

Doctor

José Luis Salazar

Director de Nuevas Creaciones (C)

SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA

E. S.

SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO



No. 09-000765- -00008-0000

Fecha: 2013-02-13 16:11:48 Dep. 2020 DIR.NUEVASCR
Tra. 11 PATENTEIYII Eve: 378 FASENACIONALI
Act. 523 RESPUESTA Folios: 52

Referencia: Expediente No. 09.000.765

Solicitud de Patente de Invención titulada: "Inhibidores de Pirrolotriazina
Cinasa".

Solicitante: Bristol-Myers Squibb and Company

RESPUESTA AL AUTO NOTIFICADO POR FIJACIÓN EN LISTA NO.439
DEL 2 DE OCTUBRE DE 2012, OFICIO NO. 17229 (EXAMEN DE FONDO)

ÁLVARO CORREA ORDÓÑEZ, mayor de edad y vecino de Bogotá D.C., identificado tal como aparece al pie de mi firma, en mi carácter de apoderado de la sociedad en referencia, doy respuesta al auto emanado por ese Despacho dentro del término de prórroga solicitado en mi memorial 09-000765-00007-0000 de fecha 27 de diciembre de 2012:

1. Objeciones del Examinador

1.1 Claridad de la solicitud

Su Despacho establece que la reivindicación 1 no es concisa cuando utiliza las expresiones "alquilo", "alquilo sustituido", "alcoxi", "alcoxi sustituido", "haloalquilo", "haloalcoxi", "alcanoilo", "alcanoilo sustituido", "amino alquilo", "alquilideno sustituido", (...) similares: porque no se definen el número de carbonos que posee el radical. "cicloalquilo", "cicloalquilo sustituido", "ariloxi", "arilcarbonilo", "arilalquilo", "arilo", "arilo sustituido", (...) "ariltio", ... "arilalquil", "carbonilamino" y similares: porque no se definen el número de carbonos que posee el anillo.

"Heterocicloalquilo", "heterocicloalquilo sustituido", "heteroarilo", "heteroarilo sustituido", "heteroariloxi", "arilheteroarilo", "heteroarilcarbonilo", "heterociclo" (...) y similares: porque no se definen el número de carbonos que posee el anillo, tampoco se define el tipo de heteroátomos y número presentes en el anillo.

"Heteroalquenilo", "heteroalquenilo sustituido", "heteroalquinilo sustituido", "heteroalquinilo" y similares: porque no se define el número de carbonos que posee la cadena, tampoco se define el tipo y número de heteroátomos presentes en el anillo.

"Carbamoilo, ureido y carbamato: porque no son términos conocidos en el estado del arte.

"El uso del término "n" que se define como un número entero entre 0 y 6 por el número de combinaciones a las que da lugar.

"El uso del término "alquilo inferior", no es claro, ni conciso porque no limita el alcance de la reivindicación, y ni la define de forma adecuada.

"Los términos "opcionalmente sustituido", "saturado o no saturado", "puede", es impreciso, por lo cual no permite distinguir la invención del estado de la técnica. Se sugiere sustituirlo por un término preciso o un rango concreto".

Por último, su Despacho menciona que la reivindicación 2 contiene la misma materia de la reivindicación 1, se sugiere al solicitante retirarla del capítulo reivindicatorio.

1.2 Novedad

El Examinador establece que el documento (D1¹) WO 0071129 afecta la novedad de las reivindicaciones 1-5 de la solicitud en estudio y argumenta en forma resumida lo siguiente:

"Las características esenciales del compuesto de la reivindicación 1 habían sido divulgadas previamente en D1, el cual divulga un compuesto de fórmula (I), donde R1 se selecciona de hidrógeno, alquilo X y Y se seleccionan de O, CO, halógeno, y R2 y R3 son hidrógeno, alquilo, heterociclo como los radicales R1, R2, R3 de la actual solicitud, Z es un grupo amino, R4 y R5 es hidrógeno, arilo, heteroarilo como en la reivindicación 1, R6 es un grupo heterociclo como la pirrolidina como la actual solicitud.

Su Despacho concluye, que la reivindicación 1 no es nueva o carece de novedad, según lo divulgado en el documento D1. Así mismo, menciona que las reivindicaciones dependientes 2-5 no mencionan alguna característica que haga nuevo al compuesto de la reivindicación 1, por lo cual se considera que no son nuevas.

1.3 Nivel inventivo

Su Despacho establece que el documento D1 afecta el nivel inventivo de las reivindicaciones 1-26 y que el documento D2² (WO2004009601) afecta el nivel inventivo de las reivindicaciones 1-5, 7 y 8 de la presente invención.

Su Despacho afirma que los documentos D1 y D2 se consideran el estado de la técnica cercano a la invención definida en la reivindicación 1 porque:

"....D1 describe pirrolotriazina para el tratamiento de enfermedades mediadas tirosina quinasa, que incluye un núcleo derivado pirrolo [2,1-f] [1,2,4] triazina (...) D2 describe pirrolotriazinas para el tratamiento de enfermedades mediadas tirosina quinasa. Que incluyen un núcleo derivado pirrolo [2,1-f][1,2,4] triazina donde R1 es H, CH3, OH,

¹ Pyrrolotriazine inhibitors of kinase

² Azaindole Kinase Inhibitors

OCH₃, SH (...).

La diferencia entre D1 y D2 y la invención definida en la reivindicación 1 consiste en que R6 es un anillo de pirrolidina.

El efecto que logra la diferencia es que se obtienen nuevos compuestos derivados de pirrolotirazina y que tienen actividad moduladora de la tirosina quinasa, sin embargo, no se establecen pruebas comparativas entre los compuestos reivindicados actualmente y los compuestos de fórmula (I) conocidos con anterioridad en D1 y D2 que permitan establecer que los compuestos actualmente reivindicados tengan propiedades mejoradas o produzcan un efecto inesperado (...) la utilización de un anillo pirrolidina fue considerado con anterioridad en D1, que divulga que R6 es un grupo heterociclo como la pirrolidina.

En consecuencia, la persona del oficio normalmente versada en la materia, incluiría el anillo pirrolidina de D1 en los compuestos de D2 para llegar así al objeto de la reivindicación 1 de la solicitud. Por lo cual es obvia.

Las reivindicaciones dependientes 2 a 6 y 7 y 8 no incluyen características que hagan nueva o inventiva el compuesto de la reivindicación 1 por lo cual no se consideran inventivas.

2. Argumentos a favor de la patentabilidad de la solicitud

2.1 Modificación a una solicitud en trámite:

Con el objeto de atender a las observaciones del examinador y de conformidad con el artículo 34 de la Decisión 486 que permite al solicitante presentar en cualquier momento del trámite modificaciones a su solicitud sin que se presente ampliación de la solicitud originalmente presentada, presento un nuevo pliego reivindicatorio como sustituto del anteriormente presentado conformado por 6 reivindicaciones.

2.2 Claridad de la solicitud

El examinador podrá notar que las reivindicaciones 1 y 2 fueron canceladas y se incluyó la información relacionada con el número de carbonos y el tipo y número de heteroátomos en

algunos de los grupos objetados por su Despacho.

El examinador podrá notar que en las páginas 25 a 38 de la memoria descriptiva originalmente presentada se da la definición para cada uno de los términos objetados por su Despacho. Respetuosamente se considera que una persona experta en la técnica entenderá los compuestos como se presentan en el nuevo pliego reivindicatorio que se presenta.

Por otro lado, respetuosamente informamos a su Despacho que los términos carbamoilo, ureido y carbamato son términos que sí se conocen en el campo técnico de la invención.

En la descripción originalmente presentada en la página 36 se establece que el término "ureido" se refiere al grupo -NHC(=O)NH_2 .

La definición del término "carbamoilo" se encuentra en la página 37 y se refiere a grupos -OC(=O)NH_2 , -OC(=O)NHR^x , y/o $\text{-OC(=O)NR}^y\text{R}^z$, en donde R^y y R^z son independientemente seleccionados de alquilo y alquilo sustituido.

En la página 34 de la descripción originalmente presentada se establece que el término "carbamato" se refiere al grupo -OC(=O)NH_2 .

Por otro lado, el término "n" se limitó a 0-2 y se limitó alquilo inferior como alquilo C1-C6.

El término "opcionalmente sustituido" se limitó de tal forma que se incluyen claramente los compuestos por los cuales se sustituye.

Teniendo en cuenta el nuevo pliego reivindicatorio se da por superada las observaciones de falta de claridad.

2.2 Novedad

La novedad de una solicitud está legalmente definida en el Artículo 16 de la Decisión 486 así: *"una invención se considerará nueva, cuando no está comprendida en el estado de la*

técnica. El estado de la técnica comprenderá todo lo que haya sido accesible al público por una descripción escrita u oral, utilización, comercialización o cualquier otro medio antes de la fecha de presentación de la solicitud de patente o, en su caso de la prioridad reconocida...”

En virtud de la anterior definición, consideramos que el documento D1 no constituye documento del arte previo que afecte la novedad de la presente solicitud.

En primer lugar, como se mencionó anteriormente se presenta un nuevo pliego reivindicatorio.

El examinador podrá notar que el capítulo reivindicatorio modificado se relacionan con compuestos de pirrolotriazina sustituida que requiere una pirrolidina sustituida en la posición 2 del núcleo de la pirrolotriazina. Estos compuestos exhiben actividad inhibitoria potente de la IGF-IR cinasa.

Los compuestos de D1 exhiben actividad de la VEGFR-2 y FGFR-1 cinasa y de la HER1 o HER2 cinasa.

Adicionalmente, ninguno de los compuestos descritos en D1 contienen un grupo en la posición R⁶ que anticipara el grupo pirrolidinil sustituido requerido por las presentes reivindicaciones.

Por lo anteriormente expuesto es claro que las reivindicaciones que ahora se presentan son novedosas con respecto al arte previo citado por su Despacho.

2.3 Nivel inventivo

El nivel inventivo de una solicitud se encuentra definido en el Artículo 18 de la Decisión 486 y se establece cuando “*si para una persona del oficio normalmente versada en la materia técnica correspondiente, esa invención no hubiese resultado obvia ni se hubiese derivado de manera evidente del estado de la técnica*”.

Contrario a lo que plantea el Examinador, el documento del arte previo citado no afecta el nivel inventivo de la presente solicitud por cuanto no es posible derivar la presente invención a partir de las enseñanzas presentadas en los documentos D1 y D2, por las siguientes razones:

Como se citó anteriormente las reivindicaciones 1 y 2 fueron canceladas. De esta forma el documento D2 ya no es arte previo de la solicitud en estudio.

Por otro lado, en D1 no se describe ningún compuesto con el grupo R⁶ como un heterociclo.

El examinador menciona que el problema técnico objetivo que pretende resolver esta invención se puede definir: "Cómo presentar compuestos alternativos a los compuestos conocidos de D1 y que tengan actividad moduladora de tirosina cinasa".

Realmente, esta invención pretende resolver el problema técnico objetivo:
"Cómo presentar compuestos que tengan actividad inhibitoria de la 1GF-1R cinasa.

Claramente no existe nada en D1 que pueda destruir el nivel inventivo del nuevo pliego reivindicatorio que ahora se presenta.

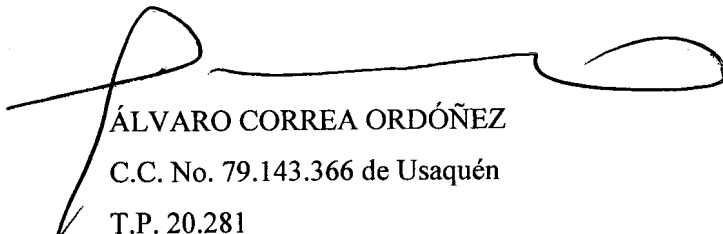
En este orden de ideas, tenemos que la invención propuesta por el solicitante si cumple con los requisitos de patentabilidad y de esta manera es susceptible de ostentar el título de patente de invención.

3. Solicitudes concedidas en otros países para esta misma invención.

A manera informativa, pongo en conocimiento del Examinador que las patentes US 7,879,855, US 7,534,792 y US 8,263, 765 equivalentes a la presente solicitud colombiana han sido otorgadas. Aún cuando entiendo que estas decisiones de ninguna manera obligan al Despacho para decidir de igual forma, considero que por tratarse de una pregunta fáctica la determinación de la existencia de novedad, nivel inventivo y aplicación industrial, las decisiones de otras oficinas de patentes constituyen un antecedente persuasivo en la materia.

En virtud de lo anterior, solicito que se acepten las razones expuestas en el presente documento y en consecuencia, se otorgue el privilegio de patente de invención para el invento que se tramita en este expediente.

Atentamente,



ÁLVARO CORREA ORDÓÑEZ
C.C. No. 79.143.366 de Usaquén
T.P. 20.281

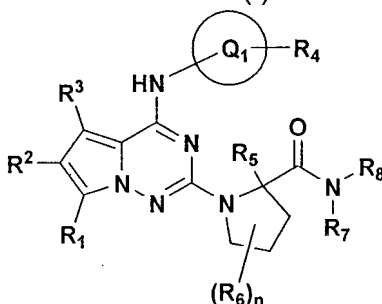
Anexos:

- Capítulo reivindicatorio modificado conformado por 6 reivindicaciones
- Copia de las carátulas de las Patentes US 7,879,855 y US 7,534,792 y US 8,263,765.

BOGMGT/BOGDMS-#1377303-V1-P2008_000587-0720.DOC

REIVINDICACIONES MODIFICADAS

1. Un compuesto de formula (I)



(I)

caracterizado porque:

Q1 es pirazol o imidazol;

R¹ y R² son independientemente alquilo C₁₋₇, alquilo sustituido por uno de cuatro sustituyentes seleccionados entre halo, hidroxilo, alcoxi C₁₋₆, oxo, alcanoilo, ariloxil C₆₋₁₂, alcanoiloxilo, amino, alquilamino C₁₋₆, arilamino, arilalquilamino, aminas disustituidas en las cuales los 2 sustituyentes amino se seleccionan entre alquilo C₁₋₇, arilo C₆₋₁₂ o arilalquilo, alcanoilamino, aroilamino, aralcanoilamino, alcanoilamino sustituido por alquilo C₁₋₇, alcoxi C₁₋₆, arilo C₆₋₁₂ o arilalquilo, arilamino sustituido por alquilo C₁₋₇, alcoxi C₁₋₆, arilo C₆₋₁₂ o arilalquilo, aralcanoilamino sustituido por alquilo C₁₋₇, alcoxi C₁₋₆, arilo C₆₋₁₂ o arilalquilo, tiol, alquiltio, ariltio, arilalquiltio, alquiltiono, ariltiono, arilalquiltiono, alquilsulfonilo, arilsulfonilo, arilalquilsulfonilo, sulfonamido, sulfonamido sustituido por alquilo C₁₋₇, alcoxi C₁₋₆, arilo C₆₋₁₂ o arilalquilo, nitro ciano, carboxilo, carbamilo, carbamilo sustituido por alquilo C₁₋₇, alcoxi C₁₋₆, arilo C₆₋₁₂ o arilalquilo, o casos en donde hay dos sustituyentes sobre el nitrógeno seleccionados entre alquilo C₁₋₇, arilo C₆₋₁₂ o arilalquilo; alcóxicarbonilo C₁₋₆, arilo C₆₋₁₂, arilo sustituido por alquilo C₁₋₇, alcoxi C₁₋₆, arilo C₆₋₁₂ o arilalquilo; guanidino, heterociclilo cada anillo del grupo heterocíclico contiene un heteroátomo que puede tener 1, 2 ó 3 heteroátomos

seleccionados de átomos de nitrógeno, átomos de oxígeno y átomos de azufre, y heterocíclico sustituido por alquilo C₁₋₇, alcoxi, arilo C₆₋₁₂ o arilalquilo;

hidroxilo, alcoxi C₁₋₆,

5 halógeno, haloalquilo C₁₋₇, haloalcoxi C₁₋₆, alcanoilo,

amino, aminoalquilo C₁₋₇,

alquilamino C₁₋₆,

amida,

amida que tiene al menos un hidrógeno remplazado con un grupo escogido entre

10 alquilo C₁₋₇, alquilo sustituido por uno a cuatro sustituyentes como se definió arriba, alquenilo C₂₋₈, grupo alquenilo C₂₋₈ sustituido por uno a dos sustituyentes como se define abajo, cicloalquilo C₃₋₇, y cicloalquilo C₃₋₇, sustituido;

carbamato, ureido, ciano, sulfonamido,

15 sulfonamida que tiene al menos un hidrógeno remplazado con un grupo escogido entre alquilo C₁₋₇, alquilo sustituido por uno a cuatro sustituyentes como se definió arriba, alquenilo C₂₋₈, grupo alquenilo C₂₋₈ sustituido por uno a dos sustituyentes como se define adelante, cicloalquilo C₃₋₇, y cicloalquilo C₃₋₇, sustituido;

alquilsulfona C₁₋₆,

20 cicloalquilo, cicloalquilo sustituido por sustituyentes que incluyen uno o más grupos alquilo C₁₋₇, o por uno a cuatro sustituyentes seleccionados entre halo, hidroxilo, alcoxi, oxo, alcanoilo, ariloxil C₆₋₁₂, alcanoiloxilo, amino, alquilamino C₁₋₆, arilamino, arilalquilamino, aminas disustituidas en las cuales los 2 sustituyentes amino se seleccionan entre alquilo C₁₋₇, arilo C₆₋₁₂ o arilalquilo, 25 alcanoilamino, aroilamino, aralcanoilamino, alcanoilamino sustituido por alquilo C₁₋₇, alcoxi, arilo C₆₋₁₂ o arilalquilo, arilamino sustituido por alquilo C₁₋₇, alcoxi, arilo C₆₋₁₂ o arilalquilo, aralcanoilamino sustituido por alquilo C₁₋₇, alcoxi, arilo C₆₋₁₂ o

