3-etil-5,6-dihidro-[1,2,4]triazolo[4,3-a]pirazin-7(8H)-il)etil)-8-fluoro-[1,2,4]triazolo[1,5-c]quinazolin-5-amina;
- 15 8-fluoro-2-(2-(4-fluoroisindolin-2-il)etil)-[1,2,4]triazolo[1,5-c]quinazolin-5-amina;
- 2-(2-(5H-pirrolo[3,4-b]piridin-6(7H)-il)etil)-7,8-dimetoxi-[1,2,4]triazolo[1,5-c]quinazolin-5-amina;
- 2-(2-(5H-pirrolo[3,4-b]piridin-6(7H)-il)etil)-9-fluoro-7-metoxi-[1,2,4]triazolo[1,5-c]quinazolin-5-amina;
- 20 2-(2-(5H-pirrolo[3,4-b]piridin-6(7H)-il)etil)-8,9-difluoro-[1,2,4]triazolo[1,5-c]quinazolin-5-amina;
- 2-(2-(5H-pirrolo[3,4-b]piridin-6(7H)-il)etil)-7,9-difluoro-[1,2,4]triazolo[1,5-c]quinazolin-5-amina;
- 25 2-(3,3-difluoro-2-(5H-pirrolo[3,4-b]piridin-6(7H)-il)propil)-7-metoxi-[1,2,4]triazolo[1,5-c]quinazolin-5-amina;
- (R)-2-(3,3-difluoro-2-(5H-pirrolo[3,4-b]piridin-6(7H)-il)propil)-7-metoxi-[1,2,4]triazolo[1,5-c]quinazolin-5-amina;
- (S)-2-(3,3-difluoro-2-(5H-pirrolo[3,4-b]piridin-6(7H)-il)propil)-7-metoxi-[1,2,4]triazolo[1,5-c]quinazolin-5-amina;
- 30 2-(3-fluoro-2-(5H-pirrolo[3,4-b]piridin-6(7H)-il)propil)-7-metoxi-[1,2,4]triazolo[1,5-c]quinazolin-5-amina;
- 2-(2-(5H-pirrolo[3,4-b]piridin-6(7H)-il)propil)-7-metoxi-[1,2,4]triazolo[1,5-c]quinazolin-5-amina;
- 35 (S)-2-(2-(5H-pirrolo[3,4-b]piridin-6(7H)-il)propil)-7-metoxi-[1,2,4]triazolo[1,5-c]quinazolin-5-amina;
- (R)-2-(2-(5H-pirrolo[3,4-b]piridin-6(7H)-il)propil)-7-metoxi-[1,2,4]triazolo[1,5-c]quinazolin-5-amina;
- 7-metoxi-2-(3,3,3-trifluoro-2-(5H-pirrolo[3,4-b]piridin-6(7H)-il)propil)-[1,2,4]triazolo[1,5-c]quinazolin-5-amina;
- 40 (S)-7-metoxi-2-(3,3,3-trifluoro-2-(5H-pirrolo[3,4-b]piridin-6(7H)-il)propil)-[1,2,4]triazolo[1,5-c]quinazolin-5-amina;
- (R)-7-metoxi-2-(3,3,3-trifluoro-2-(5H-pirrolo[3,4-b]piridin-6(7H)-il)propil)-[1,2,4]triazolo[1,5-c]quinazolin-5-amina;
- 45 2-(2-(5H-pirrolo[3,4-b]piridin-6(7H)-il)butil)-7-metoxi-[1,2,4]triazolo[1,5-c]quinazolin-5-amina;
- (R)-2-(2-(5H-pirrolo[3,4-b]piridin-6(7H)-il)butil)-7-metoxi-[1,2,4]triazolo[1,5-c]quinazolin-5-amina;
- (S)-2-(2-(5H-pirrolo[3,4-b]piridin-6(7H)-il)butil)-7-metoxi-[1,2,4]triazolo[1,5-c]quinazolin-5-amina;
- 50 2-(2-(5-fluoroisindolin-2-il)propil)-7-metoxi-[1,2,4]triazolo[1,5-c]quinazolin-5-amina;
- 2-(2-(5H-pirrolo[3,4-b]piridin-6(7H)-il)pentil)-7-metoxi-[1,2,4]triazolo[1,5-c]quinazolin-5-amina;
- 55 7-metoxi-2-(2-(2-metil-6,7-dihidrooxazolo[5,4-c]piridin-5(4H)-il)propil)-[1,2,4]triazolo[1,5-c]quinazolin-5-amina;
- 2-((5-fluoroisindolin-2-il)metil)-7-metoxi-[1,2,4]triazolo[1,5-c]quinazolin-5-amina;
- 2-((5H-pirrolo[3,4-b]piridin-6(7H)-il)metil)-7-metoxi-[1,2,4]triazolo[1,5-c]quinazolin-5-amina;
- 60 2-((3,4-dihidroquinolin-1(2H)-il)metil)-7-metoxi-[1,2,4]triazolo[1,5-c]quinazolin-5-amina;
- 2-((2H-benzo[b][1,4]oxazin-4(3H)-il)metil)-7-metoxi-[1,2,4]triazolo[1,5-c]quinazolin-5-amina;
- 65 2-((3,4-dihidroisoquinolin-2(1H)-il)metil)-7-metoxi-[1,2,4]triazolo[1,5-c]quinazolin-5-amina;

- 2-((5-amino-7-metoxi-[1,2,4]triazolo[1,5-c]quinazolin-2-il)metil)-1,2,3,4-tetrahidroisoquinolin-6-carbonitrilo;
- 2-((5,6-dihidro-1,7-naftiridin-7(8H)-il)metil)-7-metoxi-[1,2,4]triazolo[1,5-c]quinazolin-5-amina;
- 5 7-metoxi-2-((7-metoxi-4,5-dihidro-1H-benzo[d]azepin-3(2H)-il)metil)-[1,2,4]triazolo[1,5-c]quinazolin-5-amina;
- 2-((3,4-dihidro-2,7-naftiridin-2(1H)-il)metil)-7-metoxi-[1,2,4]triazolo[1,5-c]quinazolin-5-amina;
- 10 7-metoxi-2-((8-((4-(piridin-2-il)piperazin-1-il)metil)-3,4-dihidroisoquinolin-2(1H)-il)metil)-[1,2,4]triazolo[1,5-c]quinazolin-5-amina;
- 7-metoxi-2-((5-(trifluorometil)isoindolin-2-il)metil)-[1,2,4]triazolo[1,5-c]quinazolin-5-amina;
- 15 7-metoxi-2-((2,3,4,5-tetrahidro-1H-benzo[b]azepin-1-il)metil)-[1,2,4]triazolo[1,5-c]quinazolin-5-amina;
- 7-metoxi-2-((3-(trifluorometil)-7,8-dihidro-1,6-naftiridin-6(5H)-il)metil)-[1,2,4]triazolo[1,5-c]quinazolin-5-amina;
- 2-((6-fluoro-3,4-dihidroisoquinolin-2(1H)-il)metil)-7-metoxi-[1,2,4]triazolo[1,5-c]quinazolin-5-amina;
- 20 2-((4,5-dihidro-1H-benzo[d]azepin-3(2H)-il)metil)-7-metoxi-[1,2,4]triazolo[1,5-c]quinazolin-5-amina;
- 2-((4,5-dihidro-1H-benzo[c]azepin-2(3H)-il)metil)-7-metoxi-[1,2,4]triazolo[1,5-c]quinazolin-5-amina;
- 25 2-((3,4-dihidro-1,5-naftiridin-1(2H)-il)metil)-7-metoxi-[1,2,4]triazolo[1,5-c]quinazolin-5-amina;
- 2-((3,4-dihidro-1,6-naftiridin-1(2H)-il)metil)-7-metoxi-[1,2,4]triazolo[1,5-c]quinazolin-5-amina;
- 2-((3,4-dihidro-1,7-naftiridin-1(2H)-il)metil)-7-metoxi-[1,2,4]triazolo[1,5-c]quinazolin-5-amina;
- 30 2-((7-cloro-4-metil-2,3,4,5-tetrahidro-1H-benzo[e][1,4]diazepin-1-il)metil)-7-metoxi-[1,2,4]triazolo[1,5-c]quinazolin-5-amina;
- 2-((2-cloro-5H-pirrolo[3,4-b]piridm-6(7H)-il)metil)-7-metoxi-[1,2,4]triazolo[1,5-c]quinazolin-5-amina;
- 35 7-metoxi-2-((3-(metiltio)-5,6-dihidro-[1,2,4]triazolo[4,3-a]pirazin-7(8H)-il)metil)-[1,2,4]triazolo[1,5-c]quinazolin-5-amina;
- 7-((5-amino-7-metoxi-[1,2,4]triazolo[1,5-c]quinazolin-2-il)metil)-5,6,7,8-tetrahidro-[1,2,4]triazolo[4,3-a]pirazin-3-carboxilato de etilo;
- 40 2-((3-bromo-5,6-dihidro-[1,2,4]triazolo[4,3-a]pirazin-7(8H)-il)metil)-7-metoxi-[1,2,4]triazolo[1,5-c]quinazolin-5-amina;
- 2-((5,6-dihidro-[1,2,4]triazolo[4,3-a]pirazin-7(8H)-il)metil)-7-metoxi-[1,2,4]triazolo[1,5-c]quinazolin-5-amina;
- 45 2-((3-etil-5,6-dihidro-[1,2,4]triazolo[4,3-a]pirazin-7(8H)-il)metil)-7-metoxi-[1,2,4]triazolo[1,5-c]quinazolin-5-amina;
- 7-((5-amino-7-metoxi-[1,2,4]triazolo[1,5-c]quinazolin-2-il)metil)-N-terc-butil-5,6,7,8-tetrahidro-[1,2,4]triazolo[4,3-a]pirazin-3-carboxamida;
- 50 7-metoxi-2-((3-metoxi-5,6-dihidro-[1,2,4]triazolo[4,3-a]pirazin-7(8H)-il)metil)-[1,2,4]triazolo[1,5-c]quinazolin-5-amina;
- 2-((5,5-dimetil-3-(trifluorometil)-5,6-dihidro-[1,2,4]triazolo[4,3-a]pirazin-7(8H)-il)metil)-7-metoxi-[1,2,4]triazolo[1,5-c]quinazolin-5-amina;
- 55 2-((8,8-dimetil-3-(trifluorometil)-5,6-dihidro-[1,2,4]triazolo[4,3-a]pirazin-7(8H)-il)metil)-7-metoxi-[1,2,4]triazolo[1,5-c]quinazolin-5-amina;
- 2-((4-bromo-5,6-dihidro-1,7-naftiridin-7(8H)-il)metil)-7-metoxi-[1,2,4]triazolo[1,5-c]quinazolin-5-amina;
- 2-((2-isopropil-4H-pirrolo[3,4-d]iazol-5(6H)-il)metil)-7-metoxi-[1,2,4]triazolo[1,5-c]quinazolin-5-amina;
- 2-((7,8-dihidropirido[4,3-b]pirazin-6(5H)-il)metil)-7-metoxi-[1,2,4]triazolo[1,5-c]quinazolin-5-amina;
- 65 2-((5,6-dihidropirido[3,4-d]pirimidin-7(8H)-il)metil)-7-metoxi-[1,2,4]triazolo[1,5-c]quinazolin-5-amina;

- 7-metoxi-2-((2-(trifluorometil)-5H-pirrolo[3,4-d]pirimidin-6(7H)-il)metil)-[1,2,4]triazolo[1,5-c]quinazolin-5-amina;
- 7-metoxi-2-((3-(trifluorometil)-5,6-dihidro-[1,2,4]triazolo[4,3-a]pirazin-7(8H)-il)metil)-[1,2,4]triazolo[1,5-c]quinazolin-5-amina;
- 5 2-((2,3-dihidro-1H-pirrolo[2,3-b]piridin-1-il)metil)-7-metoxi-[1,2,4]triazolo[1,5-c]quinazolin-5-amina;
- 2-((5-bromo-2,3-dihidro-1H-pirrolo[2,3-b]piridin-1-il)metil)-7-metoxi-[1,2,4]triazolo[1,5-c]quinazolin-5-amina;
- 10 7-metoxi-2-((7-metil-3,4-dihidro-1,8-naftiridin-1(2H)-il)metil)-[1,2,4]triazolo[1,5-c]quinazolin-5-amina;
- 2-((7,8-dihidro-5H-pirido[2,3-b]azepin-9(6H)-il)metil)-7-metoxi-[1,2,4]triazolo[1,5-c]quinazolin-5-amina;
- 15 2-((2,3-dihidro-1H-pirrolo[2,3-b]piridin-1-il)metil)-7-metoxi-[1,2,4]triazolo[1,5-c]quinazolin-5-amina;
- 2-((2-cloro-7,8-dihidro-5H-pirido[2,3-b]azepin-9(6H)-il)metil)-7-metoxi-[1,2,4]triazolo[1,5-c]quinazolin-5-amina;
- 2-((3,4-dihidro-1,8-naftiridin-1(2H)-il)metil)-7-metoxi-[1,2,4]triazolo[1,5-c]quinazolin-5-amina;
- 20 7-metoxi-2-((2-(piridin-2-il)-7,8-dihidro-5H-pirido[2,3-b]azepin-9(6H)-il)metil)-[1,2,4]triazolo[1,5-c]quinazolin-5-amina;
- 2-((4,4-dimetil-3,4-dihidroisoquinolin-2(1H)-il)metil)-7-metoxi-[1,2,4]triazolo[1,5-c]quinazolin-5-amina;
- 25 2-((5H-pirrolo[3,4-b]piridin-6(7H)-il)metil)-9-fluoro-7-metoxi-[1,2,4]triazolo[1,5-c]quinazolin-5-amina;
- 7-metoxi-2-((7-(pirimidin-5-il)-3,4-dihidroisoquinolin-2(1H)-il)metil)-[1,2,4]triazolo[1,5-c]quinazolin-5-amina;
- 30 N-(2-((5-amino-7-metoxi-[1,2,4]triazolo[1,5-c]quinazolin-2-il)metil)-1,2,3,4-tetrahidroisoquinolin-7-il)picolinamida;
- N-(2-((5-amino-7-metoxi-[1,2,4]triazolo[1,5-c]quinazolin-2-il)metil)-1,2,3,4-tetrahidroisoquinolin-7-il)acetamida;
- 2-((7-(3,4-difluorofenil)-3,4-dihidroisoquinolin-2(1H)-il)metil)-7-metoxi-[1,2,4]triazolo[1,5-c]quinazolin-5-amina;
- 35 7-metoxi-2-(2-(7-(pirimidin-5-il)-3,4-dihidroisoquinolin-2(1H)-il)etil)-[1,2,4]triazolo[1,5-c]quinazolin-5-amina;
- 2-(2-((5-amino-7-metoxi-[1,2,4]triazolo[1,5-c]quinazolin-2-il)metil)-1,2,3,4-tetrahidroisoquinolin-7-il)-N-(piridin-3-il)acetamida;
- 40 7-metoxi-2-((5-(pirimidin-5-il)isoindolin-2-il)metil)-[1,2,4]triazolo[1,5-c]quinazolin-5-amina;
- 7-metoxi-2-((8-(pirimidin-5-il)-3,4-dihidroisoquinolin-2(1H)-il)metil)-[1,2,4]triazolo[1,5-c]quinazolin-5-amina;
- 45 7-metoxi-2-((7-(2-(trifluorometil)pirimidin-5-il)-3,4-dihidroisoquinolin-2(1H)-il)metil)-[1,2,4]triazolo[1,5-c]quinazolin-5-amina;
- 7-metoxi-2-((7-(1-metil-1H-pirazol-4-il)-3,4-dihidroisoquinolin-2(1H)-il)metil)-[1,2,4]triazolo[1,5-c]quinazolin-5-amina;
- 50 7-metoxi-2-((7-(1-metil-5-(trifluorometil)-1H-pirazol-4-il)-3,4-dihidroisoquinolin-2(1H)-il)metil)-[1,2,4]triazolo[1,5-c]quinazolin-5-amina;
- 7-metoxi-2-((7-(1-metil-3-(trifluorometil)-1H-pirazol-4-il)-3,4-dihidroisoquinolin-2(1H)-il)metil)-[1,2,4]triazolo[1,5-c]quinazolin-5-amina;
- 55 7-metoxi-2-((7-(2-(trifluorometil)fenil)-3,4-dihidroisoquinolin-2(1H)-il)metil)-[1,2,4]triazolo[1,5-c]quinazolin-5-amina;
- 2-((7-(2-amino-4-(trifluorometil)pirimidin-5-il)-3,4-dihidroisoquinolin-2(1H)-il)metil)-7-metoxi-[1,2,4]triazolo[1,5-c]quinazolin-5-amina;
- 60 7-metoxi-2-(2-(7-(2-(trifluorometil)pirimidin-5-il)-3,4-dihidroisoquinolin-2(1H)-il)etil)-[1,2,4]triazolo[1,5-c]quinazolin-5-amina;
- 7-bromo-2-((5,6-dihidro-1,7-naftiridin-7(8H)-il)metil)-[1,2,4]triazolo[1,5-c]quinazolin-5-amina;
- 65 2-((5H-pirrolo[3,4-b]piridin-6(7H)-il)metil)-7-bromo-[1,2,4]triazolo[1,5-c]quinazolin-5-amina;

- 5-amino-2-((5,6-dihidro-1,7-naftiridin-7(8H)-il)metil)-[1,2,4]triazolo[1,5-c]quinazolin-7-carbonitrilo;
 2-((5H-pirrolo[3,4-b]piridin-6(7H)-il)metil)-5-amino-[1,2,4]triazolo[1,5-c]quinazolin-7-carbonitrilo;
 5 2-((5H-pirrolo[3,4-b]piridin-6(7H)-il)metil)-7-(metoximetil)-[1,2,4]triazolo[1,5-c]quinazolin-5-amina;
 2-((5,6-dihidro-1,7-naftiridin-7(8H)-il)metil)-7-(metoximetil)-[1,2,4]triazolo[1,5-c]quinazolin-5-amina;
 10 2-((5H-pirrolo[3,4-b]piridin-6(7H)-il)metil)-7-metil-[1,2,4]triazolo[1,5-c]quinazolin-5-amina;
 2-((5,6-dihidro-1,7-naftiridin-7(8H)-il)metil)-7-metil-[1,2,4]triazolo[1,5-c]quinazolin-5-amina;
 2-((5,6-dihidro-1,7-naftiridin-7(8H)-il)metil)-7-(2-fluoroetoksi)-[1,2,4]triazolo[1,5-c]quinazolin-5-amina;
 15 2-((5H-pirrolo[3,4-b]piridin-6(7H)-il)metil)-7-etoksi-[1,2,4]triazolo[1,5-c]quinazolin-5-amina;
 2-((5,6-dihidro-1,7-naftiridin-7(8H)-il)metil)-7-etoksi-[1,2,4]triazolo[1,5-c]quinazolin-5-amina;
 20 2-((5,6-dihidro-1,7-naftiridin-7(8H)-il)metil)-7-(fluorometoksi)-[1,2,4]triazolo[1,5-c]quinazolin-5-amina;
 (R)-7-metoksi-2-(2-(2-metil-6,7-dihidrooxazolo[5,4-c]piridin-5(4H)-il)propil)-[1,2,4]triazolo[1,5-c]quinazolin-5-amina;
 (S)-7-metoksi-2-(2-(2-metil-6,7-dihidrooxazolo[5,4-c]piridin-5(4H)-il)propil)-[1,2,4]triazolo[1,5-c]quinazolin-5-amina;
 25 7-metoksi-2-(2-(2-metil-6,7-dihidrooxazolo[4,5-c]piridin-5(4H)-il)propil)-[1,2,4]triazolo[1,5-c]quinazolin-5-amina;
 (R)-7-metoksi-2-(2-(2-metil-6,7-dihidrooxazolo[4,5-c]piridin-5(4H)-il)propil)-[1,2,4]triazolo[1,5-c]quinazolin-5-amina;
 (S)-7-metoksi-2-(2-(2-metil-6,7-dihidrooxazolo[4,5-c]piridin-5(4H)-il)propil)-[1,2,4]triazolo[1,5-c]quinazolin-5-amina;
 30 (R)-7-metoksi-2-(2-(2-metil-6,7-dihidrotiazolo[5,4-c]piridin-5(4H)-il)propil)-[1,2,4]triazolo[1,5-c]quinazolin-5-amina;
 (S)-7-metoksi-2-(2-(2-metil-6,7-dihidrotiazolo[5,4-c]piridin-5(4H)-il)propil)-[1,2,4]triazolo[1,5-c]quinazolin-5-amina;
 35 (R)-7-metoksi-2-(2-(2-metil-6,7-dihidrotiazolo[4,5-c]piridin-5(4H)-il)propil)-[1,2,4]triazolo[1,5-c]quinazolin-5-amina;
 (S)-7-metoksi-2-(2-(2-metil-6,7-dihidrotiazolo[4,5-c]piridin-5(4H)-il)propil)-[1,2,4]triazolo[1,5-c]quinazolin-5-amina;
 40 (R)-7-metoksi-2-(2-(2-metil-4H-pirrolo[3,4-d]tiazol-5(6H)-il)propil)-[1,2,4]triazolo[1,5-c]quinazolin-5-amina;
 (R)-7-metoksi-2-(2-(2-metil-6,7-dihidropirazolo[1,5-a]pirazin-5(4H)-il)propil)-[1,2,4]triazolo[1,5-c]quinazolin-5-amina;
 (S)-7-metoksi-2-(2-(2-metil-6,7-dihidropirazolo[1,5-a]pirazin-5(4H)-il)propil)-[1,2,4]triazolo[1,5-c]quinazolin-5-amina;
 45 (R)-2-(2-(2-(difluorometil)-6,7-dihidropirazolo[1,5-a]pirazin-5(4H)-il)propil)-7-metoksi-[1,2,4]triazolo[1,5-c]quinazolin-5-amina;
 (S)-2-(2-(2-(difluorometil)-6,7-dihidropirazolo[1,5-a]pirazin-5(4H)-il)propil)-7-metoksi-[1,2,4]triazolo[1,5-c]quinazolin-5-amina;
 50 (R)-2-(2-(2-(difluorometil)-6,7-dihidrotiazolo[5,4-c]piridin-5(4H)-il)propil)-7-metoksi-[1,2,4]triazolo[1,5-c]quinazolin-5-amina;
 (S)-7-metoksi-2-(2-(2-(trifluorometil)-6,7-dihidrotiazolo[4,5-c]piridin-5(4H)-il)propil)-[1,2,4]triazolo[1,5-c]quinazolin-5-amina;
 55 2-(3-(5H-pirrolo[3,4-b]piridin-6(7H)-il)propil)-7-metoksi-[1,2,4]triazolo[1,5-c]quinazolin-5-amina;
 2-(3-(4-fluoroisindolin-2-il)propil)-7-metoksi-[1,2,4]triazolo[1,5-c]quinazolin-5-amina;
 60 2-(3-(5-fluoroisindolin-2-il)propil)-7-metoksi-[1,2,4]triazolo[1,5-c]quinazolin-5-amina;
 7-metoksi-2-(3-(5-(trifluorometil)isindolin-2-il)propil)-[1,2,4]triazolo[1,5-c]quinazolin-5-amina;
 65 7-metoksi-2-(2-(2,7,7-trimetil-6,7-dihidrooxazolo[5,4-c]piridin-5(4H)-il)etil)-[1,2,4]triazolo[1,5-c]quinazolin-5-amina;

2-(2-(2,4-dimetil-6,7-dihidrooxazolo[5,4-c]piridin-5(4H)-il)etil)-7-metoxi-[1,2,4]triazolo[1,5-c]quinazolin-5-amina;

2-(2-(2,6-dimetil-6,7-dihidrooxazolo[5,4-c]piridin-5(4H)-il)etil)-7-metoxi-[1,2,4]triazolo[1,5-c]quinazolin-5-amina;

5 7-metoxi-2-(2-(2,7,7-trimetil-6,7-dihidrotiazolo[5,4-c]piridin-5(4H)-il)etil)-[1,2,4]triazolo[1,5-c]quinazolin-5-amina;

2-(2-(2-ciclopropil-4H-pirrolo[3,4-d]tiazol-5(6H)-il)etil)-7-metoxi-[1,2,4]triazolo[1,5-c]quinazolin-5-amina;

10 2-(2-(2-isopropil-4H-pirrolo[3,4-d]tiazol-5(6H)-il)etil)-7-metoxi-[1,2,4]triazolo[1,5-c]quinazolin-5-amina;

2-(2-(2-etil-4H-pirrolo[3,4-d]tiazol-5(6H)-il)etil)-7-metoxi-[1,2,4]triazolo[1,5-c]quinazolin-5-amina;

7-metoxi-2-(2-(2-metil-4H-pirrolo[3,4-d]oxazol-5(6H)-il)etil)-[1,2,4]triazolo[1,5-c]quinazolin-5-amina;

15 2-(2-(2-ciclopropil-4H-pirrolo[3,4-d]oxazol-5(6H)-il)etil)-7-metoxi-[1,2,4]triazolo[1,5-c]quinazolin-5-amina;

7-metoxi-2-(2-(1-metilpirrolo[3,4-c]pirazol-5(1H,4H,6H)-il)etil)-[1,2,4]triazolo[1,5-c]quinazolin-5-amina;

20 (R)-7-metoxi-2-(2-(2-metil-4H-pirrolo[3,4-d]oxazol-5(6H)-il)propil)-[1,2,4]triazolo[1,5-c]quinazolin-5-amina; o

(R)-7-metoxi-2-(2-(2-metil-4H-pirrolo[3,4-d]oxazol-5(6H)-il)butil)-[1,2,4]triazolo[1,5-c]quinazolin-5-amina, o una sal de cualquiera de los mismos.

25 En algunas realizaciones un compuesto de la invención es:

2-(2-(2-ciclopropil-4H-pirrolo[3,4-d]tiazol-5(6H)-il)etil)-7-metoxi-[1,2,4]triazolo[1,5-c]quinazolin-5-amina;

30 2-(2-(2-isopropil-4H-pirrolo[3,4-d]tiazol-5(6H)-il)etil)-7-metoxi-[1,2,4]triazolo[1,5-c]quinazolin-5-amina;

2-(2-(2-etil-4H-pirrolo[3,4-d]tiazol-5(6H)-il)etil)-7-metoxi-[1,2,4]triazolo[1,5-c]quinazolin-5-amina;

7-metoxi-2-(2-(2-metil-4H-pirrolo[3,4-d]oxazol-5(6H)-il)etil)-[1,2,4]triazolo[1,5-c]quinazolin-5-amina;

35 2-(2-(2-ciclopropil-4H-pirrolo[3,4-d]oxazol-5(6H)-il)etil)-7-metoxi-[1,2,4]triazolo[1,5-c]quinazolin-5-amina;

7-metoxi-2-(2-(1-metilpirrolo[3,4-c]pirazol-5(1H,4H,6H)-il)etil)-[1,2,4]triazolo[1,5-c]quinazolin-5-amina;

40 (R)-7-metoxi-2-(2-(2-metil-4H-pirrolo[3,4-d]oxazol-5(6H)-il)propil)-[1,2,4]triazolo[1,5-c]quinazolin-5-amina;

(R)-7-metoxi-2-(2-(2-metil-4H-pirrolo[3,4-d]oxazol-5(6H)-il)butil)-[1,2,4]triazolo[1,5-c]quinazolin-5-amina, o una sal de cualquiera de los mismos.

45 En algunas realizaciones, preferiblemente un compuesto de la invención es el compuesto 2-(2-(2-ciclopropil-4H-pirrolo[3,4-d]tiazol-5(6H)-il)etil)-7-metoxi-[1,2,4]triazolo[1,5-c]quinazolin-5-amina, o una sal del mismo. En algunas realizaciones, preferiblemente un compuesto de la invención es el compuesto 2-(2-(2-isopropil-4H-pirrolo[3,4-d]tiazol-5(6H)-il)etil)-7-metoxi-[1,2,4]triazolo[1,5-c]quinazolin-5-amina, o una sal del mismo. En algunas realizaciones, preferiblemente un compuesto de la invención es el compuesto 2-(2-(2-etil-4H-pirrolo[3,4-d]tiazol-5(6H)-il)etil)-7-metoxi-[1,2,4]triazolo[1,5-c]quinazolin-5-amina, o una sal del mismo. En algunas realizaciones, preferiblemente un compuesto de la invención es el compuesto 7-metoxi-2-(2-(2-metil-4H-pirrolo[3,4-d]oxazol-5(6H)-il)etil)-[1,2,4]triazolo[1,5-c]quinazolin-5-amina, o una sal del mismo. En algunas realizaciones, preferiblemente un compuesto de la invención es el compuesto 2-(2-(2-ciclopropil-4H-pirrolo[3,4-d]oxazol-5(6H)-il)etil)-7-metoxi-[1,2,4]triazolo[1,5-c]quinazolin-5-amina, o una sal del mismo. En algunas realizaciones, preferiblemente un compuesto de la invención es el compuesto 7-metoxi-2-(2-(1-metilpirrolo[3,4-c]pirazol-5(1H,4H,6H)-il)etil)-[1,2,4]triazolo[1,5-c]quinazolin-5-amina, o una sal del mismo. En algunas realizaciones, preferiblemente un compuesto de la invención es el compuesto (R)-7-metoxi-2-(2-(2-metil-4H-pirrolo[3,4-d]oxazol-5(6H)-il)propil)-[1,2,4]triazolo[1,5-c]quinazolin-5-amina, o una sal del mismo. En algunas realizaciones, preferiblemente un compuesto de la invención es el compuesto (R)-7-metoxi-2-(2-(2-metil-4H-pirrolo[3,4-d]oxazol-5(6H)-il)butil)-[1,2,4]triazolo[1,5-c]quinazolin-5-amina, o una sal del mismo.

60 Como se describe en el presente documento, a menos que se indique otra cosa, el uso de un compuesto en el tratamiento significa que una cantidad del compuesto, presentada generalmente como un componente de una formulación que comprende otros excipientes, se administra en alícuotas de una cantidad y en intervalos de tiempo, que proporciona y mantiene al menos un nivel terapéutico en suero de al menos una forma farmacéuticamente activa del compuesto durante el intervalo de tiempo entre la administración de la dosis.

65

La estereoquímica absoluta se ilustra mediante el uso de enlaces de cuña continuos y discontinuos. Como se muestra en Illus-I e Illus-II. Por consiguiente, el grupo metilo de Illus-I está saliendo de la página del papel y el grupo etilo en Illus-II está descendiendo en la página, donde el anillo de ciclohexeno reside dentro del plano del papel. Se supone que el hidrógeno en el mismo carbono que el grupo metilo de Illus-I desciende en la página y el hidrógeno en el mismo carbono que el grupo etilo de Illus-II emerge de la página. La convención es la misma en la que se añade un rectángulo discontinuo y continuo unido al mismo carbono que en Illus-III, el grupo metilo está saliendo del plano del papel y el grupo etilo está descendiendo en el plano del papel con el anillo ciclohexeno en el plano del papel.



Como es convencional, se usan enlaces en "barra" o enlaces "ondulados" habituales cuando existe una mezcla de posibles isómeros, incluida una mezcla racémica de posibles isómeros

Tal como se usa en el presente documento, a menos que se especifique lo contrario, los siguientes términos tienen los siguientes significados:

La frase "al menos uno" utilizada en referencia al número de componentes que comprende una composición, por ejemplo, "al menos uno excipiente farmacéutico" significa que un miembro del grupo especificado está presente en la composición y más de uno puede estar adicionalmente presente. Los componentes de una composición son normalmente alícuotas de material puro aislado añadidas a la composición, en los que el nivel de pureza del material aislado añadido a la composición es el nivel de pureza normalmente aceptado de una sustancia adecuada para uso farmacéutico.

La frase "al menos uno" usada en referencia a los sustituyentes en un compuesto o resto unido a la estructura central de un compuesto significa que está presente un sustituyente del grupo de sustituyentes especificados, y más de un sustituyente puede estar unido a puntos de unión del núcleo químicamente accesibles.

Si se usa en referencia a un sustituyente en un compuesto o un componente de una composición farmacéutica, la frase "uno o más" significa lo mismo que "al menos uno";

"de forma concurrente" y "de forma contemporánea" incluyen ambas en su significado (1) simultáneamente en el tiempo (por ejemplo, al mismo tiempo); y (2) en diferentes momentos, pero dentro de un programa de tratamiento común;

"consecutivamente" significa uno después del otro;

"secuencialmente" se refiere a una administración en serie de agentes terapéuticos que espera un período de eficacia entre la administración de cada agente adicional; es decir, después de la administración de un componente, el siguiente componente se administra después de un período de tiempo efectivo después del primer componente; el período de tiempo efectivo es la cantidad de tiempo dada para la realización de un beneficio de la administración del primer componente;

"cantidad eficaz" o "cantidad terapéuticamente eficaz" pretende describir la provisión de una cantidad de al menos un compuesto de la invención o de una composición farmacéutica que comprende al menos un compuesto de la invención que es eficaz para tratar o inhibir una enfermedad, trastorno o afección descritos en el presente documento, y de este modo, producen el efecto terapéutico, de mejora, inhibidor o preventivo deseado. Por ejemplo, en el tratamiento de trastornos del movimiento con uno o más de los compuestos descritos en el presente documento, "cantidad eficaz" (o "cantidad terapéuticamente eficaz") significa, por ejemplo, proporcionar la cantidad de al menos un compuesto o sal farmacéuticamente aceptable del mismo de Fórmula GI que da como resultado una respuesta terapéutica en un paciente aquejado de un trastorno del sistema nervioso central, incluyendo una respuesta adecuada para controlar, aliviar, mejorar o tratar el trastorno, o aliviar, mejorar, reducir o erradicar uno o más síntomas atribuidos al trastorno y/o estabilización a largo plazo del trastorno, por ejemplo, como puede determinarse mediante el análisis de marcadores farmacodinámicos o la evaluación clínica de pacientes que padecen el trastorno;

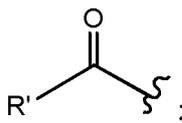
"paciente" y "sujeto" significa un animal, tal como un mamífero (por ejemplo, un ser humano) y es, preferentemente, un ser humano;

"profármaco" significa compuestos que se transforman rápidamente, por ejemplo, mediante hidrólisis en sangre, in vivo al compuesto precursor, por ejemplo, la conversión de un profármaco de Fórmula GI en un compuesto de Fórmula GI, o a una sal farmacéuticamente aceptable del mismo; una discusión a fondo se proporciona en T. Higuchi y V. Stella, *Pro-drugs as Novel Delivery Systems*, Vol. 14 de la A.C.S. Symposium Series y en Edward B. Roche, ed., *Bioreversible Carriers in Drug Design*, American Pharmaceutical Association y Pergamon Press, 1987;

"solvato" quiere decir una asociación física de un compuesto de la presente invención con una o más moléculas de disolvente; esta asociación física comporta unos grados variables de enlace iónico y covalente, incluyendo enlace de hidrógeno; en ciertos casos el solvato podrá aislarse, por ejemplo cuando se incorporan una o más moléculas de disolvente en la red cristalina del sólido cristalino; "solvato" engloba solvatos tanto en fase de solución como aislables; los ejemplos no limitantes de solvatos adecuados incluyen etanolatos, metanolatos y similares; un "hidrato" es un solvato en el que la molécula de disolvente es H₂O.

El término "sustituido" significa que uno o más de los sustituyentes enumerados (o, donde no se enumera específicamente una lista de sustituyentes, los sustituyentes por defecto especificados en esta sección de "Definiciones" para el tipo particular de sustrato que contiene sustituyentes variables) puede ocupar una o más de las posiciones de enlace en el sustrato normalmente ocupadas por "-H", con la condición de que tales sustituyentes no excedan las reglas de valencia normales para el átomo en la configuración de enlace presente en el sustrato, y que la sustitución final proporcione un compuesto estable, por ejemplo, los sustituyentes mutuamente reactivos no están presentes de forma geminal o vecinal entre sí, y en el que tal compuesto es lo suficientemente robusto para sobrevivir al aislamiento hasta un grado útil de pureza a partir de una mezcla de reacción; cuando el texto indica la sustitución opcional de un resto (por ejemplo, "opcionalmente sustituido") el término significa "si está presente, uno o más de los enumerados (o sustituyentes por defecto para el sustrato especificado) pueden estar presentes en el sustrato en una posición de enlace ocupada normalmente por un átomo de hidrógeno" de acuerdo con la definición de "sustituido" presentada en el presente documento.

Como se usa en el presente documento, a menos que se especifique lo contrario, los siguientes términos usados para describir restos, tanto si comprende la definición entera de una porción variable de una representación estructural de un compuesto de la invención como un sustituyente unido a una porción variable de una representación estructural de un grupo de compuestos de la invención tienen los siguientes significados, y a menos que se indique otra cosa, las definiciones de cada término (es decir, resto o sustituyente) se aplican cuando ese término se usa individualmente o como un componente de otro término (por ejemplo, la definición de arilo es la misma para arilo y para la porción arilo de restos arilalquilo, alquilarilo, arilalquinilo, y similares); los restos se describen de un modo equivalente en el presente documento mediante estructura, representación tipográfica o terminología química sin pretender ninguna diferenciación en significado, por ejemplo, el término químico "acilo", definido más adelante, se describe de un modo equivalente en el presente documento mediante el término en sí mismo, o mediante representaciones tipográficas "R'-(C=O)-" o "R'-C(O)-", o mediante la representación estructural:



"acilo" significa un R'-C(O)-, donde R' es un resto alquilo lineal, ramificado o cíclico; alquenilo lineal, ramificado o cíclico; o alquinilo lineal ramificado o cíclico, cada uno de dichos restos puede estar sustituido; en el que el sustituyente de acilo está enlazado a través del carbono de carbonilo al sustrato del que este es un sustituyente o -NH-SO₂-R', donde -R' es como se ha definido anteriormente; los ejemplos de grupos acilo adecuados incluyen formilo, acetilo, propanoilo, 2-metilpropanoilo, butanoilo y ciclohexanoilo;

"alquenilo" significa un resto de hidrocarburo alifático que no es aromático pero incluye en su estructura al menos un constituyente de la estructura -(R'C=CR'₂) o -(R'C=CR')-, donde R' es un sustituyente definido, por ejemplo -H o -alquilo; el resto alquenilo puede incorporarse en una cadena de hidrocarburo lineal, o incorporarse en una cadena de hidrocarburo cíclica (denominado "cicloalquenilo") y puede comprender adicionalmente, sustituyentes lineales, ramificados o cíclicos dependiendo de los átomos de carbono de la cadena, preferiblemente la cadena comprende de aproximadamente 2 a aproximadamente 15 átomos de carbono; más preferiblemente de aproximadamente 2 a aproximadamente 12 átomos de carbono; y las cadenas más preferiblemente comprenden de aproximadamente 2 a aproximadamente 6 átomos de carbono;

la expresión "alquenilo sustituido", a menos que se especifique lo contrario mediante una enumeración de sustituyentes específicos que definan el término, significa que el grupo alquenilo está sustituido con uno o más sustituyentes que son independientemente cada vez que aparecen: alquilo C₁₋₁₀, cicloalquilo C₃₋₁₀ y alcoxi C₁₋₁₀;

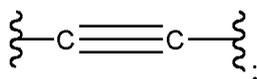
"-alcoxi" significa un esto de la estructura: alquil-O- (es decir, el enlace al resto de sustrato es a través del oxígeno del éter), en el que la porción alquilo del esto es como se define más adelante para alquilo; los ejemplos de grupos alcoxi adecuados incluyen metoxi, etoxi, n-propoxi, isopropoxi, n-butoxi y heptoxi;

"alcoxialquilo" significa un resto de la estructura: alcoxi-alquil- (es decir, el enlace al resto de sustrato es a través de un resto alquilo, que está terminado mediante, o sustituido con, un sustituyente alcoxi que no está en sí mismo enlazado al sustrato, los ejemplos de grupos alcoxialquilo incluyen H₃C-(CH₂)_y-O-CH₂-(CH₂)_x- en el que "y" y "x" son independientemente un número entero de 0 a 6;

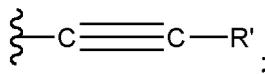
"alcoxicarbonilo" significa un resto de la estructura alquil-O-C(O)-, representada de un modo equivalente como [alquil-O-(C=O)-] y también como R-O(C=O)-, donde "R" es un resto alquilo definido, (es decir, el enlace al resto precursor es a través del carbono del carbonilo) en el que la porción alcoxi del resto es como se ha definido anteriormente; los ejemplos de grupos alcoxicarbonilo adecuados incluyen metoxicarbonilo y etoxicarbonilo;

"-alquilo" (incluyendo las porciones alquilo de otros restos, tales como trifluorometil-alquil- y (-alcoxi) significa una cadena de hidrocarburo alifático que comprende de aproximadamente 1 a aproximadamente 20 átomos de carbono (es decir, "alquilo C₁₋₂₀"), preferiblemente de 1 a aproximadamente 10 átomos de carbono (aquí "alquilo C₁₋₁₀"), a menos que el término se modifique mediante una indicación de que está contemplada una cadena más corta, por ejemplo, un resto alquilo de hasta 8 átomos de carbono (designado en el presente documento "alquilo C₁₋₈"); el término "alquilo", a menos que limite específicamente por otro término, por ejemplo, "lineal", "ramificado" o "cíclico", incluye restos alquilo que son lineales (una cadena de hidrocarburo sin ninguna "ramificación" de hidrocarburo alifático unida a ella); ramificados (una cadena de hidrocarburo principal que comprende hasta el

número máximo especificado de átomos de carbono con una cadena de alquilo inferior unida a uno o más átomos de carbono que comprende, pero que no termina, la cadena de hidrocarburo principal); y cíclicos (la cadena de hidrocarburo principal forma un resto alifático cíclico de 3 átomos de carbono, el número mínimo necesario para proporcionar un resto cíclico, hasta el número máximo de átomos de carbono especificados), en consecuencia, cuando está sin modificar, la expresión "alquilo C_{1-X}" se refiere a alquilo lineal, ramificado o cíclico, y la designación "C_{1-X}" significa: para un resto cíclico un anillo que comprende como mínimo 3 átomos de carbono hasta "X" átomos de carbono; para un resto ramificado, una cadena principal de al menos 3 átomos de carbono hasta "X" átomos de carbono con al menos un resto alquilo lineal o ramificado enlazado a un átomo de carbono que no termina la cadena; y para un alquilo lineal, un resto que comprende un átomo de carbono (es decir, -metilo), hasta "X" átomos de carbono; cuando el término "alquilo" está modificado mediante "sustituido" u "opcionalmente sustituido" esto significa un grupo alquilo que tiene sustituyentes de acuerdo con las definiciones pertinentes que aparecen más adelante; donde el uso de las expresiones "sustituido" u "opcionalmente sustituido" modifican el "alquilo" y los restos de sustituyentes no se enumeran específicamente, los sustituyentes enlazados al sustrato de alquilo son independientemente cada vez que aparecen (de acuerdo con las definiciones que aparecen en el presente documento): alquilo C₁₋₂₀; halógeno; -alcoxi; -OH; -CN; alquiltio-; amino, -NH(alquilo), -NH(cicloalquilo), -N(alquilo)₂, -(C=O)-OH; -C(O)O-alquilo; -S(alquilo); o -S(O₂)-alquilo; o -arilo; los restos cicloalquilo pueden como alternativa, o además, estar sustituidos con uno o más, "sustituyentes del sistema de anillos" según se define dicha expresión en el presente documento. Los ejemplos de grupos alquilo adecuados incluyen, metilo, etilo, n-propilo, isopropilo, n-butilo, t-butilo, n-pentilo, heptilo, nonilo, decilo, fluorometilo, trifluorometilo y ciclopropilmetilo, donde el término "alquilo" se indica con dos guiones (es decir, "-alquil-" esto indica que el resto alquilo está enlazado de manera que el resto alquilo conecta un sustrato con otro resto, por ejemplo, "-alquil-OH" indica un resto alquilo que conecta un resto hidroxilo a un sustrato; "alquilo inferior" significa un grupo que comprende de aproximadamente 1 a aproximadamente 6 átomos de carbono en la cadena (es decir C₁₋₆); los ejemplos no limitantes de grupos alquilo inferior adecuados incluyen metilo, etilo, n-propilo, isopropilo, n-butilo, t-butilo, n-pentilo y hexilo; "alquilarilo" (o alcarilo) significa un grupo alquil-aril- (es decir, el enlace al resto precursor es a través del grupo arilo) en el que el grupo alquilo está sin sustituir o sustituido como se ha definido anteriormente, y el grupo arilo está sin sustituir o sustituido como se define más adelante; los restos alquilarilo preferidos comprenden un grupo alquilo inferior; los ejemplos no limitantes de grupos alquilarilo adecuados incluyen o-tolilo, p-tolilo y xililo; en general, según se ilustra mediante la expresión "alquil-arilo" definida anteriormente, un sustituyente al que se convoca mediante la combinación de términos usados para definir dos fragmentos de sustituyentes distintos indica que el sustituyente al que se convoca mediante el último término usado está enlazado al sustrato, mientras que el término precedente que se combina está enlazado a su vez al fragmento de sustituyente al que precede, procediendo de derecha a izquierda para comprender el orden en que los diversos fragmentos están enlazados al sustrato; "alquinilo" significa un grupo hidrocarburo alifático (cadena) que comprende al menos un resto de la estructura:



o la estructura:

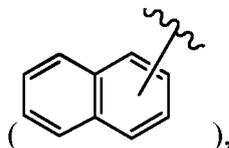


en la que R' es un sustituyente definido, el resto alquinilo puede incorporarse en una cadena de hidrocarburo lineal o ramificada, o incorporarse en una cadena de hidrocarburo cíclica (no aromático, denominada "cicloalquinilo"); preferiblemente, las cadenas de hidrocarburo de un resto alquinilo comprenden de aproximadamente 2 a aproximadamente 15 átomos de carbono; más preferiblemente los grupos alquinilo comprenden de aproximadamente 2 a aproximadamente 12 átomos de carbono en la cadena; y más preferiblemente de aproximadamente 2 a aproximadamente 4 átomos de carbono en la cadena; "amino" significa un grupo -NR₂ en el que R se selecciona independientemente cada vez que aparece entre -H o alquilo, alquilamino significa -NR'₂, en el que un R' es -alquilo y el otro es -H o -alquilo seleccionado independientemente cada vez que aparece, son ejemplos de restos alquilamino -NH-CH₃ (metilamino-) y -N(CH₃)₂ (dimetilamino); "ion amonio" significa -N⁺R'₃ en el que R es independientemente -H, alquilo, alquilo sustituido o la porción catiónica de un ácido disociado capaz de producir un ion amonio a partir de una amina; cuando no se muestra explícitamente en representaciones en el presente documento la presencia de un ion amonio se supone que un catión de equilibrio de la carga está asociado con el resto de ion amonio, dicho anión se obtiene a partir de la porción aniónica del ácido usado para proporcionar dicho ion amonio, se apreciará que muchos de los átomos de nitrógeno presentes en compuestos de la invención pueden convertirse en un ion amonio proporcionando de este modo una sal del compuesto precursor, que está dentro del alcance de la invención; "arilo" (abreviado algunas veces como "ar") significa un sistema de anillos aromático, monocíclico o multicíclico, que comprende de aproximadamente 6 a aproximadamente 14 átomos de carbono (indicado en el presente documento también como "arilo C₆₋₁₄"), preferiblemente de aproximadamente 6 a aproximadamente 10 átomos

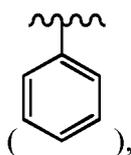
de carbono ("arilo C₆₋₁₀"); el grupo arilo puede estar opcionalmente sustituido con uno o más "sustituyentes del sistema de anillo" seleccionados independientemente (definidos más adelante).

Los ejemplos de grupos arilo adecuados incluyen naftilo

5



y fenilo



10

que también se abrevia en el presente documento como "Ph" por conveniencia, en el que el enlace puede ser a través de cualquiera de los carbonos en el anillo aromático, y en el que cualquiera de los átomos de carbono en el anillo que no participan en un enlace al sustrato pueden estar enlazados al mismo con un sustituyente distinto de -H, seleccionado independientemente en cada caso entre la lista de "sustituyentes del sistema de anillo" definida en el presente documento, o como se define en cada caso donde el término se usa junto con una lista de sustituyentes enumerada;

15

"ariloxi" significa un grupo aril-O- (es decir, el resto está enlazado a un sustrato a través del oxígeno del éter) en el que el grupo arilo está sin sustituir o sustituido como se ha definido anteriormente; los ejemplos no limitantes de grupos ariloxi adecuados incluyen fenoxi y naftoxi;

20

"ariloxicarbonilo" significa un grupo aril-O-C(O)- (es decir, el enlace al sustrato es a través del carbono del carbonilo) en el que el grupo arilo está sin sustituir o sustituido como se ha definido previamente; Los ejemplos de grupos ariloxicarbonilo adecuados incluyen fenoxicarbonilo y naftoxicarbonilo;

25

un resto de "ácido carboxílico" significa un sustituyente que tiene la fórmula "-C(O)-OH", en el que el resto está enlazado a un sustrato a través del carbono de carbonilo;

"cicloalquilo" definido anteriormente con la definición de "alquilo", significa un sistema de anillos mono o multicíclico, no aromático, que comprende de aproximadamente 3 a aproximadamente 20 átomos de carbono que puede estar sustituido como se define en el presente documento; el término incluye cicloalquilos multicíclicos, por ejemplo, 1-decalina, norbornilo, adamantilo y similares;

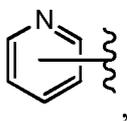
30

"halógeno" significa flúor, cloro, bromo o yodo; los halógenos preferidos, a menos que se especifique lo contrario donde se use el término, son flúor, cloro y bromo, un sustituyente que es un átomo de halógeno significa -F, -Cl, -Br o -I, y "halo" significa sustituyentes de flúor, cloro, bromo o yodo enlazados al resto definido, por ejemplo, "haloalquilo" significa un alquilo, como se ha definido anteriormente, en el que una o más de las posiciones de enlace en el resto alquilo normalmente ocupadas por átomos de hidrógeno están en su lugar ocupadas por un grupo halo, perhaloalquilo significa que todas las posiciones de enlace que no participan en el enlace del sustituyente alquilo a un sustrato están ocupadas por un halógeno, por ejemplo, perfluoroalquilo, donde alquilo es metilo, significa -CF₃;

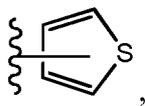
35

"heteroarilo" significa un sistema de anillos aromático, monocíclico o multicíclico, que comprende de aproximadamente 5 a aproximadamente 14 átomos en el anillo, preferentemente de aproximadamente 5 a aproximadamente 10 átomos en el anillo, en el que uno o más de los átomos en el anillo es un elemento diferente del carbono, por ejemplo nitrógeno, oxígeno o azufre, solo o en combinación; los restos heteroarilo preferidos comprenden 5 átomos en el anillo, por ejemplo, tiazol, tiadiazol, imidazol, isotiazol, oxazol, oxadiazol o pirazol; el "heteroarilo" puede estar opcionalmente sustituido en átomos en el anillo químicamente disponibles con uno o más "sustituyentes del sistema de anillo" seleccionados independientemente (definidos más adelante); el prefijo aza, azo, oxa, oxo, tia o tio antes del nombre raíz del heteroarilo significa que al menos un átomo de nitrógeno, oxígeno o azufre, respectivamente, está presente en forma de un átomo del anillo, y en algunas realizaciones 2 o más heteroátomos están presentes en un anillo, por ejemplo, un resto pirazol o tiazol; un átomo de nitrógeno de un heteroarilo puede estar opcionalmente oxidado para dar el N-óxido correspondiente; los ejemplos de restos heteroarilo incluyen: piridil-

50



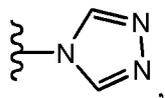
tiopenil-



5 furanil-

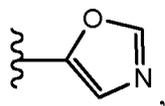


10 triazolilo



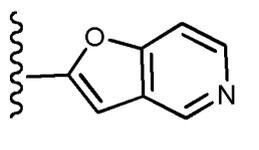
oxazolilo

15



20

pirazinilo, tienilo, pirimidinilo, isoxazolilo, isotiazolilo, tiazolilo, pirazolilo, furazanilo, pirrolilo, pirazolilo, 1,2,4-tiadiazolilo, pirazinilo, piridazinilo, quinoxalinilo, ftalazinilo, imidazo[1,2-a]piridilo, imidazo[2,1-b]tiazolilo, benzofurazanilo, indolilo, azaindolilo, benzoimidazolilo, benzotienilo, quinolinilo, imidazolilo, tienopiridilo, quinazolinilo, tienopirimidilo, pirrolopiridilo, imidazopiridilo, isoquinolinilo, benzoazaindolilo, 1,2,4-triazinilo, benzotiazolilo, furopiridina, por ejemplo:



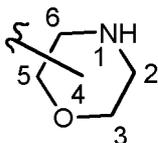
25

y similares (a menos que se indique otra cosa, enlazados al sustrato a través de cualquier átomo disponible que dé como resultado una disposición de enlace estable);

30

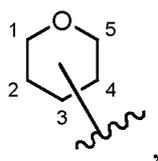
"heterociclilo" (o heterocicloalquilo) significa a un sistema de anillo monocíclico o multicíclico, saturado, no aromático, que comprende de aproximadamente 3 a aproximadamente 10 átomos en el anillo, preferentemente de aproximadamente 5 a aproximadamente 10 átomos en el anillo, en el que uno o más de los átomos en el sistema de anillo es un elemento diferente del carbono, por ejemplo nitrógeno, oxígeno o azufre, solo o en combinación; no hay ningún átomo de oxígeno y/o azufre adyacente presente en el sistema de anillos; los restos heterociclilo preferidos contienen de aproximadamente 5 a aproximadamente 6 átomos en el anillo; el prefijo aza, oxa o tia antes del nombre raíz del heterociclilo significa que al menos un átomo de nitrógeno, oxígeno o azufre, respectivamente, está presente como un átomo del anillo; el heterociclilo puede estar opcionalmente sustituido con uno o más "sustituyentes del sistema de anillo" seleccionados independientemente (definidos más adelante); el átomo de nitrógeno o azufre del heterociclilo puede estar opcionalmente oxidado para dar el N-óxido, S-óxido o S,S-dióxido correspondiente; los ejemplos de anillos heterociclilo monocíclicos adecuados incluyen piperidilo, pirrolidinilo, piperazinilo, morfolinilo -

40



45

(donde a menos que se indique otra cosa el resto está enlazado al sustrato a través de cualquiera de los átomos de carbono en el anillo C2, C3), C5 o C6), tiomorfolinilo, tiazolidinilo, 1,3-dioxolanilo, 1,4-dioxanilo, tetrahydrofuranilo, tetrahydrotiofenilo, tetrahydrotiopiranilo, y similares; resto "tetrahidropiranilo" significa un éter cíclico de 6 miembros de la fórmula:



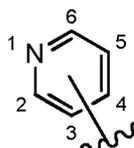
5 donde, la línea de enlace que tiene un extremo abierto en el centro de la estructura y terminada en el otro extremo con una línea ondulada indica que el sustituyente está enlazado al sustrato al que está unido a través de cualquiera de los átomos de carbono 1 a 5, y en el que cualquiera de las posiciones de enlace en los carbonos 1 a 5 normalmente ocupadas por un átomo de hidrógeno, es decir, las posiciones de enlace en los átomos de carbono 1 a 5 que no están ocupadas por el enlace al sustrato pueden estar opcionalmente ocupadas por sustituyentes especificados u opcionales;

10 "piperidinilo" significa:



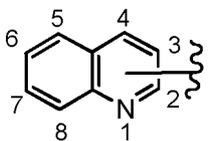
15 donde, la línea de enlace abierta terminada en un extremo con una línea ondulada indica el átomo del anillo a través del cual el resto está enlazado al sustrato (es decir, cualquiera de los átomos de carbono 2 a 6 (estructura de la izquierda) o el átomo de nitrógeno del anillo (estructura de la derecha), y en el que cualquiera de las posiciones de enlace en el átomo de nitrógeno o en los átomos de carbono 2 a 6 que no participan en un enlace al sustrato y normalmente ocupadas por un átomo de hidrógeno pueden estar enlazadas a un sustituyente especificado u opcional, y en el que R', si está presente, es -H u otro sustituyente especificado;

20 "piridinilo" significa:



25 donde, el enlace terminado con la línea ondulada indica que el resto piridinilo está enlazado al sustrato en cualquiera de los átomos de carbono 2 a 6, y en el que cualquiera de las posiciones de enlace en los carbonos 2 a 6 normalmente ocupadas por un átomo de hidrógeno, es decir, cualquier posición en el carbono 2 a 6 que no es el enlace al sustrato, puede estar ocupada opcionalmente por un sustituyente especificado;

30 "quinolina" significa:



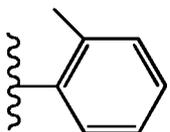
35 donde, el enlace terminado con la línea ondulada indica que el resto está enlazado al sustrato a través de cualquiera de los átomos de carbono 2 a 8, y en el que cualquiera de las posiciones de enlace en los átomos de carbono 2 a 8 ocupadas normalmente por un átomo de hidrógeno, es decir, cualquiera de las posiciones de enlace en los átomos de carbono 2 a 8 que no están enlazadas al sustrato, pueden estar ocupadas opcionalmente por uno de una lista de sustituyentes enumerados;

40 para cualquiera de los restos de sistema de anillo anteriores, el enlace del resto a través de un átomo de carbono (o heteroátomo) del anillo especificado se describe algunas veces por conveniencia y "enlazado a través de los átomos de carbono C-X a C-Y", donde "X" e "Y" son número enteros que hacen referencia a los átomos de carbono, por ejemplo, como numerados en los ejemplos anteriores;

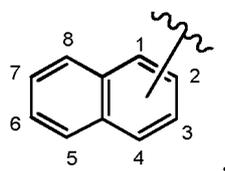
45 "resto hidroxilo" e "hidroxi" significan un grupo HO-, "hidroxialquilo" significa un sustituyente de la fórmula: "HO-alquil-", en el que el grupo alquilo está enlazado al sustrato y puede estar sustituido o no sustituido como se ha

definido anteriormente; los restos hidroxialquilo preferidos comprenden un alquilo inferior; Los ejemplos no limitantes de grupos hidroxialquilo adecuados incluyen hidroximetilo y 2-hidroxi-etilo; y

- 5 la secuencia de enlace se indica mediante guiones donde se representan los restos en el texto, por ejemplo -alquilo, indica un enlace sencillo entre a sustrato y un resto alquilo, -alquil-X, indica que un grupo alquilo enlaza un sustituyente "X" a un sustrato, y en representación estructural, la secuencia de enlace se indica mediante una línea ondulada que termina una representación de enlace, por ejemplo:



- 10 indica que el resto metilfenilo está enlazado a un sustrato a través de un átomo de carbono orto con respecto al sustituyente metilo, mientras que una representación de enlace terminada con una línea ondulada y dibujada en una estructura sin ninguna indicación particular de un átomo al que está enlazada indica que el resto puede estar enlazado a un sustrato mediante cualquiera de los átomos en el resto que estén disponibles para enlace, por ejemplo:

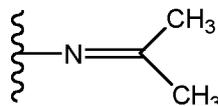


- 20 indica que el resto naftaleno puede estar enlazado al sustrato a través de cualquiera de los carbonos 1 a 8. Donde se representan sustituyentes en el texto, a menos que se defina de otro modo en el punto de uso, la disposición de enlace se indica con guiones (que indican enlaces individuales), signos de igual (que indican dobles enlaces), paréntesis (que indican enlace al átomo adyacente, véase el ejemplo de carbonilo más adelante) y "zanahorias" (es decir "<" o ">") que indican dos enlaces individuales.