arilalquilo, tiol, alquiltio, ariltio, arilalquiltio, alquiltiono, ariltiono, arilalquiltiono, alquilsulfonilo, arilsulfonilo, arilalquilsulfonilo, sulfonamido, sulfonamido sustituido por alquilo C₁₋₇, alcoxi, arilo C₆₋₁₂ o arilalquilo, nitro ciano, carboxilo, carbamilo, carbamilo sustituido por alquilo C₁₋₇, alcoxi, arilo C₆₋₁₂ o arilalquilo, o casos en
5 donde hay dos sustituyentes sobre el nitrógeno seleccionados entre alquilo C₁₋₇, arilo C₆₋₁₂ o arilalquilo; alcoxicarbonilo C₁₋₆, arilo C₆₋₁₂, arilo sustituido por alquilo C₁₋₇, alcoxi, arilo C₆₋₁₂ o arilalquilo, guanidino, heterociclilo cada anillo del grupo heterocíclico contiene un heteroátomo que puede tener 1, 2 ó 3 heteroátomos seleccionados de átomos de nitrógeno, átomos de oxígeno y átomos de azufre, y
10 heterociclilo sustituido por alquilo C₁₋₇, alcoxi, arilo C₆₋₁₂ o arilalquilo; nitro, tio, tioalquilo, alquiltio, alquilsulfonilo, alquilsulfinilo, carboxi, alcoxicarbonilo C₁₋₆, alquilcarbonilo, carbamoilo, alquenilo C₂₋₈, grupo alquenilo C₂₋₈ sustituido por uno a dos sustituyentes seleccionados entre halo, hidroxilo, alcoxi, alcanoilo, alcanoiloxilo, amino, alquilamino C₁₋₆, dialquilamino, alcanoilamino, tiol, alquiltio, alquiltiono, alquilsulfonilo, sulfonamido, nitro ciano, carboxilo, carbamilo, carbamilo
15 que tiene al menos un hidrógeno remplazado con un grupo escogido entre alquilo C₁₋₇, alquilo sustituido por uno a cuatro sustituyentes como se definió arriba, alquenilo C₂₋₈, grupo alquenilo C₂₋₈ sustituido por uno a dos sustituyentes como se define adelante, cicloalquilo C₃₋₇, y cicloalquilo C₃₋₇, sustituido; guanidino, indolilo, imidazolilo, furilo, tienilo, tiazolilo, pirrolidilo, piridilo, pirimidilo;
20

alquinilo C₂₋₈, alquinilo C₂₋₈ sustituido por un sustituyente seleccionado entre halo, hidroxilo, alcoxi, alcanoilo, alcanoiloxilo, amino, alquilamino C₁₋₆, dialquilamino, alcanoilamino, tiol, alquiltio, alquiltiono, alquilsulfonilo, sulfonamido, nitro ciano, carboxilo, carbamilo, carbamilo que tiene al menos un
25

hidrógeno remplazado con un grupo escogido entre alquilo C₁₋₇, alquilo sustituido por uno a cuatro sustituyentes como se definió arriba, alquenilo C₂₋₈, grupo alquenilo C₂₋₈ sustituido por uno a dos sustituyentes como se define adelante, cicloalquilo C₃₋₇, y cicloalquilo C₃₋₇, sustituido; guanidino y heterociclilo;

5 o alquilcarbonilo;

R³ es hidrógeno, alquilo C₁₋₇, alquilo sustituido por uno de cuatro sustituyentes seleccionados entre halo, hidroxil, alcoxi, oxo, alcanoilo, ariloxil C₆₋₁₂, alcanoiloxilo, amino, alquilamino C₁₋₆, arilamino, arilalquilamino, aminas disustituidas en las cuales los 2 sustituyentes amino se seleccionan entre alquilo C₁₋₇, arilo C₆₋₁₂ o arilalquilo, alcanoilamino, aroilamino, aralcanoilamino, alcanoilamino sustituido por alquilo C₁₋₇, alcoxi, arilo C₆₋₁₂ o arilalquilo, arilamino sustituido por alquilo C₁₋₇, alcoxi, arilo C₆₋₁₂ o arilalquilo, aralcanoilamino sustituido por alquilo C₁₋₇, alcoxi, arilo C₆₋₁₂ o arilalquilo, tiol, alquiltio, ariltio, arilalquiltio, alquiltiono, ariltiono, arilalquiltiono, alquilsulfonilo, arilsulfonilo, arilalquilsulfonilo, sulfonamido, sulfonamido sustituido por alquilo C₁₋₇, alcoxi, arilo C₆₋₁₂ o arilalquilo, nitro, ciano, carboxilo, carbamilo, carbamilo sustituido por alquilo C₁₋₇, alcoxi, arilo C₆₋₁₂ o arilalquilo, o casos en donde hay dos sustituyentes sobre el nitrógeno seleccionados entre alquilo C₁₋₇, arilo C₆₋₁₂ o arilalquilo; alcoxycarbonilo C₁₋₆, arilo C₆₋₁₂, arilo sustituido por alquilo C₁₋₇, alcoxi, arilo C₆₋₁₂ o arilalquilo; guanidino, heterociclilo y heterociclilo sustituido por alquilo C₁₋₇, alcoxy, arilo C₆₋₁₂ o arilalquilo;

o halógeno;

R⁴ es hidrógeno, alquilo C₁₋₇, alquilo sustituido por uno de cuatro sustituyentes seleccionados entre halo, hidroxil, alcoxi, oxo, alcanoilo, ariloxil C₆₋₁₂, alcanoiloxilo, amino, alquilamino C₁₋₆, arilamino, arilalquilamino, aminas

disustituidas en las cuales los 2 sustituyentes amino se seleccionan entre alquilo C₁₋₇, arilo C₆₋₁₂ o arilalquilo, alcanoilamino, aroilamino, aralcanoilamino, alcanoilamino sustituido por alquilo C₁₋₇, alcoxi, arilo C₆₋₁₂ o arilalquilo, arilamino sustituido por alquilo C₁₋₇, alcoxi, arilo C₆₋₁₂ o arilalquilo, aralcanoilamino sustituido por alquilo C₁₋₇, alcoxi, arilo C₆₋₁₂ o arilalquilo, tiol, alquiltio, ariltio, arilalquiltio, alquiltiono, ariltiono, arilalquiltiono, alquilsulfonilo, arilsulfonilo, arilalquilsulfonilo, sulfonamido, sulfonamido sustituido por alquilo C₁₋₇, alcoxi, arilo C₆₋₁₂ o arilalquilo, nitro, ciano, carboxilo, carbamilo, carbamilo sustituido por alquilo C₁₋₇, alcoxi, arilo C₆₋₁₂ o arilalquilo, o casos en donde hay dos sustituyentes sobre el nitrógeno seleccionados entre alquilo C₁₋₇, arilo C₆₋₁₂ o arilalquilo; alcóxicarbonilo C₁₋₆, arilo C₆₋₁₂, arilo sustituido por alquilo C₁₋₇, alcoxi, arilo C₆₋₁₂ o arilalquilo; guanidino, heterociclilo y heterociclilo sustituido por alquilo C₁₋₇, alcoxi, arilo C₆₋₁₂ o arilalquilo; amida, amida que tiene al menos un hidrógeno remplazado con un grupo escogido entre alquilo C₁₋₇, alquilo sustituido por uno a cuatro sustituyentes como se definió arriba, alqueno C₂₋₈, grupo alqueno C₂₋₈ sustituido por uno a dos sustituyentes como se define adelante, cicloalquilo C₃₋₇ y cicloalquilo C₃₋₇ sustituido;

cicloalquilo C₃₋₇ o cicloalquilo sustituido por sustituyentes que incluyen uno o más grupos alquilo C₁₋₇, o por uno a cuatro sustituyentes seleccionados entre halo, hidroxi, alcoxi, oxo, alcanoilo, ariloxilo, alcanoiloxilo, amino, alquilamino C₁₋₆, arilamino, arilalquilamino, aminas disustituidas en las cuales los 2 sustituyentes amino se seleccionan entre alquilo C₁₋₇, arilo C₆₋₁₂ o arilalquilo, alcanoilamino, aroilamino, aralcanoilamino, alcanoilamino sustituido por alquilo C₁₋₇, alcoxi, arilo C₆₋₁₂ o arilalquilo, arilamino sustituido por alquilo C₁₋₇, alcoxi, arilo C₆₋₁₂ o arilalquilo, aralcanoilamino sustituido por alquilo C₁₋₇, alcoxi, arilo C₆₋₁₂ o arilalquilo, tiol, alquiltio, ariltio, arilalquiltio, alquiltiono, ariltiono, arilalquiltiono, alquilsulfonilo,

arilsulfonilo, arilalquilsulfonilo, sulfonamido, sulfonamido sustituido por alquilo C₁₋₇,
alcoxi, arilo C₆₋₁₂ o arilalquilo, nitro ciano, carboxilo, carbamilo, carbamilo
sustituido por alquilo C₁₋₇, alcoxi, arilo C₆₋₁₂ o arilalquilo, o casos en donde hay dos
sustituyentes sobre el nitrógeno seleccionados entre alquilo C₁₋₇, arilo C₆₋₁₂ o
5 arilalquilo; alcóxicarbonilo C₁₋₆, arilo C₆₋₁₂, arilo sustituido por alquilo C₁₋₇, alcóxilo,
arilo C₆₋₁₂ o arilalquilo, guanidino, heterociclilo y heterociclilo sustituido por alquilo
C₁₋₇, alcoxi, arilo C₆₋₁₂ o arilalquilo;
R⁵ es hidrógeno, alquilo inferior C₁₋₆ o alquilo inferior C₁₋₆ sustituido por uno a
cuatro sustituyentes seleccionados entre halo, hidroxilo, alcoxi, oxo, alcanoilo,
10 ariloxilo, alcanoiloxilo, amino, alquilamino C₁₋₆, arilamino, arilalquilamino, aminas
disustituidas en las cuales los 2 sustituyentes amino se seleccionan entre alquilo
C₁₋₇, arilo C₆₋₁₂ o arilalquilo, alcanoilamino, aroilamino, aralcanoilamino,
alcanoilamino sustituido por alquilo C₁₋₇, alcoxi, arilo C₆₋₁₂ o arilalquilo, arilamino
sustituido por alquilo C₁₋₇, alcoxi, arilo, o arilaquilo, aralcanoilamino sustituido por
15 alquilo C₁₋₇, alcoxi, arilo C₆₋₁₂ o arilalquilo, tiol, alquiltio, ariltio, arilalquiltio,
alquiltiono, ariltiono, arilalquiltiono, alquilsulfonilo, arilsulfonilo, arilalquilsulfonilo,
sulfonamido, sulfonamido sustituido por alquilo C₁₋₇, alcoxi, arilo C₆₋₁₂ o arilalquilo,
nitro, ciano, carboxilo, carbamilo, carbamilo sustituido por alquilo C₁₋₇, alcoxi, arilo
C₆₋₁₂ o arilalquilo, o casos en donde hay dos sustituyentes sobre el nitrógeno
20 seleccionados entre alquilo C₁₋₇, arilo C₆₋₁₂ o arilalquilo; alcóxicarbonilo C₁₋₆, arilo
C₆₋₁₂, arilo sustituido por alquilo C₁₋₇, alcoxi, arilo C₆₋₁₂ o arilalquilo, guanidino,
heterociclilo y heterociclilo sustituido por alquilo C₁₋₇, alcoxi, arilo C₆₋₁₂ o arilalquilo;

R⁶ es independientemente hidrógeno, alquilo C₁₋₇, alquilo sustituido,
25 por uno a cuatro sustituyentes seleccionados entre halo, hidroxilo, alcoxi, oxo,
alcanoilo, ariloxilo, alcanoiloxilo, amino, alquilamino C₁₋₆, arilamino, arilalquilamino,
aminas disustituidas en las cuales los 2 sustituyentes amino se seleccionan entre
alquilo C₁₋₇, arilo C₆₋₁₂ o arilalquilo, alcanoilamino, aroilamino, aralcanoilamino,
alcanoilamino sustituido por alquilo C₁₋₇, alcoxi, arilo C₆₋₁₂ o arilalquilo, arilamino
30 sustituido por alquilo C₁₋₇, alcoxi, arilo C₆₋₁₂ o arilalquilo, aralcanoilamino sustituido

- por alquilo C₁₋₇, alcoxi, arilo C₆₋₁₂ o arilalquilo, tiol, alquiltio, ariltio, arilalquiltio, alquiltiono, ariltiono, arilalquiltiono, alquilsulfonilo, arilsulfonilo, arilalquilsulfonilo, sulfonamido, sulfonamido sustituido por alquilo C₁₋₇, alcoxi, arilo C₆₋₁₂ o arilalquilo, nitro, ciano, carboxilo, carbamilo, carbamilo sustituido por alquilo C₁₋₇, alcoxi, arilo C₆₋₁₂ o arilalquilo, o casos en donde hay dos sustituyentes sobre el nitrógeno seleccionados entre alquilo C₁₋₇, arilo C₆₋₁₂ o arilalquilo; alcóxicarbonilo C₁₋₆, arilo C₆₋₁₂, arilo sustituido por alquilo C₁₋₇, alcoxi, arilo o arilalquilo, guanidino, heterociclilo y heterociclilo sustituido por alquilo C₁₋₇, alcoxi, arilo o arilalquilo;
- 10 alquilideno, alquilideno sustituido por uno a cuatro sustituyentes seleccionados entre halo, hidroxilo, alcoxi, oxo, alcanilo, ariloxilo, alcaniloxilo, amino, alquilamino C₁₋₆, arilamino, arilalquilamino, aminas disustituidas en las cuales los 2 sustituyentes amino se seleccionan entre alquilo C₁₋₇, arilo C₆₋₁₂ o arilalquilo, alcanilamino, aroilamino, aralcanilamino, alcanilamino sustituido por alquilo C₁₋₇, alcoxi, arilo C₆₋₁₂ o arilalquilo, arilamino sustituido por alquilo C₁₋₇, alcoxi, arilo C₆₋₁₂ o arilalquilo, aralcanilamino sustituido por alquilo C₁₋₇, alcoxi, arilo C₆₋₁₂ o arilalquilo, tiol, alquiltio, ariltio, arilalquiltio, alquiltiono, ariltiono, arilalquiltiono, alquilsulfonilo, arilsulfonilo, arilalquilsulfonilo, sulfonamido, sulfonamido sustituido por alquilo C₁₋₇, alcoxi, arilo C₆₋₁₂ o arilalquilo, nitro, ciano, carboxilo, carbamilo, carbamilo sustituido por alquilo C₁₋₇, alcoxi, arilo C₆₋₁₂ o arilalquilo, o casos en donde hay dos sustituyentes sobre el nitrógeno seleccionados entre alquilo C₁₋₇, arilo C₆₋₁₂ o arilalquilo; alcóxicarbonilo C₁₋₆, arilo C₆₋₁₂, arilo sustituido por alquilo C₁₋₇, alcoxi, arilo C₆₋₁₂ o arilalquilo, guanidino, heterociclilo y heterociclilo sustituido por alquilo C₁₋₇, alcoxi, arilo C₆₋₁₂ o arilalquilo;
- 20 hidroxilo, alcoxi C₁₋₆, halógeno, haloalquilo C₁₋₇, haloalcoxi C₁₋₆, oxo, ariloxi, arilalquilo, arilalquiloxi, alcanilo, alcaniloxi, amino, aminoalquilo C₁₋₇, alquilamino C₁₋₆, hidroxialquilo, amida, amida que tiene al menos un hidrógeno remplazado con un grupo escogido entre alquilo C₁₋₇, alquilo sustituido por uno a cuatro sustituyentes como se definió arriba, alqueno C₂₋₈, grupo alqueno C₂₋₈ sustituido

por uno a dos sustituyentes como se define adelante, cicloalquilo C₃₋₇, y cicloalquilo sustituido C₃₋₇;

5 carbamato, carbamato que tiene al menos un hidrógeno remplazado con un grupo escogido entre alquilo C₁₋₇, alquilo sustituido por uno a cuatro sustituyentes como se definió arriba, alquenilo C₂₋₈, grupo alquenilo C₂₋₈ sustituido por uno a dos sustituyentes como se define adelante, cicloalquilo C₃₋₇, y cicloalquilo C₃₋₇ sustituido;

ureido, ciano, sulfonamida, sulfonamida que tiene al menos un hidrógeno
10 remplazado con un grupo escogido entre alquilo C₁₋₇, alquilo sustituido por uno a cuatro sustituyentes como se definió arriba, alquenilo C₂₋₈, grupo alquenilo C₂₋₈ sustituido por uno a dos sustituyentes como se define adelante, cicloalquilo C₃₋₇ y cicloalquilo C₃₋₇ sustituido;

alquilsulfona C₁₋₆, heterocicloalquilo, cicloalquilo C₃₋₇ ,

15 cicloalquilo C₃₋₇ sustituido por sustituyentes que incluyen uno o más grupos alquilo C₁₋₇, o por uno a cuatro sustituyentes seleccionados entre halo, hidroxilo, alcoxi, oxo, alcanoilo, ariloxilo, alcanoiloxilo, amino, alquilamino C₁₋₆, arilamino, arilalquilamino, aminas di-sustituidas en las cuales los 2 sustituyentes amino se seleccionan entre alquilo C₁₋₇, arilo C₆₋₁₂ o arilalquilo, alcanoilamino, aroilamino,
20 aralcanoilamino, alcanoilamino sustituido por alquilo C₁₋₇, alcoxi, arilo C₆₋₁₂ o arilalquilo, arilamino sustituido por alquilo C₁₋₇, alcoxi, arilo C₆₋₁₂ o arilalquilo, aralcanoilamino sustituido por alquilo C₁₋₇, alcoxi, arilo C₆₋₁₂ o arilalquilo, tiol, alquiltio, ariltio, arilalquiltio, alquiltiono, ariltiono, arilalquiltiono, alquilsulfonilo, arilsulfonilo, arilalquilsulfonilo, sulfonamido, sulfonamido sustituido por alquilo C₁₋₇,
25 alcoxi, arilo C₆₋₁₂ o arilalquilo, nitro ciano, carboxilo, carbamilo, carbamilo sustituido por alquilo C₁₋₇, alcoxi, arilo C₆₋₁₂ o arilalquilo, o casos en donde hay dos sustituyentes sobre el nitrógeno seleccionados entre alquilo C₁₋₇, arilo C₆₋₁₂ o arilalquilo; alcoxicarbonilo C₁₋₆, arilo C₆₋₁₂, arilo sustituido por alquilo C₁₋₇, alcoxi, arilo C₆₋₁₂ o arilalquilo, guanidino, heterociclilo y heterociclilo sustituido por alquilo
30 C₁₋₇, alcoxi, arilo C₆₋₁₂ o arilalquilo;

cicloalquenilo, cicloalquenilo sustituido en una o más posiciones del anillo sustituible por uno o más grupos seleccionados de manera independiente entre alquilo C₁₋₇, alcoxi, nitro, monoalquilamino, dialquilamino, ciano, halo, haloalquilo C₁₋₇, alcanoilo, aminocarbonilo, monoalquilaminocarbonilo, dialquilaminocarbonilo, 5 alquil, amido, alcoxialquilo, alcoxycarbonilo C₁₋₆, alquilcarboniloxilo, y arilo C₆₋₁₂, dicho arilo C₆₋₁₂ es opcionalmente sustituido por grupos halo, alquilo inferior C₁₋₆ y alcoxilo inferior C₁₋₆;

cicloalquilalquilo, cicloalquilalcoxi, nitro, tio, tioalquilo, alquiltio, alquilsulfonilo, alquilsulfinilo, carboxi, alcoxycarbonilo C₁₋₆, alquilcarboniloxi, 10 carbamoilo, alquenilo C₂₋₈, alquenilo sustituido C₂₋₈ por uno o dos sustituyentes seleccionados entre halo, hidroxilo, alcoxilo, alcanoilo, alcanoiloxilo, amino, alquilamino C₁₋₆, dialquilamino, alcanoilamino, tiol, alquiltio, alquiltiono, alquilsulfonilo, sulfonamido, nitro, ciano, carboxilo, carbamilo, carbamilo que tiene al menos un hidrógeno remplazado con un grupo escogido entre alquilo C₁₋₇, 15 alquilo sustituido por uno a cuatro sustituyentes como se definió arriba, alquenilo C₂₋₈, grupo alquenilo C₂₋₈ sustituido por uno a dos sustituyentes como se define adelante, cicloalquilo C₃₋₇, y cicloalquilo C₃₋₇ sustituido; guanidino, indolilo, imidazolilo, furilo, tienilo, tiazolilo, pirrolidilo, piridilo y pirimidilo;

alquinilo C₂₋₈, grupo alquinilo C₂₋₈ sustituido por un sustituyente 20 seleccionado entre halo, hidroxilo, alcoxilo, alcanoilo, alcanoiloxilo, amino, alquilamino C₁₋₆, dialquilamino, alcanoilamino, tiol, alquiltio, alquiltiono, alquilsulfonilo, sulfonamido, nitro, ciano, carboxilo, carbamilo, carbamilo que tiene al menos un hidrógeno remplazado con un grupo escogido entre alquilo C₁₋₇, alquilo sustituido por uno a cuatro sustituyentes como se definió arriba, alquenilo 25 C₂₋₈, grupo alquenilo C₂₋₈ sustituido por uno a dos sustituyentes como se define adelante, cicloalquilo C₃₋₇, y cicloalquilo C₃₋₇ sustituido; guanidino y heterocicilo;

18 th

arilo C₆₋₁₂, arilo sustituido por uno a cuatro sustituyentes
 seleccionados entre alquilo C₁₋₇, alquilo sustituido por uno a cuatro sustituyentes
 como se definió arriba, alquenilo C₂₋₈, grupo alquenilo C₂₋₈ sustituido por uno a dos
 sustituyentes como se definió arriba, alquinilo C₂₋₈, grupo alquinilo C₂₋₈ sustituido
 5 por un sustituyente como se definió arriba, arilo C₆₋₁₂, grupo arilo sustituido por uno
 a cuatro sustituyentes como se definió aquí, arilalquilo, halo, trifluorometoxilo,
 trifluorometilo, hidroxilo, alcoxilo, alcanoilo, alcanoiloxilo, ariloxilo, arilalquiloxilo,
 amino, alquilamino C₁₋₆, arilamino, arilalquilamino, dialquilamino, alcanoilamino,
 tiol, alquiltio, ureido, nitro, ciano, carboxilo, carboxialquilo, carbamilo,
 10 alcoxicarbonilo C₁₋₆, alquiltiono, ariltiono, arilsulfonilamina, ácido sulfónico,
 alquilsulfonilo, sulfonamido, ariloxilo, los sustituyentes son opcionalmente y
 adicionalmente sustituidos por hidroxilo, halo, alquilo C₁₋₇, alcoxilo, alquenilo C₂₋₈,
 alquinilo C₂₋₈, arilo C₆₋₁₂ o arilalquilo;
 heteroarilo, heteroarilo sustituido por uno a cuatro sustituyentes
 15 seleccionados entre alquilo C₁₋₇, alquilo sustituido por uno a cuatro sustituyentes
 como se definió arriba, alquenilo C₂₋₈, grupo alquenilo C₂₋₈ sustituido por uno a dos
 sustituyentes como se definió arriba, alquinilo C₂₋₈, grupo alquinilo C₂₋₈ sustituido
 por un sustituyente como se definió arriba, arilo C₆₋₁₂, grupo arilo sustituido por uno
 a cuatro sustituyentes como se definió arriba, arilalquilo, halo, trifluorometoxilo,
 20 trifluorometilo, hidroxilo, alcoxilo, alcanoilo, alcanoiloxilo, ariloxilo, arilalquiloxilo,
 amino, alquilamino C₁₋₆, arilamino, arilalquilamino, dialquilamino, alcanoilamino,
 tiol, alquiltio, ureido, nitro, ciano, carboxilo, carboxialquilo, carbamilo,
 alcoxicarbonilo C₁₋₆, alquiltiono, ariltiono, arilsulfonilamina, ácido sulfónico,
 alquilsulfonilo, sulfonamido, ariloxilo, los sustituyentes son opcionalmente y
 25 adicionalmente sustituidos por hidroxilo, halo, alquilo C₁₋₇, alcoxilo, alquenilo C₂₋₈,

alquinilo C₂₋₈, arilo C₆₋₁₂ o arilalquilo;

heteroariloxi, arilheteroarilo, arilalcoxicarbonilo, heteroarilalquilo, heteroarilalcoxi, ariloxialquilo, ariloxiarilo, heterociclo, heterociclo substituido por uno a cuatro sustituyentes seleccionados entre alquilo C₁₋₇, alquilo substituido por uno a cuatro sustituyentes como se definió arriba, alquenilo C₂₋₈, grupo alquenilo C₂₋₈ substituido por uno a dos sustituyentes como se definió arriba, alquinilo C₂₋₈, grupo alquinilo C₂₋₈ substituido por un sustituyente como se definió arriba, arilo C₆₋₁₂, grupo arilo substituido por uno a cuatro sustituyentes como se definió arriba, arilalquilo, halo, trifluorometoxilo, trifluorometilo, hidroxilo, alcoxilo, alcanoilo, alcanoiloxilo, ariloxilo, arilalquiloxilo, amino, alquilamino C₁₋₆, arilamino, arilalquilamino, dialquilamino, alcanoilamino, tiol, alquiltio, ureido, nitro, ciano, carboxilo, carboxialquilo, carbamilo, alcoxicarbonilo C₁₋₆, alquiltiono, ariltiono, arilsulfonilamina, ácido sulfónico, alquilsulfonilo, sulfonamido, ariloxilo, los sustituyentes son opcionalmente y adicionalmente substituidos por hidroxilo, halo, alquilo C₁₋₇, alcoxilo, alquenilo C₂₋₈, alquinilo C₂₋₈, arilo C₆₋₁₂ o arilalquilo;

alquilcarbonilo, heteroalquenilo C₂₋₈, heteroalquinilo C₂₋₈, arilamino, arilalquilamino, alcanoilamino, aroilamino, arilalcanoilamino, ariltio, arilalquiltio, arilsulfonilo, arilalquilsulfonilo, alquilsulfonilo, arilcarbonilamino, o alquilamino C₁₋₆ carbonilo;

20 n es 0-2; o

cuando n = 2 y R⁶ son substituyentes geminales juntos pueden formar un anillo carbocíclico saturado o no saturado de 3-6 miembros opcionalmente substituido en una o más posiciones substituibles del anillo por uno o más grupos independientemente seleccionados entre alquilo C₁₋₇, alcoxilo, nitro, monoalquilamino, dialquilamino, ciano, halo, haloalquilo C₁₋₇, alcanoilo,

25

aminocarbonilo, monoalquilaminocarbonilo, dialquilaminocarbonilo, alquil amido, alcoxialquilo, alcoxycarbonilo C₁₋₆, alquilcarboniloxilo, y arilo C₆₋₁₂, dicho arilo es opcionalmente sustituido por grupos halo, alquilo inferior C₁₋₆ y alcoxilo inferior C₁₋₆; o anillo heterocíclico opcionalmente sustituido por uno o más grupos alquilo C₁₋₇ o arilalquilo o uno o más grupos seleccionados entre halo, hidroxilo, alcoxi, oxo, alcanoilo, ariloxilo, alcanoiloxilo, amino, alquilamino C₁₋₆, arilamino, arilalquilamino, aminas disustituidas en las cuales los 2 sustituyentes amino se seleccionan entre alquilo C₁₋₇, arilo o arilalquilo, alcanoilamino, aroilamino, aralcanoilamino, alcanoilamino sustituido por alquilo, alcoxi, arilo C₆₋₁₂ o arilalquilo, arilamino sustituido por alquilo C₁₋₇, alcoxi, arilo C₆₋₁₂ o arilalquilo, aralcanoilamino sustituido por alquilo C₁₋₇, alcoxi, arilo C₆₋₁₂ o arilalquilo, tiol, alquiltio, ariltio, arilalquiltio, alquiltiono, ariltiono, arilalquiltiono, alquilsulfonilo, arilsulfonilo, arilalquilsulfonilo, sulfonamido, sulfonamido sustituido por alquilo C₁₋₇, alcoxi, arilo C₆₋₁₂ o arilalquilo, nitro, ciano, carboxilo, carbamilo, carbamilo sustituido por alquilo C₁₋₇, alcoxi, arilo C₆₋₁₂ o arilalquilo, o casos en donde hay dos sustituyentes sobre el nitrógeno seleccionados entre alquilo C₁₋₇, arilo C₆₋₁₂ o arilalquilo; alcoxycarbonilo C₁₋₆, arilo C₆₋₁₂, arilo sustituido por alquilo C₁₋₇, alcoxi, arilo C₆₋₁₂ o arilalquilo; guanidino, heterociclilo y heterociclilo sustituido por alquilo C₁₋₇, alcoxi, arilo C₆₋₁₂ o arilalquilo; o

cuando n = 2 y R⁶ son sustituyentes 1,2-cis, juntos pueden formar un anillo carbocíclico fusionado saturado de 3-6 miembros opcionalmente sustituido en una o más posiciones sustituibles del anillo por uno o más grupos independientemente seleccionados entre alquilo C₁₋₇, alcoxi, nitro, monoalquilamino, dialquilamino, ciano, halo, haloalquilo C₁₋₇, alcanoilo, aminocarbonilo, monoalquilaminocarbonilo, dialquilaminocarbonilo, alquil amido,

alcoxialquilo, alcoxycarbonilo C₁₋₆, alquilcarboniloxilo, y arilo C₆₋₁₂, dicho arilo es
 opcionalmente sustituido por grupos halo, alquilo inferior C₁₋₆ y alcoxilo inferior C₁₋₆;
 o anillo heterocíclico opcionalmente sustituido por uno o más grupos alquilo C₁₋₇
 o arilalquilo o uno o más grupos seleccionados entre halo, hidroxilo, alcoxi, oxo,
 5 alcanoilo, ariloxilo, alcanoiloxilo, amino, alquilamino C₁₋₆, arilamino, arilalquilamino,
 aminas disustituidas en las cuales los 2 sustituyentes amino se seleccionan entre
 alquilo C₁₋₇, arilo C₆₋₁₂ o arilalquilo, alcanoilamino, aroilamino, aralcanoilamino,
 alcanoilamino sustituido por alquilo C₁₋₇, alcoxi, arilo C₆₋₁₂ o arilalquilo, arilamino
 sustituido por alquilo C₁₋₇, alcoxi, arilo C₆₋₁₂ o arilalquilo, aralcanoilamino sustituido
 10 por alquilo C₁₋₇, alcoxi, arilo C₆₋₁₂ o arilalquilo, tiol, alquiltio, ariltio, arilalquiltio,
 alquiltiono, ariltiono, arilalquiltiono, alquilsulfonilo, arilsulfonilo, arilalquilsulfonilo,
 sulfonamido, sulfonamido sustituido por alquilo C₁₋₇, alcoxi, arilo C₆₋₁₂ o arilalquilo,
 nitro, ciano, carboxilo, carbamilo, carbamilo sustituido por alquilo C₁₋₇, alcoxi, arilo
 C₆₋₁₂ o arilalquilo, o casos en donde hay dos sustituyentes sobre el nitrógeno
 15 seleccionados entre alquilo C₁₋₇, arilo C₆₋₁₂ o arilalquilo; alcoxycarbonilo C₁₋₆, arilo
 C₆₋₁₂, arilo sustituido por alquilo C₁₋₇, alcoxi, arilo C₆₋₁₂ o arilalquilo; guanidino,
 heterociclilo y heterociclilo sustituido por alquilo C₁₋₇, alcoxi, arilo C₆₋₁₂ o arilalquilo;
 o

cuando n = 2, y R⁶ son sustituyentes 1,3-cis juntos pueden formar
 20 un puente de alquilo o heteroalquilo de 1-4 miembros opcionalmente sustituido
 por uno a cuatro sustituyentes seleccionados entre halo, hidroxilo, alcoxi, oxo,
 alcanoilo, ariloxilo, alcanoiloxilo, amino, alquilamino C₁₋₆, arilamino, arilalquilamino,
 aminas disustituidas en las cuales los 2 sustituyentes amino se seleccionan entre
 alquilo C₁₋₇, arilo C₆₋₁₂ o arilalquilo, alcanoilamino, aroilamino, aralcanoilamino,
 25 alcanoilamino sustituido por alquilo C₁₋₇, alcoxi, arilo C₆₋₁₂ o arilalquilo, arilamino

24
72

sustituido por alquilo C₁₋₇, alcoxi, arilo o arilalquilo, aralcanoilamino sustituido por alquilo C₁₋₇, alcoxi, arilo o arilalquilo, tiol, alquiltio, ariltio, arilalquiltio, alquiltiono, ariltiono, arilalquiltiono, alquilsulfonilo, arilsulfonilo, arilalquilsulfonilo, sulfonamido, sulfonamido sustituido por alquilo C₁₋₇, alcoxi, arilo C₆₋₁₂ o arilalquilo, nitro, ciano, carboxilo, carbamilo, carbamilo sustituido por alquilo C₁₋₇, alcoxi, arilo C₆₋₁₂ o arilalquilo, o casos en donde hay dos sustituyentes sobre el nitrógeno seleccionados entre alquilo C₁₋₇, arilo C₆₋₁₂ o arilalquilo; alcoxicarbonilo C₁₋₆, arilo C₆₋₁₂, arilo sustituido por alquilo C₁₋₇, alcoxi, arilo C₆₋₁₂ o arilalquilo, guanidino, heterociclilo y heterociclilo sustituido por alquilo C₁₋₇, alcoxi, arilo C₆₋₁₂ o arilalquilo; o cuando hay dos R⁶ en el mismo carbono, estos pueden formar un grupo carbonilo (C=O) o alquilideno (C=CHR⁹); y

R⁷ y R⁸ son independientemente hidrógeno, alquilo C₁₋₇, alquilo sustituido por uno a cuatro sustituyentes seleccionados entre halo, hidroxilo, alcoxi, oxo, alcanoilo, ariloxilo, alcanoiloxilo, amino, alquilamino C₁₋₆, arilamino, arilalquilamino, aminas disustituidas en las cuales los 2 sustituyentes amino se seleccionan entre alquilo C₁₋₇, arilo C₆₋₁₂ o arilalquilo, alcanoilamino, aroilamino, aralcanoilamino, alcanoilamino sustituido por alquilo C₁₋₇, alcoxi, arilo C₆₋₁₂ o arilalquilo, arilamino sustituido por alquilo C₁₋₇, alcoxi, arilo C₆₋₁₂ o arilalquilo, aralcanoilamino sustituido por alquilo, alcoxi, arilo C₆₋₁₂ o arilalquilo, tiol, alquiltio, ariltio, arilalquiltio, alquiltiono, ariltiono, arilalquiltiono, alquilsulfonilo, arilsulfonilo, arilalquilsulfonilo, sulfonamido, sulfonamido sustituido por alquilo C₁₋₇, alcoxi, arilo C₆₋₁₂ o arilalquilo, nitro, ciano, carboxilo, carbamilo, carbamilo sustituido por alquilo C₁₋₇, alcoxi, arilo C₆₋₁₂ o arilalquilo, o casos en donde hay dos sustituyentes sobre el nitrógeno seleccionados entre alquilo C₁₋₇, arilo C₆₋₁₂ o arilalquilo; alcoxicarbonilo C₁₋₆, arilo C₆₋₁₂, arilo sustituido por alquilo C₁₋₇, alcoxi, arilo C₆₋₁₂ o arilalquilo, guanidino, heterociclilo y heterociclilo sustituido por alquilo C₁₋₇, alcoxi, arilo C₆₋₁₂ o arilalquilo; cicloalquilo C₃₋₇, cicloalquilo C₃₋₇ sustituido por sustituyentes que incluyen uno o más grupos alquilo C₁₋₇, o por uno a cuatro sustituyentes seleccionados entre halo,