25 Por lo tanto, por ejemplo, el resto carbonilo:



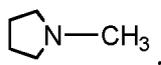
- 30 puede representarse en el texto como >C=O o como alternativa como -C(O)- y un sustituyente de ciano puede representarse como -C(N) o -CN. Al mismo respecto, el resto de nitrógeno insaturado, por ejemplo:



- 35 puede representarse en el texto como -N=C(CH3)2, y un resto de nitrógeno saturado, por ejemplo, donde una definición de "A" en la estructura:



- 40 es nitrógeno sustituido con metilo, proporcionando la estructura:



- 45 cuando se define "A" el resto de nitrógeno puede representarse en el texto en el presente documento como: >N-CH₃, o como alternativa -(N-CH₃)-. Los anteriores son ejemplos ilustrativos de las diversas notaciones de texto usadas en el presente documento para definir variables estructurales y sustituyentes usando la representación de texto.

Cualquier carbono o heteroátomo con valencias no satisfechas en el texto, esquemas, ejemplos, fórmulas estructurales y cualquiera de las Tablas en el presente documento se asume que tienen un átomo de hidrógeno o átomos en un número suficiente para satisfacer las valencias;

5 La expresión "composición farmacéutica" como se usa en el presente documento abarca tanto la composición a granel como las unidades de dosificación individuales compuestas por más de uno (por ejemplo, dos) agentes farmacéuticamente activos tales como, por ejemplo, un compuesto de la presente invención y un agente adicional como se describe en el presente documento, junto con cualquier excipiente farmacéuticamente inactivo. Como apreciarán lo expertos en la materia, los excipientes son cualquier constituyente que adapta la composición a una
10 vía de administración en particular o ayuda al procesamiento de una composición en una forma de dosificación sin que tenga a su vez un efecto farmacéutico activo. La composición a granel y cada unidad de dosificación individual pueden contener cantidades fijas de los "más de un agente farmacéuticamente activo" mencionados anteriormente. La composición a granel es material que aún no se ha formado en unidades de dosificación individuales.

15 Esta invención también incluye los compuestos de esta invención en forma aislada y purificada obtenida por técnicas rutinarias. Las formas polimórficas de los compuestos de Fórmula GI, y de las sales de los mismos, están destinadas a estar incluidas en la presente invención. Determinados compuestos de la invención pueden existir en diferentes formas isoméricas (por ejemplo, enantiómeros, diaestereoisómeros, atropisómeros). La invención contempla todos estos isómeros tanto en forma pura como en una mezcla, incluyendo mezclas racémicas,

20 Todos los estereoisómeros (por ejemplo, isómeros geométricos, isómeros ópticos y similares) de los presentes compuestos (incluyendo las sales de los compuestos de la invención), tales como los que pueden existir debido a carbonos asimétricos presentes en un compuesto de la invención, e incluyendo formas enantioméricas (que pueden existir incluso en ausencia de carbonos asimétricos), formas rotaméricas, atropisómeros y formas diastereoméricas,
25 se incluyen dentro del alcance de la presente invención. Los estereoisómeros individuales de los compuestos de la invención pueden aislarse en una forma pura, por ejemplo, sustancialmente libre de otros isómeros, o pueden aislarse en forma de una mezcla de dos o más estereoisómeros o como un racemato. Los centros quirales de la presente invención pueden tener una configuración S o R tal como se define en las recomendaciones de la IUPAC de 1974. El uso de los términos "sal" y similares, está destinado a aplicarse por igual a sales de enantiómeros
30 aislados, grupos o pares estereoisoméricos, rotámeros, tautómeros o racematos de los compuestos de la invención.

Donde las mezclas racémicas pueden separarse en sus diastereómeros individuales basándose en sus diferencias fisico-químicas por métodos bien conocidos por los expertos en la técnica, por ejemplo, por cromatografía quiral y/o
35 cristalización fraccionada. Como es sabido, los enantiómeros también pueden separarse convirtiendo la mezcla enantiomérica en una mezcla diastereomérica por reacción con un compuesto ópticamente activo apropiado (por ejemplo, auxiliar quiral, tal como un alcohol quiral o un cloruro de ácido de Mosher), separando los diastereómeros y convirtiendo (por ejemplo, hidrolizando) los diastereómeros aislados individualmente en los enantiómeros correspondientes.

40 Donde los compuestos de la invención forman sales por métodos ordinarios conocidos, estas sales están dentro del alcance de esta invención. La referencia a un compuesto de la invención en el presente documento se entiende que incluye la referencia a sales del mismo, a menos que se indique lo contrario. El término "sal(es)", como se emplea en el presente documento, representa sales ácidas formadas con ácidos inorgánicos y/u orgánicos, así como sales básicas formadas con bases inorgánicas y/u orgánicas. Además, cuando un compuesto de la invención contiene un
45 resto básico, por ejemplo, un átomo de nitrógeno, por ejemplo, una amina, piridina o imidazol, y un resto ácido, por ejemplo, un ácido carboxílico, pueden formarse zwitteriones ("sales internas") y estos se incluyen dentro del término "sal(es)" como se usa en el presente documento. Se prefieren farmacéuticamente aceptables (es decir, sales no tóxicas, fisiológicamente aceptables). Pueden formarse sales de los compuestos de la invención, por ejemplo, haciendo reaccionar un compuesto de la invención con una cantidad de un ácido o base, por ejemplo, una cantidad
50 equivalente, en un medio en el que la sal precipita o en un medio acuoso en el que el producto se obtiene mediante liofilización. Se describen ácidos (y bases) que se generalmente se consideran adecuados para la formación de sales farmacéuticamente útiles a partir de compuestos farmacéuticos básicos (o ácidos), por ejemplo, por S. Berge et al., *Journal of Pharmaceutical Sciences* (1977) 66(1) 1-19; P. Gould, *International J. of Pharmaceutics* (1986) 33 201-217; Anderson y col., *The Practice of Medicinal Chemistry* (1996), Academic Press, Nueva York; en The Orange
55 Book (Food & Drug Administration, Washington, D. C. en su sitio web). y P. Heinrich Stahl, Camille G. Wermuth (Eds.), *Handbook of Pharmaceutical Salts: Properties, Selection, and Use*, (2002) Int'l. Union of Pure and Applied Chemistry, págs. 330-331.

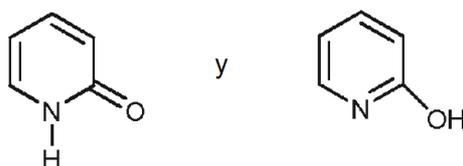
60 Donde es posible proporcionar una sal de adición de ácidos con un compuesto, en general, las sales de adición de ácidos incluyen, acetatos, incluyendo sales trifluoroacetato, adipatos, alginatos, ascorbatos, aspartatos, benzoatos, bencenosulfonatos, bisulfatos, boratos, butiratos, citratos, alcanforatos, alcanforsulfonatos, ciclopentanopropionatos, digluconatos, dodecilsulfatos, etanosulfonatos, fumaratos, glucoheptanoatos, glicerofosfatos, hemisulfatos, heptanoatos, hexanoatos, clorhidratos, bromhidratos, yodhidratos, 2-hidroxi-etanosulfonatos, lactatos, maleatos, metanosulfonatos, metil sulfatos, 2-naftalenosulfonatos, nicotinos, nitratos, oxalatos, pamoatos, pectinatos,
65 persulfatos, 3-fenilpropionatos, fosfatos, picratos, pivalatos, propionatos, salicilatos, succinatos, sulfatos, sulfonatos (tal como los mencionados en el presente documento), tartaratos, tiocianatos, toluenosulfonatos (también conocidos

como tosilatos), undecanoatos, y similares.

Las sales básicas a modo de ejemplo incluyen sales de amonio, sales de metales alcalinos, tales como sales de sodio, litio y potasio, sales de metales alcalinotérreos, tales como sales de calcio y de magnesio, sales de aluminio, sales de cinc, sales con bases orgánicas (por ejemplo, aminas orgánicas), tales como benzatinas, dietilamina, 5 diciclohexilaminas, hidrabaminas (formadas con N,N-bis(dehidroabietil)etilendiamina), N-metil-D-glucaminas, N-metil-D-glucamidas, t-butil aminas, piperazina, fenilciclohexil-amina, colina, trometamina, y sales con aminoácidos, tales como arginina, lisina y similares. Los grupos básicos que contienen nitrógeno pueden convertirse en un ion amonio o 10 cuaternizarse con agentes, tales como haluros de alquilo inferior (por ejemplo, cloruros, bromuros y yoduros de metilo, etilo, propilo y butilo), sulfatos de dialquilo (por ejemplo, sulfatos de dimetilo, dietilo, dibutilo y diamilo), haluros de cadena larga (por ejemplo, cloruros, bromuros y yoduros de decilo, laurilo, miristilo y estearilo), haluros de aralquilo (por ejemplo, bromuros de bencilo y fenetilo) y otros.

Todas estas sales de ácidos y bases están destinadas a ser sales farmacéuticamente aceptables dentro del alcance 15 de la invención y todas las sales de ácidos y bases se consideran equivalentes a las formas libres de los compuestos correspondientes para los propósitos de la invención.

Los compuestos de la invención pueden existir en diferentes formas tautoméricas. Todas estas formas están abarcadas e incluidas dentro del alcance de la invención. Los ejemplos de formas tautoméricas bien conocidas 20 incluyen, pero sin limitación, formas tautoméricas cetona/enol, formas tautoméricas imina-enamina y por ejemplo formas heteroaromáticas, tales como los siguientes restos:



25 Donde un compuesto de la invención puede existir en más de una de tales formas, la representación o presentación de una forma tautomérica de tal compuesto se considera en el presente documento equivalente a la presentación de todas las formas tautoméricas en las que existe el compuesto.

La expresión "purificado", "en forma purificada" o "en forma aislada y purificada" para un compuesto se refiere al 30 estado físico de dicho compuesto después de aislarse de un proceso sintético o fuente natural o una combinación de los mismos. Por lo tanto, la expresión "purificado", "en forma purificada" o "en forma aislada y purificada" para un compuesto se refiere al estado físico de dicho compuesto después de obtenerse desde un proceso de purificación o procesos descritos en el presente documento o bien conocidos para el técnico experto, y con una pureza suficiente para ser caracterizado por técnicas analíticas convencionales descritas en el presente documento o bien conocidas 35 para el técnico experto.

Un grupo funcional "protegido" significa que el grupo está en una forma modificada para impedir reacciones secundarias indeseadas en el sitio protegido cuando el compuesto se somete a una reacción. Los grupos 40 protectores adecuados serán reconocidos por los expertos en la materia así como por referencia a libros de texto convencionales tales como, por ejemplo, T. W. Greene y col., Protective Groups in organic Synthesis (1991), Wiley, Nueva York.

Cuando una variable (por ejemplo, arilo, heterociclilo, R³, etc.) aparece más de una vez en cualquier resto o en un 45 compuesto de la invención, la selección de restos que definen esa variable para cada vez que aparece es independiente de su definición en cualquier otra aparición a menos que se especifique lo contrario en la definición de la variable.

Como se usa en el presente documento, el término "composición" pretende incluir un producto que comprende los 50 ingredientes especificados en las cantidades especificadas y cualquier producto que resulte, directa o indirectamente, de la combinación de los ingredientes especificados en las cantidades especificadas.

La presente invención también abarca compuestos marcados isotópicamente de la presente invención que son 55 estructuralmente idénticos a los enumerados en el presente documento, pero en los que un porcentaje estadísticamente significativo de uno o más átomos en esa forma del compuesto se reemplazan por un átomo que tiene una masa atómica o número másico diferente de la masa atómica o número másico el isótopo más abundante encontrado habitualmente en la naturaleza, por tanto alterando la abundancia de origen natural de ese isótopo presente en un compuesto de la invención. Los ejemplos de isótopos adecuados para su inclusión en los compuestos de la invención incluyen isótopos de hidrógeno (tales como ²H y ³H), carbono (tales como ¹¹C, ¹³C y ¹⁴C), nitrógeno (tales como ¹³N y ¹⁵N), oxígeno (tales como ¹⁵O, ¹⁷O y ¹⁸O), fósforo (tal como ³²P), azufre (tal como

³⁵S), flúor (tal como ¹⁸F), yodo (tales como ¹²³I y ¹²⁵I) y cloro (tal como ³⁶Cl). Se apreciará que pueden incorporarse otros isótopos también por medios conocidos.

5 Determinados compuestos marcados isotópicamente de la invención (por ejemplo, aquellos marcados con ³H y ¹⁴C) son útiles en ensayos de distribución del compuesto y/o sustrato en tejidos. Los isótopos tritados (es decir, ³H) y de carbono-14 (es decir, ¹⁴C) son particularmente útiles por su facilidad de preparación y detección. Además, la sustitución con isótopos más pesados, tales como deuterio (es decir, ²H) puede proporcionar ciertas ventajas terapéuticas resultantes de una mayor estabilidad metabólica (por ejemplo, mayor semi-vida *in vivo* o menos requisitos de dosificación) y, por lo tanto, puede preferirse en algunas circunstancias. Los compuestos marcados isotópicamente de la invención pueden prepararse generalmente siguiendo procedimientos análogos a los desvelados en los Esquemas y/o en los Ejemplos más adelante en el presente documento, sustituyendo un reactivo no marcado isotópicamente por un reactivo marcado isotópicamente adecuado. Tales compuestos se incluyen también en la presente invención.

15 En un aspecto, como se ha mencionado anteriormente, la presente invención proporciona formulaciones farmacéuticas (composiciones farmacéuticas) para su uso en antagonizar los receptores A_{2A} para tratar potencialmente trastornos del sistema nervioso central (SNC), por ejemplo, trastornos del movimiento asociados con la enfermedad de Parkinson o su tratamiento, en el que las composiciones comprenden al menos un compuesto, o una sal farmacéuticamente aceptables del mismo, de Fórmula G1, como se define en el presente documento.

20 Como se ha mencionado anteriormente, en un aspecto, la invención proporciona formulaciones farmacéuticas (composiciones farmacéuticas) adecuadas para su uso en el bloqueo de los receptores de adenosina A_{2A} encontrados en los ganglios basales, que comprenden al menos un compuesto de Fórmula G1 presentado anteriormente, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, y al menos un vehículo farmacéuticamente aceptable (descrito a continuación). Se apreciará que las formulaciones farmacéuticas de la invención pueden comprender más de un compuesto de la invención, por ejemplo, la combinación de dos o tres compuestos de la invención, cada uno presente añadiendo a la formulación la cantidad deseada del compuesto de forma farmacéutica. forma aceptablemente pura. Se apreciará que las composiciones de la invención pueden comprender, además del uno o más de los compuestos de la invención, uno o más de otros compuestos que también tienen actividad farmacológica, por ejemplo, como se describe en el presente documento más adelante.

35 Aunque las formulaciones de la invención se pueden usar e forma a granel, se apreciará que, para la mayoría de las aplicaciones, las formulaciones de la invención se incorporarán en una forma de dosificación adecuada para la administración a un paciente, comprendiendo cada forma de dosificación una cantidad de la formulación seleccionada que contiene una cantidad eficaz de dicho uno o más compuestos de la invención. Los ejemplos de formas de dosificación adecuadas incluyen, pero sin limitación, formas de dosificación adaptadas para: (i) administración oral, por ejemplo, una composición farmacéutica líquida, en gel, en polvo, sólida o semisólida que se carga en una cápsula o se prensa en un comprimido y puede comprender adicionalmente uno o más recubrimientos que modifican sus propiedades de liberación, por ejemplo, recubrimientos que imparten liberación retardada o formulaciones que tienen propiedades de liberación prolongada; (ii) una forma de dosificación adaptada para administración intramuscular (IM), por ejemplo, una solución o suspensión inyectable, y que puede adaptarse para formar un depósito que tenga propiedades de liberación prolongada; (iii) una forma de dosificación adaptada para administración intravenosa (IV), por ejemplo, una solución o suspensión, por ejemplo, como una solución IV o un concentrado para inyectar en una bolsa IV de solución salina; (iv) una forma de dosificación adaptada para la administración a través de los tejidos de la cavidad oral, por ejemplo, un comprimido de disolución rápida, una pastilla para chupar, una solución, un gel, una bolsita o una matriz de agujas adecuada para proporcionar administración intramucosa; (v) una forma de dosificación adaptada para administración a través de la mucosa de la cavidad respiratoria nasal o superior, por ejemplo, una formulación en solución, suspensión o emulsión para dispersar en la nariz o las vías respiratorias; (vi) una forma de dosificación adaptada para administración transdérmica, por ejemplo, un parche, crema o gel; (vii) una forma de dosificación adaptada para administración intradérmica, por ejemplo, una matriz de microagujas; y (viii) una forma de dosificación adaptada para administración a través de la mucosa rectal o vaginal, por ejemplo, un supositorio.

55 Para preparar composiciones farmacéuticas a partir de los compuestos descritos por la presente invención, generalmente, los compuestos farmacéuticamente activos se combinan con uno o más excipientes farmacéuticamente inactivos. Estos excipientes farmacéuticamente inactivos confieren a la composición propiedades que facilitan su manipulación o procesamiento, por ejemplo, lubricantes o aditivos de prensado en medicamentos en polvo que se van a comprimir o adaptar la formulación a una vía de administración deseada, por ejemplo, excipientes que proporcionan una formulación para administración oral, por ejemplo, mediante absorción en el tracto gastrointestinal, administración transdérmica o transmucosa, por ejemplo, a través de un "parche" cutáneo adhesivo o administración bucal, o mediante una inyección, por ejemplo, por las vías de administración intramuscular o intravenosa. Estos excipientes se denominan de forma colectiva en el presente documento "un vehículo".

65 Las composiciones farmacéuticas pueden ser sólidas, semisólidas o líquidas. Las preparaciones en forma sólida se pueden adaptar a diversos modos de administración e incluyen polvos, gránulos dispersables, minicomprimidos, peras y similares, por ejemplo, para formación de comprimidos, encapsulación o administración directa.

Normalmente, las formulaciones pueden comprender hasta aproximadamente 95 por ciento de principio activo, aunque pueden prepararse formulaciones con mayores cantidades.

5 Las preparaciones en forma líquida incluyen soluciones, suspensiones y emulsiones. Los ejemplos de formas líquidas de medicamento incluyen, agua o mezclas de agua/ tensioactivo, por ejemplo, una solución de agua-propilenglicol, que pueden emplearse en la preparación de formulaciones destinadas, por ejemplo, para inyección parenteral, por ejemplo, como disolvente o como un medio de suspensión para la preparación de suspensiones y emulsiones en las que un medicamento comprende constituyentes que son insolubles en agua o mezclas de agua/ tensioactivo. Las preparaciones en forma líquida también pueden incluir soluciones o suspensiones para administración intranasal y también pueden incluir, por ejemplo, modificadores de la viscosidad para adaptar la formulación a la aplicación a tejidos mucosos particulares accesibles mediante administración nasal.

15 Las preparaciones en aerosol, por ejemplo, adecuadas para la administración por inhalación o a través de la mucosa nasal, pueden incluir soluciones y sólidos en forma de polvo, que pueden combinarse con un propulsor farmacéuticamente aceptable, por ejemplo, un gas comprimido inerte, por ejemplo, nitrógeno. También se incluyen preparaciones en forma sólida destinadas a convertirse, poco antes de su uso, en una suspensión o en solución acuosa, por ejemplo, para administración oral o parenteral. Los ejemplos de tales formas sólidas incluyen formulaciones liofilizadas y formulaciones líquidas adsorbidas en un medio absorbente sólido.

20 Los compuestos de la invención también se pueden administrar por vía transdérmica o transmucosal, por ejemplo, a partir de un líquido, supositorio, crema, espuma, gel o forma sólida de disolución rápida. Se apreciará que las composiciones transdérmicas pueden tomar también la forma de cremas, lociones, aerosoles y/o emulsiones y se pueden proporcionar en una forma de dosificación unitaria que incluye un parche transdérmico de entre cualquiera conocido en la materia, por ejemplo, un parche que incorpora o bien una matriz que comprende el compuesto farmacéuticamente activo o un depósito que comprende una forma sólida o líquida del compuesto farmacéuticamente activo.

30 Pueden encontrarse ejemplos de vehículos y métodos de fabricación farmacéuticamente aceptables para diversas composiciones mencionadas anteriormente en A. Gennaro (ed.), Remington: The Science and Practice of Pharmacy, 20ª edición, (2000), Lippincott Williams & Wilkins, Baltimore, MD.

35 Preferentemente, la preparación farmacéutica está en forma de dosificación unitaria. En dicha forma, las preparaciones se subdividen en dosis unitarias de tamaño adecuado que contienen cantidades adecuadas del componente activo, por ejemplo, una cantidad eficaz para lograr el propósito deseado.

40 La dosificación real usada puede variar en función de los requisitos del paciente y de la gravedad de la afección que se esté tratando. La determinación de la dosificación adecuada para una situación concreta está comprendida en los conocimientos del experto en la materia. Por comodidad, la dosificación diaria total se puede dividir y administrar en porciones durante el día, si se desea.

45 En otra realización, la presente invención proporciona el uso de los compuestos descritos en el presente documento para el potencial tratamiento, control, alivio o mejora de afecciones o estados patológicos que se pueden, o se cree que se pueden, controlar, aliviar o mejorar mediante bloqueo específico de los receptores A_{2a} de la adenosina, por ejemplo, enfermedades o trastornos del sistema nervioso central, incluyendo el tratamiento de trastornos del movimiento (por ejemplo, temblores, bradicinesias, marcha, distonías, discinesias, discinesias tardías, otros síndromes extrapiramidales, enfermedad de Parkinson y trastornos asociados con la enfermedad de Parkinson). Los compuestos de la invención también tienen el potencial de usarse para prevenir o disminuir el efecto de fármacos que causan trastornos del movimiento.

50 De acuerdo con la presente invención, el bloqueo de los receptores A_{2a} de adenosina se realiza administrando a un paciente una cantidad eficaz de uno o más compuestos de la invención o una sal farmacéuticamente aceptable de los mismos.

55 En algunas realizaciones, se prefiere que el compuesto se administre en forma de una composición farmacéutica que comprende el compuesto de la invención, o una sal del mismo, y al menos un vehículo farmacéuticamente aceptable (descrito a continuación). Se apreciará que las formulaciones farmacéuticas de la invención pueden comprender más de un compuesto de la invención o una sal del mismo, por ejemplo, la combinación de dos o tres compuestos de la invención, cada uno presente añadiendo a la formulación la cantidad deseada del compuesto o una sal del mismo que se ha aislado en una forma pura farmacéuticamente aceptable.

60 Como se ha mencionado anteriormente, la administración de un compuesto de la invención para efectuar el antagonismo de los sitios del receptor A_{2a}, que se cree que es beneficioso en el tratamiento de enfermedades del sistema nervioso central se logra, preferentemente, incorporando el compuesto en una formulación farmacéutica incorporada en una forma de dosificación, por ejemplo, una de las formas de dosificación descritas anteriormente que comprende una cantidad eficaz de al menos un compuesto de la invención (por ejemplo, 1, 2 o 3, o 1 o 2, o 1, y habitualmente 1 compuesto de la invención), o una sal farmacéuticamente aceptable de los mismos, por ejemplo.

65

Los métodos para determinar la administración segura y eficaz de compuestos que son farmacéuticamente activos, por ejemplo, un compuesto de la invención, son bien conocidos por los expertos en la materia, por ejemplo, como se describe en la bibliografía estándar, por ejemplo, como se describe en "Physicians' Desk Reference" (PDR), por ejemplo, 1996 edición (Medical Economics Company, Montvale, NJ 07645-1742, EE.UU.), The Physician's Desk Reference, 56ª Edición, 2002 (publicado por Medical Economics company, Inc. Montvale, NJ 07645-1742) o The Physician's Desk Reference, 57ª edición, 2003 (publicado por Thompson PDR, Montvale, NJ 07645-1742). La cantidad y la frecuencia de administración de los compuestos de la invención y/o las sales farmacéuticamente aceptables de los mismos se regularán de acuerdo con el criterio del médico encargado considerando factores tales como la edad, el estado y el tamaño del paciente, así como la gravedad de los síntomas que se están tratando. Los compuestos de la presente invención se pueden administrar a una dosis diaria total de hasta 1.000 mg, que se pueden administrar en una dosis diaria o se pueden dividir en de dos a cuatro dosis diarias.

En general, en cualquier forma administrada, la forma de dosificación administrada contendrá una cantidad de al menos un compuesto de la invención, o una sal del mismo, que proporcionará un nivel en suero terapéuticamente eficaz del compuesto en alguna forma durante un período de al menos 2 horas, preferentemente al menos cuatro horas y, preferentemente, más largo. En general, tal como se conoce en la materia, las dosificaciones de una composición farmacéutica que proporciona un nivel en suero terapéuticamente eficaz de un compuesto de la invención, por ejemplo, un compuesto de Fórmula GI o GII, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, pueden espaciarse en el tiempo para proporcionar un nivel sérico que cumpla o supere el nivel sérico mínimo terapéuticamente eficaz de forma continua durante todo el período durante el cual se administra el tratamiento. Como se apreciará, la forma de dosificación administrada también puede estar en una forma que proporcione un período de liberación prolongado para el compuesto farmacéuticamente activo que proporcionará un nivel en suero terapéutico durante un período más largo, requiriendo intervalos de dosificación menos frecuentes. Como se ha mencionado anteriormente, una composición de la invención puede incorporar componentes farmacéuticamente activos adicionales o administrarse de forma simultánea, de forma contemporánea o de forma secuencial con otras composiciones farmacéuticamente activas, ya que puedan ser necesarias además en el curso de proporcionar el tratamiento. Dichos agentes terapéuticos adicionales pueden incluir compuestos con actividad dopaminérgica, por ejemplo, i) L-DOPA; ii) inhibidores de la DOPA descarboxilasa; y iii) inhibidores de COMT.

Los expertos en la materia apreciarán que los protocolos de tratamiento que utilizan al menos un compuesto de la invención, por ejemplo, un compuesto de Fórmula GI o GII, se pueden variar de acuerdo con las necesidades del sujeto o paciente. Por lo tanto, los compuestos de la invención usados en los métodos de esta invención se pueden administrar en variaciones de los protocolos descritos anteriormente. Por ejemplo, los compuestos de la presente invención se pueden administrar de forma discontinua en lugar de en forma continua durante el ciclo de tratamiento.

A continuación se presentan esquemas sintéticos mediante los cuales se pueden preparar compuestos de la invención y ejemplos de preparación de compuestos de la invención.

Ejemplos

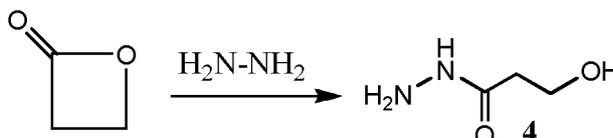
En los siguientes ejemplos se usan las siguientes abreviaturas comunes por conveniencia: DMF (dimetilformamida); DCM (diclorometano); DMB (dimetoxibenceno); EtOAc (acetato de etilo); Hex (hexanos); TA (temperatura ambiente, normalmente aproximadamente 25 °C); THF (tetrahydrofurano); BSTA (N,O-Bis(trimetilsilil)acetamida); NMP (N-metil-2-pirrolidona); TFA (Ácido trifluoroacético). Otras abreviaturas empleadas en los ejemplos y esquemas se definen junto a su punto de uso.

A continuación se presentan esquemas sintéticos generales que son útiles en el presente documento para la preparación de intermedios y reactivos usados en la preparación de reactivos precursores de 8-etil-9-isopropil-7-metoxi-2-sustituida-[1,2,4]triazolo[1,5-c]quinazolin-5-amina (7, 8 o 9-sustituida) "lado derecho" a partir de los cuales pueden prepararse compuestos de la invención.

Esquema de Preparación General 1: Preparación de reactivo de Hidroxi-Alquil-Hidrazida

Esquema GP-1

55



Preparación de 3-hidroxipropanohidrazida (Comp. 4)

60 A una solución en metanol (125 ml) en agitación de oxetan-2-ona (15 g, 167 mmol) se añadió hidrato de hidrazina (20,2 ml, 333 mmol). La mezcla de reacción se calentó a 60 °C durante 2 horas en un tubo cerrado herméticamente y después se enfrió a TA. La mezcla de reacción se transfirió a un evaporador rotatorio y el disolvente se destiló

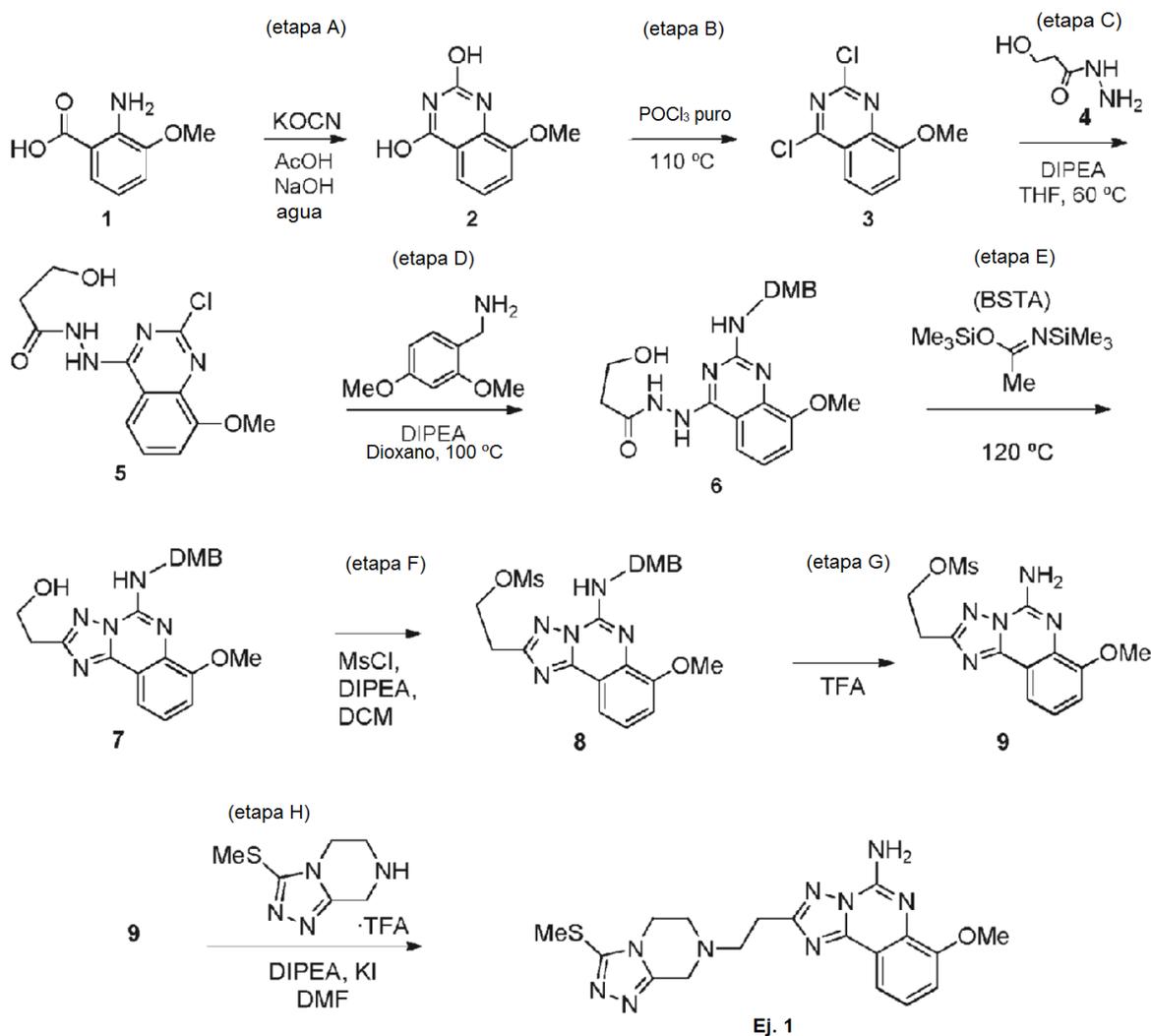
usando un baño de agua a 95 °C durante 30 minutos. El residuo se enfrió a temperatura ambiente. Se añadió DCM al residuo, precipitando un sólido cristalino de color blanco, que se recogió por filtración. El sólido se lavó con DCM y se secó a alto vacío durante una noche para proporcionar el producto del título.

5 A continuación se presentan ejemplos de preparación de compuestos de la invención.

EJEMPLO 1: Preparación de metanosulfonatos de 2-(5-amino-7-metoxi-[1,2,4]triazolo[1,5-c]quinazolin-2-il)etilo protegidos con dimetoxibenceno (compuesto **3** y preparación de 7-metoxi-2-(2-(3-(metiltio)-5,6-dihidro-[1,2,4]triazolo[4,3-a]pirazin-7(8H)-il)etil)-[1,2,4]triazolo[1,5-c]quinazolin-5-amina (**Ej. 1**)

10

ESQUEMA 1



15 **(Etapa A)** A una suspensión de **1** (3 g, 17,95 mmol) en agua (100 ml) y ácido acético (1,10 ml, 19,20 mmol) a 55-60 °C se añadió una solución acuosa (7 ml) de cianato potásico (3,49 g, 43,1 mmol). Después de 5 horas a 55-60 °C, la reacción se enfrió a TA. Se añadió rápidamente hidróxido sódico sólido (31,6 g, 790 mmol, 35-44 equiv.) como una porción a la mezcla de reacción. Se enfrió a 0 °C y después se añadió lentamente HCl concentrado (aproximadamente 38 ml) para bajar el pH 4-5 a 0 °C, precipitando un sólido de color blanco. El sólido se aisló por filtración, se lavó con agua (500 ml) y se secó al vacío para proporcionar el producto deseado, **2**. CL/EM = 193 [M+1].

20

(Etapa B) Una suspensión agitada de **2** (2,0 g, 10,41 mmol) en POCl₃ (9,70 ml, 104 mmol) se calentó a 105 °C durante 16 horas. La mezcla de reacción se enfrió y se concentró al vacío para proporcionar un sólido. Este producto en bruto se suspendió en acetato de etilo (500 ml) y se cargó con bicarbonato sódico. La capa orgánica se lavó con más solución de bicarbonato sódico, salmuera, se secó (sulfato de magnesio), se filtró y se concentró para proporcionar el producto deseado **3** en forma de un sólido de color amarillo pálido. CL/EM = 230 [M+1].

25

(**Etapa C**) A una solución en agitación en THF (664 ml) de **3** (15,2 g, 66,4 mmol) se añadió DIPEA/diisopropiletilamina (13,9 ml, 80 mmol) e hidrazida **4** (5,98 g, 66,4 mmol). La mezcla de reacción se calentó a 65 °C durante 16 horas. Se enfrió a TA y el disolvente se evaporó. El residuo se disolvió en DCM y después de agitarse durante 30 minutos, la mezcla se filtró para proporcionar un precipitado de color amarillo pálido. Se lavó con DCM y se secó al vacío para proporcionar el producto deseado **5**. CL/EM = 297 [M+1].

(**Etapa D**) A una suspensión en agitación en dioxano (520 ml) de **5** (14,7 g, 52,0 mmol) se añadió DIPEA (22,7 ml, 130 mmol) y 2,4-dimetoxibencilamina (10,2 ml, 67,6 mmol). La mezcla de reacción se calentó a 100 °C durante 16 horas. Después de enfriarse a temperatura ambiente, la mezcla de reacción se filtró. El precipitado se lavó con dioxano y hexano, y se secó al vacío para proporcionar el producto deseado **6** en forma de un sólido de color blanco. CL/EM = 428 [M+1].

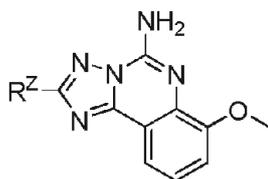
(**Etapa E**) En un tubo cerrado herméticamente de **6** (20,3 g, 49,1 mmol) se añadió BSTA (144 ml, 589 mmol). El tubo se cerró herméticamente y la mezcla de reacción se calentó a 130 °C durante 16 horas. Después de enfriarse, se retiró BSTA de la mezcla de reacción con evaporación rotatoria en un baño de agua a 70 °C durante 1 hora. El material en bruto se disolvió en metanol (170 ml) y se cargó con ácido clorhídrico concentrado (2,5 ml). Después de 10 minutos, la mezcla de reacción se filtró. El precipitado se lavó con agua (5 x 50 ml), DCM (2 x 50 ml) y agua. Después se puso al vacío para proporcionar el producto deseado **7** en forma de un polvo de color amarillo pálido. CL/EM = 410 [M+1].

(**Etapa F**) A una solución en agitación en DCM (73 ml) de **7** (3 g, 7,33 mmol) se añadió trietilamina (3,06 ml, 21,98 mmol) y cloruro de metanosulfonilo (0,856 ml, 10,99 mmol) a 0 °C. La mezcla de reacción se agitó a TA durante 2 horas. Se añadió bicarbonato sódico acuoso saturado y la mezcla de reacción se extrajo con DCM. La capa orgánica se secó (sulfato de magnesio), se filtró y se concentró. El producto en bruto se purificó por cromatografía en columna (acetato de etilo/hexanos) para dar el producto deseado **8**. CL/EM = 488 [M+1].

(**Etapa G**) En un matraz de fondo de **8** (3,5 g, 7,18 mmol) se añadió TFA (71,8 ml). La mezcla de reacción se agitó a 50 °C durante 16 horas y se enfrió a TA. Se evaporó TFA y el residuo se cargó con DCM y una solución acuosa saturada de bicarbonato sódico. El precipitado se recogió por filtración y la capa acuosa se extrajo con DCM (x5). Los extractos orgánicos se combinaron con el precipitado y se concentraron al vacío. El sólido en bruto se purificó por cromatografía en columna (de acetato de etilo al 100 % a MeOH al 10 %/DCM) para proporcionar el producto deseado **9** en forma de un sólido de color amarillo pálido. CL/EM = 338 [M+1].

(**Etapa H**) A una solución en agitación en DMF (637 µl) de **9** (100 mg, 0,318 mmol) se añadió 3-(metiltio)-5,6,7,8-tetrahidro-[1,2,4]triazolo[4,3-a]pirazina (136 mg, 0,477 mmol), DIPEA (111 µl, 0,637 mmol) y yoduro potásico (106 mg, 0,637 mmol). La mezcla de reacción se calentó a 60 °C durante 16 horas. Después de un periodo de refrigeración, la mezcla de reacción se cargó con una solución acuosa saturada de bicarbonato sódico y se extrajo con DCM. La capa orgánica se secó (sulfato de magnesio), se filtró y se concentró. El producto en bruto se purificó por cromatografía en columna (de 1/1 de EtOAc/Hex a MeOH al 10 %/DCM) para dar el compuesto **Ej. 1**, CL/EM = 412 [M+1].

Compuestos adicionales de la Fórmula **AI**:

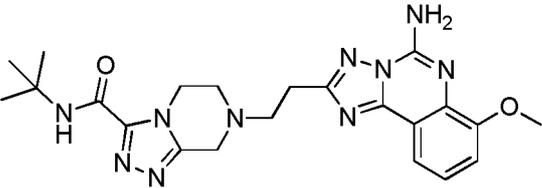
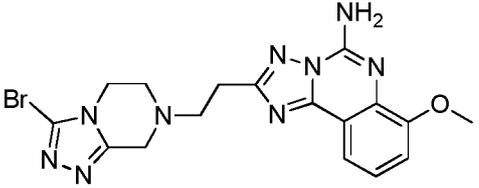
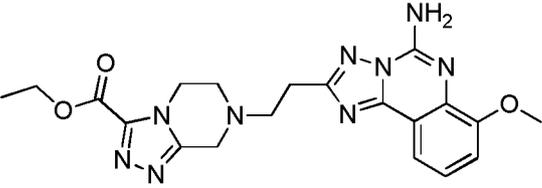
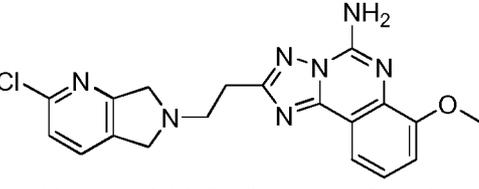
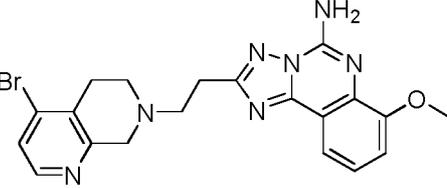
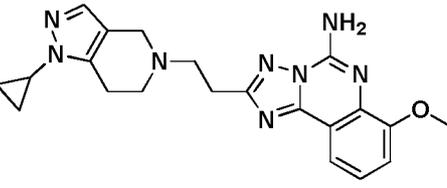


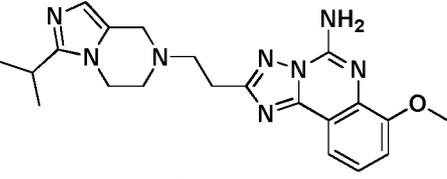
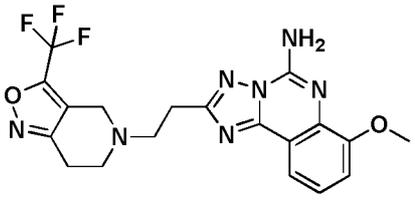
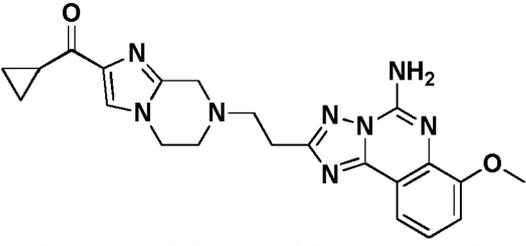
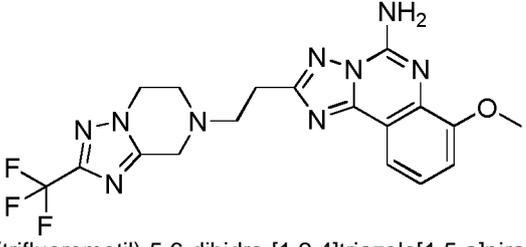
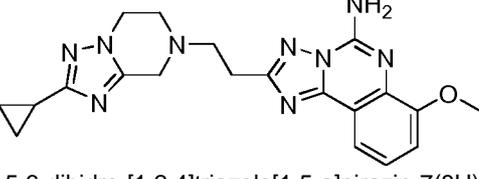
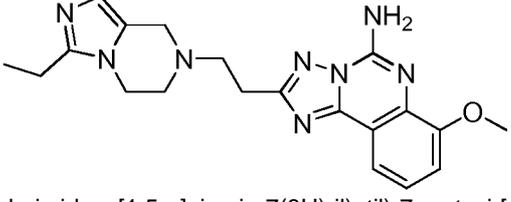
Fórmula **AI**,

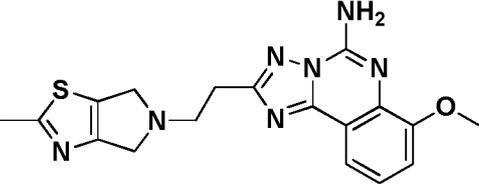
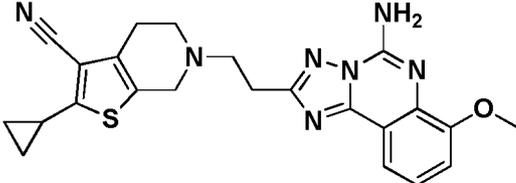
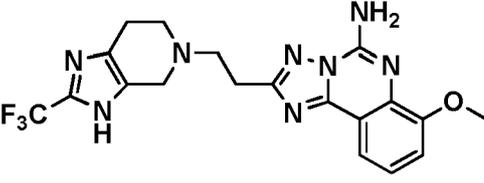
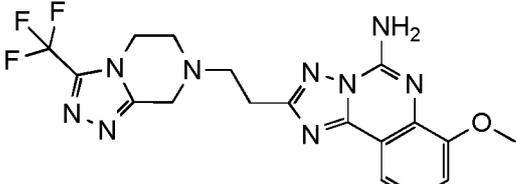
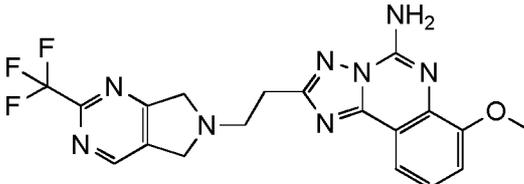
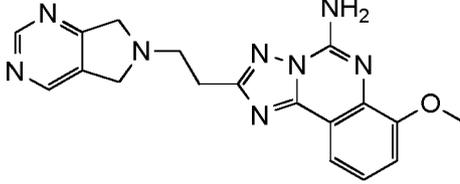
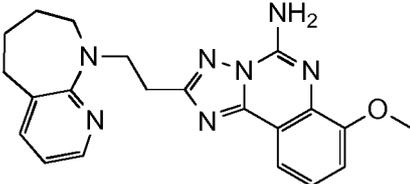
donde R^Z se elucida en la Tabla VI, se prepararon usando los métodos descritos en el **Esquema I** y el ejemplo presentado anteriormente y se caracterizaron mediante CL/EM (datos presentados también en la Tabla VI). Véase también Ejemplo 16, Esquema 16, para un esquema de síntesis alternativa para el compuesto **Ej. 14**.