12
23

hidroxi, alcoxi, oxo, alcanoilo, ariloxilo, alcanoiloxilo, amino, alquilamino C₁₋₆,
arilamino, arilalquilamino, aminas disustituidas en las cuales los 2 sustituyentes
amino se seleccionan entre alquilo C₁₋₇, arilo C₆₋₁₂ o arilalquilo, alcanoilamino,
aroilamino, aralcanoilamino, alcanoilamino sustituido por alquilo C₁₋₇, alcoxi, arilo
5 C₆₋₁₂ o arilalquilo, arilamino sustituido por alquilo C₁₋₇, alcoxi, arilo C₆₋₁₂ o
arilalquilo, aralcanoilamino sustituido por alquilo C₁₋₇, alcoxi, arilo C₆₋₁₂ o arilalquilo,
tiol, alquiltio, ariltio, arilalquiltio, alquiltiono, ariltiono, arilalquiltiono, alquilsulfonilo,
arilsulfonilo, arilalquilsulfonilo, sulfonamido, sulfonamido sustituido por alquilo C₁₋₇,
alcoxi, arilo C₆₋₁₂ o arilalquilo, nitro ciano, carboxilo, carbamilo, carbamilo
10 sustituido por alquilo C₁₋₇, alcoxi, arilo C₆₋₁₂ o arilalquilo, o casos en donde hay dos
sustituyentes sobre el nitrógeno seleccionados entre alquilo C₁₋₇, arilo C₆₋₁₂ o
arilalquilo; alcoxicarbonilo, arilo, arilo sustituido por alquilo C₁₋₇, alcoxi, arilo o
arilalquilo, guanidino, heterociclilo y heterociclilo sustituido por alquilo C₁₋₇, alcoxi,
arilo C₆₋₁₂ o arilalquilo; arilo C₆₋₁₂, arilo sustituido por uno a cuatro sustituyentes
15 seleccionados entre alquilo C₁₋₇, alquilo sustituido por uno a cuatro sustituyentes
como se definió arriba, alquenilo C₂₋₈, grupo alquenilo C₂₋₈ sustituido por uno a dos
sustituyentes como se definió arriba, alquinilo C₂₋₈, alquinilo C₂₋₈ sustituido por un
sustituyente como se definió arriba, arilo C₆₋₁₂, grupo arilo sustituido por uno a
cuatro sustituyentes como se definió aquí, arilalquilo, halo, trifluorometoxilo,
20 trifluorometilo, hidroxilo, alcoxilo, alcanoilo, alcanoiloxilo, ariloxilo, arilalquioxilo,
amino, alquilamino C₁₋₆, arilamino, arilalquilamino, dialquilamino, alcanoilamino,
tiol, alquiltio, ureido, nitro, ciano, carboxilo, carboxialquilo, carbamilo,
alcoxicarbonilo, alquiltiono, ariltiono, arilsulfonilamina, ácido sulfónico,
alquilsulfonilo, sulfonamido, ariloxilo, los sustituyentes son opcionalmente y
25 adicionalmente sustituidos por hidroxilo, halo, alquilo C₁₋₇, alcoxilo, alquenilo C₂₋₈,
alquinilo C₂₋₈, arilo C₆₋₁₂ o arilalquilo; heteroarilo, heteroarilo sustituido por uno a
cuatro sustituyentes seleccionados entre alquilo C₁₋₇, alquilo sustituido por uno a
cuatro sustituyentes como se definió arriba, alquenilo C₂₋₈, grupo alquenilo C₂₋₈
sustituido por uno a dos sustituyentes como se definió arriba, alquinilo C₂₋₈, grupo
30 alquinilo C₂₋₈ sustituido por un sustituyente como se definió arriba, arilo C₆₋₁₂,
grupo arilo sustituido por uno a cuatro sustituyentes como se definió arriba,

arilalquilo, halo, trifluorometoxilo, trifluorometilo, hidroxilo, alcoxilo, alcanoilo, alcanoiloxilo, ariloxilo, arilalquiloxilo, amino, alquilamino C₁₋₆, arilamino, arilalquilamino, dialquilamino, alcanoilamino, tiol, alquiltio, ureido, nitro, ciano, carboxilo, carboxialquilo, carbamilo, alcoxycarbonilo, alquiltiono, ariltiono,

5 arilsulfonilamina, ácido sulfónico, alquilsulfonilo, sulfonamido, ariloxilo, los sustituyentes son opcionalmente y adicionalmente sustituidos por hidroxilo, halo, alquilo C₁₋₇, alcoxilo, alquenilo C₂₋₈, alquinilo C₂₋₈, arilo C₆₋₁₂ o arilalquilo; heterocicloalquilo, heteroalquilo C₁₋₇, heteroalquenilo C₂₋₈, heteroalquinilo C₂₋₈, o R⁷ y R⁸ tomados juntos pueden formar un carbocíclico saturado o no

10 saturado monocíclico de 4-8 miembros opcionalmente sustituido en una o más posiciones sustituibles del anillo por uno o más grupos independientemente seleccionados entre alquilo C₁₋₇, alcoxi, nitro, monoalquilamino, dialquilamino, ciano, halo, haloalquilo C₁₋₇, alcanoilo, aminocarbonilo, monoalquilaminocarbonilo, dialquilaminocarbonilo, alquil amido, alcoxialquilo, alcoxycarbonilo, alquilcarboniloxilo, y arilo C₆₋₁₂, dicho arilo es opcionalmente sustituido por grupos

15 halo, alquilo inferior C₁₋₆ y alcoxilo inferior C₁₋₆; o anillo heterocíclico opcionalmente sustituido por uno o más grupos alquilo C₁₋₇ o arilalquilo o uno o más grupos definidos antes como sustituyentes alquilo C₁₋₇, o un carbocíclico saturado o insaturado bicíclico con 7 a 12 miembros opcionalmente sustituido en una o más

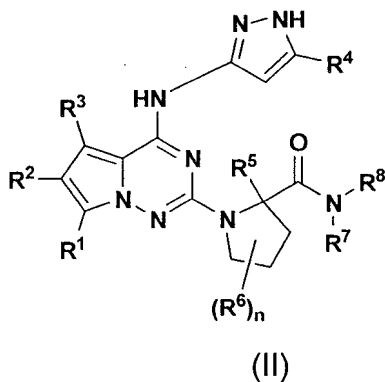
20 posiciones sustituibles del anillo por uno o más grupos independientemente seleccionados entre alquilo C₁₋₇, alcoxi, nitro, monoalquilamino, dialquilamino, ciano, halo, haloalquilo C₁₋₇, alcanoilo, aminocarbonilo, monoalquilaminocarbonilo, dialquilaminocarbonilo, alquil amido, alcoxialquilo, alcoxycarbonilo, alquilcarboniloxilo, y arilo C₆₋₁₂, dicho arilo es opcionalmente sustituido por grupos

25 halo, alquilo inferior C₁₋₆ y alcoxilo inferior C₁₋₆; o anillo heterocíclico opcionalmente sustituido por uno o más grupos alquilo C₁₋₇ o arilalquilo o uno o más grupos

definidos antes como sustituyentes alquilo C₁₋₇;

o una sal, tautómero o estereoisómero de los mismos farmacéuticamente aceptable.

5 2. Un Compuesto de la fórmula II



caracterizado porque:

15 R¹ y R² son independientemente hidrógeno, alquilo C₁₋₇, alquilo
 substituido por uno a cuatro sustituyentes seleccionados entre halo, hidroxilo, alcoxi,
 20 oxo, alcanoilo, ariloxilo, alcanoiloxilo, amino, alquilamino C₁₋₆, arilamino,
 arilalquilamino, aminas disustituidas en las cuales los 2 sustituyentes amino se
 seleccionan entre alquilo C₁₋₇, arilo C₆₋₁₂ o arilalquilo, alcanoilamino, aroilamino,
 aralcanoilamino, alcanoilamino substituido por alquilo C₁₋₇, alcoxi, arilo C₆₋₁₂ o
 arilalquilo, arilamino substituido por alquilo C₁₋₇, alcoxi, arilo, o arilalquilo,
 25 aralcanoilamino substituido por alquilo C₁₋₇, alcoxi, arilo C₆₋₁₂ o arilalquilo, tiol,
 alquiltio, ariltio, arilalquiltio, alquiltiono, ariltiono, arilalquiltiono, alquilsulfonilo,
 arilsulfonilo, arilalquilsulfonilo, sulfonamido, sulfonamido substituido por alquilo C₁₋₇,
 alcoxi, arilo C₆₋₁₂ o arilalquilo, nitro, ciano, carboxilo, carbamilo, carbamilo
 substituido por alquilo C₁₋₇, alcoxi, arilo C₆₋₁₂ o arilalquilo, o casos en donde hay dos
 25 sustituyentes sobre el nitrógeno seleccionados entre alquilo C₁₋₇, arilo C₆₋₁₂ o

arilalquilo; alcóxicarbonilo, arilo C₆₋₁₂, arilo sustituido por alquilo C₁₋₇, alcoxi, arilo C₆₋₁₂ o arilalquilo, guanidino, heterociclilo y heterociclilo sustituido por alquilo C₁₋₇, alcoxi, arilo C₆₋₁₂ o arilalquilo;

5 hidroxi, alcoxi, halógeno, amino, aminoalquilo C₁₋₇, alquilamino C₁₋₆, amida, amida que tiene al menos un hidrógeno remplazado con un grupo escogido entre alquilo C₁₋₇, alquilo sustituido por uno a cuatro sustituyentes como se definió arriba, alqueno C₂₋₈, grupo alqueno C₂₋₈ sustituido por uno a dos sustituyentes como se define adelante, cicloalquilo C₃₋₇, y cicloalquilo C₃₋₇ sustituido; carbamato, ureido o ciano;

10 R³ es hidrógeno, alquilo C₁₋₇,

alquilo sustituido por uno de cuatro sustituyentes seleccionados entre halo, hidroxi, alcoxi, oxo, alcanoilo, ariloxilo, alcanoiloxilo, amino, alquilamino C₁₋₆, arilamino, arilalquilamino, aminas disustituidas en las cuales los 2 sustituyentes amino se seleccionan entre alquilo C₁₋₇, arilo C₆₋₁₂ o arilalquilo, alcanoilamino,

15 aroilamino, aralcanoilamino, alcanoilamino sustituido por alquilo C₁₋₇, alcoxi, arilo o arilalquilo, arilmino sustituido por alquilo C₁₋₇, alcoxi, arilo C₆₋₁₂ o arilalquilo, aralcanoilamino sustituido por alquilo C₁₋₇, alcoxi, arilo C₆₋₁₂ o arilalquilo, tiol, alquiltio, ariltio, arilalquiltio, alquiltiono, ariltiono, arilalquiltiono, alquilsulfonilo, arilsulfonilo, arilalquilsulfonilo, sulfonamido, sulfonamido sustituido por alquilo C₁₋₇,

20 alcoxi, arilo C₆₋₁₂ o arilalquilo,, nitro ciano, carboxilo, carbamilo, carbamilo sustituido por alquilo C₁₋₇, alcoxi, arilo C₆₋₁₂ o arilalquilo, o casos en donde hay dos sustituyentes sobre el nitrógeno seleccionados entre alquilo C₁₋₇, arilo C₆₋₁₂ o arilalquilo; alcóxicarbonilo, arilo C₆₋₁₂, arilo sustituido por alquilo C₁₋₇, alcoxi, arilo C₆₋₁₂ o arilalquilo; guanidino, heterociclilo y heterociclilo sustituido por alquilo C₁₋₇, alcoxi, arilo C₆₋₁₂ o arilalquilo;

o halógeno;

R⁴ es hidrógeno, alquilo C₁₋₇, alquilo sustituido por uno a cuatro sustituyentes seleccionados entre halo, hidroxi, alcoxi, oxo, alcanoilo, ariloxilo, alcanoiloxilo, amino, alquilamino C₁₋₆, arilamino, arilalquilamino, aminas disustituidas en las
30 cuales los 2 sustituyentes amino se seleccionan entre alquilo C₁₋₇, arilo C₆₋₁₂ o

- arilalquilo, alcanoilamino, aroilamino, aralcanoilamino, alcanoilamino sustituido por alquilo C₁₋₇, alcoxi, arilo C₆₋₁₂ o arilalquilo, arilamino sustituido por alquilo C₁₋₇, alcoxi, arilo C₆₋₁₂ o arilalquilo, aralcanoilamino sustituido por alquilo C₁₋₇, alcoxi, arilo C₆₋₁₂ o arilalquilo, tiol, alquiltio, ariltio, arilalquiltio, alquiltiono, ariltiono,
- 5 arilalquiltiono, alquilsulfonilo, arilsulfonilo, arilalquilsulfonilo, sulfonamido, sulfonamido sustituido por alquilo C₁₋₇, alcoxi, arilo C₆₋₁₂ o arilalquilo, nitro ciano, carboxilo, carbamilo, carbamilo sustituido por alquilo C₁₋₇, alcoxi, arilo C₆₋₁₂ o arilalquilo, o casos en donde hay dos sustituyentes sobre el nitrógeno seleccionados entre alquilo C₁₋₇, arilo C₆₋₁₂ o arilalquilo; alcoxicarbonilo, arilo C₆₋₁₂,
- 10 arilo sustituido por alquilo C₁₋₇, alcoxi, arilo C₆₋₁₂ o arilalquilo, guanidino, heterociclilo y heterociclilo sustituido por alquilo C₁₋₇, alcoxi, arilo C₆₋₁₂ o arilalquilo;
- amida, amida que tiene al menos un hidrógeno remplazado con un grupo escogido entre alquilo C₁₋₇, alquilo sustituido por uno a cuatro sustituyentes como se definió
- 15 arriba, alquenilo C₂₋₈, grupo alquenilo C₂₋₈ sustituido por uno a dos sustituyentes como se define adelante, cicloalquilo C₃₋₇, y cicloalquilo C₃₋₇ sustituido; cicloalquilo C₃₋₇ o cicloalquilo C₃₋₇ sustituido por sustituyentes que incluyen uno o más grupos alquilo C₁₋₇, o por uno a cuatro sustituyentes seleccionados entre halo, hidroxi, alcoxi, oxo, alcanoilo, ariloxilo, alcanoiloxilo, amino, alquilamino C₁₋₆,
- 20 arilamino, arilalquilamino, aminas disustituidas en las cuales los 2 sustituyentes amino se seleccionan entre alquilo C₁₋₇, arilo C₆₋₁₂ o arilalquilo, alcanoilamino, aroilamino, aralcanoilamino, alcanoilamino sustituido por alquilo C₁₋₇, alcoxi, arilo C₆₋₁₂ o arilalquilo, arilamino sustituido por alquilo C₁₋₇, alcoxi, arilo C₆₋₁₂ o arilalquilo, aralcanoilamino sustituido por alquilo C₁₋₇, alcoxi, arilo C₆₋₁₂ o arilalquilo,
- 25 tiol, alquiltio, ariltio, arilalquiltio, alquiltiono, ariltiono, arilalquiltiono, alquilsulfonilo, arilsulfonilo, arilalquilsulfonilo, sulfonamido, sulfonamido sustituido por alquilo C₁₋₇, alcoxi, arilo C₆₋₁₂ o arilalquilo, nitro ciano, carboxilo, carbamilo, carbamilo sustituido por alquilo C₁₋₇, alcoxi, arilo C₆₋₁₂ o arilalquilo, o casos en donde hay dos sustituyentes sobre el nitrógeno seleccionados entre alquilo C₁₋₇, arilo C₆₋₁₂ o
- 30 arilalquilo; alcoxicarbonilo, arilo C₆₋₁₂, arilo sustituido por alquilo C₁₋₇, alcoxilo, arilo

C₆₋₁₂ o arilalquilo, guanidino, heterociclilo y heterociclilo sustituido por alquilo C₁₋₇, alcoxi, arilo C₆₋₁₂ o arilalquilo;

R⁵ es hidrógeno, alquilo inferior C₁₋₆ o alquilo inferior C₁₋₆ sustituido por uno a cuatro sustituyentes seleccionados entre halo, hidroxilo, alcoxi, oxo, alcanoilo, ariloxilo, alcanoiloxilo, amino, alquilamino C₁₋₆, arilamino, arilalquilamino, aminas disustituidas en las cuales los 2 sustituyentes amino se seleccionan entre alquilo C₁₋₇, arilo C₆₋₁₂ o arilalquilo, alcanoilamino, aroilamino, aralcanoilamino, alcanoilamino sustituido por alquilo C₁₋₇, alcoxi, arilo C₆₋₁₂ o arilalquilo, arilamino sustituido por alquilo C₁₋₇, alcoxi, arilo C₆₋₁₂ o arilalquilo, aralcanoilamino sustituido por alquilo C₁₋₇, alcoxi, arilo C₆₋₁₂ o arilalquilo, tiol, alquiltio, ariltio, arilalquiltio, alquiltiono, ariltiono, arilalquiltiono, alquilsulfonilo, arilsulfonilo, arilalquilsulfonilo, sulfonamido, sulfonamido sustituido por alquilo C₁₋₇, alcoxi, arilo C₆₋₁₂ o arilalquilo, nitro, ciano, carboxilo, carbamilo, carbamilo sustituido por alquilo C₁₋₇, alcoxi, arilo C₆₋₁₂ o arilalquilo, o casos en donde hay dos sustituyentes sobre el nitrógeno seleccionados entre alquilo C₁₋₇, arilo C₆₋₁₂ o arilalquilo; alcóxicarbonilo, arilo C₆₋₁₂, arilo sustituido por alquilo C₁₋₇, alcoxi, arilo C₆₋₁₂ o arilalquilo, guanidino, heterociclilo y heterociclilo sustituido por alquilo C₁₋₇, alcoxi, arilo C₆₋₁₂ o arilalquilo;

R⁶ es independientemente hidrógeno, alquilo C₁₋₇, grupo alquilo sustituido por uno a cuatro sustituyentes seleccionados entre halo, hidroxilo, alcoxi, oxo, alcanoilo, ariloxilo, alcanoiloxilo, amino, alquilamino C₁₋₆, arilamino, arilalquilamino, aminas disustituidas en las cuales los 2 sustituyentes amino se seleccionan entre alquilo C₁₋₇, arilo C₆₋₁₂ o arilalquilo, alcanoilamino, aroilamino, aralcanoilamino, alcanoilamino sustituido por alquilo C₁₋₇, alcoxi, arilo C₆₋₁₂ o arilalquilo, arilamino sustituido por alquilo C₁₋₇, alcoxi, arilo C₆₋₁₂ o arilalquilo, aralcanoilamino sustituido por alquilo C₁₋₇, alcoxi, arilo C₆₋₁₂ o arilalquilo, tiol, alquiltio, ariltio, arilalquiltio, alquiltiono, ariltiono, arilalquiltiono, alquilsulfonilo, arilsulfonilo, arilalquilsulfonilo, sulfonamido, sulfonamido sustituido por alquilo C₁₋₇, alcoxi, arilo C₆₋₁₂ o arilalquilo, nitro, ciano, carboxilo, carbamilo, carbamilo sustituido por alquilo C₁₋₇, alcoxi, arilo C₆₋₁₂ o arilalquilo, o casos en donde hay dos sustituyentes sobre el nitrógeno seleccionados entre alquilo C₁₋₇, arilo C₆₋₁₂ o

arilalquilo; alcoxicarbonilo, arilo C₆₋₁₂, arilo sustituido por alquilo C₁₋₇, alcoxi, arilo C₆₋₁₂ o arilalquilo, guanidino, heterociclilo y heterociclilo sustituido por alquilo C₁₋₇, alcoxi, arilo C₆₋₁₂ o arilalquilo;

- 5 hidroxi, alcoxi, halógeno, haloalquilo C₁₋₇, haloalcoxi C₁₋₆, oxo, ciano, cicloalquilo C₃₋₇, cicloalquilo C₃₋₇ sustituido por sustituyentes que incluyen uno o más grupos alquilo C₁₋₇, o por uno a cuatro sustituyentes seleccionados entre halo, hidroxi, alcoxi, oxo, alcanilo, ariloxilo, alcaniloxilo, amino, alquilamino C₁₋₆, arilamino, arilalquilamino, aminas di-sustituidas en las cuales los 2 sustituyentes amino se seleccionan entre alquilo C₁₋₇, arilo C₆₋₁₂ o arilalquilo, alcanilamino, 10 aroilamino, aralcanilamino, alcanilamino sustituido por alquilo C₁₋₇, alcoxi, arilo C₆₋₁₂ o arilalquilo, arilamino sustituido por alquilo C₁₋₇, alcoxi, arilo C₆₋₁₂ o arilalquilo, aralcanilamino sustituido por alquilo C₁₋₇, alcoxi, arilo C₆₋₁₂ o arilalquilo, tiol, alquiltio, ariltio, arilalquiltio, alquiltiono, ariltiono, arilalquiltiono, alquilsulfonilo, arilsulfonilo, arilalquilsulfonilo, sulfonamido, sulfonamido sustituido por alquilo C₁₋₇, 15 alcoxi, arilo C₆₋₁₂ o arilalquilo, nitro ciano, carboxilo, carbamilo, carbamilo sustituido por alquilo C₁₋₇, alcoxi, arilo C₆₋₁₂ o arilalquilo, o casos en donde hay dos sustituyentes sobre el nitrógeno seleccionados entre alquilo C₁₋₇, arilo C₆₋₁₂ o arilalquilo; alcoxicarbonilo, arilo C₆₋₁₂, arilo sustituido por alquilo C₁₋₇, alcoxi, arilo C₆₋₁₂ o arilalquilo, guanidino, heterociclilo y heterociclilo sustituido por alquilo C₁₋₇, 20 alcoxi, arilo C₆₋₁₂ o arilalquilo;

o carbonilo;

n es 0-2; o

- cuando n = 2 y R⁶ son sustituyentes geminales juntos pueden formar un anillo carbocíclico saturado o no saturado de 3-6 miembros opcionalmente sustituido 25 en una o más posiciones sustituibles del anillo por uno o más grupos independientemente seleccionados entre alquilo C₁₋₇, alcoxi, nitro,

monoalquilamino, dialquilamino, ciano, halo, haloalquilo C₁₋₇, alcanoilo, aminocarbonilo, monoalquilaminocarbonilo, dialquilaminocarbonilo, alquil amido, alcoxialquilo, alcoxycarbonilo, alquilcarboniloxilo, y arilo C₆₋₁₂, dicho arilo es opcionalmente sustituido por grupos halo, alquilo inferior C₁₋₆ y alcoxilo inferior C₁₋₆;
5 6; o anillo heterocíclico opcionalmente sustituido por uno o más grupos alquilo C₁₋₇ o arilalquilo o uno o más grupos seleccionados entre halo, hidroxilo, alcoxi, oxo, alcanoilo, ariloxilo, alcanoiloxilo, amino, alquilamino C₁₋₆, arilamino, arilalquilamino, aminas disustituidas en las cuales los 2 sustituyentes amino se seleccionan entre alquilo C₁₋₇, arilo C₆₋₁₂ o arilalquilo, alcanoilamino, aroilamino, aralcanoilamino,
10 alcanoilamino sustituido por alquilo C₁₋₇, alcoxi, arilo C₆₋₁₂ o arilalquilo, arilamino sustituido por alquilo C₁₋₇, alcoxi, arilo C₆₋₁₂ o arilalquilo, aralcanoilamino sustituido por alquilo C₁₋₇, alcoxi, arilo C₆₋₁₂ o arilalquilo, tiol, alquiltio, ariltio, arilalquiltio, alquiltiono, ariltiono, arilalquiltiono, alquilsulfonilo, arilsulfonilo, arilalquilsulfonilo, sulfonamido, sulfonamido sustituido por alquilo C₁₋₇, alcoxi, arilo C₆₋₁₂ o arilalquilo,
15 nitro, ciano, carboxilo, carbamilo, carbamilo sustituido por alquilo C₁₋₇, alcoxi, arilo C₆₋₁₂ o arilalquilo, o casos en donde hay dos sustituyentes sobre el nitrógeno seleccionados entre alquilo C₁₋₇, arilo C₆₋₁₂ o arilalquilo; alcoxycarbonilo, arilo C₆₋₁₂, arilo sustituido por alquilo C₁₋₇, alcoxi, arilo C₆₋₁₂ o arilalquilo; guanidino, heterociclilo y heterociclilo sustituido por alquilo C₁₋₇, alcoxi, arilo C₆₋₁₂ o arilalquilo;
20 o

cuando n = 2 y R⁶ son sustituyentes 1,2-cis, juntos pueden formar un anillo carbocíclico fusionado saturado de 3-6 miembros opcionalmente sustituido en una o más posiciones sustituibles del anillo por uno o más grupos
25 independientemente seleccionados entre alquilo C₁₋₇, alcoxi, nitro, monoalquilamino, dialquilamino, ciano, halo, haloalquilo C₁₋₇, alcanoilo, aminocarbonilo, monoalquilaminocarbonilo, dialquilaminocarbonilo, alquil amido, alcoxialquilo, alcoxycarbonilo, alquilcarboniloxilo, y arilo C₆₋₁₂, dicho arilo es opcionalmente sustituido por grupos halo, alquilo inferior C₁₋₆ y alcoxilo inferior C₁₋₆;
30 ; o anillo heterocíclico opcionalmente sustituido por uno o más grupos alquilo C₁₋₇ o arilalquilo o uno o más grupos seleccionados entre halo, hidroxilo, alcoxi, oxo,

alcanoilo, ariloxilo, alcanoiloxilo, amino, alquilamino C₁₋₆, arilamino, arilalquilamino, aminas disustituidas en las cuales los 2 sustituyentes amino se seleccionan entre alquilo C₁₋₇, arilo C₆₋₁₂ o arilalquilo, alcanoilamino, aroilamino, aralcanoilamino, alcanoilamino sustituido por alquilo C₁₋₇, alcoxi, arilo C₆₋₁₂ o arilalquilo, arilamino
5 sustituido por alquilo C₁₋₇, alcoxi, arilo C₆₋₁₂ o arilalquilo, aralcanoilamino sustituido por alquilo C₁₋₇, alcoxi, arilo C₆₋₁₂ o arilalquilo, tiol, alquiltio, ariltio, arilalquiltio, alquiltiono, ariltiono, arilalquiltiono, alquilsulfonilo, arilsulfonilo, arilalquilsulfonilo, sulfonamido, sulfonamido sustituido por alquilo C₁₋₇, alcoxi, arilo C₆₋₁₂ o arilalquilo, nitro, ciano, carboxilo, carbamilo, carbamilo sustituido por alquilo C₁₋₇, alcoxi, arilo
10 C₆₋₁₂ o arilalquilo, o casos en donde hay dos sustituyentes sobre el nitrógeno seleccionados entre alquilo C₁₋₇, arilo C₆₋₁₂ o arilalquilo; alcóxicarbonilo, arilo C₆₋₁₂, arilo sustituido por alquilo C₁₋₇, alcoxi, arilo C₆₋₁₂ o arilalquilo; guanidino, heterociclilo y heterociclilo sustituido por alquilo, alcoxi, arilo C₆₋₁₂ o arilalquilo; o cuando $n = 2$, y R⁶ son sustituyentes 1,3-cis juntos pueden formar
15 un puente de alquilo o heteroalquilo de 1-4 miembros opcionalmente sustituido por uno a cuatro sustituyentes seleccionados entre halo, hidroxilo, alcoxi, oxo, alcanoilo, ariloxilo, alcanoiloxilo, amino, alquilamino C₁₋₆, arilamino, arilalquilamino, aminas disustituidas en las cuales los 2 sustituyentes amino se seleccionan entre alquilo C₁₋₇, arilo C₆₋₁₂ o arilalquilo, alcanoilamino, aroilamino, aralcanoilamino, alcanoilamino sustituido por alquilo C₁₋₇, alcoxi, arilo C₆₋₁₂ o arilalquilo, arilamino
20 sustituido por alquilo C₁₋₇, alcoxi, arilo C₆₋₁₂ o arilalquilo, aralcanoilamino sustituido por alquilo C₁₋₇, alcoxi, arilo C₆₋₁₂ o arilalquilo, tiol, alquiltio, ariltio, arilalquiltio, alquiltiono, ariltiono, arilalquiltiono, alquilsulfonilo, arilsulfonilo, arilalquilsulfonilo, sulfonamido, sulfonamido sustituido por alquilo C₁₋₇, alcoxi, arilo C₆₋₁₂ o arilalquilo, nitro, ciano, carboxilo, carbamilo, carbamilo sustituido por alquilo C₁₋₇, alcoxi, arilo
25 C₆₋₁₂ o arilalquilo, o casos en donde hay dos sustituyentes sobre el nitrógeno seleccionados entre alquilo C₁₋₇, arilo C₆₋₁₂ o arilalquilo; alcóxicarbonilo, arilo C₆₋₁₂,

arilo sustituido por alquilo C₁₋₇, alcoxi, arilo C₆₋₁₂ o arilalquilo, guanidino, heterociclilo y heterociclilo sustituido por alquilo C₁₋₇, alcoxi, arilo C₆₋₁₂ o arilalquilo; o

cuando hay dos R⁶ en el mismo carbono, estos pueden formar un carbonilo (C=O); y

R⁷ y R⁸ son independientemente hidrógeno, alquilo C₁₋₇,

grupo alquilo sustituido por uno a cuatro sustituyentes seleccionados entre halo, hidroxilo, alcoxi, oxo, alcanoilo, ariloxilo, alcanoiloxilo, amino, alquilamino C₁₋₆, arilamino, arilalquilamino, aminas disustituidas en las cuales los 2 sustituyentes amino se seleccionan entre alquilo C₁₋₇, arilo C₆₋₁₂ o arilalquilo, alcanoilamino, aroilamino, aralcanoilamino, alcanoilamino sustituido por alquilo C₁₋₇, alcoxi, arilo C₆₋₁₂ o arilalquilo, arilamino sustituido por alquilo C₁₋₇, alcoxi, arilo C₆₋₁₂ o arilalquilo, aralcanoilamino sustituido por alquilo C₁₋₇, alcoxi, arilo C₆₋₁₂ o arilalquilo, tiol, alquiltio, ariltio, arilaquiltio, alquiltiono, ariltiono, arilalquiltiono, alquilsulfonilo, arilsulfonilo, arilalquilsulfonilo, sulfonamido, sulfonamido sustituido por alquilo, alcoxi, arilo, o arilalquilo, nitro, ciano, carboxi, carbamilo, carbamilo sustituido por alquilo C₁₋₇, alcoxi, arilo C₆₋₁₂ o arilalquilo, o casos en donde hay dos sustituyentes sobre el nitrógeno seleccionados entre alquilo C₁₋₇, arilo C₆₋₁₂ o arilalquilo; alcóxicarbonilo, arilo C₆₋₁₂, arilo sustituido por alquilo C₁₋₇, alcoxi, arilo C₆₋₁₂ o arilalquilo, guanidino, heterociclilo y heterociclilo sustituido por alquilo C₁₋₇, alcoxi, arilo C₆₋₁₂ o arilalquilo;

cicloalquilo C₃₋₇, cicloalquilo C₃₋₇ sustituido por sustituyentes que incluyen uno o más grupos alquilo C₁₋₇, o por uno a cuatro sustituyentes seleccionados entre halo, hidroxilo, alcoxilo, oxo, alcanoilo, ariloxilo, alcanoiloxilo, amino, alquilamino C₁₋₆, arilamino, arilalquilamino, aminas disustituidas en las cuales los 2 sustituyentes amino se seleccionan entre alquilo C₁₋₇, arilo C₆₋₁₂ o arilalquilo, alcanoilamino, aroilamino, aralcanoilamino, alcanoilamino sustituido por alquilo C₁₋₇, alcoxi, arilo C₆₋₁₂ o arilalquilo, arilamino sustituido por alquilo C₁₋₇, alcoxi, arilo C₆₋₁₂ o arilalquilo,

- aralcanoilamino sustituido por alquilo C₁₋₇, alcoxi, arilo C₆₋₁₂ o arilalquilo, tiol, alquiltio, ariltio, arilalquiltio, alquiltiono, ariltiono, arilalquiltiono, alquilsulfonilo, arilsulfonilo, arilalquilsulfonilo, sulfonamido, sulfonamido sustituido por alquilo C₁₋₇, alcoxi, arilo C₆₋₁₂ o arilalquilo, nitro ciano, carboxilo, carbamilo, carbamilo sustituido
5 por alquilo C₁₋₇, alcoxi, arilo C₆₋₁₂ o arilalquilo, o casos en donde hay dos sustituyentes sobre el nitrógeno seleccionados entre alquilo C₁₋₇, arilo C₆₋₁₂ o arilalquilo; alcoxicarbonilo, arilo C₆₋₁₂, arilo sustituido por alquilo C₁₋₇, alcóxilo, arilo C₆₋₁₂ o arilalquilo, guanidino, heterociclilo y heterociclilo sustituido por alquilo C₁₋₇, alcoxi, arilo C₆₋₁₂ o arilalquilo;
- 10
- arilo C₆₋₁₂, arilo sustituido por uno a cuatro sustituyentes seleccionado de alquilo C₁₋₇, alquilo sustituido por uno a cuatro sustituyentes como se definió anteriormente, alquenilo C₂₋₈, grupo alquenilo C₂₋₈ sustituido por uno a dos sustituyentes como se definió arriba, alquinilo C₂₋₈, grupo alquinilo C₂₋₈
15 sustituido por un sustituyente como se definió arriba, arilo C₆₋₁₂, grupo arilo sustituido por uno a cuatro sustituyentes como se definió aquí, arilalquilo, halo, trifluorometoxilo, trifluorometilo, hidroxilo, alcóxilo, alcanilo, alcaniloxilo, ariloxilo, arilalquiloxilo, amino, alquilamino C₁₋₆, arilamino, arilalquilamino, dialquilamino, alcanilamino, tiol, alquiltio, ureido, nitro, ciano, carboxilo, carboxialquilo, carbamilo, alcoxicarbonilo, alquiltiono, ariltiono, arilsulfonilamina, ácido sulfónico,
20 alquilsulfonilo, sulfonamido, ariloxilo, los sustituyentes son opcionalmente y adicionalmente sustituidos por hidroxilo, halo, alquilo C₁₋₇, alcóxilo, alquenilo C₂₋₈, alquinilo C₂₋₈, arilo C₆₋₁₂ o arilalquilo;
- 25 heteroarilo, heteroarilo sustituido por uno a cuatro sustituyentes seleccionados entre alquilo C₁₋₇, alquilo sustituido por uno a cuatro sustituyentes como se definió arriba, alquenilo C₂₋₈, grupo alquenilo C₂₋₈ sustituido por uno a dos sustituyentes

como se definió arriba, alquinilo C₂₋₈, grupo alquinilo C₂₋₈ sustituido por un sustituyente como se definió arriba, arilo C₆₋₁₂, grupo arilo sustituido por uno a cuatro sustituyentes como se definió arriba, arilalquilo, halo, trifluorometoxi, trifluorometilo, hidroxilo, alcoxilo, alcanoilo, alcanoiloxilo, ariloxilo, arilalquiloxilo, amino, alquilamino C₁₋₆, arilamino, arilalquilamino, dialquilamino, alcanoilamino, tiol, alquiltio, ureido, nitro, ciano, carboxilo, carboxialquilo, carbamilo, alcoxicarbonilo, alquiltiono, ariltiono, arilsulfonilamina, ácido sulfónico, alquilsulfonilo, sulfonamido, ariloxilo, los sustituyentes son opcionalmente y adicionalmente sustituidos por hidroxilo, halo, alquilo C₁₋₇, alcoxilo, alquenilo C₂₋₈, alquinilo C₂₋₈, arilo C₆₋₁₂ o arilalquilo;

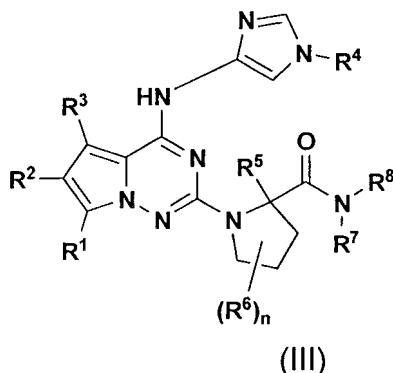
heterocicloalquilo, heteroalquilo C₁₋₇, heteroalquenilo C₂₋₈, en donde los heteroátomos incluyen oxígeno, azufre y nitrógeno; o

R⁷ y R⁸ tomados juntos pueden formar un carbocíclico saturado o no saturado monocíclico de 4-8 miembros opcionalmente sustituido en una o más posiciones sustituibles del anillo por uno o más grupos independientemente seleccionados entre alquilo C₁₋₇, alcoxi, nitro, monoalquilamino, dialquilamino, ciano, halo, haloalquilo C₁₋₇, alcanoilo, aminocarbonilo, monoalquilaminocarbonilo, dialquilaminocarbonilo, alquil amido, alcoxialquilo, alcoxicarbonilo, alquilcarboniloxilo, y arilo C₆₋₁₂, dicho arilo es opcionalmente sustituido por grupos halo, alquilo inferior C₁₋₆ y alcoxilo inferior C₁₋₆; o anillo heterocíclico opcionalmente sustituido por uno o más grupos alquilo C₁₋₇ o arilalquilo o uno o más grupos como se definieron anteriormente como los sustituyentes de alquilo C₁₋₇, o un carbocíclico saturado o insaturado bicíclico con 7 a 12 miembros opcionalmente sustituido en una o más posiciones sustituibles del anillo por uno o más grupos independientemente seleccionados entre alquilo C₁₋₇, alcoxi, nitro, monoalquilamino, dialquilamino, ciano, halo, haloalquilo C₁₋₇, alcanoilo,

aminocarbonilo, monoalquilaminocarbonilo, dialquilaminocarbonilo, alquil amido, alcoxialquilo, alcoxycarbonilo, alquilcarboniloxilo, y arilo C₆₋₁₂, dicho arilo es opcionalmente sustituido por grupos halo, alquilo inferior C₁₋₆ y alcoxilo inferior C₁₋₆; o anillo heterocíclico opcionalmente sustituido por uno o más grupos alquilo C₁₋₇ o arilalquilo o uno o más grupos definidos anteriormente como sustituyentes alquilo C₁₋₇;

o una sal, tautómero o estereoisómero de los mismos farmacéuticamente aceptable.