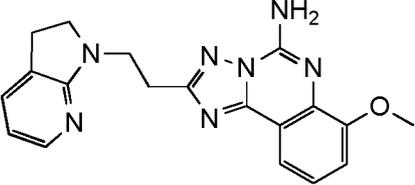
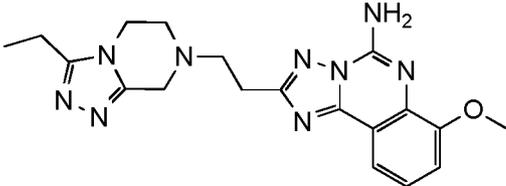
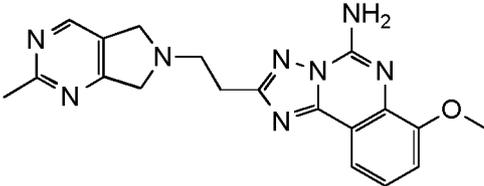
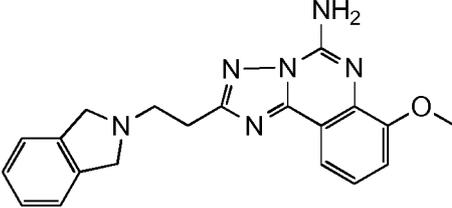
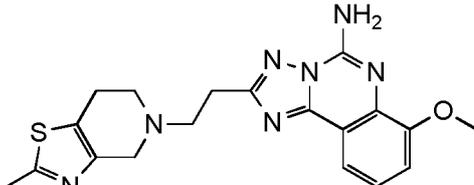
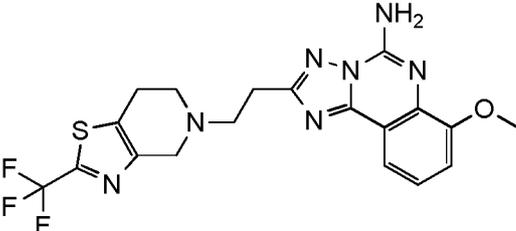
50

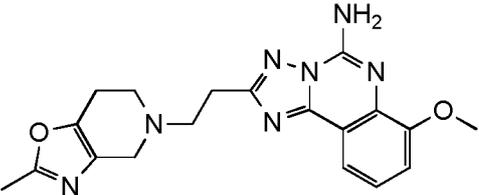
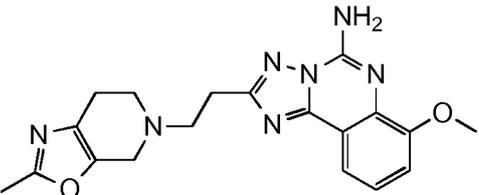
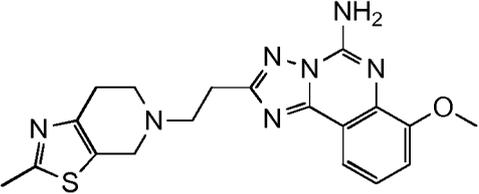
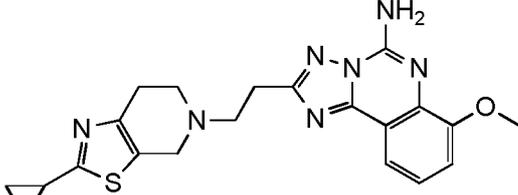
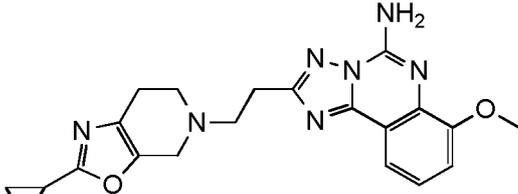
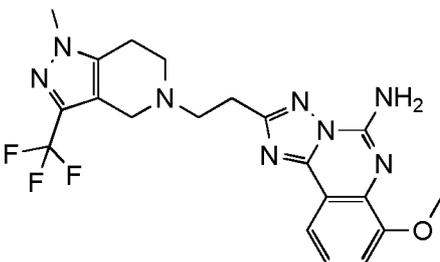
Tabla VI

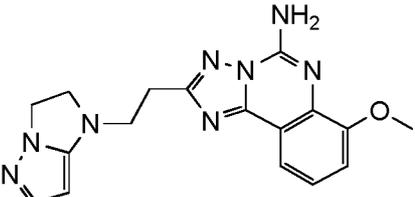
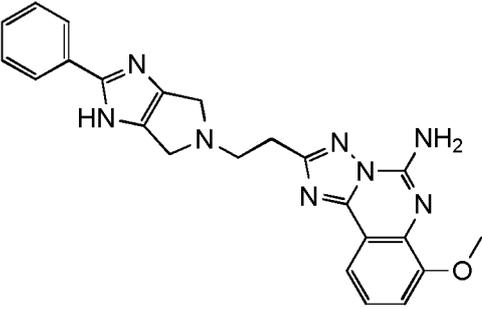
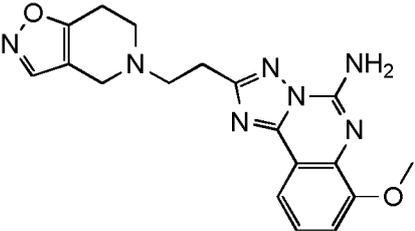
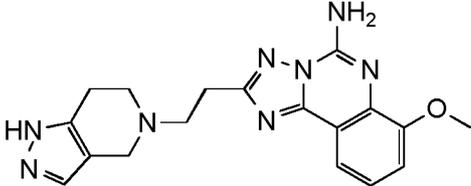
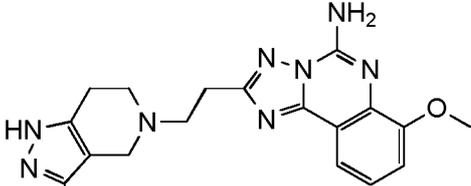
Compuesto n.º	Estructura	CL-EM
Ej. 2	 <p data-bbox="411 555 1289 611">7-(2-(5-amino-7-metoxi-[1,2,4]triazolo[1,5-c]quinazolin-2-il)etil)-N-terc-butil-5,6,7,8-tetrahidro-[1,2,4]triazolo[4,3-a]pirazin-3-carboxamida</p>	465 [M+1]
Ej. 3	 <p data-bbox="443 817 1257 869">2-(2-(3-bromo-5,6-dihidro-[1,2,4]triazolo[4,3-a]pirazin-7(8H)-il)etil)-7-metoxi-[1,2,4]triazolo[1,5-c]quinazolin-5-amina</p>	445 [M+1]
Ej. 4	 <p data-bbox="411 1075 1289 1126">7-(2-(5-amino-7-metoxi-[1,2,4]triazolo[1,5-c]quinazolin-2-il)etil)-5,6,7,8-tetrahidro-[1,2,4]triazolo[4,3-a]pirazin-3-carboxilato de etilo</p>	438 [M+1]
Ej. 5	 <p data-bbox="363 1332 1337 1384">2-(2-(2-cloro-5H-pirrol[3,4-b]piridin-6(7H)-il)etil)-7-metoxi-[1,2,4]triazolo[1,5-c]quinazolin-5-amina</p>	396 [M+1]
Ej. 6	 <p data-bbox="427 1590 1289 1641">2-(2-(4-bromo-5,6-dihidro-1,7-naftiridin-7(8H)-il)etil)-7-metoxi-[1,2,4]triazolo[1,5-c]quinazolin-5-amina</p>	455 [M+1]
Ej. 7	 <p data-bbox="443 1848 1257 1899">2-(2-(1-ciclopropil-6,7-dihidro-1H-pirazolo[4,3-c]piridin-5(4H)-il)etil)-7-metoxi-[1,2,4]triazolo[1,5-c]quinazolin-5-amina</p>	405 [M+1]

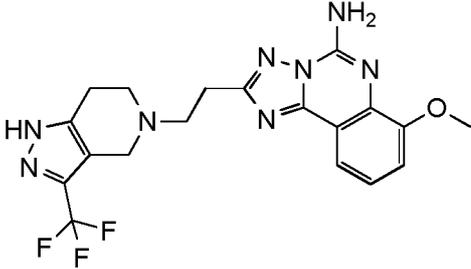
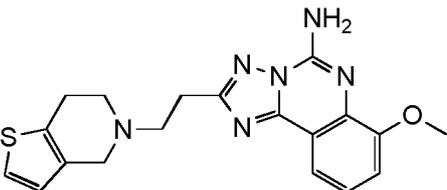
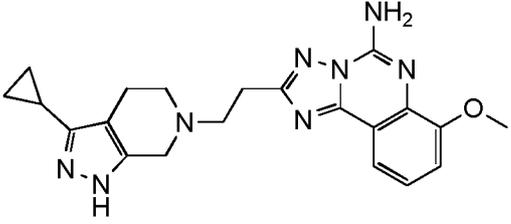
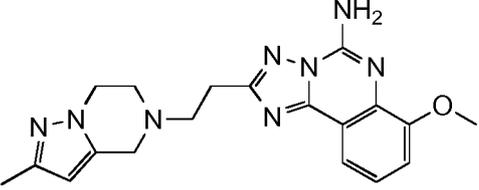
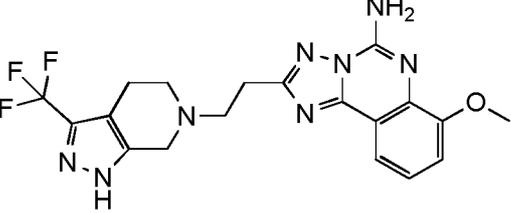
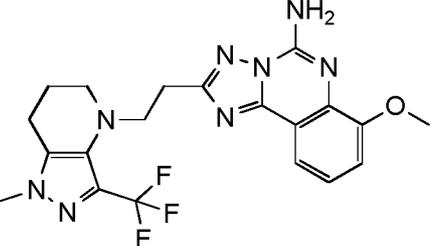
Ej. 8	 <p>2-(2-(3-isopropil-5,6-dihidroimidazo[1,5-a]pirazin-7(8H)-il)etil)-7-metoxi-[1,2,4]triazolo[1,5-c]quinazolin-5-amina</p>	407 [M+1]
Ej. 9	 <p>7-metoxi-2-(2-(3-(trifluorometil)-6,7-dihidroisoxazolo[4,3-c]piridin-5(4H)-il)etil)-[1,2,4]triazolo[1,5-c]quinazolin-5-amina</p>	434 [M+1]
Ej. 10	 <p>(7-(2-(5-amino-7-metoxi-[1,2,4]triazolo[1,5-c]quinazolin-2-il)etil)-5,6,7,8-tetrahidroimidazo[1,2-a]pirazin-2-il)(ciclopropil)metanona</p>	433 [M+1]
Ej. 11	 <p>7-metoxi-2-(2-(2-(trifluorometil)-5,6-dihidro-[1,2,4]triazolo[1,5-a]pirazin-7(8H)-il)etil)-[1,2,4]triazolo[1,5-c]quinazolin-5-amina</p>	434 [M+1]
Ej. 12	 <p>2-(2-(2-ciclopropil-5,6-dihidro-[1,2,4]triazolo[1,5-a]pirazin-7(8H)-il)etil)-7-metoxi-[1,2,4]triazolo[1,5-c]quinazolin-5-amina</p>	406 [M+1]
Ej. 13	 <p>2-(2-(3-etil-5,6-dihidroimidazo[1,5-a]pirazin-7(8H)-il)etil)-7-metoxi-[1,2,4]triazolo[1,5-c]quinazolin-5-amina</p>	393 [M+1]

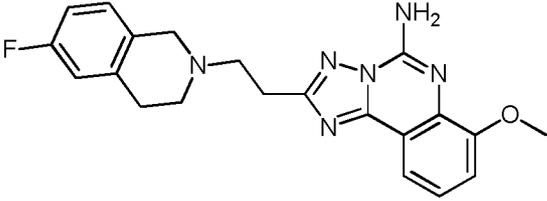
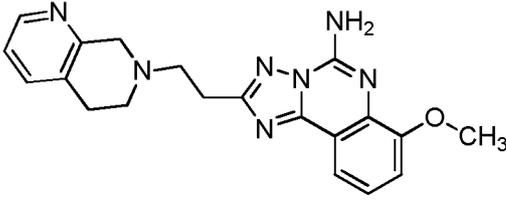
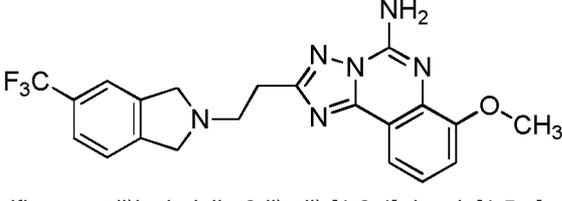
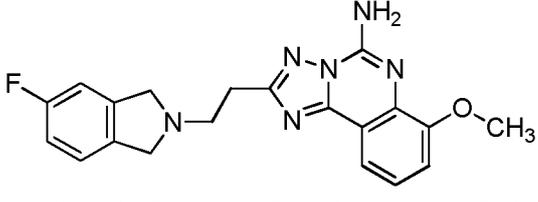
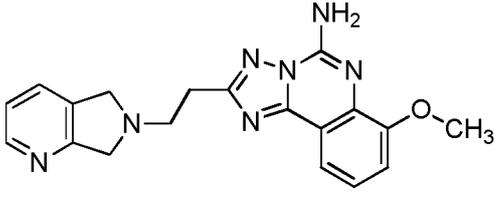
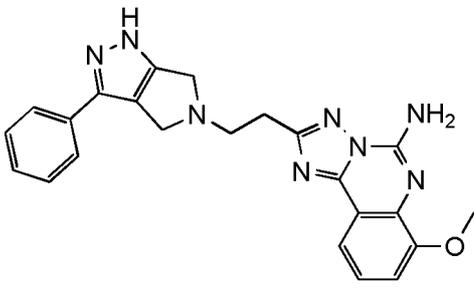
Ej. 14	 <p>7-metoxi-2-(2-(2-metil-4H-pirrolo[3,4-d]tiazol-5(6H)-il)etil)-[1,2,4]triazolo[1,5-c]quinazolin-5-amina</p>	382 [M+1]
Ej. 15	 <p>6-(2-(5-amino-7-metoxi-[1,2,4]triazolo[1,5-c]quinazolin-2-il)etil)-2-ciclopropil-4,5,6,7-tetrahidrotieno[2,3-c]piridin-3-carbonitrilo</p>	446 [M+1]
Ej. 16	 <p>7-metoxi-2-(2-(2-(trifluorometil)-6,7-dihidro-3H-imidazo[4,5-c]piridin-5(4H)-il)etil)-[1,2,4]triazolo[1,5-c]quinazolin-5-amina</p>	433 [M+1]
Ej. 17	 <p>7-metoxi-2-(2-(3-(trifluorometil)-5,6-dihidro-[1,2,4]triazolo[4,3-a]pirazin-7(8H)-il)etil)-[1,2,4]triazolo[1,5-c]quinazolin-5-amina</p>	434 [M+1]
Ej. 18	 <p>7-metoxi-2-(2-(2-(trifluorometil)-5H-pirrolo[3,4-d]pirimidin-6(7H)-il)etil)-[1,2,4]triazolo[1,5-c]quinazolin-5-amina</p>	431 [M+1]
Ej. 19	 <p>2-(2-(5H-pirrolo[3,4-d]pirimidin-6(7H)-il)etil)-7-metoxi-[1,2,4]triazolo[1,5-c]quinazolin-5-amina</p>	363 [M+1]
Ej. 20	 <p>2-(2-(7,8-dihidro-5H-pirido[2,3-b]azepin-9(6H)-il)etil)-7-metoxi-[1,2,4]triazolo[1,5-c]quinazolin-5-amina</p>	390 [M+1]

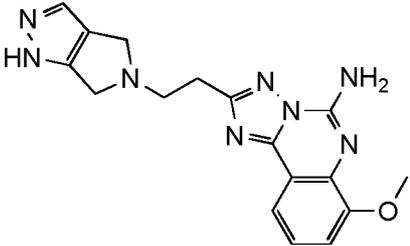
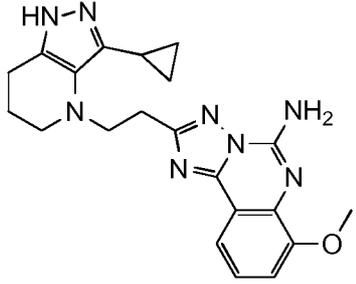
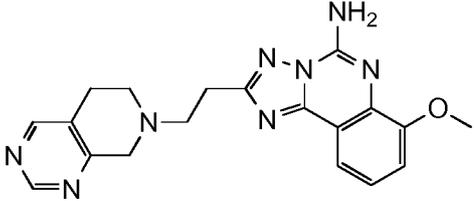
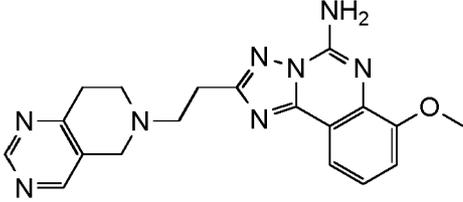
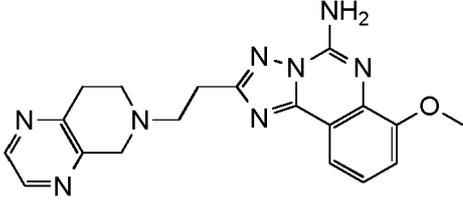
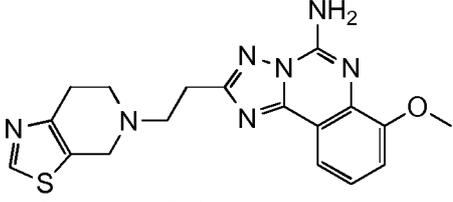
Ej. 21	 <p>2-(2-(2,3-dihidro-1H-pirrolo[2,3-b]piridm-1-il)etil)-7-metoxi-[1,2,4]triazolo[1,5-c]quinazolin-5-amina</p>	362 [M+1]
Ej. 22	 <p>2-(2-(3-etil-5,6-dihidro-[1,2,4]triazolo[4,3-a]pirazin-7(8H)-il)etil)-7-metoxi-[1,2,4]triazolo[1,5-c]quinazolin-5-amina</p>	394 [M+1]
Ej. 23	 <p>7-metoxi-2-(2-(2-metil-5H-pirrolo[3,4-d]pirimidin-6(7H)-il)etil)-[1,2,4]triazolo[1,5-c]quinazolin-5-amina</p>	3377 [M+1]
Ej. 24	 <p>2-(2-(isoindolín-2-il)etil)-7-metoxi-[1,2,4]triazolo[1,5-c]quinazolin-5-amina</p>	361 [M+1]
Ej. 25	 <p>7-metoxi-2-(2-(2-metil-6,7-dihidrotiazolo[4,5-c]piridin-5(4H)-il)etil)-[1,2,4]triazolo[1,5-c]quinazolin-5-amina</p>	396 [M+1]
Ej. 26	 <p>7-metoxi-2-(2-(2-(trifluorometil)-6,7-dihidrotiazolo[4,5-c]piridin-5(4H)-il)etil)-[1,2,4]triazolo[1,5-c]quinazolin-5-amina</p>	450 [M+1]

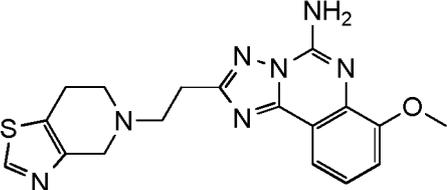
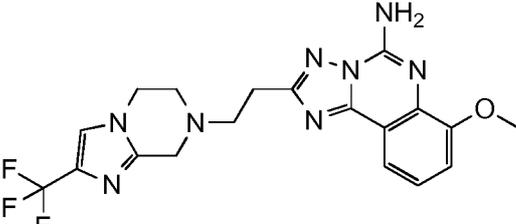
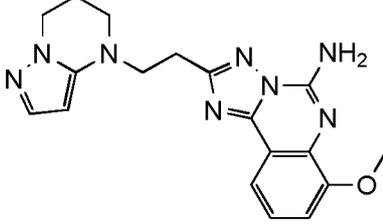
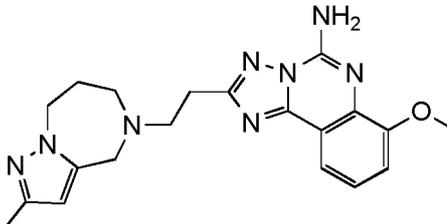
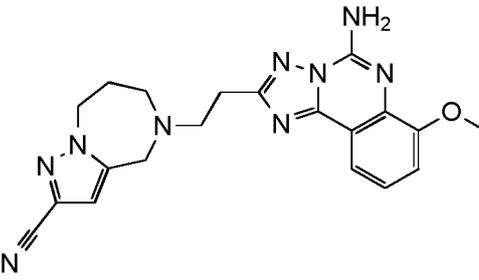
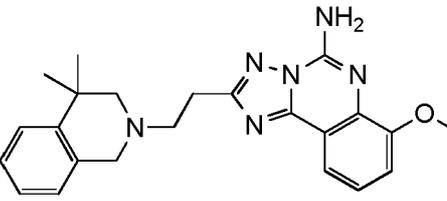
Ej. 27	 <p>7-metoxi-2-(2-(2-metil-6,7-dihidrooxazolo[4,5-c]piridin-5(4H)-il)etil)-[1,2,4]triazolo[1,5-c]quinazolin-5-amina</p>	380 [M+1]
Ej. 28	 <p>7-metoxi-2-(2-(2-metil-6,7-dihidrooxazolo[5,4-c]piridin-5(4H)-il)etil)-[1,2,4]triazolo[1,5-c]quinazolin-5-amina</p>	380 [M+1]
Ej. 29	 <p>7-metoxi-2-(2-(2-metil-6,7-dihidrotiazolo[5,4-c]piridin-5(4H)-il)etil)-[1,2,4]triazolo[1,5-c]quinazolin-5-amina</p>	396 [M+1]
Ej. 30	 <p>2-(2-(2-ciclopropil-6,7-dihidrotiazolo[5,4-c]piridin-5(4H)-il)etil)-7-metoxi-[1,2,4]triazolo[1,5-c]quinazolin-5-amina</p>	422 [M+1]
Ej. 31	 <p>2-(2-(2-ciclopropil-6,7-dihidrooxazolo[5,4-c]piridin-5(4H)-il)etil)-7-metoxi-[1,2,4]triazolo[1,5-c]quinazolin-5-amina</p>	406 [M+1]
Ej. 32	 <p>7-metoxi-2-(2-(1-metil-3-(trifluorometil)-6,7-dihidro-1H-pirazolo[4,3-c]piridin-5(4H)-il)etil)-[1,2,4]triazolo[1,5-c]quinazolin-5-amina</p>	447 [M+1]

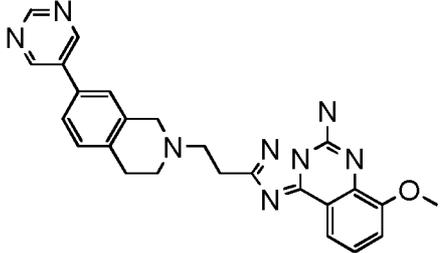
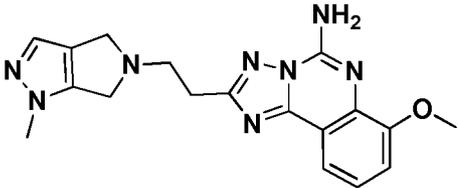
Ej. 33	 <p>2-(2-(2,3-dihidro-1H-imidazo[1,2-b]pirazol-1-il)etil)-7-metoxi-[1,2,4]triazolo[1,5-c]quinazolin-5-amina</p>	351 [M+1]
Ej. 34	 <p>7-metoxi-2-(2-(2-fenilpirrolo[3,4-d]imidazol-5(1H,4H,6H)-il)etil)-[1,2,4]triazolo[1,5-c]quinazolin-5-amina</p>	427 [M+1]
Ej. 35	 <p>2-(2-(6,7-dihidroisoxazolo[4,5-c]piridin-5(4H)-il)etil)-7-metoxi-[1,2,4]triazolo[1,5-c]quinazolin-5-amina</p>	366 [M+1]
Ej. 36	 <p>2-(2-(6,7-dihidro-1H-pirazolo[4,3-c]piridin-5(4H)-il)etil)-7-metoxi-[1,2,4]triazolo[1,5-c]quinazolin-5-amina</p>	365 [M+1]
Ej. 37	 <p>7-metoxi-2-(2-(3-metil-6,7-dihidro-1H-pirazolo[4,3-c]piridin-5(4H)-il)etil)-[1,2,4]triazolo[1,5-c]quinazolin-5-amina</p>	379 [M+1]

Ej. 38	 <p>7-metoxi-2-(2-(3-(trifluorometil)-6,7-dihidro-1H-pirazolo[4,3-c]piridin-5(4H)-il)etil)-[1,2,4]triazolo[1,5-c]quinazolin-5-amina</p>	433 [M+1]
Ej. 39	 <p>2-(2-(6,7-dihidrotieno[3,2-c]piridin-5(4H)-il)etil)-7-metoxi-[1,2,4]triazolo[1,5-c]quinazolin-5-amina</p>	381 [M+1]
Ej. 40	 <p>2-(2-(3-ciclopropil-4,5-dihidro-1H-pirazolo[3,4-c]piridin-6(7H)-il)etil)-7-metoxi-[1,2,4]triazolo[1,5-c]quinazolin-5-amina</p>	405 [M+1]
Ej. 41	 <p>7-metoxi-2-(2-(2-metil-6,7-dihidropirazolo[1,5-a]pirazin-5(4H)-il)etil)-[1,2,4]triazolo[1,5-c]quinazolin-5-amina</p>	379 [M+1]
Ej. 42	 <p>7-metoxi-2-(2-(3-(trifluorometil)-4,5-dihidro-1H-pirazolo[3,4-c]piridin-6(7H)-il)etil)-[1,2,4]triazolo[1,5-c]quinazolin-5-amina</p>	433 [M+1]
Ej. 43	 <p>7-metoxi-2-(2-(1-metil-3-(trifluorometil)-6,7-dihidro-1H-pirazolo[4,3-b]piridin-4(5H)-il)etil)-[1,2,4]triazolo[1,5-c]quinazolin-5-amina</p>	447 [M+1]

Ej. 44	 <p>2-(2-(6-fluoro-3,4-dihidroisoquinolin-2(1H)-il)etil)-7-metoxi-[1,2,4]triazolo[1,5-c]quinazolin-5-amina</p>	393 [M+1]
Ej. 45	 <p>2-(2-(5,6-dihidro-1,7-naftiridin-7(8H)-il)etil)-7-metoxi-[1,2,4]triazolo[1,5-c]quinazolin-5-amina</p>	376 [M+1]
Ej. 46	 <p>7-metoxi-2-(2-(5-(trifluorometil)isoindolin-2-il)etil)-[1,2,4]triazolo[1,5-c]quinazolin-5-amina</p>	429 [M+1]
Ej. 48	 <p>2-(2-(5-fluoroisoindolin-2-il)etil)-7-metoxi-[1,2,4]triazolo[1,5-c]quinazolin-5-amina</p>	379 [M+1]
Ej. 49	 <p>2-(2-(5H-pirrol[3,4-b]piridin-6(7H)-il)etil)-7-metoxi-[1,2,4]triazolo[1,5-c]quinazolin-5-amina</p>	362 [M+1]
Ej. 50	 <p>7-metoxi-2-(2-(3-fenilpirrol[3,4-c]pirazol-5(1H,4H,6H)-il)etil)-[1,2,4]triazolo[1,5-c]quinazolin-5-amina</p>	427 [M+1]

Ej. 51	 <p>7-metoxi-2-(2-(pirolo[3,4-c]pirazol-5(1H,4H,6H)-il)etil)-[1,2,4]triazolo[1,5-c]quinazolin-5-amina</p>	351 [M+1]
Ej. 52	 <p>2-(2-(3-ciclopropil-6,7-dihidro-1H-pirazolo[4,3-b]piridin-4(5H)-il)etil)-7-metoxi-[1,2,4]triazolo[1,5-c]quinazolin-5-amina</p>	405 [M+1]
Ej. 53	 <p>2-(2-(5,6-dihidropirido[3,4-d]pirimidin-7(8H)-il)etil)-7-metoxi-[1,2,4]triazolo[1,5-c]quinazolin-5-amina</p>	377 [M+1]
Ej. 54	 <p>2-(2-(7,8-dihidropirido[4,3-d]pirimidin-6(5H)-il)etil)-7-metoxi-[1,2,4]triazolo[1,5-c]quinazolin-5-amina</p>	377 [M+1]
Ej. 55	 <p>2-(2-(7,8-dihidropirido[4,3-b]pirazin-6(5H)-il)etil)-7-metoxi-[1,2,4]triazolo[1,5-c]quinazolin-5-amina</p>	377 [M+1]
Ej. 56	 <p>2-(2-(6,7-dihidrotiazolo[5,4-c]piridin-5(4H)-il)etil)-7-metoxi-[1,2,4]triazolo[1,5-c]quinazolin-5-amina</p>	382 [M+1]

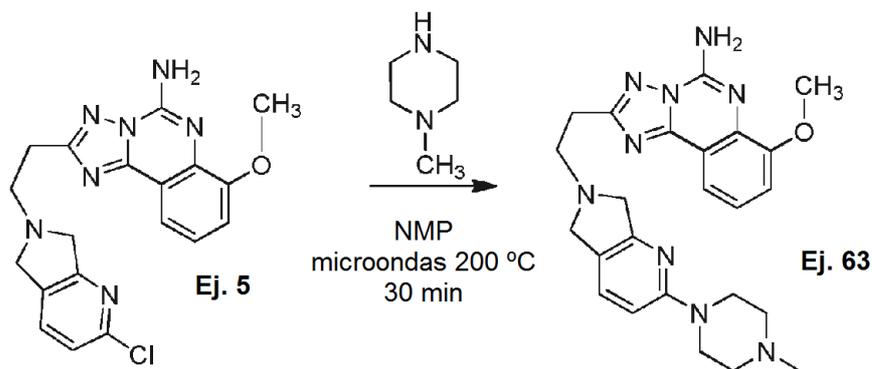
Ej. 57	 <p>2-(2-(6,7-dihidrotiazolo[4,5-c]piridin-5(4H)-il)etil)-7-metoksi-[1,2,4]triazolo[1,5-c]quinazolin-5-amina</p>	382 [M+1]
Ej. 58	 <p>7-metoksi-2-(2-(2-(trifluorometil)-5,6-dihidroimidazo[1,2-a]pirazin-7(8H)-il)etil)-[1,2,4]triazolo[1,5-c]quinazolin-5-amina</p>	433 [M+1]
Ej. 59	 <p>2-(2-(6,7-dihidropirazolo[1,5-a]pirimidin-4(5H)-il)etil)-7-metoksi-[1,2,4]triazolo[1,5-c]quinazolin-5-amina</p>	365 [M+1]
Ej. 60	 <p>7-metoksi-2-(2-(2-metil-7,8-dihidro-4H-pirazolo[1,5-a][1,4]diazepin-5(6H)-il)etil)-[1,2,4]triazolo[1,5-c]quinazolin-5-amina</p>	393 [M+1]
Ej. 61	 <p>5-(2-(5-amino-7-metoksi-[1,2,4]triazolo[1,5-c]quinazolin-2-il)etil)-5,6,7,8-tetrahidro-4H-pirazolo[1,5-a][1,4]diazepin-2-carbonitrilo</p>	404 [M+1]
Ej. 62	 <p>2-(2-(4,4-dimetil-3,4-dihidroisoquinolin-2(1H)-il)etil)-7-metoksi-[1,2,4]triazolo[1,5-c]quinazolin-5-amina</p>	403 [M+1]

Ej. 172	 <p>7-metoxi-2-(2-(7-(pirimidin-5-il)-3,4-dihidroisoquinolin-2(1H)-il)etil)-[1,2,4]triazolo[1,5-c]quinazolin-5-amina</p>	453 [M+1]
Ej. 246	 <p>7-metoxi-2-(2-(1-metilpirrolo[3,4-c]pirazol-5(1H,4H,6H)-il)etil)-[1,2,4]triazolo[1,5-c]quinazolin-5-amina</p>	365 [M+1]

EJEMPLO 2: Preparación de 7-metoxi-2-(2-(2-(4-metilpiperazin-1-il)-5H-pirrolo[3,4-b]piridin-6(7H)-il)etil)-[1,2,4]triazolo[1,5-c]quinazolin-5-amina (**Ej. 63**)

5

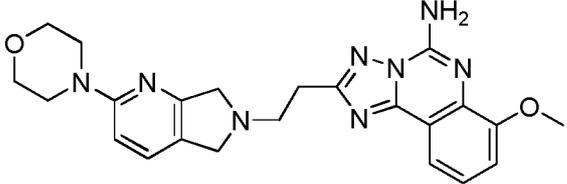
ESQUEMA 2

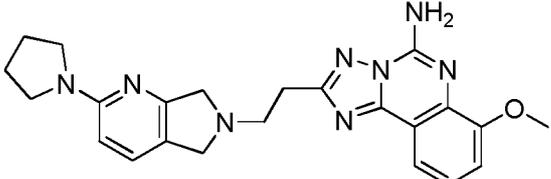
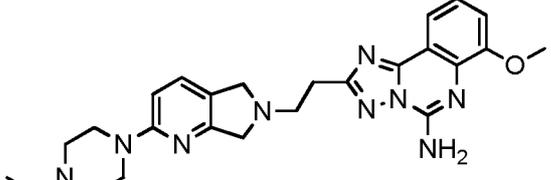
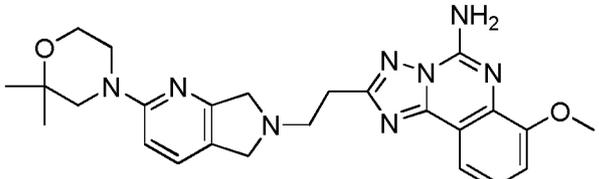
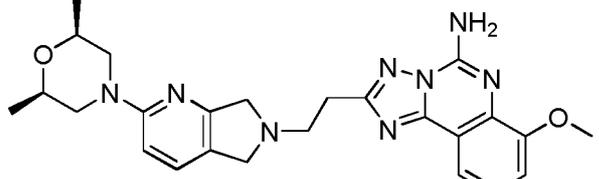
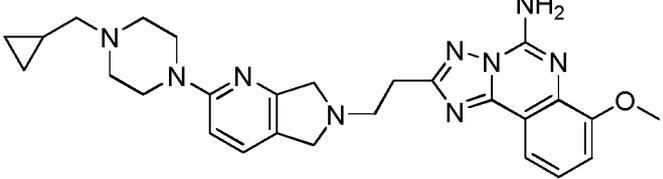
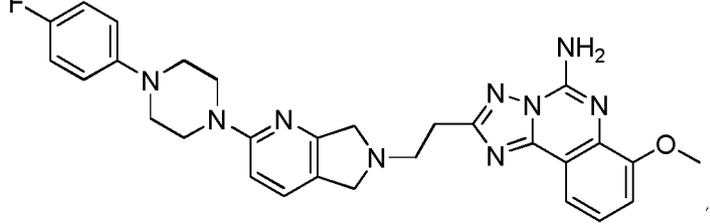


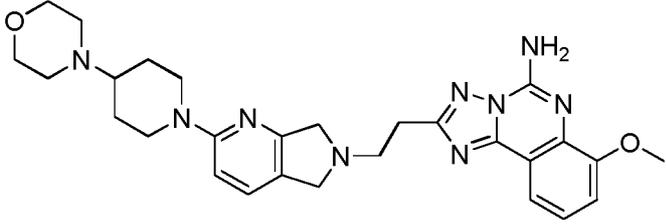
10 En un tubo para microondas se añadió 2-(2-(2-cloro-5H-pirrolo[3,4-b]piridin-6(7H)-il)etil)-7-metoxi-[1,2,4]triazolo[1,5-c]quinazolin-5-amina (compuesto **Ej. 5**, preparado en el Ejemplo 1, (30 mg, 0,076 mmol), 1-metilpiperazina (1,5 ml, 13,53 mmol) y NMP (500 μ l). La mezcla de reacción se sometió a microondas a 200 °C durante 1,5 h. La mezcla de reacción en bruto se purificó mediante una columna de fase inversa (Agua + TFA al 0,1 %/ACN + TFA al 0,1 %) para dar el producto deseado, **Ej. 63**, CL/EM = 474 [M+1].

15 Los compuestos presentados en la **Tabla VII** se prepararon usando métodos descritos en el Esquema 2 y el Ejemplo 2. Estos compuestos se caracterizaron por CL/EM, cuyos datos también se presentan en la **Tabla VII**.

Tabla VII

Compuesto n.º	Estructura	CL-EM
Ej. 64	 <p>7-metoxi-2-(2-(2-morfolino-5H-pirrolo[3,4-b]piridin-6(7H)-il)etil)-[1,2,4]triazolo[1,5-c]quinazolin-5-amina</p>	447 [M+1]

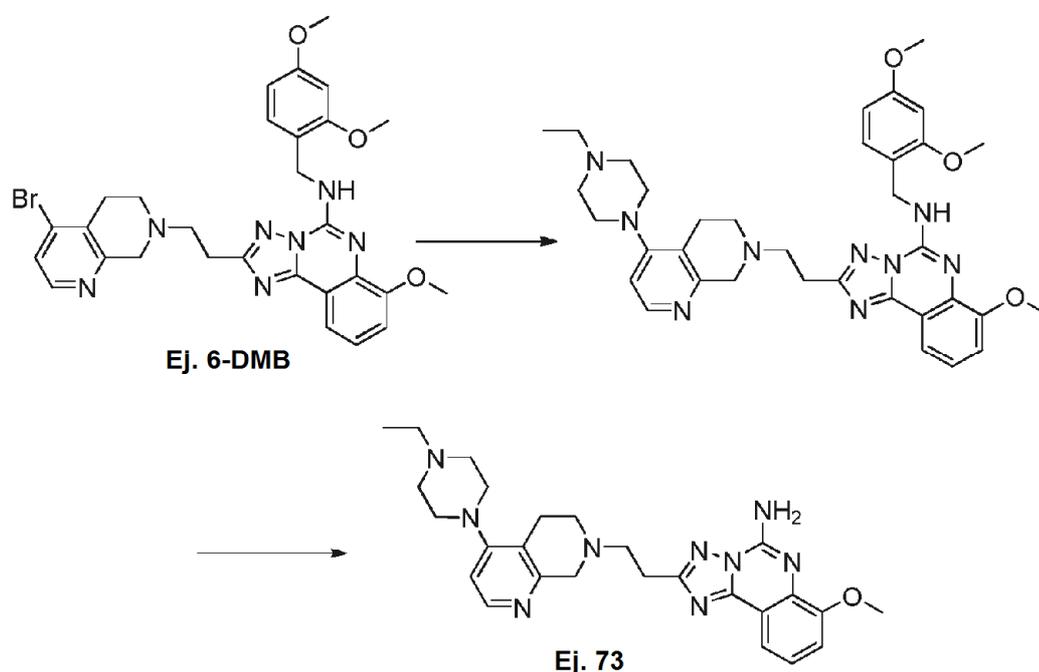
Ej. 65	 <p>7-metoxi-2-(2-(2-(pirrolidin-1-il)-5H-pirrol[3,4-b]piridin-6(7H)-il)etil)-[1,2,4]triazolo[1,5-c]quinazolin-5-amina</p>	431 [M+1]
Ej. 66	 <p>2-(2-(2-(4-etilpiperazin-1-il)-5H-pirrol[3,4-b]piridin-6(7H)-il)etil)-7-metoxi-[1,2,4]triazolo[1,5-c]quinazolin-5-amina</p>	474 [M+1]
Ej. 68	 <p>2-(2-(2-(2,2-dimetilmorfolino)-5H-pirrol[3,4-b]piridin-6(7H)-il)etil)-7-metoxi-[1,2,4]triazolo[1,5-c]quinazolin-5-amina</p>	475 [M+1]
Ej. 69	 <p>2-(2-(2-((2S,6R)-2,6-dimetilmorfolino)-5H-pirrol[3,4-b]piridin-6(7H)-il)etil)-7-metoxi-[1,2,4]triazolo[1,5-c]quinazolin-5-amina</p>	475 [M+1]
Ej. 70	 <p>2-(2-(2-(4-(ciclopropilmetil)piperazin-1-il)-5H-pirrol[3,4-b]piridin-6(7H)-il)etil)-7-metoxi-[1,2,4]triazolo[1,5-c]quinazolin-5-amina</p>	500 [M+1]
Ej. 71	 <p>2-(2-(2-(4-(4-fluorofenil)piperazin-1-il)-5H-pirrol[3,4-b]piridin-6(7H)-il)etil)-7-metoxi-[1,2,4]triazolo[1,5-c]quinazolin-5-amina</p>	540 [M+1]

Ej. 72	 <p>7-metoxi-2-(2-(2-(4-morfolinopiperidin-1-il)-5H-pirrol[3,4-b]piridin-6(7H)-il)etil)-[1,2,4]triazolo[1,5-c]quinazolin-5-amina</p>	530 [M+1]
--------	--	--------------

EJEMPLO 3: Preparación de metanosulfonatos de 2-(5-amino-7-metoxi-[1,2,4]triazolo[1,5-c]quinazolin-2-il)etilo protegidos con dimetoxibenceno ("lado derecho" compuestos precursores) y preparación de 2-(2-(4-(4-etilpiperazin-1-il)-5,6-dihidro-1,7-naftiridin-7(8H-il)etil)-7-metoxi-[1,2,4]triazolo[1,5-c]quinazolin-5-amina (**Ej. 73**)

5

ESQUEMA 3



10 **(EtapA A)** A una suspensión agitada de compuesto **Ej. 6** protegido con dimetilbenceno (DMB (preparado en el Ejemplo 1, 45 mg, 0,074 mmol), 1-etilpiperazina (19 μ l, 0,15 mmol), *terc*-butóxido potásico (21 mg, 0,19 mmol) y 2-diciclohexilfosfino-2',6'-di-*i*-propoxi-1,1'-bifenilo (7,0 mg, 0,015 mmol) en dioxano (573 μ l) se añadió tris(dibencilidenoacetona)dipaladio (0) (6,8 mg, 7,4 μ mol). La mezcla de reacción se calentó a 100 °C durante una noche. El disolvente se evaporó y el material en bruto se diluyó con EtOAc. La capa orgánica se lavó con NaCl (ac.)

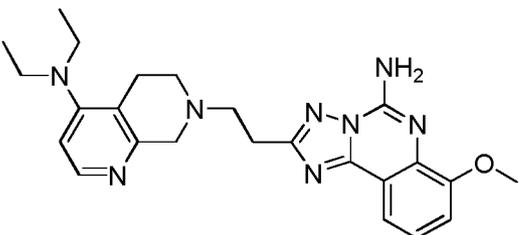
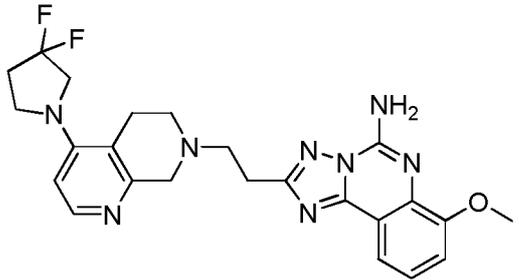
15 sat., se secó sobre MgSO₄, se filtró y se concentró. El producto en bruto se purificó por cromatografía en columna (MeOH: DCM = de 1/1 a MeOH al 50 %) para dar *N*-(2,4-dimetoxibencil)-2-{2-[4-(4-etilpiperazin-1-il)-5,8-dihidro-1,7-naftiridin-7(6*H*)-il]etil}-7-metoxi[1,2,4]triazolo[1,5-c]quinazolin-5-amina, CL/EM = 638 [M+1].

(EtapA B) En un matraz de fondo de *N*-(2,4-dimetoxibencil)-2-{2-[4-(4-etilpiperazin-1-il)-5,8-dihidro-1,7-naftiridin-7(6*H*)-il]etil}-7-metoxi[1,2,4]triazolo[1,5-c]quinazolin-5-amina (25,1 mg, 0,039 mmol) se añadió TFA (400 μ l). La mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante una noche. Se evaporó TFA, se diluyó con MeOH, se evaporó de nuevo. Se diluyó de nuevo con DCM y se neutralizó con NH₃ 7 N en MeOH, y el disolvente se evaporó. El producto en bruto se purificó por TLC prep. (MeOH al 10 % en DCM) para dar el compuesto **Ej. 73**, que se caracterizó por CL/EM = 488 [M+1].

25

Los compuestos presentados en la **Tabla VIII** se prepararon usando métodos descritos en el Esquema 3 y el Ejemplo 3. Estos compuestos se caracterizaron por CL/EM, cuyos datos también se presentan en la **Tabla VIII**.

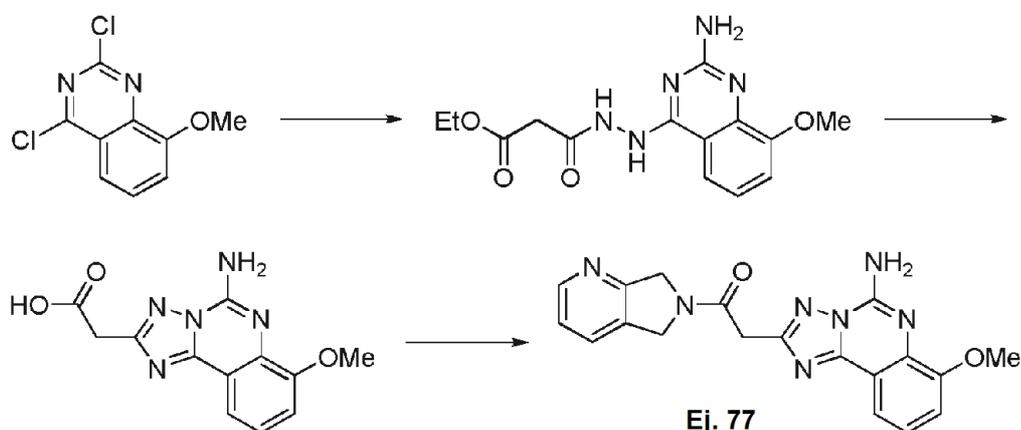
Tabla VIII

Compuesto n.º	Estructura	CL-EM
Ej. 74	 <p>2-(2-(4-(diethylamino)-5,6-dihidro-1,7-naftiridin-7(8H)-il)etil)-7-metoxi-[1,2,4]triazolo[1,5-c]quinazolin-5-amina</p>	447 [M+1]
Ej. 76	 <p>2-(2-(4-(3,3-difluoropirrolidin-1-il)-5,6-dihidro-1,7-naftiridin-7(8H)-il)etil)-7-metoxi-[1,2,4]triazolo[1,5-c]quinazolin-5-amina</p>	481 [M+1]

EJEMPLO 4: Preparación de 2-(5-amino-7-metoxi-[1,2,4]triazolo[1,5-c]quinazolin-2-il)-1-(5H-pirrolo[3,4-b]piridin-6(7H)-ilo) (Ej. 77)

5

ESQUEMA 4

10 **Etapa A:** 3-[2-(2-amino-8-metoxiquinazolin-4-il)hidrazinil]-3-oxopropanoato de etilo

Se trató 2,4-dicloro-8-metoxiquinazolin-5(1H)-ona secuencialmente con 3-hidrazino-3-oxopropionato de etilo (DIPEA, THF, 60 °C, durante una noche) y NH₃ (2 M en *i*-PrOH, 100 °C durante una noche en un tubo cerrado herméticamente) para dar el compuesto del título y el éster isopropílico correspondiente (~3:1).

15

Etapa B: ácido (5-amino-7-metoxi[1,2,4]triazolo[1,5-c]quinazolin-2-il)acético

La mezcla de ésteres de etilo e isopropilo se hizo reaccionar secuencialmente con BSTA (120 °C, 3 h) y LiOH (THF, agua, temperatura ambiente, durante una noche) para proporcionar el compuesto del título, CLEM (M+H) = 274.

20

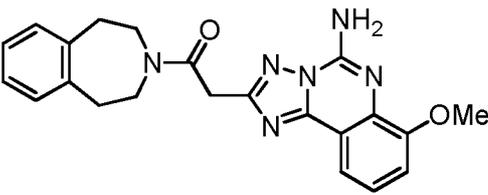
Etapa C: 2-(5-amino-7-metoxi[1,2,4]triazolo[1,5-c]quinazolin-2-il)-1-(5,7-dihidro-6H-pirrolo[3,4-b]piridin-6-il)etanona

Una mezcla de ácido (5-amino-7-metoxi[1,2,4]triazolo[1,5-c]quinazolin-2-il)acético (0,050 g, 0,161 mmol), diclorhidrato de 6,7-dihidro-5H-pirrolo[3,4-b]piridina (0,047 g, 0,24 mmol), DIPEA (0,141 ml, 0,807 mmol) y anhídrido

cíclico del ácido 1-propanofosfónico (0,144 ml, 0,242 mmol) en DCM (5 ml) se agitó a temperatura ambiente durante una noche y después se diluyó con agua y DCM. La capa orgánica se filtró y se concentró. El residuo se purificó por HPLC preparativa de fase inversa (eluyendo con Acetonitrilo al 10-95 %/Agua + TFA al 0,1 % (20 ml/min) durante 10 min.) para dar un compuesto, **Ej. 77** (un sólido de color amarillo claro), que se caracterizó por CLEM ($M+H$) = 376.

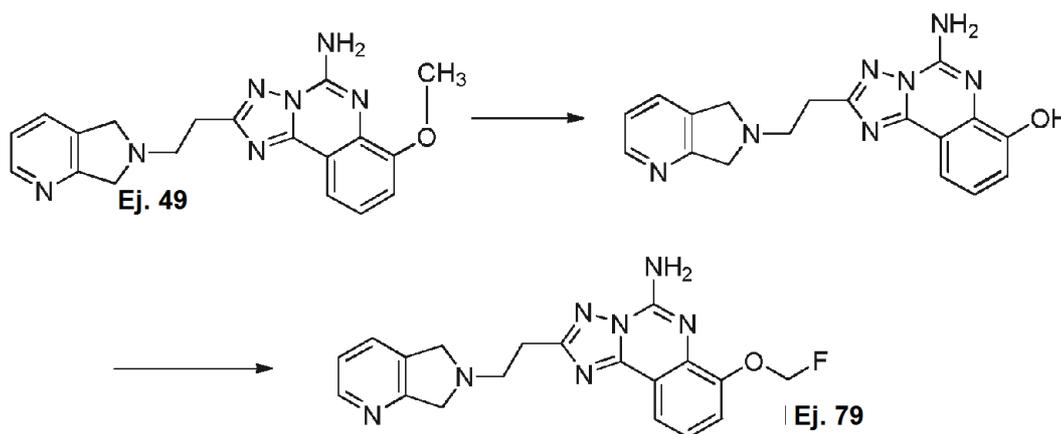
5 El Compuesto **Ej. 78** presentado en la **Tabla IX** se preparó usando métodos descritos en el Ejemplo 4 y el Esquema 4:

Tabla IX

Compuesto n.º	Estructura	CL-EM
Ej. 78	 <p>2-(5-amino-7-metoxi-[1,2,4]triazolo[1,5-c]quinazolin-2-il)-1-(4,5-dihidro-1H-benzo[d]azepin-3(2H)-il)etanona</p>	403 [M+1]

10 **EJEMPLO 5:** Preparación de 2-(2-(5H-pirrolo[3,4-b]piridin-6(7H)-il)etil)-7-(fluorometoxi)-[1,2,4]triazolo[1,5-c]quinazolin-5-amina (**Ej. 79**)

ESQUEMA 5



Etapa A: 2-(2-(5H-pirrolo[3,4-b]piridin-6(7H)-il)etil)-5-amino-[1,2,4]triazolo[1,5-c]quinazolin-7-ol

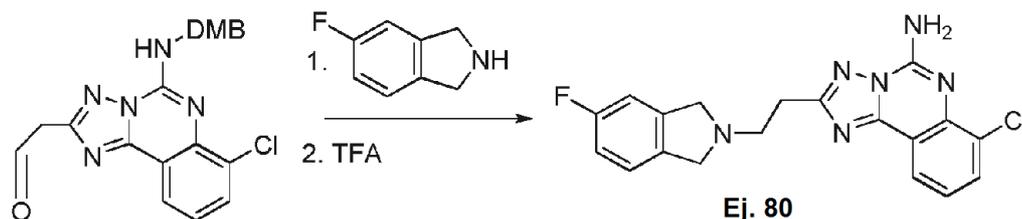
20 A una solución del compuesto **Ej. 49** preparado en el Ejemplo 1, anteriormente, (185 mg, 0,512 mmol) en DMF (4 ml) se añadió metiltiolato sódico (71,8 mg, 1,024 mmol). La mezcla de reacción se agitó en un tubo cerrado herméticamente a 100 °C durante 18 h. La mezcla de reacción se diluyó con DCM, se lavó con H₂O. La capa orgánica se separó y se secó sobre MgSO₄, se filtró y se concentró al vacío. La purificación por TLC preparativa (DCM: MeOH (NH₃ 7 N) 1:20) para producir el compuesto del título, CL/EM = 348 [M+1].

Etapa B: 2-(2-(5H-pirrolo[3,4-b]piridin-6(7H)-il)etil)-7-(fluorometoxi)-[1,2,4]triazolo[1,5-c]quinazolin-5-amina

30 A una solución de 2-(2-(5H-pirrolo[3,4-b]piridin-6(7H)-il)etil)-5-amino-[1,2,4]triazolo[1,5-c]quinazolin-7-ol (20 mg, 0,058 mmol) en acetona (2 ml) se añadió metanosulfonato de fluorometilo (17,6 mg, 0,086 mmol) y Cs₂CO₃ (56,3 mg, 0,173 mmol). La mezcla de reacción se agitó en un tubo cerrado herméticamente a 40 °C durante 48 h, se enfrió a temperatura ambiente, se filtró a través de tierra de diatomeas, lavando con DCM y MeOH. El filtrado se concentró al vacío. La purificación por TLC preparativa (DCM: MeOH (7N NH₃) 1:20) produjo un compuesto, **Ej. 79** que se caracterizó por CL/EM = 380 [M+1].

35 **EJEMPLO 6:** Preparación de 2-(7-cloro-5-(2,4-dimetoxibencilamino)-[1,2,4]triazolo[1,5-c]quinazolin-2-il)acetaldehído como precursor del "lado derecho" y preparación de 7-cloro-2-(2-(5-fluoroisoindolin-2-il)etil)-[1,2,4]triazolo[1,5-c]quinazolin-5-amina (**Ej. 80**) de este

ESQUEMA 6

5 **Etapa A:** 3,3-dimetoxipropanohidrazida

La mezcla de 3,3-dimetoxipropanoato de metilo (6 g, 83,3 mmol) e hidrato de hidrazina al 80 % (52 ml, 833 mmol, 10 equiv.) se calentó a 120 °C durante 6 horas. El exceso de hidrazina se retiró en un evaporador rotatorio. El residuo se disolvió en DCM (30 ml). La capa acuosa restante se extrajo con DCM (30 ml). Las capas orgánicas se combinaron, y se concentraron hasta un volumen de 30 ml. El compuesto del título se precipitó mediante la adición de éter de petróleo para proporcionar un sólido de color blanco. El producto se caracterizó por RMN de protón: RMN ¹H (DMSO-*d*₆, 400 MHz) δ 9,02 (s, 1H), 4,70 (t, *J* = 5,2 Hz, 1H), 4,2 (s, 2H), 3,22 (s, 6H), 2,33 (d, *J* = 5,2 Hz, 2H).

15 **Etapa B:** 8-cloroquinazolin-2,4-diol

La mezcla de ácido 2-amino-3-clorobenzoico (13 g, 75,8 mmol) y urea (27,3 g, 454 mmol, 6 equiv.) se agitó a 200 °C durante 2 horas, se enfrió a 120 °C. Se añadió en pequeñas porciones agua (500 ml). El sólido se filtró, se lavó con agua y EtOAc, y se secó en el horno (100 °C) para proporcionar el compuesto deseado en forma de un sólido de color pardo, que se caracterizó por CL/EM. CL-EM: m/z (M+1)197:

20 **Etapa C:** 2,4,8-tricloroquinazolina

Se añadió en pequeñas porciones 8-cloroquinazolin-2,4-diol (etapa B, 15 g, 75,8 mmol) a POC_l₃ (70 ml, 763 mmol, 10 equiv.). Se añadió dimetilanilina (3,7 g, 30,5 mmol, 0,4 equiv.). La mezcla de reacción se agitó en 140 °C durante 16 horas. La mezcla se enfrió a temperatura ambiente y se añadió gota a gota a agua enfriada con hielo (500 ml). El precipitado se recogió y se lavó con agua enfriada con hielo. El sólido se disolvió en DCM (500 ml), se secó sobre MgSO₄, se filtró y se concentró para dar el producto en bruto, que se purificó por cromatografía en columna de sílice (éter de petróleo: EtOAc = 7:1) para proporcionar el compuesto del título en forma de un sólido de color amarillo que se caracterizó por CL/EM. CL-EM: m/z (M+1)233:

30 **Etapa D:** *N*'-(2,8-dicloroquinazolin-4-il)-3,3-dimetoxipropanohidrazida

La mezcla de 2,4,8-tricloroquinazolina (etapa C, 4,0 g, 17,2 mmol), DIPEA (15 ml, 86,1 mmol) y 3,3-dimetoxipropanohidrazida (etapa A, 3,1 g, 20,7 mmol) en 1,4-dioxano (50 ml) se agitó a 40 °C durante 2 horas, y después se concentró. El residuo se repartió entre DCM (50 ml) y NaHCO₃ acuoso (50 ml). La capa orgánica se lavó con agua y se concentró para obtener el compuesto del título en forma de un sólido de color amarillo que se caracterizó por CL/EM. CL-EM: m/z (M+1)345:

40 **Etapa E:** *N*'-(8-cloro-2-(2,4-dimetoxibencilamino)quinazolin-4-il)-3,8-dimetoxipropanohidrazida

La mezcla de *N*'-(2,8-dicloroquinazolin-4-il)-3,3-dimetoxipropanohidrazida (etapa D, 5,9 g, 17,2 mmol), DIPEA (6 ml, 34,3 mmol) y (2,4-dimetoxifenil)metanamina (3,1 ml, 20,6 mmol) en 1,4-dioxano (50 ml) se agitó a 80 °C durante una noche. Después de la concentración, el residuo se repartió entre DCM (100 ml) y NaHCO₃ acuoso (100 ml). La capa orgánica se lavó con agua y se concentró para obtener el compuesto del título en forma de un sólido de color amarillo que se caracterizó por CL/EM. CL-EM: m/z (M+1)476:

45 **Etapa F:** 7-cloro-*N*-(2,4-dimetoxibencil)-2-(2,2-dimetoxietil)-[1,2,4]triazolo[1,5-*c*]quinazolin-5-amina

La solución de *N*'-(8-cloro-2-(2,4-dimetoxibencilamino)quinazolin-4-il)-3,3-dimetoxipropanohidrazida (etapa E, 7,8 g, 16,4 mmol) en BSA (30 ml) se agitó a 140 °C durante una noche. Después, la mezcla se concentró mediante evaporación rotatoria a 70 °C para retirar todo el BSA. Al residuo se añadió metanol (50 ml), se agitó en un baño enfriado con hielo durante un rato. La suspensión resultante se filtró, se secó al vacío para obtener el compuesto del título en forma de un sólido de color amarillo que se caracterizó por RMN de protón y CL/EM. RMN ¹H (DMSO-*d*₆, 400 MHz) δ 8,49 (d, *J* = 6 Hz, 1H), 8,10 (d, *J* = 7,6 Hz, 1H), 7,79 (t, *J* = 8 Hz, 1H), 7,37-7,26 (m, 2H), 6,54 (d, *J* = 1,6 Hz, 1H), 6,25 (t, *J* = 8 Hz, 1H), 4,99 (t, *J* = 12 Hz, 1H), 4,70 (d, *J* = 5,6 Hz, 2H), 3,82 (s, 3H), 3,70 (s, 3H), 3,34 (s, 6H), 3,18 (d, *J* = 6 Hz, 2H), CL-EM: m/z (M+1)458:

Etapa G: 2-(7-cloro-5-(2,4-dimetoxibencilamino)-[1,2,4]triazolo[1,5-c]quinazolin-2-il)acetaldehído

La mezcla de 7-cloro-*N*-(2,4-dimetoxibencil)-2-(2,2-dimetoxietil)-[1,2,4]triazolo[1,5-c]quinazolin-5-amina (etapa F, 2,5 g, 5,5 mmol) y TsOH (470 mg, 2,7 mmol) en acetona/H₂O (20 ml/2 ml) se agitó a 60 °C en una atmósfera de argón durante una noche. Después, la mezcla se enfrió a temperatura ambiente y se concentró a presión reducida a temperatura ambiente. El residuo se secó al vacío para obtener el compuesto del título en forma de un producto en bruto, que se usó en la siguiente etapa sin purificación, CL-EM: m/z (M+1)412:

Etapa H: 7-cloro-5-(2,4-dimetoxifenil)-2-(2-(5-fluoroisindolin-2-il)etil)-[1,2,4]triazolo[1,5-c]quinazolina

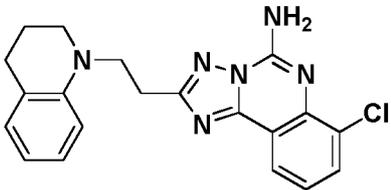
A una mezcla en THF (5 ml) de 2-(7-cloro-5-(2,4-dimetoxibencilamino)-[1,2,4]triazolo[1,5-c]quinazolin-2-il)acetaldehído (etapa G, 250 mg, 0,6 mmol) y 5-fluoroisindolina (167 mg, 1,2 mmol) se añadió tetraetoxititanio (0,1 ml). La mezcla de reacción se agitó a 20 °C durante 1 hora. Después, se añadió cianoborohidruro sódico (192 mg, 3,0 mmol) a la mezcla de reacción, que se agitó a 20 °C durante 16 horas. La mezcla se concentró para proporcionar el compuesto del título en forma de un sólido de color blanco que se caracterizó por CL/EM. CLEM: m/z (M+1)530:

Etapa I: 7-cloro-2-(2-(5-fluoroisindolin-2-il)etil)-[1,2,4]triazolo[1,5-c]quinazolin-5-amina

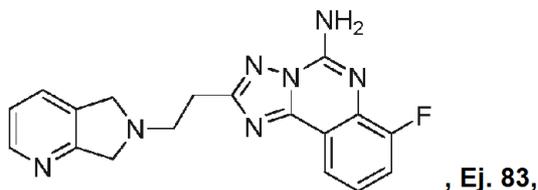
Una solución en ácido trifluoroacético (5 ml) de 7-cloro-5-(2,4-dimetoxifenil)-2-(2-(5-fluoroisindolin-1-il)etil)-[1,2,4]triazolo[1,5-c]quinazolina (etapa H, 320 mg, 0,6 mmol) se agitó a 50 °C durante 16 horas. La solución se evaporó a sequedad, después se purificó por cromatografía de sílice usando un eluyente de MeOH/CH₂Cl₂ (1: 10) para producir el compuesto, **Ej. 80**, en forma de un sólido de color blanco que se caracterizó por CL/EM. CLEM: m/z (M+1)383:

La síntesis del Ejemplo 6 se empleó con los reactivos del "lado izquierdo" adecuados para preparar los compuestos presentados en la **Tabla X**. Estos compuestos se caracterizaron por CL/EM, cuyos datos también se indican en la **Tabla X**.

Tabla X

Compuesto n.º	Estructura	CL-EM
Ej. 82	 <p>7-cloro-2-(2-(3,4-dihidroquinolin-1(2H)-il)etil)-[1,2,4]triazolo[1,5-c]quinazolin-5-amina</p>	379 [M+1]

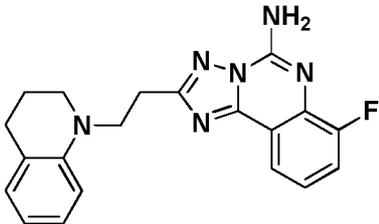
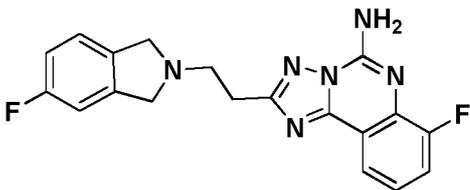
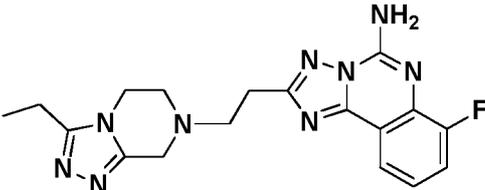
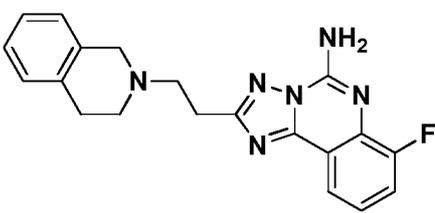
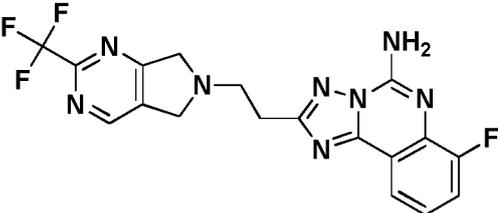
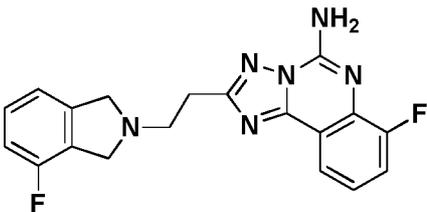
Usando el procedimiento del Esquema 6 y el Ejemplo 6, **Compuesto Ej. 83**, 2-[2-(5,7-dihidro-6*H*-pirrolo[3,4-*b*]piridin-6-il)etil]-7-fluoro[1,2,4]triazolo[1,5-c]quinazolin-5-amina:



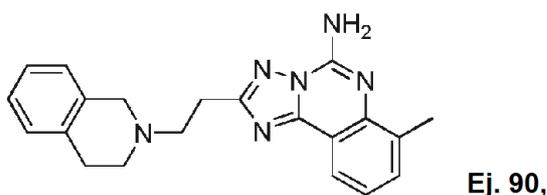
se preparó sustituyendo ácido 2-amino-3-fluorobenzoico por ácido 2-amino-3-clorobenzoico en la etapa B y 6,7-dihidro-5*H*-pirrolo[3,4-*b*]piridina por 5-fluoroisindolina en la etapa H. El compuesto **Ej. 83** se caracterizó por CL/EM: m/z (M+1)350:

Compuestos adicionales preparados usando este mismo procedimiento se presentan en la **Tabla XI**, más adelante, junto con los datos de CL/EM característicos.

Tabla XI

Compuesto n.º	Estructura	CL-EM
Ej. 84	 <p data-bbox="395 595 1302 629">2-(2-(3,4-dihidroquinolin-1(2H)-il)etil)-7-fluoro-[1,2,4]triazolo[1,5-c]quinazolin-5-amina</p>	363 [M+1]
Ej. 85	 <p data-bbox="427 857 1270 891">7-fluoro-2-(2-(5-fluoroisindolin-2-il)etil)-[1,2,4]triazolo[1,5-c]quinazolin-5-amina</p>	367 [M+1]
Ej. 86	 <p data-bbox="371 1108 1329 1164">2-(2-(3-etil-5,6-dihidro-[1,2,4]triazolo[4,3-a]pirazin-7(8H)-il)etil)-7-fluoro-[1,2,4]triazolo[1,5-c]quinazolin-5-amina</p>	382 [M+1]
Ej. 87	 <p data-bbox="379 1393 1321 1426">2-(2-(3,4-dihidroisoquinolin-2(1H)-il)etil)-7-fluoro-[1,2,4]triazolo[1,5-c]quinazolin-5-amina</p>	363 [M+1]
Ej. 88	 <p data-bbox="387 1666 1315 1722">7-fluoro-2-(2-(2-(trifluorometil)-5H-pirrolo[3,4-d]pirimidin-6(7H)-il)etil)-[1,2,4]triazolo[1,5-c]quinazolin-5-amina</p>	419 [M+1]
Ej. 89	 <p data-bbox="427 1951 1270 1984">7-fluoro-2-(2-(4-fluoroisindolin-2-il)etil)-[1,2,4]triazolo[1,5-c]quinazolin-5-amina</p>	467 [M+1]

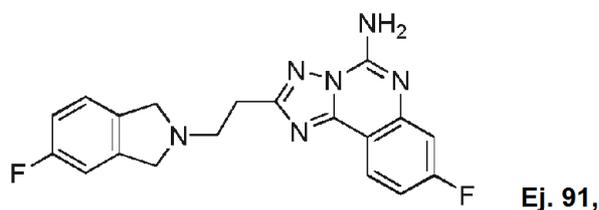
Compuesto **Ej. 90**, 2-(2-(3,4-dihidroisoquinolin-2(1H)-il)etil)-7-metil-[1,2,4]triazolo[1,5-c]quinazolin-5-amina:



- 5 se preparó usando el procedimiento del Ejemplo 6, Esquema 6, anteriormente, sustituyendo únicamente ácido 2-amino-3-metilbenzoico por ácido 2-amino-3-clorobenzoico en la etapa B y 1,2,3,4-tetrahidroisoquinolina por 5-fluoroisoidolina en la etapa H. El compuesto **Ej. 90** se caracterizó por CL/EM: CLEM: m/z (M+1)359:

Compuesto **Ej. 91**, 8-fluoro-2-[2-(5-fluoro-1,3-dihidro-2H-isoidinol-2-il)etil][1,2,4]triazolo[1,5-c]quinazolin-5-amina:

10



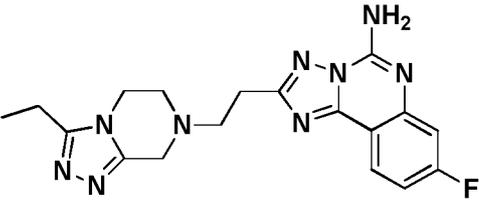
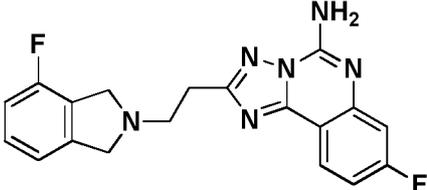
- 15 se preparó usando el procedimiento del Ejemplo 6, Esquema 6, anteriormente, sustituyendo únicamente, sustituyendo, sustituyendo ácido 2-amino-4-fluorobenzoico por ácido 2-amino-3-clorobenzoico en la etapa B. El Compuesto **Ej. 91** se caracterizó por CL/EM: m/z (M+1)367:

Compuestos adicionales preparados usando este mismo procedimiento con sustituciones de reactivos adecuadas se presentan en la Tabla XII, más adelante, junto con los datos de CL/EM característicos.

20

Tabla XII

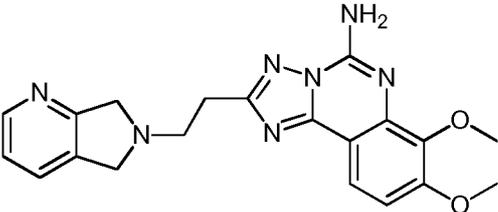
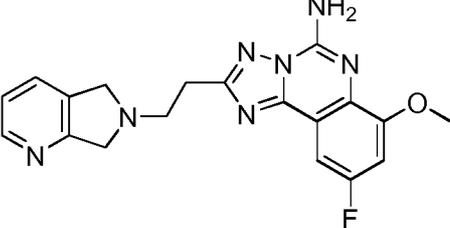
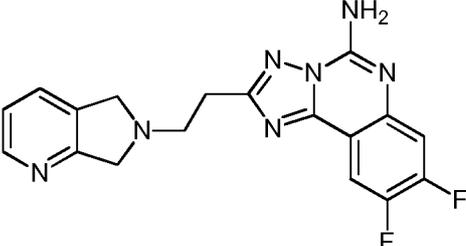
Compuesto n.º	Estructura	CL-EM
Ej. 92	<p>2-(2-(5H-pirrolo[3,4-b]piridin-6(7H)-il)etil)-8-fluoro-[1,2,4]triazolo[1,5-c]quinazolin-5-amina</p>	350 [M+1]
Ej. 93	<p>2-(2-(3,4-dihidroisoquinolin-2(1H)-il)etil)-8-fluoro-[1,2,4]triazolo[1,5-c]quinazolin-5-amina</p>	363 [M+1]
Ej. 94	<p>2-(2-(3,4-dihidroquinolin-1(2H)-il)etil)-8-fluoro-[1,2,4]triazolo[1,5-c]quinazolin-5-amina</p>	363 [M+1]

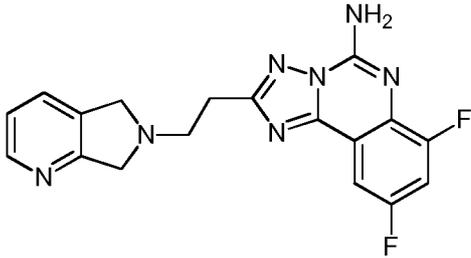
Ej. 95	 <p data-bbox="368 488 1329 539">2-(2-(3-etil-5,6-dihidro-[1,2,4]triazolo[4,3-a]pirazin-7(8H)-il)etil)-8-fluoro-[1,2,4] triazolo[1,5-c]quinazolin-5-amina</p>	382 [M+1]
Ej. 96	 <p data-bbox="427 763 1273 795">8-fluoro-2-(2-(4-fluoroisoinдолin-2-il)etil)-[1,2,4]triazolo[1,5-c]quinazolin-5-amina</p>	367 [M+1]

Los Compuestos **Ej. 97** a **Ej. 100**, presentados junto con datos de CL/EM característicos en la Tabla XIII, más adelante, se prepararon usando el procedimiento detallado en el Ejemplo 6, y en la preparación del compuesto **Ej. 83**, anteriormente, sustituyendo el ácido aminobenzoico adecuado por ácido 2-amino-3-clorobenzoico en la etapa B del mismo.

5

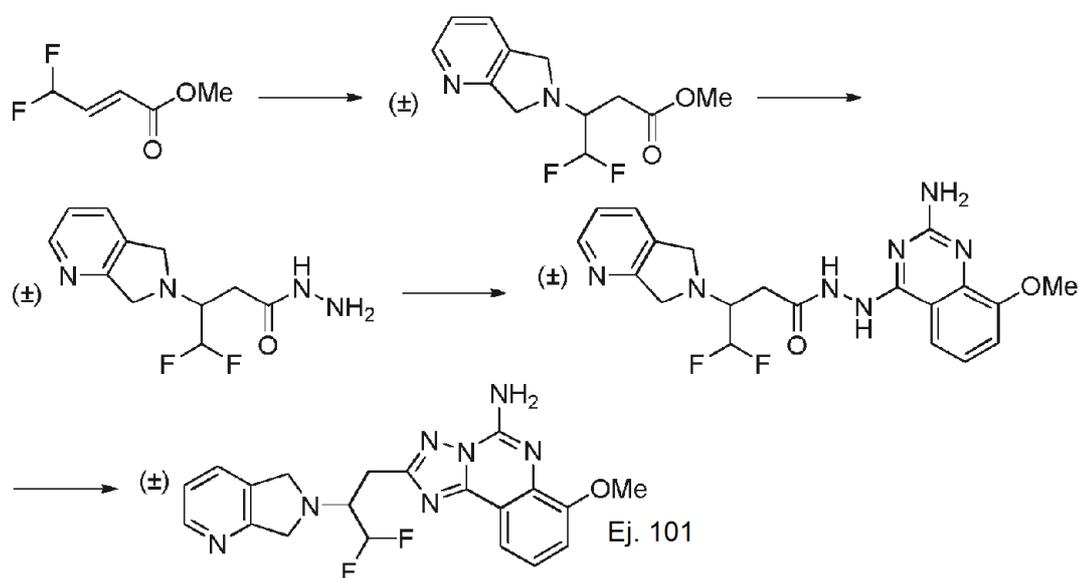
Tabla XIII

Compuesto n.º	Estructura	CL-EM
Ej. 97	 <p data-bbox="459 1272 1241 1328">2-(2-(5H-pirrollo[3,4-b]piridin-6(7H)-il)etil)-7,8-dimetoxi-[1,2,4]triazolo[1,5-c]quinazolin-5-amina</p>	392 [M+1]
Ej. 98	 <p data-bbox="432 1579 1265 1637">2-(2-(5H-pirrollo[3,4-b]piridin-6(7H)-il)etil)-9-fluoro-7-metoxi-[1,2,4]triazolo [1,5-c]quinazolin-5-amina</p>	380 [M+1]
Ej. 99	 <p data-bbox="467 1904 1230 1960">2-(2-(5H-pirrollo[3,4-b]piridin-6(7H)-il)etil)-8,9-difluoro-[1,2,4]triazolo[1,5-c]quinazolin-5-amina</p>	368 [M+1]

Ej. 100	 <p>2-(2-(5H-pirrolo[3,4-b]piridin-6(7H)-il)etil)-7,9-difluoro-[1,2,4]triazolo[1,5-c]quinazolin-5-amina</p>	368 [M+1]
---------	---	-----------

EJEMPLO 7: Preparación de (±)-2-(3,3-difluoro-2-(5H-pirrolo[3,4-b]piridin-6(7H)-il)propil)-7-metoxi-[1,2,4]triazolo[1,5-c]quinazolin-5-amina racémica (**Ej. 101**)

5

ESQUEMA 7**Etapa A:** 4,4-difluoro-3-(5H-pirrolo[3,4-b]piridin-6(7H)-il)butanoato de metilo

10

A una solución de 4,4-difluorobut-2-enoato de (E)-metilo (600 mg, 4,99 mmol) en acetonitrilo (20 ml) se añadió 6,7-dihidro-5H-pirrolo[3,4-b]piridina (1,1 g, 7,49 mmol), seguido de DBU (0,373 ml, 2,497 mmol). La mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante 18 h y después se concentró al vacío para proporcionar el compuesto del título.

15

Etapa B: (±)-4,4-difluoro-3-(5H-pirrolo[3,4-b]piridin-6(7H)-il)butanohidrazida

20

A una solución en etanol (50 ml) de 4,4-difluoro-3-(5H-pirrolo[3,4-b]piridin-6(7H)-il)butanoato de metilo (etapa A, 1,35 g, 4,99 mmol) se añadió hidrato de hidrazina (2,423 ml, 49,9 mmol). La mezcla de reacción se agitó en un tubo cerrado herméticamente a 80 °C durante 4 h y se concentró al vacío. El producto en bruto se purificó por cromatografía ultrarrápida (de 10:1 de CH₂Cl₂:MeOH a 5:1 de CH₂Cl₂:MeOH) para producir el compuesto del título, que se caracterizó por CL/EM. CL/EM = 257 [M+1].

25

Etapa C: (±)-N'-(2-amino-8-metoxiquinazolin-4-il)-4,4-difluoro-3-(5H-pirrolo[3,4-b]piridin-6(7H)-il)butanohidrazida

30

A una suspensión en THF (50 ml) de N-(8-metoxi-4-(1H-1,2,4-triazol-1-yl)quinazolin-2-yl)acetamida (600 mg, 2,111 mmol) se añadió (±)-4,4-difluoro-3-(5H-pirrolo[3,4-b]piridin-6(7H)-il)butanohidrazida preparada en la etapa B (595 mg, 2,322 mmol) y DIPEA (0,441 ml, 2,53 mmol). La mezcla de reacción se agitó a 60 °C durante 3 horas y después se concentró al vacío. A una suspensión en MeOH (50 ml) y agua (50 ml) del residuo se añadió carbonato potásico (2,2 g, 15,9 mmol). La mezcla se agitó en un tubo cerrado herméticamente a 80 °C hasta que se consumió todo el material de partida. La mezcla de reacción se concentró al vacío y se diluyó con diclorometano y metanol. El precipitado resultante se retiró por filtración y después el filtrado se concentró al vacío. El residuo resultante se purificó por cromatografía ultrarrápida (10:1 de diclorometano:metanol) para producir el compuesto del título, que se

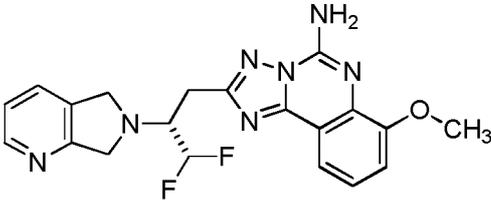
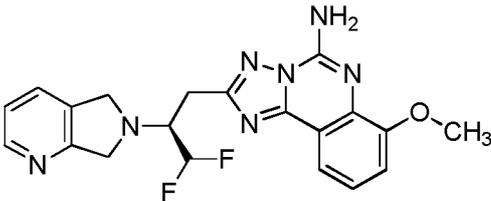
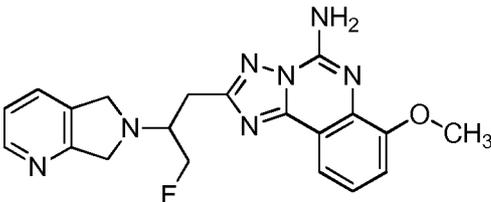
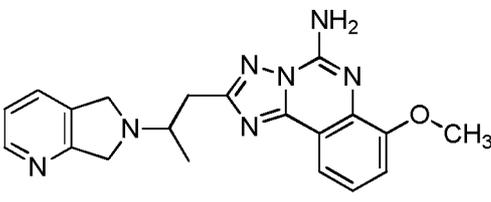
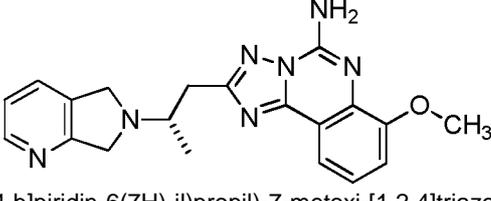
caracterizó por CL/EM. CL/EM = 430 [M+1].

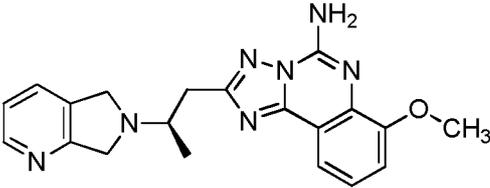
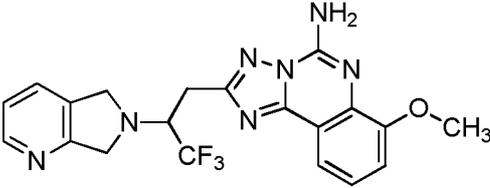
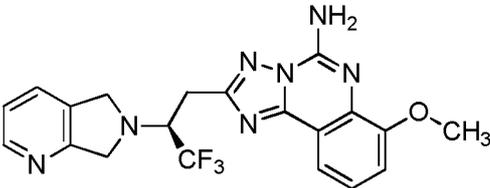
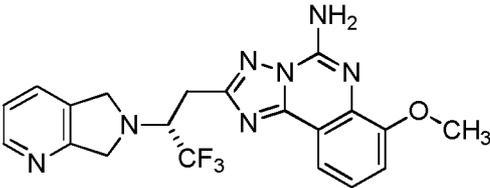
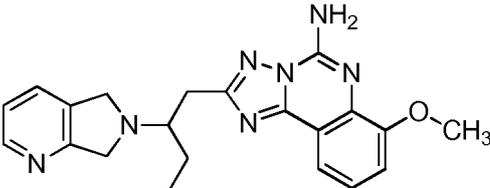
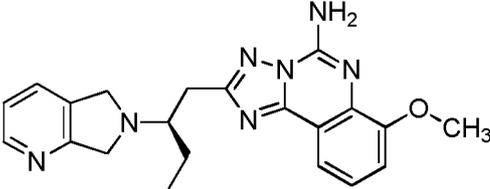
Etapa D: (\pm) -2-(3,3-difluoro-2-(5H-pirrolo[3,4-b]piridin-6(7H)-il)propil)-7-metoxi-[1,2,4]triazolo[1,5-c]quinazolin-5-amina

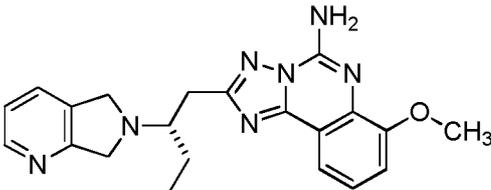
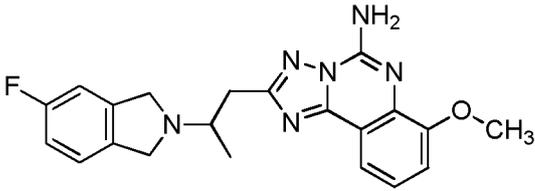
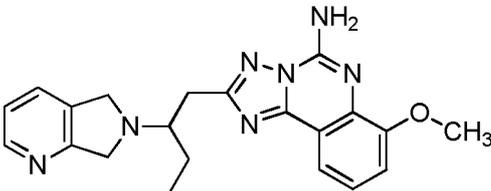
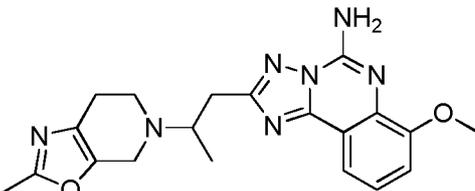
5 A (\pm) -N²-(2-amino-8-metoxiquinazolin-4-il)-4,4-difluoro-3-(5H-pirrolo[3,4-b]piridin-6(7H)-il)butanohidrazida (etapa C, 1,1 g, 2,56 mmol) se añadió BSTA (6,35 ml, 25,6 mmol). La suspensión se agitó a 120 °C durante 2 h. La mezcla de reacción se concentró al vacío con calentamiento. El residuo se purificó por cromatografía ultrarrápida (20:1 de diclorometano:metanol) para proporcionar el compuesto **Ej. 101**, que se caracterizó usando, CL/EM = 412 [M+1].

10 Usando los procedimientos del Ejemplo 7 y el Esquema 7, los compuestos indicados en la **Tabla XIV** se prepararon en la forma racémica. Las formas enantioméricas se separaron a través de HPLC quiral.

Tabla XIV

Compuesto n.º	Estructura	CL-EM
Ej. 102	 <p>(S)-2-(3,3-difluoro-2-(5H-pirrolo[3,4-b]piridin-6(7H)-il)propil)-7-metoxi-[1,2,4]triazolo[1,5-c]quinazolin-5-amina</p>	412 [M+1]
Ej. 103	 <p>(R)-2-(3,3-difluoro-2-(5H-pirrolo[3,4-b]piridin-6(7H)-il)propil)-7-metoxi-[1,2,4]triazolo[1,5-c]quinazolin-5-amina</p>	412 [M+1]
Ej. 104	 <p>2-(3-fluoro-2-(5H-pirrolo[3,4-b]piridin-6(7H)-il)propil)-7-metoxi-[1,2,4]triazolo[1,5-c]quinazolin-5-amina</p>	394 [M+1]
Ej. 105	 <p>2-(2-(5H-pirrolo[3,4-b]piridin-6(7H)-il)propil)-7-metoxi-[1,2,4]triazolo[1,5-c]quinazolin-5-amina</p>	376 [M+1]
Ej. 106	 <p>(S)-2-(2-(5H-pirrolo[3,4-b]piridin-6(7H)-il)propil)-7-metoxi-[1,2,4]triazolo[1,5-c]quinazolin-5-amina</p>	376 [M+1]

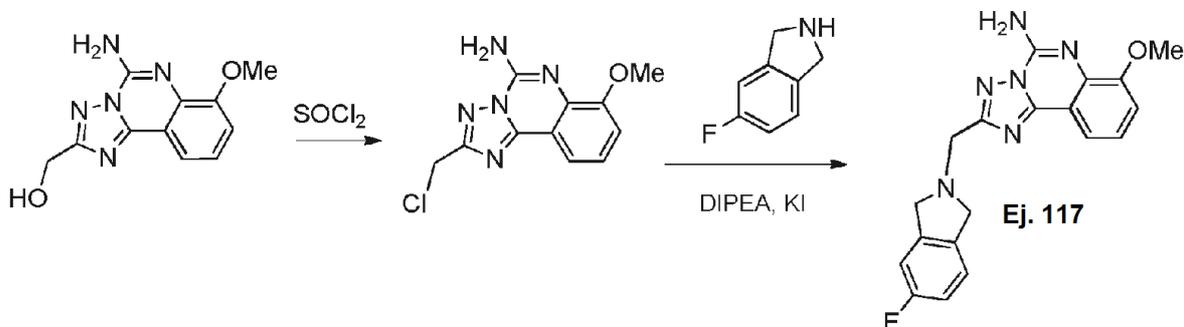
Ej. 107	 <p>(R)-2-(2-(5H-pirrolo[3,4-b]piridin-6(7H)-il)propil)-7-metoxi-[1,2,4]triazolo[1,5-c]quinazolin-5-amina</p>	376 [M+1]
Ej. 108	 <p>7-metoxi-2-(3,3,3-trifluoro-2-(5H-pirrolo[3,4-b]piridin-6(7H)-il)propil)-[1,2,4]triazolo[1,5-c]quinazolin-5-amina</p>	430 [M+1]
Ej. 109	 <p>(S)-7-metoxi-2-(3,3,3-trifluoro-2-(5H-pirrolo[3,4-b]piridin-6(7H)-il)propil)-[1,2,4]triazolo[1,5-c]quinazolin-5-amina</p>	430 [M+1]
Ej. 110	 <p>(R)-7-metoxi-2-(3,3,3-trifluoro-2-(5H-pirrolo[3,4-b]piridin-6(7H)-il)propil)-[1,2,4]triazolo[1,5-c]quinazolin-5-amina</p>	430 [M+1]
Ej. 111	 <p>2-(2-(5H-pirrolo[3,4-b]piridin-6(7H)-il)butil)-7-metoxi-[1,2,4]triazolo[1,5-c]quinazolin-5-amina</p>	390 [M+1]
Ej. 112	 <p>(R)-2-(2-(5H-pirrolo[3,4-b]piridin-6(7H)-il)butil)-7-metoxi-[1,2,4]triazolo[1,5-c]quinazolin-5-amina</p>	390 [M+1]

Ej. 113	 <p>(S)-2-(2-(5H-pirrolo[3,4-b]piridin-6(7H)-il)butil)-7-metoxi-[1,2,4]triazolo[1,5-c]quinazolin-5-amina</p>	390 [M+1]
Ej. 114	 <p>2-(2-(5-fluoroisindolin-2-il)propil)-7-metoxi-[1,2,4]triazolo[1,5-c]quinazolin-5-amina</p>	393 [M+1]
Ej. 115	 <p>2-(2-(5H-pirrolo[3,4-b]piridin-6(7H)-il)pentil)-7-metoxi-[1,2,4]triazolo[1,5-c]quinazolin-5-amina</p>	404 [M+1]
Ej. 116	 <p>7-metoxi-2-(2-(2-metil-6,7-dihidrooxazolo[5,4-c]piridin-5(4H)-il)propil)-[1,2,4]triazolo[1,5-c]quinazolin-5-amina</p>	394 [M+1]

EJEMPLO 8: Preparación de 2-((5-fluoroisindolin-2-il)metil)-7-metoxi-[1,2,4]triazolo[1,5-c]quinazolin-5-amina (**Ej. 117**)

5

ESQUEMA 8



Etapas A: Preparación de 2-(clorometil)-7-metoxi-[1,2,4]triazolo[1,5-c]quinazolin-5-amina

10

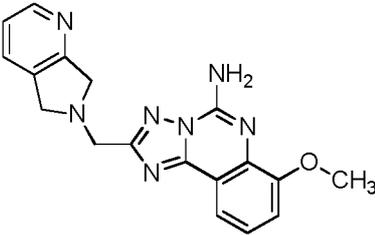
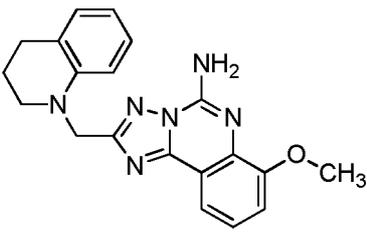
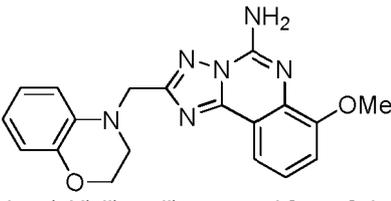
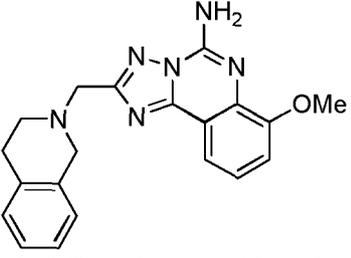
Se suspendió (5-amino-7-metoxi-[1,2,4]triazolo[1,5-c]quinazolin-2-il)metanol (4 g, 15,4 mmol, preparado de acuerdo con el Ejemplo 10) en DCM (50 ml) y SOCl_2 (50 ml). La mezcla se agitó a TA durante 1 h, se concentró al vacío para retirar por completo SOCl_2 . El residuo se suspendió en DCM/Hex (1:2), se enfrió a 0 °C, se filtró y se secó para proporcionar el compuesto del título. CL/EM = 264 [M+1].

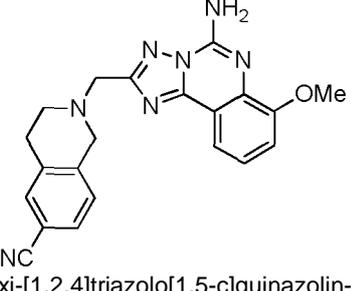
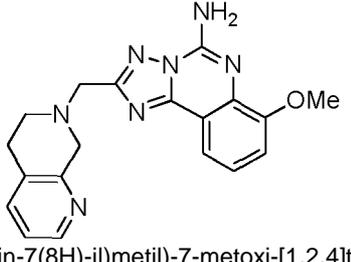
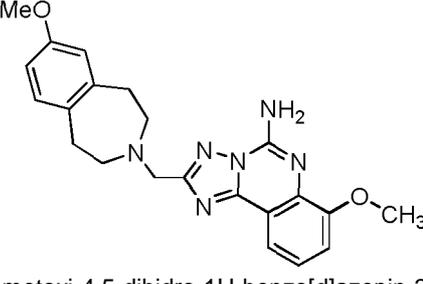
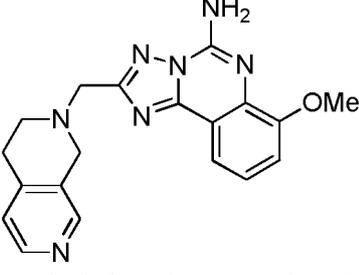
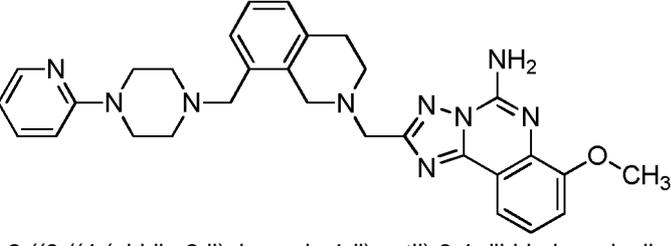
15

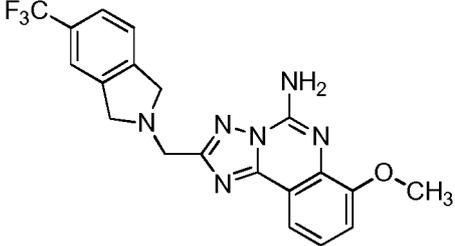
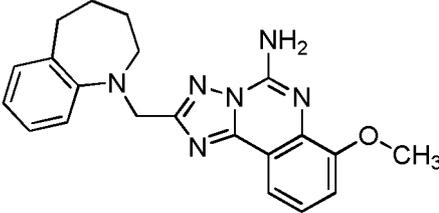
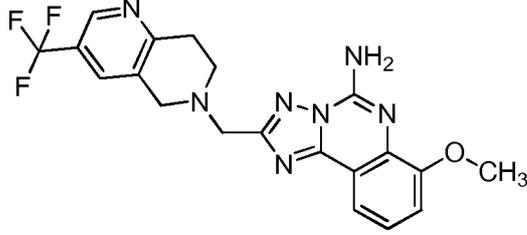
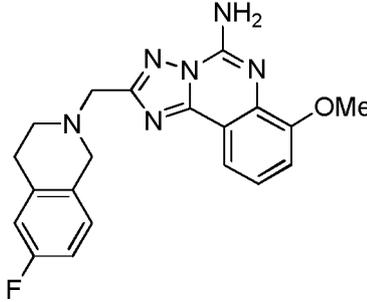
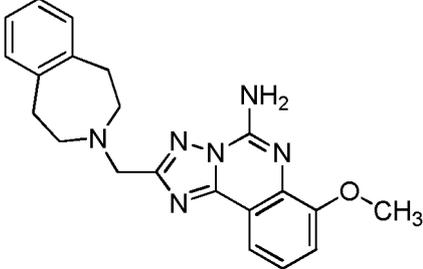
Etapa B: 2-((5-fluoroisindolin-2-il)metil)-7-metoxi-[1,2,4]triazolo[1,5-c]quinazolin-5-amina

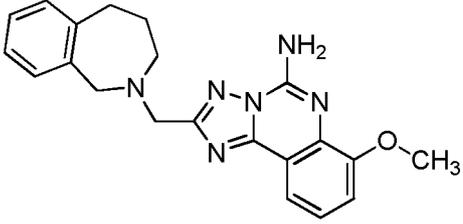
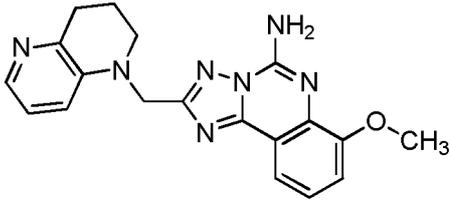
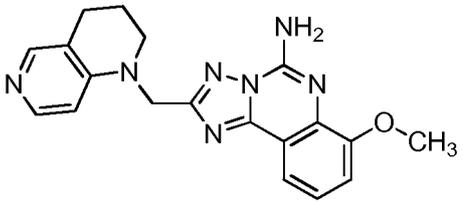
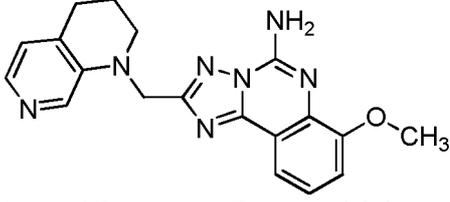
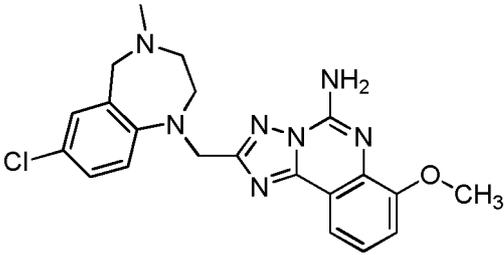
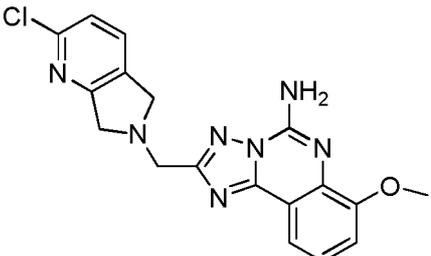
- 5 La 2-(clorometil)-7-metoxi-[1,2,4]triazolo[1,5-c]quinazolin-5-amina precursora del "lado derecho" (150 mg, 0,54 mmol) y 5-fluoroisindolina precursora del "lado izquierdo" (92 mg, 1,1 mmol) se pusieron en un recipiente de reacción con DIPEA (105 mg, 0,81 mmol) y KI (269 mg, 1,62 mmol) en DMF (50 ml) y la mezcla se agitó a 80 °C durante 18 h. La mezcla se enfrió a TA, se diluyó con DCM, se lavó con H₂O (3 x), se secó y se concentró. La purificación por cromatografía con MeOH/DCM (1:30-1:20-1:10) proporcionó el compuesto **Ej. 117**, que se caracterizó usando CL/EM = 365 [M+1].
- 10 El proceso del Esquema 8 se repitió con un precursor del "lado izquierdo" para proporcionar los compuestos de la **Tabla XV**.

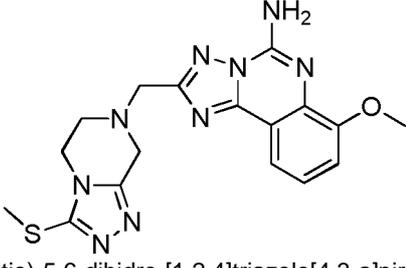
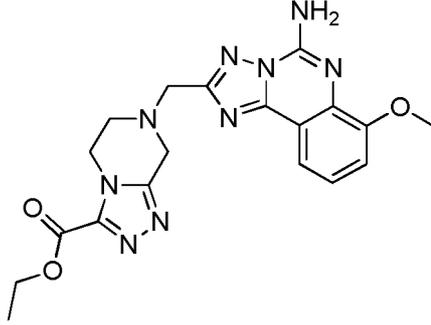
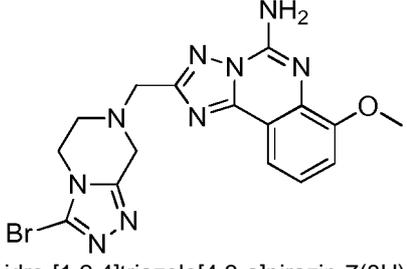
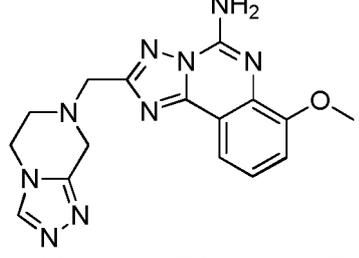
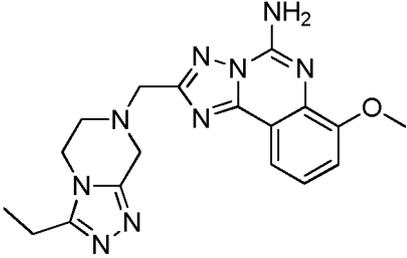
Tabla XV

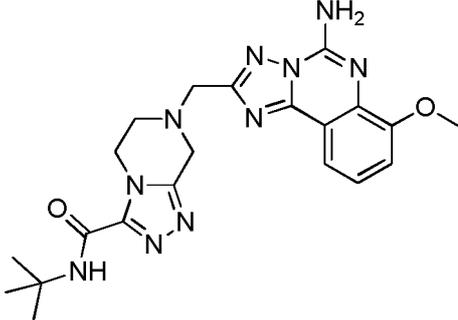
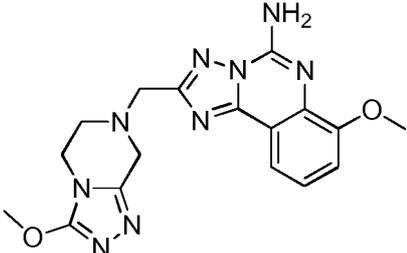
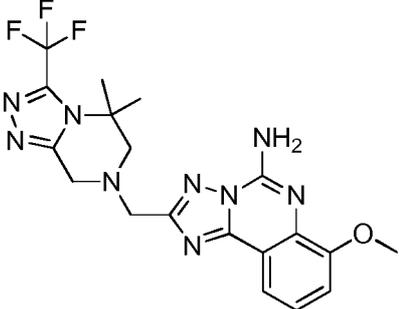
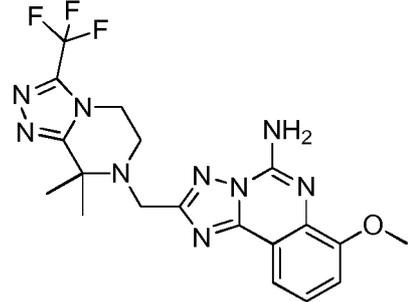
Compuesto n.º	Estructura	CL-EM
Ej. 118	 2-((5H-pirrolo[3,4-b]piridin-6(7H)-il)metil)-7-metoxi-[1,2,4]triazolo[1,5-c]quinazolin-5-amina	348 [M+1].
Ej. 119	 2-((3,4-dihidroquinolin-1(2H)-il)metil)-7-metoxi-[1,2,4]triazolo[1,5-c]quinazolin-5-amina	361 [M+1].
Ej. 120	 2-((2H-benzo[b][1,4]oxazin-4(3H)-il)metil)-7-metoxi-[1,2,4]triazolo[1,5-c]quinazolin-5-amina	363 [M+1].
Ej. 121	 2-((3,4-dihidroisoquinolin-2(1H)-il)metil)-7-metoxi-[1,2,4]triazolo[1,5-c]quinazolin-5-amina	361 [M+1].

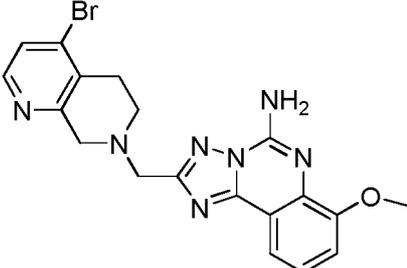
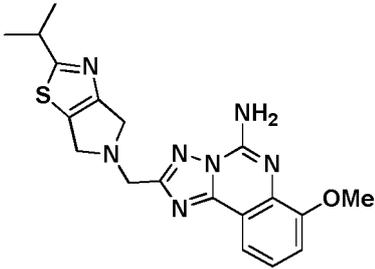
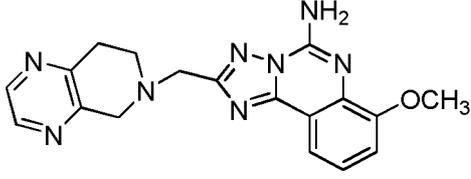
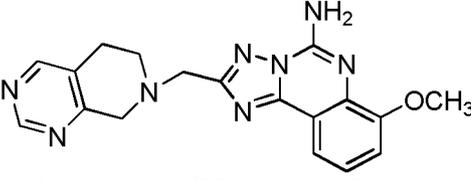
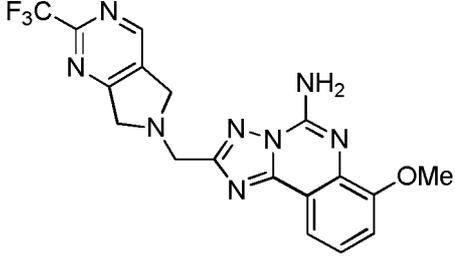
Ej. 122	 <p>2-((5-amino-7-metoxi-[1,2,4]triazolo[1,5-c]quinazolin-2-il)metil)-1,2,3,4-tetrahidroisoquinolin-6-carbonitrilo</p>	386 [M+1].
Ej. 123	 <p>2-((5,6-dihidro-1,7-naftiridin-7(8H)-il)metil)-7-metoxi-[1,2,4]triazolo[1,5-c]quinazolin-5-amina</p>	362 [M+1].
Ej. 124	 <p>7-metoxi-2-((7-metoxi-4,5-dihidro-1H-benzo[d]azepin-3(2H)-il)metil)-[1,2,4]triazolo[1,5-c]quinazolin-5-amina</p>	405 [M+1].
Ej. 125	 <p>2-((3,4-dihidro-2,7-naftiridin-2(1H)-il)metil)-7-metoxi-[1,2,4]triazolo[1,5-c]quinazolin-5-amina</p>	362 [M+1].
Ej. 126	 <p>7-metoxi-2-((8-((4-(piridin-2-il)piperazin-1-il)metil)-3,4-dihidroisoquinolin-2(1H)-il)metil)-[1,2,4]triazolo[1,5-c]quinazolin-5-amina</p>	537 [M+1].

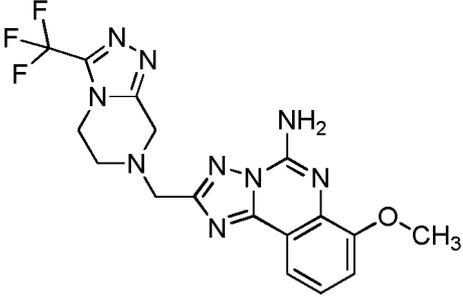
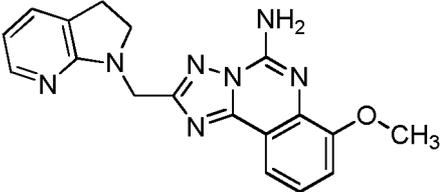
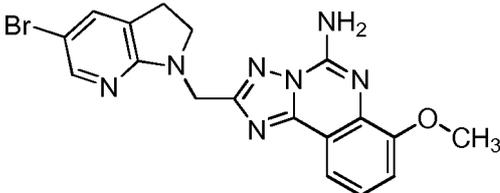
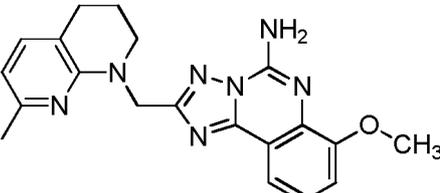
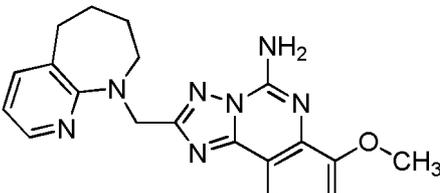
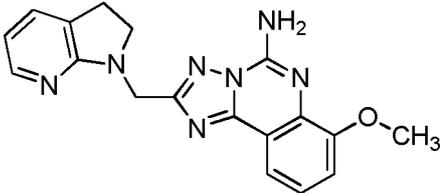
Ej. 127	 <p>7-metoxi-2-((5-(trifluorometil)isoindolin-2-il)metil)-[1,2,4]triazolo[1,5-c]quinazolin-5-amina</p>	415 [M+1].
Ej. 128	 <p>7-metoxi-2-((2,3,4,5-tetrahidro-1H-benzo[b]azepin-1-il)metil)-[1,2,4]triazolo[1,5-c]quinazolin-5-amina</p>	375 [M+1].
Ej. 129	 <p>7-metoxi-2-((3-(trifluorometil)-7,8-dihidro-1,6-naftiridin-6(5H)-il)metil)-[1,2,4]triazolo[1,5-c]quinazolin-5-amina</p>	430 [M+1].
Ej. 130	 <p>2-((6-fluoro-3,4-dihidroisoquinolin-2(1H)-il)metil)-7-metoxi-[1,2,4]triazolo[1,5-c]quinazolin-5-amina</p>	379 [M+1].
Ej. 131	 <p>2-((4,5-dihidro-1H-benzo[d]azepin-3(2H)-il)metil)-7-metoxi-[1,2,4]triazolo[1,5-c]quinazolin-5-amina</p>	375 [M+1].

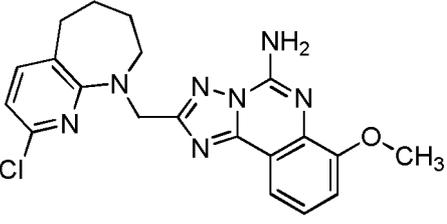
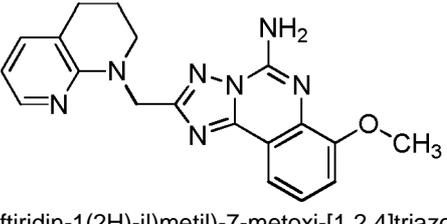
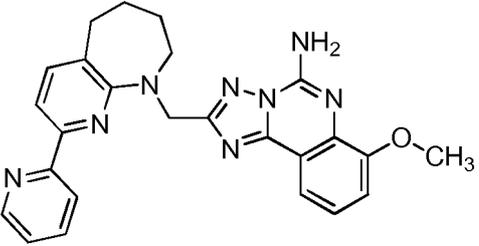
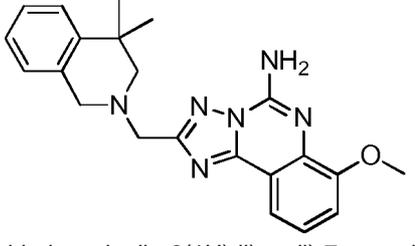
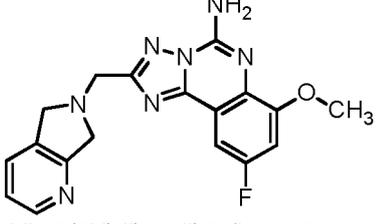
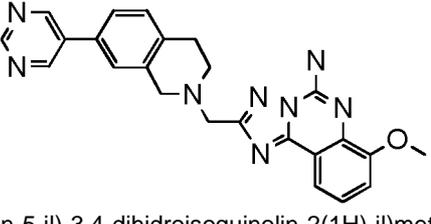
<p>Ej. 132</p>	 <p>2-((4,5-dihidro-1H-benzo[c]azepin-2(3H)-il)metil)-7-metoksi-[1,2,4]triazolo[1,5-c]quinazolin-5-amina</p>	<p>375 [M+1].</p>
<p>Ej. 133</p>	 <p>2-((3,4-dihidro-1,5-naftiridin-1(2H)-il)metil)-7-metoksi-[1,2,4]triazolo[1,5-c]quinazolin-5-amina</p>	<p>362 [M+1].</p>
<p>Ej. 134</p>	 <p>2-((3,4-dihidro-1,6-naftiridin-1(2H)-il)metil)-7-metoksi-[1,2,4]triazolo[1,5-c]quinazolin-5-amina</p>	<p>362 [M+1].</p>
<p>Ej. 135</p>	 <p>2-((3,4-dihidro-1,7-naftiridin-1(2H)-il)metil)-7-metoksi-[1,2,4]triazolo[1,5-c]quinazolin-5-amina</p>	<p>362 [M+1].</p>
<p>Ej. 136</p>	 <p>2-((7-cloro-4-metil-2,3,4,5-tetrahidro-1H-benzo[e][1,4]diazepin-1-il)metil)-7-metoksi-[1,2,4]triazolo[1,5-c]quinazolin-5-amina</p>	<p>425 [M+1].</p>
<p>Ej. 137</p>	 <p>2-((2-cloro-5H-pirrolo[3,4-b]piridin-6(7H)-il)metil)-7-metoksi-[1,2,4]triazolo[1,5-c]quinazolin-5-amina</p>	<p>382 [M+1]</p>

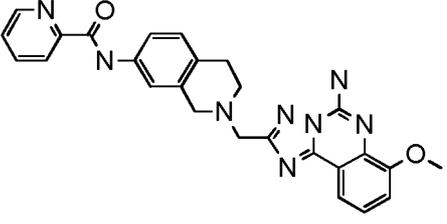
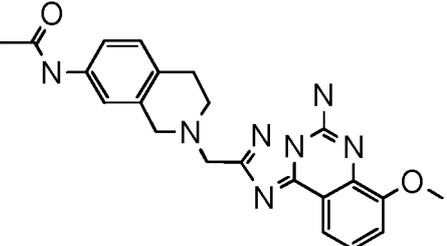
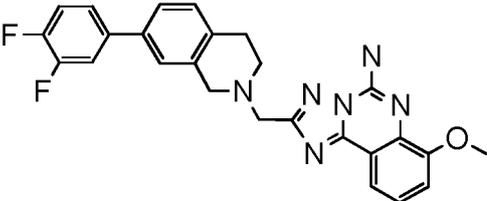
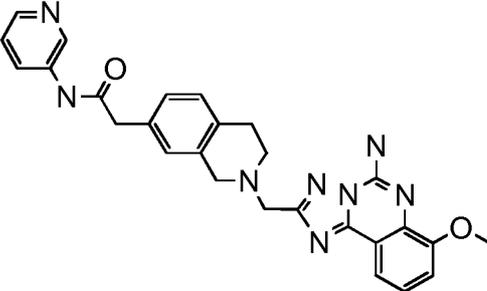
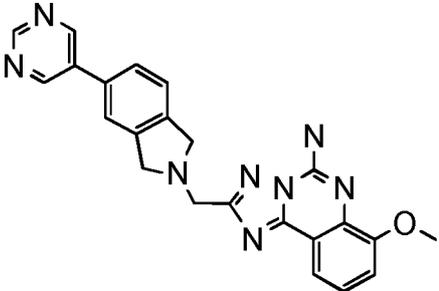
Ej. 138	 <p>7-metoxi-2-((3-(metiltio)-5,6-dihidro-[1,2,4]triazolo[4,3-a]pirazin-7(8H)-il)metil)-[1,2,4]triazolo[1,5-c]quinazolin-5-amina</p>	398 [M+1].
Ej. 139	 <p>7-((5-amino-7-metoxi-[1,2,4]triazolo[1,5-c]quinazolin-2-il)metil)-5,6,7,8-tetrahidro-[1,2,4]triazolo[4,3-a]pirazin-3-carboxilato de etilo</p>	424 [M+1].
Ej. 140	 <p>2-((3-bromo-5,6-dihidro-[1,2,4]triazolo[4,3-a]pirazin-7(8H)-il)metil)-7-metoxi-[1,2,4]triazolo[1,5-c]quinazolin-5-amina</p>	431 [M+1].
Ej. 141	 <p>2-((5,6-dihidro-[1,2,4]triazolo[4,3-a]pirazin-7(8H)-il)metil)-7-metoxi-[1,2,4]triazolo[1,5-c]quinazolin-5-amina</p>	352 [M+1].
Ej. 142	 <p>2-((3-etil-5,6-dihidro-[1,2,4]triazolo[4,3-a]pirazin-7(8H)-il)metil)-7-metoxi-[1,2,4]triazolo[1,5-c]quinazolin-5-amina</p>	380 [M+1].