3. Un compuesto de la fórmula III



caracterizado porque:

R¹ y R² son independientemente hidrógeno, alquilo C₁₋₇

alquilo sustituido por uno a cuatro sustituyentes seleccionados entre

halo, hidroxí, alcoxi, oxo, alcanilo, ariloxilo, alcaniloxilo, amino, alquilamino C₁₋₆, arilamino, arilalquilamino, aminas disustituidas en las cuales los 2 sustituyentes amino se seleccionan entre alquilo C₁₋₇, arilo C₆₋₁₂ o arilalquilo, alcanilamino, aroilamino, aralcanilamino, alcanilamino sustituido por alquilo C₁₋₇, alcoxi, arilo o arilalquilo, arilamino sustituido por alquilo C₁₋₇, alcoxi, arilo C₆₋₁₂ o arilalquilo, aralcanilamino sustituido por alquilo C₁₋₇, alcoxi, arilo C₆₋₁₂ o arilalquilo, tiol,

alquiltio, ariltio, arilalquiltio, alquiltiono, ariltiono, arilalquiltiono, alquilsulfonilo, arilsulfonilo, arilalquilsulfonilo, sulfonamido, sulfonamido sustituido por alquilo C₁₋₇, alcoxi, arilo C₆₋₁₂ o arilalquilo, nitro, ciano, carboxilo, carbamilo, carbamilo sustituido por alquilo C₁₋₇, alcoxi, arilo C₆₋₁₂ o arilalquilo, o casos en donde hay dos

5 sustituyentes sobre el nitrógeno seleccionados entre alquilo C₁₋₇, arilo C₆₋₁₂ o arilalquilo; alcóxicarbonilo, arilo C₆₋₁₂, arilo sustituido por alquilo C₁₋₇, alcoxi, arilo C₆₋₁₂ o arilalquilo, guanidino, heterociclilo y heterociclilo sustituido por alquilo C₁₋₇, alcoxi, arilo C₆₋₁₂ o arilalquilo;

hidroxi, alcoxi, halógeno, amino, aminoalquilo C₁₋₇, alquilamino C₁₋₆,

10 amida,

amida que tiene al menos un hidrógeno remplazado con un grupo escogido entre alquilo C₁₋₇, alquilo sustituido por uno a cuatro sustituyentes como se definió arriba, alqueno C₂₋₈, grupo alqueno C₂₋₈ sustituido por uno a dos sustituyentes como se define adelante, cicloalquilo C₃₋₇, y cicloalquilo sustituido C₃₋₇;

15 carbamato, ureido o ciano;

R³ es hidrógeno, alquilo C₁₋₃;

grupo alquilo sustituido por uno a cuatro sustituyentes seleccionados entre halo, hidroxi, alcoxi, oxo, alcanilo, ariloxilo, alcaniloxilo, amino, alquilamino C₁₋₆, arilamino, arilalquilamino, aminas disustituidas en las cuales los 2 sustituyentes

20 amino se seleccionan entre alquilo C₁₋₇, arilo C₆₋₁₂ o arilalquilo, alcanilamino, aroilamino, aralcanilamino, alcanilamino sustituido por alquilo C₁₋₇, alcoxi, arilo C₆₋₁₂ o arilalquilo, arilamino sustituido por alquilo C₁₋₇, alcoxi, arilo C₆₋₁₂ o arilalquilo, aralcanilamino sustituido por alquilo C₁₋₇, alcoxi, arilo C₆₋₁₂ o arilalquilo, tiol,

25 alquiltio, ariltio, arilalquiltio, alquiltiono, ariltiono, arilalquiltiono, alquilsulfonilo, arilsulfonilo, arilalquilsulfonilo, sulfonamido, sulfonamido sustituido por alquilo C₁₋₇, alcoxi, arilo C₆₋₁₂ o arilalquilo, nitro, ciano, carboxilo, carbamilo, carbamilo sustituido por alquilo C₁₋₇, alcoxi, arilo C₆₋₁₂ o arilalquilo, o casos en donde hay dos sustituyentes sobre el nitrógeno seleccionados entre alquilo C₁₋₇, arilo C₆₋₁₂ o

36
37

arilalquilo; alcoxicarbonilo, arilo C₆₋₁₂, arilo sustituido por alquilo C₁₋₇, alcoxi, arilo C₆₋₁₂ o arilalquilo, guanidino, heterociclilo y heterociclilo sustituido por alquilo C₁₋₇, alcoxi, arilo C₆₋₁₂ o arilalquilo;
o halógeno;

5

R⁴ es hidrógeno, alquilo C₁₋₇,

grupo alquilo sustituido por uno a cuatro sustituyentes seleccionados entre halo, hidroxilo, alcoxi, oxo, alcanoilo, ariloxilo, alcanoiloxilo, amino, alquilamino C₁₋₆, arilamino, arilalquilamino, aminas disustituidas en las cuales los 2 sustituyentes
10 amino se seleccionan entre alquilo C₁₋₇, arilo C₆₋₁₂ o arilalquilo, alcanoilamino, aroilamino,

aralcanoilamino, alcanoilamino sustituido por alquilo C₁₋₇, alcoxi, arilo o arilalquilo, arilamino sustituido por alquilo C₁₋₇, alcoxi, arilo C₆₋₁₂ o arilalquilo, aralcanoilamino sustituido por alquilo C₁₋₇, alcoxi, arilo C₆₋₁₂ o arilalquilo, tiol,
15 alquiltio, ariltio, arilalquiltio, alquiltiono, ariltiono, arilalquiltiono, alquilsulfonilo, arilsulfonilo, arilalquilsulfonilo, sulfonamido, sulfonamido sustituido por alquilo C₁₋₇, alcoxi, arilo C₆₋₁₂ o arilalquilo, nitro, ciano, carboxilo, carbamilo, carbamilo sustituido por alquilo C₁₋₇, alcoxi, arilo C₆₋₁₂ o arilalquilo, o casos en donde hay dos sustituyentes sobre el nitrógeno seleccionados entre alquilo C₁₋₇, arilo C₆₋₁₂ o
20 arilalquilo; alcoxicarbonilo, arilo C₆₋₁₂, arilo sustituido por alquilo C₁₋₇, alcoxi, arilo C₆₋₁₂ o arilalquilo, guanidino, heterociclilo y heterociclilo sustituido por alquilo C₁₋₇, alcoxi, arilo C₆₋₁₂ o arilalquilo;

amida, amida que tiene al menos un hidrógeno remplazado con un grupo escogido
25 entre alquilo C₁₋₇, alquilo sustituido por uno a cuatro sustituyentes como se definió arriba, alquenilo C₂₋₈, grupo alquenilo C₂₋₈ sustituido por uno a dos sustituyentes como se definió arriba, cicloalquilo C₃₋₇,

y cicloalquilo C₃₋₇ sustituido: cicloalquilo C₃₋₇ o cicloalquilo C₃₋₇ sustituido por
30 sustituyentes que incluyen uno o más grupos alquilo C₁₋₇, o por uno a cuatro

23
36

sustituyentes seleccionados entre halo, hidroxilo, alcoxilo, oxo, alcanoilo, ariloxilo, alcanoiloxilo, amino, alquilamino C₁₋₆, arilamino, arilalquilamino, aminas disustituidas en las cuales los 2 sustituyentes amino se seleccionan entre alquilo C₁₋₇, arilo C₆₋₁₂ o arilalquilo, alcanoilamino, aroilamino, aralcanoilamino, 5 alcanoilamino sustituido por alquilo C₁₋₇, alcoxi, arilo C₆₋₁₂ o arilalquilo, arilamino sustituido por alquilo C₁₋₇, alcoxi, arilo C₆₋₁₂ o arilalquilo, aralcanoilamino sustituido por alquilo C₁₋₇, alcoxi, arilo C₆₋₁₂ o arilalquilo, tiol, alquiltio, ariltio, arilalquiltio, alquiltiono, ariltiono, arilalquiltiono, alquilsulfonilo, arilsulfonilo, arilalquilsulfonilo, sulfonamido, sulfonamido sustituido por alquilo C₁₋₇, alcoxi, arilo C₆₋₁₂ o arilalquilo, 10 nitro ciano, carboxilo, carbamilo, carbamilo sustituido por alquilo C₁₋₇, alcoxi, arilo C₆₋₁₂ o arilalquilo, o casos en donde hay dos sustituyentes sobre el nitrógeno seleccionados entre alquilo C₁₋₇, arilo C₆₋₁₂ o arilalquilo; alcóxicarbonilo, arilo C₆₋₁₂, arilo sustituido por alquilo C₁₋₇, alcoxilo, arilo C₆₋₁₂ o arilalquilo, guanidino, heterociclilo y heterociclilo sustituido por alquilo C₁₋₇, alcoxi, arilo C₆₋₁₂ o arilalquilo; 15

R⁵ es hidrógeno, alquilo inferior C₁₋₆, o

alquilo inferior C₁₋₆ sustituido por uno a cuatro sustituyentes seleccionados entre halo, hidroxilo, alcoxi, oxo, alcanoilo, ariloxilo, alcanoiloxilo, amino, alquilamino C₁₋₆, arilamino, arilalquilamino, aminas disustituidas en las cuales los 2 20 sustituyentes amino se seleccionan entre alquilo C₁₋₇, arilo C₆₋₁₂ o arilalquilo, alcanoilamino, aroilamino, aralcanoilamino, alcanoilamino sustituido por alquilo C₁₋₇, alcoxi, arilo C₆₋₁₂ o arilalquilo, arilamino sustituido por alquilo C₁₋₇, alcoxi, arilo C₆₋₁₂ o arilalquilo, aralcanoilamino sustituido por alquilo C₁₋₇, alcoxi, arilo C₆₋₁₂ o arilalquilo, tiol, alquiltio, ariltio, arilalquiltio, alquiltiono, ariltiono, arilalquiltiono, 25 alquilsulfonilo, arilsulfonilo, arilalquilsulfonilo, sulfonamido, sulfonamido sustituido por alquilo C₁₋₇, alcoxi, arilo C₆₋₁₂ o arilalquilo, nitro, ciano, carboxilo, carbamilo, carbamilo sustituido por alquilo C₁₋₇, alcoxi, arilo C₆₋₁₂ o arilalquilo, o casos en donde hay dos sustituyentes sobre el nitrógeno seleccionados entre alquilo C₁₋₇, arilo C₆₋₁₂ o arilalquilo; alcóxicarbonilo, arilo C₆₋₁₂, arilo sustituido por alquilo C₁₋₇,

alcoxi, arilo C₆₋₁₂ o arilalquilo, guanidino, heterociclilo y heterociclilo sustituido por alquilo C₁₋₇, alcoxi, arilo C₆₋₁₂ o arilalquilo;

R⁶ es independientemente hidrógeno, alquilo C₁₋₇,

grupo alquilo sustituido por uno a cuatro sustituyentes seleccionados entre
 5 halo, hidroxilo, alcoxi, oxo, alcanoilo, ariloxilo, alcanoiloxilo, amino, alquilamino C₁₋₆,
 arilamino, arilalquilamino, aminas disustituidas en las cuales los 2 sustituyentes
 amino se seleccionan entre alquilo C₁₋₇, arilo C₆₋₁₂ o arilalquilo, alcanoilamino,
 aroilamino, aralcanoilamino, alcanoilamino sustituido por alquilo C₁₋₇, alcoxi, arilo
 C₆₋₁₂ o arilalquilo, arilamino sustituido por alquilo C₁₋₇, alcoxi, arilo C₆₋₁₂ o
 10 arilalquilo, aralcanoilamino sustituido por alquilo C₁₋₇, alcoxi, arilo C₆₋₁₂ o arilalquilo,
 tiol, alquiltio, ariltio, arilalquiltio, alquiltiono, ariltiono, arilalquiltiono, alquilsulfonilo,
 arilsulfonilo, arilalquilsulfonilo, sulfonamido, sulfonamido sustituido por alquilo C₁₋₇,
 alcoxi, arilo C₆₋₁₂ o arilalquilo, nitro, ciano, carboxilo, carbamilo, carbamilo
 sustituido por alquilo C₁₋₇, alcoxi, arilo C₆₋₁₂ o arilalquilo, o casos en donde hay dos
 15 sustituyentes sobre el nitrógeno seleccionados entre alquilo C₁₋₇, arilo C₆₋₁₂ o
 arilalquilo; alcoxicarbonilo, arilo C₆₋₁₂, arilo sustituido por alquilo C₁₋₇, alcoxi, arilo
 C₆₋₁₂ o arilalquilo, guanidino, heterociclilo y heterociclilo sustituido por alquilo C₁₋₇,
 alcoxi, arilo C₆₋₁₂ o arilalquilo;

20 hidroxilo, alcoxi, halógeno, haloalquilo C₁₋₇, haloalcoxi C₁₋₆, oxo, ciano,
 cicloalquilo C₃₋₇, cicloalquilo C₃₋₇ sustituido por sustituyentes que incluyen uno o
 más grupos alquilo C₁₋₇, o por uno a cuatro sustituyentes seleccionados entre halo,
 hidroxilo, alcoxilo, oxo, alcanoilo, ariloxilo, alcanoiloxilo, amino, alquilamino C₁₋₆,
 arilamino, arilalquilamino, aminas disustituidas en las cuales los 2 sustituyentes
 25 amino se seleccionan entre alquilo C₁₋₇, arilo C₆₋₁₂ o arilalquilo, alcanoilamino,
 aroilamino, aralcanoilamino, alcanoilamino sustituido por alquilo C₁₋₇, alcoxi, arilo
 C₆₋₁₂ o arilalquilo, arilamino sustituido por alquilo C₁₋₇, alcoxi, arilo C₆₋₁₂ o
 arilalquilo, aralcanoilamino sustituido por alquilo C₁₋₇, alcoxi, arilo C₆₋₁₂ o arilalquilo,

tiol, alquiltio, ariltio, arilalquiltio, alquiltiono, ariltiono, arilalquiltiono, alquilsulfonilo, arilsulfonilo, arilalquilsulfonilo, sulfonamido, sulfonamido sustituido por alquilo C₁₋₇, alcoxi, arilo C₆₋₁₂ o arilalquilo, nitro ciano, carboxilo, carbamilo, carbamilo sustituido por alquilo C₁₋₇, alcoxi, arilo C₆₋₁₂ o arilalquilo, o casos en donde hay dos

5 sustituyentes sobre el nitrógeno seleccionados entre alquilo C₁₋₇, arilo C₆₋₁₂ o arilalquilo; alcoxicarbonilo, arilo C₆₋₁₂, arilo sustituido por alquilo C₁₋₇, alcóxilo, arilo C₆₋₁₂ o arilalquilo, guanidino, heterociclilo y heterociclilo sustituido por alquilo C₁₋₇, alcoxi, arilo C₆₋₁₂ o arilalquilo;

n es 0-2; o

10 cuando n = 2 y R⁶ son sustituyentes geminales juntos pueden formar un anillo carbocíclico saturado o no saturado de 3-6 miembros opcionalmente sustituido en una o más posiciones sustituibles del anillo por uno o más grupos independientemente seleccionados entre alquilo C₁₋₇, alcoxi, nitro, monoalquilamino, dialquilamino, ciano, halo, haloalquilo C₁₋₇, alcanilo,

15 aminocarbonilo, monoalquilaminocarbonilo, dialquilaminocarbonilo, alquil amido, alcóxialquilo, alcoxicarbonilo, alquilcarboniloxilo, y arilo C₆₋₁₂, dicho arilo es opcionalmente sustituido por grupos halo, alquilo inferior C₁₋₆ y alcóxilo inferior C₁₋₆; o anillo heterocíclico opcionalmente sustituido por uno o más grupos alquilo C₁₋₇ o arilalquilo o uno o más grupos seleccionados entre halo, hidroxilo, alcoxi, oxo,

20 alcanilo, ariloxilo, alcaniloxilo, amino, alquilamino C₁₋₆, arilamino, arilalquilamino, aminas disustituidas en las cuales los 2 sustituyentes amino se seleccionan entre alquilo C₁₋₇, arilo C₆₋₁₂ o arilalquilo, alcanilamino, aroilamino, aralcanilamino, alcanilamino sustituido por alquilo C₁₋₇, alcoxi, arilo C₆₋₁₂ o arilalquilo, arilamino sustituido por alquilo C₁₋₇, alcoxi, arilo C₆₋₁₂ o arilalquilo, aralcanilamino sustituido