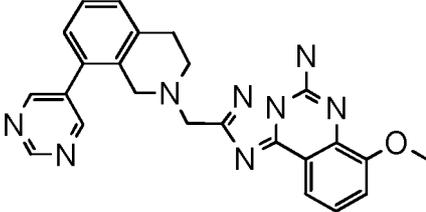
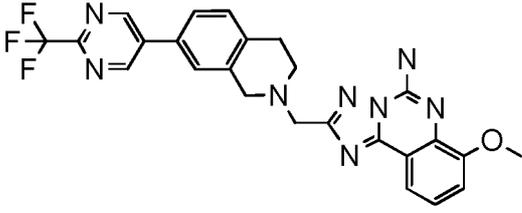
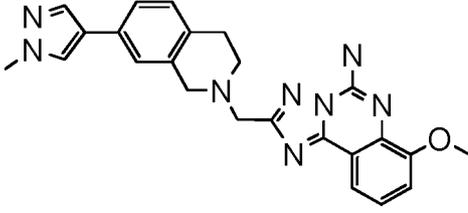
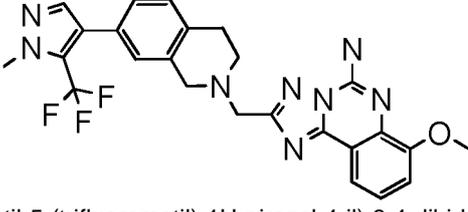
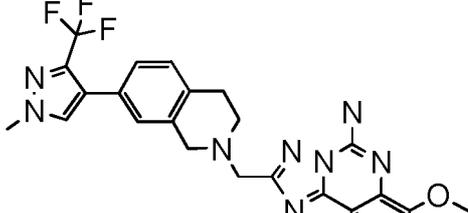
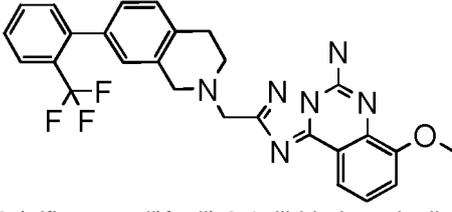
Ej. 143	 <p>7-((5-amino-7-metoxi-[1,2,4]triazolo[1,5-c]quinazolin-2-il)metil)-N-terc-butil-5,6,7,8-tetrahidro-[1,2,4]triazolo[4,3-a]pirazin-3-carboxamida</p>	451 [M+1].
Ej. 144	 <p>7-metoxi-2-((3-metoxi-5,6-dihidro-[1,2,4]triazolo[4,3-a]pirazin-7(8H)-il)metil)-[1,2,4]triazolo[1,5-c]quinazolin-5-amina</p>	382 [M+1].
Ej. 145	 <p>2-((5,5-dimetil-3-(trifluorometil)-5,6-dihidro-[1,2,4]triazolo[4,3-a]pirazin-7(8H)-il)metil)-7-metoxi-[1,2,4]triazolo[1,5-c]quinazolin-5-amina</p>	448 [M+1].
Ej. 146	 <p>2-((8,8-dimetil-3-(trifluorometil)-5,6-dihidro-[1,2,4]triazolo[4,3-a]pirazin-7(8H)-il)metil)-7-metoxi-[1,2,4]triazolo[1,5-c]quinazolin-5-amina</p>	448 [M+1].

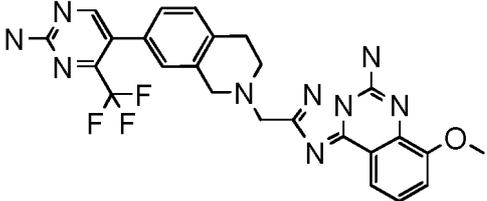
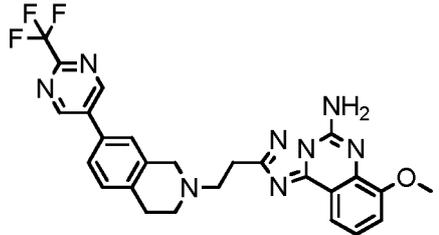
<p>Ej. 148</p>	 <p>2-((4-bromo-5,6-dihidro-1,7-naftiridin-7(8H)-il)metil)-7-metoksi-[1,2,4]triazolo[1,5-c]quinazolin-5-amina</p>	<p>441 [M+1]</p>
<p>Ej. 149</p>	 <p>2-((2-isopropil-4H-pirrolo[3,4-d]tiazol-5(6H)-il)metil)-7-metoksi-[1,2,4]triazolo[1,5-c]quinazolin-5-amina</p>	<p>396 [M+1]</p>
<p>Ej. 150</p>	 <p>2-((7,8-dihidropirido[4,3-b]pirazin-6(5H)-il)metil)-7-metoksi-[1,2,4]triazolo[1,5-c]quinazolin-5-amina</p>	<p>363 [M+1].</p>
<p>Ej. 151</p>	 <p>2-((5,6-dihidropirido[3,4-d]pirimidin-7(8H)-il)metil)-7-metoksi-[1,2,4]triazolo[1,5-c]quinazolin-5-amina</p>	<p>363 [M+1].</p>
<p>Ej. 152</p>	 <p>7-metoksi-2-((2-(trifluorometil)-5H-pirrolo[3,4-d]pirimidin-6(7H)-il)metil)-[1,2,4]triazolo[1,5-c]quinazolin-5-amina</p>	<p>417 [M+1].</p>

Ej. 153	 <p>7-metoxi-2-((3-(trifluorometil)-5,6-dihidro-[1,2,4]triazolo[4,3-a]pirazin-7(8H)-il)metil)-[1,2,4]triazolo[1,5-c]quinazolin-5-amina</p>	420 [M+1]
Ej. 154	 <p>2-((2,3-dihidro-1H-pirrolo[2,3-b]piridin-1-il)metil)-7-metoxi-[1,2,4]triazolo[1,5-c]quinazolin-5-amina</p>	348 [M+1]
Ej. 155	 <p>2-((5-bromo-2,3-dihidro-1H-pirrolo[2,3-b]piridin-1-il)metil)-7-metoxi-[1,2,4]triazolo[1,5-c]quinazolin-5-amina</p>	428 [M+1]
Ej. 156	 <p>7-metoxi-2-((7-metil-3,4-dihidro-1,8-naftiridin-1(2H)-il)metil)-[1,2,4]triazolo[1,5-c]quinazolin-5-amina</p>	376 [M+1]
Ej. 157	 <p>2-((7,8-dihidro-5H-pirido[2,3-b]azepin-9(6H)-il)metil)-7-metoxi-[1,2,4]triazolo[1,5-c]quinazolin-5-amina</p>	376 [M+1]
Ej. 158	 <p>2-((2,3-dihidro-1H-pirrolo[2,3-b]piridin-1-il)metil)-7-metoxi-[1,2,4]triazolo[1,5-c]quinazolin-5-amina</p>	348 [M+1]

Ej. 160	 <p>2-((2-cloro-7,8-dihidro-5H-pirido[2,3-b]azepin-9(6H)-il)metil)-7-metoxi-[1,2,4]triazolo[1,5-c]quinazolin-5-amina</p>	410 [M+1]
Ej. 161	 <p>2-((3,4-dihidro-1,8-naftiridin-1(2H)-il)metil)-7-metoxi-[1,2,4]triazolo[1,5-c]quinazolin-5-amina</p>	362 [M+1]
Ej. 162	 <p>7-metoxi-2-((2-(piridin-2-il)-7,8-dihidro-5H-pirido[2,3-b]azepin-9(6H)-il)metil)-[1,2,4]triazolo[1,5-c]quinazolin-5-amina</p>	453 [M+1]
Ej. 163	 <p>2-((4,4-dimetil-3,4-dihidroisoquinolin-2(1H)-il)metil)-7-metoxi-[1,2,4]triazolo[1,5-c]quinazolin-5-amina</p>	389 [M+1]
Ej. 164	 <p>2-((5H-pirolo[3,4-b]piridin-6(7H)-il)metil)-9-fluoro-7-metoxi-[1,2,4]triazolo[1,5-c]quinazolin-5-amina</p>	366 [M+1]
Ej. 165	 <p>7-metoxi-2-((7-(pirimidin-5-il)-3,4-dihidroisoquinolin-2(1H)-il)metil)-[1,2,4]triazolo[1,5-c]quinazolin-5-amina</p>	439 [M+1]

Ej. 166	 <p>N-(2-((5-amino-7-metoxi-[1,2,4]triazolo[1,5-c]quinazolin-2-il)metil)-1,2,3,4-tetrahidroisoquinolin-7-il)picolinamida</p>	481 [M+1]
Ej. 167	 <p>N-(2-((5-amino-7-metoxi-[1,2,4]triazolo[1,5-c]quinazolin-2-il)metil)-1,2,3,4-tetrahidroisoquinolin-7-il)acetamida</p>	418 [M+1]
Ej. 168	 <p>2-((7-(3,4-difluorofenil)-3,4-dihidroisoquinolin-2(1H)-il)metil)-7-metoxi-[1,2,4]triazolo[1,5-c]quinazolin-5-amina</p>	473 [M+1]
Ej. 173	 <p>2-(2-((5-amino-7-metoxi-[1,2,4]triazolo[1,5-c]quinazolin-2-il)metil)-1,2,3,4-tetrahidroisoquinolin-7-il)-N-(piridin-3-il)acetamida</p>	495 [M+1]
Ej. 175	 <p>7-metoxi-2-((5-(pirimidin-5-il)isoindolin-2-il)metil)-[1,2,4]triazolo[1,5-c]quinazolin-5-amina</p>	425 [M+1]

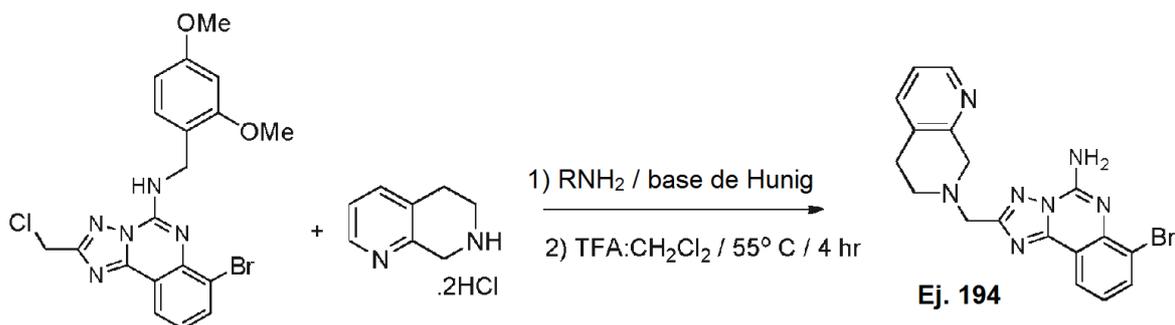
Ej. 177	 <p>7-metoxi-2-((8-(pirimidin-5-il)-3,4-dihidroisoquinolin-2(1H)-il)metil)-[1,2,4]triazolo[1,5-c]quinazolin-5-amina</p>	439 [M+1]
Ej. 179	 <p>7-metoxi-2-((7-(2-(trifluorometil)pirimidin-5-il)-3,4-dihidroisoquinolin-2(1H)-il)metil)-[1,2,4]triazolo[1,5-c]quinazolin-5-amina</p>	507 [M+1]
Ej. 180	 <p>7-metoxi-2-((7-(1-metil-1H-pirazol-4-il)-3,4-dihidroisoquinolin-2(1H)-il)metil)-[1,2,4]triazolo[1,5-c]quinazolin-5-amina</p>	441 [M+1]
Ej. 182	 <p>7-metoxi-2-((7-(1-metil-5-(trifluorometil)-1H-pirazol-4-il)-3,4-dihidroisoquinolin-2(1H)-il)metil)-[1,2,4]triazolo[1,5-c]quinazolin-5-amina</p>	509 [M+1]
Ej. 184	 <p>7-metoxi-2-((7-(1-metil-3-(trifluorometil)-1H-pirazol-4-il)-3,4-dihidroisoquinolin-2(1H)-il)metil)-[1,2,4]triazolo[1,5-c]quinazolin-5-amina</p>	509 [M+1]
Ej. 185	 <p>7-metoxi-2-((7-(2-(trifluorometil)fenil)-3,4-dihidroisoquinolin-2(1H)-il)metil)-[1,2,4]triazolo[1,5-c]quinazolin-5-amina</p>	505 [M+1]

Ej. 186	 <p>2-((7-(2-amino-4-(trifluorometil)pirimidin-5-il)-3,4-dihidroisoquinolin-2(1H-il)metil)-7-metoxi-[1,2,4]triazolo[1,5-c]quinazolin-5-amina</p>	522 [M+1]
Ej. 187	 <p>7-metoxi-2-(2-(7-(2-(trifluorometil)pirimidin-5-il)-3,4-dihidroisoquinolin-2(1H-il)etil)-[1,2,4]triazolo[1,5-c]quinazolin-5-amina</p>	521 [M+1]

EJEMPLO 9: Preparación de 7-bromo-2-((5,6-dihidro-1,7-naftiridin-7(8H)il)metil)-[1,2,4]-triazolo[1,5-c]quinazolin-5-amina (Ej. 194)

5

ESQUEMA 9



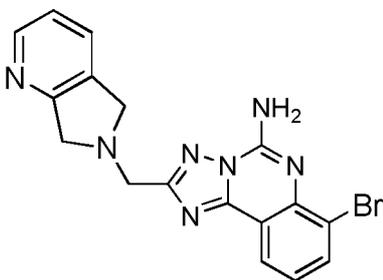
Se añadió diisopropiletilamina (17 mg; 0,13 mmol) a una solución de color ámbar de 7-bromo-2-(clorometil)-N-(2,4-dimetoxibencil)-[1,2,4]triazolo[1,5-c]quinazolin-5-amina (20 mg; 0,043 mmol, preparada de acuerdo con el Esquema 1, anteriormente, usando ácido 2-amino-3-bromobenzoico en lugar de ácido 2-amino-3-metoxibenzoico) y 5,6,7,8-tetrahidro-[1,7]-naftiridina (20 mg; 0,095 mmol) en DMF seca (1 ml) y la mezcla de reacción se agitó durante 20 h a temperatura ambiente. Después de verificar la ausencia del cloruro tricíclico por EM, la mezcla de reacción se diluyó con EtOAc y se lavó con agua, una solución saturada de NH_4Cl y salmuera. La concentración y la purificación por TLC preparativa (CH_3OH al 5 % en CH_2Cl_2) sirvieron para aislar el compuesto **Ej. 194-DMB** (análogo protegido con DMB del compuesto **Ej. 194**) en forma de un sólido de color blanco, que se caracterizó usando CL-EM: 560 (M+); $T_r = 2,52$.

El producto protegido por DMB de la etapa 1 se disolvió en CH_2Cl_2 -TFA (cada uno 0,5 ml), se agitó y se calentó a 55°C durante 4h. Después de verificar la ausencia del MP y la presencia del producto (MH = 410 / 412), se retiraron CH_2Cl_2 y TFA en el evaporador rotatorio. Se añadió tolueno (2 x 5 ml) y se retiró al vacío, seguido de NH_3 al 7 % en CH_3OH , que también se retiró al vacío. El residuo resultante se aplicó a una placa preparativa y se desarrolló con NH_3 al 7 %-metanol- CH_2Cl_2 (5:95). La banda activa a uv de polaridad media se aisló y el producto se extrajo con el mismo sistema de disolventes. La concentración del extracto al vacío dio el compuesto **Ej. 194** en forma de un sólido de color blanco.

El proceso del Esquema 9 se repitió con un precursor del "lado izquierdo" adecuado para proporcionar el compuesto de la Tabla XVI.

30

Tabla XVI

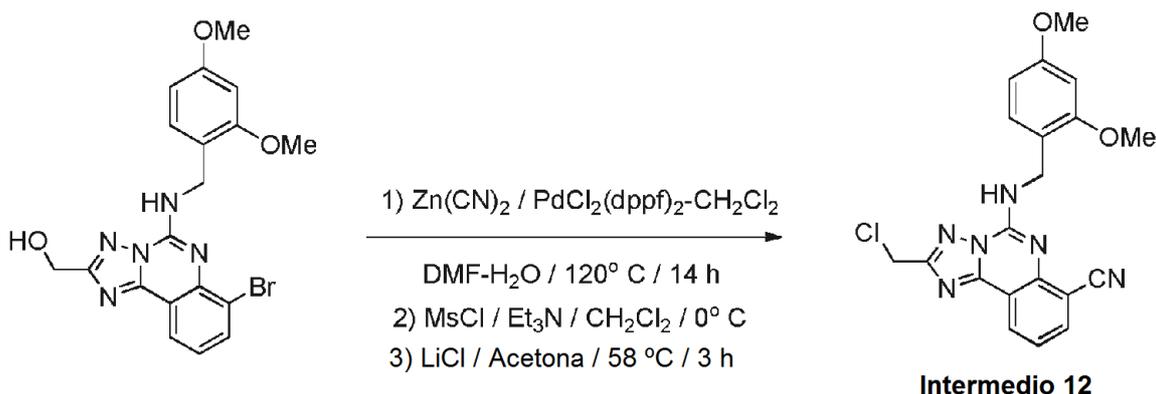
Compuesto n.º	Estructura	M+1 (T _r)
Ej. 195	 <p>2-((5H-pirrolo[3,4-b]piridin-6(7H)-il)metil)-7-bromo-[1,2,4]triazolo[1,5-c]quinazolin-5-amina</p>	396 (1,81)

EJEMPLO 10: Preparación de precursores del "lado derecho" que tienen diversos sustituyentes en 7-C a partir de (7-bromo-5-(2,4-dimetoxibencilamino)-[1,2,4]triazolo[1,5-c]quinazolin-2-il)metanol y preparación de compuestos de la invención a partir de los mismos.

El precursor del "lado derecho" 2-clorometil-5-(2,4-dimetoxibencilo amino)-7-ciano-[1,2,4]-triazolo[1,5-c]quinazolina (**Intermedio 12**) se preparó de acuerdo con el **Esquema 10**:

10

ESQUEMA 10



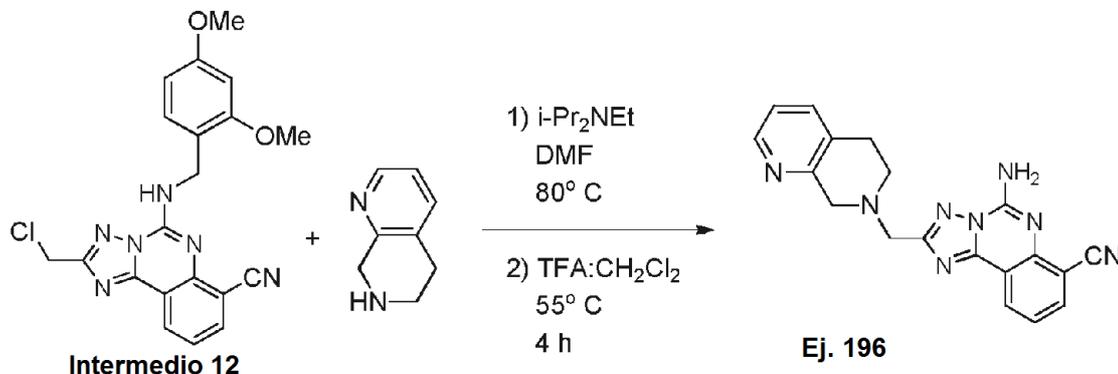
Etapas 1: Una mezcla de 7-Bromo-5-(2,4-dimetoxibencilo amino)-2-hidroximetil-[1,2,4]-triazolo[1,5-c]quinazolina (200 mg; 0,45 mmol, preparada de acuerdo con los Esquemas 1 y 7, anteriormente, usando material de partida de ácido 2-amino-3-bromo-benzoico en lugar de ácido 2-amino-3-metoxibenzoico), cianuro de cinc (31,7 mg; 0,27 mmol) y PdCl₂(dppf)₂:CH₂Cl₂ se disolvieron en DMF (1 ml) y agua (0,1 ml). La solución de color rojo claro resultante se desgasificó con nitrógeno, se agitó y se calentó a 120 °C durante 14 h. El análisis de EM de la mezcla de reacción mostró ausencia del alcohol tricíclico de bromo de partida y la presencia del producto nitrilo (MH⁺ = 391). La mezcla de reacción se inactivó con agua y los extractos orgánicos se extrajeron con EtOAc. El extracto orgánico se lavó adicionalmente con agua, salmuera y se secó sobre Na₂SO₄ anhidro. El producto en bruto se purificó por TLC preparativa, desarrollando la placa con EtOAc/CH₂Cl₂ (1:1). El alcohol tricíclico de 7-ciano se aisló en forma de un sólido de color beige.

Etapas 2: Una solución del compuesto (140 mg; 0,36 mmol) en CH₂Cl₂ (2 ml) y CDCl₃ (2 ml) se enfrió en un baño de hielo y se trató secuencialmente con Et₃N (40 mg; 55 ul; 0,395 mmol) y MsCl (49 mg; 0,43 mmol), teniendo cuidado de no usar incluso un ligero exceso de Et₃N para evitar la formación de sal cuaternaria. El baño de hielo se retiró después de 5 minutos y la mezcla de reacción se agitó a TA durante 45 minutos cuando el análisis (TLC, EM) mostró la ausencia del alcohol. La mezcla de reacción se diluyó con EtOAc y se lavó con agua, salmuera, se secó y se concentró para obtener el mesilato en bruto.

Etapas 3: El mesilato en bruto se disolvió de nuevo en acetona (3 ml), se trató con LiCl sólido (76 mg; 1,79 mmol) y se agitó con calentamiento a 58 °C durante 3 h. Después de confirmar la formación completa del cloruro tricíclico (MH⁺ = 408/410), la mezcla de reacción se enfrió a TA y se retiró acetona al vacío doméstico. El residuo se disolvió en CH₂Cl₂: CHCl₃ (4:1) y se lavó con agua, salmuera y se concentró para obtener 140 mg de un sólido de color beige. El producto en bruto así obtenido se purificó por TLC preparativa (EtOAc al 30 %-CH₂Cl₂) para formar el **Intermedio 12** en forma de un sólido de color blanquecino.

El **Intermedio 12**, preparado anteriormente, se usó para preparar compuestos de la invención de acuerdo con el **Esquema 10a**:

5

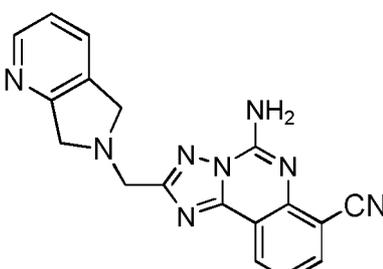
ESQUEMA 10a

Etapa 1: Una solución de color ámbar claro de cloruro tricíclico 7-ciano 12 preparado previamente (110 mg; 0,27 mmol), 5,6,7,8-tetrahydro-1,7-naftiridina (85 mg; 0,37 mmol) y base de Hunig (0,14 ml; 104 mg; 0,807 mmol) en DMF anhidra (1 ml) se agitó y se calentó a 80 °C durante 18 h. La mezcla de reacción se enfrió a TA, se diluyó con agua y se extrajo con EtOAc. El extracto orgánico se lavó con agua y salmuera. Las capas acuosas combinadas se extrajeron de nuevo con CH₂Cl₂. Ambos extractos orgánicos se combinaron, se secaron sobre Na₂SO₄ anhidro sólido y se concentraron para obtener 140 mg de un sólido de color beige. El producto en bruto se purificó por TLC preparativa (CH₃OH al 5 %-CH₂Cl₂) y la banda de mayor fluorescencia, que era la forma protegida con 2,4-dimetoxibencilo del compuesto **Ej. 196**, se aisló en forma de un sólido de color blanquecino, EM = 507 (MH⁺).

Etapa 2: La forma protegida con DMB del compuesto **Ej. 196**, preparado anteriormente, se disolvió en CH₂Cl₂:TFA (cada uno 1 ml) y se agitó a 57 °C durante 4 h. La mezcla de reacción transparente se había vuelto de color púrpura intenso y la EM mostró la desprotección completa del grupo DMB para dar el compuesto **Ej. 196**, 5-amino-2-((5,6-dihidro-1,7-naftiridin-7(8H)-il)metil)-[1,2,4]triazolo[1,5-c]quinazolin-7-carbonitrilo. Los disolventes se retiraron en un evaporador rotatorio y el TFA residual se retiró mediante formación azeotrópica con tolueno para dar un semisólido pegajoso de color amarillo. Este material se trató con NH₃ al 7 % en metanol, se agitó durante 10 minutos y se concentró para obtener un sólido de color beige. El producto en bruto se purificó por TLC preparativa (CH₂Cl₂ con NH₃ al 7 % en metanol, 96:4) para proporcionar el compuesto **Ej. 196** en forma de un sólido de color blanquecino (77 mg; 87 %). CL-EM: 357 (MH⁺); T_r = 2,02.

Como se muestra en la **Tabla XVII**, el compuesto **Ej. 197** se preparó usando este mismo procedimiento.

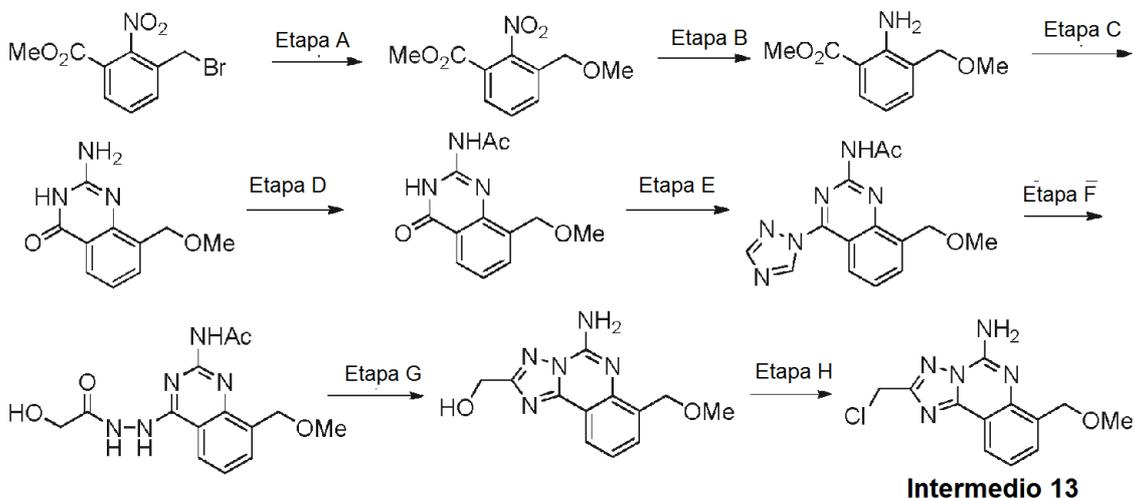
Tabla XVII

Compuesto n.º	Estructura	M+1 (T _r)
Ej. 197	 <p style="text-align: center;">2-((5H-pirrolo[3,4-b]piridin-6(7H)-il)metil)-5-amino-[1,2,4]triazolo[1,5-c]quinazolin-7-carbonitrilo</p>	343 (1,72)

30

El precursor del "lado derecho" 2-(clorometil)-7-(metoximetil)-[1,2,4]triazolo[1,5-c]quinazolin-5-amina (**Intermedio 13**) se preparó de acuerdo con el **Esquema 10**:

ESQUEMA 10c



Intermedio 13

5 **Etapa A:** 3-(Metoximetil)-2-nitrobenzoato de metilo

Una mezcla de 3-(bromometil)-2-nitrobenzoato de metilo (2,00 g, 7,30 mmol) y K_2CO_3 (1,01 g, 7,30 mmol) en 100 ml de MeOH se calentó a 80 °C durante 2 h. El disolvente se retiró al vacío. Al residuo se añadieron 150 ml de EtOAc. La mezcla se lavó con 150 ml de agua y la fase orgánica se secó sobre Na_2SO_4 anhidro. Después se concentró. El residuo se purificó por cromatografía ultrarrápida eluyendo con EtOAc al 40 %/hexanos para dar el compuesto del título. RMN 1H (400 MHz, $CDCl_3$) δ 7,90-7,92 (m, 1H), 7,76-7,78 (m, 1H), 7,56-7,59 (m, 1H), 4,49 (s, 2H), 3,90 (s, 3H), 3,39 (s, 3H).

15 **Etapa B:** 2-Amino-3-(metoximetil)benzoato de metilo

Una solución de 3-(metoximetil)-2-nitrobenzoato de metilo (850 mg, 3,77 mmol), diisopropiletilamina (0,125 ml, 0,755 mmol) y Pd/C (402 mg, 0,377 mmol) en 20 ml de MeOH se agitó a TA en una atmósfera de globo de H_2 durante 50 min. Se filtró a través de celite. El disolvente se retiró al vacío. El residuo se purificó mediante columna con EtOAc al 20 %/hexanos para dar el compuesto del título. RMN 1H (400 MHz, $CDCl_3$) δ 7,85-7,87 (m, 1H), 7,18-7,20 (m, 1H), 6,57-6,61 (m, 1H), 6,00-6,55 (s a, 2H), 4,49 (s, 2H), 3,86 (s, 3H), 3,32 (s, 3H).

20 **Etapa C:** 2-Amino-8-(metoximetil)quinazolin-4(3H)-ona

A una solución de 2-amino-3-(metoximetil)benzoato de metilo (388 mg, 1,99 mmol) en 7 ml de éter, se añadió HCl 4 N en éter (1,49 ml, 5,96 mmol). Se agitó a TA durante 5 min y después se trató con 10 ml de hexanos. El sólido resultante se recogió por filtración para dar 420 mg de su forma de sal de HCl en forma de un sólido de color blanco. Una mezcla de este material (382 mg, 1,649 mmol) y cianamida (416 mg, 9,89 mmol) se agitó en 3 ml de éter durante 5 min. Se retiró éter al vacío. El residuo se agitó a 85 °C durante 3 h. Se enfrió a TA y se diluyó con 5 ml de éter. El sólido se recogió por filtración y se lavó con agua. Se secó al vacío para dar el compuesto del título. RMN 1H (400 MHz, DMSO) δ 10,80-11,05 (s a, 1H), 7,75-7,80 (m, 1H), 7,53-7,55 (m, 1H), 7,02-7,05 (m, 1H), 6,28-6,42 (s a, 2H), 4,62 (s, 2H), 3,30 (s, 3H).

35 **Etapa D:** N-(8-(Metoximetil)-4-oxo-3,4-dihidroquinazolin-2-il)acetamida

Una mezcla de 2-amino-8-(metoximetil)quinazolin-4(3H)-ona (680 mg, 3,31 mmol) en 7 ml de Ac_2O se calentó a 140 °C durante 30 min. El sólido se recogió por filtración. El filtrado se concentró al vacío. Al residuo se añadieron 5 ml de tolueno. Después se concentró de nuevo al vacío para retirar el Ac_2O residual. El residuo sólido se combinó con el sólido de la filtración para dar el compuesto del título. RMN 1H (400 MHz, $CDCl_3$) δ 8,18-8,20 (m, 1H), 7,69-7,75 (m, 1H), 7,36-7,40 (m, 1H), 4,76 (s, 2H), 3,49 (s, 3H), 2,33 (s, 3H).

40 **Etapa E:** N-(8-(Metoximetil)-4-(4H-1,2,4-triazol-4-il)quinazolin-2-il)acetamida

A una mezcla de N-(8-(metoximetil)-4-oxo-3,4-dihidroquinazolin-2-il)acetamida (320 mg, 1,29 mmol) y 4H-1,2,4-triazol (894 mg, 12,94 mmol) en 11 ml de acetonitrilo, se añadió diisopropiletilamina (0,642 ml, 3,88 mmol) seguido de tricloruro de fosforilo (0,354 ml, 3,88 mmol). La reacción se agitó a TA durante 3 h. El sólido se recogió por filtración y se lavó con acetonitrilo y EtOH para dar el compuesto del título en bruto contaminado con un poco de 4H-1,2,4-triazol. Este material se usó en reacciones futuras sin purificación adicional. EM = 299 [M+1].

Etapa F: N-(4-(2-(2-Hidroxiacetil)hidrazinil)-8-(metoximetil)quinazolin-2-il)acetamida

A una mezcla de la N-(8-(metoximetil)-4-(4H-1,2,4-triazol-4-il)quinazolin-2-il)acetamida en bruto (306 mg, 1,026 mmol), 2-hidroxiacetohidrazida (110 mg, 1,22 mmol) en THF, se añadió diisopropiletilamina (0,203 ml, 1,231 mmol). La reacción se agitó a 60 °C durante una noche. El sólido se retiró por filtración. El filtrado se concentró. El residuo se purificó por cromatografía sobre gel de sílice eluyendo con MeOH al 10 %/CH₂Cl₂ para dar el compuesto del título. CL/EM = 320 [M+1].

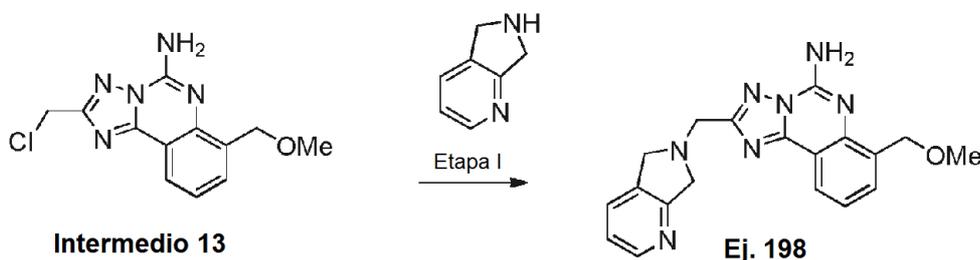
Etapa G: (5-Amino-7-(metoximetil)-[1,2,4]triazolo[1,5-c]quinazolin-2-il)metanol

A una solución de N-(4-(2-(2-hidroxiacetil)hidrazinil)-8-(metoximetil)quinazolin-2-il)acetamida (115 mg, 0,360 mmol) en MeOH, se añadió NaOH acuoso 2 N (0,6 ml, 1,200 mmol). La reacción se agitó a TA durante 1 h. Se neutralizó con HCl 2 N. El disolvente se retiró al vacío. Al residuo se añadió N-(trimetilsilil)acetimidato de trimetilsililo (1500 mg, 7,37 mmol). La mezcla de reacción se calentó a 120 °C durante 1,5 h. Se retiró N-(trimetilsilil)acetimidato de trimetilsililo al vacío. Al residuo se añadieron 2 ml de MeOH y 1 gota de HCl 12 N. Se concentró y el residuo se purificó por cromatografía sobre gel de sílice eluyendo con MeOH al 10 %/CH₂Cl₂ para dar el compuesto del título. CL/EM = 360 [M+1].

Etapa H: 2-(Clorometil)-7-(metoximetil)-[1,2,4]triazolo[1,5-c]quinazolin-5-amina

Una solución de (5-amino-7-(metoximetil)-[1,2,4]triazolo[1,5-c]quinazolin-2-il)metanol (40 mg, 0,15 mmol) en 3 ml de cloruro de tionilo se agitó a TA durante 40 min. El disolvente se retiró al vacío. El residuo se purificó por cromatografía sobre gel de sílice eluyendo con MeOH al 8%/CH₂Cl₂ para dar el compuesto del título. RMN ¹H (400 MHz, CDCl₃) δ 8,29-8,31 (m, 1H), 7,79-7,81 (m, 1H), 7,42-7,45 (m, 1H), 5,72-5,85 (s a, 2H), 4,92 (s, 2H), 4,82 (s, 2H), 3,51 (s, 3H).

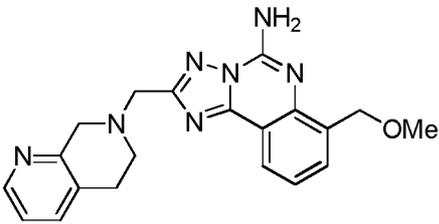
El compuesto **Intermedio 13** se usó para preparar el compuesto **Ej. 198** de acuerdo con el **Esquema 10d**:

ESQUEMA 10d**Preparación de 2-((5H-Pirrol[3,4-b]piridin-6(7H)-il)metil)-7-(metoximetil)-[1,2,4]triazolo[1,5-c]quinazolin-5-amina (Ej. 198):**

A una solución de 2-(clorometil)-7-(metoximetil)-[1,2,4]triazolo[1,5-c]quinazolin-5-amina (6 mg, 0,022 mmol) y 6,7-dihidro-5H-pirrol[3,4-b]piridina (8,34 mg, 0,043 mmol) en DMF, se añadió diisopropiletilamina (11,17 mg, 0,086 mmol). La reacción se agitó a 80 °C durante una noche. Se purificó por mediante HPLC Gilson (eluyente: H₂O: CH₃CN) para dar un producto en bruto, que se purificó adicionalmente mediante una placa de TLC prep. eluyendo con MeOH al 8 %/CH₂Cl₂ para dar el compuesto del título. t_R de HPCL-EM = 1,76 min (UV _{254 nm}). Peso molecular calculado para la fórmula C₁₉H₁₉N₇O: 361,4; observado: MH⁺ (CLEM) 362,2.

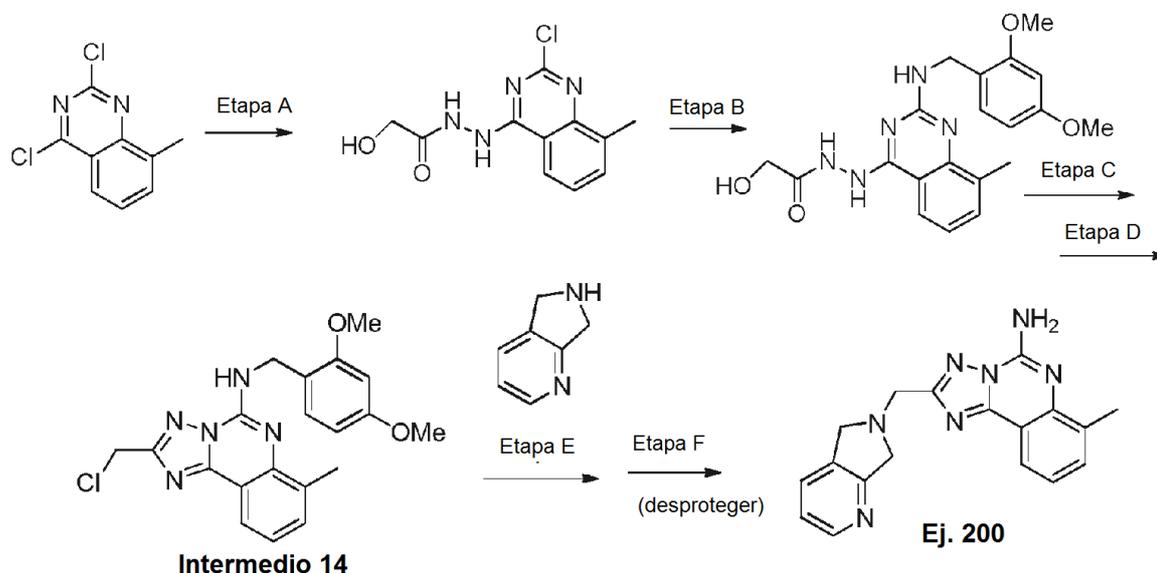
El mismo método se usó para preparar el siguiente compuesto en la **Tabla XVIII**.

Tabla XVIII

Comp. N.º	Estructura	EN-EM (M+1)	tiempo de retención de CL-Masas
Ej. 199	 <p>2-((5,6-dihidro-1,7-naftiridin-7(8H)-il)metil)-7-(metoximetil)-[1,2,4]triazolo[1,5-c]quinazolin-5-amina</p>	376,2	0,81

El compuesto **Intermedio 14** se usó en la síntesis del compuesto **Ej. 200** de acuerdo con el **Esquema 10e**:

5

ESQUEMA 10e

10

Etapa A: N'-(2-Cloro-8-metilquinazolin-4-il)-2-hidroxiacetohidrazida

A una mezcla de 2,4-dicloro-8-metilquinazolina (640 mg, 3,00 mmol) y 2-hidroxiacetohidrazida (284 mg, 3,15 mmol), se añadieron 10 ml de THF, seguido de diisopropiletilamina (0,745 ml, 4,51 mmol). Después, la reacción se calentó a 65 °C durante 3 h. Se enfrió a TA y se diluyó con 10 ml de CH₂Cl₂. La mezcla resultante se agitó a TA durante 30 min. El sólido se recogió por filtración y se lavó con CH₂Cl₂ para dar el compuesto del título. RMN ¹H (400 MHz, DMSO) δ 10,41 (s a, 1H), 10,09 (s, 1H), 8,08-8,12 (m, 1H), 7,68-7,72 (m, 1H), 7,41-7,47 (m, 1H), 5,60-5,66 (m, 1H), 4,02 (d, 2H), 2,50 (s, 3H).

15

Etapa B: N'-(2-((2,4-Dimetoxibencil)amino)-8-metilquinazolin-4-il)-2-hidroxiacetohidrazida

A una solución de N'-(2-cloro-8-metilquinazolin-4-il)-2-hidroxiacetohidrazida (720 mg, 2,70 mmol) en 7 ml de DMSO, se añadió (2,4-dimetoxifenil)metanamina (655 mg, 3,91 mmol) y diisopropiletilamina (0,892 ml, 5,40 mmol). La reacción se agitó a 100 °C durante 45 min. Se enfrió a TA. A la mezcla de reacción se añadieron lentamente 50 ml de agua. El sólido se recogió por filtración y se secó al vacío para dar el compuesto del título. RMN ¹H (400 MHz, DMSO) δ 10,76 (s a, 1H), 9,18 (s a, 1H), 7,59-7,62 (m, 1H), 7,11-7,30 (m, 2H), 6,82-6,88 (m, 2H), 6,38-6,51 (m, 2H), 5,80 (s a, 1H), 4,35 (s a, 2H), 3,65-3,88 (m, 8H), 2,14 (s, 3H).

25

Etapa C: 5-((2,4-Dimetoxibencil)amino)-7-metil-[1,2,4]triazolo[1,5-c]quinazolin-2-il)metanol

Una mezcla de N'-(2-((2,4-dimetoxibencil)amino)-8-metilquinazolin-4-il)-2-hidroxiacetohidrazida (1,05 g, 2,64 mmol) en 10 ml de N-(trimetilsilil)acetimidato de trimetilsililo se calentó a 110 °C durante 1,5 h. Se retiró N-

30

(trimetilsilil)acetimidato de trimetilsililo al vacío. Al residuo se añadieron 2 ml de MeOH y 1 gota de HCl 12 N. Se concentró y el residuo se purificó por cromatografía ultrarrápida eluyendo con MeOH al 10 %/CH₂Cl₂ para dar el compuesto del título. RMN ¹H (400 MHz, DMSO) δ 8,23-8,27 (m, 1H), 7,95-8,02 (m, 1H), 7,52-7,57 (m, 1H), 7,20-7,25 (m, 2H), 6,53 (s, 1H), 6,39-6,41 (m, 1H), 5,54-5,62 (m, 1H), 4,57-4,71 (m, 4H), 3,81 (s, 3H), 3,68 (s, 3H), 2,47 (s, 3H).

Etapa D: 2-(Clorometil)-N-(2,4-dimetoxibencil)-7-metil-[1,2,4]triazolo[1,5-c]quinazolin-5-amina

A una solución de (5-((2,4-dimetoxibencil)amino)-7-metil-[1,2,4]triazolo[1,5-c]quinazolin-2-il)metanol (900 mg, 2,372 mmol) en 50 ml de CH₂Cl₂ se añadió trietilamina (1,091 ml, 7,83 mmol). Se enfrió a 0 °C y después se añadió cloruro de metanosulfonilo (0,739 ml, 9,49 mmol). La reacción se agitó a 0 °C durante 40 min. Se diluyó con 50 ml de CH₂Cl₂ y se lavó con agua. La fase orgánica se secó sobre Na₂SO₄. Después se filtró y se concentró. El residuo se disolvió en 50 ml de acetona. Se añadió cloruro de litio (704 mg, 16,60 mmol). La reacción se agitó a 65 °C durante 2 h. La mayoría del disolvente se retiró al vacío. El sobrante se disolvió en 100 ml de CH₂Cl₂ y 50 ml de agua. El material orgánico se aisló y se purificó por cromatografía ultrarrápida eluyendo con EtOAc al 70 %/hexanos para dar el compuesto del título. CL/EM = 398 [M+1].

Etapa E: 2-((5H-Pirrolol[3,4-b]piridin-6(7H)-il)metil)-N-(2,4-dimetoxibencil)-7-metil-[1,2,4]triazolo[1,5-c]quinazolin-5-amina

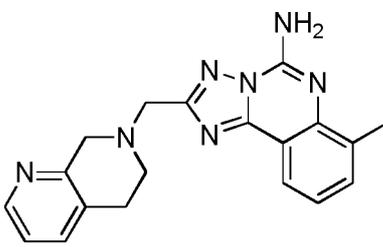
A una solución de 2-(clorometil)-N-(2,4-dimetoxibencil)-7-metil-[1,2,4]triazolo[1,5-c]quinazolin-5-amina (20 mg, 0,050 mmol) y 6,7-dihidro-5H-pirrolol[3,4-b]piridina (19,41 mg, 0,101 mmol) en 1 ml de DMF, se añadió diisopropilamina (26,0 mg, 0,201 mmol). La reacción se agitó a 80 °C durante una noche. Se purificó por mediante HPLC Gilson (eluyente: H₂O: CH₃CN) para dar el compuesto del título. RMN ¹H (400 MHz, CDCl₃) δ 8,48 (d, 1H), 7,99 (d, 1H), 7,67 (d, 1H), 7,52 (d, 1H), 7,39 (d, 1H), 7,20-7,24 (m, 2H), 6,58-6,69 (s a, 1H), 6,40-6,47 (m, 2H), 4,94 (s, 4H), 4,72-4,78 (m, 4H), 3,87 (s, 3H), 3,76 (s, 3H), 2,66 (s, 3H).

Etapa F: 2-((5H-pirrolol[3,4-b]piridin-6(7H)-il)metil)-7-metil-[1,2,4]triazolo[1,5-c]quinazolin-5-amina (Ej. 200)

Una solución de 2-((5H-pirrolol[3,4-b]piridin-6(7H)-il)metil)-N-(2,4-dimetoxibencil)-7-metil-[1,2,4]triazolo[1,5-c]quinazolin-5-amina (32 mg, 0,066 mmol) en 1 ml de TFA se agitó a 45 °C durante 5 h en un vial cerrado herméticamente. El disolvente se retiró al vacío. Al residuo se añadieron 0,5 ml de MeOH. A la mezcla se le añadieron 15 ml de Et₂O/hexanos (1:1). El sólido se recogió por filtración para dar el producto en bruto. Este se purificó adicionalmente mediante una HPLC Gilson (eluyente: H₂O: CH₃CN) para dar el compuesto del título. t_R de HPCL-EM = 1,82 min (UV 254 nm). Peso molecular calculado para la fórmula C₁₈H₁₇N₇: 331,2; observado MH⁺ (CLEM) 332,2.

El compuesto **Ej. 201** mostrado en la **Tabla XIX** se preparó a partir del Intermedio 14 y un precursor del "lado izquierdo" adecuado de acuerdo con el **Esquema 10e**.

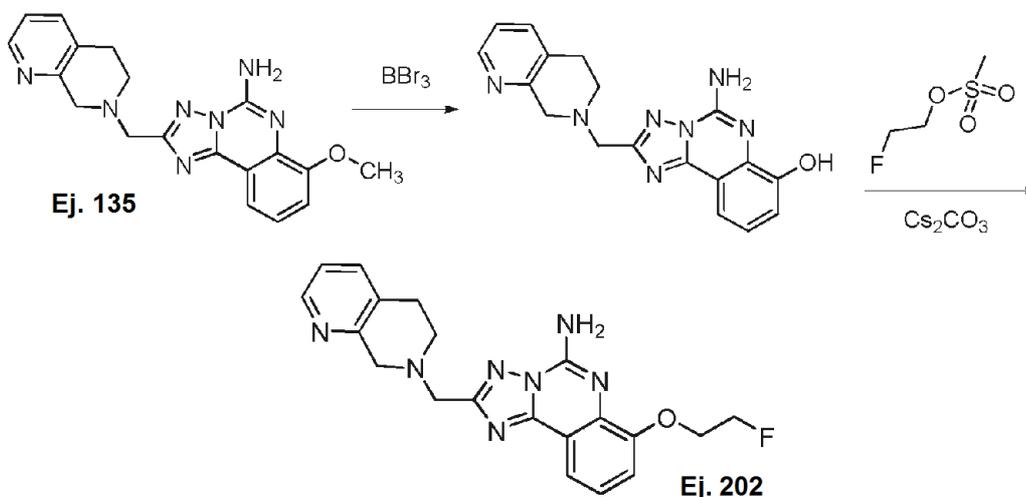
Tabla XIX

Compuesto n.º	Estructura	EN-EM (M+1)	Tiempo de retención de CL-Masas
Ej. 201	 <p>2-((5,6-dihidro-1,7-naftiridin-7(8H)-il)metil)-7-metil-[1,2,4]triazolo[1,5-c]quinazolin-5-amina</p>	346,2	1,85

EJEMPLO 11: 2-((5,6-dihidro-1,7-naftiridin-7(8H)-il)metil)-7-(2-fluoroetoxi)-[1,2,4]triazolo[1,5-c]quinazolin-5-amina (Ej. 202)

El compuesto **Ej. 202** se preparó a partir del compuesto ilustrado anteriormente **Ej. 135** (véase anteriormente).

ESQUEMA 11

5 **Etapa A:** 5-amino-2-((5,6-dihidro-1,7-naftiridin-7(8H)-il)metil)-[1,2,4]triazolo[1,5-c]quinazolin-7-ol

A una suspensión del compuesto **Ej. 135** (2-((5,6-dihidro-1,7-naftiridin-7(8H)-il)metil)-7-metoxi-[1,2,4]triazolo[1,5-c]quinazolin-5-amina, preparado anteriormente, 350 mg, 0,968 mmol) en DCE (4 ml) se añadió BBr_3 (4,84 ml, 9,68 mmol). La mezcla de reacción se agitó en un tubo cerrado herméticamente a 90 °C durante 18 h. La mezcla se enfrió y se concentró al vacío para producir el 7-alcohol correspondiente. CL/EM = 348 [M+1].

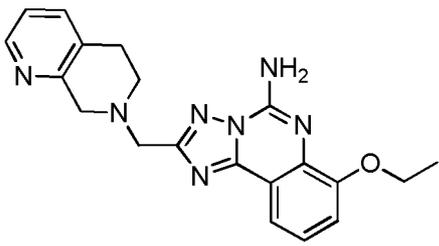
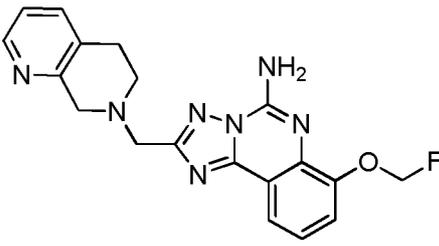
10 **Etapa B:** 2-((5,6-dihidro-1,7-naftiridin-7(8H)-il)metil)-7-(2-fluoroetoxi)-[1,2,4]triazolo[1,5-c]quinazolin-5-amina

A una solución de 5-amino-2-((5,6-dihidro-1,7-naftiridin-7(8H)-il)metil)-[1,2,4]triazolo[1,5-c]quinazolin-7-ol (el 7-alcohol preparado en la Etapa A, 30 mg, 0,086 mmol) en DMF (2 ml) se añadió Cs_2CO_3 (84 mg, 0,259 mmol) y tosilato de 2-fluoroetilo (22,62 mg, 0,104 mmol). La mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante 18 h, se diluyó con DCM. La capa orgánica se lavó con H_2O , se secó sobre MgSO_4 , se filtró y se concentró al vacío. Se realizó purificación por TLC preparativa (DCM: MeOH (NH_3 7 N) 1:20) para producir el compuesto. **Ej. 202** CL/EM = 394 [M+1]. Tiempo de retención de HPLC 1,53 min.

20 Se prepararon compuestos adicionales de la invención de acuerdo con el Esquema 11 a partir del compuesto de 7-metoxi correspondiente y se presentan en la **Tabla XX**.

Tabla XX

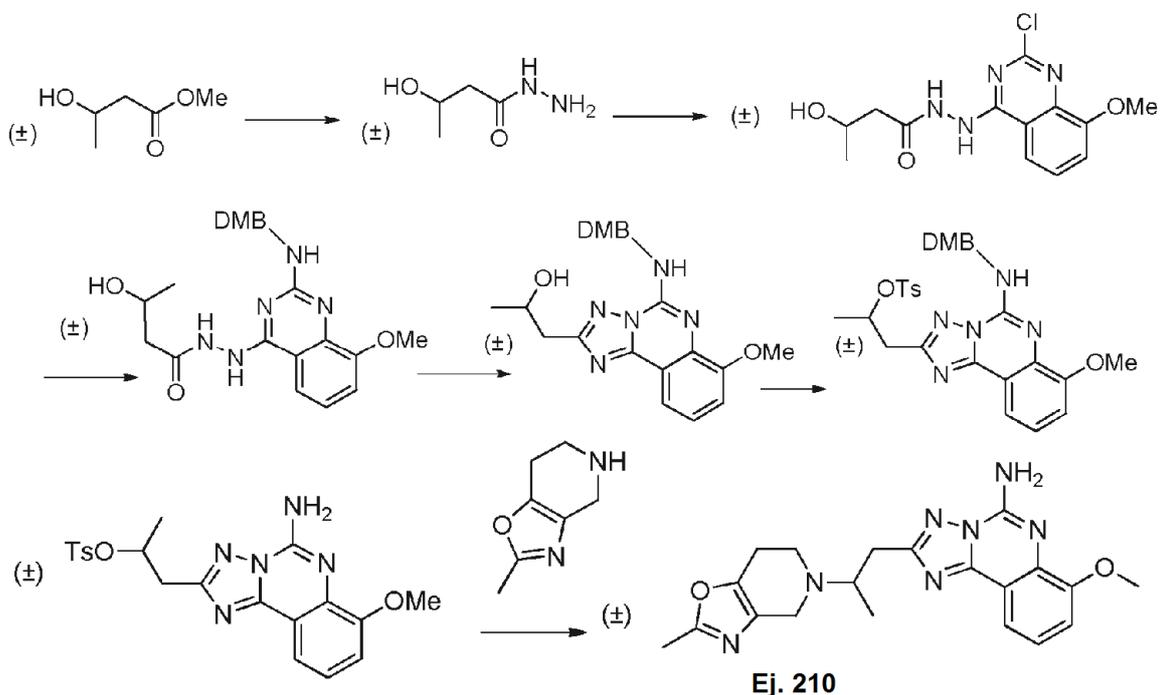
Compuesto n.º	Estructura	CL-EM	Tiempo de retención (min)
Ej. 203	<p style="text-align: center;">2-((5H-pirrololo[3,4-b]piridin-6(7H)-il)metil)-7-etoxi-[1,2,4]triazolo[1,5-c]quinazolin-5-amina</p>	362 [M+1].	0,58

Ej. 204	 <p>2-((5,6-dihidro-1,7-naftiridin-7(8H)-il)metil)-7-etoxi-[1,2,4]triazolo[1,5-c]quinazolin-5-amina</p>	376 [M+1].	0,60
Ej. 205	 <p>2-((5,6-dihidro-1,7-naftiridin-7(8H)-il)metil)-7-(fluorometoxi)-[1,2,4]triazolo[1,5-c]quinazolin-5-amina</p>	380 [M+1].	0,58

EJEMPLO 12: Preparación de compuestos de la invención con enlazador sustituido con alquilo

ESQUEMA 12

5



Etapa 1: (±)-3-hidroxibutanohidrazida

10 A una solución agitada de (±)-3-hidroxibutirato de metilo (13,21 ml, 119 mmol) en metanol (74,1 ml) se añadió hidrato de hidrazina (21,60 ml, 356 mmol) a temperatura ambiente. La mezcla de reacción se calentó a 70 °C durante 16 h y después se enfrió, se evaporaron MeOH y el exceso de hidrazina en un baño de agua a 80 °C. El material en bruto se enfrió a -20 °C y se añadió EtOH y se agitó durante 5 min. El sólido de color blanco se filtró y se lavó con EtOH

15

Etapa 2: (\pm)-N'-(2-cloro-8-metoxiquinazolin-4-il)-3-hidroxiбутаногидразид

5 A una suspensión agitada de 2,4-dicloro-8-metoxiquinazolina (25 g, 109 mmol) en 1,4-dioxano (404 ml) se añadió DIPEA (42,9 ml, 246 mmol) y (\pm)-3-hidroxiбутаногидразид (14,18 g, 120 mmol) a temperatura ambiente. La mezcla de reacción se calentó a 60 °C durante 16 h. Después de un periodo de refrigeración, la mezcla de reacción se usó para la siguiente etapa sin tratamiento acuoso ni purificación. CL/EM = 311 [M+1].

Etapa 3: (\pm)-N'-(2-((2,4-dimetoxibencil)amino)-8-metoxiquinazolin-4-il)-3-hidroxiбутаногидразид

10 A una mezcla del recipiente de reacción de la B (33,9 g, 109 mmol) se añadió DIPEA (32,4 ml, 185 mmol) y (2,4-dimetoxifenil)metanamina (24,58 ml, 164 mmol) a temperatura ambiente. La mezcla de reacción se calentó a 100 °C durante 16 h, se enfrió a temperatura ambiente y el disolvente se evaporó. El producto en bruto se usó para la siguiente etapa sin tratamiento acuoso ni ninguna purificación adicional. CL/EM = 442 [M+1].

Etapa 4: (\pm)-1-(5-((2,4-dimetoxibencil)amino)-7-metoxi-[1,2,4]triazolo[1,5-c]quinazolin-2-il)propan-2-ol

20 En un tubo a presión de la mezcla de reacción de la etapa C (48,2 g, 109 mmol) se añadió N-(trimetilsilil)acetimidato de (E)-trimetilsililo (BSTA, 320 ml, 1310 mmol) a temperatura ambiente. El tubo a presión se tapó y se calentó a 120 °C durante 16 h. Después de un periodo de refrigeración, la mezcla de reacción se concentró al vacío con calentamiento. El residuo se disolvió en MeOH (500 ml) y se añadió HCl 4 N en dioxano (40,9 ml, 164 mmol) a 0 °C.

25 La mezcla de reacción se agitó a TA durante 40 min y se añadió NaHCO₃ ac. saturado frío (1 l). Se generaron precipitados de color blanco, se filtraron, se lavaron con agua. El sólido húmedo de color blanco se disolvió de nuevo en MeOH al 10 %/DCM (2 l). La capa orgánica se secó sobre MgSO₄, se filtró y se concentró para proporcionar el compuesto del título, que se caracterizó usando CL/EM = 424 [M+1] y RMN H.

Etapa 5: 4-Metilbencenosulfonato de (\pm)-1-(5-((2,4-dimetoxibencil)amino)-7-metoxi-[1,2,4]triazolo[1,5-c]quinazolin-2-il)propan-2-ilo

30 A una suspensión agitada de (\pm)-1-(5-((2,4-dimetoxibencil)amino)-7-metoxi-[1,2,4]triazolo[1,5-c]quinazolin-2-il)propan-2-ol (47,7 g, 113 mmol) en DCM (1126 ml) se añadió DMAP (20,64 g, 169 mmol), trietilamina (39,3 ml, 282 mmol) a temperatura ambiente. La mezcla de reacción se enfrió a 0 °C y después se añadió lentamente cloruro de p-toluenosulfonilo (32,2 g, 169 mmol). La mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante 6 h. La mezcla de reacción se diluyó con DCM. La capa orgánica se lavó con HCl 1 N (ac., 2 l), agua (1 l), NaHCO₃ sat. (1 l) y una solución de salmuera (1l), se secó sobre MgSO₄, se filtró y se concentró. El producto en bruto se purificó por cromatografía ultrarrápida (5:1 de EtOAc:Hexanos) para proporcionar el compuesto del título, que se caracterizó usando CL/EM = 578 [M+1].

Etapa 6: 4-Metilbencenosulfonato de (\pm)-1-(5-amino-7-metoxi-[1,2,4]triazolo[1,5-c]quinazolin-2-il)propan-2-ilo

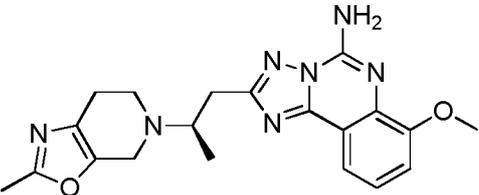
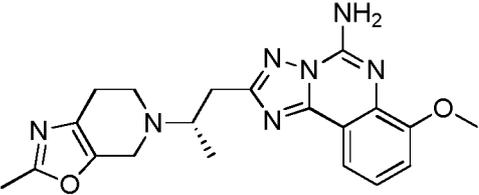
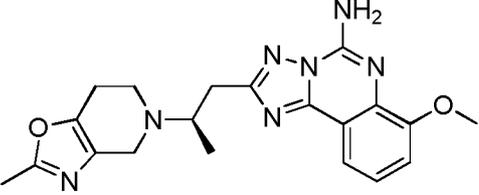
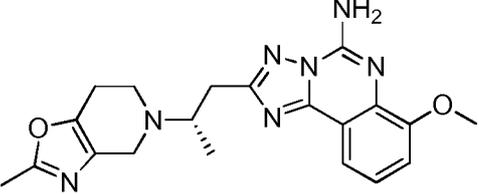
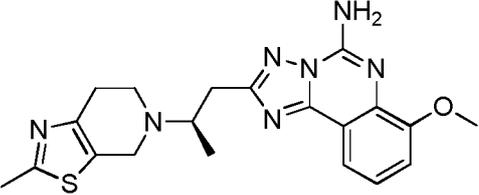
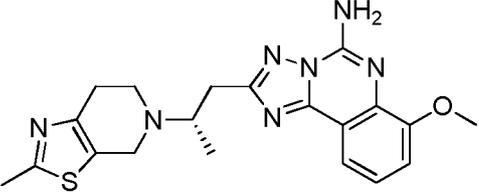
40 A 4-metilbencenosulfonato de (\pm)-1-(5-((2,4-dimetoxibencil)amino)-7-metoxi-[1,2,4]triazolo[1,5-c]quinazolin-2-il)propan-2-ilo (57 g, 99 mmol) se añadió TFA (658 ml) a temperatura ambiente. La mezcla de reacción se calentó a 55 °C durante 4 h y se enfrió a temperatura ambiente. Se evaporó TFA y se añadió NaHCO₃ ac. saturado. Los precipitados de color púrpura se generaron y se diluyeron con MeOH al 10 %/DCM. La mezcla heterogénea se agitó a durante 4 h y el sólido púrpura insoluble se filtró. La capa orgánica se secó sobre MgSO₄, se filtró y se concentró. El producto en bruto se purificó por cromatografía ultrarrápida (de 1:1 de EtOAc:Hexanos a MeOH al 10 %/DCM) para proporcionar el compuesto del título, que se caracterizó usando CL/EM = 428 [M+1].

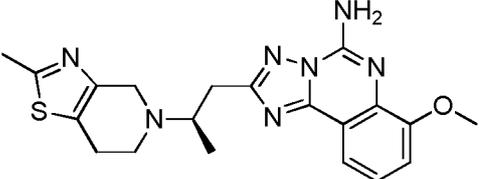
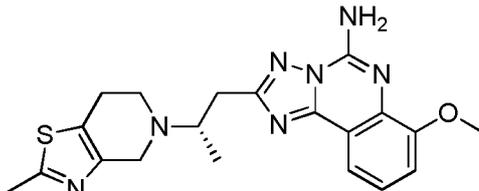
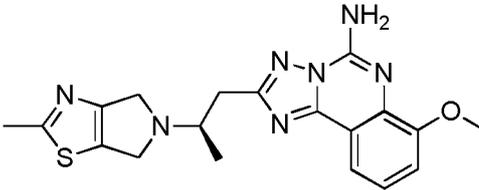
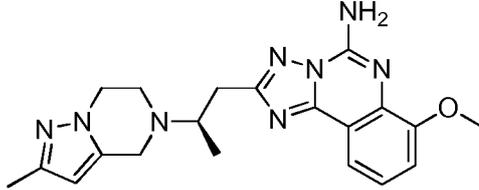
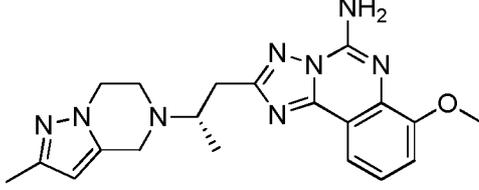
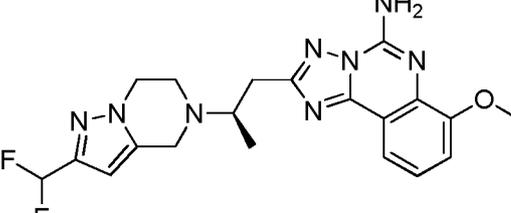
Etapa 7: (\pm)-7-metoxi-2-(2-(2-metil-6,7-dihidrooxazolo[4,5-c]piridin-5(4H)-il)propil)-[1,2,4]triazolo[1,5-c]quinazolin-5-amina (Ej. 210)

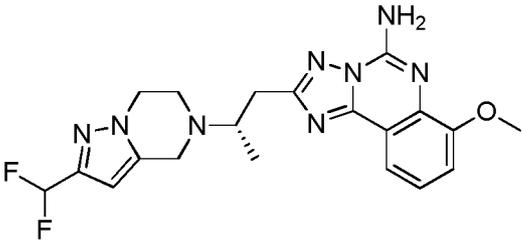
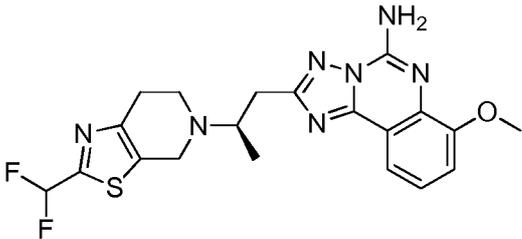
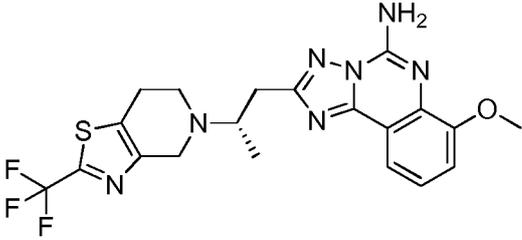
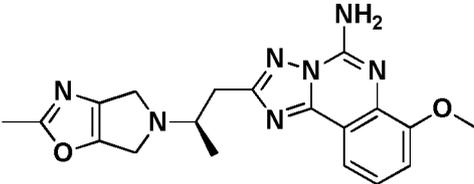
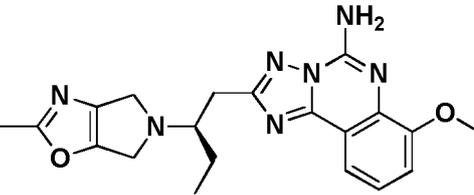
50 A 4-metilbencenosulfonato de (\pm)-1-(5-amino-7-metoxi-[1,2,4]triazolo[1,5-c]quinazolin-2-il)propan-2-ilo (200 mg, 0,468 mmol) en 1,4-dioxano (3200 μ l) se añadió DIPEA (163 μ l, 0,936 mmol) y 2-metil-4,5,6,7-tetrahidrooxazolo[4,5-c]piridina (129 mg, 0,936 mmol) a temperatura ambiente. La mezcla de reacción se agitó a 100 °C durante 16 h. Después de un periodo de refrigeración, el disolvente se evaporó y el producto en bruto se purificó por cromatografía ultrarrápida (de 1:1 de EtOAc:Hexanos a MeOH al 10 %/DCM) para proporcionar el compuesto Ej. 210, que se caracterizó usando CL/EM = 394 [M+1] y RMN H.

60 Los compuestos mostrados en la **Tabla XXI** se prepararon usando métodos descritos en los Ejemplos 12. Se obtuvieron formas enantioméricas a partir del racemato mediante separación a través de HPLC quiral.

Tabla XXI

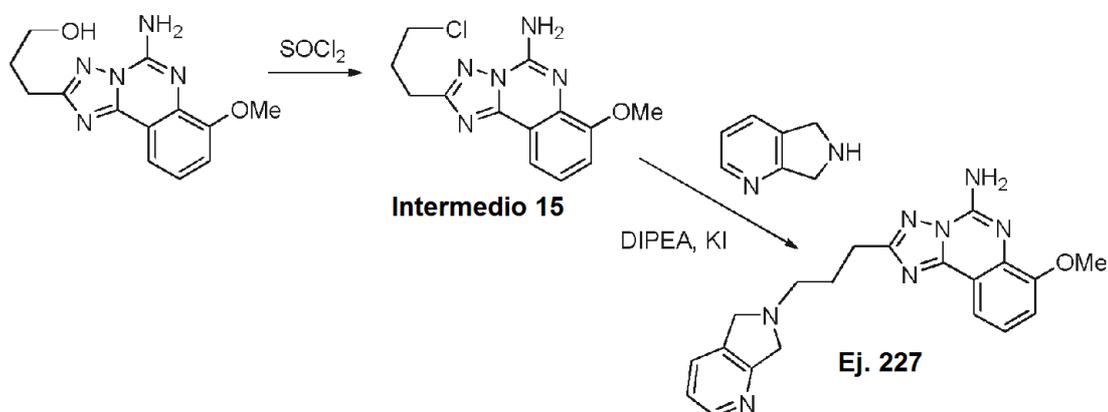
Compuesto n.º	Estructura	CL-EM
Ej. 211	 <p>(R)-7-metoxi-2-(2-(2-metil-6,7-dihidroxazolo[5,4-c]piridin-5(4H)-il)propil)-[1,2,4]triazolo[1,5-c]quinazolin-5-amina</p>	394 [M+1]
Ej. 212	 <p>(S)-7-metoxi-2-(2-(2-metil-6,7-dihidroxazolo[5,4-c]piridin-5(4H)-il)propil)-[1,2,4]triazolo[1,5-c]quinazolin-5-amina</p>	394 [M+1]
Ej. 214	 <p>(R)-7-metoxi-2-(2-(2-metil-6,7-dihidroxazolo[4,5-c]piridin-5(4H)-il)propil)-[1,2,4]triazolo[1,5-c]quinazolin-5-amina</p>	394 [M+1]
Ej. 215	 <p>(S)-7-metoxi-2-(2-(2-metil-6,7-dihidroxazolo[4,5-c]piridin-5(4H)-il)propil)-[1,2,4]triazolo[1,5-c]quinazolin-5-amina</p>	394 [M+1]
Ej. 216	 <p>(R)-7-metoxi-2-(2-(2-metil-6,7-dihidrotiazolo[5,4-c]piridin-5(4H)-il)propil)-[1,2,4]triazolo[1,5-c]quinazolin-5-amina</p>	410 [M+1]
Ej. 217	 <p>(S)-7-metoxi-2-(2-(2-metil-6,7-dihidrotiazolo[5,4-c]piridin-5(4H)-il)propil)-[1,2,4]triazolo[1,5-c]quinazolin-5-amina</p>	410 [M+1]

Ej. 218	 <p>(R)-7-metoxi-2-(2-(2-metil-6,7-dihidrotiazolo[4,5-c]piridin-5(4H)-il)propil)-[1,2,4]triazolo[1,5-c]quinazolin-5-amina</p>	410 [M+1]
Ej. 219	 <p>(S)-7-metoxi-2-(2-(2-metil-6,7-dihidrotiazolo[4,5-c]piridin-5(4H)-il)propil)-[1,2,4]triazolo[1,5-c]quinazolin-5-amina</p>	410 [M+1]
Ej. 220	 <p>(R)-7-metoxi-2-(2-(2-metil-4H-pirolo[3,4-d]tiazol-5(6H)-il)propil)-[1,2,4]triazolo[1,5-c]quinazolin-5-amina</p>	396 [M+1]
Ej. 221	 <p>(R)-7-metoxi-2-(2-(2-metil-6,7-dihidropirazolo[1,5-a]pirazin-5(4H)-il)propil)-[1,2,4]triazolo[1,5-c]quinazolin-5-amina</p>	393 [M+1]
Ej. 222	 <p>(S)-7-metoxi-2-(2-(2-metil-6,7-dihidropirazolo[1,5-a]pirazin-5(4H)-il)propil)-[1,2,4]triazolo[1,5-c]quinazolin-5-amina</p>	393 [M+1]
Ej. 223	 <p>(R)-2-(2-(2-(difluorometil)-6,7-dihidropirazolo[1,5-a]pirazin-5(4H)-il)propil)-7-metoxi-[1,2,4]triazolo[1,5-c]quinazolin-5-amina</p>	429 [M+1]

Ej. 224	 <p>(S)-2-(2-(2-(difluorometil)-6,7-dihidropirazolo[1,5-a]pirazin-5(4H)-il)propil)-7-metoxi-[1,2,4]triazolo[1,5-c]quinazolin-5-amina</p>	429 [M+1]
Ej. 225	 <p>(R)-2-(2-(2-(difluorometil)-6,7-dihidrothiazolo[5,4-c]piridin-5(4H)-il)propil)-7-metoxi-[1,2,4]triazolo[1,5-c]quinazolin-5-amina</p>	446 [M+1]
Ej. 226	 <p>(S)-7-metoxi-2-(2-(2-(trifluorometil)-6,7-dihidrothiazolo[4,5-c]piridin-5(4H)-il)propil)-[1,2,4]triazolo[1,5-c]quinazolin-5-amina</p>	464 [M+1]
Ej. 247	 <p>(R)-7-metoxi-2-(2-(2-metil-4H-pirrol-3,4-d)oxazol-5(6H)-il)propil)-[1,2,4]triazolo[1,5-c]quinazolin-5-amina</p>	380 [M+1]
Ej. 248	 <p>(R)-7-metoxi-2-(2-(2-metil-4H-pirrol-3,4-d)oxazol-5(6H)-il)butil)-[1,2,4]triazolo[1,5-c]quinazolin-5-amina</p>	394 [M+1]

EJEMPLO 13: Preparación de 2-(3-(5H-pirrol-3,4-b)piridin-6(7H)-il)propil)-7-metoxi-[1,2,4]triazolo[1,5-c]quinazolin-5-amina (EX-227)

ESQUEMA 13

5 **Etapa A:** Preparación de 2-(3-(3-cloropropil)-7-metoxi-[1,2,4]triazolo[1,5-c]quinazolin-5-amina (**Intermedio 15**))

En SOCl_2 (25 ml) se suspendió 3-(5-amino-7-metoxi-[1,2,4]triazolo[1,5-c]quinazolin-2-il)propan-1-ol (240 mg, 0,878 mmol). La mezcla se agitó a TA durante 1 h y se concentró al vacío para retirar por completo SOCl_2 , proporcionando el compuesto **Intermedio 15**, CL/EM = 293 [M+1].

10

10 **Etapa B:** Preparación de 2-(3-(5H-pirrolo[3,4-b]piridin-6(7H)-il)propil)-7-metoxi-[1,2,4]triazolo[1,5-c]quinazolin-5-amina (**Ej. 227**)

Se agitó 2-(3-(3-cloropropil)-7-metoxi-[1,2,4]triazolo[1,5-c]quinazolin-5-amina (80 mg, 0,286 mmol), 6,7-dihidro-5H-pirrolo[3,4-b]piridina (75 mg, 0,86 mmol) y KI (142 mg, 0,858 mmol) en DMF (2 ml) a 80 °C durante 18 h. La mezcla se enfrió a TA, se diluyó con DCM, se lavó con H_2O (3 x), se secó y se concentró. La purificación por cromatografía con MeOH/DCM (1:30-1:20-1:10) proporcionó el compuesto **Ej. 227**. CL/EM = 379 [M+1].

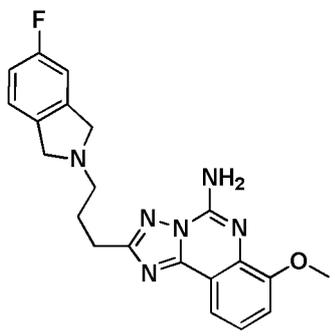
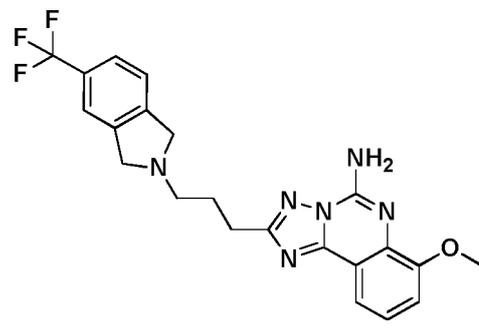
15

Se prepararon compuestos adicionales de la invención, presentados en la **Tabla XXII**, más adelante, usando el **Intermedio 15** y un intermedio del lado izquierdo adecuado.

20

Tabla XXII

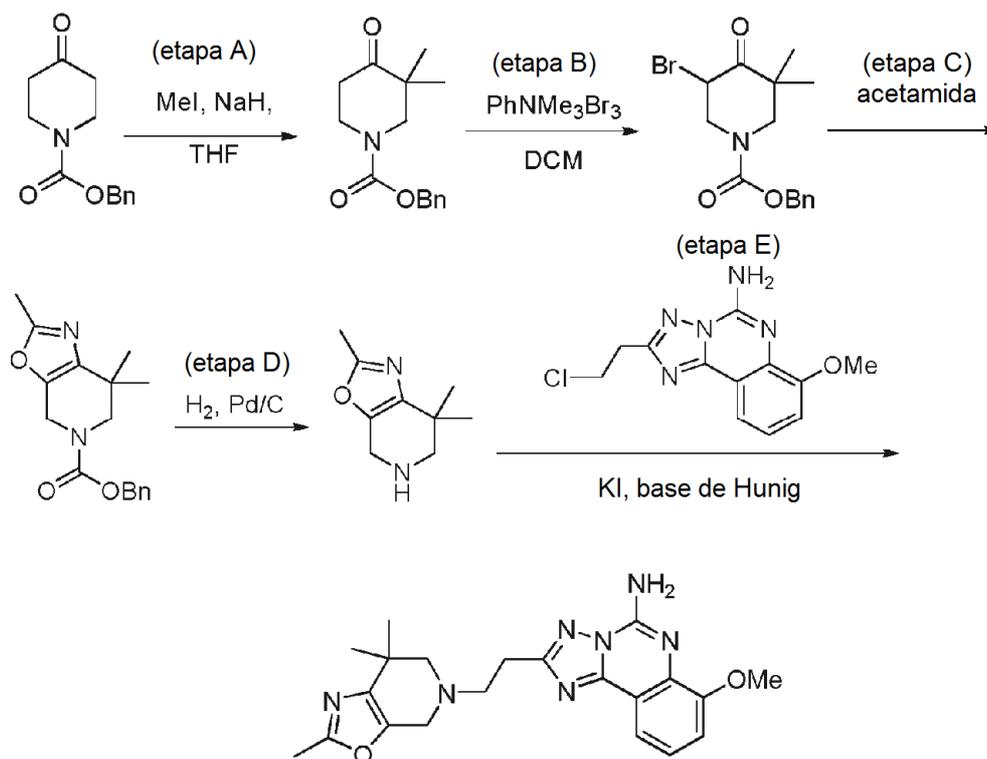
Compuesto n.º	Estructura	CL-EM
Ej. 228	<p>2-(3-(4-fluoroisindolin-2-il)propil)-7-metoxi-[1,2,4]triazolo[1,5-c]quinazolin-5-amina</p>	393 [M+1].

Ej. 229	 <p>2-(3-(5-fluoroisoindolin-2-yl)propil)-7-metoxi-[1,2,4]triazolo[1,5-c]quinazolin-5-amina</p>	393 [M+1].
Ej. 230	 <p>7-metoxi-2-(3-(5-(trifluorometil)isoindolin-2-yl)propil)-[1,2,4]triazolo[1,5-c]quinazolin-5-amina</p>	443 [M+1].

EJEMPLO 14: Preparación de 7-Metoxi-2-(2-(2,7,7-trimetil-6,7-dihidro-oxazolo[5,4-c]piridin-5(4H)-il)etil)-[1,2,4]triazolo[1,5-c]quinazolin-5-amina, TFA (Ej. 235)

5

ESQUEMA 14



Etapa A: 3,3-Dimetil-4-oxopiperidin-1-carboxilato de bencilo

Se enfrió 4-oxopiperidin-1-carboxilato de bencilo (5 g, 21 mmol) en THF (50 ml) a 0 °C. Se añadió lentamente hidruro sódico (1,1 g, 43 mmol), después yodometano (3,0 ml, 47 mmol). La mezcla se agitó a 0 °C durante 2 horas, después se calentó lentamente hasta temperatura ambiente y se agitó durante una noche. Se añadió una solución NH₄Cl ac. saturada y el producto se extrajo con EtOAc. El extracto se lavó con salmuera, se secó sobre sulfato sódico anhidro y se concentró. El producto en bruto así obtenido se purificó por cromatografía en columna en una columna de gel de sílice de tamaño de 100 gramos, eluyendo con un gradiente de EtOAc/hexano para proporcionar el producto del título en forma de un aceite incoloro.

Etapa B: 5-Bromo-3,3-dimetil-4-oxopiperidin-1-carboxilato de bencilo

Se mezcló 3,3-dimetil-4-oxopiperidin-1-carboxilato de bencilo (0,7 g, 2,7 mmol) en DCM (10 ml) con tribromuro de feniltrimetilamonio (1,1 g, 3,0 mmol) y se agitó a temperatura ambiente durante 4 horas. La mezcla se diluyó con DCM y se lavó con agua y se secó sobre sulfato sódico anhidro. La mezcla en bruto se concentró, se añadió éter dietílico y el precipitado resultante se retiró por filtración. La solución se concentró para proporcionar el compuesto del título y se usó en la siguiente etapa sin purificación adicional.

Etapa C: 2,7,7-Trimetil-6,7-dihidrooxazolo[5,4-c]piridin-5(4H)-carboxilato de bencilo

Se mezcló 5-bromo-3,3-dimetil-4-oxopiperidin-1-carboxilato de bencilo (0,85 g, 2,5 mmol) de la etapa B con acetamida (0,74 g, 12,5 mmol) y se calentó a 120 °C y se agitó durante 1,5 horas más. Después de enfriar a temperatura ambiente, la mezcla se diluyó con DCM, se lavó con agua, se secó sobre sulfato sódico anhidro y la solución se concentró. El concentrado se purificó por cromatografía ultrarrápida de gel de sílice, eluyendo con un gradiente (1:2 de éter/DCM-hexano). La longitud de onda de UV para la recogida se ajustó a 210 nm. El producto del título se obtuvo en forma de un aceite incoloro.

Etapa D: 2,7,7-Trimetil-4,5,6,7-tetrahidrooxazolo[5,4-c]piridina

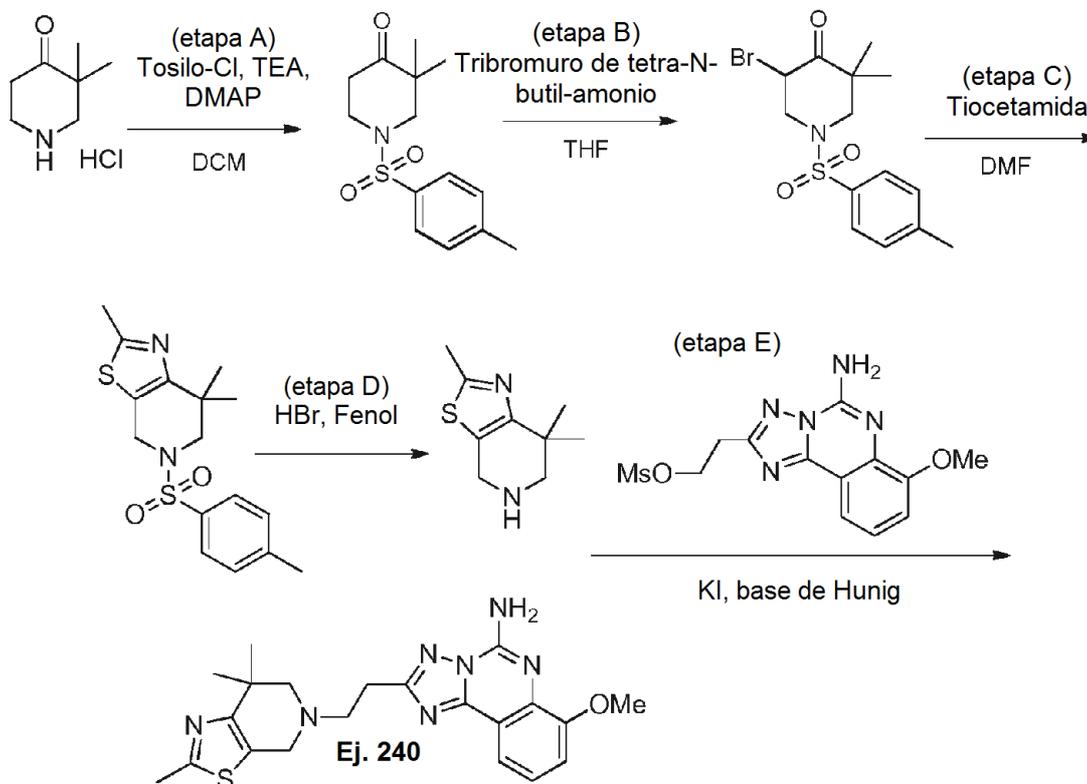
Se mezcló 2,7,7-trimetil-6,7-dihidrooxazolo[5,4-c]piridin-5(4H)-carboxilato de bencilo (0,17 g, 0,57 mmol) en MeOH (8 ml) con paladio al 10 % sobre carbono (0,050 g) y se agitó en una atmósfera de globo de hidrógeno durante 2 horas. La mezcla se filtró y la solución se concentró para dar el producto del título en forma de un aceite.

Etapa E: 7-Metoxi-2-(2-(2,7,7-trimetil-6,7-dihidrooxazolo[5,4-c]piridin-5(4H)-il)etil)-[1,2,4]triazolo[1,5-c]quinazolin-5-amina, TFA

Se mezcló 2-(2-cloroetil)-7-metoxi-[1,2,4]triazolo[1,5-c]quinazolin-5-amina (0,12 g, 0,43 mmol) con 2,7,7-trimetil-4,5,6,7-tetrahidrooxazolo[5,4-c]piridina (0,072 g, 0,43 mmol), KI (0,22 g, 1,3 mmol) y base de Hunig (0,075 ml, 0,43 mmol) en DMF (1,5 ml), después se calentó a 80 °C durante 15 horas. La mezcla se diluyó con DMF y se filtró. La solución se purificó por HPLC preparativa de fase inversa (C-18), eluyendo con acetonitrilo/agua + TFA al 0,1 %, para proporcionar el **Ej. 235**, que se caracterizó por CL/EM. CL/EM = 408 [M+1].

El Esquema 14a ilustra una variación en la preparación mostrada en el Esquema 14.

ESQUEMA 14a

5 **Etapa A: 3,3-Dimetil-1-tosilpiperidin-4-ona**

Se agitó clorhidrato de 3,3-dimetilpiperidin-4-ona (4 g, 24,4 mmol) en DCM (50 ml) en una atmósfera de nitrógeno y se enfrió a 0 °C. Se añadieron cloruro de tosilo (4,7 g, 24,4 mmol), DMAP (3,0 g, 24,4 mmol) y TEA (6,82 ml, 49 mmol). La mezcla de reacción se agitó a 0 °C durante 2 horas y después con agitación continua, se calentó a temperatura ambiente durante una noche. Se añadió agua a la mezcla de reacción (100 ml). El producto se extrajo en CH₂Cl₂ (3 x 50 ml). La capa orgánica se lavó con salmuera (50 ml), se secó sobre sulfato sódico anhidro y se concentró para proporcionar el producto del título, que se usó en la siguiente etapa sin purificación adicional.

15 **Etapa B: 5-Bromo-3,3-dimetil-1-tosilpiperidin-4-ona**

A una solución agitada de 3,3-dimetil-1-tosilpiperidin-4-ona (4,4 g, 16,0 mmol) en THF (32 ml) a temperatura ambiente, en una atmósfera de nitrógeno, se añadió tribromuro de tetrabutilamonio (8,3 g, 17,2 mmol) y la mezcla se agitó durante una noche. La mezcla de reacción se diluyó con acetato de etilo (100 ml) y se lavó con HCl 1 N (47 ml), agua (50 ml) y salmuera (50 ml), después se secó sobre sulfato sódico anhidro y se concentró. El producto en bruto se sometió a cromatografía sobre sílice, eluyendo con hexano/acetato de etilo (0 - 100 %, 30 min) para dar el producto del título en forma de un sólido de color blanco.

25 **Etapa C: 2,7,7-Trimetil-5-tosil-4,5,6,7-tetrahidrotiazolo[5,4-c]piridina**

A una solución agitada de 5-bromo-3,3-dimetil-1-tosilpiperidin-4-ona (2,5 g, 7,0 mmol) en DMF (15 ml) en una atmósfera de nitrógeno se añadió tioacetamida (0,63 g, 8,3 mmol). La mezcla se agitó a 70 °C durante 2 horas. La mezcla de reacción se enfrió a temperatura ambiente, se diluyó con acetato de etilo (100 ml), se lavó con agua (50 ml) y salmuera (50 ml), después se secó sobre sulfato sódico anhidro. El disolvente se evaporó y el material en bruto se sometió a cromatografía sobre sílice, eluyendo con hexano/acetato de etilo (0 - 100 %, 25 minutos) para proporcionar el producto del título en forma de un sólido de color blanco.

30 **Etapa D: 2,7,7-Trimetil-4,5,6,7-tetrahidrotiazolo[5,4-c]piridina**

En un matraz de fondo redondo que contenía 2,7,7-trimetil-5-tosil-4,5,6,7-tetrahidrotiazolo[5,4-c]piridina (1,42 g, 4,22 mmol) se añadió HBr (25 ml, 244 mmol) y fenol (0,4 g, 4,22 mmol). La reacción se agitó a 90 °C durante 1 hora y después se enfrió a temperatura ambiente. La mezcla de reacción se diluyó con agua (30 ml) y se extrajo con éter dietílico (2 x 50 ml). La capa acuosa se hizo básica (pH = 14) con hidróxido sódico y el producto se extrajo en CH₂Cl₂/MeOH(10 %) (3 x 100 ml). Después de secar sobre sulfato sódico anhidro, el disolvente se evaporó para

proporcionar el producto del título, que se usó en la siguiente etapa sin purificación adicional.

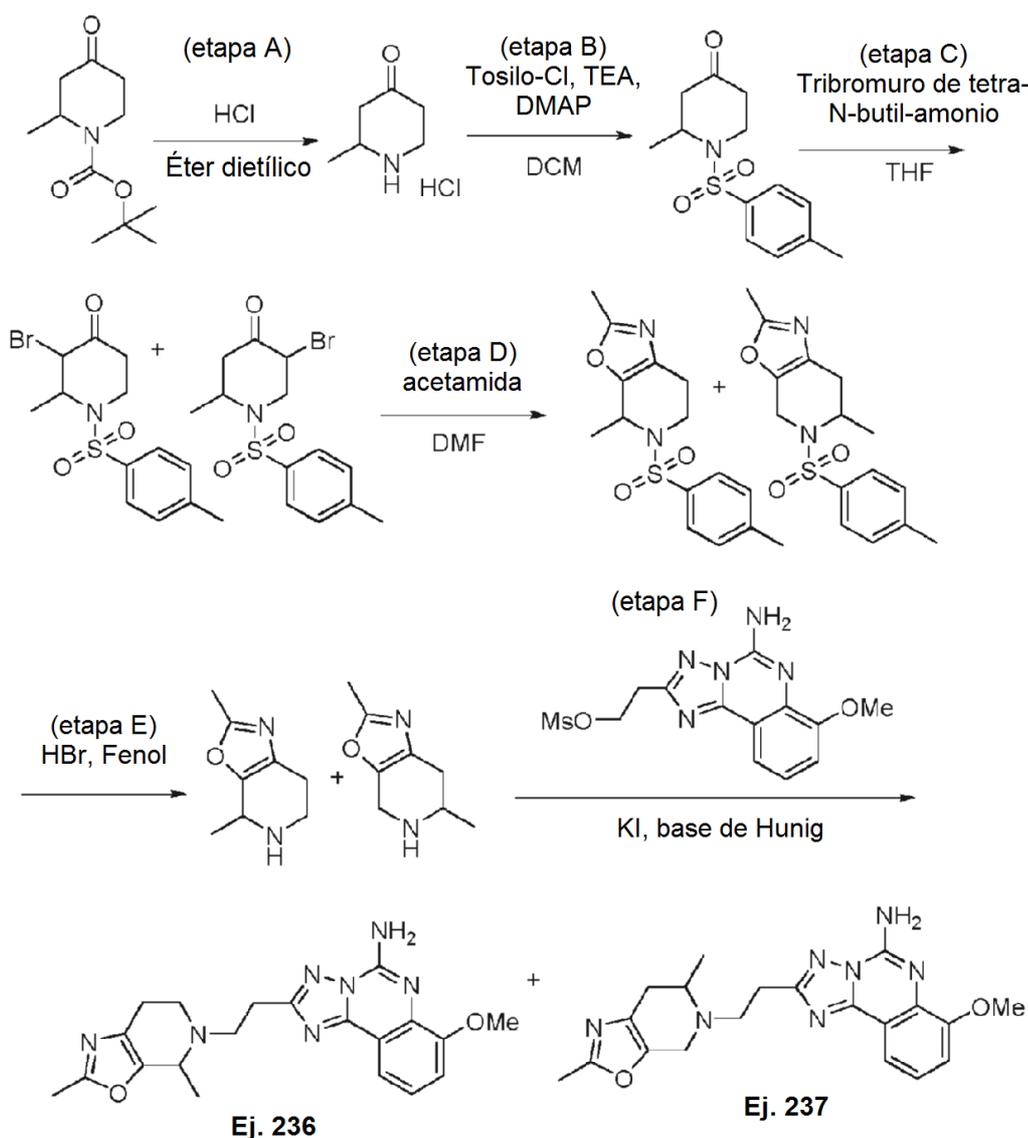
Etapa E: Preparación de 7-metoxi-2-(2-(2,7,7-trimetil-6,7-dihidrotiazolo[5,4-c]piridin-5(4H)-il)etil)-[1,2,4]triazolo[1,5-c]quinazolin-5-amina (**Ej. 240**)

5 En una solución agitada de metanosulfonato de 2-(5-amino-7-metoxi-[1,2,4]triazolo[1,5-c]quinazolin-2-il)etil (1,39 g, 4,1 mmol) en dioxano/agua (4:1, 20 ml) se añadió 2,7,7-trimetil-4,5,6,7-tetrahidrotiazolo [5,4-c]piridina (0,50 g, 2,7 mmol), KI (0,46 g, 2,7 mmol) y base de Hunig (0,50 ml, 2,7 mmol). La mezcla de reacción se agitó a 70 °C durante 15 horas. La mezcla de reacción se cargó en una columna Biotage de fase inversa C18 de 100 gramos eluyendo con agua/acetonitrilo + TFA al 0,1 % (0-30 %, 30 min). El producto se recogió y se evaporó acetonitrilo. La capa de agua se extrajo con acetato de etilo (3 x 30 ml) y la capa de acetato de etilo se lavó con NaHCO₃ saturado (50 ml), agua (50 ml) y salmuera (50 ml). Después de secarse sobre MgSO₄, la mezcla se filtró y el disolvente se evaporó para proporcionar **Ej. 240** en forma de un sólido de color blanco, que se caracterizó por CL/EM. CL/EM = 424 [M+1].

15 **EJEMPLO 15:** Preparación de 2-(2-(2,4-dimetil-6,7-dihidrooxazolo[5,4-c]piridin-5(4H)-il)etil)-7-metoxi-[1,2,4]triazolo[1,5-c]quinazolin-5-amina (**Ej. 236**) y Preparación de 2-(2-(2,6-dimetil-6,7-dihidrooxazolo[5,4-c]piridin-5(4H)-il)etil)-7-metoxi-[1,2,4]triazolo[1,5-c]quinazolin-5-amina (**Ej. 237**)

ESQUEMA 15

20



Etapa A: Clorhidrato de 2-metilpiperidin-4-ona

En un matraz de fondo redondo que contenía 2-metil-4-oxopiperidin-1-carboxilato de terc-butilo (5 g, 23 mmol) en una atmósfera de nitrógeno a 0 °C se añadió ácido clorhídrico en éter dietílico (24 ml, 47 mmol). La mezcla de reacción se agitó a 0 °C durante 2 horas y después se agitó lentamente a temperatura ambiente durante una noche. El disolvente se evaporó para proporcionar un sólido de color blanco como el producto del título, que se secó adicionalmente a alto vacío durante 3 horas, antes de usarse en la siguiente etapa.

Etapa B: 2-Metil-1-tosilpiperidin-4-ona

Se agitó clorhidrato de 2-metilpiperidin-4-ona (3,51 g, 23 mmol) en DCM (50 ml) en una atmósfera de nitrógeno y se enfrió a 0 °C. Se añadieron cloruro de tosilo (5 g, 26 mmol) y TEA (11 ml, 77 mmol). La mezcla de reacción se agitó a 0 °C durante 2 horas, después con agitación continua, se calentó a temperatura ambiente durante una noche. Se añadió HCl 1 N (94 ml) a la mezcla de reacción. El producto se extrajo en CH₂Cl₂ (3 x 50 ml). La capa orgánica se lavó con salmuera (50 ml), se secó sobre sulfato sódico anhidro y se concentró. El producto en bruto se sometió a cromatografía sobre sílice, eluyendo con hexano/acetato de etilo (0 - 100 %) para proporcionar el producto del título.

Etapa C: 3-Bromo-2-metil-1-tosilpiperidin-4-ona y 5-bromo-2-metil-1-tosilpiperidin-4-ona

A una solución agitada de 2-metil-1-tosilpiperidin-4-ona (6,0 g, 23,0 mmol) en THF (32 ml) a temperatura ambiente, en una atmósfera de nitrógeno, se añadió tribromuro de tetrabutilamonio (10,0 g, 23. mmol) y la mezcla se agitó durante una noche. La mezcla de reacción se diluyó con acetato de etilo (100 ml) y se lavó con HCl 1 N (47 ml), agua (50 ml) y salmuera (50 ml), se secó sobre sulfato sódico anhidro y se concentró. Los productos del título se obtuvieron en forma de una mezcla de regioisómeros que se usaron en la siguiente etapa sin purificación.

Etapa D: 2,4-Dimetil-5-tosil-4,5,6,7-tetrahidrooxazolo[5,4-c]piridina y 2,6-dimetil-5-tosil-4,5,6,7-tetrahidrooxazolo[5,4-c]piridina

En un matraz de fondo redondo que contenía los compuestos 3-bromo-2-metil-1-tosilpiperidin-4-ona y 5-bromo-2-metil-1-tosilpiperidin-4-ona (3,2 g, 9,2 mmol) se añadió acetamida (2,73 g, 46,2 mmol) y la mezcla se agitó a 120 °C durante 2 horas. La mezcla de reacción se enfrió a temperatura ambiente y se diluyó con acetato de etilo (100 ml), después se lavó con agua (50 ml) y salmuera (50 ml). Después de secar sobre sulfato sódico anhidro, el disolvente se evaporó. El producto en bruto se sometió a cromatografía sobre sílice, eluyendo con hexano/acetato de etilo (0 - 50 %) para proporcionar los productos del título en forma de un sólido de color blanco.

Etapa E: 2,4-Dimetil-4,5,6,7-tetrahidrooxazolo[5,4-c]piridina y 2,6-dimetil-4,5,6,7-tetrahidrooxazolo[5,4-c]piridina

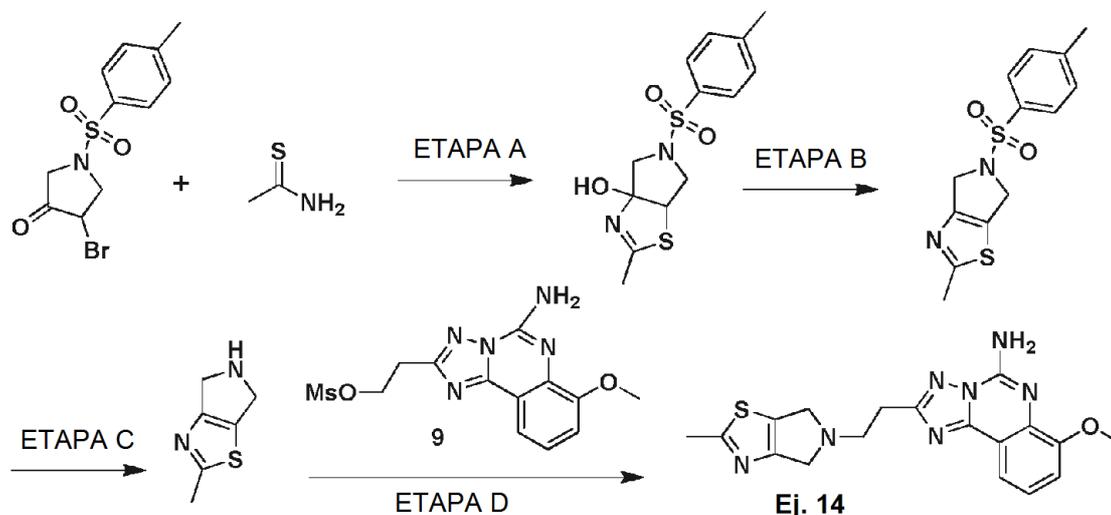
En un matraz de fondo redondo que contenía los compuestos 2,4-dimetil-5-tosil-4,5,6,7-tetrahidrooxazolo[5,4-c]piridina y 2,6-dimetil-5-tosil-4,5,6,7-tetrahidrooxazolo[5,4-c]piridina (0,60 g, 2,0 mmol) se añadió HBr (11,5 ml, 102 mmol) y fenol (0,2 g, 2,0 mmol). La mezcla de reacción se agitó a 90 °C durante 1 hora y después se enfrió a temperatura ambiente. La mezcla de reacción se diluyó con agua (30 ml) y se extrajo con éter dietílico (2 x 50 ml). La capa acuosa se hizo básica (pH = 14) con hidróxido sódico y el producto se extrajo en CH₂Cl₂/MeOH(10 %) (3 x 100 ml)). Después de secar sobre sulfato sódico anhidro y de filtrar, el disolvente se evaporó para proporcionar los productos del título, que se usaron en la siguiente etapa sin purificación adicional.

Etapa F: Preparación de 2-(2-(2,4-dimetil-6,7-dihidrooxazolo[5,4-c]piridin-5(4H)-il)etil)-7-metoxi-[1,2,4]triazolo[1,5-c]quinazolin-5-amina (Ej. 236) y Preparación de 2-(2-(2,6-dimetil-6,7-dihidrooxazolo[5,4-c]piridin-5(4H)-il)etil)-7-metoxi-[1,2,4]triazolo[1,5-c]quinazolin-5-amina (Ej. 237)

A una solución agitada de metanosulfonato de 2-(5-amino-7-metoxi-[1,2,4]triazolo[1,5-c]quinazolin-2-il)etilo (0,435 g, 1,05 mmol) en dioxano/agua (4:1, 15 ml) se añadió una mezcla de 2,4-dimetil-4,5,6,7-tetrahidrooxazolo[5,4-c]piridina y 2,6-dimetil-4,5,6,7-tetrahidrooxazolo[5,4-c]piridina (0,16 g, 1,05 mmol), KI (0,175 g, 1,05 mmol) y base de Hunig (0,2 ml, 2,10 mmol). La mezcla de reacción se agitó a 70 °C durante 15 horas. La mezcla de reacción se cargó en una columna Biotage de fase inversa C18 de 100 gramos, eluyendo con agua/acetonitrilo + TFA al 0,1 % (0-30 %, 30 min) para proporcionar la mezcla de producto. Las formas enantioméricas de los productos del título Ej. 236 y Ej. 237 se separaron a través de HPLC quiral usando una columna AD-H, que se caracterizaron por CL/EM. CL/EM = 394 [M+1].

EJEMPLO 16: Preparación de 7-metoxi-2-(2-(2-metil-4H-pirrolol[3,4-d]iazol-5(6H)-il)etil)-[1,2,4]triazolo[1,5-c]quinazolin-5-amina (Ej. 14)

ESQUEMA 16

5 **(Etapa A) 2-metil-5-tosil-4,5,6,6a-tetrahidro-3aH-pirrolol[3,4-d]tiazol-3a-ol**

A una solución agitada de 4-bromo-1-tosilpirrolidin-3-ona (1 g, 3,14 mmol) en DMF (12,57 ml) se añadió etanotioamida (0,236 g, 3,14 mmol) a TA. La mezcla de reacción se calentó a 60 °C durante 2 h.

10 Después de enfriarse a temperatura ambiente, se añadió NaHCO₃ sat. (ac.). La capa acuosa se extrajo con EtOAc (250 ml). La capa orgánica se lavó con NaHCO₃ sat. (ac.) y salmuera, se secó sobre MgSO₄, se filtró y después se concentró. El sólido de color pardo brillante en bruto se usó para la siguiente etapa sin purificación adicional.

15 **(Etapa B) 2-metil-5-tosil-5,6-dihidro-4H-pirrolol[3,4-d]tiazol**

15 A una solución agitada de 2-metil-5-tosil-4,5,6,6a-tetrahidro-3aH-pirrolol[3,4-d]tiazol-3a-ol (982 mg, 3,14 mmol) en CH₂Cl₂ (13 ml) se añadió trietilamina (4381 µl, 31,4 mmol) y gota a gota Ms-Cl (490 µl, 6,29 mmol) a 0 °C. La mezcla de reacción se agitó a 0 °C durante 30 min y se calentó a TA. Después de agitar a TA durante 1 h, la mezcla de reacción se diluyó con DCM y se añadió agua. La capa orgánica se lavó con agua y una solución de salmuera, se secó sobre MgSO₄, se filtró y se concentró. El producto en bruto se purificó por cromatografía en columna de gel de sílice (24 g, EtOAc al 10 %/DCM) para proporcionar el producto deseado.

20 **(Etapa C) 2-metil-5,6-dihidro-4H-pirrolol[3,4-d]tiazol**

25 A una solución agitada de 2-metil-5-tosil-5,6-dihidro-4H-pirrolol[3,4-d]tiazol (835 mg, 2,84 mmol) en HBr (17 ml, 148 mmol) en agua (48 %) se añadió Fenol (267 mg, 2,84 mmol) a temperatura ambiente. La mezcla de reacción se calentó a reflujo a 90 °C durante 1,2 h. Después de enfriarse a temperatura ambiente, se añadieron 16 ml de agua y se extrajo con Et₂O (40 ml x 2). La capa orgánica se secó sobre MgSO₄, se filtró y se concentró. La capa acuosa se basificó con NaOH sólido y se extrajo con DCM. La capa de DCM se secó sobre MgSO₄, se filtró y se concentró para proporcionar el producto deseado (aceite).

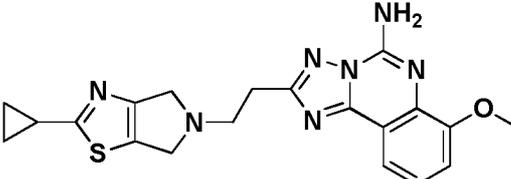
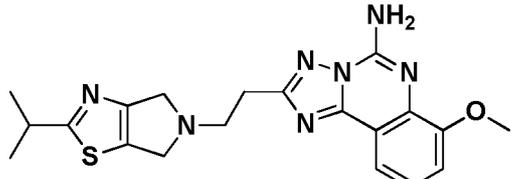
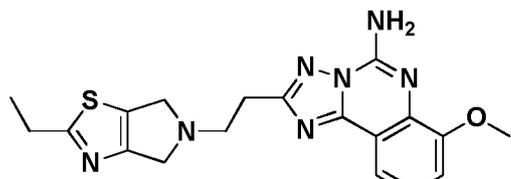
El aceite en bruto se usó para la siguiente etapa sin purificación adicional.

35 **(Etapa D) 7-metoxi-2-(2-(2-metil-4H-pirrolol[3,4-d]tiazol-5(6H)-il)etil)-[1,2,4]triazolo[1,5-c]quinazolin-5-amina**

35 A una suspensión agitada de metanosulfonato de 2-(5-amino-7-metoxi-[1,2,4]triazolo[1,5-c]quinazolin-2-il)etilo (**9**) (500 mg, 1,48 mmol) en Dioxano (9,5 ml) y agua (2,5 ml) se añadió 2-metil-5,6-dihidro-4H-pirrolol[3,4-d]tiazol (393 mg, 2,223 mmol), KI (246 mg, 1,482 mmol) y DIPEA (0,518 ml, 2,96 mmol). La mezcla de reacción se tapó y se agitó a 70 °C durante una noche. Después de enfriarse a temperatura ambiente, se añadió NH₄Cl ac. sat. a la mezcla de reacción y se extrajo con DCM. La capa orgánica se secó sobre MgSO₄, se filtró y se concentró. El producto en bruto se purificó por cromatografía ultrarrápida en columna sobre gel de sílice (MeOH al 10 %/DCM) para proporcionar el producto deseado.