25 por alquilo C₁₋₇, alcoxi, arilo C₆₋₁₂ o arilalquilo, tiol, alquiltio, ariltio, arilalquiltio,

alquiltiono, ariltiono, arilalquiltiono, alquilsulfonilo, arilsulfonilo, arilalquilsulfonilo, sulfonamido, sulfonamido sustituido por alquilo C₁₋₇, alcoxi, arilo C₆₋₁₂ o arilalquilo, nitro, ciano, carboxilo, carbamilo, carbamilo sustituido por alquilo C₁₋₇, alcoxi, arilo C₆₋₁₂ o arilalquilo, o casos en donde hay dos sustituyentes sobre el nitrógeno
 5 seleccionados entre alquilo C₁₋₇, arilo C₆₋₁₂ o arilalquilo; alcoxicarbonilo, arilo C₆₋₁₂, arilo sustituido por alquilo C₁₋₇, alcoxi, arilo C₆₋₁₂ o arilalquilo; guanidino, heterociclilo y heterociclilo sustituido por alquilo C₁₋₇, alcoxi, arilo C₆₋₁₂ o arilalquilo;
 o

cuando n = 2 y R⁶ son sustituyentes 1,2-cis, juntos pueden formar
 10 un anillo carbocíclico fusionado saturado de 3-6 miembros opcionalmente sustituido en una o más posiciones sustituibles del anillo por uno o más grupos independientemente seleccionados entre alquilo C₁₋₇, alcoxi, nitro, monoalquilamino, dialquilamino, ciano, halo, haloalquilo C₁₋₇, alcanoilo, aminocarbonilo, monoalquilaminocarbonilo, dialquilaminocarbonilo, alquil amido,
 15 alcoxialquilo, alcoxicarbonilo, alquilcarboniloxilo, y arilo C₆₋₁₂, dicho arilo es opcionalmente sustituido por grupos halo, alquilo inferior C₁₋₆ y alcóxilo inferior C₁₋₆; o anillo heterocíclico opcionalmente sustituido por uno o más grupos alquilo C₁₋₇ o arilalquilo o uno o más grupos seleccionados entre halo, hidroxilo, alcoxi, oxo, alcanoilo, ariloxilo, alcanoiloxilo, amino, alquilamino C₁₋₆, arilamino, arilalquilamino,
 20 aminas disustituidas en las cuales los 2 sustituyentes amino se seleccionan entre alquilo C₁₋₇, arilo C₆₋₁₂ o arilalquilo, alcanoilamino, aroilamino, aralcanoilamino, alcanoilamino sustituido por alquilo C₁₋₇, alcoxi, arilo C₆₋₁₂ o arilalquilo, arilamino sustituido por alquilo C₁₋₇, alcoxi, arilo C₆₋₁₂ o arilalquilo, aralcanoilamino sustituido por alquilo C₁₋₇, alcoxi, arilo C₆₋₁₂ o arilalquilo, tiol, alquiltio, ariltio, arilalquiltio,
 25 alquiltiono, ariltiono, arilalquiltiono, alquilsulfonilo, arilsulfonilo, arilalquilsulfonilo,

sulfonamido, sulfonamido sustituido por alquilo C₁₋₇, alcoxi, arilo C₆₋₁₂ o arilalquilo, nitro, ciano, carboxilo, carbamilo, carbamilo sustituido por alquilo C₁₋₇, alcoxi, arilo C₆₋₁₂ o arilalquilo, o casos en donde hay dos sustituyentes sobre el nitrógeno seleccionados entre alquilo C₁₋₇, arilo C₆₋₁₂ o arilalquilo; alcóxicarbonilo, arilo, arilo sustituido por alquilo C₁₋₇, alcoxi, arilo C₆₋₁₂ o arilalquilo; guanidino, heterociclilo y heterociclilo sustituido por alquilo C₁₋₇, alcoxi, arilo C₆₋₁₂ o arilalquilo; o

cuando $n = 2$, y R⁶ son sustituyentes 1,3-cis juntos pueden formar un puente de alquilo o heteroalquilo de 1-4 miembros opcionalmente sustituido por uno a cuatro sustituyentes seleccionados entre halo, hidroxilo, alcoxi, oxo, alcanoilo, ariloxilo, alcanoiloxilo, amino, alquilamino C₁₋₆, arilamino, arilalquilamino, aminas disustituidas en las cuales los 2 sustituyentes amino se seleccionan entre alquilo C₁₋₇, arilo C₆₋₁₂ o arilalquilo, alcanoilamino, aroilamino, aralcanoilamino, alcanoilamino sustituido por alquilo C₁₋₇, alcoxi, arilo C₆₋₁₂ o arilalquilo, arilamino sustituido por alquilo C₁₋₇, alcoxi, arilo C₆₋₁₂ o arilalquilo, aralcanoilamino sustituido por alquilo C₁₋₇, alcoxi, arilo C₆₋₁₂ o arilalquilo, tiol, alquiltio, ariltio, arilalquiltio, alquiltiono, ariltiono, arilalquiltiono, alquilsulfonilo, arilsulfonilo, arilalquilsulfonilo, sulfonamido, sulfonamido sustituido por alquilo C₁₋₇, alcoxi, arilo C₆₋₁₂ o arilalquilo, nitro, ciano, carboxilo, carbamilo, carbamilo sustituido por alquilo C₁₋₇, alcoxi, arilo C₆₋₁₂ o arilalquilo, o casos en donde hay dos sustituyentes sobre el nitrógeno seleccionados entre alquilo C₁₋₇, arilo C₆₋₁₂ o arilalquilo; alcóxicarbonilo, arilo C₆₋₁₂, arilo sustituido por alquilo C₁₋₇, alcoxi, arilo C₆₋₁₂ o arilalquilo, guanidino, heterociclilo y heterociclilo sustituido por alquilo C₁₋₇, alcoxi, arilo C₆₋₁₂ o arilalquilo; o

cuando hay dos R⁶ en el mismo carbono, estos pueden formar un

carbonilo (C=O); y

R^7 y R^8 son independientemente hidrógeno, alquilo C_{1-7} ,

grupo alquilo sustituido por uno a cuatro sustituyentes seleccionados entre halo, hidroxilo, alcoxi, oxo, alcanilo, ariloxilo, alcaniloxilo, amino, alquilamino C_{1-6} ,

5 arilamino, arilalquilamino, aminas disustituidas en las cuales los 2 sustituyentes amino se seleccionan entre alquilo C_{1-7} , arilo C_{6-12} o arilalquilo, alcanilamino, aroilamino,

aralcanilamino, alcanilamino sustituido por alquilo C_{1-7} , alcoxi, arilo C_{6-12} o arilalquilo, arilamino sustituido por alquilo C_{1-7} , alcoxi, arilo C_{6-12} o arilalquilo,

10 aralcanilamino sustituido por alquilo C_{1-7} , alcoxi, arilo C_{6-12} o arilalquilo, tiol, alquiltio, ariltio, arilalquiltio, alquiltiono, ariltiono, arilalquiltiono, alquilsulfonilo, arilsulfonilo, arilalquilsulfonilo, sulfonamido, sulfonamido sustituido por alquilo C_{1-7} , alcoxi, arilo C_{6-12} o arilalquilo, nitro, ciano, carboxilo, carbamilo, carbamilo sustituido por alquilo C_{1-7} , alcoxi, arilo C_{6-12} o arilalquilo, o casos en donde hay dos
15 sustituyentes sobre el nitrógeno seleccionados entre alquilo C_{1-7} , arilo C_{6-12} o arilalquilo; alcóxicarbonilo, arilo C_{6-12} , arilo sustituido por alquilo C_{1-7} , alcoxi, arilo C_{6-12} o arilalquilo, guanidino, heterociclilo y heterociclilo sustituido por alquilo C_{1-7} , alcoxi, arilo C_{6-12} o arilalquilo;

20 cicloalquilo C_{3-7} , cicloalquilo C_{3-7} sustituido por sustituyentes que incluyen uno o más grupos alquilo C_{1-7} , o por uno a cuatro sustituyentes seleccionados entre halo, hidroxilo, alcoxi C_{1-6} , alcanilo, ariloxilo, alcaniloxilo, amino, alquilamino C_{1-6} , arilamino, arilalquilamino, aminas disustituidas en las cuales los 2 sustituyentes amino se seleccionan entre alquilo C_{1-7} , arilo C_{6-12} o arilalquilo, alcanilamino, aroilamino, aralcanilamino, alcanilamino sustituido por
25 alquilo C_{1-7} , alcoxi C_{1-6} , arilo C_{6-12} o arilalquilo, arilamino sustituido por alquilo C_{1-7} , alcoxi C_{1-6} , arilo C_{6-12} o arilalquilo, aralcanilamino sustituido por alquilo C_{1-7} , alcoxi, arilo C_{6-12} o arilalquilo, tiol, alquiltio, ariltio, arilalquiltio, alquiltiono, ariltiono,

arilalquiltionono, alquilsulfonilo, arilsulfonilo, arilalquilsulfonilo, sulfonamido, sulfonamido sustituido por alquilo C₁₋₇, alcoxi C₁₋₆, arilo C₆₋₁₂ o arilalquilo, nitro ciano, carboxilo, carbamilo, carbamilo sustituido por alquilo C₁₋₇, alcoxi C₁₋₆, arilo C₆₋₁₂ o arilalquilo, o casos en donde hay dos sustituyentes sobre el nitrógeno
5 seleccionados entre alquilo C₁₋₇, arilo C₆₋₁₂ o arilalquilo; alcoxicarbonilo, arilo C₆₋₁₂, arilo sustituido por alquilo C₁₋₇, alcoxi C₁₋₆, arilo C₆₋₁₂ o arilalquilo, guanidino, heterociclilo y heterociclilo sustituido por alquilo C₁₋₇, alcoxi C₁₋₆, arilo C₆₋₁₂ o arilalquilo;

arilo C₆₋₁₂, grupo arilo sustituido por uno a cuatro sustituyentes
10 seleccionados entre alquilo C₁₋₇, alquilo sustituido por uno a cuatro sustituyentes como se definió arriba, alquenilo C₂₋₈, grupo alquenilo C₂₋₈ sustituido por uno a dos sustituyentes como se definió arriba, alquinilo C₂₋₈, alquinilo C₂₋₈ sustituido por un sustituyente como se definió arriba, arilo C₆₋₁₂, grupo arilo sustituido por uno a cuatro sustituyentes como se define aquí, arilalquilo, halo, trifluorometoxilo,
15 trifluorometilo, hidroxilo, alcoxilo, alcanoilo, alcanoiloxilo, ariloxilo, arilalquilo, amino, alquilamino C₁₋₆, arilamino, arilalquilamino, dialquilamino, alcanoilamino, tiol, alquiltio, ureido, nitro, ciano, carboxilo, carboxialquilo, carbamilo, alcoxicarbonilo, alquiltionono, ariltionono, arilsulfonilamina, ácido sulfónico, alquilsulfonilo, sulfonamido, ariloxilo, los sustituyentes son opcionalmente y
20 adicionalmente sustituidos por hidroxilo, halo, alquilo C₁₋₇, alcoxilo, alquenilo C₂₋₈, alquinilo C₂₋₈, arilo C₆₋₁₂ o arilalquilo;

heteroarilo, grupo heteroarilo sustituido por uno a cuatro sustituyentes seleccionados entre alquilo C₁₋₇, alquilo sustituido por uno a cuatro sustituyentes como se definió arriba, alquenilo C₂₋₈, grupo alquenilo C₂₋₈ sustituido
25 por uno a dos sustituyentes como se definió arriba, alquinilo C₂₋₈, grupo alquinilo

C₂₋₈ sustituido por un sustituyente como se definió arriba, arilo C₆₋₁₂, grupo arilo
 sustituido por uno a cuatro sustituyentes como se definió arriba, arilalquilo, halo,
 trifluorometoxilo, trifluorometilo, hidroxilo, alcoxilo, alcanoilo, alcanoiloxilo, ariloxilo,
 arilalquiloxilo, amino, alquilamino C₁₋₆, arilamino, arilalquilamino, dialquilamino,
 5 alcanoilamino, tiol, alquiltio, ureido, nitro, ciano, carboxilo, carboxialquilo,
 carbamilo, alcoxicarbonilo, alquiltiono, ariltiono, arilsulfonilamina, ácido sulfónico,
 alquilsulfonilo, sulfonamido, ariloxilo, los sustituyentes son opcionalmente y
 adicionalmente sustituidos por hidroxilo, halo, alquilo C₁₋₇, alcoxilo, alquenilo C₂₋₈,
 alquinilo C₂₋₈, arilo C₆₋₁₂ o arilalquilo;
 10 heterocicloalquilo, heteroalquilo, heteroalquenilo C₂₋₈, o
 R⁷ y R⁸ tomados juntos pueden formar un carbocíclico saturado o no
 saturado monocíclico de 4-8 miembros opcionalmente sustituido en una o más
 posiciones sustituibles del anillo por uno o más grupos independientemente
 seleccionados entre alquilo C₁₋₇, alcoxi C₁₋₆, nitro, monoalquilamino, dialquilamino,
 15 ciano, halo, haloalquilo C₁₋₇, alcanoilo, aminocarbonilo, monoalquilaminocarbonilo,
 dialquilaminocarbonilo, alquil amido, alcoxialquilo, alcoxicarbonilo,
 alquilcarboniloxilo, y arilo C₆₋₁₂, dicho arilo es opcionalmente sustituido por grupos
 halo, alquilo inferior C₁₋₆ y alcoxilo inferior C₁₋₆; o anillo heterocíclico opcionalmente
 sustituido por uno o más grupos alquilo C₁₋₇ o arilalquilo o uno o más grupos
 20 definidos anteriormente como sustituyentes alquilo C₁₋₇, o un anillo carbocíclico
 saturado o insaturado bicíclico con 7 a 12 miembros opcionalmente sustituido en
 una o más posiciones sustituibles del anillo por uno o más grupos
 independientemente seleccionados entre alquilo C₁₋₇, alcoxi C₁₋₆, nitro,
 monoalquilamino, dialquilamino, ciano, halo, haloalquilo C₁₋₇, alcanoilo,
 25 aminocarbonilo, monoalquilaminocarbonilo, dialquilaminocarbonilo, alquil amido,

alcoxialquilo, alcóxicarbonilo, alquilcarboniloxilo, y arilo C₆₋₁₂, dicho arilo es opcionalmente sustituido por grupos halo, alquilo inferior C₁₋₆ y alcóxilo inferior C₁₋₆; o anillo heterocíclico opcionalmente sustituido por uno o más grupos alquilo C₁₋₇ o arilalquilo o uno o más grupos definidos anteriormente como sustituyentes alquilo C₁₋₇;

o una sal, tautómero o estereoisómero de los mismos farmacéuticamente aceptable.

4. Compuesto de conformidad con la reivindicación 1, caracterizado porque comprende

(S)-1-(4-(5-ciclopropil-1H-pirazol-3-ilamino)pirrolo[1,2-f][1,2,4]triazin-2-il)-N-metilpirrolidin-2-carboxamida,

(S)-1-(4-(5-ciclopropil-1H-pirazol-3-ilamino)pirrolo[1,2-f][1,2,4]triazin-2-il)-N-(tiazol-2-il)pirrolidin-2-carboxamida,

(S)-1-(4-(5-ciclopropil-1H-pirazol-3-ilamino)pirrolo[1,2-f][1,2,4]triazin-2-il)-N-(5-metiltiazol-2-il)pirrolidin-2-carboxamida,

(S)-1-(4-(5-ciclopropil-1H-pirazol-3-ilamino)pirrolo[1,2-f][1,2,4]triazin-2-il)-N-(piridin-3-il)pirrolidin-2-carboxamida,

(S)-1-(4-(5-ciclopropil-1H-pirazol-3-ilamino)pirrolo[1,2-f][1,2,4]triazin-2-il)-N-(6-fluoropiridin-3-il)pirrolidin-2-carboxamida,

(S)-1-(4-(5-ciclopropil-1H-pirazol-3-ilamino)pirrolo[1,2-f][1,2,4]triazin-2-il)-N-((R)-1-ciclopropilpiperidin-3-il)pirrolidin-2-carboxamida,

(S)-1-(4-(5-ciclopropil-1H-pirazol-3-ilamino)pirrolo[1,2-f][1,2,4]triazin-2-il)-N-((R)-1-(2-metoxietil)piperidin-3-il)pirrolidin-2-carboxamida,

(S)-1-(4-(5-ciclopropil-1H-pirazol-3-ilamino)pirrolo[1,2-f][1,2,4]triazin-

2-il)-N-(6-fluoropiridin-3-il)-2-metilpirrolidin-2-carboxamida,

(S)-1-(4-(5-ciclopropil-1H-pirazol-3-ilamino)pirrolo[1,2-f][1,2,4]triazin-

2-il)-2-metil-N-(tiazol-2-il)pirrolidin-2-carboxamida,

(S)-1-(4-(5-ciclopropil-1H-pirazol-3-ilamino)pirrolo[1,2-f][1,2,4]triazin-

5 2-il)-2-metil-N-(5-metiltiazol-2-il)pirrolidin-2-carboxamida,

(S)-N-(5-clorotiazol-2-il)-1-(4-(5-ciclopropil-1H-pirazol-3-

ilamino)pirrolo[1,2-f][1,2,4]triazin-2-il)-2-metilpirrolidin-2-carboxamida,

(S)-1-(4-(5-ciclopropil-1H-pirazol-3-ilamino)pirrolo[1,2-f][1,2,4]triazin-

2-il)-2-metil-N-(3-metilisotiazol-5-il)pirrolidin-2-carboxamida,

10 (S)-N-(4-cloropiridin-3-il)-1-(4-(5-ciclopropil-1H-pirazol-3-

ilamino)pirrolo[1,2-f][1,2,4]triazin-2-il)-2-metilpirrolidin-2-carboxamida,

(S)-1-(4-(5-ciclopropil-1H-pirazol-3-ilamino)pirrolo[1,2-f][1,2,4]triazin-

2-il)-2-metil-N-(pirazin-2-il)pirrolidin-2-carboxamida,

(S)-1-(4-(5-ciclopropil-1H-pirazol-3-ilamino)pirrolo[1,2-f][1,2,4]triazin-

15 2-il)-2-metil-N-(5-metil-1H-pirazol-3-il)pirrolidin-2-carboxamida,

(S)-1-(4-(3-ciclopropil-1H-pirazol-5-ilamino)pirrolo[1,2-f][1,2,4]triazin-

2-il)-2-metil-N-(1,2,4-tiadiazol-5-il)pirrolidin-2-carboxamida,

(S)-1-(4-(3-Ciclopropil-1H-pirazol-5-ilamino)pirrolo[1,2-f][1,2,4]triazin-

2-il)-N-(6-fluoropiridin-3-il)-2,4,4-trimetilpirrolidin-2-carboxamida,

20 (S)-3-(2-(2-metil-2-(tiazol-2-ilcarbamoil)pirrolidin-1-il)pirrolo[1,2-

f][1,2,4]triazin-4-ilamino)-1H-pirazol-5-carboxamida,

(S)-1-(4-(5-(1-metilciclopropil)-1H-pirazol-3-ilamino)pirrolo[1,2-

f][1,2,4]triazin-2-il)-N-((R)-piperidin-3-il)pirrolidin-2-carboxamida,

(2S,4R)-1-(4-(5-ciclopropil-1H-pirazol-3-ilamino)pirrolo[1,2-

25 f][1,2,4]triazin-2-il)-4-fluoro-N-(tiazol-2-il)pirrolidin-2-carboxamida,

(2S,4R)-1-(4-(5-ciclopropil-1H-pirazol-3-ilamino)pirrolo[1,2-f][1,2,4]triazin-2-il)-N-((R)-1-(ciclopropilmetil)piperidin-3-il)-4-fluoropirrolidin-2-carboxamida,

5 (2S,4R)-1-(4-(5-ciclopropil-1H-pirazol-3-ilamino)pirrolo[1,2-f][1,2,4]triazin-2-il)-4-fluoro-N-(6-fluoropiridin-3-il)pirrolidin-2-carboxamida,

(2S,4R)-N-(4-cloropiridin-3-il)-1-(4-(5-ciclopropil-1H-pirazol-3-ilamino)pirrolo[1,2-f][1,2,4]triazin-2-il)-4-fluoropirrolidin-2-carboxamida,

(2S,4R)-1-(4-(5-ciclopropil-1H-pirazol-3-ilamino)pirrolo[1,2-f][1,2,4]triazin-2-il)-4-fluoro-N-(piridin-3-il)pirrolidin-2-carboxamida,

10 (2S,4R)-1-(4-(5-ciclopropil-1H-pirazol-3-ilamino)pirrolo[1,2-f][1,2,4]triazin-2-il)-4-fluoro-N-(3-metilisotiazol-5-il)pirrolidin-2-carboxamida,

(2S,4R)-1-(4-(5-ciclopropil-1H-pirazol-3-ilamino)pirrolo[1,2-f][1,2,4]triazin-2-il)-4-fluoro-N-(pirazin-2-il)pirrolidin-2-carboxamida,

15 (2S,4S)-1-(4-(5-ciclopropil-1H-pirazol-3-ilamino)pirrolo[1,2-f][1,2,4]triazin-2-il)-4-hidroxi-N-(pirazin-2-il)pirrolidin-2-carboxamida,

(2S,4S)-N-(4-cloropiridin-3-il)-1-(4-(5-ciclopropil-1H-pirazol-3-ilamino)pirrolo[1,2-f][1,2,4]triazin-2-il)-4-hidroxipirrolidin-2-carboxamida,

(2S,4S)-1-(4-(5-ciclopropil-1H-pirazol-3-ilamino)pirrolo[1,2-f][1,2,4]triazin-2-il)-4-hidroxi-N-(piridin-3-il)pirrolidin-2-carboxamida,

20 (2S,4S)-1-(4-(5-ciclopropil-1H-pirazol-3-ilamino)pirrolo[1,2-f][1,2,4]triazin-2-il)-4-hidroxi-N-(3-metilisotiazol-5-il)pirrolidin-2-carboxamida,

(2S,4S)-1-(4-(5-ciclopropil-1H-pirazol-3-ilamino)pirrolo[1,2-f][1,2,4]triazin-2-il)-4-hidroxi-N-(tiazol-2-il)pirrolidin-2-carboxamida, y

25 (2S,4S)-N-(5-clorotiazol-2-il)-1-(4-(5-ciclopropil-1H-pirazol-3-ilamino)pirrolo[1,2-f][1,2,4]triazin-2-il)-4-hidroxipirrolidin-2-carboxamida,

48
49

o una sal, tautómero o estereoisómero de los mismos farmacéuticamente aceptables

5. Una Composición farmacéutica, caracterizada porque comprende un portador farmacéuticamente aceptable y uno o más compuestos de conformidad con las reivindicaciones 1 a 4.

6. Una Composición farmacéutica, caracterizada porque comprende uno o más compuestos de conformidad con las reivindicaciones 1 a 4, en combinación con un portador farmacéuticamente aceptable y uno o más de otros agentes anti-cancerígenos o citotóxicos.

10

15



US007879855B2

49
50

(12) **United States Patent**
Wittman et al.

(10) **Patent No.:** **US 7,879,855 B2**
(45) **Date of Patent:** **Feb. 1, 2011**

(54) **PYRROLOTRIAZINE KINASE INHIBITORS**

FOREIGN PATENT DOCUMENTS

(75) **Inventors:** **Mark D. Wittman**, Wallingford, CT (US); **Harold Mastalerz**, Guilford, CT (US); **Kurt Zimmermann**, Durham, CT (US); **Mark G. Saulnier**, Newington, CT (US); **Upender Velaparthi**, Cheshire, CT (US); **Dolatrai M. Vyas**, Madison, CT (US); **Guifen Zhang**, Wallingford, CT (US); **Walter Lewis Johnson**, Waterbury, CT (US); **David B. Frennesson**, Naugatuck, CT (US); **Xiaopeng Sang**, Glastonbury, CT (US); **Peiyang Liu**, Madison, CT (US); **David R. Langley**, Meriden, CT (US)

WO WO 00/71129 11/2000

OTHER PUBLICATIONS

(73) **Assignee:** **Bristol-Myers Squibb Company**, Princeton, NJ (US)

(*) **Notice:** Subject to any disclaimer, the term of this patent is extended or adjusted under 35 U.S.C. 154(b) by 0 days.

Freshney et al., Culture of Animal Cells, A Manual of Basic Technique, Alan R. Liss, Inc., 1983, New York, p. 4.*
Dermer et al., Bio/Technology, 1994, 12:320.*
Cohen et al., Current Opinion in Chemical Biology, 3,459-465, 1999.*
Golub et al., Science, 286, 531-537, 1999.*
Cecil Textbook of Medicine, 20th Edition, vol. 1, pp. 1004-1010 (1996).
Malumbres et al., Trends in Biochemical Sciences, vol. 30(11), pp. 630-641 (2005).
Lolli et al., Cell Cycle, vol. 4(4), pp. 572-577 (2005).
Sherr et al., Genes & Development, vol. 18, pp. 2699-2711 (2004).
Fischer, Cell Cycle, vol. 3(6), pp. 742-746 (2004).
Blain et al., The Journal of Biological Chemistry, vol. 272(41), pp. 25863-25872 (1997).
LuValle et al., Frontiers in Bioscience, vol. 5, d493-503 (2000).
Patel et al., Biochem. Soc. Trans., vol. 32(5), pp. 803-808 (2004).
Jope et al., Trends in Biochemical Sciences, vol. 29(2), pp. 95-102 (2004).
Mass, R. D., Int. Radiation Oncology Bio. Phys., vol. 58(3), pp. 932-940 (2001).
Fabbro et al., Pharmacology & Therapeutics, vol. 93, pp. 79-98 (2002).
Search of: BMS-754807—List Results; www.ClinicalTrials.gov (Aug. 18, 2010) 1 page.

(65) **Prior Publication Data**

US 2009/0239838 A1 Sep. 24, 2009

Related U.S. Application Data

(63) Continuation of application No. 11/773,466, filed on Jul. 5, 2007, now Pat. No. 7,534,792.

(60) Provisional application No. 60/819,171, filed on Jul. 7, 2006.

* cited by examiner

Primary Examiner—Venkataraman Balasubramanian
(74) *Attorney, Agent, or Firm*—Elliott Korsen

(51) **Int. Cl.**
A61K 31/53 (2006.01)
A61P 35/00 (2006.01)
C07D 487/04 (2006.01)
C07D 401/14 (2006.01)
A61P 19/02 (2006.01)

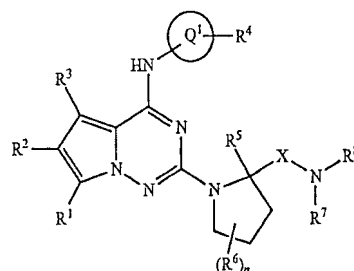
(52) **U.S. Cl.** 514/243; 544/183

(58) **Field of Classification Search** 514/243; 544/183

See application file for complete search history.

(57) **ABSTRACT**

The invention provides compounds of formula I



(56) **References Cited**

U.S. PATENT DOCUMENTS

6,670,357 B2 12/2003 Leftheris et al.
6,869,952 B2 3/2005 Bhide et al.
6,982,265 B1 1/2006 Hunt et al.
7,531,539 B2 5/2009 Fink et al.
7,534,792 B2* 5/2009 Wittman et al. 514/243
2006/0084650 A1 4/2006 Dong et al.

and pharmaceutically acceptable salts thereof.

The formula I compounds inhibit tyrosine kinase activity thereby making them useful as anticancer agents and for the treatment of Alzheimer's Disease.

1 Claim, No Drawings



US007534792B2

(12) **United States Patent**
Wittman et al.

(10) **Patent No.:** **US 7,534,792 B2**
(45) **Date of Patent:** **May 19, 2009**

(54) **PYRROLOTRIAZINE KINASE INHIBITORS**

6,982,265 B1 1/2006 Hunt et al.
2006/0084650 A1 4/2006 Dong et al.

(75) **Inventors:** **Mark D. Wittman**, Wallingford, CT (US); **Harold Mastalerz**, Guilford, CT (US); **Kurt Zimmermann**, Durham, CT (US); **Mark G. Saulnier**, Newington, CT (US); **Upender Velaparthi**, Cheshire, CT (US); **Dolatrai M. Vyas**, Madison, CT (US); **Guifen Zhang**, Wallingford, CT (US); **Walter Lewis Johnson**, Waterbury, CT (US); **David B. Frennesson**, Naugatuck, CT (US); **Xiaopeng Sang**, Glastonbury, CT (US); **Peiying Liu**, Madison, CT (US); **David R. Langley**, Meriden, CT (US)

(73) **Assignee:** **Bristol-Myers Squibb Company**, Princeton, NJ (US)

(*) **Notice:** Subject to any disclaimer, the term of this patent is extended or adjusted under 35 U.S.C. 154(b) by 0 days.

(21) **Appl. No.:** **11/773,466**

(22) **Filed:** **Jul. 5, 2007**

(65) **Prior Publication Data**
US 2008/0009497 A1 Jan. 10, 2008

Related U.S. Application Data
(60) **Provisional application No. 60/819,171**, filed on Jul. 7, 2006.

(51) **Int. Cl.**
C07D 487/04 (2006.01)
C07D 403/12 (2006.01)
C07D 403/14 (2006.01)
A61K 31/53 (2006.01)
A61P 19/02 (2006.01)
A61P 35/00 (2006.01)

(52) **U.S. Cl.** **514/243; 544/183**
(58) **Field of Classification Search** **544/183, 544/243; 514/243**
See application file for complete search history.

(56) **References Cited**
U.S. PATENT DOCUMENTS
6,670,357 B2 12/2003 Leftheris et al.
6,869,952 B2 3/2005 Bhide et al.

FOREIGN PATENT DOCUMENTS

WO WO 00/71129 11/2000

OTHER PUBLICATIONS

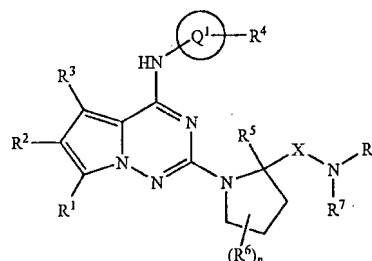
Cecil Textbook of Medicine, edited by Bennet, J.C., and Plum F., 20th edition, vol. 1, 1004-1010, 1996.*
Malumbres et al., Trends in Biochemical Sciences, 30(11), 630-641, 2005.*
Lolli et al., Cell Cycle 4:4,572-577, 2005.*
Sherr et al., Genes & Development 18, 2699-2711, 2004.*
Fischer Cell Cycle 3:6, 742-746, 2004.*
Blain et al., The Journal of Biological Chemistry, 272(41), 25863-25872, 1997.*
LuValle et al., Frontiers in Bioscience, 5, d493-503, 2000.*
Patel et al. Biochem. Soc. Trans. 32(5), 803-808, 2004.*
Jope et al., Trends in Biochemical Sciences 29(2), 95-102, 2004.*
Mass, R. D., Int. J. Radiation Oncology Bio. Phys. vol. 58(3): 932-940, 201.*
Fabbro et al. Pharmacology & therapeutics 93, 79-98, 2002.*

* cited by examiner

Primary Examiner—Venkataraman Balasubramanian
(74) *Attorney, Agent, or Firm*—Elliott Korsen

(57) **ABSTRACT**

The invention provides compounds of formula I



and pharmaceutically acceptable salts thereof.

The formula I compounds inhibit tyrosine kinase activity thereby making them useful as anticancer agents and for the treatment of Alzheimer's Disease.

14 Claims, No Drawings



US008263765B2

34
52

(12) **United States Patent**
Wittman et al.

(10) **Patent No.:** US 8,263,765 B2
(45) **Date of Patent:** Sep. 11, 2012

(54) **PYRROLOTRIAZINE KINASE INHIBITORS**

(75) **Inventors:** Mark D. Wittman, Wallingford, CT (US); Kurt Zimmermann, Durham, CT (US); Xiaopeng Sang, Glastonbury, CT (US)

(73) **Assignee:** Bristol-Myers Squibb Company, Princeton, NJ (US)

(*) **Notice:** Subject to any disclaimer, the term of this patent is extended or adjusted under 35 U.S.C. 154(b) by 0 days.

(21) **Appl. No.:** 13/015,687

(22) **Filed:** Jan. 28, 2011

(65) **Prior Publication Data**
US 2011/0124623 A1 May 26, 2011

Related U.S. Application Data

(63) Continuation of application No. 12/411,724, filed on Mar. 26, 2009, now Pat. No. 7,879,855, which is a continuation of application No. 11/773,466, filed on Jul. 5, 2007, now Pat. No. 7,534,792.

(60) Provisional application No. 60/819,171, filed on Jul. 7, 2006.

(51) **Int. Cl.**
C07D 487/04 (2006.01)
C07D 401/14 (2006.01)
A61K 31/53 (2006.01)
A61P 35/00 (2006.01)

(52) **U.S. Cl.** 544/183; 514/243

(58) **Field of Classification Search** 544/183; 514/243

See application file for complete search history.

(56) **References Cited**

U.S. PATENT DOCUMENTS

6,670,357 B2 12/2003 Leftheris et al.
6,869,952 B2 3/2005 Bhide et al.
6,982,265 B1 1/2006 Hunt et al.
7,531,539 B2* 5/2009 Fink et al. 514/243
7,534,792 B2* 5/2009 Wittman et al. 514/243
7,605,160 B2 10/2009 Fink et al.
7,713,973 B2 5/2010 Dong et al.
7,879,855 B2* 2/2011 Wittman et al. 514/243
2010/0081662 A1 4/2010 Fink et al.

FOREIGN PATENT DOCUMENTS

WO WO 00/71129 11/2000
WO WO 2004/009601 1/2004
WO WO 2004/013145 2/2004

OTHER PUBLICATIONS

Freshney et al., Culture of Animal Cells, A Manual of Basic Technique, Alan R. Liss, Inc., 1983, New York, p. 4.*
Denner et al., Bio/Technology, 1994, 12:320.*
Cohen et al., Current Opinion in Chemical Biology, 3:459-465, 1999.*
Golub et al., Science, 286, 531-537, 1999.*

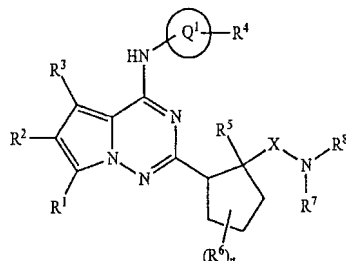
Cecil Textbook of Medicine, edited by Bennet, J.C., and Plum F., 20th edition, vol. 1, 1004-1010, 1996.*
Malumbres et al., Trends in Biochemical Sciences, 30(11), 630-641, 2005.*
Lolli et al., Cell Cycle 4:4, 572-577, 2005.*
Sherr et al., Genes & Development 18, 2699-2711, 2004.*
Blain et al., The Journal of Biological Chemistry, 272(41), 25863-25872, 1997.*
LuValle et al., Frontiers in Bioscience, 5, d493-503, 2000.*
Patel et al., Biochem. Soc. Trans. 32(5), 803-808, 2004.*
Jope et al., Trends in Biochemical Sciences 29(2), 95-102, 2004.*
Mass, R. D., Int. J. Radiation Oncology Bio. Phys. vol. 58(3): 932-940, 2001.*
Fabbro et al., Pharmacology & therapeutics 93, 79-98, 2002.*
Fischer Cell Cycle 3:6, 742-746, 2004.*
Cecil Textbook of Medicine, 20th Edition, vol. 1, pp. 1004-1010 (1996).
Malumbres et al., Trends in Biochemical Sciences, vol. 30(11), pp. 630-641 (2005).
Lolli et al., Cell Cycle, vol. 4(4), pp. 572-577 (2005).
Sherr et al., Genes & Development, vol. 18, pp. 2699-2711 (2004).
Fischer, Cell Cycle, vol. 3(6), pp. 742-746 (2004).
Blain et al., The Journal of Biological Chemistry, vol. 272(41), pp. 25863-25872 (1997).
LuValle et al., Frontiers in Bioscience, vol. 5, d493-503 (2000).
Patel et al., Biochem. Soc. Trans., vol. 32(5), pp. 803-808 (2004).
Jope et al., Trends in Biochemical Sciences, vol. 29(2), pp. 95-102 (2004).
Mass, R. D., Int. Radiation Oncology Bio. Phys., vol. 58(3), pp. 932-940 (2001).
Fabbro et al., Pharmacology & Therapeutics, vol. 93, pp. 79-98 (2002).
Search of: BMS-754807—List Results; www.ClinicalTrials.gov (Aug. 18, 2010) 1 page.

(Continued)

Primary Examiner — Venkataraman Balasubramanian
(74) *Attorney, Agent, or Firm* — Elliott Kersen

(57) **ABSTRACT**

The invention provides compounds of formula I



and pharmaceutically acceptable salts thereof.

The formula I compounds inhibit tyrosine kinase activity thereby making them useful as anticancer agents and for the treatment of Alzheimer's Disease.

1 Claim, No Drawings