45 Se prepararon compuestos adicionales de la invención, presentados en la **Tabla XXIII**, más adelante, usando métodos descritos en el Esquema 16 usando la amida adecuada en la Etapa A.

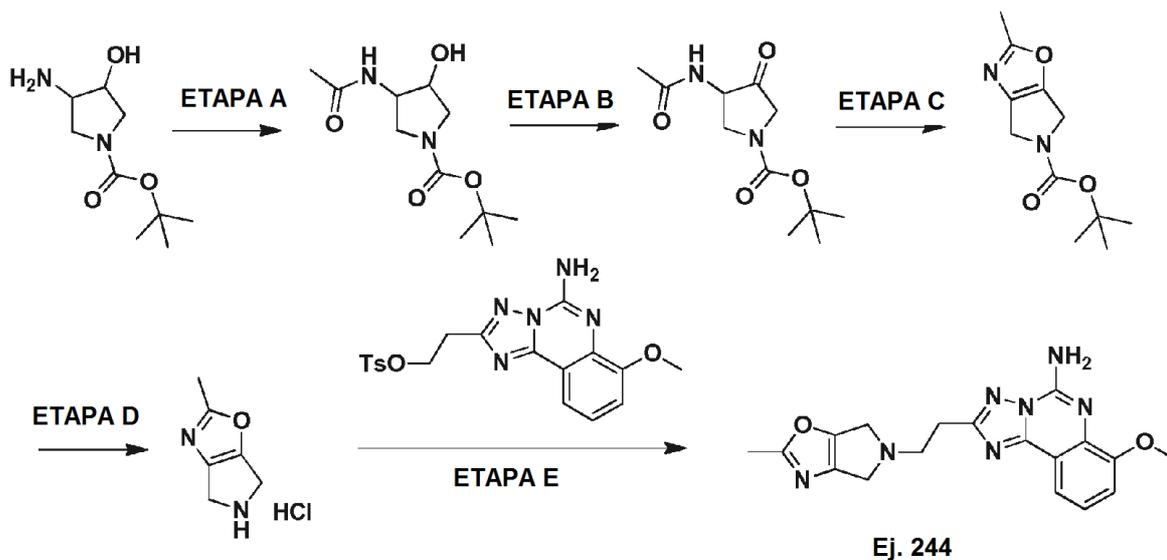
Tabla XXIII

Compuesto n.º	Estructura	CL-EM
Ej. 241	 <p>2-(2-(2-ciclopropil-4H-pirrolo[3,4-d]tiazol-5(6H)-il)etil)-7-metoxi-[1,2,4]triazolo[1,5-c]quinazolin-5-amina</p>	408 [M+1]
Ej. 242	 <p>2-(2-(2-isopropil-4H-pirrolo[3,4-d]tiazol-5(6H)-il)etil)-7-metoxi-[1,2,4]triazolo[1,5-c]quinazolin-5-amina</p>	410 [M+1]
Ej. 243	 <p>2-(2-(2-etil-4H-pirrolo[3,4-d]tiazol-5(6H)-il)etil)-7-metoxi-[1,2,4]triazolo[1,5-c]quinazolin-5-amina</p>	396 [M+1]

EJEMPLO 17: Preparación de 7-metoxi-2-(2-(2-metil-4H-pirrolo[3,4-d]oxazol-5(6H)-il)etil)-[1,2,4]triazolo[1,5-c]quinazolin-5-amina (Ej. 244)

5

ESQUEMA 17



10 **(Etapa A)** 3-acetamido-4-hidroxipirrolidina-1-carboxilato de terc-butilo

A una solución agitada de 3-amino-4-hidroxipirrolidin-1-carboxilato de terc-butilo (5,6 g, 27,7 mmol) en DCM (277 ml) se añadió gota a gota TEA (3,86 ml, 27,7 mmol) y cloruro de acetilo (1,969 ml, 27,7 mmol) a -20 °C. La mezcla de reacción se agitó a -20 °C durante 1,5 h. La reacción se interrumpió mediante la adición de 20 ml de MeOH. La

mezcla de reacción se agitó vigorosamente durante 10 min. Se añadió NaHCO₃ sat. (ac, 400 ml) y se extrajo con MeOH al 10 %/DCM (x 3) y la capa orgánica se secó sobre MgSO₄, se filtró y se concentró para dar 3-acetamido-4-hidroxipirrolidin-1-carboxilato de terc-butilo. El producto en bruto se usó para la siguiente etapa sin purificación adicional.

5

(Etapa B) 3-acetamido-4-oxopirrolidin-1-carboxilato de terc-butilo

A una solución agitada de 3-acetamido-4-hidroxipirrolidin-1-carboxilato (4,5 g, 18,42 mmol) en DCM (184 ml) se añadió peryodinato de Dess-Martin (11,72 g, 27,6 mmol) a TA. La mezcla de reacción se agitó a TA durante una noche. La mezcla de reacción se diluyó con DCM y se lavó con tiosulfato sódico ac. sat. (x 2) y NaHCO₃ ac. (x 2) y salmuera. La capa orgánica se secó sobre MgSO₄, se filtró y se concentró. El producto en bruto se purificó por cromatografía de gel de sílice en columna ultrarrápida (de DCM al 100 % a EtOAc al 50 %/DCM) para proporcionar 3-acetamido-4-oxopirrolidin-1-carboxilato de terc-butilo.

10

(Etapa C) 2-metil-4H-pirrolo[3,4-d]oxazol-5(6H)-carboxilato de terc-butilo

A una solución agitada de hexacloroetano (2,57 ml, 22,70 mmol) y trifetilfosfina (7,15 g, 27,2 mmol) en DCM (100 ml) se añadió trietilamina (10,13 ml, 72,6 mmol) a temperatura ambiente. Se añadió gota a gota una solución de 3-acetamido-4-oxopirrolidina-1-carboxilato de terc-butilo (2,2 g, 9,08 mmol) en DCM (80 ml). La mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante 2 días. Se añadió NaHCO₃ ac. sat. La mezcla de reacción se extrajo con DCM. La capa orgánica se secó sobre MgSO₄, se filtró y se concentró. El producto en bruto se purificó por cromatografía de gel de sílice en columna ultrarrápida (40 g, de Hex al 100 % a 1/1 de EtOAc/Hex a EtOAc al 100 %) para proporcionar 2-metil-4H-pirrolo[3,4-d]oxazol-5(6H)-carboxilato de terc-butilo.

20

(Etapa D) 2-metil-5,6-dihidro-4H-pirrolo[3,4-d]oxazol

En un matraz de fondo de 2-metil-4H-pirrolo[3,4-d]oxazol-5(6H)-carboxilato de terc-butilo (675 mg, 3,0 mmol) se añadió HCl 4 N (13 ml, 45 mmol) en dioxano a temperatura ambiente. La mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante una noche. El disolvente se evaporó y el producto en bruto se usó para la siguiente etapa sin purificación adicional.

30

(Etapa E) 7-metoxi-2-(2-(2-metil-4H-pirrolo[3,4-d]oxazol-5(6H)-il)etil)-[1,2,4]triazolo[1,5-c]quinazolin-5-amina

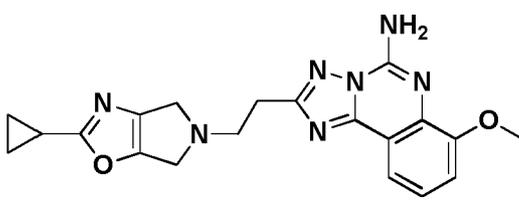
A una suspensión agitada de 4-metilbencenosulfonato de 2-(5-amino-7-metoxi-[1,2,4]triazolo[1,5-c]quinazolin-2-il)etilo (450 mg, 1,1 mmol), que puede prepararse usando un esquema de síntesis similar al Esquema 1, en dioxano (7 ml) y agua (0,8 ml) se añadió DIPEA (0,57 ml, 3,8 mmol) y 2-metil-5,6-dihidro-4H-pirrolo[3,4-d]oxazol (262 mg, 1,6 mmol) a temperatura ambiente. La mezcla de reacción se tapó y se calentó a 75 °C durante una noche. Después de enfriarse a temperatura ambiente, la mezcla de reacción se diluyó con DCM y se lavó con NaHCO₃ ac. saturado. La capa orgánica se secó sobre MgSO₄, se filtró y se concentró. El producto en bruto se purificó por cromatografía de gel de sílice en columna ultrarrápida (40 g, MeOH al 10 %/DCM) para proporcionar 7-metoxi-2-(2-(2-metil-4H-pirrolo[3,4-d]oxazol-5(6H)-il)etil)-[1,2,4]triazolo[1,5-c]quinazolin-5-amina (**Ej. 244**), que se caracterizó por CL-EM = 366 [M+1].

40

Se prepararon compuestos adicionales de la invención, presentados en la **Tabla XXIV**, más adelante, usando métodos similares a los descritos en el Esquema 17.

45

Tabla XXIV

Compuesto n.º	Estructura	CL-EM
Ej. 245	 <p>2-(2-(2-ciclopropil-4H-pirrolo[3,4-d]oxazol-5(6H)-il)etil)-7-metoxi-[1,2,4]triazolo[1,5-c]quinazolin-5-amina</p>	392 [M+1]

Actividad A2a de los compuestos de la invención

50

Las afinidades de unión de los compuestos de la invención por el receptor A2a humano se determinaron en un ensayo de unión competitiva usando tecnología de proximidad de centelleo. Por lo tanto, se incubaron 0,3 µg de membranas de células HEK293 que expresan el receptor A2a humano con un compuesto de la invención a concentraciones que varían de 3000 nM a 0,15 nM en una mezcla de reacción que contiene también 0,5 nM de una

5 forma tritiada de 5-amino-7-[2-fenetil]-2-(furan-2-il) -7H-pirazolo [4,3-e][1,2,4]triazolo[1,5-c]pirimidina (el compuesto tritiado) y 100 µg de perlas SPA de silicato de itrio recubiertas con aglutinina de germen de trigo durante una hora a temperatura ambiente con agitación. A continuación, las perlas se dejaron sedimentar en el fondo de los pocillos durante 1 hora, después de lo cual se determinó la radiactividad asociada a la membrana mediante recuento por centelleo en un lector de microplacas TopCount. Los valores de K_i se calcularon usando la ecuación de Cheng-Prusoff.

Resumen de los materiales y procedimientos utilizados en la determinación de la actividad A2a:

10 Materiales

Células HEK293 que expresan el receptor de adenosina 2a humano, de rata, de perro o de mono (adquirido en Perkin-Elmer # RBHA2AM400UA).

15 El compuesto tritiado fue preparado internamente por MRL Radiochemistry según los métodos publicados.

Perlas de SPA de silicato de itrio recubiertas con aglutinina de germen de trigo (GE Healthcare # RPNQ0023). Diluir hasta 25 mg/ml en tampón de ensayo.

20 El tampón de ensayo se preparó internamente: solución salina tamponada con fosfato sin calcio y magnesio de Dulbecco + $MgCl_2$ 10 mM

Adenosina desaminasa de intestino de ternero, 10 mg/2 ml (Roche # 10 102 105 001).

25 DMSO

Patrón del antagonista de A2a (9-cloro-1-(2-furanil)- [1,2,4]triazolo1,5-c] quinazolin-5-amina de Tocris Bioscience)

Dilución del compuesto

30 Realizar ocho diluciones en serie de 1:3 en 100 % de DMSO a partir de un compuesto madre 3 mM

Transferir 50 nl de compuesto a un OptiPlate de 384 pocillos (Perkin Elmer).

35 Normalmente, las concentraciones finales del compuesto usado en el ensayo variaron desde 3000 nM hasta 0,152 nM.

Radioisótopo

40 Diluir una solución del compuesto tritiado a 1,25 nM en tampón de ensayo. Esta es una solución 2,5X. La concentración final en el ensayo es 0,5 nM. Calcula la concentración contando dos alícuotas de 5 µl.

Preparación de la membrana

45 Usar 0,25 µg de membrana/pocillo. Diluir las membranas a 9,7 µg/ml en tampón de ensayo. Tratar con 20 µg/ml de adenosina desaminasa (ADA) durante 15 minutos a temperatura ambiente para degradar la adenosina endógena.

Mezcla de perlas de membrana

50 Usar 100 µg/pocillo de perlas SPA de silicato de itrio recubiertos con aglutinina de germen de trigo.

Mezclar las membranas tratadas con ADA y las perlas SPA juntas durante 30 minutos antes del ensayo.

Montaje del ensayo

55 A Perkin-Elmer Optiplate-384 que contiene la titulación del compuesto, añadir 20 µl de solución 2,5X del compuesto tritiado y 30 µl de la mezcla de membrana-perla. Incubar durante una hora a temperatura ambiente con agitación.

Incluir los pocillos de unión total (tampón de ensayo + DMSO al 1 %) e unión inespecífica (CGS15943, 1 µM).

60

Recuento

Permitir que las perlas sedimenten durante una hora.

65 Contar en TopCount.

Cálculos

Se usa un programa de ajuste de curva (es decir, Prism, Activity Base, Chemcart) para determinar la CE₅₀. El valor de Ki se calcula usando la ecuación de Cheng-Prusoff:

5

$$K_i = CE_{50} / (1 + (\text{concentración del radioligando} / K_d))$$

Usando el método de ensayo anterior, se obtuvieron los siguientes resultados usando varios de los compuestos de la invención descritos en el presente documento. Cada compuesto de ejemplo analizado se indica en el siguiente formato: Número de ejemplo: CE₅₀ de A2a expresada en nM. Por lo tanto, por ejemplo, se determinó que el compuesto Ej-1 tenía una CE₅₀, usando el ensayo descrito anteriormente, de 4,0 nM y se indica en consecuencia como "Ej-1: A2a= 4,0":

10

15

20

25

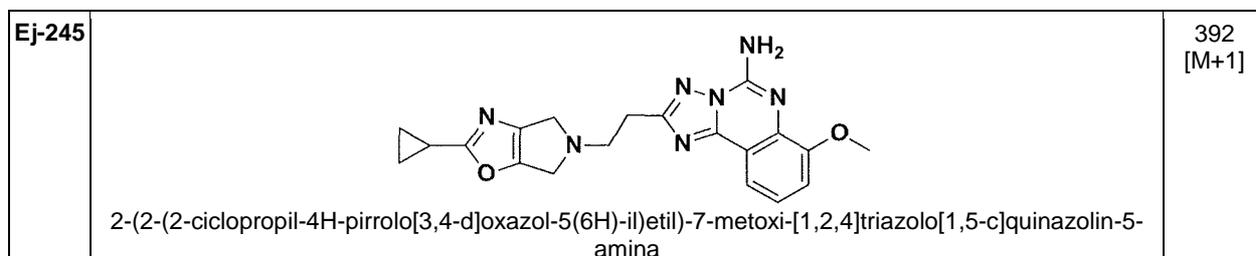
30

35

40

45

Ej-1: A2a = 4,0; **Ej-2:** A2a = 2,9; **Ej-3:** A2a = 3,4; **Ej-4:** A2a = 4,6; **Ej-5:** A2a = 4,7; **Ej-6:** A2a = 5,9; **Ej-7:** A2a = 1,4; **Ej-8:** A2a = 2,2; **Ej-9:** A2a = 2,1; **Ej-10:** A2a = 1,2; **Ej-11:** A2a = 2,7; **Ej-12:** A2a = 2,0; **Ej-13:** A2a = 2,2; **Ej-14:** A2a = 1,5; **Ej-15:** A2a = 2,2; **Ej-16:** A2a = 2,3; **Ej-17:** A2a = 9,6; **Ej-18:** A2a = 13,3; **Ej-19:** A2a = 7,6; **Ej-20:** A2a = 12,8; **Ej-21:** A2a = 31,2; **Ej-22:** A2a = 6,7; **Ej-23:** A2a = 4,4; **Ej-23:** A2a = 6,6; **Ej-24:** A2a = 11,1; **Ej-25:** A2a = 0,9; **Ej-26:** A2a = 0,5; **Ej-27:** A2a = 1,6; **Ej-28:** A2a = 2,2; **Ej-29:** A2a = 1,7; **Ej-30:** A2a = 1,1; **Ej-31:** A2a = 1,3; **Ej-32:** A2a = 1,4; **Ej-33:** A2a = 4,2; **Ej-34:** A2a = 1,7; **Ej-35:** A2a = 2,3; **Ej-36:** A2a = 6,7; **Ej-37:** A2a = 6,4; **Ej-38:** A2a = 4,2; **Ej-39:** A2a = 1,8; **Ej-40:** A2a = 1,1; **Ej-41:** A2a = 2,6; **Ej-42:** A2a = 1,4; **Ej-43:** A2a = 8,4; **Ej-44:** A2a = 4,2; **Ej-45:** A2a = 4,3; **Ej-46:** A2a = 18,0; **Ej-48:** A2a = 4,6; **Ej-49:** A2a = 5,4; **Ej-50:** A2a = 1,5; **Ej-51:** A2a = 2,9; **Ej-52:** A2a = 8,8; **Ej-53:** A2a = 2,4; **Ej-54:** A2a = 4,0; **Ej-55:** A2a = 1,8; **Ej-56:** A2a = 3,4; **Ej-57:** A2a = 1,7; **Ej-58:** A2a = 0,9; **Ej-59:** A2a = 9,6; **Ej-60:** A2a = 2,3; **Ej-61:** A2a = 2,5; **Ej-62:** A2a = 6,2; **Ej-63:** A2a = 5,8; **Ej-64:** A2a = 6,9; **Ej-65:** A2a = 13,6; **Ej-66:** A2a = 16,6; **Ej-68:** A2a = 7,0; **Ej-69:** A2a = 5,2; **Ej-70:** A2a = 6,8; **Ej-71:** A2a = 2,9; **Ej-72:** A2a = 5,0; **Ej-73:** A2a = 3,0; **Ej-74:** A2a = 4,3; **Ej-76:** A2a = 3,7; **Ej-77:** A2a = 36,2; **Ej-78:** A2a = 13,8; **Ej-79:** A2a = 22,3; **Ej-80:** A2a = 12,0; **Ej-82:** A2a = 24,7; **Ej-83:** A2a = 15,9; **Ej-84:** A2a = 6,3; **Ej-85:** A2a = 22,2; **Ej-86:** A2a = 6,7; **Ej-87:** A2a = 19,1; **Ej-88:** A2a = 42,3; **Ej-89:** A2a = 47,7; **Ej-90:** A2a = 27,9; **Ej-91:** A2a = 26,1; **Ej-92:** A2a = 73,7; **Ej-93:** A2a = 37,5; **Ej-94:** A2a = 27,3; **Ej-95:** A2a = 16,5; **Ej-96:** A2a = 56,2; **Ej-97:** A2a = 238,4; **Ej-98:** A2a = 19,0; **Ej-99:** A2a = 111,7; **Ej-100:** A2a = 31,2; **Ej-102:** A2a = 55,2; **Ej-103:** A2a = 8,3; **Ej-104:** A2a = 10,1; **Ej-104:** A2a = 14,3; **Ej-106:** A2a = 19,5; **Ej-107:** A2a = 6,9; **Ej-108:** A2a = 17,9; **Ej-109:** A2a = 12,2; **Ej-110:** A2a = 39,9; **Ej-111:** A2a = 11,9; **Ej-112:** A2a = 4,9; **Ej-113:** A2a = 22,8; **Ej-114:** A2a = 4,3; **Ej-115:** A2a = 21,6; **Ej-117:** A2a = 5,9; **Ej-118:** A2a = 5,4; **Ej-119:** A2a = 2,1; **Ej-120:** A2a = 1,5; **Ej-121:** A2a = 0,8; **Ej-122:** A2a = 6,0; **Ej-123:** A2a = 5,6; **Ej-125:** A2a = 27,3; **Ej-126:** A2a = 31,6; **Ej-127:** A2a = 8,5; **Ej-128:** A2a = 2,0; **Ej-129:** A2a = 40,8; **Ej-130:** A2a = 20,5; **Ej-131:** A2a = 16,0; **Ej-132:** A2a = 7,9; **Ej-133:** A2a = 27,8; **Ej-134:** A2a = 6,7; **Ej-135:** A2a = 11,8; **Ej-136:** A2a = 191,4; **Ej-137:** A2a = 16,1; **Ej-138:** A2a = 145,6; **Ej-139:** A2a = 109,5; **Ej-140:** A2a = 103,8; **Ej-141:** A2a = 149,4; **Ej-142:** A2a = 350,5; **Ej-143:** A2a = 74,4; **Ej-144:** A2a = 149,0; **Ej-145:** A2a = 47,8; **Ej-146:** A2a = 29,9; **Ej-148:** A2a = 7,2; **Ej-149:** A2a = 17,5; **Ej-150:** A2a = 27,6; **Ej-151:** A2a = 48,2; **Ej-152:** A2a = 27,8; **Ej-153:** A2a = 283,6; **Ej-154:** A2a = 2,3; **Ej-155:** A2a = 2,2; **Ej-156:** A2a = 6,0; **Ej-157:** A2a = 1,6; **Ej-158:** A2a = 11,0; **Ej-160:** A2a = 1,5; **Ej-161:** A2a = 2,1; **Ej-162:** A2a = 2,7; **Ej-163:** A2a = 2,7; **Ej-164:** A2a = 8,6; **Ej-165:** A2a = 4,4; **Ej-166:** A2a = 4,5; **Ej-167:** A2a = 7,6; **Ej-168:** A2a = 4,3; **Ej-172:** A2a = 6,1; **Ej-173:** A2a = 9,1; **Ej-175:** A2a = 4,6; **Ej-177:** A2a = 17,0; **Ej-179:** A2a = 6,1; **Ej-180:** A2a = 1,9; **Ej-182:** A2a = 2,8; **Ej-184:** A2a = 2,9; **Ej-185:** A2a = 11,2; **Ej-186:** A2a = 3,9; **Ej-187:** A2a = 2,9; **Ej-194:** A2a = 8,8; **Ej-195:** A2a = 16,6; **Ej-196:** A2a = 274,0; **Ej-197:** A2a = 611,5; **Ej-198:** A2a = 207,3; **Ej-199:** A2a = 199,4; **Ej-200:** A2a = 35,5; **Ej-201:** A2a = 21,7; **Ej-202:** A2a = 147,4; **Ej-203:** A2a = 88,3; **Ej-204:** A2a = 40,7; **Ej-205:** A2a = 10,9; **Ej-211:** A2a = 3,0; **Ej-212:** A2a = 6,1; **Ej-214:** A2a = 2,9; **Ej-215:** A2a = 5,7; **Ej-216:** A2a = 3,0; **Ej-221:** A2a = 3,9; **Ej-227:** A2a = 7,7; **Ej-228:** A2a = 7,8; **Ej-229:** A2a = 14,8; **Ej-230:** A2a = 5,7; **Ej-235:** A2a = 2,8; **Ej-236:** A2a = 1,4; **Ej-237:** A2a = 3,5; **Ej-241:** A2a = 7,3; **Ej-242:** A2a = 0,1; **Ej-243:** A2a = 1,3; **Ej-244:** A2a = 0,3; **Ej-245:** A2a = 1,0; **Ej-246:** A2a = 5,4; **Ej-247:** A2a = 0,2; **Ej-248:** A2a = 1,0.



50

Actividad A2a de los compuestos de la invención

Las afinidades de unión de los compuestos de la invención por el receptor A2a humano se determinaron en un ensayo de unión competitiva usando tecnología de proximidad de centelleo. Por lo tanto, se incubaron 0,3 µg de membranas de células HEK293 que expresan el receptor A2a humano con un compuesto de la invención a concentraciones que varían de 3000 nM a 0,15 nM en una mezcla de reacción que contiene también 0,5 nM de una forma tritiada de 5-amino-7-[2-fenetil]-2-(furan-2-il)-7H-pirazolo [4,3-e][1,2,4]triazolo[1,5-c]pirimidina (el compuesto

55

tritado) y 100 µg de perlas SPA de silicato de itrio recubiertas con aglutinina de germen de trigo durante una hora a temperatura ambiente con agitación. A continuación, las perlas se dejaron sedimentar en el fondo de los pocillos durante 1 hora, después de lo cual se determinó la radiactividad asociada a la membrana mediante recuento por centelleo en un lector de microplacas TopCount. Los valores de K_i se calcularon usando la ecuación de Cheng-Prusoff.

Resumen de los materiales y procedimientos utilizados en la determinación de la actividad A2a:

Materiales

Células HEK293 que expresan el receptor de adenosina 2a humano, de rata, de perro o de mono (adquirido en Perkin-Elmer # RBHA2AM400UA).

El compuesto tritado fue preparado internamente por MRL Radiochemistry según los métodos publicados.

Perlas de SPA de silicato de itrio recubiertas con aglutinina de germen de trigo (GE Healthcare # RPNQ0023). Diluir hasta 25 mg/ml en tampón de ensayo.

El tampón de ensayo se preparó internamente: solución salina tamponada con fosfato sin calcio y magnesio de Dulbecco + $MgCl_2$ 10 mM

Adenosina desaminasa de intestino de ternero, 10 mg/2 ml (Roche # 10 102 105 001).

DMSO

Patrón del antagonista de A2a (9-cloro-1-(2-furanil)-[1,2,4]triazolo1,5-c] quinazolin-5-amina de Tocris Bioscience)

Dilución del compuesto

Realizar ocho diluciones en serie de 1:3 en 100 % de DMSO a partir de un compuesto madre 3 mM

Transferir 50 nl de compuesto a un OptiPlate de 384 pocillos (Perkin Elmer).

Normalmente, las concentraciones finales del compuesto usado en el ensayo variaron desde 3000 nM hasta 0,152 nM.

Radioisótopo

Diluir una solución del compuesto tritado a 1,25 nM en tampón de ensayo. Esta es una solución 2,5X. La concentración final en el ensayo es 0,5 nM. Calcula la concentración contando dos alícuotas de 5 µl.

Preparación de la membrana

Usar 0,25 µg de membrana/pocillo. Diluir las membranas a 9,7 µg/ml en tampón de ensayo. Tratar con 20 µg/ml de adenosina desaminasa (ADA) durante 15 minutos a temperatura ambiente para degradar la adenosina endógena.

Mezcla de perlas de membrana

Usar 100 µg/pocillo de perlas SPA de silicato de itrio recubiertos con aglutinina de germen de trigo.

Mezclar las membranas tratadas con ADA y las perlas SPA juntas durante 30 minutos antes del ensayo.

Montaje del ensayo

A Perkin-Elmer Optiplate-384 que contiene la titulación del compuesto, añadir 20 µl de solución 2,5X del compuesto tritado y 30 µl de la mezcla de membrana-perla. Incubar durante una hora a temperatura ambiente con agitación.

Incluir los pocillos de unión total (tampón de ensayo + DMSO al 1 %) e unión inespecífica (CGS15943, 1 µM).

Recuento

Permitir que las perlas sedimenten durante una hora.

Contar en TopCount.

Cálculos

Se usa un programa de ajuste de curva (es decir Prism, Activity Base, Chemcart) para determinar la CE_{50} . El valor de K_i se calcula usando la ecuación de Cheng-Prusoff:

5

$$K_i = CE_{50} / (1 + (\text{concentración del radioligando} / K_d)).$$

Usando el método de ensayo anterior, se obtuvieron los siguientes resultados usando varios de los compuestos de la invención descritos en el presente documento. Cada compuesto de ejemplo analizado se indica en el siguiente formato: Número de ejemplo: CE_{50} de A2a expresada en nM. Por lo tanto, por ejemplo, se determinó que el compuesto Ej-1 tenía una CE_{50} , usando el ensayo descrito anteriormente, de 4,0 nM y se indica en consecuencia como "Ej-1: A2a= 4,0":

10

15

20

25

30

35

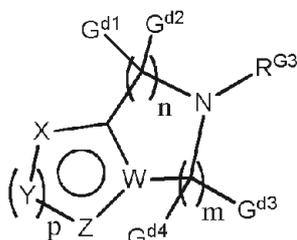
40

45

Ej-1: A2a = 4,0; **Ej-2:** A2a = 2,9; **Ej-3:** A2a = 3,4; **Ej-4:** A2a = 4,6; **Ej-5:** A2a = 4,7; **Ej-6:** A2a = 5,9; **Ej-7:** A2a = 1,4; **Ej-8:** A2a = 2,2; **Ej-9:** A2a = 2,1; **Ej-10:** A2a = 1,2; **Ej-11:** A2a = 2,7; **Ej-12:** A2a = 2,0; **Ej-13:** A2a = 2,2; **Ej-14:** A2a = 1,5; **Ej-15:** A2a = 2,2; **Ej-16:** A2a = 2,3; **Ej-17:** A2a = 9,6; **Ej-18:** A2a = 13,3; **Ej-19:** A2a = 7,6; **Ej-20:** A2a = 12,8; **Ej-21:** A2a = 31,2; **Ej-22:** A2a = 6,7; **Ej-23:** A2a = 4,4; **Ej-23:** A2a = 6,6; **Ej-24:** A2a = 11,1; **Ej-25:** A2a = 0,9; **Ej-26:** A2a = 0,5; **Ej-27:** A2a = 1,6; **Ej-28:** A2a = 2,2; **Ej-29:** A2a = 1,7; **Ej-30:** A2a = 1,1; **Ej-31:** A2a = 1,3; **Ej-32:** A2a = 1,4; **Ej-33:** A2a = 4,2; **Ej-34:** A2a = 1,7; **Ej-35:** A2a = 2,3; **Ej-36:** A2a = 6,7; **Ej-37:** A2a = 6,4; **Ej-38:** A2a = 2,0; **Ej-39:** A2a = 1,8; **Ej-40:** A2a = 1,1; **Ej-41:** A2a = 2,6; **Ej-42:** A2a = 1,4; **Ej-43:** A2a = 8,4; **Ej-44:** A2a = 4,2; **Ej-45:** A2a = 4,3; **Ej-46:** A2a = 18,0; **Ej-48:** A2a = 4,6; **Ej-49:** A2a = 5,4; **Ej-50:** A2a = 1,5; **Ej-51:** A2a = 2,9; **Ej-52:** A2a = 8,8; **Ej-53:** A2a = 2,4; **Ej-54:** A2a = 4,0; **Ej-55:** A2a = 1,8; **Ej-56:** A2a = 3,4; **Ej-57:** A2a = 1,7; **Ej-58:** A2a = 0,9; **Ej-59:** A2a = 9,6; **Ej-60:** A2a = 2,3; **Ej-61:** A2a = 2,5; **Ej-62:** A2a = 6,2; **Ej-63:** A2a = 5,8; **Ej-64:** A2a = 6,9; **Ej-65:** A2a = 13,6; **Ej-66:** A2a = 16,6; **Ej-68:** A2a = 7,0; **Ej-69:** A2a = 5,2; **Ej-70:** A2a = 6,8; **Ej-71:** A2a = 2,9; **Ej-72:** A2a = 5,0; **Ej-73:** A2a = 3,0; **Ej-74:** A2a = 4,3; **Ej-76:** A2a = 3,7; **Ej-77:** A2a = 36,2; **Ej-78:** A2a = 13,8; **Ej-79:** A2a = 22,3; **Ej-80:** A2a = 12,0; **Ej-82:** A2a = 24,7; **Ej-83:** A2a = 15,9; **Ej-84:** A2a = 6,3; **Ej-85:** A2a = 22,2; **Ej-86:** A2a = 6,7; **Ej-87:** A2a = 19,1; **Ej-88:** A2a = 42,3; **Ej-89:** A2a = 47,7; **Ej-90:** A2a = 27,9; **Ej-91:** A2a = 26,1; **Ej-92:** A2a = 73,7; **Ej-93:** A2a = 37,5; **Ej-94:** A2a = 27,3; **Ej-95:** A2a = 16,5; **Ej-96:** A2a = 56,2; **Ej-97:** A2a = 238,4; **Ej-98:** A2a = 19,0; **Ej-99:** A2a = 111,7; **Ej-100:** A2a = 31,2; **Ej-102:** A2a = 55,2; **Ej-103:** A2a = 8,3; **Ej-104:** A2a = 10,1; **Ej-104:** A2a = 14,3; **Ej-106:** A2a = 19,5; **Ej-107:** A2a = 6,9; **Ej-108:** A2a = 17,9; **Ej-109:** A2a = 12,2; **Ej-110:** A2a = 39,9; **Ej-111:** A2a = 11,9; **Ej-112:** A2a = 4,9; **Ej-113:** A2a = 22,8; **Ej-114:** A2a = 4,3; **Ej-115:** A2a = 21,6; **Ej-117:** A2a = 5,9; **Ej-118:** A2a = 5,4; **Ej-119:** A2a = 2,1; **Ej-120:** A2a = 1,5; **Ej-121:** A2a = 0,8; **Ej-122:** A2a = 6,0; **Ej-123:** A2a = 5,6; **Ej-125:** A2a = 27,3; **Ej-126:** A2a = 31,6; **Ej-127:** A2a = 8,5; **Ej-128:** A2a = 2,0; **Ej-129:** A2a = 40,8; **Ej-130:** A2a = 20,5; **Ej-131:** A2a = 16,0; **Ej-132:** A2a = 7,9; **Ej-133:** A2a = 27,8; **Ej-134:** A2a = 6,7; **Ej-135:** A2a = 11,8; **Ej-136:** A2a = 191,4; **Ej-137:** A2a = 16,1; **Ej-138:** A2a = 145,6; **Ej-139:** A2a = 109,5; **Ej-140:** A2a = 103,8; **Ej-141:** A2a = 149,4; **Ej-142:** A2a = 350,5; **Ej-143:** A2a = 74,4; **Ej-144:** A2a = 149,0; **Ej-145:** A2a = 47,8; **Ej-146:** A2a = 29,9; **Ej-148:** A2a = 7,2; **Ej-149:** A2a = 17,5; **Ej-150:** A2a = 27,6; **Ej-151:** A2a = 48,2; **Ej-152:** A2a = 27,8; **Ej-153:** A2a = 283,6; **Ej-154:** A2a = 2,3; **Ej-155:** A2a = 2,2; **Ej-156:** A2a = 6,0; **Ej-157:** A2a = 1,6; **Ej-158:** A2a = 11,0; **Ej-160:** A2a = 1,5; **Ej-161:** A2a = 2,1; **Ej-162:** A2a = 2,7; **Ej-163:** A2a = 2,7; **Ej-164:** A2a = 8,6; **Ej-165:** A2a = 4,4; **Ej-166:** A2a = 4,5; **Ej-167:** A2a = 7,6; **Ej-168:** A2a = 4,3; **Ej-172:** A2a = 6,1; **Ej-173:** A2a = 9,1; **Ej-175:** A2a = 4,6; **Ej-177:** A2a = 17,0; **Ej-179:** A2a = 6,1; **Ej-180:** A2a = 1,9; **Ej-182:** A2a = 2,8; **Ej-184:** A2a = 2,9; **Ej-185:** A2a = 11,2; **Ej-186:** A2a = 3,9; **Ej-187:** A2a = 2,9; **Ej-194:** A2a = 8,8; **Ej-195:** A2a = 16,6; **Ej-196:** A2a = 274,0; **Ej-197:** A2a = 611,5; **Ej-198:** A2a = 207,3; **Ej-199:** A2a = 199,4; **Ej-200:** A2a = 35,5; **Ej-201:** A2a = 21,7; **Ej-202:** A2a = 147,4; **Ej-203:** A2a = 88,3; **Ej-204:** A2a = 40,7; **Ej-205:** A2a = 10,9; **Ej-211:** A2a = 3,0; **Ej-212:** A2a = 6,1; **Ej-214:** A2a = 2,9; **Ej-215:** A2a = 5,7; **Ej-216:** A2a = 3,0; **Ej-221:** A2a = 3,9; **Ej-227:** A2a = 7,7; **Ej-228:** A2a = 7,8; **Ej-229:** A2a = 14,8; **Ej-230:** A2a = 5,7; **Ej-235:** A2a = 2,8; **Ej-236:** A2a = 1,4; **Ej-237:** A2a = 3,5; **Ej-241:** A2a = 7,3; **Ej-242:** A2a = 0,1; **Ej-243:** A2a = 1,3; **Ej-244:** A2a = 0,3; **Ej-245:** A2a = 1,0; **Ej-246:** A2a = 5,4; **Ej-247:** A2a = 0,2; **Ej-248:** A2a = 1,0.

REIVINDICACIONES

1. Un compuesto de Fórmula GI:



Fórmula GI,

5

o una de sus sales farmacéuticamente aceptables, en la que:

- 10 W es nitrógeno o carbono;
 m es 1, 2, 3 o 4; n es un número entero de 0 a 4, en donde la suma de n + m es al menos 2 hasta 4, y en donde, cuando W es N, m es al menos 2;
 G^{d1} a G^{d4} son independientemente hidrógeno o un alquilo C₁₋₆;
 p es 1 o 2;
 X, Y y Z junto con W y el carbono al que están enlazados X y W forman un resto aromático o heteroaromático de 5 a 6 miembros, y son independientemente:

15

(a) $-(R^{G1})C=$, en el que R^{G1} es:

- 20 (i) hidrógeno;
 (ii) alquilo C₁₋₈, opcionalmente sustituido con uno o más átomos de halógeno;
 (iii) $-C(O)$ -alquilo C₁₋₈;
 (iv) $-CN$;
 (v) $-S$ -alquilo C₁₋₈;
 (vi) $-O$ -alquilo C₁₋₆;
 25 (vii) $-(CH_2)_{q1}-(C=O)_{q2}-N(R^2)_2$, donde R² es independientemente cada vez que aparece hidrógeno, alquilo C₁₋₆ o heteroarilo, y en donde q1 es 0 o 1 y q2 es 0 o 1;
 (viii) $-C(O)O$ -alquilo C₁₋₈;
 (ix) halógeno;
 (x) un resto heterocíclico mono o policíclico que comprende hasta 10 átomos de carbono y uno o más heteroátomos seleccionados entre N, S u O, opcionalmente sustituido con uno o más alquilo C₁₋₆, morfolino, fenilo (opcionalmente sustituido con halógeno), heteroarilo o halógeno;
 (xi) arilo, que está opcionalmente sustituido con uno o más sustituyentes que son: (1) halógeno; o (2) alquilo C₁₋₆ que está opcionalmente sustituido con uno o más átomos de halógeno;
 (xii) $-NH-C(O)-R^3$, en el que R³ es alquilo C₁₋₆ o heteroarilo; o
 35 (xiii) heteroarilo, que está opcionalmente sustituido con alquilo C₁₋₆ (que está opcionalmente sustituido con uno o más átomos de halógeno) o amino; o

30

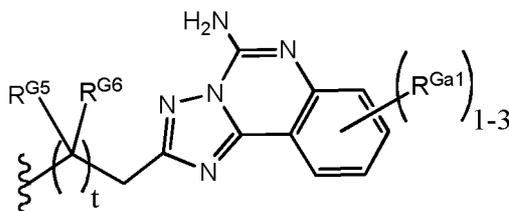
35

(b) $>NR^{G2}$, en el que R^{G2} es: (i) hidrógeno; (ii) alquilo C₁₋₈; o (iii) un resto aromático de hasta 10 átomos de carbono;

40

- (c) $-N=$;
 (d) $-O-$; o
 (e) $-S-$; y

45 R^{G3} es un resto de la estructura:



en la que:

t es 0, 1 o 2;

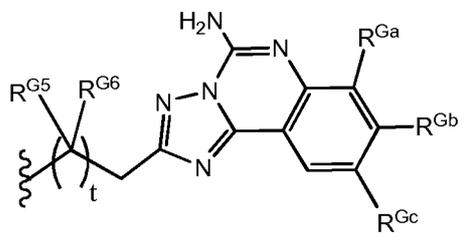
R^{G5} y R^{G6} son independientemente cada vez que aparecen:

- 5 (a) H;
 (b) alquilo C_{1-10} , opcionalmente sustituido con uno o más átomos de flúor; o
 (c) R^{G5} y R^{G6} tomados juntos forman un resto carbonilo ($C=O$), con la condición de que si $t = 2$, R^{G5} y R^{G6} no se seleccionan para proporcionar dos restos carbonilo adyacentes; y

10 R^{Ga1} es de 1 a 3 sustituyentes que reemplazan un H en un átomo de carbono del anillo, que son independientemente cada vez que aparecen:

- 15 (a) alcoxi C_{1-4} , en donde la porción de alquilo del resto alcoxi está opcionalmente sustituida con uno o más halógenos;
 (b) alquilo C_{1-8} , opcionalmente sustituido con uno o más átomos de halógeno;
 (c) halógeno;
 (d) -CN; o
 (e) $-N(R^{G4})_2$, en el que al menos uno de R^{G4} es alquilo C_{1-6} y el otro es H o alquilo C_{1-6} .

20 2. Un compuesto de la reivindicación 1 o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, en el que R^{G3} es un resto de la reestructura:



en la que:

25 t es 0, 1 o 2;
 R^{G5} y R^{G6} son independientemente cada vez que aparecen:

- 30 (a) H;
 (b) alquilo C_{1-10} , opcionalmente sustituido con uno o más átomos de flúor; o
 (c) R^{G5} y R^{G6} tomados juntos forman un resto carbonilo ($C=O$), con la condición de que si $t = 2$, R^{G5} y R^{G6} no se seleccionan para proporcionar dos restos carbonilo adyacentes; y

35 R^{Ga} , R^{Gb} y R^{Gc} son independientemente:

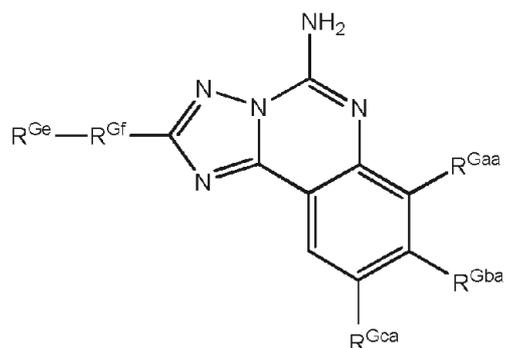
- 40 (a) H;
 (b) alcoxi C_{1-4} , en donde la porción de alquilo del resto alcoxi está opcionalmente sustituida con uno o más halógenos;
 (c) alquilo C_{1-8} , opcionalmente sustituido con uno o más átomos de halógeno;
 (d) un halógeno que es: F; o Cl;
 (e) $-N(R^{G4})_2$, en el que al menos uno de R^{G4} es alquilo C_{1-6} y el otro es H o alquilo C_{1-6} ; o
 (f) -CN;

45 con la condición de que al menos uno de R^{Ga} , R^{Gb} o R^{Gc} es H, y al menos uno de R^{Ga} , R^{Gb} , o R^{Gc} no sea H.

3. Un compuesto de la reivindicación 1 o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, en el que, cuando X, Y o Z es $-C(R^{G1})=$, y R^{G1} se selecciona para que sea un resto alquilo C_{1-6} sustituido con halógeno, el halógeno es F o Cl.

50 4. Un compuesto de la reivindicación 1 o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, en el que al menos uno de X, Y o Z es $-N=$, y al menos uno de X, Y o Z es $-O-$ o $-S-$.

5. Un compuesto de la reivindicación 1 que tiene la estructura de **Fórmula GII**:



, Fórmula GII,

o una de sus sales farmacéuticamente aceptables, en la que:

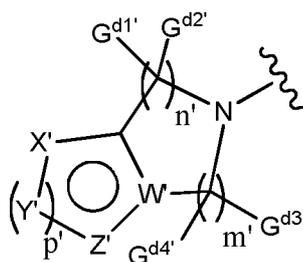
5 R^{Gaa} , R^{Gba} y R^{Gca} son independientemente cada vez que aparecen:

- (a) H;
 (b) alquilo C_{1-6} ;
 (c) alcoxi C_{1-4} , opcionalmente sustituido con uno o más átomos de flúor;
 (d) F;
 (e) Cl;
 (f) Br;
 (g) -CN; o
 (h) $-N(R^{G9})_2$, en el que R^{G9} es independientemente cada vez que aparece alquilo C_{1-6} o H;

10 y en donde R^{Gaa} , R^{Gba} y R^{Gca} se seleccionan de manera que al menos uno de R^{Gaa} , R^{Gba} y R^{Gca} es H, y al menos uno de R^{Gaa} , R^{Gba} y R^{Gca} no es H;
 R^{Gf} es:

- 20 (a) $-CH_2-$;
 (b) -etil-, que está opcionalmente sustituido con uno o más: alquilo C_{1-6} , sustituyente que está opcionalmente sustituido con uno o más átomos de flúor;
 (c) -propil-; o
 (d) $-C(O)-CH_2-$; y

25 R^{Ge} es un resto bicíclico de heteroarilo que comprende hasta 12 átomos en el anillo, de la estructura:



30 en la que:

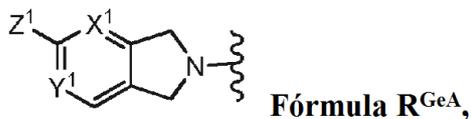
- W' es nitrógeno o carbono;
 m' es 1, 2, 3 o 4;
 n' es un número entero de 0 a 4, en donde la suma de $n' + m'$ es al menos 2 hasta 4, y en donde cuando W' es N, m' es al menos 2;
 p' es 1 o 2;
 $G^{d1'}$ a $G^{d4'}$ son independientemente H o alquilo C_{1-6} ;
 X' , Y' y Z' junto con W' y el carbono al que están enlazados X' y W' forman un resto aromático o heteroaromático de 5 a 6 miembros, y son independientemente:

40 (a) $-(R^{G1'})C=$, en el que $R^{G1'}$ es:

- (i) H;
 (ii) alquilo C_{1-8} , opcionalmente sustituido con uno o más átomos de halógeno;

- (iii) -C(O)-alquilo C₁₋₈;
 (iv) -CN;
 (v) -S-alquilo C₁₋₈;
 (vi) -O-alquilo C₁₋₆;
 5 (vii) -(CH₂)_q-C(O)-N(R²)₂, en el que R²_i es independientemente cada vez que aparece H, alquilo C₁₋₄ o piridilo y en el que q es 0 o 1;
 (viii) -C(O)O-alquilo C₁₋₈;
 (ix) halógeno;
 10 (x) morfolina, opcionalmente sustituido en cualquier átomo de carbono del mismo con uno o más restos alquilo C₁₋₆;
 (xi) piperazina, en donde el nitrógeno 4-N está enlazado a un sustituyente que es: (ai) H; (aai) alquilo C₁₋₆; (aiii) morfolino; (aiv) fenilo, opcionalmente sustituido con un halógeno; (av) halógeno; o (avi) heteroarilo;
 15 (xii) piperidinilo, opcionalmente sustituido con alquilo C₁₋₆ o un resto de morfolina;
 (xiii) pirrolidina, opcionalmente sustituido con uno o más átomos de halógeno;
 (xiv) fenilo, que está opcionalmente sustituido con uno o más átomos de halógeno o alquilo C₁₋₆; o
 (xv) -NH-C(O)-R³, en el que R³ es alquilo C₁₋₄ o piridinilo;
 (xvi) heteroarilo, que está opcionalmente sustituido con CF₃, alquilo C₁₋₆ o amino; o
 20 (xvii) -N(R⁴)₂, en el que R⁴_i es independientemente cada vez que aparece H o alquilo C₁₋₆;
- (b) >NR^{G2i}, en el que R^{G2i} es: (i) H; (ii) alquilo C₁₋₈; o (iii) un resto aromático de hasta 10 átomos de carbono;
 (c) -N=;
 25 (d) -O-; o
 (e) -S-.

6. Un compuesto de la reivindicación 5, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, en el que R^{Ge} es un resto de Fórmula R^{GeA}:

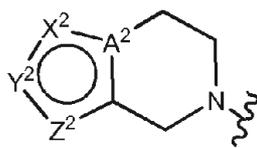


y en el que el compuesto se selecciona entre un grupo de compuestos donde X¹, Y¹ y Z¹ son como se definen en la Tabla CA:

Tabla CA

X ¹	Y ¹	Z ¹
N	C(H)	Cl
N	N	CF ₃
N	N	H
N	N	CH ₃
C(H)	C(H)	H
C(H)	C(H)	CF ₃
C(H)	C(H)	F
N	C(H)	H
C(F)	C(H)	H
C(F)	C(F)	H

7. Un compuesto de la reivindicación 5, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, en el que R^{Ge} es un resto de Fórmula R^{GeB}:



Fórmula R^{GeB},

y en el que el compuesto se selecciona entre un grupo de compuestos donde A², X², Y² y Z² son como se definen en la Tabla CB:

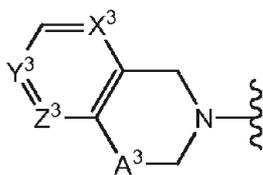
5

Tabla CB

X ²	Y ²	Z ²	A ²
-C(-S-CH ₃)=	-N=	-N=	-N<
-C(-C(O)-NH-Propilo)=	-N=	-N=	-N<
-C(Br)=	-N=	-N=	-N<
-C(C(O)-O-etilo)=	-N=	-N=	-N<
>N (ciclopropilo)	-C(H)=	-N=	>C=
-C(isopropilo)=	-C(H)=	-N=	-N<
-C(-C(O)-ciclopropilo)=	-N=	-C(H)=	-N<
-N=	-N=	-C(-CF ₃)=	-N<
-N=	-N=	-C(ciclopropilo)=	-N<
-C(etilo)=	-C(H)=	-N=	-N<
-N=	-N(H)-	-C(-CF ₃)=	>C=
-C(-CF ₃)=	-N=	-N=	-N<
-C(etilo)=	-N=	-N=	-N<
-N(CH ₃)-	-C(-CF ₃)=	-N=	>C=
-N(H)-	-C(H)=	-N=	>C=
-N(H)-	-C(CH ₃)=	-N=	>C=
-N(H)-	-C(CF ₃)=	-N=	>C=
-C(isopropilo)=	-N(H)-	-N=	>C=
-N=	-C(H)=	-C(CH ₃)=	-N<
-C(-CF ₃)=	-N(H)-	-N=	>C=
-C(H)=	-N=	-C(CF ₃)=	-N<
-C(etilo)=	-N=	-N=	-N<

8. Un compuesto de la reivindicación 5, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, en el que R^{Ge} es un resto de Fórmula R^{GeC}:

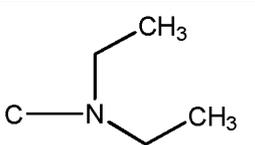
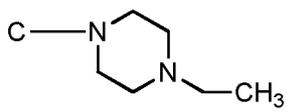
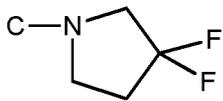
10



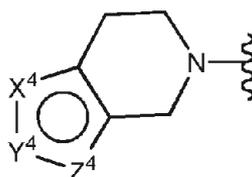
Fórmula R^{GeC},

y en donde el compuesto se selecciona entre un grupo de compuestos donde X^3 , Y^3 , Z^3 y A^3 son como se definen en la Tabla CC:

Tabla CC

X^3	Y^3	Z^3	A^3
N	C(Br)	C(H)	CH ₂
C(H)	C(F)	C(H)	CH ₂
N	C(H)	C(H)	CH ₂
C(H)	C(-OCH ₃)	C(H)	CH ₂
N	N	C(H)	CH ₂
N	C(H)	N	CH ₂
C(H)	C(H)	C(H)	C(CH ₃) ₂
N	C(H)	C(-Br)	CH ₂
N	C(H)		CH ₂
N	C(H)		CH ₂
N	C(H)		CH ₂

5 9. Un compuesto de la reivindicación 5, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, en el que R^{Ge} es un resto de Fórmula R^{GeD}:



Fórmula R^{GeD},

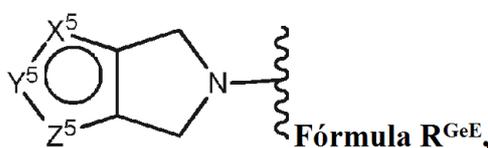
10 y en donde el compuesto se selecciona entre un grupo de compuestos donde X^4 , Y^4 y Z^4 son como se definen en la Tabla CD:

Tabla CD

X^4	Y^4	Z^4
-N=	-O-	-C(CF ₃)=
-C(-CN)=	-C(-ciclopropilo)=	-S-
-S-	-C(CH ₃)=	-N=
-S-	-C(CF ₃)=	-N=
-O-	-C(CH ₃)=	-N=
-N=	-C(CH ₃)=	-O-
-N=	-C(CH ₃)=	-S-

-N=	-C(-isopropilo)=	-S-
-N=	-C(-isopropilo)=	-O-
-O-	-N=	-C(H)=
-S-	-C(H)=	-C(H)=
-N=	-C(H)=	-S-
-S-	-C(H)=	-N=
-N=	-C(H)=	-O-
-N=	-C(CHF ₂)=	-O-
-N=	-C(CH ₂ OCH ₃)=	-O-

10. Un compuesto de la reivindicación 5, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, en el que R^{Ge} es un resto de Fórmula R^{GeE}:



5

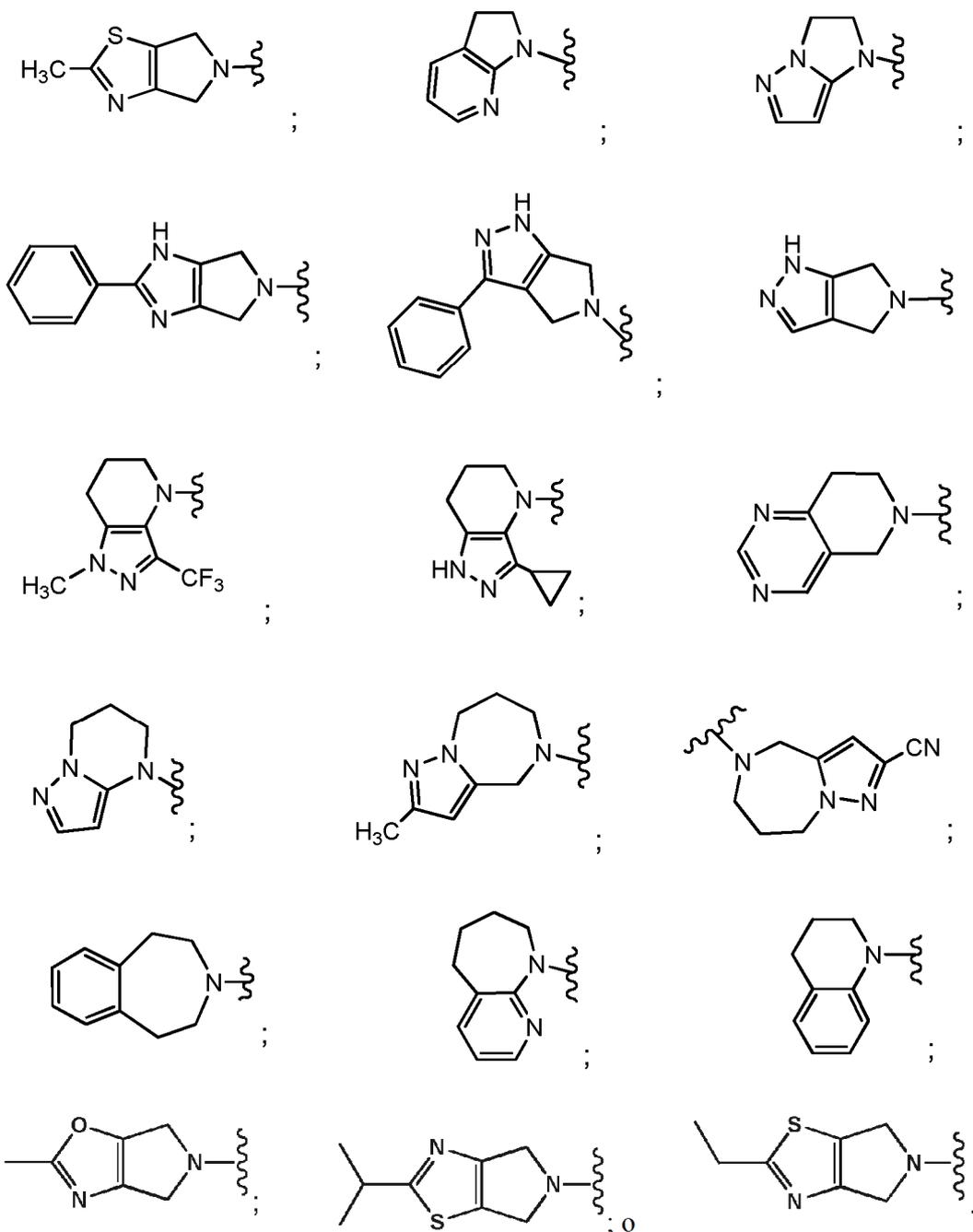
y en donde el compuesto se selecciona entre un grupo de compuestos donde X⁵, Y⁵ y Z⁵ son como se definen en la Tabla CE:

10

Tabla CE

X ⁵	Y ⁵	Z ⁵
-S-	-C(CH ₃)=	-N=
-N=	-C(-fenilo)=	-NH-
-NH-	-N=	-C(-fenilo)=
-C(H)=	-N=	-NH-
-C(H)=	-N=	-N(CH ₃)-
-N=	-C(-isopropilo)=	-S-
-N=	-C(CH ₃)=	-S-
-N=	-C(CH ₃)=	-O-
-N=	-C(-ciclopropilo)=	-S-
-S-	-C(-etilo)=	-N=
-O-	-C(CH ₃)=	-N=
-N=	-C(-ciclopropilo)=	-O-

11. Un compuesto de la reivindicación 5, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, en el que R^{Ge} es el siguiente resto:



5 12. Un compuesto de cualquiera de las reivindicaciones 5 a 11, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, en el que R^{Gf} es -CH(CH₃)-CH₂-; -CH₂-CH₂-; o -CH₂-.

13. Un compuesto de la reivindicación 1, que es:

- 10 7-metoxi-2-(2-(3-(metiltio)-5,6-dihidro-[1,2,4]triazolo[4,3-a]pirazin-7(8H)-il)etil)-[1,2,4]triazolo[1,5-c]quinazolin-5-amina;
- 7-(2-(5-amino-7-metoxi-[1,2,4]triazolo[1,5-c]quinazolin-2-il)etil)-N-terc-butil-5,6,7,8-tetrahidro-[1,2,4]triazolo[4,3-a]pirazin-3-carboxamida;
- 15 2-(2-(3-bromo-5,6-dihidro-[1,2,4]triazolo[4,3-a]pirazin-7(8H)-il)etil)-7-metoxi-[1,2,4]triazolo[1,5-c]quinazolin-5-amina;
- 7-(2-(5-amino-7-metoxi-[1,2,4]triazolo[1,5-c]quinazolin-2-il)etil)-5,6,7,8-tetrahidro-[1,2,4]triazolo[4,3-a]pirazin-3-carboxilato de etilo;
- 2-(2-(2-cloro-5H-pirroló[3,4-b]piridin-6(7H)-il)etil)-7-metoxi-[1,2,4]triazolo[1,5-c]quinazolin-5-amina;
- 2-(2-(4-bromo-5,6-dihidro-1,7-naftiridin-7(8H)-il)etil)-7-metoxi-[1,2,4]triazolo[1,5-c]quinazolin-5-amina;

- 2-(2-(1-ciclopropil-6,7-dihidro-1H-pirazolo[4,3-c]piridin-5(4H)-il)etil)-7-metoxi-[1,2,4]triazolo[1,5-c]quinazolin-5-amina;
- 2-(2-(3-isopropil-5,6-dihidroimidazo[1,5-a]pirazin-7(8H)-il)etil)-7-metoxi-[1,2,4]triazolo[1,5-c]quinazolin-5-amina;
- 7-metoxi-2-(2-(3-(trifluorometil)-6,7-dihidroisoxazolo[4,3-c]piridin-5(4H)-il)etil)-[1,2,4]triazolo[1,5-c]quinazolin-5-amina;
- 5 (7-(2-(5-amino-7-metoxi-[1,2,4]triazolo[1,5-c]quinazolin-2-il)etil)-5,6,7,8-tetrahidroimidazo[1,2-a]pirazin-2-il)(ciclopropil)metanona;
- 7-metoxi-2-(2-(2-(trifluorometil)-5,6-dihidro-[1,2,4]triazolo[1,5-a]pirazin-7(8H)-il)etil)-[1,2,4]triazolo[1,5-c]quinazolin-5-amina;
- 10 2-(2-(2-ciclopropil-5,6-dihidro-[1,2,4]triazolo[1,5-a]pirazin-7(8H)-il)etil)-7-metoxi-[1,2,4]triazolo[1,5-c]quinazolin-5-amina;
- 2-(2-(3-etil-5,6-dihidroimidazo[1,5-a]pirazin-7(8H)-il)etil)-7-metoxi-[1,2,4]triazolo[1,5-c]quinazolin-5-amina;
- 7-metoxi-2-(2-(2-metil-4H-pirrol[3,4-d]iazol-5(6H)-il)etil)-[1,2,4]triazolo[1,5-c]quinazolin-5-amina;
- 15 6-(2-(5-amino-7-metoxi-[1,2,4]triazolo[1,5-c]quinazolin-2-il)etil)-2-ciclopropil-4,5,6,7-tetrahidrotieno[2,3-c]piridin-3-carbonitrilo;
- 7-metoxi-2-(2-(2-(trifluorometil)-6,7-dihidro-3H-imidazo[4,5-c]piridin-5(4H)-il)etil)-[1,2,4]triazolo[1,5-c]quinazolin-5-amina;
- 7-metoxi-2-(2-(3-(trifluorometil)-5,6-dihidro-[1,2,4]triazolo[4,3-a]pirazin-7(8H)-il)etil)-[1,2,4]triazolo[1,5-c]quinazolin-5-amina;
- 20 7-metoxi-2-(2-(2-(trifluorometil)-5H-pirrol[3,4-d]pirimidin-6(7H)-il)etil)-[1,2,4]triazolo[1,5-c]quinazolin-5-amina;
- 2-(2-(5H-pirrol[3,4-d]pirimidin-6(7H)-il)etil)-7-metoxi-[1,2,4]triazolo[1,5-c]quinazolin-5-amina;
- 2-(2-(7,8-dihidro-5H-pirido[2,3-b]azepin-9(6H)-il)etil)-7-metoxi-[1,2,4]triazolo[1,5-c]quinazolin-5-amina;
- 2-(2-(2,3-dihidro-1H-pirrol[2,3-b]piridin-1-il)etil)-7-metoxi-[1,2,4]triazolo[1,5-c]quinazolin-5-amina;
- 2-(2-(3-etil-5,6-dihidro-[1,2,4]triazolo[4,3-a]pirazin-7(8H)-il)etil)-7-metoxi-[1,2,4]triazolo[1,5-c]quinazolin-5-amina;
- 25 7-metoxi-2-(2-(2-metil-5H-pirrol[3,4-d]pirimidin-6(7H)-il)etil)-[1,2,4]triazolo[1,5-c]quinazolin-5-amina;
- 2-(2-(isoindolin-2-il)etil)-7-metoxi-[1,2,4]triazolo[1,5-c]quinazolin-5-amina;
- 7-metoxi-2-(2-(2-metil-6,7-dihidrotiazolo[4,5-c]piridin-5(4H)-il)etil)-[1,2,4]triazolo[1,5-c]quinazolin-5-amina;
- 7-metoxi-2-(2-(2-(trifluorometil)-6,7-dihidrotiazolo[4,5-c]piridin-5(4H)-il)etil)-[1,2,4]triazolo[1,5-c]quinazolin-5-amina;
- 30 7-metoxi-2-(2-(2-metil-6,7-dihidrooxazolo[4,5-c]piridin-5(4H)-il)etil)-[1,2,4]triazolo[1,5-c]quinazolin-5-amina;
- 7-metoxi-2-(2-(2-metil-6,7-dihidrooxazolo[5,4-c]piridin-5(4H)-il)etil)-[1,2,4]triazolo[1,5-c]quinazolin-5-amina;
- 7-metoxi-2-(2-(2-metil-6,7-dihidrotiazolo[5,4-c]piridin-5(4H)-il)etil)-[1,2,4]triazolo[1,5-c]quinazolin-5-amina;
- 2-(2-(2-ciclopropil-6,7-dihidrotiazolo[5,4-c]piridin-5(4H)-il)etil)-7-metoxi-[1,2,4]triazolo[1,5-c]quinazolin-5-amina;
- 2-(2-(2-ciclopropil-6,7-dihidrooxazolo[5,4-c]piridin-5(4H)-il)etil)-7-metoxi-[1,2,4]triazolo[1,5-c]quinazolin-5-amina;
- 35 7-metoxi-2-(2-(1-metil-3-(trifluorometil)-6,7-dihidro-1H-pirazolo[4,3-c]piridin-5(4H)-il)etil)-[1,2,4]triazolo[1,5-c]quinazolin-5-amina;
- 2-(2-(2,3-dihidro-1H-imidazo[1,2-b]pirazol-1-il)etil)-7-metoxi-[1,2,4]triazolo[1,5-c]quinazolin-5-amina;
- 7-metoxi-2-(2-(2-fenilpirrol[3,4-d]imidazol-5(1H,4H,6H)-il)etil)-[1,2,4]triazolo[1,5-c]quinazolin-5-amina;
- 2-(2-(6,7-dihidroisoxazolo[4,5-c]piridin-5(4H)-il)etil)-7-metoxi-[1,2,4]triazolo[1,5-c]quinazolin-5-amina;
- 40 2-(2-(6,7-dihidro-1H-pirazolo[4,3-c]piridin-5(4H)-il)etil)-7-metoxi-[1,2,4]triazolo[1,5-c]quinazolin-5-amina;
- 7-metoxi-2-(2-(3-metil-6,7-dihidro-1H-pirazolo[4,3-c]piridin-5(4H)-il)etil)-[1,2,4]triazolo[1,5-c]quinazolin-5-amina;
- 7-metoxi-2-(2-(3-(trifluorometil)-6,7-dihidro-1H-pirazolo[4,3-c]piridin-5(4H)-il)etil)-[1,2,4]triazolo[1,5-c]quinazolin-5-amina;
- 2-(2-(6,7-dihidrotieno[3,2-c]piridin-5(4H)-il)etil)-7-metoxi-[1,2,4]triazolo[1,5-c]quinazolin-5-amina;
- 45 2-(2-(3-ciclopropil-4,5-dihidro-1H-pirazolo[3,4-c]piridin-6(7H)-il)etil)-7-metoxi-[1,2,4]triazolo[1,5-c]quinazolin-5-amina;
- 7-metoxi-2-(2-(2-metil-6,7-dihidropirazolo[1,5-a]pirazin-5(4H)-il)etil)-[1,2,4]triazolo[1,5-c]quinazolin-5-amina;
- 7-metoxi-2-(2-(3-(trifluorometil)-4,5-dihidro-1H-pirazolo[3,4-c]piridin-6(7H)-il)etil)-[1,2,4]triazolo[1,5-c]quinazolin-5-amina;
- 50 7-metoxi-2-(2-(1-metil-3-(trifluorometil)-6,7-dihidro-1H-pirazolo[4,3-b]piridin-4(5H)-il)etil)-[1,2,4]triazolo[1,5-c]quinazolin-5-amina;
- 2-(2-(6-fluoro-3,4-dihidroisoquinolin-2(1H)-il)etil)-7-metoxi-[1,2,4]triazolo[1,5-c]quinazolin-5-amina;
- 2-(2-(5,6-dihidro-1,7-naftiridin-7(8H)-il)etil)-7-metoxi-[1,2,4]triazolo[1,5-c]quinazolin-5-amina;
- 7-metoxi-2-(2-(5-(trifluorometil)isoindolin-2-il)etil)-[1,2,4]triazolo[1,5-c]quinazolin-5-amina;
- 55 2-(2-(5-fluoroisoindolin-2-il)etil)-7-metoxi-[1,2,4]triazolo[1,5-c]quinazolin-5-amina;
- 2-(2-(5H-pirrol[3,4-b]piridin-6(7H)-il)etil)-7-metoxi-[1,2,4]triazolo[1,5-c]quinazolin-5-amina;
- 7-metoxi-2-(2-(3-fenilpirrol[3,4-c]pirazol-5(1H,4H,6H)-il)etil)-[1,2,4]triazolo[1,5-c]quinazolin-5-amina;
- 7-metoxi-2-(2-(pirrol[3,4-c]pirazol-5(1H,4H,6H)-il)etil)-[1,2,4]triazolo[1,5-c]quinazolin-5-amina;
- 2-(2-(3-ciclopropil-6,7-dihidro-1H-pirazolo[4,3-b]piridin-4(5H)-il)etil)-7-metoxi-[1,2,4]triazolo[1,5-c]quinazolin-5-amina;
- 60 2-(2-(5,6-dihidropirido[3,4-d]pirimidin-7(8H)-il)etil)-7-metoxi-[1,2,4]triazolo[1,5-c]quinazolin-5-amina;
- 2-(2-(7,8-dihidropirido[4,3-d]pirimidin-6(5H)-il)etil)-7-metoxi-[1,2,4]triazolo[1,5-c]quinazolin-5-amina;
- 2-(2-(7,8-dihidropirido[4,3-b]pirazin-6(5H)-il)etil)-7-metoxi-[1,2,4]triazolo[1,5-c]quinazolin-5-amina;
- 2-(2-(6,7-dihidrotiazolo[5,4-c]piridin-5(4H)-il)etil)-7-metoxi-[1,2,4]triazolo[1,5-c]quinazolin-5-amina;
- 65 2-(2-(6,7-dihidrotiazolo[4,5-c]piridin-5(4H)-il)etil)-7-metoxi-[1,2,4]triazolo[1,5-c]quinazolin-5-amina;
- 7-metoxi-2-(2-(2-(trifluorometil)-5,6-dihidroimidazo[1,2-a]pirazin-7(8H)-il)etil)-[1,2,4]triazolo[1,5-c]quinazolin-5-

- amina;
 2-(2-(6,7-dihidropirazolo[1,5-a]pirimidin-4(5H)-il)etil)-7-metoxi-[1,2,4]triazolo[1,5-c]quinazolin-5-amina;
 7-metoxi-2-(2-(2-metil-7,8-dihidro-4H-pirazolo[1,5-a][1,4]diazepin-5(6H)-il)etil)-[1,2,4]triazolo[1,5-c]quinazolin-5-amina;
- 5 5-(2-(5-amino-7-metoxi-[1,2,4]triazolo[1,5-c]quinazolin-2-il)etil)-5,6,7,8-tetrahidro-4H-pirazolo[1,5-a][1,4]diazepin-2-carbonitrilo;
 2-(2-(4,4-dimetil-3,4-dihidroisoquinolin-2(1H)-il)etil)-7-metoxi-[1,2,4]triazolo[1,5-c]quinazolin-5-amina;
 7-metoxi-2-(2-(2-(4-metilpiperazin-1-il)-5H-pirrol[3,4-b]piridin-6(7H)-il)etil)-[1,2,4]triazolo[1,5-c]quinazolin-5-amina;
- 10 7-metoxi-2-(2-(2-morfolino-5H-pirrol[3,4-b]piridin-6(7H)-il)etil)-[1,2,4]triazolo[1,5-c]quinazolin-5-amina;
 7-metoxi-2-(2-(2-(pirrolidin-1-il)-5H-pirrol[3,4-b]piridin-6(7H)-il)etil)-[1,2,4]triazolo[1,5-c]quinazolin-5-amina;
 2-(2-(2-(4-etilpiperazin-1-il)-5H-pirrol[3,4-b]piridin-6(7H)-il)etil)-7-metoxi-[1,2,4]triazolo[1,5-c]quinazolin-5-amina;
 2-(2-(2-(2,2-dimetilmorfolino)-5H-pirrol[3,4-b]piridin-6(7H)-il)etil)-7-metoxi-[1,2,4]triazolo[1,5-c]quinazolin-5-amina;
- 15 2-(2-(2-(2S,6R)-2,6-dimetilmorfolino)-5H-pirrol[3,4-b]piridin-6(7H)-il)etil)-7-metoxi-[1,2,4]triazolo[1,5-c]quinazolin-5-amina;
 2-(2-(2-(4-(ciclopropilmetil)piperazin-1-il)-5H-pirrol[3,4-b]piridin-6(7H)-il)etil)-7-metoxi-[1,2,4]triazolo[1,5-c]quinazolin-5-amina;
 2-(2-(2-(4-(4-fluorofenil)piperazin-1-il)-5H-pirrol[3,4-b]piridin-6(7H)-il)etil)-7-metoxi-[1,2,4]triazolo[1,5-c]quinazolin-5-amina;
- 20 7-metoxi-2-(2-(2-(4-morfolinopiperidin-1-il)-5H-pirrol[3,4-b]piridin-6(7H)-il)etil)-[1,2,4]triazolo[1,5-c]quinazolin-5-amina;
 2-(2-(4-(4-etilpiperazin-1-il)-5,6-dihidro-1,7-naftiridin-7(8H)-il)etil)-7-metoxi-[1,2,4]triazolo[1,5-c]quinazolin-5-amina;
 2-(2-(4-(dietilamino)-5,6-dihidro-1,7-naftiridin-7(8H)-il)etil)-7-metoxi-[1,2,4]triazolo[1,5-c]quinazolin-5-amina;
- 25 2-(2-(4-(3,3-difluoropirrolidin-1-il)-5,6-dihidro-1,7-naftiridin-7(8H)-il)etil)-7-metoxi-[1,2,4]triazolo[1,5-c]quinazolin-5-amina;
 2-(5-amino-7-metoxi-[1,2,4]triazolo[1,5-c]quinazolin-2-il)-1-(5H-pirrol[3,4-b]piridin-6(7H)-il)etanona;
 2-(5-amino-7-metoxi-[1,2,4]triazolo[1,5-c]quinazolin-2-il)-1-(4,5-dihidro-1H-benzo[d]azepin-3(2H)-il)etanona;
 2-(2-(5H-pirrol[3,4-b]piridin-6(7H)-il)etil)-7-(fluorometoxi)-[1,2,4]triazolo[1,5-c]quinazolin-5-amina;
- 30 7-cloro-2-(2-(5-fluoroisindolin-2-il)etil)-[1,2,4]triazolo[1,5-c]quinazolin-5-amina;
 7-cloro-2-(2-(3,4-dihidroquinolin-1(2H)-il)etil)-[1,2,4]triazolo[1,5-c]quinazolin-5-amina;
 2-[2-(5,7-dihidro-6H-pirrol[3,4-b]piridin-6-il)etil]-7-fluoro[1,2,4]triazolo[1,5-c]quinazolin-5-amina;
 2-(2-(3,4-dihidroquinolin-1(2H)-il)etil)-7-fluoro-[1,2,4]triazolo[1,5-c]quinazolin-5-amina;
 7-fluoro-2-(2-(5-fluoroisindolin-2-il)etil)-[1,2,4]triazolo[1,5-c]quinazolin-5-amina;
- 35 2-(2-(3-etil-5,6-dihidro-[1,2,4]triazolo[4,3-a]pirazin-7(8H)-il)etil)-7-fluoro-[1,2,4]triazolo[1,5-c]quinazolin-5-amina;
 2-(2-(3,4-dihidroisoquinolin-2(1H)-il)etil)-7-fluoro-[1,2,4]triazolo[1,5-c]quinazolin-5-amina;
 7-fluoro-2-(2-(2-(trifluorometil)-5H-pirrol[3,4-d]pirimidin-6(7H)-il)etil)-[1,2,4]triazolo[1,5-c]quinazolin-5-amina;
 7-fluoro-2-(2-(4-fluoroisindolin-2-il)etil)-[1,2,4]triazolo[1,5-c]quinazolin-5-amina;
 2-(2-(3,4-dihidroisoquinolin-2(1H)-il)etil)-7-metil-[1,2,4]triazolo[1,5-c]quinazolin-5-amina;
- 40 8-fluoro-2-(2-(5-fluoroisindolin-2-il)etil)-[1,2,4]triazolo[1,5-c]quinazolin-5-amina;
 2-(2-(5H-pirrol[3,4-b]piridin-6(7H)-il)etil)-8-fluoro-[1,2,4]triazolo[1,5-c]quinazolin-5-amina;
 2-(2-(3,4-dihidroisoquinolin-2(1H)-il)etil)-8-fluoro-[1,2,4]triazolo[1,5-c]quinazolin-5-amina;
 2-(2-(3,4-dihidroisoquinolin-1(2H)-il)etil)-8-fluoro-[1,2,4]triazolo[1,5-c]quinazolin-5-amina;
 2-(2-(3-etil-5,6-dihidro-[1,2,4]triazolo[4,3-a]pirazin-7(8H)-il)etil)-8-fluoro-[1,2,4]triazolo[1,5-c]quinazolin-5-amina;
- 45 8-fluoro-2-(2-(4-fluoroisindolin-2-il)etil)-[1,2,4]triazolo[1,5-c]quinazolin-5-amina;
 2-(2-(5H-pirrol[3,4-b]piridin-6(7H)-il)etil)-7,8-dimetoxi-[1,2,4]triazolo[1,5-c]quinazolin-5-amina;
 2-(2-(5H-pirrol[3,4-b]piridin-6(7H)-il)etil)-9-fluoro-7-metoxi-[1,2,4]triazolo[1,5-c]quinazolin-5-amina;
 2-(2-(5H-pirrol[3,4-b]piridin-6(7H)-il)etil)-8,9-difluoro-[1,2,4]triazolo[1,5-c]quinazolin-5-amina;
 2-(2-(5H-pirrol[3,4-b]piridin-6(7H)-il)etil)-7,9-difluoro-[1,2,4]triazolo[1,5-c]quinazolin-5-amina;
- 50 2-(3,3-difluoro-2-(5H-pirrol[3,4-b]piridin-6(7H)-il)propil)-7-metoxi-[1,2,4]triazolo[1,5-c]quinazolin-5-amina;
 (R)-2-(3,3-difluoro-2-(5H-pirrol[3,4-b]piridin-6(7H)-il)propil)-7-metoxi-[1,2,4]triazolo[1,5-c]quinazolin-5-amina;
 (S)-2-(3,3-difluoro-2-(5H-pirrol[3,4-b]piridin-6(7H)-il)propil)-7-metoxi-[1,2,4]triazolo[1,5-c]quinazolin-5-amina;
 2-(3-fluoro-2-(5H-pirrol[3,4-b]piridin-6(7H)-il)propil)-7-metoxi-[1,2,4]triazolo[1,5-c]quinazolin-5-amina;
 2-(2-(5H-pirrol[3,4-b]piridin-6(7H)-il)propil)-7-metoxi-[1,2,4]triazolo[1,5-c]quinazolin-5-amina;
- 55 (S)-2-(2-(5H-pirrol[3,4-b]piridin-6(7H)-il)propil)-7-metoxi-[1,2,4]triazolo[1,5-c]quinazolin-5-amina;
 (R)-2-(2-(5H-pirrol[3,4-b]piridin-6(7H)-il)propil)-7-metoxi-[1,2,4]triazolo[1,5-c]quinazolin-5-amina;
 7-metoxi-2-(3,3,3-trifluoro-2-(5H-pirrol[3,4-b]piridin-6(7H)-il)propil)-[1,2,4]triazolo[1,5-c]quinazolin-5-amina;
 (S)-7-metoxi-2-(3,3,3-trifluoro-2-(5H-pirrol[3,4-b]piridin-6(7H)-il)propil)-[1,2,4]triazolo[1,5-c]quinazolin-5-amina;
 (R)-7-metoxi-2-(3,3,3-trifluoro-2-(5H-pirrol[3,4-b]piridin-6(7H)-il)propil)-[1,2,4]triazolo[1,5-c]quinazolin-5-amina;
- 60 2-(2-(5H-pirrol[3,4-b]piridin-6(7H)-il)butil)-7-metoxi-[1,2,4]triazolo[1,5-c]quinazolin-5-amina;
 (R)-2-(2-(5H-pirrol[3,4-b]piridin-6(7H)-il)butil)-7-metoxi-[1,2,4]triazolo[1,5-c]quinazolin-5-amina;
 (S)-2-(2-(5H-pirrol[3,4-b]piridin-6(7H)-il)butil)-7-metoxi-[1,2,4]triazolo[1,5-c]quinazolin-5-amina;
 2-(2-(5-fluoroisindolin-2-il)propil)-7-metoxi-[1,2,4]triazolo[1,5-c]quinazolin-5-amina;
 2-(2-(5H-pirrol[3,4-b]piridin-6(7H)-il)pentil)-7-metoxi-[1,2,4]triazolo[1,5-c]quinazolin-5-amina;
- 65 7-metoxi-2-(2-(2-metil-6,7-dihidrooxazol[5,4-c]piridin-5(4H)-il)propil)-[1,2,4]triazolo[1,5-c]quinazolin-5-amina;
 2-((5-fluoroisindolin-2-il)metil)-7-metoxi-[1,2,4]triazolo[1,5-c]quinazolin-5-amina;

- 2-((5H-pirrolo[3,4-b]piridin-6(7H)-il)metil)-7-metoxi-[1,2,4]triazolo[1,5-c]quinazolin-5-amina;
 2-((3,4-dihidroquinolin-1(2H)-il)metil)-7-metoxi-[1,2,4]triazolo[1,5-c]quinazolin-5-amina;
 2-((2H-benzo[b][1,4]oxazin-4(3H)-il)metil)-7-metoxi-[1,2,4]triazolo[1,5-c]quinazolin-5-amina;
 2-((3,4-dihidroisoquinolin-2(1H)-il)metil)-7-metoxi-[1,2,4]triazolo[1,5-c]quinazolin-5-amina;
 5 2-((5-amino-7-metoxi-[1,2,4]triazolo[1,5-c]quinazolin-2-il)metil)-1,2,3,4-tetrahidroisoquinolin-6-carbonitrilo;
 2-((5,6-dihidro-1,7-naftiridin-7(8H)-il)metil)-7-metoxi-[1,2,4]triazolo[1,5-c]quinazolin-5-amina;
 7-metoxi-2-((7-metoxi-4,5-dihidro-1H-benzo[d]azepin-3(2H)-il)metil)-[1,2,4]triazolo[1,5-c]quinazolin-5-amina;
 2-((3,4-dihidro-2,7-naftiridin-2(1H)-il)metil)-7-metoxi-[1,2,4]triazolo[1,5-c]quinazolin-5-amina;
 7-metoxi-2-((4-(piridin-2-il)piperazin-1-il)metil)-3,4-dihidroisoquinolin-2(1H)-il)metil)-[1,2,4]triazolo[1,5-
 10 c]quinazolin-5-amina;
 7-metoxi-2-((5-(trifluorometil)isoindolin-2-il)metil)-[1,2,4]triazolo[1,5-c]quinazolin-5-amina;
 7-metoxi-2-((2,3,4,5-tetrahidro-1H-benzo[b]azepin-1-il)metil)-[1,2,4]triazolo[1,5-c]quinazolin-5-amina;
 7-metoxi-2-((3-(trifluorometil)-7,8-dihidro-1,6-naftiridin-6(5H)-il)metil)-[1,2,4]triazolo[1,5-c]quinazolin-5-amina;
 15 2-((6-fluoro-3,4-dihidroisoquinolin-2(1H)-il)metil)-7-metoxi-[1,2,4]triazolo[1,5-c]quinazolin-5-amina;
 2-((4,5-dihidro-1H-benzo[d]azepin-3(2H)-il)metil)-7-metoxi-[1,2,4]triazolo[1,5-c]quinazolin-5-amina;
 2-((4,5-dihidro-1H-benzo[c]azepin-2(3H)-il)metil)-7-metoxi-[1,2,4]triazolo[1,5-c]quinazolin-5-amina;
 2-((3,4-dihidro-1,5-naftiridin-1(2H)-il)metil)-7-metoxi-[1,2,4]triazolo[1,5-c]quinazolin-5-amina;
 2-((3,4-dihidro-1,6-naftiridin-1(2H)-il)metil)-7-metoxi-[1,2,4]triazolo[1,5-c]quinazolin-5-amina;
 2-((3,4-dihidro-1,7-naftiridin-1(2H)-il)metil)-7-metoxi-[1,2,4]triazolo[1,5-c]quinazolin-5-amina;
 20 2-((7-cloro-4-metil-2,3,4,5-tetrahidro-1H-benzo[e][1,4]diazepin-1-il)metil)-7-metoxi-[1,2,4]triazolo[1,5-c]quinazolin-
 5-amina;
 2-((2-cloro-5H-pirrolo[3,4-b]piridin-6(7H)-il)metil)-7-metoxi-[1,2,4]triazolo[1,5-c]quinazolin-5-amina;
 7-metoxi-2-((3-(metiltio)-5,6-dihidro-[1,2,4]triazolo[4,3-a]pirazin-7(8H)-il)metil)-[1,2,4]triazolo[1,5-c]quinazolin-5-
 amina;
 25 7-((5-amino-7-metoxi-[1,2,4]triazolo[1,5-c]quinazolin-2-il)metil)-5,6,7,8-tetrahidro-[1,2,4]triazolo[4,3-a]pirazin-3-
 carboxilato de etilo;
 2-((3-bromo-5,6-dihidro-[1,2,4]triazolo[4,3-a]pirazin-7(8H)-il)metil)-7-metoxi-[1,2,4]triazolo[1,5-c]quinazolin-5-
 amina;
 2-((5,6-dihidro-[1,2,4]triazolo[4,3-a]pirazin-7(8H)-il)metil)-7-metoxi-[1,2,4]triazolo[1,5-c]quinazolin-5-amina;
 30 2-((3-etil-5,6-dihidro-[1,2,4]triazolo[4,3-a]pirazin-7(8H)-il)metil)-7-metoxi-[1,2,4]triazolo[1,5-c]quinazolin-5-amina;
 7-((5-amino-7-metoxi-[1,2,4]triazolo[1,5-c]quinazolin-2-il)metil)-N-terc-butil-5,6,7,8-tetrahidro-[1,2,4]triazolo[4,3-
 a]pirazin-3-carboxamida;
 7-metoxi-2-((3-metoxi-5,6-dihidro-[1,2,4]triazolo[4,3-a]pirazin-7(8H)-il)metil)-[1,2,4]triazolo[1,5-c]quinazolin-5-
 amina;
 35 2-((5,5-dimetil-3-(trifluorometil)-5,6-dihidro-[1,2,4]triazolo[4,3-a]pirazin-7(8H)-il)metil)-7-metoxi-[1,2,4]triazolo[1,5-
 c]quinazolin-5-amina;
 2-((8,8-dimetil-3-(trifluorometil)-5,6-dihidro-[1,2,4]triazolo[4,3-a]pirazin-7(8H)-il)metil)-7-metoxi-[1,2,4]triazolo[1,5-
 c]quinazolin-5-amina;
 40 2-((4-bromo-5,6-dihidro-1,7-naftiridin-7(8H)-il)metil)-7-metoxi-[1,2,4]triazolo[1,5-c]quinazolin-5-amina;
 2-((2-isopropil-4H-pirrolo[3,4-d]iazol-5(6H)-il)metil)-7-metoxi-[1,2,4]triazolo[1,5-c]quinazolin-5-amina;
 2-((7,8-dihidropirido[4,3-b]pirazin-6(5H)-il)metil)-7-metoxi-[1,2,4]triazolo[1,5-c]quinazolin-5-amina;
 2-((5,6-dihidropirido[3,4-d]pirimidin-7(8H)-il)metil)-7-metoxi-[1,2,4]triazolo[1,5-c]quinazolin-5-amina;
 7-metoxi-2-((2-(trifluorometil)-5H-pirrolo[3,4-d]pirimidin-6(7H)-il)metil)-[1,2,4]triazolo[1,5-c]quinazolin-5-amina;
 7-metoxi-2-((3-(trifluorometil)-5,6-dihidro-[1,2,4]triazolo[4,3-a]pirazin-7(8H)-il)metil)-[1,2,4]triazolo[1,5-c]quinazolin-
 45 5-amina;
 2-((2,3-dihidro-1H-pirrolo[2,3-b]piridin-1-il)metil)-7-metoxi-[1,2,4]triazolo[1,5-c]quinazolin-5-amina;
 2-((5-bromo-2,3-dihidro-1H-pirrolo[2,3-b]piridin-1-il)metil)-7-metoxi-[1,2,4]triazolo[1,5-c]quinazolin-5-amina;
 7-metoxi-2-((7-metil-3,4-dihidro-1,8-naftiridin-1(2H)-il)metil)-[1,2,4]triazolo[1,5-c]quinazolin-5-amina;
 2-((7,8-dihidro-5H-pirido[2,3-b]azepin-9(6H)-il)metil)-7-metoxi-[1,2,4]triazolo[1,5-c]quinazolin-5-amina;
 50 2-((2,3-dihidro-1H-pirrolo[2,3-b]piridin-1-il)metil)-7-metoxi-[1,2,4]triazolo[1,5-c]quinazolin-5-amina;
 2-((2-cloro-7,8-dihidro-5H-pirido[2,3-b]azepin-9(6H)-il)metil)-7-metoxi-[1,2,4]triazolo[1,5-c]quinazolin-5-amina;
 2-((3,4-dihidro-1,8-naftiridin-1(2H)-il)metil)-7-metoxi-[1,2,4]triazolo[1,5-c]quinazolin-5-amina;
 7-metoxi-2-((2-(piridin-2-il)-7,8-dihidro-5H-pirido[2,3-b]azepin-9(6H)-il)metil)-[1,2,4]triazolo[1,5-c]quinazolin-5-
 amina;
 55 2-((4,4-dimetil-3,4-dihidroisoquinolin-2(1H)-il)metil)-7-metoxi-[1,2,4]triazolo[1,5-c]quinazolin-5-amina;
 2-((5H-pirrolo[3,4-b]piridin-6(7H)-il)metil)-9-fluoro-7-metoxi-[1,2,4]triazolo[1,5-c]quinazolin-5-amina;
 7-metoxi-2-((7-(pirimidin-5-il)-3,4-dihidroisoquinolin-2(1H)-il)metil)-[1,2,4]triazolo[1,5-c]quinazolin-5-amina;
 N-2-((5-amino-7-metoxi-[1,2,4]triazolo[1,5-c]quinazolin-2-il)metil)-1,2,3,4-tetrahidroisoquinolin-7-il)picolinamida;
 N-2-((5-amino-7-metoxi-[1,2,4]triazolo[1,5-c]quinazolin-2-il)metil)-1,2,3,4-tetrahidroisoquinolin-7-il)acetamida;
 60 2-((7-(3,4-difluorofenil)-3,4-dihidroisoquinolin-2(1H)-il)metil)-7-metoxi-[1,2,4]triazolo[1,5-c]quinazolin-5-amina;
 7-metoxi-2-((2-(7-(pirimidin-5-il)-3,4-dihidroisoquinolin-2(1H)-il)etil)-[1,2,4]triazolo[1,5-c]quinazolin-5-amina;
 2-2-((5-amino-7-metoxi-[1,2,4]triazolo[1,5-c]quinazolin-2-il)metil)-1,2,3,4-tetrahidroisoquinolin-7-il)-N-(piridin-3-
 il)acetamida;
 7-metoxi-2-((5-(pirimidin-5-il)isoindolin-2-il)metil)-[1,2,4]triazolo[1,5-c]quinazolin-5-amina;
 65 7-metoxi-2-((8-(pirimidin-5-il)-3,4-dihidroisoquinolin-2(1H)-il)metil)-[1,2,4]triazolo[1,5-c]quinazolin-5-amina;
 7-metoxi-2-((7-(2-(trifluorometil)pirimidin-5-il)-3,4-dihidroisoquinolin-2(1H)-il)metil)-[1,2,4]triazolo[1,5-c]quinazolin-

- 5-amina;
 7-metoxi-2-((7-(1-metil-1H-pirazol-4-il)-3,4-dihidroisoquinolin-2(1H)-il)metil)-[1,2,4]triazolo[1,5-c]quinazolin-5-amina;
 7-metoxi-2-((7-(1-metil-5-(trifluorometil)-1H-pirazol-4-il)-3,4-dihidroisoquinolin-2(1H)-il)metil)-[1,2,4]triazolo[1,5-c]quinazolin-5-amina;
 7-metoxi-2-((7-(1-metil-3-(trifluorometil)-1H-pirazol-4-il)-3,4-dihidroisoquinolin-2(1H)-il)metil)-[1,2,4]triazolo[1,5-c]quinazolin-5-amina;
 7-metoxi-2-((7-(2-(trifluorometil)fenil)-3,4-dihidroisoquinolin-2(1H)-il)metil)-[1,2,4]triazolo[1,5-c]quinazolin-5-amina;
 2-((7-(2-amino-4-(trifluorometil)pirimidin-5-il)-3,4-dihidroisoquinolin-2(1H)-il)metil)-7-metoxi-[1,2,4]triazolo[1,5-c]quinazolin-5-amina;
 7-metoxi-2-(2-(7-(2-(trifluorometil)pirimidin-5-il)-3,4-dihidroisoquinolin-2(1H)-il)etil)-[1,2,4]triazolo[1,5-c]quinazolin-5-amina;
 7-bromo-2-((5,6-dihidro-1,7-naftiridin-7(8H)-il)metil)-[1,2,4]triazolo[1,5-c]quinazolin-5-amina;
 2-((5H-pirrolo[3,4-b]piridin-6(7H)-il)metil)-7-bromo-[1,2,4]triazolo[1,5-c]quinazolin-5-amina;
 5-amino-2-((5,6-dihidro-1,7-naftiridin-7(8H)-il)metil)-[1,2,4]triazolo[1,5-c]quinazolin-7-carbonitrilo;
 2-((5H-pirrolo[3,4-b]piridin-6(7H)-il)metil)-5-amino-[1,2,4]triazolo[1,5-c]quinazolin-7-carbonitrilo;
 2-((5H-pirrolo[3,4-b]piridin-6(7H)-il)metil)-7-(metoximetil)-[1,2,4]triazolo[1,5-c]quinazolin-5-amina;
 2-((5,6-dihidro-1,7-naftiridin-7(8H)-il)metil)-7-(metoximetil)-[1,2,4]triazolo[1,5-c]quinazolin-5-amina;
 2-((5H-pirrolo[3,4-b]piridin-6(7H)-il)metil)-7-metil-[1,2,4]triazolo[1,5-c]quinazolin-5-amina;
 2-((5,6-dihidro-1,7-naftiridin-7(8H)-il)metil)-7-metil-[1,2,4]triazolo[1,5-c]quinazolin-5-amina;
 2-((5,6-dihidro-1,7-naftiridin-7(8H)-il)metil)-7-(2-fluoroetoxi)-[1,2,4]triazolo[1,5-c]quinazolin-5-amina;
 2-((5H-pirrolo[3,4-b]piridin-6(7H)-il)metil)-7-etoxi-[1,2,4]triazolo[1,5-c]quinazolin-5-amina;
 2-((5,6-dihidro-1,7-naftiridin-7(8H)-il)metil)-7-etoxi-[1,2,4]triazolo[1,5-c]quinazolin-5-amina;
 2-((5,6-dihidro-1,7-naftiridin-7(8H)-il)metil)-7-(fluorometoxi)-[1,2,4]triazolo[1,5-c]quinazolin-5-amina;
 (R)-7-metoxi-2-(2-(2-metil-6,7-dihidrooxazolo[5,4-c]piridin-5(4H)-il)propil)-[1,2,4]triazolo[1,5-c]quinazolin-5-amina;
 (S)-7-metoxi-2-(2-(2-metil-6,7-dihidrooxazolo[5,4-c]piridin-5(4H)-il)propil)-[1,2,4]triazolo[1,5-c]quinazolin-5-amina;
 7-metoxi-2-(2-(2-metil-6,7-dihidrooxazolo[4,5-c]piridin-5(4H)-il)propil)-[1,2,4]triazolo[1,5-c]quinazolin-5-amina;
 (R)-7-metoxi-2-(2-(2-metil-6,7-dihidrooxazolo[4,5-c]piridin-5(4H)-il)propil)-[1,2,4]triazolo[1,5-c]quinazolin-5-amina;
 (S)-7-metoxi-2-(2-(2-metil-6,7-dihidrooxazolo[4,5-c]piridin-5(4H)-il)propil)-[1,2,4]triazolo[1,5-c]quinazolin-5-amina;
 (R)-7-metoxi-2-(2-(2-metil-6,7-dihidrotiazolo[5,4-c]piridin-5(4H)-il)propil)-[1,2,4]triazolo[1,5-c]quinazolin-5-amina;
 (S)-7-metoxi-2-(2-(2-metil-6,7-dihidrotiazolo[5,4-c]piridin-5(4H)-il)propil)-[1,2,4]triazolo[1,5-c]quinazolin-5-amina;
 (R)-7-metoxi-2-(2-(2-metil-6,7-dihidrotiazolo[4,5-c]piridin-5(4H)-il)propil)-[1,2,4]triazolo[1,5-c]quinazolin-5-amina;
 (S)-7-metoxi-2-(2-(2-metil-6,7-dihidrotiazolo[4,5-c]piridin-5(4H)-il)propil)-[1,2,4]triazolo[1,5-c]quinazolin-5-amina;
 (R)-7-metoxi-2-(2-(2-metil-4H-pirrolo[3,4-d]tiazol-5(6H)-il)propil)-[1,2,4]triazolo[1,5-c]quinazolin-5-amina;
 (R)-7-metoxi-2-(2-(2-metil-6,7-dihidropirazolo[1,5-a]pirazin-5(4H)-il)propil)-[1,2,4]triazolo[1,5-c]quinazolin-5-amina;
 (S)-7-metoxi-2-(2-(2-metil-6,7-dihidropirazolo[1,5-a]pirazin-5(4H)-il)propil)-[1,2,4]triazolo[1,5-c]quinazolin-5-amina;
 (R)-2-(2-(2-(difluorometil)-6,7-dihidropirazolo[1,5-a]pirazin-5(4H)-il)propil)-7-metoxi-[1,2,4]triazolo[1,5-c]quinazolin-5-amina;
 (S)-2-(2-(2-(difluorometil)-6,7-dihidropirazolo[1,5-a]pirazm-5(4H)-il)propil)-7-metoxi-[1,2,4]triazolo[1,5-c]quinazolin-5-amina;
 (R)-2-(2-(2-(difluorometil)-6,7-dihidrotiazolo[5,4-c]piridin-5(4H)-il)propil)-7-metoxi-[1,2,4]triazolo[1,5-c]quinazolin-5-amina;
 (S)-7-metoxi-2-(2-(2-(trifluorometil)-6,7-dihidrotiazolo[4,5-c]piridin-5(4H)-il)propil)-[1,2,4]triazolo[1,5-c]quinazolin-5-amina;
 2-(3-(5H-pirrolo[3,4-b]piridm-6(7H)-il)propil)-7-metoxi-[1,2,4]triazolo[1,5-c]quinazolin-5-amina;
 2-(3-(4-fluoroisoindolin-2-il)propil)-7-metoxi-[1,2,4]triazolo[1,5-c]quinazolin-5-amina;
 2-(3-(5-fluoroisoindolin-2-il)propil)-7-metoxi-[1,2,4]triazolo[1,5-c]quinazolin-5-amina;
 7-metoxi-2-(3-(5-(trifluorometil)isoindolin-2-il)propil)-[1,2,4]triazolo[1,5-c]quinazolin-5-amina;
 7-metoxi-2-(2-(2,7,7-trimetil-6,7-dihidrooxazolo[5,4-c]piridin-5(4H)-il)etil)-[1,2,4]triazolo[1,5-c]quinazolin-5-amina;
 2-(2-(2,4-dimetil-6,7-dihidrooxazolo[5,4-c]piridin-5(4H)-il)etil)-7-metoxi-[1,2,4]triazolo[1,5-c]quinazolin-5-amina;
 2-(2-(2,6-dimetil-6,7-dihidrooxazolo[5,4-c]piridin-5(4H)-il)etil)-7-metoxi-[1,2,4]triazolo[1,5-c]quinazolin-5-amina;
 7-metoxi-2-(2-(2,7,7-trimetil-6,7-dihidrotiazolo[5,4-c]piridin-5(4H)-il)etil)-[1,2,4]triazolo[1,5-c]quinazolin-5-amina;
 2-(2-(2-ciclopropil-4H-pirrolo[3,4-d]tiazol-5(6H)-il)etil)-7-metoxi-[1,2,4]triazolo[1,5-c]quinazolin-5-amina;
 2-(2-(2-isopropil-4H-pirrolo[3,4-d]tiazol-5(6H)-il)etil)-7-metoxi-[1,2,4]triazolo[1,5-c]quinazolin-5-amina;
 2-(2-(2-etil-4H-pirrolo[3,4-d]tiazol-5(6H)-il)etil)-7-metoxi-[1,2,4]triazolo[1,5-c]quinazolin-5-amina;
 7-metoxi-2-(2-(2-metil-4H-pirrolo[3,4-d]oxazol-5(6H)-il)etil)-[1,2,4]triazolo[1,5-c]quinazolin-5-amina;
 2-(2-ciclopropil-4H-pirrolo[3,4-d]oxazol-5(6H)-il)etil)-7-metoxi-[1,2,4]triazolo[1,5-c]quinazolin-5-amina;
 7-metoxi-2-(2-(1-metilpirrolo[3,4-c]pirazol-5(1H,4H,6H)-il)etil)-[1,2,4]triazolo[1,5-c]quinazolin-5-amina;
 (R)-7-metoxi-2-(2-(2-metil-4H-pirrolo[3,4-d]oxazol-5(6H)-il)propil)-[1,2,4]triazolo[1,5-c]quinazolin-5-amina; o
 (R)-7-metoxi-2-(2-(2-metil-4H-pirrolo[3,4-d]oxazol-5(6H)-il)butil)-[1,2,4]triazolo[1,5-c]quinazolin-5-amina,

o cualquiera de los anteriores en forma de una sal farmacéuticamente aceptable.

14. Un compuesto de la reivindicación 1, que es:

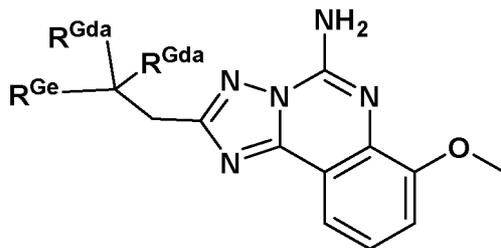
2-(2-(2-ciclopropil-4H-pirrolo[3,4-d]tiazol-5(6H)-il)etil)-7-metoxi-[1,2,4]triazolo[1,5-c]quinazolin-5-amina;

- 2-(2-(2-isopropil-4H-pirrol[3,4-d]tiazol-5(6H)-il)etil)-7-metoxi-[1,2,4]triazolo[1,5-c]quinazolin-5-amina;
 2-(2-(2-etil-4H-pirrol[3,4-d]tiazol-5(6H)-il)etil)-7-metoxi-[1,2,4]triazolo[1,5-c]quinazolin-5-amina;
 7-metoxi-2-(2-(2-metil-4H-pirrol[3,4-d]oxazol-5(6H)-il)etil)-[1,2,4]triazolo[1,5-c]quinazolin-5-amina;
 2-(2-(2-ciclopropil-4H-pirrol[3,4-d]oxazol-5(6H)-il)etil)-7-metoxi-[1,2,4]triazolo[1,5-c]quinazolin-5-amina;
 5 7-metoxi-2-(2-(1-metilpirrol[3,4-c]pirazol-5(1H,4H,6H)-il)etil)-[1,2,4]triazolo[1,5-c]quinazolin-5-amina;
 (R)-7-metoxi-2-(2-(2-metil-4H-pirrol[3,4-d]oxazol-5(6H)-il)propil)-[1,2,4]triazolo[1,5-c]quinazolin-5-amina;
 (R)-7-metoxi-2-(2-(2-metil-4H-pirrol[3,4-d]oxazol-5(6H)-il)butil)-[1,2,4]triazolo[1,5-c]quinazolin-5-amina,

o cualquiera de los anteriores en forma de una sal farmacéuticamente aceptable.

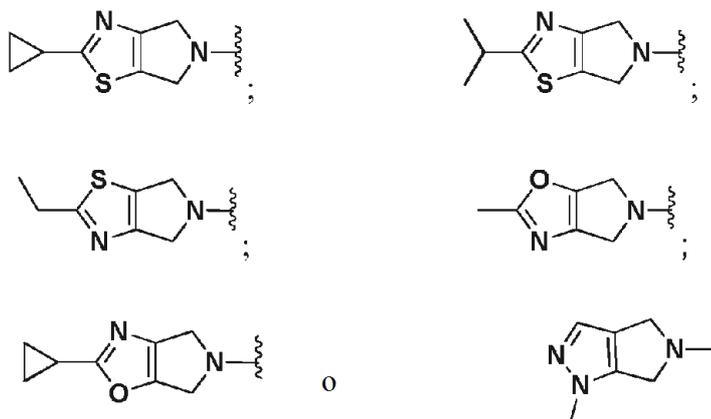
10

15. Un compuesto de la reivindicación 5, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, que es



15 en la que:

cada R^{Gda} es, independientemente: (a) H; (b) metilo; o (c) etilo; y
 R^{Ge} es:



20

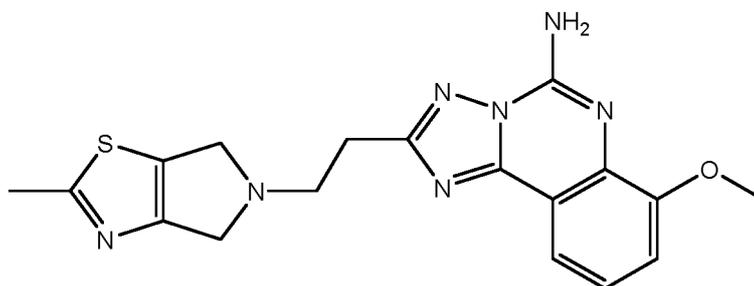
16. Una composición farmacéutica que comprende un vehículo inerte y un compuesto de cualquiera de las reivindicaciones 1 a 15, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo.

25 17. Un compuesto de cualquiera de las reivindicaciones 1-15 o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, para su uso en medicina.

18. Un compuesto de cualquiera de las reivindicaciones 1-15 o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, para su uso en el tratamiento o la prevención de un trastorno del sistema nervioso central.

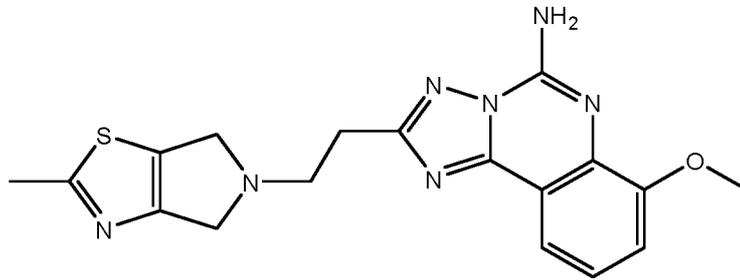
30

19. Un compuesto de la reivindicación 1, que tiene la fórmula



o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo.

20. El compuesto de la reivindicación 19, que es:



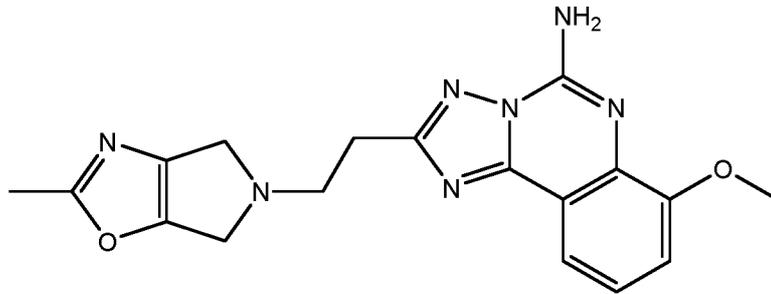
5

21. El compuesto de la reivindicación 19 en forma de una sal farmacéuticamente aceptable.

22. Una composición farmacéutica que comprende un vehículo inerte y el compuesto de la reivindicación 19 o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo.

10

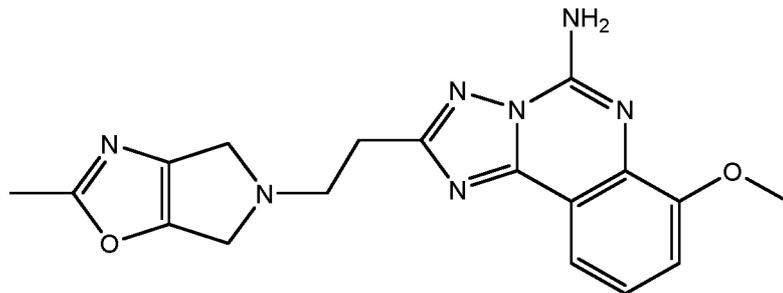
23. Un compuesto de la reivindicación 1 que tiene la fórmula:



15

o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo.

24. El compuesto de la reivindicación 23, que es:



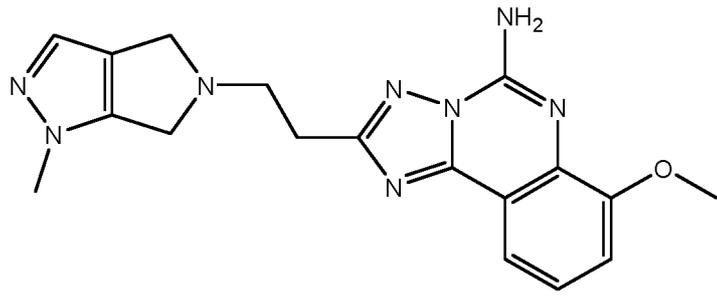
20

25. El compuesto de la reivindicación 23 en forma de una sal farmacéuticamente aceptable.

26. Una composición farmacéutica que comprende un vehículo inerte y el compuesto de la reivindicación 23 o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo.

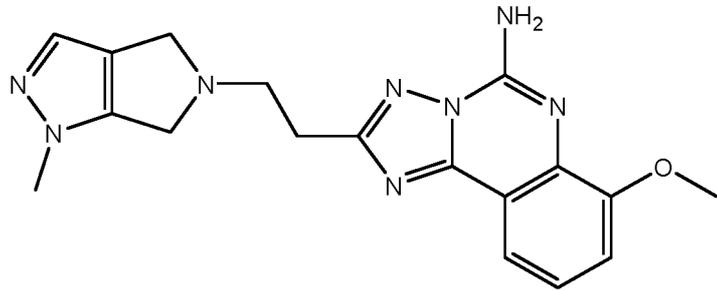
25

27. Un compuesto de la reivindicación 1 que tiene la fórmula:



o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo.

- 5 28. El compuesto de la reivindicación 27, que es:



29. El compuesto de la reivindicación 27 en forma de una sal farmacéuticamente aceptable.

10

30. Una composición farmacéutica que comprende un vehículo inerte y el compuesto de la reivindicación 27 o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo.