COMPUESTOS QUE CONTIENEN PIRAZOLOPIRIMIDINONA Y SUS USOS

SOLICITUDES RELACIONADAS

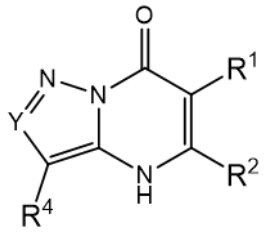
[0001] Esta solicitud reivindica la prioridad y el beneficio de las solicitudes provisionales estadounidenses N.° 62/559,482, presentada el 15 de septiembre de 2017; 62/633,248, presentada el 21 de febrero de 2018; y 62/687,769, presentada el 20 de junio de 2018, cuyos contenidos se incorporan en la presente por referencia en su totalidad.

ANTECEDENTES

[0002] La enzima GMP-AMP sintasa cíclica (cGAS) cataliza la síntesis de GMP-AMP cíclica (cGAMP) a partir de ATP y GTP en presencia de ADN. Esta cGAMP luego funciona como un segundo mensajero que se fija al estimulador de genes de interferón (STING) y lo activa. La activación de IRF3 y la señalización de NF-κB por esta vía da como resultado la producción de citocinas e interferones tipo I, lo que desencadena una respuesta inmunitaria innata a la infección bacteriana o viral. Las mutaciones genéticas que alteran el equilibrio de esta vía pueden dar lugar a una mayor activación de la vía de STING, lo que da como resultado enfermedades autoinmunitarias e inflamatorias. Por ejemplo, una mutación de pérdida de función de la exonucleasa TREX1, que digiere el ADN, puede provocar una acumulación de auto-ADN en el citosol, lo que conduce a niveles excesivos de cGAMP producidos por cGAS y una expresión elevada de genes inducidos por interferón en esta vía. Las mutaciones en TREX1 están asociadas con enfermedades inflamatorias sistémicas tales como el síndrome de Aicardi-Goutieres, el lupus familiar de sabañones y el lupus eritematoso sistémico. Se demostró que los ratones *Trex*$^{-/-}$ exhiben fenotipos autoinmunitarios e inflamatorios que se eliminan con la eliminación genética de *cGas* en estos ratones (Gao *et al.*, PNAS 112(42):E5699-705, 2015; Gray *et al.*, The Journal of Immunology 195:1939-1943, 2015). Por lo tanto, existe la necesidad de inhibidores de la vía cGAS/STING para el tratamiento de una variedad de enfermedades.

SÍNTESIS

[0003] La presente invención proporciona los compuestos de la Fórmula (I):



(I),

o una sal aceptable desde el punto de vista farmacéutico, un solvato aceptable desde el punto de vista farmacéutico o un hidrato aceptable desde el punto de vista farmacéutico de estos. En esta fórmula:

Y es $-CR^3=$ o $-N=$;

R^1 es Q^1-T^1-$(X^1)_n$;

Q^1 es un enlace o C_{1-3}alquileno, en donde el grupo C_{1-3}alquileno está opcionalmente sustituido con uno o más sustituyentes seleccionados independientemente del grupo que consiste en halo, C_{1-6}alquilo, C_{2-6}alquenilo, C_{2-6}alquinilo, ciano, C_{1-6}haloalquilo, $-OR^{w2}$ y $-NR^{w2}R^{x2}$;

T^1 es C_{3-8}cicloalquilo, C_{6-10}arilo, heterocicloalquilo de 3 a 12 miembros, heteroarilo de 5 a 10 miembros, $-C(=O)C_{0-3}$alquilen-C_{3-8}cicloalquilo, $-C(=O)-C_{0-3}$alquilen-C_{6-10}arilo,
$-C(=O)-C_{0-3}$alquilen-heterocicloalquilo de 3 a 12 miembros, $-C(=O)-C_{0-3}$alquilen-heteroarilo de 5 a 10 miembros, $-NR^aR^b$, $-S(=O)_2R^a$, $-NR^aC(=O)R^a$, $-NR^aC(=O)NR^aR^b$, $-NR^aC(=O)OR^a$, $-NR^aS(=O)_2R^a$, $-C(=O)NR^aS(=O)_2R^a$, $-NR^aS(=O)_2NR^aR^b$, $-C(=O)NR^aR^b$ o $-S(=O)_2NR^aR^b$;

cada X^1 se selecciona independientemente del grupo que consiste en halo, ciano, oxo, C_{0-3}alquilen-$C(=O)R^c$, C_{0-3}alquilen-OR^c, C_{0-3}alquilen-$C(=O)OR^c$, C_{0-3}alquilen-$OC(=O)R^c$, C_{0-3}alquilen-NR^cR^d, C_{0-3}alquilen-$N^+R^cR^dR^{d'}$, C_{0-3}alquilen-$S(=O)_mR^c$, C_{0-3}alquilen-$NR^cC(=O)R^c$, C_{0-3} alquilen-$NR^cC(=O)NR^cR^d$, C_{0-3}alquilen-$OC(=O)NR^cR^d$, C_{0-3}alquilen-$NR^cC(=O)OR^c$, C_{0-3}alquilen-$NR^cS(=O)_2R^c$, C_{0-3}alquilen-$C(=O)NR^cS(=O)_2R^c$, C_{0-3}alquilen-$NR^cS(=O)_2NR^cR^d$, C_{0-3}alquilen-$C(=O)NR^cR^d$, C_{0-3}alquilen-$S(=O)_2NR^cR^d$, C_{0-3}alquilen-$C(=NR^c)NR^cR^d$, C_{0-3}alquilen-$NR^cC(=NR^c)NR^cR^d$, y R^{S1}, en donde R^{S1} es C_{1-6}alquilo, C_{2-6}alquenilo, C_{2-6}alquinilo, C_{0-3}alquileno-C_{3-8}cicloalquilo, C_{0-3}alquileno-C_{6-10}arilo, C_{0-3}alquilen-heterocicloalquilo de 3 a 12 miembros o C_{0-3}alquilen-heteroarilo de 5 a 10 miembros;

y cada R^{S1} está opcionalmente sustituido con uno o más sustituyentes seleccionados independientemente del grupo que consiste en halo, ciano, nitro, oxo, C_{1-6}alquilo, C_{2-6}alquenilo, C_{2-6}alquinilo, C_{1-6}haloalquilo, C_{0-3}alquilen-NR^eR^f, C_{0-3}alquilen-OR^e, C_{0-3}alquilen-$NR^eC(=O)R^e$, C_{0-3}alquilen-$NR^eC(=O)OR^e$, C_{0-3}alquilen-

$NR^eC(=O)NR^eR^f$, $C_{0–3}$alquilen-$OC(=O)R^e$, $C_{0–3}$alquilen-$C(=O)OR^e$, $C_{0–3}$alquilen-$C(=O)NR^eR^f$, C_{0-3}alquilen-$C(=O)R^e$, $C_{0–3}$alquilen-$S(=O)_mR^e$, $C_{0–3}$alquilen-$S(=O)_2NR^eR^f$, C_{0-3}alquilen-$NR^eS(=O)_2R^e$, $C_{0–3}$alquilen-$C(=O)NR^eS(=O)_2R^e$, C_{0-3}alquilen-$NR^eS(=O)_2NR^eR^f$ y R^{S2}, en donde R^{S2} es $C_{0–3}$alquilen-C_{3-8}cicloalquilo, C_{0-3}alquilen-$C_{6–10}$arilo, $C_{0–3}$alquilen-heterocicloalquilo de 3 a 12 miembros o $C_{0–3}$alquilen-heteroarilo de 5 a 10 miembros,

y cada R^{S2} está opcionalmente sustituido con uno o más sustituyentes seleccionados independientemente del grupo que consiste en halo, oxo, $C_{1–6}$alquilo, $C_{2–6}$alquenilo, $C_{2–6}$alquinilo, ciano, $C_{1–6}$haloalquilo, $-OR^w$ y $-NR^wR^x$;

R^2 es Q^2-T^2-$(X^2)_p$;

Q^2 es un enlace o C_{1-3}alquileno, en donde el grupo C_{1-3}alquileno está opcionalmente sustituido con uno o más sustituyentes seleccionados independientemente del grupo que consiste en halo, C_{1-6}alquilo, $C_{2–6}$alquenilo, $C_{2–6}$alquinilo, ciano, $C_{1–6}$haloalquilo, $-OR^{w3}$, y $-NR^{w3}R^{x3}$;

T^2 es H, halo, ciano, $C_{1–6}$alquilo, $C_{2–6}$alquenilo, $C_{2–6}$alquinilo, $C_{3–8}$cicloalquilo, $C_{6–10}$arilo, heterocicloalquilo de 3 a 12 miembros, heteroarilo de 5 a 10 miembros, $-C(=O)$-C_{0-3}alquilen-C_{3-8}cicloalquilo, $-C(=O)$-$C_{0–3}$alquilen-$C_{6–10}$arilo, $-C(=O)$-$C_{0–3}$alquilen-heterocicloalquilo de 3 a 12 miembros, $-C(=O)$-$C_{0–3}$alquilen-heteroarilo de 5 a 10 miembros,
$-OR^z$, $-S(=O)_mR^k$, $-P(=O)R^{kk}R^{mm}$, $-NR^kR^m$, $-C(=O)OR^k$, o $-C(=O)NR^kR^m$;

cada X^2 se selecciona independientemente del grupo que consiste en halo, ciano, oxo, C_{0-3}alquilen-OR^n, $C_{0–3}$alquilen-$S(=O)_mR^n$, $C_{0–3}$alquilen-NR^nR^o, $C_{0–3}$alquilen-$C(=O)NR^nR^o$, $C_{0–3}$alquilen-$C(=O)OR^n$ y R^{S3}, en donde R^{S3} es $C_{1–6}$alquilo, $C_{2–6}$alquenilo, $C_{2–6}$alquinilo, C_{0-3}alquilen-$C_{3–8}$cicloalquilo, C_{0-3}alquilen-C_{6-10}arilo, $C_{0–3}$alquilen-heterocicloalquilo de 3 a 12 miembros, o $C_{0–3}$alquilen-heteroarilo de 5 a 10 miembros;

y R^{S3} está opcionalmente sustituido con uno o más sustituyentes seleccionados independientemente del grupo que consiste en halo, oxo, ciano, $C_{0–3}$alquilen-OR^p, $C_{0–3}$alquilen-$S(=O)_mR^p$, C_{0-3}alquilen-NR^pR^q, $C_{0–3}$alquilen-$C(=O)NR^pR^q$, $C_{0–3}$alquilen-$C_{0–3}$alquilen-$C(=O)OR^p$, C_{1-6}alquilo, $C_{2–6}$alquenilo, $C_{2–6}$alquinilo, $C_{1–6}$haloalquilo y R^{S4}, en donde R^{S4} es C_{0-3}alquilen-C_{3-8}cicloalquilo, C_{0-3}alquilen-$C_{6–10}$arilo, $C_{0–3}$alquilen-heterocicloalquilo de 3 a 12 miembros o $C_{0–3}$alquilen-heteroarilo de 5 a 10 miembros;

y cada R^{S4} está opcionalmente sustituido con uno o más sustituyentes seleccionados independientemente del grupo que consiste en halo, oxo, $C_{1–6}$alquilo, $C_{2–6}$alquenilo, $C_{2–6}$alquinilo, ciano, $C_{1–6}$haloalquilo, $-OR^{w4}$, y $-NR^{w4}R^{x4}$;

R^3 es $C_{1–3}$alquilo, $C_{1–3}$haloalquilo, C_{2-3}alquenilo, C_{2-3}alquinilo, $C_{3–6}$cicloalquilo,

-CN, -OR^r,

-$C(=O)R^r$, -$S(=O)_mR^r$, NR^rR^t o -$C(=O)OR^r$, en donde C_{1-3}alquilo, C_{2-3}alquenilo y C_{2-3}alquinilo están opcionalmente sustituidos con un C_{3-6}cicloalquilo;

R^4 es C_{1-6}alquilo, C_{1-6}haloalquilo, $S(=O)_mR^u$, C_{0-3}alquilen-C_{3-8}cicloalquilo, C_{0-3}alquilen-C_{6-10}arilo, C_{0-3}alquilen-heterocicloalquilo de 3 a 12 miembros o C_{0-3}alquilen-heteroarilo de 5 a 10 miembros, en donde C_{0-3}alquilen-C_{3-8}cicloalquilo, C_{0-3}alquilen-C_{6-10}arilo, C_{0-3}alquilen-heterocicloalquilo de 3 a 12 miembros o C_{0-3}alquilen-heteroarilo de 5 a 10 miembros están opcionalmente sustituidos con uno o más sustituyentes seleccionados independientemente del grupo que consiste en halo, oxo, C_{1-6}alquilo, C_{2-6}alquenilo, C_{2-6}alquinilo, ciano, C_{1-6}haloalquilo, OR^{w5} y $NR^{w5}R^{x5}$;

cada uno de R^a y R^b, independientemente, es H o R^{S5}, en donde R^{S5} es C_{1-6}alquilo, C_{2-6}alquenilo, C_{2-6}alquinilo, C_{0-3}alquilen-C_{3-8}cicloalquilo, C_{0-3}alquilen-C_{6-10}arilo, C_{0-3}alquilen-heterocicloalquilo de 3 a 12 miembros o C_{0-3}alquilen-heteroarilo de 5 a 10 miembros;

y R^{S5} está opcionalmente sustituido con uno o más sustituyentes seleccionados independientemente del grupo que consiste en halo, ciano, oxo, C_{1-6}haloalquilo, C_{0-3}alquilen-OR^{c2}, C_{0-3}alquilen-$C(=O)R^{c2}$, C_{0-3}alquilen-$C(=O)OR^{c2}$, C_{0-3}alquilen-$OC(=O)R^{c2}$, C_{0-3}alquilen-$C(=O)NR^{c2}R^{d2}$, C_{0-3}alquilen-$S(=O)_mR^{c2}$, C_{0-3}alquilen-$S(=O)_2NR^{c2}R^{d2}$, C_{0-3}alquilen-$NR^{c2}R^{d2}$, C_{0-3}alquilen-$NR^{c2}C(=O)R^{c2}$, C_{0-3}alquilen-$NR^{c2}C(=O)OR^{c2}$, C_{0-3}alquilen-$NR^{c2}C(=O)NR^{c2}R^{d2}$, C_{0-3}alquilen-$NR^{c2}S(=O)_2R^{c2}$, C_{0-3}alquilen-$C(=O)NR^{c2}S(=O)_2R^{c2}$, C_{0-3}alquilen-$NR^{c2}S(=O)_2NR^{c2}R^{d2}$, C_{0-3}alquilen-$N(S(=O)_2R^{c2})_2$ y R^{S6}, en donde R^{S6} es C_{1-6}alquilo, C_{2-6}alquenilo, C_{2-6}alquinilo, C_{0-3}alquilen-C_{3-8}cicloalquilo, C_{0-3}alquilen-C_{6-10}arilo, C_{0-3}alquilen-heterocicloalquilo de 3 a 12 miembros o C_{0-3}alquilen-heteroarilo de 5 a 10 miembros;

y cada R^{S6} está opcionalmente sustituido con uno o más sustituyentes seleccionados independientemente del grupo que consiste en halo, ciano, oxo, C_{1-6}alquilo, C_{2-6}alquenilo, C_{2-6}alquinilo, C_{1-6}haloalquilo, C_{0-3}alquilen-$NR^{e2}R^{f2}$, C_{0-3}alquilen-OR^{e2}, C_{0-3}alquilen-$NR^{e2}C(=O)R^{e2}$, C_{0-3}alquilen-$NR^{e2}C(=O)OR^{e2}$, C_{0-3}alquilen-$NR^{e2}C(=O)NR^{e2}R^{f2}$, C_{0-3}alquilen-$OC(=O)R^{e2}$, C_{0-3}alquilen-$C(=O)OR^{e2}$, C_{0-3}alquilen-$C(=O)NR^{e2}R^{f2}$, C_{0-3}alquilen-$C(=O)R^{e2}$, C_{0-3}alquilen-$S(=O)_mR^{e2}$, C_{0-3}alquilen-$S(=O)_2NR^{e2}R^{f2}$, C_{0-3}alquilen-$NR^{e2}S(=O)_2R^{e2}$, C_{0-3}alquilen-$C(=O)NR^{e2}S(=O)_2R^{e2}$, C_{0-3}alquilen-$NR^{e2}S(=O)_2NR^{e2}R^{f2}$ y R^{S7}, en donde R^{S7} es C_{0-3}alquilen-C_{3-8}cicloalquilo, C_{0-3}alquilen-C_{6-10}arilo, C_{0-3}alquilen-heterocicloalquilo de 3 a 12 miembros o C_{0-3}alquilen-heteroarilo de 5 a 10 miembros;

y cada R^{S7} está opcionalmente sustituido con uno o más sustituyentes

seleccionados independientemente del grupo que consiste en halo, oxo, $C_{1–6}$alquilo, $C_{2–6}$alquenilo, $C_{2–6}$alquinilo, ciano, $C_{1–6}$haloalquilo, $-OR^{w6}$ y $-NR^{w6}R^{x6}$;

cada uno de R^{c}, R^{c2}, R^{d}, $R^{d'}$ y R^{d2}, independientemente, es H o R^{S8}, en donde R^{S8} es $C_{1–6}$alquilo, $C_{2–6}$alquenilo, $C_{2–6}$alquinilo, $C_{0–3}$alquilen-$C_{3–8}$cicloalquilo, $C_{0–3}$alquilen-$C_{6–10}$arilo, $C_{0–3}$alquilen-heterocicloalquilo de 3 a 12 miembros o $C_{0–3}$alquilen-heteroarilo de 5 a 10 miembros;

y cada R^{S8} está opcionalmente sustituido con uno o más sustituyentes seleccionados independientemente del grupo que consiste en halo, ciano, oxo, $C_{1–6}$alquilo, $C_{2–6}$alquenilo, $C_{2–6}$alquinilo, $C_{1–6}$haloalquilo, $C_{0–3}$alquilen-$NR^{e3}R^{f3}$, $C_{0–3}$alquilen-OR^{e3}, $C_{0–3}$alquilen-C(=O)OR^{e3}, C_{0-3}alquilen-C(=O)$NR^{e3}R^{f3}$, $C_{0–3}$alquilen-C(=O)R^{e3}, $C_{0–3}$alquilen-S(=O)$_m R^{e3}$, C_{0-3}alquilen-S(=O)$_2 NR^{e3}R^{f3}$, $C_{0–3}$alquilen-NR^{f3}C(=O)R^{e3}, $C_{0–3}$alquilen-NR^{f3}S(=O)$_m R^{e3}$ y R^{S9}, en donde R^{S9} es $C_{0–3}$alquilen-C_{3-8}cicloalquilo, C_{0-3}alquilen-$C_{6–10}$arilo, $C_{0–3}$alquilen-heterocicloalquilo de 3 a 12 miembros, $C_{0–3}$alquilen-heteroarilo de 5 a 10 miembros;

y cada R^{S9} está opcionalmente sustituido con uno o más sustituyentes seleccionados independientemente del grupo que consiste en halo, oxo, $C_{1–6}$alquilo, $C_{2–6}$alquenilo, $C_{2–6}$alquinilo, ciano, $C_{1–6}$haloalquilo, $-OR^{w7}$ y $-NR^{w7}R^{x7}$;

cada uno de R^{e}, R^{e2}, R^{e3}, R^{f}, R^{f2} y R^{f3}, independientemente, es H o R^{S10}, en donde R^{S10} es C_{1-6}alquilo, $C_{2–6}$alquenilo, $C_{2–6}$alquinilo, $C_{0–3}$alquilen-C_{3-8}cicloalquilo, C_{0-3}alquilen-$C_{6–10}$arilo, C_{0-3}alquilen-heterociloalquilo de 3 a 12 miembros o $C_{0–3}$alquilen-heteroarilo de 5 a 10 miembros;

y cada R^{S10} está opcionalmente sustituido con uno o más sustituyentes seleccionados independientemente del grupo que consiste en halo, oxo, $C_{1–6}$alquilo, $C_{2–6}$alquenilo, $C_{2–6}$alquinilo, ciano, $C_{1–6}$haloalquilo, $-OR^{w8}$ y $-NR^{w8}R^{x8}$;

cada uno de R^{kk}, y R^{mm}, se selecciona independientemente del grupo que consiste en R^{k}, $-OR^{k}$ y $-NR^{k}R^{m}$;

cada uno de R^{k}, y R^{m}, independientemente, es H o R^{z}, en donde R^{z} es $C_{1–6}$alquilo, $C_{2–6}$alquenilo, $C_{2–6}$alquinilo, $C_{0–3}$alquilen-$C_{3–8}$cicloalquilo, $C_{0–3}$alquilen-$C_{6–10}$arilo, $C_{0–3}$alquilen-heterocicloalquilo de 3 a 12 miembros o $C_{0–3}$alquilen-heteroarilo de 5 a 10 miembros;

y cada uno de R^{z} está opcionalmente sustituido con uno o más sustituyentes seleccionados independientemente del grupo que consiste en halo, ciano, oxo, $C_{1–6}$alquilo, $C_{2–6}$alquenilo, $C_{2–6}$alquinilo, $C_{1–6}$haloalquilo, $C_{0–3}$alquilen-$NR^{n2}R^{o2}$, $C_{0–3}$alquilen-OR^{n2}, $C_{0–3}$alquilen-C(=O)OR^{n2}, C_{0-3}alquilen-C(=O)$NR^{n2}R^{o2}$, $C_{0–3}$alquilen-C(=O)R^{n2}, $C_{0–3}$alquilen-S(=O)$_m R^{n2}$, C_{0-3}alquilen-S(=O)$_2 NR^{n2}R^{o2}$ y R^{S11}, en donde R^{S11} es $C_{0–3}$alquilen-

C_{3-8}cicloalquilo, C_{0-3}alquilen-C_{6-10}arilo, C_{0-3}alquilen-heterocicloalquilo de 3 a 12 miembros, C_{0-3}alquilen-heteroarilo de 5 a 10 miembros;

y cada R^{S11} está opcionalmente sustituido con uno o más sustituyentes seleccionados independientemente del grupo que consiste en halo, oxo, ciano, C_{0-3}alquilen-OR^{p2}, C_{0-3}alquilen-$S(=O)_mR^{p2}$, C_{0-3}alquilen-$NR^{p2}R^{q2}$, C_{0-3}alquilen-$C(=O)NR^{p2}R^{q2}$, C_{0-3}alquilen-C_{0-3}alquilen-$C(=O)OR^{p2}$, C_{1-6}alquilo, C_{2-6}alquenilo, C_{2-6}alquinilo, C_{1-6}haloalquilo y R^{S12}, en donde R^{S12} es C_{0-3}alquilen-C_{3-8}cicloalquilo, C_{0-3}alquilen-C_{6-10}arilo, C_{0-3}alquilen-heterocicloalquilo de 3 a 12 miembros, o C_{0-3}alquilen-heteroarilo de 5 a 10 miembros;

cada R^{S12} está opcionalmente sustituido con uno o más sustituyentes seleccionados independientemente del grupo que consiste en halo, oxo, C_{1-6}alquilo, C_{2-6}alquenilo, C_{2-6}alquinilo, ciano, C_{1-6}haloalquilo, $-OR^{w9}$ y $-NR^{w9}R^{x9}$;

cada uno de R^n, R^{n2}, R^o y R^{o2}, independientemente, es H o R^{S13}, en donde R^{S13} es C_{1-6}alquilo, C_{2-6}alquenilo, C_{2-6}alquinilo, C_{0-3}alquilen-C_{3-8}cicloalquilo, C_{0-3}alquilen-C_{6-10}arilo, C_{0-3}alquilen-heterocicloalquilo de 3 a 12 miembros o C_{0-3}alquilen-heteroarilo de 5 a 10 miembros;

cada R^{S13} está opcionalmente sustituido con uno o más sustituyentes seleccionados independientemente del grupo que consiste en halo, oxo, ciano, C_{0-3}alquilen-OR^{p3}, C_{0-3}alquilen-$S(=O)_mR^{p3}$, C_{0-3}alquilen-$NR^{p3}R^{q3}$, C_{0-3}alquilen-$C(=O)NR^{p3}R^{q3}$, C_{0-3}alquilen-$C(=O)OR^{p3}$, C_{1-6}alquilo, C_{2-6}alquenilo, C_{2-6}alquinilo, C_{1-6}haloalquilo y R^{S14}, en donde R^{S14} es C_{0-3}alquilen-C_{3-8}cicloalquilo, C_{0-3}alquilen-C_{6-10}arilo, C_{0-3}alquilen-heterocicloalquilo de 3 a 12 miembros o C_{0-3}alquilen-heteroarilo de 5 a 10 miembros;

cada R^{S14} está opcionalmente sustituido con uno o más sustituyentes seleccionados independientemente del grupo que consiste en halo, oxo, C_{1-6}alquilo, C_{2-6}alquenilo, C_{2-6}alquinilo, ciano, C_{1-6}haloalquilo, $-OR^{w10}$ y $-NR^{w10}R^{x10}$;

cada uno de R^p, R^{p2}, R^{p3}, R^q, R^{q2} y R^{q3}, independientemente, es H o R^{S15}, en donde R^{S15} es C_{1-6}alquilo, C_{2-6}alquenilo, C_{2-6}alquinilo, C_{0-3}alquilen-C_{3-8}cicloalquilo, C_{0-3}alquilen-C_{6-10}arilo, C_{0-3}alquilen-heterocicloalquilo de 3 a 12 miembros o C_{0-3}alquilen-heteroarilo de 5 a 10 miembros;

cada R^{S15} está opcionalmente sustituido con uno o más sustituyentes seleccionados independientemente del grupo que consiste en halo, oxo, C_{1-6}alquilo, C_{2-6}alquenilo, C_{2-6}alquinilo, ciano, C_{1-6}haloalquilo, $-OR^{w11}$ y $-NR^{w11}R^{x11}$;

cada uno de R^r, R^t y R^u, independientemente, es H o R^{S16}, en donde R^{S16} es C_{1-6}alquilo, C_{2-6}alquenilo, C_{2-6}alquinilo, C_{0-3}alquilen-C_{3-8}cicloalquilo, C_{0-3}alquilen-C_{6-}

$_{10}$arilo, $C_{0–3}$alquilen-heterocicloalquilo de 3 a 12 miembros o $C_{0–3}$alquilen-heteroarilo de 5 a 10 miembros;

y cada R^{S16} está opcionalmente sustituido con uno o más sustituyentes seleccionados independientemente del grupo que consiste en halo, oxo, $C_{1–6}$alquilo, $C_{2–6}$alquenilo, $C_{2–6}$alquinilo, ciano, $C_{1–6}$haloalquilo, -C(=O)OR^{w12}, -OR^{w12} y -$NR^{w12}R^{x12}$;

cada R^{w}, R^{w2}, R^{w3}, R^{w4}, R^{w5}, R^{w6}, R^{w7}, R^{w8}, R^{w9}, R^{w10}, R^{w11}, R^{w12}, R^{x}, R^{x2}, R^{x3}, R^{x4}, R^{x5}, R^{x6}, R^{x7}, R^{x8}, R^{x9}, R^{x10}, R^{x11} y R^{x12}, independientemente, es H, $C_{1–6}$alquilo, $C_{2–6}$alquenilo, C_{2-6}alquinilo o $C_{1–6}$haloalquilo;

cada uno de n y p es independientemente 0, 1, 2, 3, 4 o 5, en donde cuando T^2 es H, p es 0; y

m es 0, 1 o 2;

con la condición de que, para los compuestos donde Y es -CR^3=:

a) cuando R^1 es fenilo no sustituido, R^2 es metilo y R^3 es metilo, R^4 no es etilo, fenilo no sustituido o piridina no sustituida;

b) cuando R^1 es ciclohexilo no sustituido, R^2 es metilo y R^3 es metilo, R^4 no es piridina no sustituida;

c) cuando R^1 es ciclopentilo no sustituido, R^2 es metilo y R^3 es metilo, R^4 no es etilo o piridina no sustituida,

d) cuando R^2 es metilo, R^3 es metilo y R^4 es 3,4-di-etoxi-fenilo, R^1 no es 1-pirrolidina no sustituida, 1-piperidina no sustituida, 4-metil-1-piperidina, 4-(fenilmetil)-1-piperidina, 2-1,2,3,4-tetrahidro-isoquinolina no sustituida, morfolina no sustituida o $NHCH_2CH_2$-3-indola;

e) cuando R^1 es CH_2-fenilo no sustituido, R^2 es metilo y R^3 es metilo, R^4 no es etilo, trifluorometilo, 1-metil-piperidin-4-ilo, piridina no sustituida, fenilo no sustituido, fenilo mono-sustituido con 4-F, 4-Cl, 2-metoxi o 4-metoxi, o fenilo disustituido con 3,4-metoxi;

f) cuando R^2 es metilo, R^3 es metilo y R^4 es piridina no sustituida, R^1 no es CH_2-fenilo en donde el fenilo está sustituido con 4-CN, 4-NO_2, 4-F o 2-F;

g) cuando R^2 es metilo, R^3 es metilo y R^4 es etilo, R^1 no es CH_2-fenilo en donde el fenilo está sustituido con 4-CN o 4-NO_2;

h) cuando R^2 es metilo, R^3 es metilo y R^4 es 4-metoxi-fenilo, R^1 no es CH_2-fenilo en donde el fenilo está sustituido con 2-Cl, 3-Cl, 4-Br, 2-metilo o 4-metilo;

i) cuando R^2 es metilo, R^3 es metilo y R^4 es fenilo no sustituido, R^1 no es CH_2-fenilo en donde el fenilo está sustituido con 2-Cl, 3-Cl, 4-Cl, 4-Br, 2-metilo, 3-metilo, 4-metilo, 4-isopropilo o 4-*ter*-butilo; o R^1 es CH_2-1-naftileno no sustituido o CH_2-piridina

no sustituida;

j) cuando R^2 es metilo, R^3 es metilo y R^4 es 4-Cl-fenilo, R^1 no es CH_2-fenilo en donde el fenilo está sustituido con 2-Cl, 4-Cl o 4-isopropilo;

k) cuando R^1 es CH_2-fenilo no sustituido, R^2 es metilo y R^3 es trifluorometilo, R^4 no es fenilo no sustituido o fenilo sustituido con 2-Cl o 4-Cl;

l) el compuesto no es en donde R^1 es CH_2-4-Br-fenilo, R^2 es metilo, R^3 es etilo y R^4 es fenilo no sustituido;

m) cuando R^2 es metilo, R^3 es metilo y R^4 es fenilo no sustituido, R^1 no es $CH_2CH_2C(=O)NH$-fenilo en donde el anillo de fenilo no está sustituido o está sustituido en la posición 4 con Cl, metilo o metoxi;

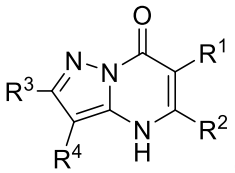
n) cuando R^2 es metilo o etilo, R^3 es metilo y R^4 es fenilo no sustituido, R^1 no es pirazolo[1,5-*a*]pirimidin-7-ilo sustituido;

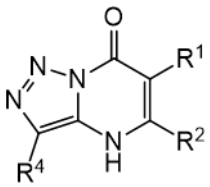
o) cuando R^2 es H, R^3 es isopropilo y R^4 es metilo, R^1 no es pirazolo no sustituido; y

p) el compuesto no es en donde R^1 es CH_2-fenilo no sustituido, R^2 es H, R^3 es metilo y R^4 es fenilo no sustituido; y

con la condición de que, para los compuestos donde Y es -N=, el compuesto no es en donde R^1 es fenilo no sustituido, R^2 es H y R^4 es 2-fluoro-fenilo.

[0004] Por ejemplo, el compuesto puede ser de la Fórmula (IA) o la Fórmula (IA'):



(IA) o


(IA').

[0005] Por ejemplo, Q^1 es un enlace o -CH_2- y T^1 es C_{3-8}cicloalquilo, C_{6-10}arilo, heterocicloalquilo de 3 a 12 miembros, heteroarilo de 5 a 10 miembros o -$C(=O)NR^aR^b$.

[0006] Por ejemplo, Q^1 es un enlace y T^1 es C_{3-8}cicloalquilo, C_{6-10}arilo, heterocicloalquilo de 3 a 12 miembros o heteroarilo de 5 a 10 miembros.

[0007] Por ejemplo, Q^1 es un enlace y T^1 es C_{6-10}arilo, heterocicloalquilo de 3 a 12 miembros o heteroarilo de 5 a 10 miembros.

[0008] Por ejemplo, Q^1 es un enlace y T^1 es fenilo, heteroarilo monocíclico de 5 o 6 miembros, o heteroarilo bicíclico de 9 o 10 miembros, preferentemente en donde T^1 es heteroarilo bicíclico de 9 o 10 miembros.

[0009] Por ejemplo, Q^1 es un enlace o -CH_2-, T^1 es -$C(=O)NR^aR^b$ y n es 0.

[0010] Por ejemplo, uno de R^a y R^b es H o metilo y el otro de R^a y R^b no es H o metilo.

[0011] Por ejemplo, R^2 es Q^2-T^2-$(X^2)_p$, Q^2 es un enlace, T^2 es H, halo, ciano, C_{1-}

$_6$alquilo, $C_{1–6}$haloalquilo, $C_{2–6}$alquenilo, $C_{2–6}$alquinilo, $C_{3–8}$cicloalquilo, $C_{6–10}$arilo, heterocicloalquilo de 3 a 12 miembros o heteroarilo de 5 a 10 miembros, cada X^2 es independientemente halo, ciano, oxo, $C_{0–3}$alquilen-OR^n, $C_{0–3}$alquilen-$S(=O)_mR^n$, $C_{0–3}$alquilen-NR^nR^o, $C_{0–3}$alquilen-$C(=O)NR^nR^o$, $C_{0–3}$alquilen-$C_{0–3}$alquileno-$C(=O)OR^n$, y cada R^n y R^o es independientemente H, $C_{1–6}$alquilo, $C_{2–6}$alquenilo, $C_{2–6}$alquinilo o C_{1-6}haloalquilo.

[0012] Por ejemplo, R^2 es Q^2-T^2-$(X^2)_p$, Q^2 es un enlace, T^2 es H, halo, ciano, $C_{1–6}$alquilo, $C_{1–6}$haloalquilo, $C_{2–6}$alquenilo o $C_{2–6}$alquinilo y cada X^2 es independientemente halo o $OC_{1–6}$alquilo.

[0013] Por ejemplo, R^2 es H, ciano, metilo o metoximetilo.

[0014] Por ejemplo, R^2 es H, metilo o metoximetilo.

[0015] Por ejemplo, R^3 es $C_{1–3}$alquilo, $C_{1–3}$haloalquilo, -CN, $-S(=O)_2C_{1-3}$alquilo o $-C(=O)OC_{1-3}$alquilo.

[0016] Por ejemplo, R^3 es -CN, $C_{1–3}$alquilo, $C_{1–3}$haloalquilo o $-C(=O)OC_{1-3}$alquilo.

[0017] Por ejemplo, R^3 es $C_{1–3}$alquilo, $C_{1–3}$haloalquilo o $C(=O)OC_{1-3}$alquilo.

[0018] Por ejemplo, R^3 es $-CF_3$, metilo o $-C(=O)OC_{1-3}$alquilo.

[0019] Por ejemplo, R^3 es $-CF_3$ o -CN.

[0020] Por ejemplo, R^3 es $-CF_3$.

[0021] Por ejemplo, R^3 es -CN.

[0022] Por ejemplo, R^4 es $C_{1–3}$alquilo, $C_{1–3}$haloalquilo, $-S(=O)_2C_{1-3}$alquilo, $C_{3–8}$cicloalquilo, C_{6-10}arilo, heterocicloalquilo de 3 a 12 miembros, o heteroarilo de 5 a 10 miembros, en donde C_{3-8}cicloalquilo, $C_{6–10}$arilo, heterocicloalquilo de 3 a 12 miembros, o heteroarilo de 5 a 10 miembros están opcionalmente sustituidos con 1-3 sustituyentes seleccionados del grupo que consiste en halo, oxo, $C_{1–6}$alquilo, $C_{2–6}$alquenilo, $C_{2–6}$alquinilo, ciano, $C_{1–6}$haloalquilo, $-OR^{w5}$ y $-NR^{w5}R^{x5}$.

[0023] Por ejemplo, R^4 es $C_{3–8}$cicloalquilo, C_{6-10}arilo, heterocicloalquilo de 3 a 12 miembros, o heteroarilo de 5 a 10 miembros, en donde C_{3-8}cicloalquilo, $C_{6–10}$arilo, heterocicloalquilo de 3 a 12 miembros, o heteroarilo de 5 a 10 miembros están opcionalmente sustituidos con 1-3 sustituyentes seleccionados del grupo que consiste en halo, oxo, $C_{1–6}$alquilo, $C_{2–6}$alquenilo, $C_{2–6}$alquinilo, ciano, $C_{1–6}$haloalquilo, $-OR^{w5}$ y $-NR^{w5}R^{x5}$, en donde R^{w5} y R^{x5} son independientemente H, $C_{1–6}$alquilo o $C_{1–6}$haloalquilo.

[0024] Por ejemplo, R^4 es $C_{3–8}$cicloalquilo o C_{6-10}arilo, en donde C_{3-8}cicloalquilo y $C_{6–10}$arilo están opcionalmente sustituidos con 1-3 sustituyentes seleccionados del grupo que consiste en halo, oxo, $C_{1–6}$alquilo, $C_{2–6}$alquenilo, $C_{2–6}$alquinilo, ciano, $C_{1–6}$haloalquilo, $-OR^{w5}$ y $-NR^{w5}R^{x5}$, en donde R^{w5} y R^{x5} son independientemente H, $C_{1–}$

$_6$alquilo o C_{1-6}haloalquilo.

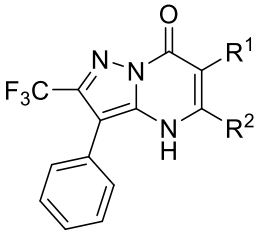
[0025] Por ejemplo, R^4 es fenilo opcionalmente sustituido con 1-3 sustituyentes seleccionados del grupo que consiste en halo, oxo, C_{1-6}alquilo, C_{2-6}alquenilo, C_{2-6}alquinilo, ciano, C_{1-6}haloalquilo, $-OR^{w5}$ y $-NR^{w5}R^{x5}$, en donde R^{w5} y R^{x5} son independientemente H, C_{1-6}alquilo o C_{1-6}haloalquilo.

[0026] Por ejemplo, R^4 es C_{3-8}cicloalquilo.

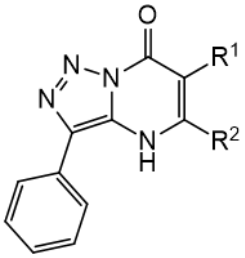
[0027] Por ejemplo, R^4 es ciclopentilo.

[0028] Por ejemplo, R^4 es fenilo.

[0029] Por ejemplo, el compuesto puede ser de la Fórmula (Ia) o la Fórmula (Ia'):



(Ia) o



(Ia').

[0030] Por ejemplo, Q^1 es un enlace o $-CH_2-$ y T^1 es C_{3-8}cicloalquilo, C_{6-10}arilo, heterocicloalquilo de 3 a 12 miembros, heteroarilo de 5 a 10 miembros o $-C(=O)NR^aR^b$.

[0031] Por ejemplo, Q^1 es un enlace y T^1 es C_{3-8}cicloalquilo, C_{6-10}arilo, heterocicloalquilo de 3 a 12 miembros o heteroarilo de 5 a 10 miembros.

[0032] Por ejemplo, Q^1 es un enlace y T^1 es C_{6-10}arilo, heterocicloalquilo de 3 a 12 miembros o heteroarilo de 5 a 10 miembros.

[0033] Por ejemplo, Q^1 es un enlace y T^1 es fenilo, heteroarilo monocíclico de 5 o 6 miembros, o heteroarilo bicíclico de 9 o 10 miembros, preferentemente en donde T^1 es heteroarilo bicíclico de 9 o 10 miembros.

[0034] Por ejemplo, Q^1 es un enlace o $-CH_2-$, T^1 es $-C(=O)NR^aR^b$ y n es 0.

[0035] Por ejemplo, uno de R^a y R^b es H o metilo y el otro de R^a y R^b no es H o metilo.

[0036] Por ejemplo, n es 0.

[0037] Por ejemplo, T^1 es arilo o heteroarilo, preferentemente fenilo, heteroarilo monocíclico de 5 o 6 miembros o heteroarilo bicíclico de 9 o 10 miembros.

[0038] Por ejemplo, T^1 es heteroarilo de 5 a 10 miembros.

[0039] Por ejemplo, T^1 es piridinilo, pirazinilo, piridazinilo, pirimidinilo, indolilo, indolinilo, isoindolilo, isoindolinilo, indazolilo, pirazolopiridinilo, pirazolopirimidinilo, oxazolopirimidinilo, oxazolopiridinilo, imidazopiridinilo, bencimidazolilo, tetrahodrobencimidazolilo, benzofuranilo, dihidrobenzofuranilo, isobenzofuranilo, dihidroisobenzofuranilo, triazolopiridinilo, benzotiazolilo, azabencimidazolilo, azabenzoxazolilo, azabenzotiazolilo, imidazopiridinilo, quinolinilo, isoquinolinilo,

quinazolinilo, oxazolilo, isoxazolilo, tiazolilo, isotiazolilo, benzoxazolilo, benzodioxolilo, cromanilo, tetrahidrooxazoloazepinilo, tetrahidrobenzoxazolilo, oxadiazolilo, tiadiazolilo, pirazolilo, triazolilo, imidazolilo, furanilo o tiofenilo.

[0040] Por ejemplo, T^1 es piridinilo, pirazinilo, piridazinilo, pirimidinilo, indolilo, indazolilo, pirazolopiridinilo, bencimidazolilo, benzotiazolilo, azabencimidazolilo, azabenzoxazolilo, azabenzotiazolilo, imidazopiridinilo, quinolinilo, isoquinolinilo, quinazolinilo, oxazolilo, isoxazolilo, tiazolilo, isotiazolilo, benzoxazolilo, oxadiazolilo, tiadiazolilo, triazolilo, imidazolilo, furanilo o tiofenilo.

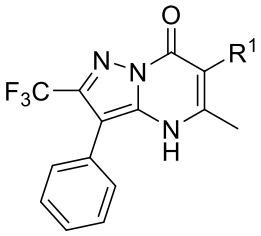
[0041] Por ejemplo, T^1 es $C_{0\text{-}1}$alquilen-$C_{6\text{-}10}$arilo.

[0042] Por ejemplo, T^1 es fenilo, bencilo, naftilo o CH_2naftilo.

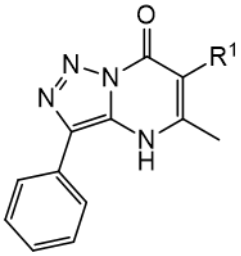
[0043] Por ejemplo, T^1 es heterocicloalquilo de 3 a 12 miembros, preferentemente heterocicloalquilo de 4 a 10 miembros.

[0044] Por ejemplo, T^1 es piperazina, piperidina, quinuclidina o morfolina.

[0045] Por ejemplo, el compuesto puede ser de la Fórmula (Ib) o la Fórmula (Ib'):

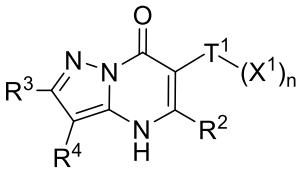


(Ib) o

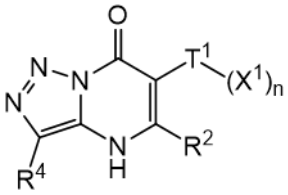


(Ib').

[0046] Los subconjuntos de compuestos de la Fórmula (I) incluyen los de la Fórmula (IIa) o la Fórmula (IIa'):

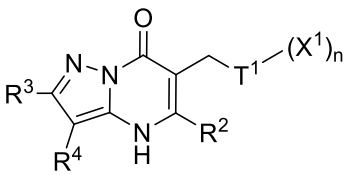


(IIa) o

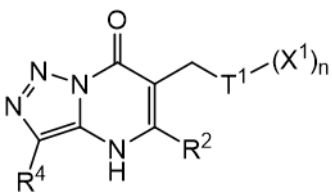


(IIa').

[0047] Los subconjuntos de compuestos de la Fórmula (I) incluyen los de la Fórmula (IIb) o la Fórmula (IIb'):



(IIb) o

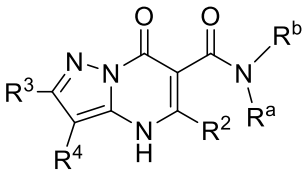
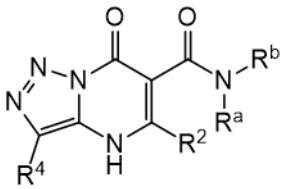


(IIb').

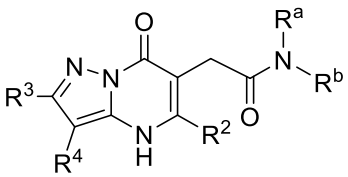
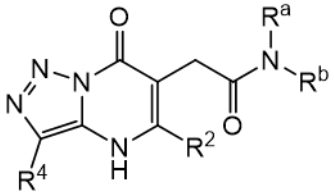
Por ejemplo, T^1 $C_{3\text{-}8}$cicloalquilo, $C_{6\text{–}10}$arilo, heterocicloalquilo de 3 a 12 miembros, heteroarilo de 5 a 10 miembros, -C(=O)-$C_{0\text{–}3}$alquilen-$C_{3\text{-}8}$cicloalquilo, -C(=O)-$C_{0\text{–}3}$alquilen-$C_{6\text{-}10}$arilo,

-C(=O)-$C_{0–3}$alquilen-heterocicloalquilo de 3 a 12 miembros, -C(=O)-$C_{0–3}$alquilen-heteroarilo de 5 a 10 miembros, -NR^aR^b, -$S(=O)_2R^a$, -$NR^aC(=O)R^a$, -$NR^aC(=O)NR^aR^b$, -$NR^aC(=O)OR^a$, -$NR^aS(=O)_2R^a$, -$C(=O)NR^aS(=O)_2R^a$, -$NR^aS(=O)_2NR^aR^b$, -$C(=O)NR^aR^b$ o -$S(=O)_2NR^aR^b$; cada X^1 es independientemente halo, ciano, oxo, $C_{0–3}$alquilen-$C(=O)R^c$, $C_{0–3}$alquilen-OR^c, $C_{0–3}$alquilen-NR^cR^d, $C_{0–3}$alquilen-$OC(=O)NR^cR^d$, $C_{0–3}$alquilen-$C(=NR^c)NR^cR^d$, $C_{0–3}$alquilen-$NR^cC(=NR^c)NR^cR^d$ o R^{S1}, en donde R^{S1} es $C_{1–6}$alquilo, $C_{2–6}$alquenilo, $C_{2–6}$alquinilo, $C_{1–6}$haloalquilo, $C_{0–3}$alquilen-$C_{3–8}$cicloalquilo, $C_{0–3}$alquilen-$C_{6–10}$arilo, $C_{0–3}$alquilen-heterocicloalquilo de 3 a 12 miembros o $C_{0–3}$alquilen-heteroarilo de 5 a 10 miembros, y R^{S1} está opcionalmente sustituido con uno o más sustituyentes seleccionados independientemente del grupo que consiste en halo, oxo, $C_{1–6}$alquilo, $C_{2–6}$alquenilo, $C_{2–6}$alquinilo, $C_{1–6}$haloalquilo, $C_{0–3}$alquilen-NR^eR^f, $C_{0–3}$alquilen-OR^e, $C_{0–3}$alquilen-$NR^eC(=O)R^e$, $C_{0–3}$alquilen-$NR^eC(=O)OR^e$, $C_{0–3}$alquilen-$NR^eC(=O)NR^eR^f$, $C_{0–3}$alquilen-$OC(=O)R^e$, $C_{0–3}$alquilen-$C(=O)OR^e$, $C_{0–3}$alquilen-$C(=O)R^e$, $C_{0–3}$alquilen-$S(=O)_mR^e$, $C_{0–3}$alquilen-$S(=O)_2NR^eR^f$, $C_{0–3}$alquilen-$NR^eS(=O)_2R^e$, $C_{0–3}$alquilen-$NR^eS(=O)_2NR^eR^f$ y R^{S2}, en donde R^{S2} es $C_{0–3}$alquilen-C_{3-8}cicloalquilo, C_{0-3}alquilen-$C_{6–10}$arilo, $C_{0–3}$alquilen-heterocicloalquilo de 3 a 12 miembros, $C_{0–3}$alquilen-heteroarilo de 5 a 10 miembros, y R^{S2} está opcionalmente sustituido con uno o más sustituyentes seleccionados independientemente del grupo que consiste en halo, $C_{1–6}$alquilo, $C_{2–6}$alquenilo, $C_{2–6}$alquinilo, ciano, $C_{1–6}$haloalquilo, -OR^w, y -NR^wR^x.

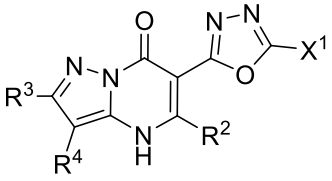
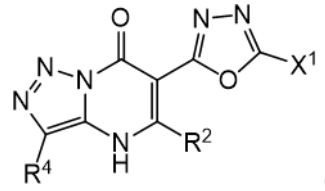
[0048] Los subconjuntos de compuestos de la Fórmula (I) incluyen los de la Fórmula (IIc) o la Fórmula (IIc'):


(IIc) o

(IIc').

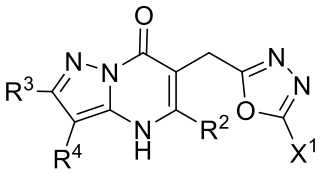
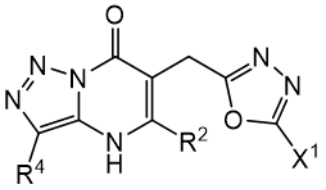
[0049] Los subconjuntos de compuestos de la Fórmula (I) incluyen los de la Fórmula (IId) o la Fórmula (IId'):


(IId) o

(IId').

[0050] Los subconjuntos de compuestos de la Fórmula (I) incluyen los de la Fórmula (IIe) o la Fórmula (IIe'):


(IIe) o 
(IIe').

[0051] Los subconjuntos de compuestos de la Fórmula (I) incluyen los de la Fórmula (IIf) o la Fórmula (IIf'):


(IIf) o 
(IIf').

[0052] Por ejemplo, uno de R^a y R^b es independientemente heteroarilo de 5 a 10 miembros y el otro es hidrógeno.

[0053] Por ejemplo, uno de R^a y R^b es independientemente piridinilo, pirazinilo, piridazinilo, pirimidinilo, indolilo, indazolilo, bencimidazolilo, imidazopiridinilo, quinolinilo, isoquinolinilo, quinazolinilo, oxazolilo, isoxazolilo, tiazolilo, isotiazolilo, benzoxazolilo, oxadiazolilo, triazolilo, imidazolilo, furano o tiofenilo, y el otro de R^a y R^b es hidrógeno.

[0054] Por ejemplo, uno de R^a y R^b es $C_{0\text{-}1}$alquilen-$C_{6\text{-}10}$arilo.

[0055] Por ejemplo, uno de R^a y R^b es independientemente fenilo, bencilo, naftilo o CH_2naftilo.

[0056] Por ejemplo, uno de R^a y R^b es independientemente heterocicloalquilo de 5 a 9 miembros.

[0057] Por ejemplo, uno de R^a y R^b es independientemente dihidrobenzofurano, tetrahidrobencimidazol, morfolina, tetrahidrofurano, piperidina o piperazina.

[0058] Por ejemplo, cada uno de R^a y R^b es independientemente $C_{5\text{–}6}$cicloalquilo.

[0059] Por ejemplo, cada uno de R^a y R^b es independientemente ciclohexano o ciclopropano.

[0060] Por ejemplo, X^1 es $C_{0\text{–}1}$alquilen-$C_{6\text{–}10}$arilo.

[0061] Por ejemplo, X^1 es fenilo, bencilo, naftilo o CH_2naftilo.

[0062] Por ejemplo, X^1 es heteroarilo de 5 a 10 miembros.

[0063] Por ejemplo, X^1 es benzoxazolilo, bencimidazolilo, piridinilo, pirazinilo, piridazinilo, pirimidinilo, indolilo, indazolilo, imidazopiridinilo, quinolinilo, isoquinolinilo, quinazolinilo, oxazolilo, isoxazolilo, tiazolilo, isotiazolilo, benzoxazolilo, oxadiazolilo, triazolilo, imidazolilo, furanilo o tiofenilo.

[0064] Por ejemplo, X^1 es heterocicloalquilo de 5 a 9 miembros.

[0065] Por ejemplo, X^1 es tetrahidrobenzoxazol, tetrahidrobencimidazol, morfolina, tetrahidrofurano, tetrahidropirano, piperidina, pirrolidina o piperazina.

[0066] Por ejemplo, X^1 es C_{3-6}cicloalquilo.

[0067] Por ejemplo, X^1 es OR^a o $C(=O)C_{1-6}$alquilo.

[0068] Por ejemplo, X^1 es C_{1-3}alquilo.

[0069] Por ejemplo, X^1 es OCF_3, O C_{1-3}alquilo, NH_2, CN, OH o halo.

[0070] Por ejemplo, X^1 es C_{0-1}alquilen-$C(=NR^c)NR^cR^d$.

[0071] Por ejemplo, X^1 es C_{0-1}alquilen-$NR^cC(=NR^c)NR^cR^d$.

[0072] En un ejemplo, para un compuesto de la Fórmula I, o una sal aceptable desde el punto de vista farmacéutico, un solvato aceptable desde el punto de vista farmacéutico o un hidrato aceptable desde el punto de vista farmacéutico de este:

R^1 es Q^1-T^1-$(X^1)_n$;

Q^1 es un enlace, $-CH_2-$ o $-CH_2CH_2-$;

T^1 es C_{6-10}arilo, heterocicloalquilo de 3 a 12 miembros, heteroarilo de 5 a 10 miembros, -C(=O)-C_{0-3}alquilen-heterocicloalquilo de 3 a 12 miembros, $-NR^aR^b$, $-NR^aC(=O)R^a$, $-C(=O)NR^aS(=O)_2R^a$ o $-C(=O)NR^aR^b$;

cada X^1 es independientemente halo, ciano, oxo, C_{0-3}alquileno-OR^c, C_{0-3}alquilen-$C(=O)OR^c$, C_{0-3}alquilen-NR^cR^d, C_{0-3}alquilen-$N^+R^cR^dR^{d'}$, C_{0-3}alquilen-$S(=O)_mR^c$, C_{0-3}alquilen-$NR^cC(=O)R^c$, C_{0-3}alquilen-$OC(=O)NR^cR^d$, C_{0-3}alquilen-$C(=O)NR^cR^d$, C_{0-3}alquilen-$C(=NR^c)NR^cR^d$, C_{0-3}alquilen-$NR^cC(=NR^c)NR^cR^d$ o R^{S1}, en donde R^{S1} es C_{1-6}alquilo, C_{0-3}alquilen-C_{3-8}cicloalquilo, C_{0-3}alquilen-C_{6-10}arilo, C_{0-3}alquilen-heterocicloalquilo de 3 a 12 miembros o C_{0-3}alquilen-heteroarilo de 5 a 10 miembros,

y cada R^{S1} está opcionalmente sustituido con uno o más sustituyentes seleccionados independientemente del grupo que consiste en halo, ciano, nitro, oxo, C_{1-6}alquilo, C_{1-6}haloalquilo, C_{0-3}alquilen-NR^eR^f, C_{0-3}alquilen-OR^e, C_{0-3}alquilen-$NR^eC(=O)R^e$, C_{0-3}alquilen-$C(=O)OR^e$, C_{0-3}alquilen-$C(=O)R^e$, C_{0-3}alquilen-$S(=O)_mR^e$, C_{0-3}alquilen-$NR^eS(=O)_2R^e$ y R^{S2}, en donde R^{S2} es C_{0-3}alquilen-C_{6-10}arilo o C_{0-3}alquilen-heterocicloalquilo de 3 a 12 miembros,

y cada R^{S2} está opcionalmente sustituido con uno o más sustituyentes seleccionados independientemente del grupo que consiste en halo, oxo, C_{1-6}alquilo, C_{2-6}alquenilo, C_{2-6}alquinilo, ciano, C_{1-6}haloalquilo, $-OR^w$ y $-NR^wR^x$;

cada uno de R^a y R^b, independientemente, es H o R^{S5}, en donde R^{S5} es C_{1-6}alquilo, C_{0-3}alquileno-C_{3-8}cicloalquilo, C_{0-3}alquilen-C_{6-10}arilo, C_{0-3}alquilen-heterocicloalquilo de 3 a 12 miembros o C_{0-3}alquilen-heteroarilo de 5 a 10 miembros,

y R^{S5} está opcionalmente sustituido con uno o más sustituyentes seleccionados independientemente del grupo que consiste en halo, ciano, oxo, $C_{1–6}$haloalquilo, $C_{0–3}$alquilen-OR^{c2}, C_{0-3}alquilen-$C(=O)R^{c2}$, $C_{0–3}$alquilen-$C(=O)OR^{c2}$, $C_{0–3}$alquilen-$S(=O)_mR^{c2}$, $C_{0–3}$alquilen-$NR^{c2}R^{d2}$, C_{0-3}alquilen-$NR^{c2}C(=O)R^{c2}$, $C_{0–3}$alquilen-$NR^{c2}C(=O)OR^{c2}$, $C_{0–3}$alquilen-$NR^{c2}S(=O)_2R^{c2}$, C_{0-3}alquilen-$N(S(=O)_2R^{c2})_2$ y R^{S6}, en donde R^{S6} es $C_{1–6}$alquilo, C_{0-3}alquilen-$C_{3–8}$cicloalquilo o C_{0-3}alquilen-heterocicloalquilo de 3 a 12 miembros,

y cada R^{S6} está opcionalmente sustituido con uno o más sustituyentes seleccionados independientemente del grupo que consiste en $C_{0–3}$alquilen-C_{3-8}cicloalquilo, $C_{0–3}$alquilen-$NR^{e2}R^{f2}$, C_{0-3}alquilen-OR^{e2};

R^2 es Q^2-T^2-$(X^2)_p$;

Q^2 es un enlace, $-CH_2-$ o $-CH_2CH_2-$;

T^2 es H, halo, ciano, $C_{1–6}$alquilo, $C_{3–8}$cicloalquilo, heterocicloalquilo de 3 a 12 miembros, heteroarilo de 5 a 10 miembros, C(=O)- heterocicloalquilo de 3 a 12 miembros,

$-OR^z$, $-S(=O)_mR^k$, $-P(=O)R^{kk}R^{mm}$, $-NR^kR^m$, $-C(=O)OR^k$ o $-C(=O)NR^kR^m$;

cada X^2 es independientemente halo, ciano, oxo, $C_{0–3}$alquilen-OR^n, $C_{0–3}$alquilen-$C(=O)NR^nR^o$, $C_{0–3}$alquilen-$C(=O)OR^n$ o R^{S3}, en donde R^{S3} es $C_{1–6}$alquilo opcionalmente sustituido con C_{0-3}alquilen-O^p;

cada uno de R^{kk} y R^{mm} se selecciona independientemente del grupo que consiste en R^k, $-OR^k$ y $-NR^kR^m$;

cada uno de R^k y R^m, independientemente, es H o R^z, en donde R^z es C_{1-6}alquilo, C_{0-3}alquilen-$C_{3–8}$cicloalquilo, $C_{0–3}$alquilen-heterocicloalquilo de 3 a 12 miembros o $C_{0–3}$alquilen-heteroarilo de 5 a 10 miembros,

y R^z está opcionalmente sustituido con uno o más sustituyentes seleccionados independientemente del grupo que consiste en halo, $C_{0–3}$alquilen-$NR^{n2}R^{o2}$, $C_{0–3}$alquilen-OR^{n2}, $C_{0–3}$alquilen-$C(=O)OR^{n2}$, $C_{0–3}$alquilen-$C(=O)NR^{n2}R^{o2}$ y R^{S11}, en donde R^{S11} es C_{0-3}alquilen-heterocicloalquilo de 3 a 12 miembros,

y cada R^{S11} está opcionalmente sustituido con uno o más sustituyentes seleccionados independientemente del grupo que consiste en halo, oxo, ciano, $C_{0–3}$alquilen-OR^{p2}, $C_{0–3}$alquilen-$S(=O)_mR^{p2}$, $C_{0–3}$alquilen-$NR^{p2}R^{q2}$, $C_{0–3}$alquilen-$C(=O)NR^{p2}R^{q2}$, $C_{0–3}$alquilen-$C_{0–3}$alquilen-$C(=O)OR^{p2}$, $C_{1–6}$alquilo, $C_{2–6}$alquenilo, $C_{2–6}$alquinilo y $C_{1–6}$haloalquilo;

R^3 es $C_{1–3}$aquilo, $C_{1–3}$haloalquilo, C_{2-3}alquenilo, C_{2-3}alquinilo, $C_{3–6}$cicloalquilo, -CN, $-OR^r$,

$-C(=O)R^r$, $-S(=O)_mR^r$, $-NR^rR^t$ o $-C(=O)OR^r$, en donde $C_{1–3}$alquilo, C_{2-3}alquenilo y C_{2-}

$_3$alquinilo están opcionalmente sustituidos con $C_{3–6}$cicloalquilo;

R^4 es $C_{1–3}$alquilo, $C_{1–3}$haloalquilo, $C_{0–3}$alquilen-$C_{3–8}$cicloalquilo, $C_{0–3}$alquilen-C_{6-10}arilo, $C_{0–3}$alquilen-heterocicloalquilo de 3 a 12 miembros o $C_{0–3}$alquilen-heteroarilo de 5 a 10 miembros, en donde $C_{0–3}$alquilen-C_{3-8}cicloalquilo, $C_{0–3}$alquilen-$C_{6–10}$arilo, $C_{0–3}$alquilen-heterocicloalquilo de 3 a 12 miembros o $C_{0–3}$alquilen-heteroarilo de 5 a 10 miembros están opcionalmente sustituidos con uno o más sustituyentes seleccionados independientemente del grupo que consiste en halo, oxo, $C_{1–6}$alquilo, $C_{2–6}$alquenilo, $C_{2–6}$alquinilo, ciano, $C_{1–6}$haloalquilo, $-OR^{w5}$ y $-NR^{w5}R^{x5}$;

cada uno de R^c, R^{c2}, R^d, $R^{d'}$ y R^{d2}, independientemente, es H, $C_{1–6}$alquilo, $C_{1–6}$haloalquilo, C_{2-6}alquenilo, $C_{2–6}$alquinilo, $C_{0–3}$alquilen-$C_{3–8}$cicloalquilo, $C_{0–3}$alquilen-$C_{6–10}$arilo, $C_{0–3}$alquilen-heterocicloalquilo de 3 a 12 miembros o $C_{0–3}$alquilen-heteroarilo de 5 a 10 miembros;

cada uno de R^e, R^{e2}, R^f y R^{f2}, independientemente, es H, $C_{1–6}$alquilo, $C_{1–6}$haloalquilo, C_{2-6}alquenilo, $C_{2–6}$alquinilo, $C_{0–3}$alquilen-$C_{3–8}$cicloalquilo, $C_{0–3}$alquilen-$C_{6–10}$arilo, $C_{0–3}$alquilen-heterocicloalquilo de 3 a 12 miembros o $C_{0–3}$alquilen-heteroarilo de 5 a 10 miembros;

cada uno de R^n, R^{n2}, R^o y R^{o2}, independientemente, es H o R^{S13}, en donde R^{S13} es $C_{1–6}$alquilo, $C_{2–6}$alquenilo, $C_{2–6}$alquinilo, $C_{0–3}$alquilen-$C_{3–8}$cicloalquilo, $C_{0–3}$alquilen-C_{6-10}arilo, $C_{0–3}$alquilen-heterocicloalquilo de 3 a 12 miembros o $C_{0–3}$alquilen-heteroarilo de 5 a 10 miembros; y cada R^{S13} está opcionalmente sustituido con uno o más sustituyentes seleccionados independientemente del grupo que consiste en halo, oxo, ciano, $C_{0–3}$alquilen-OR^{p3}, $C_{0–3}$alquilen-$S(=O)_mR^{p3}$, C_{0-3}alquilen-$NR^{p3}R^{q3}$, $C_{0–3}$alquilen-$C(=O)NR^{p3}R^{q3}$, $C_{0–3}$alquilen-$C(=O)OR^{p3}$, $C_{1–6}$alquilo, C_{2-6}alquenilo, $C_{2–6}$alquinilo, $C_{1–6}$haloalquilo, $C_{0–3}$alquilen-$C_{3–8}$cicloalquilo, C_{0-3}alquilen-$C_{6–10}$arilo, $C_{0–3}$alquilen-heterocicloalquilo de 3 a 12 miembros y $C_{0–3}$alquilen-heteroarilo de 5 a 10 miembros;

cada uno de R^p, R^{p2}, R^{p3}, R^{q2} y R^{q3}, independientemente, es H, $C_{1–6}$alquilo, $C_{1–6}$haloalquilo, C_{2-6}alquenilo, $C_{2–6}$alquinilo, $C_{0–3}$alquilen-$C_{3–8}$cicloalquilo, $C_{0–3}$alquilen-$C_{6–10}$arilo, $C_{0–3}$alquilen-heterocicloalquilo de 3 a 12 miembros o $C_{0–3}$alquilen-heteroarilo de 5 a 10 miembros;

cada uno de R^r y R^t, independientemente, es H, $C_{1–6}$alquilo, $C_{1–6}$haloalquilo, C_{2-6}alquenilo, $C_{2–6}$alquinilo, $C_{0–3}$alquilen-$C_{3–8}$cicloalquilo, $C_{0–3}$alquilen-$C_{6–10}$arilo, $C_{0–3}$alquilen-heterocicloalquilo de 3 a 12 miembros o $C_{0–3}$alquilen-heteroarilo de 5 a 10 miembros;

cada R^w, R^{w5}, R^x y R^{x5}, independientemente, es H, $C_{1–6}$alquilo, C_{2-6}alquenilo, $C_{2–6}$alquinilo o $C_{1–6}$haloalquilo;

cada uno de n y p es independientemente 0, 1, 2, 3, 4 o 5, en donde cuando T^2 es H, p es 0; y

m es 0, 1 o 2.

[0073] En un ejemplo, para un compuesto de la Fórmula I, o una sal aceptable desde el punto de vista farmacéutico, un solvato aceptable desde el punto de vista farmacéutico o un hidrato aceptable desde el punto de vista farmacéutico de este:

R^1 es $-(CH_2)_{0-1}-C(=O)NR^aR^b$; $-CH_2CH_2-NR^aR^b$; $-CH_2CH_2-NR^aC(=O)R^a$; $-C(=O)NR^aS(=O)_2R^a$; $-(CH_2)_{0-1}-C_{6-10}$arilo; $-(CH_2)_{0-1}$-heteroarilo monocíclico de 5 a 6 miembros; $-(CH_2)_{0-1}$-heteroarilo bicíclico de 9 a 10 miembros; un heterocicloalquilo monocíclico de 4 a 6 miembros; un heterocicloalquilo bicíclico de 9 a 10 miembros; -C(=O)-heterocicloalquilo monocíclico de 4 a 6 miembros; -C(=O)-heterocicloalquilo bicíclico de 9 a 10 miembros; en donde los anillos de arilo, 5heteroarilo y heterocicloalquilo están opcionalmente sustituidos independientemente con 1, 2, 3, 4 o 5 X^1;

cada X^1 es independientemente halo; ciano; oxo; $C_{1–6}$alquilo opcionalmente sustituido con uno o más sustituyentes seleccionados independientemente del grupo que consiste en halo, $C_{0–3}$alquilen-NR^eR^f, C_{0-3}alquilen-OR^e, $C_{0–3}$alquilen-$C(=O)OR^e$, C_{0-3}alquilen-$C_{3–6}$cicloalquilo, C_{0-3}alquilen-C_{6-10}arilo y $C_{0–3}$alquilen-heterocicloalquilo de 4 a 6 miembros, en donde el heterocicloalquilo está opcionalmente sustituido independientemente con uno o más $C_{1–6}$alquilo; C_{0-3}alquilen-$C_{3–6}$cicloalquilo opcionalmente sustituido con uno o más sustituyentes seleccionados independientemente del grupo que consiste en $C_{1–6}$alquilo, $C_{1–6}$haloalquilo, $C_{0–3}$alquilen-NR^eR^f y C_{0-3}alquilen-OR^e; C_{0-3}alquilen-$C_{6–10}$arilo, en donde $C_{6–10}$arilo está opcionalmente sustituido con uno o más sustituyentes seleccionados del grupo que consiste en halo, ciano, nitro, C_{1-6}alquilo, C_{1-6}haloalquilo, $C_{0–3}$alquilen-NR^eR^f, C_{0-3}alquilen-OR^e, $C_{0–3}$alquilen-$C(=O)OR^e$, $C_{0–3}$alquilen-$C(=O)R^e$, C_{0-3}alquilen-$S(=O)_mR^e$ y $C_{0–3}$alquilen-$NR^eS(=O)_2R^e$; $C_{0–3}$alquilen-heterocicloalquilo monocíclico de 4 a 6 miembros o heterocicloalquilo bicíclico de 9 o 10 miembros, en donde el heterocicloalquilo está opcionalmente sustituido con uno o más sustituyentes seleccionados independientemente del grupo que consiste en oxo, $C_{0–3}$alquilen-NR^eR^f y C_{0-3}alquilen-OR^e; C_{0-3}alquilen-heteroarilo monocíclico de 5 o 6 miembros o heteroarilo bicíclico de 9 o 10 miembros, en donde el heteroarilo está opcionalmente sustituido independientemente con uno o más C_{0-3}alquilen-OR^e; $C_{0–3}$alquilen-OR^c; $C_{0–3}$alquilen-$C(=O)OR^c$; $C_{0–3}$alquilen-NR^cR^d; C_{0-3}alquilen-$N^+R^cR^dR^{d'}$; $C_{0–3}$alquilen-$S(=O)_mR^c$; $C_{0–3}$alquilen-$NR^cC(=O)R^c$; $C_{0–3}$alquilen-$OC(=O)NR^cR^d$; $C_{0–3}$alquilen-

$C(=O)NR^cR^d$; $C_{0–3}$alquilen-$C(=NR^c)NR^cR^d$; o $C_{0–3}$alquilen-$NR^cC(=NR^c)NR^cR^d$;
cada uno de R^a y R^b, independientemente, es H o R^{S5}, en donde R^{S5} es C_{1-6}alquilo, C_{0-3}alquilen-$C_{3–6}$cicloalquilo, $C_{0–3}$alquilen-$C_{6–10}$arilo, $C_{0–3}$alquilen-heterocicloalquilo monocíclico de 4 a 6 miembros, $C_{0–3}$alquilen-heterocicloalquilo bicíclico de 9 o 10 miembros, $C_{0–3}$alquilen-heteroarilo monocíclico de 5 o 6 miembros, $C_{0–3}$alquilen-heteroarilo bicíclico de 9 o 10 miembros;

y R^{S5} está opcionalmente sustituido con uno o más sustituyentes seleccionados independientemente del grupo que consiste en halo, ciano, oxo, $C_{1–6}$haloalquilo, $C_{0–3}$alquilen-OR^{c2}, C_{0-3}alquilen-$C(=O)R^{c2}$, $C_{0–3}$alquilen-$C(=O)OR^{c2}$, $C_{0–3}$alquilen-$S(=O)_mR^{c2}$, $C_{0–3}$alquilen-$NR^{c2}R^{d2}$, C_{0-3}alquilen-$NR^{c2}C(=O)R^{c2}$, $C_{0–3}$alquilen-$NR^{c2}C(=O)OR^{c2}$, $C_{0–3}$alquilen-$NR^{c2}S(=O)_2R^{c2}$, C_{0-3}alquilen-$N(S(=O)_2R^{c2})_2$ y R^{S6}, en donde R^{S6} es $C_{1–6}$alquilo, C_{0-3}alquilen-$C_{3–6}$cicloalquilo o C_{0-3}alquilen-heterocicloalquilo monocíclico de 4 a 6 miembros,

y cada R^{S6} está opcionalmente sustituido con uno o más $C_{0–3}$alquilen-C_{3-6}cicloalquilo, $C_{0–3}$alquilen-$NR^{e2}R^{f2}$, C_{0-3}alquilen-OR^{e2};
R^2 es Q^2-T^2-$(X^2)_p$;
Q^2 es un enlace, $-CH_2-$ o $-CH_2CH_2-$;
T^2 es H, halo, ciano, $C_{1–6}$alquilo, $C_{3–6}$cicloalquilo, heterocicloalquilo monocíclico de 4 a 6 miembros, heterocicloalquilo bicíclico de 9 o 10 miembros, heteroarilo monocíclico de 5 o 6 miembros, heteroarilo bicíclico de 9 o 10 miembros, C(=O)-heterocicloalquilo monocíclico de 4 a 6 miembros, $-OR^z$, $-S(=O)_mR^k$, $-P(=O)R^kR^m$, $-NR^kR^m$, $-C(=O)OR^k$ o $-C(=O)NR^kR^m$;
cada X^2 es independientemente halo, ciano, oxo, $C_{0–3}$alquilen-OR^n, $C_{0–3}$alquilen-$C(=O)NR^nR^o$, $C_{0–3}$alquilen-$C(=O)OR^n$ o $C_{1–6}$alquilo, en donde $C_{1–6}$alquilo está opcionalmente sustituido con un C_{0-3}alquilen-OR^p;
cada uno de R^{kk} y R^{mm} se selecciona independientemente del grupo que consiste en R^k, $-OR^k$ y $-NR^kR^m$;
cada uno de R^k y R^m, independientemente, es H o R^z, en donde R^z es C_{1-6}alquilo, C_{0-3}alquilen-$C_{3–6}$cicloalquilo, $C_{0–3}$alquilen-heterocicloalquilo monocíclico de 4 a 6 miembros, $C_{0–3}$alquilen-heterocicloalquilo bicíclico de 9 o 10 miembros, $C_{0–3}$alquilen-heteroarilo monocíclico de 5 o 6 miembros o $C_{0–3}$alquilen-heteroarilo bicíclico de 9 o 10 miembros,

y R^z está opcionalmente sustituido con uno o más sustituyentes seleccionados del grupo que consiste en halo, C_{1-6}alquilo $C_{0–3}$alquilen-$NR^{n2}R^{o2}$, $C_{0–3}$alquilen-OR^{n2}, $C_{0–3}$alquilen-$C(=O)OR^{n2}$, $C_{0–3}$alquilen-$C(=O)NR^{n2}R^{o2}$ y R^{S11}, en donde R^{S11} es C_{0-3}alquilen-

heterocicloalquilo monocíclico de 4 a 6 miembros, $C_{0–3}$alquilen-heterocicloalquilo bicíclico de 9 o 10 miembros, $C_{0–3}$alquilen-heteroarilo monocíclico de 5 o 6 miembros o $C_{0–3}$alquilen-heteroarilo bicíclico de 9 o 10 miembros;

y cada R^{S11} está opcionalmente sustituido con uno o más sustituyentes seleccionados independientemente del grupo que consiste en halo, oxo, ciano, $C_{0–3}$alquilen-OR^{p2}, $C_{0–3}$alquilen-$S(=O)_mR^{p2}$, $C_{0–3}$alquilen-$NR^{p2}R^{q2}$, $C_{0–3}$alquilen-$C(=O)NR^{p2}R^{q2}$, $C_{0–3}$alquilen-$C_{0–3}$alquilen-$C(=O)OR^{p2}$, $C_{1–6}$alquilo, $C_{2–6}$alquenilo, $C_{2–6}$alquinilo y $C_{1–6}$haloalquilo;

R^3 es $C_{1–3}$aquilo, $C_{1–3}$haloalquilo, C_{2-3}alquenilo, C_{2-3}alquinilo, $C_{3–6}$cicloalquilo, -CN, $-OR^r$,

$-C(=O)R^r$, $-S(=O)_mR^r$, NR^rR^t o $-C(=O)OR^r$, en donde $C_{1–3}$alquilo, C_{2-3}alquenilo y C_{2-3}alquinilo están opcionalmente sustituidos con $C_{3–6}$cicloalquilo;

R^4 es $C_{1–3}$alquilo, $C_{1–3}$haloalquilo, $C_{3–6}$cicloalquilo, fenilo o heteroarilo monocíclico de 5 o 6 miembros, en donde cicloalquilo, fenilo y heteroarilo están opcionalmente sustituidos con uno o más sustituyentes seleccionados independientemente del grupo que consiste en halo, ciano, $C_{1–3}$alquilo, $C_{1–3}$haloalquilo, $C_{2–3}$alquenilo, $C_{2–3}$alquinilo, $-OR^{w5}$ y $-NR^{w5}R^{x5}$;

cada uno de R^r y R^t, independientemente, es H, $C_{1–3}$alquilo, $C_{1–3}$haloalquilo, $C_{2–3}$alquenilo, $C_{2–3}$alquinilo, C_{3-6}cicloalquilo, fenilo, heterocicloalquilo monocíclico de 4 a 6 miembros o heteroarilo monocíclico de 5 o 6 miembros;

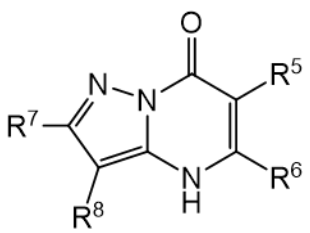
cada uno de R^c, R^{c2}, R^d, $R^{d'}$, R^{d2}, R^e, R^{e2}, R^f, R^{f2}, R^n, R^{n2}, R^o, R^{o2}, R^p, R^{p2} y R^{q2}, independientemente, es H, $C_{1–3}$alquilo, $C_{1–3}$haloalquilo, $C_{3–6}$cicloalquilo, fenilo, heterocicloalquilo monocíclico de 4 a 6 miembros o heteroarilo monocíclico de 5 o 6 miembros;

cada R^w, R^{w5}, R^x y R^{x5}, independientemente, es H, $C_{1–3}$alquilo o $C_{1–3}$haloalquilo;

p es 0, 1, 2, 3, 4 o 5; y

m es 0, 1 o 2.

[0074] En otro aspecto, la presente invención proporciona los compuestos de la Fórmula (III):



(III),

o una sal aceptable desde el punto de vista farmacéutico, un solvato aceptable desde

el punto de vista farmacéutico o un hidrato aceptable desde el punto de vista farmacéutico de estos. En esta fórmula:

R^5 se selecciona del grupo que consiste en $-C(=O)NR^9R^{10}$; $-CH_2C(=O)NR^{11}R^{12}$; $-CH_2CH_2NR^{13}R^{14}$; $-CH_2$-fenilo; $-CH_2$-heteroarlo monocíclico de 5 miembros opcionalmente sustituido con un C_{1-3}alquilo, C_{5-6}cicloalquilo monocíclico o fenilo, en donde fenilo está opcionalmente sustituido con un $-OC_{1-3}$alquilo; fenilo opcionalmente sustituido con un halo o C_{1-3}alquilo; un heterocicloalquilo monocíclico de 5 o 6 miembros opcionalmente sustituido con 1, 2, o 3 R^{15}; un heteroarilo monocíclico de 5 o 6 miembros opcionalmente sustituido con 1, 2 o 3 R^{16}; y un heteroarilo bicíclico de 9 o 10 miembros opcionalmente sustituido con 1, 2, 3 o 4 R^{17};

R^9 y R^{10} se seleccionan independientemente del grupo que consiste en H; C_{1-3}alquilo opcionalmente sustituido con 1 o 2 sustituyentes seleccionados independientemente del grupo que consiste en -OH y $-OC_{1-3}$alquilo; $-CH_2$fenilo; $-S(=O)_2R^{18}$; C_{5-6}cicloalquilo opcionalmente sustituido con un $-NH_2$, oxo, -OH o $-OC_{1-3}$alquilo; fenilo opcionalmente sustituido con 1, 2 o 3 R^{19}; un heterocicloalquilo monocíclico de 5 o 6 miembros opcionalmente sustituido con un $-C_{1-3}$alquilo, $-C(=O)C_{1-3}$alquilo o $-C(=O)OC_{1-6}$alquilo; un heteroarilo monocíclico de 5 o 6 miembros opcionalmente sustituido con 1, 2 o 3 R^{20}; y un heteroarilo bicíclico de 9 o 10 miembros opcionalmente sustituido con 1 o 2 halo; o

R^9 y R^{10} se combinan con el nitrógeno al que están unidos para formar un heterocicloalquilo monocíclico de 5 o 6 miembros ligado a N opcionalmente sustituido con un fenilo;

R^{11} y R^{12} se seleccionan independientemente del grupo que consiste en H; C_{1-3}alquilo opcionalmente sustituido con un -OH o $-OC_{1-3}$alquilo; fenilo opcionalmente sustituido con un $-NH_2$ o $-OC_{1-3}$alquilo; y un heteroarilo monocíclico de 5 o 6 miembros; o

R^{11} y R^{12} se combinan con el nitrógeno al que están unidos para formar un heterocicloalquilo monocíclico de 5 o 6 miembros ligado a N opcionalmente sustituido con un C_{1-3}alquilo, fenilo o $-CH_2$-fenilo, en donde el anillo fenilo de fenilo o $-CH_2$-fenilo está opcionalmente sustituido con un C_{1-3}alquilo;

R^{13} y R^{14} se seleccionan independientemente del grupo que consiste en H; $-C(=O)C_{1-3}$alquilo; -C(=O)fenilo; y fenilo opcionalmente sustituido con un $-OC_{1-3}$alquilo;

cada R^{15} se selecciona independientemente del grupo que consiste en oxo; -C(=O)OH; $-C(=O)OC_{1-3}$alquilo; y C_{1-3}alquilo opcionalmente sustituido con un -OH o $-OC_{1-3}$alquilo;

cada R^{16} se selecciona independientemente del grupo que consiste en -CN; -C(=O)OH;

-C(=O)OC_{1-3}alquilo; -C(=O)NH_2; -C(=O)NHC_{1-3}alquilo; -C(=O)$N(C_{1-3}alquilo)_2$; -C(=NH)NH_2; -NHC(=NH)NH_2; -NH_2; -NHC_{1-3}alquilo; -$N(C_{1-3}alquilo)_2$; -NHC_{3-6}cicloalquilo;

-$N(C_{1-3}alquil)C_{3-6}$cicloalquilo; C_{1-3}alquilo opcionalmente sustituido con un -OH, -OC_{1-3}alquilo o heterocicloalquilo monocíclico de 5 o 6 miembros, en donde el heterocicloalquilo monocíclico está opcionalmente sustituido con C_{1-3}alquilo, C_{1-3}haloalquilo opcionalmente sustituido con 1 o 2 sustituyentes seleccionados independientemente del grupo que consiste en -OH y fenilo; -C_{3-6}cicloalquilo opcionalmente sustituido con un -NH_2, C_{1-3}alquilo, C_{1-3}haloalquilo o -OC_{1-3}alquilo; fenilo opcionalmente sustituido con un -OH, -OC_{1-3}alquilo, -NO_2, -NH_2, -NHC_{1-3}alquilo o -$N(C_{1-3}alquilo)_2$; heterocicloalquilo monocíclico de 5 o 6 miembros opcionalmente sustituido con 1 o 2 sustituyentes seleccionados independientemente del grupo que consiste en oxo, -OH, -NH_2,

-OC_{1-3}alquilo, -C(=O)C_{1-3}alquilo, -$S(=O)_2C_{1-3}$alquilo, -C(=O)OC_{1-6}alquilo, -C(=O)OCH_2fenilo y C_{1-3}alquilo, en donde C_{1-3}alquilo está opcionalmente sustituido con un -NH_2, -$NHS(=O)_2C_{1-3}$alquilo,

-OH o -OC_{1-3}alquilo; y heteroarilo monocíclico de 5 o 6 miembros opcionalmente sustituido con un -OH o -OC_{1-3}alquilo;

cada R^{17} se selecciona independientemente del grupo que consiste en oxo; halo; -OH; -CN; -NH_2; -NHC_{1-3}alquilo; -$N(C_{1-3}alquilo)_2$; -$N^+(C_{1-3}alquilo)_3$; -NHC(=O)C_{1-3}alquilo;

-C(=O)C_{1-3}alquilo; -$S(=O)_mC_{1-3}$alquilo; -C(=O)OH; -C(=O)OC_{1-6}alquilo;

-C(=O)NH_2; -C(=O)NHC_{1-3}alquilo; -C(=O)$N(C_{1-3}alquilo)_2$; -OC(=O)NH_2;

-OC(=O)NHC_{1-3}alquilo; -OC(=O)$N(C_{1-3}alquilo)_2$; -C(=NH)NH_2;

-C(=NH)NHC_{1-3}alquilo; -C(=NH)$N(C_{1-3}alquilo)_2$; -OC_{1-3}haloalquilo; C_{1-3}haloalquilo;

C_{3-6}cicloalquilo monocíclico; C_{1-3}alquilo opcionalmente sustituido con un C_{3-6}cicloalquilo monocíclico, -OH, -OC_{1-3}alquilo, -C(=O)OH, -C(=O)OC_{1-3}alquilo, -NH_2, -NHC_{1-3}alquilo, o -$N(C_{1-3}alquilo)_2$; -OC_{1-3}alquilo opcionalmente sustituido con un C_{3-6}cicloalquilo monocíclico, fenilo, -OH, -OC_{1-3}alquilo, -C(=O)OH, -C(=O)OC_{1-3}alquilo, -C(=O)NH_2, -C(=O)NHC_{1-3}alquilo,

-C(=O)$N(C_{1-3}alquilo)_2$, -NH_2, -NHC_{1-3}alquilo, -$N(C_{1-3}alquilo)_2$, -NHC(=O)C_{1-3}alquilo o -$NHS(=O)_2C_{1-3}$alquilo; y fenilo opcionalmente sustituido con un halo, -CN, C_{1-3}alquilo, C_{1-3}haloalquilo, -OC_{1-3}alquilo, -NH_2, -NHC_{1-3}alquilo o -$N(C_{1-3}alquilo)_2$;

R^{18} se selecciona del grupo que consiste en C_{1-3}alquilo; C_{3-6}cicloalquilo monocíclico; un heteroarilo monocíclico de 5 o 6 miembros; fenilo; y -CH_2fenilo; en donde el anillo fenilo de fenilo o -CH_2fenilo está opcionalmente sustituido con un halo, -CN o -OC_{1-}

$_3$alquilo;

cada R^{19} se selecciona independientemente del grupo que consiste en halo; -CN; -NH_2;

-NHC_{1-3}alquilo; -$N(C_{1-3}alquilo)_2$; -$NHC(=O)C_{1-3}$alquilo; -$NHS(=O)_2C_{1-3}$alquilo;

-$N(S(=O)_2C_{1-3}alquilo)_2$;-$NHS(=O)_2C_{3-6}$cicloalquilo; -$NHS(=O)_2$fenilo; -NHC(=O)OH;

-$NHC(=O)OC_{1-3}$alquilo; -$S(=O)_2C_{1-3}$alquilo; -OC_{1-3}alquilo opcionalmente sustituido con un fenilo; C_{1-3}haloalquilo; -OC_{1-3}haloalquilo; C_{3-6}cicloalquilo monocíclico; un heterocicloalquilo monocíclico de 5 o 6 miembros; y C_1-$_3$alquilo opcionalmente sustituido con un C_{3-6}cicloalquilo monocíclico, -OH, -OC_{1-3}alquilo, -NH_2, -NHC_{1-3}alquilo o -$N(C_{1-3}alquilo)_2$;

cada R^{20} se selecciona independientemente del grupo que consiste en -CN; -OC_{1-3}alquilo; -$S(=O)_2C_{1-3}$alquilo; C_{1-3}haloalquilo; y C_{1-3}alquilo opcionalmente sustituido con un -OH o -OC_{1-3}alquilo; y C_{3-6}cicloalquilo monocíclico;

R^6 se selecciona del grupo que consiste en H; halo; -CN; -NH_2; -C(=O)OH;

-$C(=O)OC_{1-3}$alquilo; -$C(=O)C_{1-3}$alquilo; -$S(=O)_mC_{1-3}$alquilo; -$P(=O)(C_{1-3}alquilo)_2$; -$C(=O)NR^{21}R^{22}$; C_{1-3}haloalquilo; -OC_{1-3}alquilo opcionalmente sustituido con un -OH, -OC_{1-3}alquilo, -NH_2,

-NHC_{1-3}alquilo o -$N(C_{1-3}alquilo)_2$; C_{1-3}alquilo opcionalmente sustituido con un -NH_2,

-NHC_{1-3}alquilo, -$N(C_{1-3}alquilo)_2$, -C(=O)OH, -$C(=O)OC_{1-3}$alquilo, -$S(=O)_mC_{1-3}$alquilo,

-$C(=O)C_{1-3}$alquilo, -OR^{23} o heteroarilo monocíclico de 5 o 6 miembros, en donde el heteroarilo monocíclico está opcionalmente sustituido con 1 o 2 C_{1-3}alquilo; C_{3-6}cicloalquilo monocíclico opcionalmente sustituido con un -C(=O)OH, -$C(=O)OC_{1-3}$alquilo o C_{1-3}alquilo, en donde C_{1-3}alquilo está opcionalmente sustituido con un -OH o -OC_{1-3}alquilo; un heterocicloalquilo monocíclico de 5 o 6 miembros opcionalmente sustituido con un -C(=O)OH o -$C(=O)OC_{1-3}$alquilo; y un heteroarilo de 5 o 6 miembros opcionalmente sustituido con 1 o 2 C_{1-3}alquilo;

R^{21} y R^{22} se seleccionan independientemente del grupo que consiste en H; C_{1-6}alquilo opcionalmente sustituido con un -OH, -OC_{1-3}alquilo, -C(=O)OH, -$C(=O)OC_{1-3}$alquilo,

-NH_2, -NHC_{1-3}alquilo, -$N(C_{1-3}alquilo)_2$ o heteroarilo monocíclico de 5 o 6 miembros;

C_{1-3}haloalquilo opcionalmente sustituido con un -OH o -OC_{1-3}alquilo; un heteroarilo monocíclico de 5 o 6 miembros opcionalmente sustituido con 1 o 2 C_{1-3}alquilo; y un heterocicloalquilo monocíclico de 4 a 6 miembros; o

R^{21} y R^{22} se combinan con el nitrógeno al que están unidos para formar un heterocicloalquilo monocíclico de 5 o 6 miembros ligado a N opcionalmente sustituido con un -C(=O)OH,

-C(=O)OC$_{1-3}$alquilo o C$_{1-3}$alquilo, en donde C$_{1-3}$alquilo está opcionalmente sustituido con un -OH o -OC$_{1-3}$alquilo;

R^{23} se selecciona del grupo que consiste en H; C$_{1-3}$haloalquilo; C$_{1-3}$alquilo opcionalmente sustituido con un -OH, -OC$_{1-3}$alquilo, -C(=O)OH, -C(=O)OC$_{1-3}$alquilo, -C(=O)NH$_2$,

-C(=O)NHC$_{1-3}$alquilo, -C(=O)N(C$_{1-3}$alquilo)$_2$, fenilo, heteroarilo monocíclico de 5 o 6 miembros, heterocicloalquilo monocíclico de 5 o 6 miembros, en donde el heterocicloalquilo monocíclico está opcionalmente sustituido con 1 o 2 oxo o C$_{1-3}$alquilo; un heterocicloalquilo monocíclico de 4, 5 o 6 miembros opcionalmente sustituido con 1 o 2 sustituyentes seleccionados independientemente del grupo que consiste en oxo y C$_{1-3}$alquilo; y un heteroarilo monocíclico de 5 o 6 miembros;

R^7 se selecciona del grupo que consiste en -CN; -OH; -C(=O)OH; -C(=O)OC$_{1-3}$alquilo;

-C(=O)C$_{1-3}$alquilo; -S(=O)$_m$C$_{1-3}$alquilo; -NH$_2$; -NHC$_{1-3}$alquilo; -N(C$_{1-3}$alquilo)$_2$; C$_{1-3}$alquilo opcionalmente sustituido con un C$_{3-6}$cicloalquilo monocíclico; C$_{1–3}$haloalquilo; C$_{2-3}$alquenilo opcionalmente sustituido con un C$_{3-6}$cicloalquilo monocíclico; C$_{2-3}$alquinilo opcionalmente sustituido con un C$_{3-6}$cicloalquilo monocíclico; C$_{3-6}$cicloalquilo monocíclico; -O-heterocicloalquilo monocíclico de 5 o 6 miembros; y -OC$_{1-3}$alquilo opcionalmente sustituido con un –OH, –OC$_{1–3}$alquilo,

-C(=O)OH o -C(=O)OC$_{1-3}$alquilo;

R^8 se selecciona del grupo que consiste en C$_{1-3}$alquilo; C$_{1-3}$haloalquilo;

C$_{3–6}$cicloalquilo monocíclico; fenilo opcionalmente sustituido con 1, 2 o 3 sustituyentes seleccionados independientemente del grupo que consiste en -CN, halo, C$_{1-3}$alquilo, C$_{1–3}$haloalquilo, -OC$_{1-3}$alquilo y -OC$_{1-3}$haloalquilo; y piridinilo opcionalmente sustituido con 1, 2 o 3 sustituyentes seleccionados independientemente del grupo que consiste en -CN, halo, C$_{1-3}$alquilo, C$_{1–3}$haloalquilo,

-OC$_{1-3}$alquilo y -OC$_{1-3}$haloalquilo;

con la condición de que:

a) cuando R^5 es fenilo no sustituido, R^6 es metilo y R^7 es metilo, R^8 no es etilo, fenilo no sustituido o piridina no sustituida;

b) cuando R^5 es ciclohexilo no sustituido, R^6 es metilo y R^7 es metilo, R^8 no es piridina no sustituida;

c) cuando R^5 es ciclopentilo no sustituido, R^6 es metilo y R^7 es metilo, R^8 no es etilo o piridina no sustituida,

d) cuando R^6 es metilo, R^7 es metilo y R^8 es 3, 4-di-etoxi-fenilo, R^5 no es 1-pirrolidina no sustituida, 1-piperidina no sustituida, 4-metil-1-piperidina no sustituida, 2-

1,2,3,4-tetrahidro-isoquinolina no sustituida o morfolina no sustituida;

e) cuando R^5 es CH_2-fenilo no sustituido, R^6 es metilo y R^7 es metilo, R^8 no es etilo, trifluorometilo, piridina no sustituida, fenilo no sustituido, fenilo monosustituido con 4-F, 4-Cl, 2-metoxi o 4-metoxi, o fenilo disustituido con 3,4-metoxi;

f) cuando R^5 es CH_2-fenilo no sustituido, R^6 es metilo y R^7 es trifluorometilo, R^8 no es fenilo no sustituido o fenilo sustituido con 2-Cl o 4-Cl;

g) cuando R^6 es metilo, R^7 es metilo y R^8 es fenilo no sustituido, R^5 no es $CH_2CH_2C(=O)NH$-fenilo en donde el anillo de fenilo no está sustituido o está sustituido en la posición 4 con Cl, metilo o metoxi;

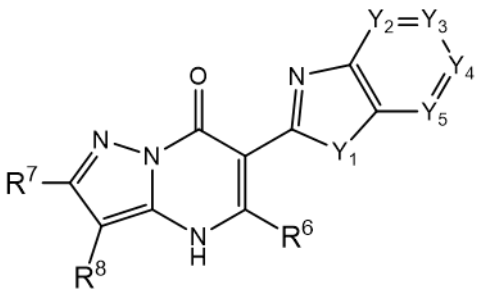
h) cuando R^6 es metilo o etilo, R^7 es metilo y R^8 es fenilo no sustituido, R^5 no es pirazolo[1,5-*a*]pirimidin-7-ilo sustituido;

i) cuando R^6 es H, R^7 es isopropilo y R^8 es metilo, R^5 no es pirazolo no sustituido; y

j) el compuesto no es en donde R^5 es CH_2-fenilo no sustituido, R^6 es H, R^7 es metilo y R^8 es fenilo no sustituido.

[0075] En una forma de realización de compuestos de la Fórmula (III), R^5 es un heteroarilo bicíclico de 9 o 10 miembros opcionalmente sustituido con 1, 2, 3 o 4 R^{17}.

[0076] En una forma de realización, un subconjunto de compuestos de la Fórmula (III) incluye los de la Fórmula (IIIa):



(IIIa),

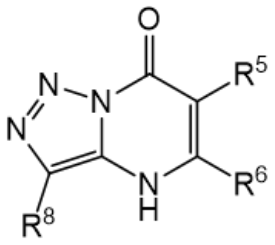
o una sal aceptable desde el punto de vista farmacéutico, un solvato aceptable desde el punto de vista farmacéutico o un hidrato aceptable desde el punto de vista farmacéutico de estos, en donde Y_1 es -O-, -NH-, $-NR^{24}$- o -S-, e Y_2, Y_3, Y_4 e Y_5 son -N= o $-CR^{25}$=, siempre que 0, 1 o 2 de Y_2, Y_3, Y_4 e Y_5 sean -N=; en donde R^{24} se selecciona del grupo que consiste en C_{1-3}haloalquilo; C_{3-6}cicloalquilo monocíclico; C_{1-3}alquilo opcionalmente sustituido con un C_{3-6}cicloalquilo monocíclico, -OH, $-OC_{1-3}$alquilo, -C(=O)OH, $-C(=O)OC_{1-3}$alquilo, $-NH_2$,

$-NHC_{1-3}$alquilo o $-N(C_{1-3}\text{alquilo})_2$; y fenilo opcionalmente sustituido con un halo, -CN, C_{1-3}alquilo, C_{1-3}haloalquilo, $-OC_{1-3}$alquilo, $-NH_2$, $-NHC_{1-3}$alquilo o $-N(C_{1-3}\text{alquilo})_2$; y en donde R^{25} es H o R^{17}, en donde R^{17} es como se definió para los compuestos de la

Fórmula (III), siempre que 0, 1, 2 o 3 de Y_2, Y_3, Y_4 e Y_5 sean $-CR^{25}=$ en donde R^{25} es R^{17}; y en donde R^6, R^7 y R^8 son como se definieron para los compuestos de la Fórmula (III).

[0077] En una forma de realización de compuestos de la Fórmula (IIIa), R^6 es -CN o C_{1-3}alquilo opcionalmente sustituido con un $-NH_2$, $-NHC_{1-3}$alquilo, $-N(C_{1-3}alquilo)_2$, -C(=O)OH, $-C(=O)OC_{1-3}$alquilo, $-S(=O)_mC_{1-3}$alquilo, $-C(=O)C_{1-3}$alquilo, $-OR^{23}$ o heteroarilo monocíclico de 5 o 6 miembros, en donde el heteroarilo monocíclico está opcionalmente sustituido con 1 o 2 alquilo C_{1-3}alquilo; y R^7 es -CN o $-CF_3$, en donde R^{23} es como se definió para los compuestos de la Fórmula (III).

[0078] En otro aspecto, la presente invención proporciona los compuestos de la Fórmula (IV):

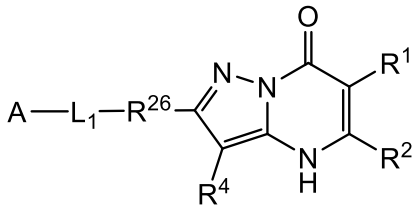


(IV),

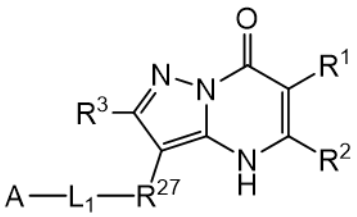
o una sal aceptable desde el punto de vista farmacéutico, un solvato aceptable desde el punto de vista farmacéutico o un hidrato aceptable desde el punto de vista farmacéutico de estos. En esta fórmula, R^5, R^6 y R^8 son como se definieron para los compuestos de la Fórmula (III), y siempre que el compuesto no sea en donde R^5 es fenilo no sustituido, R^6 es H y R^8 es 2-fluorofenilo.

[0079] En otro aspecto, se proporcionan conjugados que comprenden compuestos de la invención ligados a un ligando adecuado. En una forma de realización, los compuestos de la Fórmula I pueden modificarse al reemplazar o modificar el sustituyente R^3 o R^4 , por ejemplo, en los compuestos de la Fórmula IA, o al reemplazar o modificar el sustituyente R^4 en los compuestos de la Fórmula IA', para proporcionar un sustituyente adecuado que comprende un grupo reactivo capaz de fijarse a un ligador adecuado. En algunas formas de realización, el grupo reactivo comprende un grupo hidroxi o amina adecuado (por ejemplo, un sustituyente R^3 o R^4 o una modificación de estos que comprende un terminal -OH, $-NH_2$, $C(=O)NH_2$ y similares) que es capaz de reaccionar con un ligador adecuado. En una forma de realización, los compuestos de la Fórmula I pueden modificarse al reemplazar o modificar el sustituyente R^3 o R^4, por ejemplo, en los compuestos de la Fórmula IA, o al reemplazar o modificar el sustituyente R^4 en los compuestos de la Fórmula IA', para

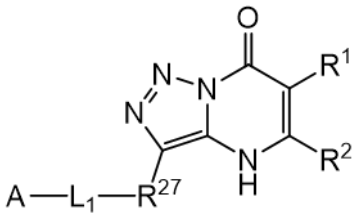
proporcionar un sustituyente adecuado fijado a una porción ligadora, en donde dicha porción ligadora comprende un grupo reactivo capaz de fijarse a un ligando adecuado. En una forma de realización, los compuestos de la Fórmula I pueden modificarse al reemplazar o modificar el sustituyente R^3 o R^4, por ejemplo, en los compuestos de la Fórmula IA, o al reemplazar o modificar el sustituyente R^4 en los compuestos de la Fórmula IA', para proporcionar un sustituyente adecuado fijado a una porción ligadora, en donde dicha porción ligadora está fijada a un ligando adecuado. En una forma de realización, el ligando se fija a una ubiquitina ligasa E3. En algunas formas de realización, la ubiquitina ligasa E3 es MDM2, cIAP1, CRBN o VHL. En una forma de realización, un compuesto modificado de la invención es un compuesto de la Fórmula (Va), la Fórmula (Vb) o la Fórmula (Vc):



(Va),



(Vb) o



(Vc),

o una sal aceptable desde el punto de vista farmacéutico, un solvato aceptable desde el punto de vista farmacéutico o un hidrato aceptable desde el punto de vista farmacéutico de este. En estas fórmulas, A es un ligando de ubiquitina ligasa E3; L_1 es un ligador adecuado, R^{26} es un R^3 adecuado o una modificación o un reemplazo de R^3 (como se definió en la Fórmula I), y R^{27} es un R^4 adecuado o una modificación o un reemplazo de R^4 (como se definió en la Fórmula I); y R^1, R^2, R^3 y R^4 son como se definieron para los compuestos de la Fórmula (I).

[0080] Los compuestos representativos de la presente invención incluyen los compuestos enumerados en la Tabla 1 (por nombre en la Tabla 1A y por estructura en la Tabla 1B).

[0081] En referencia a la presente invención que comprende un compuesto como se divulga en la presente, el compuesto incluye un compuesto de la Fórmula I (que incluye IA, IA', Ia, Ia', Ib y Ib'), la Fórmula II (es decir, que incluye IIa, IIa', IIb, IIb', IIc, IIc', IId, IId', IIe, IIe', IIf y IIf'), la Fórmula III (que incluye IIIa) o la Fórmula IV y todas sus formas de realización, que incluyen cualquier sal aceptable desde el punto de vista

farmacéutico, cualquier solvato aceptable desde el punto de vista farmacéutico o cualquier hidrato aceptable desde el punto de vista farmacéutico de este.

[0082] La presente invención proporciona una composición farmacéutica que comprende un compuesto como se divulga en la presente, que incluye cualquier sal aceptable desde el punto de vista farmacéutico, cualquier solvato aceptable desde el punto de vista farmacéutico o cualquier hidrato aceptable desde el punto de vista farmacéutico de este junto con un diluyente o portador aceptable desde el punto de vista farmacéutico.

[0083] La presente proporciona un kit que comprende un compuesto como se divulga en la presente, o una sal aceptable desde el punto de vista farmacéutico, un solvato aceptable desde el punto de vista farmacéutico o un hidrato aceptable desde el punto de vista farmacéutico de este, que incluye cualquier recipiente, envase o dispensador junto con instrucciones para la administración.

[0084] La presente invención proporciona un compuesto como se divulga en la presente, que incluye cualquier sal aceptable desde el punto de vista farmacéutico, cualquier solvato aceptable desde el punto de vista farmacéutico o cualquier hidrato aceptable desde el punto de vista farmacéutico de este, para su uso en el tratamiento de una afección mediada por la vía cGAS/STING.

[0085] La presente invención proporciona un método para inhibir la vía cGAS/STING en una célula, que comprende poner en contacto la célula con uno o más compuestos o composiciones de la presente invención.

[0086] La presente invención proporciona un método para inhibir la producción de citocinas en una célula, que comprende poner en contacto la célula con uno o más compuestos o composiciones de la presente invención, que incluyen cualquier sal aceptable desde el punto de vista farmacéutico, cualquier solvato aceptable desde el punto de vista farmacéutico o cualquier hidrato aceptable desde el punto de vista farmacéutico de estos.

[0087] La presente invención proporciona un método para tratar una afección mediada por la vía cGAS/STING, que comprende administrar a un sujeto que lo necesite una cantidad eficaz de uno o más compuestos o composiciones de la presente invención, que incluyen cualquier sal aceptable desde el punto de vista farmacéutico, cualquier solvato aceptable desde el punto de vista farmacéutico o cualquier hidrato aceptable desde el punto de vista farmacéutico de estos.

[0088] Por ejemplo, la afección mediada por la vía cGAS/STING es una afección autoinmunitaria, inflamatoria o neurodegenerativa. Por ejemplo, en donde la

enfermedad se selecciona del grupo que consiste en el síndrome de respuesta inflamatoria sistémica (SIRS), sepsis, choque séptico, aterosclerosis, celiaquía, dermatomiositis, esclerodermia, cistitis intersticial, rechazo de trasplante (por ejemplo, enfermedad del injerto contra el huésped), síndrome de Aicardi-Goutieres, síndrome de progeria de Hutchison Guilford, síndrome de Singleton-Merten, síndrome autoinflamatorio asociado al proteasoma, SAVI (vasculopatía asociada a STING con inicio en la infancia), síndrome de CANDLE (dermatosis neutrofílica crónica atípica con lipodistrofia y temperatura elevada), lupus eritematoso de sabañones, lupus eritematoso sistémico, artritis reumatoide, artritis reumatoide juvenil, enfermedad de Wegener, enfermedad intestinal inflamatoria (por ejemplo, colitis ulcerosa, enfermedad de Crohn), púrpura trombocitopénica idiopática, púrpura trombocitopénica trombótica, trombocitopenia autoinmunitaria, esclerosis múltiple, psoriasis, nefropatía por IgA, polineuropatías por IgM, glomerulonefritis, miocarditis autoinmunitaria, miastenia grave, vasculitis, diabetes tipo 1, diabetes tipo 2, síndrome de Sjorgen, trastorno pigmentario reticulado ligado al cromosoma X, polimiositis, espondiloencondrodisplasia, degeneración macular relacionada con la edad, enfermedad de Alzheimer y enfermedad de Parkinson.

[0089] Por ejemplo, en donde la enfermedad es SIRS, sepsis, choque séptico, aterosclerosis, celiaquía, cistitis intersticial, rechazo de trasplante, síndrome de Aicardi-Goutieres, lupus eritematoso de sabañones, lupus eritematoso sistémico, púrpura trombocitopénica idiopática, púrpura trombocitopénica trombótica, trombocitopenia autoinmunitaria, espondiloencondrodisplasia, psoriasis, diabetes tipo 1, diabetes tipo 2 o síndrome de Sjogren.

[0090] Un método para tratar una enfermedad inflamatoria en un sujeto, que comprende administrar al sujeto que lo necesite una cantidad terapéuticamente eficaz de uno o más compuestos o composiciones de la presente invención, que incluyen cualquier sal aceptable desde el punto de vista farmacéutico, cualquier solvato aceptable desde el punto de vista farmacéutico o cualquier hidrato aceptable desde el punto de vista farmacéutico de estos.

[0091] Por ejemplo, en donde la enfermedad es artritis reumatoide, artritis reumatoide juvenil, enfermedad inflamatoria intestinal (colitis ulcerosa, enfermedad de Crohn), degeneración macular relacionada con la edad, nefropatía por IgA, glomerulonefritis, vasculitis, polimiositis o enfermedad de Wegener.

[0092] Otro aspecto de la invención proporciona un método para tratar enfermedades neurodegenerativas en un sujeto, que comprende administrar al sujeto que lo necesite

una cantidad terapéuticamente eficaz de uno o más compuestos o composiciones de la presente invención, que incluyen cualquier sal aceptable desde el punto de vista farmacéutico, cualquier solvato aceptable desde el punto de vista farmacéutico o cualquier hidrato aceptable desde el punto de vista farmacéutico de estos.

[0093] Por ejemplo, en donde la enfermedad es la enfermedad de Alzheimer, enfermedad de Parkinson, esclerosis múltiple, polineuropatías por IgM o miastenia grave.

[0094] A menos que se defina lo contrario, todos los términos técnicos y científicos que se usan en la presente tienen el mismo significado que entiende comúnmente una persona de nivel medio del oficio al que pertenece esta invención. En la memoria descriptiva, las formas singulares también incluyen el plural a menos que el contexto indique claramente lo contrario. Aunque los métodos y materiales similares o equivalentes a los descritos en la presente pueden usarse en la práctica o las pruebas de la presente invención, a continuación se describen métodos y materiales adecuados. Todas las publicaciones, solicitudes de patentes, patentes y otras referencias mencionadas en la presente se incorporan por referencia. Las referencias citadas en la presente no se admiten como técnica anterior a la invención reivindicada. En caso de conflicto, prevalecerá la presente memoria descriptiva, incluidas las definiciones. Además, los materiales, métodos y ejemplos son solo ilustrativos y no pretenden ser limitativos.

[0095] Otras características y ventajas de la invención serán evidentes a partir de la siguiente descripción detallada y las reivindicaciones.

DIBUJOS

[0096] La Figura 1 representa la expresión de las citocinas RANTES o MCP-1 junto con la viabilidad celular como una función de la concentración Log_{10} (µM) del compuesto C1089 en macrófagos derivados de médula ósea de ratones Trex1-KO.

DESCRIPCIÓN DETALLADA

[0097] STING (estimulador de genes de interferón) es un mediador central para una vía citosólica que desencadena el interferón tipo I, en respuesta a la detección de ADN citosólico bicatenario (ds) de patógenos infecciosos o células huésped anormales (patrones moleculares asociados al peligro, DAMPS) (Barber Immunol. Rev 243: 99-108, 2011). Alternativamente conocido como TMEM173, MITA, ERIS y MPYS, STING se descubrió mediante el uso de métodos de clonación de expresión de cADN como un factor de defensa de la célula huésped independiente de MyD88 expresado en macrófagos, células dendríticas (DC) y fibroblastos para inducir la expresión de

citocinas proinflamatorias dependientes de NF-κB e IFN-β en respuesta a la detección de ADN citoplasmático, en respuesta a la infección con el virus del herpes simple (Ishikawa y Barber, Nature 455: 674-79, 2008).

[0098] Si bien se descubrió que STING era el sensor crítico para inducir la producción de IFN-β en respuesta a la infección con el virus del herpes simple, el mecanismo para esta función de detección inicialmente se mantuvo elusivo. Este enigma se resolvió con el descubrimiento de la GMP-AMP sintasa cíclica (cGAS), una nucleotidil transferasa de la célula huésped que se fija directamente a dsADN, y en respuesta sintetiza un segundo mensajero, c[G(2',5')pA(3',5')p] (GMP-AMP cíclica o 2'3'-cGAMP), que activa la vía de STING e induce la expresión de IFN-β (Sun *et al.*, Science 339: 786-91, 2013; Wu *et al.*, Science 339: 826-30, 2013). Este producto de 2'3'-cGAMP difería de los dinucleótidos cíclicos canónicos derivados de bacterias, que mostraron una respuesta diferente a los polimorfismos de nucleótido único en el gen hSTING (Diner *et al.*, Cell Reports 3: 1355-1361, 2013; Gao *et al.*, Cell 154: 748-762, 2013; Conlon *et. al.*, J Immunol 190: 5216-5225, 2013). Se demostró que, mientras que los dinucleótidos cíclicos derivados de bacterias contenían enlaces bis-3'-5', cGAS produce un enlace no canónico, es decir, mixto, CDN representado como c[G(2',5')pA(3',5')p] (Diner *et al.*, Cell Reports 3: 1355-1361, 2013; Gao *et al.*, Cell 153: 1094-1107, 2013; Ablasser *et al.*, Nature 498: 380–84, 2013 ; Kranzusch *et al.*, Cell Reports 3: 1362-68, 2013; Zhang *et al.*, Mol. Cell. 51: 226-35, 2013). Las células sin una cGAS funcional no pueden expresar IFN-β en respuesta a la estimulación con ADN citosólico.

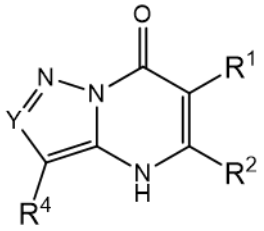
[0099] Dada la función de cGAS en la vía de STING y la función de los interferones tipo I en diversas enfermedades, el tratamiento con un inhibidor de la vía cGAS/STING puede tener un beneficio terapéutico en una variedad de enfermedades inflamatorias, autoinmunitarias y neurodegenerativas, que incluyen, entre otras, síndrome de respuesta inflamatoria sistémica (SIRS), sepsis, choque séptico, aterosclerosis, celiaquía, dermatomiositis, esclerodermia, cistitis intersticial, rechazo de trasplante (por ejemplo, enfermedad del injerto contra el huésped), síndrome de Aicardi-Goutieres, síndrome de progeria de Hutchison Guilford, síndrome de Singleton-Merten, síndrome autoinflamatorio asociado al proteasoma, SAVI (vasculopatía asociada a STING con inicio en la infancia), síndrome de CANDLE (dermatosis neutrofílica crónica atípica con lipodistrofia y temperatura elevada), lupus eritematoso de sabañones, lupus eritematoso sistémico, artritis reumatoide, artritis reumatoide juvenil, enfermedad de Wegener, enfermedad intestinal inflamatoria (por ejemplo, colitis ulcerosa, enfermedad

de Crohn), púrpura trombocitopénica idiopática, púrpura trombocitopénica trombótica, trombocitopenia autoinmunitaria, esclerosis múltiple, psoriasis, nefropatía por IgA, polineuropatías por IgM, glomerulonefritis, miocarditis autoinmunitaria, miastenia grave, vasculitis, diabetes tipo 1, diabetes tipo 2, síndrome de Sjorgen, trastorno pigmentario reticulado ligado al cromosoma X, polimiositis, espondiloencondrodisplasia, degeneración macular relacionada con la edad, enfermedad de Alzheimer y enfermedad de Parkinson. Ver, por ejemplo, Krienkamp *et al.*, Cell Reports 22:2006–2015, 2018; Kerur *et al.*, *Nature Medicine* 24:50–61, 2018; Yang *et al.*, PNAS 114 (23): E4612-E4620, 2017; King *et al.*, *Nature Medicine* 23:1481–1487, 2017; Bai *et al.*, PNAS 114 (46):12196-12201, 2017; Ahn *et al.*, Cell Reports 21:3873–3884, 2017; Li *et al.*, J. Experimental Medicine, 215(5) 1287, 2018. En algunas formas de realización, los compuestos de la invención son útiles en el tratamiento del síndrome de Aicardi-Goutieres, trastorno pigmentario reticulado ligado al cromosoma X, dermatomiositis, lupus eritematoso sistémico, artritis reumatoide, esclerosis múltiple o diabetes tipo I o tipo II.

[00100] La presente invención proporciona compuestos de pirazolopirimidinona o triazolopirimidinona novedosos, métodos de síntesos para preparar los compuestos, composiciones farmacéuticas que los contienen y diversos usos de los compuestos.

Compuestos de pirazolopirimidinona y triazolopirimidinona

[00101] La presente invención proporciona los compuestos de la Fórmula (I), que incluye la Fórmula (IA) y la Fórmula (IA'):



(I),

o una sal aceptable desde el punto de vista farmacéutico, un solvato aceptable desde el punto de vista farmacéutico o un hidrato aceptable desde el punto de vista farmacéutico de estos. En esta fórmula:

Y es $-CR^3=$ o $-N=$;

R^1 es Q^1-T^1-$(X^1)_n$;

Q^1 es un enlace o C_{1-3}alquileno, en donde el grupo C_{1-3}alquileno está opcionalmente sustituido con uno o más sustituyentes seleccionados independientemente del grupo que consiste en halo, C_{1-6}alquilo, C_{2-6}alquenilo, C_{2-6}alquinilo, ciano, C_{1-6}haloalquilo, $-OR^{w2}$ y $-NR^{w2}R^{x2}$;

T^1 es C_{3-8}cicloalquilo, C_{6-10}arilo, heterocicloalquilo de 3 a 12 miembros, heteroarilo de 5 a 10 miembros, -C(=O)$C_{0–3}$alquilen-C_{3-8}cicloalquilo, -C(=O)-$C_{0–3}$alquilen-$C_{6–10}$arilo,
-C(=O)-C_{0-3}alquilen-heterocicloalquilo de 3 a 12 miembros, -C(=O)-$C_{0–3}$alquilen-heteroarilo de 5 a 10 miembros, -NR^aR^b, -$S(=O)_2R^a$, -$NR^aC(=O)R^a$, -$NR^aC(=O)NR^aR^b$, -$NR^aC(=O)OR^a$, -$NR^aS(=O)_2R^a$, -$C(=O)NR^aS(=O)_2R^a$, -$NR^aS(=O)_2NR^aR^b$, -$C(=O)NR^aR^b$ o -$S(=O)_2NR^aR^b$;

cada X^1 se selecciona independientemente del grupo que consiste en halo, ciano, oxo, C_{0-3}alquilen-$C(=O)R^c$, $C_{0–3}$alquilen-OR^c, $C_{0–3}$alquilen-$C(=O)OR^c$, $C_{0–3}$alquilen-$OC(=O)R^c$, $C_{0–3}$alquilen-NR^cR^d, C_{0-3}alquilen-$N^+R^cR^dR^{d'}$, $C_{0–3}$alquilen-$S(=O)_mR^c$, C_{0-3}alquilen-$NR^cC(=O)R^c$, $C_{0–3}$alquilen-$NR^cC(=O)NR^cR^d$, $C_{0–3}$alquilen-$OC(=O)NR^cR^d$, $C_{0–3}$alquilen-$NR^cC(=O)OR^c$, $C_{0–3}$alquilen-$NR^cS(=O)_2R^c$, $C_{0–3}$alquilen-$C(=O)NR^cS(=O)_2R^c$, $C_{0–3}$alquilen-$NR^cS(=O)_2NR^cR^d$, $C_{0–3}$alquilen-$C(=O)NR^cR^d$, $C_{0–3}$alquilen-$S(=O)_2NR^cR^d$, C_{0-3}alquilen-$C(=NR^c)NR^cR^d$, $C_{0–3}$alquilen-$NR^cC(=NR^c)NR^cR^d$ y R^{S1}, en donde R^{S1} es $C_{1–6}$alquilo, $C_{2–6}$alquenilo, $C_{2–6}$alquinilo, $C_{0–3}$alquilen-$C_{3–8}$cicloalquilo, $C_{0–3}$alquilen-$C_{6–10}$arilo, C_{0-3}alquilen-heterocicloalquilo de 3 a 12 miembros o $C_{0–3}$alquilen-heteroarilo de 5 a 10 miembros;

y cada R^{S1} está opcionalmente sustituido con uno o más sustituyentes seleccionados independientemente del grupo que consiste en halo, ciano, nitro, oxo, $C_{1–6}$alquilo, $C_{2–6}$alquenilo, C_{2-6}alquinilo, $C_{1–6}$haloalquilo, $C_{0–3}$alquilen-NR^eR^f, $C_{0–3}$alquilen-OR^e, C_{0-3}alquilen-$NR^eC(=O)R^e$, $C_{0–3}$alquilen-$NR^eC(=O)OR^e$, $C_{0–3}$alquilen-$NR^eC(=O)NR^eR^f$, $C_{0–3}$alquilen-$OC(=O)R^e$, $C_{0–3}$alquilen-$C(=O)OR^e$, $C_{0–3}$alquilen-$C(=O)NR^eR^f$, C_{0-3}alquilen-$C(=O)R^e$, $C_{0–3}$alquilen-$S(=O)_mR^e$, $C_{0–3}$alquilen-$S(=O)_2NR^eR^f$, C_{0-3}alquilen-$NR^eS(=O)_2R^e$, $C_{0–3}$alquilen-$C(=O)NR^eS(=O)_2R^e$, C_{0-3}alquilen-$NR^eS(=O)_2NR^eR^f$ y R^{S2}, en donde R^{S2} es $C_{0–3}$alquilen-C_{3-8}cicloalquilo, C_{0-3}alquilen-$C_{6–10}$arilo, $C_{0–3}$alquilen-heterocicloalquielo de 3 a 12 miembros o $C_{0–3}$alquilen-heteroarilo de 5 a 10 miembros,

y cada R^{S2} está opcionalmente sustituido con uno o más sustituyentes seleccionados independientemente del grupo que consiste en halo, oxo, $C_{1–6}$alquilo, $C_{2–6}$alquenilo, $C_{2–6}$alquinilo, ciano, $C_{1–6}$haloalquilo, -OR^w y -NR^wR^x;

R^2 es Q^2-T^2-$(X^2)_p$;

Q^2 es un enlace o $C_{1–3}$alquileno, en donde el grupo $C_{1–3}$alquileno está opcionalmente sustituido con uno más sustituyentes seleccionados independientemente del grupo que consiste en halo, C_{1-6}alquilo, $C_{2–6}$alquenilo, $C_{2–6}$alquinilo, ciano, $C_{1–6}$haloalquilo, -OR^{w3} y -$NR^{w3}R^{x3}$;

T^2 es H, halo, ciano, $C_{1–6}$alquilo, $C_{2–6}$alquenilo, $C_{2–6}$alquinilo, $C_{3–8}$cicloalquilo, $C_{6–10}$arilo, heterocicloalquilo de 3 a 12 miembros, heteroarilo de 5 a 10 miembros, C(=O)-C_{0-3}alquilen-C_{3-8}cicloalquilo, C(=O)-$C_{0–3}$alquilen-$C_{6–10}$arilo, C(=O)-$C_{0–3}$alquilen-heterocicloalquilo de 3 a 12 miembros, C(=O)-$C_{0–3}$alquilen-heteroarilo de 5 a 10 miembros,

$-OR^z$, $-S(=O)_mR^k$, $-P(=O)R^{kk}R^{mm}$, $-NR^kR^m$, $-C(=O)OR^k$ o $-C(=O)NR^kR^m$;

cada X^2 se selecciona independientemente del grupo que consiste en halo, ciano, oxo, C_{0-3}alquilen-OR^n, $C_{0–3}$alquilen-$S(=O)_mR^n$, $C_{0–3}$alquilen-NR^nR^o, $C_{0–3}$alquilen-$C(=O)NR^nR^o$, $C_{0–3}$alquilen-$C(=O)OR^n$ y R^{S3}, en donde R^{S3} es $C_{1–6}$alquilo, $C_{2–6}$alquenilo, $C_{2–6}$alquinilo, C_{0-3}alquileno-$C_{3–8}$cicloalquilo, C_{0-3}alquilen-C_{6-10}arilo, $C_{0–3}$alquilen-heterocicloalquilo de 3 a 12 miembros o $C_{0–3}$alquilen-heteroarilo de 5 a 10 miembros;

y R^{S3} está opcionalmente sustituido con uno o más sustituyentes seleccionados independientemente del grupo que consiste en halo, oxo, ciano, $C_{0–3}$alquilen-OR^p, $C_{0–3}$alquilen-$S(=O)_mR^p$, C_{0-3}alquilen-NR^pR^q, $C_{0–3}$alquilen-$C(=O)NR^pR^q$, $C_{0–3}$alquilen-$C_{0–3}$alquilen-$C(=O)OR^p$, C_{1-6}alquilo, $C_{2–6}$alquenilo, $C_{2–6}$alquinilo, $C_{1–6}$haloalquilo y R^{S4}, en donde R^{S4} es C_{0-3}alquilen-C_{3-8}cicloalquilo, C_{0-3}alquilen-$C_{6–10}$arilo, $C_{0–3}$alquilen-heterocicloalquilo de 3 a 12 miembros o $C_{0–3}$alquilen-heteroarilo de 5 a 10 miembros;

y cada R^{S4} está opcionalmente sustituido con uno o más sustituyentes seleccionados independientemente del grupo que consiste en halo, oxo, $C_{1–6}$alquilo, $C_{2–6}$alquenilo, $C_{2–6}$alquinilo, ciano, $C_{1–6}$haloalquilo, $-OR^{w4}$ y $-NR^{w4}R^{x4}$;

R^3 es $C_{1–3}$alquilo, $C_{1–3}$haloalquilo, C_{2-3}alquenilo, C_{2-3}alquinilo, $C_{3–6}$cicloalquilo, -CN, $-OR^r$,

$-C(=O)R^r$, $-S(=O)_mR^r$, NR^rR^t o $-C(=O)OR^r$, en donde $C_{1–3}$alquilo, C_{2-3}alquenilo y C_{2-3}alquinilo están opcionalmente sustituidos con un $C_{3–6}$cicloalquilo;

R^4 es $C_{1–6}$alquilo, $C_{1–6}$haloalquilo, $S(=O)_mR^u$, $C_{0–3}$alquilen-$C_{3–8}$cicloalquilo, C_{0-3}alquilen-$C_{6–10}$arilo, $C_{0–3}$alquilen-heterocicloalquilo de 3 a 12 miembros o $C_{0–3}$alquilen-heteroarilo de 5 a 10 miembros, en donde $C_{0–3}$alquilen-$C_{3–8}$cicloalquilo, $C_{0–3}$alquilen-$C_{6–10}$arilo, $C_{0–3}$alquilen-heterocicloalquilo de 3 a 12 miembros o $C_{0–3}$alquilen-heteroarilo de 5 a 10 miembros están opcionalmente sustituidos con uno o más sustituyentes seleccionados independientemente del grupo que consiste en halo, oxo, $C_{1–6}$alquilo, $C_{2–6}$alquenilo, $C_{2–6}$alquinilo, ciano, C_{1-6}haloalquilo, OR^{w5} y $NR^{w5}R^{x5}$;

cada uno de R^a y R^b, independientemente, es H o R^{S5}, en donde R^{S5} es $C_{1–6}$alquilo, $C_{2–6}$alquenilo, $C_{2–6}$alquinilo, $C_{0–3}$alquilen-$C_{3–8}$cicloalquilo, $C_{0–3}$alquilen-$C_{6–10}$arilo, $C_{0–3}$alquilen-heterocicloalquilo de 3 a 12 miembros o $C_{0–3}$alquilen-heteroarilo de 5 a 10 miembros;

y R^{S5} está opcionalmente sustituido con uno o más sustituyentes seleccionados independientemente del grupo que consiste en halo, ciano, oxo, C_{1-6}haloalquilo, C_{0-3}alquilen-OR^{c2}, C_{0-3}alquilen-$C(=O)R^{c2}$, C_{0-3}alquilen-$C(=O)OR^{c2}$, C_{0-3}alquilen-$OC(=O)R^{c2}$, C_{0-3}alquilen-$C(=O)NR^{c2}R^{d2}$, C_{0-3}alquilen-$S(=O)_mR^{c2}$, C_{0-3}alquilen-$S(=O)_2NR^{c2}R^{d2}$, C_{0-3}alquilen-$NR^{c2}R^{d2}$, C_{0-3}alquilen-$NR^{c2}C(=O)R^{c2}$, C_{0-3}alquilen-$NR^{c2}C(=O)OR^{c2}$, C_{0-3}alquilen-$NR^{c2}C(=O)NR^{c2}R^{d2}$, C_{0-3}alquilen-$NR^{c2}S(=O)_2R^{c2}$, C_{0-3}alquilen-$C(=O)NR^{c2}S(=O)_2R^{c2}$, C_{0-3}alquilen-$NR^{c2}S(=O)_2NR^{c2}R^{d2}$, C_{0-3}alquilen-$N(S(=O)_2R^{c2})_2$ y R^{S6}, en donde R^{S6} es C_{1-6}alquilo, C_{2-6}alquenilo, C_{2-6}alquinilo, C_{0-3}alquilen-C_{3-8}cicloalquilo, C_{0-3}alquilen-C_{6-10}arilo, C_{0-3}alquilen-heterocicloalquilo de 3 a 12 miembros o C_{0-3}alquilen-heteroarilo de 5 a 10 miembros;

y cada R^{S6} está opcionalmente sustituido con uno o más sustituyentes seleccionados independientemente del grupo que consiste en halo, ciano, oxo, C_{1-6}alquilo, C_{2-6}alquenilo, C_{2-6}alquinilo, C_{1-6}haloalquilo, C_{0-3}alquilen-$NR^{e2}R^{f2}$, C_{0-3}alquilen-OR^{e2}, C_{0-3}alquilen-$NR^{e2}C(=O)R^{e2}$, C_{0-3}alquilen-$NR^{e2}C(=O)OR^{e2}$, C_{0-3}alquilen-$NR^{e2}C(=O)NR^{e2}R^{f2}$, C_{0-3}alquilen-$OC(=O)R^{e2}$, C_{0-3}alquilen-$C(=O)OR^{e2}$, C_{0-3}alquilen-$C(=O)NR^{e2}R^{f2}$, C_{0-3}alquilen-$C(=O)R^{e2}$, C_{0-3}alquilen-$S(=O)_mR^{e2}$, C_{0-3}alquilen-$S(=O)_2NR^{e2}R^{f2}$, C_{0-3}alquilen-$NR^{e2}S(=O)_2R^{e2}$, C_{0-3}alquilen-$C(=O)NR^{e2}S(=O)_2R^{e2}$, C_{0-3}alquilen-$NR^{e2}S(=O)_2NR^{e2}R^{f2}$ y R^{S7}, en donde R^{S7} es C_{0-3}alquilen-C_{3-8}cicloalquilo, C_{0-3}alquilen-C_{6-10}arilo, C_{0-3}alquilen-heterocicloalquilo de 3 a 12 miembros o C_{0-3}alquilen-heteroarilo de 5 a 10 miembros;

y cada R^{S7} está opcionalmente sustituido con uno o más sustituyentes seleccionados independientemente del grupo que consiste en halo, oxo, C_{1-6}alquilo, C_{2-6}alquenilo, C_{2-6}alquinilo, ciano, C_{1-6}haloalquilo, $-OR^{w6}$ y $-NR^{w6}R^{x6}$;

cada uno de R^c, R^{c2}, R^d, $R^{d'}$ y R^{d2}, independientemente, es H o R^{S8}, en donde R^{S8} es C_{1-6}alquilo, C_{2-6}alquenilo, C_{2-6}alquinilo, C_{0-3}alquilen-C_{3-8}cicloalquilo, C_{0-3}alquilen-C_{6-10}arilo, C_{0-3}alquilen-heterocicloalquilo de 3 a 12 miembros o C_{0-3}alquilen-heteroarilo de 5 a 10 miembros;

y cada R^{S8} está opcionalmente sustituido con uno o más sustituyentes seleccionados independientemente del grupo que consiste en halo, ciano, oxo, C_{1-6}alquilo, C_{2-6}alquenilo, C_{2-6}alquinilo, C_{1-6}haloalquilo, C_{0-3}alquilen-$NR^{e3}R^{f3}$, C_{0-3}alquilen-OR^{e3}, C_{0-3}alquilen-$C(=O)OR^{e3}$, C_{0-3}alquilen-$C(=O)NR^{e3}R^{f3}$, C_{0-3}alquilen-$C(=O)R^{e3}$, C_{0-3}alquilen-$S(=O)_mR^{e3}$, C_{0-3}alquilen-$S(=O)_2NR^{e3}R^{f3}$, C_{0-3}alquilen-$NR^{f3}C(=O)R^{e3}$, C_{0-3}alquilen-$NR^{f3}S(=O)_mR^{e3}$ y R^{S9}, en donde R^{S9} es C_{0-3}alquilen-C_{3-8}cicloalquilo, C_{0-3}alquilen-C_{6-10}arilo, C_{0-3}alquilen-heterocicloalquilo de 3 a 12 miembros, C_{0-3}alquilen-heteroarilo de 5 a 10 miembros;

y cada R^{S9} está opcionalmente sustituido con uno o más sustituyentes seleccionados independientemente del grupo que consiste en halo, oxo, $C_{1–6}$alquilo, $C_{2–6}$alquenilo, $C_{2–6}$alquinilo, ciano, $C_{1–6}$haloalquilo, $-OR^{w7}$ y $-NR^{w7}R^{x7}$;

cada uno de R^{e}, R^{e2}, R^{e3}, R^{f}, R^{f2} y R^{f3}, independientemente, es H o R^{S10}, en donde R^{S10} es C_{1-6}alquilo, $C_{2–6}$alquenilo, $C_{2–6}$alquinilo, $C_{0–3}$alquilen-C_{3-8}cicloalquilo, C_{0-3}alquilen-$C_{6–10}$arilo, C_{0-3}alquilen-heterociloalquilo de 3 a 12 miembros o $C_{0–3}$alquilen-heteroarilo de 5 a 10 miembros;

y cada R^{S10} está opcionalmente sustituido con uno o más sustituyentes seleccionados independientemente del grupo que consiste en halo, oxo, $C_{1–6}$alquilo, $C_{2–6}$alquenilo, $C_{2–6}$alquinilo, ciano, $C_{1–6}$haloalquilo, $-OR^{w8}$ y $-NR^{w8}R^{x8}$;

cada uno de R^{kk}, y R^{mm} se selecciona independientemente del grupo que consiste en R^{k}, $-OR^{k}$ y $-NR^{k}R^{m}$;

cada uno de R^{k}, y R^{m}, independientemente, es H o R^{z}, en donde R^{z} es $C_{1–6}$alquilo, $C_{2–6}$alquenilo, $C_{2–6}$alquinilo, $C_{0–3}$alquilen-$C_{3–8}$cicloalquilo, $C_{0–3}$alquilen-$C_{6–10}$arilo, $C_{0–3}$alquilen-heterocicloalquilo de 3 a 12 miembros o $C_{0–3}$alquilen-heteroarilo de 5 a 10 miembros;

y cada uno de R^{z} está opcionalmente sustituido con uno o más sustituyentes seleccionados independientemente del grupo que consiste en halo, ciano, oxo, $C_{1–6}$alquilo, $C_{2–6}$alquenilo, $C_{2–6}$alquinilo, $C_{1–6}$haloalquilo, $C_{0–3}$alquilen-$NR^{n2}R^{o2}$, $C_{0–3}$alquilen-OR^{n2}, $C_{0–3}$alquilen-$C(=O)OR^{n2}$, C_{0-3}alquilen-$C(=O)NR^{n2}R^{o2}$, $C_{0–3}$alquilen-$C(=O)R^{n2}$, $C_{0–3}$alquilen-$S(=O)_mR^{n2}$, C_{0-3}alquilen-$S(O)_2NR^{n2}R^{o2}$ y R^{S11}, en donde R^{S11} es $C_{0–3}$alquilen-C_{3-8}cicloalquilo, C_{0-3}alquilen-$C_{6–10}$arilo, $C_{0–3}$alquilen-heterocicloalquilo de 3 a 12 miembros, $C_{0–3}$alquilen-heteroarilo de 5 a 10 miembros;

y cada R^{S11} está opcionalmente sustituido con uno o más sustituyentes seleccionados independientemente del grupo que consiste en halo, oxo, ciano, $C_{0–3}$alquilen-OR^{p2}, C_{0-3}alquilen-$S(=O)_mR^{p2}$, $C_{0–3}$alquilen-$NR^{p2}R^{q2}$, $C_{0–3}$alquilen-$C(=O)NR^{p2}R^{q2}$, C_{0-3}alquilen-$C_{0–3}$alquilen-$C(=O)OR^{p2}$, $C_{1–6}$alquilo, $C_{2–6}$alquenilo, $C_{2–6}$alquinilo, $C_{1–6}$haloalquilo y R^{S12}, en donde R^{S12} es $C_{0–3}$alquilen-$C_{3–8}$cicloalquilo, C_{0-3}alquilen-$C_{6–10}$arilo, $C_{0–3}$alquilen-heterocicloalquilo de 3 a 12 miembros, o $C_{0–3}$alquilen-heteroarilo de 5 a 10 miembros;

cada R^{S12} está opcionalmente sustituido con uno o más sustituyentes seleccionados independientemente del grupo que consiste en halo, oxo, $C_{1–6}$alquilo, $C_{2–6}$alquenilo, $C_{2–6}$alquinilo, ciano, $C_{1–6}$haloalquilo, $-OR^{w9}$ y $-NR^{w9}R^{x9}$;

cada uno de R^{n}, R^{n2}, R^{o} y R^{o2}, independientemente, es H o R^{S13}, en donde R^{S13} es $C_{1–6}$alquilo, $C_{2–6}$alquenilo, $C_{2–6}$alquinilo, $C_{0–3}$alquilen-C_{3-8}cicloalquilo, C_{0-3}alquilen-$C_{6–}$

$_{10}$arilo, $C_{0–3}$alquilen-heterocicloalquilo de 3 a 12 miembros o $C_{0–3}$alquilen-heteroarilo de 5 a 10 miembros;

cada R^{S13} está opcionalmente sustituido con uno o más sustituyentes seleccionados independientemente del grupo que consiste en halo, oxo, ciano, $C_{0–3}$alquilen-OR^{p3}, C_{0-3}alquilen-$S(=O)_mR^{p3}$, $C_{0–3}$alquilen-$NR^{p3}R^{q3}$, $C_{0–3}$alquilen-$C(=O)NR^{p3}R^{q3}$, C_{0-3}alquilen-$C(=O)OR^{p3}$, $C_{1–6}$alquilo, $C_{2–6}$alquenilo, $C_{2–6}$alquinilo, $C_{1–6}$haloalquilo y R^{S14}, en donde R^{S14} es $C_{0–3}$alquilen-$C_{3–8}$cicloalquilo, C_{0-3}alquilen-$C_{6–10}$arilo, $C_{0–3}$alquilen-heterocicloalquilo de 3 a 12 miembros o $C_{0–3}$alquilen-heteroarilo de 5 a 10 miembros;

cada R^{S14} está opcionalmente sustituido con uno o más sustituyentes seleccionados independientemente del grupo que consiste en halo, oxo, $C_{1–6}$alquilo, $C_{2–6}$alquenilo, $C_{2–6}$alquinilo, ciano, $C_{1–6}$haloalquilo, $-OR^{w10}$ y $-NR^{w10}R^{x10}$;

cada uno de R^p, R^{p2}, R^{p3}, R^q, R^{q2} y R^{q3}, independientemente, es H o R^{S15}, en donde R^{S15} es C_{1-6}alquilo, $C_{2–6}$alquenilo, $C_{2–6}$alquinilo, $C_{0–3}$alquilen-C_{3-8}cicloalquilo, C_{0-3}alquilen-$C_{6–10}$arilo, C_{0-3}alquilen-heterocicloalquilo de 3 a 12 miembros o $C_{0–3}$alquilen-heteroarilo de 5 a 10 miembros;

cada R^{S15} está opcionalmente sustituido con uno o más sustituyentes seleccionados independientemente del grupo que consiste en halo, oxo, $C_{1–6}$alquilo, $C_{2–6}$alquenilo, $C_{2–6}$alquinilo, ciano, $C_{1–6}$haloalquilo, $-OR^{w11}$ y $-NR^{w11}R^{x11}$;

cada uno de R^r, R^t y R^u, independientemente, es H o R^{S16}, en donde R^{S16} es $C_{1–6}$alquilo, C_{2-6}alquenilo, $C_{2–6}$alquinilo, $C_{0–3}$alquilen-C_{3-8}cicloalquilo, C_{0-3}alquilen-$C_{6–10}$arilo, $C_{0–3}$alquilen-heterocicloalquilo de 3 a 12 miembros o $C_{0–3}$alquilen-heteroarilo de 5 a 10 miembros;

y cada R^{S16} está opcionalmente sustituido con uno o más sustituyentes seleccionados independientemente del grupo que consiste en halo, oxo, $C_{1–6}$alquilo, $C_{2–6}$alquenilo, $C_{2–6}$alquinilo, ciano, $C_{1–6}$haloalquilo, $-C(=O)OR^{w12}$, $-OR^{w12}$ y $-NR^{w12}R^{x12}$;

cada R^w, R^{w2}, R^{w3}, R^{w4}, R^{w5}, R^{w6}, R^{w7}, R^{w8}, R^{w9}, R^{w10}, R^{w11}, R^{w12}, R^x, R^{x2}, R^{x3}, R^{x4}, R^{x5}, R^{x6}, R^{x7}, R^{x8}, R^{x9}, R^{x10}, R^{x11} y R^{x12}, independientemente, es H, $C_{1–6}$alquilo, $C_{2–6}$alquenilo, C_{2-6}alquinilo o $C_{1–6}$haloalquilo;

cada uno de n y p independientemente es 0, 1, 2, 3, 4 o 5, en donde cuando T^2 es H, p es 0; y

m es 0, 1 o 2;

con la condición de que, para los compuestos donde Y es $-CR^3=$:

a) cuando R^1 es fenilo no sustituido, R^2 es metilo y R^3 es metilo, R^4 no es etilo, fenilo no sustituido o piridina no sustituida;

b) cuando R^1 es ciclohexilo no sustituido, R^2 es metilo y R^3 es metilo, R^4 no es piridina no sustituida;

c) cuando R^1 es ciclopentilo no sustituido, R^2 es metilo y R^3 es metilo, R^4 no es etilo o piridina no sustituida,

d) cuando R^2 es metilo, R^3 es metilo y R^4 es 3,4-di-etoxi-fenilo, R^1 no es 1-pirrolidina no sustituida, 1-piperidina no sustituida, 4-metil-1-piperidina, 4-(fenilmetil)-1-piperidina, 2-1,2,3,4-tetrahidro-isoquinolina no sustituida, morfolina no sustituida o $NHCH_2CH_2$-3-indola;

e) cuando R^1 es CH_2-fenilo no sustituido, R^2 es metilo y R^3 es metilo, R^4 no es etilo, trifluorometilo, 1-metil-piperidin-4-ilo, piridina no sustituida, fenilo no sustituido, fenilo monosustituido con 4-F, 4-Cl, 2-metoxi o 4-metoxi, o fenilo disustituido con 3,4-metoxi;

f) cuando R^2 es metilo, R^3 es metilo y R^4 es piridina no sustituida, R^1 no es CH_2-fenilo en donde el fenilo está sustituido con 4-CN, 4-NO_2, 4-F o 2-F;

g) cuando R^2 es metilo, R^3 es metilo y R^4 es etilo, R^1 no es CH_2-fenilo en donde el fenilo está sustituido con 4-CN o 4-NO_2;

h) cuando R^2 es metilo, R^3 es metilo y R^4 es 4-metoxi-fenilo, R^1 no es CH_2-fenilo en donde el fenilo está sustituido con 2-Cl, 3-Cl, 4-Br, 2-metilo o 4-metilo;

i) cuando R^2 es metilo, R^3 es metilo y R^4 es fenilo no sustituido, R^1 no es CH_2-fenilo en donde el fenilo está sustituido con 2-Cl, 3-Cl, 4-Cl, 4-Br, 2-metilo, 3-metilo, 4-metilo, 4-isopropilo o 4-*ter*-butilo; o R^1 es CH_2-1-naftileno no sustituido o CH_2-piridina no sustituida;

j) cuando R^2 es metilo, R^3 es metilo y R^4 es 4-Cl-fenilo, R^1 no es CH_2-fenilo en donde el fenilo está sustituido con 2-Cl, 4-Cl o 4-isopropilo;

k) cuando R^1 es CH_2-fenilo no sustituido, R^2 es metilo y R^3 es trifluorometilo, R^4 no es fenilo no sustituido o fenilo sustituido con 2-Cl o 4-Cl;

l) el compuesto no es en donde R^1 es CH_2-4-Br-fenilo, R^2 es metilo, R^3 es etilo y R^4 es fenilo no sustituido;

m) cuando R^2 es metilo, R^3 es metilo y R^4 es fenilo no sustituido, R^1 no es $CH_2CH_2C(=O)NH$-fenilo en donde el anillo de fenilo no está sustituido o está sustituido en la posición 4 con Cl, metilo o metoxi;

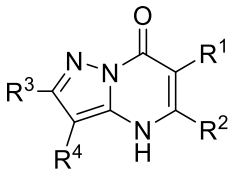
n) cuando R^2 es metilo o etilo, R^3 es metilo y R^4 es fenilo no sustituido, R^1 no es pirazolo[1,5-*a*]pirimidin-7-ilo sustituido;

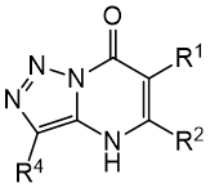
o) cuando R^2 es H, R^3 es isopropilo y R^4 es metilo, R^1 no es pirazolo no sustituido; y

p) el compuesto no es en donde R^1 es unCH_2-fenilo sustituido, R^2 es H, R^3 es metilo y R^4 es fenilo no sustituido; y

con la condición de que, para los compuestos donde Y es -N =, el compuesto no es en donde R^1 es fenilo no sustituido, R^2 es H y R^4 es 2-fluorofenilo.

[00102] Por ejemplo, el compuesto puede ser de la Fórmula (IA) o la Fórmula (IA'):



(IA) o


(IA').

[00103] Por ejemplo, Q^1 es un enlace o -CH_2- y T^1 es C_{3-8}cicloalquilo, C_{6-10}arilo, heterocicloalquilo de 3 a 12 miembros, heteroarilo de 5 a 10 miembros o -C(=O)NR^aR^b.

[00104] Por ejemplo, Q^1 es un enlace y T^1 es C_{3-8}cicloalquilo, C_{6-10}arilo, heterocicloalquilo de 3 a 12 miembros o heteroarilo de 5 a 10 miembros.

[00105] Por ejemplo, Q^1 es un enlace y T^1 es C_{6-10}arilo, heterocicloalquilo de 3 a 12 miembros o heteroarilo de 5 a 10 miembros.

[00106] Por ejemplo, Q^1 es un enlace y T^1 es fenilo, heteroarilo monocíclico de 5 o 6 miembros, o heteroarilo bicíclico de 9 o 10 miembros, preferentemente en donde T^1 es heteroarilo bicíclico de 9 o 10 miembros.

[00107] Por ejemplo, Q^1 es un enlace o -CH_2-, T^1 es -C(=O)NR^aR^b y n es 0.

[00108] Por ejemplo, uno de R^a y R^b es H o metilo y el otro de R^a y R^b no es H o metilo.

[00109] Por ejemplo, R^2 es Q^2-T^2-$(X^2)_p$, Q^2 es un enlace, T^2 es H, halo, ciano, C_{1-6}alquilo, C_{1-6}haloalquilo, C_{2-6}alquenilo, C_{2-6}alquinilo, C_{3-8}cicloalquilo, C_{6-10}arilo, heterocicloalquilo de 3 a 12 miembros o heteroarilo de 5 a 10 miembros, cada X^2 es independientemente halo, ciano, oxo, C_{0-3}alquilen-OR^n, C_{0-3}alquilen-$S(=O)_mR^n$, C_{0-3}alquilen-NR^nR^o, C_{0-3}alquilen-C(=O)NR^nR^o, C_{0-3}alquilen-C_{0-3}alquilen-C(=O)OR^n, y cada R^n y R^o es independientemente H, C_{1-6}alquilo, C_{2-6}alquenilo, C_{2-6}alquinilo o C_{1-6}haloalquilo.

[00110] Por ejemplo, R^2 es Q^2-T^2-$(X^2)_p$, Q^2 es un enlace, T^2 es H, halo, ciano, C_{1-6}alquilo, C_{1-6}haloalquilo, C_{2-6}alquenilo o C_{2-6}alquinilo y cada X^2 es independientemente halo o OC_{1-6}alquilo.

[00111] Por ejemplo, R^2 es H, ciano, metilo o metoximetilo.

[00112] Por ejemplo, R^2 es H, metilo o metoximetilo.

[00113] Por ejemplo, R^3 es C_{1-3}alquilo, C_{1-3}haloalquilo o -CN, -$S(=O)_2C_{1-3}$alquilo

o -C(=O)OC$_{1-3}$alquilo.

[00114] Por ejemplo, R^3 es -CN, C$_{1–3}$alquilo, C$_{1–3}$haloalquilo o C(=O)OC$_{1-3}$alquilo.

[00115] Por ejemplo, R^3 es C$_{1–3}$alquilo, C$_{1–3}$haloalquilo o C(=O)OC$_{1-3}$alquilo.

[00116] Por ejemplo, R^3 es -CF_3, metilo o -C(=O)OC$_{1-3}$alquilo.

[00117] Por ejemplo, R^3 es -CF_3 o -CN.

[00118] Por ejemplo, R^3 es -CF_3.

[00119] Por ejemplo, R^3 es -CN.

[00120] Por ejemplo, R^4 es C$_{1–3}$alquilo, C$_{1–3}$haloalquilo, -S(=O)$_2$C$_{1-3}$alquilo, C$_{3–8}$cicloalquilo, C$_{6-10}$arilo, heterocicloalquilo de 3 a 12 miembros, o heteroarilo de 5 a 10 miembros, en donde C$_{3-8}$cicloalquilo, C$_{6–10}$arilo, heterocicloalquilo de 3 a 12 miembros, o heteroarilo de 5 a 10 miembros están opcionalmente sustituidos con 1-3 sustituyentes seleccionados del grupo que consiste en halo, oxo, C$_{1–6}$alquilo, C$_{2–6}$alquenilo, C$_{2–6}$alquinilo, ciano, C$_{1–6}$haloalquilo, -OR^{w5} y -$NR^{w5}R^{x5}$.

[00121] Por ejemplo, R^4 es C$_{3–8}$cicloalquilo, C$_{6-10}$arilo, heterocicloalquilo de 3 a 12 miembros, o heteroarilo de 5 a 10 miembros, en donde C$_{3-8}$cicloalquilo, C$_{6–10}$arilo, heterocicloalquilo de 3 a 12 miembros, o heteroarilo de 5 a 10 miembros están opcionalmente sustituidos con 1-3 sustituyentes seleccionados del grupo que consiste en halo, oxo, C$_{1–6}$alquilo, C$_{2–6}$alquenilo, C$_{2–6}$alquinilo, ciano, C$_{1–6}$haloalquilo, -OR^{w5} y -$NR^{w5}R^{x5}$, en donde R^{w5} y R^{x5} son independientemente H, C$_{1–6}$alquilo o C$_{1–6}$haloalquilo.

[00122] Por ejemplo, R^4 es C$_{3–8}$cicloalquilo o C$_{6-10}$arilo, en donde C$_{3-8}$cicloalquilo y C$_{6–10}$arilo están opcionalmente sustituidos con 1-3 sustituyentes seleccionados del grupo que consiste en halo, oxo, C$_{1–6}$alquilo, C$_{2–6}$alquenilo, C$_{2–6}$alquinilo, ciano, C$_{1–6}$haloalquilo, -OR^{w5} y -$NR^{w5}R^{x5}$, en donde R^{w5} y R^{x5} son independientemente H, C$_{1–6}$alquilo o C$_{1–6}$haloalquilo.

[00123] Por ejemplo, R^4 es fenilo opcionalmente sustituido con 1-3 sustituyentes seleccionados del grupo que consiste en halo, oxo, C$_{1–6}$alquilo, C$_{2–6}$alquenilo, C$_{2–6}$alquinilo, ciano, C$_{1–6}$haloalquilo, -OR^{w5} y -$NR^{w5}R^{x5}$, en donde R^{w5} y R^{x5} son independientemente H, C$_{1–6}$alquilo o C$_{1–6}$haloalquilo.

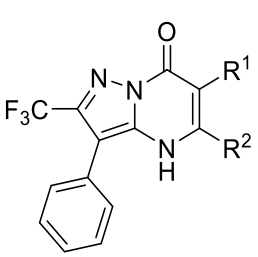
[00124] Por ejemplo, R^4 es C$_{3–8}$cicloalquilo.

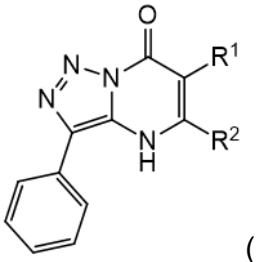
[00125] Por ejemplo, R^4 es ciclopentilo.

[00126] Por ejemplo, R^4 es C$_{6-10}$arilo.

[00127] Por ejemplo, R^4 es fenilo.

[00128] Por ejemplo, el compuesto puede ser de la Fórmula (Ia) o la Fórmula (Ia'):



(Ia) o


(Ia').

[00129] Por ejemplo, Q^1 es un enlace o $-CH_2-$.

[00130] Por ejemplo, T^1 es $-C(=O)-C_{0-1}$alquilen-C_{6-10}arilo o $-C(=O)-C_{0-1}$alquilen-heteroarilo de 5 a 10 miembros.

[00131] Por ejemplo, Q^1 es un enlace o $-CH_2-$ y T^1 es C_{3-8}cicloalquilo, C_{6-10}arilo, heterocicloalquilo de 3 a 12 miembros, heteroarilo de 5 a 10 miembros o $-C(=O)NR^aR^b$.

[00132] Por ejemplo, Q^1 es un enlace y T^1 es C_{3-8}cicloalquilo, C_{6-10}arilo, heterocicloalquilo de 3 a 12 miembros o heteroarilo de 5 a 10 miembros.

[00133] Por ejemplo, Q^1 es un enlace y T^1 es C_{6-10}arilo, heterocicloalquilo de 3 a 12 miembros o heteroarilo de 5 a 10 miembros.

[00134] Por ejemplo, Q^1 es un enlace y T^1 es fenilo, heteroarilo monocíclico de 5 o 6 miembros, o heteroarilo bicíclico de 9 o 10 miembros, preferentemente en donde T^1 es heteroarilo bicíclico de 9 o 10 miembros.

[00135] Por ejemplo, T^1 es $C(=O)NR^aR^b$ y n es 0.

[00136] Por ejemplo, uno de R^a y R^b es H o metilo y el otro de R^a y R^b no es H o metilo.

[00137] Por ejemplo, n es 0.

[00138] Por ejemplo, T^1 es arilo o heteroarilo, preferentemente fenilo, heteroarilo monocíclico de 5 o 6 miembros o heteroarilo bicíclico de 9 o 10 miembros.

[00139] Por ejemplo, T^1 es heteroarilo de 5 a 10 miembros.

[00140] Por ejemplo, T^1 es piridinilo, pirazinilo, piridazinilo, pirimidinilo, indolilo, indolinilo, isoindolilo, isoindolinilo, indazolilo, pirazolopiridinilo, pirazolopirimidinilo, oxazolopirimidinilo, oxazolopiridinilo, imidazopiridinilo, bencimidazolilo, tetrahodrobencimidazolilo, benzofuranilo, dihidrobenzofuranilo, isobenzofuranilo, dihidroisobenzofuranilo, triazolopiridinilo, benzotiazolilo, azabencimidazolilo, azabenzoxazolilo, azabenzotiazolilo, quinolinilo, isoquinolinilo, quinazolinilo, oxazolilo, isoxazolilo, tiazolilo, isotiazolilo, benzoxazolilo, benzodioxolilo, cromanilo, tetrahidrooxazoloazepinilo, tetrahidrobenzoxazolilo, oxadiazolilo, tiadiazolilo, pirazolilo, triazolilo, imidazolilo, furanilo o tiofenilo.

[00141] Por ejemplo, T^1 es piridinilo, pirazinilo, piridazinilo, pirimidinilo, indolilo, indazolilo, pirazolopiridinilo, bencimidazolilo, benzotiazolilo, azabencimidazolilo,

azabenzoxazolilo, azabenzotiazolilo, imidazopiridinilo, quinolinilo, isoquinolinilo, quinazolinilo, oxazolilo, isoxazolilo, tiazolilo, isotiazolilo, benzoxazolilo, tetrahidrobenzoxazolilo, tetrahidrobencimidazolilo, oxadiazolilo, tiadiazolilo, triazolilo, imidazolilo, furanilo o tiofenilo.

[00142] Por ejemplo, T^1 es piridinilo, pirazinilo, piridazinilo, pirimidinilo, indolilo, indazolilo, pirazolopiridinilo, bencimidazolilo, benzotiazolilo, azabencimidazolilo, azabenzoxazolilo, azabenzotiazolilo, imidazopiridinilo, quinolinilo, isoquinolinilo, quinazolinilo, oxazolilo, isoxazolilo, tiazolilo, isotiazolilo, benzoxazolilo, tetrahidrobenzoxazolilo, tetrahidrobencimidazolilo, oxadiazolilo, tiadiazolilo, triazolilo, imidazolilo, furanilo o tiofenilo, y X^1 es halo, $C_{0–3}$alquilen-OR^c, $C_{0–3}$alquilen-NR^cR^d o R^{S1}, en donde R^{S1} es $C_{1–6}$alquilo o $C_{0–3}$alquilen-$C_{3–8}$cicloalquilo.

[00143] Por ejemplo, T^1 es C_{0-1}alquilen-C_{6-10}arilo.

[00144] Por ejemplo, T^1 es fenilo, bencilo, naftilo o CH_2naftilo.

[00145] Por ejemplo, T^1 es heterocicloalquilo de 3 a 12 miembros, preferentemente heterocicloalquilo de 4 a 10 miembros.

[00146] Por ejemplo, T^1 es piperazina, piperidina, quinuclidina o morfolina.

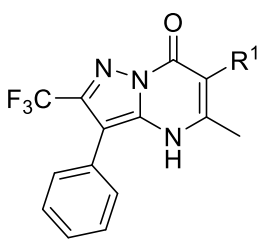
[00147] Por ejemplo, R^2 es Q^2-T^2-$(X^2)_p$, Q^2 es un enlace, T^2 es H, halo, ciano, $C_{1–6}$alquilo, $C_{1–6}$haloalquilo, $C_{2–6}$alquenilo, $C_{2–6}$alquinilo, $C_{3–8}$cicloalquilo, $C_{6–10}$arilo, heterocicloalquilo de 3 a 12 miembros o heteroarilo de 5 a 10 miembros, cada X^2 es independientemente halo, ciano, oxo, $C_{0–3}$alquilen-OR^n, $C_{0–3}$alquilen-$S(=O)_mR^n$, $C_{0–3}$alquilen-NR^nR^o, $C_{0–3}$alquilen-$C(=O)NR^nR^o$, $C_{0–3}$alquilen-$C_{0–3}$alquileno-$C(=O)OR^n$, y cada R^n y R^o es independientemente H, $C_{1–6}$alquilo, $C_{2–6}$alquenilo, $C_{2–6}$alquinilo o C_{1-6}haloalquilo.

[00148] Por ejemplo, R^2 es Q^2-T^2-$(X^2)_p$, Q^2 es un enlace, T^2 es H, halo, ciano, $C_{1–6}$alquilo, $C_{1–6}$haloalquilo, $C_{2–6}$alquenilo o $C_{2–6}$alquinilo y cada X^2 es independientemente halo o $OC_{1–6}$alquilo.

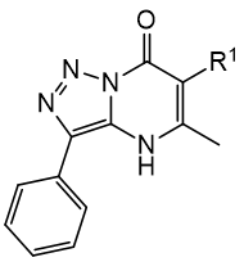
[00149] Por ejemplo, R^2 es H, ciano, metilo o metoximetilo.

[00150] Por ejemplo, R^2 es H, metilo o metoximetilo.

[00151] La presente invención proporciona los compuestos de la Fórmula (Ib) o la Fórmula (Ib'):



(Ib) o



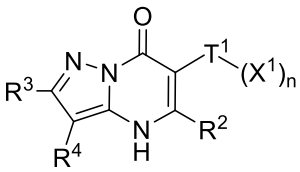
(Ib').

[00152] En algunas formas de realización de la Fórmula Ib o Ib', Q^1 es un enlace o $-CH_2-$ y T^1 es C_{3-8}cicloalquilo, C_{6-10}arilo, heterocicloalquilo de 3 a 12 miembros, heteroarilo de 5 a 10 miembros o $-C(=O)NR^aR^b$.

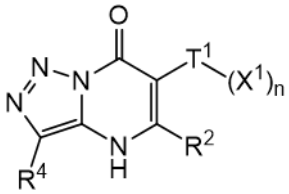
[00153] En algunas formas de realización de la Fórmula Ib o Ib', Q^1 es un enlace y T^1 es C_{3-8}cicloalquilo, C_{6-10}arilo, heterocicloalquilo de 3 a 12 miembros o heteroarilo de 5 a 10 miembros.

[00154] En algunas formas de realización de la Fórmula Ib o Ib', Q^1 es un enlace o $-CH_2-$ y T^1 es $-C(=O)NR^aR^b$ y n es 0.

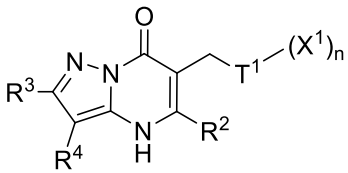
[00155] Otro subconjunto de los compuestos de la Fórmula (I) incluye los de la Fórmula (IIa), la Fórmula (IIa'), la Fórmula (IIb) o la Fórmula (IIb'):



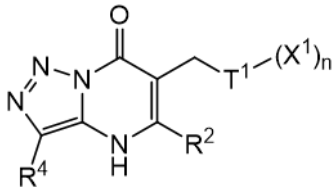
(IIa),



(IIa'),



(IIb) o



(IIb'),

R^2, R^3, R^4, T^1, X^1 y n son como se definieron para la Fórmula I.

[00156] En algunas formas de realización de la Fórmula IIa, IIa', IIb o IIb', T^1 es C_{3-8}cicloalquilo, C_{6-10}arilo, heterocicloalquilo de 3 a 12 miembros, heteroarilo de 5 a 10 miembros o $-C(=O)NR^aR^b$.

[00157] En algunas formas de realización de la Fórmula IIa o IIa', T^1 es C_{3-8}cicloalquilo, C_{6-10}arilo, heterocicloalquilo de 3 a 12 miembros o heteroarilo de 5 a 10 miembros.

[00158] En algunas formas de realización de la Fórmula IIa, IIa', IIb o IIb', T^1 es $-C(=O)NR^aR^b$ y n es 0.

[00159] En algunas formas de realización de la Fórmula IIa, IIa', IIb o IIb', R^2 es Q^2-T^2-$(X^2)_p$, Q^2 es un enlace, T^2 es H, halo, ciano, C_{1-6}alquilo, C_{1-6}haloalquilo, C_{2-6}alquenilo, C_{2-6}alquinilo, C_{3-8}cicloalquilo, C_{6-10}arilo, heterocicloalquilo de 3 a 12 miembros o heteroarilo de 5 a 10 miembros, cada X^2 es independientemente halo, ciano, oxo, C_{0-3}alquilen-OR^n, C_{0-3}alquilen-$S(=O)_mR^n$, C_{0-3}alquilen-NR^nR^o, C_{0-3}alquilen-$C(=O)NR^nR^o$, C_{0-3}alquilen-C_{0-3}alquileno-$C(=O)OR^n$, y cada R^n y R^o es independientemente H, C_{1-6}alquilo, C_{2-6}alquenilo, C_{2-6}alquinilo o C_{1-6}haloalquilo.

[00160] En algunas formas de realización de la Fórmula IIa, IIa', IIb o IIb', R^2 es

Q^2-T^2-$(X^2)_p$, Q^2 es un enlace, T^2 es H, halo, ciano, $C_{1–6}$alquilo, $C_{1–6}$haloalquilo, $C_{2–6}$alquenilo o $C_{2–6}$alquinilo y cada X^2 es independientemente halo o -$OC_{1–6}$alquilo.

[00161] En algunas formas de realización de la Fórmula IIa, IIa', IIb o IIb', R^2 es H, ciano, metilo o metoximetilo.

[00162] En algunas formas de realización de la Fórmula IIa, IIa', IIb o IIb', R^2 es H, metilo o metoximetilo.

[00163] En algunas formas de realización de la Fórmula IIa o IIb, R^3 es $C_{1–3}$alquilo, $C_{1–3}$haloalquilo,
-CN, -$S(=O)_2C_{1-3}$alquilo o -$C(=O)OC_{1-3}$alquilo.

[00164] En algunas formas de realización de la Fórmula IIa o IIb, R^3 es $C_{1–3}$alquilo, $C_{1–3}$haloalquilo o -$C(=O)OC_{1-3}$alquilo.

[00165] En algunas formas de realización de la Fórmula IIa o IIb, R^3 es -CN, -CF_3, metilo o -$C(=O)OC_{1-3}$alquilo.

[00166] En algunas formas de realización de la Fórmula IIa o IIb, R^3 es -CN o -CF_3.

[00167] En algunas formas de realización de la Fórmula IIa, IIa', IIb o IIb', R^4 es $C_{1–3}$alquilo, $C_{1–3}$haloalquilo, -$S(=O)_2C_{1-3}$alquilo, $C_{3–8}$cicloalquilo, C_{6-10}arilo, heterocicloalquilo de 3 a 12 miembros, o heteroarilo de 5 a 10 miembros, en donde C_{3-8}cicloalquilo, $C_{6–10}$arilo, heterocicloalquilo de 3 a 12 miembros, o heteroarilo de 5 a 10 miembros están opcionalmente sustituidos con 1-3 sustituyentes seleccionados del grupo que consiste en halo, oxo, $C_{1–6}$alquilo, $C_{2–6}$alquenilo, $C_{2–6}$alquinilo, ciano, $C_{1–6}$haloalquilo, -OR^{w5} y -$NR^{w5}R^{x5}$.

[00168] En algunas formas de realización de la Fórmula IIa, IIa', IIb o IIb', R^4 es $C_{3–8}$cicloalquilo, C_{6-10}arilo, heterocicloalquilo de 3 a 12 miembros, o heteroarilo de 5 a 10 miembros, en donde C_{3-8}cicloalquilo, $C_{6–10}$arilo, heterocicloalquilo de 3 a 12 miembros, o heteroarilo de 5 a 10 miembros están opcionalmente sustituidos con 1-3 sustituyentes seleccionados del grupo que consiste en halo, oxo, $C_{1–6}$alquilo, $C_{2–6}$alquenilo, $C_{2–6}$alquinilo, ciano, $C_{1–6}$haloalquilo, -OR^{w5} y -$NR^{w5}R^{x5}$, en donde R^{w5} y R^{x5} son independientemente H, $C_{1–6}$alquilo o $C_{1–6}$haloalquilo.

[00169] En algunas formas de realización de la Fórmula IIa, IIa', IIb o IIb',, R^4 es $C_{3–8}$cicloalquilo o C_{6-10}arilo, en donde C_{3-8}cicloalquilo y $C_{6–10}$arilo están opcionalmente sustituidos con 1-3 sustituyentes seleccionados del grupo que consiste en halo, oxo, $C_{1–6}$alquilo, $C_{2–6}$alquenilo, $C_{2–6}$alquinilo, ciano, $C_{1–6}$haloalquilo, -OR^{w5} y -$NR^{w5}R^{x5}$, en donde R^{w5} y R^{x5} son independientemente H, $C_{1–6}$alquilo o $C_{1–6}$haloalquilo.

[00170] En algunas formas de realización de la Fórmula IIa, IIa', IIb o IIb', R^4 es

C_{3-8}cicloalquilo.

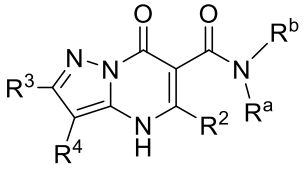
[00171] En algunas formas de realización de la Fórmula IIa, IIa', IIb o IIb', R^4 es ciclopentilo.

[00172] En algunas formas de realización de la Fórmula IIa, IIa', IIb o IIb', R^4 es C_{6-10}arilo.

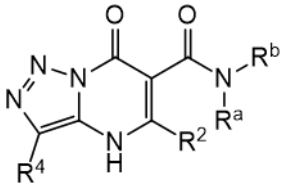
[00173] En algunas formas de realización de la Fórmula IIa, IIa', IIb o IIb', R^4 es fenilo.

[00174] En algunas formas de realización de la Fórmula IIa, IIa', IIb o IIb', T^1 es C_{3-8}cicloalquilo, C_{6-10}arilo, heterocicloalquilo de 3 a 12 miembros, heteroarilo de 5 a 10 miembros, -C(=O)-C_{0-3}alquilen-C_{3-8}cicloalquilo, -C(=O)-C_{0-3}alquilen-C_{6-10}arilo, -C(=O)-C_{0-3}alquilen-heterocicloalquilo de 3 a 12 miembros, -C(=O)-C_{0-3}alquilen-heteroarilo de 5 a 10 miembros, -NR^aR^b, -$S(=O)_2R^a$, -$NR^aC(=O)R^a$, -$NR^aC(=O)NR^aR^b$, -$NR^aC(=O)OR^a$, -$NR^aS(=O)_2R^a$, -$C(=O)NR^aS(=O)_2R^a$, -$NR^aS(=O)_2NR^aR^b$, -$C(=O)NR^aR^b$ o -$S(=O)_2NR^aR^b$; cada X^1 es independientemente halo, ciano, oxo, C_{0-3}alquilen-$C(=O)R^c$, C_{0-3}alquilen-OR^c, C_{0-3}alquilen-NR^cR^d, C_{0-3}alquilen-$OC(=O)NR^cR^d$, C_{0-3}alquilen-$C(=NR^c)NR^cR^d$, C_{0-3}alquilen-$NR^cC(=NR^c)NR^cR^d$ o R^{S1}, en donde R^{S1} es C_{1-6}alquilo, C_{2-6}alquenilo, C_{2-6}alquinilo, C_{1-6}haloalquilo, C_{0-3}alquilen-C_{3-8}cicloalquilo, C_{0-3}alquilen-C_{6-10}arilo, C_{0-3}alquilen-heterocicloalquilo de 3 a 12 miembros o C_{0-3}alquilen-heteroarilo de 5 a 10 miembros, y R^{S1} está opcionalmente sustituido con uno o más sustituyentes seleccionados independientemente del grupo que consiste en halo, oxo, C_{1-6}alquilo, C_{2-6}alquenilo, C_{2-6}alquinilo, C_{1-6}haloalquilo, C_{0-3}alquilen-NR^eR^f, C_{0-3}alquilen-OR^e, C_{0-3}alquilen-$NR^eC(=O)R^e$, C_{0-3}alquilen-$NR^eC(=O)OR^e$, C_{0-3}alquilen-$NR^eC(=O)NR^eR^f$, C_{0-3}alquilen-$OC(=O)R^e$, C_{0-3}alquilen-$C(=O)OR^e$, C_{0-3}alquilen-$C(=O)R^e$, C_{0-3}alquilen-$S(=O)_mR^e$, C_{0-3}alquilen-$S(=O)_2NR^eR^f$, C_{0-3}alquilen-$NR^eS(=O)_2R^e$, C_{0-3}alquilen-$NR^eS(=O)_2NR^eR^f$ y R^{S2}, en donde R^{S2} es C_{0-3}alquilen-C_{3-8}cicloalquilo, C_{0-3}alquilen-C_{6-10}arilo, C_{0-3}alquilen-heterocicloalquilo de 3 a 12 miembros, C_{0-3}alquilen-heteroarilo de 5 a 10 miembros, y R^{S2} está opcionalmente sustituido con uno o más sustituyentes seleccionados independientemente del grupo que consiste en halo, C_{1-6}alquilo, C_{2-6}alquenilo, C_{2-6}alquinilo, ciano, C_{1-6}haloalquilo, -OR^w y -NR^wR^x.

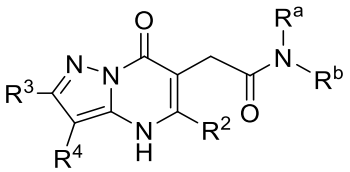
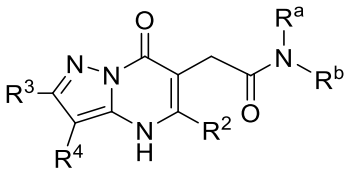
[00175] Aun otro subconjunto de los compuestos de la Fórmula I incluye los de la Fórmula (IIc, la Fórmula (IIc'), la Fórmula (IId) o la Fórmula (IId'):



(IIc),



(IIc'),

 (IId) o  (IId'),

R^2, R^3, R^4, R^a y R^b son como se definieron para la Fórmula I.

[00176] En algunas formas de realización de la Fórmula IIc, IIc', IId o IId', R^2 es Q^2-T^2-$(X^2)_p$, Q^2 es un enlace, T^2 es H, halo, ciano, $C_{1–6}$alquilo, $C_{1–6}$haloalquilo, $C_{2–6}$alquenilo, $C_{2–6}$alquinilo, $C_{3–8}$cicloalquilo, $C_{6–10}$arilo, heterocicloalquilo de 3 a 12 miembros o heteroarilo de 5 a 10 miembros, cada X^2 es independientemente halo, ciano, oxo, $C_{0–3}$alquilen-OR^n, $C_{0–3}$alquilen-$S(=O)_mR^n$, $C_{0–3}$alquilen-NR^nR^o, $C_{0–3}$alquileno-$C(=O)NR^nR^o$, $C_{0–3}$alquilen-$C_{0–3}$alquilen-$C(=O)OR^n$, y cada R^n y R^o es independientemente H, $C_{1–6}$alquilo, $C_{2–6}$alquenilo, $C_{2–6}$alquinilo o C_{1-6}haloalquilo.

[00177] En algunas formas de realización de la Fórmula IIc, IIc', IId o IId', R^2 es Q^2-T^2-$(X^2)_p$, Q^2 es un enlace, T^2 es H, halo, ciano, $C_{1–6}$alquilo, $C_{1–6}$haloalquilo, $C_{2–6}$alquenilo o $C_{2–6}$alquinilo y cada X^2 es independientemente halo o $C_{1–6}$alquilo.

[00178] En algunas formas de realización de la Fórmula IIc, IIc', IId o IId', R^2 es H, ciano, metilo o metoximetilo.

[00179] En algunas formas de realización de la Fórmula IIc, IIc', IId o IId', R^2 es H, metilo o metoximetilo.

[00180] En algunas formas de realización de la Fórmula IIc o IIc, R^3 es $C_{1–3}$alquilo, $C_{1–3}$haloalquilo,

-CN, $-S(=O)_2C_{1-3}$alquilo o $-C(=O)OC_{1-3}$alquilo.

[00181] En algunas formas de realización de la Fórmula IIc o IId, R^3 es -CN, $C_{1–3}$alquilo, $C_{1–3}$haloalquilo o $-C(=O)OC_{1-3}$alquilo.

[00182] En algunas formas de realización de la Fórmula IIc o IId, R^3 es $C_{1–3}$alquilo, $C_{1–3}$haloalquilo o $-C(=O)OC_{1-3}$alquilo.

[00183] En algunas formas de realización de la Fórmula IIc o IId, R^3 es -CN, $-CF_3$, metilo o $-C(=O)OC_{1-3}$alquilo.

[00184] En algunas formas de realización de la Fórmula IIc o IId, R^3 es -CN o $-CF_3$.

[00185] En algunas formas de realización de la Fórmula IIc, IIc', IId o IId', R^4 es $C_{1–3}$alquilo, $C_{1–3}$haloalquilo, $-S(=O)_2C_{1-3}$alquilo, $C_{3–8}$cicloalquilo, C_{6-10}arilo, heterocicloalquilo de 3 a 12 miembros, o heteroarilo de 5 a 10 miembros, en donde C_{3-8}cicloalquilo, $C_{6–10}$arilo, heterocicloalquilo de 3 a 12 miembros, o heteroarilo de 5 a 10 miembros están opcionalmente sustituidos con 1-3 sustituyentes seleccionados del

grupo que consiste en halo, oxo, $C_{1–6}$alquilo, $C_{2–6}$alquenilo, $C_{2–6}$alquinilo, ciano, $C_{1–6}$haloalquilo, -OR^{w5} y -$NR^{w5}R^{x5}$.

[00186] En algunas formas de realización de la Fórmula IIc, IIc', IId o IId', R^4 es $C_{3–8}$cicloalquilo, C_{6-10}arilo, heterocicloalquilo de 3 a 12 miembros, o heteroarilo de 5 a 10 miembros, en donde C_{3-8}cicloalquilo, $C_{6–10}$arilo, heterocicloalquilo de 3 a 12 miembros, o heteroarilo de 5 a 10 miembros están opcionalmente sustituidos con 1-3 sustituyentes seleccionados del grupo que consiste en halo, oxo, $C_{1–6}$alquilo, $C_{2–6}$alquenilo, $C_{2–6}$alquinilo, ciano, $C_{1–6}$haloalquilo, -OR^{w5} y -$NR^{w5}R^{x5}$, en donde R^{w5} y R^{x5} son independientemente H, $C_{1–6}$alquilo o $C_{1–6}$haloalquilo.

[00187] En algunas formas de realización de la Fórmula IIc, IIc', IId o IId', R^4 es $C_{3–8}$cicloalquilo o C_{6-10}arilo, en donde C_{3-8}cicloalquilo y $C_{6–10}$arilo están opcionalmente sustituidos con 1-3 sustituyentes seleccionados del grupo que consiste en halo, oxo, $C_{1–6}$alquilo, $C_{2–6}$alquenilo, $C_{2–6}$alquinilo, ciano, $C_{1–6}$haloalquilo, -OR^{w5} y -$NR^{w5}R^{x5}$, en donde R^{w5} y R^{x5} son independientemente H, $C_{1–6}$alquilo o $C_{1–6}$haloalquilo.

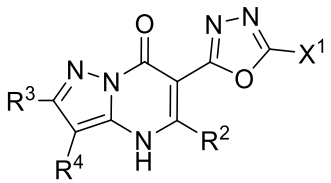
[00188] En algunas formas de realización de la Fórmula IIc, IIc', IId o IId', R^4 es $C_{3–8}$cicloalquilo.

[00189] En algunas formas de realización de la Fórmula IIc, IIc', IId o IId', R^4 es ciclopentilo.

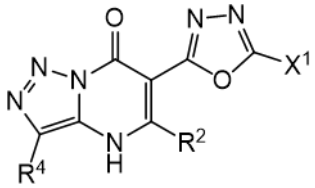
[00190] En algunas formas de realización de la Fórmula IIc, IIc', IId o IId', R^4 es $C_{6–10}$arilo.

[00191] En algunas formas de realización de la Fórmula IIc, IIc', IId o IId', R^4 es fenilo.

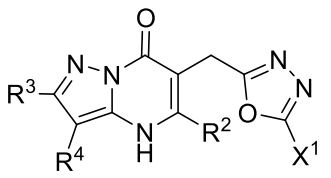
[00192] Aun otro subconjunto de los compuestos de la Fórmula (I) incluye los de la Fórmula (IIe), la Fórmula (IIe'), la Fórmula (IIf) o la Fórmula (IIf'):



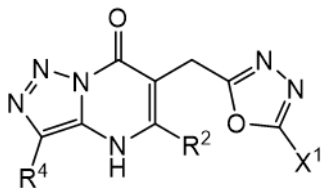
(IIe), o



(IIe'),



(IIf) o



(IIf')

en donde cada X^1 es independientemente halo, ciano, $C_{0–3}$alquilen-C(=O)R^c, $C_{0–3}$alquilen-OR^c, C_{0-3}alquilen-C(=O)OR^c, $C_{0–3}$alquilen-OC(=O)R^c, $C_{0–3}$alquilen-NR^cR^d, $C_{0–3}$alquilen-S(=O)$_m R^c$, $C_{0–3}$alquilen-NR^cC(=O)R^c, $C_{0–3}$alquilen-NR^cC(=O)NR^cR^d, $C_{0–}$

$_3$alquilen-OC(=O)NR^{c}R^d, $C_{0–3}$alquilen-NR^{c}C(=O)OR^c, $C_{0–3}$alquilen-NR^{c}S(=O)$_2$R^c, $C_{0–3}$alquilen-C(=O)NR^{c}S(=O)$_2$R^c, $C_{0–3}$alquilen-NR^{c}S(=O)$_2$NR^{c}R^d, $C_{0–3}$alquilen-C(=O)NR^{c}R^d, C_{0-3}alquilen-S(=O)$_2$NR^{c}R^d, $C_{0–3}$alquilen-C(=NR^c)NR^{c}R^d, $C_{0–3}$alquilen-NR^{c}C(=NR^c)NR^{c}R^d o R^{S1}, en donde R^{S1} es $C_{1–6}$alquilo, $C_{2–6}$alquenilo, $C_{2–6}$alquinilo, $C_{0–3}$alquilen-$C_{3–8}$cicloalquilo, C_{0-3}alquilen-$C_{6–10}$arilo, $C_{0–3}$alquilen-heterocicloalquilo de 3 a 12 miembros, o $C_{0–3}$alquilen-heteroarilo de 5 a 10 miembros, R^2, R^3, R^4, R^c, R^d y R^{S1} son como se definieron para la Fórmula I.

[00193] En algunas formas de realización de la Fórmula IIe, IIe', IIf o IIf', R^2 es Q^2-T^2-(X^2)$_p$, Q^2 es un enlace, T^2 es H, halo, ciano, $C_{1–6}$alquilo, $C_{1–6}$haloalquilo, $C_{2–6}$alquenilo, $C_{2–6}$alquinilo, $C_{3–8}$cicloalquilo, $C_{6–10}$arilo, heterocicloalquilo de 3 a 12 miembros o heteroarilo de 5 a 10 miembros, cada X^2 es independientemente halo, ciano, oxo, $C_{0–3}$alquilen-OR^n, $C_{0–3}$alquilen-S(=O)$_m$R^n, $C_{0–3}$alquilen-NR^{n}R^o, $C_{0–3}$alquilen-C(=O)NR^{n}R^o, $C_{0–3}$alquilen-$C_{0–3}$alquileno-C(=O)OR^n, y cada R^n y R^o es independientemente H, $C_{1–6}$alquilo, $C_{2–6}$alquenilo, $C_{2–6}$alquinilo o C_{1-6}haloalquilo.

[00194] En algunas formas de realización de la Fórmula IIe, IIe', IIf o IIf', R^2 es Q^2-T^2-(X^2)$_p$, Q^2 es un enlace, T^2 es H, halo, ciano, $C_{1–6}$alquilo, $C_{1–6}$haloalquilo, $C_{2–6}$alquenilo o $C_{2–6}$alquinilo y cada X^2 es independientemente halo o -O$C_{1–6}$alquilo.

[00195] En algunas formas de realización de la Fórmula IIe, IIe', IIf o IIf', R^2 es H, ciano, metilo o metoximetilo.

[00196] En algunas formas de realización de la Fórmula IIe, IIe', IIf o IIf', R^2 es H, metilo o metoximetilo.

[00197] En algunas formas de realización de la Fórmula IIe o IIf, R^3 es $C_{1–3}$alquilo, $C_{1–3}$haloalquilo, -CN, S(=O)$_2$$C_{1-3}$alquilo o -C(=O)O$C_{1-3}$alquilo.

[00198] En algunas formas de realización de la Fórmula IIe o IIf, R^3 es -CN, $C_{1–3}$alquilo, $C_{1–3}$haloalquilo o -C(=O)OC_{1-3}alquilo.

[00199] En algunas formas de realización de la Fórmula IIe o IIf, R^3 es $C_{1–3}$alquilo, $C_{1–3}$haloalquilo o -C(=O)OC_{1-3}alquilo.

[00200] En algunas formas de realización de la Fórmula IIe o IIf, R^3 es -CN, -CF_3, metilo o -C(=O)OC_{1-3}alquilo.

[00201] En algunas formas de realización de la Fórmula IIe o IIf, R^3 es -CN o -CF_3.

[00202] En algunas formas de realización de la Fórmula IIe, IIe', IIf o IIf', R^4 es $C_{1–3}$alquilo, $C_{1–3}$haloalquilo, S(=O)$_2$$C_{1-3}$alquilo, $C_{3–8}$cicloalquilo, C_{6-10}arilo, heterocicloalquilo de 3 a 12 miembros, o heteroarilo de 5 a 10 miembros, en donde C_{3-8}cicloalquilo, $C_{6–10}$arilo, heterocicloalquilo de 3 a 12 miembros, o heteroarilo de 5 a

10 miembros están opcionalmente sustituidos con 1-3 sustituyentes seleccionados del grupo que consiste en halo, oxo, $C_{1–6}$alquilo, $C_{2–6}$alquenilo, $C_{2–6}$alquinilo, ciano, $C_{1–6}$haloalquilo, -OR^{w5} y -$NR^{w5}R^{x5}$.

[00203] En algunas formas de realización de la Fórmula IIe, IIe', IIf o IIf', R^4 es $C_{3–8}$cicloalquilo, C_{6-10}arilo, heterocicloalquilo de 3 a 12 miembros, o heteroarilo de 5 a 10 miembros, en donde C_{3-8}cicloalquilo, $C_{6–10}$arilo, heterocicloalquilo de 3 a 12 miembros, o heteroarilo de 5 a 10 miembros están opcionalmente sustituidos con 1-3 sustituyentes seleccionados del grupo que consiste en halo, oxo, $C_{1–6}$alquilo, $C_{2–6}$alquenilo, $C_{2–6}$alquinilo, ciano, $C_{1–6}$haloalquilo, -OR^{w5} y -$NR^{w5}R^{x5}$, en donde R^{w5} y R^{x5} son independientemente H, $C_{1–6}$alquilo o $C_{1–6}$haloalquilo.

[00204] En algunas formas de realización de la Fórmula IIe, IIe', IIf o IIf', R^4 es $C_{3–8}$cicloalquilo o C_{6-10}arilo, en donde C_{3-8}cicloalquilo y $C_{6–10}$arilo están opcionalmente sustituidos con 1-3 sustituyentes seleccionados del grupo que consiste en halo, oxo, $C_{1–6}$alquilo, $C_{2–6}$alquenilo, $C_{2–6}$alquinilo, ciano, $C_{1–6}$haloalquilo, OR^{w5} y $NR^{w5}R^{x5}$, en donde R^{w5} y R^{x5} son independientemente H, $C_{1–6}$alquilo o $C_{1–6}$haloalquilo.

[00205] En algunas formas de realización de la Fórmula IIe, IIe', IIf o IIf', R^4 es $C_{3–8}$cicloalquilo.

[00206] En algunas formas de realización de la Fórmula IIe, IIe', IIf o IIf', R^4 es ciclopentilo.

[00207] En algunas formas de realización de la Fórmula IIe, IIe', IIf o IIf', R^4 es $C_{6–10}$arilo.

[00208] En algunas formas de realización de la Fórmula IIe, IIe', IIf o IIf', R^4 es fenilo.

[00209] Cualquiera de los sustituyentes descritos en la presente para cualquiera de R^1, R^2, R^3, R^4, R^a, R^b, R^c, R^d, R^e, R^f, R^g, R^h, R^i, R^j, R^k, R^m, R^n, R^p, R^r, R^t, R^u, R^w, R^{w2}, R^x, R^z, R^{x2}, R^{S1}, R^{S2}, R^{S3}, R^{S4}, Q^1, Q^2, T^1, T^2, X^1 y X^2 se puede combinar con cualquiera de los sustituyentes descritos en la presente para uno o más del resto de R^1, R^2, R^3, R^4, R^a, R^b, R^c, R^d, R^e, R^f, R^g, R^h, R^i, R^j, R^k, R^m, R^n, R^p, R^r, R^t, R^u, R^w, R^{w2}, R^x, R^z, R^{x2}, R^{S1}, R^{S2}, R^{S3}, R^{S4}, Q^1, Q^2, T^1, T^2, X^1 y X^2.

[00210] En una forma de realización, R^1, Q^1, T^1, X^1, R^a, R^b, R^c, R^d, R^e, R^f, R^g, R^h, R^{S1}, R^{S2}, R^w, R^{w2}, R^x, R^z y R^{x2} son cada uno como se definieron, según corresponda, en cualquiera de la Fórmula I (que incluye IA, IA', Ia, Ia', Ib y Ib') y la Fórmula II (es decir, que incluye IIa, IIa', IIb, IIb', IIc, IIc', IId, IId', IIe, IIe', IIf y IIf').

[00211] Por ejemplo, T^1 es $C(=O)NR^aR^b$ y n es 0.

[00212] Por ejemplo, uno de R^a y R^b es independientemente heteroarilo de 5 a

10 miembros y el otro es hidrógeno.

[00213] Por ejemplo, uno de R^a y R^b es independientemente piridinilo, pirazinilo, piridazinilo, pirimidinilo, indolilo, indazolilo, bencimidazolilo, imidazopiridinilo, quinolinilo, isoquinolinilo, quinazolinilo, oxazolilo, isoxazolilo, tiazolilo, isotiazolilo, benzoxazolilo, oxadiazolilo, pirazolilo, benzodioxolilo, dihidrobenzofuranilo, triazolilo, imidazolilo, furanilo o tiofenilo, cada uno de los cuales está opcionalmente sustituido con uno o más grupos seleccionados independientemente de ciano, $C_{1–6}$haloalquilo, $C_{0–3}$alquilen-$S(=O)_mR^{c2}$, $C_{0–3}$alquilen-OR^{c2}, C_{0-3}alquilen-$NR^{c2}R^{d2}$ y R^{S6}, en donde R^{S6} es $C_{1–6}$alquilo, $C_{0–3}$alquilen-$C_{3–8}$cicloalquilo o C_{0-3}alquilen-$C_{6–10}$arilo.

[00214] Por ejemplo, uno de R^a y R^b es independientemente piridinilo, pirazinilo, piridazinilo, pirimidinilo, indolilo, indazolilo, bencimidazolilo, imidazopiridinilo, quinolinilo, isoquinolinilo, quinazolinilo, oxazolilo, isoxazolilo, tiazolilo, isotiazolilo, benzoxazolilo, oxadiazolilo, pirazolilo, benzodioxolilo, dihidrobenzofuranilo, triazolilo, imidazolilo, furanilo o tiofenilo, cada uno de los cuales está opcionalmente sustituido con uno o más grupos seleccionados independientemente de ciano, $-CF_3$, $-S(=O)_2CH_3$, $-OCH_3$, $-NH_2$ y R^{S6}, en donde R^{S6} es CH_3, *i*-propilo, ciclopropilo, ciclopentilo, ciclohexilo o fenilo.

[00215] Por ejemplo, uno de R^a y R^b es C_{0-1}alquilen-C_{6-10}arilo.

[00216] Por ejemplo, uno de R^a y R^b es independientemente fenilo, bencilo, naftilo o CH_2naftilo, cada uno de los cuales está opcionalmente sustituido con uno o más grupos seleccionados independientemente de halo, ciano, CF_3, $C_{0–3}$alquilen-$S(=O)_mR^{c2}$, $C_{0–3}$alquilen-$NR^{c2}S(=O)_2R^{c2}$, C_{0-3}alquilen-$N(S(=O)_2R^{c2})_2$, $C_{0–3}$alquilen-$NR^{c2}C(=O)R^{c2}$, $C_{0–3}$alquilen-$NR^{c2}C(=O)OR^{c2}$, $C_{0–3}$alquilen-OR^{c2}, $C_{0–3}$alquilen-$NR^{c2}R^{d2}$ y R^{S6}, en donde R^{S6} es $C_{1–6}$alquilo, $C_{0–3}$alquilen-OR^{e2} o R^{S7}, en donde R^{S7} es $C_{0–3}$alquilen-C_{3-8}cicloalquilo, C_{0-3}alquilen-$C_{6–10}$arilo o C_{0-3}alquilen-heterocicloalquilo de 3 a 12 miembros.

[00217] Por ejemplo, uno de R^a y R^b es independientemente fenilo, $-CH_2$fenilo, naftilo o $-CH_2$naftilo, cada uno de los cuales está opcionalmente sustituido con uno o más grupos seleccionados independientemente de F, Cl, ciano, $-CF_3$, $-S(=O)_2CH_3$, $-S(=O)_2$i-propilo, $-NHS(=O)_2CH_3$, $-NHS(=O)_2$fenilo, $-N(S(=O)_2CH_3)_2$, $-NHC(=O)CH_3$, $-NHC(=O)OCH_3$, $-OCH_3$, $-OCF_3$, -O*i*-propilo, -Ociclopentilo, $-OCH_2$fenilo, $-NH_2$, $-N(CH_3)_2$ y R^{S6}, en donde R^{S6} es $-CH_3$, $-CH_2OCH_3$, i-propilo o R^{S7}, en donde R^{S7} es ciclopropilo, ciclopentilo, ciclohexilo, fenilo, pirrolidinilo o piperidinilo.

[00218] Por ejemplo, uno de R^a y R^b es independientemente heterocicloalquilo de 5 a 9 miembros opcionalmente sustituido.

[00219] Por ejemplo, uno de R^a y R^b es independientemente tetrahidrobencimidazol, morfolina, tetrahidrofurano, tetrahidropirano, pirrolidina, piperidina o piperazina, cada uno de los cuales está opcionalmente sustituido con $C_{0–3}$alquilen-C(=O)R^{c2}, $C_{0–3}$alquilen-C(=O)OR^{c2} o R^{S6}, en donde R^{S6} es $C_{1–6}$alquilo.

[00220] Por ejemplo, uno de R^a y R^b es independientemente tetrahidrobencimidazol, morfolina, tetrahidrofurano, tetrahidropirano, pirrolidina, piperidina o piperazina, cada uno de los cuales está opcionalmente sustituido con $-CH_3$, -C(=O)CH_3 o -C(=O)Ot-butilo.

[00221] Por ejemplo, uno de R^a y R^b es independientemente $C_{5–6}$cicloalquilo y el otro es hidrógeno.

[00222] Por ejemplo, cada uno de R^a y R^b es independientemente ciclohexano o ciclopropano, cada uno de los cuales está opcionalmente sustituido con $C_{0–3}$alquilen-OR^{c2} o $C_{0–3}$alquilen-$NR^{c2}R^{d2}$.

[00223] Por ejemplo, cada uno de R^a y R^b es independientemente ciclohexano o ciclopropano, cada uno de los cuales está opcionalmente sustituido con -OH, $-OCH_3$ o $-NH_2$.

[00224] Por ejemplo, X^1 es $C_{0–1}$alquilen-$C_{6–10}$arilo opcionalmente sustituido.

[00225] Por ejemplo, X^1 es fenilo, bencilo, naftilo o CH_2naftilo.

[00226] Por ejemplo, X^1 es heteroarilo de 5 a 10 miembros opcionalmente sustituido.

[00227] Por ejemplo, X^1 es benzoxazolilo, bencimidazolilo, piridinilo, pirazinilo, piridazinilo, pirimidinilo, indolilo, indazolilo, imidazopiridinilo, quinolinilo, isoquinolinilo, quinazolinilo, oxazolilo, isoxazolilo, tiazolilo, isotiazolilo, benzoxazolilo, oxadiazolilo, triazolilo, imidazolilo, furanilo o tiofenilo, cada uno de los cuales puede estar opcionalmente sustituido con uno o más sustituyentes seleccionados de oxo.

[00228] Por ejemplo, X^1 es heterocicloalquilo de 5 a 9 miembros opcionalmente sustituido.

[00229] Por ejemplo, X^1 es tetrahidrobenzoxazol, tetrahidrobencimidazol, morfolina, tetrahidrofurano, tetrahidropirano, piperidina, pirrolidina o piperazina, cada uno de los cuales puede estar opcionalmente sustituido con uno o más sustituyentes seleccionados independientemente de $C_{1–6}$alquilo, $C_{1–6}$haloalquilo, $C_{0–3}$alquilen-OR^e, $C_{0–3}$alquilen-C(=O)OR^e o R^{S2}, en donde R^{S2} es C_{0-3}alquilen-$C_{6–10}$arilo.

[00230] Por ejemplo, X^1 es $C_{3–6}$cicloalquilo opcionalmente sustituido.

[00231] Por ejemplo, X^1 es $-OR^c$ o -C(=O)C_{1-6}alquilo.

[00232] Por ejemplo, X^1 es C_{1-3}alquilo.

[00233] Por ejemplo, X^1 es $-OCF_3$, $-OC_{1-3}$alquilo, $-NH_2$, -CN, -OH o halo.

[00234] Por ejemplo, X^1 es C_{0-1}alquilen-$C(=NR^c)NR^cR^d$. Por ejemplo, X^1 es $-C(=NH)NH_2$.

[00235] Por ejemplo, X^1 es C_{0-1}alquilen-$NR^cC(=NR^c)NR^cR^d$. Por ejemplo, X^1 es $-NHC(=NH)NH_2$.

[00236] Por ejemplo, R^2 es Q^2-T^2-$(X^2)_p$, Q^2 es un enlace, T^2 es H, halo, ciano, C_{1-6}alquilo, C_{1-6}haloalquilo, C_{2-6}alquenilo, C_{2-6}alquinilo, C_{3-8}cicloalquilo, C_{6-10}arilo, heterocicloalquilo de 3 a 12 miembros o heteroarilo de 5 a 10 miembros, cada X^2 es independientemente halo, ciano, oxo, C_{0-3}alquilen-OR^n, C_{0-3}alquilen-$S(=O)_mR^n$, C_{0-3}alquilen-NR^nR^o, C_{0-3}alquilen-$C(=O)NR^nR^o$, C_{0-3}alquilen-C_{0-3}alquileno-$C(=O)OR^n$, y cada R^n y R^o es independientemente H, C_{1-6}alquilo, C_{2-6}alquenilo, C_{2-6}alquinilo o C_{1-6}haloalquilo.

[00237] Por ejemplo, R^2 es Q^2-T^2-$(X^2)_p$, Q^2 es un enlace, T^2 es H, halo, ciano, C_{1-6}alquilo, C_{1-6}haloalquilo, C_{2-6}alquenilo o C_{2-6}alquinilo y cada X^2 es independientemente halo o OC_{1-6}alquilo.

[00238] Por ejemplo, R^2 es H, ciano, metilo o metoximetilo.

[00239] Por ejemplo, R^2 es H, metilo o metoximetilo.

[00240] Por ejemplo, R^3 es C_{1-3}alquilo, C_{1-3}haloalquilo, -CN, $-S(=O)_2C_{1-3}$alquilo o $C(=O)OC_{1-3}$alquilo.

[00241] Por ejemplo, R^3 es -CN, C_{1-3}alquilo, C_{1-3}haloalquilo o $C(=O)OC_{1-3}$alquilo.

[00242] Por ejemplo, R^3 es C_{1-3}alquilo, C_{1-3}haloalquilo o $-C(=O)OC_{1-3}$alquilo.

[00243] Por ejemplo, R^3 es CN, $-CF_3$, metilo o $-C(=O)OC_{1-3}$alquilo.

[00244] Por ejemplo, R^3 es -CN o $-CF_3$.

[00245] Por ejemplo, R^4 es C_{1-3}alquilo, C_{1-3}haloalquilo, $-S(=O)_2C_{1-3}$alquilo, C_{3-8}cicloalquilo, C_{6-10}arilo, heterocicloalquilo de 3 a 12 miembros, o heteroarilo de 5 a 10 miembros, en donde C_{3-8}cicloalquilo, C_{6-10}arilo, heterocicloalquilo de 3 a 12 miembros, o heteroarilo de 5 a 10 miembros están opcionalmente sustituidos con 1-3 sustituyentes seleccionados del grupo que consiste en halo, oxo, C_{1-6}alquilo, C_{2-6}alquenilo, C_{2-6}alquinilo, ciano, C_{1-6}haloalquilo, $-OR^{w5}$ y $-NR^{w5}R^{x5}$.

[00246] Por ejemplo, R^4 es C_{3-8}cicloalquilo, C_{6-10}arilo, heterocicloalquilo de 3 a 12 miembros, o heteroarilo de 5 a 10 miembros, en donde C_{3-8}cicloalquilo, C_{6-10}arilo, heterocicloalquilo de 3 a 12 miembros, o heteroarilo de 5 a 10 miembros están opcionalmente sustituidos con 1-3 sustituyentes seleccionados del grupo que consiste en halo, oxo, C_{1-6}alquilo, C_{2-6}alquenilo, C_{2-6}alquinilo, ciano, C_{1-6}haloalquilo, $-OR^{w5}$ y

-$NR^{w5}R^{x5}$, en donde R^{w5} y R^{x5} son independientemente H, $C_{1–6}$alquilo o $C_{1–6}$haloalquilo.

[00247] Por ejemplo, R^4 es $C_{3–8}$cicloalquilo o $C_{6\text{-}10}$arilo, en donde $C_{3\text{-}8}$cicloalquilo y $C_{6–10}$arilo están opcionalmente sustituidos con 1-3 sustituyentes seleccionados del grupo que consiste en halo, oxo, $C_{1–6}$alquilo, $C_{2–6}$alquenilo, $C_{2–6}$alquinilo, ciano, $C_{1–6}$haloalquilo, -OR^{w5} y -$NR^{w5}R^{x5}$, en donde R^{w5} y R^{x5} son independientemente H, $C_{1–6}$alquilo o $C_{1–6}$haloalquilo.

[00248] Por ejemplo, R^4 es $C_{3–8}$cicloalquilo.

[00249] Por ejemplo, R^4 es ciclopentilo.

[00250] Por ejemplo, R^4 es $C_{6\text{-}10}$arilo.

[00251] Por ejemplo, R^4 es fenilo.

[00252] En algunas formas de realización, para un compuesto de la Fórmula I, o una sal aceptable desde el punto de vista farmacéutico, un solvato aceptable desde el punto de vista farmacéutico o un hidrato aceptable desde el punto de vista farmacéutico de este:

. Y es -CR^3= o -N=;

R^1 es Q^1-T^1-$(X^1)_n$;

Q^1 es un enlace, -CH_2- o -CH_2CH_2-;

T^1 es $C_{6\text{-}10}$arilo, heterocicloalquilo de 3 a 12 miembros, heteroarilo de 5 a 10 miembros, -C(=O)-$C_{0–3}$alquilen-heterocicloalquilo de 3 a 12 miembros, -NR^aR^b, -$NR^aC(=O)R^a$, -$C(=O)NR^aS(=O)_2R^a$ o -$C(=O)NR^aR^b$;

cada X^1 es independientemente halo, ciano, oxo, $C_{0–3}$alquileno-OR^c, $C_{0–3}$alquilen-$C(=O)OR^c$, $C_{0–3}$alquilen-NR^cR^d, $C_{0–3}$alquilen-$N^+R^cR^dR^{d'}$, $C_{0–3}$alquilen-$S(=O)_mR^c$, $C_{0\text{-}3}$alquilen-$NR^cC(=O)R^c$, $C_{0–3}$alquilen-$OC(=O)NR^cR^d$, $C_{0–3}$alquilen-$C(=O)NR^cR^d$, $C_{0\text{-}3}$alquilen-$C(=NR^c)NR^cR^d$, $C_{0–3}$alquilen-$NR^cC(=NR^c)NR^cR^d$ o R^{S1}, en donde R^{S1} es $C_{1\text{-}6}$alquilo, $C_{0\text{-}3}$alquilen-$C_{3–8}$cicloalquilo, $C_{0–3}$alquilen-$C_{6–10}$arilo, $C_{0–3}$alquilen-heterocicloalquilo de 3 a 12 miembros o $C_{0–3}$alquilen-heteroarilo de 5 a 10 miembros,

y cada R^{S1} está opcionalmente sustituido con uno o más sustituyentes seleccionados independientemente del grupo que consiste en halo, ciano, nitro, oxo, $C_{1–6}$alquilo, $C_{1–6}$haloalquilo, $C_{0\text{-}3}$alquilen-NR^eR^f, $C_{0\text{-}3}$alquilen-OR^e, $C_{0–3}$alquilen-$NR^eC(=O)R^e$, $C_{0–3}$alquilen-$C(=O)OR^e$, $C_{0–3}$alquilen-$C(=O)R^e$, $C_{0–3}$alquilen-$S(=O)_mR^e$, $C_{0–3}$alquilen-$NR^eS(=O)_2R^e$ y R^{S2}, en donde R^{S2} es $C_{0\text{-}3}$alquilen-$C_{6\text{-}10}$arilo o $C_{0–3}$alquilen-heterocicloalquilo de 3 a 12 miembros,

y cada R^{S2} está opcionalmente sustituido con uno o más sustituyentes seleccionados independientemente del grupo que consiste en halo, oxo, $C_{1–6}$alquilo,

C_{2-6}alquenilo, C_{2-6}alquinilo, ciano, C_{1-6}haloalquilo, -OR^w y -NR^wR^x;
cada uno de R^a y R^b, independientemente, es H o R^{S5}, en donde R^{S5} es C_{1-6}alquilo, C_{0-3}alquileno-C_{3-8}cicloalquilo, C_{0-3}alquilen-C_{6-10}arilo, C_{0-3}alquilen-heterocicloalquilo de 3 a 12 miembros o C_{0-3}alquilen-heteroarilo de 5 a 10 miembros,

y R^{S5} está opcionalmente sustituido con uno o más sustituyentes seleccionados independientemente del grupo que consiste en halo, ciano, oxo, C_{1-6}haloalquilo, C_{0-3}alquilen-OR^{c2}, C_{0-3}alquilen-$C(=O)R^{c2}$, C_{0-3}alquilen-$C(=O)OR^{c2}$, C_{0-3}alquilen-$S(=O)_mR^{c2}$, C_{0-3}alquilen-$NR^{c2}R^{d2}$, C_{0-3}alquilen-$NR^{c2}C(=O)R^{c2}$, C_{0-3}alquilen-$NR^{c2}C(=O)OR^{c2}$, C_{0-3}alquilen-$NR^{c2}S(=O)_2R^{c2}$, C_{0-3}alquilen-$N(S(=O)_2R^{c2})_2$ y R^{S6}, en donde R^{S6} es C_{1-6}alquilo, C_{0-3}alquilen-C_{3-8}cicloalquilo o C_{0-3}alquilen-heterocicloalquilo de 3 a 12 miembros,

y cada R^{S6} está opcionalmente sustituido con uno o más sustituyentes seleccionados independientemente del grupo que consiste en C_{0-3}alquilen-C_{3-8}cicloalquilo, C_{0-3}alquilen-$NR^{e2}R^{f2}$, C_{0-3}alquilen-OR^{e2};
R^2 es Q^2-T^2-$(X^2)_p$;
Q^2 es un enlace, -CH_2- o -CH_2CH_2-;
T^2 es H, halo, ciano, C_{1-6}alquilo, C_{3-8}cicloalquilo, heterocicloalquilo de 3 a 12 miembros, heteroarilo de 5 a 10 miembros, C(=O)- heterocicloalquilo de 3 a 12 miembros,
-OR^z, -$S(=O)_mR^k$, -$P(=O)R^{kk}R^{mm}$, -NR^kR^m, -$C(=O)OR^k$ o -$C(=O)NR^kR^m$;
cada X^2 es independientemente halo, ciano, oxo, C_{0-3}alquilen-OR^n, C_{0-3}alquilen-$C(=O)NR^nR^o$, C_{0-3}alquilen-$C(=O)OR^n$ o R^{S3}, en donde R^{S3} es C_{1-6}alquilo opcionalmente sustituido con C_{0-3}alquilen-O^p;
cada uno de R^{kk} y R^{mm} se selecciona independientemente del grupo que consiste en R^k, -OR^k y -NR^kR^m;
cada uno de R^k y R^m, independientemente, es H o R^z, en donde R^z es C_{1-6}alquilo, C_{0-3}alquilen-C_{3-8}cicloalquilo, C_{0-3}alquilen-heterocicloalquilo de 3 a 12 miembros o C_{0-3}alquilen-heteroarilo de 5 a 10 miembros,

y R^z está opcionalmente sustituido con uno o más sustituyentes seleccionados independientemente del grupo que consiste en halo, C_{0-3}alquilen-$NR^{n2}R^{o2}$, C_{0-3}alquilen-OR^{n2}, C_{0-3}alquilen-$C(=O)OR^{n2}$, C_{0-3}alquilen-$C(=O)NR^{n2}R^{o2}$ y R^{S11}, en donde R^{S11} es C_{0-3}alquilen-heterocicloalquilo de 3 a 12 miembros,

y cada R^{S11} está opcionalmente sustituido con uno o más sustituyentes seleccionados independientemente del grupo que consiste en halo, oxo, ciano, C_{0-3}alquilen-OR^{p2}, C_{0-3}alquilen-$S(=O)_mR^{p2}$, C_{0-3}alquilen-$NR^{p2}R^{q2}$, C_{0-3}alquilen-$C(=O)NR^{p2}R^{q2}$, C_{0-3}alquilen-C_{0-3}alquilen-$C(=O)OR^{p2}$, C_{1-6}alquilo, C_{2-6}alquenilo, C_{2-}

$_6$alquinilo y $C_{1–6}$haloalquilo;

R^3 es $C_{1–3}$aquilo, $C_{1–3}$haloalquilo, C_{2-3}alquenilo, C_{2-3}alquinilo, $C_{3–6}$cicloalquilo, -CN, -OR^r,

-$C(=O)R^r$, -$S(=O)_mR^r$, -NR^rR^t o -$C(=O)OR^r$, en donde $C_{1–3}$alquilo, C_{2-3}alquenilo y C_{2-3}alquinilo están opcionalmente sustituidos con $C_{3–6}$cicloalquilo;

R^4 es $C_{1–3}$alquilo, $C_{1–3}$haloalquilo, $C_{0–3}$alquilen-$C_{3–8}$cicloalquilo, $C_{0–3}$alquilen-C_{6-10}arilo, $C_{0–3}$alquilen-heterocicloalquilo de 3 a 12 miembros o $C_{0–3}$alquilen-heteroarilo de 5 a 10 miembros, en donde $C_{0–3}$alquilen-C_{3-8}cicloalquilo, $C_{0–3}$alquilen-$C_{6–10}$arilo, $C_{0–3}$alquilen-heterocicloalquilo de 3 a 12 miembros o $C_{0–3}$alquilen-heteroarilo de 5 a 10 miembros están opcionalmente sustituidos con uno o más sustituyentes seleccionados independientemente del grupo que consiste en halo, oxo, $C_{1–6}$alquilo, $C_{2–6}$alquenilo, $C_{2–6}$alquinilo, ciano, $C_{1–6}$haloalquilo, -OR^{w5} y -$NR^{w5}R^{x5}$;

cada uno de R^c, R^{c2}, R^d, $R^{d'}$ y R^{d2}, independientemente, es H, $C_{1–6}$alquilo, $C_{1–6}$haloalquilo, C_{2-6}alquenilo, $C_{2–6}$alquinilo, $C_{0–3}$alquilen-$C_{3–8}$cicloalquilo, $C_{0–3}$alquilen-$C_{6–10}$arilo, $C_{0–3}$alquilen-heterocicloalquilo de 3 a 12 miembros o $C_{0–3}$alquilen-heteroarilo de 5 a 10 miembros;

cada uno de R^e, R^{e2}, R^f y R^{f2}, independientemente, es H, $C_{1–6}$alquilo, $C_{1–6}$haloalquilo, C_{2-6}alquenilo, $C_{2–6}$alquinilo, $C_{0–3}$alquilen-$C_{3–8}$cicloalquilo, $C_{0–3}$alquilen-$C_{6–10}$arilo, $C_{0–3}$alquilen-heterocicloalquilo de 3 a 12 miembros o $C_{0–3}$alquilen-heteroarilo de 5 a 10 miembros;

cada uno de R^n, R^{n2}, R^o y R^{o2}, independientemente, es H o R^{S13}, en donde R^{S13} es $C_{1–6}$alquilo, $C_{2–6}$alquenilo, $C_{2–6}$alquinilo, $C_{0–3}$alquilen-$C_{3–8}$cicloalquilo, $C_{0–3}$alquilen-C_{6-10}arilo, $C_{0–3}$alquilen-heterocicloalquilo de 3 a 12 miembros o $C_{0–3}$alquilen-heteroarilo de 5 a 10 miembros; y cada R^{S13} está opcionalmente sustituido con uno o más sustituyentes seleccionados independientemente del grupo que consiste en halo, oxo, ciano, $C_{0–3}$alquilen-OR^{p3}, $C_{0–3}$alquilen-$S(=O)_mR^{p3}$, C_{0-3}alquilen-$NR^{p3}R^{q3}$, $C_{0–3}$alquilen-$C(=O)NR^{p3}R^{q3}$, $C_{0–3}$alquilen-$C(=O)OR^{p3}$, $C_{1–6}$alquilo, C_{2-6}alquenilo, $C_{2–6}$alquinilo, $C_{1–6}$haloalquilo, $C_{0–3}$alquilen-$C_{3–8}$cicloalquilo, C_{0-3}alquilen-$C_{6–10}$arilo, $C_{0–3}$alquilen-heterocicloalquilo de 3 a 12 miembros y $C_{0–3}$alquilen-heteroarilo de 5 a 10 miembros;

cada uno de R^p, R^{p2}, R^{p3}, R^{q2} y R^{q3}, independientemente, es H, $C_{1–6}$alquilo, $C_{1–6}$haloalquilo, C_{2-6}alquenilo, $C_{2–6}$alquinilo, $C_{0–3}$alquilen-$C_{3–8}$cicloalquilo, $C_{0–3}$alquilen-$C_{6–10}$arilo, $C_{0–3}$alquilen-heterocicloalquilo de 3 a 12 miembros o $C_{0–3}$alquilen-heteroarilo de 5 a 10 miembros;

cada uno de R^r y R^t, independientemente, es H, $C_{1–6}$alquilo, $C_{1–6}$haloalquilo, C_{2-6}alquenilo, $C_{2–6}$alquinilo, $C_{0–3}$alquilen-$C_{3–8}$cicloalquilo, $C_{0–3}$alquilen-$C_{6–10}$arilo, $C_{0–}$

$_3$alquilen-heterocicloalquilo de 3 a 12 miembros o $C_{0–3}$alquilen-heteroarilo de 5 a 10 miembros;

cada R^w, R^{w5}, R^x y R^{x5}, independientemente, es H, $C_{1–6}$alquilo, C_{2-6}alquenilo, $C_{2–6}$alquinilo o $C_{1–6}$haloalquilo;

cada uno de n y p es independientemente 0, 1, 2, 3, 4 o 5, en donde cuando T^2 es H, p es 0; y

m es 0, 1 o 2.

[00253] En una forma de realización, para un compuesto de la Fórmula I, o una sal aceptable desde el punto de vista farmacéutico, un solvato aceptable desde el punto de vista farmacéutico o un hidrato aceptable desde el punto de vista farmacéutico de este:

R^1 es $-(CH_2)_{0-1}-C(=O)NR^aR^b$; $-CH_2CH_2-NR^aR^b$; $-CH_2CH_2-NR^aC(=O)R^a$; $-C(=O)NR^aS(=O)_2R^a$; $-(CH_2)_{0-1}-C_{6-10}$arilo; $-(CH_2)_{0-1}$-heteroarilo monocíclico de 5 a 6 miembros; $-(CH_2)_{0-1}$-heteroarilo bicíclico de 9 a 10 miembros; un heterocicloalquilo monocíclico de 4 a 6 miembros; un heterocicloalquilo bicíclico de 9 a 10 miembros; -C(=O)-heterocicloalquilo monocíclico de 4 a 6 miembros; -C(=O)-heterocicloalquilo bicíclico de 9 a 10 miembros; en donde los anillos de arilo, 5heteroarilo y heterocicloalquilo están opcionalmente sustituidos independientemente con 1, 2, 3, 4 o 5 X^1;

cada X^1 es independientemente halo; ciano; oxo; $C_{1–6}$alquilo opcionalmente sustituido con uno o más sustituyentes seleccionados independientemente del grupo que consiste en halo, $C_{0–3}$alquilen-NR^eR^f, C_{0-3}alquilen-OR^e, $C_{0–3}$alquilen-$C(=O)OR^e$, C_{0-3}alquilen-$C_{3–6}$cicloalquilo, C_{0-3}alquilen-C_{6-10}arilo y $C_{0–3}$alquilen-heterocicloalquilo de 4 a 6 miembros, en donde el heterocicloalquilo está opcionalmente sustituido independientemente con uno o más $C_{1–6}$alquilo; C_{0-3}alquilen-$C_{3–6}$cicloalquilo opcionalmente sustituido con uno o más sustituyentes seleccionados independientemente del grupo que consiste en $C_{1–6}$alquilo, $C_{1–6}$haloalquilo, $C_{0–3}$alquilen-NR^eR^f y C_{0-3}alquilen-OR^e; C_{0-3}alquilen-$C_{6–10}$arilo, en donde $C_{6–10}$arilo está opcionalmente sustituido con uno o más sustituyentes seleccionados del grupo que consiste en halo, ciano, nitro, C_{1-6}alquilo, C_{1-6}haloalquilo, $C_{0–3}$alquilen-NR^eR^f, C_{0-3}alquilen-OR^e, $C_{0–3}$alquilen-$C(=O)OR^e$, $C_{0–3}$alquilen-$C(=O)R^e$, C_{0-3}alquilen-$S(=O)_mR^e$ y $C_{0–3}$alquilen-$NR^eS(=O)_2R^e$; $C_{0–3}$alquilen-heterocicloalquilo monocíclico de 4 a 6 miembros o heterocicloalquilo bicíclico de 9 o 10 miembros, en donde el heterocicloalquilo está opcionalmente sustituido con uno o más sustituyentes seleccionados independientemente del grupo que consiste en oxo, $C_{0–3}$alquilen-NR^eR^f

y C_{0-3}alquilen-OR^e; C_{0-3}alquilen-heteroarilo monocíclico de 5 o 6 miembros o heteroarilo bicíclico de 9 o 10 miembros, en donde el heteroarilo está opcionalmente sustituido independientemente con uno o más C_{0-3}alquilen-OR^e; C_{0-3}alquilen-OR^c; C_{0-3}alquilen-$C(=O)OR^c$; C_{0-3}alquilen-NR^cR^d; C_{0-3}alquilen-$N^+R^cR^dR^{d'}$; C_{0-3}alquilen-$S(=O)_mR^c$; C_{0-3}alquilen-$NR^cC(=O)R^c$; C_{0-3}alquilen-$OC(=O)NR^cR^d$; C_{0-3}alquilen-$C(=O)NR^cR^d$; C_{0-3}alquilen-$C(=NR^c)NR^cR^d$; o C_{0-3}alquilen-$NR^cC(=NR^c)NR^cR^d$;

cada uno de R^a y R^b, independientemente, es H o R^{S5}, en donde R^{S5} es C_{1-6}alquilo, C_{0-3}alquilen-C_{3-6}cicloalquilo, C_{0-3}alquilen-C_{6-10}arilo, C_{0-3}alquilen-heterocicloalquilo monocíclico de 4 a 6 miembros, C_{0-3}alquilen-heterocicloalquilo bicíclico de 9 o 10 miembros, C_{0-3}alquilen-heteroarilo monocíclico de 5 o 6 miembros, C_{0-3}alquilen-heteroarilo bicíclico de 9 o 10 miembros;

y R^{S5} está opcionalmente sustituido con uno o más sustituyentes seleccionados independientemente del grupo que consiste en halo, ciano, oxo, C_{1-6}haloalquilo, C_{0-3}alquilen-OR^{c2}, C_{0-3}alquilen-$C(=O)R^{c2}$, C_{0-3}alquilen-$C(=O)OR^{c2}$, C_{0-3}alquilen-$S(=O)_mR^{c2}$, C_{0-3}alquilen-$NR^{c2}R^{d2}$, C_{0-3}alquilen-$NR^{c2}C(=O)R^{c2}$, C_{0-3}alquilen-$NR^{c2}C(=O)OR^{c2}$, C_{0-3}alquilen-$NR^{c2}S(=O)_2R^{c2}$, C_{0-3}alquilen-$N(S(=O)_2R^{c2})_2$ y R^{S6}, en donde R^{S6} es C_{1-6}alquilo, C_{0-3}alquilen-C_{3-6}cicloalquilo o C_{0-3}alquilen-heterocicloalquilo monocíclico de 4 a 6 miembros,

y cada R^{S6} está opcionalmente sustituido con uno o más C_{0-3}alquilen-C_{3-6}cicloalquilo, C_{0-3}alquilen-$NR^{e2}R^{f2}$, C_{0-3}alquilen-OR^{e2};

R^2 es Q^2-T^2-$(X^2)_p$;

Q^2 es un enlace, $-CH_2-$ o $-CH_2CH_2-$;

T^2 es H, halo, ciano, C_{1-6}alquilo, C_{3-6}cicloalquilo, heterocicloalquilo monocíclico de 4 a 6 miembros, heterocicloalquilo bicíclico de 9 o 10 miembros, heteroarilo monocíclico de 5 o 6 miembros, heteroarilo bicíclico de 9 o 10 miembros, C(=O)-heterocicloalquilo monocíclico de 4 a 6 miembros, $-OR^z$, $-S(=O)_mR^k$, $-P(=O)R^kR^m$, $-NR^kR^m$, $-C(=O)OR^k$ o $-C(=O)NR^kR^m$;

cada X^2 es independientemente halo, ciano, oxo, C_{0-3}alquilen-OR^n, C_{0-3}alquilen-$C(=O)NR^nR^o$, C_{0-3}alquilen-$C(=O)OR^n$ o C_{1-6}alquilo, en donde C_{1-6}alquilo está opcionalmente sustituido con un C_{0-3}alquilen-OR^p;

cada uno de R^{kk} y R^{mm} se selecciona independientemente del grupo que consiste en R^k, $-OR^k$ y $-NR^kR^m$;

cada uno de R^k y R^m, independientemente, es H o R^z, en donde R^z es C_{1-6}alquilo, C_{0-3}alquilen-C_{3-6}cicloalquilo, C_{0-3}alquilen-heterocicloalquilo monocíclico de 4 a 6 miembros, C_{0-3}alquilen-heterocicloalquilo bicíclico de 9 o 10 miembros, C_{0-3}alquilen-

heteroarilo monocíclico de 5 o 6 miembros o $C_{0–3}$alquilen-heteroarilo bicíclico de 9 o 10 miembros,

y R^z está opcionalmente sustituido con uno o más sustituyentes seleccionados del grupo que consiste en halo, C_{1-6}alquilo $C_{0–3}$alquilen-$NR^{n2}R^{o2}$, $C_{0–3}$alquilen-OR^{n2}, $C_{0–3}$alquilen-C(=O)OR^{n2}, $C_{0–3}$alquilen-C(=O)$NR^{n2}R^{o2}$ y R^{S11}, en donde R^{S11} es C_{0-3}alquilen-heterocicloalquilo monocíclico de 4 a 6 miembros, $C_{0–3}$alquilen-heterocicloalquilo bicíclico de 9 o 10 miembros, $C_{0–3}$alquilen-heteroarilo monocíclico de 5 o 6 miembros o $C_{0–3}$alquilen-heteroarilo bicíclico de 9 o 10 miembros;

y cada R^{S11} está opcionalmente sustituido con uno o más sustituyentes seleccionados independientemente del grupo que consiste en halo, oxo, ciano, $C_{0–3}$alquilen-OR^{p2}, $C_{0–3}$alquilen-$S(=O)_mR^{p2}$, $C_{0–3}$alquilen-$NR^{p2}R^{q2}$, $C_{0–3}$alquilen-C(=O)$NR^{p2}R^{q2}$, $C_{0–3}$alquilen-$C_{0–3}$alquilen-C(=O)OR^{p2}, $C_{1–6}$alquilo, $C_{2–6}$alquenilo, $C_{2–6}$alquinilo y $C_{1–6}$haloalquilo;

R^3 es $C_{1–3}$aquilo, $C_{1–3}$haloalquilo, C_{2-3}alquenilo, C_{2-3}alquinilo, $C_{3–6}$cicloalquilo, -CN, -OR^r,

-C(=O)R^r, -$S(=O)_mR^r$, NR^rR^t o -C(=O)OR^r, en donde $C_{1–3}$alquilo, C_{2-3}alquenilo y C_{2-3}alquinilo están opcionalmente sustituidos con $C_{3–6}$cicloalquilo;

R^4 es $C_{1–3}$alquilo, $C_{1–3}$haloalquilo, $C_{3–6}$cicloalquilo, fenilo o heteroarilo monocíclico de 5 o 6 miembros, en donde cicloalquilo, fenilo y heteroarilo están opcionalmente sustituidos con uno o más sustituyentes seleccionados independientemente del grupo que consiste en halo, ciano, $C_{1–3}$alquilo, $C_{1–3}$haloalquilo, $C_{2–3}$alquenilo, $C_{2–3}$alquinilo, -OR^{w5} y -$NR^{w5}R^{x5}$;

cada uno de R^r y R^t, independientemente, es H, $C_{1–3}$alquilo, $C_{1–3}$haloalquilo, $C_{2–3}$alquenilo, $C_{2–3}$alquinilo, C_{3-6}cicloalquilo, fenilo, heterocicloalquilo monocíclico de 4 a 6 miembros o heteroarilo monocíclico de 5 o 6 miembros;

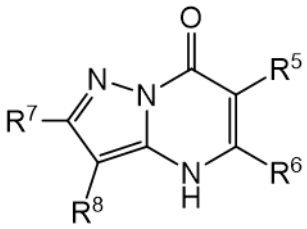
cada uno de R^c, R^{c2}, R^d, $R^{d'}$, R^{d2}, R^e, R^{e2}, R^f, R^{f2}, R^n, R^{n2}, R^o, R^{o2}, R^p, R^{p2} y R^{q2}, independientemente, es H, $C_{1–3}$alquilo, $C_{1–3}$haloalquilo, $C_{3–6}$cicloalquilo, fenilo, heterocicloalquilo monocíclico de 4 a 6 miembros o heteroarilo monocíclico de 5 o 6 miembros;

cada R^w, R^{w5}, R^x y R^{x5}, independientemente, es H, $C_{1–3}$alquilo o $C_{1–3}$haloalquilo;

p es 0, 1, 2, 3, 4 o 5; y

m es 0, 1 o 2.

[00254] En otro aspecto, la presente invención proporciona los compuestos de la Fórmula (III):



(III),

o una sal aceptable desde el punto de vista farmacéutico, un solvato aceptable desde el punto de vista farmacéutico o un hidrato aceptable desde el punto de vista farmacéutico de estos. En esta fórmula:

R^5 se selecciona del grupo que consiste en $-C(=O)NR^9R^{10}$; $-CH_2C(=O)NR^{11}R^{12}$; $-CH_2CH_2NR^{13}R^{14}$; $-CH_2$-fenilo; $-CH_2$-heteroarlo monocíclico de 5 miembros opcionalmente sustituido con un C_{1-3}alquilo, C_{5-6}cicloalquilo monocíclico o fenilo, en donde fenilo está opcionalmente sustituido con un $-OC_{1-3}$alquilo; fenilo opcionalmente sustituido con un halo o C_{1-3}alquilo; un heterocicloalquilo monocíclico de 5 o 6 miembros opcionalmente sustituido con 1, 2, o 3 R^{15}; un heteroarilo monocíclico de 5 o 6 miembros opcionalmente sustituido con 1, 2 o 3 R^{16}; y un heteroarilo bicíclico de 9 o 10 miembros opcionalmente sustituido con 1, 2, 3 o 4 R^{17};

R^9 y R^{10} se seleccionan independientemente del grupo que consiste en H; C_{1-3}alquilo opcionalmente sustituido con 1 o 2 sustituyentes seleccionados independientemente del grupo que consiste en -OH y $-OC_{1-3}$alquilo; $-CH_2$fenilo; $-S(=O)_2R^{18}$; C_{5-6}cicloalquilo opcionalmente sustituido con un $-NH_2$, oxo, -OH o $-OC_{1-3}$alquilo; fenilo opcionalmente sustituido con 1, 2 o 3 R^{19}; un heterocicloalquilo monocíclico de 5 o 6 miembros opcionalmente sustituido con un $-C_{1-3}$alquilo, $-C(=O)C_{1-3}$alquilo o $-C(=O)OC_{1-6}$alquilo; un heteroarilo monocíclico de 5 o 6 miembros opcionalmente sustituido con 1, 2 o 3 R^{20}; y un heteroarilo bicíclico de 9 o 10 miembros opcionalmente sustituido con 1 o 2 halo; o

R^9 y R^{10} se combinan con el nitrógeno al que están unidos para formar un heterocicloalquilo monocíclico de 5 o 6 miembros ligado a N opcionalmente sustituido con un fenilo;

R^{11} y R^{12} se seleccionan independientemente del grupo que consiste en H; C_{1-3}alquilo opcionalmente sustituido con un -OH o $-OC_{1-3}$alquilo; fenilo opcionalmente sustituido con un $-NH_2$ o $-OC_{1-3}$alquilo; y un heteroarilo monocíclico de 5 o 6 miembros; o

R^{11} y R^{12} se combinan con el nitrógeno al que están unidos para formar un heterocicloalquilo monocíclico de 5 o 6 miembros ligado a N opcionalmente sustituido con un C_{1-3}alquilo, fenilo o $-CH_2$-fenilo, en donde el anillo fenilo de fenilo o $-CH_2$-fenilo

está opcionalmente sustituido con un C_{1-3}alquilo;

R^{13} y R^{14} se seleccionan independientemente del grupo que consiste en H; -C(=O)C_{1-3}alquilo; -C(=O)fenilo; y fenilo opcionalmente sustituido con un -OC_{1-3}alquilo;

cada R^{15} se selecciona independientemente del grupo que consiste en oxo; -C(=O)OH;

-C(=O)OC_{1-3}alquilo; y C_{1-3}alquilo opcionalmente sustituido con un -OH o -OC_{1-3}alquilo;

cada R^{16} se selecciona independientemente del grupo que consiste en -CN; -C(=O)OH;

-C(=O)OC_{1-3}alquilo; -C(=O)NH_2; -C(=O)NHC_{1-3}alquilo; -C(=O)N(C_{1-3}alquilo)$_2$; -C(=NH)NH_2; -NHC(=NH)NH_2; -NH_2; -NHC_{1-3}alquilo;-N(C_{1-3}alquilo)$_2$; -NHC_{3-6}cicloalquilo;

-N(C_{1-3}alquil)C_{3-6}cicloalquilo; C_{1-3}alquilo opcionalmente sustituido con un -OH, -OC_{1-3}alquilo o heterocicloalquilo monocíclico de 5 o 6 miembros, en donde el heterocicloalquilo monocíclico está opcionalmente sustituido con C_{1-3}alquilo, C_{1-3}haloalquilo opcionalmente sustituido con 1 o 2 sustituyentes seleccionados independientemente del grupo que consiste en -OH y fenilo; -C_{3-6}cicloalquilo opcionalmente sustituido con un -NH_2, C_{1-3}alquilo, C_{1-3}haloalquilo o -OC_{1-3}alquilo; fenilo opcionalmente sustituido con un -OH, -OC_{1-3}alquilo, -NO_2, -NH_2, -NHC_{1-3}alquilo o -N(C_{1-3}alquilo)$_2$; heterocicloalquilo monocíclico de 5 o 6 miembros opcionalmente sustituido con 1 o 2 sustituyentes seleccionados independientemente del grupo que consiste en oxo, -OH, -NH_2, -OC_{1-3}alquilo, -C(=O)C_{1-3}alquilo, -S(=O)$_2C_{1-3}$alquilo, -C(=O)OC_{1-6}alquilo, -C(=O)OCH_2fenilo y C_{1-3}alquilo, en donde C_{1-3}alquilo está opcionalmente sustituido con un -NH_2, -NHS(=O)$_2C_{1-3}$alquilo,

-OH o -OC_{1-3}alquilo; y heteroarilo monocíclico de 5 o 6 miembros opcionalmente sustituido con un -OH o -OC_{1-3}alquilo;

cada R^{17} se selecciona independientemente del grupo que consiste en oxo; halo; -OH; -CN; -NH_2; -NHC_{1-3}alquilo; -N(C_{1-3}alquilo)$_2$; -N^+(C_{1-3}alquilo)$_3$; -NHC(=O)C_{1-3}alquilo;

-C(=O)C_{1-3}alquilo; -S(=O)$_m C_{1-3}$alquilo; -C(=O)OH; -C(=O)OC_{1-6}alquilo;

-C(=O)NH_2; -C(=O)NHC_{1-3}alquilo; -C(=O)N(C_{1-3}alquilo)$_2$; -OC(=O)NH_2;

-OC(=O)NHC_{1-3}alquilo; -OC(=O)N(C_{1-3}alquilo)$_2$; -C(=NH)NH_2;

-C(=NH)NHC_{1-3}alquilo; -C(=NH)N(C_{1-3}alquilo)$_2$; -OC_{1-3}haloalquilo; C_{1-3}haloalquilo;

C_{3-6}cicloalquilo monocíclico; C_{1-3}alquilo opcionalmente sustituido con un C_{3-6}cicloalquilo monocíclico, -OH, -OC_{1-3}alquilo, -C(=O)OH, -C(=O)OC_{1-3}alquilo, -NH_2, -NHC_{1-3}alquilo, o -N(C_{1-3}alquilo)$_2$; -OC_{1-3}alquilo opcionalmente sustituido con un

C_{3-6}cicloalquilo monocíclico, fenilo, -OH, -OC_{1-3}alquilo, -C(=O)OH, -C(=O)OC_{1-3}alquilo, -C(=O)NH_2, -C(=O)NHC_{1-3}alquilo,
-C(=O)$N(C_{1-3}alquilo)_2$, -NH_2, -NHC_{1-3}alquilo, -$N(C_{1-3}alquilo)_2$, -NHC(=O)C_{1-3}alquilo o -NHS(=O)$_2C_{1-3}$alquilo; y fenilo opcionalmente sustituido con un halo, -CN, C_{1-3}alquilo, C_{1-3}haloalquilo, -OC_{1-3}alquilo, -NH_2, -NHC_{1-3}alquilo o -$N(C_{1-3}alquilo)_2$;

R^{18} se selecciona del grupo que consiste en C_{1-3}alquilo; C_{3-6}cicloalquilo monocíclico; un heteroarilo monocíclico de 5 o 6 miembros; fenilo; y -CH_2fenilo; en donde el anillo fenilo de fenilo o -CH_2fenilo está opcionalmente sustituido con un halo, -CN o -OC_{1-3}alquilo;

cada R^{19} se selecciona independientemente del grupo que consiste en halo; -CN; -NH_2;
-NHC_{1-3}alquilo; -$N(C_{1-3}alquilo)_2$; -NHC(=O)C_{1-3}alquilo; -NHS(=O)$_2C_{1-3}$alquilo;
-$N(S(=O)_2C_{1-3}alquilo)_2$;-NHS(=O)$_2C_{3-6}$cicloalquilo; -NHS(=O)$_2$fenilo; -NHC(=O)OH;
-NHC(=O)OC_{1-3}alquilo; -S(=O)$_2C_{1-3}$alquilo; -OC_{1-3}alquilo opcionalmente sustituido con un fenilo; C_{1-3}haloalquilo; -OC_{1-3}haloalquilo; C_{3-6}cicloalquilo monocíclico; un heterocicloalquilo monocíclico de 5 o 6 miembros; y C_1-$_3$alquilo opcionalmente sustituido con un C_{3-6}cicloalquilo monocíclico, -OH, -OC_{1-3}alquilo, -NH_2, -NHC_{1-3}alquilo o -$N(C_{1-3}alquilo)_2$;

cada R^{20} se selecciona independientemente del grupo que consiste en -CN; -OC_{1-3}alquilo; -S(=O)$_2C_{1-3}$alquilo; C_{1-3}haloalquilo; y C_{1-3}alquilo opcionalmente sustituido con un -OH o -OC_{1-3}alquilo; y C_{3-6}cicloalquilo monocíclico;

R^6 se selecciona del grupo que consiste en H; halo; -CN; -NH_2; -C(=O)OH;
-C(=O)OC_{1-3}alquilo; -C(=O)C_{1-3}alquilo; -S(=O)$_m C_{1-3}$alquilo; -P(=O)$(C_{1-3}alquilo)_2$; -C(=O)$NR^{21}R^{22}$; C_{1-3}haloalquilo; -OC_{1-3}alquilo opcionalmente sustituido con un -OH, -OC_{1-3}alquilo, -NH_2,
-NHC_{1-3}alquilo o -$N(C_{1-3}alquilo)_2$; C_{1-3}alquilo opcionalmente sustituido con un -NH_2,
-NHC_{1-3}alquilo, -$N(C_{1-3}alquilo)_2$, -C(=O)OH, -C(=O)OC_{1-3}alquilo, -S(=O)$_m C_{1-3}$alquilo,
-C(=O)C_{1-3}alquilo, -OR^{23} o heteroarilo monocíclico de 5 o 6 miembros, en donde el heteroarilo monocíclico está opcionalmente sustituido con 1 o 2 C_{1-3}alquilo; C_{3-6}cicloalquilo monocíclico opcionalmente sustituido con un -C(=O)OH, -C(=O)OC_{1-3}alquilo o C_{1-3}alquilo, en donde C_{1-3}alquilo está opcionalmente sustituido con un -OH o -OC_{1-3}alquilo; un heterocicloalquilo monocíclico de 5 o 6 miembros opcionalmente sustituido con un -C(=O)OH o -C(=O)OC_{1-3}alquilo; y un heteroarilo de 5 o 6 miembros opcionalmente sustituido con 1 o 2 C_{1-3}alquilo;

R^{21} y R^{22} se seleccionan independientemente del grupo que consiste en H;

C_{1-6}alquilo opcionalmente sustituido con un -OH, -OC_{1-3}alquilo, -C(=O)OH, -C(=O)OC_{1-3}alquilo,
-NH_2, -NHC_{1-3}alquilo, -$N(C_{1-3}alquilo)_2$ o heteroarilo monocíclico de 5 o 6 miembros;
C_{1-3}haloalquilo opcionalmente sustituido con un -OH o -OC_{1-3}alquilo; un heteroarilo monocíclico de 5 o 6 miembros opcionalmente sustituido con 1 o 2 C_{1-3}alquilo; y un heterocicloalquilo monocíclico de 4 a 6 miembros; o

R^{21} y R^{22} se combinan con el nitrógeno al que están unidos para formar un heterocicloalquilo monocíclico de 5 o 6 miembros ligado a N opcionalmente sustituido con un -C(=O)OH,
-C(=O)OC_{1-3}alquilo o C_{1-3}alquilo, en donde C_{1-3}alquilo está opcionalmente sustituido con un -OH o -OC_{1-3}alquilo;

R^{23} se selecciona del grupo que consiste en H; C_{1-3}haloalquilo; C_{1-3}alquilo opcionalmente sustituido con un -OH, -OC_{1-3}alquilo, -C(=O)OH, -C(=O)OC_{1-3}alquilo, -C(=O)NH_2,
-C(=O)NHC_{1-3}alquilo, -C(=O)$N(C_{1-3}alquilo)_2$, fenilo, heteroarilo monocíclico de 5 o 6 miembros, heterocicloalquilo monocíclico de 5 o 6 miembros, en donde el heterocicloalquilo monocíclico está opcionalmente sustituido con 1 o 2 oxo o C_{1-3}alquilo; un heterocicloalquilo monocíclico de 4, 5 o 6 miembros opcionalmente sustituido con 1 o 2 sustituyentes seleccionados independientemente del grupo que consiste en oxo y C_{1-3}alquilo; y un heteroarilo monocíclico de 5 o 6 miembros;

R^7 se selecciona del grupo que consiste en -CN; -OH; -C(=O)OH; -C(=O)OC_{1-3}alquilo;
-C(=O)C_{1-3}alquilo; -$S(=O)_mC_{1-3}$alquilo; -NH_2; -NHC_{1-3}alquilo; -$N(C_{1-3}alquilo)_2$; C_{1-3}alquilo opcionalmente sustituido con un C_{3-6}cicloalquilo monocíclico; $C_{1–3}$haloalquilo; C_{2-3}alquenilo opcionalmente sustituido con un C_{3-6}cicloalquilo monocíclico; C_{2-3}alquinilo opcionalmente sustituido con un C_{3-6}cicloalquilo monocíclico; C_{3-6}cicloalquilo monocíclico; -O-heterocicloalquilo monocíclico de 5 o 6 miembros; y -OC_{1-3}alquilo opcionalmente sustituido con un –OH, –$OC_{1–3}$alquilo,
-C(=O)OH o -C(=O)OC_{1-3}alquilo;

R^8 se selecciona del grupo que consiste en C_{1-3}alquilo; C_{1-3}haloalquilo;
$C_{3–6}$cicloalquilo monocíclico; fenilo opcionalmente sustituido con 1, 2 o 3 sustituyentes seleccionados independientemente del grupo que consiste en -CN, halo, C_{1-3}alquilo, $C_{1–3}$haloalquilo, -OC_{1-3}alquilo y -OC_{1-3}haloalquilo; y piridinilo opcionalmente sustituido con 1, 2 o 3 sustituyentes seleccionados independientemente del grupo que consiste en -CN, halo, C_{1-3}alquilo, $C_{1–3}$haloalquilo,

-OC_{1-3}alquilo y -OC_{1-3}haloalquilo;

con la condición de que:

a) cuando R^5 es fenilo no sustituido, R^6 es metilo y R^7 es metilo, R^8 no es etilo, fenilo no sustituido o piridina no sustituida;

b) cuando R^5 es ciclohexilo no sustituido, R^6 es metilo y R^7 es metilo, R^8 no es piridina no sustituida;

c) cuando R^5 es ciclopentilo no sustituido, R^6 es metilo y R^7 es metilo, R^8 no es etilo o piridina no sustituida,

d) cuando R^6 es metilo, R^7 es metilo y R^8 es 3, 4-di-etoxi-fenilo, R^5 no es 1-pirrolidina no sustituida, 1-piperidina no sustituida, 4-metil-1-piperidina no sustituida, 2-1,2,3,4-tetrahidro-isoquinolina no sustituida o morfolina no sustituida;

e) cuando R^5 es CH_2-fenilo no sustituido, R^6 es metilo y R^7 es metilo, R^8 no es etilo, trifluorometilo, piridina no sustituida, fenilo no sustituido, fenilo monosustituido con 4-F, 4-Cl, 2-metoxi o 4-metoxi, o fenilo disustituido con 3,4-metoxi;

f) cuando R^5 es CH_2-fenilo no sustituido, R^6 es metilo y R^7 es trifluorometilo, R^8 no es fenilo no sustituido o fenilo sustituido con 2-Cl o 4-Cl;

g) cuando R^6 es metilo, R^7 es metilo y R^8 es fenilo no sustituido, R^5 no es $CH_2CH_2C(=O)NH$-fenilo en donde el anillo de fenilo no está sustituido o está sustituido en la posición 4 con Cl, metilo o metoxi;

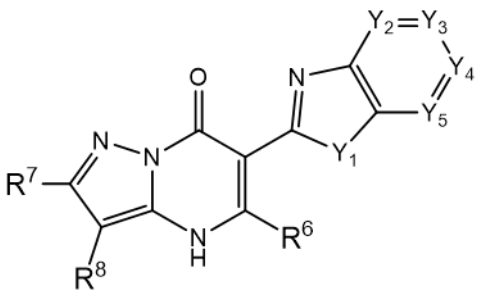
h) cuando R^6 es metilo o etilo, R^7 es metilo y R^8 es fenilo no sustituido, R^5 no es pirazolo[1,5-*a*]pirimidin-7-ilo sustituido;

i) cuando R^6 es H, R^7 es isopropilo y R^8 es metilo, R^5 no es pirazolo no sustituido; y

j) el compuesto no es en donde R^5 es CH_2-fenilo no sustituido, R^6 es H, R^7 es metilo y R^8 es fenilo no sustituido.

[00255] En una forma de realización de compuestos de la Fórmula (III), R^5 es un heteroarilo bicíclico de 9 o 10 miembros opcionalmente sustituido con 1, 2, 3 o 4 R^{17}.

[00256] En una forma de realización, un subconjunto de compuestos de la Fórmula (III) incluye los de la Fórmula (IIIa):

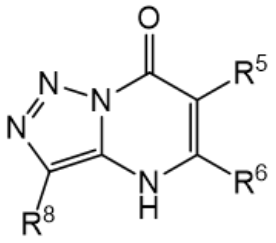


(IIIa),

o una sal aceptable desde el punto de vista farmacéutico, un solvato aceptable desde el punto de vista farmacéutico o un hidrato aceptable desde el punto de vista farmacéutico de estos, en donde Y_1 es -O-, -NH-, -NR^{24}- o -S-, e Y_2, Y_3, Y_4 e Y_5 son -N= o -CR^{25}=, siempre que 0, 1 o 2 de Y_2, Y_3, Y_4 e Y_5 sean -N=; en donde R^{24} se selecciona del grupo que consiste en C_{1-3}haloalquilo; C_{3-6}cicloalquilo monocíclico; C_{1-3}alquilo opcionalmente sustituido con un C_{3-6}cicloalquilo monocíclico, -OH, -OC_{1-3}alquilo, -C(=O)OH, -C(=O)OC_{1-3}alquilo, -NH_2,
-NHC_{1-3}alquilo o -N(C_{1-3}alquilo)$_2$; y fenilo opcionalmente sustituido con un halo, -CN, C_{1-3}alquilo, C_{1-3}haloalquilo, -OC_{1-3}alquilo, -NH_2, -NHC_{1-3}alquilo o -N(C_{1-3}alquilo)$_2$; y en donde R^{25} es H o R^{17}, en donde R^{17} es como se definió para los compuestos de la Fórmula (III), siempre que 0, 1, 2 o 3 de Y_2, Y_3, Y_4 e Y_5 sean -CR^{25}= en donde R^{25} es R^{17}; y en donde R^6, R^7 y R^8 son como se definieron para los compuestos de la Fórmula (III).

[00257] En una forma de realización de compuestos de la Fórmula (IIIa), R^6 es -CN o C_{1-3}alquilo opcionalmente sustituido con un -NH_2, -NHC_{1-3}alquilo, -N(C_{1-3}alquilo)$_2$, -C(=O)OH, -C(=O)OC_{1-3}alquilo,
-$S(=O)_mC_{1-3}$alquilo, -$C(=O)C_{1-3}$alquilo, -OR^{23} o heteroarilo monocíclico de 5 o 6 miembros, en donde el heteroarilo monocíclico está opcionalmente sustituido con 1 o 2 alquilo C_{1-3}alquilo; y R^7 es -CN o -CF_3, en donde R^{23} es como se definió para los compuestos de la Fórmula (III).

[00258] En otro aspecto, la presente invención proporciona los compuestos de la Fórmula (IV):



(IV),

o una sal aceptable desde el punto de vista farmacéutico, un solvato aceptable desde el punto de vista farmacéutico o un hidrato aceptable desde el punto de vista farmacéutico de estos. En esta fórmula, R^5, R^6 y R^8 son como se definieron para los compuestos de la Fórmula (III), y siempre que el compuesto no sea en donde R^5 es fenilo no sustituido, R^6 es H y R^8 es 2-fluorofenilo.

[00259] Los compuestos representativos de la presente invención se enumeran en la Tabla 1A a continuación seguidos de su número de compuesto:

Tabla 1A

N-(4-metoxifenil)-5-metil-7-oxo-3-fenil-2-(trifluorometil)-4,7-dihidropirazolo[1,5-*a*]pirimidin-6-carboxamida (**A1001**);
5-metil-7-oxo-*N*,3-difenil-2-(trifluorometil)-4,7-dihidropirazolo[1,5-*a*]pirimidin-6-carboxamida (**A1002**);
5-metil-3-fenil-6-(4-fenilpiperazin-1-carbonil)-2-(trifluorometil)pirazolo[1,5-*a*]pirimidin-7(4*H*)-ona (**A1003**);
5-metil-6-(morfolin-4-carbonil)-3-fenil-2-(trifluorometil)pirazolo[1,5-*a*]pirimidin-7(4*H*)-ona (**A1004**);
5-metil-7-oxo-3-fenil-*N*-(piridin-3-il)-2-(trifluorometil)-4,7-dihidropirazolo[1,5-*a*]pirimidin-6-carboxamida (**A1005**);
N-(2-aminofenil)-5-metil-7-oxo-3-fenil-2-(trifluorometil)-4,7-dihidropirazolo[1,5-*a*]pirimidin-6-carboxamida (**A1006**);
5-metil-7-oxo-3-fenil-2-(trifluorometil)-*N*-(4-(trifluorometil)fenil)-4,7-dihidropirazolo[1,5-*a*]pirimidin-6-carboxamida (**A1007**);
N-ciclopentil-5-metil-7-oxo-3-fenil-2-(trifluorometil)-4,7-dihidropirazolo[1,5-*a*]pirimidin-6-carboxamida (**A1008**);
5-metil-3-fenil-6-(pirrolidin-1-carbonil)-2-(trifluorometil)pirazolo[1,5-*a*]pirimidin-7(4*H*)-ona (**A1009**);
N-ciclohexil-5-metil-7-oxo-3-fenil-2-(trifluorometil)-4,7-dihidropirazolo[1,5-*a*]pirimidin-6-carboxamida (**A1010**);
5-metil-3-fenil-6-(piperidin-1-carbonil)-2-(trifluorometil)pirazolo[1,5-*a*]pirimidin-7(4*H*)-ona (**A1011**);
5-metil-7-oxo-3-fenil-*N*-(p-tolil)-2-(trifluorometil)-4,7-dihidropirazolo[1,5-*a*]pirimidin-6-carboxamida (**A1012**);
N-bencil-*N*-metil-7-oxo-3-fenil-2-(trifluorometil)-4,7-dihidropirazolo[1,5-*a*] pirimidin-6-carboxamida (**A1013**);
N-((1*R*,2*R*)-2-aminociclohexil)-5-metil-7-oxo-3-fenil-2-(trifluorometil)-4,7-dihidropirazolo[1,5-*a*]pirimidin-6-carboxamida (**A1014**);
N-(4-cianofenil)-5-metil-7-oxo-3-fenil-2-(trifluorometil)-4,7-dihidropirazolo[1,5-*a*]pirimidin-6-carboxamida (**A1015**);
N-(4-clorofenil)-5-metil-7-oxo-3-fenil-2-(trifluorometil)-4,7-dihidropirazolo[1,5-*a*]pirimidin-6-carboxamida (**A1016**);
5-metil-7-oxo-3-fenil-*N*-(piridin-2-il)-2-(trifluorometil)-4,7-dihidropirazolo[1,5-*a*]pirimidin-6-carboxamida (**A1017**);
5-metil-7-oxo-3-fenil-*N*-(piridazin-4-il)-2-(trifluorometil)-4,7-dihidropirazolo[1,5-*a*]pirimidin-6-carboxamida (**A1018**);
N-(3,5-dimetilisoxazol-4-il)-5-metil-7-oxo-3-fenil-2-(trifluorometil)-4,7-dihidropirazolo[1,5-*a*]pirimidin-6-carboxamida (**A1019**);
N-(isoxazol-3-il)-5-metil-7-oxo-3-fenil-2-(trifluorometil)-4,7-dihidropirazolo[1,5-*a*]pirimidin-6-carboxamida (**A1020**);
N-(2-acetamidofenil)-5-metil-7-oxo-3-fenil-2-(trifluorometil)-4,7-dihidropirazolo[1,5-*a*]pirimidin-6-carboxamida (**A1021**);
5-metil-*N*-(2-(metilsulfonamido)fenil)-7-oxo-3-fenil-2-(trifluorometil)-4,7-dihidropirazolo[1,5-*a*]pirimidin-6-carboxamida (**A1022**);
N-bencil-5-metil-7-oxo-3-fenil-2-(trifluorometil)-4,7-dihidropirazolo[1,5-*a*]pirimidin-6-carboxamida (**A1023**);
5-metil-7-oxo-3-fenil-*N*-(pirazin-2-il)-2-(trifluorometil)-4,7-dihidropirazolo[1,5-*a*]pirimidin-6-carboxamida (**A1024**);
5-metil-7-oxo-3-fenil-*N*-(tetrahidro-*2H*-piran-4-il)-2-(trifluorometil)-4,7-dihidropirazolo[1,5-*a*]pirimidin-6-carboxamida (**A1025**);
5-metil-*N*-(1-metilpiperidin-4-il)-7-oxo-3-fenil-2-(trifluorometil)-4,7-dihidropirazolo[1,5-*a*]pirimidin-6-carboxamida (**A1026**);

N-(1-acetilpiperidin-4-il)-5-metil-7-oxo-3-fenil-2-(trifluorometil)-4,7-dihidropirazolo[1,5-*a*]pirimidin-6-carboxamida (**A1027**);
5-metil-7-oxo-3-fenil-*N*-(tiazol-2-il)-2-(trifluorometil)-4,7-dihidropirazolo[1,5-*a*]pirimidin-6-carboxamida (**A1028**);
5-metil-*N*-(1-metil-*1H*-pirazol-3-il)-7-oxo-3-fenil-2-(trifluorometil)-4,7-dihidropirazolo[1,5-*a*]pirimidin-6-carboxamida (**A1029**);
N-(3-clorofenil)-5-metil-7-oxo-3-fenil-2-(trifluorometil)-4,7-dihidropirazolo[1,5-*a*]pirimidin-6-carboxamida (**A1030**);
N-(2-metoxifenil)-5-metil-7-oxo-3-fenil-2-(trifluorometil)-4,7-dihidropirazolo[1,5-*a*]pirimidin-6-carboxamida (**A1031**);
N-(3-metoxifenil)-5-metil-7-oxo-3-fenil-2-(trifluorometil)-4,7-dihidropirazolo[1,5-*a*]pirimidin-6-carboxamida (**A1032**);
N-(2-clorofenil)-5-metil-7-oxo-3-fenil-2-(trifluorometil)-4,7-dihidropirazolo[1,5-*a*]pirimidin-6-carboxamida (**A1033**);
(*S*)-3-(5-metil-7-oxo-3-fenil-2-(trifluorometil)-4,7-dihidropirazolo[1,5-*a*]pirimidin-6-carboxamido)pirrolidin-1-carboxilato de *ter*-butilo (**A1034**);
(*S*)-5-metil-7-oxo-3-fenil-*N*-(pirrolidin-3-il)-2-(trifluorometil)-4,7-dihidropirazolo[1,5-*a*]pirimidin-6-carboxamida (**A1035**);
N-(2-cianofenil)-5-metil-7-oxo-3-fenil-2-(trifluorometil)-4,7-dihidropirazolo[1,5-*a*]pirimidin-6-carboxamida (**A1036**);
5-metil-7-oxo-3-fenil-*N*-(o-tolil)-2-(trifluorometil)-4,7-dihidropirazolo[1,5-*a*]pirimidin-6-carboxamida (**A1037**);
metil(2-(5-metil-7-oxo-3-fenil-2-(trifluorometil)-4,7-dihidropirazolo[1,5-*a*]pirimidin-6-carboxamido)fenil)carbamato (**A1038**);
N-(3-acetamidofenil)-5-metil-7-oxo-3-fenil-2-(trifluorometil)-4,7-dihidropirazolo[1,5-*a*]pirimidin-6-carboxamida (**A1039**);
5-metil-7-oxo-3-fenil-*N*-(1*H*-1,2,4-triazol-3-il)-2-(trifluorometil)-4,7-dihidropirazolo[1,5-*a*]pirimidin-6-carboxamida (**A1040**);
N-(1-ciclohexil-*1H*-pirazol-3-il)-5-metil-7-oxo-3-fenil-2-(trifluorometil)-4,7-dihidropirazolo[1,5-*a*]pirimidin-6-carboxamida (**A1041**);
5-(metoximetil)-*N*-(2-metoxifenil)-7-oxo-3-fenil-2-(trifluorometil)-4,7-dihidropirazolo[1,5-*a*]pirimidin-6-carboxamida (**A1042**);
N-(2,3-dimetoxifenil)-5-metil-7-oxo-3-fenil-2-(trifluorometil)-4,7-dihidropirazolo[1,5-*a*]pirimidin-6-carboxamida (**A1043**);
N-(2-(ciclopentiloxi)fenil)-5-metil-7-oxo-3-fenil-2-(trifluorometil)-4,7-dihidropirazolo[1,5-*a*]pirimidin-6-carboxamida (**A1044**);
5-metil-*N*-(3-(metilsulfonamido)fenil)-7-oxo-3-fenil-2-(trifluorometil)-4,7-dihidropirazolo[1,5-*a*]pirimidin-6-carboxamida (**A1045**);
5-metil-*N*-(3-(*N*-(metilsulfonil)metilsulfonamido)fenil)-7-oxo-3-fenil-2-(trifluorometil)-4,7-dihidropirazolo[1,5-*a*]pirimidin-6-carboxamida (**A1046**);
5-metil-7-oxo-3-fenil-*N*-(piridin-4-il)-2-(trifluorometil)-4,7-dihidropirazolo[1,5-*a*]pirimidin-6-carboxamida (**A1047**);
N-(4-isopropiloxazol-2-il)-5-metil-7-oxo-3-fenil-2-(trifluorometil)-4,7-dihidropirazolo[1,5-*a*]pirimidin-6-carboxamida (**A1048**);
5-metil-7-oxo-3-fenil-*N*-(2-(trifluorometoxi)fenil)-2-(trifluorometil)-4,7-dihidropirazolo[1,5-*a*]pirimidin-6-carboxamida (**A1049**);
5-metil-7-oxo-3-fenil-*N*-(3-(trifluorometoxi)fenil)-2-(trifluorometil)-4,7-dihidropirazolo[1,5-*a*]pirimidin-6-carboxamida (**A1050**);
N-(2-(isopropilsulfonil)fenil)-5-metil-7-oxo-3-fenil-2-(trifluorometil)-4,7-dihidropirazolo[1,5-*a*]pirimidin-6-carboxamida (**A1051**);
3-ciclopentil-N-(2-metoxifenil)-5-metil-7-oxo-2-(trifluorometil)-4,7-dihidropirazolo[1,5-*a*]pirimidin-6-carboxamida (**A1052**);

N-(2-(dimetilamino)fenil)-5-metil-7-oxo-3-fenil-2-(trifluorometil)-4,7-dihidropirazolo[1,5-*a*]pirimidin-6-carboxamida (**A1053**);
5-metil-7-oxo-3-fenil-*N*-(2-(pirrolidin-1-il)fenil)-2-(trifluorometil)-4,7-dihidropirazolo[1,5-*a*]pirimidin-6-carboxamida (**A1054**);
5-metil-7-oxo-3-fenil-*N*-(2-(piperidin-1-il)fenil)-2-(trifluorometil)-4,7-dihidropirazolo[1,5-*a*]pirimidin-6-carboxamida (**A1055**);
N-(4,5-dimetiloxazol-2-il)-5-metil-7-oxo-3-fenil-2-(trifluorometil)-4,7-dihidropirazolo[1,5-*a*]pirimidin-6-carboxamida (**A1056**);
N-(2-metoxifenil)-7-oxo-3-fenil-2-(trifluorometil)-4,7-dihidropirazolo[1,5-*a*]pirimidin-6-carboxamida (**A1057**);
N-(4-isopropil-3-(trifluorometil)-1*H*-pirazol-5-il)-5-metil-7-oxo-3-fenil-2-(trifluorometil)-4,7-dihidro[1,5-*a*]pirimidin-6-carboxamida (**A1058**);
5-metil-7-oxo-3-fenil-*N*-(2-(fenilsulfonamido)fenil)-2-(trifluorometil)-4,7-dihidropirazolo[1,5-*a*]pirimidin-6-carboxamida (**A1059**);
N-(2-isopropoxifenil)-5-metil-7-oxo-3-fenil-2-(trifluorometil)-4,7-dihidropirazolo[1,5-*a*]pirimidin-6-carboxamida (**A1060**);
N-(4-ciclopentil-3-(trifluorometil)-1*H*-pirazol-5-il)-5-metil-7-oxo-3-fenil-2-(trifluorometil)-4,7-dihidropirazolo[1,5-*a*]pirimidin-6-carboxamida (**A1061**);
N-(2,2-difluorobenzo[*d*][1,3]dioxol-4-il)-5-metil-7-oxo-3-fenil-2-(trifluorometil)-4,7-dihidropirazolo[1,5-*a*]pirimidin-6-carboxamida (**A1062**);
N-(4-metoxipiridin-2-il)-5-metil-7-oxo-3-fenil-2-(trifluorometil)-4,7-dihidropirazolo[1,5-*a*]pirimidin-6-carboxamida (**A1063**);
N-(6-metoxipiridin-2-il)-5-metil-7-oxo-3-fenil-2-(trifluorometil)-4,7-dihidropirazolo[1,5-*a*]pirimidin-6-carboxamida (**A1064**);
N-(1-isopropil-1*H*-pirazol-3-il)-5-metil-7-oxo-3-fenil-2-(trifluorometil)-4,7-dihidropirazolo[1,5-*a*]pirimidin-6-carboxamida (**A1065**);
N-(3-isopropoxifenil)-5-metil-7-oxo-3-fenil-2-(trifluorometil)-4,7-dihidropirazolo[1,5-*a*]pirimidin-6-carboxamida (**A1066**);
N-(3,5-dimetoxifenil)-5-metil-7-oxo-3-fenil-2-(trifluorometil)-4,7-dihidropirazolo[1,5-*a*]pirimidin-6-carboxamida (**A1067**);
5-metil-7-oxo-3-fenil-*N*-(1*H*-pirazol-4-il)-2-(trifluorometil)-4,7-dihidropirazolo[1,5-*a*]pirimidin-6-carboxamida (**A1068**);
N-(3-aminofenil)-5-metil-7-oxo-3-fenil-2-(trifluorometil)-4,7-dihidropirazolo[1,5-*a*]pirimidin-6-carboxamida (**A1069**);
N-(3-cianofenil)-5-metil-7-oxo-3-fenil-2-(trifluorometil)-4,7-dihidropirazolo[1,5-*a*]pirimidin-6-carboxamida (**A1070**);
N-(5-fluoro-2-metoxifenil)-5-metil-7-oxo-3-fenil-2-(trifluorometil)-4,7-dihidropirazolo[1,5-*a*]pirimidin-6-carboxamida (**A1071**);
N-(2-(metoximetil)fenil)-5-metil-7-oxo-3-fenil-2-(trifluorometil)-4,7-dihidropirazolo [1,5-*a*]pirimidin-6-carboxamida (**A1072**);
N-(1,3-dimetil-1*H*-pirazol-5-il)-5-metil-7-oxo-3-fenil-2-(trifluorometil)-4,7-dihidropirazolo[1,5-*a*]pirimidin-6-carboxamida (**A1073**);
5-metil-*N*-(oxazol-2-il)-7-oxo-3-fenil-2-(trifluorometil)-4,7-dihidropirazolo[1,5-*a*]pirimidin-6-carboxamida (**A1074**);
5-metil-*N*-(5-metiloxazol-2-il)-7-oxo-3-fenil-2-(trifluorometil)-4,7-dihidropirazolo[1,5-*a*]pirimidin-6-carboxamida (**A1075**);
5-metil-7-oxo-3-fenil-*N*-(1*H*-pirazol-3-il)-2-(trifluorometil)-4,7-dihidropirazolo[1,5-*a*]pirimidin-6-carboxamida (**A1076**);
5-metil-*N*-(1-metil-1*H*-pirazol-4-il)-7-oxo-3-fenil-2-(trifluorometil)-4,7-dihidropirazolo[1,5-*a*]pirimidin-6-carboxamida (**A1077**);
5-metil-*N*-(1-metil-1*H*-pirazol-5-il)-7-oxo-3-fenil-2-(trifluorometil)-4,7-dihidropirazolo[1,5-*a*]pirimidin-6-carboxamida (**A1078**);

N-(1,5-dimetil-1*H*-pirazol-3-il)-5-metil-7-oxo-3-fenil-2-(trifluorometil)-4,7-dihidropirazolo[1,5-*a*]pirimidin-6-carboxamida (**A1079**);
N-(4,5-difluoro-2-metoxifenil)-5-metil-7-oxo-3-fenil-2-(trifluorometil)-4,7-dihidropirazolo[1,5-*a*]pirimidin-6-carboxamida (**A1080**);
5-metil-*N*-(3-metil-1*H*-pirazol-5-il)-7-oxo-3-fenil-2-(trifluorometil)-4,7-dihidropirazolo[1,5-*a*]pirimidin-6-carboxamida (**A1081**);
N-(3-(ciclopentiloxi)fenil)-5-metil-7-oxo-3-fenil-2-(trifluorometil)-4,7-dihidropirazolo[1,5-*a*]pirimidin-6-carboxamida (**A1082**);
5-metil-*N*-(2-(metilsulfonil)fenil)-7-oxo-3-fenil-2-(trifluorometil)-4,7-dihidropirazolo[1,5-*a*]pirimidin-6-carboxamida (**A1083**);
5-metil-*N*-(3-(metilsulfonil)fenil)-7-oxo-3-fenil-2-(trifluorometil)-4,7-dihidropirazolo[1,5-*a*]pirimidin-6-carboxamida (**A1084**);
N-(2-metoxiciclohexil)-5-metil-7-oxo-3-fenil-2-(trifluorometil)-4,7-dihidropirazolo[1,5-*a*]pirimidin-6-carboxamida (diastereómero 1) (**A1085**);
N-(3-(benciloxi)fenil)-5-metil-7-oxo-3-fenil-2-(trifluorometil)-4,7-dihidropirazolo[1,5-*a*]pirimidin-6-carboxamida (**A1086**);
N-(2-metoxipiridin-4-il)-5-metil-7-oxo-3-fenil-2-(trifluorometil)-4,7-dihidropirazolo[1,5-*a*]pirimidin-6-carboxamida (**A1087**);
N-(6-metoxipiridin-3-il)-5-metil-7-oxo-3-fenil-2-(trifluorometil)-4,7-dihidropirazolo[1,5-*a*]pirimidin-6-carboxamida (**A1088**);
N-(2-metoxiciclohexil)-5-metil-7-oxo-3-fenil-2-(trifluorometil)-4,7-dihidropirazolo[1,5-*a*]pirimidin-6-carboxamida (diastereómero 2) (**A1089**);
N-(4-ciano-1-metil-1*H*-pirazol-3-il)-5-metil-7-oxo-3-fenil-2-(trifluorometil)-4,7-dihidropirazolo[1,5-*a*]pirimidin-6-carboxamida (**A1090**);
N-((1*S*,2*S*)-2-hidroxiciclohexil)-5-metil-7-oxo-3-fenil-2-(trifluorometil)-4,7-dihidropirazolo[1,5-*a*]pirimidin-6-carboxamida (**A1091**);
N-((1*S*,2*R*)-2-hidroxiciclohexil)-5-metil-7-oxo-3-fenil-2-(trifluorometil)-4,7-dihidropirazolo[1,5-*a*]pirimidin-6-carboxamida (**A1092**);
N-(2-metoxipiridin-3-il)-5-metil-7-oxo-3-fenil-2-(trifluorometil)-4,7-dihidropirazolo[1,5-*a*]pirimidin-6-carboxamida (**A1093**);
N-(5-metoxipiridin-3-il)-5-metil-7-oxo-3-fenil-2-(trifluorometil)-4,7-dihidropirazolo[1,5-*a*]pirimidin-6-carboxamida (**A1094**);
N-(4-ciclopropiltiazol-2-il)-5-metil-7-oxo-3-fenil-2-(trifluorometil)-4,7-dihidropirazolo[1,5-*a*]pirimidin-6-carboxamida (**A1095**);
5-metil-*N*-(2-(metilsulfonil)piridin-3-il)-7-oxo-3-fenil-2-(trifluorometil)-4,7-dihidropirazolo[1,5-*a*]pirimidin-6-carboxamida (**A1096**);
N-(3-metoxipirazin-2-il)-5-metil-7-oxo-3-fenil-2-(trifluorometil)-4,7-dihidropirazolo[1,5-*a*]pirimidin-6-carboxamida (**A1097**);
N-(6-metoxipirazin-2-il)-5-metil-7-oxo-3-fenil-2-(trifluorometil)-4,7-dihidropirazolo[1,5-*a*]pirimidin-6-carboxamida (**A1098**);
N-(3-metoxipiridin-4-il)-5-metil-7-oxo-3-fenil-2-(trifluorometil)-4,7-dihidropirazolo[1,5-*a*]pirimidin-6-carboxamida (**A1099**);
N-(3-metoxipiridin-2-il)-5-metil-7-oxo-3-fenil-2-(trifluorometil)-4,7-dihidropirazolo[1,5-a]pirimidin-6-carboxamida (**A1100**);
N-(2,3-dihidrobenzofuran-7-il)-5-metil-7-oxo-3-fenil-2-(trifluorometil)-4,7-dihidropirazolo[1,5-*a*]pirimidin-6-carboxamida (**A1101**);
N-(2,3-dihidrobenzofuran-4-il)-5-metil-7-oxo-3-fenil-2-(trifluorometil)-4,7-dihidropirazolo[1,5-*a*]pirimidin-6-carboxamida (**A1102**);
N-(4-metoxipiridin-3-il)-5-metil-7-oxo-3-fenil-2-(trifluorometil)-4,7-dihidropirazolo[1,5-*a*]pirimidin-6-carboxamida (**A1103**);
N-(4-metoxipirimidin-2-il)-5-metil-7-oxo-3-fenil-2-(trifluorometil)-4,7-dihidropirazolo[1,5-*a*]pirimidin-6-carboxamida (**A1104**);

N-(4-metoxipiridin-2-il)-2,5-dimetil-7-oxo-3-fenil-4,7-dihidropirazolo[1,5-*a*]pirimidin-6-carboxamida (**A1105**);
2,5-dimetil-*N*-(2-(metilsulfonil)fenil)-7-oxo-3-fenil-4,7-dihidropirazolo[1,5-*a*]pirimidin-6-carboxamida (**A1106**);
N-(croman-8-il)-5-metil-7-oxo-3-fenil-2-(trifluorometil)-4,7-dihidropirazolo[1,5-*a*]pirimidin6-carboxamida (**A1107**);
5-metil-*N*-(5-(metilsulfonil)piridin-2-il)-7-oxo-3-fenil-2-(trifluorometil)-4,7-dihidropirazolo[1,5-*a*]pirimidin-6-carboxamida (**A1108**);
5-metil-*N*-(4-(metilsulfonil)piridin-3-il)-7-oxo-3-fenil-2-(trifluorometil)-4,7-dihidropirazolo[1,5-*a*]pirimidin-6-carboxamida (**A1109**);
N-(6-metoxipiridazin-3-il)-5-metil-7-oxo-3-fenil-2-(trifluorometil)-4,7-dihidropirazolo[1,5-*a*]pirimidin-6-carboxamida (**A1110**);
5-metil-7-oxo-3-fenil-*N*- (propilsulfonil)-2-(trifluorometil)-4,7-dihidropirazolo [1,5-*a*]pirimidin-6-carboxamida (**A1111**);
N-(bencilsulfonil)-5-metil-7-oxo-3-fenil-2-(trifluorometil)-4,7-dihidropirazolo[1,5-*a*]pirimidin-6-carboxamida (**A1112**);
5-metil-*N*-(6-(metilsulfonil)piridin-3-il)-7-oxo-3-fenil-2-(trifluorometil)-4,7-dihidropirazolo[1,5-*a*]pirimidin-6-carboxamida (**A1113**);
N-(3-metoxifenil)-*N*,5-dimetil-7-oxo-3-fenil-2-(trifluorometil)-4,7-dihidropirazolo[1,5-*a*]pirimidin-6-carboxamida (**A1114**);
N-(1-(2-metoxietil)-1*H*-pirazol-3-il)-5-metil-7-oxo-3-fenil-2-(trifluorometil)-4,7-dihidropirazolo[1,5-*a*]pirimidin-6-carboxamida (**A1115**);
5-metil-7-oxo-3-fenil-*N*-(fenilsulfonil)-2-(trifluorometil)-4,7-dihidropirazolo[1,5-*a*]pirimidin-6-carboxamida (**A1116**);
5-metil-*N*-(metilsulfonil)-7-oxo-3-fenil-2-(trifluorometil)-4,7-dihidropirazolo[1,5-*a*]pirimidin-6-carboxamida (**A1117**);
N-(1-(2-hidroxietil)-1*H*-pirazol-3-il)-5-metil-7-oxo-3-fenil-2-(trifluorometil)-4,7-dihidropirazolo[1,5-*a*]pirimidin-6-carboxamida (**A1118**);
N-(2-(ciclohexansulfonamido)fenil)-5-metil-7-oxo-3-fenil-2-(trifluorometil)-4,7-dihidropirazolo[1,5-*a*]pirimidin-6-carboxamida (**A1119**);
5-metil-7-oxo-3-fenil-*N*-(piridin-2-ilsulfonil)-2-(trifluorometil)-4,7-dihidropirazolo[1,5-*a*]pirimidin-6-carboxamida (**A1120**);
N-((2-metoxifenil)sulfonil)-5-metil-7-oxo-3-fenil-2-(trifluorometil)-4,7-dihidropirazolo[1,5-*a*]pirimidin-6-carboxamida (**A1121**);
N-(3-metoxifenil)-5-metil-2-(metiltio)-7-oxo-3-fenil-4,7-dihidropirazolo[1,5-*a*]pirimidin-6-carboxamida (**A1122**);
2-ciclopropil-*N*-(3-metoxifenil)-5-metil-7-oxo-3-fenil-4,7-dihidropirazolo[1,5-*a*]pirimidin-6-carboxamida (**A1123**);
N-(ciclohexilsulfonil)-5-metil-7-oxo-3-fenil-2-(trifluorometil)-4,7-dihidropirazolo[1,5-*a*]pirimidin-6-carboxamida (**A1124**);
N-((3-metoxifenil)sulfonil)-5-metil-7-oxo-3-fenil-2-(trifluorometil)-4,7-dihidropirazolo[1,5-*a*]pirimidin-6-carboxamida (**A1125**);
N-(3-metoxifenil)-5-metil-2-(metilsulfonil)-7-oxo-3-fenil-4,7-dihidropirazolo[1,5-*a*]pirimidin-6-carboxamida (**A1126**);
N-((2-clorofenil)sulfonil)-5-metil-7-oxo-3-fenil-2-(trifluorometil)-4,7-dihidropirazolo[1,5-*a*]pirimidin-6-carboxamida (**A1127**);
N-((3-cianofenil)sulfonil)-5-metil-7-oxo-3-fenil-2-(trifluorometil)-4,7-dihidropirazolo[1,5-*a*]pirimidin-6-carboxamida (**A1128**);
N-(3-bromo-5-metoxifenil)-5-metil-7-oxo-3-fenil-2-(trifluorometil)-4,7-dihidropirazolo[1,5-*a*]pirimidin-6-carboxamida (**A1129**);
N-(3-bromo-2-metoxifenil)-5-metil-7-oxo-3-fenil-2-(trifluorometil)-4,7-dihidropirazolo[1,5-*a*]pirimidin-6-carboxamida (**A1130**);

N-(2-bromo-3-metoxifenil)-5-metil-7-oxo-3-fenil-2-(trifluorometil)-4,7-dihidropirazolo[1,5-*a*]pirimidin-6-carboxamida (**A1131**);
N-((3-metoxibencil)sulfonil)-5-metil-7-oxo-3-fenil-2-(trifluorometil)-4,7-dihidropirazolo[1,5-*a*]pirimidin-6-carboxamida (**A1132**);
N-(3-fluoro-5-metoxifenil)-5-metil-7-oxo-3-fenil-2-(trifluorometil)-4,7-dihidropirazolo[1,5-*a*]pirimidin-6-carboxamida (**A1133**);
N-(3-cloro-5-metoxifenil)-5-metil-7-oxo-3-fenil-2-(trifluorometil)-4,7-dihidropirazolo[1,5-*a*]pirimidin-6-carboxamida (**A1134**);
N-(2-cloro-3-metoxifenil)-5-metil-7-oxo-3-fenil-2-(trifluorometil)-4,7-dihidropirazolo[1,5-*a*]pirimidin-6-carboxamida (**A1135**);
N-(2-fluoro-3-metoxifenil)-5-metil-7-oxo-3-fenil-2-(trifluorometil)-4,7-dihidropirazolo[1,5-*a*]pirimidin-6-carboxamida (**A1136**);
N-(3-fluoro-2-metoxifenil)-5-metil-7-oxo-3-fenil-2-(trifluorometil)-4,7-dihidropirazolo[1,5-*a*]pirimidin-6-carboxamida (**A1137**);
N-(3-cloro-2-metoxifenil)-5-metil-7-oxo-3-fenil-2-(trifluorometil)-4,7-dihidropirazolo[1,5-*a*]pirimidin-6-carboxamida (**A1138**);
N-(3-bromo-5-((dimetilamino)metil)fenil)-5-metil-7-oxo-3-fenil-2-(trifluorometil)-4,7-dihidropirazolo[1,5-*a*]pirimidin-6-carboxamida (**A1139**);
5-metil-7-oxo-3-fenil-2-(trifluorometil)-4,7-dihidropirazolo[1,5-*a*]pirimidin-6-carboxamida (**A1140**);
N-(2-hidroxiciclohexil)-5-metil-7-oxo-3-fenil-2-(trifluorometil)-4,7-dihidropirazolo[1,5-*a*]pirimidin-6-carboxamida (**A1141**);
5-metil-7-oxo-*N*-(2-oxociclohexil)-3-fenil-2-(trifluorometil)-4,7-dihidropirazolo[1,5-*a*]pirimidin-6-carboxamida (**A1142**);
(*S*)-*N*(1-hidroxi-3-metoxipropan-2-il)-5-metil-7-oxo-3-fenil-2-(trifluorometil)-4,7-dihidropirazolo[1,5-*a*]pirimidin-6-carboxamida (**A1143**);
2-ciano-*N*-(6-metoxipiridin-2-il)-5-metil-7-oxo-3-fenil-4,7-dihidropirazolo[1,5-*a*]pirimidin-6-carboxamida (**A1144**);
N-(2-aminofenil)-2-(5-metil-7-oxo-3-fenil-2-(trifluorometil)-4,7-dihidropirazolo[1,5-*a*]pirimidin-6-il)acetamida (**B1001**);
5-metil-6-(2-morfolino-2-oxoetil)-3-fenil-2-(trifluorometil)pirazolo[1,5-*a*]pirimidin-7(4*H*)-ona (**B1002**);
N-(2-metoxietil)-2-(5-metil-7-oxo-3-fenil-2-(trifluorometil)-4,7-dihidropirazolo[1,5-*a*]pirimidin-6-il)acetamida (**B1003**);
2-(5-metil-7-oxo-3-fenil-2-(trifluorometil)-4,7-dihidropirazolo[1,5-*a*]pirimidin-6-il)-*N*-(piridin-4-il)acetamida (**B1004**);
2-(5-metil-7-oxo-3-fenil-2-(trifluorometil)-4,7-dihidropirazolo[1,5-*a*]pirimidin-6-il)-*N*-fenilacetamida (**B1005**);
N-(4-metoxifenil)-2-(5-metil-7-oxo-3-fenil-2-(trifluorometil)-4,7-dihidropirazolo[1,5-*a*]pirimidin-6-il)acetamida (**B1006**);
5-metil-6-(2-oxo-2-(4-fenilpiperazin-1-il)etil)-3-fenil-2-(trifluorometil)pirazolo[1,5-*a*]pirimidin-7(4*H*)-ona (**B1007**);
2-(5-metil-7-oxo-3-fenil-2-(trifluorometil)-4,7-dihidropirazolo[1,5-*a*]pirimidin-6-il)-N-(piridin-3-il)acetamida (**B1008**);
5-metil-6-(2-(4-(4-metilbencil)piperazin-1-il)-2-oxoetil)-3-fenil-2-(trifluorometil)pirazolo[1,5-*a*]pirimidin-7(4*H*)-ona (**B1009**);
N-(2-metoxifenil)-2-(5-metil-7-oxo-3-fenil-2-(trifluorometil)-4,7-dihidropirazolo[1,5-*a*]pirimidin-6-il)acetamida (**B1010**);
N-(3-metoxifenil)-2-(5-metil-7-oxo-3-fenil-2-(trifluorometil)-4,7-dihidropirazolo[1,5-*a*]pirimidin-6-il)acetamida (**B1011**);
6-(2-aminoetil)-5-metil-3-fenil-2-(trifluorometil)pirazolo[1,5-*a*]pirimidin-7(4*H*)-ona (**B1012**);

N-(2-(5-metil-7-oxo-3-fenil-2-(trifluorometil)-4,7-dihidropirazolo[1,5-*a*]pirimidin-6-il)etil)acetamida (**B1013**);
N-(2-(5-metil-7-oxo-3-fenil-2-(trifluorometil)-4,7-dihidropirazolo[1,5-*a*]pirimidin-6-il)etil)benzamida (**B1014**);
6-(2-((3-metoxifenil)amino)etil)-5-metil-3-fenil-2-(trifluorometil)pirazolo[1,5-*a*]pirimidin-7(4*H*)-ona (**B1015**);
5-metil-3-fenil-6-(piridin-4-il)-2-(trifluorometil)pirazolo[1,5-*a*]pirimidin-7(4*H*)-ona (**C1001**);
5-metil-3-fenil-6-(*m*- tolil)-2-(trifluorometil)pirazolo[1,5-*a*]pirimidin-7(4*H*)-ona (**C1002**);
5-metil-3-fenil-6-(piridin-3-il)-2-(trifluorometil)pirazolo[1,5-*a*]pirimidin-7(4*H*)-ona (**C1003**);
6-(3-clorofenil)-5-metil-3-fenil-2-(trifluorometil)pirazolo[1,5-*a*]pirimidin-7(4*H*)-ona (**C1004**);
6-(1*H*- benzo[*d*]imidazol-2-il)-5-metil-3-fenil-2-(trifluorometil)pirazolo[1,5-*a*]pirimidin-7(4*H*)-ona (**C1005**);
6-(imidazo[1,2-*a*]piridin-6-il)-5-metil-3-fenil-2-(trifluorometil)pirazolo[1,5-*a*]pirimidin-7(4*H*)-ona (**C1006**);
5-metil-3-fenil-6-(quinolin-3-il)-2-(trifluorometil)pirazolo[1,5-*a*]pirimidin-7(4*H*)-ona (**C1007**);
6-(7-amino-1*H*-benzo[*d*]imidazol-2-il)-5-metil-3-fenil-2-(trifluorometil)pirazolo[1,5-*a*]pirimidin-7(4*H*)-ona (**C1008**);
N-(2-(5-metil-7-oxo-3-fenil-2-(trifluorometil)-4,7-dihidropirazolo[1,5-*a*]pirimidin-6-il)-1*H*-benzo[*d*]imidazol-7-il)acetamida (**C1009**);
6-(5-ciclopentiloxazol-2-il)-5-metil-3-fenil-2-(trifluorometil)pirazolo[1,5-*a*]pirimidin-7(4*H*)-ona (**C1010**);
6-(benzo[*d*]oxazol-2-il)-5-metil-3-fenil-2-(trifluorometil)pirazolo[1,5-*a*]pirimidin-7(4*H*)-ona (**C1011**);
6-(5-metoxibenzo[*d*]oxazol-2-il)-5-metil-3-fenil-2-(trifluorometil)pirazolo[1,5-*a*]pirimidin-7(4*H*)-ona (**C1012**);
6-(5-ciclopentiloxazol-2-il)-5-(metoximetil)-3-fenil-2-(trifluorometil)pirazolo[1,5-*a*]pirimidin-7(4*H*)-ona (**C1013**);
6-(4-metoxibenzo[*d*]oxazol-2-il)-5-metil-3-fenil-2-(trifluorometil)pirazolo[1,5-*a*]pirimidin-7(4*H*)-ona (**C1014**);
5-metil-3-fenil-6-(4,5,6,7-tetrahidrobenzo[*d*]oxazol-2-il)-2-(trifluorometil)pirazolo[1,5-*a*]pirimidin-7(4*H*)-ona (**C1015**);
6-(5-metoxi-1H-benzo[*d*]imidazol-2-il)-5-metil-3-fenil-2-(trifluorometil)pirazolo[1,5-*a*]pirimidin-7(4*H*)-ona (**C1016**);
5-metil-3-fenil-6-(4,5,6,7-tetrahidro-1H-benzo[*d*]imidazol-2-il)-2-(trifluorometil)pirazolo[1,5-*a*]pirimidin-7(4*H*)-ona (**C1017**);
6-(4-metoxi-1*H*-benzo[*d*]imidazol-2-il)-5-metil-3-fenil-2-(trifluorometil)pirazolo[1,5-*a*]pirimidin-7(4*H*)-ona (**C1018**);
2-(5-metil-7-oxo-3-fenil-2-(trifluorometil)-4,7-dihidropirazolo[1,5-*a*]pirimidin-6-il)quinazolin-4(3*H*)-ona (**C1019**);
5-metil-6-(5-metil-4*H*-1,2,4-triazol-3-il)-3-fenil-2-(trifluorometil)pirazolo[1,5-*a*]pirimidin-7(4*H*)-ona (**C1020**);
6-(4,5-dimetil-1*H*-imidazol-2-il)-5-metil-3-fenil-2-(trifluorometil)pirazolo[1,5-*a*]pirimidin-7(4*H*)-ona (**C1021**);
6-(7-metoxibenzo[d]oxazol-2-il)-5-metil-3-fenil-2-(trifluorometil)pirazolo[1,5-*a*]pirimidin-7(4*H*)-ona (**C1022**);
3-isopropil-5-(5-metil-7-oxo-3-fenil-2-(trifluorometil)-4,7-dihidropirazolo[1,5-*a*]pirimidin-6-il)-1,3,4-oxadiazol-2(3*H*)-ona (**C1023**);

5-metoxi-2-(5-metil-7-oxo-3-fenil-2-(trifluorometil)-4,7-dihidropirazolo[1,5-*a*]pirimidin-6-il)quinazolin-4(3*H*)-ona (**C1024**);
8-metoxi-2-(5-metil-7-oxo-3-fenil-2-(trifluorometil)-4,7-dihidropirazolo [1,5-*a*]pirimidin-6-il)quinazolin-4(3*H*)-ona (**C1025**);
6-(7-metoxi-1*H*-indazol-3-il)-5-metil-3-fenil-2-(trifluorometil)pirazolo[1,5-*a*]pirimidin-7(4*H*)-ona (**C1026**);
5-metil-3-fenil-6-(5-(tetrahidro-2*H*-piran-3-il)oxazol-2-il)-2-(trifluorometil)pirazolo[1,5-*a*]pirimidin-7(4*H*)-ona (**C1027**);
6-(5-clorobenzo[*d*]oxazol-2-il)-5-metil-3-fenil-2-(trifluorometil)pirazolo[1,5-*a*]pirimidin-7(4*H*)-ona (**C1028**);
5,5'-bis(metoximetil)-3,3'-difenil-2,2'-bis(trifluorometil)-[6,6'-bipirazolo[1,5-*a*]pirimidina]-7,7'(4*H*,4'*H*)-diona (**C1029**);
5-metil-6-(oxazolo[4,5-b]piridin-2-il)-3-fenil-2-(trifluorometil)pirazolo[1,5-*a*]pirimidin-7(4*H*)-ona (**C1030**);
2,5-dimetil-3-fenil-6-(4,5,6,7-tetrahidrobenzo[*d*]oxazol-2-il)pirazolo[1,5-*a*]pirimidin-7(4*H*)-ona (**C1032**);
2-(5-metil-7-oxo-3-fenil-2-(trifluorometil)-4,7-dihidropirazolo[1,5-*a*]pirimidin-6-il)-6,7-dihidrobenzo[d]oxazol-4(5*H*)-ona (**C1033**);
5-metil-6-(4,5,6,7-tetrahidrobenzo[*d*]oxazol-2-il)-3-(*m* -tolil)-2-(trifluorometil)pirazolo[1,5-*a*]pirimidin-7(4*H*)-ona (**C1034**);
3-(3-fluorofenil)-5-metil-6-(4,5,6,7-tetrahidrobenzo[*d*]oxazol-2-il)-2-(trifluorometil)pirazolo[1,5-*a*]pirimidin-7(4*H*)-ona (**C1035**);
5-metil-3-(piridin-3-il)-6-(4,5,6,7-tetrahidrobenzo[*d*]oxazol-2-il)-2-(trifluorometil)pirazolo[1,5-*a*]pirimidin-7(4*H*)-ona (**C1036**);
6-(4-metoxioxazolo[4,5-*c*]piridin-2-il)-5-metil-3-fenil-2-(trifluorometil)pirazolo[1,5-*a*]pirimidin-7(4*H*)-ona (**C1037**);
6-(4-etoxibenzo[*d*]oxazol-2-il)-5-metil-3-fenil-2-(trifluorometil)pirazolo[1,5-*a*] pirimidin-7(4*H*)-ona (**C1038**);
6-(4-isopropoxibenzo[*d*]oxazol-2-il)-5-metil-3-fenil-2-(trifluorometil)pirazolo[1,5-*a*]pirimidin-7(4*H*)-ona (**C1039**);
6-(4-bromobenzo[*d*]oxazol-2-il)-5-metil-3-fenil-2-(trifluorometil)pirazolo[1,5-*a*]pirimidin-7(4*H*)-ona (**C1040**);
6-(4-(2-metoxietoxi)benzo[*d*]oxazol-2-il)-5-metil-3-fenil-2-(trifluorometil)pirazolo[1,5-*a*]pirimidin-7(4*H*)-ona (**C1041**);
6-(4-metoxibenzo[*d*]oxazol-2-il)-2,5-dimetil-3-fenilpirazolo[1,5-*a*]pirimidin-7(4*H*)-ona (**C1042**);
Ácido 6-(4-metoxibenzo[*d*]oxazol-2-il)-5-metil-7-oxo-3-fenil-4,7-dihidropirazolo[1,5-*a*]pirimidin-2-carboxílico (**C1043**);
6-(8-metoxiimidazo[1,2-*a*]piridin-2-il)-5-metil-3-fenil-2-(trifluorometil)pirazolo[1,5-*a*]pirimidin-7(4*H*)-ona (**C1044**);
6-(4-(ciclopropilmetoxi)benzo[*d*]oxazol-2-il)-5-metil-3-fenil-2-(trifluorometil)pirazolo[1,5-*a*]pirimidin-7(4*H*)-ona (**C1045**);
6-(4-etilbenzo[*d*]oxazol-2-il)-5-metil-3-fenil-2-(trifluorometil)pirazolo[1,5-*a*]pirimidin-7(4*H*)-ona (**C1046**);
5-metil-6-(4-(metiltio)benzo[*d*]oxazol-2-il)-3-fenil-2-(trifluorometil)pirazolo[1,5-*a*]pirimidin-7(4*H*)-ona (**C1047**);
6-(4-metoxi-4,5,6,7-tetrahidrobenzo[*d*]oxazol-2-il)-5-metil-3-fenil-2-(trifluorometil)pirazolo[1,5-*a*]pirimidin-7(4*H*)-ona (**C1048**);
6-(4-metoxibenzo[*d*]oxazol-2-il)-5-metil-3-fenilpirazolo[1,5-*a*]pirimidin-2,7(*1H*,*4H*)-diona (**C1049**);
2-(difluorometil)-6-(4-metoxibenzo[*d*]oxazol-2-il)-5-metil-3-fenilpirazolo[1,5-*a*]pirimidin-7(4*H*)-ona (**C1050**);

6-(4-metoxibenzo[*d*]oxazol-2-il)-5-metil-7-oxo-3-fenil-4,7-dihidropirazolo[1,5-*a*]pirimidin-2-carbonitrilo (**C1051**);
6-(4-hidroxi-4,5,6,7-tetrahidrobenzo[*d*]oxazol-2-il)-5-metil-3-fenil-2-(trifluorometil)pirazolo[1,5-*a*]pirimidin-7(4*H*)-ona (**C1052**);
6-(4-hidroxibenzo[*d*]oxazol-2-il)-5-metil-3-fenil-2-(trifluorometil)pirazolo[1,5-*a*]pirimidin-7(4*H*)-ona (**C1053**);
5-metil-6-(4-(metilsulfonil)benzo[*d*]oxazol-2-il)-3-fenil-2-(trifluorometil)pirazolo[1,5-*a*]pirimidin-7(4*H*)-ona (**C1054**);
6-(4-clorobenzo[*d*]oxazol-2-il)-5-metil-3-fenil-2-(trifluorometil)pirazolo[1,5-*a*]pirimidin-7(4*H*)-ona (**C1055**);
6-(4-metoxibenzo[*d*]oxazol-2-il)-5-(metoximetil)-3-fenil-2-(trifluorometil)pirazolo[1,5-*a*]pirimidin-7(4*H*)-ona (**C1056**);
6-(5-metoxiimidazo[1,2-*a*]piridin-2-il)-5-metil-3-fenil-2-(trifluorometil)pirazolo[1,5-*a*]pirimidin-7(4*H*)-ona (**C1057**);
6-(7-metoxioxazolo[5,4-*b*]piridin-2-il)-5-metil-3-fenil-2-(trifluorometil)pirazolo[1,5-*a*]pirimidin-7(4*H*)-ona (**C1058**);
2-(5-metil-7-oxo-3-fenil-2-(trifluorometil)-4,7-dihidropirazolo[1,5-*a*]pirimidin-6-il)-5,6,7,8-tetrahidro-4*H*-oxazolo[4,5-*c*]azepin-4-ona (**C1059**);
5-metil-6-(4-metilbenzo[*d*]oxazol-2-il)-3-fenil-2-(trifluorometil)pirazolo[1,5-*a*]pirimidin-7(4*H*)-ona (**C1060**);
6-(4-(2-aminoetoxi)benzo[*d*]oxazol-2-il)-5-metil-3-fenil-2-(trifluorometil)pirazolo[1,5-*a*]pirimidin-7(4*H*)-ona (**C1061**);
N-(2-((2-(5-metil-7-oxo-3-fenil-2-(trifluorometil)-4,7-dihidropirazolo[1,5-*a*]pirimidin-6-il)benzo[*d*]oxazol-4-il)oxi)etil)acetamida (**C1062**);
2-amino-6-(4-metoxibenzo[*d*]oxazol-2-il)-5-metil-3-fenilpirazolo[1,5-*a*]pirimidin-7(4*H*)-ona (**C1063**);
2-metoxi-6-(4-metoxibenzo[*d*]oxazol-2-il)-5-metil-3-fenilpirazolo[1,5-*a*]pirimidin-7(4*H*)-ona (**C1064**);
6-(7-metoxi-1-metil-1*H*-benzo[d]imidazol-2-il)-5-metil-3-fenil-2-(trifluorometil)pirazolo[1,5-*a*]pirimidin-7(4*H*)-ona (**C1065**);
N-(2-((2-(5-metil-7-oxo-3-fenil-2-(trifluorometil)-4,7-dihidropirazolo[1,5-*a*]pirimidin-6-il)benzo[*d*]oxazol-4-il)oxi)etil)metansulfonamida (**C1066**);
5-(2-(dimetilamino)etoxi)-6-(4-metoxibenzo[*d*]oxazol-2-il)-3-fenil-2-(trifluorometil)pirazolo[1,5-*a*]pirimidin-7(4*H*)-ona (**C1067**);
6-(4-metoxibenzo[*d*]oxazol-2-il)-5-metil-2-(metilsulfonil)-3-fenilpirazolo[1,5-*a*]pirimidin-7(4*H*)-ona (**C1068**);
6-(4-metoxibenzo[*d*]tiazol-2-il)-5-metil-3-fenil-2-(trifluorometil)pirazolo[1,5-*a*]pirimidin-7(4*H*)-ona (**C1070**);
5-cloro-6-(4-metoxibenzo[*d*]oxazol-2-il)-3-fenil-2-(trifluorometil)pirazolo[1,5-*a*]pirimidin-7(4*H*)-ona (**C1071**);
Ácido 2-((6-(4-metoxibenzo[*d*]oxazol-2-il)-5-metil-7-oxo-3-fenil-4,7-dihidropirazolo[1,5-*a*]pirimidin-2-il)oxi)acético (**C1072**);
6-(4-(benciloxi)benzo[*d*]oxazol-2-il)-5-metil-3-fenil-2-(trifluorometil)pirazolo[1,5-*a*]pirimidin-7(4*H*)-ona (**C1073**);
2-(5-metil-7-oxo-3-fenil-2-(trifluorometil)-4,7-dihidropirazolo[1,5-*a*]pirimidin-6-il)benzo[*d*]oxazol-4-carboxamida (**C1074**);
2-(5-metil-7-oxo-3-fenil-2-(trifluorometil)-4,7-dihidropirazolo[1,5-*a*]pirimidin-6-il)benzo[*d*]oxazol-4-carbonitrilo (**C1075**);
6-(4-fluorobenzo[*d*]oxazol-2-il)-5-metil-3-fenil-2-(trifluorometil)pirazolo[1,5-*a*]pirimidin-7(4*H*)-ona (**C1076**);
6-(4-metoxibenzo[*d*]oxazol-2-il)-3-fenil-2,5-bis(trifluorometil)pirazolo[1,5-*a*]pirimidin-7(4*H*)-ona (**C1077**);

6-(4-(dimetilamino)benzo[*d*]oxazol-2-il)-5-metil-3-fenil-2-(trifluorometil)pirazolo[1,5-*a*]pirimidin-7(4*H*)-ona (**C1078**);
6-(4-metoxibenzo[*d*]oxazol-2-il)-3-fenil-2-(trifluorometil)pirazolo[1,5-*a*]pirimidin-7(4*H*)-ona (**C1079**);
6-(4-metoxibenzo[*d*]oxazol-2-il)-5-metil-3-fenil-2-((tetrahidro-2*H*-piran-4-il)oxi)pirazolo[1,5-*a*]pirimidin-7(4*H*)-ona (**C1080**);
6-(7-bromo-4-metoxibenzo[*d*]oxazol-2-il)-5-metil-3-fenil-2-(trifluorometil)pirazolo[1,5-*a*]pirimidin-7(4*H*)-ona (**C1081**);
6-(5-bromo-4-metoxibenzo[*d*]oxazol-2-il)-5-metil-3-fenil-2-(trifluorometil)pirazolo[1,5-*a*]pirimidin-7(4*H*)-ona (**C1082**);
6-(4-metoxibenzo[*d*]oxazol-2-il)-2-(2-metoxietoxi)-5-metil-3-fenilpirazolo[1,5-*a*]pirimidin-7(4*H*)-ona (**C1083**);
5-metoxi-6-(4-metoxibenzo[*d*]oxazol-2-il)-3-fenil-2-(trifluorometil)pirazolo[1,5-*a*]pirimidin-7(4*H*)-ona (**C1084**);
5-amino-6-(4-metoxibenzo[*d*]oxazol-2-il)-3-fenil-2-(trifluorometil)pirazolo[1,5-*a*]pirimidin-7(4*H*)-ona (**C1085**);
6-(4-metoxibenzo[*d*]oxazol-2-il)-3-(2-metoxifenil)-5-metil-2- (trifluorometil)pirazolo[1,5-*a*]pirimidin-7(4*H*)-ona (**C1086**);
6-(4-metoxi-1-metil-1*H*-benzo[d]imidazol-2-il)-5-metil-3-fenil-2-(trifluorometil)pirazolo[1,5-*a*]pirimidin-7(4*H*)-ona (**C1087**);
2-(5-metil-7-oxo-3-fenil-2-(trifluorometil)-4,7-dihidropirazolo[1,5-*a*]pirimidin-6-il)benzo[*d*]oxazol-4-il dimetilcarbamato (**C1088**);
6-(4-metoxibenzo[*d*]oxazol-2-il)-7-oxo-3-fenil-2-(trifluorometil)-4,7-dihidropirazolo[1,5-*a*]pirimidin-5-carbonitrilo (**C1089**);
Ácido 6-(4-metoxibenzo[*d*]oxazol-2-il)-5-(metoximetil)-7-oxo-3-fenil-4,7-dihidropirazolo[1,5-*a*]pirimidin-2-carboxílico (**C1090**);
3-(2-fluorofenil)-6-(4-metoxibenzo[*d*]oxazol-2-il)-5-metil-2-(trifluorometil)pirazolo[1,5-*a*]pirimidin-7(4*H*)-ona (**C1091**);
6-(4-metoxi-7-metilbenzo[*d*]oxazol-2-il)-5-metil-3-fenil-2-(trifluorometil)pirazolo[1,5-*a*]pirimidin-7(4*H*)-ona (**C1092**);
6-(4-metoxi-5-metilbenzo[*d*]oxazol-2-il)-5-metil-3-fenil-2-(trifluorometil)pirazolo[1,5-*a*]pirimidin-7(4*H*)-ona (**C1093**);
6-(7-cloro-4-metoxibenzo[*d*]oxazol-2-il)-5-metil-3-fenil-2-(trifluorometil)pirazolo[1,5-*a*]pirimidin-7(4*H*)-ona (**C1094**);
6-(5-cloro-4-metoxibenzo[*d*]oxazol-2-il)-5-metil-3-fenil-2-(trifluorometil)pirazolo[1,5-*a*]pirimidin-7(4*H*)-ona (**C1095**);
6-(7-metoxioxazolo[5,4-*c*]piridin-2-il)-5-metil-3-fenil-2-(trifluorometil)pirazolo[1,5-*a*]pirimidin-7(4*H*)-ona (**C1096**);
5-metil-6-(4-(metilsulfinil)benzo[*d*]oxazol-2-il)-3-fenil-2-(trifluorometil)pirazolo[1,5-*a*]pirimidin-7(4*H*)-ona (**C1097**);
6-(4-metoxi-6-metilbenzo[*d*]oxazol-2-il)-5-metil-3-fenil-2-(trifluorometil)pirazolo[1,5-*a*]pirimidin-7(4*H*)-ona (**C1098**);
5-((benciloxi)metil)-6-(4-metoxibenzo[*d*]oxazol-2-il)-3-fenil-2-(trifluorometil)pirazolo[1,5-*a*]pirimidin-7(4*H*)-ona (**C1099**);
4-metoxi-2-(5-metil-7-oxo-3-fenil-2-(trifluorometil)-4,7-dihidropirazolo[1,5-*a*]pirimidin-6-il)benzo[*d*]oxazol-7-carbonitrilo (**C1100**);
2-(5-metil-7-oxo-3-fenil-2-(trifluorometil)-4,7-dihidropirazolo[1,5-*a*]pirimidin-6-il)oxazol-4-carboxilato de etilo (**C1101**);
2-(5-metil-7-oxo-3-fenil-2-(trifluorometil)-4,7-dihidropirazolo[1,5-*a*]pirimidin-6-il)oxazol-4-carboxamida (**C1102**);
5-(hidroximetil)-6-(4-metoxibenzo[*d*]oxazol-2-il)-3-fenil-2-(trifluorometil)pirazolo[1,5-*a*]pirimidin-7(4*H*)-ona (**C1103**);

6-(4-(hidroximetil)oxazol-2-il)-5-metil-3-fenil-2-(trifluorometil)pirazolo[1,5-*a*]pirimidin-7(4*H*)-ona (**C1104**);
6-(6-cloro-4-metoxibenzo[*d*]oxazol-2-il)-5-metil-3-fenil-2-(trifluorometil)pirazolo[1,5-*a*]pirimidin-7(4*H*)-ona (**C1105**);
5-metil-2-(5-metil-7-oxo-3-fenil-2-(trifluorometil)-4,7-dihidropirazolo[1,5-*a*]pirimidin-6-il)oxazolo[4,5-*c*]piridin-4(5*H*)-ona (**C1106**);
3-(4-fluorofenil)-6-(4-metoxibenzo[d]oxazol-2-il)-5-metil-2-(trifluorometil)pirazolo[1,5-a]pirimidin-7(4H)-ona (**C1107**);
6-(4-(metoximetil)oxazol-2-il)-5-metil-3-fenil-2-(trifluorometil)pirazolo[1,5-a]pirimidin-7(4H)-ona (**C1108**);
5-((dimetilamino)metil)-6-(4-metoxibenzo[d]oxazol-2-il)-3-fenil-2-(trifluorometil)pirazolo[1,5-a]pirimidin-7(4H)-ona (**C1109**);
6-(8-metoxi-[1,2,4]triazolo[1,5-a]piridin-2-il)-5-metil-3-fenil-2-(trifluorometil)pirazolo[1,5-a]pirimidin-7(4H)-ona (**C1110**);
6-(7-acetil-4-metoxibenzo[d]oxazol-2-il)-5-metil-3-fenil-2-(trifluorometil)pirazolo[1,5-a]pirimidin-7(4H)-ona (**C1111**);
4-metoxi-2-(5-metil-7-oxo-3-fenil-2-(trifluorometil)-4,7-dihidropirazolo[1,5-a]pirimidin-6-il)benzo[d]oxazol-6-carbonitrilo (**C1112**);
4-metoxi-2-(5-metil-7-oxo-3-fenil-2-(trifluorometil)-4,7-dihidropirazolo[1,5-a]pirimidin-6-il)benzo[d]oxazol-7-carboxamida (**C1113**);
3-(3-fluorofenil)-6-(4-metoxibenzo[d]oxazol-2-il)-5-metil-2-(trifluorometil)pirazolo[1,5-a]pirimidin-7(4H)-ona (**C1114**);
6-(4-metoxibenzo[d]oxazol-2-il)-3-(4-metoxifenil)-5-metil-2-(trifluorometil)pirazolo[1,5-a]pirimidin-7(4H)-ona (**C1115**);
2-(5-metil-7-oxo-3-fenil-2-(trifluorometil)-4,7-dihidropirazolo[1,5-a]pirimidin-6-il)oxazolo[4,5-c]piridin-4(5H)-ona (**C1116**);
Ácido 2-((2-(5-metil-7-oxo-3-fenil-2-(trifluorometil)-4,7-dihidropirazolo[1,5-a]pirimidin-6-il)benzo[d]oxazol-4 -il)oxi)acético (**C1117**);
6-(4-metoxibenzo[d]oxazol-2-il)-7-oxo-3-fenil-5-(trifluorometil)-4,7-dihidropirazolo[1,5-a]pirimidin-2-carbonitrilo (**C1118**);
3-(3,5-difluorofenil)-6-(4-metoxibenzo[d]oxazol-2-il)-5-metil-2-(trifluorometil)pirazolo[1,5-a]pirimidin-7(4H)-ona (**C1119**);
6-(4-metoxibenzo[d]oxazol-2-il)-3-(3-metoxifenil)-5-metil-2-(trifluorometil)pirazolo[1,5-a]pirimidin-7(4H)-ona (**C1120**);
6-(4-metoxibenzo[d]oxazol-2-il)-5-(metiltio)-3-fenil-2-(trifluorometil)pirazolo[1,5-a]pirimidin-7(4H)-ona (**C1121**);
2-((2-(5-metil-7-oxo-3-fenil-2-(trifluorometil)-4,7-dihidropirazolo[1,5-a]pirimidin-6-il)benzo[d]oxazol-4 -il)oxi)acetamida (**C1122**);
6-(6-amino-4-metoxibenzo[d]oxazol-2-il)-5-metil-3-fenil-2-(trifluorometil)pirazolo[1,5-a]pirimidin-7(4H)-ona (**C1123**);
6-(4-metoxi-7-(metilsulfonil)benzo[d]oxazol-2-il)-5-metil-3-fenil-2-(trifluorometil)pirazolo[1,5-a]pirimidin-7(4H)-ona (**C1125**);
4-metoxi-2-(5-metil-7-oxo-3-fenil-2-(trifluorometil)-4,7-dihidropirazolo[1,5-a]pirimidin-6-il)benzo[d]oxazol-5-carbonitrilo (**C1126**);
6-(4-metoxibenzo[d]oxazol-2-il)-5-metil-3-(piridin-2-il)-2-(trifluorometil)pirazolo[1,5-a]pirimidin-7(4H)-ona (**C1127**);
6-(6-(aminometil)-4-metoxibenzo[d]oxazol-2-il)-5-metil-3-fenil-2-(trifluorometil)pirazolo[1,5-a]pirimidin-7(4H)-ona (**C1128**);
6-(4-metoxibenzo[d]oxazol-2-il)-5-metil-3-(piridin-3-il)-2-(trifluorometil)pirazolo[1,5-a]pirimidin-7(4H)-ona (**C1129**);
Ácido 6-(4-metoxibenzo[d]oxazol-2-il)-7-oxo-3-fenil-2-(trifluorometil)-4,7-dihidropirazolo[1,5-a]pirimidin-5-carboxílico (**C1130**);

Ácido 6-(4-metoxibenzo[d]oxazol-2-il)-7-oxo-3-fenil-2-(trifluorometil)-4,7-dihidropirazolo[1,5-a]pirimidin-5-carboxílico (**C1131**);
6-(4-metoxibenzo[d]oxazol-2-il)-7-oxo-3-fenil-2-(trifluorometil)-4,7-dihidropirazolo[1,5-a]pirimidin-5-carboxamida (**C1132**);
3-(2,6-difluorofenil)-6-(4-metoxibenzo[d]oxazol-2-il)-5-metil-2-(trifluorometil)pirazolo[1,5-a]pirimidin-7(4H)-ona (**C1133**);
6-(4-metoxibenzo[d]oxazol-2-il)-3-fenil-5-(((tetrahidro-2H-piran-2-il)oxi)metil)-2-(trifluorometil)pirazolo[1,5-a]pirimidin-7(4H)-ona (**C1134**);
6-(6-(aminometil)-4-metoxibenzo[d]oxazol-2-il)-5-metil-3-fenil-2-(trifluorometil)pirazolo[1,5-a]pirimidin-7(4H)-ona (sal de HCl) (**C1135**);
6-(4-metoxibenzo[d]oxazol-2-il)-5-((metiltio)metil)-3-fenil-2-(trifluorometil)pirazolo[1,5-a]pirimidin-7(4H)-ona (**C1136**);
6-(4-metoxibenzo[d]oxazol-2-il)-5-((metilsulfinil)metil)-3-fenil-2-(trifluorometil)pirazolo[1,5-a]pirimidin-7(4H)-ona (**C1137**);
6-(4-metoxibenzo[d]oxazol-2-il)-5-((metilsulfonil)metil)-3-fenil-2-(trifluorometil)pirazolo[1,5-a]pirimidin-7(4H)-ona (**C1138**);
6-(4-metoxibenzo[d]oxazol-2-il)-5-(metoximetil)-7-oxo-3-fenil-4,7-dihidropirazolo[1,5-a]pirimidin-2-carbonitrilo (**C1139**);
2-(6-(4-metoxibenzo[d]oxazol-2-il)-7-oxo-3-fenil-2-(trifluorometil)-4,7-dihidropirazolo[1,5-a]pirimidin-5-il)acetato de etilo (**C1140**);
4-metoxi-2-(5-metil-7-oxo-3-fenil-2-(trifluorometil)-4,7-dihidropirazolo[1,5-a]pirimidin-6-il)benzo[d]oxazol-6-carboximidamida (**C1141**);
6-(4-metoxibenzo[d]oxazol-2-il)-N-(2-metoxietil)-7-oxo-3-fenil-2-(trifluorometil)-4,7-dihidropirazolo[1,5-a]pirimidin-5-carboxamida (**C1142**);
6-(4-(hidroximetil)-5-isopropiloxazol-2-il)-5-metil-3-fenil-2-(trifluorometil)pirazolo[1,5-a]pirimidin-7(4H)-ona (**C1143**);
5-acetil-6-(4-metoxibenzo[d]oxazol-2-il)-3-fenil-2-(trifluorometil)pirazolo[1,5-a]pirimidin-7(4H)-ona (**C1144**);
6-(6-cloro-4-metoxibenzo[d]oxazol-2-il)-5-(metoximetil)-7-oxo-3-fenil-4,7-dihidropirazolo[1,5-a]pirimidin-2-carbonitrilo (**C1145**);
Ácido 2-((6-(4-metoxibenzo[d]oxazol-2-il)-7-oxo-3-fenil-2-(trifluorometil)-4,7-dihidropirazolo[1,5-a]pirimidin-5-il)metoxi)acético (**C1146**);
Ácido 2-(6-(4-metoxibenzo[d]oxazol-2-il)-7-oxo-3-fenil-2-(trifluorometil)-4,7-dihidropirazolo[1,5-a]pirimidin-5-il)acético (**C1147**);
2-(6-(4-metoxibenzo[d]oxazol-2-il)-5-metil-7-oxo-2-(trifluorometil)-4,7-dihidropirazolo[1,5-a]pirimidin-3-il)benzonitrilo (**C1148**);
4-metoxi-2-(5-metil-7-oxo-3-fenil-2-(trifluorometil)-4,7-dihidropirazolo[1,5-a]pirimidin-6-il)benzo[d]oxazol-6-carboxamida (**C1149**);
N-(7-metoxi-2-(5-metil-7-oxo-3-fenil-2-(trifluorometil)-4,7-dihidropirazolo[1,5-a]pirimidin-6-il)oxazolo[5,4-d]pirimidin-5-il)acetamida (**C1150**);
6-(4-metoxibenzo[d]oxazol-2-il)-5-((2-metoxietoxi)metil)-3-fenil-2-(trifluorometil)pirazolo[1,5-a]pirimidin-7(4H)-ona (**C1151**);
6-(4-metoxibenzo[d]oxazol-2-il)-5-((oxetan-3-iloxi)metil)-3-fenil-2-(trifluorometil)pirazolo[1,5-a]pirimidin-7(4H)-ona (**C1152**);
6-(5-isopropil-4-(metoximetil)oxazol-2-il)-5-metil-3-fenil-2-(trifluorometil)pirazolo[1,5-a]pirimidin-7(4H)-ona (**C1153**);
6-(7-amino-4-metoxibenzo[d]oxazol-2-il)-5-metil-3-fenil-2-(trifluorometil)pirazolo[1,5-a]pirimidin-7(4H)-ona (**C1154**);
Ácido 4-metoxi-2-(5-metil-7-oxo-3-fenil-2-(trifluorometil)-4,7-dihidropirazolo[1,5-a]pirimidin-6-il)benzo[d]oxazol-6-carboxílico (**C1155**);
6-(6-aminobenzo[d]oxazol-2-il)-5-metil-3-fenil-2-(trifluorometil)pirazolo[1,5-a]pirimidin-7(4H)-ona (**C1156**);

6-(5-ciclohexil-4-(hidroximetil)oxazol-2-il)-5-metil-3-fenil-2-(trifluorometil)pirazolo[1,5-a]pirimidin-7(4H)-ona (**C1157**);
6-(5-ciclohexil-4-(metoximetil)oxazol-2-il)-5-metil-3-fenil-2-(trifluorometil)pirazolo[1,5-a]pirimidin-7(4H)-ona (**C1158**);
6-(4-metoxibenzo[d]oxazol-2-il)-5-(((2-oxopirrolidin-3-il)oxi)metil)-3-fenil-2-(trifluorometil)pirazolo[1,5-a]pirimidin-7(4H)-ona (**C1159**);
6-(6-cloro-4-metoxibenzo[d]oxazol-2-il)-5-metil-7-oxo-3-fenil-4,7-dihidropirazolo[1,5-a]pirimidin-2-carbonitrilo (**C1160**);
6-(4-metoxi-6-(metilamino)benzo[d]oxazol-2-il)-5-metil-3-fenil-2-(trifluorometil)pirazolo[1,5-a]pirimidin-7(4H)-ona (**C1161**);
6-(6-(dimetilamino)-4-metoxibenzo[d]oxazol-2-il)-5-metil-3-fenil-2-(trifluorometil)pirazolo[1,5-a]pirimidin-7(4H)-ona (**C1162**);
4-metoxi-N,N,N-trimetil-2-(5-metil-7-oxo-3-fenil-2-(trifluorometil)-4,7-dihidropirazolo[1,5-a]pirimidin-6-il)benzo[d]oxazol-6-aminio (**C1163**);
4-(6-(4-metoxibenzo[d]oxazol-2-il)-5-metil-7-oxo-2-(trifluorometil)-4,7-dihidropirazolo[1,5-a]pirimidin-3-il)benzonitrilo (**C1164**);
Ácido 2-(5-metil-7-oxo-3-fenil-2-(trifluorometil)-4,7-dihidropirazolo[1,5-a]pirimidin-6-il)oxazol-4-carboxílico (**C1165**);
6-(6-(hidroximetil)-4-metoxibenzo[d]oxazol-2-il)-5-metil-3-fenil-2-(trifluorometil)pirazolo[1,5-a]pirimidin-7(4H)-ona (**C1166**);
6-(4-metoxioxazolo[4,5-c]piridin-2-il)-5-metil-7-oxo-3-fenil-4,7-dihidropirazolo[1,5-a]pirimidin-2-carbonitrilo (**C1167**);
5-metil-6-(3-oxo-1,3-dihidroisobenzofuran-1-il)-3-fenil-2-(trifluorometil)pirazolo[1,5-a]pirimidin-7(4H)-ona (**C1168**);
Ácido 5-ciclohexil-2-(5-metil-7-oxo-3-fenil-2-(trifluorometil)-4,7-dihidropirazolo[1,5-a]pirimidin-6-il)oxazol-4-carboxílico (**C1169**);
5-metil-6-(oxazol-2-il)-3-fenil-2-(trifluorometil)pirazolo[1,5-a]pirimidin-7(4H)-ona (**C1170**);
6-(4-metoxibenzo[d]oxazol-2-il)-5-metil-4-(m-tolil)-2-(trifluorometil)pirazolo[1,5-a]pirimidin-7(4H)-ona (**C1171**);
6-(4-metoxibenzo[d]oxazol-2-il)-5-metil-3-(m-tolil)-2-(trifluorometil)pirazolo[1,5-a]pirimidin-7(4H)-ona (**C1172**);
Ácido 3-(6-(4-metoxibenzo[d]oxazol-2-il)-7-oxo-3-fenil-2-(trifluorometil)-4,7-dihidropirazolo[1,5-a]pirimidin-5-il)propanoico (**C1173**);
6-(5-amino-7-metoxioxazolo[5,4-d]pirimidin-2-il)-5-metil-3-fenil-2-(trifluorometil)pirazolo[1,5-a]pirimidin-7(4H)-ona (**C1174**);
6-(6-amino-4-metoxibenzo[d]oxazol-2-il)-5-metil-7-oxo-3-fenil-4,7-dihidropirazolo[1,5-a]pirimidin-2-carbonitrilo (**C1175**);
6-(1-ciclohexil-4-metoxi-1H-benzo[d]imidazol-2-il)-5-metil-3-fenil-2-(trifluorometil)pirazolo[1,5-a]pirimidin-7(4H)-ona (**C1176**);
5-(((6-(4-metoxibenzo[d]oxazol-2-il)-7-oxo-3-fenil-2-(trifluorometil)-4,7-dihidropirazolo[1,5-a]pirimidin-5-il)metoxi)metil)oxazolidin-2-ona (**C1177**);
N-(2-hidroxietil)-6-(4-metoxibenzo[d]oxazol-2-il)-7-oxo-3-fenil-2-(trifluorometil)-4,7-dihidropirazolo[1,5-a]pirimidin-5-carboxamida (**C1178**);
6-(4-metoxibenzo[d]oxazol-2-il)-N-(2-metoxietil)-N-metil-7-oxo-3-fenil2-(trifluorometil)-4,7-dihidropirazolo[1,5-a]pirimidin-5-carboxamida (**C1179**);
5-((1H-imidazol-1-il)metil)-6-(4-metoxibenzo[d]oxazol-2-il)-3-fenil-2-(trifluorometil)pirazolo[1,5-a]pirimidin-7(4H)-ona (**C1180**);
6-(5-aminobenzo[d]oxazol-2-il)-5-metil-7-oxo-3-fenil-4,7-dihidropirazolo[1,5-a]pirimidin-2-carbonitrilo (**C1181**);
5-(((1H-imidazol-5-il)metoxi)metil)-6-(4-metoxibenzo[d]oxazol-2-il)-3-fenil-2-(trifluorometil)pirazolo[1,5-a]pirimidin-7(4H)-ona (**C1182**);

5-etil-6-(4-metoxibenzo[d]oxazol-2-il)-3-fenil-2-(trifluorometil)pirazolo[1,5-a]pirimidin-7(4H)-ona (**C1183**);
(R)-6-(4-(metoximetil)-4,5-dihidrooxazol-2-il)-5-metil-3-fenil-2-(trifluorometil)pirazolo[1,5-a]pirimidin-7(4H)-ona (**C1184**);
6-(4-metoxibenzo[d]oxazol-2-il)-N-(oxetan-3-il)-7-oxo-3-fenil-2-(trifluorometil)-4,7-dihidropirazolo[1,5-a]pirimidin-5-carboxamida (**C1185**);
6-(4-metoxibenzo[d]oxazol-2-il)-3-fenil-5-(piperidina-1-carbonil)-2-(trifluorometil)pirazolo[1,5-a]pirimidin-7(4H)-ona (**C1186**);
(S)-2-(5-metil-7-oxo-3-fenil-2-(trifluorometil)-4,7-dihidropirazolo[1,5-a]pirimidin-6-il)-4,5-dihidrooxazol-4-carboxilato de metilo (**C1187**);
6-(4-etilbenzo[d]oxazol-2-il)-5-metil-7-oxo-3-fenil-4,7-dihidropirazolo[1,5-a]pirimidin-2-carbonitrilo (**C1188**);
6-(1-(ciclopropilmetil)-4-metoxi-1H-benzo[d]imidazol-2-il)-5-metil-3-fenil-2-(trifluorometil)pirazolo[1,5-a]pirimidin-7(4H)-ona (**C1189**);
6-(1-ciclohexil-1H-benzo[d]imidazol-2-il)-5-metil-3-fenil-2-(trifluorometil)pirazolo[1,5-a]pirimidin-7(4H)-ona (**C1190**);
6-(7-(aminometil)-4-metoxibenzo[d]oxazol-2-il)-5-metil-3-fenil-2-(trifluorometil)pirazolo[1,5-a]pirimidin-7(4H)-ona (**C1191**);
Ácido (S)-2-(5-metil-7-oxo-3-fenil-2-(trifluorometil)-4,7-dihidropirazolo[1,5-a]pirimidin-6-il)-4,5-dihidrooxazol-4-carboxílico (**C1192**);
6-(6-aminobenzo[d]oxazol-2-il)-5-metil-7-oxo-3-fenil-4,7-dihidropirazolo[1,5-a]pirimidin-2-carbonitrilo (**C1193**);
6-(4-metoxibenzo[d]oxazol-2-il)-7-oxo-3-fenil-N-(tetrahidro-2H-piran-4-il)-2-(trifluorometil)-4,7-dihidropirazolo[1,5-a]pirimidim-5-carboxamida (**C1194**);
(6-(4-metoxibenzo[d]oxazol-2-il)-7-oxo-3-fenil-2-(trifluorometil)-4,7-dihidropirazolo[1,5-a]pirimidin-5-carbonil)glicina (**C1195**);
(S)-N-(1-hidroxipropan-2-il)-6-(4-metoxibenzo[d]oxazol-2-il)-7-oxo-3-fenil-2-(trifluorometil)-4,7-dihidropirazolo[1,5-a]pirimidin-5-carboxamida (**C1196**);
N-(6-(4-metoxibenzo[d]oxazol-2-il)-7-oxo-3-fenil-2-(trifluorometil)-4,7-dihidropirazolo[1,5-a]pirimidin-5-carbonil)-N-metilglicina (**C1197**);
2-((6-(4-metoxibenzo[d]oxazol-2-il)-7-oxo-3-fenil-2-(trifluorometil)-4,7-dihidropirazolo[1,5-a]pirimidin-5-il)metoxi)acetamida (**C1198**);
2-((6-(4-metoxibenzo[d]oxazol-2-il)-7-oxo-3-fenil-2-(trifluorometil)-4,7-dihidropirazolo[1,5-a]pirimidin-5-il)metoxi)-N-metilacetamida (**C1199**);
6-(4-metoxi-1-(2-metoxietil)-1H-benzo[d]imidazol-2-il)-5-metil-3-fenil-2-(trifluorometil)pirazolo[1,5-a]pirimidin-7(4H)-ona (**C1200**);
6-(1-(2-hidroxietil)-4-metoxi-1H-benzo[d]imidazol-2-il)-5-metil-3-fenil-2-(trifluorometil)pirazolo[1,5-a]pirimidin-7(4H)-ona (**C1201**);
6-(6-amino-7-cloro-4-metoxibenzo[d]oxazol-2-il)-5-metil-7-oxo-3-fenil-4,7-dihidropirazolo[1,5-a]pirimidin-2-carbonitrilo (**C1202**);
6-6-(hidroximetil)-4-metoxibenzo[d]oxazol-2-il)-5-metil-7-oxo-3-fenil-4,7-dihidropirazolo[1,5-a]pirimidin-2-carbonitrilo (**C1203**);
5-metil-6-(4-(metiltio)benzo[d]oxazol-2-il)-7-oxo-3-fenil-4,7-dihidropirazolo[1,5-a]pirimidin-2-carbonitrilo (**C1204**);
6-(7-cloro-4-metoxibenzo[d]oxazol-2-il)-5-metil-7-oxo-3-fenil-4,7-dihidropirazolo[1,5-a]pirimidin-2-carbonitrilo (**C1205**);
6-(5-cloro-4-metoxibenzo[d]oxazol-2-il)-5-metil-7-oxo-3-fenil-4,7-dihidropirazolo[1,5-a]pirimidin-2-carbonitrilo (**C1206**);
(R)-5-(2-(hidroximetil)pirrolidin-1-carbonil)-6-(4-metoxibenzo[d]oxazol-2-il)-3-fenil-2-(trifluorometil)pirazolo[1,5-a]pirimidin-7(4H)-ona (**C1207**);
(S)-N-(1-hidroxi-3-metilbutan-2-il)-6-(4-metoxibenzo[d]oxazol-2-il)-7-oxo-3-fenil-2-(trifluorometil)-4,7-dihidropirazolo[1,5-a]pirimidin-5-carboxamida (**C1208**);

6-(4-metoxibenzo[d]oxazol-2-il)-7-oxo-3-fenil-N-(3,3,3-trifluoro-2-hidroxipropil)-2-(trifluorometil)-4,7-dihidropirazolo[1,5-a]pirimidin-5-carboxamida (**C1209**);
2-acetil-6-(4-metoxibenzo[*d*]oxazol-2-il)-5-metil-3-fenilpirazolo[1,5-*a*]pirimidin-7(4*H*)-ona (**C1210**);
2-etinil-6-(4-metoxibenzo[*d*]oxazol-2-il)-5-metil-3-fenilpirazolo[1,5-*a*]pirimidin-7(4*H*)-ona (**C1211**);
N-(2-(dimetilamino)etil)-6-(4-metoxibenzo[*d*]oxazol-2-il)-7-oxo-3-fenil-2-(trifluorometil)-4,7-dihidropirazolo[1,5-*a*]pirimidin-5-carboxamida (**C1212**);
Ácido (4*R*,5*S*)-5-metil-2-(5-metil-7-oxo-3-fenil-2-(trifluorometil)-4,7-dihidropirazolo[1,5-*a*]pirimidin-6-il)-4,5-dihidrooxazol-4-carboxílico (**C1213**);
5-metil-6-(1-oxoisoindolin-2-il)-3-fenil-2-(trifluorometil)pirazolo[1,5-*a*]pirimidin-7(4*H*)-ona (**C1214**);
6-(3-(hidroximetil)-8-metoxiimidazo[1,2-*a*]piridin-2-il)-5-metil-3-fenil-2-(trifluorometil)pirazolo[1,5-*a*]pirimidin-7(4*H*)-ona (**C1215**);
Ácido (5*S*)-5-metil-2-(5-metil-7-oxo-3-fenil-2-(trifluorometil)-4,7-dihidropirazolo[1,5-*a*]pirimidin-6-il)-4,5-dihidrooxazol-4-carboxílico (**C1216**);
6-(6-amino-1-oxoisoindolin-2-il)-5-metil-3-fenil-2-(trifluorometil)pirazolo[1,5-*a*]pirimidin-7(4*H*)-ona (**C1217**);
6-(6-amino-4-metoxioxazolo[4,5-*c*]piridin-2-il)-5-metil-7-oxo-3-fenil-4,7-dihidropirazolo[1,5-*a*]pirimidin-2-carbonitrilo (**C1218**);
N-(2-hidroxi-2-metilpropil)-6-(4-metoxibenzo[*d*]oxazol-2-il)-7-oxo-3-fenil-2-(trifluorometil)-4,7-dihidropirazolo[1,5-*a*]pirimidin-5-carboxamida (**C1219**);
6-(4-metoxi-1-oxoisoindolin-2-il)-5-metil-3-fenil-2-(trifluorometil)pirazolo[1,5-*a*]pirimidin-7(4*H*)-ona (**C1220**);
Ácido 2-(4-metoxi-2-(5-metil-7-oxo-3-fenil-2-(trifluorometil)-4,7-dihidropirazolo[1,5-*a*]pirimidin-6-il)-1*H*-benzo[d]imidazol-1-il) acético (**C1221**);
6-(benzo[*d*]oxazol-2-il)-5-metil-7-oxo-3-fenil-4,7-dihidropirazolo[1,5-*a*]pirimidin-2-carbonitrilo (**C1222**);
6-(4-aminobenzo[*d*]oxazol-2-il)-5-metil-7-oxo-3-fenil-4,7-dihidropirazolo[1,5-*a*]pirimidin-2-carbonitrilo (**C1223**);
6-(7-(hidroximetil)-4-metoxibenzo[*d*]oxazol-2-il)-5-metil-3-fenil-2-(trifluorometil)pirazolo[1,5-*a*]pirimidin-7(4*H*)-ona (**C1224**);
6-(4-metoxibenzo[*d*]oxazol-2-il)-5-(((1-metil-2-oxopirrolidin-3-il)oxi)metil)-3-fenil-2-(trifluorometil)pirazolo[1,5-*a*]pirimidin-7(4*H*)-ona (**C1225**);
5-((2-hidroxietoxi)metil)-6-(4-metoxibenzo[*d*]oxazol-2-il)-3-fenil-2-(trifluorometil)pirazolo[1,5-*a*]pirimidin-7(4*H*)-ona (**C1226**);
6-(6-amino-4-metoxioxazolo[4,5-*c*]piridin-2-il)-5-(metoximetil)-7-oxo-3-fenil-4,7-dihidropirazolo[1,5-*a*]pirimidin-2-carbonitrilo (**C1227**);
2-(ciclopropiletinil)-6-(4-metoxibenzo[*d*]oxazol-2-il)-5-metil-3-fenilpirazolo[1,5-*a*]pirimidin-7(4*H*)-ona (**C1228**);
5-metil-3-fenil-6-(1-fenil-1*H*-benzo[*d*]imidazol-2-il)-2-(trifluorometil)pirazolo[1,5-*a*]pirimidin-7(4*H*)-ona (**C1229**);
6-(7-aminobenzo[*d*]oxazol-2-il)-5-metil-7-oxo-3-fenil-4,7-dihidropirazolo[1,5-*a*]pirimidin-2-carbonitrilo (**C1230**);
5-metil-3-fenil-6-(1-(2,2,2-trifluoroetil)-1H-benzo[*d*]imidazol-2-il)-2-(trifluorometil)pirazolo[1,5-*a*]pirimidin-7(4*H*)-ona (**C1231**);
5-((2,2-difluoroetoxi)metil)-6-(4-metoxibenzo[*d*]oxazol-2-il)-3-fenil-2-(trifluorometil)pirazolo[1,5-*a*]pirimidin-7(4*H*)-ona (**C1232**);
4-(6-(4-metoxibenzo[*d*]oxazol-2-il)-7-oxo-3-fenil-2-(trifluorometil)-4,7-dihidropirazolo[1,5-*a*]pirimidin-5-il)ciclohex-3-eno-1-carboxilato de etilo (**C1233**);
Ácido 4-(6-(4-metoxibenzo[*d*]oxazol-2-il)-7-oxo-3-fenil-2-(trifluorometil)-4,7-dihidropirazolo[1,5-*a*]pirimidin-5-il)ciclohex-3-en-1-carboxílico (**C1234**);

6-(1-(ciclopentilmetil)-1*H*-benzo[*d*]imidazol-2-il)-5-metil-3-fenil-2-(trifluorometil)pirazolo[1,5-*a*]pirimidin-7(4*H*)-ona (**C1235**);
5-(3-(hidroximetil)ciclopentil)-6-(4-metoxibenzo[*d*]oxazol-2-il)-3-fenil-2-(trifluorometil)pirazolo[1,5-*a*]pirimidin-7(4*H*)-ona (**C1236**);
Ácido 4-(6-(4-metoxibenzo[*d*]oxazol-2-il)-7-oxo-3-fenil-2-(trifluorometil)-4,7-dihidropirazolo[1,5-*a*]pirimidin-5-il)ciclohexan-1-carboxílico (Isómero 1) (**C1237**);
Ácido 4-(6-(4-metoxibenzo[*d*]oxazol-2-il)-7-oxo-3-fenil-2-(trifluorometil)-4,7-dihidropirazolo[1,5-*a*]pirimidin-5-il)ciclohexan-1-carboxílico (Isómero 2) (**C1238**);
Ácido 3-(6-(4-metoxibenzo[*d*]oxazol-2-il)-7-oxo-3-fenil-2-(trifluorometil)-4,7-dihidropirazolo[1,5-*a*]pirimidin-5-il)ciclopentan-1-carboxílico (**C1239**);
6-(6-(1-hidroxietil)-4-metoxibenzo[*d*]oxazol-2-il)-5-metil-7-oxo-3-fenil-4,7-dihidropirazolo[1,5-*a*]pirimidin-2-carbonitrilo (**C1240**);
6-(4-metoxibenzo[*d*]oxazol-2-il)-5-metil-3-fenil-2-vinilpirazolo[1,5-*a*]pirimidin-7(4*H*)-ona (**C1241**);
2-ciclopropil-6-(4-metoxibenzo[*d*]oxazol-2-il)-5-metil-3-fenilpirazolo[1,5-*a*]pirimidin-7(4*H*)-ona (**C1242**);
6-(4-metoxibenzo[*d*]oxazol-2-il)-5-((2-metoxietoxi)metil)-7-oxo-3-fenil-4,7-dihidropirazolo[1,5-*a*]pirimidin-2-carbonitrilo (**C1243**);
6-(4-metoxibenzo[*d*]oxazol-2-il)-7-oxo-3-fenil-*N*-(1*H* -pirazol-4-il)-2-(trifluorometil)-4,7-dihidropirazolo[1,5-*a*]pirimidin-5-carboxamida (**C1244**);
N-((1*H* -pirazol-3-il)metil)-6-(4-metoxibenzo[*d*]oxazol-2-il)-7-oxo-3-fenil-2-(trifluorometil)-4,7-dihidropirazolo[1,5-*a*]pirimidin-5-carboxamida (**C1245**);
5-(metoximetil)-6-(4-metoxioxazolo[4,5-*c*]piridin-2-il)-7-oxo-3-fenil-4,7-dihidropirazolo[1,5-*a*]pirimidin-2-carbonitrilo (**C1246**);
5-(5-metil-7-oxo-3-fenil-2-(trifluorometil)-4,7-dihidropirazolo[1,5-*a*]pirimidin-6-il)-1,3,4-oxadiazol-2(3*H*)-ona (**C1247**);
5-((2-hidroxietoxi)metil)-6-(4-metoxibenzo[*d*]oxazol-2-il)-7-oxo-3-fenil-4,7-dihidropirazolo[1,5-*a*]pirimidin-2-carbonitrilo (**C1248**);
Ácido 2-ciano-6-(4-metoxibenzo[*d*]oxazol-2-il)-7-oxo-3-fenil-4,7-dihidropirazolo[1,5-*a*]pirimidin-5-carboxílico (**C1249**);
6-(5-amino-4-metoxibenzo[*d*]oxazol-2-il)-5-metil-7-oxo-3-fenil-4,7-dihidropirazolo[1,5-*a*]pirimidin-2-carbonitrilo (**C1250**);
6-(4-metoxibenzo[*d*]oxazol-2-il)-7-oxo-5-(((2-oxooxazolidin-5-il)metoxi)metil)-3-fenil-4,7-dihidropirazolo[1,5-*a*]pirimidin-2-carbonitrilo (**C1251**);
Ácido 3-(6-(4-metoxibenzo[*d*] oxazol-2-il)-7-oxo-3-fenil-2-(trifluorometil)-4,7-dihidropirazolo[1,5-*a*]pirimidin-5-il)ciclobutan-1-carboxílico (**C1252**);
6-(4-metoxibenzo[*d*]oxazol-2-il)-5-(3-metilisoxazol-4-il)-3-fenil-2-(trifluorometil)pirazolo[1,5-*a*]pirimidin-7(4*H*)-ona (**C1253**);
6-(4-metoxibenzo[*d*]oxazol-2-il)-3-fenil-5-(*1H* -pirazol-4-il)-2-(trifluorometil)pirazolo[1,5-a]pirimidin-7(4*H*)-ona (**C1254**);
6-(4-metoxibenzo[*d*]oxazol-2-il)-5-(1-metil-1H-pirazol-4-il)-3-fenil-2-(trifluorometil)pirazolo[1,5-*a*]pirimidin-7(4*H*)-ona (**C1255**);
6-(4-metoxibenzo[*d*]oxazol-2-il)-*N*-(1-metil-1*H* -pirazol-3-il)-7-oxo-3-fenil-2-(trifluorometil)-4,7-dihidropirazolo[1,5-*a*]pirimidin-5-carboxamida (**C1256**);
Ácido 1-(6-(4-metoxibenzo[*d*]oxazol-2-il)-7-oxo-3-fenil-2-(trifluorometil)-4,7-dihidropirazolo [1,5-*a*]pirimidin-5-il)piperidin-3-carboxílico (**C1257**);
6-(4-metoxibenzo[*d*]oxazol-2-il)-5-morfolino-3-fenil-2-(trifluorometil)pirazolo[1,5-*a*]pirimidin-7(4*H*)-ona (**C1258**);
6-(4-metoxibenzo[*d*]oxazol-2-il)-5-((oxetan-3-iloxi)metil)-7-oxo-3-fenil-4,7-dihidropirazolo[1,5-*a*]pirimidin-2-carbonitrilo (**C1259**);
6-(5-isopropiloxazol-2-il)-5-metil-7-oxo-3-fenil-4,7-dihidropirazolo[1,5-*a*]pirimidin-2-carbonitrilo (**C1260**);

6-(4-(difluorometoxi)benzo[*d*]oxazol-2-il)-5-(metoximetil)-7-oxo-3-fenil-4,7-dihidropirazolo[1,5-*a*]pirimidin-2-carbonitrilo (**C1261**);
5-(metoximetil)-7-oxo-3-fenil-6-(4-(2,2,2-trifluoroetoxi)benzo[d]oxazol-2-il)-4,7-dihidropirazolo[1,5-*a*]pirimidin-2-carbonitrilo (**C1262**);
5-((2-metoxietoxi)metil)-7-oxo-3-fenil-6-(4-(2,2,2-trifluoroetil)oxazolo[4,5-*c*]piridin-2-il)-4,7-dihidropirazolo[1,5-*a*]pirimidin-2-carbonitrilo (**C1263**);
6-bencil-3-ciclopropil-5-metil-2-(trifluorometil)pirazolo[1,5-*a*]pirimidin-7(4*H*)-ona (**C1264**);
3-ciclopropil-5-metil-6-fenil-2-(trifluorometil)pirazolo[1,5-*a*]pirimidin-7(4*H*)-ona (**C1265**);
3-ciclopentil-5-metil-6-fenil-2-(trifluorometil)pirazolo[1,5-*a*]pirimidin-7(4*H*)-ona (**C1266**);
6-bencil-3-ciclopentil-5-metil-2-(trifluorometil)pirazolo[1,5-*a*]pirimidin-7(4*H*)-ona (**C1267**);
6-bencil-3-isopropil-5-metil-2-(trifluorometil)pirazolo[1,5-*a*]pirimidin-7(4*H*)-ona (**C1268**);
3-isopropil-5-metil-6-fenil-2-(trifluorometil)pirazolo[1,5-*a*]pirimidin-7(4*H*)-ona (**C1269**);
5-metil-6-(oxazol-2-il)-7-oxo-3-fenil-4,7-dihidropirazolo[1,5-*a*]pirimidin-2-carbonitrilo (**C1270**);
6-(6-amino-7-clorobenzo[*d*]oxazol-2-il)-5-metil-7-oxo-3-fenil-4,7-dihidropirazolo[1,5-*a*]pirimidin-2-carbonitrilo (**C1271**);
6-(4-(dimetilamino)benzo[*d*]oxazol-2-il)-5-metil-7-oxo-3-fenil-4,7-dihidropirazolo[1,5-*a*]pirimidin-2-carbonitrilo (**C1272**);
5-metil-7-oxo-3,6-difenil-4,7-dihidropirazolo[1,5-*a*]pirimidin-2-carbonitrilo (**C1273**);
5-metil-6-(4-(metilamino)benzo[*d*]oxazol-2-il)-7-oxo-3-fenil-4,7-dihidropirazolo[1,5-*a*]pirimidin-2-carbonitrilo (**C1274**);
5-metil-6-(oxazolo[4,5-*c*]piridin-2-il)-7-oxo-3-fenil-4,7-dihidropirazolo[1,5-*a*]pirimidin-2-carbonitrilo (**C1275**);
6-(1-ciclohexil-1*H*-benzo[*d*]imidazol-2-il)-5-metil-7-oxo-3-fenil-4,7-dihidropirazolo[1,5-*a*]pirimidin-2-carbonitrilo (**C1276**);
6-(4-ciclopropoxibenzo[*d*]oxazol-2-il)-5-metil-7-oxo-3-fenil-4,7-dihidropirazolo[1,5-*a*]pirimidin-2-carbonitrilo (**C1277**);
5-metil-3-fenil-6-(5-(piridin-3-il)-4*H*-1,2,4-triazol-3-il)-2-(trifluorometil)pirazolo[1,5-*a*]pirimidin-7(4*H*)-ona (**C1278**);
6-(6-amino-1-ciclohexil-1*H*-benzo[*d*]imidazol-2-il)-5-metil-7-oxo-3-fenil-4,7-dihidropirazolo[1,5-*a*]pirimidin -2-carbonitrilo (**C1279**);
5-metil-7-oxo-3-fenil-6-(piperidin-1-il)-4,7-dihidropirazolo[1,5-*a*]pirimidin-2-carbonitrilo (**C1280**);
6-(isoxazol-4-il)-5-metil-7-oxo-3-fenil-4,7-dihidropirazolo[1,5-*a*]pirimidin-2-carbonitrilo (**C1281**);
5-metil-6-(1-metil-1*H*-pirazol-4-il)-7-oxo-3-fenil-4,7-dihidropirazolo[1,5-*a*]pirimidin-2-carbonitrilo (**C1282**);
3-(3-fluorofenil)-6-(4-metoxibenzo[*d*]oxazol-2-il)-5-metil-7-oxo-4,7-dihidropirazolo[1,5-*a*]pirimidin-2-carbonitrilo (**C1283**);
5-(dimetilfosforil)-6-(4-metoxibenzo[*d*]oxazol-2-il)-3-fenil-2-(trifluorometil)pirazolo[1,5-*a*]pirimidin-7(4*H*)-ona (**C1284**);
5-metil-6-(5-metil-1,3,4-oxadiazol-2-il)-3-fenil-2-(trifluorometil)pirazolo[1,5-*a*]pirimidin-7(4*H*)-ona (**D1001**);
6-(5-(4-metoxifenil)-1,3,4-oxadiazol-2-il)-5-metil-3-fenil-2-(trifluorometil)pirazolo[1,5-*a*]pirimidin-7(4*H*)-ona (**D1002**);
6-(5-ciclopentil-1,3,4-oxadiazol-2-il)-5-metil-3-fenil-2-(trifluorometil)pirazolo[1,5-*a*]pirimidin-7(4*H*)-ona (**D1003**);
6-(5-ciclohexil-1,3,4-oxadiazol-2-il)-5-metil-3-fenil-2-(trifluorometil)pirazolo[1,5-*a*]pirimidin-7(4*H*)-ona (**D1004**);

6-(5-isopropil-1,3,4-oxadiazol-2-il)-5-metil-3-fenil-2-(trifluorometil)pirazolo[1,5-*a*]pirimidin-7(4*H*)-ona (**D1005**);
6-(5-ciclohexil-1,3,4-tiadiazol-2-il)-5-metil-3-fenil-2-(trifluorometil)pirazolo[1,5-*a*]pirimidin-7(4*H*)-ona (**D1006**);
6-(5-(furan-2-il)-1,3,4-oxadiazol-2-il)-5-metil-3-fenil-2-(trifluorometil)pirazolo[1,5-*a*]pirimidin-7(4*H*)-ona (**D1007**);
5-metil-3-fenil-6-(5-(1,1,1-trifluoro-2-hidroxipropan-2-il)-1,3,4-oxadiazol-2-il)-2-(trifluorometil)pirazolo[1,5-*a*]pirimidin-7(4*H*)-ona (**D1008**);
5-metil-6-(5-morfolino-1,3,4-oxadiazol-2-il)-3-fenil-2-(trifluorometil)pirazolo[1,5-*a*]pirimidin-7(4*H*)-ona (**D1009**);
5-metil-3-fenil-6-(5-fenil-1,3,4-oxadiazol-2-il)-2-(trifluorometil)pirazolo[1,5-*a*]pirimidin-7(4*H*)-ona (**D1011**);
5-metil-3-fenil-6-(5-(tetrahidrofuran-2-il)-1,3,4-oxadiazol-2-il)-2-(trifluorometil)pirazolo[1,5-*a*]pirimidin-7(4*H*)-ona (**D1012**);
5-metil-3-fenil-6-(5-(tetrahidrofuran-3-il)-1,3,4-oxadiazol-2-il)-2-(trifluorometil)pirazolo[1,5-*a*]pirimidin-7(4*H*)-ona (**D1013**);
5-metil-3-fenil-6-(5-(pirrolidin-1-il)-1,3,4-oxadiazol-2-il)-2-(trifluorometil)pirazolo[1,5-*a*]pirimidin-7(4*H*)-ona (**D1014**);
5-metil-3-fenil-6-(5-(tetrahidro-2*H*-piran-3-il)-1,3,4-oxadiazol-2-il)-2-(trifluorometil)pirazolo[1,5-*a*]pirimidin-7(4*H*)-ona (**D1015**);
5-metil-3-fenil-6-(5-(tetrahidro-2*H*-piran-4-il)-1,3,4-oxadiazol-2-il)-2-(trifluorometil)pirazolo[1,5-*a*]pirimidin-7(4*H*)-ona (**D1016**);
6-(5-ciclohexil-1,3,4-oxadiazol-2-il)-3-ciclopentil-5-metil-2-(trifluorometil)pirazolo[1,5-*a*]pirimidin-7(4*H*)-ona (**D1017**);
6-(5-ciclopentil-1,3,4-oxadiazol-2-il)-5-(metoximetil)-3-fenil-2-(trifluorometil)pirazolo[1,5-*a*]pirimidin-7(4*H*)-ona (**D1018**);
6-(5-(metoximetil)-1,3,4-oxadiazol-2-il)-5-metil-3-fenil-2-(trifluorometil)pirazolo[1,5-*a*]pirimidin-7(4*H*)-ona (**D1019**);
5-metil-3-fenil-6-(5-(piperidin-1-il)-1,3,4-oxadiazol-2-il)-2-(trifluorometil)pirazolo[1,5-*a*]pirimidin-7(4*H*)-ona (**D1020**);
6-(5-(3-metoxiciclohexil)-1,3,4-oxadiazol-2-il)-5-metil-3-fenil-2-(trifluorometil)pirazolo[1,5-*a*]pirimidin-7(4*H*)-ona (**D1021**);
5-metil-6-(5-(2-metilpirrolidin-1-il)-1,3,4-oxadiazol-2-il)-3-fenil-2-(trifluorometil)pirazolo[1,5-*a*]pirimidin-7(4*H*)-ona (**D1022**);
5-metil-6-(5-(1-metilciclopentil)-1,3,4-oxadiazol-2-il)-3-fenil-2-(trifluorometil)pirazolo[1,5-*a*]pirimidin-7(4*H*)-ona (**D1023**);
5-metil-3-fenil-6-(5-(tetrahidro-2*H*-piran-2-il)-1,3,4-oxadiazol-2-il)-2-(trifluorometil)pirazolo[1,5-*a*]pirimidin-7(4*H*)-ona (**D1024**);
(*S*)-5-metil-3-fenil-6-(5-(tetrahidro-2*H*-piran-3-il)-1,3,4-oxadiazol-2-il)-2-(trifluorometil)pirazolo[1,5-*a*]pirimidin-7(4*H*)-ona (**D1025**);
(*R*)-5-metil-3-fenil-6-(5-(tetrahidro-2*H* -piran-3-il)-1,3,4-oxadiazol-2-il)-2-(trifluorometil)pirazolo[1,5-*a*]pirimidin-7(4*H*)-ona (**D1026**);
6-(5-(3-metoxipiperidin-1-il)-1,3,4-oxadiazol-2-il)-5-metil-3-fenil-2-(trifluorometil)pirazolo[1,5-*a*]pirimidin-7(4*H*)-ona (**D1027**);
(*S*)-5-metil-3-fenil-6-(5-(2,2,2-trifluoro-1-metoxi-1-feniletil)-1,3,4-oxadiazol-2-il)-2-(trifluorometil)pirazolo[1,5-*a*]pirimidin-7(4*H*)-ona (**D1028**);
(*R*)-5-metil-3-fenil-6-(5-(2,2,2-trifluoro-1-metoxi-1-feniletil)-1,3,4-oxadiazol-2-il)-2-(trifluorometil)pirazolo[1,5-*a*]pirimidin-7(4*H*)-ona (**D1029**);
2,5-dimetil-3-fenil-6-(5-(tetrahidro-2*H* -piran-3-il)-1,3,4-oxadiazol-2-il)pirazolo[1,5-*a*]pirimidin-7(4*H*)-ona (**D1030**);
3-(5-(5-metil-7-oxo-3-fenil-2-(trifluorometil)-4,7-dihidropirazolo[1,5-*a*]pirimidin-6-il)-1,3,4-oxadiazol-2-il)piperidin-1-carboxilato de *ter*-butilo (**D1031**);

5-metil-6-((5-metil-1,3,4-oxadiazol-2-il)metil)-3-fenil-2-(trifluorometil)pirazolo[1,5-*a*]pirimidin-7(4*H*)-ona (**D1032**);
6-((5-(4-metoxifenil)-1,3,4-oxadiazol-2-il)metil)-5-metil-3-fenil-2-(trifluorometil)pirazolo[1,5-*a*]pirimidin-7(4*H*)-ona (**D1033**);
6-((5-ciclopentil-1,3,4-oxadiazol-2-il)metil)-5-metil-3-fenil-2-(trifluorometil)pirazolo[1,5-*a*]pirimidin-7(4*H*)-ona (**D1034**);
6-((5-ciclohexil-1,3,4-oxadiazol-2-il)metil)-5-metil-3-fenil-2-(trifluorometil)pirazolo[1,5-*a*]pirimidin-7(4*H*)-ona (**D1035**);
5-metil-3-fenil-6-(5-(piperidin-3-il)-1,3,4-oxadiazol-2-il)-2-(trifluorometil)pirazolo[1,5-*a*]pirimidin-7(4*H*)-ona (**D1036**);
6-(5-(3-metoxipirrolidin-1-il)-1,3,4-oxadiazol-2-il)-5-metil-3-fenil-2-(trifluorometil)pirazolo[1,5-*a*]pirimidin-7(4*H*)-ona (**D1037**);
5-metil-3-fenil-2-(trifluorometil)-6-(5-(1-(trifluorometil)ciclopropil)-1,3,4-oxadiazol-2-il)pirazolo[1,5-*a*]pirimidin-7(4*H*)-ona (**D1038**);
3-(5-(5-metil-7-oxo-3-fenil-2-(trifluorometil)-4,7-dihidropirazolo[1,5-*a*]pirimidin-6-il)-1,3,4-oxadiazol-2-il)morfolin-4-carboxilato de bencilo (**D1039**);
5-metil-6-(5-(1-(metilsulfonil)piperidin-3-il)-1,3,4-oxadiazol-2-il)-3-fenil-2-(trifluorometil)pirazolo[1,5-*a*]pirimidin-7(4*H*)-ona (**D1040**);
6-(5-(1-acetilpiperidin-3-il)-1,3,4-oxadiazol-2-il)-5-metil-3-fenil-2-(trifluorometil)pirazolo[1,5-*a*]pirimidin-7(4*H*)-ona (**D1041**);
5-metil-6-(5-(morfolin-3-il)-1,3,4-oxadiazol-2-il)-3-fenil-2-(trifluorometil)pirazolo[1,5-*a*]pirimidin-7(4*H*)-ona (**D1042**);
6-(5-(ciclohexil(metil)amino)-1,3,4-oxadiazol-2-il)-5-metil-3-fenil-2-(trifluorometil)pirazolo[1,5-*a*]pirimidin-7(4*H*)-ona (**D1043**);
4-(5-(5-metil-7-oxo-3-fenil-2-(trifluorometil)-4,7-dihidropirazolo[1,5-*a*]pirimidin-6-il)-1,3,4-oxadiazol-2-il)piperidin-1-carboxilato de *ter*-butilo (**D1044**);
2-(5-(5-metil-7-oxo-3-fenil-2-(trifluorometil)-4,7-dihidropirazolo[1,5-*a*]pirimidin-6-il)-1,3,4-oxadiazol-2-il)piperidin-1-carboxilato de *ter*-butilo (**D1045**);
6-(5-(2-metoxiciclohexil)-1,3,4-oxadiazol-2-il)-5-metil-3-fenil-2-(trifluorometil)pirazolo[1,5-*a*]pirimidin-7(4*H*)-ona (Isómeros 1, 2 y 3) (**D1046**);
5-metil-6-(5-(4-(metilsulfonil)morfolin-3-il)-1,3,4-oxadiazol-2-il)-3-fenil-2-(trifluorometil)pirazolo[1,5-*a*]pirimidin-7(4*H*)-ona (**D1047**);
6-(5-(2-metoxipropan-2-il)-1,3,4-oxadiazol-2-il)-5-metil-3-fenil-2-(trifluorometil)pirazolo[1,5-*a*]pirimidin-7(4*H*)-ona (**D1048**);
6-(5-(2-metoxiciclopentil)-1,3,4-oxadiazol-2-il)-5-metil-3-fenil-2-(trifluorometil)pirazolo[1,5-*a*]pirimidin-7(4*H*)-ona (Isómeros 1 y 2) (**D1049**);
6-(5-(4-acetilmorfolin-3-il)-1,3,4-oxadiazol-2-il)-5-metil-3-fenil-2-(trifluorometil)pirazolo[1,5-*a*]pirimidin-7(4*H*)-ona (**D1050**);
5-metil-6-(5-(3-metiltetrahidro-2*H* -piran-3-il)-1,3,4-oxadiazol-2-il)-3-fenil-2-(trifluorometil)pirazolo[1,5-*a*]pirimidin-7(4*H*)-ona (**D1051**);
5-metil-3-fenil-6-(5-(piperidin-4-il)-1,3,4-oxadiazol-2-il)-2-(trifluorometil)pirazolo[1,5-*a*]pirimidin-7(4*H*)-ona (**D1052**);
5-metil-6-(5-(1-(metilsulfonil)piperidin-4-il)-1,3,4-oxadiazol-2-il)-3-fenil-2-(trifluorometil)pirazolo[1,5-*a*]pirimidin-7(4*H*)-ona (**D1053**);
6-(5-(1-acetilpiperidin-4-il)-1,3,4-oxadiazol-2-il)-5-metil-3-fenil-2-(trifluorometil)pirazolo[1,5-*a*]pirimidin-7(4*H*)-ona (**D1054**);
6-(5-(1-metoxiciclopentil)-1,3,4-oxadiazol-2-il)-5-metil-3-fenil-2-(trifluorometil)pirazolo[1,5-*a*]pirimidin-7(4*H*)-ona (**D1055**);
5-metil-6-(5-(1-(metilsulfonil)piperidin-2-il)-1,3,4-oxadiazol-2-il)-3-fenil-2-(trifluorometil)pirazolo[1,5-*a*]pirimidin-7(4*H*)-ona (**D1056**);
6-(5-(1-acetilpiperidin-2-il)-1,3,4-oxadiazol-2-il)-5-metil-3-fenil-2-(trifluorometil)pirazolo[1,5-*a*]pirimidin-7(4*H*)-ona (**D1057**);

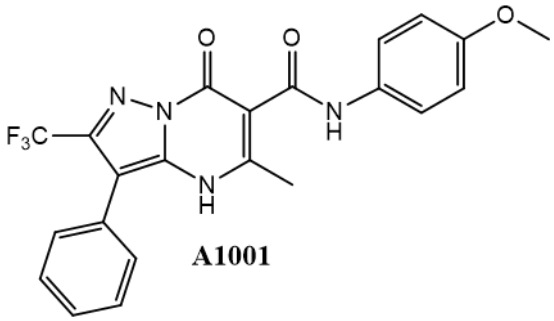
5-metil-6-(5-(4-metilpiperazin-1-il)-1,3,4-oxadiazol-2-il)-3-fenil-2-(trifluorometil)pirazolo[1,5-a]pirimidin-7(4H)-ona (**D1058**);
6-(5-(2-(metoximetil)pirrolidin-1-il)-1,3,4-oxadiazol-2-il)-5-metil-3-fenil-2-(trifluorometil)pirazolo[1,5-a]pirimidin-7(4H)-ona (**D1059**);
6-(5-(2-(metoximetil)piperidin-1-il)-1,3,4-oxadiazol-2-il)-5-metil-3-fenil-2-(trifluorometil)pirazolo[1,5-a]pirimidin-7(4H)-ona (**D1060**);
5-metil-6-(5-(4-nitrofenil)-1,3,4-oxadiazol-2-il)-3-fenil-2-(trifluorometil)pirazolo[1,5-a]pirimidin-7(4H)-ona (**D1061**);
6-(5-(1-aminociclopentil)-1,3,4-oxadiazol-2-il)-5-metil-3-fenil-2-(trifluorometil)pirazolo[1,5-a]pirimidin-7(4H)-ona (**D1062**);
5-metil-3-fenil-6-(5-(piridin-3-il)-1,3,4-oxadiazol-2-il)-2-(trifluorometil)pirazolo[1,5-a]pirimidin-7(4H)-ona (**D1063**);
6-(5-(2-metoxipiridin-3-il)-1,3,4-oxadiazol-2-il)-5-metil-3-fenil-2-(trifluorometil)pirazolo[1,5-a]pirimidin-7(4H)-ona (**D1064**);
5-metil-6-(5-((1-metilpiperidin-4-il)metil)-1,3,4-oxadiazol-2-il)-3-fenil-2-(trifluorometil)pirazolo[1,5-a]pirimidin-7(4H)-ona (**D1065**);
5-(5-metil-7-oxo-3-fenil-2-(trifluorometil)-4,7-dihidropirazolo[1,5-a]pirimidin-6-il)-1,3,4-oxadiazol-2-carboxamida (**D1066**);
6-(5-(2-hidroxipiridin-3-il)-1,3,4-oxadiazol-2-il)-5-metil-3-fenil-2-(trifluorometil)pirazolo[1,5-a]pirimidin-7(4H)-ona (**D1067**);
6-(5-(1,1-dioxidotiomorfolino)-1,3,4-oxadiazol-2-il)-5-metil-3-fenil-2-(trifluorometil)pirazolo[1,5-a]pirimidin-7(4H)-ona (**D1068**);
6-(5-(2-(2-aminoetil)piperidin-1-il)-1,3,4-oxadiazol-2-il)-5-metil-3-fenil-2-(trifluorometil)pirazolo[1,5-a]pirimidin-7(4H)-ona (**D1069**);
6-(5-(2-(aminometil)piperidin-1-il)-1,3,4-oxadiazol-2-il)-5-metil-3-fenil-2-(trifluorometil)pirazolo[1,5-a]pirimidin-7(4H)-ona (**D1070**);
5-(5-metil-7-oxo-3-fenil-2-(trifluorometil)-4,7-dihidropirazolo[1,5-a]pirimidin-6-il)-1,3,4-oxadiazol-2-carbonitrilo (**D1071**);
5-metil-3-fenil-6-(5-(1,4,5,6-tetrahidropirimidin-2-il)-1,3,4-oxadiazol-2-il)-2-(trifluorometil)pirazolo[1,5-a]pirimidin-7(4H)-ona (**D1072**);
N-(2-(1-(5-(5-metil-7-oxo-3-fenil-2-(trifluorometil)-4,7-dihidropirazolo[1,5-a]pirimidin-6-il)-1,3,4-oxadiazol-2-il)piperidin-2-il)etil)metansulfonamida (**D1073**);
5-(5-metil-7-oxo-3-fenil-2-(trifluorometil)-4,7-dihidropirazolo[1,5-a]pirimidin-6-il)-1,3,4-oxadiazol-2-carboximidamida (**D1074**);
6-(5-amino-1,3,4-oxadiazol-2-il)-5-metil-3-fenil-2-(trifluorometil)pirazolo[1,5-a]pirimidin-7(4H)-ona (**D1075**);
6-(5-(4-metoxipirimidin-2-il)-1,3,4-oxadiazol-2-il)-5-metil-3-fenil-2-(trifluorometil)pirazolo[1,5-a]pirimidina-7(4H)-ona (**D1076**);
1-(5-(5-metil-7-oxo-3-fenil-2-(trifluorometil)-4,7-dihidropirazolo[1,5-a]pirimidin-6-il)-1,3,4-oxadiazol-2-il)guanidina (**D1077**);
6-(5-(4-hidroxipirimidin-2-il)-1,3,4-oxadiazol-2-il)-5-metil-3-fenil-2-(trifluorometil)pirazolo[1,5-a]pirimidina-7(4H)-ona (**D1078**);
6-(5-(3-aminofenil)-1,3,4-oxadiazol-2-il)-5-metil-3-fenil-2-(trifluorometil)pirazolo[1,5-a]pirimidin-7(4H)-ona (**D1079**);
6-(5-(2-aminociclohexil)-1,3,4-oxadiazol-2-il)-5-metil-3-fenil-2-(trifluorometil)pirazolo[1,5-a]pirimidin-7(4H)-ona (**D1080**);
6-(5-(4-aminofenil)-1,3,4-oxadiazol-2-il)-5-metil-3-fenil-2-(trifluorometil)pirazolo[1,5-a]pirimidin-7(4H)-ona (**D1081**);
6-(5-(2-aminofenil)-1,3,4-oxadiazol-2-il)-5-metil-3-fenil-2-(trifluorometil)pirazolo[1,5-a]pirimidin-7(4H)-ona (**D1082**);
6-(5-(3-(aminometil)piperidin-1-il)-1,3,4-oxadiazol-2-il)-5-metil-3-fenil-2-(trifluorometil)pirazolo[1,5-*a*]pirimidin-7(4*H*)-ona (**D1083**);

6-(5-(3-aminopiperidin-1-il)-1,3,4-oxadiazol-2-il)-5-metil-3-fenil-2-(trifluorometil)pirazolo[1,5-*a*]pirimidin-7(4*H*)-ona (**D1084**);
6-(5-(2-hidroxipiridin-4-il)-1,3,4-oxadiazol-2-il)-5-metil-3-fenil-2-(trifluorometil)pirazolo[1,5-*a*]pirimidin-7(4*H*)-ona (**D1085**);
6-(5-(6-hidroxipiridin-2-il)-1,3,4-oxadiazol-2-il)-5-metil-3-fenil-2-(trifluorometil)pirazolo[1,5-*a*]pirimidin-7(4*H*)-ona (**D1086**);
6-(5-(3-hidroxipiperidin-1-il)-1,3,4-oxadiazol-2-il)-5-metil-3-fenil-2-(trifluorometil)pirazolo[1,5-*a*]pirimidin-7(4*H*)-ona (**D1087**);
5-(metoximetil)-7-oxo-3-fenil-6-(5-(piperidin-1-il)-1,3,4-oxadiazol-2-il)-4,7-dihidropirazolo[1,5-*a*]pirimidin-2-carbonitrilo (**D1088**);
6-(5-ciclohexil-1,3,4-oxadiazol-2-il)-5-metil-7-oxo-3-fenil-4,7-dihidropirazolo[1,5-*a*]pirimidin-2-carbonitrilo (**D1089**); y
6-(4-metoxibenzo[*d*]oxazol-2-il)-5-metil-3-fenil-[1,2,3]triazolo[1,5-*a*]pirimidin-7(4*H*)-ona (**E1001**);

o una sal, un solvato o un hidrato aceptable desde el punto de vista farmacéutico de estos.

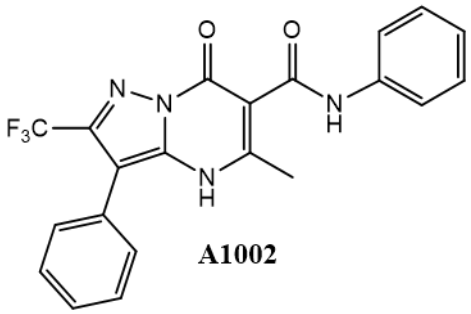
[00260] Los compuestos representativos tienen las siguientes estructuras como se muestra en la Tabla 1B a continuación:

Tabla 1B



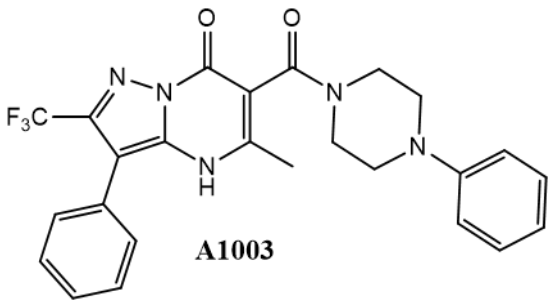
A1001

,



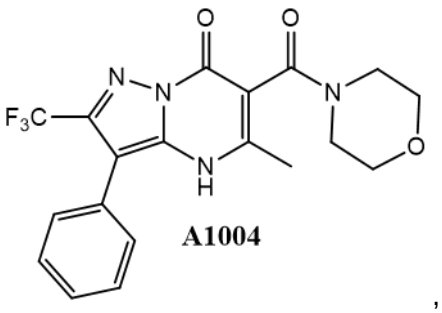
A1002

,



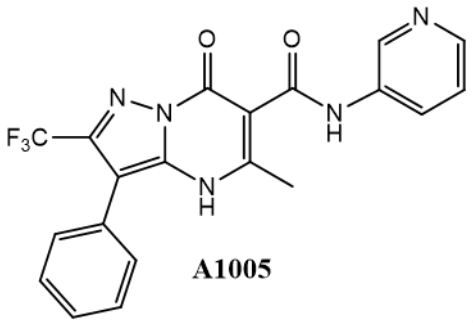
A1003

,



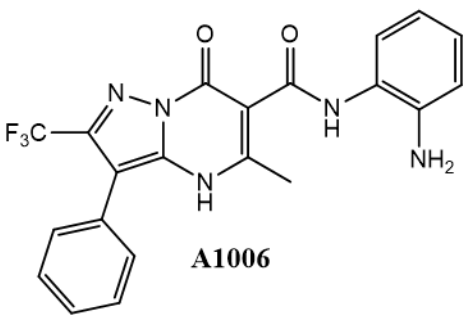
A1004

,



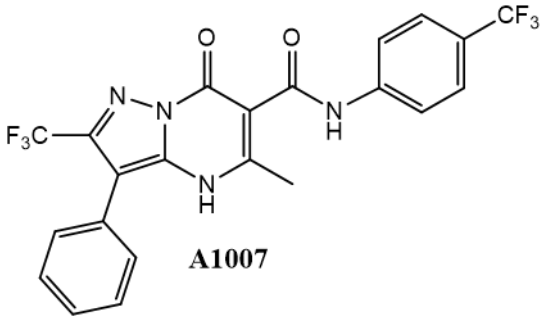
A1005

,



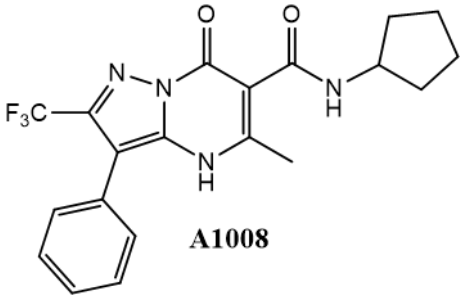
A1006

,



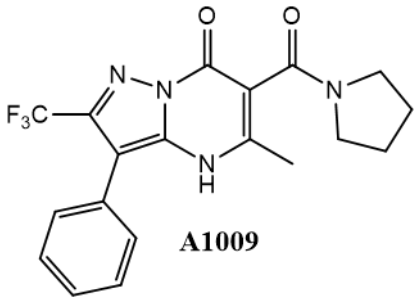
A1007

,



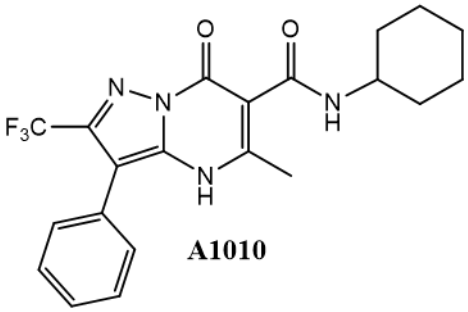
A1008

,



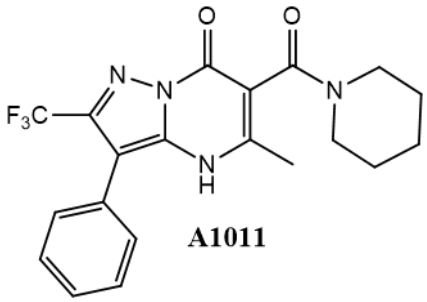
A1009

,



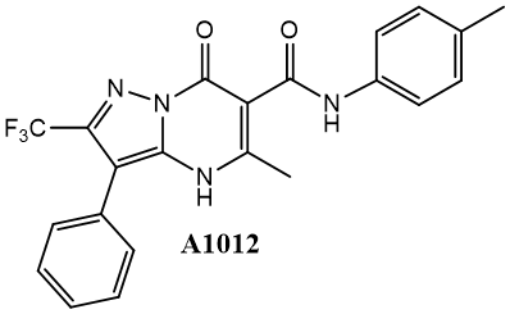
A1010

,



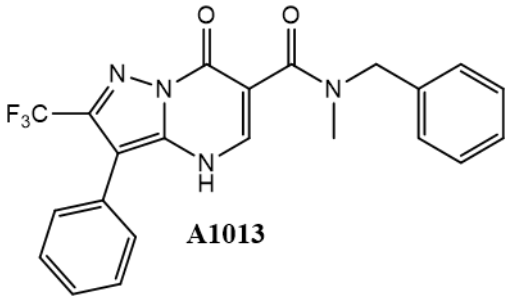
A1011

,



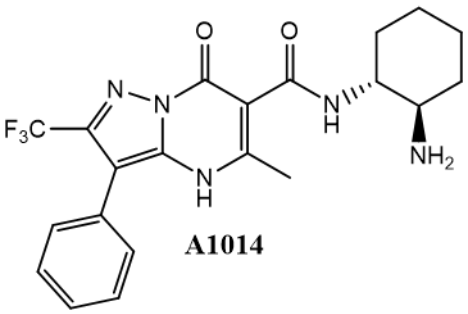
A1012

,



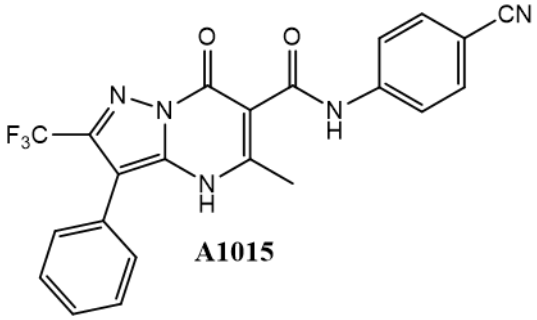
A1013

,



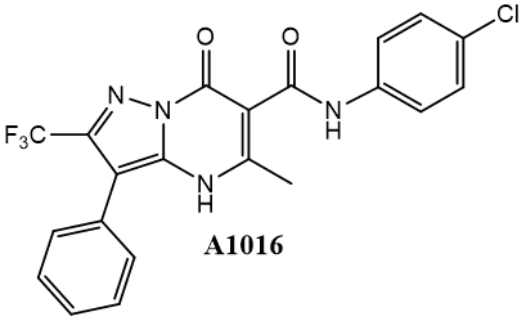
A1014

,



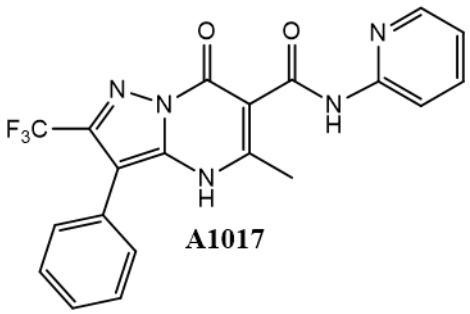
A1015

,



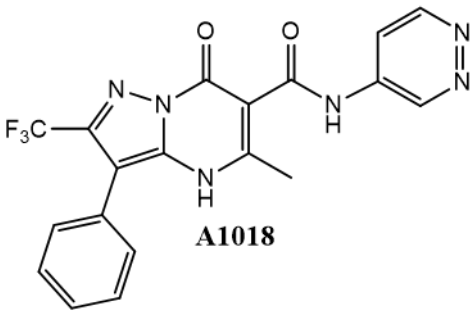
A1016

,



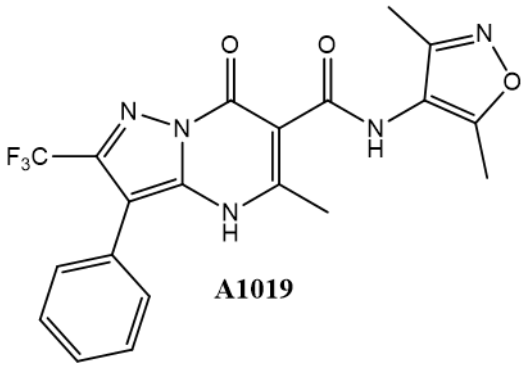
A1017

,



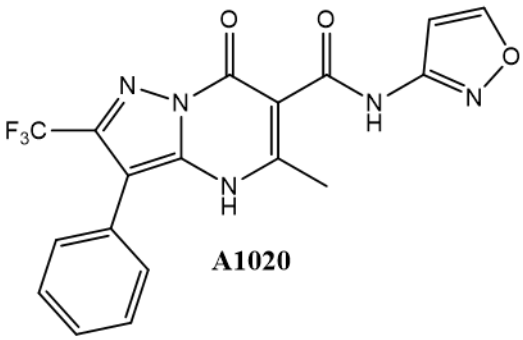
A1018

,



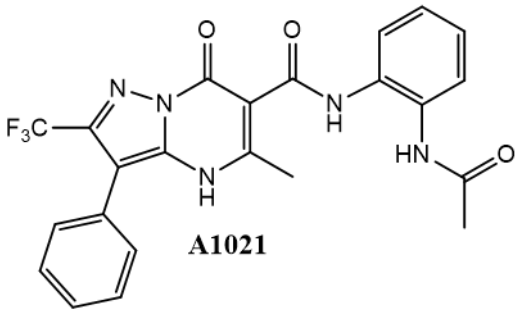
A1019

,



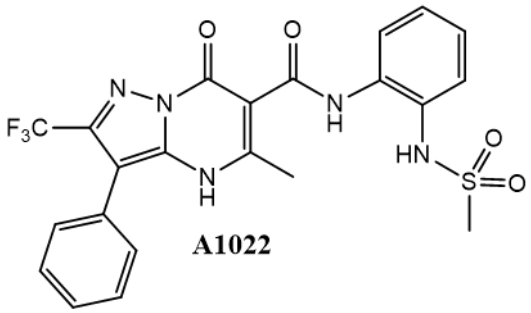
A1020

,



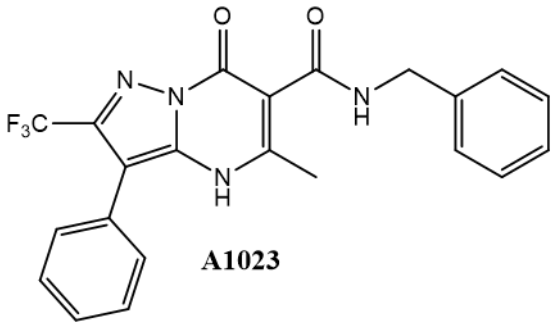
A1021

,



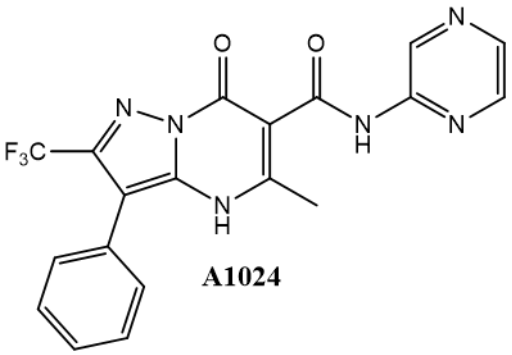
A1022

,



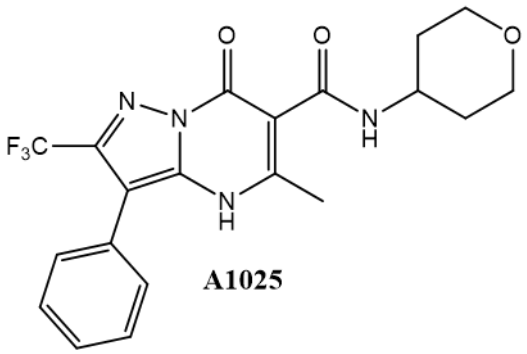
A1023

,



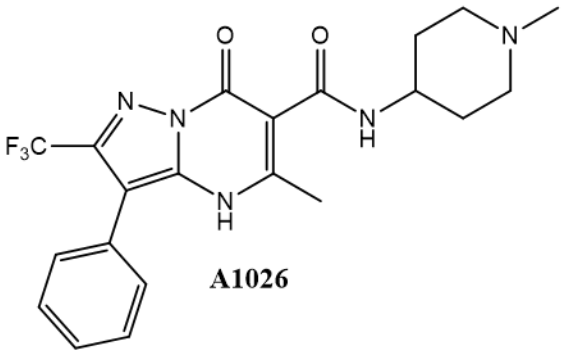
A1024

,



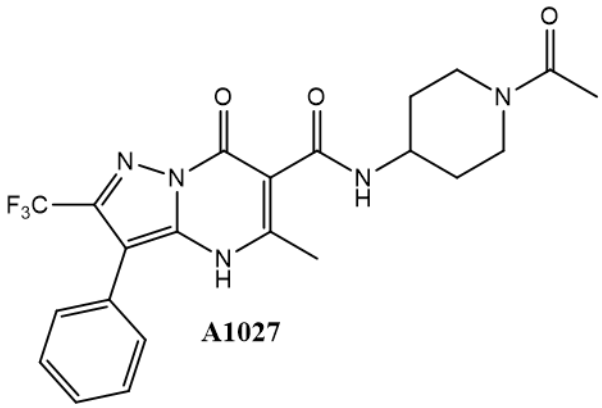
A1025

,



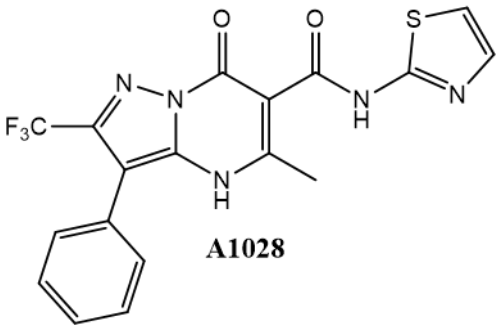
A1026

,



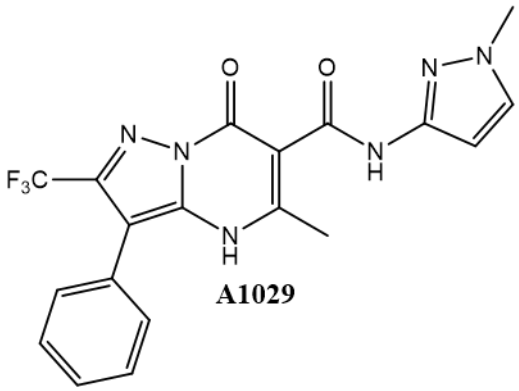
A1027

,



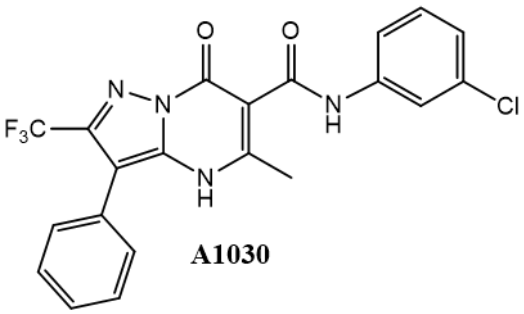
A1028

,



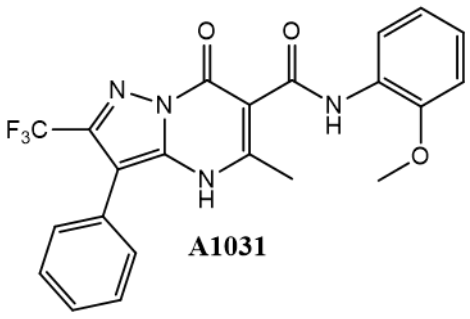
A1029

,



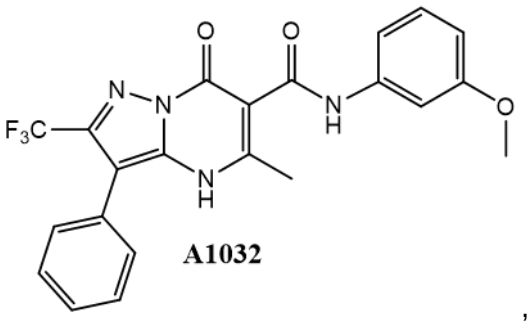
A1030

,



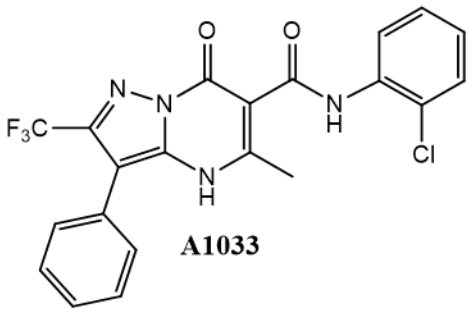
A1031

,



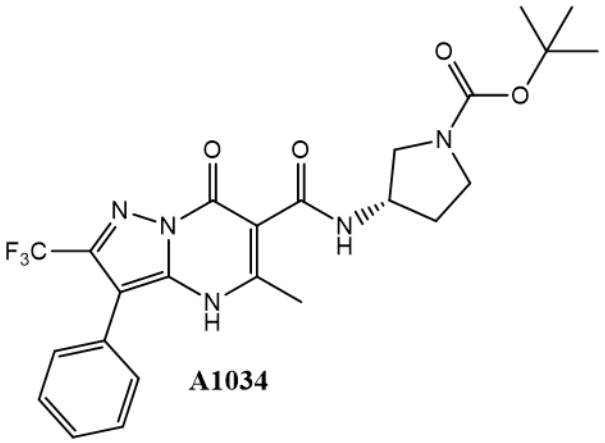
A1032

,



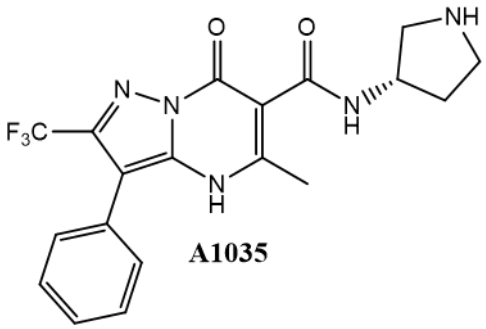
A1033

,



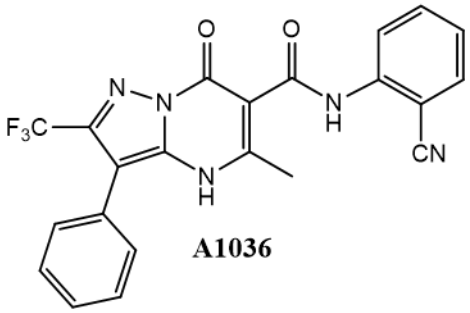
A1034

,



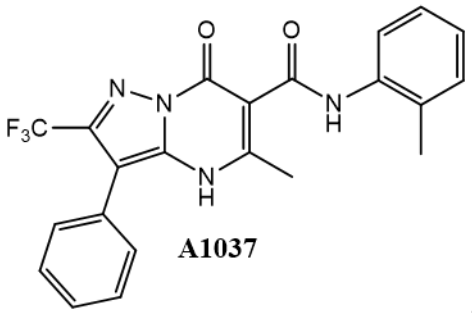
A1035

,



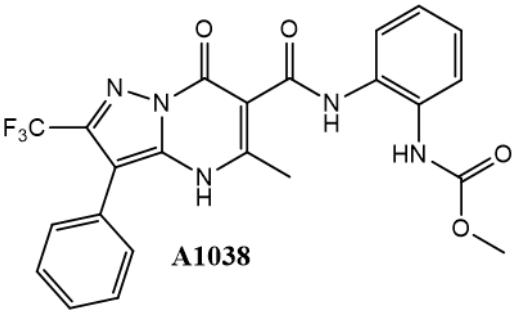
A1036

,



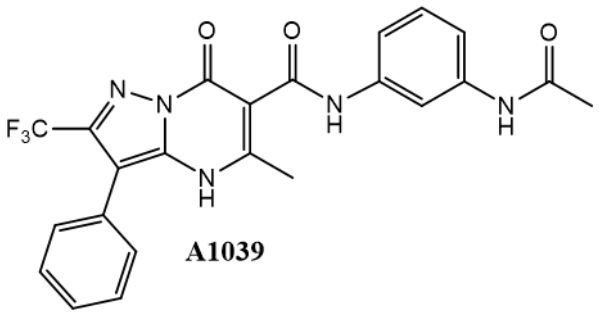
A1037

,



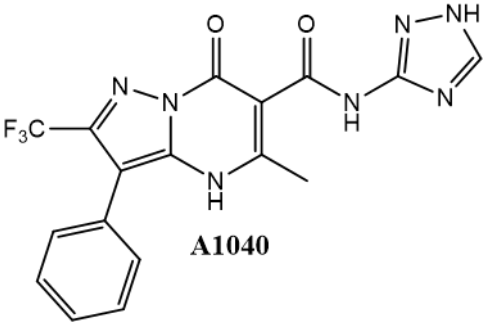
A1038

,



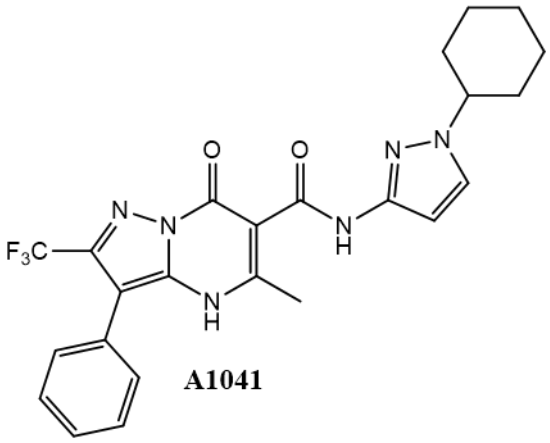
A1039

,



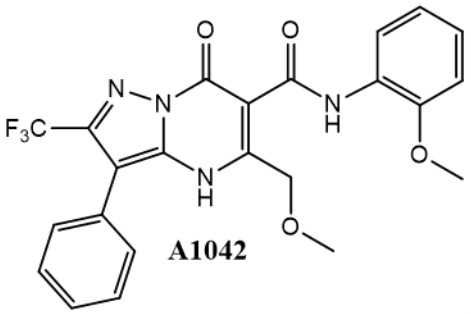
A1040

,



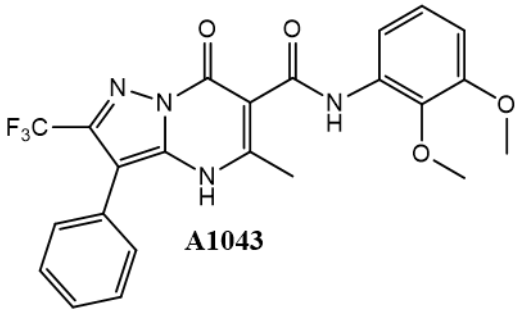
A1041

,



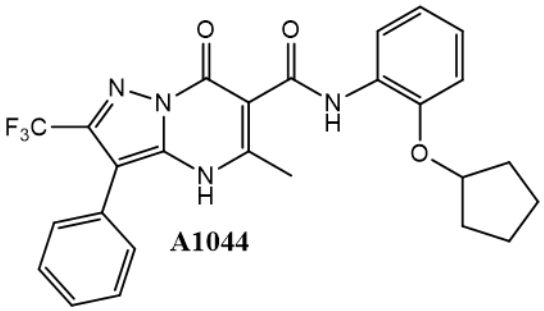
A1042

,



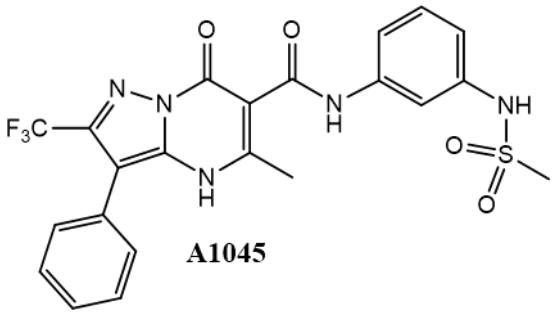
A1043

,



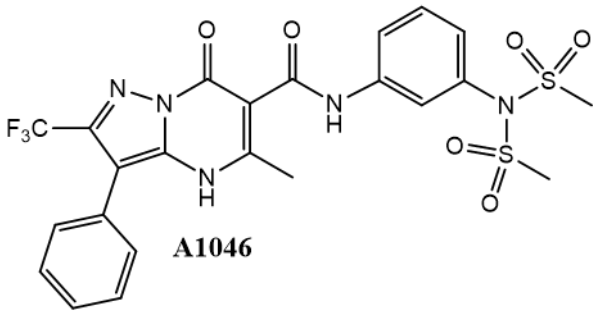
A1044

,



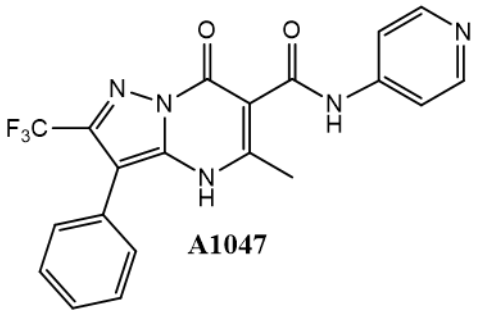
A1045

,



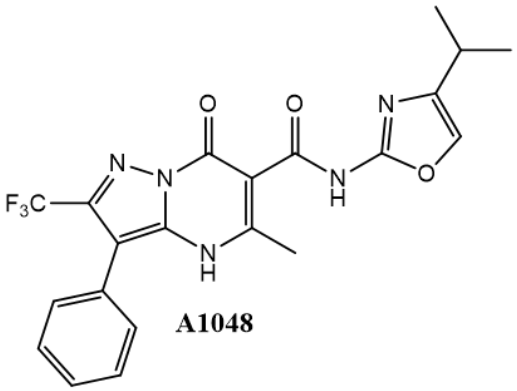
A1046

,



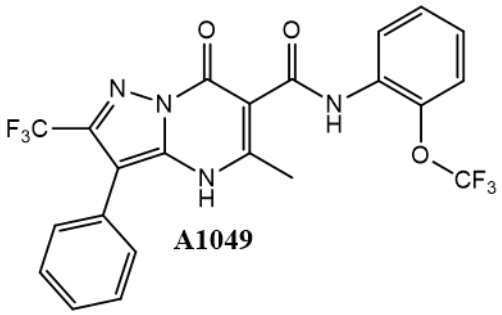
A1047

,



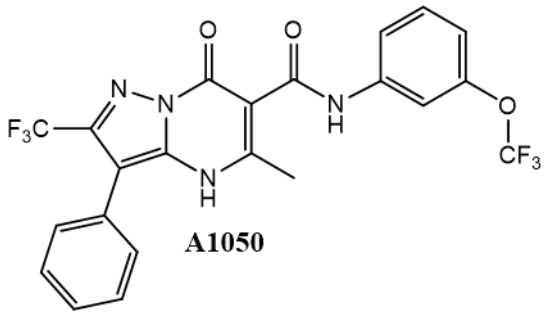
A1048

,



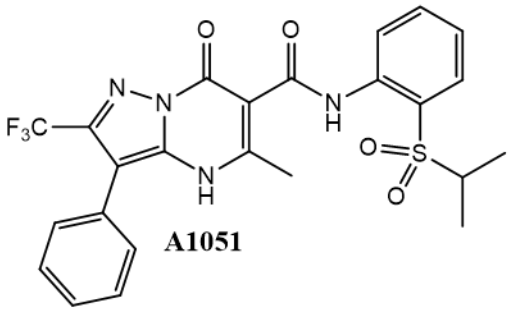
A1049

,



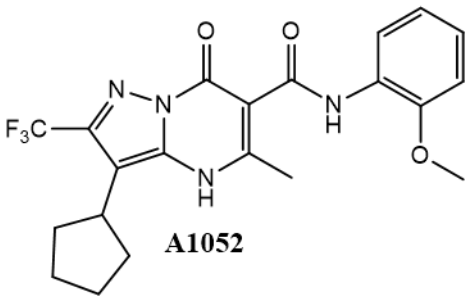
A1050

,



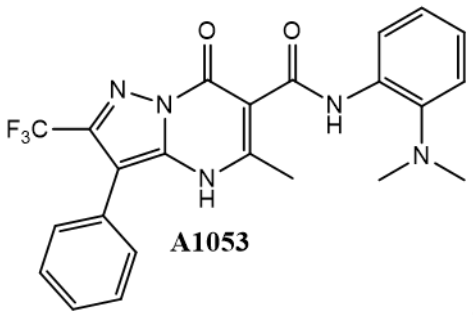
A1051

,



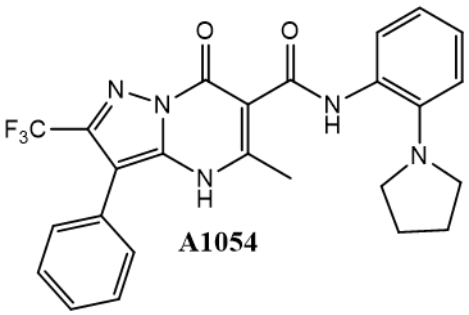
A1052

,



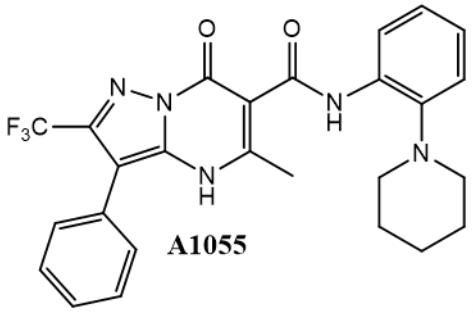
A1053

,



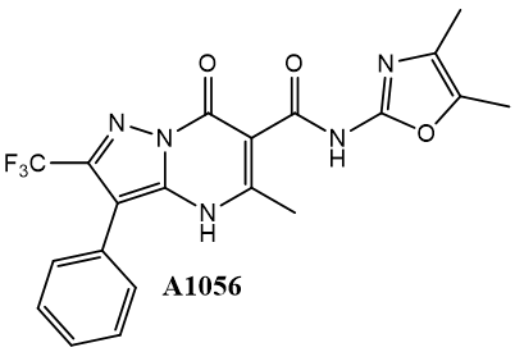
A1054

,



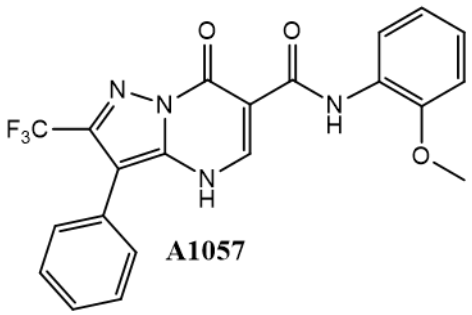
A1055

,



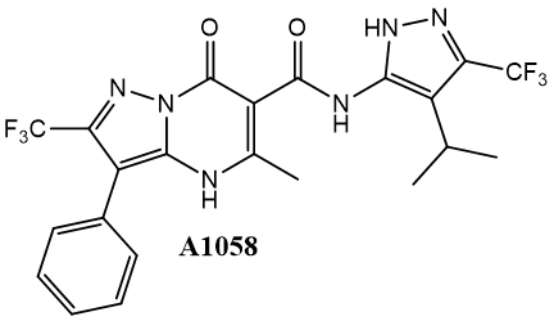
A1056

,



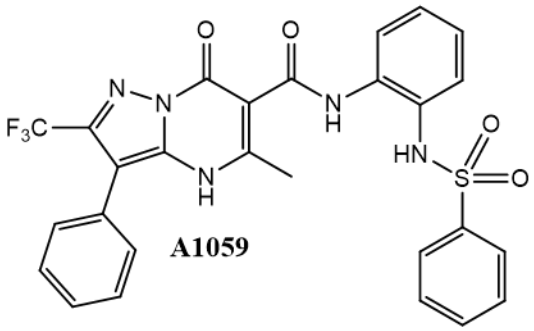
A1057

,



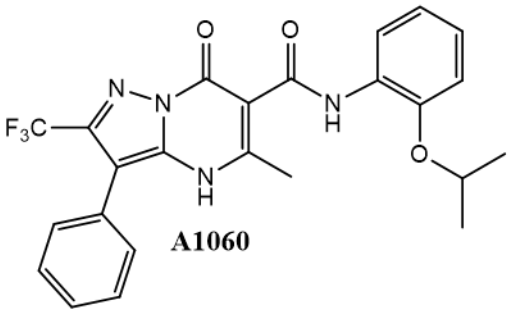
A1058

,



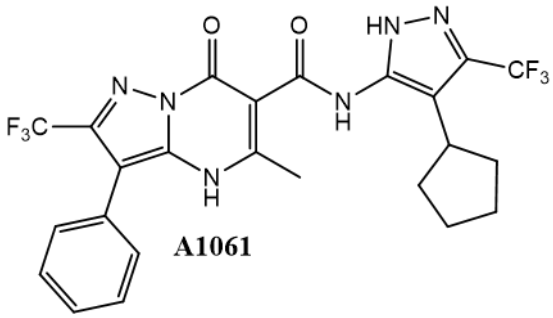
A1059

,



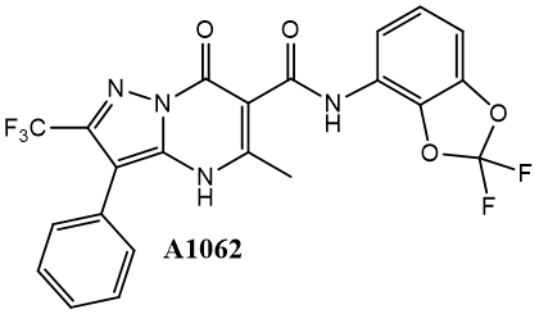
A1060

,



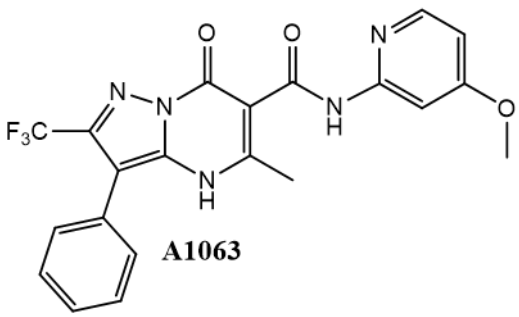
A1061

,



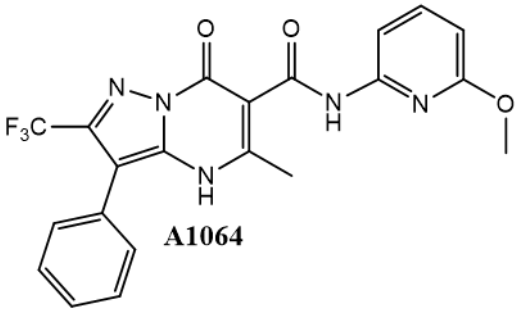
A1062

,



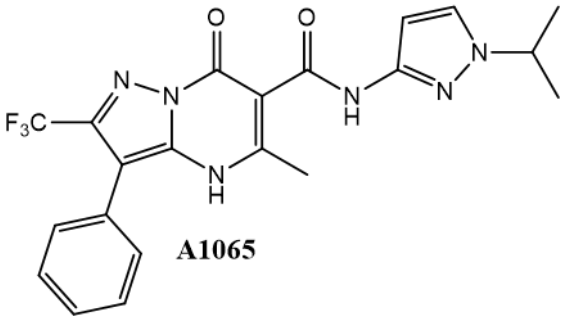
A1063

,



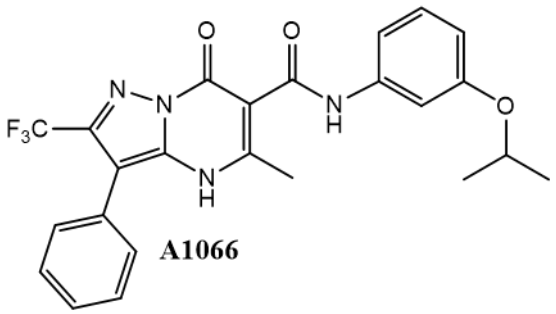
A1064

,



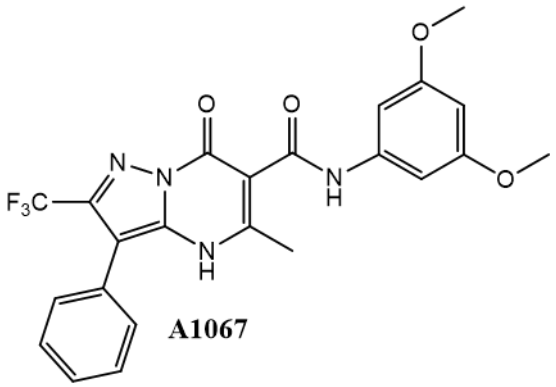
A1065

,



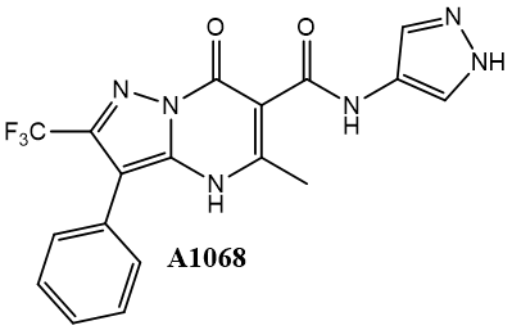
A1066

,



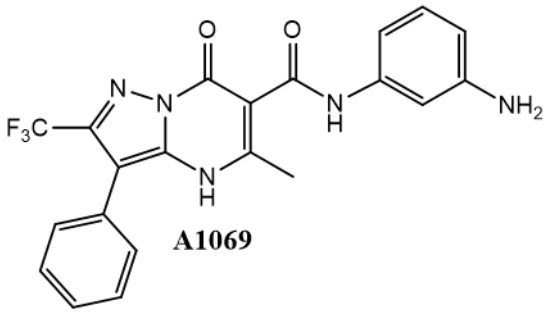
A1067

,



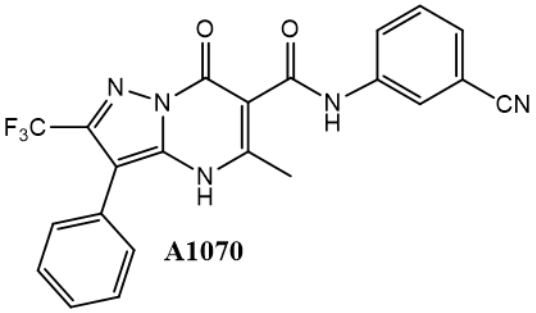
A1068

,



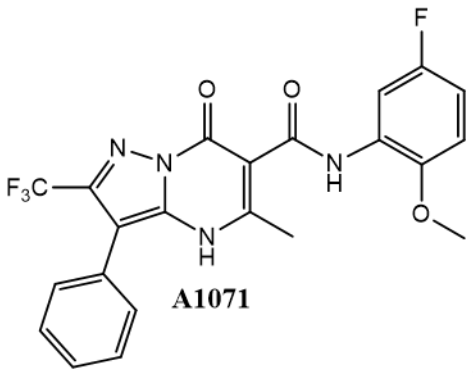
A1069

,



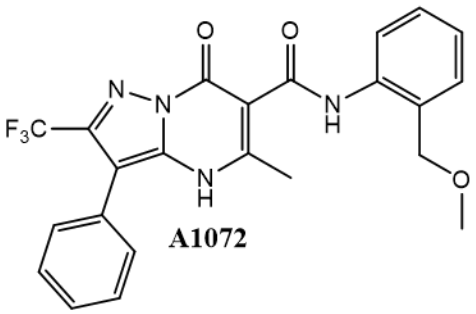
A1070

,



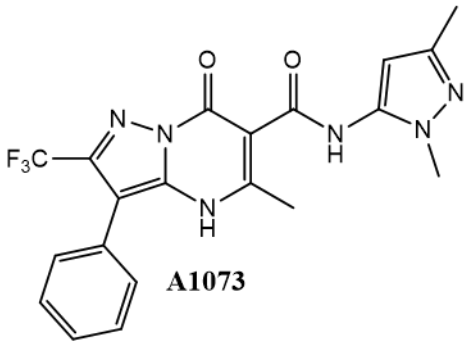
A1071

,



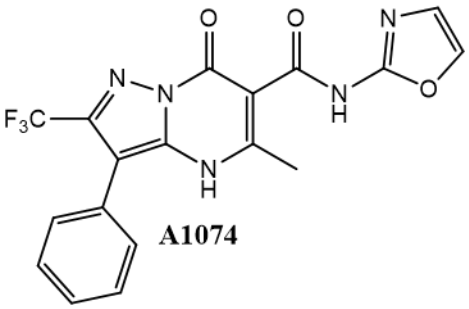
A1072

,



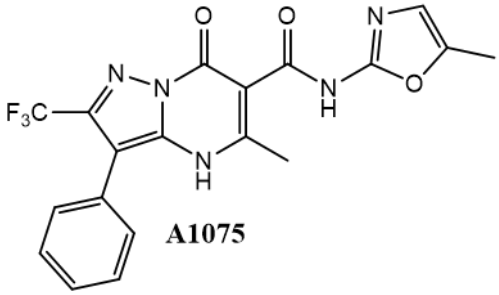
A1073

,



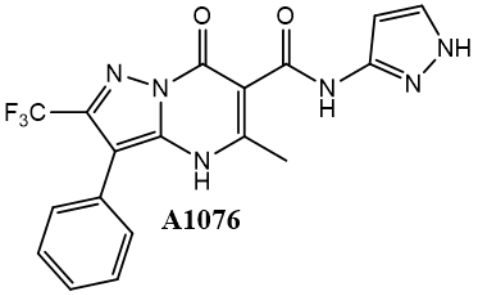
A1074

,



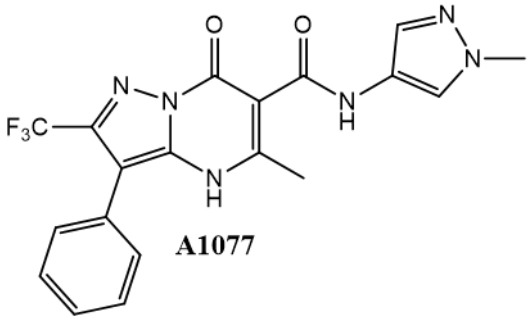
A1075

,



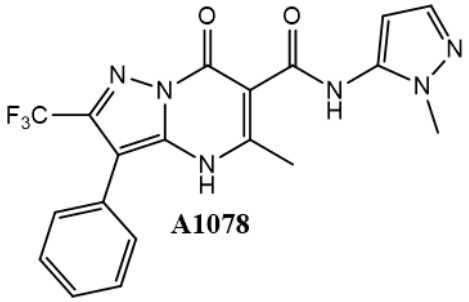
A1076

,



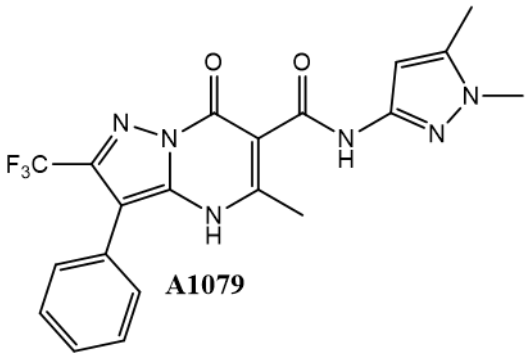
A1077

,



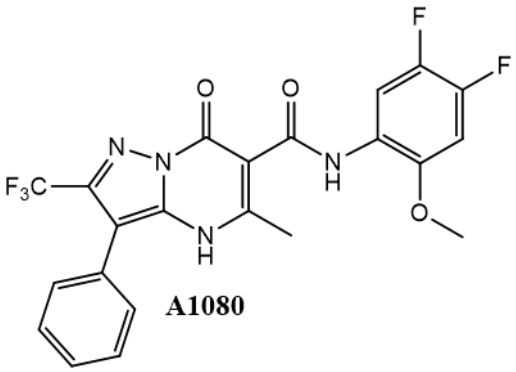
A1078

,



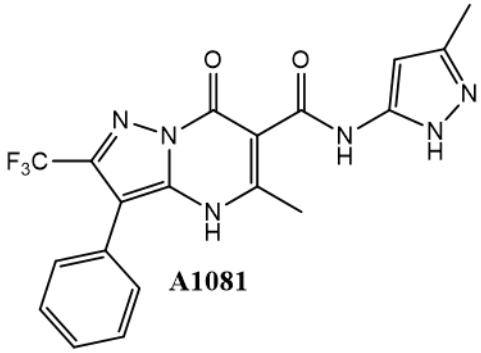
A1079

,



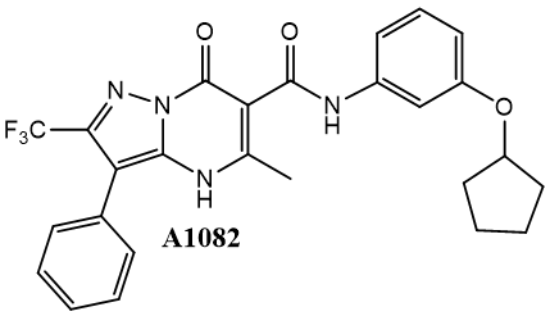
A1080

,



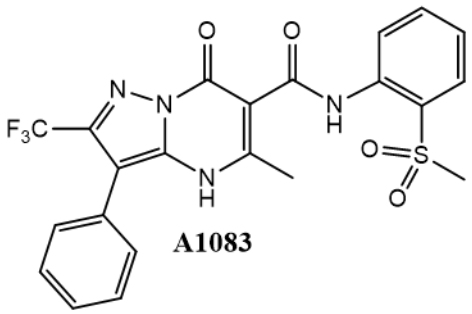
A1081

,



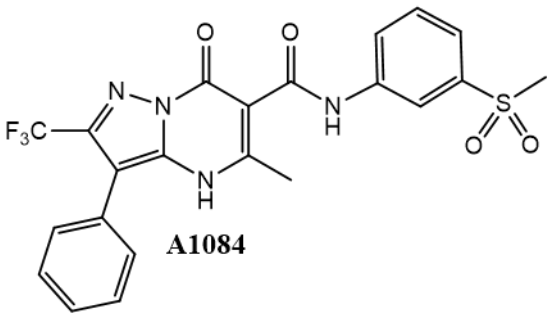
A1082

,



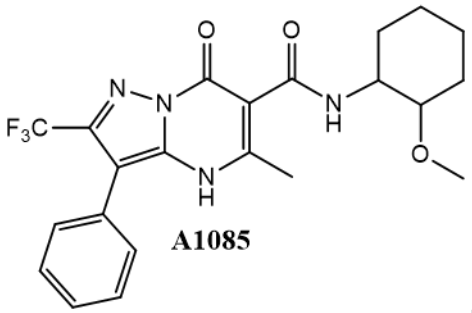
A1083

,



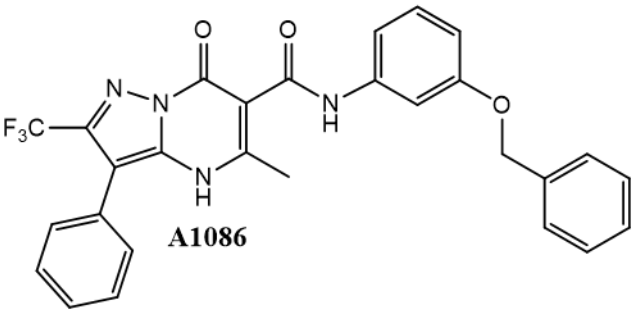
A1084

,



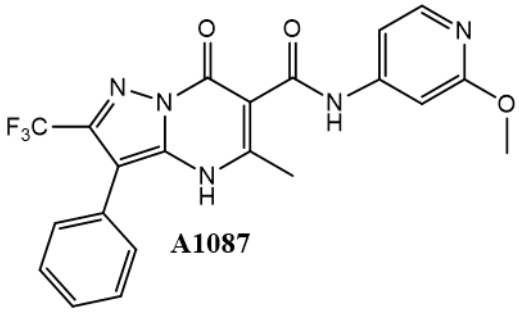
A1085

,



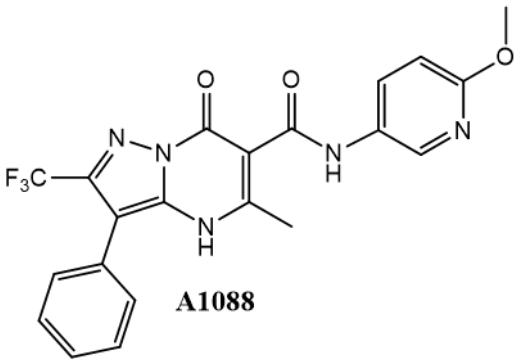
A1086

,



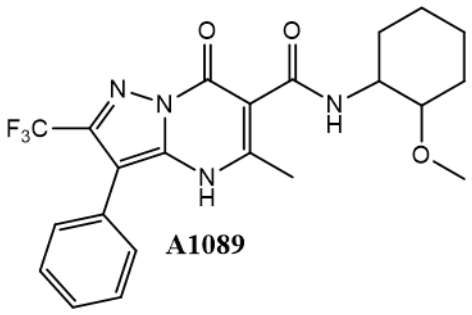
A1087

,



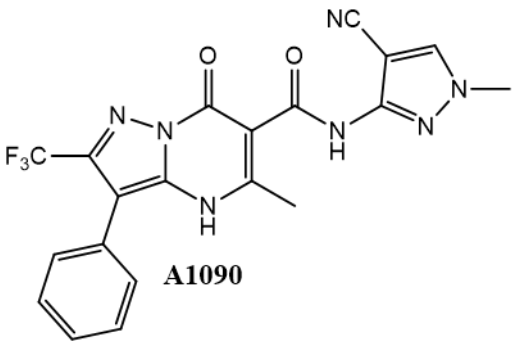
A1088

,



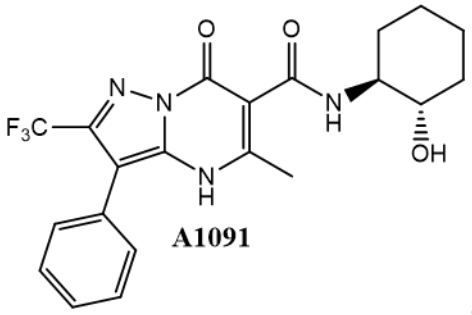
A1089

,



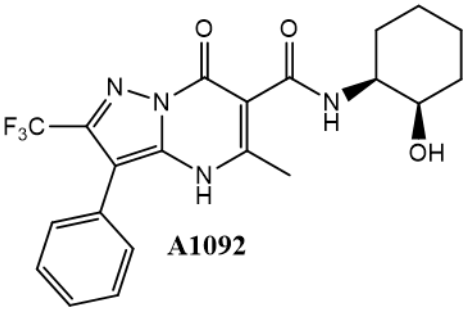
A1090

,



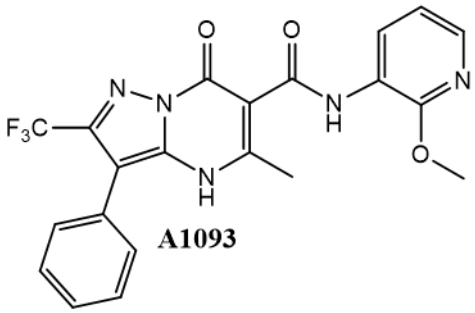
A1091

,



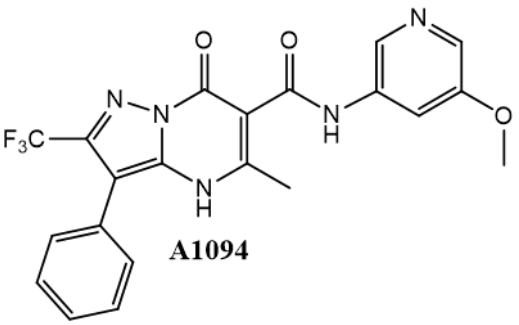
A1092

,



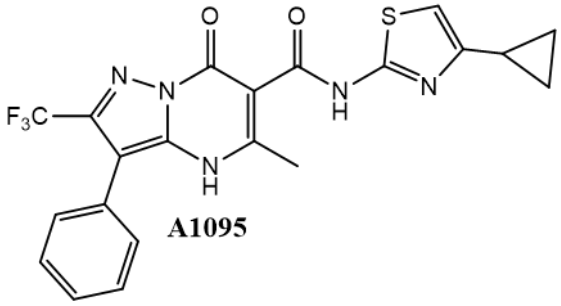
A1093

,



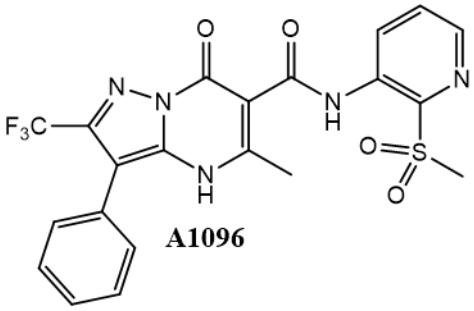
A1094

,



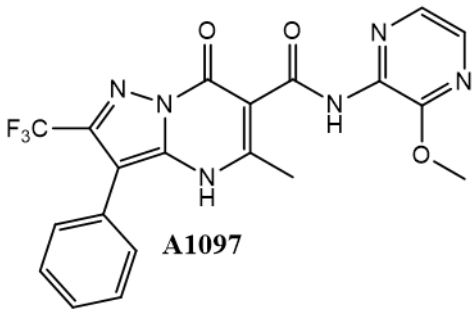
A1095

,



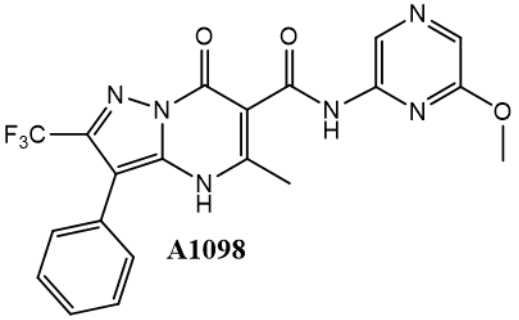
A1096

,



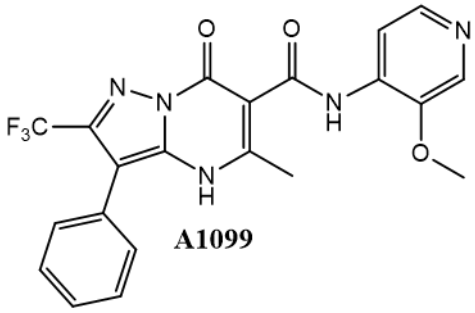
A1097

,



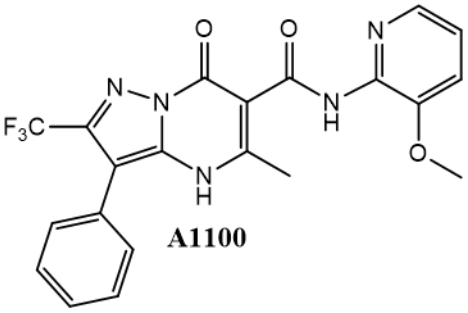
A1098

,



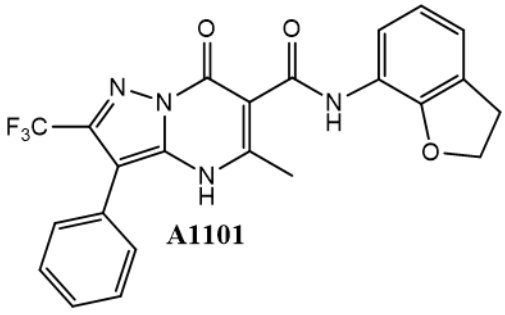
A1099

,



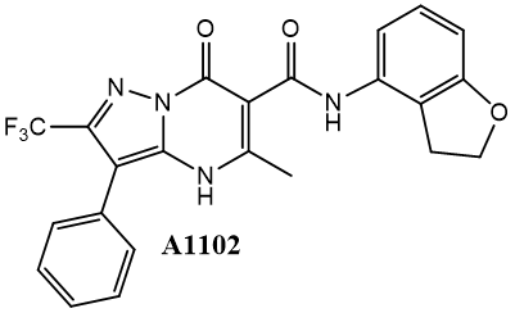
A1100

,



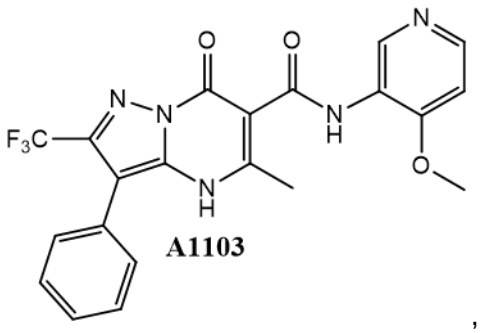
A1101

,



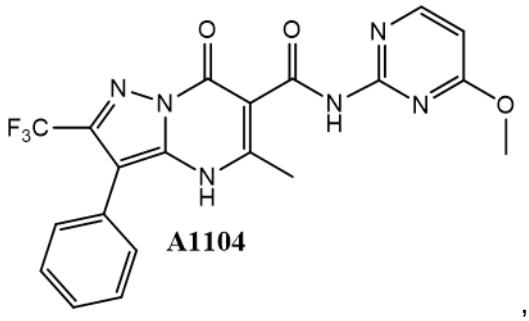
A1102

,



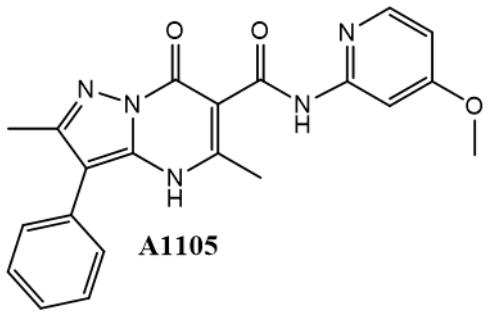
A1103

,



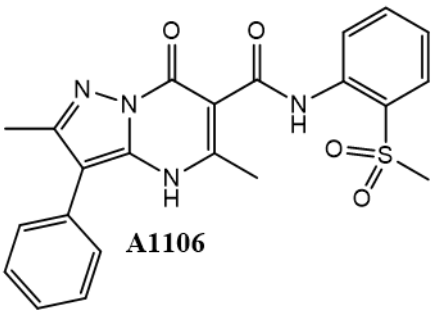
A1104

,



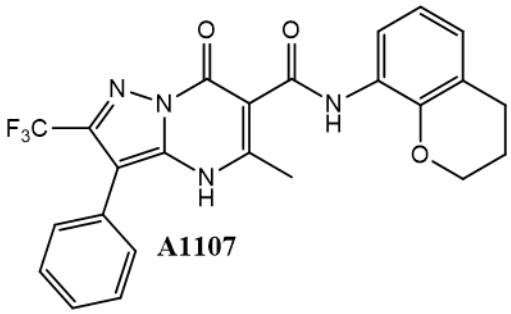
A1105

,



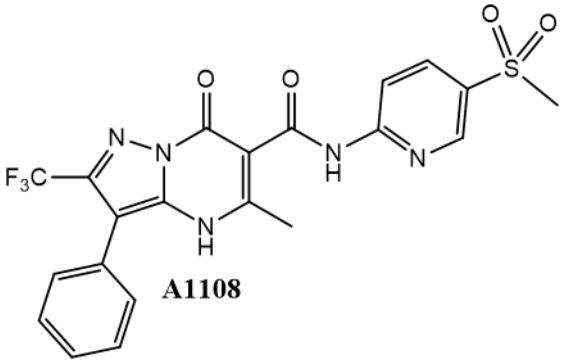
A1106

,



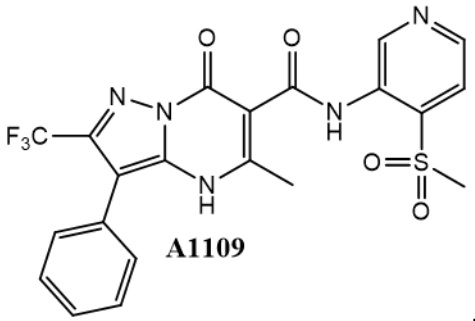
A1107

,



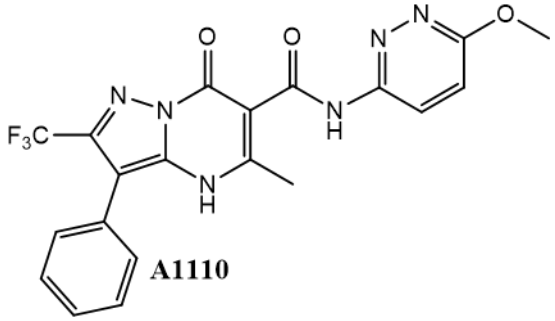
A1108

,



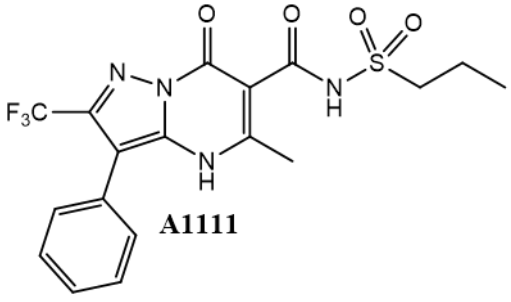
A1109

,



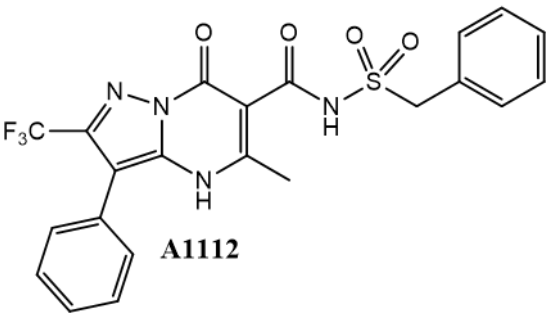
A1110

,



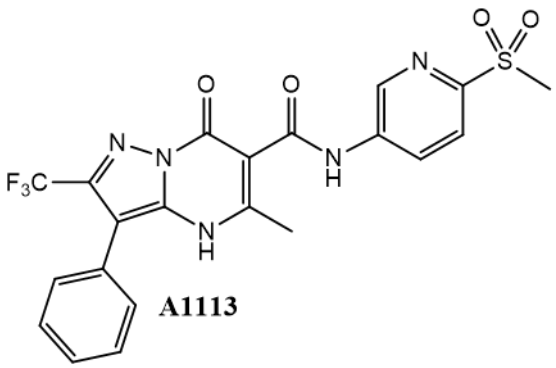
A1111

,



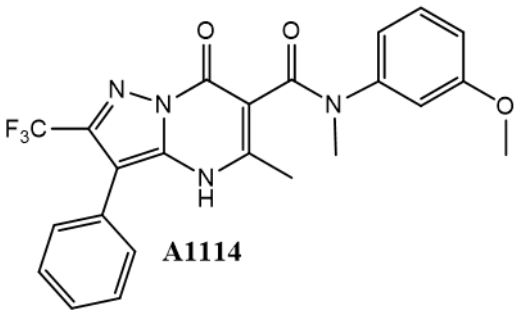
A1112

,



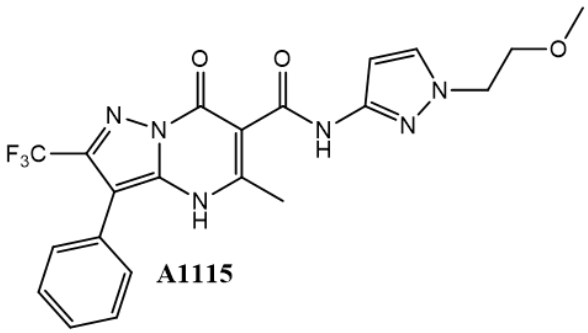
A1113

,



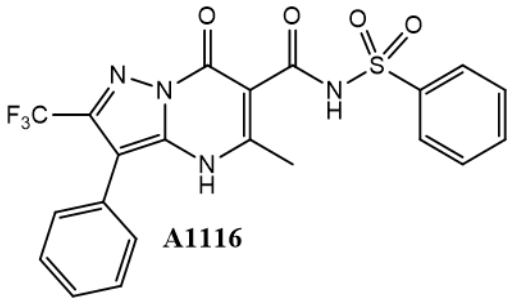
A1114

,



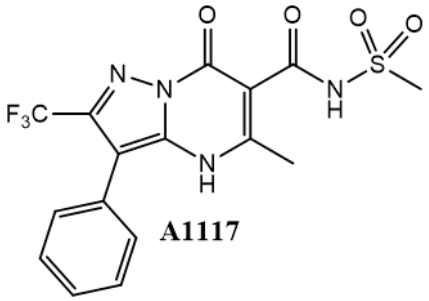
A1115

,



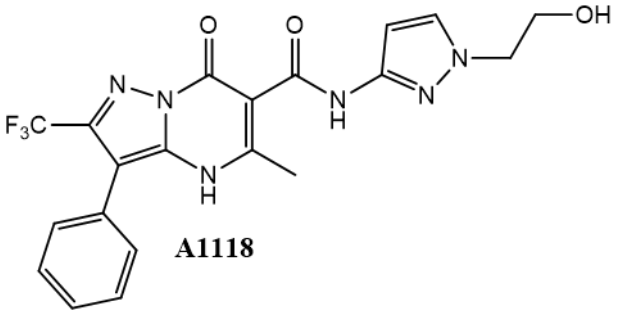
A1116

,



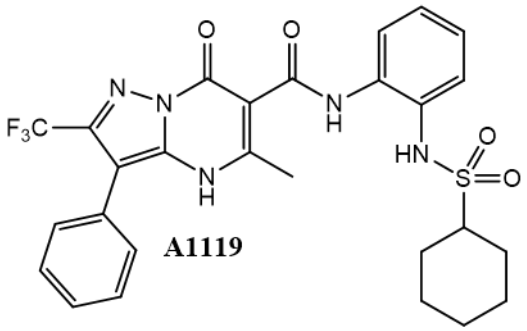
A1117

,



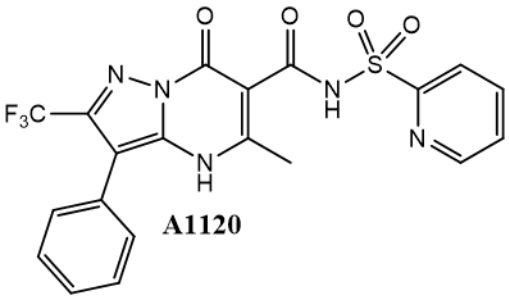
A1118

,



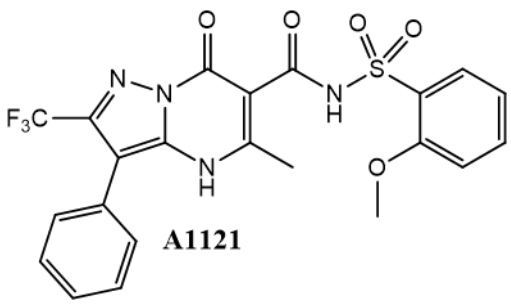
A1119

,



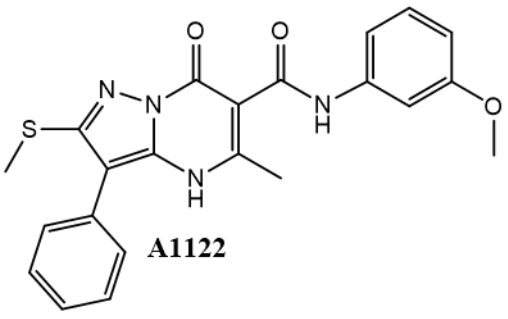
A1120

,



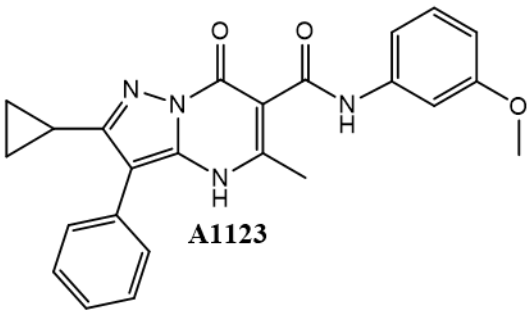
A1121

,



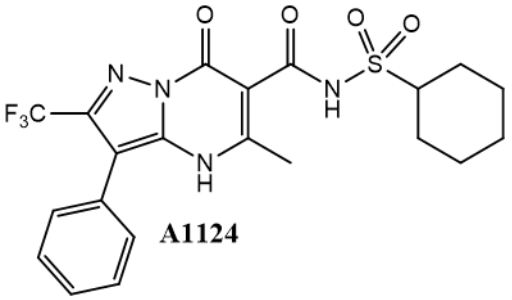
A1122

,



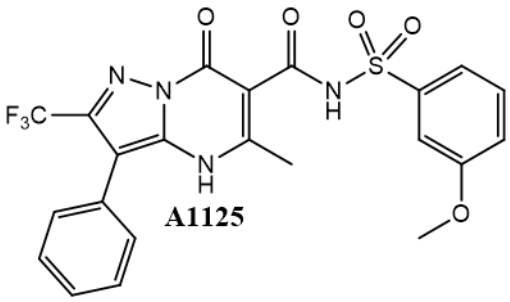
A1123

,



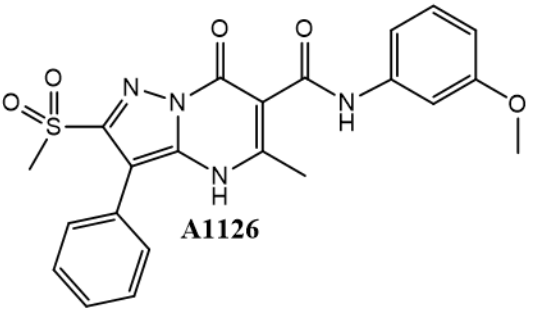
A1124

,



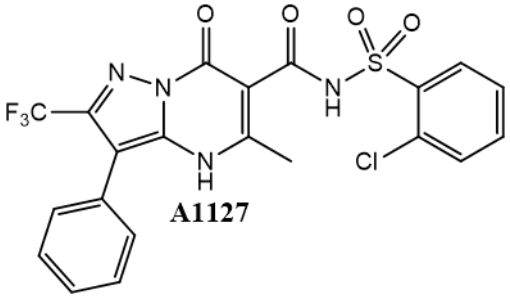
A1125

,



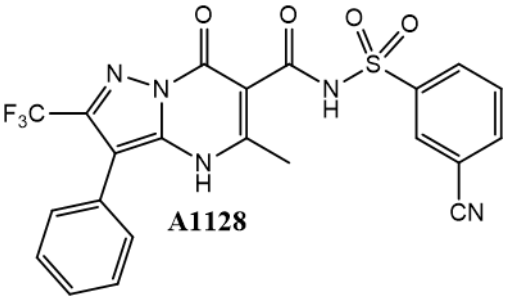
A1126

,



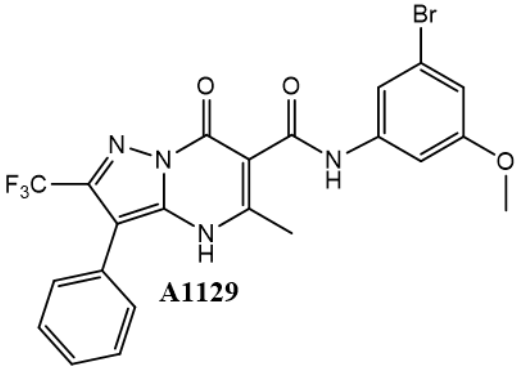
A1127

,



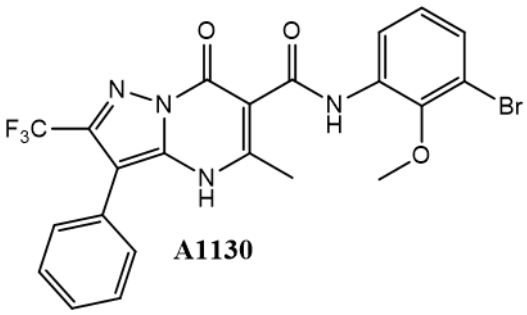
A1128

,



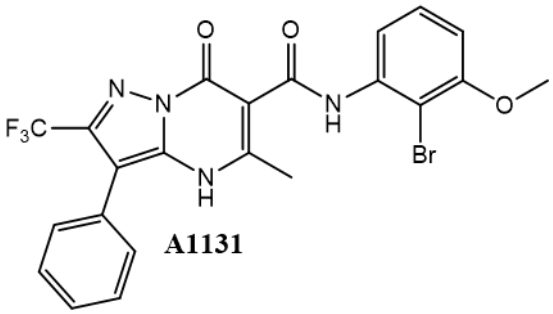
A1129

,



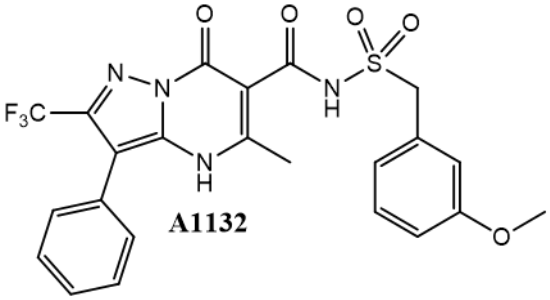
A1130

,



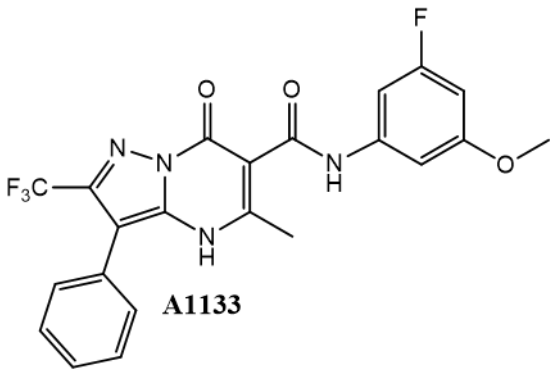
A1131

,



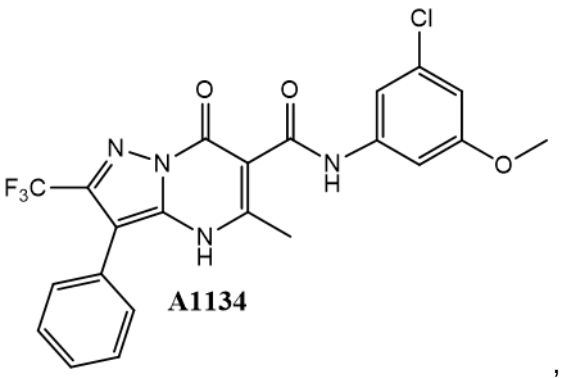
A1132

,



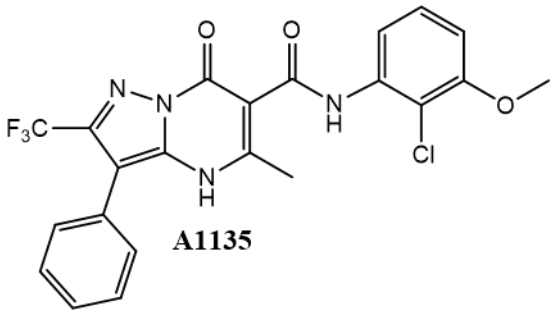
A1133

,



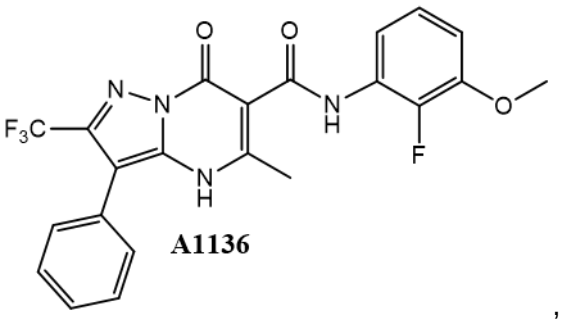
A1134

,



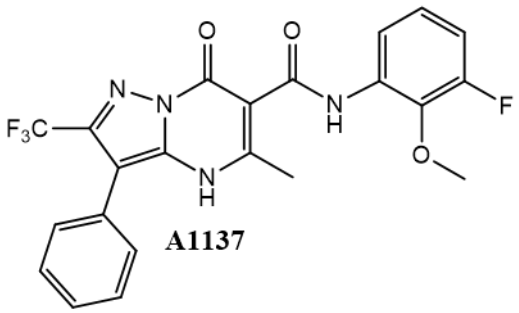
A1135

,



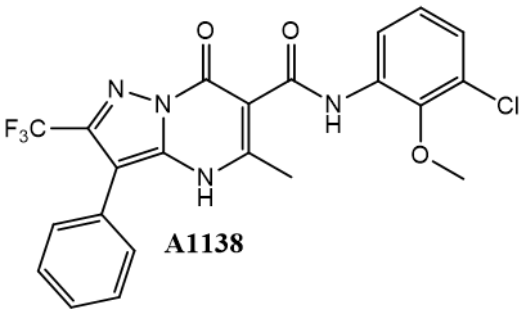
A1136

,



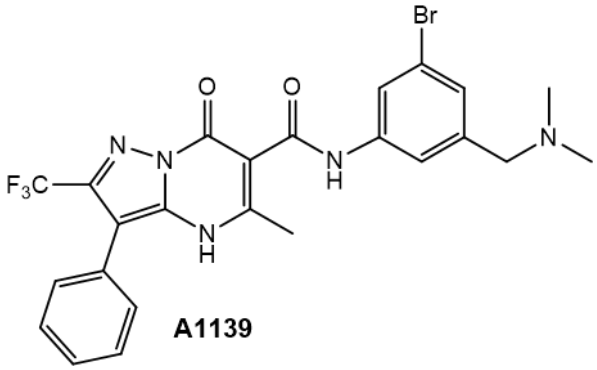
A1137

,



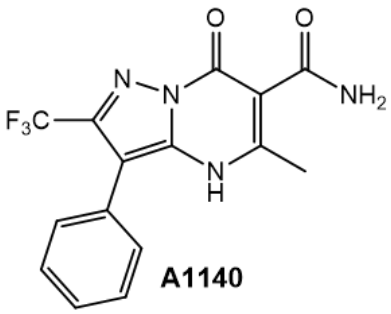
A1138

,



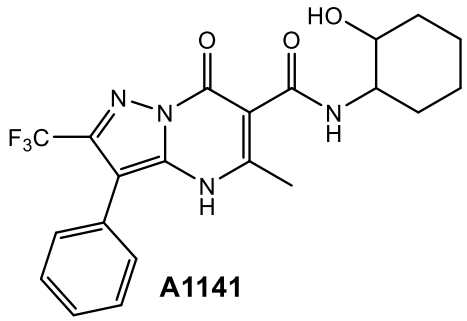
A1139

,



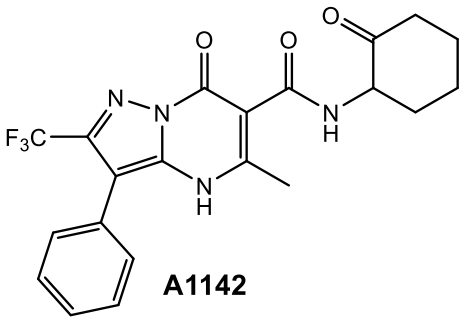
A1140

,



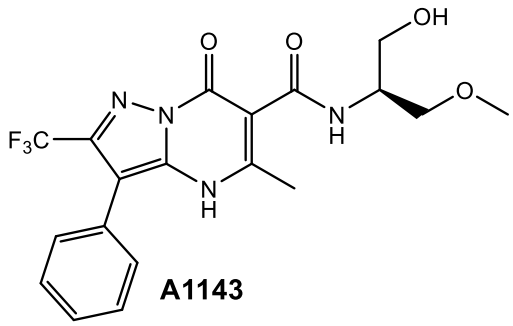
A1141

,



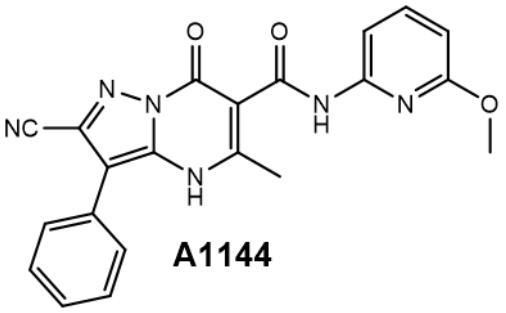
A1142

,



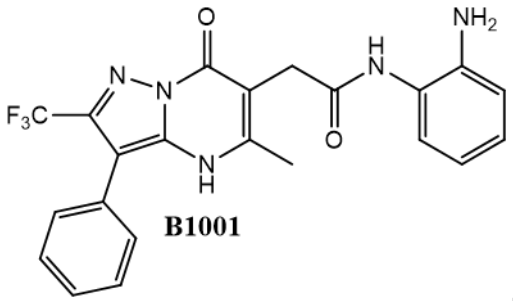
A1143

,



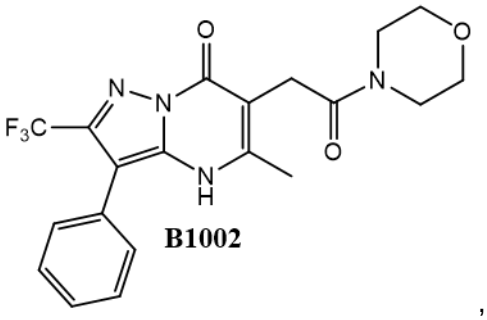
A1144

,



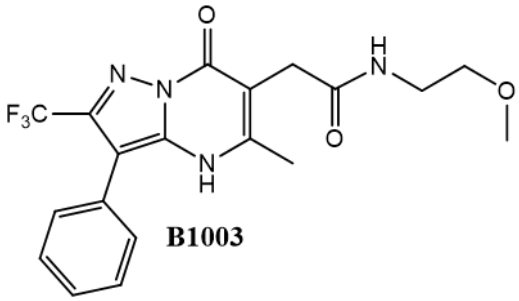
B1001

,



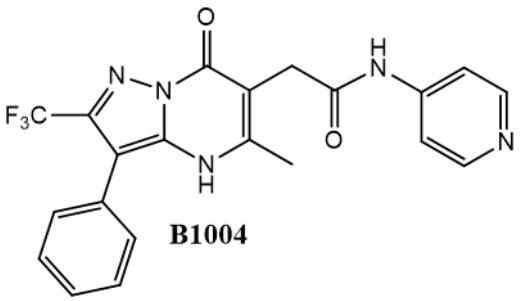
B1002

,



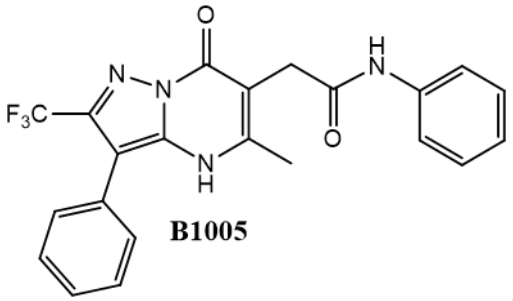
B1003

,



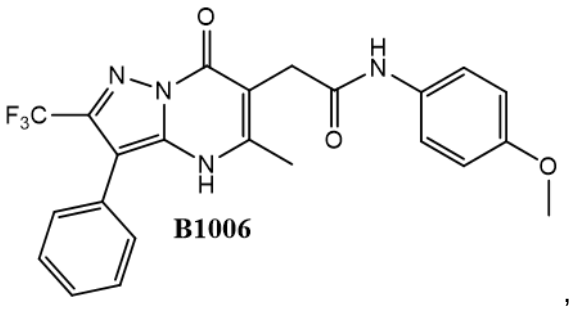
B1004

,



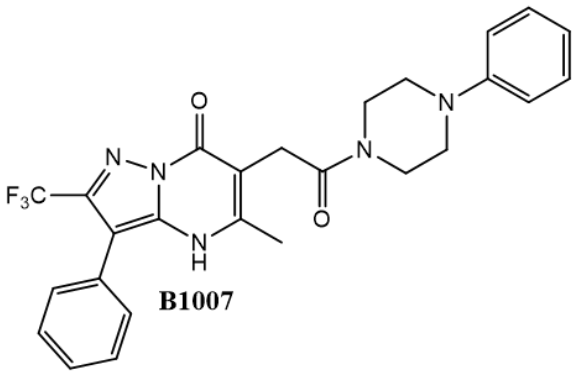
B1005

,



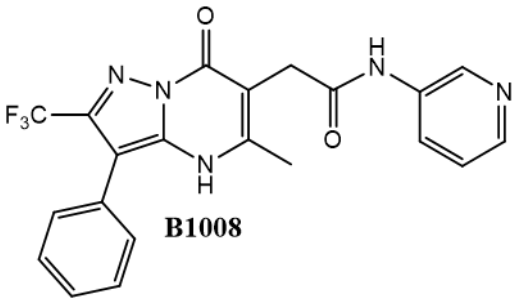
B1006

,



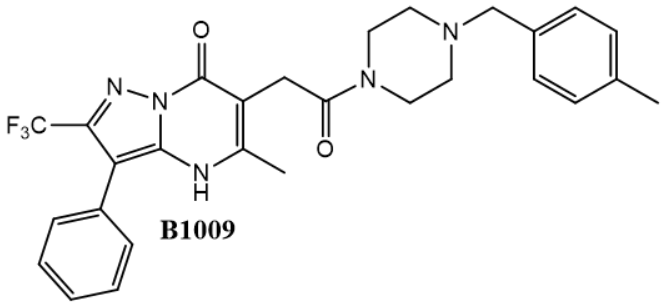
B1007

,



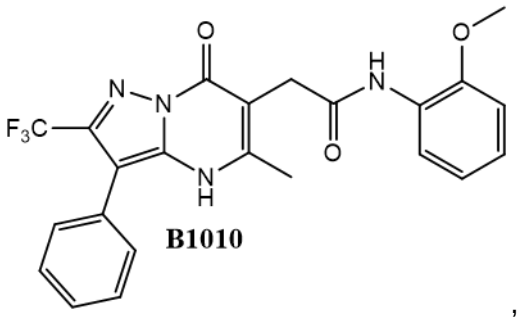
B1008

,



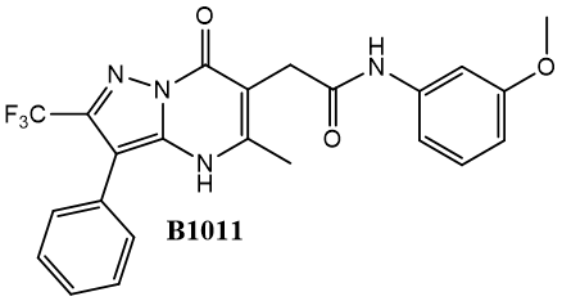
B1009

,



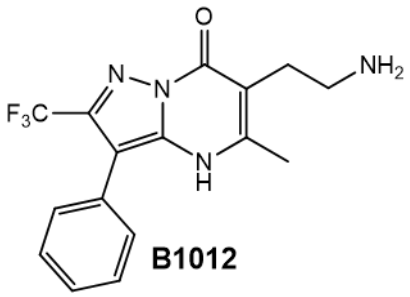
B1010

,



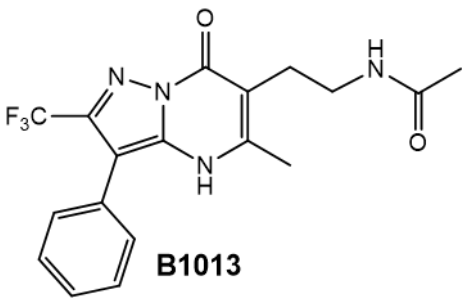
B1011

,



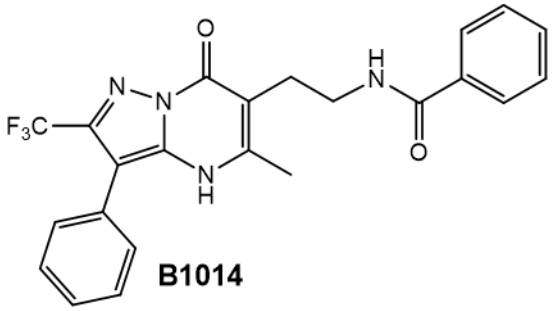
B1012

,



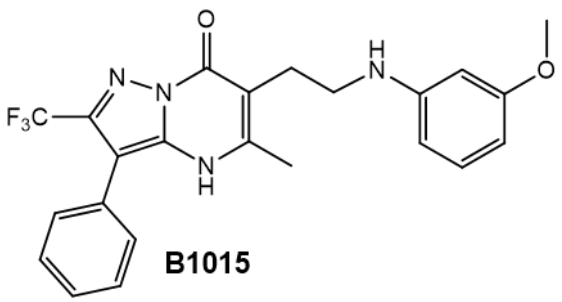
B1013

,



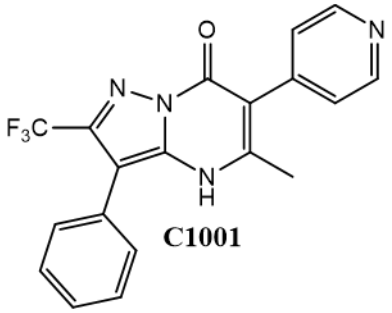
B1014

,



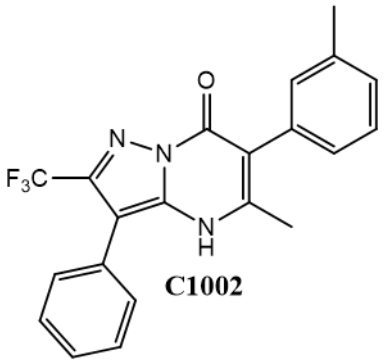
B1015

,



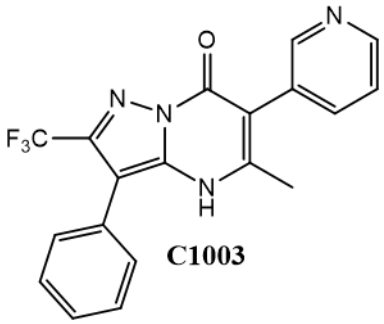
C1001

,



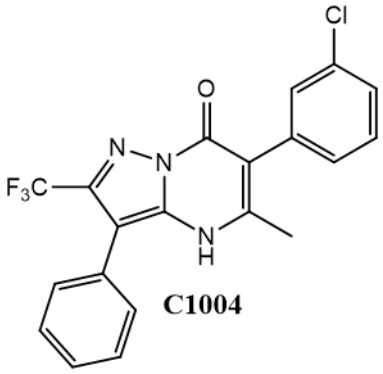
C1002

,



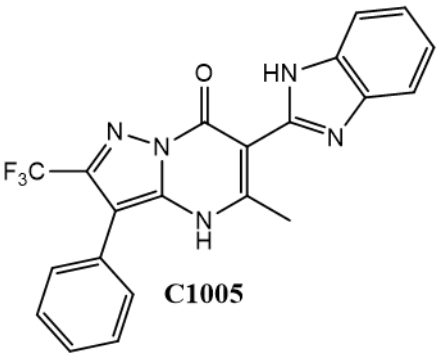
C1003

,



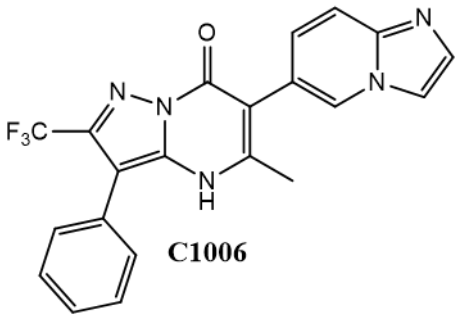
C1004

,



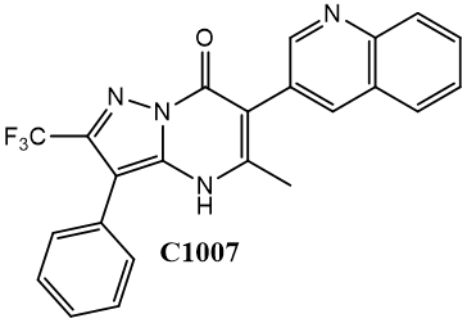
C1005

,



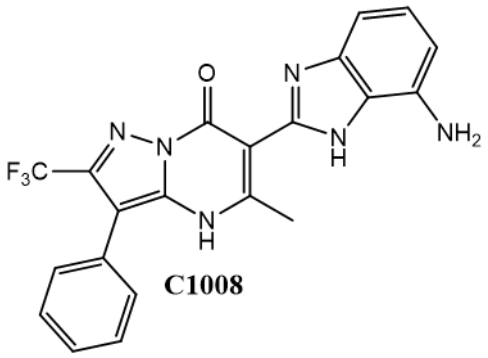
C1006

,



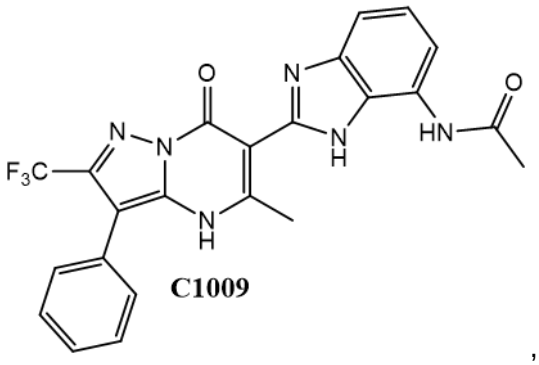
C1007

,



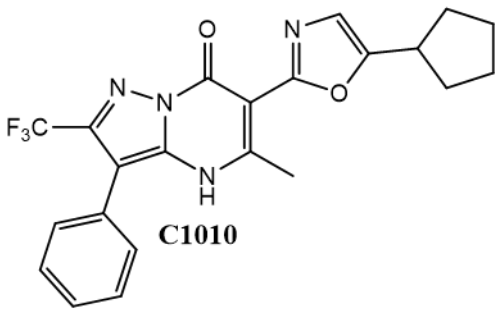
C1008

,



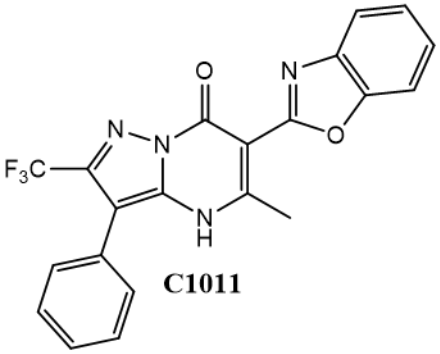
C1009

,



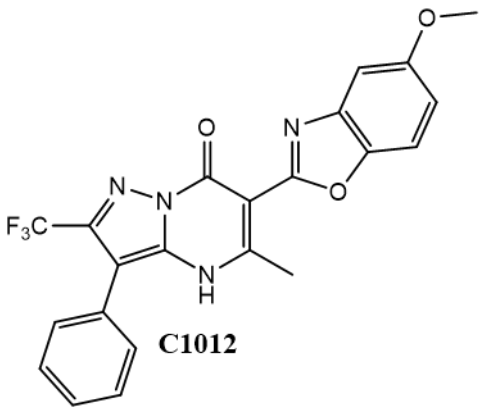
C1010

,



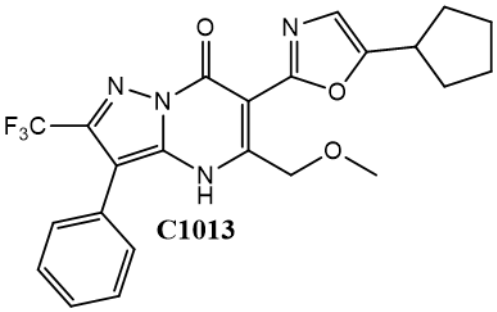
C1011

,



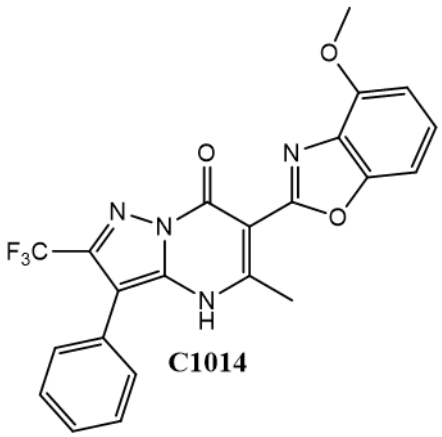
C1012

,



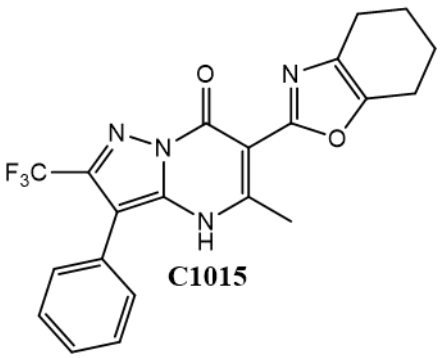
C1013

,



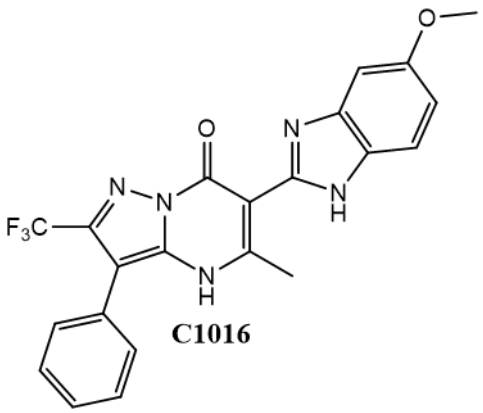
C1014

,



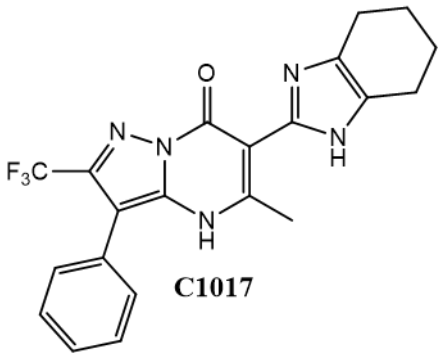
C1015

,



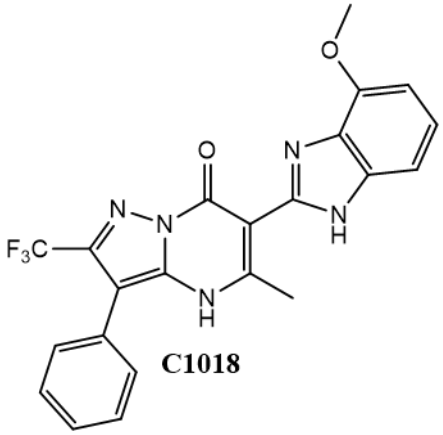
C1016

,



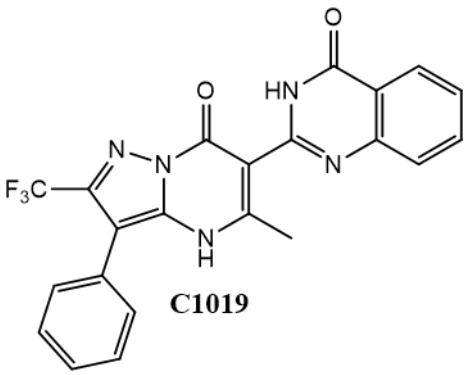
C1017

,



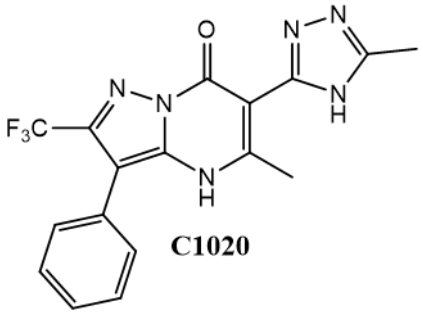
C1018

,



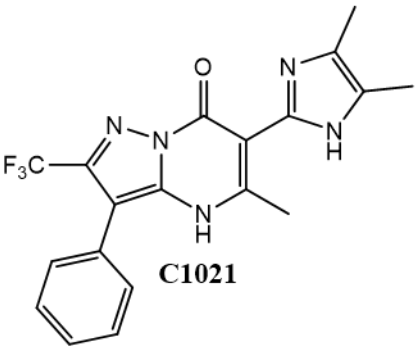
C1019

,



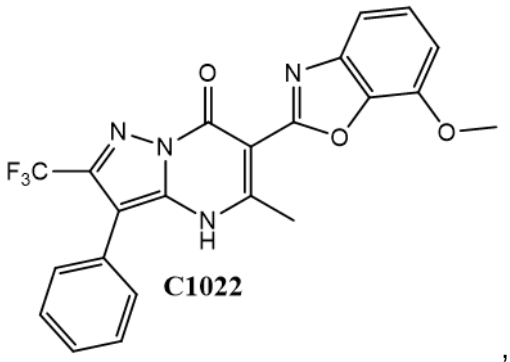
C1020

,



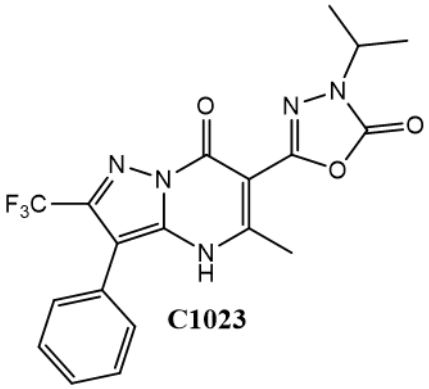
C1021

,



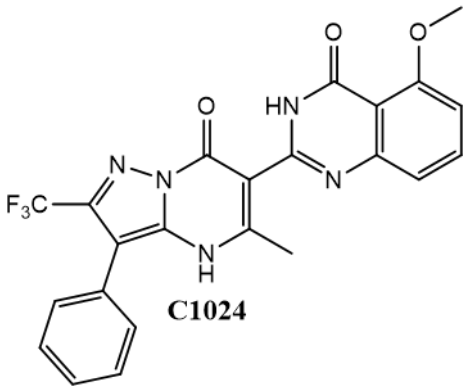
C1022

,



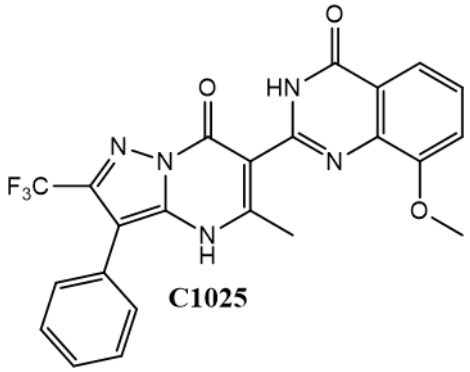
C1023

,



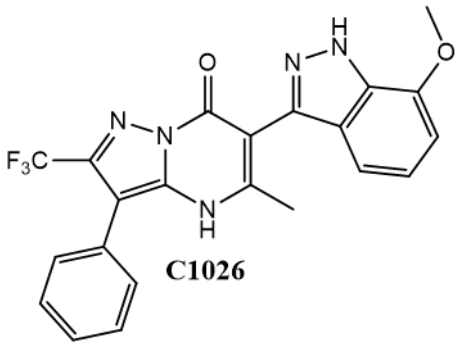
C1024

,



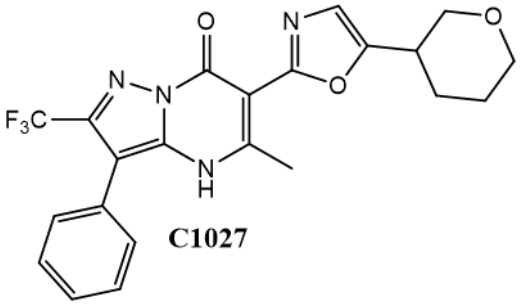
C1025

,



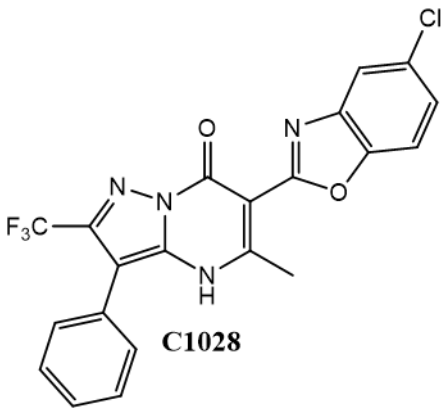
C1026

,



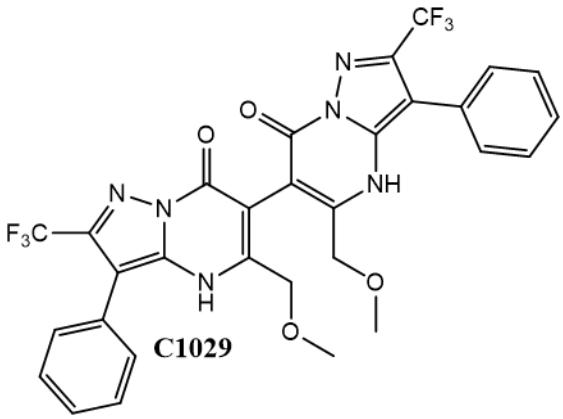
C1027

,



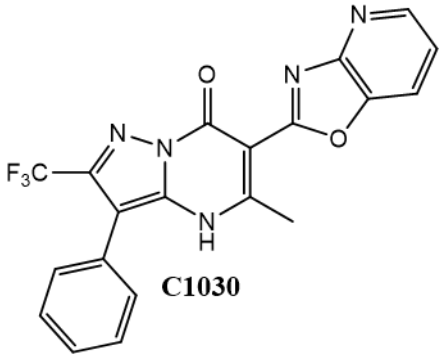
C1028

,



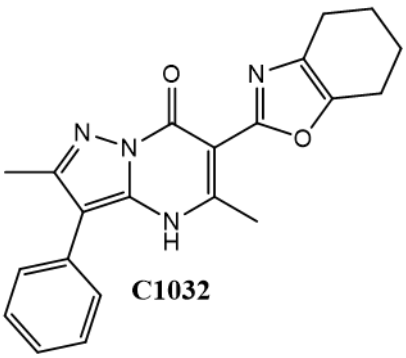
C1029

,



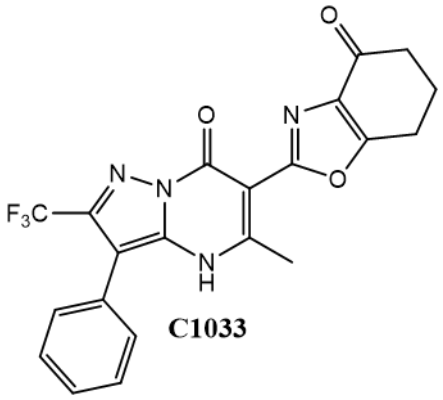
C1030

,



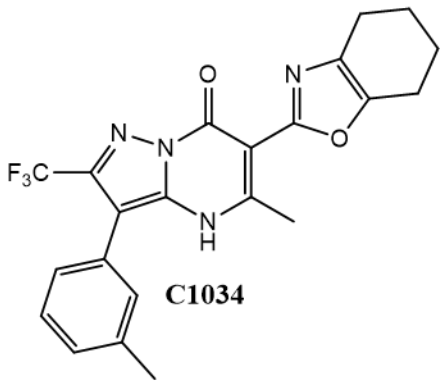
C1032

,



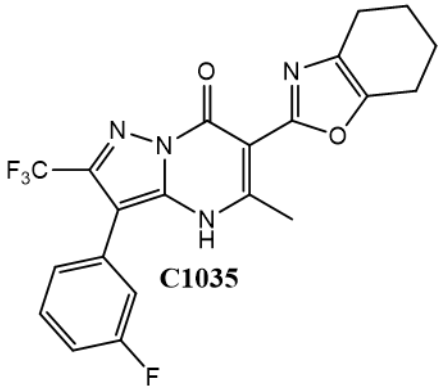
C1033

,



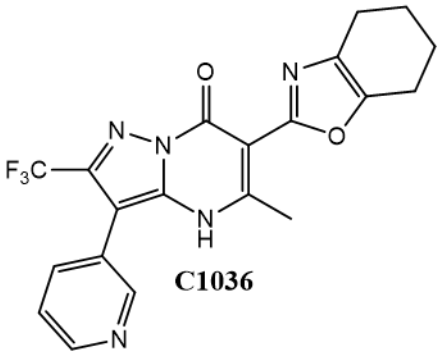
C1034

,



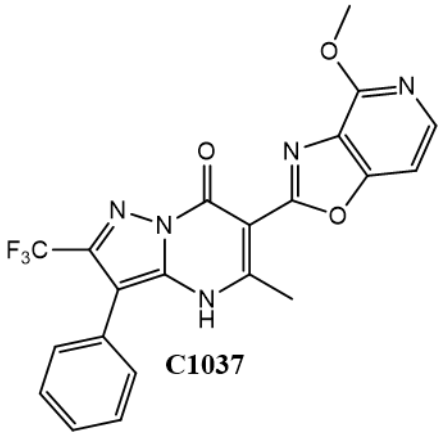
C1035

,



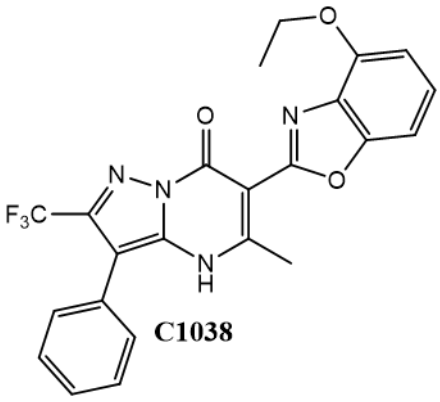
C1036

,



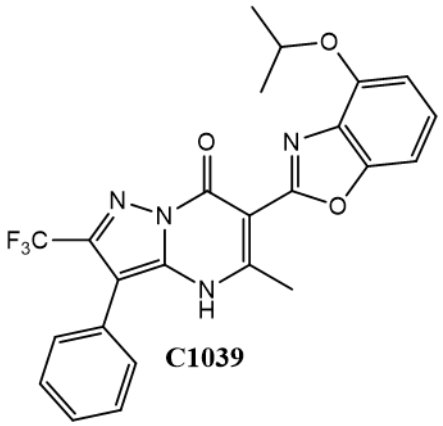
C1037

,



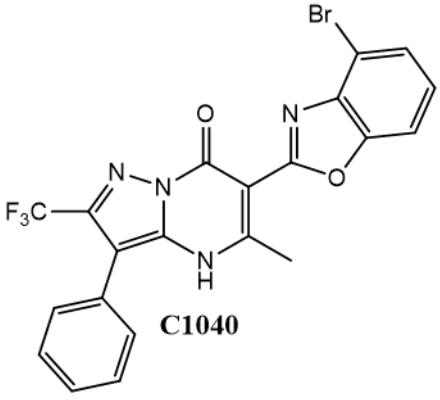
C1038

,



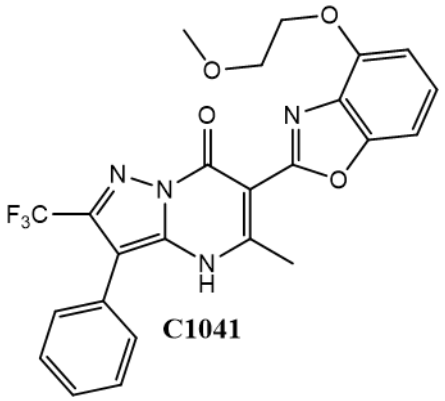
C1039

,



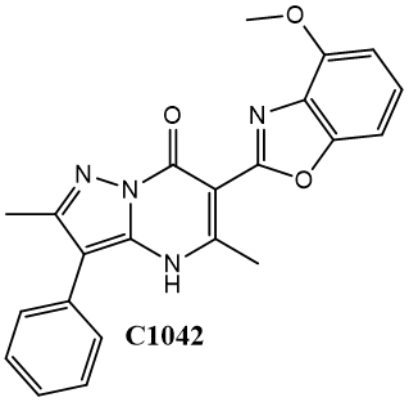
C1040

,



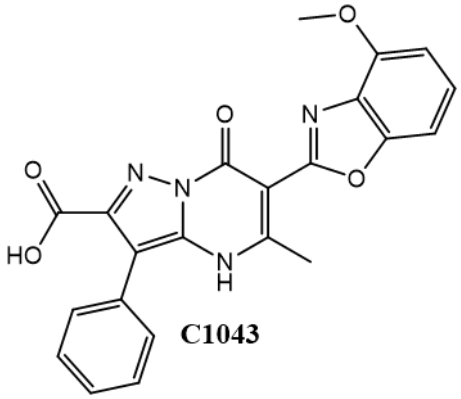
C1041

,



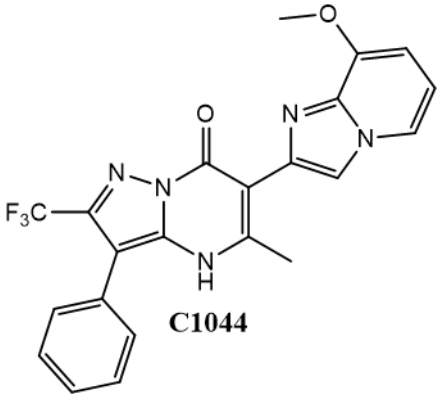
C1042

,



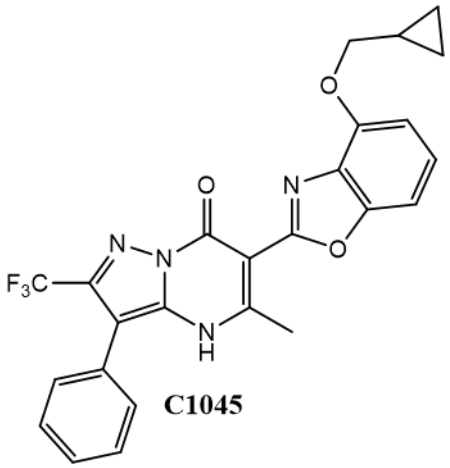
C1043

,



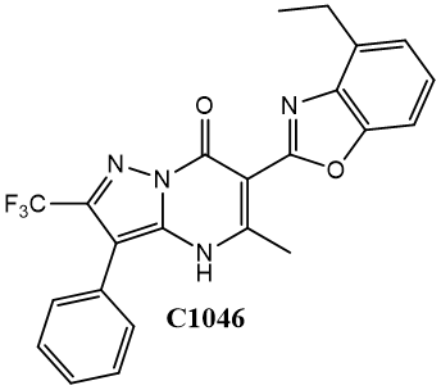
C1044

,



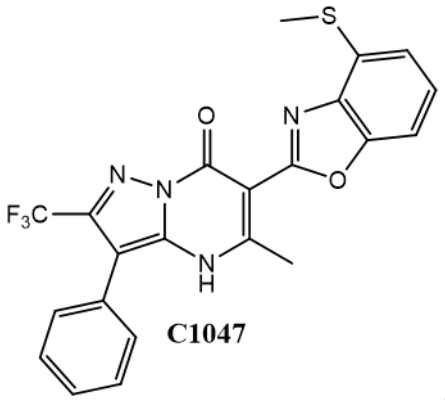
C1045

,



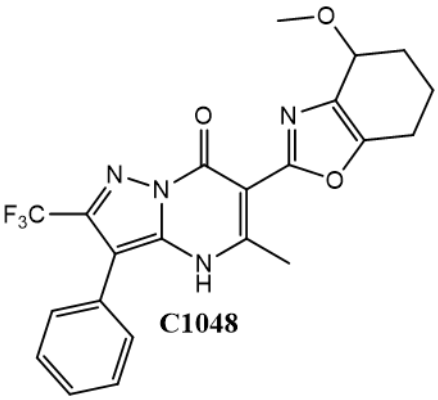
C1046

,



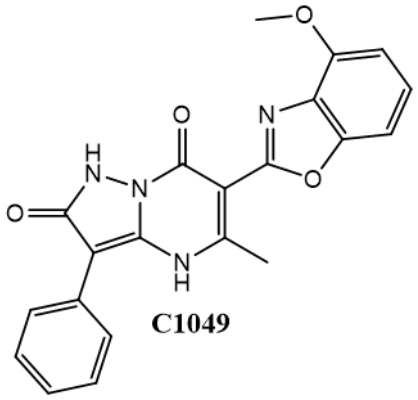
C1047

,



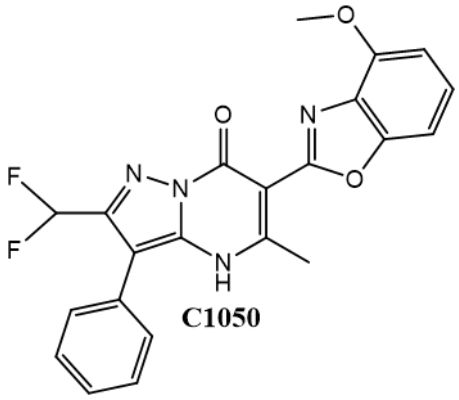
C1048

,



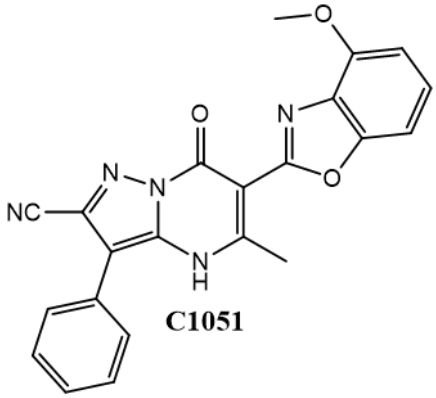
C1049

,



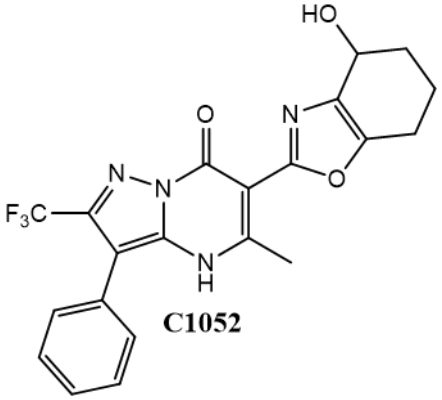
C1050

,



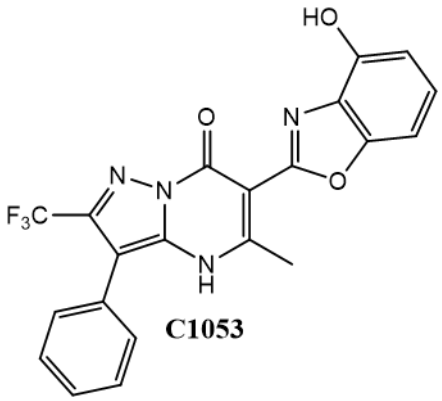
C1051

,



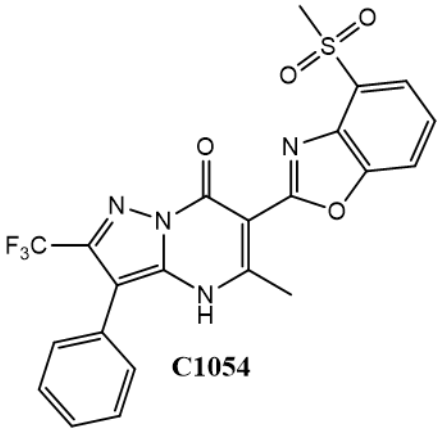
C1052

,



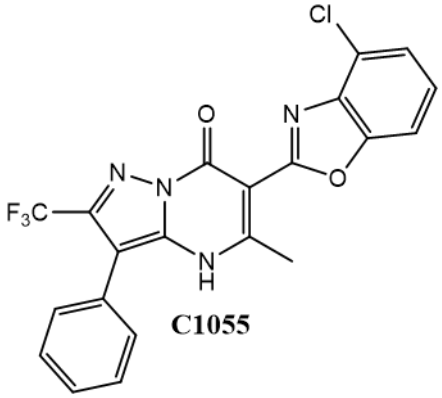
C1053

,



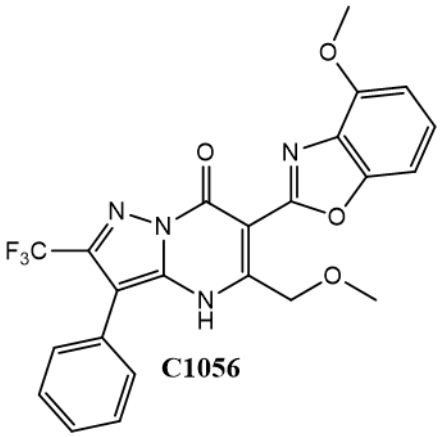
C1054

,



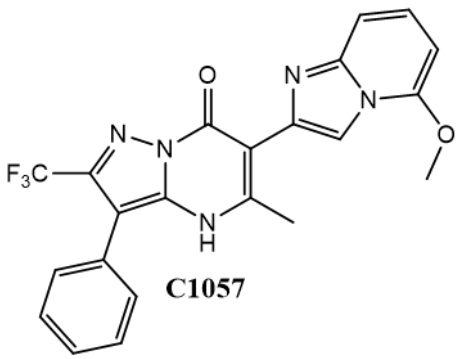
C1055

,



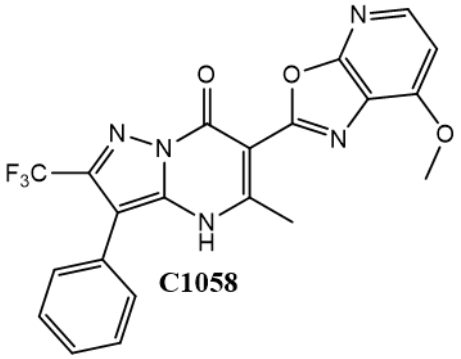
C1056

,



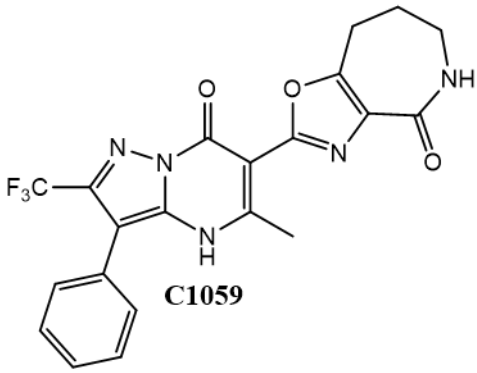
C1057

,



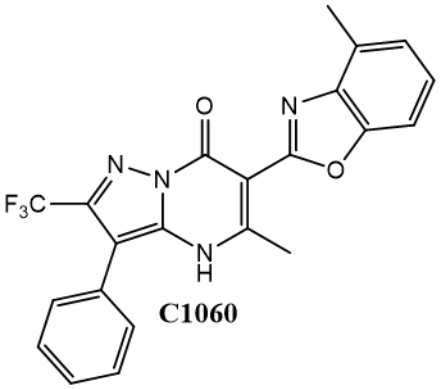
C1058

,



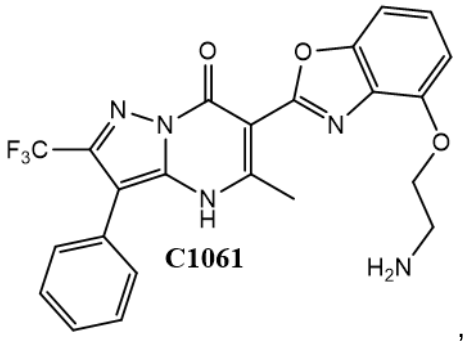
C1059

,



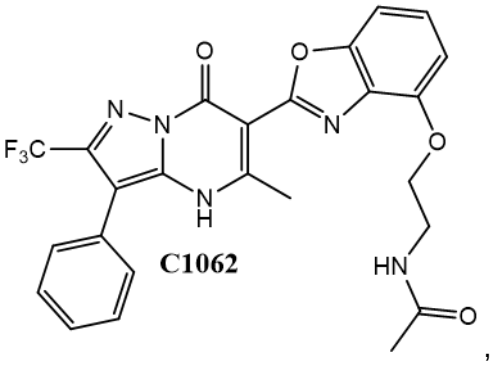
C1060

,



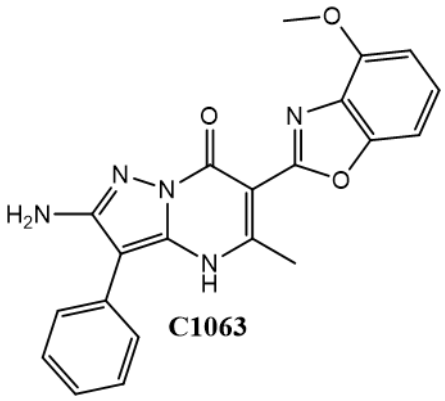
C1061

,



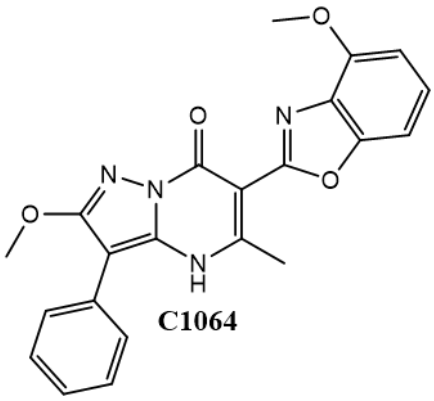
C1062

,



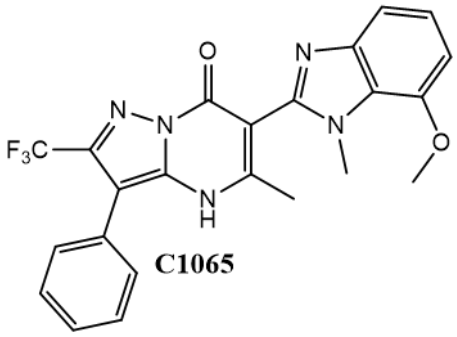
C1063

,



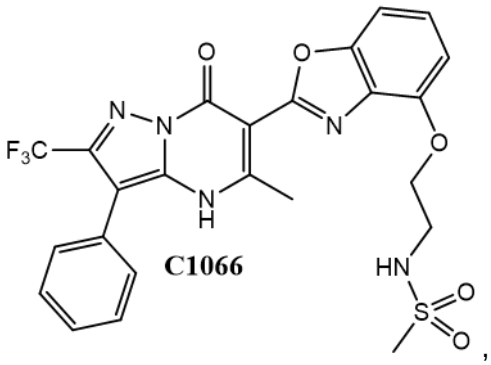
C1064

,



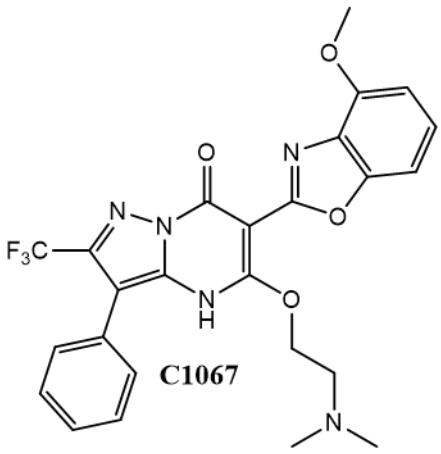
C1065

,



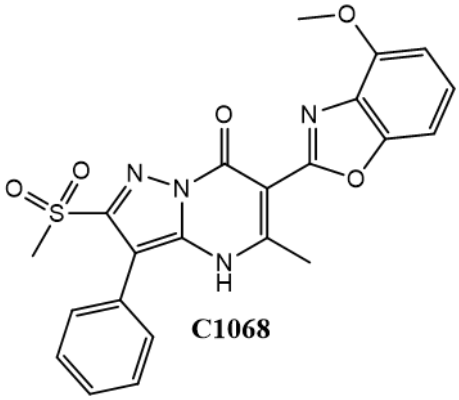
C1066

,



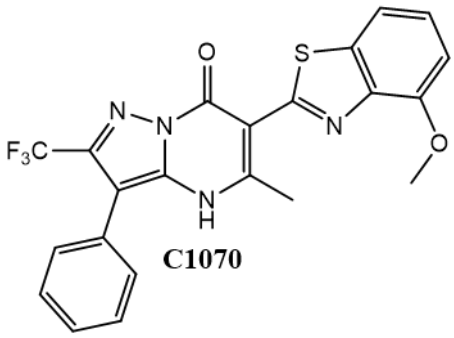
C1067

,



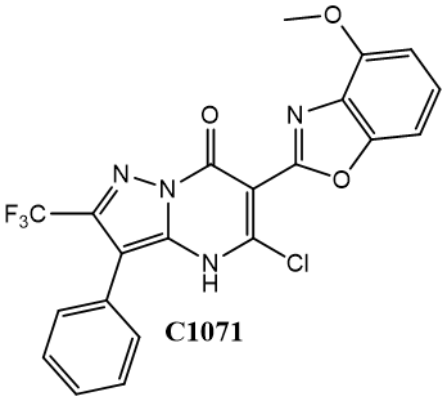
C1068

,



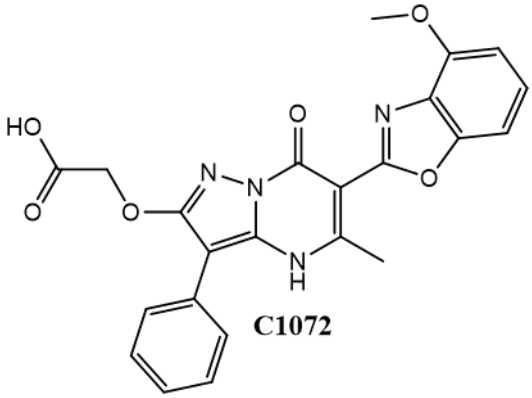
C1070

,



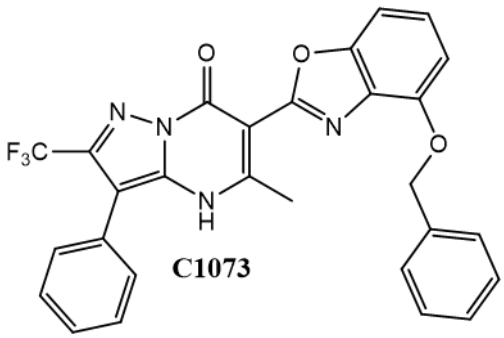
C1071

,



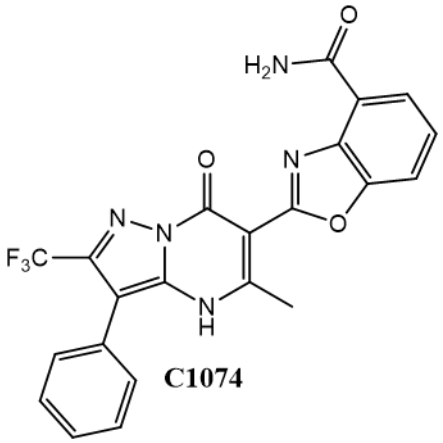
C1072

,



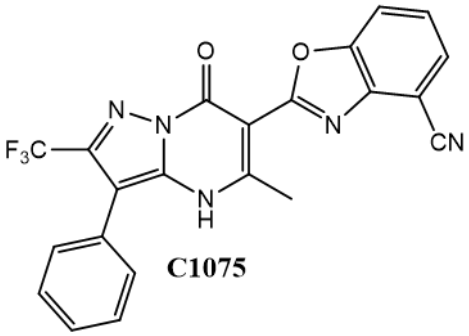
C1073

,



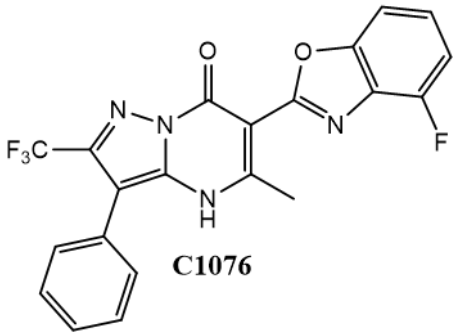
C1074

,



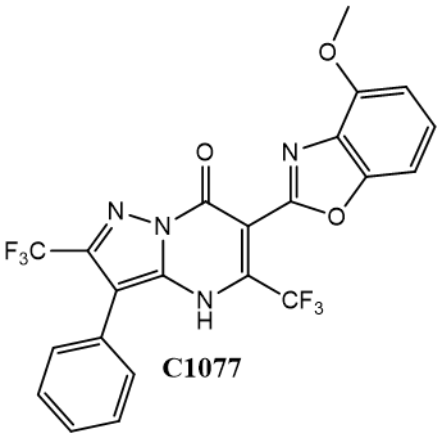
C1075

,



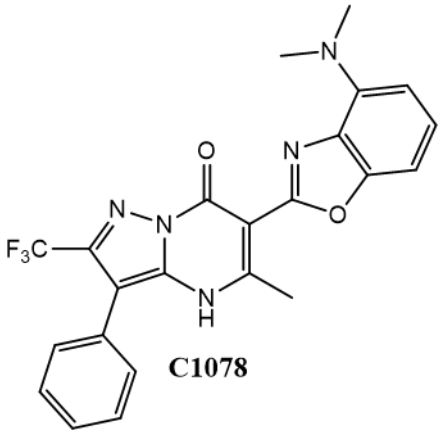
C1076

,



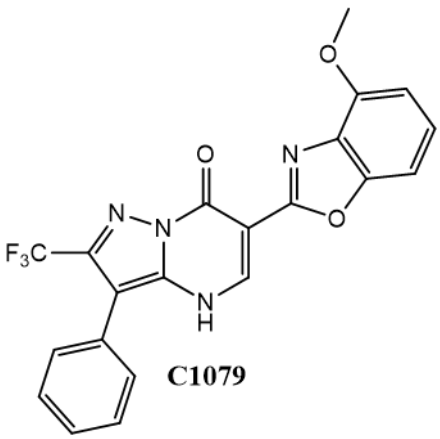
C1077

,



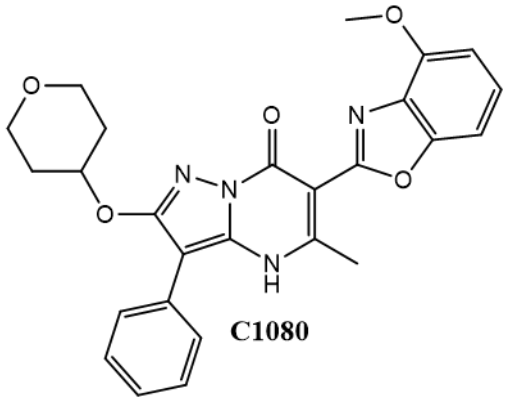
C1078

,



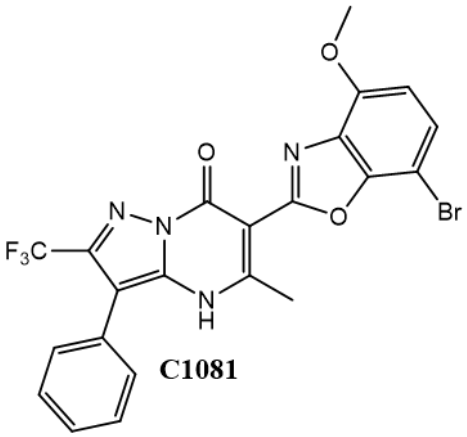
C1079

,



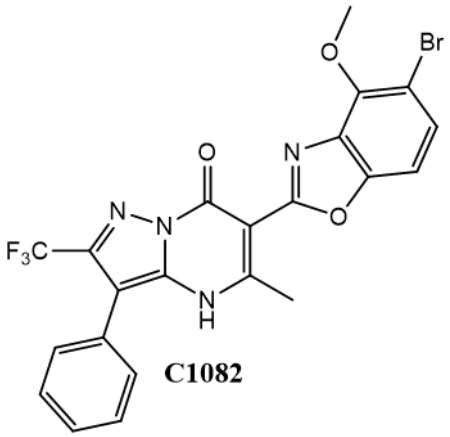
C1080

,



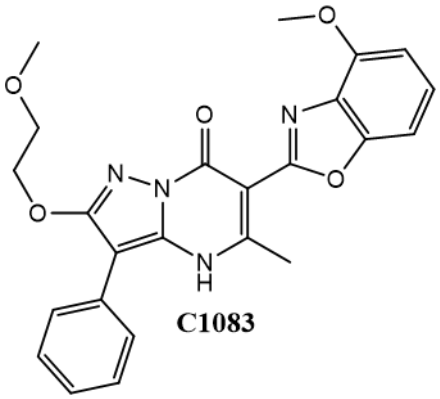
C1081

,



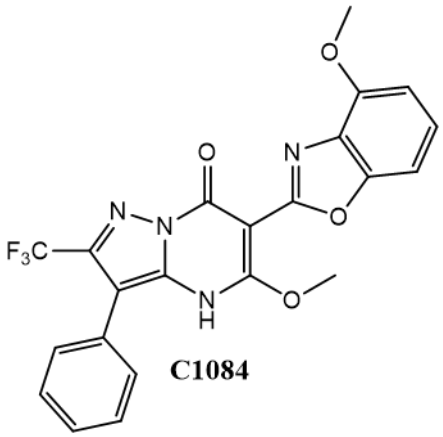
C1082

,



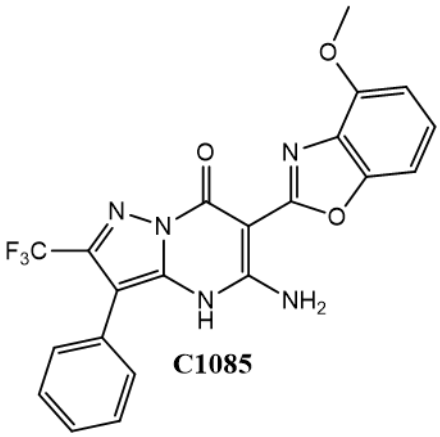
C1083

,



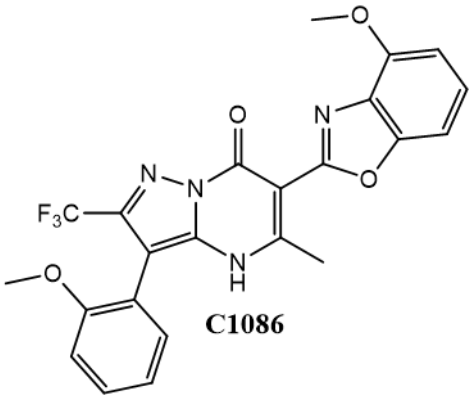
C1084

,



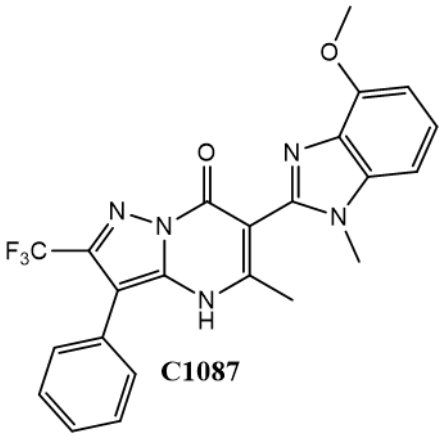
C1085

,



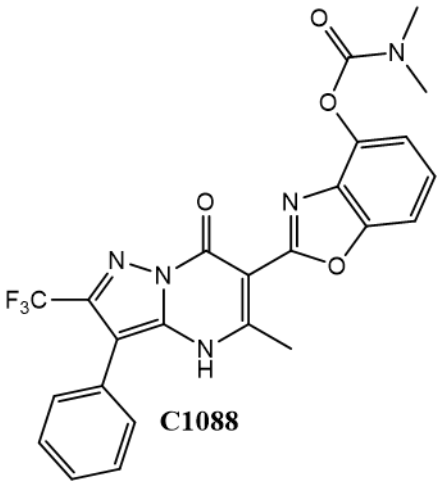
C1086

,



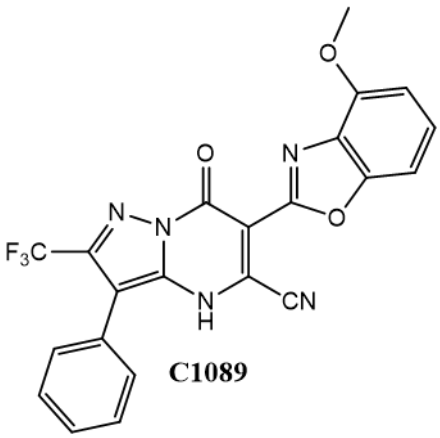
C1087

,



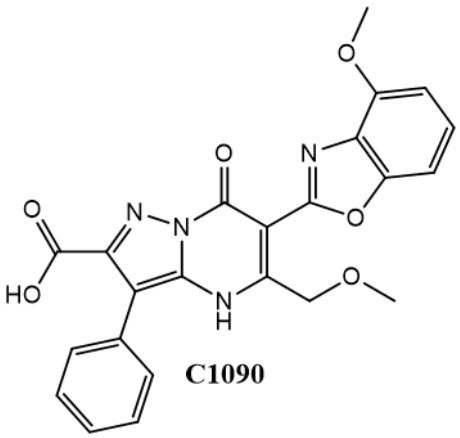
C1088

,



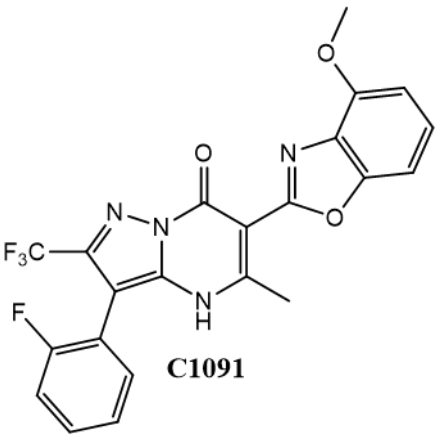
C1089

,



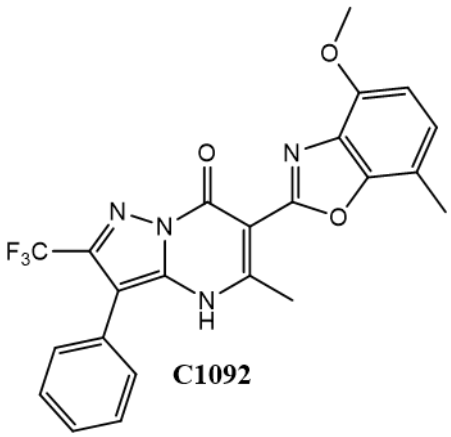
C1090

,



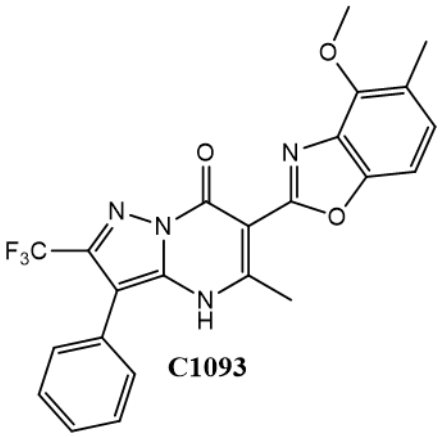
C1091

,



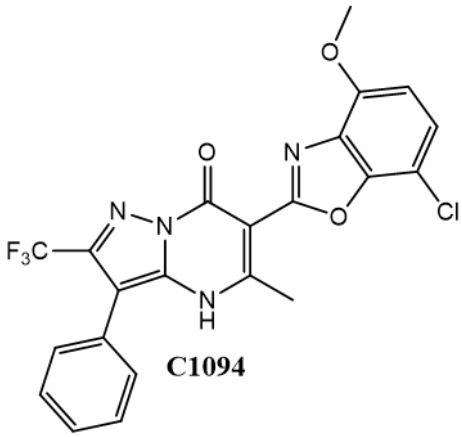
C1092

,



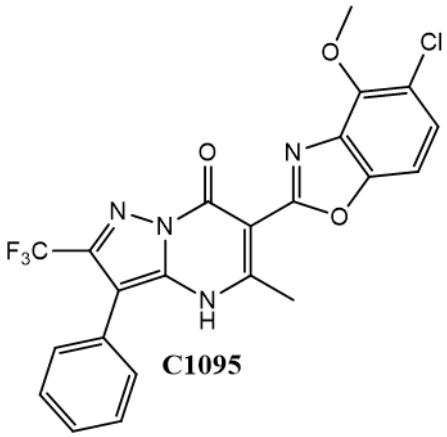
C1093

,



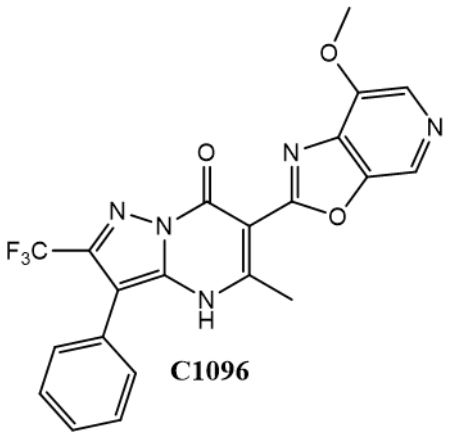
C1094

,



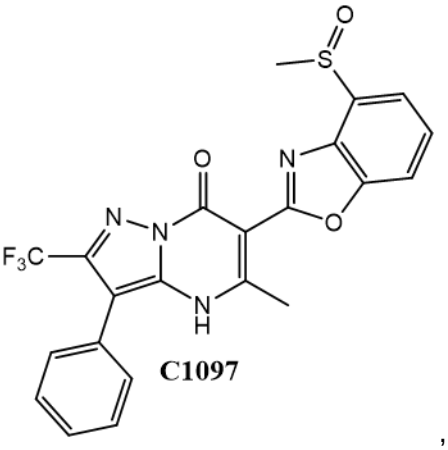
C1095

,



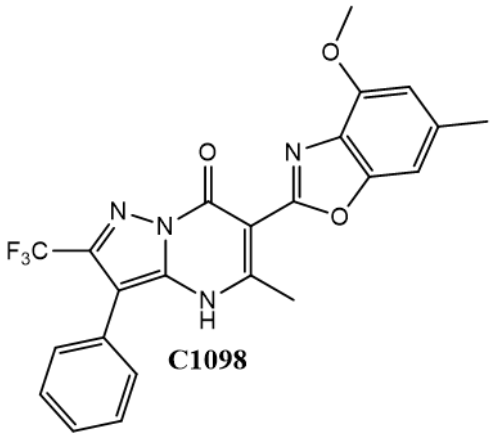
C1096

,



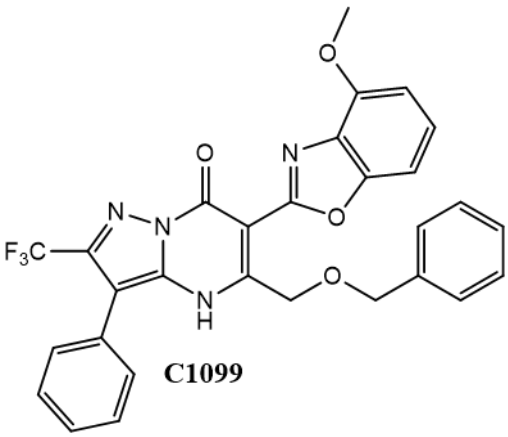
C1097

,



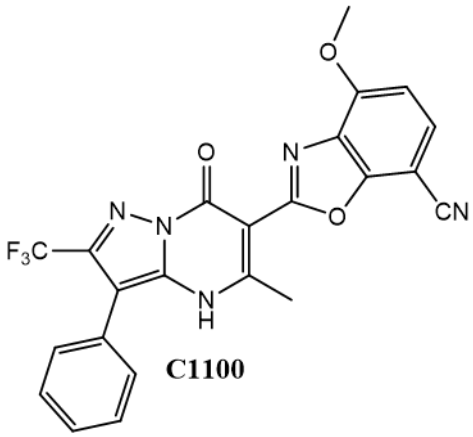
C1098

,



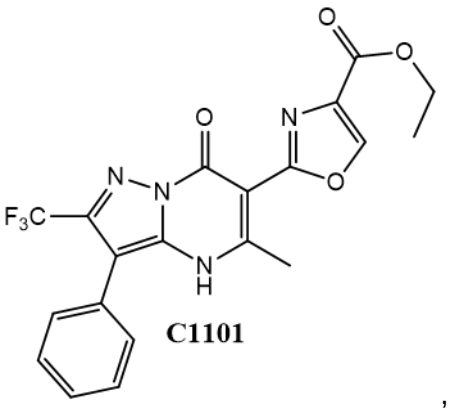
C1099

,



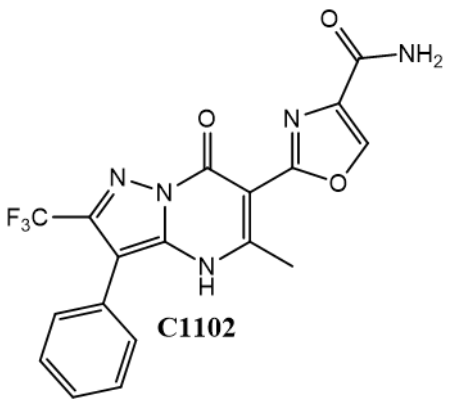
C1100

,



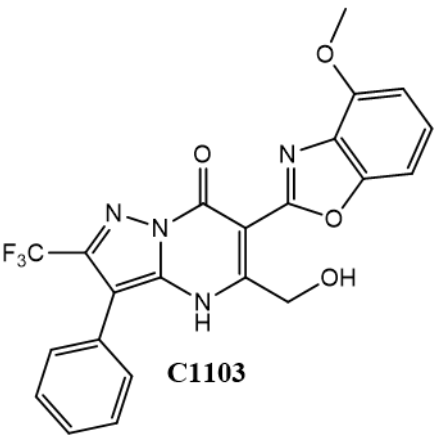
C1101

,



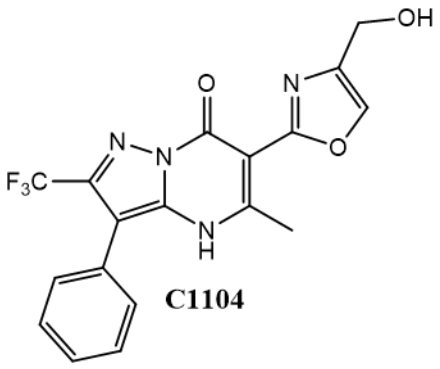
C1102

,



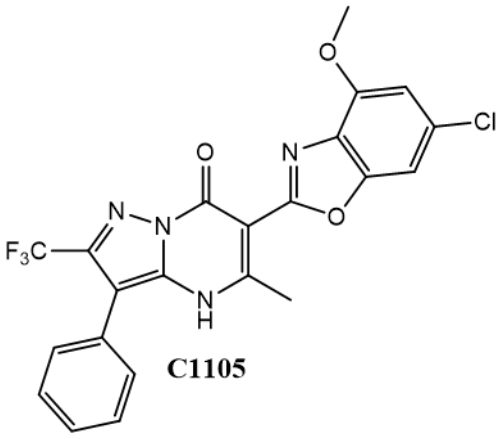
C1103

,



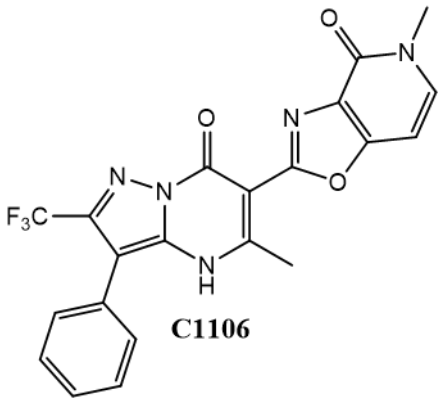
C1104

,



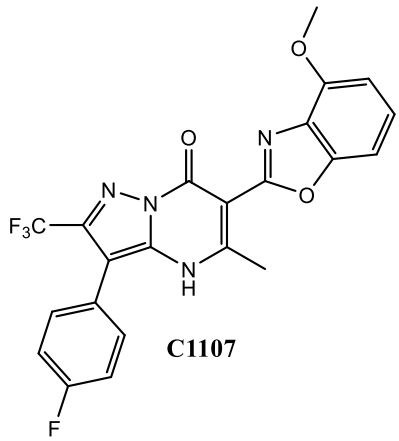
C1105

,



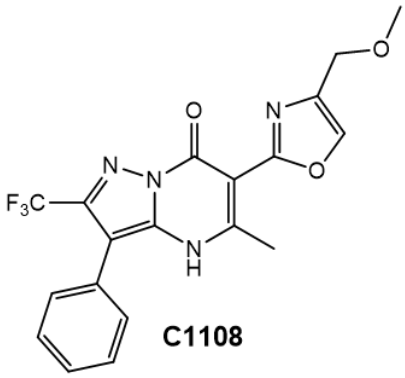
C1106

,



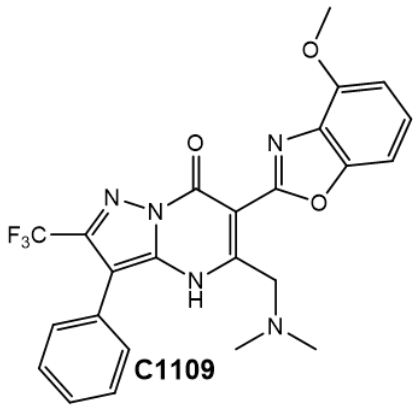
C1107

,



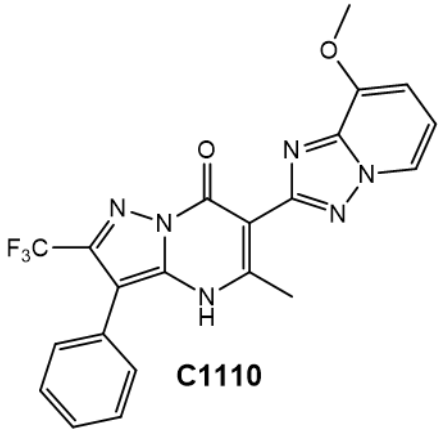
C1108

,



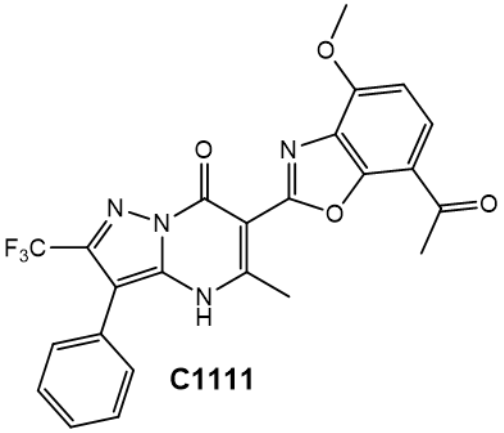
C1109

,



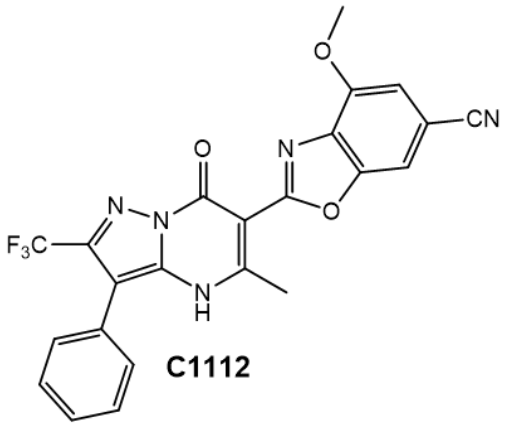
C1110

,



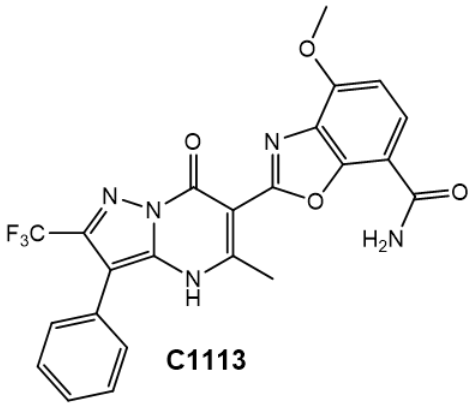
C1111

,



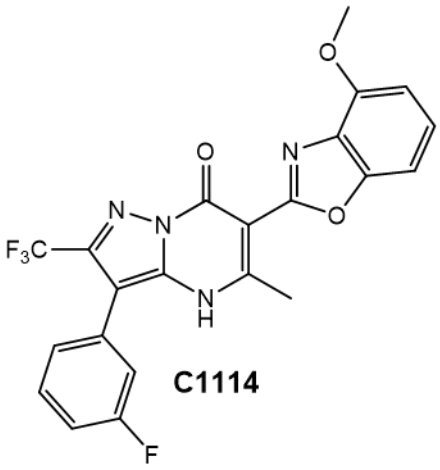
C1112

,



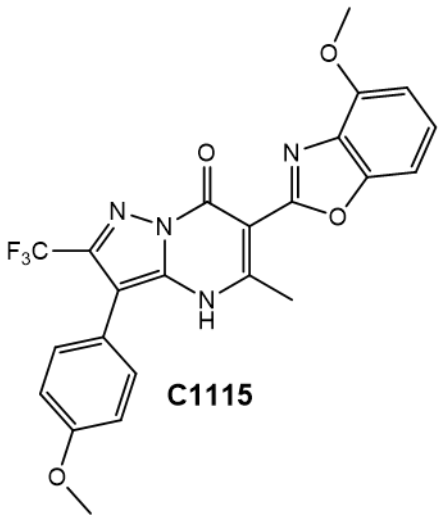
C1113

,



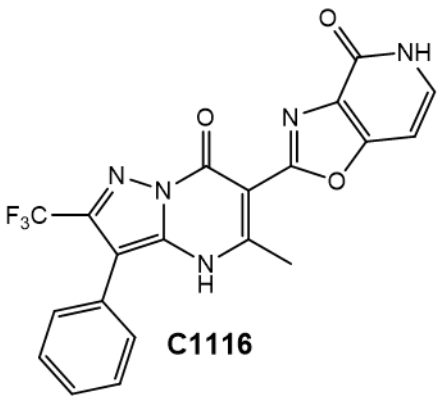
C1114

,



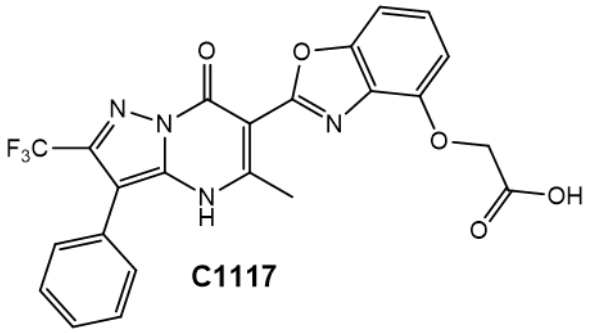
C1115

,



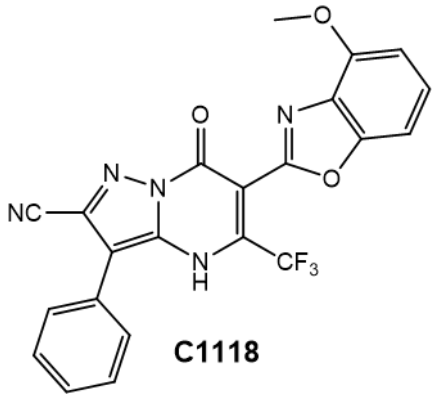
C1116

,



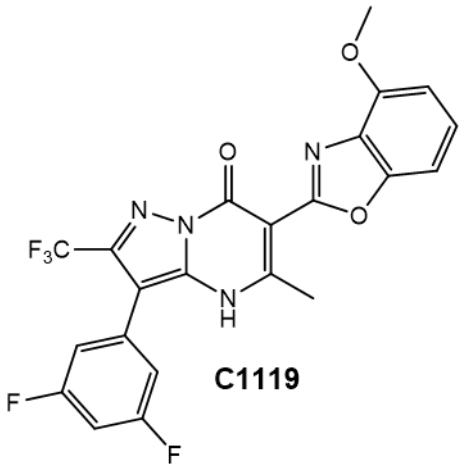
C1117

,



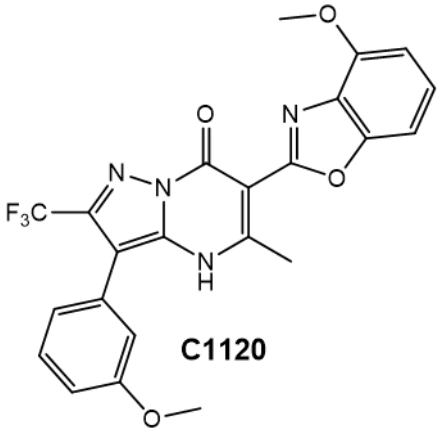
C1118

,



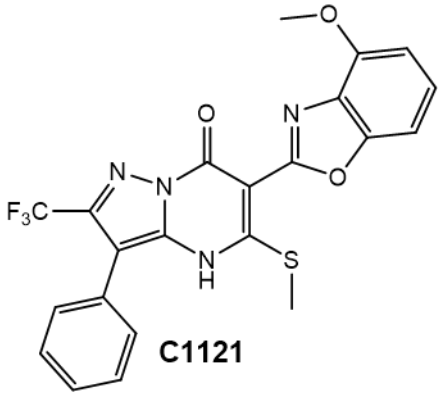
C1119

,



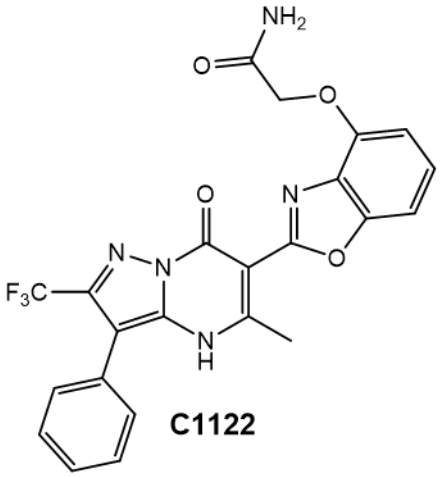
C1120

,



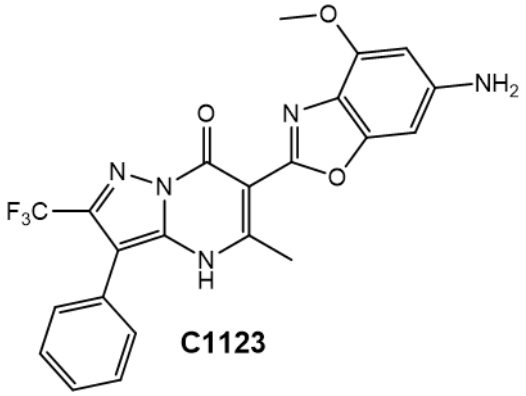
C1121

,

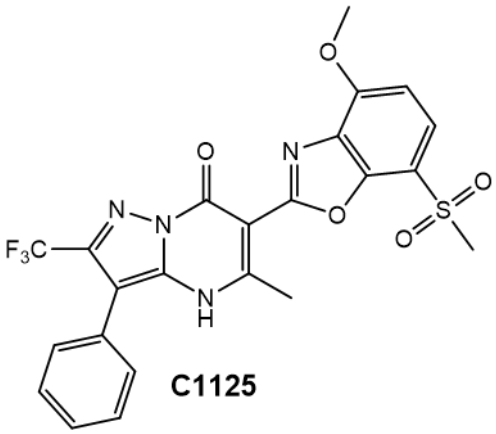


C1122

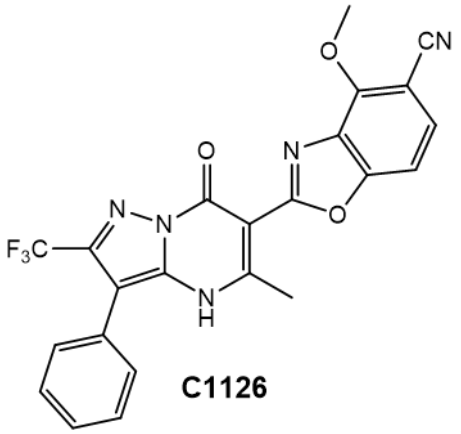
,



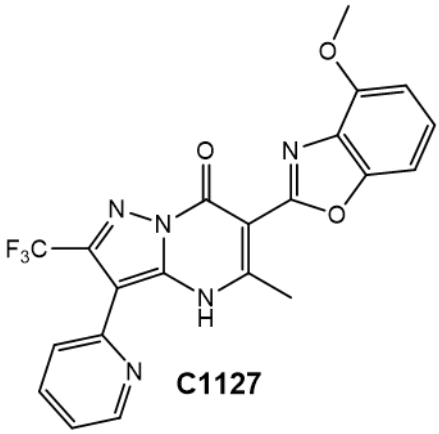
C1123 ,



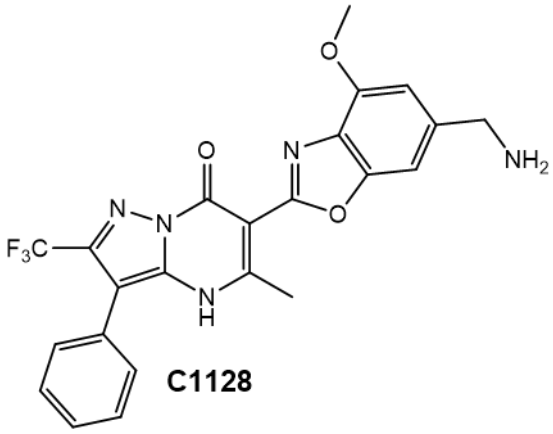
C1125 ,



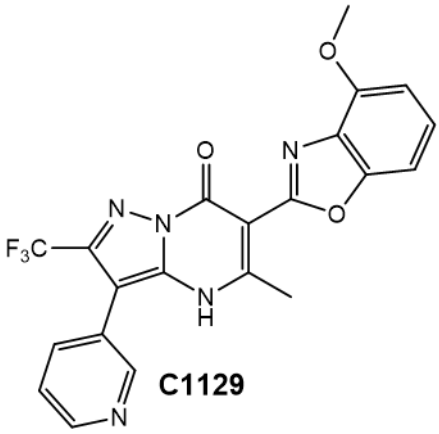
C1126 ,



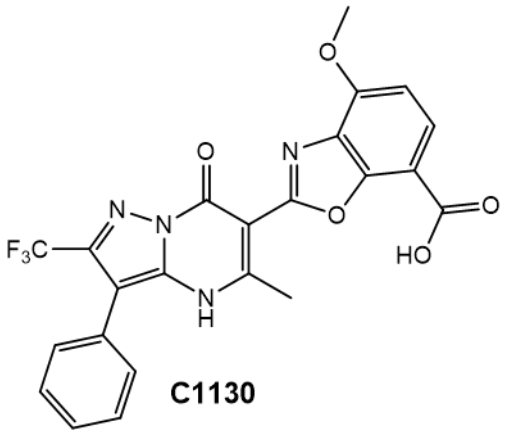
C1127 ,



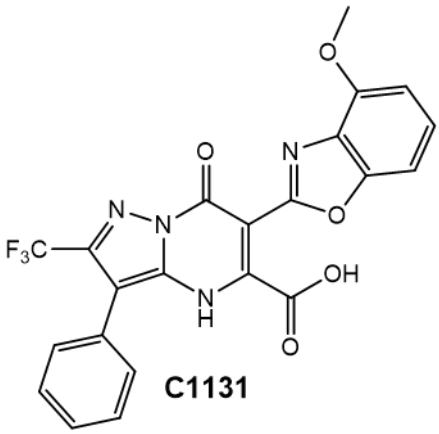
C1128 ,



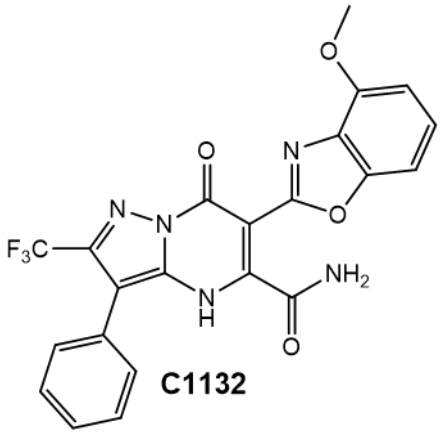
C1129 ,



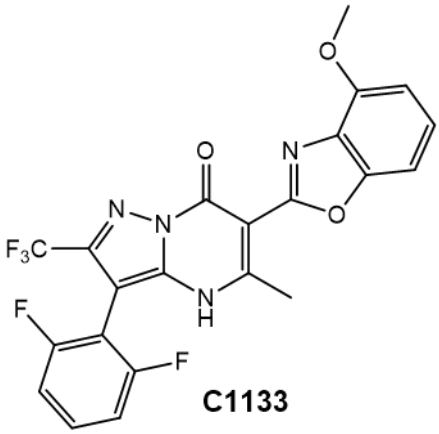
C1130,



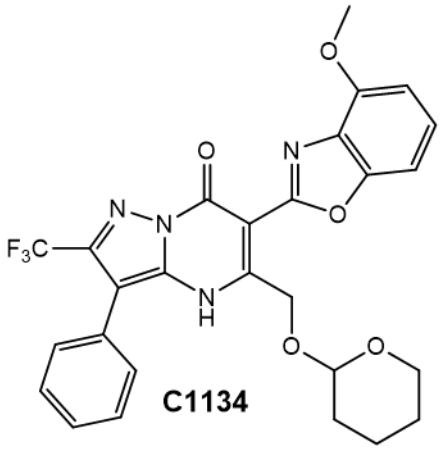
C1131,



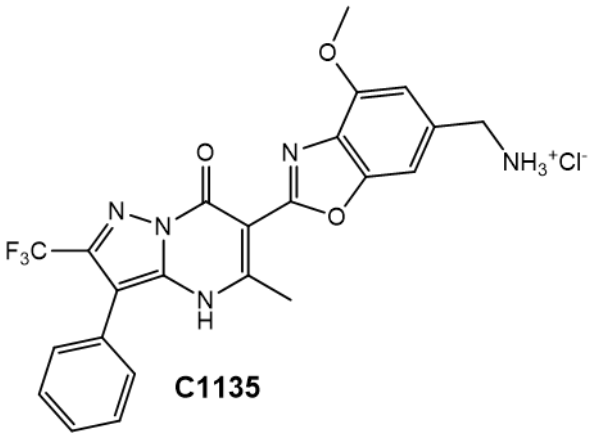
C1132,



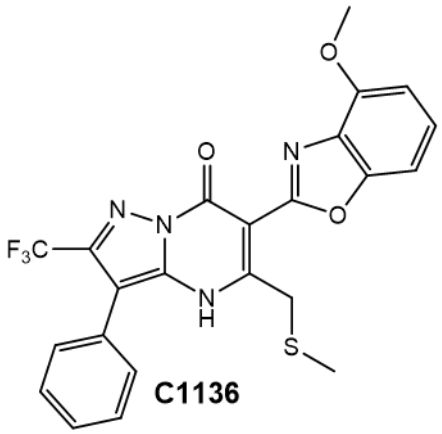
C1133,



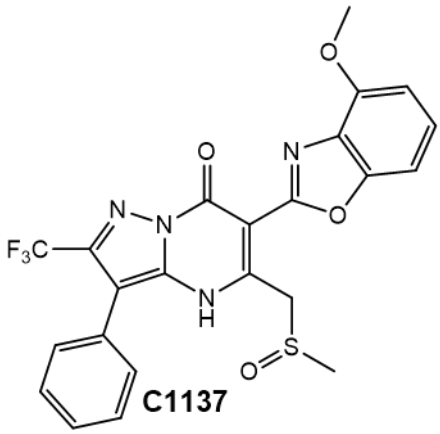
C1134,



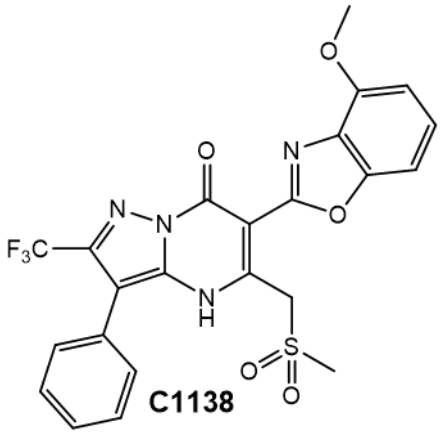
C1135,



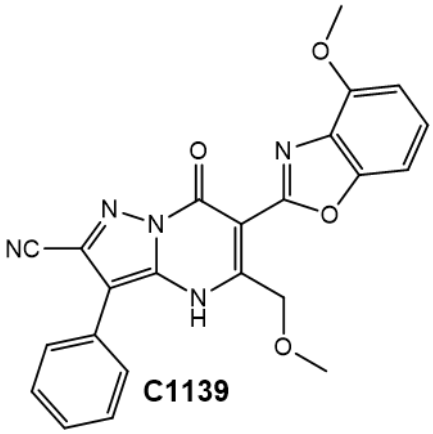
C1136 ,



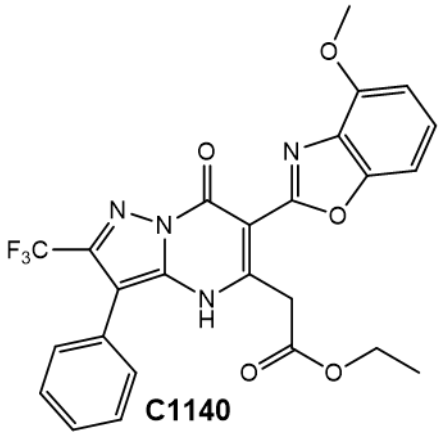
C1137 ,



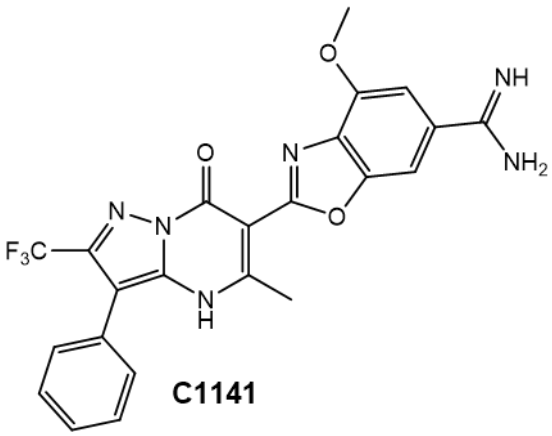
C1138 ,



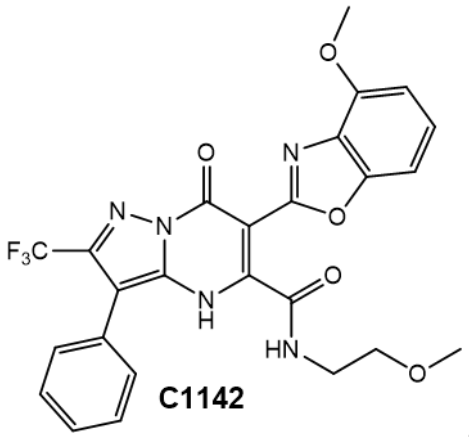
C1139 ,



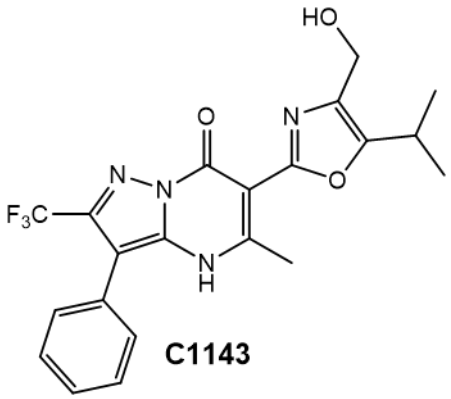
C1140 ,



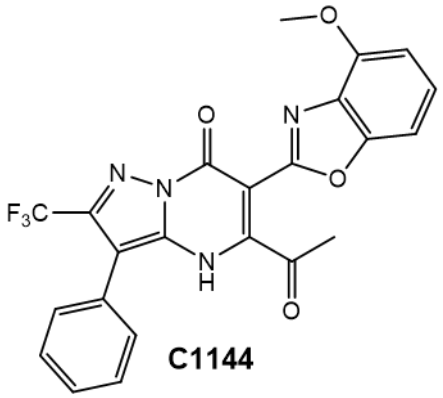
C1141 ,



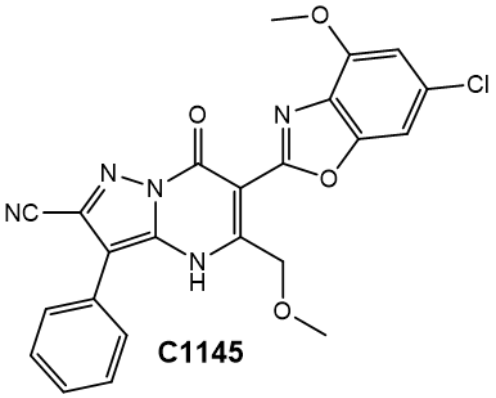
C1142 ,



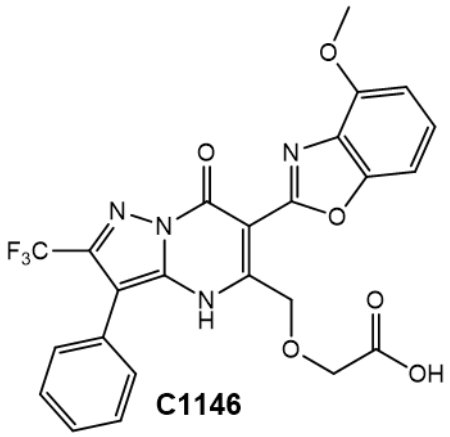
C1143 ,



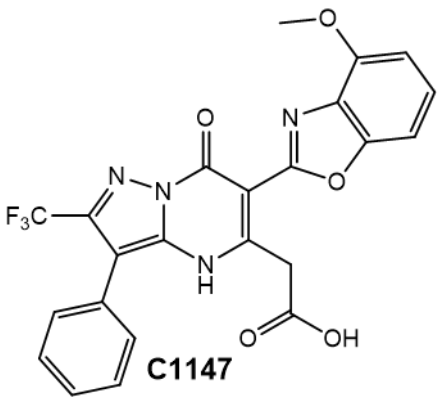
C1144 ,



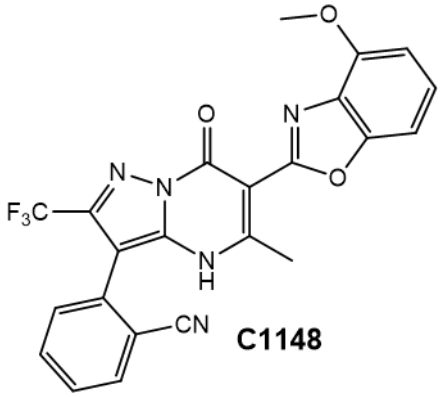
C1145 ,



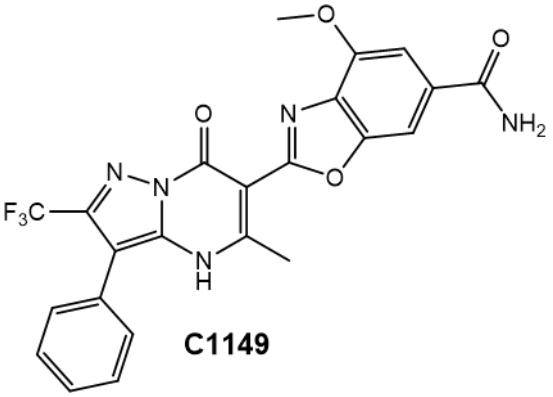
C1146 ,



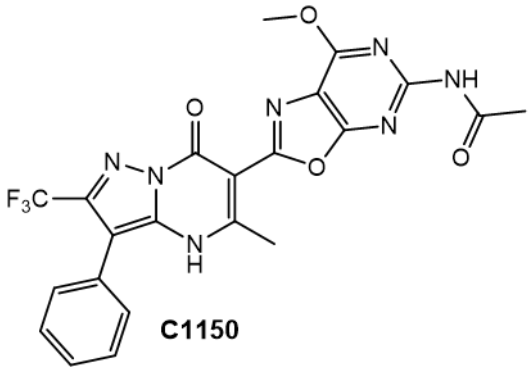
C1147 ,



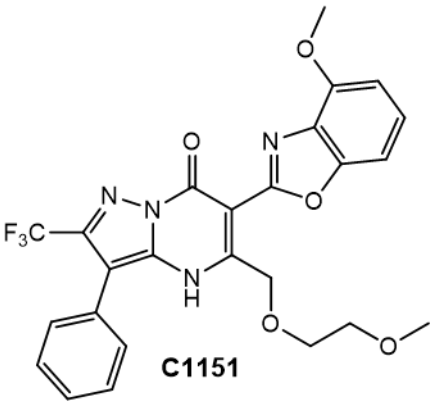
C1148 ,



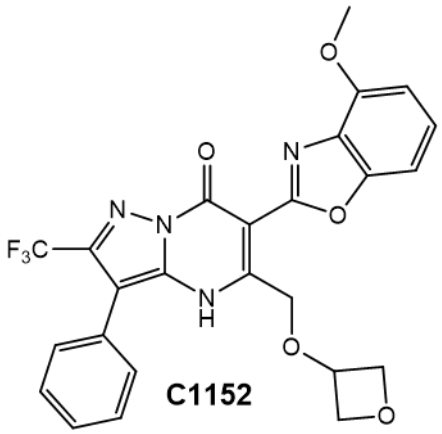
C1149 ,



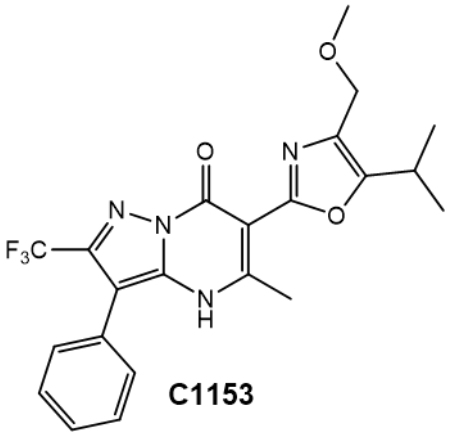
C1150 ,



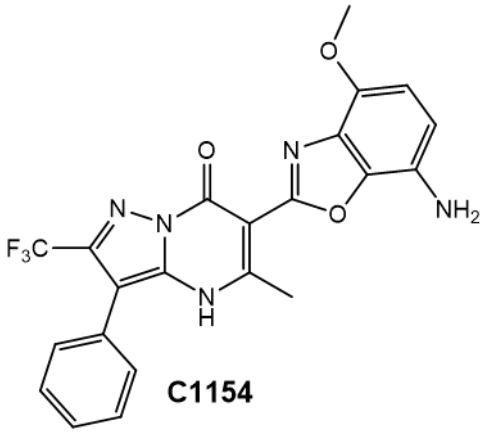
C1151 ,



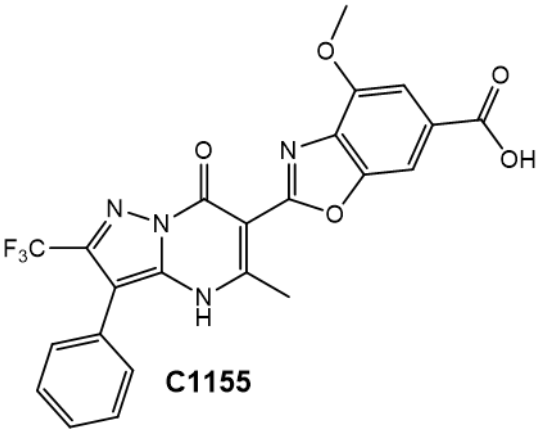
C1152 ,



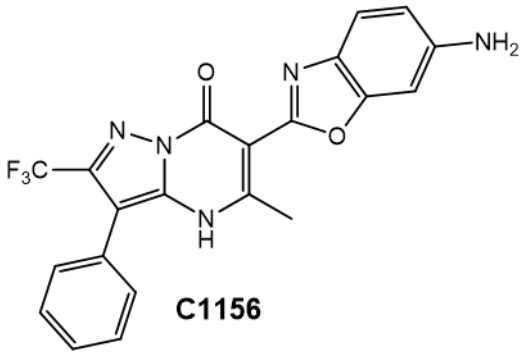
C1153 ,



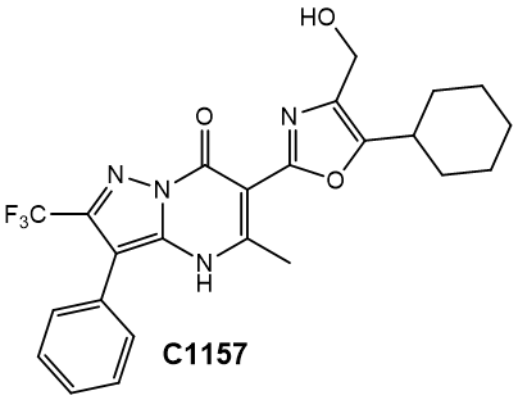
C1154 ,



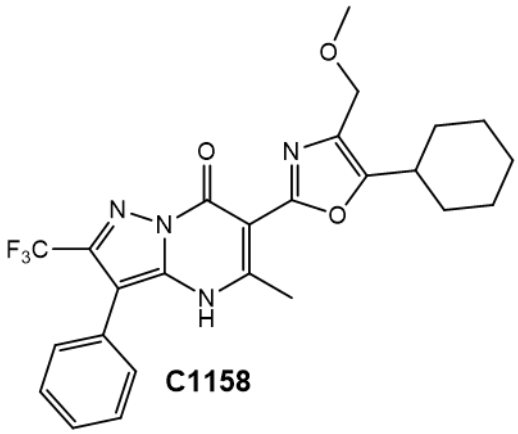
C1155 ,



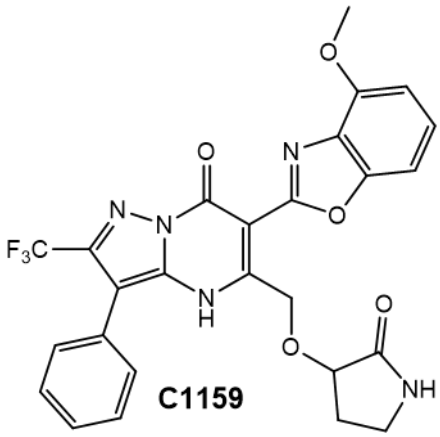
C1156 ,



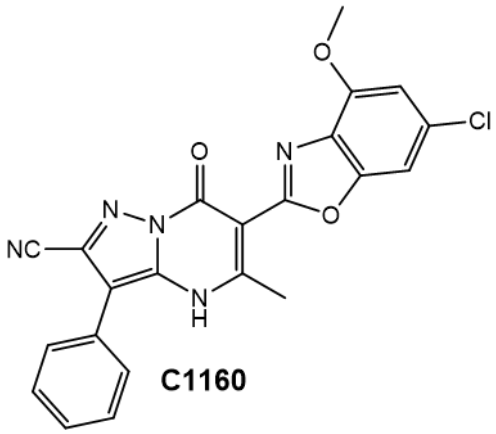
C1157 ,



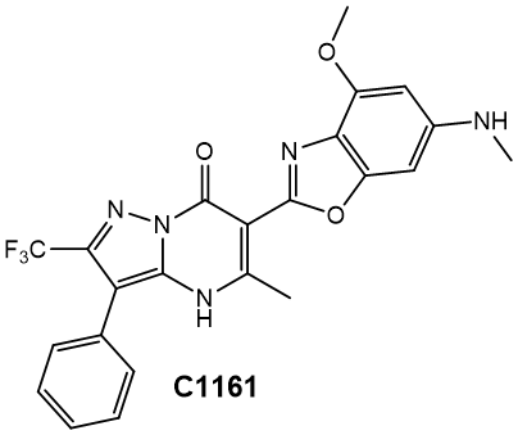
C1158 ,



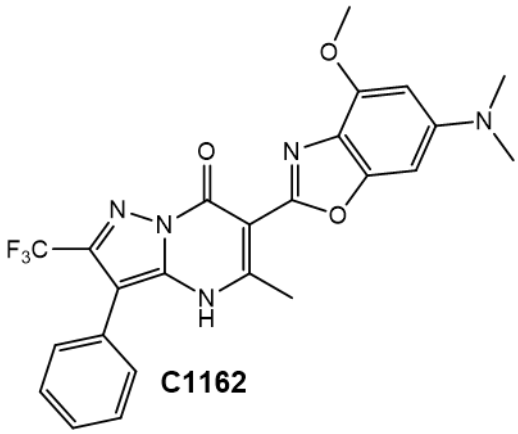
C1159 ,



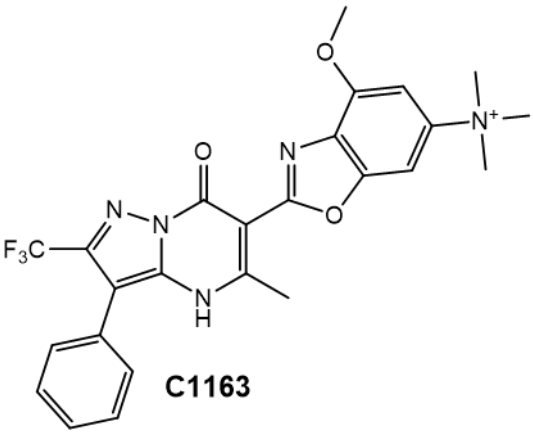
C1160 ,



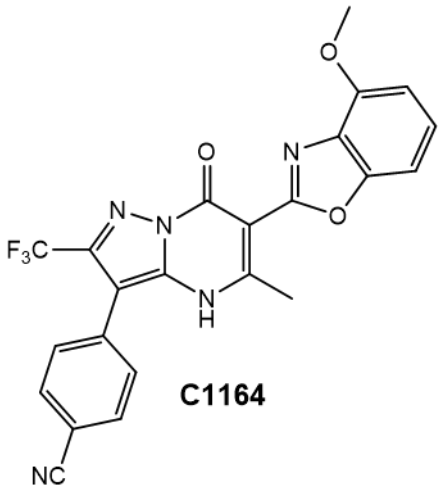
C1161 ,



C1162 ,

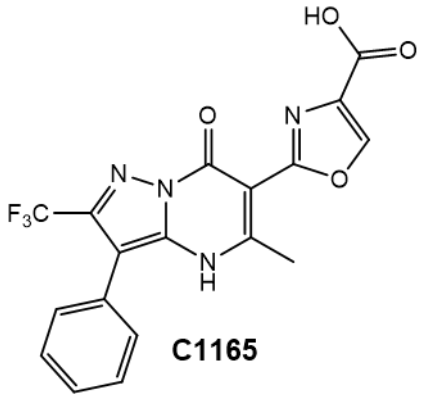


C1163 ,



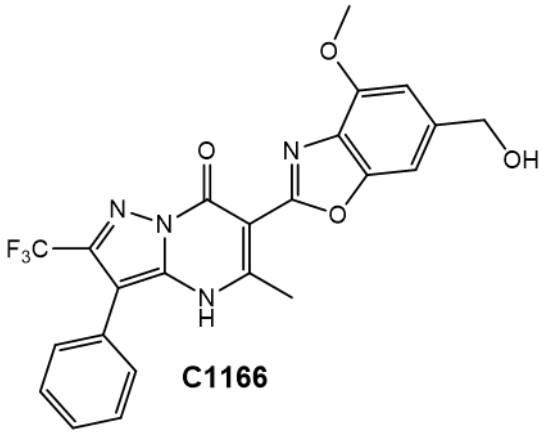
C1164

,



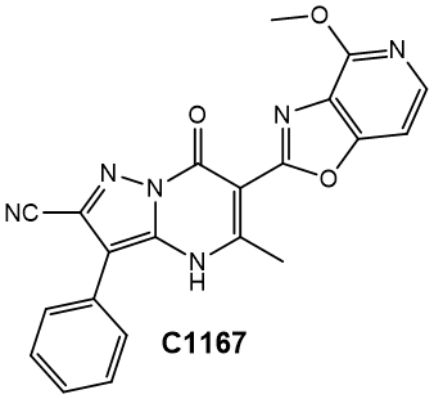
C1165

,



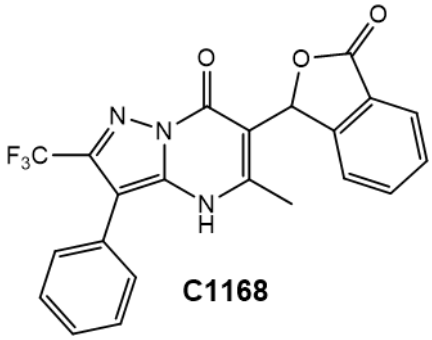
C1166

,



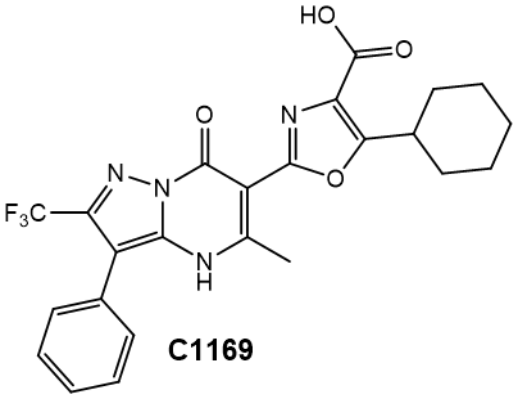
C1167

,



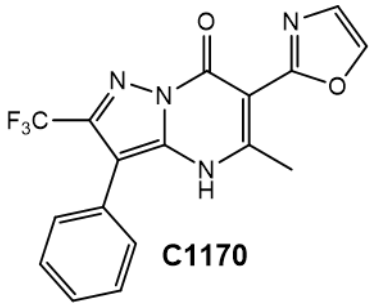
C1168

,



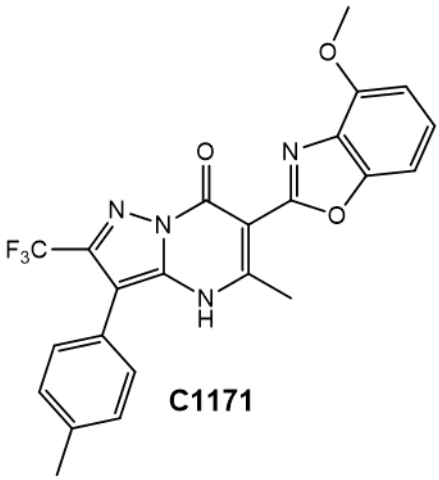
C1169

,



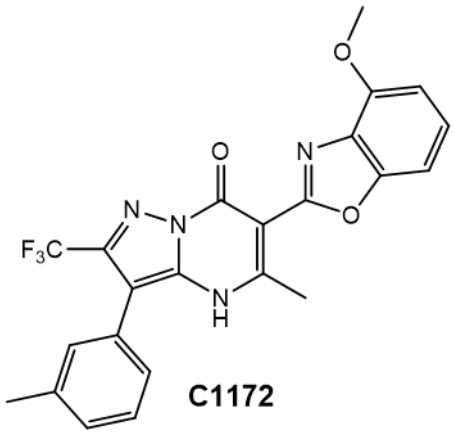
C1170

,



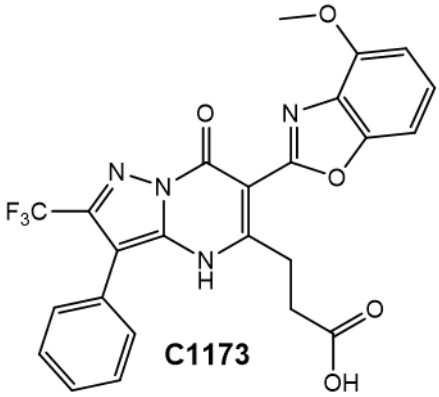
C1171

,



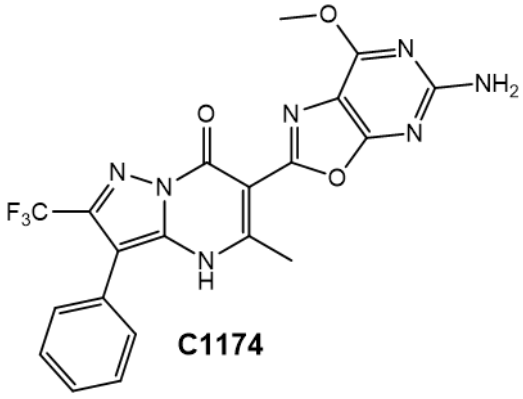
C1172

,



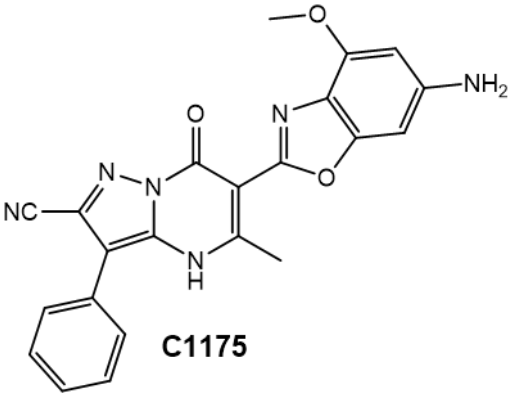
C1173

,



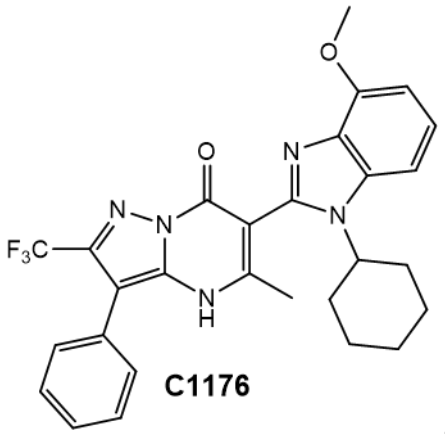
C1174

,

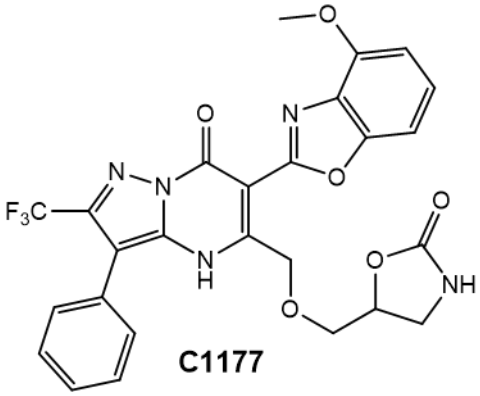


C1175

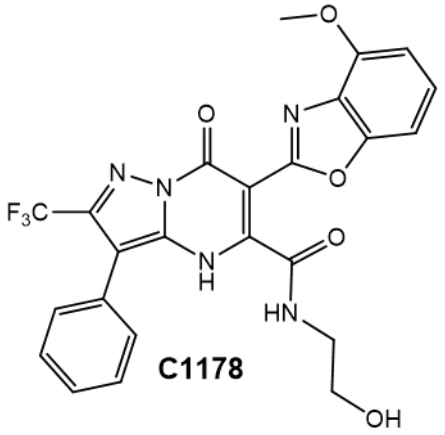
,


C1176

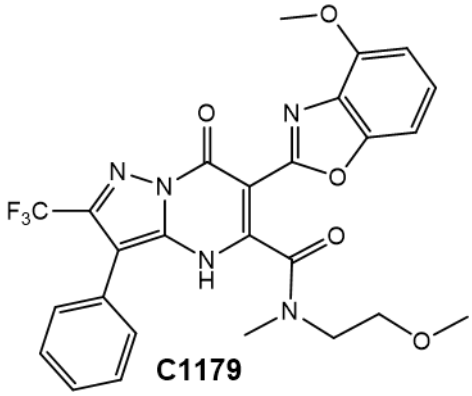
,


C1177

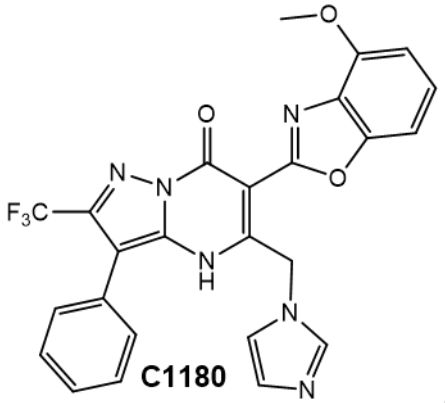
,


C1178

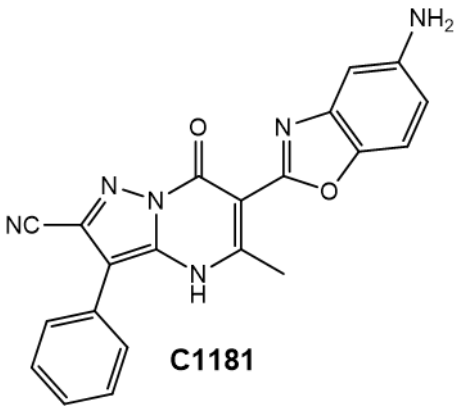
,


C1179

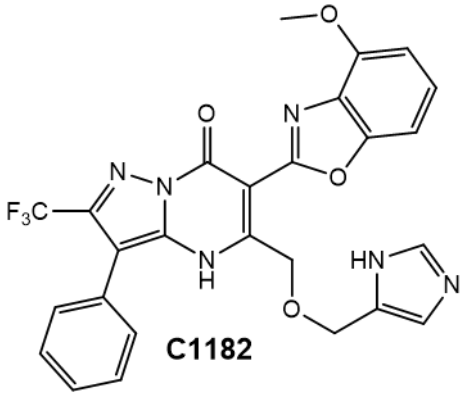
,


C1180

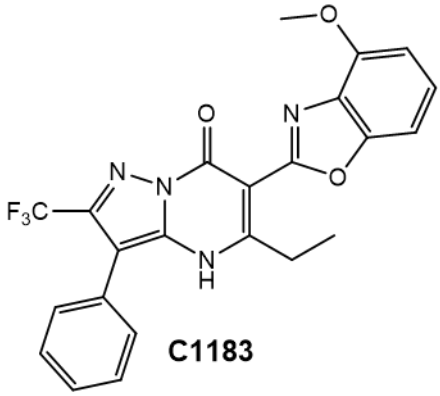
,


C1181

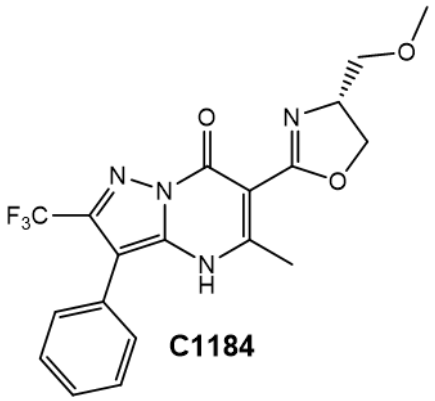
,


C1182

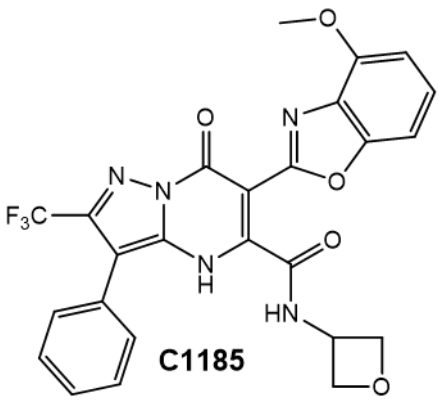
,


C1183

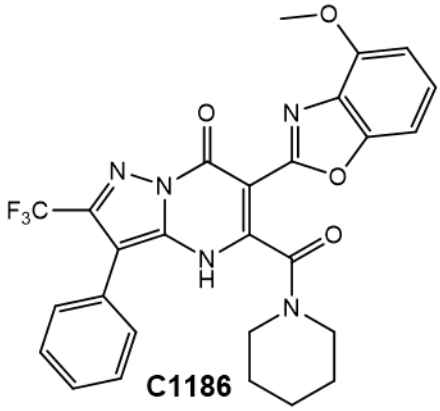
,



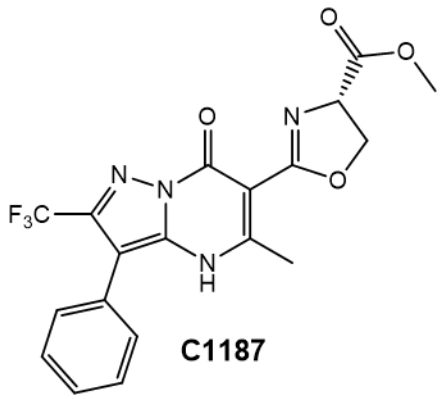
C1184 ,



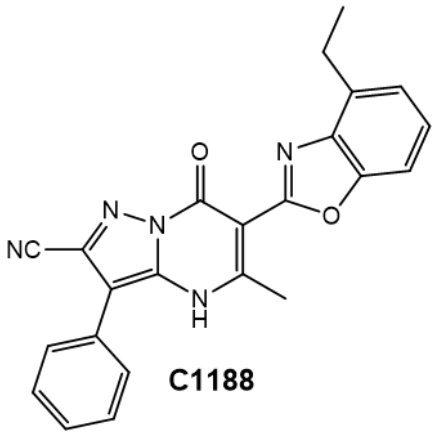
C1185 ,



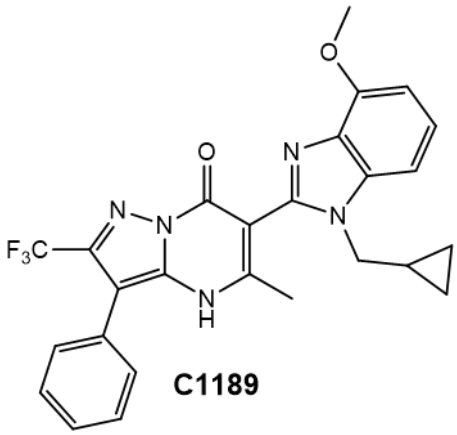
C1186 ,



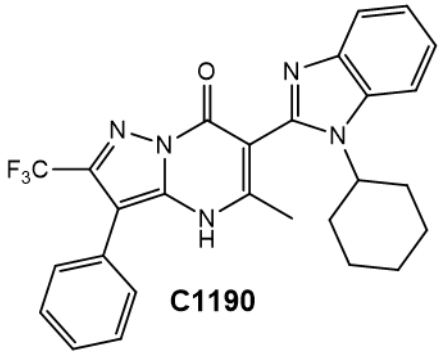
C1187 ,



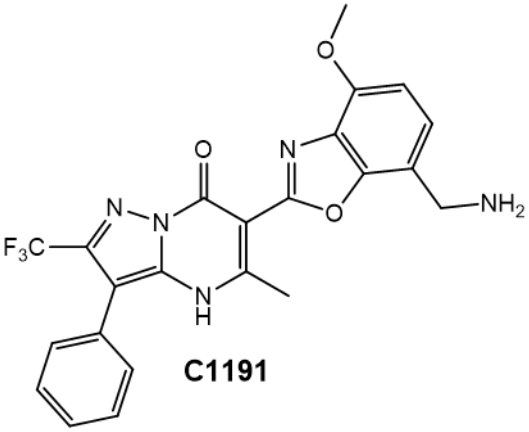
C1188 ,



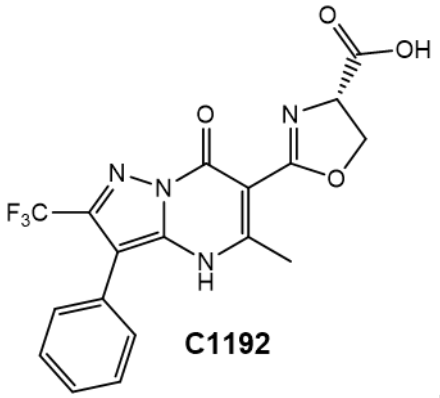
C1189 ,



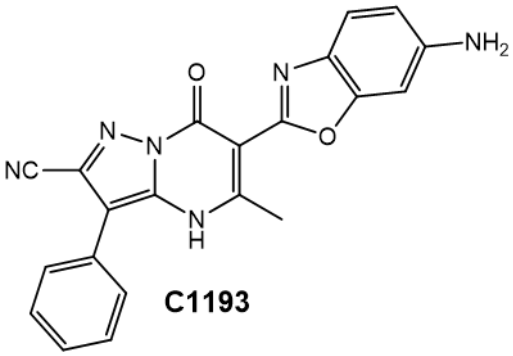
C1190 ,



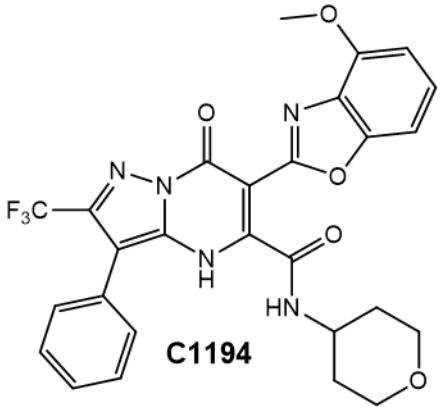
C1191 ,



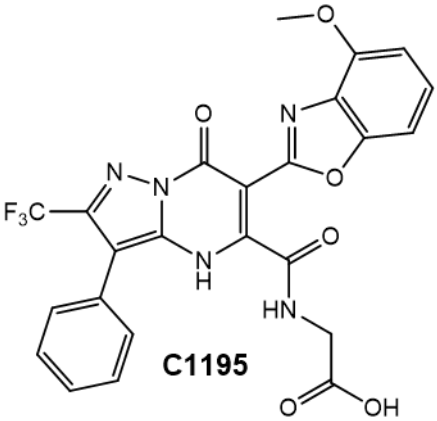
C1192 ,



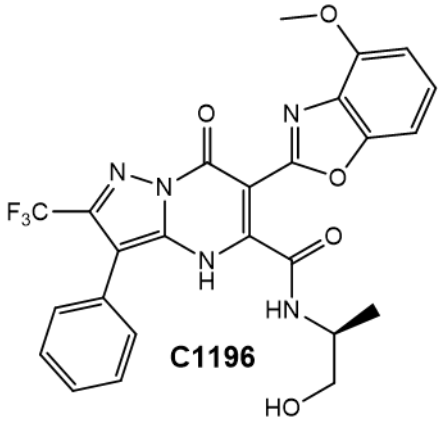
C1193 ,



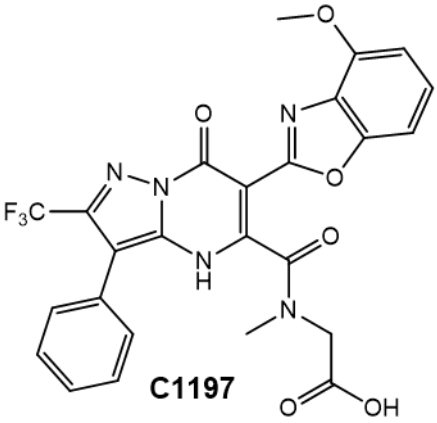
C1194 ,



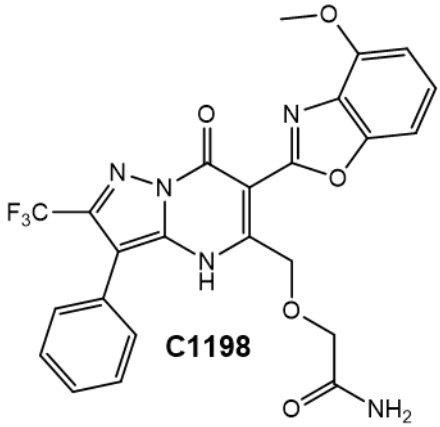
C1195 ,



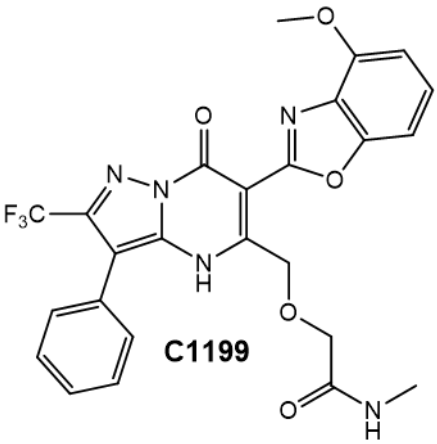
C1196 ,



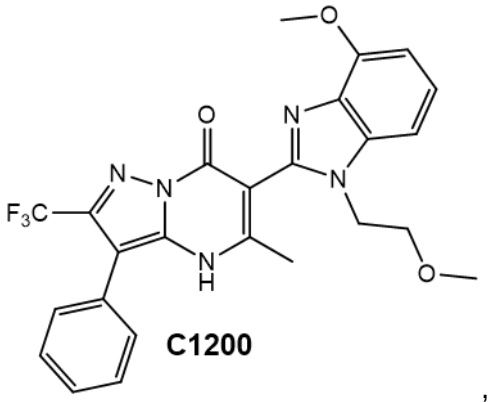
C1197 ,



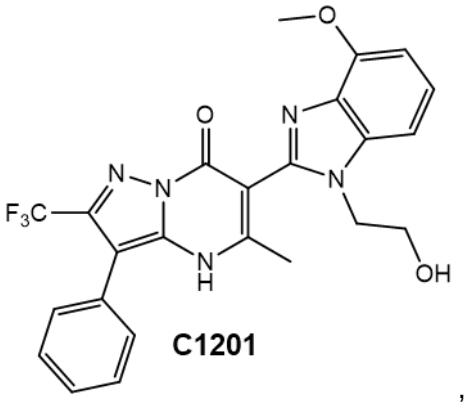
C1198 ,



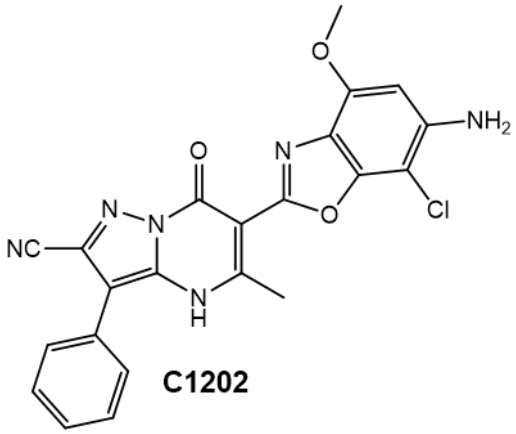
C1199 ,



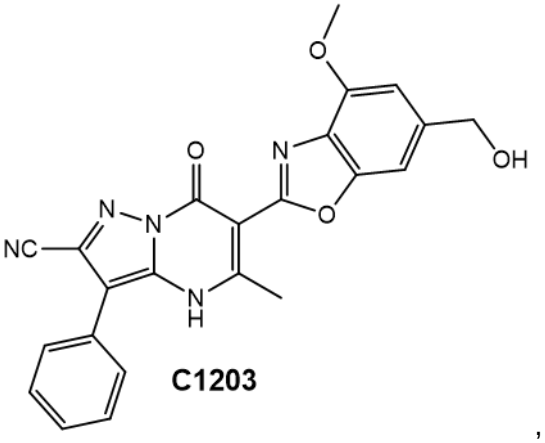
C1200 ,



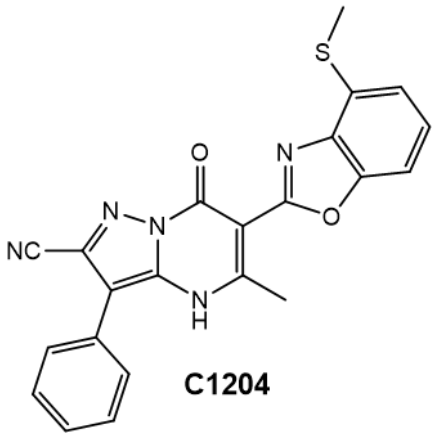
C1201 ,



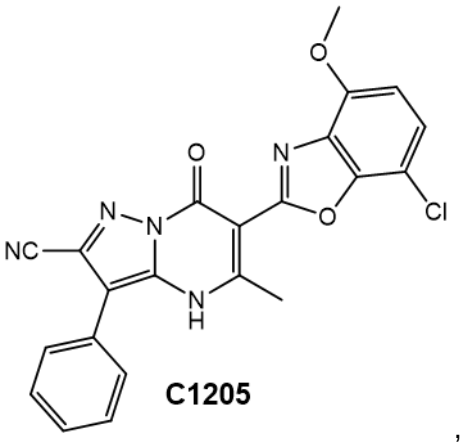
C1202 ,



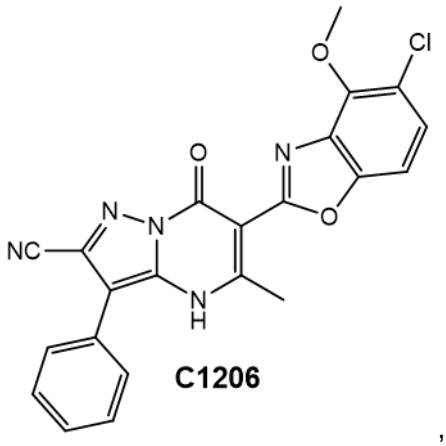
C1203 ,



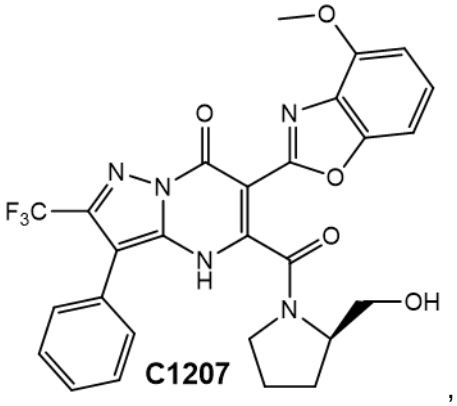
C1204 ,



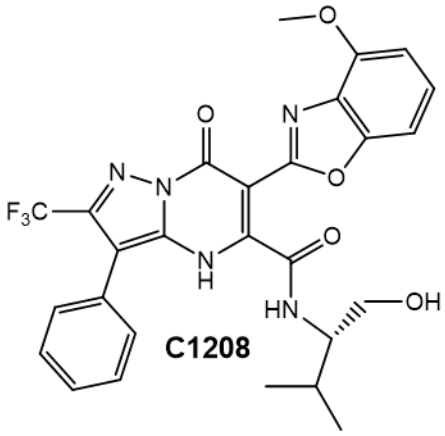
C1205 ,



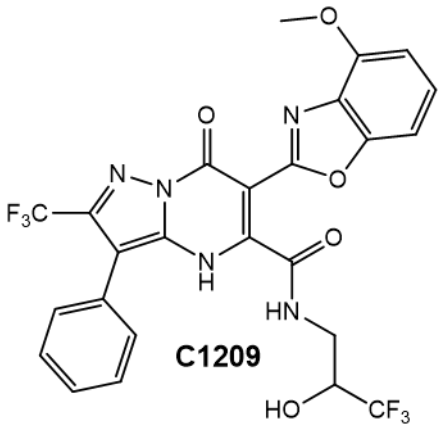
C1206 ,



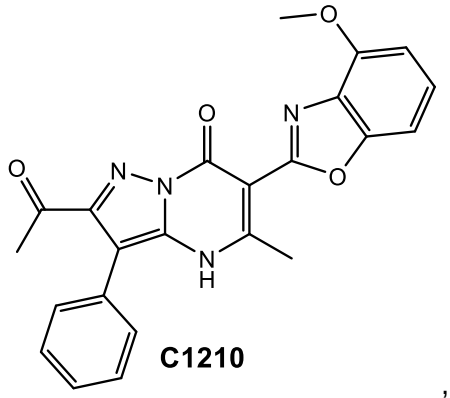
C1207 ,


C1208

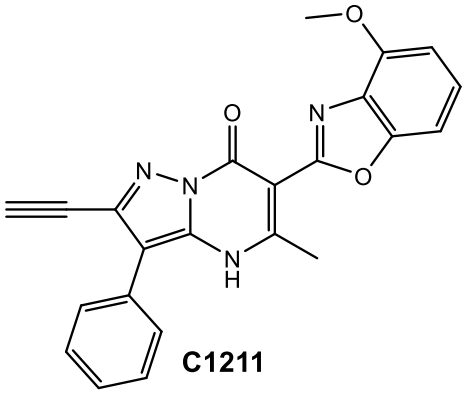
,


C1209

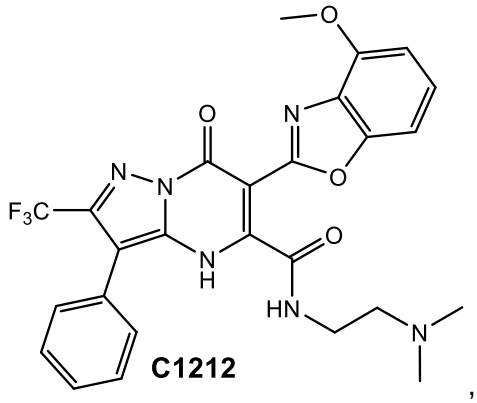
,


C1210

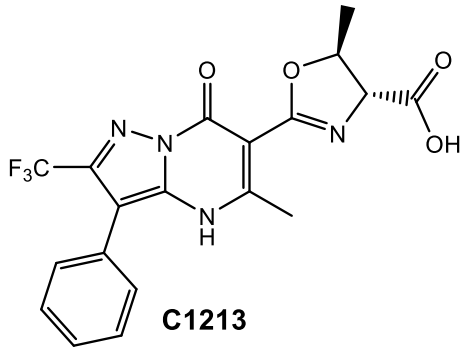
,


C1211

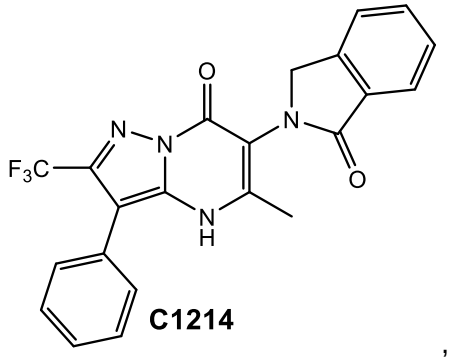
,


C1212

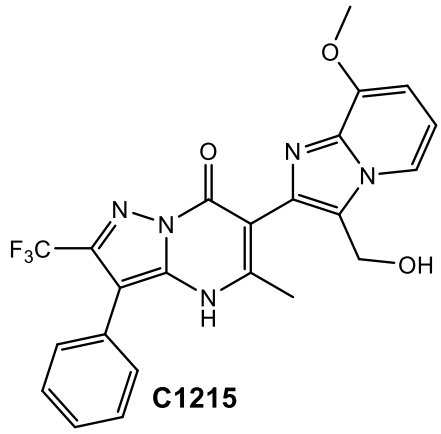
,


C1213

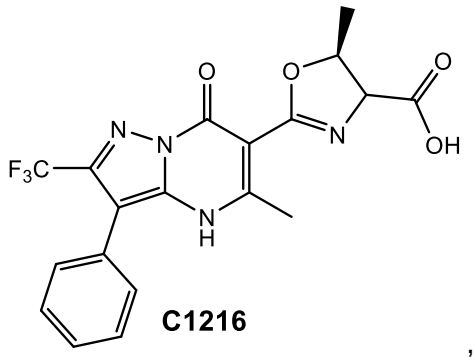
,


C1214

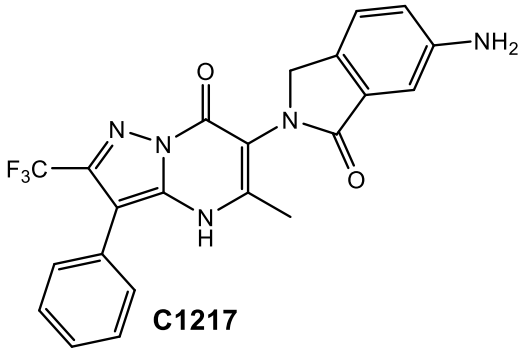
,


C1215

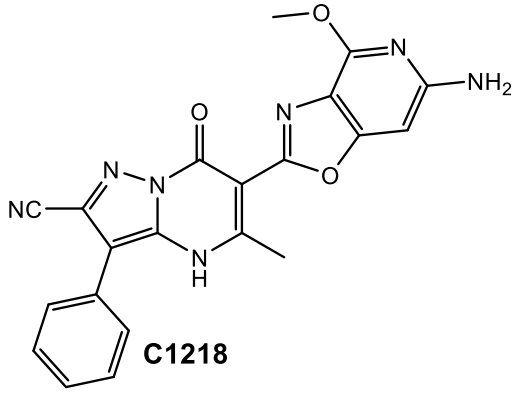
,



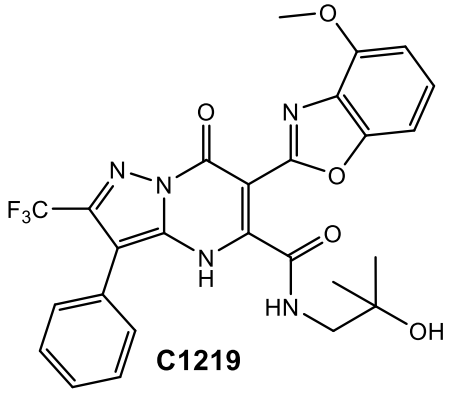
C1216,



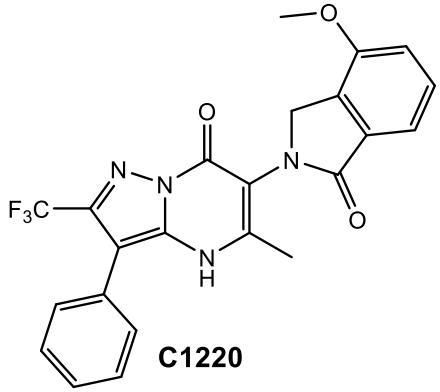
C1217,



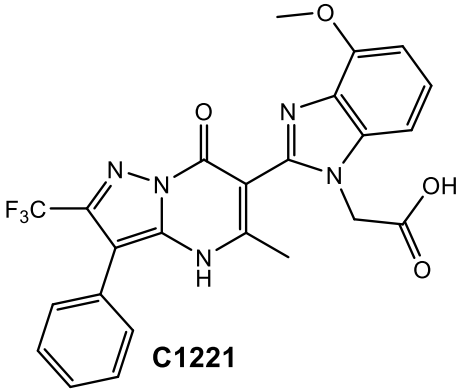
C1218,



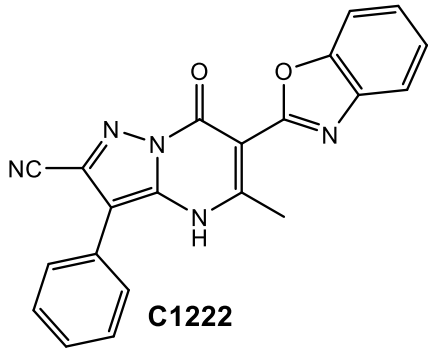
C1219,



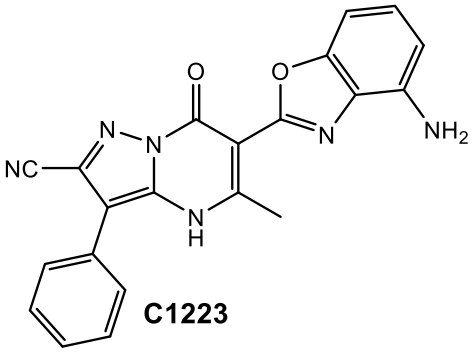
C1220,



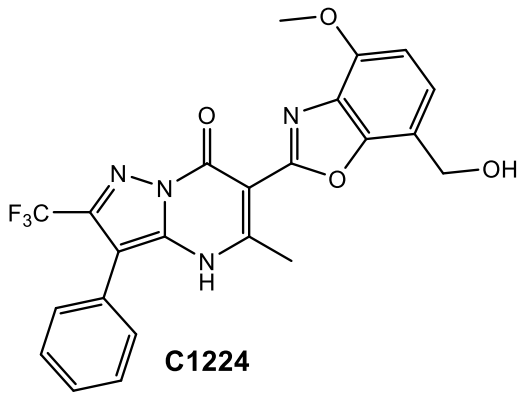
C1221,



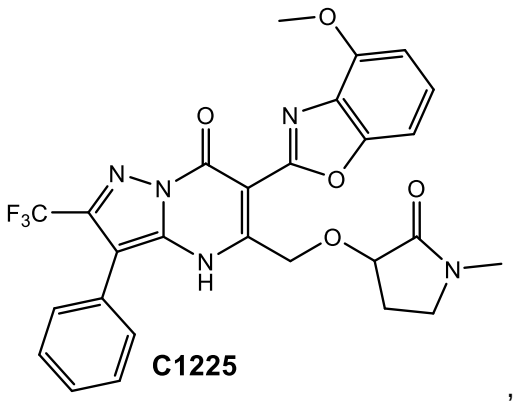
C1222,



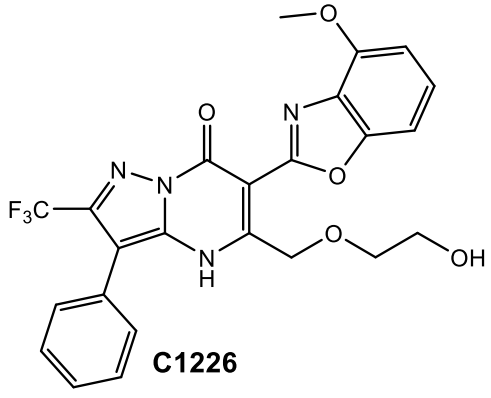
C1223,



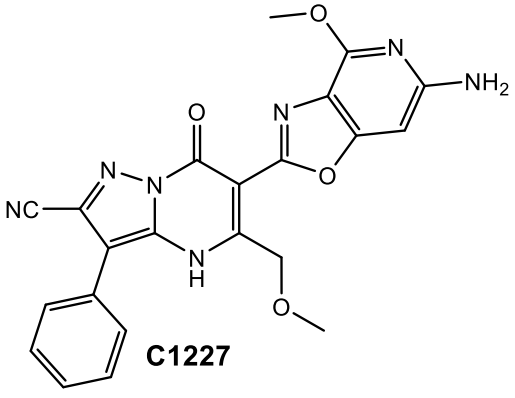
C1224,



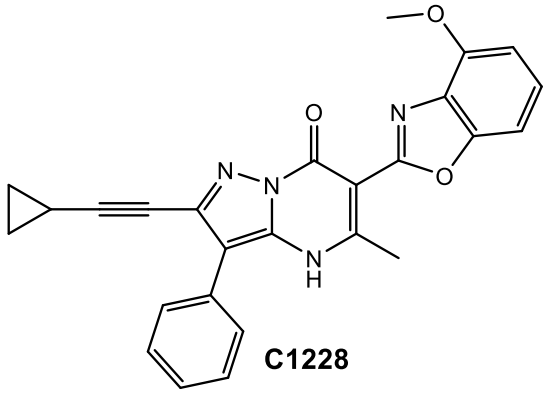
C1225,



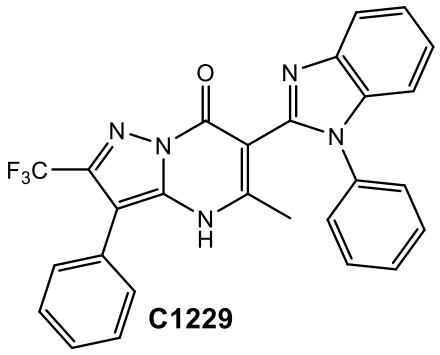
C1226,



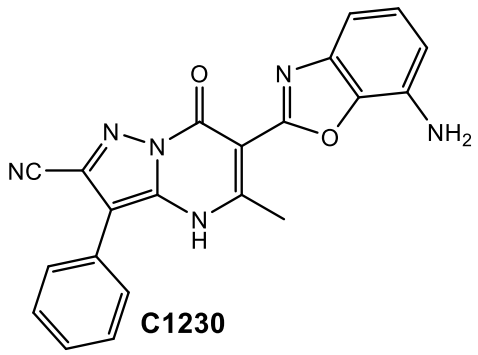
C1227,



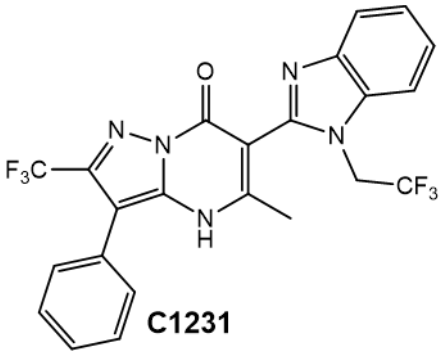
C1228,



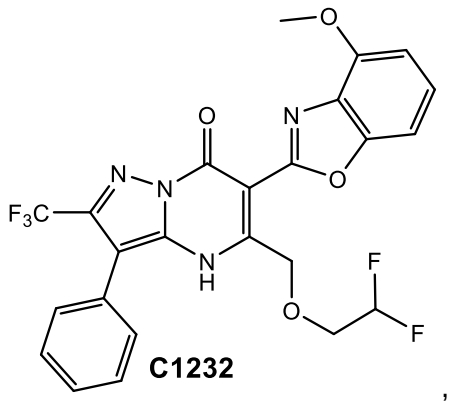
C1229,



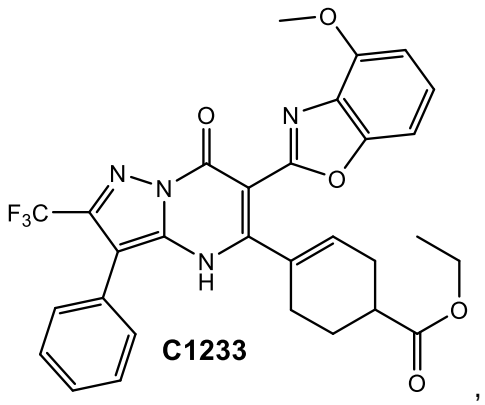
C1230,



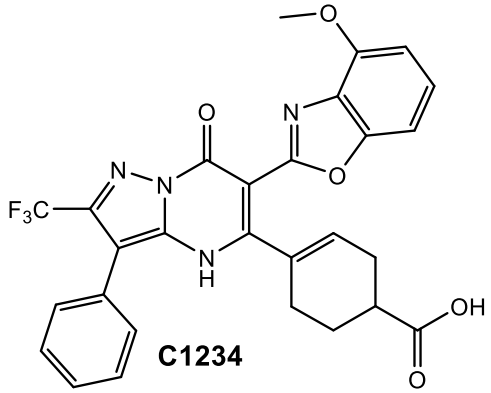
C1231,


C1232

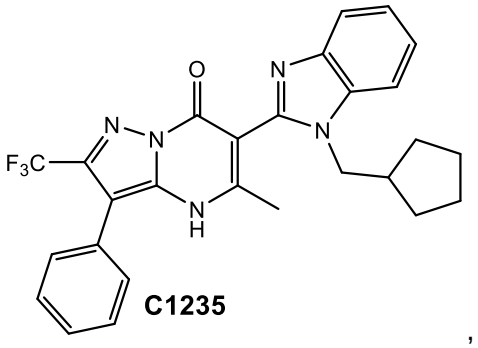
,


C1233

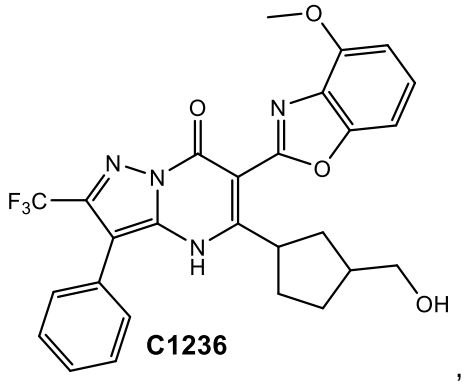
,


C1234

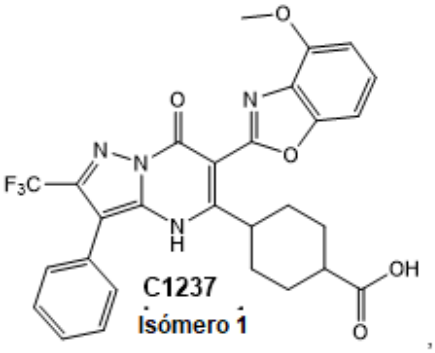
,


C1235

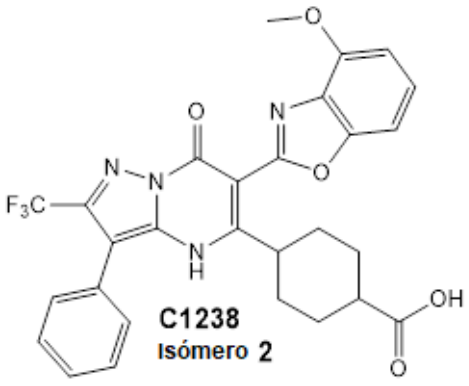
,


C1236

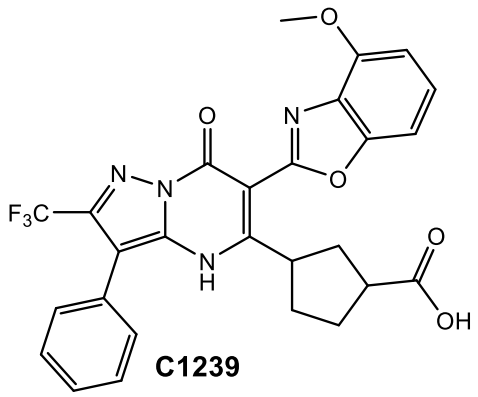
,


C1237
Isómero 1

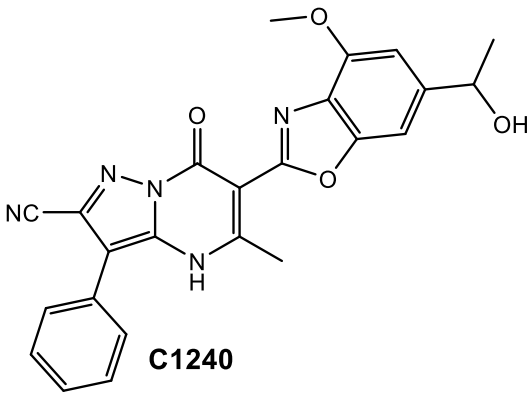
,


C1238
Isómero 2

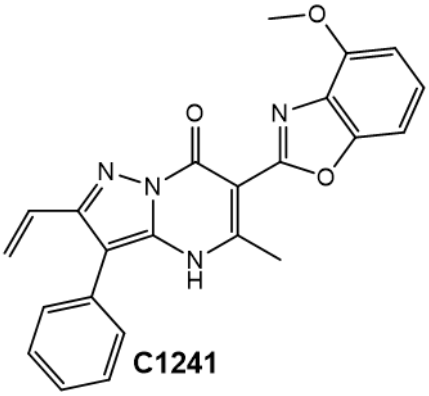
,



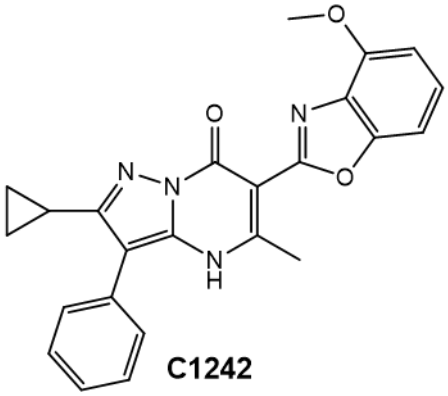
C1239 ,



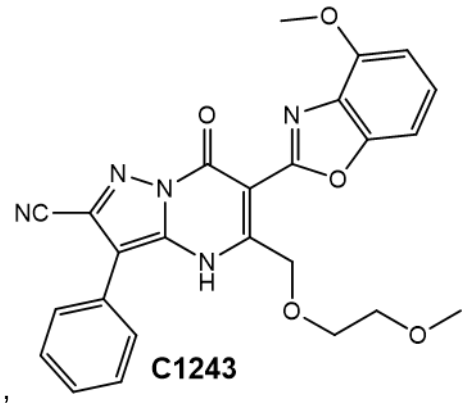
C1240 ,



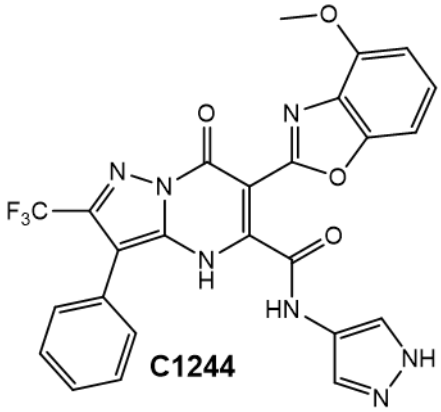
C1241 ,



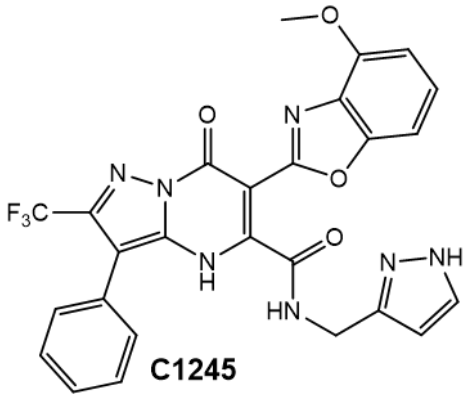
C1242



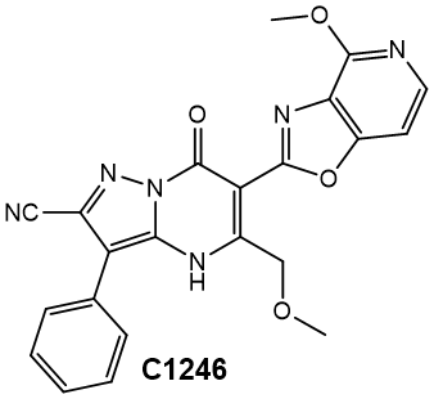
C1243 ,



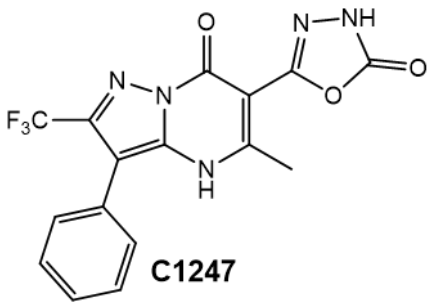
C1244 ,



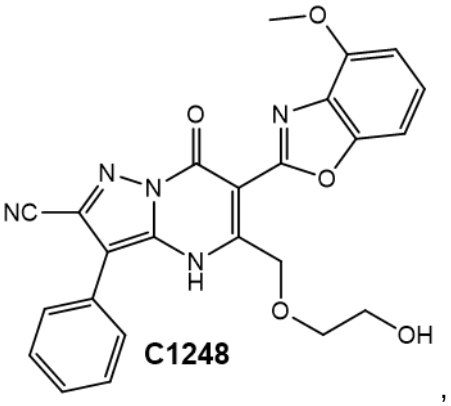
C1245 ,



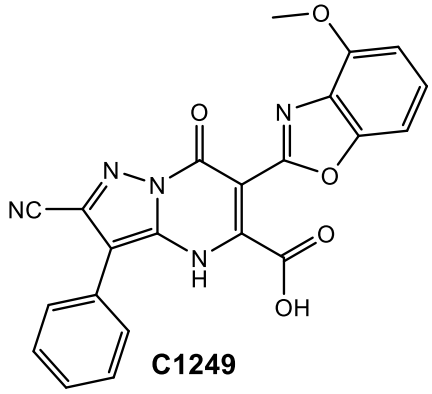
C1246 ,



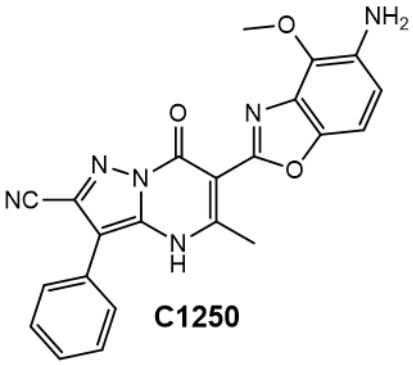
C1247 ,



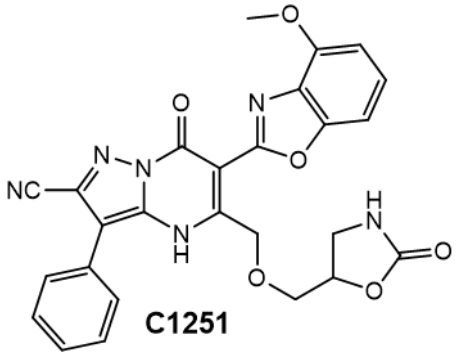
C1248 ,



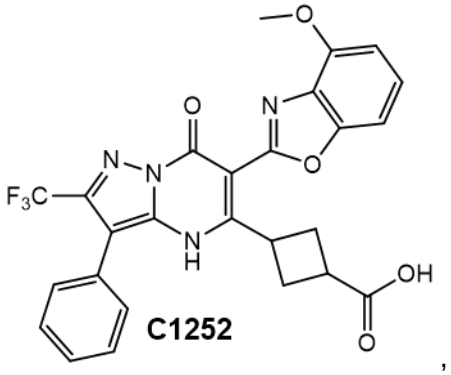
C1249 ,



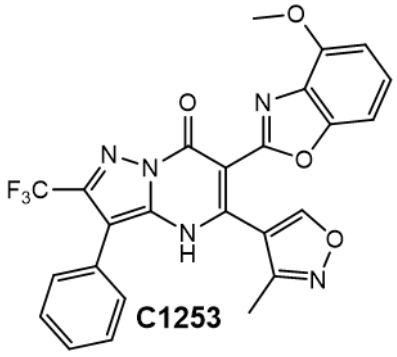
C1250 ,



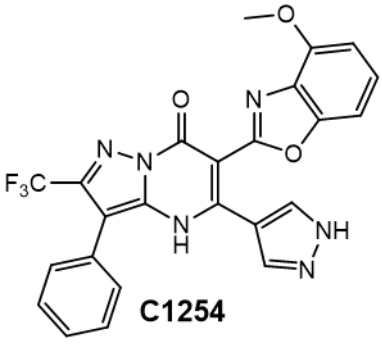
C1251 ,



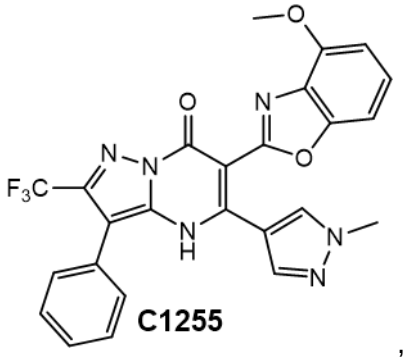
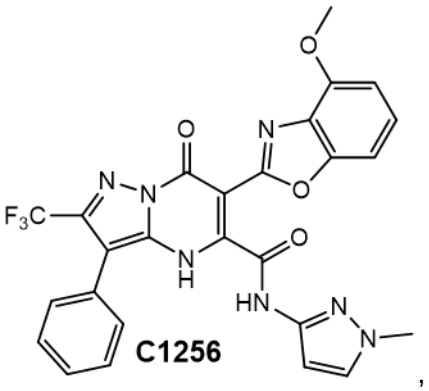
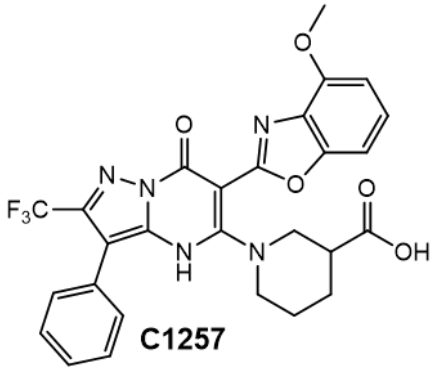
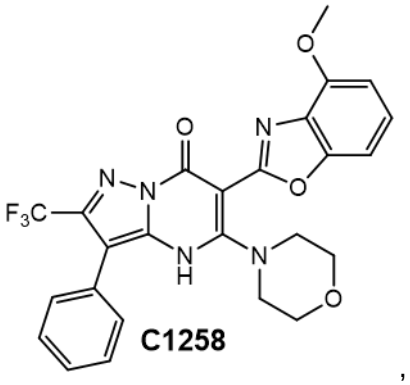
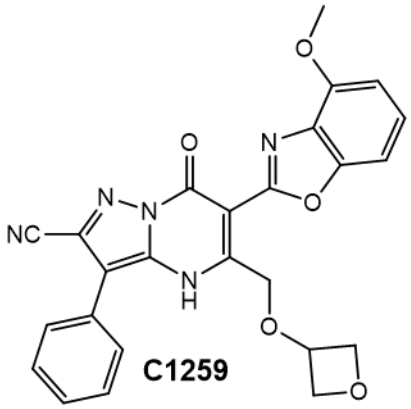
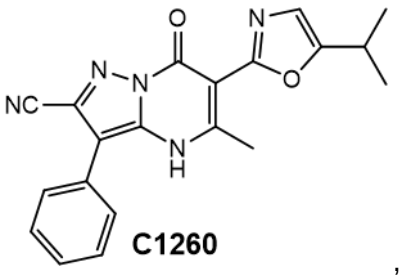
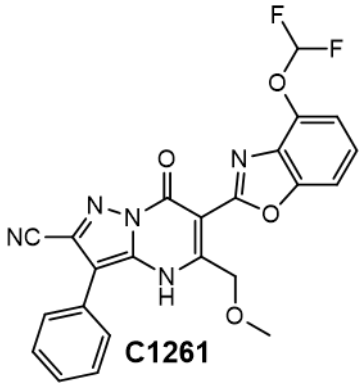
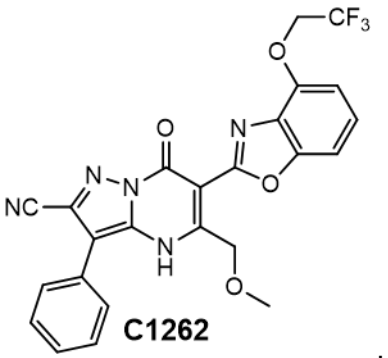
C1252 ,

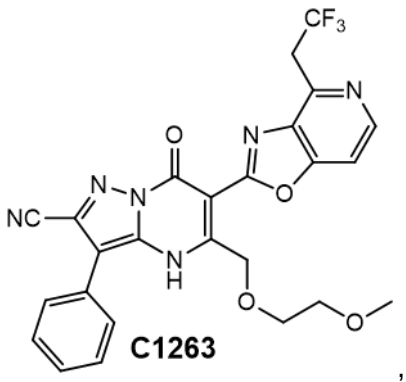


C1253 ,

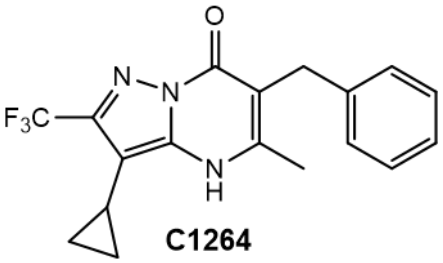


C1254 ,

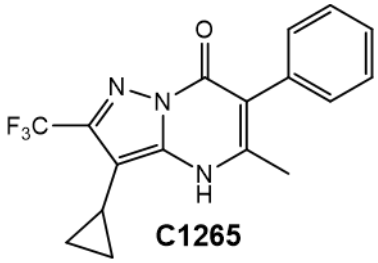

C1255
,

C1256
,

C1257
,

C1258
,

C1259
,

C1260
,

C1261
,

C1262
,



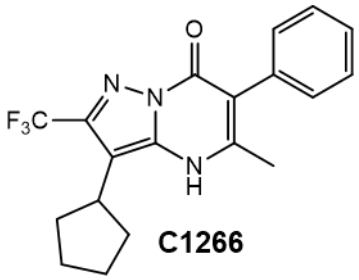
C1263 ,



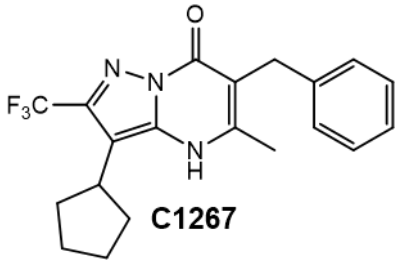
C1264 ,



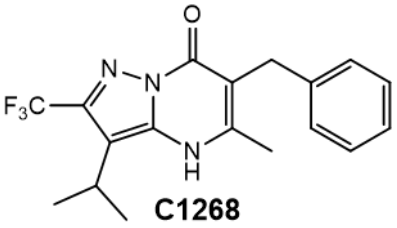
C1265 ,



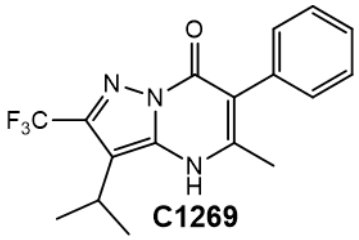
C1266 ,



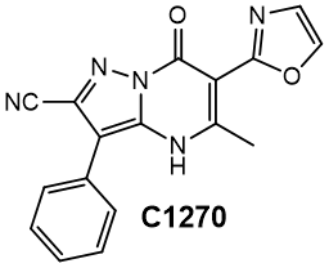
C1267 ,



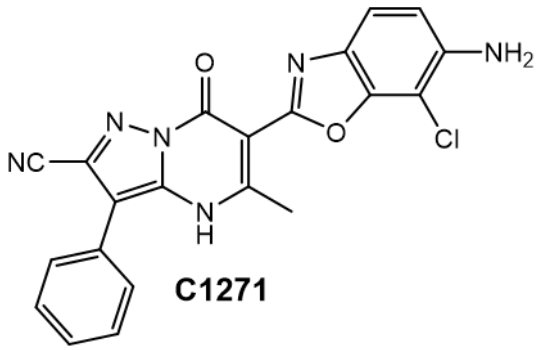
C1268 ,



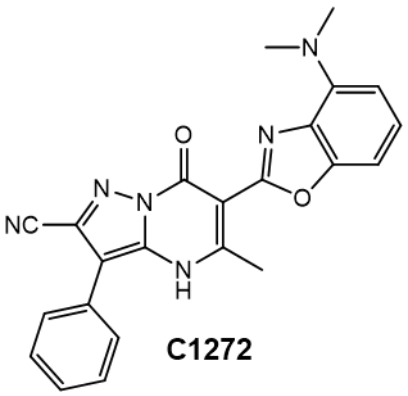
C1269 ,



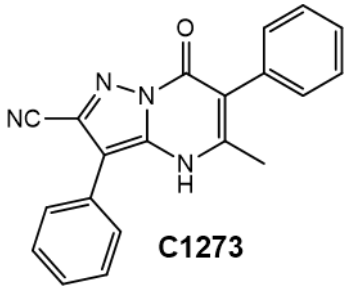
C1270 ,



C1271 ,

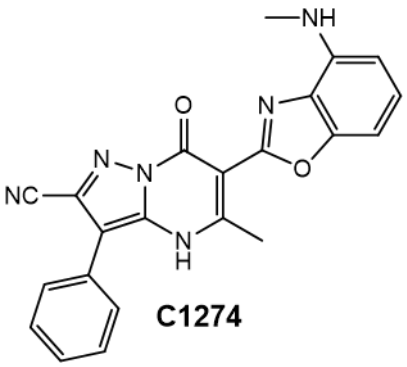


C1272 ,



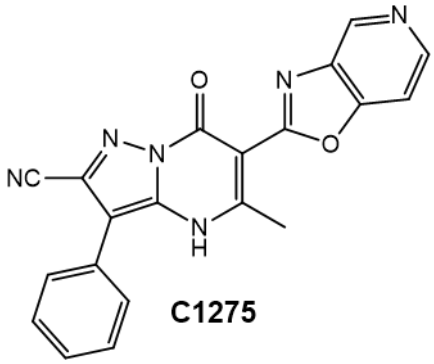
C1273

,



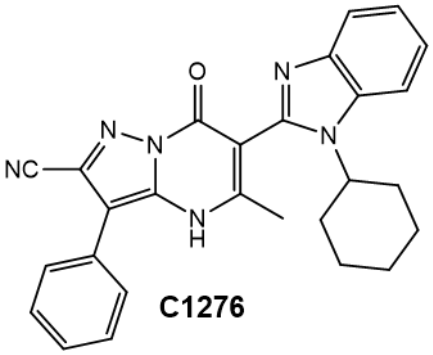
C1274

,



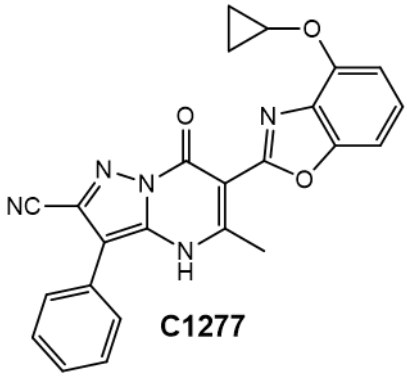
C1275

,



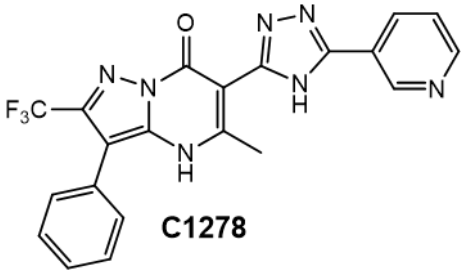
C1276

,



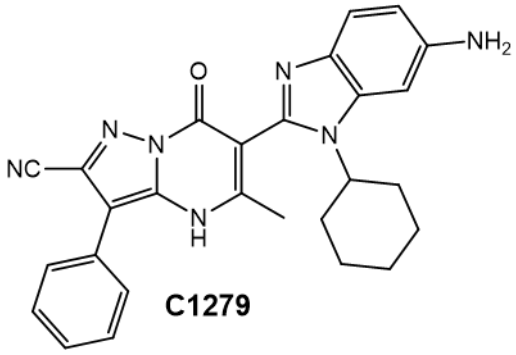
C1277

,



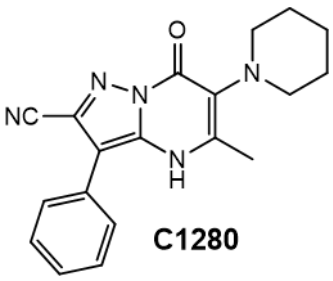
C1278

,



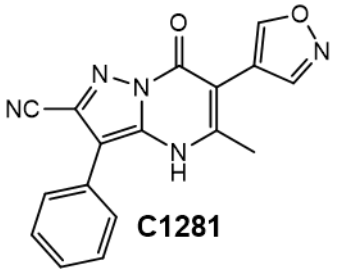
C1279

,

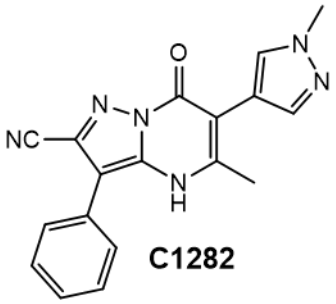


C1280

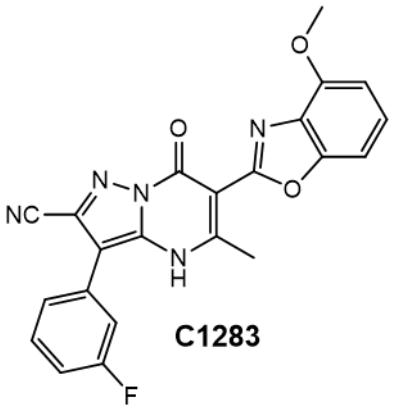
,



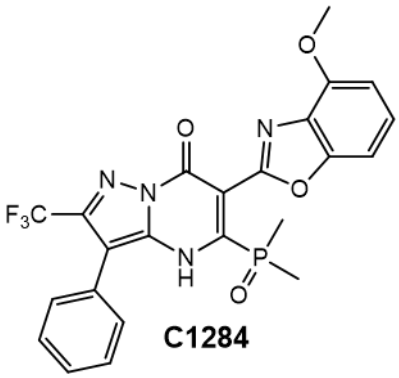
C1281,



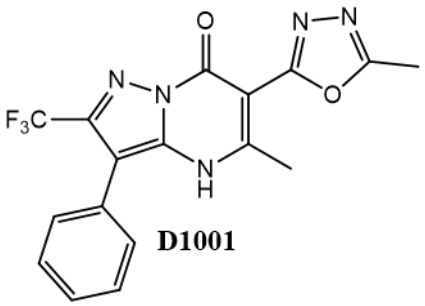
C1282,



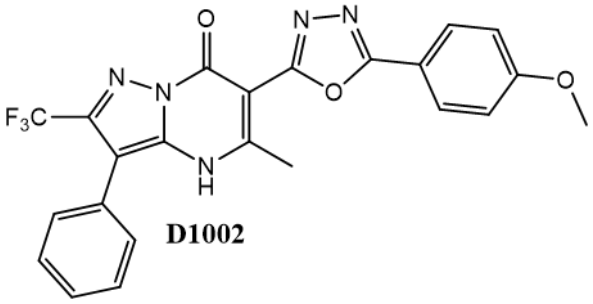
C1283,



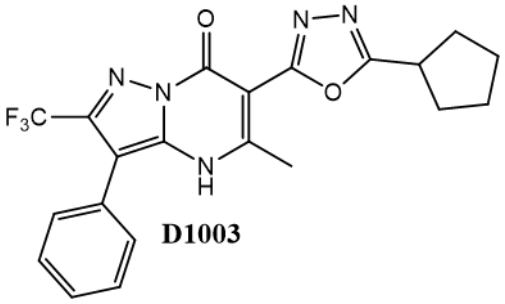
C1284,



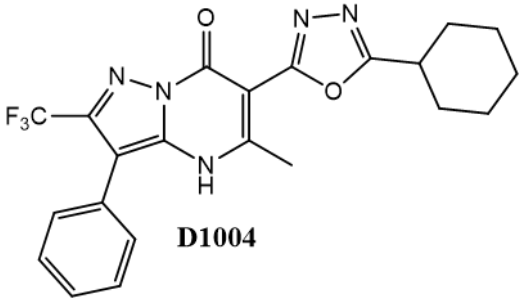
D1001,



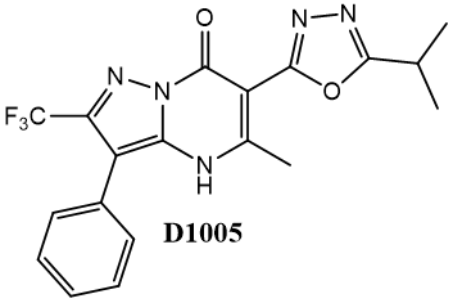
D1002,



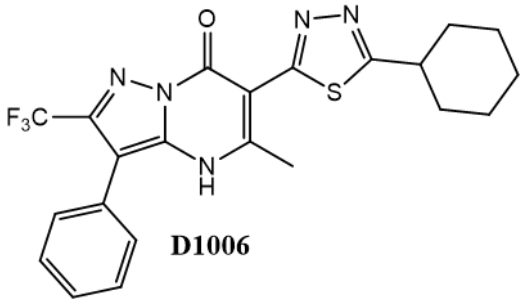
D1003,



D1004,

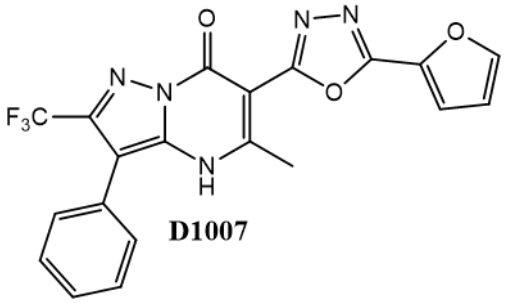


D1005,



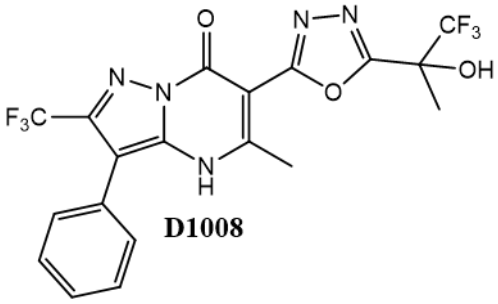
D1006

,



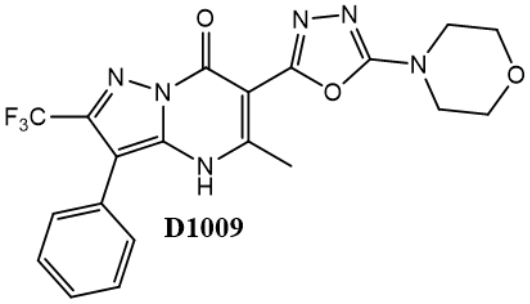
D1007

,



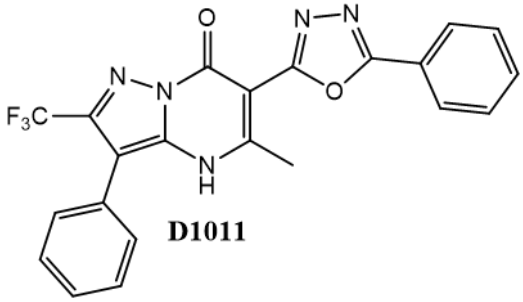
D1008

,



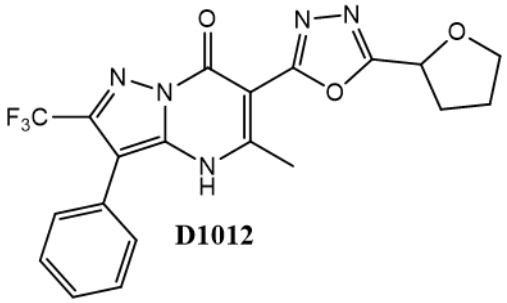
D1009

,



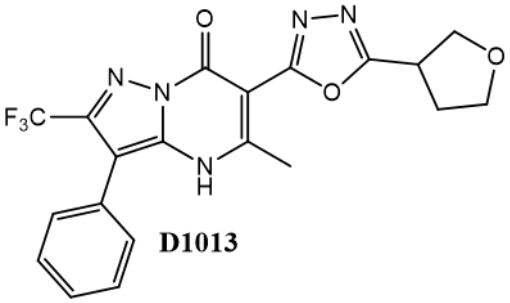
D1011

,



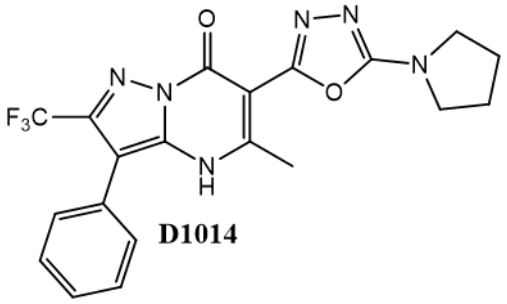
D1012

,



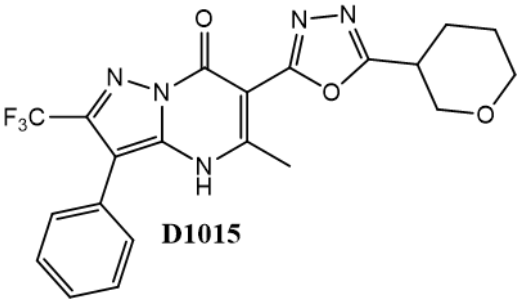
D1013

,



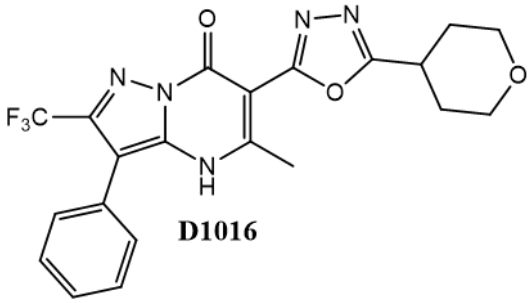
D1014

,



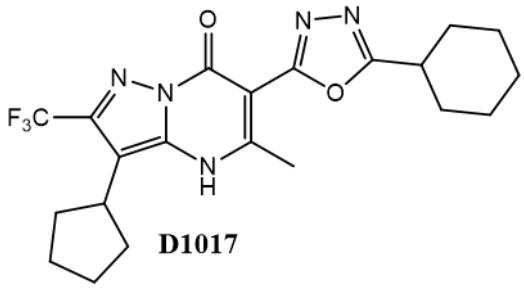
D1015

,



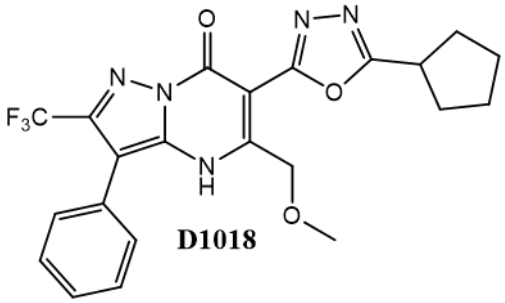
D1016

,



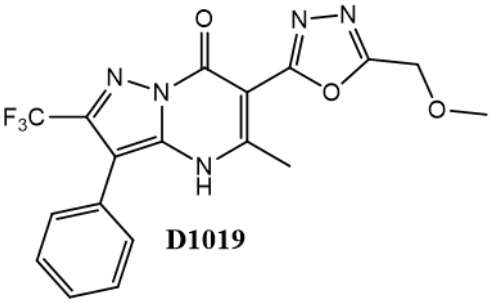
D1017

,



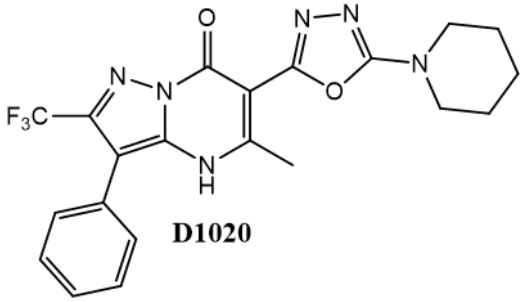
D1018

,



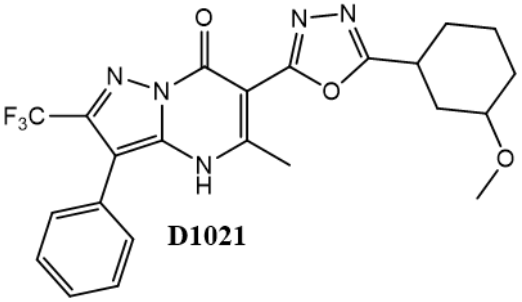
D1019

,



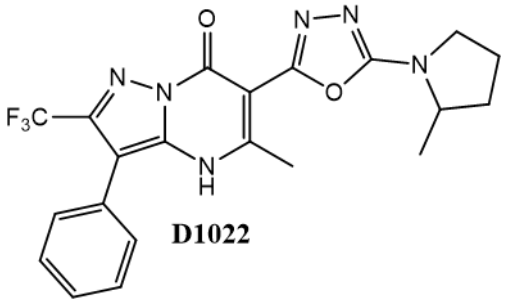
D1020

,



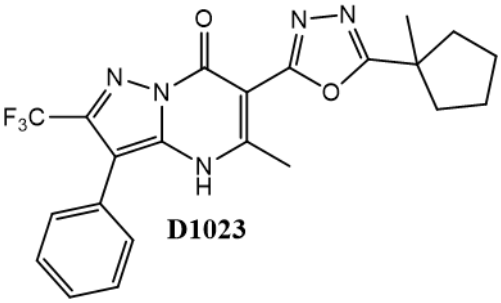
D1021

,



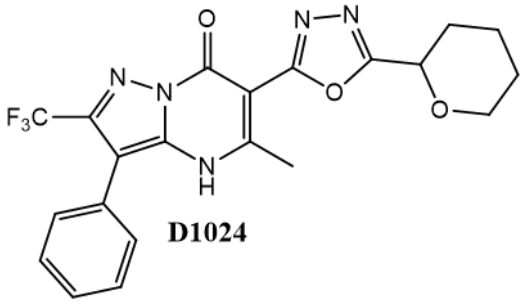
D1022

,



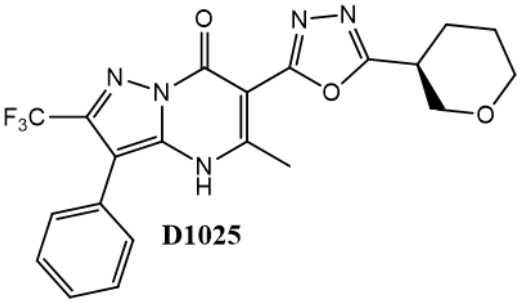
D1023

,



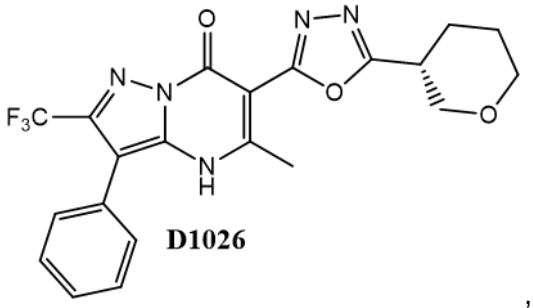
D1024

,



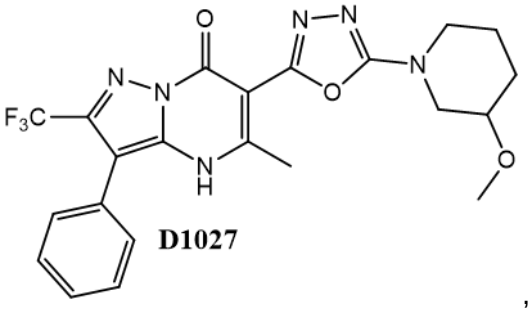
D1025

,



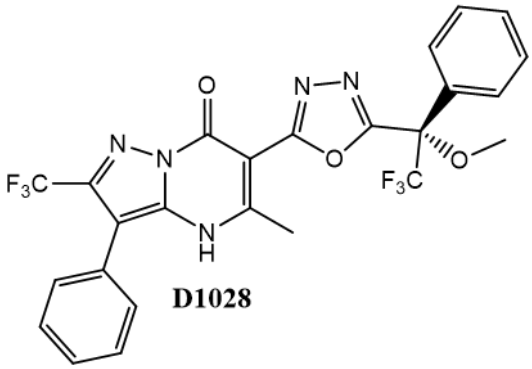
D1026

,



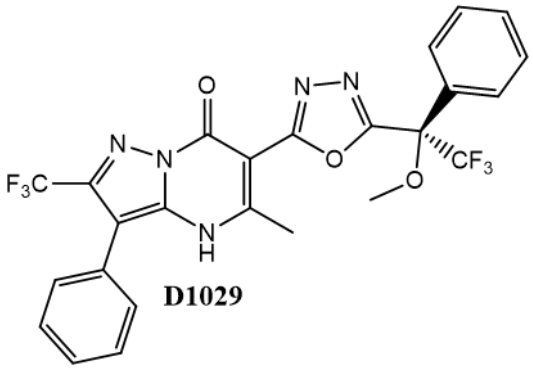
D1027

,



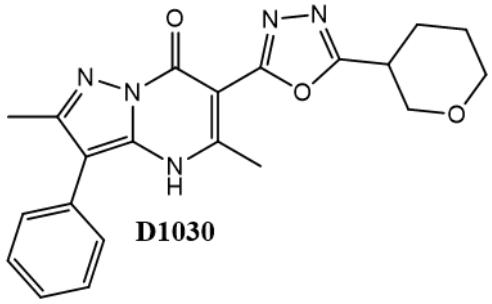
D1028

,



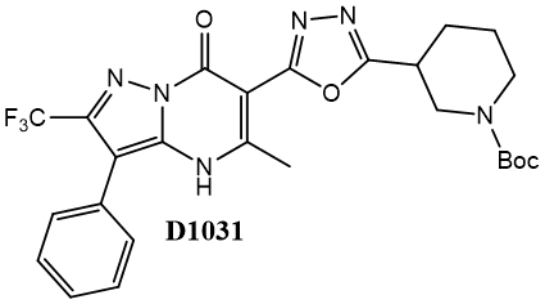
D1029

,



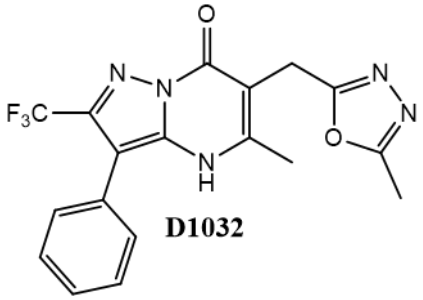
D1030

,



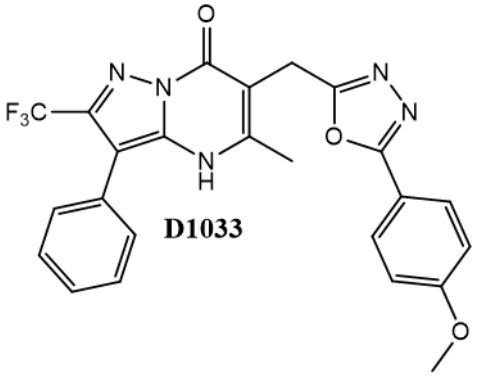
D1031

,



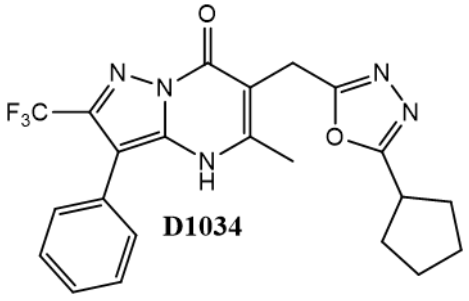
D1032

,



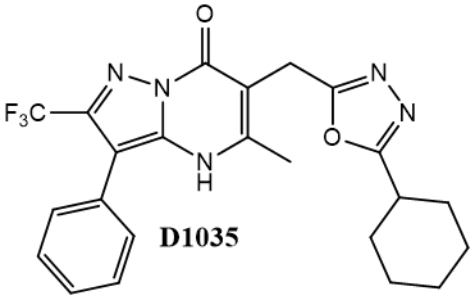
D1033

,



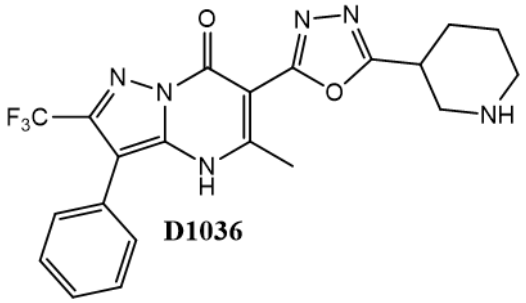
D1034

,



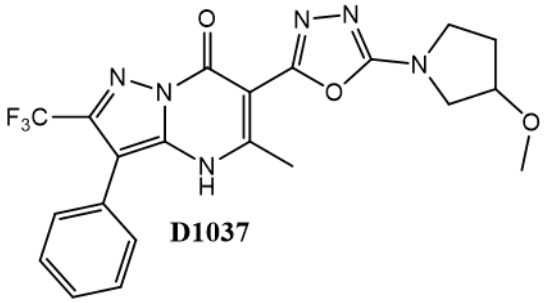
D1035

,



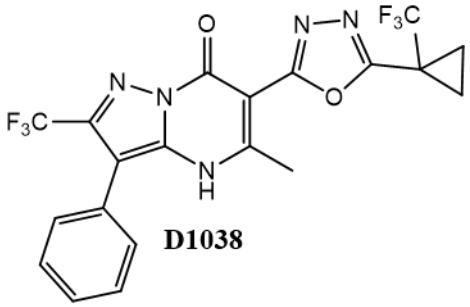
D1036

,



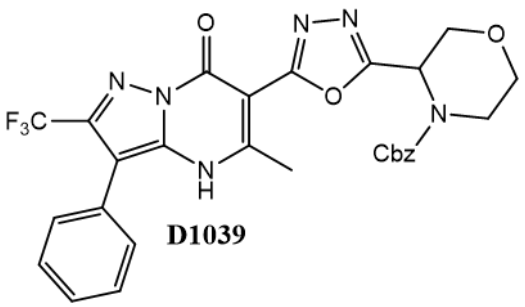
D1037

,



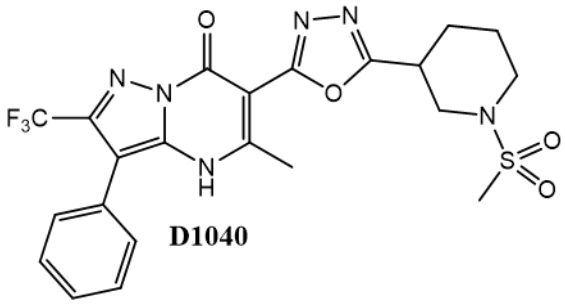
D1038

,



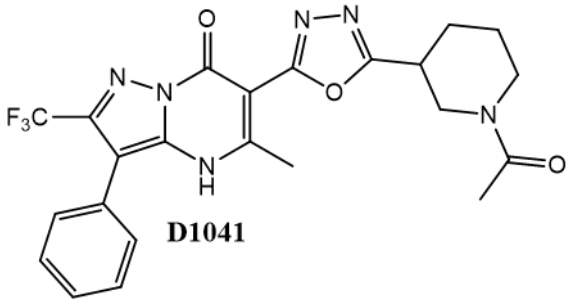
D1039

,



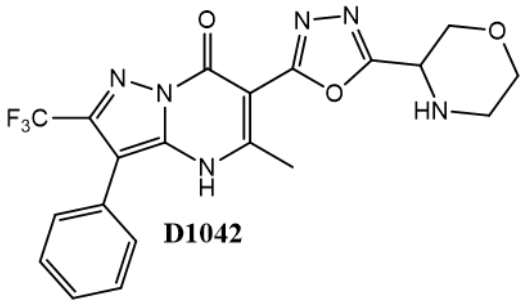
D1040

,



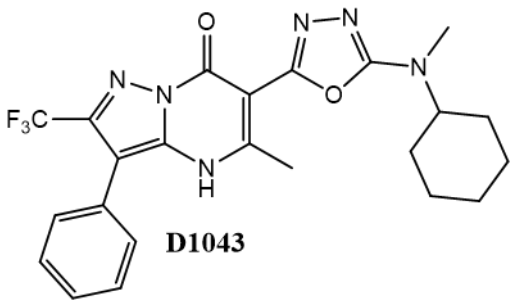
D1041

,



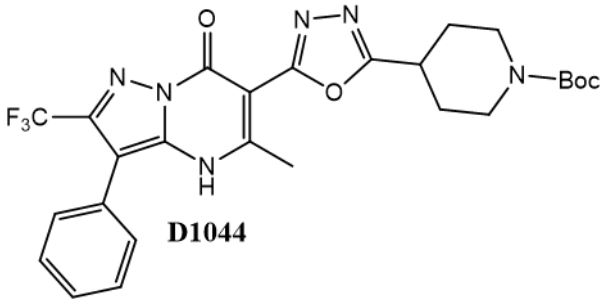
D1042

,



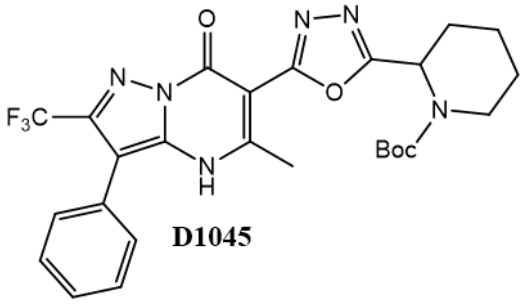
D1043

,



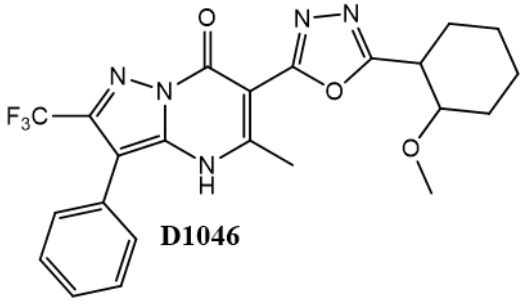
D1044

,



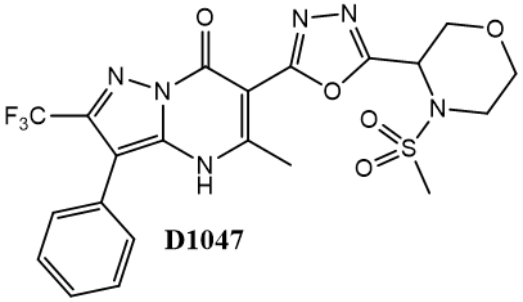
D1045

,



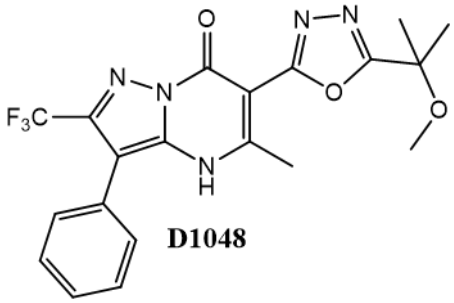
D1046

,



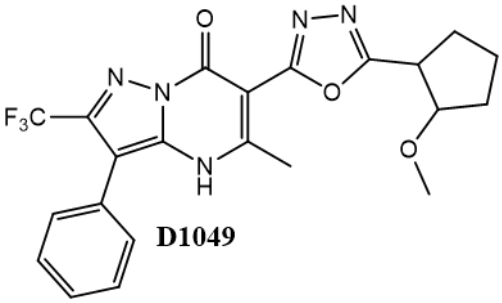
D1047

,



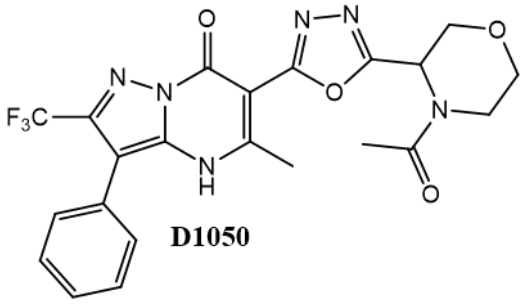
D1048

,



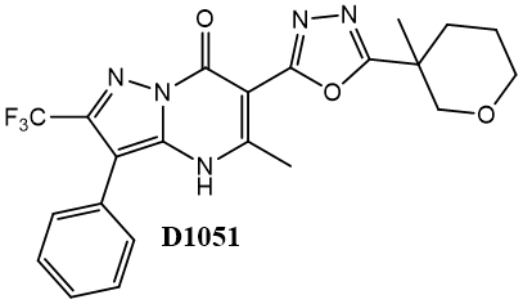
D1049

,



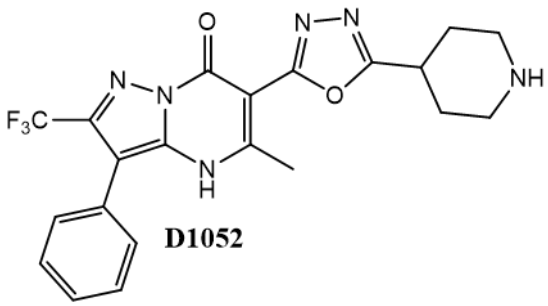
D1050

,



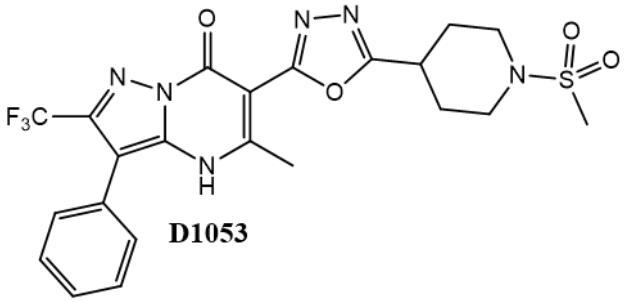
D1051

,



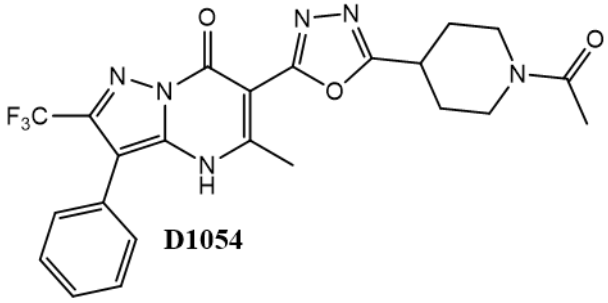
D1052

,



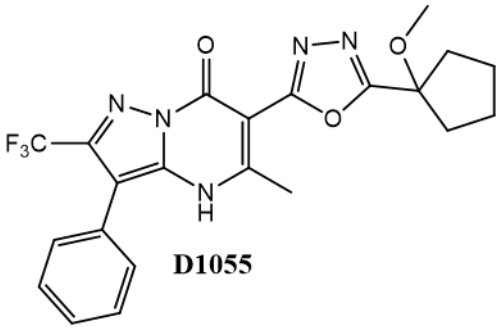
D1053

,



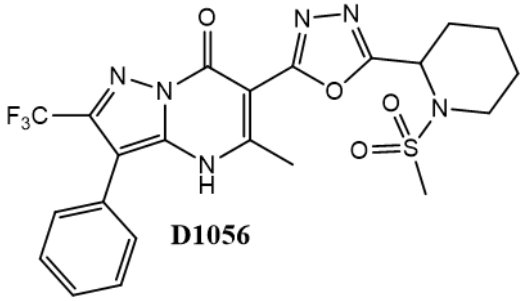
D1054

,



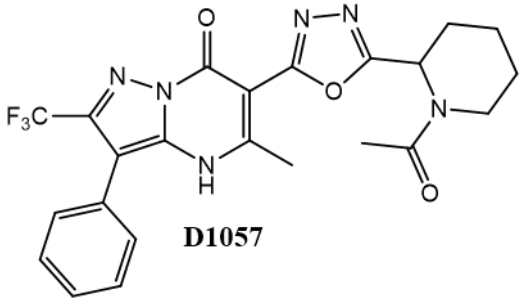
D1055

,



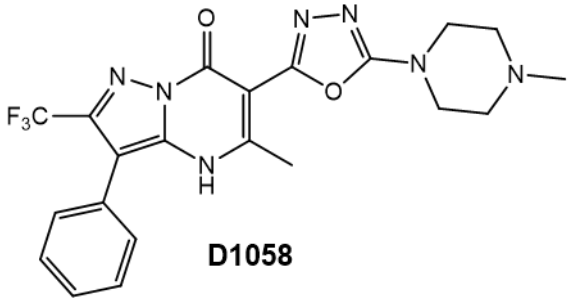
D1056

,



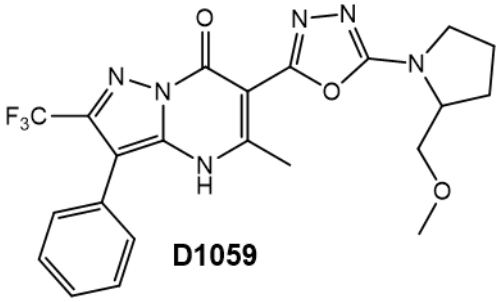
D1057

,



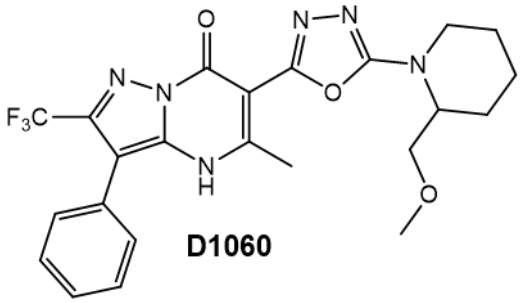
D1058

,



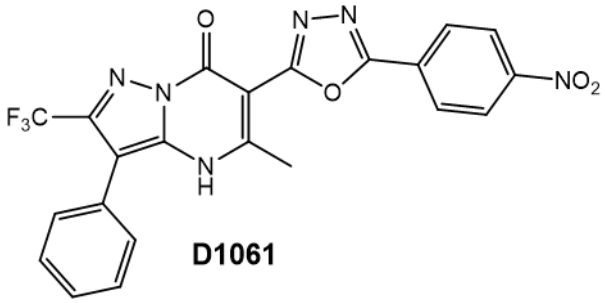
D1059

,



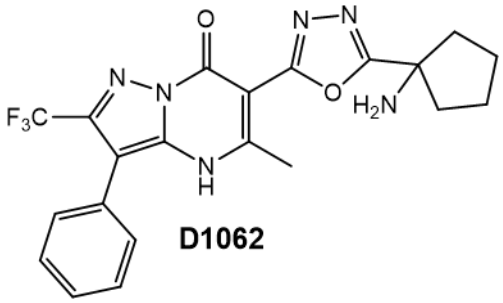
D1060

,



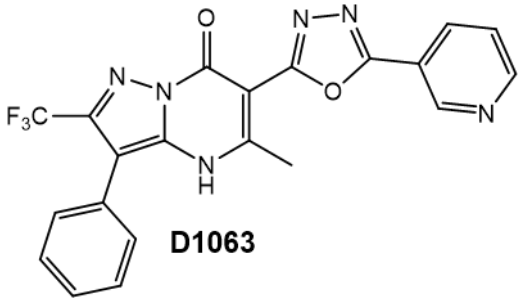
D1061

,



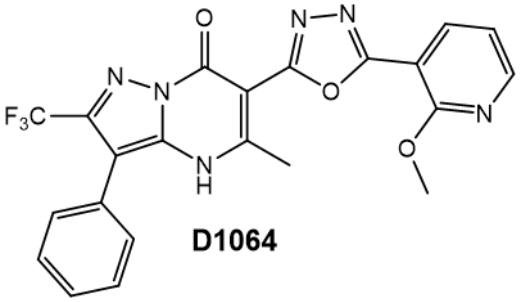
D1062

,



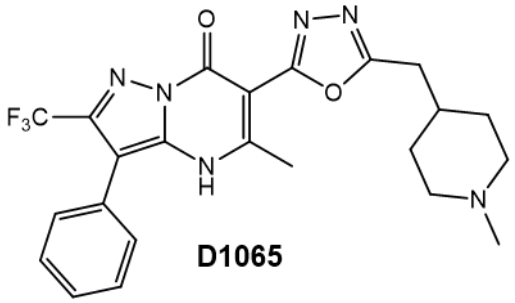
D1063

,



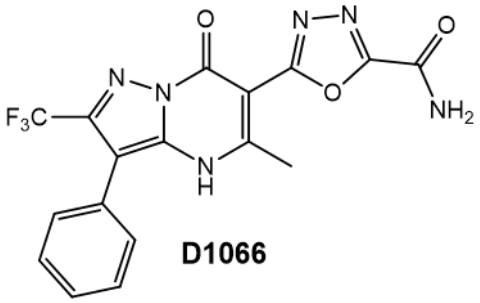
D1064

,



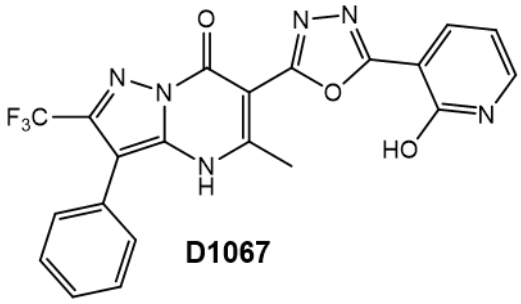
D1065

,



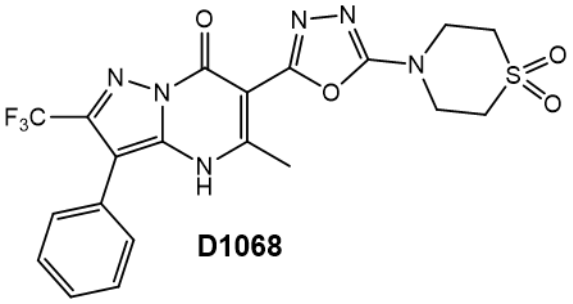
D1066

,



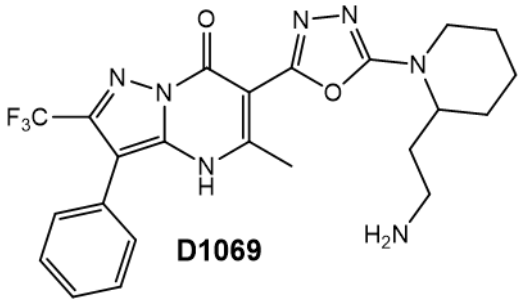
D1067

,

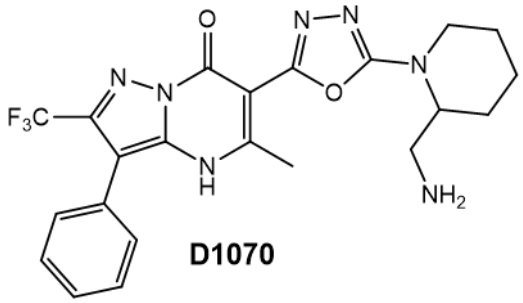


D1068

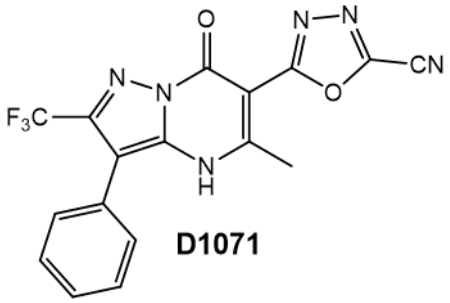
,



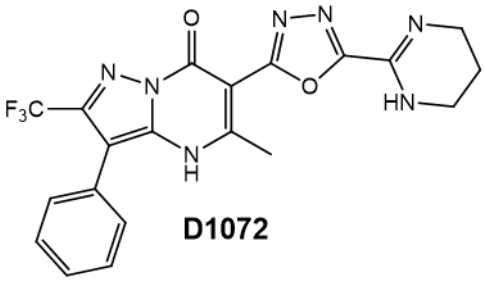
D1069 ,



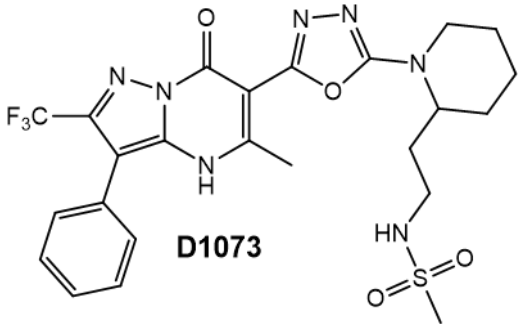
D1070 ,



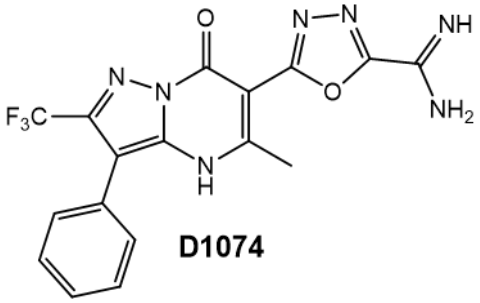
D1071 ,



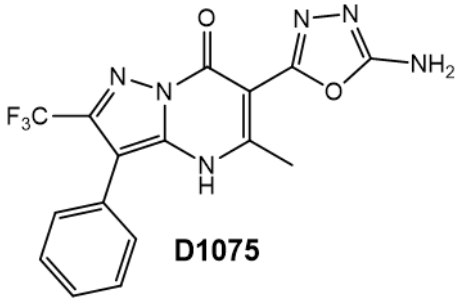
D1072 ,



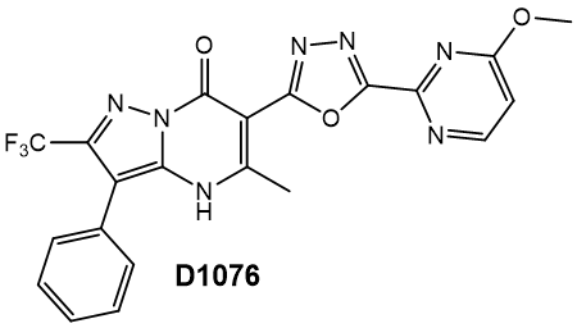
D1073 ,



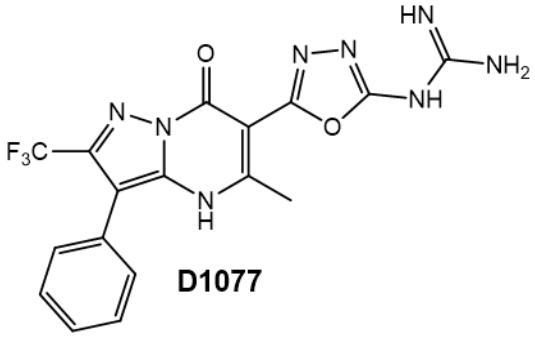
D1074 ,



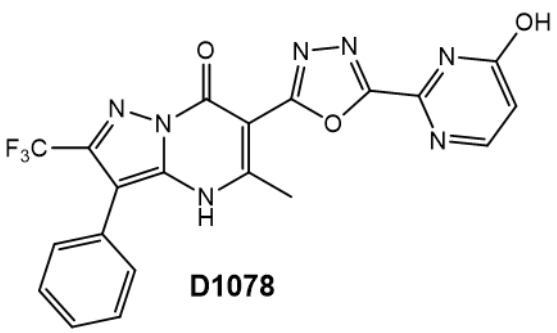
D1075 ,



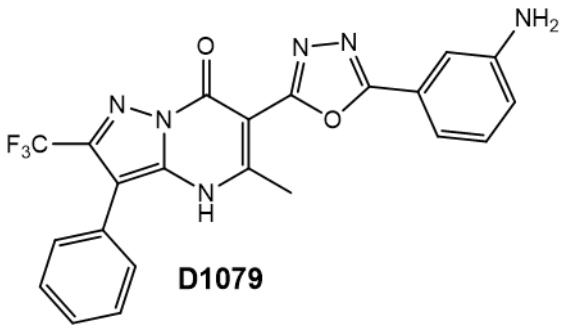
D1076 ,



D1077 ,

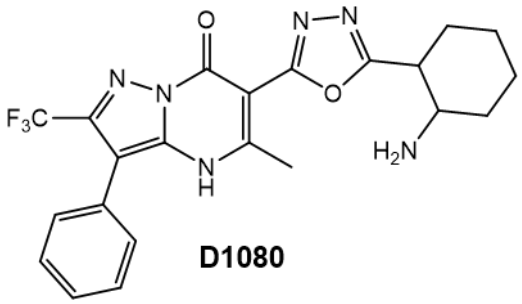


D1078 ,



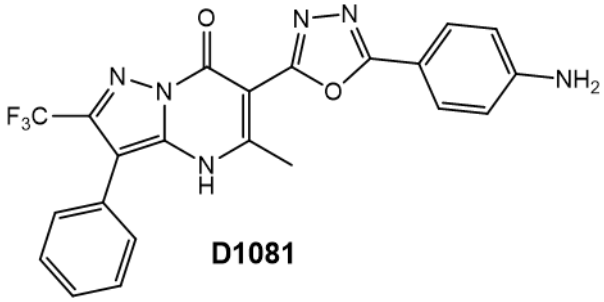
D1079

,



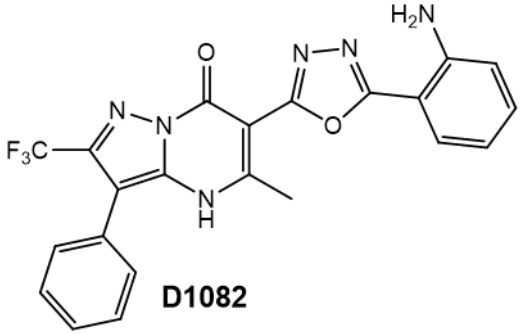
D1080

,



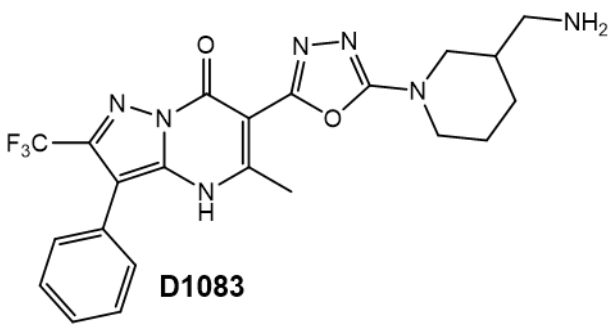
D1081

,



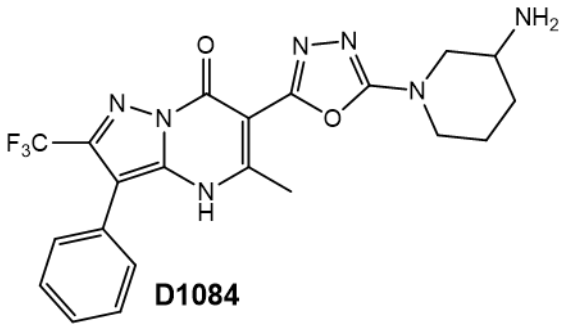
D1082

,



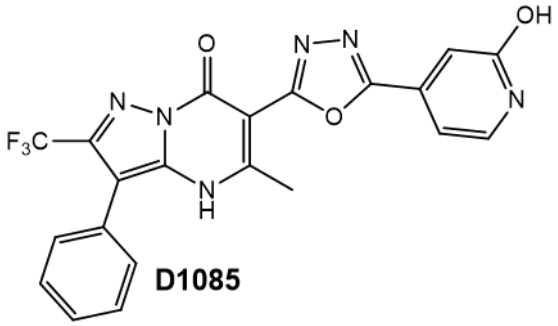
D1083

,

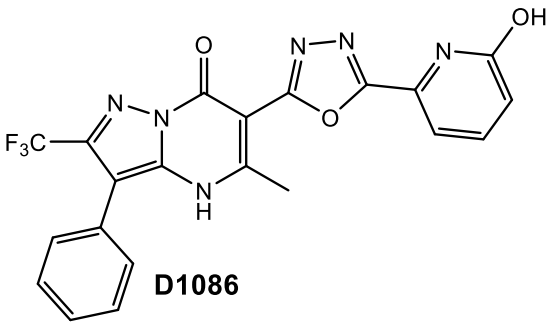


D1084

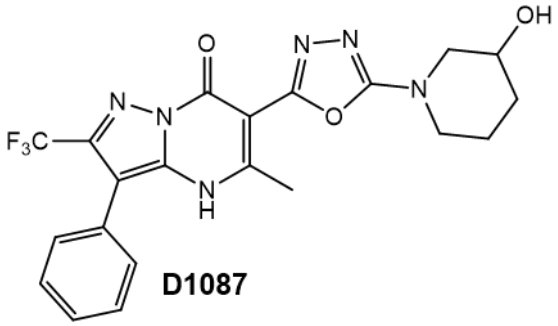
,



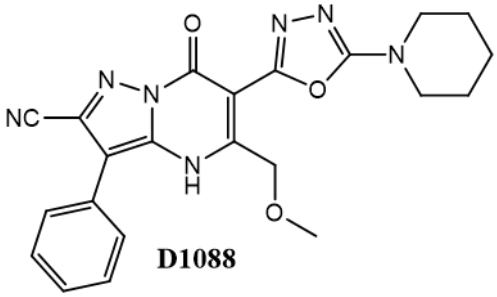
D1085,



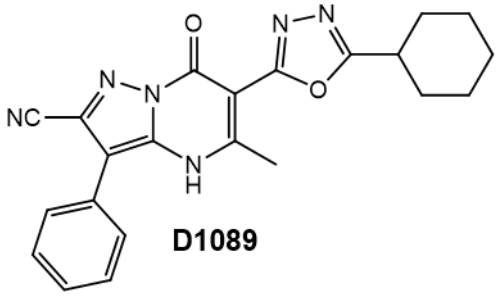
D1086,



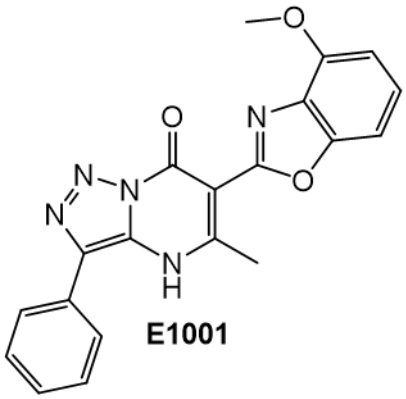
D1087,



D1088,



D1089, y



E1001,

o una sal, un solvato o un hidrato aceptable desde el punto de vista farmacéutico de estos.

[00261] En una forma de realización, el compuesto se selecciona del grupo que consiste en:

5-metil-7-oxo-*N*,3-difenil-2-(trifluorometil)-4,7-dihidropirazolo[1,5-*a*]pirimidin-6-carboxamida (**A1002**);
N-(2-aminofenil)-5-metil-7-oxo-3-fenil-2-(trifluorometil)-4,7-dihidropirazolo[1,5-*a*]pirimidin-6-carboxamida (**A1006**);
5-metil-7-oxo-3-fenil-*N*-(piridin-2-il)-2-(trifluorometil)-4,7-dihidropirazolo[1,5-*a*]pirimidin-6-carboxamida (**A1017**);
5-metil-*N*-(2-(metilsulfonamido)fenil)-7-oxo-3-fenil-2-(trifluorometil)-4,7-dihidropirazolo[1,5-*a*]pirimidin-6-carboxamida (**A1022**);

5-metil-7-oxo-3-fenil-*N*-(pirazin-2-il)-2-(trifluorometil)-4,7-dihidropirazolo[1,5-*a*]pirimidin-6-carboxamida (**A1024**);
5-metil-7-oxo-3-fenil-*N*-(tiazol-2-il)-2-(trifluorometil)-4,7-dihidropirazolo[1,5-*a*]pirimidin-6-carboxamida (**A1028**);
5-metil-*N*-(1-metil-*1H*-pirazol-3-il)-7-oxo-3-fenil-2-(trifluorometil)-4,7-dihidropirazolo[1,5-*a*]pirimidin-6-carboxamida (**A1029**);
N-(3-clorofenil)-5-metil-7-oxo-3-fenil-2-(trifluorometil)-4,7-dihidropirazolo[1,5-*a*]pirimidin-6-carboxamida (**A1030**);
N-(2-metoxifenil)-5-metil-7-oxo-3-fenil-2-(trifluorometil)-4,7-dihidropirazolo[1,5-*a*]pirimidin-6-carboxamida (**A1031**);
N-(3-metoxifenil)-5-metil-7-oxo-3-fenil-2-(trifluorometil)-4,7-dihidropirazolo[1,5-*a*]pirimidin-6-carboxamida (**A1032**);
5-metil-*N*-(3-(metilsulfonamido)fenil)-7-oxo-3-fenil-2-(trifluorometil)-4,7-dihidropirazolo[1,5-*a*]pirimidin-6-carboxamida (**A1045**);
N-(2-(isopropilsulfonil)fenil)-5-metil-7-oxo-3-fenil-2-(trifluorometil)-4,7-dihidropirazolo[1,5-*a*]pirimidin-6-carboxamida (**A1051**);
N-(4,5-dimetiloxazol-2-il)-5-metil-7-oxo-3-fenil-2-(trifluorometil)-4,7-dihidropirazolo[1,5-*a*]pirimidin-6-carboxamida (**A1056**);
5-metil-7-oxo-3-fenil-*N*-(2-(fenilsulfonamido)fenil)-2-(trifluorometil)-4,7-dihidropirazolo[1,5-*a*]pirimidin-6-carboxamida (**A1059**);
N-(2,2-difluorobenzo[*d*][1,3]dioxol-4-il)-5-metil-7-oxo-3-fenil-2-(trifluorometil)-4,7-dihidropirazolo[1,5-*a*]pirimidin-6-carboxamida (**A1062**);
N-(6-metoxipiridin-2-il)-5-metil-7-oxo-3-fenil-2-(trifluorometil)-4,7-dihidropirazolo[1,5-*a*]pirimidin-6-carboxamida (**A1064**);
N-(1-isopropil-1*H*-pirazol-3-il)-5-metil-7-oxo-3-fenil-2-(trifluorometil)-4,7-dihidropirazolo[1,5-*a*]pirimidin-6-carboxamida (**A1065**);
N-(3-isopropoxifenil)-5-metil-7-oxo-3-fenil-2-(trifluorometil)-4,7-dihidropirazolo[1,5-*a*]pirimidin-6-carboxamida (**A1066**);
N-(3,5-dimetoxifenil)-5-metil-7-oxo-3-fenil-2-(trifluorometil)-4,7-dihidropirazolo[1,5-*a*]pirimidin-6-carboxamida (**A1067**);
N-(3-aminofenil)-5-metil-7-oxo-3-fenil-2-(trifluorometil)-4,7-dihidropirazolo[1,5-*a*]pirimidin-6-carboxamida (**A1069**);
N-(3-cianofenil)-5-metil-7-oxo-3-fenil-2-(trifluorometil)-4,7-dihidropirazolo[1,5-*a*]pirimidin-6-carboxamida (**A1070**);

5-metil-*N*-(oxazol-2-il)-7-oxo-3-fenil-2-(trifluorometil)-4,7-dihidropirazolo[1,5-*a*]pirimidin-6-carboxamida (**A1074**);
5-metil-*N*-(5-metiloxazol-2-il)-7-oxo-3-fenil-2-(trifluorometil)-4,7-dihidropirazolo[1,5-*a*]pirimidin-6-carboxamida (**A1075**);
5-metil-7-oxo-3-fenil-*N*-(1*H*-pirazol-3-il)-2-(trifluorometil)-4,7-dihidropirazolo[1,5-*a*]pirimidin-6-carboxamida (**A1076**);
5-metil-*N*-(1-metil-1*H*-pirazol-4-il)-7-oxo-3-fenil-2-(trifluorometil)-4,7-dihidropirazolo[1,5-*a*]pirimidin-6-carboxamida (**A1077**);
N-(1,5-dimetil-1*H*-pirazol-3-il)-5-metil-7-oxo-3-fenil-2-(trifluorometil)-4,7-dihidropirazolo[1,5-*a*]pirimidin-6-carboxamida (**A1079**);
5-metil-*N*-(3-metil-1*H*-pirazol-5-il)-7-oxo-3-fenil-2-(trifluorometil)-4,7-dihidropirazolo[1,5-*a*]pirimidin-6-carboxamida (**A1081**);
N-(3-(ciclopentiloxi)fenil)-5-metil-7-oxo-3-fenil-2-(trifluorometil)-4,7-dihidropirazolo[1,5-*a*]pirimidin-6-carboxamida (**A1082**);
5-metil-*N*-(2-(metilsulfonil)fenil)-7-oxo-3-fenil-2-(trifluorometil)-4,7-dihidropirazolo[1,5-*a*]pirimidin-6-carboxamida (**A1083**);
5-metil-*N*-(3-(metilsulfonil)fenil)-7-oxo-3-fenil-2-(trifluorometil)-4,7-dihidropirazolo[1,5-*a*]pirimidin-6-carboxamida (**A1084**);
N-(3-(benciloxi)fenil)-5-metil-7-oxo-3-fenil-2-(trifluorometil)-4,7-dihidropirazolo[1,5-*a*]pirimidin-6-carboxamida (**A1086**);
N-(2-metoxipiridin-4-il)-5-metil-7-oxo-3-fenil-2-(trifluorometil)-4,7-dihidropirazolo[1,5-*a*]pirimidin-6-carboxamida (**A1087**);
N-(2-metoxiciclohexil)-5-metil-7-oxo-3-fenil-2-(trifluorometil)-4,7-dihidropirazolo[1,5-*a*]pirimidin-6-carboxamida (diastereómero 2) (**A1089**);
N-(4-ciano-1-metil-1*H*-pirazol-3-il)-5-metil-7-oxo-3-fenil-2-(trifluorometil)-4,7-dihidropirazolo[1,5-*a*]pirimidin-6-carboxamida (**A1090**);
N-((1*S*,2*S*)-2-hidroxiciclohexil)-5-metil-7-oxo-3-fenil-2-(trifluorometil)-4,7-dihidropirazolo[1,5-*a*]pirimidin-6-carboxamida (**A1091**);
N-(5-metoxipiridin-3-il)-5-metil-7-oxo-3-fenil-2-(trifluorometil)-4,7-dihidropirazolo[1,5-*a*]pirimidin-6-carboxamida (**A1094**);
N-(4-ciclopropiltiazol-2-il)-5-metil-7-oxo-3-fenil-2-(trifluorometil)-4,7-dihidropirazolo[1,5-*a*]pirimidin-6-carboxamida (**A1095**);
5-metil-*N*-(2-(metilsulfonil)piridin-3-il)-7-oxo-3-fenil-2-(trifluorometil)-4,7-dihidropirazolo[1,5-*a*]pirimidin-6-carboxamida (**A1096**);

N-(3-metoxipiridin-2-il)-5-metil-7-oxo-3-fenil-2-(trifluorometil)-4,7-dihidropirazolo[1,5-a]pirimidin-6-carboxamida (**A1100**);
N-(2,3-dihidrobenzofuran-7-il)-5-metil-7-oxo-3-fenil-2-(trifluorometil)-4,7-dihidropirazolo[1,5-*a*]pirimidin-6-carboxamida (**A1101**);
N-(2,3-dihidrobenzofuran-4-il)-5-metil-7-oxo-3-fenil-2-(trifluorometil)-4,7-dihidropirazolo[1,5-*a*]pirimidin-6-carboxamida (**A1102**);
N-(4-metoxipirimidin-2-il)-5-metil-7-oxo-3-fenil-2-(trifluorometil)-4,7-dihidropirazolo[1,5-*a*]pirimidin-6-carboxamida (**A1104**);
N-(4-metoxipiridin-2-il)-2,5-dimetil-7-oxo-3-fenil-4,7-dihidropirazolo[1,5-*a*]pirimidin-6-carboxamida (**A1105**);
2,5-dimetil-*N*-(2-(metilsulfonil)fenil)-7-oxo-3-fenil-4,7-dihidropirazolo[1,5-*a*]pirimidin-6-carboxamida (**A1106**);
N-(croman-8-il)-5-metil-7-oxo-3-fenil-2-(trifluorometil)-4,7-dihidropirazolo[1,5-*a*]pirimidin6-carboxamida (**A1107**);
N-(6-metoxipiridazin-3-il)-5-metil-7-oxo-3-fenil-2-(trifluorometil)-4,7-dihidropirazolo[1,5-*a*]pirimidin-6-carboxamida (**A1110**);
5-metil-7-oxo-3-fenil-*N*- (propilsulfonil)-2-(trifluorometil)-4,7-dihidropirazolo [1,5-*a*]pirimidin-6-carboxamida (**A1111**);
N-(bencilsulfonil)-5-metil-7-oxo-3-fenil-2-(trifluorometil)-4,7-dihidropirazolo[1,5-*a*]pirimidin-6-carboxamida (**A1112**);
5-metil-7-oxo-3-fenil-*N*-(fenilsulfonil)-2-(trifluorometil)-4,7-dihidropirazolo[1,5-*a*]pirimidin-6-carboxamida (**A1116**);
5-metil-7-oxo-3-fenil-*N*-(piridin-2-ilsulfonil)-2-(trifluorometil)-4,7-dihidropirazolo[1,5-*a*]pirimidin-6-carboxamida (**A1120**);
N-((2-metoxifenil)sulfonil)-5-metil-7-oxo-3-fenil-2-(trifluorometil)-4,7-dihidropirazolo[1,5-*a*]pirimidin-6-carboxamida (**A1121**);
N-(ciclohexilsulfonil)-5-metil-7-oxo-3-fenil-2-(trifluorometil)-4,7-dihidropirazolo[1,5-*a*]pirimidin-6-carboxamida (**A1124**);
N-((3-metoxifenil)sulfonil)-5-metil-7-oxo-3-fenil-2-(trifluorometil)-4,7-dihidropirazolo[1,5-*a*]pirimidin-6-carboxamida (**A1125**);
N-((2-clorofenil)sulfonil)-5-metil-7-oxo-3-fenil-2-(trifluorometil)-4,7-dihidropirazolo[1,5-*a*]pirimidin-6-carboxamida (**A1127**);
N-((3-cianofenil)sulfonil)-5-metil-7-oxo-3-fenil-2-(trifluorometil)-4,7-dihidropirazolo[1,5-*a*]pirimidin-6-carboxamida (**A1128**);

N-(3-bromo-5-metoxifenil)-5-metil-7-oxo-3-fenil-2-(trifluorometil)-4,7-dihidropirazolo[1,5-*a*]pirimidin-6-carboxamida (**A1129**);
N-((3-metoxibencil)sulfonil)-5-metil-7-oxo-3-fenil-2-(trifluorometil)-4,7-dihidropirazolo[1,5-*a*]pirimidin-6-carboxamida (**A1132**);
N-(3-fluoro-5-metoxifenil)-5-metil-7-oxo-3-fenil-2-(trifluorometil)-4,7-dihidropirazolo[1,5-*a*]pirimidin-6-carboxamida (**A1133**);
N-(3-cloro-5-metoxifenil)-5-metil-7-oxo-3-fenil-2-(trifluorometil)-4,7-dihidropirazolo[1,5-*a*]pirimidin-6-carboxamida (**A1134**);
N-(2-cloro-3-metoxifenil)-5-metil-7-oxo-3-fenil-2-(trifluorometil)-4,7-dihidropirazolo[1,5-*a*]pirimidin-6-carboxamida (**A1135**);
N-(2-fluoro-3-metoxifenil)-5-metil-7-oxo-3-fenil-2-(trifluorometil)-4,7-dihidropirazolo[1,5-*a*]pirimidin-6-carboxamida (**A1136**);
N-(3-bromo-5-((dimetilamino)metil)fenil)-5-metil-7-oxo-3-fenil-2-(trifluorometil)-4,7-dihidropirazolo[1,5-*a*]pirimidin-6-carboxamida (**A1139**);
2-ciano-*N*-(6-metoxipiridin-2-il)-5-metil-7-oxo-3-fenil-4,7-dihidropirazolo[1,5-*a*]pirimidin-6-carboxamida (**A1144**);
6-(2-((3-metoxifenil)amino)etil)-5-metil-3-fenil-2-(trifluorometil)pirazolo[1,5-*a*]pirimidin-7(4*H*)-ona (**B1015**);
N-(2-(5-metil-7-oxo-3-fenil-2-(trifluorometil)-4,7-dihidropirazolo[1,5-*a*]pirimidin-6-il)-1*H*-benzo[*d*]imidazol-7-il)acetamida (**C1009**);
6-(4-metoxibenzo[*d*]oxazol-2-il)-5-metil-3-fenil-2-(trifluorometil)pirazolo[1,5-*a*]pirimidin-7(4*H*)-ona (**C1014**);
6-(5-metoxi-1H-benzo[*d*]imidazol-2-il)-5-metil-3-fenil-2-(trifluorometil)pirazolo[1,5-*a*]pirimidin-7(4*H*)-ona (**C1016**);
5-metil-3-fenil-6-(4,5,6,7-tetrahidro-1H-benzo[*d*]imidazol-2-il)-2-(trifluorometil)pirazolo[1,5-*a*]pirimidin-7(4*H*)-ona (**C1017**);
6-(4-metoxi-1*H*-benzo[*d*]imidazol-2-il)-5-metil-3-fenil-2-(trifluorometil)pirazolo[1,5-*a*]pirimidin-7(4*H*)-ona (**C1018**);
2-(5-metil-7-oxo-3-fenil-2-(trifluorometil)-4,7-dihidropirazolo[1,5-*a*]pirimidin-6-il)quinazolin-4(3*H*)-ona (**C1019**);
6-(7-metoxibenzo[d]oxazol-2-il)-5-metil-3-fenil-2-(trifluorometil)pirazolo[1,5-*a*]pirimidin-7(4*H*)-ona (**C1022**);
3-isopropil-5-(5-metil-7-oxo-3-fenil-2-(trifluorometil)-4,7-dihidropirazolo[1,5-*a*]pirimidin-6-il)-1,3,4-oxadiazol-2(3*H*)-ona (**C1023**);

5-metoxi-2-(5-metil-7-oxo-3-fenil-2-(trifluorometil)-4,7-dihidropirazolo[1,5-*a*]pirimidin-6-il)quinazolin-4(3*H*)-ona (**C1024**);
8-metoxi-2-(5-metil-7-oxo-3-fenil-2-(trifluorometil)-4,7-dihidropirazolo [1,5-*a*]pirimidin-6-il)quinazolin-4(3*H*)-ona (**C1025**);
5-metil-3-fenil-6-(5-(tetrahidro-2*H*-piran-3-il)oxazol-2-il)-2-(trifluorometil)pirazolo[1,5-*a*]pirimidin-7(4*H*)-ona (**C1027**);
5-metil-6-(oxazolo[4,5-b]piridin-2-il)-3-fenil-2-(trifluorometil)pirazolo[1,5-*a*]pirimidin-7(4*H*)-ona (**C1030**);
2,5-dimetil-3-fenil-6-(4,5,6,7-tetrahidrobenzo[*d*]oxazol-2-il)pirazolo[1,5-*a*]pirimidin-7(4*H*)-ona (**C1032**);
2-(5-metil-7-oxo-3-fenil-2-(trifluorometil)-4,7-dihidropirazolo[1,5-*a*]pirimidin-6-il)-6,7-dihidrobenzo[d]oxazol-4(5*H*)-ona (**C1033**);
6-(4-metoxioxazolo[4,5-*c*]piridin-2-il)-5-metil-3-fenil-2-(trifluorometil)pirazolo[1,5-*a*]pirimidin-7(4*H*)-ona (**C1037**);
6-(4-etoxibenzo[*d*]oxazol-2-il)-5-metil-3-fenil-2-(trifluorometil)pirazolo[1,5-*a*] pirimidin-7(4*H*)-ona (**C1038**);
6-(4-isopropoxibenzo[*d*]oxazol-2-il)-5-metil-3-fenil-2-(trifluorometil)pirazolo[1,5-*a*]pirimidin-7(4*H*)-ona (**C1039**);
6-(4-bromobenzo[*d*]oxazol-2-il)-5-metil-3-fenil-2-(trifluorometil)pirazolo[1,5-*a*]pirimidin-7(4*H*)-ona (**C1040**);
6-(4-(2-metoxietoxi)benzo[*d*]oxazol-2-il)-5-metil-3-fenil-2-(trifluorometil)pirazolo[1,5-*a*]pirimidin-7(4*H*)-ona (**C1041**);
6-(4-metoxibenzo[*d*]oxazol-2-il)-2,5-dimetil-3-fenilpirazolo[1,5-*a*]pirimidin-7(4*H*)-ona (**C1042**);
6-(8-metoxiimidazo[1,2-*a*]piridin-2-il)-5-metil-3-fenil-2-(trifluorometil)pirazolo[1,5-*a*]pirimidin-7(4*H*)-ona (**C1044**);
6-(4-(ciclopropilmetoxi)benzo[*d*]oxazol-2-il)-5-metil-3-fenil-2-(trifluorometil)pirazolo[1,5-*a*]pirimidin-7(4*H*)-ona (**C1045**);
6-(4-etilbenzo[*d*]oxazol-2-il)-5-metil-3-fenil-2-(trifluorometil)pirazolo[1,5-*a*]pirimidin-7(4*H*)-ona (**C1046**);
5-metil-6-(4-(metiltio)benzo[*d*]oxazol-2-il)-3-fenil-2-(trifluorometil)pirazolo[1,5-*a*]pirimidin-7(4*H*)-ona (**C1047**);
6-(4-metoxi-4,5,6,7-tetrahidrobenzo[*d*]oxazol-2-il)-5-metil-3-fenil-2-(trifluorometil)pirazolo[1,5-*a*]pirimidin-7(4*H*)-ona (**C1048**);

2-(difluorometil)-6-(4-metoxibenzo[*d*]oxazol-2-il)-5-metil-3-fenilpirazolo[1,5-*a*]pirimidin-7(4*H*)-ona (**C1050**);
6-(4-metoxibenzo[*d*]oxazol-2-il)-5-metil-7-oxo-3-fenil-4,7-dihidropirazolo[1,5-*a*]pirimidin-2-carbonitrilo (**C1051**);
6-(4-hidroxi-4,5,6,7-tetrahidrobenzo[*d*]oxazol-2-il)-5-metil-3-fenil-2-(trifluorometil)pirazolo[1,5-*a*]pirimidin-7(4*H*)-ona (**C1052**);
6-(4-hidroxibenzo[*d*]oxazol-2-il)-5-metil-3-fenil-2-(trifluorometil)pirazolo[1,5-*a*]pirimidin-7(4*H*)-ona (**C1053**);
6-(4-clorobenzo[*d*]oxazol-2-il)-5-metil-3-fenil-2-(trifluorometil)pirazolo[1,5-*a*]pirimidin-7(4*H*)-ona (**C1055**);
6-(4-metoxibenzo[*d*]oxazol-2-il)-5-(metoximetil)-3-fenil-2-(trifluorometil)pirazolo[1,5-*a*]pirimidin-7(4*H*)-ona (**C1056**);
6-(5-metoxiimidazo[1,2-*a*]piridin-2-il)-5-metil-3-fenil-2-(trifluorometil)pirazolo[1,5-*a*]pirimidin-7(4*H*)-ona (**C1057**);
6-(7-metoxioxazolo[5,4-*b*]piridin-2-il)-5-metil-3-fenil-2-(trifluorometil)pirazolo[1,5-*a*]pirimidin-7(4*H*)-ona (**C1058**);
2-(5-metil-7-oxo-3-fenil-2-(trifluorometil)-4,7-dihidropirazolo[1,5-*a*]pirimidin-6-il)-5,6,7,8-tetrahidro-4*H*-oxazolo[4,5-*c*]azepin-4-ona (**C1059**);
5-metil-6-(4-metilbenzo[*d*]oxazol-2-il)-3-fenil-2-(trifluorometil)pirazolo[1,5-*a*]pirimidin-7(4*H*)-ona (**C1060**);
N-(2-((2-(5-metil-7-oxo-3-fenil-2-(trifluorometil)-4,7-dihidropirazolo[1,5-*a*]pirimidin-6-il)benzo[*d*]oxazol-4-il)oxi)etil)acetamida (**C1062**);
N-(2-((2-(5-metil-7-oxo-3-fenil-2-(trifluorometil)-4,7-dihidropirazolo[1,5-*a*]pirimidin-6-il)benzo[*d*]oxazol-4-il)oxi)etil)metansulfonamida (**C1066**);
6-(4-metoxibenzo[*d*]tiazol-2-il)-5-metil-3-fenil-2-(trifluorometil)pirazolo[1,5-*a*]pirimidin-7(4*H*)-ona (**C1070**);
5-cloro-6-(4-metoxibenzo[*d*]oxazol-2-il)-3-fenil-2-(trifluorometil)pirazolo[1,5-*a*]pirimidin-7(4*H*)-ona (**C1071**);
6-(4-(benciloxi)benzo[*d*]oxazol-2-il)-5-metil-3-fenil-2-(trifluorometil)pirazolo[1,5-*a*]pirimidin-7(4*H*)-ona (**C1073**);
2-(5-metil-7-oxo-3-fenil-2-(trifluorometil)-4,7-dihidropirazolo[1,5-*a*]pirimidin-6-il)benzo[*d*]oxazol-4-carbonitrilo (**C1075**);
6-(4-fluorobenzo[*d*]oxazol-2-il)-5-metil-3-fenil-2-(trifluorometil)pirazolo[1,5-*a*]pirimidin-7(4*H*)-ona (**C1076**);

6-(4-metoxibenzo[*d*]oxazol-2-il)-3-fenil-2,5-bis(trifluorometil)pirazolo[1,5-*a*]pirimidin-7(4*H*)-ona (**C1077**);
6-(4-(dimetilamino)benzo[*d*]oxazol-2-il)-5-metil-3-fenil-2-(trifluorometil)pirazolo[1,5-*a*]pirimidin-7(4*H*)-ona (**C1078**);
6-(7-bromo-4-metoxibenzo[*d*]oxazol-2-il)-5-metil-3-fenil-2-(trifluorometil)pirazolo[1,5-*a*]pirimidin-7(4*H*)-ona (**C1081**);
6-(5-bromo-4-metoxibenzo[*d*]oxazol-2-il)-5-metil-3-fenil-2-(trifluorometil)pirazolo[1,5-*a*]pirimidin-7(4*H*)-ona (**C1082**);
5-metoxi-6-(4-metoxibenzo[*d*]oxazol-2-il)-3-fenil-2-(trifluorometil)pirazolo[1,5-*a*]pirimidin-7(4*H*)-ona (**C1084**);
5-amino-6-(4-metoxibenzo[*d*]oxazol-2-il)-3-fenil-2-(trifluorometil)pirazolo[1,5-*a*]pirimidin-7(4*H*)-ona (**C1085**);
2-(5-metil-7-oxo-3-fenil-2-(trifluorometil)-4,7-dihidropirazolo[1,5-*a*]pirimidin-6-il)benzo[*d*]oxazol-4-il dimetilcarbamato (**C1088**);
6-(4-metoxibenzo[*d*]oxazol-2-il)-7-oxo-3-fenil-2-(trifluorometil)-4,7-dihidropirazolo[1,5-*a*]pirimidin-5-carbonitrilo (**C1089**);
3-(2-fluorofenil)-6-(4-metoxibenzo[*d*]oxazol-2-il)-5-metil-2-(trifluorometil)pirazolo[1,5-*a*]pirimidin-7(4*H*)-ona (**C1091**);
6-(4-metoxi-7-metilbenzo[*d*]oxazol-2-il)-5-metil-3-fenil-2-(trifluorometil)pirazolo[1,5-*a*]pirimidin-7(4*H*)-ona (**C1092**);
6-(4-metoxi-5-metilbenzo[*d*]oxazol-2-il)-5-metil-3-fenil-2-(trifluorometil)pirazolo[1,5-*a*]pirimidin-7(4*H*)-ona (**C1093**);
6-(7-cloro-4-metoxibenzo[*d*]oxazol-2-il)-5-metil-3-fenil-2-(trifluorometil)pirazolo[1,5-*a*]pirimidin-7(4*H*)-ona (**C1094**);
6-(5-cloro-4-metoxibenzo[*d*]oxazol-2-il)-5-metil-3-fenil-2-(trifluorometil)pirazolo[1,5-*a*]pirimidin-7(4*H*)-ona (**C1095**);
6-(7-metoxioxazolo[5,4-*c*]piridin-2-il)-5-metil-3-fenil-2-(trifluorometil)pirazolo[1,5-*a*]pirimidin-7(4*H*)-ona (**C1096**);
5-metil-6-(4-(metilsulfinil)benzo[*d*]oxazol-2-il)-3-fenil-2-(trifluorometil)pirazolo[1,5-*a*]pirimidin-7(4*H*)-ona (**C1097**);
6-(4-metoxi-6-metilbenzo[*d*]oxazol-2-il)-5-metil-3-fenil-2-(trifluorometil)pirazolo[1,5-*a*]pirimidin-7(4*H*)-ona (**C1098**);
5-((benciloxi)metil)-6-(4-metoxibenzo[*d*]oxazol-2-il)-3-fenil-2-(trifluorometil)pirazolo[1,5-*a*]pirimidin-7(4*H*)-ona (**C1099**);

4-metoxi-2-(5-metil-7-oxo-3-fenil-2-(trifluorometil)-4,7-dihidropirazolo[1,5-*a*]pirimidin-6-il)benzo[*d*]oxazol-7-carbonitrilo (**C1100**);
2-(5-metil-7-oxo-3-fenil-2-(trifluorometil)-4,7-dihidropirazolo[1,5-*a*]pirimidin-6-il)oxazol-4-carboxilato de etilo (**C1101**);
2-(5-metil-7-oxo-3-fenil-2-(trifluorometil)-4,7-dihidropirazolo[1,5-*a*]pirimidin-6-il)oxazol-4-carboxamida (**C1102**);
5-(hidroximetil)-6-(4-metoxibenzo[*d*]oxazol-2-il)-3-fenil-2-(trifluorometil)pirazolo[1,5-*a*]pirimidin-7(4*H*)-ona (**C1103**);
6-(4-(hidroximetil)oxazol-2-il)-5-metil-3-fenil-2-(trifluorometil)pirazolo[1,5-*a*]pirimidin-7(4*H*)-ona (**C1104**);
6-(6-cloro-4-metoxibenzo[*d*]oxazol-2-il)-5-metil-3-fenil-2-(trifluorometil)pirazolo[1,5-*a*]pirimidin-7(4*H*)-ona (**C1105**);
5-metil-2-(5-metil-7-oxo-3-fenil-2-(trifluorometil)-4,7-dihidropirazolo[1,5-*a*]pirimidin-6-il)oxazolo[4,5-*c*]piridin-4(5*H*)-ona (**C1106**);
6-(4-(metoximetil)oxazol-2-il)-5-metil-3-fenil-2-(trifluorometil)pirazolo[1,5-a]pirimidin-7(4H)-ona (**C1108**);
5-((dimetilamino)metil)-6-(4-metoxibenzo[d]oxazol-2-il)-3-fenil-2-(trifluorometil)pirazolo[1,5-a]pirimidin-7(4H)-ona (**C1109**);
6-(7-acetil-4-metoxibenzo[d]oxazol-2-il)-5-metil-3-fenil-2-(trifluorometil)pirazolo[1,5-a]pirimidin-7(4H)-ona (**C1111**);
4-metoxi-2-(5-metil-7-oxo-3-fenil-2-(trifluorometil)-4,7-dihidropirazolo[1,5-a]pirimidin-6-il)benzo[d]oxazol-7-carboxamida (**C1113**);
3-(3-fluorofenil)-6-(4-metoxibenzo[d]oxazol-2-il)-5-metil-2-(trifluorometil)pirazolo[1,5-a]pirimidin-7(4H)-ona (**C1114**);
2-(5-metil-7-oxo-3-fenil-2-(trifluorometil)-4,7-dihidropirazolo[1,5-a]pirimidin-6-il)oxazolo[4,5-c]piridin-4(5H)-ona (**C1116**);
Ácido 2-((2-(5-metil-7-oxo-3-fenil-2-(trifluorometil)-4,7-dihidropirazolo[1,5-a]pirimidin-6-il)benzo[d]oxazol-4 -il)oxi)acético (**C1117**);
6-(4-metoxibenzo[d]oxazol-2-il)-7-oxo-3-fenil-5-(trifluorometil)-4,7-dihidropirazolo[1,5-a]pirimidin-2-carbonitrilo (**C1118**);
3-(3,5-difluorofenil)-6-(4-metoxibenzo[d]oxazol-2-il)-5-metil-2-(trifluorometil)pirazolo[1,5-a]pirimidin-7(4H)-ona (**C1119**);
6-(4-metoxibenzo[d]oxazol-2-il)-5-(metiltio)-3-fenil-2-(trifluorometil)pirazolo[1,5-a]pirimidin-7(4H)-ona (**C1121**);

2-((2-(5-metil-7-oxo-3-fenil-2-(trifluorometil)-4,7-dihidropirazolo[1,5-a]pirimidin-6-il)benzo[d]oxazol-4 -il)oxi)acetamida (**C1122**);
6-(6-amino-4-metoxibenzo[d]oxazol-2-il)-5-metil-3-fenil-2-(trifluorometil)pirazolo[1,5-a]pirimidin-7(4H)-ona (**C1123**);
6-(4-metoxi-7-(metilsulfonil)benzo[d]oxazol-2-il)-5-metil-3-fenil-2-(trifluorometil)pirazolo[1,5-a]pirimidin-7(4H)-ona (**C1125**);
4-metoxi-2-(5-metil-7-oxo-3-fenil-2-(trifluorometil)-4,7-dihidropirazolo[1,5-a]pirimidin-6-il)benzo[d]oxazol-5-carbonitrilo (**C1126**);
6-(6-(aminometil)-4-metoxibenzo[d]oxazol-2-il)-5-metil-3-fenil-2-(trifluorometil)pirazolo[1,5-a]pirimidin-7(4H)-ona (**C1128**);
Ácido 6-(4-metoxibenzo[d]oxazol-2-il)-7-oxo-3-fenil-2-(trifluorometil)-4,7-dihidropirazolo[1,5-a]pirimidin-5-carboxílico (**C1130**);
Ácido 6-(4-metoxibenzo[d]oxazol-2-il)-7-oxo-3-fenil-2-(trifluorometil)-4,7-dihidropirazolo[1,5-a]pirimidin-5-carboxílico (**C1131**);
6-(4-metoxibenzo[d]oxazol-2-il)-7-oxo-3-fenil-2-(trifluorometil)-4,7-dihidropirazolo[1,5-a]pirimidin-5-carboxamida (**C1132**);
6-(4-metoxibenzo[d]oxazol-2-il)-3-fenil-5-(((tetrahidro-2H-piran-2-il)oxi)metil)-2-(trifluorometil)pirazolo[1,5-a]pirimidin-7(4H)-ona (**C1134**);
6-(6-(aminometil)-4-metoxibenzo[d]oxazol-2-il)-5-metil-3-fenil-2-(trifluorometil)pirazolo[1,5-a]pirimidin-7(4H)-ona (sal de HCl) (**C1135**);
6-(4-metoxibenzo[d]oxazol-2-il)-5-((metiltio)metil)-3-fenil-2-(trifluorometil)pirazolo[1,5-a]pirimidin-7(4H)-ona (**C1136**);
6-(4-metoxibenzo[d]oxazol-2-il)-5-((metilsulfinil)metil)-3-fenil-2-(trifluorometil)pirazolo[1,5-a]pirimidin-7(4H)-ona (**C1137**);
6-(4-metoxibenzo[d]oxazol-2-il)-5-((metilsulfonil)metil)-3-fenil-2-(trifluorometil)pirazolo[1,5-a]pirimidin-7(4H)-ona (**C1138**);
6-(4-metoxibenzo[d]oxazol-2-il)-5-(metoximetil)-7-oxo-3-fenil-4,7-dihidropirazolo[1,5-a]pirimidin-2-carbonitrilo (**C1139**);
4-metoxi-2-(5-metil-7-oxo-3-fenil-2-(trifluorometil)-4,7-dihidropirazolo[1,5-a]pirimidin-6-il)benzo[d]oxazol-6-carboximidamida (**C1141**);
6-(4-metoxibenzo[d]oxazol-2-il)-N-(2-metoxietil)-7-oxo-3-fenil-2-(trifluorometil)-4,7-dihidropirazolo[1,5-a]pirimidin-5-carboxamida (**C1142**);
6-(4-(hidroximetil)-5-isopropiloxazol-2-il)-5-metil-3-fenil-2-(trifluorometil)pirazolo[1,5-a]pirimidin-7(4H)-ona (**C1143**);

6-(6-cloro-4-metoxibenzo[d]oxazol-2-il)-5-(metoximetil)-7-oxo-3-fenil-4,7-dihidropirazolo[1,5-a]pirimidin-2-carbonitrilo (**C1145**);
Ácido 2-((6-(4-metoxibenzo[d]oxazol-2-il)-7-oxo-3-fenil-2-(trifluorometil)-4,7-dihidropirazolo[1,5-a]pirimidin-5-il)metoxi)acético (**C1146**);
4-metoxi-2-(5-metil-7-oxo-3-fenil-2-(trifluorometil)-4,7-dihidropirazolo[1,5-a]pirimidin-6-il)benzo[d]oxazol-6-carboxamida (**C1149**);
6-(4-metoxibenzo[d]oxazol-2-il)-5-((2-metoxietoxi)metil)-3-fenil-2-(trifluorometil)pirazolo[1,5-a]pirimidin-7(4H)-ona (**C1151**);
6-(4-metoxibenzo[d]oxazol-2-il)-5-((oxetan-3-iloxi)metil)-3-fenil-2-(trifluorometil)pirazolo[1,5-a]pirimidin-7(4H)-ona (**C1152**);
6-(5-isopropil-4-(metoximetil)oxazol-2-il)-5-metil-3-fenil-2-(trifluorometil)pirazolo[1,5-a]pirimidin-7(4H)-ona (**C1153**);
6-(7-amino-4-metoxibenzo[d]oxazol-2-il)-5-metil-3-fenil-2-(trifluorometil)pirazolo[1,5-a]pirimidin-7(4H)-ona (**C1154**);
Ácido 4-metoxi-2-(5-metil-7-oxo-3-fenil-2-(trifluorometil)-4,7-dihidropirazolo[1,5-a]pirimidin-6-il)benzo[d]oxazol-6-carboxílico (**C1155**);
6-(6-aminobenzo[d]oxazol-2-il)-5-metil-3-fenil-2-(trifluorometil)pirazolo[1,5-a]pirimidin-7(4H)-ona (**C1156**);
6-(5-ciclohexil-4-(hidroximetil)oxazol-2-il)-5-metil-3-fenil-2-(trifluorometil)pirazolo[1,5-a]pirimidin-7(4H)-ona (**C1157**);
6-(4-metoxibenzo[d]oxazol-2-il)-5-(((2-oxopirrolidin-3-il)oxi)metil)-3-fenil-2-(trifluorometil)pirazolo[1,5-a]pirimidin-7(4H)-ona (**C1159**);
6-(6-cloro-4-metoxibenzo[d]oxazol-2-il)-5-metil-7-oxo-3-fenil-4,7-dihidropirazolo[1,5-a]pirimidin-2-carbonitrilo (**C1160**);
6-(4-metoxi-6-(metilamino)benzo[d]oxazol-2-il)-5-metil-3-fenil-2-(trifluorometil)pirazolo[1,5-a]pirimidin-7(4H)-ona (**C1161**);
6-(6-(dimetilamino)-4-metoxibenzo[d]oxazol-2-il)-5-metil-3-fenil-2-(trifluorometil)pirazolo[1,5-a]pirimidin-7(4H)-ona (**C1162**);
4-metoxi-N,N,N-trimetil-2-(5-metil-7-oxo-3-fenil-2-(trifluorometil)-4,7-dihidropirazolo[1,5-a]pirimidin-6-il)benzo[d]oxazol-6-aminio (**C1163**);
Ácido 2-(5-metil-7-oxo-3-fenil-2-(trifluorometil)-4,7-dihidropirazolo[1,5-a]pirimidin-6-il)oxazol-4-carboxílico (**C1165**);
6-(6-(hidroximetil)-4-metoxibenzo[d]oxazol-2-il)-5-metil-3-fenil-2-(trifluorometil)pirazolo[1,5-a]pirimidin-7(4H)-ona (**C1166**);

6-(4-metoxioxazolo[4,5-c]piridin-2-il)-5-metil-7-oxo-3-fenil-4,7-dihidropirazolo[1,5-a]pirimidin-2-carbonitrilo (**C1167**);
Ácido 5-ciclohexil-2-(5-metil-7-oxo-3-fenil-2-(trifluorometil)-4,7-dihidropirazolo[1,5-a]pirimidin-6-il)oxazol-4-carboxílico (**C1169**);
5-metil-6-(oxazol-2-il)-3-fenil-2-(trifluorometil)pirazolo[1,5-a]pirimidin-7(4H)-ona (**C1170**);
6-(4-metoxibenzo[d]oxazol-2-il)-5-metil-3-(m-tolil)-2-(trifluorometil)pirazolo[1,5-a]pirimidin-7(4H)-ona (**C1172**);
Ácido 3-(6-(4-metoxibenzo[d]oxazol-2-il)-7-oxo-3-fenil-2-(trifluorometil)-4,7-dihidropirazolo[1,5-a]pirimidin-5-il)propanoico (**C1173**);
6-(5-amino-7-metoxioxazolo[5,4-d]pirimidin-2-il)-5-metil-3-fenil-2-(trifluorometil)pirazolo[1,5-a]pirimidin-7(4H)-ona (**C1174**);
6-(6-amino-4-metoxibenzo[d]oxazol-2-il)-5-metil-7-oxo-3-fenil-4,7-dihidropirazolo[1,5-a]pirimidin-2-carbonitrilo (**C1175**);
5-(((6-(4-metoxibenzo[d]oxazol-2-il)-7-oxo-3-fenil-2-(trifluorometil)-4,7-dihidropirazolo[1,5-a]pirimidin-5-il)metoxi)metil)oxazolidin-2-ona (**C1177**);
N-(2-hidroxietil)-6-(4-metoxibenzo[d]oxazol-2-il)-7-oxo-3-fenil-2-(trifluorometil)-4,7-dihidropirazolo[1,5-a]pirimidin-5-carboxamida (**C1178**);
5-((1H-imidazol-1-il)metil)-6-(4-metoxibenzo[d]oxazol-2-il)-3-fenil-2-(trifluorometil)pirazolo[1,5-a]pirimidin-7(4H)-ona (**C1180**);
6-(5-aminobenzo[d]oxazol-2-il)-5-metil-7-oxo-3-fenil-4,7-dihidropirazolo[1,5-a]pirimidin-2-carbonitrilo (**C1181**);
5-(((1H-imidazol-5-il)metoxi)metil)-6-(4-metoxibenzo[d]oxazol-2-il)-3-fenil-2-(trifluorometil)pirazolo[1,5-a]pirimidin-7(4H)-ona (**C1182**);
5-etil-6-(4-metoxibenzo[d]oxazol-2-il)-3-fenil-2-(trifluorometil)pirazolo[1,5-a]pirimidin-7(4H)-ona (**C1183**);
(R)-6-(4-(metoximetil)-4,5-dihidrooxazol-2-il)-5-metil-3-fenil-2-(trifluorometil)pirazolo[1,5-a]pirimidin-7(4H)-ona (**C1184**);
6-(4-metoxibenzo[d]oxazol-2-il)-N-(oxetan-3-il)-7-oxo-3-fenil-2-(trifluorometil)-4,7-dihidropirazolo[1,5-a]pirimidin-5-carboxamida (**C1185**);
(S)-2-(5-metil-7-oxo-3-fenil-2-(trifluorometil)-4,7-dihidropirazolo[1,5-a]pirimidin-6-il)-4,5-dihidrooxazol-4-carboxilato de metilo (**C1187**);
6-(4-etilbenzo[d]oxazol-2-il)-5-metil-7-oxo-3-fenil-4,7-dihidropirazolo[1,5-a]pirimidin-2-carbonitrilo (**C1188**);

Ácido (*S*)-2-(5-metil-7-oxo-3-fenil-2-(trifluorometil)-4,7-dihidropirazolo[1,5-a]pirimidin-6-il)-4,5-dihidrooxazol-4-carboxílico (**C1192**);
6-(6-aminobenzo[d]oxazol-2-il)-5-metil-7-oxo-3-fenil-4,7-dihidropirazolo[1,5-a]pirimidin-2-carbonitrilo (**C1193**);
6-(4-metoxibenzo[d]oxazol-2-il)-7-oxo-3-fenil-N-(tetrahidro-2H-piran-4-il)-2-(trifluorometil)-4,7-dihidropirazolo[1,5-a]pirimidim-5-carboxamida (**C1194**);
(6-(4-metoxibenzo[d]oxazol-2-il)-7-oxo-3-fenil-2-(trifluorometil)-4,7-dihidropirazolo[1,5-a]pirimidin-5-carbonil)glicina (**C1195**);
(*S*)-N-(1-hidroxipropan-2-il)-6-(4-metoxibenzo[d]oxazol-2-il)-7-oxo-3-fenil-2-(trifluorometil)-4,7-dihidropirazolo[1,5-a]pirimidin-5-carboxamida (**C1196**);
2-((6-(4-metoxibenzo[d]oxazol-2-il)-7-oxo-3-fenil-2-(trifluorometil)-4,7-dihidropirazolo[1,5-a]pirimidin-5-il)metoxi)acetamida (**C1198**);
6-(6-amino-7-cloro-4-metoxibenzo[d]oxazol-2-il)-5-metil-7-oxo-3-fenil-4,7-dihidropirazolo[1,5-a]pirimidin-2-carbonitrilo (**C1202**);
6-6-(hidroximetil)-4-metoxibenzo[d]oxazol-2-il)-5-metil-7-oxo-3-fenil-4,7-dihidropirazolo[1,5-a]pirimidin-2-carbonitrilo (**C1203**);
5-metil-6-(4-(metiltio)benzo[d]oxazol-2-il)-7-oxo-3-fenil-4,7-dihidropirazolo[1,5-a]pirimidin-2-carbonitrilo (**C1204**);
6-(7-cloro-4-metoxibenzo[d]oxazol-2-il)-5-metil-7-oxo-3-fenil-4,7-dihidropirazolo[1,5-a]pirimidin-2-carbonitrilo (**C1205**);
6-(5-cloro-4-metoxibenzo[d]oxazol-2-il)-5-metil-7-oxo-3-fenil-4,7-dihidropirazolo[1,5-a]pirimidin-2-carbonitrilo (**C1206**);
6-(4-metoxibenzo[d]oxazol-2-il)-7-oxo-3-fenil-N-(3,3,3-trifluoro-2-hidroxipropil)-2-(trifluorometil)-4,7-dihidropirazolo[1,5-a]pirimidin-5-carboxamida (**C1209**);
2-acetil-6-(4-metoxibenzo[*d*]oxazol-2-il)-5-metil-3-fenilpirazolo[1,5-*a*]pirimidin-7(4*H*)-ona (**C1210**);
2-etinil-6-(4-metoxibenzo[*d*]oxazol-2-il)-5-metil-3-fenilpirazolo[1,5-*a*]pirimidin-7(4*H*)-ona (**C1211**);
Ácido (4*R*,5*S*)-5-metil-2-(5-metil-7-oxo-3-fenil-2-(trifluorometil)-4,7-dihidropirazolo[1,5-*a*]pirimidin-6-il)-4,5-dihidrooxazol-4-carboxílico (**C1213**);
Ácido (5*S*)-5-metil-2-(5-metil-7-oxo-3-fenil-2-(trifluorometil)-4,7-dihidropirazolo[1,5-*a*]pirimidin-6-il)-4,5-dihidrooxazol-4-carboxílico (**C1216**);
6-(6-amino-4-metoxioxazolo[4,5-*c*]piridin-2-il)-5-metil-7-oxo-3-fenil-4,7-dihidropirazolo[1,5-*a*]pirimidin-2-carbonitrilo (**C1218**);

N-(2-hidroxi-2-metilpropil)-6-(4-metoxibenzo[*d*]oxazol-2-il)-7-oxo-3-fenil-2-(trifluorometil)-4,7-dihidropirazolo[1,5-*a*]pirimidin-5-carboxamida (**C1219**);
6-(benzo[*d*]oxazol-2-il)-5-metil-7-oxo-3-fenil-4,7-dihidropirazolo[1,5-*a*]pirimidin-2-carbonitrilo (**C1222**);
6-(4-aminobenzo[*d*]oxazol-2-il)-5-metil-7-oxo-3-fenil-4,7-dihidropirazolo[1,5-*a*]pirimidin-2-carbonitrilo (**C1223**);
6-(7-(hidroximetil)-4-metoxibenzo[*d*]oxazol-2-il)-5-metil-3-fenil-2-(trifluorometil)pirazolo[1,5-*a*]pirimidin-7(4*H*)-ona (**C1224**);
6-(4-metoxibenzo[*d*]oxazol-2-il)-5-(((1-metil-2-oxopirrolidin-3-il)oxi)metil)-3-fenil-2-(trifluorometil)pirazolo[1,5-*a*]pirimidin-7(4*H*)-ona (**C1225**);
5-((2-hidroxietoxi)metil)-6-(4-metoxibenzo[*d*]oxazol-2-il)-3-fenil-2-(trifluorometil)pirazolo[1,5-*a*]pirimidin-7(4*H*)-ona (**C1226**);
6-(6-amino-4-metoxioxazolo[4,5-*c*]piridin-2-il)-5-(metoximetil)-7-oxo-3-fenil-4,7-dihidropirazolo[1,5-*a*]pirimidin-2-carbonitrilo (**C1227**);
6-(7-aminobenzo[*d*]oxazol-2-il)-5-metil-7-oxo-3-fenil-4,7-dihidropirazolo[1,5-*a*]pirimidin-2-carbonitrilo (**C1230**);
5-((2,2-difluoroetoxi)metil)-6-(4-metoxibenzo[*d*]oxazol-2-il)-3-fenil-2-(trifluorometil)pirazolo[1,5-*a*]pirimidin-7(4*H*)-ona (**C1232**);
4-(6-(4-metoxibenzo[*d*]oxazol-2-il)-7-oxo-3-fenil-2-(trifluorometil)-4,7-dihidropirazolo[1,5-*a*]pirimidin-5-il)ciclohex-3-eno-1-carboxilato de etilo (**C1233**);
Ácido 4-(6-(4-metoxibenzo[*d*]oxazol-2-il)-7-oxo-3-fenil-2-(trifluorometil)-4,7-dihidropirazolo[1,5-*a*]pirimidin-5-il)ciclohex-3-en-1-carboxílico (**C1234**);
5-(3-(hidroximetil)ciclopentil)-6-(4-metoxibenzo[*d*]oxazol-2-il)-3-fenil-2-(trifluorometil)pirazolo[1,5-*a*]pirimidin-7(4*H*)-ona (**C1236**);
Ácido 3-(6-(4-metoxibenzo[*d*]oxazol-2-il)-7-oxo-3-fenil-2-(trifluorometil)-4,7-dihidropirazolo[1,5-*a*]pirimidin-5-il)ciclopentan-1-carboxílico (**C1239**);
6-(6-(1-hidroxietil)-4-metoxibenzo[*d*]oxazol-2-il)-5-metil-7-oxo-3-fenil-4,7-dihidropirazolo[1,5-*a*]pirimidin-2-carbonitrilo (**C1240**);
6-(4-metoxibenzo[*d*]oxazol-2-il)-5-metil-3-fenil-2-vinilpirazolo[1,5-*a*]pirimidin-7(4*H*)-ona (**C1241**);
6-(4-metoxibenzo[*d*]oxazol-2-il)-5-((2-metoxietoxi)metil)-7-oxo-3-fenil-4,7-dihidropirazolo[1,5-*a*]pirimidin-2-carbonitrilo (**C1243**);
6-(4-metoxibenzo[*d*]oxazol-2-il)-7-oxo-3-fenil-*N*-(1*H*-pirazol-4-il)-2-(trifluorometil)-4,7-dihidropirazolo[1,5-*a*]pirimidin-5-carboxamida (**C1244**);

N-((1*H* -pirazol-3-il)metil)-6-(4-metoxibenzo[*d*]oxazol-2-il)-7-oxo-3-fenil-2-(trifluorometil)-4,7-dihidropirazolo[1,5-*a*]pirimidin-5-carboxamida (**C1245**);
5-(metoximetil)-6-(4-metoxioxazolo[4,5-*c*]piridin-2-il)-7-oxo-3-fenil-4,7-dihidropirazolo[1,5-*a*]pirimidin-2-carbonitrilo (**C1246**);
5-(5-metil-7-oxo-3-fenil-2-(trifluorometil)-4,7-dihidropirazolo[1,5-*a*]pirimidin-6-il)-1,3,4-oxadiazol-2(3*H*)-ona (**C1247**);
5-((2-hidroxietoxi)metil)-6-(4-metoxibenzo[*d*]oxazol-2-il)-7-oxo-3-fenil-4,7-dihidropirazolo[1,5-*a*]pirimidin-2-carbonitrilo (**C1248**);
Ácido 2-ciano-6-(4-metoxibenzo[*d*]oxazol-2-il)-7-oxo-3-fenil-4,7-dihidropirazolo[1,5-*a*]pirimidin-5-carboxílico (**C1249**);
6-(5-amino-4-metoxibenzo[*d*]oxazol-2-il)-5-metil-7-oxo-3-fenil-4,7-dihidropirazolo[1,5-*a*]pirimidin-2-carbonitrilo (**C1250**);
6-(4-metoxibenzo[*d*]oxazol-2-il)-7-oxo-5-(((2-oxooxazolidin-5-il)metoxi)metil)-3-fenil-4,7-dihidropirazolo[1,5-*a*]pirimidin-2-carbonitrilo (**C1251**);
Ácido 3-(6-(4-metoxibenzo[*d*] oxazol-2-il)-7-oxo-3-fenil-2-(trifluorometil)-4,7-dihidropirazolo[1,5-*a*]pirimidin-5-il)ciclobutan-1-carboxílico (**C1252**);
6-(4-metoxibenzo[*d*]oxazol-2-il)-5-(3-metilisoxazol-4-il)-3-fenil-2-(trifluorometil)pirazolo[1,5-*a*]pirimidin-7(4*H*)-ona (**C1253**);
6-(4-metoxibenzo[*d*]oxazol-2-il)-3-fenil-5-(*1H* -pirazol-4-il)-2-(trifluorometil)pirazolo[1,5-a]pirimidin-7(4*H*)-ona (**C1254**);
6-(4-metoxibenzo[*d*]oxazol-2-il)-5-(1-metil-1H-pirazol-4-il)-3-fenil-2-(trifluorometil)pirazolo[1,5-*a*]pirimidin-7(4*H*)-ona (**C1255**);
6-(4-metoxibenzo[*d*]oxazol-2-il)-*N*-(1-metil-1*H* -pirazol-3-il)-7-oxo-3-fenil-2-(trifluorometil)-4,7-dihidropirazolo[1,5-*a*]pirimidin-5-carboxamida (**C1256**);
Ácido 1-(6-(4-metoxibenzo[*d*]oxazol-2-il)-7-oxo-3-fenil-2-(trifluorometil)-4,7-dihidropirazolo [1,5-*a*]pirimidin-5-il)piperidin-3-carboxílico (**C1257**);
6-(4-metoxibenzo[*d*]oxazol-2-il)-5-morfolino-3-fenil-2-(trifluorometil)pirazolo[1,5-*a*]pirimidin-7(4*H*)-ona (**C1258**);
6-(4-metoxibenzo[*d*]oxazol-2-il)-5-((oxetan-3-iloxi)metil)-7-oxo-3-fenil-4,7-dihidropirazolo[1,5-*a*]pirimidin-2-carbonitrilo (**C1259**);
5-metil-6-(oxazol-2-il)-7-oxo-3-fenil-4,7-dihidropirazolo[1,5-*a*]pirimidin-2-carbonitrilo (**C1270**);
6-(6-amino-7-clorobenzo[*d*]oxazol-2-il)-5-metil-7-oxo-3-fenil-4,7-dihidropirazolo[1,5-*a*]pirimidin-2-carbonitrilo (**C1271**);

6-(4-(dimetilamino)benzo[*d*]oxazol-2-il)-5-metil-7-oxo-3-fenil-4,7-dihidropirazolo[1,5-*a*]pirimidin-2-carbonitrilo (**C1272**);
5-metil-7-oxo-3,6-difenil-4,7-dihidropirazolo[1,5-*a*]pirimidin-2-carbonitrilo (**C1273**);
5-metil-6-(4-(metilamino)benzo[*d*]oxazol-2-il)-7-oxo-3-fenil-4,7-dihidropirazolo[1,5-*a*]pirimidin-2-carbonitrilo (**C1274**);
5-metil-6-(oxazolo[4,5-*c*]piridin-2-il)-7-oxo-3-fenil-4,7-dihidropirazolo[1,5-*a*]pirimidin-2-carbonitrilo (**C1275**);
6-(1-ciclohexil-1*H*-benzo[*d*]imidazol-2-il)-5-metil-7-oxo-3-fenil-4,7-dihidropirazolo[1,5-*a*]pirimidin-2-carbonitrilo (**C1276**);
6-(4-ciclopropoxibenzo[*d*]oxazol-2-il)-5-metil-7-oxo-3-fenil-4,7-dihidropirazolo[1,5-*a*]pirimidin-2-carbonitrilo (**C1277**);
5-(dimetilfosforil)-6-(4-metoxibenzo[*d*]oxazol-2-il)-3-fenil-2-(trifluorometil)pirazolo[1,5-*a*]pirimidin-7(4*H*)-ona (**C1284**);
6-(5-ciclopentil-1,3,4-oxadiazol-2-il)-5-metil-3-fenil-2-(trifluorometil)pirazolo[1,5-*a*]pirimidin-7(4*H*)-ona (**D1003**);
6-(5-ciclohexil-1,3,4-oxadiazol-2-il)-5-metil-3-fenil-2-(trifluorometil)pirazolo[1,5-*a*]pirimidin-7(4*H*)-ona (**D1004**);
6-(5-ciclohexil-1,3,4-tiadiazol-2-il)-5-metil-3-fenil-2-(trifluorometil)pirazolo[1,5-*a*]pirimidin-7(4*H*)-ona (**D1006**);
5-metil-3-fenil-6-(5-(tetrahidrofuran-2-il)-1,3,4-oxadiazol-2-il)-2-(trifluorometil)pirazolo[1,5-*a*]pirimidin-7(4*H*)-ona (**D1012**);
5-metil-3-fenil-6-(5-(pirrolidin-1-il)-1,3,4-oxadiazol-2-il)-2-(trifluorometil)pirazolo[1,5-*a*]pirimidin-7(4*H*)-ona (**D1014**);
5-metil-3-fenil-6-(5-(tetrahidro-2*H*-piran-4-il)-1,3,4-oxadiazol-2-il)-2-(trifluorometil)pirazolo[1,5-*a*]pirimidin-7(4*H*)-ona (**D1016**);
6-(5-ciclopentil-1,3,4-oxadiazol-2-il)-5-(metoximetil)-3-fenil-2-(trifluorometil)pirazolo[1,5-*a*]pirimidin-7(4*H*)-ona (**D1018**);
6-(5-(metoximetil)-1,3,4-oxadiazol-2-il)-5-metil-3-fenil-2-(trifluorometil)pirazolo[1,5-*a*]pirimidin-7(4*H*)-ona (**D1019**);
5-metil-3-fenil-6-(5-(piperidin-1-il)-1,3,4-oxadiazol-2-il)-2-(trifluorometil)pirazolo[1,5-*a*]pirimidin-7(4*H*)-ona (**D1020**);
6-(5-(3-metoxiciclohexil)-1,3,4-oxadiazol-2-il)-5-metil-3-fenil-2-(trifluorometil)pirazolo[1,5-*a*]pirimidin-7(4*H*)-ona (isómeros 1 y 2) (**D1021**);

5-metil-6-(5-(2-metilpirrolidin-1-il)-1,3,4-oxadiazol-2-il)-3-fenil-2-(trifluorometil)pirazolo[1,5-*a*]pirimidin-7(4*H*)-ona (**D1022**);
5-metil-6-(5-(1-metilciclopentil)-1,3,4-oxadiazol-2-il)-3-fenil-2-(trifluorometil)pirazolo[1,5-*a*]pirimidin-7(4*H*)-ona (**D1023**);
5-metil-3-fenil-6-(5-(tetrahidro-2*H*-piran-2-il)-1,3,4-oxadiazol-2-il)-2-(trifluorometil)pirazolo[1,5-*a*]pirimidin-7(4*H*)-ona (**D1024**);
(*S*)-5-metil-3-fenil-6-(5-(tetrahidro-2*H*-piran-3-il)-1,3,4-oxadiazol-2-il)-2-(trifluorometil)pirazolo[1,5-*a*]pirimidin-7(4*H*)-ona (**D1025**);
(*R*)-5-metil-3-fenil-6-(5-(tetrahidro-2*H*-piran-3-il)-1,3,4-oxadiazol-2-il)-2-(trifluorometil)pirazolo[1,5-*a*]pirimidin-7(4*H*)-ona (**D1026**);
6-(5-(3-metoxipiperidin-1-il)-1,3,4-oxadiazol-2-il)-5-metil-3-fenil-2-(trifluorometil)pirazolo[1,5-*a*]pirimidin-7(4*H*)-ona (**D1027**);
(*S*)-5-metil-3-fenil-6-(5-(2,2,2-trifluoro-1-metoxi-1-feniletil)-1,3,4-oxadiazol-2-il)-2-(trifluorometil)pirazolo[1,5-*a*]pirimidin-7(4*H*)-ona (**D1028**);
(*R*)-5-metil-3-fenil-6-(5-(2,2,2-trifluoro-1-metoxi-1-feniletil)-1,3,4-oxadiazol-2-il)-2-(trifluorometil)pirazolo[1,5-*a*]pirimidin-7(4*H*)-ona (**D1029**);
2,5-dimetil-3-fenil-6-(5-(tetrahidro-2*H*-piran-3-il)-1,3,4-oxadiazol-2-il)pirazolo[1,5-*a*]pirimidin-7(4*H*)-ona (**D1030**);
5-metil-6-((5-metil-1,3,4-oxadiazol-2-il)metil)-3-fenil-2-(trifluorometil)pirazolo[1,5-*a*]pirimidin-7(4*H*)-ona (**D1032**);
6-(5-(3-metoxipirrolidin-1-il)-1,3,4-oxadiazol-2-il)-5-metil-3-fenil-2-(trifluorometil)pirazolo[1,5-*a*]pirimidin-7(4*H*)-ona (**D1037**);
5-metil-3-fenil-2-(trifluorometil)-6-(5-(1-(trifluorometil)ciclopropil)-1,3,4-oxadiazol-2-il)pirazolo[1,5-*a*]pirimidin-7(4*H*)-ona (**D1038**);
5-metil-6-(5-(1-(metilsulfonil)piperidin-3-il)-1,3,4-oxadiazol-2-il)-3-fenil-2-(trifluorometil)pirazolo[1,5-*a*]pirimidin-7(4*H*)-ona (**D1040**);
6-(5-(2-metoxiciclohexil)-1,3,4-oxadiazol-2-il)-5-metil-3-fenil-2-(trifluorometil)pirazolo[1,5-*a*]pirimidin-7(4*H*)-ona (Isómeros 1, 2 y 3) (**D1046**);
5-metil-6-(5-(4-(metilsulfonil)morfolin-3-il)-1,3,4-oxadiazol-2-il)-3-fenil-2-(trifluorometil)pirazolo[1,5-*a*]pirimidin-7(4*H*)-ona (**D1047**);
6-(5-(2-metoxiciclopentil)-1,3,4-oxadiazol-2-il)-5-metil-3-fenil-2-(trifluorometil)pirazolo[1,5-*a*]pirimidin-7(4*H*)-ona (Isómeros 1 y 2) (**D1049**);
5-metil-6-(5-(3-metiltetrahidro-2*H*-piran-3-il)-1,3,4-oxadiazol-2-il)-3-fenil-2-(trifluorometil)pirazolo[1,5-*a*]pirimidin-7(4*H*)-ona (**D1051**);

6-(5-(1-metoxiciclopentil)-1,3,4-oxadiazol-2-il)-5-metil-3-fenil-2-(trifluorometil)pirazolo[1,5-*a*]pirimidin-7(4*H*)-ona (**D1055**);
5-metil-6-(5-(1-(metilsulfonil)piperidin-2-il)-1,3,4-oxadiazol-2-il)-3-fenil-2-(trifluorometil)pirazolo[1,5-*a*]pirimidin-7(4*H*)-ona (**D1056**);
6-(5-(1-acetilpiperidin-2-il)-1,3,4-oxadiazol-2-il)-5-metil-3-fenil-2-(trifluorometil)pirazolo[1,5-*a*]pirimidin-7(4*H*)-ona (**D1057**);
6-(5-(1-aminociclopentil)-1,3,4-oxadiazol-2-il)-5-metil-3-fenil-2-(trifluorometil)pirazolo[1,5-a]pirimidin-7(4H)-ona (**D1062**);
5-(5-metil-7-oxo-3-fenil-2-(trifluorometil)-4,7-dihidropirazolo[1,5-a]pirimidin-6-il)-1,3,4-oxadiazol-2-carboxamida (**D1066**);
6-(5-(2-hidroxipiridin-3-il)-1,3,4-oxadiazol-2-il)-5-metil-3-fenil-2-(trifluorometil)pirazolo[1,5-a]pirimidin-7(4H)-ona (**D1067**);
6-(5-(2-(aminometil)piperidin-1-il)-1,3,4-oxadiazol-2-il)-5-metil-3-fenil-2-(trifluorometil)pirazolo[1,5-a]pirimidin-7(4H)-ona (**D1070**);
5-(5-metil-7-oxo-3-fenil-2-(trifluorometil)-4,7-dihidropirazolo[1,5-a]pirimidin-6-il)-1,3,4-oxadiazol-2-carbonitrilo (**D1071**);
5-metil-3-fenil-6-(5-(1,4,5,6-tetrahidropirimidin-2-il)-1,3,4-oxadiazol-2-il)-2-(trifluorometil)pirazolo[1,5-a]pirimidin-7(4H)-ona (**D1072**);
N-(2-(1-(5-(5-metil-7-oxo-3-fenil-2-(trifluorometil)-4,7-dihidropirazolo[1,5-a]pirimidin-6-il)-1,3,4-oxadiazol-2-il)piperidin-2-il)etil)metansulfonamida (**D1073**);
5-(5-metil-7-oxo-3-fenil-2-(trifluorometil)-4,7-dihidropirazolo[1,5-a]pirimidin-6-il)-1,3,4-oxadiazol-2-carboximidamida (**D1074**);
1-(5-(5-metil-7-oxo-3-fenil-2-(trifluorometil)-4,7-dihidropirazolo[1,5-a]pirimidin-6-il)-1,3,4-oxadiazol-2-il)guanidina (**D1077**);
6-(5-(4-hidroxipirimidin-2-il)-1,3,4-oxadiazol-2-il)-5-metil-3-fenil-2-(trifluorometil)pirazolo[1,5-a]pirimidina-7(4H)-ona (**D1078**);
6-(5-(3-aminopiperidin-1-il)-1,3,4-oxadiazol-2-il)-5-metil-3-fenil-2-(trifluorometil)pirazolo[1,5-*a*]pirimidin-7(4*H*)-ona (**D1084**);
6-(5-(2-hidroxipiridin-4-il)-1,3,4-oxadiazol-2-il)-5-metil-3-fenil-2-(trifluorometil)pirazolo[1,5-*a*]pirimidin-7(4*H*)-ona (**D1085**);
6-(5-(6-hidroxipiridin-2-il)-1,3,4-oxadiazol-2-il)-5-metil-3-fenil-2-(trifluorometil)pirazolo[1,5-*a*]pirimidin-7(4*H*)-ona (**D1086**);
6-(5-ciclohexil-1,3,4-oxadiazol-2-il)-5-metil-7-oxo-3-fenil-4,7-dihidropirazolo[1,5-*a*]pirimidin-2-carbonitrilo (**D1089**); y

6-(4-metoxibenzo[*d*]oxazol-2-il)-5-metil-3-fenil-[1,2,3]triazolo[1,5-*a*]pirimidin-7(4*H*)-ona (**E1001**);

o una sal, un solvato o un hidrato aceptable desde el punto de vista farmacéutico de estos.

[00262] En una forma de realización, el compuesto se selecciona del grupo que consiste en

N-(2-(5-metil-7-oxo-3-fenil-2-(trifluorometil)-4,7-dihidropirazolo[1,5-*a*]pirimidin-6-il)-1*H*-benzo[*d*]imidazol-7-il)acetamida (**C1009**);
6-(4-metoxibenzo[*d*]oxazol-2-il)-5-metil-3-fenil-2-(trifluorometil)pirazolo[1,5-*a*]pirimidin-7(4*H*)-ona (**C1014**);
6-(5-metoxi-1H-benzo[*d*]imidazol-2-il)-5-metil-3-fenil-2-(trifluorometil)pirazolo[1,5-*a*]pirimidin-7(4*H*)-ona (**C1016**);
5-metil-3-fenil-6-(4,5,6,7-tetrahidro-1H-benzo[*d*]imidazol-2-il)-2-(trifluorometil)pirazolo[1,5-*a*]pirimidin-7(4*H*)-ona (**C1017**);
6-(4-metoxi-1*H*-benzo[*d*]imidazol-2-il)-5-metil-3-fenil-2-(trifluorometil)pirazolo[1,5-*a*]pirimidin-7(4*H*)-ona (**C1018**);
2-(5-metil-7-oxo-3-fenil-2-(trifluorometil)-4,7-dihidropirazolo[1,5-*a*]pirimidin-6-il)quinazolin-4(3*H*)-ona (**C1019**);
6-(7-metoxibenzo[d]oxazol-2-il)-5-metil-3-fenil-2-(trifluorometil)pirazolo[1,5-*a*]pirimidin-7(4*H*)-ona (**C1022**);
3-isopropil-5-(5-metil-7-oxo-3-fenil-2-(trifluorometil)-4,7-dihidropirazolo[1,5-*a*]pirimidin-6-il)-1,3,4-oxadiazol-2(3*H*)-ona (**C1023**);
5-metoxi-2-(5-metil-7-oxo-3-fenil-2-(trifluorometil)-4,7-dihidropirazolo[1,5-*a*]pirimidin-6-il)quinazolin-4(3*H*)-ona (**C1024**);
8-metoxi-2-(5-metil-7-oxo-3-fenil-2-(trifluorometil)-4,7-dihidropirazolo [1,5-*a*]pirimidin-6-il)quinazolin-4(3*H*)-ona (**C1025**);
5-metil-3-fenil-6-(5-(tetrahidro-2*H*-piran-3-il)oxazol-2-il)-2-(trifluorometil)pirazolo[1,5-*a*]pirimidin-7(4*H*)-ona (**C1027**);
5-metil-6-(oxazolo[4,5-b]piridin-2-il)-3-fenil-2-(trifluorometil)pirazolo[1,5-*a*]pirimidin-7(4*H*)-ona (**C1030**);
2,5-dimetil-3-fenil-6-(4,5,6,7-tetrahidrobenzo[*d*]oxazol-2-il)pirazolo[1,5-*a*]pirimidin-7(4*H*)-ona (**C1032**);

2-(5-metil-7-oxo-3-fenil-2-(trifluorometil)-4,7-dihidropirazolo[1,5-*a*]pirimidin-6-il)-6,7-dihidrobenzo[d]oxazol-4(5*H*)-ona (**C1033**);
6-(4-metoxioxazolo[4,5-*c*]piridin-2-il)-5-metil-3-fenil-2-(trifluorometil)pirazolo[1,5-*a*]pirimidin-7(4*H*)-ona (**C1037**);
6-(4-etoxibenzo[*d*]oxazol-2-il)-5-metil-3-fenil-2-(trifluorometil)pirazolo[1,5-*a*] pirimidin-7(4*H*)-ona (**C1038**);
6-(4-isopropoxibenzo[*d*]oxazol-2-il)-5-metil-3-fenil-2-(trifluorometil)pirazolo[1,5-*a*]pirimidin-7(4*H*)-ona (**C1039**);
6-(4-bromobenzo[*d*]oxazol-2-il)-5-metil-3-fenil-2-(trifluorometil)pirazolo[1,5-*a*]pirimidin-7(4*H*)-ona (**C1040**);
6-(4-(2-metoxietoxi)benzo[*d*]oxazol-2-il)-5-metil-3-fenil-2-(trifluorometil)pirazolo[1,5-*a*]pirimidin-7(4*H*)-ona (**C1041**);
6-(4-metoxibenzo[*d*]oxazol-2-il)-2,5-dimetil-3-fenilpirazolo[1,5-*a*]pirimidin-7(4*H*)-ona (**C1042**);
6-(8-metoxiimidazo[1,2-*a*]piridin-2-il)-5-metil-3-fenil-2-(trifluorometil)pirazolo[1,5-*a*]pirimidin-7(4*H*)-ona (**C1044**);
6-(4-(ciclopropilmetoxi)benzo[*d*]oxazol-2-il)-5-metil-3-fenil-2-(trifluorometil)pirazolo[1,5-*a*]pirimidin-7(4*H*)-ona (**C1045**);
6-(4-etilbenzo[*d*]oxazol-2-il)-5-metil-3-fenil-2-(trifluorometil)pirazolo[1,5-*a*]pirimidin-7(4*H*)-ona (**C1046**);
5-metil-6-(4-(metiltio)benzo[*d*]oxazol-2-il)-3-fenil-2-(trifluorometil)pirazolo[1,5-*a*]pirimidin-7(4*H*)-ona (**C1047**);
6-(4-metoxi-4,5,6,7-tetrahidrobenzo[*d*]oxazol-2-il)-5-metil-3-fenil-2-(trifluorometil)pirazolo[1,5-*a*]pirimidin-7(4*H*)-ona (**C1048**);
2-(difluorometil)-6-(4-metoxibenzo[*d*]oxazol-2-il)-5-metil-3-fenilpirazolo[1,5-*a*]pirimidin-7(4*H*)-ona (**C1050**);
6-(4-metoxibenzo[*d*]oxazol-2-il)-5-metil-7-oxo-3-fenil-4,7-dihidropirazolo[1,5-*a*]pirimidin-2-carbonitrilo (**C1051**);
6-(4-hidroxi-4,5,6,7-tetrahidrobenzo[*d*]oxazol-2-il)-5-metil-3-fenil-2-(trifluorometil)pirazolo[1,5-*a*]pirimidin-7(4*H*)-ona (**C1052**);
6-(4-hidroxibenzo[*d*]oxazol-2-il)-5-metil-3-fenil-2-(trifluorometil)pirazolo[1,5-*a*]pirimidin-7(4*H*)-ona (**C1053**);
6-(4-clorobenzo[*d*]oxazol-2-il)-5-metil-3-fenil-2-(trifluorometil)pirazolo[1,5-*a*]pirimidin-7(4*H*)-ona (**C1055**);

6-(4-metoxibenzo[*d*]oxazol-2-il)-5-(metoximetil)-3-fenil-2-(trifluorometil)pirazolo[1,5-*a*]pirimidin-7(4*H*)-ona (**C1056**);
6-(5-metoxiimidazo[1,2-*a*]piridin-2-il)-5-metil-3-fenil-2-(trifluorometil)pirazolo[1,5-*a*]pirimidin-7(4*H*)-ona (**C1057**);
6-(7-metoxioxazolo[5,4-*b*]piridin-2-il)-5-metil-3-fenil-2-(trifluorometil)pirazolo[1,5-*a*]pirimidin-7(4*H*)-ona (**C1058**);
2-(5-metil-7-oxo-3-fenil-2-(trifluorometil)-4,7-dihidropirazolo[1,5-*a*]pirimidin-6-il)-5,6,7,8-tetrahidro-4*H*-oxazolo[4,5-*c*]azepin-4-ona (**C1059**);
5-metil-6-(4-metilbenzo[*d*]oxazol-2-il)-3-fenil-2-(trifluorometil)pirazolo[1,5-*a*]pirimidin-7(4*H*)-ona (**C1060**);
N-(2-((2-(5-metil-7-oxo-3-fenil-2-(trifluorometil)-4,7-dihidropirazolo[1,5-*a*]pirimidin-6-il)benzo[*d*]oxazol-4-il)oxi)etil)acetamida (**C1062**);
N-(2-((2-(5-metil-7-oxo-3-fenil-2-(trifluorometil)-4,7-dihidropirazolo[1,5-*a*]pirimidin-6-il)benzo[*d*]oxazol-4-il)oxi)etil)metansulfonamida (**C1066**);
6-(4-metoxibenzo[*d*]tiazol-2-il)-5-metil-3-fenil-2-(trifluorometil)pirazolo[1,5-*a*]pirimidin-7(4*H*)-ona (**C1070**);
5-cloro-6-(4-metoxibenzo[*d*]oxazol-2-il)-3-fenil-2-(trifluorometil)pirazolo[1,5-*a*]pirimidin-7(4*H*)-ona (**C1071**);
6-(4-(benciloxi)benzo[*d*]oxazol-2-il)-5-metil-3-fenil-2-(trifluorometil)pirazolo[1,5-*a*]pirimidin-7(4*H*)-ona (**C1073**);
2-(5-metil-7-oxo-3-fenil-2-(trifluorometil)-4,7-dihidropirazolo[1,5-*a*]pirimidin-6-il)benzo[*d*]oxazol-4-carbonitrilo (**C1075**);
6-(4-fluorobenzo[*d*]oxazol-2-il)-5-metil-3-fenil-2-(trifluorometil)pirazolo[1,5-*a*]pirimidin-7(4*H*)-ona (**C1076**);
6-(4-metoxibenzo[*d*]oxazol-2-il)-3-fenil-2,5-bis(trifluorometil)pirazolo[1,5-*a*]pirimidin-7(4*H*)-ona (**C1077**);
6-(4-(dimetilamino)benzo[*d*]oxazol-2-il)-5-metil-3-fenil-2-(trifluorometil)pirazolo[1,5-*a*]pirimidin-7(4*H*)-ona (**C1078**);
6-(7-bromo-4-metoxibenzo[*d*]oxazol-2-il)-5-metil-3-fenil-2-(trifluorometil)pirazolo[1,5-*a*]pirimidin-7(4*H*)-ona (**C1081**);
6-(5-bromo-4-metoxibenzo[*d*]oxazol-2-il)-5-metil-3-fenil-2-(trifluorometil)pirazolo[1,5-*a*]pirimidin-7(4*H*)-ona (**C1082**);
5-metoxi-6-(4-metoxibenzo[*d*]oxazol-2-il)-3-fenil-2-(trifluorometil)pirazolo[1,5-*a*]pirimidin-7(4*H*)-ona (**C1084**);

5-amino-6-(4-metoxibenzo[*d*]oxazol-2-il)-3-fenil-2-(trifluorometil)pirazolo[1,5-*a*]pirimidin-7(4*H*)-ona (**C1085**);
2-(5-metil-7-oxo-3-fenil-2-(trifluorometil)-4,7-dihidropirazolo[1,5-*a*]pirimidin-6-il)benzo[*d*]oxazol-4-il dimetilcarbamato (**C1088**);
6-(4-metoxibenzo[*d*]oxazol-2-il)-7-oxo-3-fenil-2-(trifluorometil)-4,7-dihidropirazolo[1,5-*a*]pirimidin-5-carbonitrilo (**C1089**);
3-(2-fluorofenil)-6-(4-metoxibenzo[*d*]oxazol-2-il)-5-metil-2-(trifluorometil)pirazolo[1,5-*a*]pirimidin-7(4*H*)-ona (**C1091**);
6-(4-metoxi-7-metilbenzo[*d*]oxazol-2-il)-5-metil-3-fenil-2-(trifluorometil)pirazolo[1,5-*a*]pirimidin-7(4*H*)-ona (**C1092**);
6-(4-metoxi-5-metilbenzo[*d*]oxazol-2-il)-5-metil-3-fenil-2-(trifluorometil)pirazolo[1,5-*a*]pirimidin-7(4*H*)-ona (**C1093**);
6-(7-cloro-4-metoxibenzo[*d*]oxazol-2-il)-5-metil-3-fenil-2-(trifluorometil)pirazolo[1,5-*a*]pirimidin-7(4*H*)-ona (**C1094**);
6-(5-cloro-4-metoxibenzo[*d*]oxazol-2-il)-5-metil-3-fenil-2-(trifluorometil)pirazolo[1,5-*a*]pirimidin-7(4*H*)-ona (**C1095**);
6-(7-metoxioxazolo[5,4-*c*]piridin-2-il)-5-metil-3-fenil-2-(trifluorometil)pirazolo[1,5-*a*]pirimidin-7(4*H*)-ona (**C1096**);
5-metil-6-(4-(metilsulfinil)benzo[*d*]oxazol-2-il)-3-fenil-2-(trifluorometil)pirazolo[1,5-*a*]pirimidin-7(4*H*)-ona (**C1097**);
6-(4-metoxi-6-metilbenzo[*d*]oxazol-2-il)-5-metil-3-fenil-2-(trifluorometil)pirazolo[1,5-*a*]pirimidin-7(4*H*)-ona (**C1098**);
5-((benciloxi)metil)-6-(4-metoxibenzo[*d*]oxazol-2-il)-3-fenil-2-(trifluorometil)pirazolo[1,5-*a*]pirimidin-7(4*H*)-ona (**C1099**);
4-metoxi-2-(5-metil-7-oxo-3-fenil-2-(trifluorometil)-4,7-dihidropirazolo[1,5-*a*]pirimidin-6-il)benzo[*d*]oxazol-7-carbonitrilo (**C1100**);
2-(5-metil-7-oxo-3-fenil-2-(trifluorometil)-4,7-dihidropirazolo[1,5-*a*]pirimidin-6-il)oxazol-4-carboxilato de etilo (**C1101**);
2-(5-metil-7-oxo-3-fenil-2-(trifluorometil)-4,7-dihidropirazolo[1,5-*a*]pirimidin-6-il)oxazol-4-carboxamida (**C1102**);
5-(hidroximetil)-6-(4-metoxibenzo[*d*]oxazol-2-il)-3-fenil-2-(trifluorometil)pirazolo[1,5-*a*]pirimidin-7(4*H*)-ona (**C1103**);
6-(4-(hidroximetil)oxazol-2-il)-5-metil-3-fenil-2-(trifluorometil)pirazolo[1,5-*a*]pirimidin-7(4*H*)-ona (**C1104**);

6-(6-cloro-4-metoxibenzo[*d*]oxazol-2-il)-5-metil-3-fenil-2-(trifluorometil)pirazolo[1,5-*a*]pirimidin-7(4*H*)-ona (**C1105**);
5-metil-2-(5-metil-7-oxo-3-fenil-2-(trifluorometil)-4,7-dihidropirazolo[1,5-*a*]pirimidin-6-il)oxazolo[4,5-*c*]piridin-4(5*H*)-ona (**C1106**);
6-(4-(metoximetil)oxazol-2-il)-5-metil-3-fenil-2-(trifluorometil)pirazolo[1,5-a]pirimidin-7(4H)-ona (**C1108**);
5-((dimetilamino)metil)-6-(4-metoxibenzo[d]oxazol-2-il)-3-fenil-2-(trifluorometil)pirazolo[1,5-a]pirimidin-7(4H)-ona (**C1109**);
6-(7-acetil-4-metoxibenzo[d]oxazol-2-il)-5-metil-3-fenil-2-(trifluorometil)pirazolo[1,5-a]pirimidin-7(4H)-ona (**C1111**);
4-metoxi-2-(5-metil-7-oxo-3-fenil-2-(trifluorometil)-4,7-dihidropirazolo[1,5-a]pirimidin-6-il)benzo[d]oxazol-7-carboxamida (**C1113**);
3-(3-fluorofenil)-6-(4-metoxibenzo[d]oxazol-2-il)-5-metil-2-(trifluorometil)pirazolo[1,5-a]pirimidin-7(4H)-ona (**C1114**);
2-(5-metil-7-oxo-3-fenil-2-(trifluorometil)-4,7-dihidropirazolo[1,5-a]pirimidin-6-il)oxazolo[4,5-c]piridin-4(5H)-ona (**C1116**);
Ácido 2-((2-(5-metil-7-oxo-3-fenil-2-(trifluorometil)-4,7-dihidropirazolo[1,5-a]pirimidin-6-il)benzo[d]oxazol-4 -il)oxi)acético (**C1117**);
6-(4-metoxibenzo[d]oxazol-2-il)-7-oxo-3-fenil-5-(trifluorometil)-4,7-dihidropirazolo[1,5-a]pirimidin-2-carbonitrilo (**C1118**);
3-(3,5-difluorofenil)-6-(4-metoxibenzo[d]oxazol-2-il)-5-metil-2-(trifluorometil)pirazolo[1,5-a]pirimidin-7(4H)-ona (**C1119**);
6-(4-metoxibenzo[d]oxazol-2-il)-5-(metiltio)-3-fenil-2-(trifluorometil)pirazolo[1,5-a]pirimidin-7(4H)-ona (**C1121**);
2-((2-(5-metil-7-oxo-3-fenil-2-(trifluorometil)-4,7-dihidropirazolo[1,5-a]pirimidin-6-il)benzo[d]oxazol-4 -il)oxi)acetamida (**C1122**);
6-(6-amino-4-metoxibenzo[d]oxazol-2-il)-5-metil-3-fenil-2-(trifluorometil)pirazolo[1,5-a]pirimidin-7(4H)-ona (**C1123**);
6-(4-metoxi-7-(metilsulfonil)benzo[d]oxazol-2-il)-5-metil-3-fenil-2-(trifluorometil)pirazolo[1,5-a]pirimidin-7(4H)-ona (**C1125**);
4-metoxi-2-(5-metil-7-oxo-3-fenil-2-(trifluorometil)-4,7-dihidropirazolo[1,5-a]pirimidin-6-il)benzo[d]oxazol-5-carbonitrilo (**C1126**);
6-(6-(aminometil)-4-metoxibenzo[d]oxazol-2-il)-5-metil-3-fenil-2-(trifluorometil)pirazolo[1,5-a]pirimidin-7(4H)-ona (**C1128**);

Ácido 6-(4-metoxibenzo[d]oxazol-2-il)-7-oxo-3-fenil-2-(trifluorometil)-4,7-dihidropirazolo[1,5-a]pirimidin-5-carboxílico (**C1130**);
Ácido 6-(4-metoxibenzo[d]oxazol-2-il)-7-oxo-3-fenil-2-(trifluorometil)-4,7-dihidropirazolo[1,5-a]pirimidin-5-carboxílico (**C1131**);
6-(4-metoxibenzo[d]oxazol-2-il)-7-oxo-3-fenil-2-(trifluorometil)-4,7-dihidropirazolo[1,5-a]pirimidin-5-carboxamida (**C1132**);
6-(4-metoxibenzo[d]oxazol-2-il)-3-fenil-5-(((tetrahidro-2H-piran-2-il)oxi)metil)-2-(trifluorometil)pirazolo[1,5-a]pirimidin-7(4H)-ona (**C1134**);
6-(6-(aminometil)-4-metoxibenzo[d]oxazol-2-il)-5-metil-3-fenil-2-(trifluorometil)pirazolo[1,5-a]pirimidin-7(4H)-ona (sal de HCl) (**C1135**);
6-(4-metoxibenzo[d]oxazol-2-il)-5-((metiltio)metil)-3-fenil-2-(trifluorometil)pirazolo[1,5-a]pirimidin-7(4H)-ona (**C1136**);
6-(4-metoxibenzo[d]oxazol-2-il)-5-((metilsulfinil)metil)-3-fenil-2-(trifluorometil)pirazolo[1,5-a]pirimidin-7(4H)-ona (**C1137**);
6-(4-metoxibenzo[d]oxazol-2-il)-5-((metilsulfonil)metil)-3-fenil-2-(trifluorometil)pirazolo[1,5-a]pirimidin-7(4H)-ona (**C1138**);
6-(4-metoxibenzo[d]oxazol-2-il)-5-(metoximetil)-7-oxo-3-fenil-4,7-dihidropirazolo[1,5-a]pirimidin-2-carbonitrilo (**C1139**);
4-metoxi-2-(5-metil-7-oxo-3-fenil-2-(trifluorometil)-4,7-dihidropirazolo[1,5-a]pirimidin-6-il)benzo[d]oxazol-6-carboximidamida (**C1141**);
6-(4-metoxibenzo[d]oxazol-2-il)-N-(2-metoxietil)-7-oxo-3-fenil-2-(trifluorometil)-4,7-dihidropirazolo[1,5-a]pirimidin-5-carboxamida (**C1142**);
6-(4-(hidroximetil)-5-isopropiloxazol-2-il)-5-metil-3-fenil-2-(trifluorometil)pirazolo[1,5-a]pirimidin-7(4H)-ona (**C1143**);
6-(6-cloro-4-metoxibenzo[d]oxazol-2-il)-5-(metoximetil)-7-oxo-3-fenil-4,7-dihidropirazolo[1,5-a]pirimidin-2-carbonitrilo (**C1145**);
Ácido 2-((6-(4-metoxibenzo[d]oxazol-2-il)-7-oxo-3-fenil-2-(trifluorometil)-4,7-dihidropirazolo[1,5-a]pirimidin-5-il)metoxi)acético (**C1146**);
4-metoxi-2-(5-metil-7-oxo-3-fenil-2-(trifluorometil)-4,7-dihidropirazolo[1,5-a]pirimidin-6-il)benzo[d]oxazol-6-carboxamida (**C1149**);
6-(4-metoxibenzo[d]oxazol-2-il)-5-((2-metoxietoxi)metil)-3-fenil-2-(trifluorometil)pirazolo[1,5-a]pirimidin-7(4H)-ona (**C1151**);
6-(4-metoxibenzo[d]oxazol-2-il)-5-((oxetan-3-iloxi)metil)-3-fenil-2-(trifluorometil)pirazolo[1,5-a]pirimidin-7(4H)-ona (**C1152**);

6-(5-isopropil-4-(metoximetil)oxazol-2-il)-5-metil-3-fenil-2-(trifluorometil)pirazolo[1,5-a]pirimidin-7(4H)-ona (**C1153**);
6-(7-amino-4-metoxibenzo[d]oxazol-2-il)-5-metil-3-fenil-2-(trifluorometil)pirazolo[1,5-a]pirimidin-7(4H)-ona (**C1154**);
Ácido 4-metoxi-2-(5-metil-7-oxo-3-fenil-2-(trifluorometil)-4,7-dihidropirazolo[1,5-a]pirimidin-6-il)benzo[d]oxazol-6-carboxílico (**C1155**);
6-(6-aminobenzo[d]oxazol-2-il)-5-metil-3-fenil-2-(trifluorometil)pirazolo[1,5-a]pirimidin-7(4H)-ona (**C1156**);
6-(5-ciclohexil-4-(hidroximetil)oxazol-2-il)-5-metil-3-fenil-2-(trifluorometil)pirazolo[1,5-a]pirimidin-7(4H)-ona (**C1157**);
6-(4-metoxibenzo[d]oxazol-2-il)-5-(((2-oxopirrolidin-3-il)oxi)metil)-3-fenil-2-(trifluorometil)pirazolo[1,5-a]pirimidin-7(4H)-ona (**C1159**);
6-(6-cloro-4-metoxibenzo[d]oxazol-2-il)-5-metil-7-oxo-3-fenil-4,7-dihidropirazolo[1,5-a]pirimidin-2-carbonitrilo (**C1160**);
6-(4-metoxi-6-(metilamino)benzo[d]oxazol-2-il)-5-metil-3-fenil-2-(trifluorometil)pirazolo[1,5-a]pirimidin-7(4H)-ona (**C1161**);
6-(6-(dimetilamino)-4-metoxibenzo[d]oxazol-2-il)-5-metil-3-fenil-2-(trifluorometil)pirazolo[1,5-a]pirimidin-7(4H)-ona (**C1162**);
4-metoxi-N,N,N-trimetil-2-(5-metil-7-oxo-3-fenil-2-(trifluorometil)-4,7-dihidropirazolo[1,5-a]pirimidin-6-il)benzo[d]oxazol-6-aminio (**C1163**);
Ácido 2-(5-metil-7-oxo-3-fenil-2-(trifluorometil)-4,7-dihidropirazolo[1,5-a]pirimidin-6-il)oxazol-4-carboxílico (**C1165**);
6-(6-(hidroximetil)-4-metoxibenzo[d]oxazol-2-il)-5-metil-3-fenil-2-(trifluorometil)pirazolo[1,5-a]pirimidin-7(4H)-ona (**C1166**);
6-(4-metoxioxazolo[4,5-c]piridin-2-il)-5-metil-7-oxo-3-fenil-4,7-dihidropirazolo[1,5-a]pirimidin-2-carbonitrilo (**C1167**);
Ácido 5-ciclohexil-2-(5-metil-7-oxo-3-fenil-2-(trifluorometil)-4,7-dihidropirazolo[1,5-a]pirimidin-6-il)oxazol-4-carboxílico (**C1169**);
5-metil-6-(oxazol-2-il)-3-fenil-2-(trifluorometil)pirazolo[1,5-a]pirimidin-7(4H)-ona (**C1170**);
6-(4-metoxibenzo[d]oxazol-2-il)-5-metil-3-(m-tolil)-2-(trifluorometil)pirazolo[1,5-a]pirimidin-7(4H)-ona (**C1172**);
Ácido 3-(6-(4-metoxibenzo[d]oxazol-2-il)-7-oxo-3-fenil-2-(trifluorometil)-4,7-dihidropirazolo[1,5-a]pirimidin-5-il)propanoico (**C1173**);

6-(5-amino-7-metoxioxazolo[5,4-d]pirimidin-2-il)-5-metil-3-fenil-2-(trifluorometil)pirazolo[1,5-a]pirimidin-7(4H)-ona (**C1174**);
6-(6-amino-4-metoxibenzo[d]oxazol-2-il)-5-metil-7-oxo-3-fenil-4,7-dihidropirazolo[1,5-a]pirimidin-2-carbonitrilo (**C1175**);
5-(((6-(4-metoxibenzo[d]oxazol-2-il)-7-oxo-3-fenil-2-(trifluorometil)-4,7-dihidropirazolo[1,5-a]pirimidin-5-il)metoxi)metil)oxazolidin-2-ona (**C1177**);
N-(2-hidroxietil)-6-(4-metoxibenzo[d]oxazol-2-il)-7-oxo-3-fenil-2-(trifluorometil)-4,7-dihidropirazolo[1,5-a]pirimidin-5-carboxamida (**C1178**);
5-((1H-imidazol-1-il)metil)-6-(4-metoxibenzo[d]oxazol-2-il)-3-fenil-2-(trifluorometil)pirazolo[1,5-a]pirimidin-7(4H)-ona (**C1180**);
6-(5-aminobenzo[d]oxazol-2-il)-5-metil-7-oxo-3-fenil-4,7-dihidropirazolo[1,5-a]pirimidin-2-carbonitrilo (**C1181**);
5-(((1H-imidazol-5-il)metoxi)metil)-6-(4-metoxibenzo[d]oxazol-2-il)-3-fenil-2-(trifluorometil)pirazolo[1,5-a]pirimidin-7(4H)-ona (**C1182**);
5-etil-6-(4-metoxibenzo[d]oxazol-2-il)-3-fenil-2-(trifluorometil)pirazolo[1,5-a]pirimidin-7(4H)-ona (**C1183**);
(R)-6-(4-(metoximetil)-4,5-dihidrooxazol-2-il)-5-metil-3-fenil-2-(trifluorometil)pirazolo[1,5-a]pirimidin-7(4H)-ona (**C1184**);
6-(4-metoxibenzo[d]oxazol-2-il)-N-(oxetan-3-il)-7-oxo-3-fenil-2-(trifluorometil)-4,7-dihidropirazolo[1,5-a]pirimidin-5-carboxamida (**C1185**);
(S)-2-(5-metil-7-oxo-3-fenil-2-(trifluorometil)-4,7-dihidropirazolo[1,5-a]pirimidin-6-il)-4,5-dihidrooxazol-4-carboxilato de metilo (**C1187**);
6-(4-etilbenzo[d]oxazol-2-il)-5-metil-7-oxo-3-fenil-4,7-dihidropirazolo[1,5-a]pirimidin-2-carbonitrilo (**C1188**);
Ácido (S)-2-(5-metil-7-oxo-3-fenil-2-(trifluorometil)-4,7-dihidropirazolo[1,5-a]pirimidin-6-il)-4,5-dihidrooxazol-4-carboxílico (**C1192**);
6-(6-aminobenzo[d]oxazol-2-il)-5-metil-7-oxo-3-fenil-4,7-dihidropirazolo[1,5-a]pirimidin-2-carbonitrilo (**C1193**);
6-(4-metoxibenzo[d]oxazol-2-il)-7-oxo-3-fenil-N-(tetrahidro-2H-piran-4-il)-2-(trifluorometil)-4,7-dihidropirazolo[1,5-a]pirimidim-5-carboxamida (**C1194**);
(6-(4-metoxibenzo[d]oxazol-2-il)-7-oxo-3-fenil-2-(trifluorometil)-4,7-dihidropirazolo[1,5-a]pirimidin-5-carbonil)glicina (**C1195**);
(S)-N-(1-hidroxipropan-2-il)-6-(4-metoxibenzo[d]oxazol-2-il)-7-oxo-3-fenil-2-(trifluorometil)-4,7-dihidropirazolo[1,5-a]pirimidin-5-carboxamida (**C1196**);

2-((6-(4-metoxibenzo[d]oxazol-2-il)-7-oxo-3-fenil-2-(trifluorometil)-4,7-dihidropirazolo[1,5-a]pirimidin-5-il)metoxi)acetamida (**C1198**);
6-(6-amino-7-cloro-4-metoxibenzo[d]oxazol-2-il)-5-metil-7-oxo-3-fenil-4,7-dihidropirazolo[1,5-a]pirimidin-2-carbonitrilo (**C1202**);
6-6-(hidroximetil)-4-metoxibenzo[d]oxazol-2-il)-5-metil-7-oxo-3-fenil-4,7-dihidropirazolo[1,5-a]pirimidin-2-carbonitrilo (**C1203**);
5-metil-6-(4-(metiltio)benzo[d]oxazol-2-il)-7-oxo-3-fenil-4,7-dihidropirazolo[1,5-a]pirimidin-2-carbonitrilo (**C1204**);
6-(7-cloro-4-metoxibenzo[d]oxazol-2-il)-5-metil-7-oxo-3-fenil-4,7-dihidropirazolo[1,5-a]pirimidin-2-carbonitrilo (**C1205**);
6-(5-cloro-4-metoxibenzo[d]oxazol-2-il)-5-metil-7-oxo-3-fenil-4,7-dihidropirazolo[1,5-a]pirimidin-2-carbonitrilo (**C1206**);
6-(4-metoxibenzo[d]oxazol-2-il)-7-oxo-3-fenil-N-(3,3,3-trifluoro-2-hidroxipropil)-2-(trifluorometil)-4,7-dihidropirazolo[1,5-a]pirimidin-5-carboxamida (**C1209**);
2-acetil-6-(4-metoxibenzo[*d*]oxazol-2-il)-5-metil-3-fenilpirazolo[1,5-*a*]pirimidin-7(4*H*)-ona (**C1210**);
2-etinil-6-(4-metoxibenzo[*d*]oxazol-2-il)-5-metil-3-fenilpirazolo[1,5-*a*]pirimidin-7(4*H*)-ona (**C1211**);
Ácido (4*R*,5*S*)-5-metil-2-(5-metil-7-oxo-3-fenil-2-(trifluorometil)-4,7-dihidropirazolo[1,5-*a*]pirimidin-6-il)-4,5-dihidrooxazol-4-carboxílico (**C1213**);
Ácido (5*S*)-5-metil-2-(5-metil-7-oxo-3-fenil-2-(trifluorometil)-4,7-dihidropirazolo[1,5-*a*]pirimidin-6-il)-4,5-dihidrooxazol-4-carboxílico (**C1216**);
6-(6-amino-4-metoxioxazolo[4,5-*c*]piridin-2-il)-5-metil-7-oxo-3-fenil-4,7-dihidropirazolo[1,5-*a*]pirimidin-2-carbonitrilo (**C1218**);
N-(2-hidroxi-2-metilpropil)-6-(4-metoxibenzo[*d*]oxazol-2-il)-7-oxo-3-fenil-2-(trifluorometil)-4,7-dihidropirazolo[1,5-*a*]pirimidin-5-carboxamida (**C1219**);
6-(benzo[*d*]oxazol-2-il)-5-metil-7-oxo-3-fenil-4,7-dihidropirazolo[1,5-*a*]pirimidin-2-carbonitrilo (**C1222**);
6-(4-aminobenzo[*d*]oxazol-2-il)-5-metil-7-oxo-3-fenil-4,7-dihidropirazolo[1,5-*a*]pirimidin-2-carbonitrilo (**C1223**);
6-(7-(hidroximetil)-4-metoxibenzo[*d*]oxazol-2-il)-5-metil-3-fenil-2-(trifluorometil)pirazolo[1,5-*a*]pirimidin-7(4*H*)-ona (**C1224**);
6-(4-metoxibenzo[*d*]oxazol-2-il)-5-(((1-metil-2-oxopirrolidin-3-il)oxi)metil)-3-fenil-2-(trifluorometil)pirazolo[1,5-*a*]pirimidin-7(4*H*)-ona (**C1225**);

5-((2-hidroxietoxi)metil)-6-(4-metoxibenzo[*d*]oxazol-2-il)-3-fenil-2-(trifluorometil)pirazolo[1,5-*a*]pirimidin-7(4*H*)-ona (**C1226**);
6-(6-amino-4-metoxioxazolo[4,5-*c*]piridin-2-il)-5-(metoximetil)-7-oxo-3-fenil-4,7-dihidropirazolo[1,5-*a*]pirimidin-2-carbonitrilo (**C1227**);
6-(7-aminobenzo[*d*]oxazol-2-il)-5-metil-7-oxo-3-fenil-4,7-dihidropirazolo[1,5-*a*]pirimidin-2-carbonitrilo (**C1230**);
5-((2,2-difluoroetoxi)metil)-6-(4-metoxibenzo[*d*]oxazol-2-il)-3-fenil-2-(trifluorometil)pirazolo[1,5-*a*]pirimidin-7(4*H*)-ona (**C1232**);
4-(6-(4-metoxibenzo[*d*]oxazol-2-il)-7-oxo-3-fenil-2-(trifluorometil)-4,7-dihidropirazolo[1,5-*a*]pirimidin-5-il)ciclohex-3-eno-1-carboxilato de etilo (**C1233**);
Ácido 4-(6-(4-metoxibenzo[*d*]oxazol-2-il)-7-oxo-3-fenil-2-(trifluorometil)-4,7-dihidropirazolo[1,5-*a*]pirimidin-5-il)ciclohex-3-en-1-carboxílico (**C1234**);
5-(3-(hidroximetil)ciclopentil)-6-(4-metoxibenzo[*d*]oxazol-2-il)-3-fenil-2-(trifluorometil)pirazolo[1,5-*a*]pirimidin-7(4*H*)-ona (**C1236**);
Ácido 3-(6-(4-metoxibenzo[*d*]oxazol-2-il)-7-oxo-3-fenil-2-(trifluorometil)-4,7-dihidropirazolo[1,5-*a*]pirimidin-5-il)ciclopentan-1-carboxílico (**C1239**);
6-(6-(1-hidroxietil)-4-metoxibenzo[*d*]oxazol-2-il)-5-metil-7-oxo-3-fenil-4,7-dihidropirazolo[1,5-*a*]pirimidin-2-carbonitrilo (**C1240**);
6-(4-metoxibenzo[*d*]oxazol-2-il)-5-metil-3-fenil-2-vinilpirazolo[1,5-*a*]pirimidin-7(4*H*)-ona (**C1241**);
6-(4-metoxibenzo[*d*]oxazol-2-il)-5-((2-metoxietoxi)metil)-7-oxo-3-fenil-4,7-dihidropirazolo[1,5-*a*]pirimidin-2-carbonitrilo (**C1243**);
6-(4-metoxibenzo[*d*]oxazol-2-il)-7-oxo-3-fenil-*N*-(1*H*-pirazol-4-il)-2-(trifluorometil)-4,7-dihidropirazolo[1,5-*a*]pirimidin-5-carboxamida (**C1244**);
N-((1*H*-pirazol-3-il)metil)-6-(4-metoxibenzo[*d*]oxazol-2-il)-7-oxo-3-fenil-2-(trifluorometil)-4,7-dihidropirazolo[1,5-*a*]pirimidin-5-carboxamida (**C1245**);
5-(metoximetil)-6-(4-metoxioxazolo[4,5-*c*]piridin-2-il)-7-oxo-3-fenil-4,7-dihidropirazolo[1,5-*a*]pirimidin-2-carbonitrilo (**C1246**);
5-(5-metil-7-oxo-3-fenil-2-(trifluorometil)-4,7-dihidropirazolo[1,5-*a*]pirimidin-6-il)-1,3,4-oxadiazol-2(3*H*)-ona (**C1247**);
5-((2-hidroxietoxi)metil)-6-(4-metoxibenzo[*d*]oxazol-2-il)-7-oxo-3-fenil-4,7-dihidropirazolo[1,5-*a*]pirimidin-2-carbonitrilo (**C1248**);
Ácido 2-ciano-6-(4-metoxibenzo[*d*]oxazol-2-il)-7-oxo-3-fenil-4,7-dihidropirazolo[1,5-*a*]pirimidin-5-carboxílico (**C1249**);

6-(5-amino-4-metoxibenzo[*d*]oxazol-2-il)-5-metil-7-oxo-3-fenil-4,7-dihidropirazolo[1,5-*a*]pirimidin-2-carbonitrilo (**C1250**);
6-(4-metoxibenzo[*d*]oxazol-2-il)-7-oxo-5-(((2-oxooxazolidin-5-il)metoxi)metil)-3-fenil-4,7-dihidropirazolo[1,5-*a*]pirimidin-2-carbonitrilo (**C1251**);
Ácido 3-(6-(4-metoxibenzo[*d*] oxazol-2-il)-7-oxo-3-fenil-2-(trifluorometil)-4,7-dihidropirazolo[1,5-*a*]pirimidin-5-il)ciclobutan-1-carboxílico (**C1252**);
6-(4-metoxibenzo[*d*]oxazol-2-il)-5-(3-metilisoxazol-4-il)-3-fenil-2-(trifluorometil)pirazolo[1,5-*a*]pirimidin-7(4*H*)-ona (**C1253**);
6-(4-metoxibenzo[*d*]oxazol-2-il)-3-fenil-5-(*1H* -pirazol-4-il)-2-(trifluorometil)pirazolo[1,5-a]pirimidin-7(4*H*)-ona (**C1254**);
6-(4-metoxibenzo[*d*]oxazol-2-il)-5-(1-metil-1H-pirazol-4-il)-3-fenil-2-(trifluorometil)pirazolo[1,5-*a*]pirimidin-7(4*H*)-ona (**C1255**);
6-(4-metoxibenzo[*d*]oxazol-2-il)-*N*-(1-metil-1*H* -pirazol-3-il)-7-oxo-3-fenil-2-(trifluorometil)-4,7-dihidropirazolo[1,5-*a*]pirimidin-5-carboxamida (**C1256**);
Ácido 1-(6-(4-metoxibenzo[*d*]oxazol-2-il)-7-oxo-3-fenil-2-(trifluorometil)-4,7-dihidropirazolo [1,5-*a*]pirimidin-5-il)piperidin-3-carboxílico (**C1257**);
6-(4-metoxibenzo[*d*]oxazol-2-il)-5-morfolino-3-fenil-2-(trifluorometil)pirazolo[1,5-*a*]pirimidin-7(4*H*)-ona (**C1258**);
6-(4-metoxibenzo[*d*]oxazol-2-il)-5-((oxetan-3-iloxi)metil)-7-oxo-3-fenil-4,7-dihidropirazolo[1,5-*a*]pirimidin-2-carbonitrilo (**C1259**);
5-metil-6-(oxazol-2-il)-7-oxo-3-fenil-4,7-dihidropirazolo[1,5-*a*]pirimidin-2-carbonitrilo (**C1270**);
6-(6-amino-7-clorobenzo[*d*]oxazol-2-il)-5-metil-7-oxo-3-fenil-4,7-dihidropirazolo[1,5-*a*]pirimidin-2-carbonitrilo (**C1271**);
6-(4-(dimetilamino)benzo[*d*]oxazol-2-il)-5-metil-7-oxo-3-fenil-4,7-dihidropirazolo[1,5-*a*]pirimidin-2-carbonitrilo (**C1272**);
5-metil-7-oxo-3,6-difenil-4,7-dihidropirazolo[1,5-*a*]pirimidin-2-carbonitrilo (**C1273**);
5-metil-6-(4-(metilamino)benzo[*d*]oxazol-2-il)-7-oxo-3-fenil-4,7-dihidropirazolo[1,5-*a*]pirimidin-2-carbonitrilo (**C1274**);
5-metil-6-(oxazolo[4,5-*c*]piridin-2-il)-7-oxo-3-fenil-4,7-dihidropirazolo[1,5-*a*]pirimidin-2-carbonitrilo (**C1275**);
6-(1-ciclohexil-1*H*-benzo[*d*]imidazol-2-il)-5-metil-7-oxo-3-fenil-4,7-dihidropirazolo[1,5-*a*]pirimidin-2-carbonitrilo (**C1276**);

6-(4-ciclopropoxibenzo[*d*]oxazol-2-il)-5-metil-7-oxo-3-fenil-4,7-dihidropirazolo[1,5-*a*]pirimidin-2-carbonitrilo (**C1277**);
5-(dimetilfosforil)-6-(4-metoxibenzo[*d*]oxazol-2-il)-3-fenil-2-(trifluorometil)pirazolo[1,5-*a*]pirimidin-7(4*H*)-ona (**C1284**); y
6-(4-metoxibenzo[*d*]oxazol-2-il)-5-metil-3-fenil-[1,2,3]triazolo[1,5-*a*]pirimidin-7(4*H*)-ona (**E1001**);

o una sal, un solvato o un hidrato aceptable desde el punto de vista farmacéutico de estos.

[00263] Como se usa en la presente, "alquilo", "C_1, C_2, C_3, C_4, C_5 o C_6 alquilo" o "C_{1-6} alquilo" pretende incluir grupos C_1, C_2, C_3, C_4, C_5 o C_6 hidrocarburo de cadena lineal alifáticos saturados y grupos C_3, C_4, C_5 o C_6 hidrocarburo ramificados saturados alifáticos. Por ejemplo, C1-C6 alquilo pretende incluir grupos C1, C2, C3, C4, C5 y C6 alquilo. Los ejemplos de alquilo incluyen, porciones que tienen de uno a seis átomos de carbono, tales como, entre otros, metilo, etilo, n-propilo, i-propilo, n-butilo, s-butilo, t-butilo, n-pentilo, s-pentilo o n-hexilo. El término $C_{m–n}$ significa que el grupo alquilo tiene de "m" a "n" átomos de carbono. El término "alquileno" se refiere a un grupo alquilo que tiene un sustituyente, es decir, como se usa en la presente, es una porción alquilo bivalente. Por ejemplo, C_{0-3}alquileno, como se usa en la presente como parte de un sustituyente de otro grupo, incluye un enlace directo, un grupo lineal -CH_2-, -CH_2CH_2- o -$CH_2CH_2CH_2$- o un grupo ramificado -$CH(CH_3)$-, -$CH_2CH(CH_3)$- o -$CH(CH_3)CH_2$-, donde C_2 o C_3 alquileno es preferentemente lineal. Para grupos descritos como que tienen más de un componente alquilo, por ejemplo -N(C_{1-3}alquilo)$_2$, -C(=O)N(C_{1-3}alquilo)$_2$, -P(=O)(C_{1-3}alquilo)$_2$ o similares, los componentes alquilo pueden ser iguales o diferentes. Por ejemplo, dialquilamino representado como -N(C_{1-3}alquilo)$_2$ incluye *N,N*-dimetilamino, *N,N*-dietilamino, *N*-isopropil-*N*-metil-amino y similares.

[00264] En ciertas formas de realización, un alquilo de cadena lineal o ramificada tiene seis o menos átomos de carbono (por ejemplo, C_1-C_6 para la cadena lineal, C_3-C_6 para la cadena ramificada), y en otra forma de realización, un alquilo de cadena lineal o ramificada tiene cuatro o menos átomos de carbono.

[00265] Como se usa en la presente, el término "cicloalquilo" se refiere a un sistema de uno o múltiples anillos (por ejemplo, anillos fusionados, en puente o espiro) de hidrocarburo no aromático saturado o insaturado que tiene de 3 a 30 átomos de carbono (por ejemplo, C_{3-10}). Por ejemplo, un C_{3-8} cicloalquilo pretende incluir un anillo monocíclico, bicíclico o tricíclico que tiene 3, 4, 5, 6, 7 u 8 átomos de carbono. Los ejemplos de anillos cicloalquilo incluyen, entre otros, ciclopropilo, ciclobutilo,

ciclobutenilo, ciclopentilo, ciclopentenilo, ciclohexilo, cicloheptenilo, cicloheptilo, cicloheptenilo, adamantilo, ciclooctilo, cicloocteno, ciclooctadienilo, fluorenilo, fenilo, naftilo, indanilo, adamantilo y tetrahidronaftilo. Los anillos en puente también se incluyen en la definición de cicloalquilo, inclusive, por ejemplo, [3.3.0]biciclooctano, [4.3.0]biciclononano, [4.4.0]biciclodecano y [2.2.2]biciclooctano. Un anillo en puente ocurre cuando uno o más átomos de carbono unen dos átomos de carbono no adyacentes. En una forma de realización, los anillos en puente son uno o dos átomos de carbono. Se observa que un puente siempre convierte un anillo monocíclico en un anillo tricíclico. Cuando un anillo está en puente, los sustituyentes mencionados para el anillo también pueden estar presentes en el puente. También se incluyen anillos fusionados (por ejemplo, naftilo, tetrahidronaftilo) y espiro. En el caso de los anillos multicíclicos, ninguno de los anillos es aromático.

[00266] El término "heterocicloalquilo" se refiere a un sistema de anillo monocíclico de 3 a 8 miembros, bicíclico de 7 a 12 miembros (anillos fusionados, en puente o espiro) o tricíclico de 11 a 14 miembros (anillos fusionados, en puente o espiro) no aromático saturado o insaturado que tiene uno o más heteroátomos (tales como O, N, S o Se), a menos que se especifique lo contrario. Por ejemplo, un anillo heterocicloalquilo de 3 a 12 miembros pretende incluir un anillo monocíclico, bicíclico o tricíclico que tiene 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9, 10, 11, 12 átomos seleccionados de C, O, N, S y Se. En el caso de los anillos multicíclicos, ninguno de los anillos es aromático. Los ejemplos de grupos heterocicloalquilo incluyen, entre otros, piperidinilo, piperazinilo, pirrolidinilo, dioxanilo, tetrahidrofuranilo, imidazolidinilo, pirazolidinilo, oxazolidinilo, isoxazolidinilo, triazolidinilo, oxiranilo, azetidinilo, oxetanilo, tietanilo, 1,2,3,6-tetrahidropiridinilo, tetrahidropiranilo, dihidropiranilo, piranilo, morfolinilo, 1,4-diazepanilo, 1,4-oxazepanilo, 2-oxa-5-azabiciclo[2.2.1]heptanilo, 2,5-diazabiciclo[2.2.1]heptanilo, 2-oxa-6-azaspiro[3.3]heptanilo, 2,6-diazaspiro[3.3]heptanilo, 1,4-dioxa-8-azaspiro[4.5]decanilo, decahidroquinolinilo, 2*H*,6*H*-1,5,2-ditiazinilo, dihidrofuro[2,3-*b*]tetrahidrofurano, imidazolinilo, morfolinilo, octahidroisoquinolinilo, oxazolinilo (dihidrooxazolilo), oxazolidinilo, piperidonilo, 4-piperidonilo, piperonilo, piranilo, pirazolidinilo, pirazolinilo, pirrolinilo, 2H-pirrolilo, quinuclidinilo, 6*H*-1,2,5-tiadiazinilo y similares.

[00267] Un alquilo sustituido es un alquilo en donde los sustituyentes designados reemplazan uno o más átomos de hidrógeno en uno o más carbonos de la cadena principal de hidrocarburo. Tales sustituyentes pueden incluir, por ejemplo, alquilo, alquenilo, alquinilo, halógeno, hidroxilo, oxo, alquilcarboniloxi, arilcarboniloxi,

alcoxicarboniloxi, ariloxicarboniloxi, carboxilato, alquilcarbonilo, arilcarbonilo, alcoxicarbonilo, aminocarbonilo, alquilaminocarbonilo, dialquilaminocarbonilo, alquiltiocarbonilo, alcoxilo, fosfato, fosfonato, fosfinato, amino (que incluye alquilamino, dialquilamino, arilamino, diarilamino y alquilarilamino), acilamino (que incluye alquilcarbonilamino, arilcarbonilamino, carbamoilo y ureido), amidino, imino, sulfhidrilo, alquiltio, ariltio, tiocarboxilato, sulfatos, alquilsulfinilo, sulfonato, sulfamoílo, sulfonamido, nitro, trifluorometilo, ciano, azido, heterociclilo, alquilarilo o una porción aromática o heteroaromática.

[00268] Una porción "arilalquilo" o "aralquilo" es un alquilo sustituido con un arilo (por ejemplo, fenilmetilo (bencilo)). Una porción "alquilarilo" es un arilo sustituido con un alquilo (por ejemplo, metilfenilo).

[00269] Como se usa en la presente, "ligador de alquileno" pretende incluir grupos C_1, C_2, C_3, C_4, C_5 o C_6 hidrocarburo de cadena lineal alifáticos divalentes saturados y grupos C_2, C_3, C_4, C_5 o C_6 hidrocarburo ramificados saturados alifáticos. Por ejemplo, el ligador de C1–3 alquileno como se usa en la descripción de Q^1 y Q^2 de la Fórmula I en la presente es un $C_{1–3}$ alquileno que pretende incluir grupos ligadores de C1, C2 y C3 alquilo. Estos grupos ligadores se fijan al núcleo de la Fórmula I y a T^1 o T^2. Los ejemplos de ligador de alquileno incluyen, porciones que tienen de uno a seis átomos de carbono, tales como, entre otros, metilo, etilo, n-propilo, i-propilo, n-butilo, s-butilo, i-butilo, n-pentilo, s-pentilo o n-hexilo.

[00270] "Alquenilo" incluye grupos alifáticos insaturados análogos en longitud y posible sustitución a los alquilos descritos anteriormente, pero que contienen al menos un enlace doble. Por ejemplo, el término "alquenilo" incluye grupos alquenilo de cadena lineal (por ejemplo, etenilo, propenilo, butenilo, pentenilo, hexenilo, heptenilo, octenilo, nonenilo, decenilo) y grupos alquenilo ramificados. En ciertas formas de realización, un grupo alquenilo de cadena lineal o ramificada tiene seis o menos átomos de carbono en su cadena principal (por ejemplo, C_2-C_6 para la cadena lineal, C_3-C_6 para la cadena ramificada). El término "$C_{2–6}$ " o "C_2-C_6" incluye grupos alquenilo que contienen de dos a seis átomos de carbono. El término "$C_{3–6}$" o "C_3-C_6" incluye grupos alquenilo que contienen de tres a seis átomos de carbono.

[00271] Un alquenilo sustituido es un alquenilo en donde los sustituyentes designados reemplazan uno o más átomos de hidrógeno en uno o más átomos de carbono de la cadena principal de hidrocarburo. Tales sustituyentes pueden incluir, por ejemplo, alquilo, alquenilo, alquinilo, halógeno, hidroxilo, alquilcarboniloxi, arilcarboniloxi, alcoxicarboniloxi, ariloxicarboniloxi, carboxilato, alquilcarbonilo,

arilcarbonilo, alcoxicarbonilo, aminocarbonilo, alquilaminocarbonilo, dialquilaminocarbonilo, alquiltiocarbonilo, alcoxilo, fosfato, fosfonato, fosfinato, amino (que incluye alquilamino, dialquilamino, arilamino, diarilamino y alquilarilamino), acilamino (que incluye alquilcarbonilamino, arilcarbonilamino, carbamoilo y ureido), amidino, imino, sulfhidrilo, alquiltio, ariltio, tiocarboxilato, sulfatos, alquilsulfinilo, sulfonato, sulfamoílo, sulfonamido, nitro, trifluorometilo, ciano, heterociclilo, alquilarilo o una porción aromática o heteroaromática.

[00272] "Alquinilo" incluye grupos alifáticos insaturados análogos en longitud y posible sustitución a los grupos alquilo descritos anteriormente, pero que contienen al menos un enlace triple. Por ejemplo, "alquinilo" incluye grupos alquinilo de cadena lineal (por ejemplo, etinilo, propinilo, butinilo, pentinilo, hexinilo, heptinilo, octinilo, noninilo, decinilo) y grupos alquinilo ramificados. En ciertas formas de realización, un grupo alquinilo de cadena lineal o ramificada tiene seis o menos átomos de carbono en su cadena principal (por ejemplo, C_2-C_6 para la cadena lineal, C_3-C_6 para la cadena ramificada). El término "$C_{2–6}$ " o "C_2-C_6" incluye grupos alquinilo que contienen de dos a seis átomos de carbono. El término "$C_{3–6}$" o "C_3-C_6" incluye grupos alquinilo que contienen de tres a seis átomos de carbono.

[00273] Un alquinilo sustituido es un alquinilo en donde los sustituyentes designados reemplazan uno o más átomos de hidrógeno en uno o más átomos de carbono de la cadena principal de hidrocarburo. Tales sustituyentes pueden incluir, por ejemplo, alquilo, alquenilo, alquinilo, halógeno, hidroxilo, alquilcarboniloxi, arilcarboniloxi, alcoxicarboniloxi, ariloxicarboniloxi, carboxilato, alquilcarbonilo, arilcarbonilo, alcoxicarbonilo, aminocarbonilo, alquilaminocarbonilo, dialquilaminocarbonilo, alquiltiocarbonilo, alcoxilo, fosfato, fosfonato, fosfinato, amino (que incluye alquilamino, dialquilamino, arilamino, diarilamino y alquilarilamino), acilamino (que incluye alquilcarbonilamino, arilcarbonilamino, carbamoilo y ureido), amidino, imino, sulfhidrilo, alquiltio, ariltio, tiocarboxilato, sulfatos, alquilsulfinilo, sulfonato, sulfamoílo, sulfonamido, nitro, trifluorometilo, ciano, azido, heterociclilo, alquilarilo o una porción aromática o heteroaromática.

[00274] Otras porciones opcionalmente sustituidas (tales como cicloalquilo, heterocicloalquilo, arilo o heteroarilo opcionalmente sustituidos) incluyen tanto las porciones no sustituidas como las porciones que tienen uno o más de los sustituyentes designados. Por ejemplo, el heterocicloalquilo sustituido incluye aquellos sustituidos con uno o más grupos alquilo, tales como 2,2,6,6-tetrametil-piperidinilo y 2,2,6,6-tetrametil-1,2,3,6-tetrahidropiridinilo.

[00275] "Arilo" incluye grupos con aromaticidad, que incluyen sistemas "conjugados" o multicíclicos con al menos un anillo aromático y que carecen de un heteroátomo en la estructura de anillo. Por ejemplo, un C_{6-10}arilo pretende incluir un anillo monocíclico, bicíclico o tricíclico que tiene 6, 7, 8, 9 o 10 átomos de carbono. Los ejemplos incluyen fenilo, 1,2,3,4-tetrahidronaftalenilo, naftaleno, etc.

[00276] Los grupos "heteroarilo" son grupos arilo, como se definió anteriormente, excepto que tienen de uno a cuatro heteroátomos en la estructura de anillo, y también pueden denominarse "heterociclos de arilo" o "heteroaromáticos". Por ejemplo, un anillo de heteroarilo de 5 a 10 miembros pretende incluir un anillo monocíclico estable de 5, 6, 7, 8 o 9 miembros o un anillo heterocíclico aromático bicíclico de 5, 6, 7, 8, 9 o 10 miembros que consiste en átomos de carbono y uno o más heteroátomos, por ejemplo, 1 o 1-2 o 1-3 o 1-4 o 1-5 o 1-6 heteroátomos, o por ejemplo, 1, 2, 3, 4, 5 o 6 heteroátomos, seleccionados independientemente del grupo que consiste en nitrógeno, oxígeno, azufre, selenio y boro. El átomo de nitrógeno puede estar sustituido o no sustituido (es decir, N o NR en donde R es H u otros sustituyentes, como se definió). Los heteroátomos de nitrógeno y azufre pueden estar opcionalmente oxidados (es decir, $N\rightarrow O$ y $S(=O)_p$, donde p = 1 o 2). Cabe señalar que la cantidad total de átomos de S y O en el heterociclo aromático no es mayor de 1. Los grupos heteroarilo preferidos en la presente incluyen heteroarilo monocíclico de 5 o 6 miembros o heteroarilo bicíclico de 9 o 10 miembros.

[00277] Los ejemplos de grupos heteroarilo incluyen pirrolilo, furanilo, tiofenilo, tiazolilo, isotiazolilo, imidazolilo, triazolilo, tetrazolilo, pirazolilo, oxazolilo, isoxazolilo, piridinilo, pirazinilo, piridazinilo, pirimidinilo, indolinilo, indolilo, 3H-indolilo, isoindolilo, isoquinolinilo, piridazinilo, piridooxazolilo, piridoimidazolilo, piridotiazoilo, piridinilo, pirimidinilo, oxadiazolilo (por ejemplo, 1,2,3-oxadiazolilo, 1,2,4-oxadiazolilo, 1,2,5-oxadiazolilo, 1,3,4-oxadiazolilo), pirazolopiridinilo, bencimidazolilo, tetrahidrobencimidazolilo, benzotiazolilo, benzofuranilo, dihidrobenzofuranilo, pteridinilo, purinilo, pirazinilo, benzotiofuranilo, benztriazolilo, benztetrazolilo, bencisoxazolilo, bencisotiazolilo, benzotiofenilo, benzoxazolilo, azabencimidazolilo, azabenzoxazolio, azabenzotiazolilo, tiadiazolilo, (por ejemplo, 1,2,4-tiadiazolilo, 1,2,5-tiadiazolilo, 1,3,4-tiadiazolilo, 1,2,3-tiadiazolilo), triazinilo, triazolilo (por ejemplo, 1,2,3-triazolilo, 1,2,4-triazolilo, 1,2,5-triazolilo, 1,3,4-triazolilo), benzoxazolinilo, bencimidazolinilo, indolizinilo, quinazolinilo, 4*H*-quinolizinilo, quinoxalinilo, benzodioxolilo, benzoxazolilo, benzoxadiazolilo, tetrahidrobenzoxazolilo (por ejemplo, 4,5,6,7-tetrahidrobenzo[*d*]oxazolilo), tetrahidrobencimidazolilo (por ejemplo, 4,5,6,7-

tetrahidro-1*H*-benzo[*d*]imidazolilo), quinolinilo, isoquinolinilo, tetrahidroquinolinilo (por ejemplo, 1,2,3,4-tetrahidroquinolinilo), tetrahidroisoquinolinilo (por ejemplo, 1,2,3,4-tetrahidroisoquinolinilo), naftridinilo, deazapurinilo, benzodihidropiranilo, imidazopiridinilo (por ejemplo, imidazo[1,2-*a*]]piridinilo), indazolilo, pirazolopirimidinilo (por ejemplo, pirazolo[1,5-*a*]pirimidinilo), 5,6,7,8-tetrahidro-4H-ciclohepta[d]oxazolilo, oxazolopirimidinilo (por ejemplo, oxazolo[5,4-*d*]pirimidinilo), oxazolopiridinilo (por ejemplo, oxazolo[4,5-*b*]piridinilo, oxazolo[5,4-*b*]piridinilo, oxazolo[5,4-*c*]piridinilo, oxazolo[4,5-*c*]piridinilo), isobenzofuranilo, dihidroisobenzofuranilo, triazolopiridinilo, tetrahidrooxazoloazepinilo (por ejemplo, 5,6,7,8-tetrahidro-4H-oxazolo[4,5-c]azepinilo), azocinilo, carbazolilo, 4a*H*-carbazolilo, carbolinilo, cromanilo, cromenilo, cinolinilo, isoindolinilo, indolenilo, isatinonilo, isocromanilo, isoindazolilo, naftiridinilo, tiantrenilo, tienotiazolilo, tienooxazolilo, tienoimidazolilo, xantenilo, furazanilo, oxindolilo, fenantridinilo, fenantrolinilo, fenazinilo, fenotiazinilo, fenoxatinilo, fenozazineilo, ftalazinilo y similares.

[00278] Además, los términos "arilo" y "heteroarilo" incluyen grupos arilo y heteroarilo multicíclicos, por ejemplo, anillos tricíclicos o bicíclicos.

[00279] En el caso de los anillos aromáticos multicíclicos, solo uno de los anillos debe ser aromático (por ejemplo, 2,3-dihidroindol), aunque todos los anillos pueden ser aromáticos (por ejemplo, quinolina). El segundo anillo también puede estar fusionado o en puente.

[00280] El anillo de cicloalquilo, heterocicloalquilo, arilo o heteroarilo puede estar sustituido en una o más posiciones de anillo (por ejemplo, el carbono o heteroátomo formador de anillo, tal como N) con tales sustituyentes como se describió anteriormente, por ejemplo, alquilo, alquenilo, alquinilo, halógeno, hidroxilo, oxo, alcoxi, alquilcarboniloxi, arilcarboniloxi, alcoxicarboniloxi, ariloxicarboniloxi, carboxilato, alquilcarbonilo, alquilaminocarbonilo, aralquilaminocarbonilo, alquenilaminocarbonilo, alquilcarbonilo, arilcarbonilo, aralquilcarbonilo, alquenilcarbonilo, alcoxicarbonilo, aminocarbonilo, alquiltiocarbonilo, fosfato, fosfonato, fosfinato, amino (que incluye alquilamino, dialquilamino, arilamino, diarilamino y alquilarilamino), acilamino (que incluye alquilcarbonilamino, arilcarbonilamino, carbamoilo y ureido), amidino, imino, sulfhidrilo, alquiltio, ariltio, tiocarboxilato, sulfatos, alquilsulfinilo, sulfonato, sulfamoilo, sulfonamido, nitro, trifluorometilo, ciano, azido, heterociclilo, alquilarilo o una porción aromática o heteroaromática. Los grupos arilo y heteroarilo también pueden estar fusionados o en puente o con anillos alicíclicos o heterocíclicos, que no son aromáticos para formar un sistema multicíclico (por ejemplo, tetralina,

metilendioxifenilo).

[00281] Como se usa en la presente, el término "sustituido" significa que uno o más átomos de hidrógeno del átomo designado se reemplazan por una selección de los grupos indicados, siempre que no se exceda la valencia normal del átomo designado y que la sustitución de como resultado un compuesto estable. . Cuando una porción se indica como sustituida con uno o más sustituyentes, esto generalmente indica sustitución con 1, 2, 3, 4, 5 o más, que incluyen 1 a 5, 1 a 4, 1 a 3, 1 a 2 o 1 sustituyentes seleccionados independientemente de un grupo indicado. Cuando un sustituyente es oxo o ceto (es decir, =O), se reemplazan 2 átomos de hidrógeno en el átomo. Los sustituyentes ceto no están presentes en porciones aromáticas. Los enlaces doble de anillo, como se usan en la presente, son enlaces doble que se forman entre dos átomos de anillo adyacentes (por ejemplo, C=C, C=N o N=N). "Compuesto estable" y "estructura estable" pretenden indicar un compuesto que es suficientemente robusto para sobrevivir al aislamiento hasta un grado útil de pureza a partir de una mezcla de reacción y formulación en un agente terapéutico eficaz.

[00282] Cuando se muestra que un enlace a un sustituyente cruza un enlace que conecta dos átomos en un anillo, entonces dicho sustituyente puede estar unido a cualquier átomo en el anillo. Cuando se enumera un sustituyente sin indicar el átomo a través del cual dicho sustituyente está unido al resto del compuesto de una fórmula determinada, entonces dicho sustituyente puede estar unido a través de cualquier átomo en dicha fórmula. Se permiten combinaciones de sustituyentes y/o variables, pero solo si tales combinaciones dan como resultado compuestos estables.

[00283] Cuando cualquier variable (por ejemplo, X^1) aparece más de una vez en cualquier constituyente o fórmula para un compuesto, su definición en cada caso es independiente de su definición en cualquier otro caso. Así, por ejemplo, si se muestra que un grupo está sustituido con 0-2 porciones X^1, entonces el grupo puede estar opcionalmente sustituido con hasta dos porciones X^1 y X^1 en cada caso se selecciona independientemente de la definición de X^1. Además, se permiten combinaciones de sustituyentes y/o variables, pero solo si tales combinaciones dan como resultado compuestos estables.

[00284] El término “hidroxi” o “hidroxilo” incluye grupos con un -OH o $-O^-$.

[00285] Como se usa en la presente, "halo" o "halógeno" se refiere a flúor, cloro, bromo y yodo. El término "perhalogenado" generalmente se refiere a una porción en donde todos los átomos de hidrógeno están reemplazados por átomos de halógeno. El término "haloalquilo" o "haloalcoxilo" se refiere a un alquilo o alcoxilo sustituido con

uno o más átomos de halógeno. Por ejemplo, C_{1-6}haloalquilo indica un grupo alquilo de 1 a 6 carbonos (lineal o ramificado) donde uno o más hidrógenos se reemplazan con un halógeno.

[00286] El término "carbonilo" incluye compuestos y porciones que contienen un carbono conectado con un enlace doble a un átomo de oxígeno. Los ejemplos de porciones que contienen un carbonilo incluyen, entre otros, aldehídos, cetonas, ácidos carboxílicos, amidas, ésteres, anhídridos, etc.

[00287] El término "carboxilo" se refiere a -COOH o su éster de C_1-C_6 alquilo.

[00288] "Acilo" incluye porciones que contienen el radical acilo (R-C(=O)-) o un grupo carbonilo. "Acilo sustituido" incluye grupos acilo donde uno o más de los átomos de hidrógeno están reemplazados por, por ejemplo, grupos alquilo, grupos alquinilo, halógeno, hidroxilo, alquilcarboniloxi, arilcarboniloxi, alcoxicarboniloxi, ariloxicarboniloxi, carboxilato, alquilcarbonilo, arilcarbonilo, alcoxicarbonilo, aminocarbonilo, alquilaminocarbonilo, dialquilaminocarbonilo, alquiltiocarbonilo, alcoxilo, fosfato, fosfonato, fosfinato, amino (que incluye alquilamino, dialquilamino, arilamino, diarilamino y alquilarilamino), acilamino (que incluye alquilcarbonilamino, arilcarbonilamino, carbamoilo y ureido), amidino, imino, sulfhidrilo, alquiltio, ariltio, tiocarboxilato, sulfatos, alquilsulfinilo, sulfonato, sulfamoilo, sulfonamido, nitro, trifluorometilo, ciano, azido, heterociclilo, alquilarilo o una porción aromática o heteroaromática.

[00289] "Alcoxialquilo", "alquilaminoalquilo" y "tioalcoxialquilo" incluyen grupos alquilo, como se describió anteriormente, en donde los átomos de oxígeno, nitrógeno o azufre reemplazan uno o más átomos de carbono de la cadena principal de hidrocarburo.

[00290] El término "alcoxi" o "alcoxilo" incluye grupos alquilo sustituidos y no sustituidos ligados covalentemente a un átomo de oxígeno. Los ejemplos de grupos alcoxi o radicales alcoxilo incluyen, entre otros, grupos metoxi, etoxi, isopropiloxi, propoxi, butoxi y pentoxi. Los ejemplos de grupos alcoxi sustituidos incluyen grupos alcoxi halogenados. Los grupos alcoxi pueden estar sustituidos con grupos tales como alquenilo, alquinilo, halógeno, hidroxilo, alquilcarboniloxi, arilcarboniloxi, alcoxicarboniloxi, ariloxicarboniloxi, carboxilato, alquilcarbonilo, arilcarbonilo, alcoxicarbonilo, aminocarbonilo, alquilaminocarbonilo, dialquilaminocarbonilo, alquiltiocarbonilo, alcoxilo, fosfato, fosfonato, fosfinato, amino (que incluye alquilamino, dialquilamino, arilamino, diarilamino y alquilarilamino), acilamino (que incluye alquilcarbonilamino, arilcarbonilamino, carbamoilo y ureido), amidino, imino, sulfhidrilo,

alquiltio, ariltio, tiocarboxilato, sulfatos, alquilsulfinilo, sulfonato, sulfamoilo, sulfonamido, nitro, trifluorometilo, ciano, azido, heterociclilo, alquilarilo o porciones aromáticas o heteroaromáticas. Los ejemplos de grupos alcoxi sustituidos con halógeno incluyen, entre otros, fluorometoxi, difluorometoxi, trifluorometoxi, clorometoxi, diclorometoxi y triclorometoxi.

[00291] El término "éster" incluye compuestos o porciones que contienen un carbono o un heteroátomo unido a un átomo de oxígeno que está unido al carbono de un grupo carbonilo. El término "éster" incluye grupos alcoxicarboxi tales como metoxicarbonilo, etoxicarbonilo, propoxicarbonilo, butoxicarbonilo, pentoxicarbonilo, etc.

[00292] El "tautómero" es uno de dos o más isómeros estructurales que existen en equilibrio y que se convierten fácilmente de una forma isomérica a otra. Esta conversión da como resultado la migración formal de un átomo de hidrógeno acompañado por un cambio de enlaces dobles conjugados adyacentes. Los tautómeros existen como una mezcla de un conjunto tautomérico en solución. En soluciones donde la tautomerización es posible, se alcanzará un equilibrio químico de los tautómeros. La relación exacta de los tautómeros depende de varios factores, inclusive la temperatura, el solvente y el pH. El concepto de tautómeros que son interconvertibles por tautomerizaciones se llama tautomerismo.

[00293] De los diversos tipos de tautomerismo que son posibles, dos se observan comúnmente. En el tautomerismo de ceto-enol se produce un cambio simultáneo de electrones y un átomo de hidrógeno. El tautomerismo de cadena de anillos surge como resultado de la reacción del grupo aldehído (-CHO) en una molécula de cadena de azúcar con uno de los grupos hidroxi (-OH) en la misma molécula para darle una forma cíclica (en forma de anillo) como lo muestra la glucosa.

[00294] Los pares tautoméricos comunes son: tautomerismo de cetona-enol, amida-nitrilo, lactama-lactima, amida-ácido imídico en anillos heterocíclicos (por ejemplo, en nucleobases tales como guanina, timina y citosina), imina-enamina y enamina-enamina. Un ejemplo de equilibrios de ceto-enol es entre pirazolo[1,5-a]pirimidin-7(4H)-onas y el correspondiente pirazolo[1,5-a]pirimidin-7-ol, como se muestra a continuación.



pirazolo[1,5-a]pirimidin-7(4*H*)-ona pirazolo[1,5-a]pirimidin-7-ol

[00295] Debe entenderse que los compuestos de la presente invención pueden representarse como tautómeros diferentes. También debe entenderse que cuando los compuestos tienen formas tautoméricas, se pretende que todas las formas tautoméricas se incluyan en el alcance de la presente invención, y la denominación de los compuestos no excluye ninguna forma tautomérica. Se entenderá que ciertos tautómeros pueden tener un mayor nivel de actividad que otros.

Síntesis de compuestos de pirazolopirimidinona y triazolopirimidinona

[00296] La presente invención proporciona métodos para la síntesis de los compuestos de cualquier fórmula divulgada en la presente. La presente invención también proporciona métodos detallados para la síntesis de diversos compuestos divulgados de la presente invención de acuerdo con los siguientes esquemas y ejemplificados adicionalmente para compuestos específicos como se muestra en los Ejemplos.

[00297] A lo largo de la descripción, donde se describe que las composiciones tienen, incluyen o comprenden componentes específicos, se contempla que las composiciones también consisten esencialmente en, o consisten en, los componentes mencionados. De manera similar, donde se describe que los métodos o procesos tienen, incluyen o comprenden etapas de proceso específicas, los procesos también consisten esencialmente en, o consisten en, las etapas de proceso mencionadas. Además, debe entenderse que el orden de las etapas o el orden para realizar ciertas acciones es irrelevante siempre que la invención siga siendo factible. Por otra parte, dos o más etapas o acciones pueden realizarse simultáneamente.

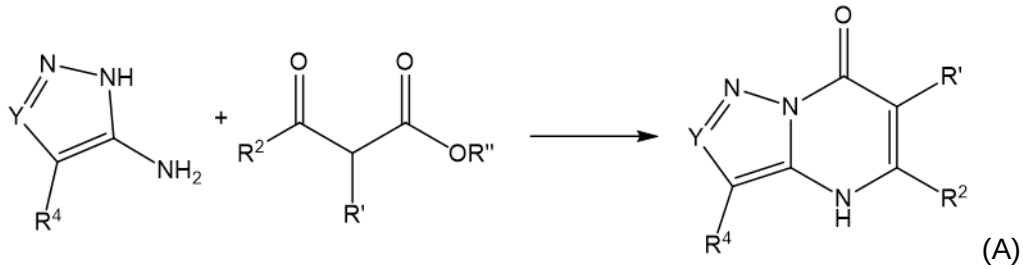
[00298] Los procesos de síntesis de la invención pueden tolerar una amplia variedad de grupos funcionales; por lo tanto, pueden usarse diversos materiales de inicio sustituidos. Los procesos generalmente proporcionan el compuesto final deseado en o cerca del final del proceso global, aunque puede ser deseable en ciertos casos convertir adicionalmente el compuesto en una sal, un solvato, un hidrato, un éster o un profármaco aceptable desde el punto de vista farmacéutico de este.

[00299] Los compuestos de la presente invención pueden prepararse de diversas maneras mediante el uso de materiales de inicio disponibles en el comercio,

compuestos conocidos en la bibliografía, o a partir de intermediarios preparados fácilmente, mediante el uso de métodos y procedimientos de síntesis estándar conocidos por las personas del oficio de nivel medio, o que serán evidentes para la persona del oficio de nivel medio a la luz de las enseñanzas en la presente. Los métodos y procedimientos de síntesis estándar para la preparación de moléculas orgánicas y las transformaciones y manipulaciones de grupos funcionales se pueden obtener de la bibliografía científica relevante o de los libros de texto estándar en el campo. Aunque no se limita a una o varias fuentes, textos clásicos tales como Smith, M. B., March, J., *March's Advanced Organic Chemistry: Reactions, Mechanisms, and Structure*, 5.ª edición, John Wiley & Sons: Nueva York, 2001; Greene, T.W., Wuts, P.G. M., *Protective Groups in Organic Synthesis*, 3.ª edición, John Wiley & Sons: Nueva York, 1999; R. Larock, *Comprehensive Organic Transformations*, VCH Publishers (1989); L. Fieser y M. Fieser, *Fieser and Fieser's Reagents for Organic Synthesis*, John Wiley and Sons (1994); y L. Paquette, ed., *Encyclopedia of Reagents for Organic Synthesis*, John Wiley and Sons (1995), incorporados por referencia en la presente, son libros de texto de síntesis orgánica de referencia útiles y reconocidos, y son conocidos por las personas del oficio de nivel medio. Las siguientes descripciones de métodos de síntesis están diseñadas para ilustrar, pero no limitar, los procedimientos generales para la preparación de compuestos de la presente invención.

[00300] Por ejemplo, los compuestos de la presente invención pueden prepararse de acuerdo con los procesos ilustrados a continuación en los Esquemas 1, 2, 3 y 4.

Esquema 1

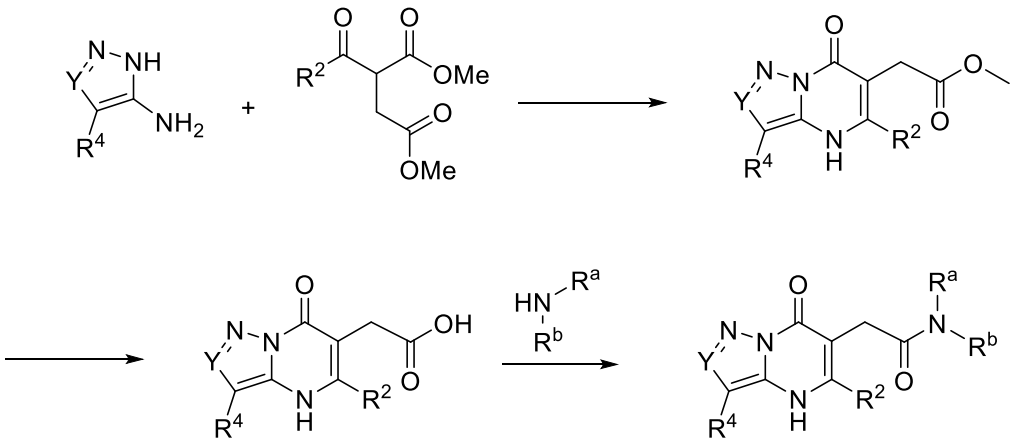


(A)

[00301] El Esquema 1 muestra la síntesis de un compuesto de la Fórmula (A), que puede ser un compuesto de la Fórmula (I), donde Y puede ser CR^3 (Fórmula IA) o Y puede ser N (Fórmula IA'), R' es R^1, y R^1, R^2, R^3 y R^4 están dentro de las definiciones de la Fórmula I (ver, por ejemplo, el Ejemplo 5), o pueden proporcionar un intermediario que puede reaccionar adicionalmente para proporcionar compuestos de la Fórmula I (por ejemplo, R' puede ser -C(=O)OMe, $-CH_2C(=O)Me$ (ver los Ejemplos 1

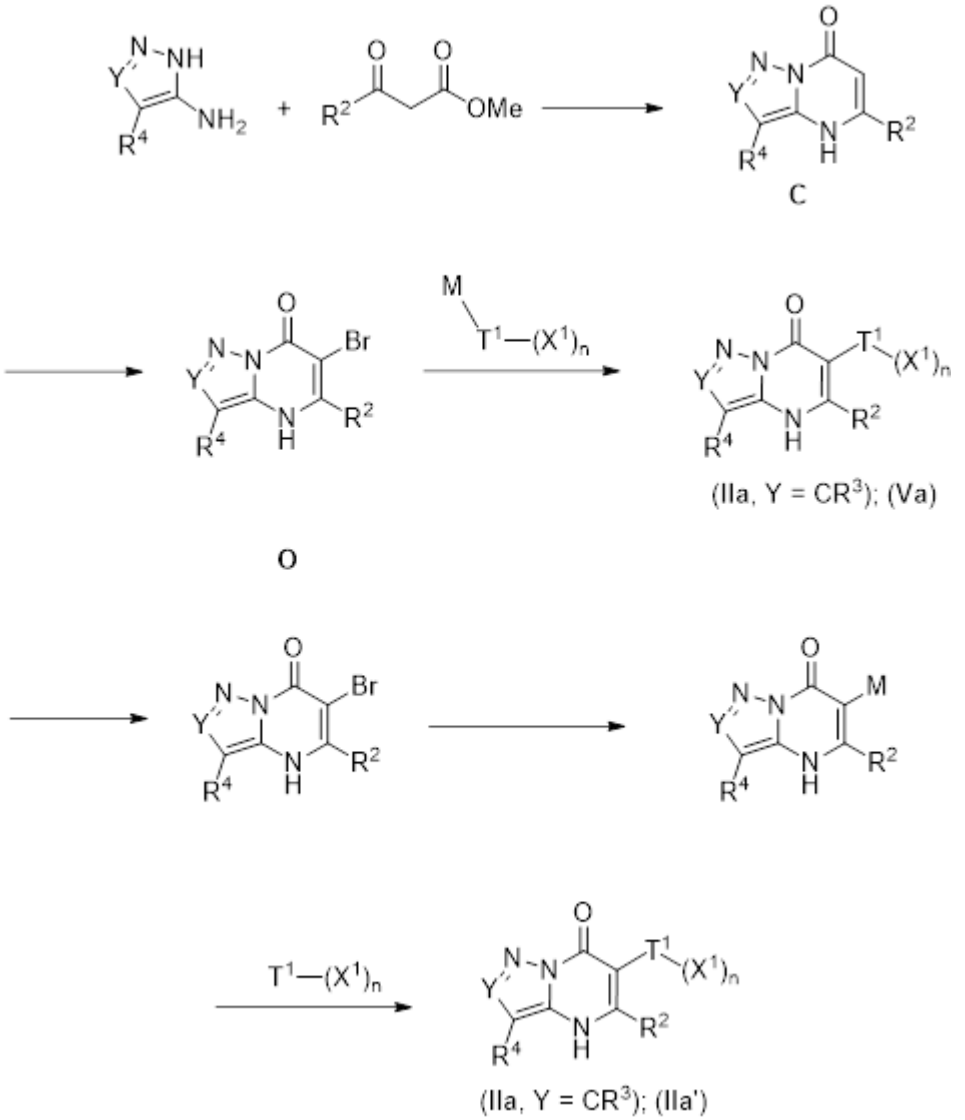
o 2), hidrógeno (ver el Ejemplo 3 o 12). R'' es, por ejemplo, metilo o etilo. Los aminopirazoles, o aminotriazoles, sustituidos, muchos de los cuales están disponibles en el comercio o pueden prepararse al hacer reaccionar una beta-cetoamida con una hidrazida sustituida adecuadamente, o mediante el uso de otra química conocida por una persona del oficio de nivel medio, pueden condensarse con un beta-cetoéster sustituido adecuadamente para obtener compuestos de A, que incluyen los compuestos de la Fórmula (I).

Esquema 2



[00302] El Esquema 2 muestra la síntesis de pirazolopirimidinonas de las Fórmulas (IId) y triazolopirimidinonas de la Fórmula (IId'), donde Y, R^2, R^4, R^a y R^b están dentro de las definiciones de la Fórmula (I). Se puede condensar un aminopirazol o aminotriazol con un beta-cetoéster adecuado, por ejemplo, 2-acetilsuccinato de dimetilo, para obtener un éster (por ejemplo, R' del Esquema 1 anterior = $CH_2C(=O)OMe$, ver el Ejemplo 2) que luego se saponifica para producir un ácido (el compuesto B). El ácido puede entonces acoplarse a un grupo NR^aR^b para obtener compuestos de la Fórmula (IId) o (IId'). Los compuestos de las Fórmulas (IIc) o (IIc') se pueden sintetizar mediante una vía similar, a partir de un beta-cetoéster tal como dimetil 2-acetilmalonato (por ejemplo, el Esquema 1 donde R' = C(=O)OMe, ver el Ejemplo 1).

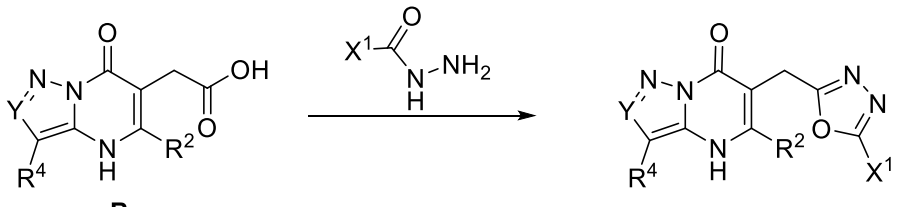
Esquema 3



[00303] El Esquema 3 muestra la síntesis de algunas pirazolopirimidinonas de la Fórmula (IIa) o triazolopirimidinonas de la Fórmula (IIa'), donde Y, R^2, R^4, T^1 y X^1 están dentro de las definiciones de la Fórmula (I). Se puede condensar un aminopirazol o aminotriazol con un beta-cetoéster adecuado para obtener el compuesto C (por ejemplo, el Esquema 1 donde R' es H), un éster que se bromina posteriormente (por ejemplo, según el Ejemplo 3, se prepara el compuesto de yodo correspondiente según el Ejemplo 4). El grupo T^1-X^1 se puede introducir luego a través de una reacción de acoplamiento cruzado catalizada por metal con un grupo MT^1-X^1 para obtener los compuestos de la Fórmula (IIa) o (IIa'). Alternativamente, el intermediario bromado puede convertirse en un nucleófilo metalado, que luego puede reaccionar con un grupo electrofílico T^1-X^1 para formar los compuestos de la Fórmula (IIa) o (IIa'). "M" se refiere a grupos funcionales metálicos tales como $B(OH)_2$,

$Sn(alquilo)_3$, $Si(alquilo)_3$, MgBr, Li, CuLi, ZnCl y similares. Las reacciones específicas donde R' es Br se encuentran en los Ejemplos 3 y R' yodo en los Ejemplos 4, 10 y 12.

Esquema 4



B

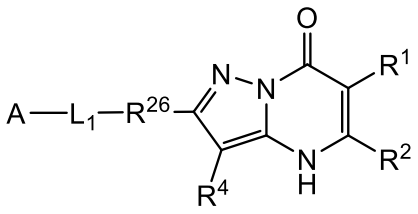
(IIf, Y = CR^3); (IIf')

[00304] El Esquema 4 muestra la síntesis de los compuestos de la Fórmula (IIf) y (IIf') a partir del compuesto ácido B (ver el Esquema 2). El compuesto B puede tratarse con una hidrazida adecuada, por ejemplo, acetilhidrazida, para obtener los compuestos de la Fórmula (IIf) o (IIf') (ver los Ejemplos 2 y 17). Los compuestos de la Fórmula (IIe) y (IIe') se pueden sintetizar mediante una vía similar, a partir del ácido resultante de la reacción de 4-fenil-3-(trifluorometil)-1*H*-pirazol-5-amina con un beta-cetoéster tal como dimetil 2-acetilmalonato (ver los Ejemplos 1 y 17). Los métodos adicionales para preparar los compuestos de la Fórmula (I) se encuentran en los Ejemplos 1-19 a continuación.

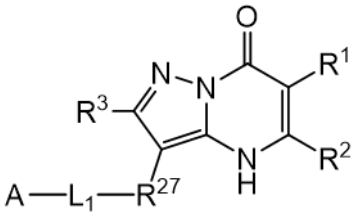
[00305] Los compuestos de la invención también se pueden usar en la preparación de quimeras dirigidas a proteólisis (PROTAC), en donde los conjugados de la invención se conjugan con un ligando que se fija a una ubiquitina ligasa E3 a través de un ligador adecuado. Por ejemplo, un compuesto de la Fórmula I puede modificarse fuera de la posición del sustituyente R^3 o R^4 para proporcionar un ligador, que puede hacerse reaccionar para fijarse a un ligando adecuado. Por ende, en una forma de realización, se proporciona un conjugado que comprende un compuesto de la invención que se fija a cGAS ligada a un ligando de una ubiquitina ligasa E3, en donde el conjugado resultante se fija tanto a la ubiquitina ligasa E3 como a cGAS. Esto da como resultado la fijación de ubiquitina a la proteína cGAS por la ubiquitina ligasa E3. La cGAS modificada resultante luego es procesada por la célula, lo que da como resultado la degradación de la proteína. Los ligandos adecuados que se fijan a la ubiquitina ligasa E3, y los ligadores adecuados, y los métodos para preparar tales conjugados son conocidos por una persona del oficio de nivel medio. Ver, por ejemplo, Collins *et al.*, Biochemical Journal 2017, 474:1127-1147; Bondeson, *et al.*, Nature Chemical Biology 2015, 11:611-617; y Toure y Crews, Angew. Chem. Int. Ed. 2016, 55:2-10.

[00306] Por lo tanto, se proporcionan conjugados que comprenden compuestos

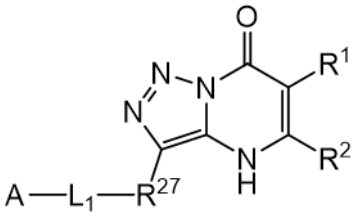
de la invención ligados a un ligando adecuado. En una forma de realización, los compuestos de la Fórmula I pueden modificarse al reemplazar o modificar el sustituyente R^3 o R^4, por ejemplo, en los compuestos de la Fórmula IA, o al reemplazar o modificar el sustituyente R^4 en los compuestos de la Fórmula IA', para proporcionar un sustituyente adecuado que comprende un grupo reactivo capaz de fijarse a un ligador adecuado. En algunas formas de realización, el grupo reactivo comprende un grupo hidroxi o amina adecuado (por ejemplo, un sustituyente R^3 o R^4 o una modificación de estos que comprende un terminal -OH, $-NH_2$, $C(=O)NH_2$ y similares) que es capaz de reaccionar con un ligador adecuado. En una forma de realización, los compuestos de la Fórmula I pueden modificarse al reemplazar o modificar el sustituyente R^3 o R^4, por ejemplo, en los compuestos de la Fórmula IA, o al reemplazar o modificar el sustituyente R^4 en los compuestos de la Fórmula IA', para proporcionar un sustituyente adecuado fijado a una porción ligadora, en donde dicha porción ligadora comprende un grupo reactivo capaz de fijarse a un ligando adecuado. En una forma de realización, los compuestos de la Fórmula I pueden modificarse al reemplazar o modificar el sustituyente R^3 o R^4, por ejemplo, en los compuestos de la Fórmula IA, o al reemplazar o modificar el sustituyente R^4 en los compuestos de la Fórmula IA', para proporcionar un sustituyente adecuado fijado a una porción ligadora, en donde dicha porción ligadora está fijada a un ligando adecuado. En una forma de realización, el ligando se fija a una ubiquitina ligasa E3. En algunas formas de realización, la ubiquitina ligasa E3 es MDM2, cIAP1, CRBN o VHL. En una forma de realización, un compuesto modificado de la invención es un compuesto de la Fórmula (Va), la Fórmula (Vb) o la Fórmula (Vc):



(Va),



(Vb) o



(Vc),

o una sal aceptable desde el punto de vista farmacéutico, un solvato aceptable desde el punto de vista farmacéutico o un hidrato aceptable desde el punto de vista farmacéutico de este. En estas fórmulas, A es un ligando de ubiquitina ligasa E3; L_1 es

un ligador adecuado, R^{26} es un R^3 adecuado o una modificación o un reemplazo de R^3 (como se definió en la Fórmula I), y R^{27} es un R^4 adecuado o una modificación o un reemplazo de R^4 (como se definió en la Fórmula I); y R^1, R^2, R^3 y R^4 son como se definieron para los compuestos de la Fórmula (I).

Métodos

[00307] La frase "afección mediada por la vía cGAS/STING", como se usa en la presente, comprende las afecciones autoinmunitarias, inflamatorias y neurodegenerativas. Por ejemplo, el trastorno autoinmunitario seleccionado de la enfermedad puede ser una interferonopatía tipo I (por ejemplo, síndrome de Aicardi-Goutieres, síndrome de Sjögren, síndrome de Singleton-Merten, síndrome autoinflamatorio asociado al proteasoma, SAVI (asculopatía asociada a STING con inicio en la infancia), síndrome de CANDLE, lupus eritematoso de sabañones, lupus eritematoso sistémico, espondiloencondrodisplasia), artritis reumatoide, artritis reumatoide juvenil, púrpura trombocitopénica idiopática, miocarditis autoinmunitaria, púrpura trombocitopénica trombótica, trombocitopenia autoinmunitaria, psoriasis, diabetes tipo 1, diabetes tipo 2. Por ejemplo, el trastorno inflamatorio se selecciona de aterosclerosis, dermatomiositis, SIRS, sepsis, choque séptico, celiaquía, cistitis intersticial, rechazo de trasplante, enfermedad inflamatoria intestinal (colitis ulcerosa, enfermedad de Crohn), degeneración macular relacionada con la edad, nefropatía por IgA, glomerulonefritis, vasculitis, polimiositis o enfermedad de Wegener.

[00308] El compuesto de la invención como se describe en la presente puede ser útil en el tratamiento de una variedad de enfermedades, donde la modulación de la vía cGAS/STING puede proporcionar un beneficio terapéutico. En algunos aspectos, un compuesto de la invención inhibe la vía cGAS/STING y puede ser útil en el tratamiento de una enfermedad seleccionada del grupo que consiste en el síndrome de respuesta inflamatoria sistémica (SIRS), sepsis, choque séptico, aterosclerosis, celiaquía, dermatomiositis, esclerodermia, cistitis intersticial, rechazo de trasplante (por ejemplo, enfermedad del injerto contra el huésped), síndrome de Aicardi-Goutieres, síndrome de progeria de Hutchison Guilford, síndrome de Singleton-Merten, síndrome autoinflamatorio asociado al proteasoma, SAVI (vasculopatía asociada a STING con inicio en la infancia), síndrome de CANDLE(dermatosis neutrofílica crónica atípica con lipodistrofia y temperatura elevada), lupus eritematoso de sabañones, lupus eritematoso sistémico, artritis reumatoide, artritis reumatoide juvenil, enfermedad de Wegener, enfermedad intestinal inflamatoria (por ejemplo, colitis ulcerosa, enfermedad de Crohn), púrpura trombocitopénica idiopática, púrpura trombocitopénica trombótica,

trombocitopenia autoinmunitaria, esclerosis múltiple, psoriasis, nefropatía por IgA, polineuropatías por IgM, glomerulonefritis, miocarditis autoinmunitaria, miastenia grave, vasculitis, diabetes tipo 1, diabetes tipo 2, síndrome de Sjorgen, trastorno pigmentario reticulado ligado al cromosoma X, polimiositis, espondiloencondrodisplasia, degeneración macular relacionada con la edad, enfermedad de Alzheimer y enfermedad de Parkinson. En algunas formas de realización, los compuestos de la invención son útiles en el tratamiento del síndrome de Aicardi-Goutieres, trastorno pigmentario reticulado ligado al cromosoma X, dermatomiositis, lupus eritematoso sistémico, artritis reumatoide, esclerosis múltiple o diabetes tipo I o tipo II.

[00309] Como se usa en la presente, "tratamiento" o "tratar" describe el manejo y cuidado de un sujeto mamífero (por ejemplo, un paciente humano) con el fin de combatir una enfermedad, una afección o un trastorno e incluye la administración de un compuesto de la presente invención, o una sal aceptable desde el punto de vista farmacéutico, un solvato aceptable desde el punto de vista farmacéutico o un hidrato aceptable desde el punto de vista farmacéutico de este, para aliviar los síntomas o las complicaciones de una enfermedad, una afección o un trastorno, o para eliminar la enfermedad, la afección o el trastorno. El término "tratar" también puede incluir el tratamiento de una célula *in vitro* o un modelo animal.

[00310] Un compuesto de la presente invención, o una sal aceptable desde el punto de vista farmacéutico, un solvato aceptable desde el punto de vista farmacéutico o un hidrato aceptable desde el punto de vista farmacéutico de este, también puede usarse para prevenir una enfermedad, una afección o un trastorno, o usarse para identificar candidatos adecuados para tales fines. Como se usa en la presente, "prevención" o "prevenir" describe la reducción o eliminación de la aparición de los síntomas o las complicaciones de la enfermedad, la afección o el trastorno.

[00311] Como se usa en la presente, el término "aliviar" pretende describir un proceso mediante el cual disminuye la gravedad de un signo o síntoma de un trastorno. Es importante destacar que un signo o síntoma se puede aliviar sin ser eliminado. En una forma de realización preferida, la administración de composiciones farmacéuticas de la invención conduce a la eliminación de un signo o síntoma; sin embargo, no es necesaria la eliminación. Se espera que las dosis eficaces disminuyan la gravedad de un signo o síntoma. Por ejemplo, un signo o síntoma de un trastorno, tal como una enfermedad autoinmunitaria, inflamatoria o neurodegenerativa, que puede ocurrir en múltiples ubicaciones, se alivia si la gravedad de la enfermedad

disminuye en al menos una de las múltiples ubicaciones.

[00312] Los compuestos de la presente invención pueden inhibir la víacGAS/STING y, en consecuencia, en un aspecto de la invención, ciertos compuestos divulgados en la presente son candidatos para el tratamiento o la prevención de ciertas afecciones y enfermedades. La presente invención proporciona métodos para tratar afecciones y enfermedades en donde el transcurso de la afección o enfermedad puede verse influenciado por la vía cGAS/STING. El método incluye administrar a un sujeto que necesita dicho tratamiento una cantidad terapéuticamente eficaz de un compuesto de la presente invención, o una sal, un metabolito, un solvato, un hidrato o un estereoisómero aceptable desde el punto de vista farmacéutico de este.

[00313] La presente invención proporciona un método para inhibir la vía cGAS/STING en una célula, que comprende poner en contacto la célula con uno o más compuestos o composiciones de la presente invención.

[00314] La presente invención también proporciona un método para tratar una afección mediada por la vía cGAS/STING, que comprende administrar a un paciente que lo necesite una cantidad eficaz de uno o más compuestos o composiciones de la presente invención. En algunas formas de realización, la afección mediada por la vía cGAS/STING es una afección autoinmunitaria, inflamatoria o neurodegenerativa o cáncer (ver Rayburn, E. R. *et al.*, Mol Cell Pharmacol. 2009; 1(1): 29–43 y Urbanska, A.M. *et al.*, Cell Biochem Biophys. julio de 2015;72(3):757-69).

[00315] La presente invención también proporciona un método para inhibir la producción de interferón tipo I mediada por la vía cGAS/STING que comprende: administrar al sujeto que lo necesite una cantidad terapéuticamente eficaz de uno o más compuestos o composiciones de la presente invención. La frase vía cGAS/STING de detección de ADN citosólico como se usa en la presente comprende las siguientes proteínas: SAMHD1, DNasa II, STAT1, STAT2, TREX1, ENPP1, cGAS, STING, IRF3, IRF7, TBK1, IKK y NF-κB. Tal método se puede practicar *in vitro*, en una célula o en un organismo (por ejemplo, en un ser humano).

[00316] La presente invención también proporciona un método para tratar una enfermedad mediada por interferón tipo I en un sujeto, que comprende: administrar al sujeto que lo necesite una cantidad terapéuticamente eficaz de uno o más compuestos o composiciones de la presente invención.

[00317] La presente invención también proporciona un método para inhibir la producción de citocinas en una célula, que comprende: poner en contacto la célula con

uno o más compuestos o composiciones de la presente invención.

[00318] La presente invención también proporciona un método para tratar una enfermedad mediada por citocinas en un sujeto, que comprende: administrar al sujeto que lo necesite una cantidad terapéuticamente eficaz de uno o más compuestos o composiciones de la presente invención.

[00319] La presente invención proporciona un método para tratar una enfermedad autoinmunitaria en un sujeto, que comprende administrar al sujeto que lo necesite una cantidad terapéuticamente eficaz de uno o más compuestos o composiciones de la presente invención. En algunas formas de realización, la enfermedad autoinmunitaria puede ser una interferonopatía tipo I (por ejemplo, síndrome de Aicardi-Goutieres, síndrome de Sjögren, síndrome de Singleton-Merten, síndrome autoinflamatorio asociado al proteasoma, SAVI (asculopatía asociada a STING con inicio en la infancia), síndrome de CANDLE, lupus eritematoso de sabañones, lupus eritematoso sistémico, espondiloencondrodisplasia), artritis reumatoide, artritis reumatoide juvenil, púrpura trombocitopénica idiopática, miocarditis autoinmunitaria, púrpura trombocitopénica trombótica, trombocitopenia autoinmunitaria, psoriasis, diabetes tipo 1, diabetes tipo 2.

[00320] La presente invención proporciona un método para tratar una enfermedad inflamatoria en un sujeto, que comprende administrar al sujeto que lo necesite una cantidad terapéuticamente eficaz de uno o más compuestos o composiciones de la presente invención. Por ejemplo, la enfermedad inflamatoria puede ser aterosclerosis, dermatomiositis, SIRS, sepsis, choque séptico, celiaquía, cistitis intersticial, rechazo de trasplante, enfermedad inflamatoria intestinal (colitis ulcerosa, enfermedad de Crohn), degeneración macular relacionada con la edad, nefropatía por IgA, glomerulonefritis, vasculitis, polimiositis o enfermedad de Wegener.

[00321] La presente invención proporciona además un método para tratar enfermedades neurodegenerativas en un sujeto, que comprende administrar al sujeto que lo necesite una cantidad terapéuticamente eficaz de uno o más compuestos o composiciones de la presente invención. Por ejemplo, la enfermedad neurodegenerativa puede ser la enfermedad de Alzheimer, enfermedad de Parkinson, esclerosis múltiple, polineuropatías por IgM o miastenia grave.

[00322] Los compuestos de la invención también pueden usarse en combinación con agentes adicionales para el tratamiento de enfermedades autoinmunitarias e inflamatorias. Inhibidores de la quinasa Janus (inhibidores de Jak) que incluyen un inhibidor de Jak1, Jak2, Jak3 o Tyk2, o un compuesto que inhibe

cualquier combinación de estos, que incluyen los inhibidores Jak1/2. Los inhibidores de Jak pueden bloquear la señalización mediada por citocinas a través de la vía JAK-STAT, y se han desarrollado para el tratamiento de una variedad de enfermedades inflamatorias y autoinmunitarias. Por ejemplo, tofacitinib es un inhibidor de Jak1 y Jak3 aprobado que se usa para el tratamiento de la artritis reumatoide, la artritis psoriásica y la colitis ulcerosa; baricitinib es un inhibidor de Jak1 y Jak2 aprobado en Europa y utilizado en el tratamiento de la artritis reumatoide; filgotinib es un inhibidor de Jak1 que se está desarrollando para el tratamiento de la artritis reumatoide y la enfermedad de Crohn.

[00323] La presente invención proporciona un método para tratar una enfermedad en un sujeto, que comprende administrar al sujeto que lo necesite una cantidad terapéuticamente eficaz de un compuesto de la invención en combinación con un inhibidor de la quinasa Janus (Jak) que incluye un inhibidor de Jak1, Jak2, Jak3 o Tyk2, o un compuesto que inhibe cualquier combinación de estos. En algunas formas de realización, el inhibidor de Jak es un inhibidor de Jak1/2. En algunas formas de realización, el inhibidor de Jak se selecciona del grupo que consiste en ruxolitinib, tofacitinib, oclacitinib, baricitinib, filgotinib, gandotinib, itacitinib, lestaurtinib, momelotinib, pacritinib, upadacitinib, peficitinib, fedratinib, decernotinib, cerdulatinib, tasocitinib, PF-04965842, PF-06651600, PF-06700841, PF-06263276, BMS-986165, BMS-911543, AZD1480, AZD4205, AT9283, CHZ868, y TD-1473. En una forma de realización, la enfermedad se selecciona del grupo que consiste en SIRS, sepsis, choque séptico, aterosclerosis, celiaquía, dermatomiositis, esclerodermia, cistitis intersticial, rechazo de trasplante (por ejemplo, enfermedad del injerto contra el huésped), síndrome de Aicardi-Goutieres, síndrome de progeria de Hutchison Guilford, síndrome de Singleton-Merten, síndrome autoinflamatorio asociado al proteasoma, SAVI, síndrome de CANDLE, lupus eritematoso de sabañones, lupus eritematoso sistémico, artritis reumatoide, artritis reumatoide juvenil, enfermedad de Wegener, enfermedad intestinal inflamatoria (por ejemplo, colitis ulcerosa, enfermedad de Crohn), púrpura trombocitopénica idiopática, púrpura trombocitopénica trombótica, trombocitopenia autoinmunitaria, esclerosis múltiple, psoriasis, nefropatía por IgA, polineuropatías por IgM, glomerulonefritis, miocarditis autoinmunitaria, miastenia grave, vasculitis, diabetes tipo 1, diabetes tipo 2, síndrome de Sjorgen, trastorno pigmentario reticulado ligado al cromosoma X, polimiositis, espondiloencondrodisplasia, degeneración macular relacionada con la edad, enfermedad de Alzheimer y enfermedad de Parkinson. En algunas formas de

realización, los compuestos de la invención en combinación con un inhibidor de Jak son útiles en el tratamiento del síndrome de Aicardi-Goutieres, trastorno pigmentario reticulado ligado al cromosoma X, dermatomiositis, lupus eritematoso sistémico, artritis reumatoide, esclerosis múltiple o diabetes tipo I o tipo II.

[00324] La presente invención proporciona además el uso de uno o más compuestos o composiciones de la presente invención para inhibir la vía cGAS/STING en una célula.

[00325] La presente invención proporciona además el uso de uno o más compuestos o composiciones de la presente invención para el tratamiento de una afección mediada por la vía cGAS/STING.

[00326] La presente invención proporciona además el uso de uno o más compuestos o composiciones de la presente invención para inhibir la producción de interferón tipo I mediada por la vía cGAS/STING en una célula.

[00327] La presente invención proporciona además el uso de uno o más compuestos o composiciones de la presente invención para el tratamiento de una enfermedad mediada por interferón tipo I.

[00328] La presente invención proporciona además el uso de uno o más compuestos o composiciones de la presente invención para inhibir la producción de citocinas en una célula.

[00329] La presente invención proporciona además el uso de uno o más compuestos o composiciones de la presente invención para el tratamiento de una afección mediada por la vía cGAS/STING.

[00330] La presente invención proporciona además el uso de uno o más compuestos o composiciones de la presente invención para el tratamiento de una enfermedad autoinmunitaria. En algunas formas de realización, la enfermedad autoinmunitaria puede ser una interferonopatía tipo I (por ejemplo, síndrome de Aicardi-Goutieres, síndrome de Sjögren, síndrome de Singleton-Merten, síndrome autoinflamatorio asociado al proteasoma, SAVI (asculopatía asociada a STING con inicio en la infancia), síndrome de CANDLE, lupus eritematoso de sabañones, lupus eritematoso sistémico, espondiloencondrodisplasia), artritis reumatoide, artritis reumatoide juvenil, púrpura trombocitopénica idiopática, miocarditis autoinmunitaria, púrpura trombocitopénica trombótica, trombocitopenia autoinmunitaria, psoriasis, diabetes tipo 1, diabetes tipo 2.

[00331] La presente invención proporciona además el uso de uno o más compuestos o composiciones de la presente invención para el tratamiento de una

enfermedad inflamatoria. Por ejemplo, la enfermedad inflamatoria puede ser aterosclerosis, dermatomiositis, SIRS, sepsis, choque séptico, celiaquía, cistitis intersticial, rechazo de trasplante, enfermedad inflamatoria intestinal (colitis ulcerosa, enfermedad de Crohn), degeneración macular relacionada con la edad, nefropatía por IgA, glomerulonefritis, vasculitis, polimiositis o enfermedad de Wegener.

[00332] La presente invención proporciona además el uso de uno o más compuestos o composiciones de la presente invención para el tratamiento de una enfermedad neurodegenerativa. Por ejemplo, la enfermedad neurodegenerativa puede ser la enfermedad de Alzheimer, enfermedad de Parkinson, esclerosis múltiple, polineuropatías por IgM o miastenia grave.

[00333] La presente invención proporciona además uno o más compuestos o composiciones de la presente invención para su uso en la inhibición de la vía cGAS/STING en una célula.

[00334] La presente invención proporciona además uno o más compuestos o composiciones de la presente invención para su uso en el tratamiento de una afección mediada por la vía cGAS/STING.

[00335] La presente invención proporciona además uno o más compuestos o composiciones de la presente invención para su uso en la inhibición de la producción de interferón tipo I mediada por la vía cGAS/STING en una célula.

[00336] La presente invención proporciona además uno o más compuestos o composiciones de la presente invención para su uso en el tratamiento de una enfermedad mediada por interferón tipo I.

[00337] La presente invención proporciona además uno o más compuestos o composiciones de la presente invención para su uso en la inhibición de la producción de citocinas en una célula.

[00338] La presente invención proporciona además uno o más compuestos o composiciones de la presente invención para su uso en el tratamiento de una afección mediada por la vía cGAS/STING.

[00339] La presente invención proporciona además uno o más compuestos o composiciones de la presente invención para su uso en el tratamiento de una enfermedad autoinmunitaria, tales como las descritas en la presente.

[00340] La presente invención proporciona además uno o más compuestos o composiciones de la presente invención para su uso en el tratamiento de una enfermedad inflamatoria, tales como las descritas en la presente.

[00341] La presente invención proporciona además uno o más compuestos o

composiciones de la presente invención para su uso en el tratamiento de una enfermedad neurodegenerativa, tales como las descritas en la presente.

[00342] Cualquiera de los uno o más compuestos o composiciones para su uso descritos anteriormente puede usarse en combinación con un inhibidor de la quinasa Janus (Jak), tales como los descritos en la presente.

[00343] La presente invención proporciona además el uso de uno o más compuestos o composiciones de la presente invención en la fabricación de un medicamento para inhibir la vía cGAS/STING en una célula.

[00344] La presente invención proporciona además el uso de uno o más compuestos o composiciones de la presente invención en la fabricación de un medicamento para el tratamiento de una afección mediada por la vía cGAS/STING.

[00345] La presente invención proporciona además el uso de uno o más compuestos o composiciones de la presente invención en la fabricación de un medicamento para inhibir la producción de interferón tipo I en una célula.

[00346] La presente invención proporciona además el uso de uno o más compuestos o composiciones de la presente invención en la fabricación de un medicamento para el tratamiento de una enfermedad mediada por interferón tipo I.

[00347] La presente invención proporciona además el uso de uno o más compuestos o composiciones de la presente invención en la fabricación de un medicamento para inhibir la producción de citocinas en una célula.

[00348] La presente invención proporciona además el uso de uno o más compuestos o composiciones de la presente invención en la fabricación de un medicamento para el tratamiento de una afección mediada por citocinas.

[00349] La presente invención proporciona además el uso de uno o más compuestos o composiciones de la presente invención en la fabricación de un medicamento para el tratamiento de una enfermedad autoinmunitaria, tales como las descritas en la presente.

[00350] La presente invención proporciona además el uso de uno o más compuestos o composiciones de la presente invención en la fabricación de un medicamento para el tratamiento de una enfermedad inflamatoria, tales como las descritas en la presente.

[00351] La presente invención proporciona además el uso de uno o más compuestos o composiciones de la presente invención en la fabricación de un medicamento para el tratamiento de una enfermedad neurodegenerativa, tales como las descritas en la presente.

[00352] La presente invención proporciona además el uso de uno o más compuestos o composiciones de la presente invención en combinación con un inhibidor de la quinasa Janus (Jak), que incluye un inhibidor de Jak1, Jak2, Jak3 o Tyk2, o un compuesto que inhibe cualquier combinación de estos, en la fabricación de un medicamento para el tratamiento de una enfermedad seleccionada del grupo que consiste en SIRS, sepsis, choque séptico, aterosclerosis, celiaquía, dermatomiositis, esclerodermia, cistitis intersticial, rechazo de trasplante (por ejemplo, enfermedad del injerto contra el huésped), síndrome de Aicardi-Goutieres, síndrome de progeria de Hutchison Guilford, síndrome de Singleton-Merten, síndrome autoinflamatorio asociado al proteasoma, SAVI, síndrome de CANDLE, lupus eritematoso de sabañones, lupus eritematoso sistémico, artritis reumatoide, artritis reumatoide juvenil, enfermedad de Wegener, enfermedad intestinal inflamatoria (por ejemplo, colitis ulcerosa, enfermedad de Crohn), púrpura trombocitopénica idiopática, púrpura trombocitopénica trombótica, trombocitopenia autoinmunitaria, esclerosis múltiple, psoriasis, nefropatía por IgA, polineuropatías por IgM, glomerulonefritis, miocarditis autoinmunitaria, miastenia grave, vasculitis, diabetes tipo 1, diabetes tipo 2, síndrome de Sjorgen, trastorno pigmentario reticulado ligado al cromosoma X, polimiositis, espondiloencondrodisplasia, degeneración macular relacionada con la edad, enfermedad de Alzheimer y enfermedad de Parkinson. En algunas formas de realización, el inhibidor de Jak es un inhibidor de Jak1/2. En algunas formas de realización, el inhibidor de Jak se selecciona del grupo que consiste en ruxolitinib, tofacitinib, oclacitinib, baricitinib, filgotinib, gandotinib, itacitinib, lestaurtinib, momelotinib, pacritinib, upadacitinib, peficitinib, fedratinib, decernotinib, cerdulatinib, tasocitinib, PF-04965842, PF-06651600, PF-06700841, PF-06263276, BMS-986165, BMS-911543, AZD1480, AZD4205, AT9283, CHZ868, y TD-1473.

[00353] La actividad inhibidora de cGAS de cualquiera de los compuestos divulgados en la presente puede determinarse al hacer reaccionar el compuesto en un entorno amortiguado adecuadamente con una cGAS activada por ADN en presencia de ATP y GTP. La actividad antagonista se puede cuantificar al medir la cantidad de ATP y/o GTP restante después de detener la reacción. La secuencia de cGAS humana que codifica los aminoácidos 155-522 DAAPGASKLRAVLEKLKLSRDDISTAAGMVKGVVDHLLLRLKCDSAFRGVGLLNTGSY YEHVKISAPNEFDVMFKLEVPRIQLEEYSNTRAYYFVKFKRNPKENPLSQFLEGEILSA SKMLSKFRKIIKEEINDIKDTDVIMKRKRGGSPAVTLLISEKISVDITLALESKSSWPAST QEGLRIQNWLSAKVRKQLRLKPFYLVPKHAKEGNGFQEETWRLSFSHIEKEILNNHGK

SKTCCENKEEKCCRKDCLKLMKYLLEQLKERFKDKKHLDKFSSYHVKTAFFHVCTQN PQDSQWDRKDLGLCFDNCVTYFLQCLRTEKLENYFIPEFNLFSSNLIDKRSKEFLTKQI EYERNNEFPVFDEF, SEQ ID NO: 1) se puede clonar en un plásmido de expresión para crear un constructo que contiene códigos para las proteínas y etiquetas adecuadas (por ejemplo, etiqueta de hexahistidina, fusión de proteína de fijación a maltosa, y un ligador escindible) que precede a la secuencia de cGAS. La proteína puede entonces expresarse y purificarse mediante el uso de técnicas estándar.

[00354] La actividad inhibidora de la vía cGAS/STING de cualquiera de los compuestos divulgados en la presente también puede ser determinada al medir los cambios en la firma de interferón tipo I resultante de la administración de los compuestos.

[00355] Se puede hacer que interactúen los posibles antagonistas de cGAS, por ejemplo, los compuestos de pirazolopirimidinona divulgados en la presente, en un entorno amortiguado adecuadamente, con una cGAS activada por ADN en presencia de ATP y GTP. La actividad antagonista se puede cuantificar al medir la cantidad de ATP y/o GTP restante después de detener la reacción.

[00356] Se puede usar un ensayo celular para evaluar la capacidad para inhibir la vía cGAS/STING de los compuestos de la invención. Las células que expresan un indicador a base de luciferasa que está ligado a la activación de IRF-3 se utilizan para determinar la respuesta como una función de la concentración del compuesto. Tal ensayo se describe en Vincent *et al.*, Nature Communications 2017, 8(1):750, doi: 10.1038/s41467-017-00833-9.

[00357] Se puede usar un ensayo celular para evaluar la capacidad para inhibir la producción de citocinas de los compuestos de la invención. Los macrófagos de médula ósea recolectados de ratones se pueden usar para determinar la respuesta como una función de la concentración del compuesto.

Composiciones farmacéuticas

[00358] La presente invención también proporciona composiciones farmacéuticas que comprenden un compuesto de cualquier fórmula divulgada en la presente en combinación con al menos un excipiente o portador aceptable desde el punto de vista farmacéutico.

[00359] Una "composición farmacéutica" es una formulación que contiene los compuestos de la presente invención en una forma adecuada para la administración a un sujeto. En una forma de realización, la composición farmacéutica está a granel o en forma de dosis unitaria. La forma de dosis unitaria es cualquiera de una variedad de

formas, que incluyen, por ejemplo, una cápsula, una bolsa IV, un comprimido, una sola bomba en un inhalador de aerosol o un vial. La cantidad de ingrediente activo (por ejemplo, una formulación del compuesto divulgado o una sal, un hidrato, un solvato o un isómero de este) en una dosis unitaria de composición es una cantidad eficaz y varía de acuerdo con el tratamiento particular involucrado. Una persona del oficio de nivel medio apreciará que a veces es necesario realizar variaciones rutinarias de la dosis en función de la edad y la afección del paciente. La dosis también dependerá de la vía de administración. Se contemplan una variedad de vías, que incluyen oral, pulmonar, rectal, parenteral, transdérmica, subcutánea, intravenosa, intramuscular, intraperitoneal, inhalatoria, bucal, sublingual, intrapleural, intratecal, intranasal y similares. Las formas de dosis para la administración tópica o transdérmica de un compuesto de esta invención incluyen polvos, aerosoles, pomadas, pastas, cremas, lociones, geles, soluciones, parches e inhaladores. En una forma de realización, el compuesto activo se mezcla en condiciones estériles con un portador aceptable desde el punto de vista farmacéutico, y con cualquier conservante, amortiguador o propelente que se requiera.

[00360] Como se usa en la presente, la frase "aceptable desde el punto de vista farmacéutico" se refiere a aquellos compuestos, aniones, cationes, materiales, composiciones, portadores y/o formas de dosis que, dentro del alcance de un criterio médico sensato, son adecuados para su uso en contacto con tejidos de seres humanos y animales sin provocar una excesiva toxicidad, irritación, reacción alérgica u otro problema o complicación proporcional con una relación riesgo/beneficio razonable.

[00361] "Excipiente aceptable desde el punto de vista farmacéutico" significa un excipiente que es útil para preparar una composición farmacéutica que es, en términos generales, segura y no tóxica y que no es indeseable ya sea biológicamente o de otra manera, e incluye un excipiente que es aceptable para su uso veterinario así como para su uso farmacéutico en seres humanos. Un "excipiente aceptable desde el punto de vista farmacéutico" como se usa en la memoria descriptiva y las reivindicaciones incluye tanto un excipiente de este tipo como más de uno.

[00362] Una composición farmacéutica de la invención está formulada para ser compatible con su vía de administración prevista. Los ejemplos de vías de administración incluyen administración parenteral, por ejemplo, intravenosa, intradérmica, subcutánea, oral (por ejemplo, inhalación), transdérmica (tópica) y transmucosa. Las soluciones o suspensiones utilizadas para la aplicación parenteral,

intradérmica o subcutánea pueden incluir los siguientes componentes: un diluyente estéril tal como agua para inyección, solución salina, aceites fijos, polietilenglicoles, glicerina, propilenglicol u otros solventes sintéticos; agentes antibacterianos tales como alcohol bencílico o metilparabenos; antioxidantes tales como ácido ascórbico o bisulfito de sodio; agentes quelantes tales como ácido etilendiamintetraacético; amortiguadores, tales como acetatos, citratos o fosfatos, y agentes para el ajuste de la tonicidad, tales como cloruro de sodio o dextrosa. El pH se puede ajustar con ácidos o bases, tales como ácido clorhídrico o hidróxido de sodio. La preparación parenteral puede incluirse en ampollas, jeringas descartables o viales de múltiples dosis de vidrio o plástico.

[00363] Un compuesto o una composición farmacéutica de la invención puede administrarse a un sujeto en muchos de los métodos conocidos actualmente utilizados para el tratamiento quimioterapéutico. La dosis elegida debe ser suficiente para constituir un tratamiento eficaz, pero no tan alta como para causar efectos secundarios inaceptables. El estado de la enfermedad y la salud del paciente se deben controlar preferentemente de cerca durante un período razonable después del tratamiento.

[00364] El término "cantidad terapéuticamente eficaz", como se usa en la presente, se refiere a una cantidad de un agente farmacéutico para tratar, mejorar o prevenir una enfermedad o afección identificada, o para exhibir un efecto terapéutico o inhibidor detectable. El efecto se puede detectar mediante cualquier método de ensayo conocido en la técnica. La cantidad eficaz precisa para un sujeto dependerá del peso corporal, el tamaño y la salud del sujeto; la naturaleza y el alcance de la afección; y el tratamiento o la combinación de agentes terapéuticos seleccionados para la administración. Las cantidades terapéuticamente eficaces para un caso determinado se pueden determinar mediante la experimentación de rutina inherente a la capacidad y el criterio del médico.

[00365]

[00366] Para cualquier compuesto, la cantidad terapéuticamente eficaz se puede estimar inicialmente ya sea en ensayos de cultivo celular, por ejemplo, de células neoplásicas, o en modelos animales, generalmente ratas, ratones, conejos, perros o cerdos. El modelo animal también puede usarse para determinar el rango de concentración adecuado y la vía de administración. Dicha información se puede utilizar para determinar las dosis y vías útiles para la administración en seres humanos. La eficacia terapéutica/profiláctica y la toxicidad se pueden determinar mediante procedimientos farmacéuticos estándar en cultivos celulares o animales

experimentales, por ejemplo, la ED_{50} (la dosis terapéuticamente eficaz en el 50% de la población) y la LD_{50} (la dosis mortal para el 50% de la población). La relación de dosis entre los efectos tóxicos y terapéuticos es el índice terapéutico y se puede expresar como la relación LD_{50}/ED_{50}. Se prefieren las composiciones farmacéuticas que exhiben grandes índices terapéuticos. La dosis puede variar dentro de este rango en función de la forma de dosis empleada, la sensibilidad del paciente y la vía de administración.

[00367] La dosis y la administración se ajustan para proporcionar niveles suficientes de los agentes activos o para mantener el efecto deseado. Los factores que pueden tenerse en cuenta incluyen la gravedad del estado de la enfermedad, la salud general del sujeto, la edad, el peso y el género del sujeto, la dieta, el tiempo y la frecuencia de administración, la combinación de fármacos, la sensibilidad a la reacción y la tolerancia/respuesta al tratamiento. Las composiciones farmacéuticas de acción prolongada pueden administrarse cada 3 a 4 días, cada semana o una vez cada dos semanas, en función de la semivida y la tasa de depuración de la formulación particular.

[00368] Las composiciones farmacéuticas que contienen compuestos activos de la presente invención se pueden elaborar de una manera generalmente conocida, por ejemplo, mediante procesos convencionales de mezcla, disolución, granulación, formulación de grageas, levigación, emulsificación, encapsulación, atrapamiento o liofilización. Las composiciones farmacéuticas pueden formularse de manera convencional mediante uno o más portadores aceptables desde el punto de vista farmacéutico que comprenden excipientes y/o auxiliares que facilitan el procesamiento de los compuestos activos en preparaciones que pueden usarse farmacéuticamente. Por supuesto, la formulación adecuada depende de la vía de administración elegida.

[00369] Las composiciones farmacéuticas adecuadas para su uso inyectable incluyen soluciones (que sean hidrosolubles) o dispersiones acuosas estériles y polvos estériles para la preparación extemporánea de soluciones o dispersiones inyectables estériles. Para la administración intravenosa, los portadores adecuados incluyen solución salina fisiológica, agua bacteriostática, Cremophor EL™ (BASF, Parsippany, N. J.) o solución salina amortiguada con fosfato (PBS). En todos los casos, la composición debe ser estéril y debe ser fluida en la medida en que exista facilidad de inyección. Debe ser estable en las condiciones de elaboración y almacenamiento y se debe preservar contra la acción contaminante de microorganismos tales como bacterias y hongos. El portador puede ser un solvente o medio de dispersión que contiene, por ejemplo, agua, etanol, poliol (por ejemplo, glicerol, propilenglicol y

polietilenglicol líquido y similares) y mezclas adecuadas de estos. La correcta fluidez puede mantenerse, por ejemplo, mediante el uso de un recubrimiento tal como lecitina, mediante el mantenimiento del tamaño de partícula requerido en el caso de una dispersión y mediante el uso de tensioactivos. La prevención de la acción de microorganismos se puede lograr mediante diversos agentes antibacterianos y antifúngicos, por ejemplo, parabenos, clorobutanol, fenol, ácido ascórbico, timerosal y similares. En muchos casos, será preferible incluir agentes isotónicos, por ejemplo, azúcares, polialcoholes, tales como manitol y sorbitol, y cloruro de sodio en la composición. Se puede lograr la absorción prolongada de las composiciones inyectables al incluir en la composición un agente que retrasa la absorción, por ejemplo, monoestearato de aluminio y gelatina.

[00370] Las soluciones inyectables estériles se pueden preparar mediante la incorporación del compuesto activo en la cantidad requerida en un solvente adecuado con uno o una combinación de los ingredientes enumerados anteriormente, según se requiera, seguido de esterilización filtrada. En general, las dispersiones se preparan al incorporar el compuesto activo en un vehículo estéril que contiene un medio de dispersión básico y los otros ingredientes requeridos de los enumerados anteriormente. En el caso de polvos estériles para la preparación de soluciones inyectables estériles, los métodos de preparación son el secado al vacío y la liofilización, que produce un polvo del ingrediente activo más cualquier ingrediente adicional deseado de una solución previamente esterilizada por filtración.

[00371] En general, un compuesto de la solicitud se administrará en cantidades terapéuticamente eficaces a través de cualquiera de los modos habituales y aceptables conocidos en la técnica, individualmente o en combinación con uno o más agentes terapéuticos. Una cantidad terapéuticamente eficaz puede variar ampliamente en función de la gravedad de la enfermedad, la edad y la salud relativa del sujeto, la potencia del compuesto utilizado y otros factores. Las cantidades o dosis terapéuticas también variarán en función de la vía de administración, así como la posibilidad de utilización conjunta con otros agentes.

[00372] Al mejorar la condición del sujeto, se puede administrar una dosis de mantenimiento de un compuesto, una composición o una combinación de esta solicitud, si es necesario. Posteriormente, la dosis o frecuencia de administración, o ambas, pueden reducirse, en función de los síntomas, a un nivel en el que se conserve la condición mejorada cuando los síntomas se hayan aliviado al nivel deseado, y el tratamiento debe cesar. Sin embargo, el sujeto puede requerir un tratamiento

intermitente a largo plazo ante cualquier recidiva de los síntomas de la enfermedad.

[00373] Sin embargo, se entenderá que el uso diario total de los compuestos y las composiciones de la presente solicitud será decidido por el médico tratante dentro del alcance del criterio médico sensato. La dosis inhibidora específica para cualquier paciente en particular dependerá de una variedad de factores que incluyen el trastorno que se trata y la gravedad del trastorno; la actividad del compuesto específico empleado; la composición específica empleada; la edad, el peso corporal, la salud general, el género y la dieta del paciente; el tiempo de administración, la vía de administración y la velocidad de excreción del compuesto específico empleado; la duración del tratamiento; los fármacos utilizados en combinación o de manera simultánea con el compuesto específico empleado; y factores similares conocidos en la técnica médica.

[00374] El término "combinación farmacéutica", como se usa en la presente, significa un producto que resulta de la mezcla o combinación de más de un ingrediente activo e incluye combinaciones tanto fijas como no fijas de los ingredientes activos. El término "combinación fija" significa que los ingredientes activos, por ejemplo, un compuesto de la solicitud y un coagente, se administran a un paciente simultáneamente en forma de una sola entidad o dosis. El término "combinación no fija" significa que los ingredientes activos, por ejemplo, un compuesto de la solicitud y un coagente, se administran a un paciente como entidades separadas de manera simultánea, concurrente o secuencial sin límites de tiempo específicos, en donde la administración proporciona niveles terapéuticamente eficaces de los dos compuestos en el cuerpo del paciente. Esto último también aplica a los tratamientos con cóctel, por ejemplo, la administración de tres o más ingredientes activos.

[00375] Las composiciones orales generalmente incluyen un diluyente inerte o un portador comestible aceptable desde el punto de vista farmacéutico. Pueden incluirse en cápsulas de gelatina o comprimirse en comprimidos. Para el fin de la administración terapéutica oral, el compuesto activo puede incorporarse con excipientes y usarse en forma de comprimidos, tabletas o cápsulas. Las composiciones orales también se pueden preparar con un portador fluido para su uso como enjuague bucal, en donde el compuesto en el portador fluido se aplica por vía oral y se agita y expectora o traga. Los agentes de fijación compatibles desde el punto de vista farmacéutico y/o los materiales adyuvantes pueden incluirse como parte de la composición. Los comprimidos, las píldoras, las cápsulas, las tabletas y similares pueden contener cualquiera de los siguientes ingredientes, o compuestos de

naturaleza similar: un aglutinante tal como celulosa microcristalina, goma tragacanto o gelatina; un excipiente tal como almidón o lactosa, un agente desintegrante tal como ácido algínico, Primogel o almidón de maíz; un lubricante tal como estearato de magnesio o esterotes; un agente deslizante tal como dióxido de silicio coloidal; un agente edulcorante tal como sacarosa o sacarina; o un agente saborizante tal como menta, salicilato de metilo o saborizante de naranja.

[00376] Para la administración por inhalación, los compuestos se administran en forma de un pulverizador de aerosol desde un recipiente o dispensador presurizado, que contiene un propelente adecuado, por ejemplo, un gas tal como dióxido de carbono o un nebulizador.

[00377] La administración sistémica también puede ser por medios transmucosos o transdérmicos. Para la administración transmucosa o transdérmica, en la formulación se usan penetrantes adecuados para la barrera a atravesar. Dichos penetrantes son generalmente conocidos en la técnica e incluyen, por ejemplo, para la administración transmucosa, detergentes, sales biliares y derivados de ácido fusídico. La administración transmucosa se puede lograr mediante el uso de pulverizadores nasales o supositorios. Para la administración transdérmica, los compuestos activos se formulan en pomadas, bálsamos, geles o cremas como se conoce generalmente en la técnica.

[00378] Los compuestos activos se pueden preparar con portadores aceptables desde el punto de vista farmacéutico que protegerán el compuesto contra la eliminación rápida del cuerpo, tal como una formulación de liberación controlada, que incluye implantes y sistemas de administración microencapsulados. Se pueden usar polímeros biodegradables biocompatibles, tales como etileno acetato de vinilo, polianhídridos, ácido poliglicólico, colágeno, poliortoésteres y ácido poliláctico. Los métodos para la preparación de tales formulaciones serán evidentes para las personas del oficio de nivel medio. Las suspensiones liposomales (que incluyen los liposomas dirigidos a células infectadas con anticuerpos monoclonales contra antígenos virales) también se pueden usar como portadores aceptables desde el punto de vista farmacéutico. Estos pueden prepararse de acuerdo con métodos conocidos por las personas del oficio de nivel medio, por ejemplo, como se describe en la patente estadounidense N.° 4,522,811.

[00379] Puede resultar conveniente formular composiciones orales o parenterales en forma de dosis unitaria para facilitar la administración y la uniformidad de la dosis. Como se usa en la presente, forma de dosis unitaria se refiere a unidades

físicamente separadas adecuadas como dosis unitarias para el sujeto a tratar; en donde cada unidad contiene una cantidad predeterminada de compuesto activo calculada para producir el efecto terapéutico deseado en combinación con el portador farmacéutico requerido. La especificación para las formas de dosis unitaria de la invención está determinada por las características únicas del compuesto activo y el efecto terapéutico particular que se desea lograr, y depende directamente de estos factores.

[00380] En aplicaciones terapéuticas, las dosis de las composiciones farmacéuticas utilizadas de acuerdo con la invención varían en función del agente, la edad, el peso y la afección clínica del paciente receptor, y la experiencia y el criterio del médico o profesional que administra el tratamiento, entre otros factores que afectan la dosis seleccionada. En general, la dosis debe ser suficiente para dar lugar a una disminución, y preferentemente regresión, de la progresión de la enfermedad autoinmunitaria, neurodegenerativa o inflamatoria. Las dosis pueden ser dosis únicas, divididas o continuas (dosis que pueden ajustarse para el peso del paciente en kg, el área de superficie corporal en m^2 y la edad en años). Una cantidad eficaz de un agente farmacéutico es aquella que proporciona una mejora objetivamente identificable según lo observado por el médico u otro observador calificado. Como se usa en la presente, el término "forma eficaz de dosis" se refiere a la cantidad de un compuesto activo para producir el efecto biológico deseado en un sujeto o una célula.

[00381] Las composiciones farmacéuticas pueden incluirse en un recipiente, envase o dispensador junto con instrucciones para la administración.

[00382] Los compuestos de la presente invención son capaces de formar sales adicionales. Todas estas formas también se contemplan dentro del alcance de la invención reivindicada.

[00383] Como se usa en la presente, la expresión "sales aceptables desde el punto de vista farmacéutico" se refiere a derivados de los compuestos de la presente invención, en donde el compuesto de origen se modifica mediante la obtención de ácidos o sales básicas de este. Los ejemplos de sales aceptables desde el punto de vista farmacéutico incluyen, entre otras, sales ácidas minerales u orgánicas de residuos básicos, tales como aminas, sales alcalinas u orgánicas de residuos ácidos, tales como ácidos carboxílicos, y similares. Las sales aceptables desde el punto de vista farmacéutico incluyen las sales convencionales no tóxicas o las sales de amonio cuaternario del compuesto de origen formado, por ejemplo, a partir de ácidos no tóxicos inorgánicos u orgánicos. Por ejemplo, tales sales no tóxicas convencionales

incluyen, entre otras, las derivadas de ácidos inorgánicos y orgánicos seleccionados de 2-acetoxibenzoico, 2-hidroxietansulfónico, acético, ascórbico, bencensulfónico, benzoico, bicarbónico, bisulfato, bitártrico, bórico, brómico, butírico, calcio, edético de calcio, camsilato, carbónico, clórico, cítrico, clavulárico, diclorhídrico, edético, etandisulfónico, 1,2-etansulfónico, estolato, esilato, fumárico, glucoheptónico, glucónico, glutámico, glicólico, glicolliarsanílico, hexafluorofosfórico, hexilresorcínico, hidrabámico, bromhídrico, clorhídrico, yodhídrico, hidroximaleico, hidroxinaftoico, yódico, isetiónico, láctico, lactobiónico, laurilsulfónico, maleico, málico, mandélico, metansulfónico, metilbrómico, metilnítrico, napsílico, nítrico, sal de amonio de N-metilglucamina, 3-hidroxi-2-naftoico, oleico, oxálico, pamoico, pantoténico, fenilacético, fosfórico, poligalacturónico, propiónico, salicíclico, esteárico, subacético, succínico, sulfámico, sulfanílico, sulfúrico, sulfosalicílico, surámico, tánico, tartárico, toluensulfónico, tosílico, trietiódico, trifluoroacético y valérico y los ácidos de amina comunes, por ejemplo, glicina, alanina, fenilalanina, arginina, etc.

[00384] Además de las sales aceptables desde el punto de vista farmacéutico, los compuestos y las sales aceptables desde el punto de vista farmacéutico como se divulgan en la presente pueden ser "solvatos aceptables desde el punto de vista farmacéutico", o cuando el solvente es agua, "hidratos aceptables desde el punto de vista farmacéutico". Por ejemplo, los solvatos aceptables desde el punto de vista farmacéutico se pueden formar en donde las moléculas de solvente se incorporan en la red cristalina durante la cristalización. Los solvatos pueden involucrar solventes no acuosos tales como etanol, isopropanol, dimetilsulfóxido, ácido acético, etanolamina y acetato de etilo, o pueden involucrar agua como el solvente que se incorpora a la red cristalina. Los solvatos en donde el agua es el solvente que se incorpora en la red cristalina se denominan típicamente "hidratos". Los hidratos incluyen hidratos estequiométricos, así como composiciones que contienen cantidades variables de agua. La invención incluye todos estos solvatos o hidratos.

[00385] Cuando un compuesto divulgado o su sal se nombra o se representa por estructura, debe entenderse que el compuesto o la sal, incluidos los solvatos o hidratos de estos, pueden existir en formas cristalinas, formas no cristalinas o una mezcla de estas. El compuesto o la sal, o los solvatos o hidratos de estos, también pueden exhibir polimorfismo (es decir, la capacidad de ocurrir en diferentes formas cristalinas). Estas diferentes formas cristalinas se conocen típicamente como "polimorfos". Debe entenderse que cuando se nombra o se representa por estructura, el compuesto divulgado, o los solvatos o hidratos de este, también incluyen todos los

polimorfos de estos. Los polimorfos tienen la misma composición química, pero difieren en el empaquetamiento, la disposición geométrica y otras propiedades descriptivas del estado sólido cristalino. Los polimorfos pueden tener diferentes propiedades físicas tales como densidad, forma, dureza, estabilidad y propiedades de disolución. Los polimorfos generalmente exhiben diferentes puntos de fusión, espectros IR y patrones de difracción de rayos X en polvo, que pueden usarse para la identificación. Una persona de oficio de nivel medio apreciará que se pueden producir diferentes polimorfos, por ejemplo, al cambiar o ajustar las condiciones utilizadas durante la cristalización o recristalización de los compuestos descritos en la presente.

[00386] Otros ejemplos de sales aceptables desde el punto de vista farmacéutico incluyen ácido hexanoico, ácido ciclopentano propiónico, ácido pirúvico, ácido malónico, ácido 3-(4-hidroxibenzoil)benzoico, ácido cinámico, ácido 4-clorobencensulfónico, ácido 2-naftalensulfónico, ácido 4-toluensulfónico, ácido canforsulfónico, ácido 4-metilbiciclo-[2.2.2]-oct-2-en-1-carboxílico, ácido 3-fenilpropiónico, ácido trimetilacético, ácido butilacético terciario, ácido mucónico y similares. La presente invención también abarca sales formadas cuando un protón ácido presente en el compuesto de origen se reemplaza por un ion metálico, por ejemplo, un ion de metal alcalino, un ion alcalinotérreo o un ion de aluminio; o se coordina con una base orgánica tal como etanolamina, dietanolamina, trietanolamina, trometamina, N-metilglucamina y similares. En la forma de sal, se entiende que la relación del compuesto con respecto al catión o anión de la sal puede ser 1:1, o cualquier relación distinta de 1:1, por ejemplo, 3:1, 2:1, 1:2 o 1:3.

[00387] Debe entenderse que todas las referencias a sales aceptables desde el punto de vista farmacéutico incluyen formas de adición de solventes (solvatos) o formas cristalinas (polimorfos) como se definieron en la presente de la misma sal.

[00388] Los compuestos de la presente invención también se pueden preparar como ésteres, por ejemplo, ésteres aceptables desde el punto de vista farmacéutico. Por ejemplo, un grupo de función de ácido carboxílico en un compuesto puede convertirse en su éster correspondiente, por ejemplo, un metilo, etilo u otro éster. Además, un grupo alcohol en un compuesto puede convertirse en su éster correspondiente, por ejemplo, acetato, propionato u otro éster.

[00389] Los compuestos de la presente invención también se pueden preparar como profármacos, por ejemplo, profármacos aceptables desde el punto de vista farmacéutico. El término "profármaco" se usa en la presente y se refiere a cualquier compuesto que libera un fármaco original activo *in vivo*. Dado que se sabe que los

profármacos mejoran numerosas cualidades deseables de los productos farmacéuticos (por ejemplo, solubilidad, biodisponibilidad, fabricación, etc.), los compuestos de la presente invención pueden administrarse en forma de profármaco. Por lo tanto, la presente invención pretende abarcar profármacos de los compuestos reivindicados en la presente, métodos para administrarlos y composiciones que los contienen. Se pretende que los "profármacos" incluyan cualquier portador unido covalentemente que libere un fármaco original activo de la presente invención *in vivo* cuando dicho profármaco se administra a un sujeto. Los profármacos en la presente invención se preparan al modificar grupos funcionales presentes en el compuesto de tal manera que las modificaciones se escinden, ya sea en manipulación rutinaria o *in vivo*, al compuesto de origen. Los profármacos incluyen compuestos de la presente invención en donde que un grupo hidroxi, amino, sulfhidrilo, carboxi o carbonilo está unido a cualquier grupo que pueda escindirse *in vivo* para formar un grupo hidroxilo libre, amino libre, sulfhidrilo libre, carboxi libre o carbonilo libre, respectivamente.

[00390] Los ejemplos de profármacos incluyen, entre otros, ésteres (por ejemplo, acetato, dialquilaminoacetatos, formiatos, fosfatos, sulfatos y derivados de benzoato) y carbamatos (por ejemplo, N,N-dimetilaminocarbonilo) de grupos funcionales hidroxi, ésteres (por ejemplo, ésteres etílicos, ésteres de morfolinoetanol) de grupos funcionales carboxilo, derivados de N-acilo (por ejemplo, N-acetilo), bases de N-Mannich, bases de Schiff y enaminonas de grupos funcionales amino, oximas, acetales, cetales y ésteres enólicos de cetonas y grupos funcionales aldehído en compuestos de la invención, y similares, ver Bundegaard, H., *Design of Prodrugs*, págs. 1-92, Elesevier, New York-Oxford (1985).

[00391] Los compuestos, o las sales, los ésteres o los profármacos aceptables desde el punto de vista farmacéutico de estos, se administran por una vía seleccionada del grupo que consiste en enteral, oral, nasal, transdérmica, pulmonar, inhalatoria, bucal, sublingual, intraperitoneal, subcutánea, intramuscular, intravenosa, rectal, intrapleural, intratecal y parenteral. En una forma de realización, el compuesto se administra por vía oral. Una persona del oficio de nivel medio reconocerá las ventajas de ciertas vías de administración.

[00392] El régimen de dosis que utiliza los compuestos se selecciona de acuerdo con una variedad de factores que incluyen tipo, especie, edad, peso, sexo y afección médica del paciente; la gravedad de la afección a ser tratada; la vía de administración; la función renal y hepática del paciente; y el compuesto particular o la sal de este empleado. Un médico o veterinario del oficio de nivel medio puede

determinar y recetar fácilmente la cantidad eficaz del medicamento requerida para prevenir, contrarrestar o detener el progreso de la afección.

[00393] Las técnicas para la formulación y administración de los compuestos divulgados de la invención se pueden encontrar en *Remington: the Science and Practice of Pharmacy*, 19.ª edición, Mack Publishing Co., Easton, PA (1995). En una forma de realización, los compuestos descritos en la presente, y las sales aceptables desde el punto de vista farmacéutico de estos, se usan en preparaciones farmacéuticas en combinación con un portador o diluyente aceptable desde el punto de vista farmacéutico. Los portadores aceptables desde el punto de vista farmacéutico adecuados incluyen agentes de relleno o diluyentes sólidos inertes y soluciones acuosas u orgánicas estériles. Los compuestos estarán presentes en tales composiciones farmacéuticas en cantidades suficientes para proporcionar la cantidad de dosis deseada en el rango descrito en la presente.

[00394] Todos los porcentajes y relaciones utilizados en la presente, a menos que se indique lo contrario, son en peso. Otras características y ventajas de la presente invención son evidentes a partir de los diferentes ejemplos. Los ejemplos proporcionados ilustran diferentes componentes y metodología útiles en la práctica de la presente invención. Los ejemplos no limitan la invención reivindicada. En función de la presente divulgación, la persona del oficio de nivel medio puede identificar y emplear otros componentes y metodología útiles para poner en práctica la presente invención.

[00395] En los esquemas de síntesis descritos en la presente, los compuestos se pueden dibujar con una configuración particular a los fines de simplicidad. Dichas configuraciones particulares no deben interpretarse como limitativas de la invención a uno u otro isómero, tautómero, regioisómero o estereoisómero, ni excluye mezclas de isómeros, tautómeros, regioisómeros o estereoisómeros; sin embargo, se entenderá que un isómero, tautómero, regioisómero o estereoisómero determinado puede tener un mayor nivel de actividad que otro isómero, tautómero, regioisómero o estereoisómero.

[00396] Los compuestos diseñados, seleccionados y/u optimizados mediante los métodos descritos anteriormente, una vez producidos, pueden caracterizarse mediante el uso de una variedad de ensayos conocidos por las personas del oficio de nivel medio para determinar si los compuestos tienen actividad biológica. Por ejemplo, las moléculas se pueden caracterizar mediante ensayos convencionales, que incluyen, entre otros, los ensayos descritos a continuación, para determinar si tienen una

actividad, actividad de fijación y/o especificidad de fijación previstas.

[00397] Además, el cribado de alto rendimiento se puede utilizar para acelerar el análisis mediante el uso de dichos ensayos. Como resultado, puede ser posible cribar rápidamente las moléculas descritas en la presente para determinar la actividad, mediante técnicas conocidas en la técnica. Las metodologías generales para realizar el cribado de alto rendimiento se describen, por ejemplo, en Devlin (1998) High Throughput Screening, Marcel Dekker; y la patente estadounidense N.° 5,763,263. Los ensayos de alto rendimiento pueden usar una o más técnicas de ensayo diferentes, que incluyen, entre otras, las que se describen a continuación.

[00398] La presente invención proporciona un kit que comprende un compuesto capaz de inhibir la vía cGAS/STING seleccionado de uno o más compuestos de la presente invención, o una sal aceptable desde el punto de vista farmacéutico, un solvato aceptable desde el punto de vista farmacéutico o un hidrato aceptable desde el punto de vista farmacéutico de estos, e instrucciones para su uso en el tratamiento de una enfermedad autoinmunitaria. En algunas formas de realización, la enfermedad autoinmunitaria puede ser una interferonopatía tipo I (por ejemplo, síndrome de Aicardi-Goutieres, síndrome de Sjögren, síndrome de Singleton-Merten, síndrome autoinflamatorio asociado al proteasoma, SAVI (asculopatía asociada a STING con inicio en la infancia), síndrome de CANDLE, lupus eritematoso de sabañones, lupus eritematoso sistémico, espondiloencondrodisplasia), artritis reumatoide, artritis reumatoide juvenil, púrpura trombocitopénica idiopática, miocarditis autoinmunitaria, púrpura trombocitopénica trombótica, trombocitopenia autoinmunitaria, psoriasis, diabetes tipo 1, diabetes tipo 2.

[00399] La presente invención proporciona un kit que comprende un compuesto capaz de inhibir la vía cGAS/STING seleccionado de uno o más compuestos de la presente invención, o una sal aceptable desde el punto de vista farmacéutico, un solvato aceptable desde el punto de vista farmacéutico o un hidrato aceptable desde el punto de vista farmacéutico de estos, e instrucciones para su uso en el tratamiento de una enfermedad inflamatoria. En algunas formas de realización, la enfermedad inflamatoria puede ser aterosclerosis, dermatomiositis, SIRS, sepsis, choque séptico, celiaquía, cistitis intersticial, rechazo de trasplante, enfermedad inflamatoria intestinal (colitis ulcerosa, enfermedad de Crohn), degeneración macular relacionada con la edad, nefropatía por IgA, glomerulonefritis, vasculitis, polimiositis o enfermedad de Wegener.

[00400] La presente invención proporciona un kit que comprende un compuesto

capaz de inhibir la vía cGAS/STING seleccionado de uno o más compuestos de la presente invención, o una sal aceptable desde el punto de vista farmacéutico, un solvato aceptable desde el punto de vista farmacéutico o un hidrato aceptable desde el punto de vista farmacéutico de estos, e instrucciones para su uso en el tratamiento de una enfermedad neurodegenerativa. En algunas formas de realización, la enfermedad neurodegenerativa puede ser la enfermedad de Alzheimer, enfermedad de Parkinson, esclerosis múltiple, polineuropatías por IgM o miastenia grave.

[00401] La presente invención proporciona un kit que comprende un compuesto capaz de inhibir la producción de interferón tipo I seleccionado de uno o más compuestos de la presente invención, o una sal aceptable desde el punto de vista farmacéutico, un solvato aceptable desde el punto de vista farmacéutico o un hidrato aceptable desde el punto de vista farmacéutico de estos, e instrucciones para su uso en el tratamiento de una enfermedad autoinmunitaria. En algunas formas de realización, la enfermedad autoinmunitaria puede ser una interferonopatía tipo I (por ejemplo, síndrome de Aicardi-Goutieres, síndrome de Sjögren, síndrome de Singleton-Merten, síndrome autoinflamatorio asociado al proteasoma, SAVI (asculopatía asociada a STING con inicio en la infancia), síndrome de CANDLE, lupus eritematoso de sabañones, lupus eritematoso sistémico, espondiloencondrodisplasia), artritis reumatoide, artritis reumatoide juvenil, púrpura trombocitopénica idiopática, miocarditis autoinmunitaria, púrpura trombocitopénica trombótica, trombocitopenia autoinmunitaria, psoriasis, diabetes tipo 1, diabetes tipo 2.

[00402] La presente invención proporciona un kit que comprende un compuesto capaz de inhibir la producción de interferón tipo I seleccionado de uno o más compuestos de la presente invención, o una sal aceptable desde el punto de vista farmacéutico, un solvato aceptable desde el punto de vista farmacéutico o un hidrato aceptable desde el punto de vista farmacéutico de estos, e instrucciones para su uso en el tratamiento de una enfermedad inflamatoria. En algunas formas de realización, la enfermedad inflamatoria puede ser aterosclerosis, dermatomiositis, SIRS, sepsis, choque séptico, celiaquía, cistitis intersticial, rechazo de trasplante, enfermedad inflamatoria intestinal (colitis ulcerosa, enfermedad de Crohn), degeneración macular relacionada con la edad, nefropatía por IgA, glomerulonefritis, vasculitis, polimiositis o enfermedad de Wegener.

[00403] La presente invención proporciona un kit que comprende un compuesto capaz de inhibir la producción de interferón tipo I seleccionado de uno o más compuestos de la presente invención, o una sal aceptable desde el punto de vista

farmacéutico, un solvato aceptable desde el punto de vista farmacéutico o un hidrato aceptable desde el punto de vista farmacéutico de estos, e instrucciones para su uso en el tratamiento de una enfermedad neurodegenerativa. En algunas formas de realización, la enfermedad neurodegenerativa puede ser la enfermedad de Alzheimer, enfermedad de Parkinson, esclerosis múltiple, polineuropatías por IgM o miastenia grave.

[00404] La presente invención proporciona un kit que comprende un compuesto capaz de inhibir la producción de citocinas seleccionado de uno o más compuestos de la presente invención, o una sal aceptable desde el punto de vista farmacéutico, un solvato aceptable desde el punto de vista farmacéutico o un hidrato aceptable desde el punto de vista farmacéutico de estos, e instrucciones para su uso en el tratamiento de una enfermedad autoinmunitaria. En algunas formas de realización, la enfermedad autoinmunitaria puede ser una interferonopatía tipo I (por ejemplo, síndrome de Aicardi-Goutieres, síndrome de Sjögren, síndrome de Singleton-Merten, síndrome autoinflamatorio asociado al proteasoma, SAVI (asculopatía asociada a STING con inicio en la infancia), síndrome de CANDLE, lupus eritematoso de sabañones, lupus eritematoso sistémico, espondiloencondrodisplasia), artritis reumatoide, artritis reumatoide juvenil, púrpura trombocitopénica idiopática, miocarditis autoinmunitaria, púrpura trombocitopénica trombótica, trombocitopenia autoinmunitaria, psoriasis, diabetes tipo 1, diabetes tipo 2.

[00405] La presente invención proporciona un kit que comprende un compuesto capaz de inhibir la producción de citocinas seleccionado de uno o más compuestos de la presente invención, o una sal aceptable desde el punto de vista farmacéutico, un solvato aceptable desde el punto de vista farmacéutico o un hidrato aceptable desde el punto de vista farmacéutico de estos, e instrucciones para su uso en el tratamiento de una enfermedad inflamatoria. En algunas formas de realización, la enfermedad inflamatoria puede ser aterosclerosis, dermatomiositis, SIRS, sepsis, choque séptico, celiaquía, cistitis intersticial, rechazo de trasplante, enfermedad inflamatoria intestinal (colitis ulcerosa, enfermedad de Crohn), degeneración macular relacionada con la edad, nefropatía por IgA, glomerulonefritis, vasculitis, polimiositis o enfermedad de Wegener.

[00406] La presente invención proporciona un kit que comprende un compuesto capaz de inhibir la producción de citocinas seleccionado de uno o más compuestos de la presente invención, o una sal aceptable desde el punto de vista farmacéutico, un solvato aceptable desde el punto de vista farmacéutico o un hidrato aceptable desde el

punto de vista farmacéutico de estos, e instrucciones para su uso en el tratamiento de una enfermedad neurodegenerativa. En algunas formas de realización, la enfermedad neurodegenerativa puede ser la enfermedad de Alzheimer, enfermedad de Parkinson, esclerosis múltiple, polineuropatías por IgM o miastenia grave.

[00407] Todas las publicaciones y patentes mencionadas en la presente se incorporan en la presente por referencia como si se indicara de manera específica e individual que cada publicación o documento de este tipo se incorpora en la presente por referencia. La mención a las publicaciones y patentes no pretende ser una admisión de que cualquiera es el estado de la técnica pertinente ni constituye admisión alguna en cuanto al contenido o fecha de estas. Habiendo descrito la invención ahora por medio de una descripción escrita, las personas del oficio de nivel medio reconocerán que la invención se puede poner en práctica en una variedad de formas de realización y que la descripción anterior y los ejemplos a continuación son para fines ilustrativos y no limitativos de las reivindicaciones que siguen.

EJEMPLOS

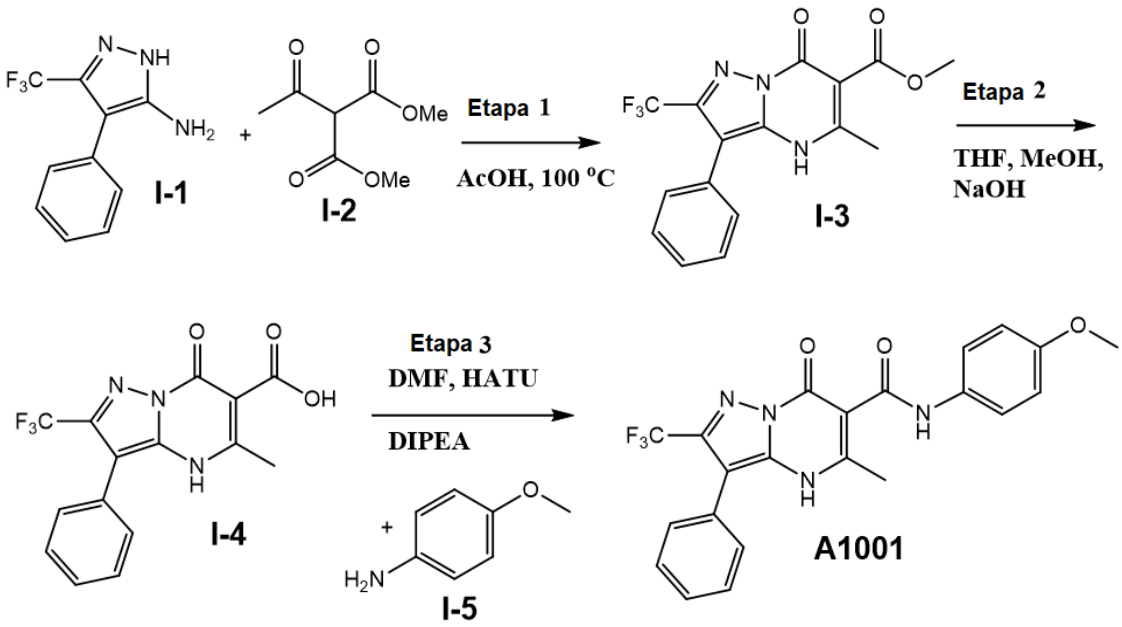
[00408] Los espectros de NMR se registraron en un espectrómetro Bruker Avance II Ultra Shield (500 MHz). Las LCMS se adquirieron en un Waters Alliance 2695 con un sistema de LC de calentador de columna equipado con un detector de UV Waters PDA 996 (210-300 nm) y un detector de MS Waters ZQ 2000, ESI (ES+, 100-1200 amu). Fases móviles (Fase móvil A: Milli-Q H2O + pH de formiato de amonio 10 mM: 3,8 (Am.F.), o bicarbonato de amonio pH: 10 (Am.B.), Fase móvil B: CH3CN). Las condiciones de LC son: XBridge C18, 3,5 µm, 4,6 x 30 mm; Iso 5% de B durante 0,5 min, de 5% a 100% de B en 5 minutos; mantener 100% de B durante 2 minutos; velocidad de flujo: 3 mL/min. Los métodos descritos en los ejemplos a continuación pueden ser modificados fácilmente por una persona del oficio de nivel medio. Los compuestos elaborados de manera similar a los métodos ejemplificados pueden incluir modificaciones de las condiciones de reacción, tales como una o más de las concentraciones de reactivos, solventes, tiempos de reacción, temperaturas, condiciones de tratamiento, condiciones de purificación y similares para proporcionar compuestos adicionales de la invención como se describen en la presente.

[00409] Abreviaturas y acrónimos. AcOH = ácido acético, reactivo de Burgess = 1-metoxi-*N*-trietilamoniosulfonil-metanimidato, DCM = CH_2Cl_2 = diclorometano, DIPEA = *N*,*N*-diisopropiletilamina, DMEDA = *N*,*N'*-dimetiletilendiamina, DMF = dimetilformamida, DMSO = dimetilsulfóxido, EtOH = etanol, EtOAc = acetato de etilo, FBS = suero bovino fetal, HATU (hexafluorofosfato azabenzotriazol tetrametil uronio) =

hexafluorofosfato de 1-[bis(dimetilamino)metilen]-1*H*-1,2,3-triazolo[4,5-*b*]piridinio 3-óxido, LAH = hidruro de litio y aluminio, LTB = ter-butóxido de litio, MeCN = acetonitrilo, MeOH = metanol, NaOMe = metóxido de sodio, NBS = *N*-bromosuccinimida, NIS = *N*-yodosuccinimida, Pyr-SO_3 = complejo de trióxido de azufre piridina, $Pd(dppf)Cl_2$ = [1,1'-bis(difenilfosfino)ferroceno]dicloropaladio(ll), TEA = trietilamina, TFA = ácido trifluoroacético, THF = tetrahidrofurano, TEMPO = (2,2,6,6-tetrametilpiperidin-1-il)oxilo, $Fe(acac)_3$ = acetilacetonato de hierro(III).

Ejemplo 1

[00410] La síntesis de *N*-(4-metoxifenil)-5-metil-7-oxo-3-fenil-2-(trifluorometil)-4,7-dihidropirazolo[1,5-*a*]pirimidin-6-carboxamida (**A1001**) se realizó en tres etapas de la siguiente manera:



[00411] **Etapa 1**: Síntesis de 5-metil-7-oxo-3-fenil-2-(trifluorometil)-4,7-dihidropirazolo[1,5-*a*]pirimidin-6-carboxilato metilo (**I-3**). A una solución agitada de 4-fenil-3-(trifluorometil)-1*H*-pirazol-5-amina **(I-1,** 2,00 g, 8,80 mmol) (WO 2012149157) en AcOH (10 mL), se agregó dimetil 2-acetilmalonato (**I-2**, 1,3 eq, 1,99 g, 11,4 mmol) (JACS, 136(34), 12137-12160, 2014). La mezcla de reacción se calentó a 100°C durante 30 minutos y se concentró al vacío hasta secarse. La mezcla de reacción se trituró en EtOAc durante 15 minutos. El sólido se recolectó mediante filtración, se enjuagó con EtOAc y se secó a alto vacío para obtener el compuesto **I-3** (1,60 g, 4,55 mmol, 52%) como un sólido blanco que se usó sin purificación adicional. ^{1}H NMR (500 MHz, DMSO) δ 12,69 (s, 1H), 7,54 – 7,45 (m, 3H), 7,45 – 7,42 (m, 2H), 3,81 (s, 3H), 2,43 (s, 3H); MS (m/z): 325,0 $[M+1]^+$, 97,2%.

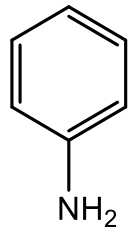
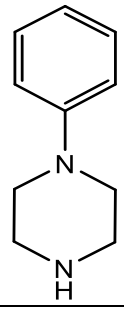
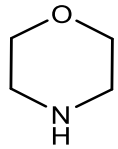
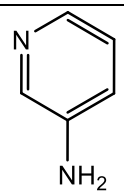
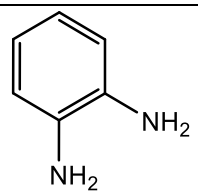
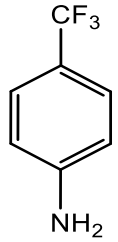
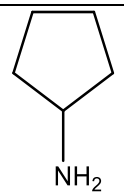
[00412] **Etapa 2**: Síntesis de ácido 5-metil-7-oxo-3-fenil-2-(trifluorometil)-4,7-

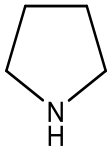
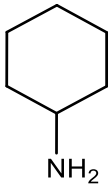
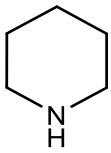
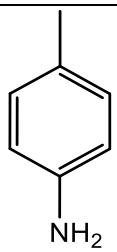
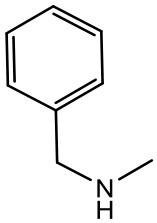
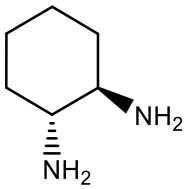
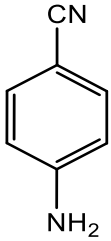
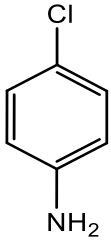
dihidropirazolo[1,5-*a*]pirimidin-6-carboxílico (**I-4**). A una solución agitada del compuesto **I-3** (1,60 g, 4,55 mmol) en una mezcla de THF (25 mL) y MeOH (25 mL) se agregó una solución de hidróxido de sodio 2M (18,2 mL, 36,4 mmol). La mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente (r.t) durante 17 h, se calentó a reflujo durante 2 h y se concentró hasta secarse. Después de la adición de agua y 10% de HCl, la suspensión blanca se agitó a r.t. durante 10 minutos. El sólido se recolectó mediante filtración, se enjuagó con agua y se secó a alto vacío para obtener el compuesto **I-4** (1,42 g, 4,21 mmol, 92%) como un sólido blanco que se usó sin purificación adicional. ^{1}H NMR (500 MHz, DMSO) 13,07 (s, 1H), 7,60 – 7,36 (m, 5H), 2,58 (s, 3H); MS (m/z): 337,9 [M+1]+, 96,3%.

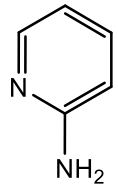
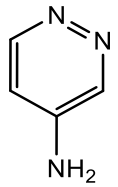
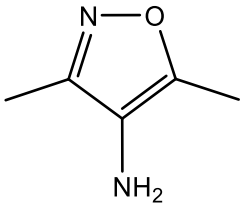
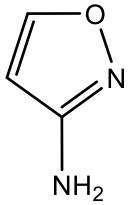
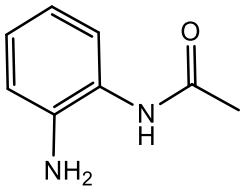
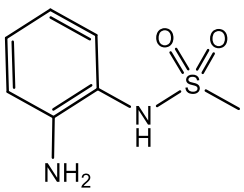
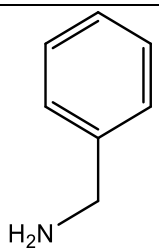
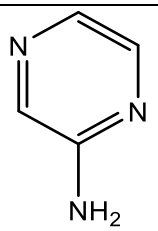
[00413] **Etapa 3**: Síntesis de *N*-(4-metoxifenil)-5-metil-7-oxo-3-fenil-2-(trifluorometil)-4,7-dihidropirazolo[1,5-*a*]pirimidin-6-carboxamida (**A1001**): A una solución agitada de ácido 5-metil-7-oxo-3-fenil-2-(trifluorometil)-4,7-dihidropirazolo[1,5-*a*]pirimidin-6-carboxílico (**I-4**, 50 mg, 0,15 mmol) en DMF (1 mL), se agregaron HATU (85 mg, 0,22 mmol), p-anisidina (**I-5**, 27,7 mg, 0,22 mmol) y DIPEA (78 µL, 0,44 mmol). La mezcla de reacción se agitó a r.t. durante 18 h. Después de la adición de EtOAc, agua y 10% de HCl, las capas se separaron y la capa acuosa se extrajo con EtOAc. Las capas orgánicas combinadas se lavaron con salmuera, se secaron en Na_2SO_4 y se concentraron al vacío. El residuo se purificó mediante cromatografía flash inversa (KP-C18-H5 (Biotage LLC, Charlotte, NC, EE. UU.), mediante el uso de un gradiente de 0 a 100% de MeCN en amortiguador de formiato de amonio acuoso 10 mM) para obtener el compuesto **A1001** (42 mg, 0,09 mmol, 64%) como un sólido blanco después de la liofilización. 1H NMR (500 MHz, DMSO) δ 12,66 (s, 1H), 11,19 (s, 1H), 7,63 – 7,55 (m, 2H), 7,49 (dt, *J* = 15,3, 7,5 Hz, 4H), 7,40 (t, *J* = 7,0Hz, 1H), 6,94 – 6,87 (m, 2H), 3,74 (s, 3H), 2,56 (s, *J* = 12,0Hz, 3H). MS (m/z): 443,1 $[M+1]^+$, >99%.

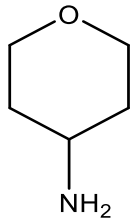
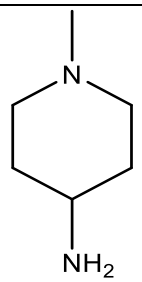
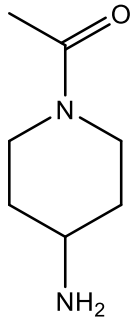
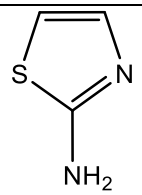
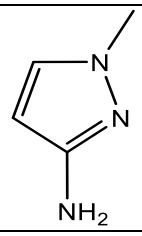
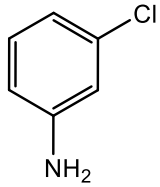
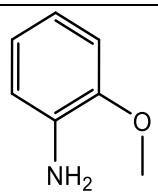
[00414] La Tabla 2 a continuación proporciona compuestos adicionales que se pueden sintetizar de manera similar a los métodos descritos en las Etapas 1-3 anteriores, opcionalmente al sustituir el compuesto enumerado por **I-5**, y/o al sustituir por **I-1** y/o **I-2** donde se indique. Los datos para los compuestos sintetizados se proporcionan en las columnas 3-5.

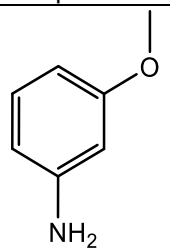
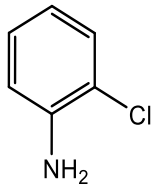
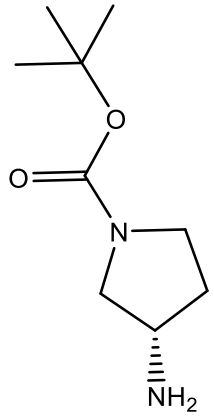
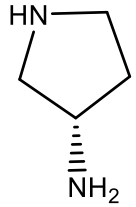
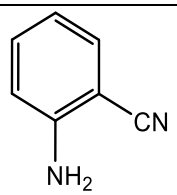
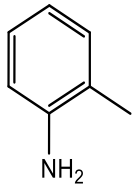
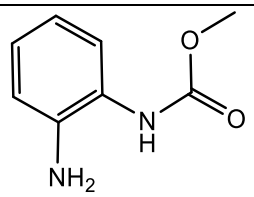
Tabla 2

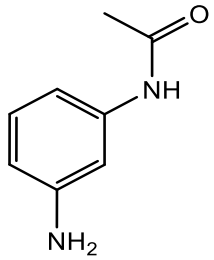
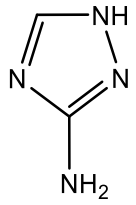
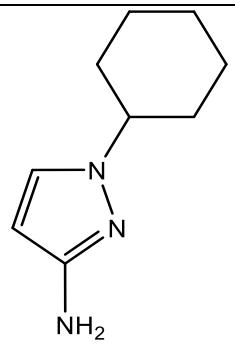
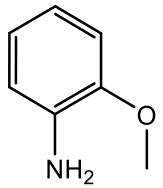
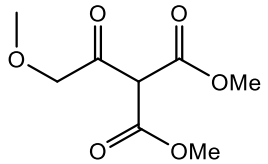
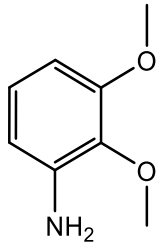
ID del Compuesto	Reemplazo del compuesto **I-5**	^{1}H NMR	Pureza (%)	MS (m/z)
A1002		(500MHz, DMSO) δ 12,69 (s, 1H), 10,95 (s, 1H), 7,71 – 7,64 (m, 2H), 7,55 – 7,41 (m, 5H), 7,39 – 7,30 (m, 2H), 7,11 – 7,04 (m, 1H), 2,54 (s, 3H).	99,6	413,0
A1003		(500MHz, DMSO) δ 12,55 (s, 1H), 7,54 – 7,34 (m, 5H), 7,27 – 7,19 (m, 2H), 7,00 – 6,91 (m, 2H), 6,86 – 6,76 (m, 1H), 3,95 – 3,80 (m, 1H), 3,75 – 3,63 (m, 1H), 3,59 – 3,43 (m, 2H), 3,30 – 3,18 (m, 2H), 3,17 – 3,08 (m, 1H), 3,02 – 2,93 (m, 1H), 2,25 (s, 3H).	99,2	482,1
A1004		(500MHz, DMSO) δ 12,54 (s, 1H), 7,58 – 7,35 (m, 5H), 3,74 – 3,54 (m, 5H), 3,51 – 3,43 (m, 1H), 3,42 – 3,34 (m, 2H), 2,25 (s, 3H).	96,5	407,0
A1005		(500MHz, DMSO) δ 11,31 (s, 1H), 8,88 (s, 1H), 8,33 (s, 1H), 8,18 (d, *J* = 8,4Hz, 1H), 7,53 – 7,47 (m, 4H), 7,47 – 7,40 (m, 2H), 2,56 (s, 3H).	100,00	414,0
A1006		(500MHz, DMSO) δ 10,51 (s, 1H), 7,52-7,40 (m, 7H), 6,92 (t, *J* = 7,5 Hz, 1H), 6,78 (d, *J* = 7,3 Hz, 1H), 6,61 (t, *J* = 7,4 Hz, 1H), 5,02 (s, 2H), 2,59 (s, 3H).	96,9	428,1
A1007		(500MHz, DMSO) δ 12,78 (s, 1H), 11,04 (s, 1H), 7,91 (d, *J* = 8,5 Hz, 2H), 7,73 (d, *J* = 8,6 Hz, 2H), 7,57 – 7,44 (m, 5H), 2,53 (s, 3H).	99,1	481,0
A1008		(500 MHz, DMSO) δ 12,51 (s, 1H), 8,66 (br s, 1H), 7,53 – 7,48 (m, 2H), 7,44 (d, J = 7,4 Hz, 3H), 4,22 – 4,09 (m, 1H), 2,46 (s, 3H), 1,94 – 1,81 (m, 2H), 1,72 – 1,62 (m, 2H), 1,60 – 1,51 (m, 2H), 1,51 – 1,43 (m, 2H).	100,0	405,1

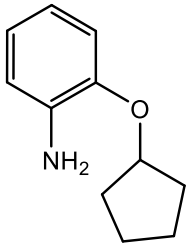
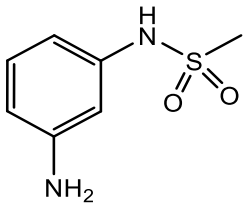
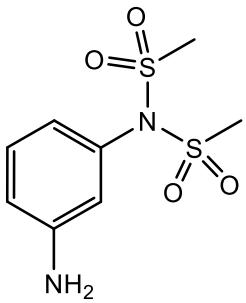
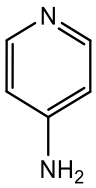
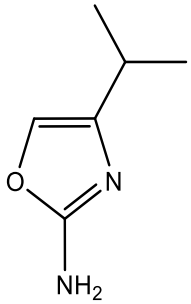
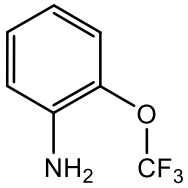
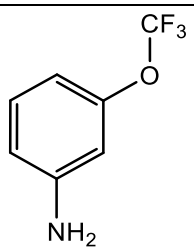
ID del Compuesto	Reemplazo del compuesto **I-5**	^{1}H NMR	Pureza (%)	MS (m/z)
A1009		(500 MHz, DMSO) δ 12,53 (s, 1H), 7,51 – 7,44 (m, 4H), 7,43 – 7,36 (m, 1H), 3,44 (t, 2H), 3,40 – 3,33 (m, 1H), 3,27 – 3,19 (m, J = 10,9, 6,3 Hz, 1H), 2,23 (s, 3H), 1,91 – 1,78 (m, 4H).	100,0	391,0
A1010		(500MHz, DMSO) δ 12,52 (s, 1H), 8,58 (s, 1H), 7,53 – 7,48 (m, 2H), 7,48 – 7,42 (m, 3H), 3,80 – 3,67 (m, 1H), 2,46 (s, 3H), 1,87 – 1,79 (m, 2H), 1,74 – 1,65 (m, 2H), 1,60 – 1,50 (m, 1H), 1,39 – 1,14 (m, 5H).	100,0	419,0
A1011		(500MHz, DMSO) δ 12,48 (s, 1H), 7,53 – 7,47 (m, 2H), 7,47 – 7,42 (m, 3H), 3,74 – 3,64 (m, 1H), 3,55 – 3,44 (m, 1H), 3,39 – 3,24 (m, 2H), 2,24 (s, 3H), 1,65 – 1,43 (m, 5H), 1,42 – 1,31 (m, 1H).	98,9	405,0
A1012		(500MHz, DMSO) δ 12,68 (s, 1H), 11,01 (s, 1H), 7,56 (d, J = 8,4Hz, 2H), 7,53 – 7,46 (m, 4H), 7,46 – 7,39 (m, 1H), 7,14 (d, J = 8,2Hz, 2H), 2,54 (s, 3H), 2,28 (s, 3H).	99,2	427,0
A1013		(500 MHz, DMSO) δ 12,56 (s, 1H), 7,55 – 7,25 (m, 10H), 4,80 – 4,43 (m, 2H), 2,88 (d, J = 7,3 Hz, 3H), 2,27 (d, J = 24,4 Hz, 3H).	100,0	441,1
A1014		(500MHz, DMSO) δ 9,40 (d, J = 8,5Hz, 1H), 8,32 (s, 1H), 7,57 (d, J = 7,4Hz, 2H), 7,45 – 7,37 (m, 2H), 7,32 – 7,22 (m, 1H), 3,88 – 3,76 (m, 1H), 2,96 – 2,82 (m, 1H), 2,03 – 1,95 (m, 1H), 1,93 – 1,86 (m, 1H), 1,72 (d, J = 4,6Hz, 2H), 1,46 – 1,21 (m, 4H)	100,0	434,1
A1015		(500MHz, DMSO) δ 12,79 (s, 1H), 11,22 (s, 1H), 7,91 – 7,84 (m, 2H), 7,84 – 7,78 (m, 2H), 7,56 – 7,49 (m, 2H), 7,49 – 7,42 (m, 3H), 2,53 (s, J = 6,7Hz, 3H).	99,7	437,7
A1016		(500MHz, DMSO) δ 12,73 (s, 1H), 10,82 (s, 1H), 7,72 (d, J = 8,8Hz, 2H), 7,56 – 7,50 (m, 2H), 7,47 (dd, J = 12,7, 7,0Hz, 3H), 7,41 (d, J = 8,8Hz, 2H), 2,50 (s, 3H).	100,0	447,0

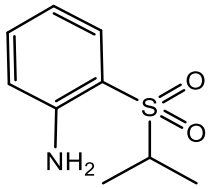
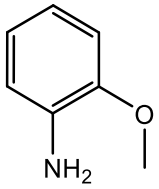
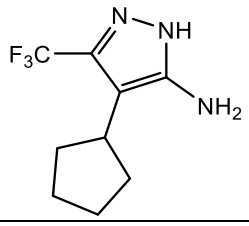
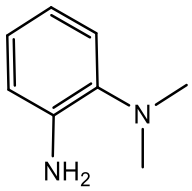
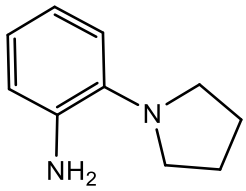
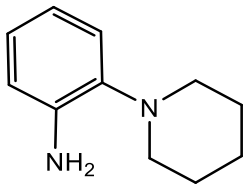
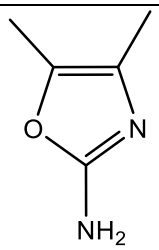
ID del Compuesto	Reemplazo del compuesto **I-5**	^{1}H NMR	Pureza (%)	MS (m/z)
A1017		(500MHz, DMSO) δ 12,57 (s, 1H), 8,29 (d, J = 8,4Hz, 2H), 7,74 (t, J = 7,8Hz, 1H), 7,57 (d, J = 7,5Hz, 2H), 7,44 (dd, J = 10,6, 4,9Hz, 2H), 7,32 (t, J = 7,4Hz, 1H), 7,06 – 6,99 (m, 2H), 2,69 (s, 3H).	100,0	414,0
A1018		(500MHz, DMSO) δ 12,72 (s, 1H), 12,50 (s, 1H), 9,36 (s, 1H), 9,03 (s, 1H), 8,10 (s, 1H), 7,55 (d, J = 7,5Hz, 2H), 7,45 (t, J = 7,7Hz, 2H), 7,35 (t, J = 7,4Hz, 1H), 2,64 (s, 3H).	96,8	415,0
A1019		(500MHz, DMSO) δ 12,74 (s, 1H), 10,03 (s, 1H), 7,55 – 7,49 (m, 2H), 7,49 – 7,43 (m, 3H), 2,53 (s, 3H), 2,34 (s, 3H), 2,17 (s, 3H).	100,0	432,1
A1020		(500MHz, DMSO) δ 12,93 (s, 1H), 8,76 (d, J = 1,7Hz, 1H), 7,57 (d, J = 7,5Hz, 2H), 7,43 (dd, J = 10,6, 4,8Hz, 2H), 7,31 (t, J = 7,4Hz, 1H), 7,08 (d, J = 1,7Hz, 1H), 3,17 (s, 1H), 2,67 (s, 3H).	99,6	403,9
A1021		(500MHz, DMSO) δ 12,88 (s, 1H), 10,87 (s, 1H), 9,56 (s, 1H), 8,03 (d, J = 7,9 Hz, 1H), 7,54 – 7,41 (m, 6H), 7,21 (t, J = 7,7 Hz, 1H), 7,13 (t, J = 7,5 Hz, 1H), 2,68 (s, 3H), 2,14 (s, 3H).	99,9	470,1
A1022		(500MHz, DMSO) δ 12,88 (vbs, 1H), 11,40 (s, 1H), 9,10 (s, 1H), 8,20 (d, J = 7,8 Hz, 1H), 7,50 (d, J = 4,4 Hz, 4H), 7,45-7,41 (m, 1H), 7,37 (d, J = 7,9 Hz, 1H), 7,31 (t, J = 7,3 Hz, 1H), 7,15 (t, J = 7,0 Hz, 1H), 3,04 (s, 3H), 2,68 (s, 3H).	95,6	506,0
A1023		(500 MHz, DMSO) δ 12,59 (s, 1H), 9,07 (s, 1H), 7,54 – 7,42 (m, 5H), 7,41 – 7,32 (m, 4H), 7,26 (t, J = 7,2 Hz, 1H), 4,49 (d, J = 5,9 Hz, 2H), 2,48 (s, 3H).	98,2	427,1
A1024		(500MHz, DMSO) δ 9,52 (s, 1H), 8,45 – 8,38 (m, 1H), 8,37 – 8,31 (m, 1H), 7,58 – 7,35 (m, 5H), 2,68 (s, 3H).	96,9	415,0

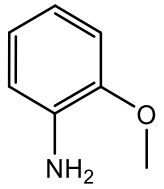
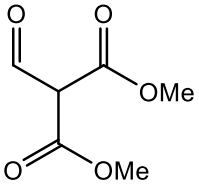
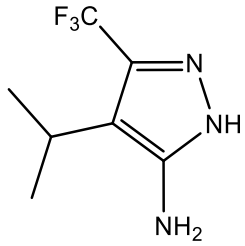
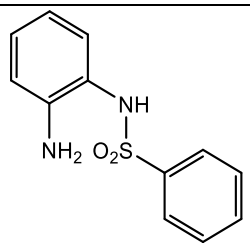
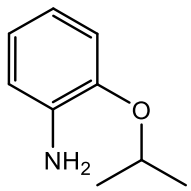
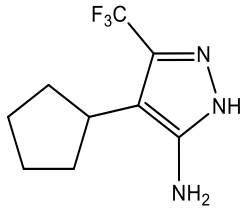
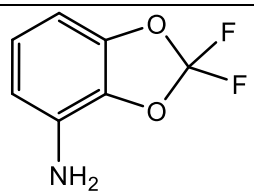
ID del Compuesto	Reemplazo del compuesto **I-5**	^{1}H NMR	Pureza (%)	MS (m/z)
A1025		(500MHz, DMSO) δ 12,54 (s, 1H), 8,66 (s, 1H), 7,53 – 7,48 (m, 2H), 7,48 – 7,42 (m, 3H), 4,01 – 3,90 (m, 1H), 3,85 (dt, J = 11,5, 3,7Hz, 2H), 3,42 (td, J = 11,4, 2,2Hz, 2H), 2,46 (s, 3H), 1,86 – 1,76 (m, 2H), 1,54 – 1,41 (m, 2H).	96,1	421,1
A1026		(500MHz, DMSO) δ 9,76 (s, 1H), 9,43 (s, 1H), 7,56 (d,J = 7,4Hz, 2H), 7,47 – 7,34 (m, 2H), 7,34 – 7,22 (m, 1H), 4,08 – 3,87 (m, 1H), 3,56 – 3,34 (m, 2H), 3,21 – 3,00 (m, 2H), 2,80 (s, 3H), 2,57 (s, 3H), 2,18 – 2,01 (m, 2H), 1,84 – 1,56 (m, 2H).	100,0	434,1
A1027		(500MHz, DMSO) δ 12,54 (s, 1H), 8,92 – 8,64 (m, 1H), 7,52 – 7,47 (m, 2H), 7,47 – 7,42 (m, 3H), 4,19 – 4,07 (m, 1H), 4,04 – 3,91 (m, 1H), 3,80 – 3,69 (m, 1H), 3,26 – 3,15 (m, 1H), 2,92 – 2,82 (m, 1H), 2,47 (s, 3H), 2,01 (s, 3H), 1,95 – 1,85 (m, 1H), 1,86 – 1,78 (m, 1H), 1,53 – 1,36 (m, 1H), 1,36 – 1,23 (m, 1H).	96,9	462,1
A1028		(500 MHz, DMSO) δ 13,32 (s, 1H), 7,53 (d, J = 7,6 Hz, 2H), 7,47 (m, 3H), 7,38 (t, J = 7,5 Hz, 1H), 7,19 (d, J = 5,3 Hz, 2H), 2,68 (s, 3H).	98,0	420,0
A1029		(500 MHz, DMSO) δ 12,73 (s, 1H), 11,88 (s, 1H), 7,59 – 7,50 (m, 3H), 7,47 (t, J = 7,7 Hz, 2H), 7,38 (t, J = 7,3 Hz, 1H), 6,59 (s, 1H), 3,76 (s, 3H), 2,64 (s, 3H).	100,0	417,1
A1030		(500 MHz, DMSO) δ 12,68 (s, 1H), 10,92 (s, 1H), 7,90 (t, J = 1,9 Hz, 1H), 7,48 – 7,37 (m, 6H), 7,31 (t, J = 8,1 Hz, 1H), 7,08 (dd, J = 8,0, 1,2 Hz, 1H), 2,45 (s, 3H).	100,0	447,0
A1031		(500MHz, DMSO) δ 12,88 (s, 1H), 11,36 (s, 1H), 8,45 – 8,37 (m, 1H), 7,56 – 7,49 (m, 2H), 7,49 – 7,43 (m, 3H), 7,11 – 7,02 (m, 2H), 6,94 (ddd, J = 8,6, 6,8, 2,1Hz, 1H), 3,91 (s, 3H), 2,75 (s, 3H).	99,2	443,0

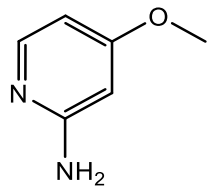
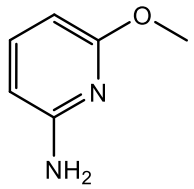
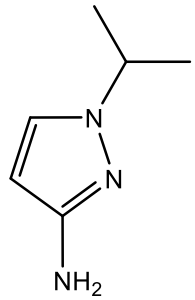
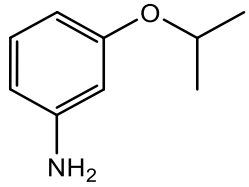
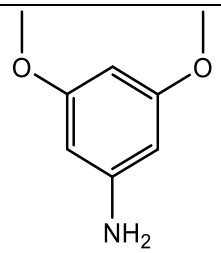
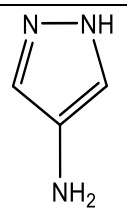
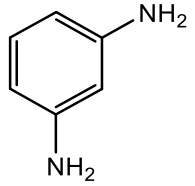
ID del Compuesto	Reemplazo del compuesto **I-5**	^{1}H NMR	Pureza (%)	MS (m/z)
A1032		(500MHz, DMSO) δ 12,69 (s, 1H), 10,63 (s, 1H), 7,57 – 7,43 (m, 5H), 7,41 (t, J = 2,0Hz, 1H), 7,25 (t, J = 8,1Hz, 1H), 7,19 (d, J = 8,7Hz, 1H), 6,68 (dd, J = 8,1, 1,7Hz, 1H), 3,76 (s, 3H), 2,50 (s, 3H).	95,4	443,1
A1033		(500 MHz, DMSO) δ 13,00 (s, 1H), 11,74 (s, 1H), 8,44 (d, J = 7,9 Hz, 1H), 7,56 – 7,44 (m, 6H), 7,39 – 7,33 (m, 1H), 7,16 – 7,11 (m, 1H), 2,76 (s, 3H)	100,0	447,0
A1034		(500MHz, DMSO) δ 12,55 (s, 1H), 8,99 (s, 1H), 7,53 – 7,40 (m, 5H), 4,43 – 4,27 (m, 1H), 3,58 – 3,44 (m, 1H), 3,33 (d,J = 6,7Hz, 2H), 3,23 – 3,08 (m, 1H), 2,45 (s, 3H), 2,14 – 2,03 (m, 1H), 1,91 – 1,75 (m, 1H), 1,41 (s, 9H).	100,0	450,0
A1035		(400MHz, DMSO) δ 9,95 (d,J = 5,8Hz, 1H), 8,86 (s, 2H), 7,57 (d,J = 7,4Hz, 2H), 7,41 (t,J = 7,7Hz, 2H), 7,28 (t,J = 7,4Hz, 1H), 4,51 – 4,38 (m, 1H), 3,45 – 3,36 (m, 2H), 3,30 – 3,19 (m, 2H), 2,49 (s, 3H), 2,35 – 2,19 (m, 1H), 1,92 (td,J = 13,2, 6,7Hz, 1H).	99,7	406,0
A1036		(500 MHz, DMSO) δ 12,98 (br s, 1H), 11,94 (br s, 1H), 8,28 (s, 1H), 7,86 – 7,80 (m, 1H), 7,71 (t, J = 7,9 Hz, 1H), 7,54 – 7,48 (m, 4H), 7,48 – 7,42 (m, 1H), 7,29 (t, J = 7,8 Hz, 1H), 2,71 (s, 3H).	100,0	438,2
A1037		(500 MHz, DMSO) δ 12,83 (s, 1H), 7,99 (d, *J* = 8,1 Hz, 1H), 7,56 – 7,43 (m, 5H), 7,25 (*d*, J = 7,1 Hz, 1H), 7,23 – 7,17 (m, 1H), 7,08 – 7,02 (m, 1H), 2,67 (s, 3H), 2,34 (s, 3H).	99,6	427,3
A1038		(400MHz, DMSO) δ 8,89 (s, 1H), 7,99 (s, 1H), 7,56 – 7,35 (m, 7H), 7,23 – 7,15 (m, 1H), 7,11 (t, J = 7,3Hz, 1H), 3,67 (s, 3H), 2,66 (s, 3H).	100,0	485,9

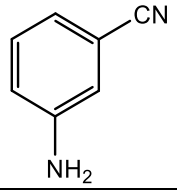
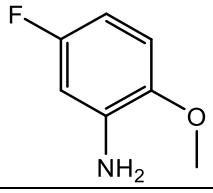
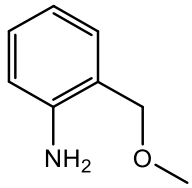
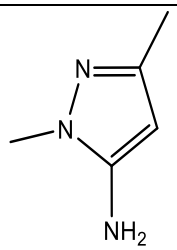
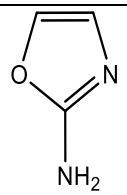
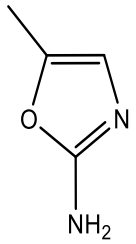
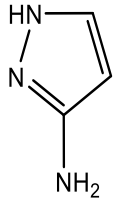
ID del Compuesto	Reemplazo del compuesto **I-5**	^{1}H NMR	Pureza (%)	MS (m/z)
A1039		(400MHz, DMSO) δ 12,70 (s, 1H), 11,02 (s, 1H), 9,98 (s, 1H), 7,98 (s, 1H), 7,56 – 7,46 (m, 4H), 7,44 (s, 1H), 7,35 (d, J = 7,5Hz, 2H), 7,23 (t, J = 8,0Hz, 1H), 2,54 (d, J = 2,2Hz, 3H), 2,04 (s, 3H).	96,1	469,8
A1040		(500 MHz, DMSO) δ 13,46 (s, 1H), 7,75 (s, 1H), 7,58 – 7,44 (m, 5H), 7,40 (s, 1H), 2,68 (s, 3H).	100,0	404,1
A1041		(500 MHz, DMSO) δ 12,75 (s, 1H), 7,66 (d, J = 2,2 Hz, 1H), 7,55 – 7,43 (m, 5H), 6,58 (d, J = 2,3 Hz, 1H), 4,08 – 3,99 (m, 1H), 2,58 (s, 3H), 2,00 (d, J = 10,6 Hz, 2H), 1,81 (d, J = 13,5 Hz, 2H), 1,71 – 1,64 (m, 2H), 1,45 – 1,33 (m, 2H), 1,26 – 1,14 (m, 1H).	100,0	485,2
A1042	 También reemplazar **I-2** con 	(500 MHz, DMSO) δ 11,37 (s, 1H), 8,42 – 8,38 (m, 1H), 7,56 – 7,43 (m, 5H), 7,11 – 7,04 (m, 2H), 6,99 – 6,92 (m, 1H), 4,95 (s, 2H), 3,91 (s, 3H), 3,40 (s, 3H).	100,0	473,2
A1043		(500 MHz, DMSO) δ 12,92 (s, 1H), 11,45 (s, 1H), 8,05 (dd, J = 8,3, 1,1 Hz, 1H), 7,56 – 7,51 (m, 2H), 7,50 – 7,45 (m, 3H), 7,05 (t, J = 8,3 Hz, 1H), 6,81 (dd, J = 8,4, 1,3 Hz, 1H), 3,84 (s, 3H), 3,83 (s, 3H), 2,76 (s, 3H).	98,8	473,1

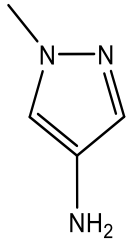
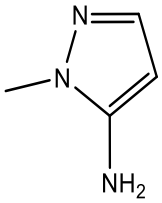
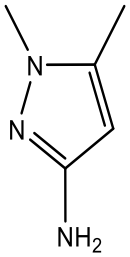
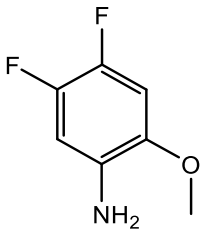
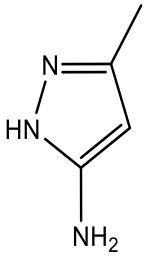
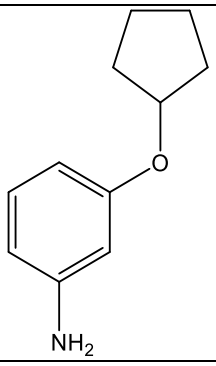
ID del Compuesto	Reemplazo del compuesto **I-5**	^{1}H NMR	Pureza (%)	MS (m/z)
A1044		(500 MHz, DMSO) δ 12,91 (s, 1H), 11,40 (s, 1H), 8,43 (d, J = 8,3 Hz, 1H), 7,55 – 7,44 (m, 5H), 7,08 – 7,00 (m, 2H), 6,93 – 6,88 (m, 1H), 4,98 – 4,90 (m, 1H), 2,02 – 1,93 (m, 2H), 1,92 – 1,82 (m, 4H), 1,67 – 1,58 (m, 2H).	95,7	497,2
A1045		(500MHz, DMSO) δ 12,70 (s, 1H), 11,02 (s, 1H), 9,76 (s, 1H), 7,61 (t, J = 2,0Hz, 1H), 7,53 – 7,46 (m, 4H), 7,44 (d, J = 7,8Hz, 2H), 7,28 (t,J = 8,1Hz, 2H), 6,94 (dd, J = 8,1, 1,3Hz, 1H), 3,00 (s, 3H), 2,53 (s, 3H).	99,8	505,9
A1046		(500MHz, DMSO) δ 12,76 (s, 1H), 11,26 (s, 1H), 7,86 (s, 1H), 7,77 (d, J = 8,5Hz, 1H), 7,59 – 7,37 (m, 6H), 7,23 (d, J = 7,9Hz, 1H), 3,54 (s, 6H), 2,57 (s, 3H).	100,0	584,0
A1047		(400MHz, DMSO) δ 12,58 (s, 1H), 8,42 (s, 3H), 7,65 (s, 2H), 7,57 (d, J = 7,4Hz, 2H), 7,43 (t, J = 7,4Hz, 2H), 7,31 (t, J = 7,2Hz, 1H), 2,65 (s, 3H).	99,4	414,0
A1048		(500 MHz, DMSO) δ 13,05 (s, 1H), 8,16 (s, 1H), 7,57 (d, J = 7,3 Hz, 2H), 7,50 (d, J = 1,2 Hz, 1H), 7,44 – 7,36 (m, 2H), 7,32 – 7,25 (m, 1H), 2,79 – 2,68 (m, 1H), 2,64 (s, 3H), 1,19 (d, J = 6,9 Hz, 6H).	99,4	446,2
A1049		(500 MHz, DMSO) δ 13,03 (s, 1H), 11,92 (s, 1H), 8,51 (d, J = 8,2 Hz, 1H), 7,55 – 7,36 (m, 7H), 7,20 (dt, J = 24,8, 9,1 Hz, 1H), 2,76 (s, 3H).	99,6	497,2
A1050		(500 MHz, DMSO) δ 12,76 (s, 1H), 11,30 (s, 1H), 7,95 (s, 1H), 7,54 – 7,41 (m, 7H), 7,08 (d, J = 8,9 Hz, 1H), 2,54 (d, J = 5,7 Hz, 3H).	99,2	497,2

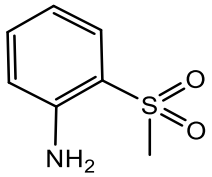
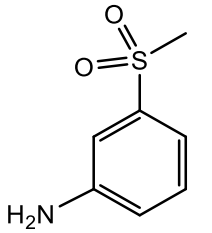
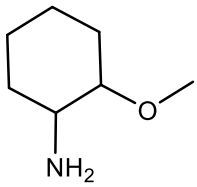
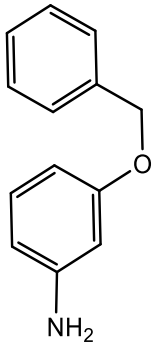
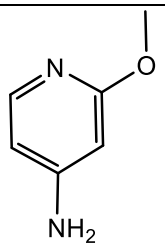
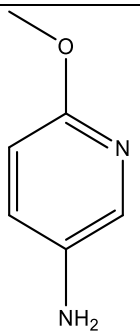
ID del Compuesto	Reemplazo del compuesto **I-5**	^{1}H NMR	Pureza (%)	MS (m/z)
A1051		(500 MHz, DMSO) δ 12,11 (s, 1H), 8,41 (d, J = 7,5 Hz, 1H), 8,22 (s, 1H), 7,84 (dd, J = 8,0, 1,6 Hz, 1H), 7,68 (t, J = 7,1 Hz, 1H), 7,58 (d, J = 7,5 Hz, 2H), 7,44 (t, J = 7,7 Hz, 2H), 7,30 (dd, J = 15,4, 7,9 Hz, 2H), 3,67 – 3,60 (m, 1H), 2,63 (s, 3H), 1,21 – 1,18 (m, 6H).	98,6	519,2
A1052	 También reemplazar **I-1** con 	**(**500 MHz, DMSO**)** δ 12,48 (s, 1H), 11,30 (s, 1H), 8,40 (d, J = 8,0 Hz, 1H), 7,11 – 7,02 (m, 2H), 6,98 – 6,90 (m, 1H), 3,89 (s, 3H), 3,41 – 3,28 (m, 1H), 2,81 (s, 3H), 2,01 – 1,89 (m, 2H), 1,87 – 1,60 (m, 6H).	97,1	435,2
A1053		(500 MHz, DMSO) δ 12,86 (s, 1H), 11,33 (s, 1H), 8,43 – 8,34 (m, 1H), 7,56 – 7,43 (m, 5H), 7,26 – 7,19 (m, 1H), 7,12 – 6,99 (m, 2H), 2,75 (s, 3H), 2,68 (s, 6H).	99,7	456,2
A1054		(500 MHz, DMSO) δ 8,08 (d, *J* = 8,2 Hz, 1H), 7,50 (d, *J* = 4,5 Hz, 4H), 7,46 – 7,38 (m, 1H), 7,08 (dd, *J* = 8,0, 1,4 Hz, 1H), 7,06 – 6,99 (m, 1H), 6,97 – 6,91 (m, 1H), 3,13 – 3,07 (m, 4H), 2,71 (s, 3H), 1,97 – 1,87 (m, 4H).	99,7	482,3
A1055		(500 MHz, DMSO) δ 11,60 (s, 1H), 8,43 (dd, *J* = 7,9, 1,7 Hz, 1H), 7,54 – 7,46 (m, 4H), 7,45 – 7,38 (m, 1H), 7,18 (dd, J = 7,6, 1,7 Hz, 1H), 7,10 – 6,98 (m, 2H), 2,83 – 2,77 (m, 4H), 2,74 (s, 3H), 1,84 – 1,76 (m, 4H), 1,61 – 1,51 (m, 2H)**.**	100	496,3
A1056		(500 MHz, DMSO) δ 12,91 (s, 1H), 8,30 (s, 1H), 7,57 (d, J = 7,5 Hz, 2H), 7,44 (t, J = 7,7 Hz, 2H), 7,31 (t, J = 7,4 Hz, 1H), 2,63 (s, 3H), 2,21 (s, 3H), 1,99 (s, 3H).	95,6	432,3

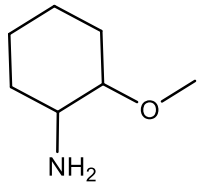
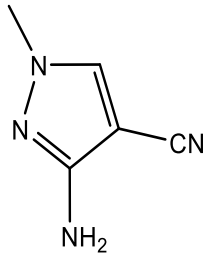
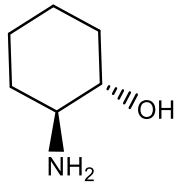
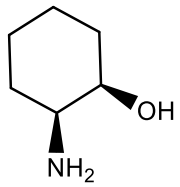
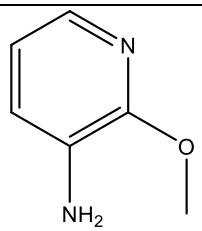
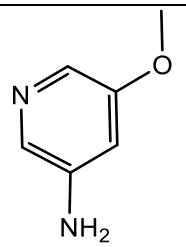
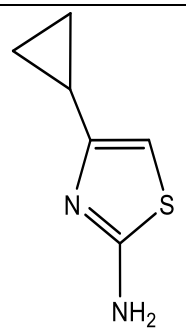
ID del Compuesto	Reemplazo del compuesto **I-5**	^{1}H NMR	Pureza (%)	MS (m/z)
A1057	 También reemplazar **I-2** con 	(500 MHz, MeOD) δ 8,77 (s, 1H), 8,42 (dd, J = 8,0, 1,5 Hz, 1H), 7,59 – 7,43 (m, 5H), 7,15 – 7,04 (m, 2H), 7,02 – 6,90 (m, 1H), 4,01 (s, 3H).	99,9	429,8
A1058		(500 MHz, DMSO) δ 13,45 (s, 2H), 7,56 – 7,43 (m, 14H), 3,08 – 2,99 (m, 3H), 2,69 (s, 8H), 1,28 (d, *J* = 7,1 Hz, 6H).	99,5	513,3
A1059		(500MHz, DMSO) δ 8,37 – 8,17 (m, 1H), 8,02 – 7,90 (m, 1H), 7,68 (d, J = 7,4Hz, 2H), 7,61 (d, J = 7,8Hz, 2H), 7,55 – 7,47 (m, 1H), 7,47 – 7,36 (m, 5H), 7,35 – 7,27 (m, 1H), 7,12 – 7,01 (m, 1H), 6,97 – 6,82 (m, 2H), 2,65 (s, 2H).	96,1	568,0
A1060		(500 MHz, DMSO) δ 12,89 (s, 1H), 11,41 (s, 1H), 8,42 (dd, J = 8,1, 1,5 Hz, 1H), 7,56 – 7,40 (m, 5H), 7,13 – 7,08 (m, 1H), 7,03 (td, J = 7,8, 1,6 Hz, 1H), 6,96 – 6,88 (m, 1H), 4,75 – 4,64 (m, 1H), 2,78 (s, 3H), 1,37 (s, 3H), 1,36 (s, 3H).	99,2	471,2
A1061		(500 MHz, DMSO) δ 13,48 (s, 1H), 7,54 – 7,43 (m, 5H), 3,06 – 2,94 (m, 1H), 2,68 (s, 3H), 1,93 – 1,56 (m, 8H).	98,1	539,3
A1062		(500 MHz, DMSO) δ 12,89 (s, 1H), 11,42 (s, 1H), 7,90 (d, J = 8,1 Hz, 1H), 7,60 – 7,42 (m, 5H), 7,25 – 7,13 (m, 2H), 2,65 (s, 3H).	99,8	493,2

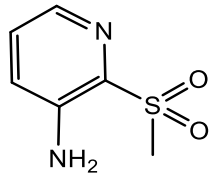
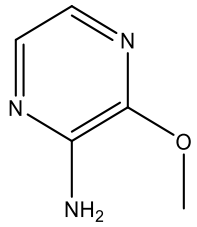
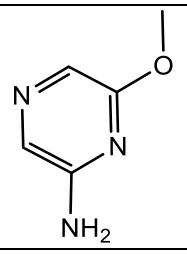
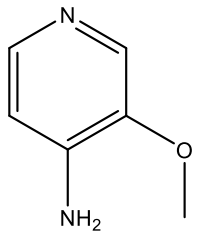
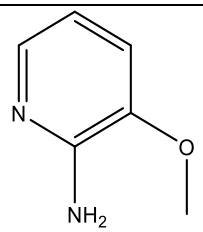
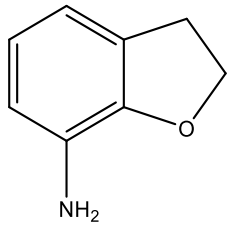
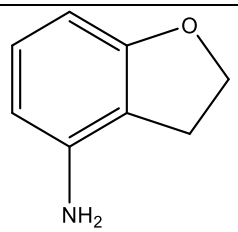
ID del Compuesto	Reemplazo del compuesto **I-5**	^{1}H NMR	Pureza (%)	MS (m/z)
A1063		(500 MHz, DMSO) δ 12,54 (s, 1H), 8,17 – 8,07 (m, 2H), 7,93 (d, J = 1,9 Hz, 1H), 7,57 (d, J = 7,4 Hz, 2H), 7,45 (dd, J = 10,6, 4,9 Hz, 2H), 7,33 (t, J = 7,4 Hz, 1H), 6,67 (dd, J = 5,8, 2,4 Hz, 1H), 3,86 (s, 3H), 2,69 (s, 3H).	98,6	444,9
A1064		(500 MHz, DMSO) δ 13,00 – 12,58 (m, 1H), 11,89 – 11,30 (m, 1H), 7,84 (d, J = 7,8 Hz, 1H), 7,70 (t, J = 7,9 Hz, 1H), 7,54 – 7,37 (m, 5H), 6,53 (d, J = 8,0 Hz, 1H), 3,85 (s, 3H), 2,65 (s, 3H).	99,5	444,9
A1065		(500 MHz, DMSO) δ 12,64 (s, 1H), 11,22 (s, 1H), 7,59 (d, J = 2,2 Hz, 1H), 7,48 – 7,35 (m, 5H), 6,51 (d, J = 2,3 Hz, 1H), 4,39 – 4,29 (m, 1H), 2,51 (s, 3H), 1,34 (s, 3H), 1,33 (s, 3H).	99,3	445,2
A1066		(500 MHz, DMSO) δ 12,70 (s, 1H), 10,61 (s, 1H), 7,56 – 7,51 (m, 2H), 7,50 – 7,44 (m, 3H), 7,40 (t, J = 2,1 Hz, 1H), 7,23 (t, J = 8,1 Hz, 1H), 7,16 – 7,13 (m, 1H), 6,66 (dd, J = 8,2, 1,8 Hz, 1H), 4,63 – 4,53 (m, 1H), 1,29 (s, 3H), 1,28 (s, 3H).	99,5	471,2
A1067		(500 MHz, DMSO) δ 12,69 (s, 1H), 7,54 – 7,41 (m, 5H), 6,93 (d, *J* = 2,2 Hz, 2H), 6,25 (dd, *J* = 2,5, 2,2 Hz, 1H), 3,74 (s, 6H), 2,52 (s, 3H).	95,5	473,8
A1068		(500 MHz, DMSO) δ 12,66 (s, 1H), 10,89 (s, 1H), 7,83 (s, 3H), 7,55 – 7,39 (m, 5H), 2,56 (s, 3H).	99,4	403,2
A1069		(400MHz, DMSO) δ 11,98 (s, 1H), 8,13 (s, 1H), 7,58 (d, J = 7,6Hz, 2H), 7,42 (t, J = 7,5Hz, 2H), 7,29 (t, J = 7,3Hz, 1H), 7,06 (s, 1H), 6,92 (t, J = 7,8Hz, 1H), 6,72 (d, J = 7,6Hz, 1H), 6,22 (d, J = 8,0Hz, 1H), 2,65 (s, 3H).	98,4	428,0

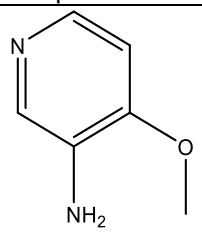
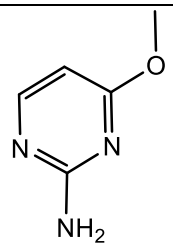
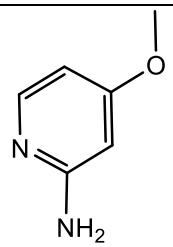
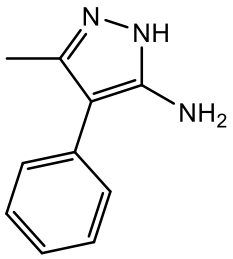
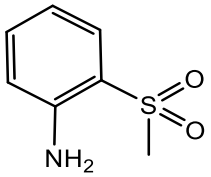
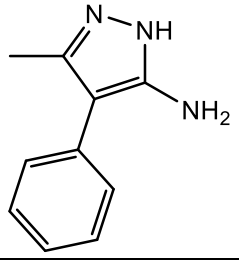
ID del Compuesto	Reemplazo del compuesto **I-5**	^{1}H NMR	Pureza (%)	MS (m/z)
A1070		(500 MHz, DMSO) δ 12,78 (s, 1H), 8,27 (s, 1H), 7,84 (d, J = 8,0 Hz, 1H), 7,59 – 7,47 (m, 6H), 7,46 – 7,40 (m, 1H), 2,57 (s, 3H).	98,4	438,1
A1071		(500 MHz, DMSO) δ 12,97 (s, 1H), 11,59 (s, 1H), 8,30 (dd, J = 11,3, 3,2 Hz, 1H), 7,56 – 7,45 (m, 5H), 7,09 (dd, J = 9,1, 5,2 Hz, 1H), 6,91 – 6,85 (m, 1H), 3,92 (s, 3H), 2,78 (s, 3H).	100,0	461,1
A1072		(500 MHz, DMSO) δ 12,86 (s, 1H), 10,85 (s, 1H), 8,06 (d, J = 8,1 Hz, 1H), 7,56 – 7,45 (m, 5H), 7,39 (dd, J = 7,6, 1,3 Hz, 1H), 7,37 – 7,32 (m, 1H), 7,14 (td, J = 7,5, 1,0 Hz, 1H), 4,52 (s, 2H), 3,38 (s, 3H), 2,70 (s, 3H).	100,0	425,1
A1073		(500 MHz, DMSO) δ 12,82 (s, 1H), 11,34 (s, 1H), 7,55 – 7,38 (m, 5H), 6,19 (s, 1H), 3,68 (s, 3H), 2,62 (s, 3H), 2,12 (s, 3H).	99,8	431,9
A1074		(500 MHz, DMSO) δ 13,10 (s, 1H), 7,84 (s, 1H), 7,55 (d, J = 14,4 Hz, 2H), 7,44 (t, J = 7,7 Hz, 2H), 7,33 (t, J = 7,4 Hz, 1H), 7,07 (s, 1H), 2,65 (s, 3H).	98,4	404,1
A1075		(500 MHz, DMSO) δ 12,96 (s, 1H), 8,21 (s, 1H), 7,57 (d, J = 7,3 Hz, 2H), 7,46 – 7,41 (m, 2H), 7,34 – 7,29 (m, 1H), 6,68 (d, J = 1,3 Hz, 1H), 2,63 (s, 3H), 2,28 (s, 3H).	96,4	418,1
A1076		(500 MHz, DMSO) δ 12,73 (s, 1H), 12,36 (s, 1H), 7,61 (s, 1H), 7,56 – 7,46 (m, 4H), 7,40 (t, J = 7,9 Hz, 1H), 6,62 (s, 1H), 2,63 (s, 3H).	100,0	403,2

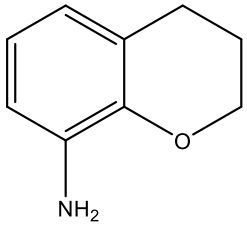
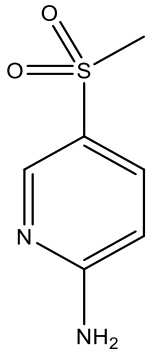
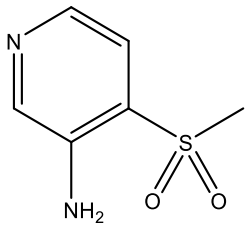
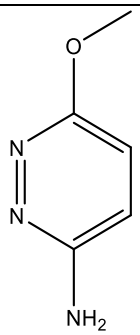
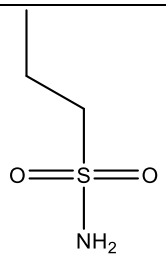
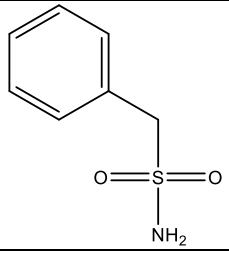
ID del Compuesto	Reemplazo del compuesto **I-5**	^{1}H NMR	Pureza (%)	MS (m/z)
A1077		(500 MHz, DMSO) δ 7,94 (s, 1H), 7,47 (d, J = 7,5 Hz, 2H), 7,43 (d, J = 0,6 Hz, 1H), 7,38 (t, J = 7,5 Hz, 2H), 7,31 – 7,25 (m, 1H), 3,74 (s, 3H), 2,53 (s, 3H).		417,1
A1078		(500 MHz, DMSO) δ 12,74 (s, 1H), 11,90 (br s, 1H), 7,54 – 7,46 (m, 4H), 7,44 – 7,38 (m, 1H), 7,34 (d, J = 1,8 Hz, 1H), 6,39 (d, J = 1,8 Hz, 1H), 3,77 (s, 3H), 2,65 (s, 3H).		417,1
A1079		(500 MHz, DMSO) δ 12,73 (s, 1H), 11,64 (br s, 1H), 7,54 – 7,45 (m, 4H), 7,42 – 7,36 (m, 1H), 6,43 (s, 1H), 3,64 (s, 3H), 2,62 (s, 3H), 2,24 (s, 3H).		431,2
A1080		(500 MHz, DMSO) δ 12,86 (s, 1H), 11,12 (s, 1H), 8,06 (dd, J = 13,1, 7,4 Hz, 1H), 7,49 – 7,36 (m, 5H), 7,24 (dd, J = 12,4, 7,9 Hz, 1H), 3,78 (s, 3H), 2,62 (s, 3H).		479,2
A1081		(500 MHz, DMSO) δ 12,24 (s, 1H), 11,85 (s, 1H), 7,58 (d, J = 7,4 Hz, 2H), 7,47 – 7,39 (m, 2H), 7,33 – 7,26 (m, 1H), 6,41 (s, 1H), 5,90 (br s, 1H), 2,67 (s, 3H), 2,21 (s, 3H).		417,1
A1082		(500 MHz, DMSO) δ 12,69 (s, 1H), 10,67 (s, 1H), 7,55 – 7,50 (m, 2H), 7,47 (t, J = 6,8 Hz, 3H), 7,39 (t, J = 2,1 Hz, 1H), 7,22 (t, J = 8,1 Hz, 1H), 7,13 (d, J = 9,0 Hz, 1H), 6,63 (dd, J = 8,2, 1,8 Hz, 1H), 4,84 – 4,73 (m, 1H), 1,97 – 1,86 (m, 2H), 1,77 – 1,66 (m, 4H), 1,65 – 1,54 (m, 2H).		497,2

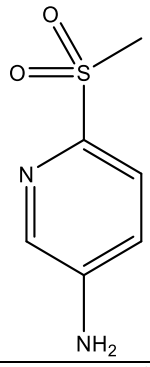
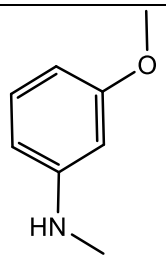
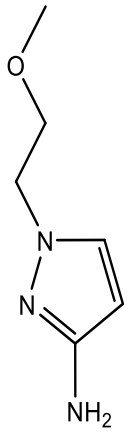
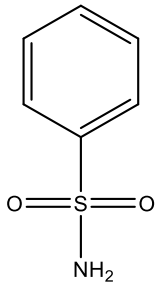
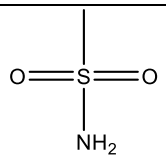
ID del Compuesto	Reemplazo del compuesto **I-5**	^{1}H NMR	Pureza (%)	MS (m/z)
A1083		(500 MHz, DMSO) δ 12,97 (s, 1H), 11,13 (s, 1H), 8,40 (d, J = 8,2 Hz, 1H), 7,94 (dd, J = 8,0, 1,5 Hz, 1H), 7,76 (t, J = 7,5 Hz, 1H), 7,55 – 7,45 (m, 5H), 7,40 (t, J = 7,7 Hz, 1H), 3,35 (s, 3H), 2,69 (s, 3H).	96,6	491,2
A1084		(500 MHz, DMSO) δ 12,76 (s, 1H), 11,10 (s, 1H), 8,41 (s, 1H), 7,90 (s, 1H), 7,64 (d, J = 5,0 Hz, 2H), 7,55 – 7,42 (m, 5H), 3,23 (s, 3H), 2,54 (s, 3H).	99,7	491,2
A1085		(500 MHz, DMSO) δ 12,58 (s, 1H), 8,82 (s, 1H), 7,58 – 7,34 (m, 5H), 4,07 – 3,95 (m, 1H), 3,42 – 3,37 (m, 1H), 3,29 (s, 3H), 2,56 (s, 3H), 1,91 – 1,83 (m, 1H), 1,66 – 1,27 (m, 7H).	98,9	449,2
A1086		(500 MHz, MeOD) δ 7,53 – 7,44 (m, 8H), 7,37 (t, J = 7,5 Hz, 2H), 7,31 (t, J = 7,4 Hz, 1H), 7,25 (t, J = 8,1 Hz, 1H), 7,17 (d, J = 8,8 Hz, 1H), 6,78 (dd, J = 8,2, 2,4 Hz, 1H), 5,11 (s, 2H), 2,70 (s, 3H).		519,2
A1087		(500 MHz, DMSO) δ 11,06 (s, 1H), 8,06 (d, J = 5,0 Hz, 1H), 7,54-7,42 (m, 6H), 7,23 (s, 1H), 7,13 (d, J = 5,7 Hz, 1H), 3,84 (s, 3H), 2,50 (s, 3H).	100	444,2
A1088		(500 MHz, DMSO) δ 12,72 (s, 1H), 10,97 (s, 1H), 8,45 (d, J = 2,6 Hz, 1H), 8,02 (dd, J = 8,9, 2,7 Hz, 1H), 7,54 – 7,41 (m, 5H), 6,84 (d, J = 8,8 Hz, 1H), 3,84 (s, 3H), 2,54 (s, 3H).	100	444,1

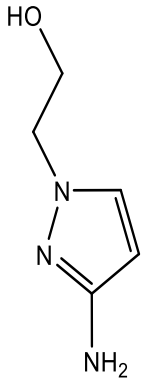
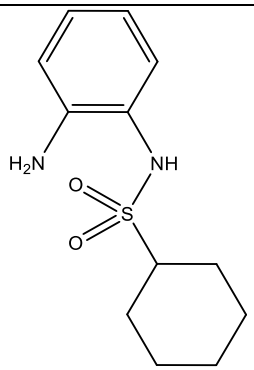
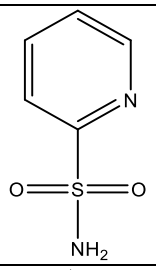
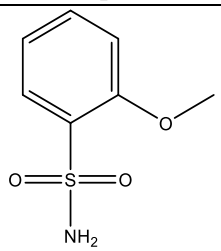
ID del Compuesto	Reemplazo del compuesto **I-5**	^{1}H NMR	Pureza (%)	MS (m/z)
A1089		(500 MHz, DMSO-d6) δ 12,53 (s, 1H), 7,47 (s, 4H), 7,41 (s, 1H), 3,86 – 3,73 (m, 1H), 3,29 (s, 3H), 3,17 – 3,06 (m, 1H), 2,52 (s, 3H), 2,03 – 1,86 (m, 2H), 1,70 – 1,55 (m, 2H), 1,37 – 1,20 (m, 4H).	95,8	449,2
A1090		(500 MHz, DMSO) δ 12,38 (s, 1H), 8,31 (s, 1H), 8,20 (s, 1H), 7,51 (d, J = 7,6 Hz, 2H), 7,36 (t, J = 7,7 Hz, 2H), 7,24 (t, J = 7,4 Hz, 1H), 3,75 (s, 3H), 2,58 (s, 3H).		442,2
A1091		(500 MHz, DMSO) δ 12,53 (s, 1H), 7,55 – 7,39 (m, 5H), 4,65 (s, 1H), 3,68 – 3,52 (m, 1H), 3,37 – 3,31 (m, 1H), 2,51 (s, 3H), 1,98 – 1,91 (m, 1H), 1,89 – 1,82 (m, 1H), 1,68 – 1,56 (m, 2H), 1,33 – 1,15 (m, 4H).	97,1	435,2
A1092		(500 MHz, DMSO) δ 12,57 (s, 1H), 8,73 (s, 1H), 7,59 – 7,36 (m, 5H), 4,65 (s, 1H), 3,89 – 3,82 (m, 1H), 3,80 – 3,76 (m, 1H), 2,57 (s, 3H), 1,72 – 1,45 (m, 6H), 1,37 – 1,25 (m, 2H).	97,8	435,3
A1093		(500 MHz, DMSO) δ 12,97 (s, 1H), 11,46 (s, 1H), 8,66 (dd, J = 7,8, 1,7 Hz, 1H), 7,87 (dd, J = 5,0, 1,7 Hz, 1H), 7,58 – 7,41 (m, 5H), 7,01-6,98 (m, 1H), 4,00 (s, 3H), 2,76 (s, 3H).	99,0	444,1
A1094		(500 MHz, CD_3CN) δ 12,48 (s, 1H), 8,28 (d, *J* = 1,7 Hz, 1H), 7,97 (s, 1H), 7,94 – 7,92 (m, 1H), 7,88 (d, *J* = 2,5 Hz, 1H), 7,54 (d, *J* = 7,4 Hz, 2H), 7,39 – 7,35 (m, 2H), 7,30 – 7,25 (m, 1H), 3,80 (s, 3H), 2,67 (s, 3H).	99,0	444,1
A1095		(500 MHz, DMSO) δ 13,40 (s, 1H), 12,73 (s, 1H), 7,56 (s, 1H), 7,55 (s, 1H), 7,48 – 7,43 (m, 2H), 7,35 (t, J = 7,3 Hz, 1H), 6,71 (s, 1H), 2,68 (s, 3H), 2,02 – 1,95 (m, 1H), 0,88 – 0,76 (m, 4H).	98,0	460,2

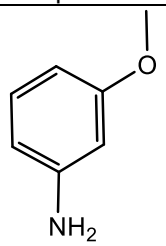
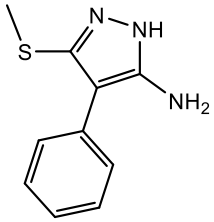
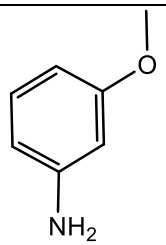
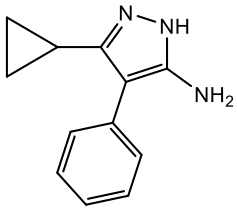
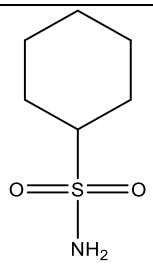
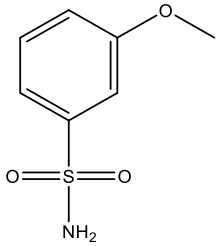
ID del Compuesto	Reemplazo del compuesto **I-5**	^{1}H NMR	Pureza (%)	MS (m/z)
A1096		(500 MHz, DMSO) δ 12,14 (s, 1H), 8,85 (dd, *J* = 8,5, 1,2 Hz, 1H), 8,39 (d, *J* = 3,3 Hz, 1H), 7,74 – 7,66 (m, 1H), 7,56 (s, 1H), 7,54 (s, 1H), 7,50 – 7,42 (m, 2H), 7,36 (t, *J* = 7,3 Hz, 1H), 3,40 (s, 3H), 2,70 – 2,60 (m, 3H).	96,0	491,2
A1097		(500MHz, CD_3CN) δ 8,05 (s, 1H), 7,83 (d,J = 2,9Hz, 1H), 7,73 (d,J = 3,0Hz, 1H), 7,61 (d,J = 7,2Hz, 1H), 7,46 – 7,41 (m, 2H), 7,30 (dd,J = 3,8, 2,7Hz, 1H), 7,22 (dd,J = 2,7, 1,6Hz, 1H), 7,01 (dd,J = 4,1, 1,6Hz, 1H), 4,01 (s, 3H), 2,89 (s, 3H).	95,6	445,2
A1098		(500 MHz, DMSO) δ 12,83 (s, 1H), 9,10 (s, 1H), 8,13 (s, 1H), 7,93 (s, 1H), 7,58 (s, 1H), 7,56 (s, 1H), 7,46 – 7,40 (m, 2H), 7,31 (t, *J* = 7,4 Hz, 1H), 3,91 (s, 3H), 2,69 (s, 3H).	99,8	445,2
A1099		(500 MHz, DMSO) δ 13,10 (s, 1H), 8,64 (s, 1H), 8,34 (s, 1H), 8,22 (s, 1H), 8,13 (s, 1H), 7,57 (s, 1H), 7,56 (s, 1H), 7,46 – 7,41 (m, 2H), 7,34 – 7,29 (m, 1H), 4,04 (s, 3H), 2,69 (s, 3H).	99,2	444,3
A1100		(500 MHz, DMSO) δ 12,74 (s, 1H), 8,14 (s, 1H), 7,93 (d, *J* = 5,2 Hz, 1H), 7,59 (s, 1H), 7,58 (s, 1H), 7,48 – 7,42 (m, 2H), 7,34 (t, *J* = 7,6 Hz, 1H), 7,18 (s, 1H), 3,95 (s, 3H), 2,69 (s, 3H).	99,6	444,1
A1101		(500 MHz, DMSO) δ 12,86 (s, 1H), 11,15 (s, 1H), 8,07 (t, *J* = 6,3 Hz, 1H), 7,51 – 7,44 (m, 5H), 6,96 (dd, *J* = 7,3, 0,8 Hz, 1H), 6,80 (t, *J* = 7,7 Hz, 1H), 4,64 – 4,60 (m, 2H), 3,27 – 3,22 (m, 2H), 2,70 (s, 3H).	100	455,3
A1102		(500 MHz, DMSO) δ 12,75 (s, 1H), 8,13 (s, 1H), 7,69 (s, 1H), 7,56 – 7,43 (m, 4H), 7,38 (s, 1H), 7,06 (t, *J* = 8,0 Hz, 1H), 6,49 (d, *J* = 7,8 Hz, 1H), 4,62 – 4,55 (m, 2H), 3,23 – 3,17 (m, 2H), 2,66 (s, 3H).	100	455,2

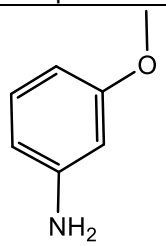
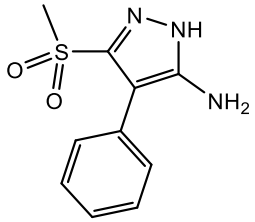
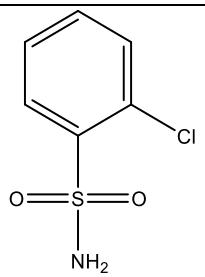
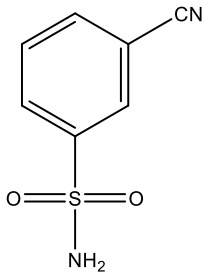
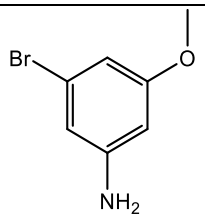
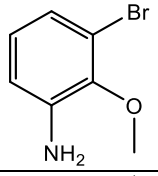
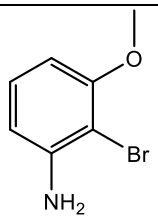
ID del Compuesto	Reemplazo del compuesto **I-5**	^{1}H NMR	Pureza (%)	MS (m/z)
A1103		(500 MHz, DMSO) δ 12,87 (s, 1H), 9,67 (s, 1H), 8,40 (d, *J* = 5,4 Hz, 1H), 7,58 (s, 1H), 7,56 (s, 1H), 7,51 (d, *J* = 7,5 Hz, 1H), 7,45 (m, 3H), 7,33 (t, *J* = 7,4 Hz, 1H), 4,15 (s, 3H), 2,71 (s, 3H).	97,9	444,2
A1104		(500 MHz, DMSO) δ 12,79 (s, 1H), 8,31 (d, *J* = 5,6 Hz, 1H), 8,19 (s, 1H), 7,61 – 7,51 (m, 2H), 7,46 – 7,35 (m, 2H), 7,32 – 7,23 (m, 1H), 6,52 (d, *J* = 5,6 Hz, 1H), 3,92 (s, 3H), 2,63 (s, 3H).	93,0	445,2
A1105	 También reemplazar **I-1**  con	(500 MHz, DMSO) δ 12,54 – 12,46 (m, 1H), 11,82 – 11,67 (m, 1H), 8,14 (t, J = 5,9 Hz, 1H), 7,86 (s, 1H), 7,53-7,46 (m, 4H), 7,41-7,36 (m, 1H), 6,74-6,71 (m, 1H), 3,85 (s, 3H), 2,71 (s, 3H), 2,33 (s, 3H)	97,9	390,3
A1106	 También reemplazar **I-1** con 	(500 MHz, DMSO) δ 12,56 (s, 1H), 11,49 – 11,15 (m, 1H), 8,40 (d, J = 8,4 Hz, 1H), 7,92 (dd, J = 7,9, 1,5 Hz, 1H), 7,73 (t, J = 7,5 Hz, 1H), 7,55-7,48 (m, 4H), 7,36 (t, J = 7,5 Hz, 2H), 3,33 (s, 3H), 2,70 (s, 3H), 2,34 (s, 3H).	100	437,25

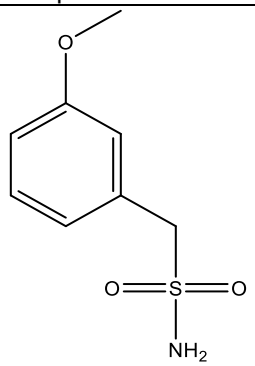
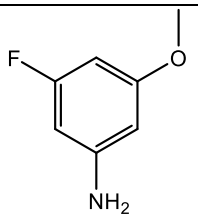
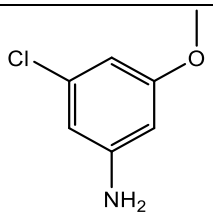
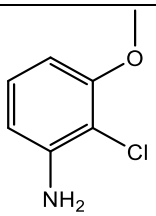
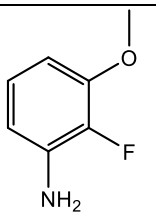
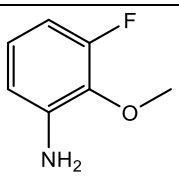
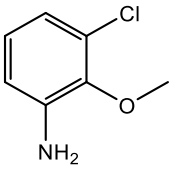
ID del Compuesto	Reemplazo del compuesto **I-5**	^{1}H NMR	Pureza (%)	MS (m/z)
A1107		(500 MHz, DMSO) δ 11,91 (s, 1H), 8,26 (d, *J* = 6,6 Hz, 1H), 8,12 (s, 1H), 7,55 – 7,32 (m, 5H), 6,77 – 6,68 (m, 2H), 4,29 – 4,25 (m, 2H), 2,77 – 2,73 (m, 2H), 2,69 (s, 3H), 1,99 – 1,93 (m, 2H).	99,3	469,3
A1108		(500 MHz, CD_3CN) δ 13,03 (s, 1H), 8,64 (d, *J* = 2,4 Hz, 1H), 8,44 (d, *J* = 8,9 Hz, 1H), 8,02 (dd, *J* = 8,9, 2,5 Hz, 1H), 7,92 (s, 1H), 7,48 (s, 1H), 7,46 (s, 1H), 7,33 – 7,29 (m, 2H), 7,21 (t, *J* = 7,4 Hz, 1H), 2,96 (s, 3H), 2,61 (s, 3H).	92,4	491,2
A1109		(500 MHz, CD_3CN) δ 12,10 (s, 1H), 9,51 (s, 1H), 8,28 (d, *J* = 5,0 Hz, 1H), 7,86 (d, *J* = 17,0 Hz, 1H), 7,59 (d, *J* = 5,0 Hz, 1H), 7,36 (s, 1H), 7,35 (s, 1H), 7,25 – 7,19 (m, 2H), 7,13 (t, *J* = 7,4 Hz, 1H), 3,06 (s, 3H), 2,50 (s, 3H).	96,7	492,2
A1110		(500 MHz, CD_3CN) δ 12,53 (s, 1H), 8,32 (s, 1H), 7,85 (s, 1H), 7,38 (s, 1H), 7,36 (s, 1H), 7,26 – 7,22 (m, 2H), 7,17 – 7,13 (m, 1H), 6,87 (d, *J* = 9,3 Hz, 1H), 3,83 (s, 3H), 2,55 (s, 3H).	99,8	445,2
A1111		(500 MHz, DMSO) δ 12,45 (s, 1H), 7,55 – 7,40 (m, 5H), 3,47 (dt, J = 15,5, 7,0 Hz, 2H), 2,57 (s, 3H), 1,76 (dt, J = 15,0, 7,5 Hz, 2H), 1,02 (t, J = 7,5 Hz, 3H).	96,2	443,1
A1112		(500 MHz, CDCl3) δ 12,41 (s, 1H), 7,53 – 7,41 (m, 5H), 7,40-7,36 (m, 5H), 4,83 (s, 2H), 2,65 – 2,60 (m, 3H).	100	489,2 (M-H)

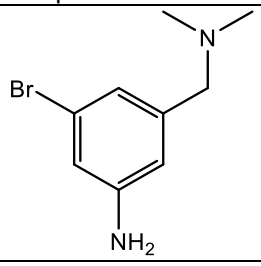
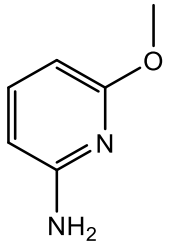
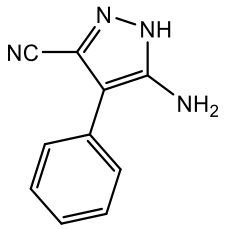
ID del Compuesto	Reemplazo del compuesto **I-5**	^{1}H NMR	Pureza (%)	MS (m/z)
A1113		(500 MHz, DMSO) δ 12,48 (s, 1H), 8,93 (d, *J* = 1,9 Hz, 1H), 8,50 (dd, *J* = 8,6, 2,1 Hz, 1H), 8,12 (s, 1H), 8,01 (d, *J* = 8,6 Hz, 1H), 7,56 – 7,32 (m, 5H), 3,23 (s, 3H), 2,63 (s, 3H).	99,6	492,0
A1114		(500 MHz, DMSO) δ 12,70 (s, 1H), 8,13 (s, 1H), 7,49 (s, 1H), 7,47 (s, 1H), 7,42 – 7,34 (m, 2H), 7,27 (s, 1H), 7,14 (s, 1H), 6,93 (s, 1H), 6,88 (d, *J* = 7,8 Hz, 1H), 6,71 (s, 1H), 3,65 (s, 3H), 3,31 (s, 3H), 2,13 (s, 3H).	100,0	457,3
A1115		(500 MHz, DMSO) δ 12,73 (s, 1H), 11,27 (s, 1H), 7,58 (d, *J* = 2,2 Hz, 1H), 7,51 – 7,40 (m, 5H), 6,56 (d, *J* = 2,2 Hz, 1H), 4,18 – 4,11 (m, 2H), 3,66 – 3,61 (m, 2H), 3,20 (s, 3H), 2,56 (s, 3H).	99,6	461,1
A1116		(500 MHz, DMSO) δ 13,31 (s, 1H), 8,09 – 8,04 (m, 2H), 7,77 (t, J = 7,4 Hz, 1H), 7,70 (t, J = 7,6 Hz, 2H), 7,53 (dt, J = 15,2, 7,5 Hz, 4H), 7,44 (d, J = 7,2 Hz, 1H), 2,50 (s, 3H).	98,5	477,1
A1117		(500 MHz, DMSO) δ 8,34 (s, 1H), 7,55 (d, J = 7,7 Hz, 2H), 7,44 (dd, J = 10,6, 4,9 Hz, 2H), 7,33 (dd, J = 10,5, 4,3 Hz, 1H), 3,33 (s, 3H), 2,62 (s, 3H).	97,0	413,1 (M-H)

ID del Compuesto	Reemplazo del compuesto **I-5**	^{1}H NMR	Pureza (%)	MS (m/z)
A1118		(500 MHz, DMSO) δ 12,04 (s, 1H), 8,13 (s, 1H), 7,57 – 7,29 (m, 6H), 6,57 (s, 1H), 4,86 (s, 1H), 4,03 (s, 2H), 3,71 (s, 2H), 2,64 (s, 3H).	99,3	447,4
A1119		(500 MHz, DMSO) δ 12,25 (s, 1H), 8,26 (s, 1H), 7,77 (dd, J = 8,1, 1,4 Hz, 1H), 7,52 (d, J = 7,4 Hz, 2H), 7,41 – 7,33 (m, 2H), 7,30 (dd, J = 8,0, 1,5 Hz, 1H), 7,26 – 7,20 (m, 1H), 7,18 – 7,12 (m, 1H), 7,06 – 7,00 (m, 1H), 2,97 – 2,94 (m, 1H), 2,58 (s, 3H), 1,95 (d, J = 10,9 Hz, 2H), 1,56 (d, J = 13,1 Hz, 2H), 1,43 (d, J = 12,4 Hz, 1H), 1,31 – 1,19 (m, 2H), 1,13 – 1,03 (m, 2H), 1,02 – 0,93 (m, 1H).	96,4	574,1
A1120		(500 MHz, DMSO) δ 8,72 (dt, J = 4,7, 1,3 Hz, 1H), 8,15 – 8,13 (m, 2H), 7,70 (dd, J = 8,8, 4,6 Hz, 1H), 7,53 (d, J = 7,4 Hz, 2H), 7,43 (dd, J = 10,6, 4,9 Hz, 2H), 7,32 (t, J = 7,4 Hz, 1H), 2,43 (s, 3H).	96,7	478,2
A1121		(500 MHz, DMSO) δ 7,91 (dd, J = 7,9, 1,7 Hz, 1H), 7,69 – 7,65 (m, 1H), 7,49 – 7,45 (m, 4H), 7,42 (s, 1H), 7,24 (d, J = 8,2 Hz, 1H), 7,19 – 7,13 (m, 1H), 3,86 (s, 3H), 2,45 (s, 3H).	96,9	507,3

ID del Compuesto	Reemplazo del compuesto **I-5**	^{1}H NMR	Pureza (%)	MS (m/z)
A1122	 También reemplazar **I-1** con 	(500 MHz, DMSO) δ 12,34 (brs, 1H), 7,60-7,54 (m, 2H), 7,49 (t, J = 7,7 Hz, 2H), 7,42 (t, J = 2,1 Hz, 1H), 7,36 (t, J = 7,2 Hz, 1H), 7,27-7,22 (m, 1H), 7,21-7,17 (m, 1H), 3,77 (s, 3H), 2,58(s, 3H), 2,58 (superposición s, 3H).	97,6	421,1
A1123	 También reemplazar **I-1** con 	(500 MHz, DMSO) δ 7,67-7,62 (m, 2H), 7,49 (t, J = 7,7 Hz, 2H), 7,42 (m, 1H), 7,37-7,32 (m, 1H), 7,25-7,20 (m, 1H), 7,15 (m, 1H), 6,63 (dd, J = 8,1, 1,0 Hz, 1H), 3,76 (s, 3H), 2,59 (s, 3H), 1,98-1,90 (m, 1H), 1,02-0,95 (m, 4H).	98,2	415,2
A1124		(500 MHz, DMSO) δ 13,08 (s, 1H), 7,54 (d, J = 7,3 Hz, 2H), 7,46 – 7,41 (m, 2H), 7,34 – 7,30 (m, 1H), 3,51 (tt, J = 12,2, 3,5 Hz, 2H), 2,59 (s, 3H), 2,04 (d, J = 10,7 Hz, 2H), 1,82 (d, J = 13,2 Hz, 2H), 1,63 (d, J = 12,4 Hz, 1H), 1,48 (qd, J = 12,5, 3,3 Hz, 2H), 1,33 – 1,23 (m, 2H), 1,16 (dd, J = 25,3, 12,6 Hz, 1H).	100	483,3
A1125		(500 MHz, DMSO) δ 13,78 – 13,56 (m, 1H), 8,15 (s, 1H), 7,57 – 7,50 (m, 4H), 7,47 (dd, J = 2,5, 1,2 Hz, 1H), 7,44 – 7,39 (m, 2H), 7,33 – 7,28 (m, 1H), 7,27 – 7,24 (m, 1H), 3,83 (s, 3H), 2,48 (s, 3H).	97,1	507,3

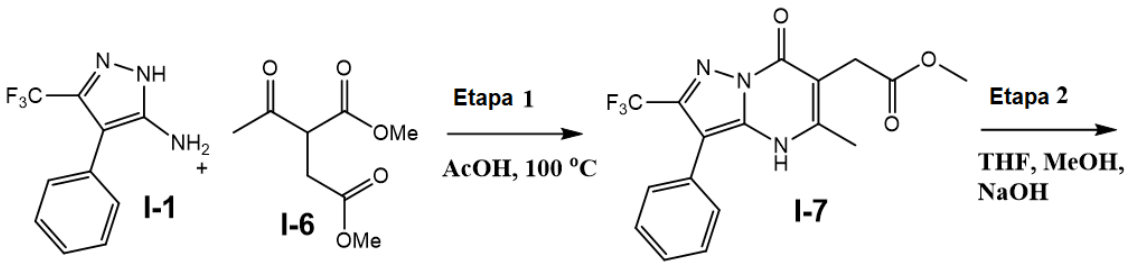
ID del Compuesto	Reemplazo del compuesto **I-5**	^{1}H NMR	Pureza (%)	MS (m/z)
A1126	 También reemplazar **I-1** con 	(500 MHz, DMSO) δ 12,72 (brs, 1H), 7,70 (brs, 2H), 7,43-7,47 (m, 3H), 7,35-7,41 (m, 1H), 7,22-7,25 (m, 1H), 7,16-7,18 (m, 1H), 6,62-6,67 (m, 1H), 3,77 (s, 3H), 3,35 (s, 3H), 2,60 (s, 3H), 2,55 (s, 3H).	99,3	453,5
A1127		(500 MHz, DMSO) δ 8,18 (dd, J = 7,9, 1,5 Hz, 1H), 7,69 (ddd, J = 13,0, 7,9, 6,4 Hz, 2H), 7,64 – 7,60 (m, 1H), 7,51 (d, J = 7,5 Hz, 2H), 7,44 (t, J = 7,7 Hz, 2H), 7,35 (d, J = 7,2 Hz, 1H), 2,45 (s, 3H).	97,0	509,1 (M-H)
A1128		(500 MHz, DMSO) δ 8,43 (t, J = 1,5 Hz, 1H), 8,34 – 8,31 (m, 1H), 8,19 (d, J = 7,8 Hz, 1H), 7,86 (t, J = 7,9 Hz, 1H), 7,49 (d, J = 7,4 Hz, 2H), 7,45 (t, J = 7,6 Hz, 2H), 7,36 (s, 1H), 2,45 (s, 3H).	94,0	500,1 (M-H)
A1129		(500 MHz, DMSO) δ 12,74 (s, 1H), 10,95 (s, 1H), 7,59 (t, J = 1,7 Hz, 1H), 7,54 – 7,49 (m, 2H), 7,48 – 7,44 (m, 3H), 7,24 (t, J = 2,0 Hz, 1H), 6,90 – 6,87 (m, 1H), 3,78 (s, 3H), 2,51 (s, 3H).	99,4	520,0 y 522,0
A1130		(500 MHz, DMSO) δ 12,98 (s, 1H), 11,57 (s, 1H), 8,44 (d, J = 7,2 Hz, 1H), 7,56 – 7,44 (m, 5H), 7,33 (dd, J = 8,1, 1,3 Hz, 1H), 7,09 (t, J = 8,1 Hz, 1H), 3,88 (s, 3H), 2,76 (s, 3H).	98,7	520,0 y 522,0
A1131		(500 MHz, DMSO) δ 12,99 (s, 1H), 11,42 (s, 1H), 7,98 (d, J = 8,1 Hz, 1H), 7,56 – 7,44 (m, 5H), 7,35 (t, J = 8,3 Hz, 1H), 6,90 (dd, J = 8,3, 1,2 Hz, 1H), 3,88 (s, 3H), 2,76 (s, 3H).	99,3	520,0 y 522,0

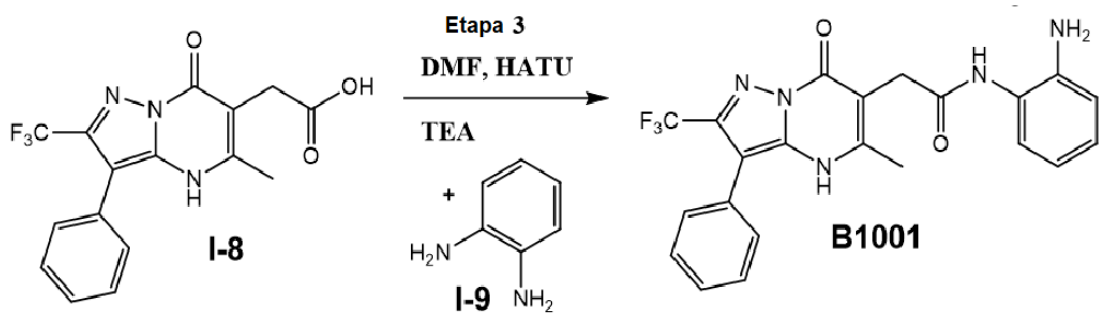
ID del Compuesto	Reemplazo del compuesto **I-5**	^{1}H NMR	Pureza (%)	MS (m/z)
A1132		(400 MHz, DMSO) δ 7,54 (d, J = 7,5 Hz, 2H), 7,44 (t, J = 7,6 Hz, 2H), 7,35 (d, J = 6,5 Hz, 1H), 7,26 (d, J = 7,8 Hz, 1H), 6,91 (d, J = 9,7 Hz, 3H), 4,77 (s, 2H), 3,67 (s, 3H), 2,66 (s, 3H).	94,6	519,8 (M-H)
A1133		(500 MHz, DMSO) δ 12,74 (s, 1H), 11,06 (s, 1H), 7,53 – 7,43 (m, 5H), 7,24 (dt, J = 11,2, 1,9 Hz, 1H), 7,06 (s, 1H), 6,56 (dt, J = 10,9, 2,3 Hz, 1H), 3,77 (s, 3H), 2,52 (s, 3H).	96,9	461,2
A1134		(500 MHz, DMSO) δ 12,74 (s, 1H), 10,95 (s, 1H), 7,55 – 7,49 (m, 2H), 7,49 – 7,44 (m, 4H), 7,21 (t, J = 1,9 Hz, 1H), 6,76 (t, J = 2,0 Hz, 1H), 3,78 (s, 3H), 2,51 (s, 3H).	99,5	477,2
A1135		(500 MHz, DMSO) δ 12,44 – 12,19 (m, 1H), 11,91 (s, 1H), 8,15 – 8,09 (m, 1H), 7,53 – 7,48 (m, 4H), 7,46 – 7,41 (m, 1H), 7,29 (t, *J* = 8,3 Hz, 1H), 6,89 (dd, *J* = 8,4, 1,1 Hz, 1H), 3,88 (s, 3H), 2,74 (s, 3H).	99,4	477,2
A1136		(500 MHz, DMSO) δ 12,91 (s, 1H), 11,35 (s, 1H), 7,88 (t, J = 7,1 Hz, 1H), 7,55 – 7,43 (m, 5H), 7,13 – 7,07 (m, 1H), 6,93 (td, J = 8,3, 1,3 Hz, 1H), 3,86 (s, 3H), 2,68 (s, 3H).	99,6	461,2
A1137		(500 MHz, DMSO) δ 12,97 (s, 1H), 11,75 (s, 1H), 8,26 (d, J = 8,3 Hz, 1H), 7,55 – 7,42 (m, 5H), 7,09 (td, J = 8,4, 6,1 Hz, 1H), 6,97 (ddd, J = 11,0, 8,4, 1,4 Hz, 1H), 3,94 (s, 3H), 2,74 (s, 3H).	99,8	461,2
A1138		(500 MHz, DMSO) δ 12,98 (s, 1H), 11,68 (s, 1H), 8,41 (dd, J = 7,9, 1,7 Hz, 1H), 7,57 – 7,42 (m, 5H), 7,22 – 7,10 (m, 2H), 3,90 (s, 3H), 2,76 (s, 3H).	98,7	477,1

ID del Compuesto	Reemplazo del compuesto **I-5**	^{1}H NMR	Pureza (%)	MS (m/z)
A1139		(500 MHz, DMSO) δ 12,52 (s, 1H), 8,16 – 8,09 (m, 2H), 7,59 – 7,53 (m, 3H), 7,45 – 7,41 (m, 2H), 7,33 – 7,29 (m, 1H), 7,24 (s, 1H), 3,96 – 3,79 (m, 2H), 2,66 (s, 3H), 2,50 (s, 6H).	95,4	548,0 550,0
A1140	NH_3	(500 MHz, DMSO) δ 12,58 (s, 1H), 8,06 (s, 1H), 7,55 – 7,38 (m, 6H), 2,54 (s, 3H).	99	337,6
A1144	 También reemplazar I-1 con 	(400 MHz, DMSO) δ 11,41 (s, 1H), 7,79 – 7,75 (m, 1H), 7,71 – 7,61 (m, 3H), 7,53 – 7,48 (m, 2H), 7,42 – 7,36 (m, 1H), 6,50 – 6,45 (m, 1H), 3,79 (s, 3H), 2,61 (s, 3H).	95,2	401,2

Ejemplo 2

[00415] La síntesis de *N*-(2-aminofenil)-2-(5-metil-7-oxo-3-fenil-2-(trifluorometil)-4,7-dihidropirazolo[1,5-*a*]pirimidin-6-il)acetamida (**B1001**) se realizó en tres etapas de la siguiente manera:





[00416] **Etapa 1**: Síntesis de 2-(5-metil-7-oxo-3-fenil-2-(trifluorometil)-4,7-dihidropirazolo[1,5-*a*]pirimidin-6-il)acetato metilo (**I-7**): a una solución agitada de 4-fenil-3-(trifluorometil)-1*H*-pirazol-5-amina (**I-1**, 2,00 g, 8,80 mmol) (WO 2012149157) en AcOH (15 mL) se agregó dimetil 2-acetilsuccinato (**I-6**, 1,5 eq, 2,48 g, 13,2 mmol). La mezcla de reacción se calentó a 100°C durante 5 h y se concentró hasta secarse. La mezcla de reacción se trituró en EtOAc durante 15 minutos. El sólido se recolectó mediante filtración, se enjuagó con EtOAc y se secó al vacío para obtener el compuesto **I-7** (2,38 g, 6,51 mmol, 74%) como un sólido blanco que se usó sin purificación adicional. ^{1}H NMR (500 MHz, DMSO) δ 12,27 (s, 1H), 7,56 – 7,39 (m, 5H), 3,63 (s, 3H), 3,61 (s, 2H), 2,34 (s, 3H); MS (m/z): 365,9 $[M+1]^+$, 99,3%.

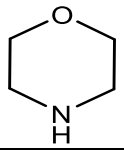
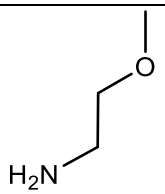
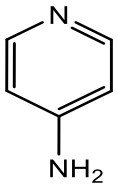
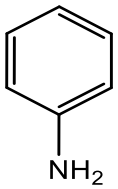
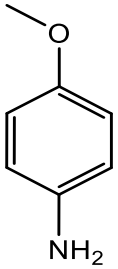
[00417] **Etapa 2**: Síntesis de ácido 2-(5-metil-7-oxo-3-fenil-2-(trifluorometil)-4,7-dihidropirazolo[1,5-*a*]pirimidin-6-il)acético (**I-8**): a una solución agitada del compuesto **I-7** (2,38 g, 6,51 mmol) en una mezcla de THF (15 mL) y MeOH (15 mL) se agregó una solución de hidróxido de sodio 2M (15 mL, 30 mmol). La mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente (r.t.) durante 1,5 h y se concentró hasta secarse. Después de la adición de agua (15 mL) y 10% de HCl (15 mL), la suspensión blanca se agitó a r.t. durante 15 minutos. El sólido se recolectó mediante filtración, se enjuagó con agua y se secó al vacío para obtener el compuesto **I-8** (2,27 g, 6,46 mmol, 99%) como un sólido blanco que se usó sin purificación adicional. MS (m/z): 352,1 $[M+1]^+$, >99%.

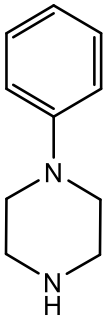
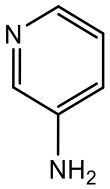
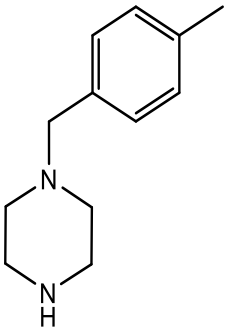
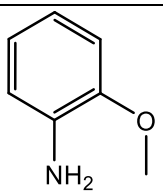
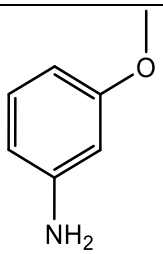
[00418] **Etapa 3**: Síntesis de *N*-(2-aminofenil)-2-(5-metil-7-oxo-3-fenil-2-(trifluorometil)-4,7-dihidropirazolo[1,5-*a*]pirimidin-6-il)acetamida (**B1001**): a una solución agitada del compuesto **I-8** (130 mg, 0,37 mmol) en DMF (1,8 mL) se agregaron HATU (185 mg, 0,48 mmol), o-fenilendiamina (**I-9**, 161 mg, 1,48 mmol) y TEA (104 µL, 0,74 mmol). La mezcla de reacción se agitó a r.t. durante 18 h. Después de la adición de EtOAc, agua y $NaHCO_3$, las capas se separaron y la capa acuosa se extrajo con EtOAc. Las capas orgánicas combinadas se lavaron con salmuera, se secaron en Na_2SO_4 y se concentraron al vacío. El residuo se purificó mediante cromatografía flash inversa (KP-C18-H5, mediante el uso de un gradiente de 0 a 100%

de MeCN en amortiguador de formiato de amonio acuoso 10 mM) para obtener el compuesto **B1001** (122 mg, 0,27 mmol, 75%) como un sólido beige después de la liofilización. ^{1}H NMR (500 MHz, DMSO) δ 12,24 (s, 1H), 9,20 (s, 1H), 7,53-7,50 (m, 2H), 7,47-7,43 (m, 3H), 7,10 – 7,07 (m, 1H), 6,93 – 6,88 (m, 1H), 6,72 – 6,69 (m, 1H), 6,52 (t, *J* = 7,0 Hz, 1H), 4,86 (s, 2H), 3,63 (s, 2H), 2,40 (s, 3H); MS (m/z): 442,1 [M+1]+, 99,9%.

[00419] La Tabla 3 a continuación proporciona compuestos adicionales que se pueden sintetizar de manera similar a los métodos descritos en las Etapas 1-3 anteriores, al sustituir el compuesto enumerado por **I-9**. Los datos para los compuestos sintetizados se proporcionan en las columnas 3-5.

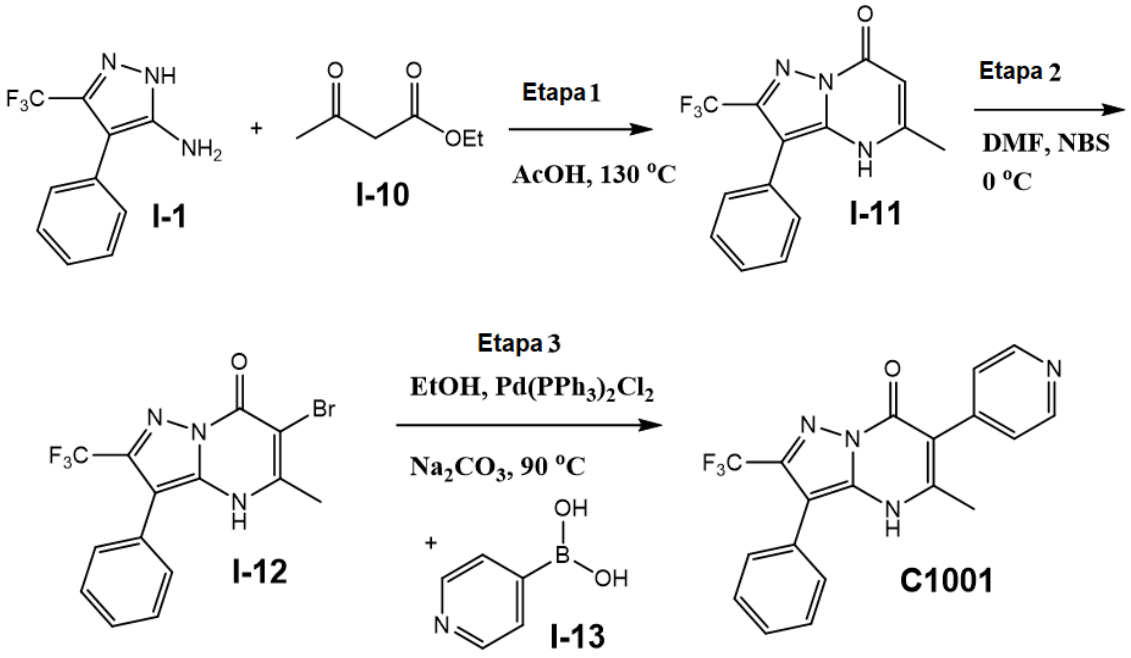
Tabla 3

ID del compuesto	Reemplazo del compuesto **I-9**	^{1}H NMR	Pureza (%)	MS (m/z)
B1002		(500MHz, DMSO) δ 12,22 (s, 1H), 7,58 – 7,34 (m, 5H), 3,64 (s, 4H), 3,62 (s, 2H), 3,58 – 3,52 (m, 2H), 3,48 – 3,41 (m, 2H), 2,28 (s, 3H).	100,0	421,0
B1003		(500MHz, DMSO) δ 12,20 (s, 1H), 7,91 (t, *J* = 5,6Hz, 1H), 7,62 – 7,32 (m, 5H), 3,40 (s, *J* = 15,2Hz, 2H), 3,34 – 3,30 (m, 2H), 3,23 (s, 3H), 3,20 (q, *J* = 5,7Hz, 2H), 2,29 (s, 3H).	100,0	409,0
B1004		(500MHz, DMSO) δ 12,75 (s, 1H), 10,60 (s, 1H), 8,45 (s, 2H), 7,62 (d, *J* = 5,4Hz, 2H), 7,57 – 7,40 (m, 5H), 3,71 (s, 2H), 2,38 (s, 3H).	100,0	428,0
B1005		(500MHz, DMSO) δ 12,27 (s, 1H), 10,06 (s, 1H), 7,59 (dd, *J* = 8,6, 1,0Hz, 2H), 7,52 (dd, *J* = 11,2, 4,4Hz, 2H), 7,49 – 7,42 (m, 3H), 7,33 – 7,26 (m, 2H), 7,03 (t, *J* = 7,4Hz, 1H), 3,65 (s, 2H), 2,37 (s, 3H).	100,0	427,0
B1006		(500MHz, DMSO) δ 12,25 (s, 1H), 9,89 (s, 1H), 7,58 – 7,39 (m, 7H), 6,96 – 6,80 (m, 2H), 3,71 (s, 3H), 3,62 (s, 2H), 2,37 (s, 3H).	99,7	457,0

ID del compuesto	Reemplazo del compuesto **I-9**	^{1}H NMR	Pureza (%)	MS (m/z)
B1007		(500MHz, DMSO) δ 12,22 (s, 1H), 7,54 – 7,41 (m, 5H), 7,24 (dd, *J* = 8,7, 7,3Hz, 2H), 6,98 (d, *J* = 7,9Hz, 2H), 6,82 (t, *J* = 7,3Hz, 1H), 3,84 – 3,75 (m, 2H), 3,68 (s, 2H), 3,65 – 3,57 (m, 2H), 3,27 – 3,20 (m, 2H), 3,15 – 3,07 (m, 2H), 2,30 (s, 3H).	98,1	496,1
B1008		(500MHz, DMSO) δ 12,29 (s, 1H), 10,28 (s, 1H), 8,75 (d, *J* = 2,2Hz, 1H), 8,26 (d, *J* = 3,6Hz, 1H), 8,02 (ddd, *J* = 8,4, 2,5, 1,5Hz, 1H), 7,55 – 7,40 (m, 5H), 7,34 (dd, *J* = 8,2, 4,5Hz, 1H), 3,69 (s, 2H), 2,38 (s, 3H).	99,1	428,0
B1009		(500MHz, DMSO) δ 12,21 (s, 1H), 7,54 – 7,40 (m, 5H), 7,25 – 7,10 (m, 4H), 3,67 – 3,56 (m, 4H), 3,52 – 3,38 (m, 4H), 2,46 – 2,38 (m, 2H), 2,37 – 2,30 (m, 2H), 2,29 (s, 3H), 2,26 (s, 3H).	96,1	524,1
B1010		(400MHz, DMSO) δ 12,26 (s, 1H), 9,22 (s, 1H), 7,91 (d, J = 7,9Hz, 1H), 7,55 – 7,40 (m, 5H), 7,10 – 7,00 (m, 2H), 6,92 – 6,84 (m, 1H), 3,84 (s, 3H), 3,71 (s, 2H), 2,39 (s, 3H).	99,2	457,0
B1011		(400MHz, DMSO) δ 12,28 (s, 1H), 10,07 (s, 1H), 7,55 – 7,48 (m, 2H), 7,46 (t, J = 6,5Hz, 3H), 7,32 (s, 1H), 7,20 (t, J = 8,1Hz, 1H), 7,11 (d, J = 8,3Hz, 1H), 6,62 (dd, J = 8,1, 1,9Hz, 1H), 3,71 (s, 3H), 3,64 (s, 2H), 2,37 (s, 3H).	99,7	457,0

Ejemplo 3

[00420] La síntesis de 5-metil-3-fenil-6-(piridin-4-il)-2-(trifluorometil)pirazolo[1,5-*a*]pirimidin-7(4*H*)-ona (**C1001**) se realizó en tres etapas de la siguiente manera:



[00421] **Etapa 1**: Síntesis de 5-metil-3-fenil-2-(trifluorometil)pirazolo[1,5-*a*]pirimidin-7(4*H*)-ona (**I-11**): a una solución agitada de 4-fenil-3-(trifluorometil)-*1*H-pirazol-5-amina **(I-1,** 1,43 g, 6,29 mmol) (WO 2012149157) en AcOH (31,5 mL) se agregó acetoacetato de etilo (**I-10,** 1 eq, 796 µL, 6,29 mmol). La mezcla de reacción se calentó a 130°C durante 1 h y se concentró hasta secarse. La mezcla de reacción se trituró en EtOAc durante 15 minutos. El sólido se recolectó mediante filtración, se enjuagó con EtOAc y se secó al vacío para obtener el compuesto **I-11** (1,04 g, 6,29 mmol, 56%) como un sólido blanco que se usó sin purificación adicional. ^{1}H NMR (500 MHz, DMSO) δ 12,27 (s, 1H), 7,52 – 7,44 (m, 3H), 7,43 – 6,7,40 (m, 2H), 5,79 (d, *J* = 0,6 Hz, 1H), 2,30 (s, 3H); MS (m/z): 294,1 [M+1]+, 99,9%.

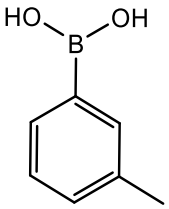
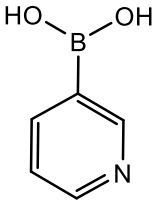
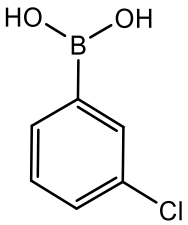
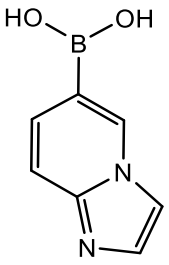
[00422] **Etapa 2**: Síntesis de 6-bromo-5-metil-3-fenil-2-(trifluorometil)pirazolo[1,5-*a*]pirimidin-7(4*H*)-ona (**I-12**): a una suspensión agitada del compuesto **I-11** (830 mg, 2,83 mmol) en DMF (9,4 mL) se agregó *N*-bromosuccinimida (509 mg, 2,83 mmol) a 0°C. La mezcla de reacción se agitó a r.t. durante 30 minutos. Después de la adición de agua, la suspensión blanca se agitó a r.t. durante 10 minutos. El sólido se recolectó mediante filtración, se enjuagó con agua y se secó al vacío para obtener el compuesto **I-12** (921 g, 2,47 mmol, 87%) como un sólido blancuzco que se usó sin purificación adicional. MS (m/z): 372,2-374,2 [M+1]+, 98,1%.

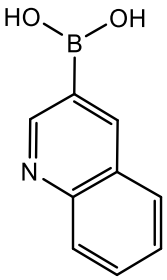
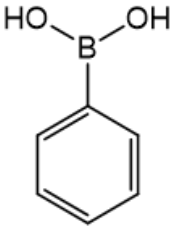
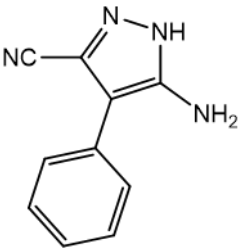
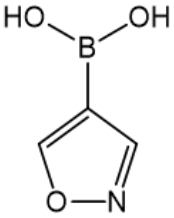
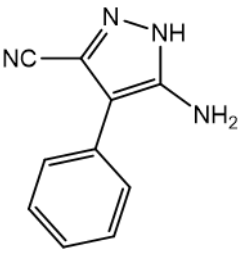
[00423] **Etapa 3**: Síntesis de 5-metil-3-fenil-6-(piridin-4-il)-2-(trifluorometil)pirazolo[1,5-*a*]pirimidin-7(4*H*)-ona (**C1001**): a una solución agitada del compuesto **I-12** (100 mg, 0,26 mmol) en una mezcla de EtOH desgasificado (4 mL) y

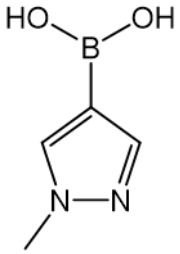
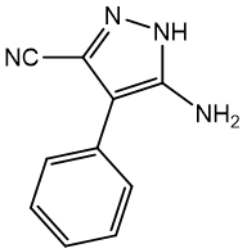
agua (1 mL), se agregó ácido piridin-4-borónico (**I-13**, 40 mg, 0,32 mmol), $Pd(PPh_3)_2Cl_2$ (19 mg, 0,02 mmol) y Na_2CO_3 (117 mg, 1,10 mmol). La mezcla de reacción se calentó a 90°C durante 18 h. La mezcla de reacción se filtró a través de Celite, se lavó con MeOH y se concentró al vacío. El residuo se purificó dos veces mediante cromatografía flash inversa (KP-C18-H5, mediante el uso de un gradiente de 0 a 100% de MeCN en amortiguador de formiato de amonio acuoso 10 mM) para obtener el compuesto **C1001** (7,4 mg, 0,02 mmol, 7%) como un sólido amarillo después de la liofilización. ^{1}H NMR (500 MHz, DMSO) δ 12,61 (bs, 1H), 8,62 (s, 2H), 7,52 – 7,48 (m, 4H), 7,45 – 7,39 (m, 3H), 2,21 (s, 3H); MS (m/z): 371,2 $[M+1]^+$, 98,7%.

[00424] La Tabla 4 a continuación proporciona compuestos adicionales que se pueden sintetizar de manera similar a los métodos descritos en las Etapas 1-3 anteriores, al sustituir el compuesto enumerado por **I-13.** Los datos para los compuestos sintetizados se proporcionan en las columnas 3-5.

Tabla 4

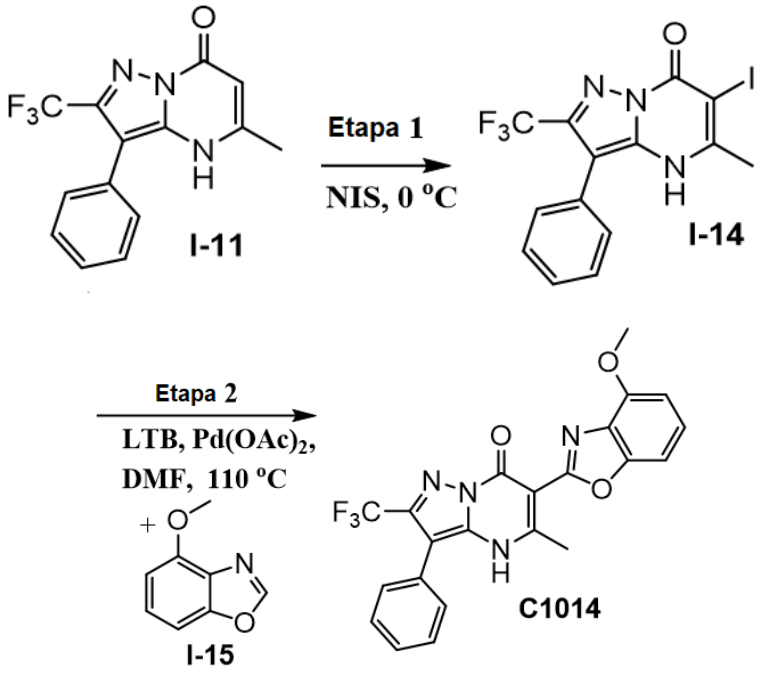
ID del compuesto	Reemplazo del compuesto **I-13**	^{1}H NMR	Pureza (%)	MS (m/z)
C1002		(500MHz, DMSO) δ 12,35 (s, 1H), 7,53-7,44 (m, 5H), 7,32 (t, *J* = 7,5 Hz, 1H), 7,18 (d, *J* = 7,6 Hz, 1H), 7,13 – 7,08 (m, 2H), 2,35 (s, 3H), 2,15 (s, 3H).	95,7	384,2
C1003		(500MHz, DMSO) δ 12,50 (bs, 1H), 8,56 (d, *J* = 10,9 Hz, 2H), 7,78 (d, *J* = 7,8 Hz, 1H), 7,54 – 7,45 (m, 6H), 2,21 (s, 3H).	99,2	371,0
C1004		(500MHz, DMSO) δ 12,43 (s, 1H), 7,54 – 7,40 (m, 8H), 7,31 (dt, *J* = 7,4, 1,4 Hz, 1H), 2,18 (s, 3H).	98,7	404,1
C1006		(500MHz, DMSO) δ 8,53 (s, 1H), 7,99 (s, 1H), 7,66-7,61 (m, 2H), 7,52 – 7,47 (m, 4H), 7,44-7,40 (m, 1H), 7,21 (dd, J = 9,2, 1,4 Hz, 1H), 2,23 (s, 3H).	98,4	410,2

ID del compuesto	Reemplazo del compuesto **I-13**	^{1}H NMR	Pureza (%)	MS (m/z)
C1007		(500MHz, DMSO) δ 12,57 (bs, 1H), 8,86 (s, 1H), 8,34 (d, J = 1,5 Hz, 1H), 8,07 (d, J = 8,4 Hz, 1H), 8,02 (d, J = 7,8 Hz, 1H), 7,83 – 7,77 (m, 1H), 7,65 (t, J = 7,4 Hz, 1H), 7,55 – 7,44 (m, 5H), 2,27 (s, 3H).	99,9	421,1
C1273	 También reemplazar **I-1** con 	(400 MHz, DMSO) δ 12,56 (s, 1H), 7,64 – 7,56 (m, 4H), 7,53 – 7,43 (m, 3H), 7,42 – 7,36 (m, 1H), 7,36 – 7,31 (m, 2H), 2,22 (s, 3H).	95,9	327,1
C1281	 También reemplazar **I-1** con 	(500 MHz, DMSO): δ 9,17 (s, 1H), 8,86 (s, 1H), 7,67 (d, *J* = 7,4 Hz, 2H), 7,58 (t, *J* = 7,7 Hz, 2H), 7,53 – 7,42 (m, 1H), 2,46 (s, 3H).	100	318,1

ID del compuesto	Reemplazo del compuesto **I-13**	^{1}H NMR	Pureza (%)	MS (m/z)
C1282	 También reemplazar **I-1** con 	(500 MHz, DMSO) δ 7,88 (s, 1H), 7,86 – 7,73 (m, 2H), 7,58 (s, 1H), 7,53-7,50 (m., 2H), 7,38 (s, 1H), 3,88 (s, 3H), 2,40 (s, 3H).	100	329,1 (M-H)

Ejemplo 4

[00425] La síntesis de 6-(4-metoxibenzo[*d*]oxazol-2-il)-5-metil-3-fenil-2-(trifluorometil)pirazolo[1,5-*a*]pirimidin-7(4*H*)-ona (**C1014**) se realizó en dos etapas de la siguiente manera:



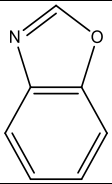
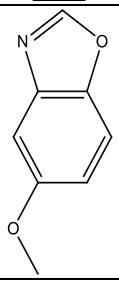
[00426] **Etapa 1**: Síntesis de 6-yodo-5-metil-3-fenil-2-(trifluorometil)pirazolo[1,5-*a*]pirimidin-7(4*H*)-ona (**I-14**): a una suspensión de 5-metil-3-fenil-2-

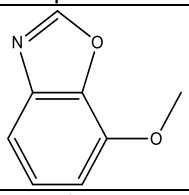
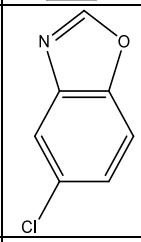
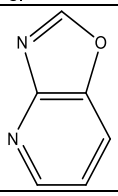
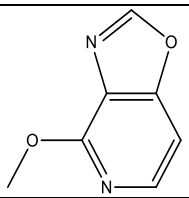
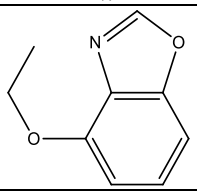
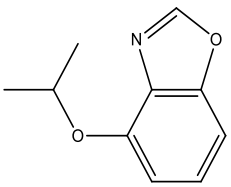
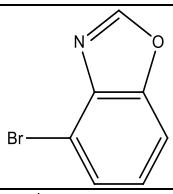
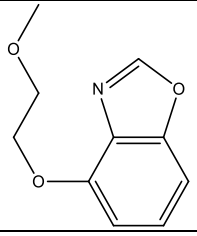
(trifluorometil)pirazolo[1,5-*a*]pirimidin-7(4*H*)-ona (**I-11**, 450 mg, 1,53 mmol) se agregó *N*-yodosuccinimida (363 mg, 1,53 mmol) a 0°C. Después de 30 minutos, la LCMS mostró conversión completa. La reacción se vertió en agua. El sólido precipitado se filtró y se lavó con $Na_2S_2O_3$ acuoso diluido seguido de agua. El sólido se secó a alto vacío para obtener el **I-14** deseado. ^{1}H NMR (500 MHz, DMSO) δ 12,75 (bs, 1H), 7,53 – 7,40 (m, 5H), 2,58 (s, 3H). MS (m/z): 420,0 $[M+1]^+$.

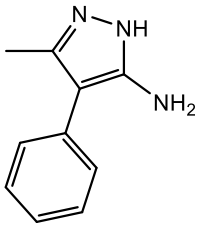
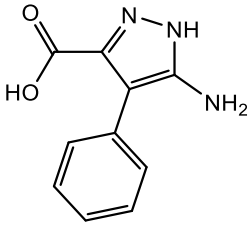
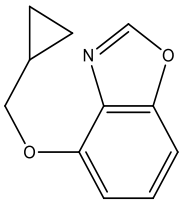
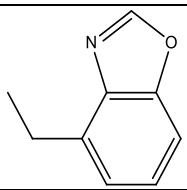
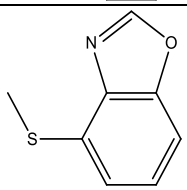
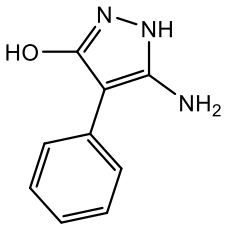
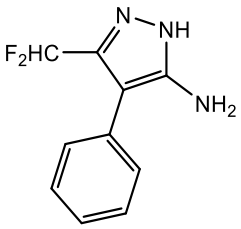
[00427] **Etapa 2**: Síntesis de 6-(4-metoxibenzo[*d*]oxazol-2-il)-5-metil-3-fenil-2-(trifluorometil)pirazolo[1,5-*a*]pirimidin-7(4*H*)-ona (**C1014**): una mezcla de 6-yodo-5-metil-3-fenil-2-(trifluorometil)pirazolo[1,5-a]pirimidin-7(4H)-ona (**I-14,** 100 mg, 239 µmol), 4-metoxibenzo[d]oxazol (**I-15**, 53,5 mg, 358 µmol), *ter*-butóxido de litio (133 µL, 1,43 mmol) y acetato de paladio (ll) (5,36 mg, 23,9 µmol) en DMF (1,50 mL) se desgasificó con nitrógeno. La mezcla de reacción se calentó a 110°C durante 16 h. La mezcla de reacción cruda se filtró en celite y se lavó con acetato de etilo. El filtrado se evaporó y el residuo se purificó mediante cromatografía en columna de fase inversa mediante el uso de un gradiente de 20-70% de MeCN/H2O (0,1% de amortiguador de formiato de amonio) para obtener el compuesto **C1014** (96,9% de pureza). ^{1}H NMR (500 MHz, DMSO) δ 12,95 (s, 1H), 7,52-7,43 (m, 5H), 7,35 (d, J = 4,6 Hz, 2H), 7,01 – 6,91 (m, 1H), 4,00 (s, 3H), 2,48 (s, 3H), MS (m/z): 441,2 $[M+1]^+$.

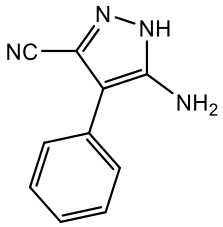
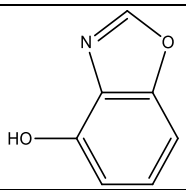
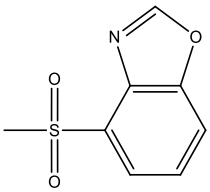
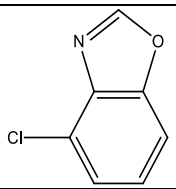
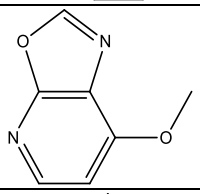
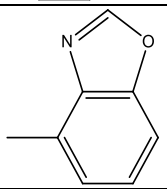
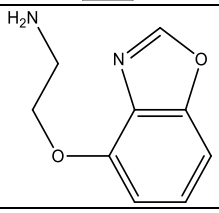
[00428] La Tabla 5 a continuación proporciona compuestos adicionales que se pueden sintetizar de manera similar a los métodos descritos en las Etapas 1-2 anteriores, opcionalmente al sustituir el compuesto enumerado como se indica para **I-15**, y/o al sustituir para **I-1** y/o **I-10** donde se indica para obtener el análogo adecuado de **I-11** (según el Ejemplo 3). Los datos para los compuestos sintetizados se proporcionan en las columnas 3-5.

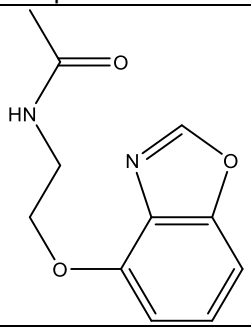
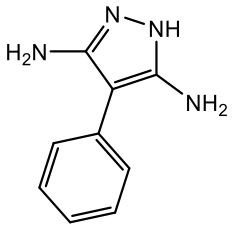
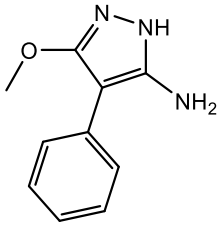
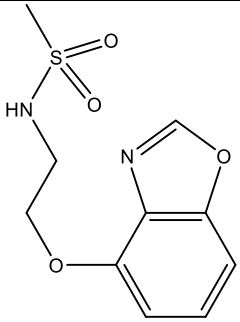
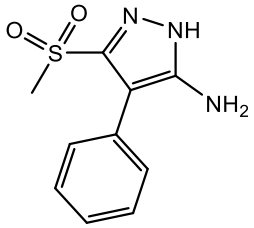
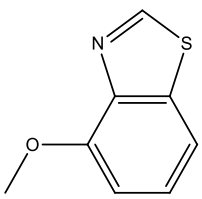
Tabla 5

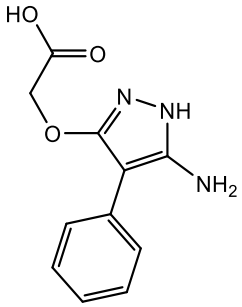
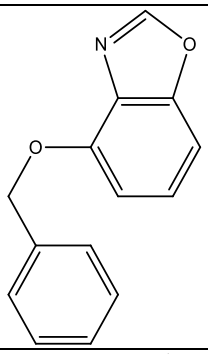
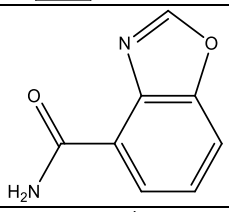
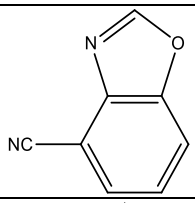
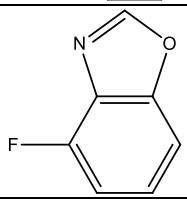
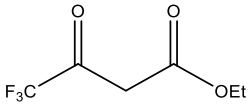
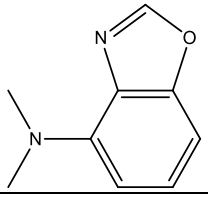
ID del compuesto	Reemplazo del compuesto **I-15**	^{1}H NMR	Pureza (%)	MS (m/z)
C1011		(500 MHz, DMSO) δ 12,96 (s, 1H), 7,66 (d, J = 8,7 Hz, 1H), 7,57 – 7,28 (m, 6H), 7,03 – 6,98 (m, 1H), 3,84 (s, 3H), 2,44 (s, 3H).	95,1	411,1
C1012		(500 MHz, DMSO) δ 12,96 (s, 1H), 7,66 (d, J = 8,7 Hz, 1H), 7,57 – 7,28 (m, 6H), 7,03 – 6,98 (m, 1H), 3,84 (s, 3H).	97,0	441,2

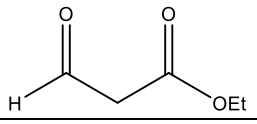
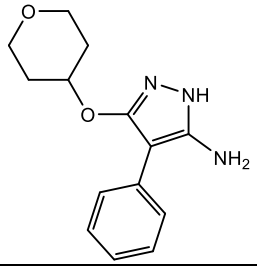
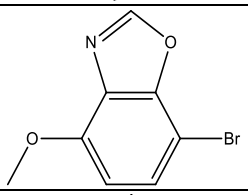
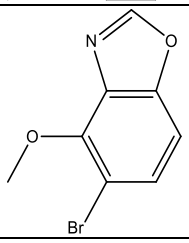
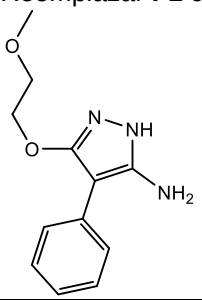
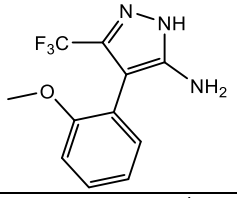
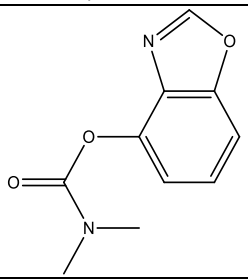
ID del compuesto	Reemplazo del compuesto **I-15**	^{1}H NMR	Pureza (%)	MS (m/z)
C1022		(500 MHz, DMSO) δ 7,59 (d, J = 7,6 Hz, 2H), 7,45 (t, J = 7,7 Hz, 2H), 7,33 (d, J = 7,3 Hz, 2H), 7,28 (t, J = 8,0 Hz, 1H), 7,00 (d, J = 8,1 Hz, 1H), 3,99 (s, 3H), 2,38 (s, 3H).	96,4	441,2
C1028		(500 MHz, MeOD) δ 7,77 (s, 1H), 7,66 (sb, 1H), 7,52 – 7,40 (m, 6H), 2,59 (s, 3H).	95,3	445,0
C1030		(500 MHz, DMSO, solo protones aromáticos) δ 8,45 (dd, J = 4,9, 1,4 Hz, 1H), 8,12 (dd, J = 8,0, 1,4 Hz, 1H), 7,60 (d, J = 7,7 Hz, 2H), 7,44 (t, J = 7,8 Hz, 2H), 7,37 – 7,28 (m, 2H).	97,7	412,2
C1037		(500 MHz, DMSO) δ 8,01 (d, J = 5,7 Hz, 1H), 7,49 (d, J = 13,6 Hz, 2H), 7,42 – 7,33 (m, 3H), 7,29 – 7,23 (m, 1H), 3,99 (s, 3H), 2,35 (s, 3H).	96,4	442,2
C1038		(500 MHz, DMSO) δ 8,27 (s, 1H), 7,60 (d, J = 7,3 Hz, 2H), 7,46 – 7,38 (m, 2H), 7,33 – 7,17 (m, 3H), 6,91 – 6,83 (m, 1H), 4,35 (q, J = 7,0 Hz, 2H), 2,35 (s, 3H), 1,42 (t, J = 7,0 Hz, 3H).	99,2	455,2
C1039		(500 MHz, DMSO) δ 12,71 (s, 1H), 8,13 (s, 1H), 7,59 (d, J = 7,5 Hz, 2H), 7,44 (dd, J = 10,6, 4,8 Hz, 2H), 7,31 (t, J = 7,4 Hz, 1H), 7,27 – 7,21 (m, 2H), 6,87 (dd, J = 7,5, 1,5 Hz, 1H), 5,23 – 5,06 (m, 1H), 2,38 (s, 3H), 1,36 (d, J = 6,1 Hz, 6H).	99,3	469,1
C1040		(500 MHz, DMSO) δ 8,08 (s, 1H), 7,71 (dd, J = 8,1, 0,8 Hz, 1H), 7,60 – 7,54 (m, 3H), 7,44 – 7,40 (m, 2H), 7,31 – 7,26 (m, 2H), 2,44 (s, 3H).	99,4	488,0 y 490,0
C1041		(500 MHz, DMSO) δ 7,60 (d, J = 7,4 Hz, 2H), 7,42 (t, J = 7,8 Hz, 2H), 7,31 – 7,21 (m, 3H), 6,89 (d, J = 8,9 Hz, 1H), 4,47 – 4,41 (m, 2H), 3,78 – 3,72 (m, 2H), 3,34 (s, 3H), 2,35 (s, 3H).	98,2	485,3

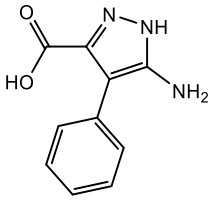
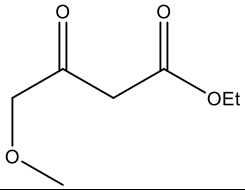
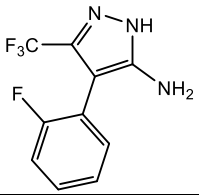
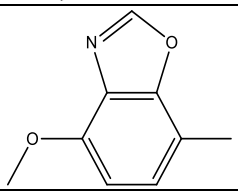
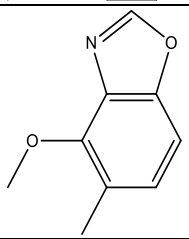
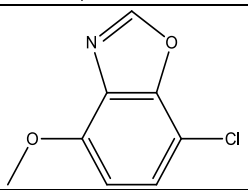
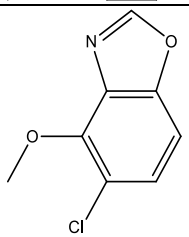
ID del compuesto	Reemplazo del compuesto **I-15**	^{1}H NMR	Pureza (%)	MS (m/z)
C1042	Reemplazar **I-1** con 	(500 MHz, DMSO) δ 12,47 (brs, 1H), 7,52 (d, J = 4,5 Hz, 4H), 7,44 – 7,29 (m, 3H), 6,97 (dd, J = 7,0, 2,0 Hz, 1H), 4,01 (s, 3H), 2,48 (S, 3H), 2,33 (s, 3H).	99,5	387,8
C1043	Reemplazar **I-1** con 	(500 MHz, DMSO) δ 7,58 (d, J = 7,0 Hz, 2H), 7,39 (t, J = 7,4 Hz, 2H), 7,32 – 7,26 (m, 3H), 6,94 – 6,89 (m, 1H), 4,00 (s, 3H), 2,43 (s, 3H).	98,0	417,3
C1045		(500 MHz, DMSO) δ 7,60 (d, J = 7,7 Hz, 2H), 7,42 (t, J = 7,7 Hz, 2H), 7,30 – 7,20 (m, 3H), 6,86 (d, J = 7,8 Hz, 1H), 4,14 (d, J = 7,0 Hz, 2H), 2,35 (s, 3H), 1,33 (m, 1H), 0,60 (q, J = 5,5 Hz, 2H), 0,38 (t, J = 4,9 Hz, 2H).	98,9	481,2
C1046		(500 MHz, DMSO) δ 12,96 (brs, 1H), 7,59 (d, J = 8,0 Hz, 1H), 7,52 (m, 4H), 7,46 (dd, J = 8,9, 4,4 Hz, 1H), 7,40 – 7,31 (m, 1H), 7,24 (d, J = 7,3 Hz, 1H), 2,99 (q, J = 7,6 Hz, 2H), 1,34 (t, J = 7,6 Hz, 3H).	98,7	439,1
C1047		(500 MHz, DMSO) δ 7,60 (d, J = 7,3 Hz, 2H), 7,48 (dd, J = 8,1, 0,8 Hz, 1H), 7,42 (t, J = 7,8 Hz, 2H), 7,32 – 7,27 (m, 2H), 7,17 (dd, J = 7,8, 0,8 Hz, 1H), 2,62 (s, 3H), 2,40 (s, 3H).	94,8	457,1
C1049	Reemplazar **I-1** con 	(500 MHz, DMSO) δ 11,73 – 11,39 (m, 1H), 8,50-8,20 (s, 2H), 7,34-7,19 (m, 4H), 7,01 (s, 1H), 6,89 (t, J = 4,5 Hz, 1H), 4,00 (s, 3H), 2,45 (s, 3H)	100	389,2
C1050	Reemplazar **I-1** con 	(500 MHz, DMSO) δ 7,75 (dd, J = 8,3, 1,2 Hz, 2H), 7,36 – 7,30 (m, 2H), 7,22 – 7,12 (m, 3H), 7,06 – 6,92 (m, J = 53,9 Hz, 1H), 6,82 (dd, J = 6,8, 2,2 Hz, 1H), 3,93 (s, 3H), 2,33 (s, 3H).	97,6	423,1

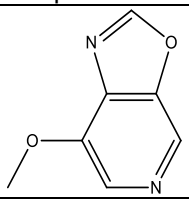
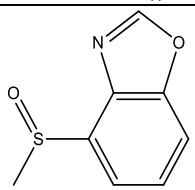
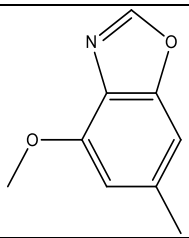
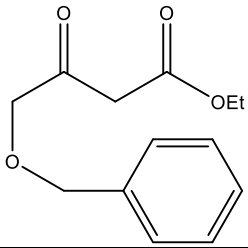
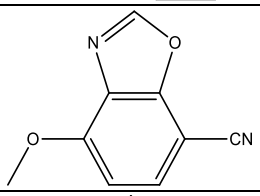
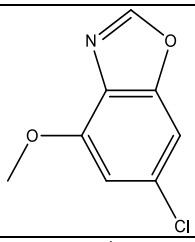
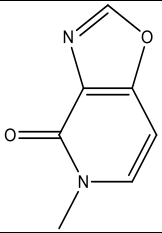
ID del compuesto	Reemplazo del compuesto **I-15**	^{1}H NMR	Pureza (%)	MS (m/z)
C1051	Reemplazar **I-1** con 	(DMSO, 500 MHz) δ 8,08 (dd, J = 8,3, 1,1 Hz, 2H), 7,49 (dd, J = 10,7, 5,0 Hz, 2H), 7,35 – 7,22 (m, 3H), 6,91 (dd, J = 5,1, 3,9 Hz, 1H), 4,01 (s, 3H), 2,45 (s, 3H).	99,9	398,1
C1053		(500 MHz, DMSO) δ 7,60 (d, J = 7,3 Hz, 2H), 7,42 (t, J = 7,8 Hz, 2H), 7,30 – 7,26 (m, 1H), 7,15 – 7,07 (m, 2H), 6,71 (dd, J = 7,6, 1,4 Hz, 1H), 2,32 (s, 3H).	96,7	427,2
C1054		(500 MHz, DMSO) δ 8,42 (s, 2H), 8,08 (dd, J = 8,1, 1,0 Hz, 1H), 7,78 (dd, J = 7,8, 1,0 Hz, 1H), 7,60 (s, 1H), 7,51 (t, J = 8,0 Hz, 1H), 7,47 – 7,40 (m, 2H), 7,33 – 7,27 (m, 1H), 3,51 (s, 3H), 2,57 (s, 1,5H), 2,54 (s, 1,5H).	97,5	489,2
C1055		(500 MHz, DMSO) δ 13,02 (s, 1H), 7,75 (d, J = 8,0 Hz, 1H), 7,55 (d, J = 7,5 Hz, 2H), 7,48 (t, J = 7,7 Hz, 3H), 7,42 – 7,36 (m, 2H), 2,50 (s, 3H).	96,0	441,2
C1058		(500 MHz, DMSO) δ 8,11 (d, J = 5,6 Hz, 1H), 7,59 – 7,52 (m, 2H), 7,51 – 7,43 (m, 3H), 7,42 – 7,34 (m, 1H), 4,07 (s, 3H), 2,46 (s, 3H).	95,0	442,1
C1060		(500 MHz, DMSO) δ 12,96 (s, 1H), 7,58 – 7,48 (m, 5H), 7,45 – 7,39 (m, 1H), 7,30 (t, J = 7,8 Hz, 1H), 7,24 – 7,18 (m, 1H), 2,58 (s, 3H), 2,47 (s, 3H).	99,7	425,2
C1061		(400 MHz, DMSO) δ 8,00 (s, 3H), 7,53 – 7,23 (m, 7H), 6,96 (s, 1H), 4,51 (m, 2H), 2,62 (s, 3H).	94,6	470,0

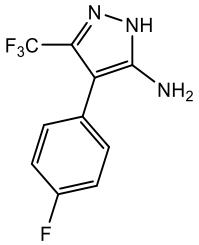
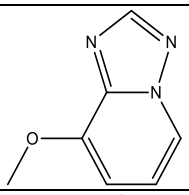
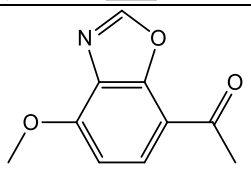
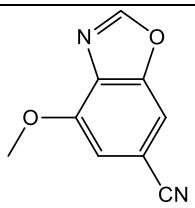
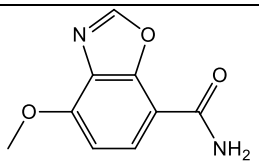
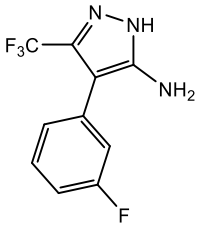
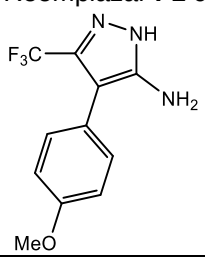
ID del compuesto	Reemplazo del compuesto **I-15**	^{1}H NMR	Pureza (%)	MS (m/z)
C1062		(400 MHz, DMSO) δ 8,20 (s, 2H), 7,60 (m, 2H), 7,45 – 7,38 (m, 2H), 7,28 (m, 3H), 6,90 (m, 1H), 4,32 (m, 2H), 2,35 (s, 3H), 1,84 (s, 3H).	93,5	512,0
C1063	Reemplazar **I-1** con 	(500 MHz, DMSO) δ 12,10 (brs, 1H), 7,65-7,53 (m, 2H), 7,50-7,43 (m, 2H), 6,94 (d, J = 6,9 Hz, 1H), 5,35 (brs, 2H), 4,00 (s, 3H), 2,80 (s, 3H).	100	388,6
C1064	Reemplazar **I-1** con 	(500 MHz, DMSO) δ 12,40 (s, 1H), 7,54-7,22 (m, 7H), 6,91-6,87 (m, 1H), 4,02 (s, 3H), 4,01 (s, 3H), 2,44 (s, 3H).	95,5	403,1
C1066		(500 MHz, DMSO) δ 8,26 (s, 1H), 7,60 (d, J = 7,3 Hz, 2H), 7,45 – 7,39 (m, 2H), 7,31 – 7,22 (m, 3H), 6,91 (dd, J = 8,0, 1,0 Hz, 1H), 4,36 (t, J = 5,6 Hz, 2H), 3,02 (s, 3H), 2,36 (s, 3H).	96,2	548,1
C1068	Reemplazar **I-1** con 	(500 MHz, DMSO) δ 12,92 (brs, 1H), 7,67 (m, 2H), 7,51-7,46 (m, 2H), 7,44-7,38 (m, 1H), 7,37-7,33 (m, 2H), 6,98-6,95 (m, 1H), 4,01 (s, 3H), 2,47 (s, 3H).	100	451,1
C1070		(500 MHz, DMSO) δ 7,63 (d, J = 7,3 Hz, 2H), 7,55 (dd, J = 7,9, 0,9 Hz, 1H), 7,44 (t, J = 7,8 Hz, 2H), 7,33 – 7,27 (m, 2H), 7,20 (t, J = 7,9 Hz, 1H), 6,94 (dd, J = 7,9, 0,8 Hz, 1H), 3,99 (s, 3H), 2,94 (s, 3H).	95,4	457,1

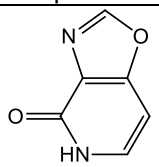
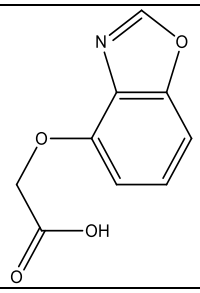
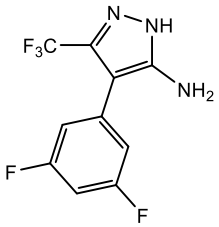
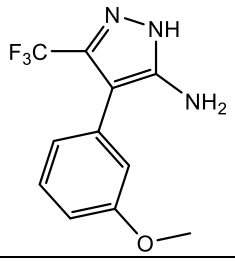
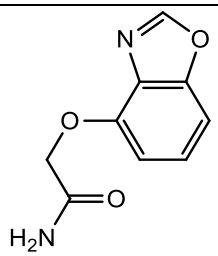
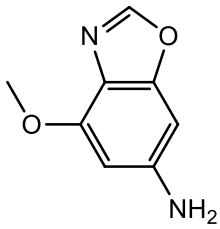
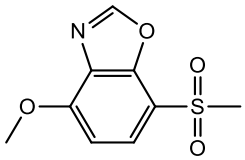
ID del compuesto	Reemplazo del compuesto **I-15**	^{1}H NMR	Pureza (%)	MS (m/z)
C1072	Reemplazar **I-1** con 	(400 MHz, DMSO) δ 8,57 (d, J = 7,8 Hz, 2H), 7,28-7,21 (m, 4H), 6,96 (t, J = 7,1 Hz, 1H), 6,90 – 6,85 (m, 1H), 4,94 (s, 2H), 3,99 (s, 3H), 2,42 (s, 3H).	96,4	447,1
C1073		(500 MHz, DMSO) δ 12,96 (s, 1H), 7,54 – 7,50 (m, 6H), 7,44 – 7,40 (m, 3H), 7,37 – 7,34 (m, 3H), 7,05 (d, J = 8,8 Hz, 1H), 5,42 (s, 2H), 2,48 (s, 3H).	94,4	517,2
C1074		(500 MHz, DMSO) δ 8,64 (s, 1H), 7,94 – 7,90 (m, 1H), 7,86 (s, 1H), 7,61 (s, 1H), 7,60 (s, 1H), 7,46 – 7,40 (m, 4H), 7,33 – 7,29 (m, 2H), 2,55 (s, 3H).	96,0	454,2
C1075		(500 MHz, DMSO) δ 8,07 (dd, J = 8,1, 0,9 Hz, 1H), 7,80 (dd, J = 7,8, 0,9 Hz, 1H), 7,61 (s, 1H), 7,59 (s, 1H), 7,49 – 7,41 (m, 3H), 7,38 – 7,28 (m, 2H), 2,55 (s, 3H).	94,0	436,2 (M-H)
C1076		(500 MHz, DMSO) δ 13,02 (s, 1H), 7,69 (d, J = 8,1 Hz, 1H), 7,55 – 7,44 (m, 6H), 7,32 – 7,27 (m, 1H), 2,55 (s, 3H).	97,9	429,7
C1077	Reemplazar **I-10** con 	(500 MHz, DMSO) δ 7,60 (d, J = 7,4 Hz, 2H), 7,47 (t, J = 7,7 Hz, 2H), 7,38 – 7,29 (m, 3H), 6,94 (dd, J = 7,8, 1,1 Hz, 1H), 3,99 (s, 3H).	97,3	495,1
C1078		(400 MHz, DMSO) δ 7,50-7,41 (m, 4H), 7,41 (t, J = 7,0 Hz, 1H), 7,20 (t, J = 8,1 Hz, 1H), 7,05 (d, J = 8,0 Hz, 1H), 6,56 (d, J = 8,2 Hz, 1H), 3,19 (s, 6H), 2,46 (s, 3H).	97,9	454,2

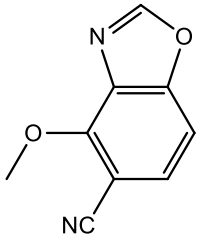
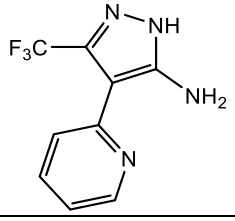
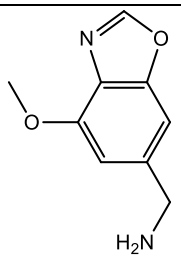
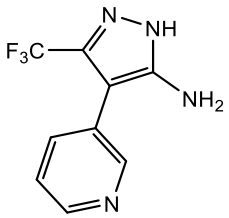
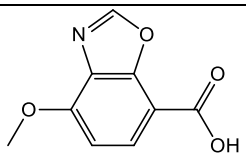
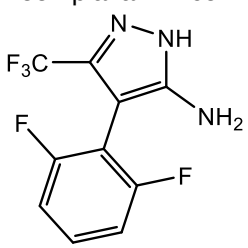
ID del compuesto	Reemplazo del compuesto **I-15**	^{1}H NMR	Pureza (%)	MS (m/z)
C1079	Reemplazar **I-10** con 	(400 MHz, DMSO) δ 8,71 (s, 1H), 7,59 (d, J = 6,3 Hz, 2H), 7,44 m, 2H), 7,29 (m, 2H), 7,19 (d, J = 5,6 Hz, 1H), 6,87 (d, J = 7,9 Hz, 1H), 3,98 (s, 3H).	99,3	427,1
C1080	Reemplazar **I-1** con 	(500 MHz, DMSO) δ 8,53 (dd, J = 8,5, 1,3 Hz, 2H), 8,24 (s, 1H), 7,27 – 7,21 (m, 4H), 7,00 – 6,94 (m, 1H), 6,88 (dd, J = 6,9, 2,1 Hz, 1H), 4,88 – 4,81 (m, 1H), 3,99 (s, 3H), 3,91 (dd, J = 11,1, 4,4 Hz, 2H), 2,41 (s, 3H), 1,55 (d, J = 9,1 Hz, 2H).	100	473,3
C1081		(500 MHz, DMSO) δ 12,72 (s, 1H), 7,60-7,54 (m, 2H), 7,53-7,43 (m, 3H), 7,39-7,33 (m, 1H), 6,93 (d, J = 8,0 Hz, 1H), 4,01 (s, 3H), 2,42 (s, 3H).	96,1	518,9 520,6
C1082		(400 MHz, DMSO) δ 13,08 – 12,91 (m, 1H), 7,57 – 7,52 (m, 3H), 7,51-7,45 (m, 2H), 7,43-7,39 (m, 1H), 7,37 (d, J = 8,6 Hz, 1H), 4,37 (s, 3H), 2,52 (s, 3H).	100	519,0 521,1
C1083	Reemplazar **I-1** con 	(500 MHz, DMSO) δ 12,72 (s, 1H), 8,63 – 8,35 (m, 2H), 7,36-7,21 (m, 4H), 7,09 – 6,94 (m, 1H), 6,94-6,88 (m, 1H), 4,36 (t, J = 5,9 Hz, 2H), 3,99 (s, 3H), 3,48-3,43 (m, 2H), 3,16 (s, 3H), 2,43 (s, 3H).	96,5	447,1
C1086	Reemplazar **I-1** con 	(500 MHz, DMSO) δ 12,82 (brs, 1H), 7,49 (t, J = 7,4 Hz, 1H), 7,41 – 7,32 (m, 3H), 7,17 (d, J = 8,3 Hz, 1H), 7,08 (t, J = 7,4 Hz, 1H), 6,98 (dd, J = 6,6, 2,3 Hz, 1H), 4,01 (s, 3H), 3,78 (s, 3H).	99,8	471,1
C1088		(500 MHz, DMSO) δ 12,87 (d, J = 132,8 Hz, 1H), 7,62 (d, J = 8,1 Hz, 1H), 7,57 (s, 1H), 7,56 (s, 1H), 7,51 – 7,45 (m, 2H), 7,41 – 7,35 (m, 2H), 7,15 (d, J = 8,0 Hz, 1H), 3,15 (s, 3H), 2,96 (s, 3H), 2,43 (s, 3H).	99,9	498,2

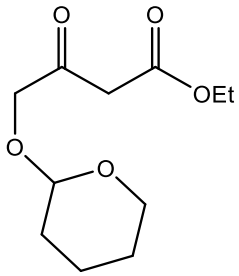
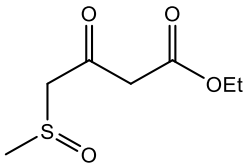
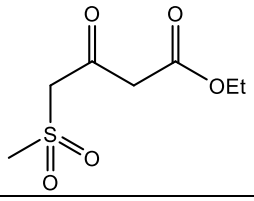
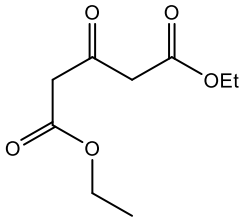
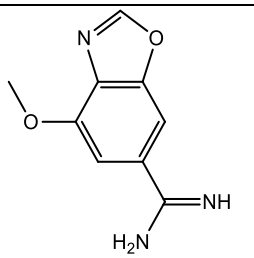
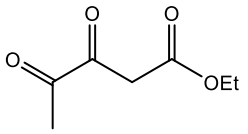
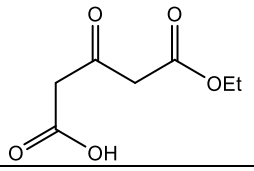
ID del compuesto	Reemplazo del compuesto **I-15**	^{1}H NMR	Pureza (%)	MS (m/z)
C1090	Reemplazar **I-1** con  Y reemplazar **I-10** con 	(500 MHz, DMSO) δ 12,83 (s, 1H), 7,63 (d, J = 7,1 Hz, 7H), 7,39 (t, J = 7,7 Hz, 7H), 7,31 – 7,24 (m, J = 9,1, 5,4 Hz, 10H), 6,91 (dd, J = 6,3, 2,6 Hz, 4H), 4,53 (s, 7H), 4,01 (s, 10H), 3,09 (s, 10H).	100	447,0
C1091	Reemplazar **I-1** con 	(500 MHz, DMSO) δ 13,09 (brs, 1H), 7,58–7,50 (m, 2H), 7,40–7,32 (m, 4H), 6,98–6,96 (m, 1H), 4,01 (s, 3H), 2,48 (s, 3H).	99,9	459,1
C1092		(500 MHz, DMSO) δ 12,77 (s, 1H), 7,56 (d, J = 7,5 Hz, 2H), 7,46 (t, J = 7,7 Hz, 2H), 7,35 (t, J = 7,3 Hz, 1H), 7,10 (d, J = 8,3 Hz, 1H), 6,82 (d, J = 8,2 Hz, 1H), 3,96 (s, 3H), 2,42 (s, 3H), 2,38 (s, 3H).	98,7	455,2
C1093		(500 MHz, DMSO) δ 12,74 (s, 1H), 7,59 (d, J = 7,1 Hz, 2H), 7,44 (t, J = 7,3 Hz, 2H), 7,31 (m, 1H), 7,21 (d, J = 8,1 Hz, 1H), 7,12 (d, J = 8,1 Hz, 1H), 4,31 (s, 3H), 2,42 (s, 3H), 2,27 (s, 3H).	97,1	455,2
C1094		(500 MHz, DMSO) δ 7,60 (d, J = 7,5 Hz, 2H), 7,42 (t, J = 7,8 Hz, 2H), 7,35 (d, J = 8,7 Hz, 1H), 7,29 (t, J = 7,4 Hz, 1H), 6,93 (d, J = 8,8 Hz, 1H), 4,00 (s, 3H), 2,37 (s, 3H).	98,9	475,1
C1095		(500 MHz, DMSO) δ 7,59 (d, J = 7,4 Hz, 2H), 7,42 (t, J = 7,8 Hz, 2H), 7,35 (s, 2H), 7,29 (t, J = 7,4 Hz, 1H), 4,37 (s, 3H), 2,45 (s, 3H).	98,2	475,1

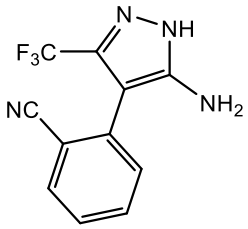
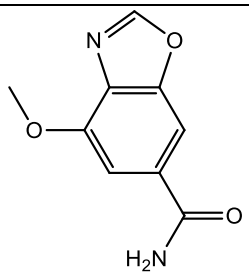
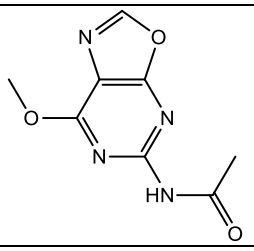
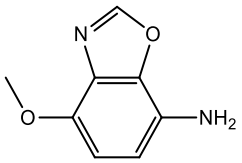
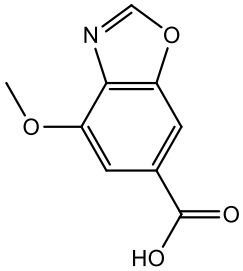
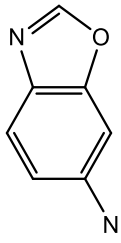
ID del compuesto	Reemplazo del compuesto **I-15**	^{1}H NMR	Pureza (%)	MS (m/z)
C1096		(500 MHz, DMSO) δ 8,75 (s, 1H), 8,27 (s, 1H), 7,59 – 7,52 (m, 2H), 7,51 – 7,44 (m, 2H), 7,42 – 7,35 (m, 1H), 4,15 (s, 3H), 2,55 (s, 3H).	95,3	442,0
C1097		(500 MHz, DMSO) δ 7,88 (dd, J = 8,0, 0,9 Hz, 1H), 7,64 (dd, J = 7,7, 1,0 Hz, 1H), 7,61 – 7,54 (m, 3H), 7,43 (t, J = 7,7 Hz, 2H), 7,30 (t, J = 7,4 Hz, 1H), 2,99 (s, 3H), 2,47 (s, 3H).	99,8	473,0
C1098		(500 MHz, DMSO) δ 7,55–7,48 (m, 5H), 7,17 (s, 1H), 6,81 (s, 1H), 3,98 (s, 3H), 2,48 (s, 3H), 2,46 (s, 3H)	99,6	455,0
C1099	Reemplazar **I-10** con 	(500 MHz, DMSO) δ 7,52-7,50 (m, 5H), 7,36-7,34 (m, 3H), 7,18 – 7,12 (m, 2H), 7,03 (d, J = 6,3 Hz, 2H), 6,96 (m, 1H), 4,70 (s, 2H), 4,36 (s, 2H), 4,01 (s, 3H),	94,8	547,1
C1100		(500 MHz, DMSO) δ 7,79 (d, J = 8,6 Hz, 1H), 7,59 (d, J = 7,4 Hz, 2H), 7,43 (t, J = 7,8 Hz, 2H), 7,31-7,27 (m, 1H), 7,08 (d, J = 8,7 Hz, 1H), 4,10 (s, 3H), 2,42 (s, 3H).	98,0	466,1
C1105		(500 MHz, DMSO) δ 7,59 – 7,56 (m, 1H), 7,54 – 7,50 (m, 4H), 7,48 – 4,42 (m, 1H), 7,05 (d, J = 1,6 Hz, 1H), 4,03 (s, 3H), 2,49 (s, 3H).	95,9	475,0
C1106		(500 MHz, DMSO) δ 7,68 (d, J = 7,3 Hz, 1H), 7,54 – 7,50 (m, 2H), 7,38 – 7,31 (m, 2H), 7,22 (t, J = 7,4 Hz, 1H), 6,77 (d, J = 7,3 Hz, 1H), 3,50 (s, 3H), 2,27 (s, 3H).	95,6	442,0

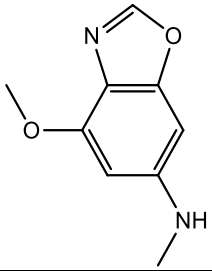
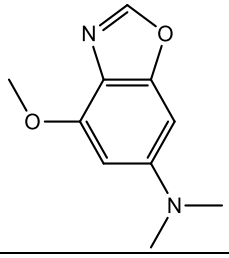
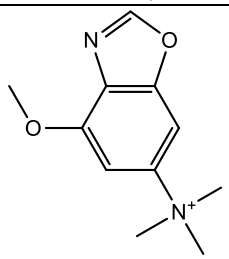
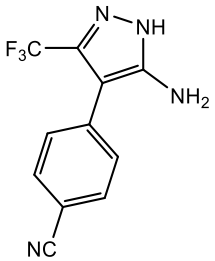
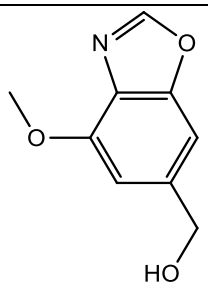
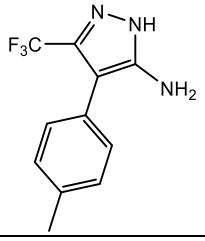
ID del compuesto	Reemplazo del compuesto **I-15**	^{1}H NMR	Pureza (%)	MS (m/z)
C1107	Reemplazar **I-1** con 	(500 MHz, DMSO) δ 12,92 (brs, 1H), 7,56 – 7,53 (m, 2H), 7,40 – 7,36 (m, 4H), 6,99 (dd, J = 6,9, 2,1 Hz, 1H), 4,01 (s, 3H).	100	458,9
C1110		(500 MHz, DMSO) δ 8,30 (s, 1H), 7,66 – 7,54 (m, 2H), 7,47 – 7,39 (m, 2H), 7,35 – 7,26 (m, 1H), 7,16 (d, J = 8,1 Hz, 1H), 7,05 (d, J = 6,8 Hz, 1H), 4,04 (s, 3H), 1,96 (s, 3H).	97,9	441,2
C1111		(500 MHz, DMSO) δ 7,86 (d, J = 8,9 Hz, 1H), 7,60 – 7,56 (m, 2H), 7,49 – 7,44 (m, 2H), 7,38 – 7,32 (m, 1H), 7,08 – 7,03 (m, 1H), 4,10 (s, 3H), 2,75 (s, 3H), 2,08 (s, 3H).	100	482,9
C1112		(500 MHz, DMSO) δ 13,15 (brs, 1H), 7,53 – 7,44 (m, 7H), 4,06 (s, 3H), 2,57 (s, 3H).	96,5	466,1
C1113		(400 MHz, DMSO) δ 7,72 (d, J = 8,6 Hz, 1H), 7,57 – 7,54 (m, 2H), 7,41 – 7,35 (m, 2H), 7,27 – 7,22 (m, 1H), 6,95 (d, J = 8,7 Hz, 1H), 4,02 (s, 3H), 2,51 (s, 3H).	97,5	484,2
C1114	Reemplazar **I-1** con 	(500 MHz, DMSO) δ 12,95 (brs, 1H), 7,61 – 7,56 (m, 1H), 7,40 – 7,32 (m, 5H), 6,99 (dd, J = 6,8, 2,2 Hz, 1H), 4,01 (s, 3H), 2,52 (s, 3H),	100	459,8
C1115	Reemplazar **I-1** con 	(500 MHz, DMSO) δ 12,89 (brs, 1H), 7,44 – 7,35 (m, 4H), 7,12 – 7,08 (m, 2H), 6,98 (dd, J = 6,6, 2,5 Hz, 1H), 4,02 (s, 3H), 3,84 (s, 3H), 2,51 (s, 3H)	100	470,9

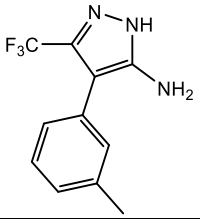
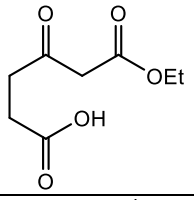
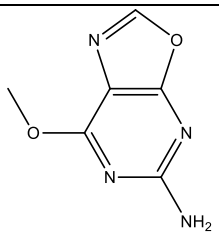
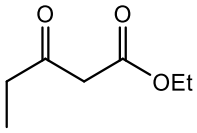
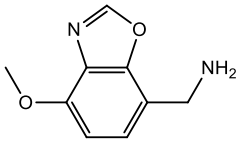
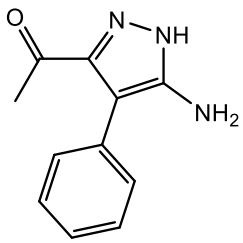
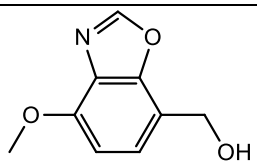
ID del compuesto	Reemplazo del compuesto **I-15**	^{1}H NMR	Pureza (%)	MS (m/z)
C1116		(500 MHz, DMSO) δ 11,71 (s, 1H), 7,62 – 7,51 (m, 2H), 7,50 – 7,29 (m, 4H), 6,81 (d,J = 6,9 Hz, 1H), 2,38 (s, 3H).	95,5	428,0
C1117		(500 MHz, DMSO) δ 12,96 (s, 1H), 7,60 (d, J = 7,5 Hz, 2H), 7,48-7,39 (m, 2H), 7,33 – 7,26 (m, 2H), 7,27-7,21 (m, 1H), 7,11 – 7,08 (m, 1H), 6,85 – 6,81 (m, 1H), 5,06 (s, 2H), 2,40 (s, 3H)	99,9	485,1
C1119	Reemplazar **I-1** con 	(500 MHz, DMSO) δ 7,43–7,39 (m, 2H), 7,30–7,27 (m, 2H), 7,15 (tt, J = 9,4, 2,6 Hz), 6,91 (dd, J = 5,8, 3,2 Hz), 4,01 (s, 3H), 2,41 (s, 3H).	100	476,9
C1120	Reemplazar **I-1** con 	(500 MHz, DMSO) δ 12,94 (brs, 1H), 7,44 (t, J = 7,9 Hz, 1H), 7,40 – 7,34 (m, 2H), 7,07 (dd, J = 17,0, 9,2 Hz, 3H), 7,00 – 6,95 (m, 1H), 4,01 (s, 3H), 3,82 (s, 3H)	100	470,9
C1122		(500MHz, CD3CN) δ 12,52 (s, 1H), 8,31 (s, 1H), 7,84 (s, 1H), 7,36 (d, J = 7,4Hz, 2H), 7,26 – 7,20 (m, 2H), 7,17 – 7,12 (m, 1H), 6,86 (d, J = 9,3Hz, 1H), 3,82 (s, 3H), 2,54 (s, 3H)	98,6	484,1
C1123		(500 MHz, DMSO) δ 7,56 – 7,47 (m, 4H), 7,44 (d, J = 6,7 Hz, 1H), 6,40 (d, J = 1,5 Hz, 1H), 6,23 (d, J = 1,6 Hz, 1H), 5,37 (brs, 1H), 3,90 (s, 3H), 2,40 (s, 3H)	100	456,0
C1125		(500 MHz, DMSO) δ 7,68 (d, J = 8,7 Hz, 2H), 7,60 (d, J = 7,6 Hz, 4H), 7,43 (t, J = 7,7 Hz, 4H), 7,30 (t, J = 7,4 Hz, 2H), 7,10 (d, J = 8,7 Hz, 2H), 4,10 (s, 5H), 3,43 (s, 6H), 2,49 (s, 6H).	97,8	519,0

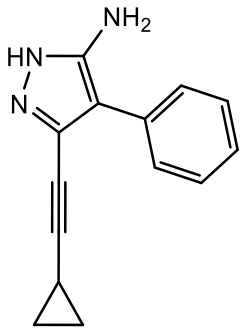
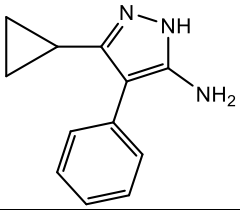
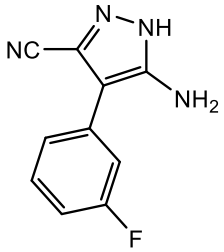
ID del compuesto	Reemplazo del compuesto **I-15**	^{1}H NMR	Pureza (%)	MS (m/z)
C1126		(400 MHz, DMSO) δ 7,70 – 7,64 (m, 1H), 7,58 – 7,54 (m, 2H), 7,52 – 7,43 (m, 3H), 7,39 – 7,29 (m, 1H), 4,51 (s, 3H), 2,52 (s, 3H).	95	466,0
C1127	Reemplazar **I-1** con 	(500 MHz, DMSO) δ 8,73 (d, J = 4,2 Hz, 1H), 7,97 (t, J = 7,7 Hz, 1H), 7,90 – 7,85 (m, 1H), 7,46 – 7,31 (m, 3H), 6,98 (dt, J = 7,9, 4,5 Hz, 1H),4,02 (s, 3H), 2,59 (s, 3H).	98,4	442,0
C1128 también C1135 (Sal de HCl)		(500 MHz, DMSO) δ 8,15 (s, 2H), 7,60 (d, J = 7,4 Hz, 2H), 7,47 – 7,40 (m, 3H), 7,35 – 7,24 (m, 1H), 7,05 (d, J = 1,2 Hz, 1H), 4,17 (s, 2H), 4,04 (s, 3H), 2,39 (s, 3H).	98,9	469,9
C1129	Reemplazar **I-1** con 	(500 MHz, DMSO) δ 8,79 (brs, 1H), 8,60 (brs, 1H), 7,97 (d, J = 7,8 Hz, 1H), 7,54 (s, 1H), 7,33 (d, J = 5,3 Hz, 2H), 6,97 – 6,92 (m, 1H), 4,02 (s, 3H), 2,44 (s, 3H).	98,3	441,9
C1130		(500 MHz, MeOD) δ 8,00 (d, J = 8,7 Hz, 1H), 7,55 – 7,51 (m, 2H), 7,49 – 7,45 (m, 2H), 7,43 – 7,38 (m, 1H), 7,03 (d, J = 8,7 Hz, 1H), 4,13 (s, 3H), 2,48 (s, 3H).	99,1	485,0
C1133	Reemplazar **I-1** con 	(500 MHz, DMSO) δ 13,12 (brs, 1H), 7,71 – 7,59 (m, 1H), 7,42 – 7,35 (m, 2H), 7,35 – 7,28 (m, 2H), 6,98 (dd, J = 6,5, 2,5 Hz, 1H), 4,01 (s, 3H), 2,53 (s, 3H)	99,3	477,0

ID del compuesto	Reemplazo del compuesto **I-15**	^{1}H NMR	Pureza (%)	MS (m/z)
C1134	Reemplazar **I-10** con 	(500 MHz, DMSO) δ 7,60 (d, J = 6,9 Hz, 2H), 7,44 (t, J = 7,3 Hz, 2H), 7,33-7,28 (m , 3H), 6,93 – 6,87 (m, 1H), 4,69 (m, 1H), 4,56 (m, 1H), 4,48 (m, 1H), 3,99 (s, 3H), 3,53 (t, J = 7,3 Hz, 1H), 3,24 (m, 1H), 1,37 – 1,12 (m, 5H), 1,07 – 0,99 (m, 1H).	97,0	541,2
C1137	Reemplazar **I-10** con 	(500 MHz, DMSO) δ 7,61 (d, J = 7,6 Hz, 2H), 7,44 (dd, J = 10,6, 4,9 Hz, 2H), 7,34 – 7,25 (m, 3H), 6,91 (dd, J = 7,6, 1,4 Hz, 1H), 4,43 (q, J = 12,6 Hz, 2H), 4,01 (s, 3H), 2,60 (s, 3H),	97,4	503,0
C1138	Reemplazar **I-10** con 	(500 MHz, DMSO) δ 7,60 (d, J = 7,6 Hz, 2H), 7,43 (t, J = 7,7 Hz, 2H), 7,34 – 7,25 (m, 3H), 6,91 (dd, J = 7,5, 1,6 Hz, 1H), 4,95 (s, 2H), 4,01 (s, 3H), 3,07 (s, 3H).	99,2	519,1
C1140	Reemplazar **I-10** con 	(500 MHz, DMSO) δ 10,67 (s, 1H), 10,10 (s, 1H), 8,02 (s, 1H), 7,58 – 7,51 (m, 4H), 7,47 (t, J = 6,9 Hz, 1H), 7,28 (t, J = 8,4 Hz, 1H), 6,66-6,65 (m, 2H), 4,27 (q, J = 7,1 Hz, 2H), 3,70 (s, 3H), 1,29 (t, J = 7,1 Hz, 3H).	97,3	513,1
C1141		(500 MHz, DMSO) δ 8,40 (brs, 2 H), 7,85 (d, J = 1,4 Hz, 1H), 7,60 (d, J = 7,3 Hz, 2H), 7,44 (t, J = 7,8 Hz, 2H), 7,36 (d, J = 1,4 Hz, 1H), 7,31 (t, J = 7,4 Hz, 1H), 4,10 (s, 3H), 2,49 (s, 2H).	99,4	482,9
C1144	Reemplazar **I-10** con 	500 MHz, DMSO) δ 9,48 (s, 1H), 7,62 (d, J = 7,7 Hz, 2H), 7,43 (t, J = 7,7 Hz, 2H), 7,30 (t, J = 7,4 Hz, 1H), 7,18 (t, J = 8,3 Hz, 1H), 6,57 (dd, J = 8,2, 2,9 Hz, 2H), 3,66 (s, 3H), 2,54 (s, 3H).	98,8	469,1
C1147	Reemplazar **I-10** con 	(500 MHz, DMSO) δ 9,98 (s, 1H), 7,82 (s, 1H), 7,56 (d, J = 7,6 Hz, 2H), 7,51 (d, J = 7,6 Hz, 2H), 7,38 (s, 1H), 7,25 (t, J = 8,4 Hz, 1H), 6,64 (d, J = 8,3 Hz, 2H), 3,69 (s, 3H).	98,4	485,1

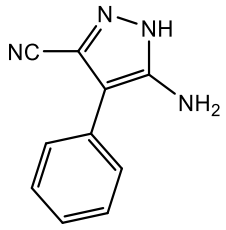
ID del compuesto	Reemplazo del compuesto **I-15**	^{1}H NMR	Pureza (%)	MS (m/z)
C1148	Reemplazar **I-1** con 	(500 MHz, DMSO) δ 8,05 – 8,00 (m, 1H), 7,85 – 7,80 (m, 1H), 7,74 – 7,70 (m, 1H), 7,70 – 7,62 (m, 1H), 7,40 – 7,33 (m, 2H), 6,97 – 6,93 (m, 1H), 4,02 (s, 3H), 2,45 (s, 3H).	99,2	466,0
C1149		(500 MHz, DMSO) δ8,09 (s, 1H), 7,89 (s, 1H), 7,54 – 7,51 (m, 4H), 7,51 – 7,48 (m, 2H), 7,47– 7,43 (m, 1H), 4,05 (s, 3H), 2,52 (s, 3H).	100	484,2
C1150		(500 MHz, DMSO) δ 13,04 – 12,93 (m, 1H), 8,20 (s, 1H), 7,51 (d, J = 7,6 Hz, 2H), 7,39 – 7,34 (m, 2H), 7,24 (t, J = 7,4 Hz, 1H), 4,04 (s, 3H), 2,60 (s, 3H), 2,52 (s, 3H).	97,4	500,0
C1154		(500 MHz, DMSO) δ 7,61 (d, J = 7,4 Hz, 2H), 7,45 – 7,39 (m, 2H), 7,31 – 7,25 (m, 1H), 6,63 (d, J = 8,4 Hz, 1H), 6,52 (d, J = 8,4 Hz, 1H), 4,90 (s, 2H), 3,88 (s, 3H), 2,27 (s, 3H).	98,2	456,0
C1155		(500 MHz, DMSO) δ 13,15 (brs, 1H), 7,88 (s, 1H), 7,55 (d, J = 7,4 Hz, 2H), 7,52 – 7,46 (m, 3H), 7,41 (d, J = 7,1 Hz, 1H), 4,06 (s, 3H).	100	484,9
C1156		(500 MHz, DMSO) δ 7,54 (d, J = 7,2 Hz, 2H), 7,49 (t, J = 7,6 Hz, 2H), 7,40 (d, J = 8,2 Hz, 2H), 6,81 (s, 1H), 6,64 (d, J = 8,3 Hz, 1H), 2,39 (s, 3H).	94,6	424,1

ID del compuesto	Reemplazo del compuesto **I-15**	^{1}H NMR	Pureza (%)	MS (m/z)
C1161		(500 MHz, DMSO) δ 7,56 (d, J = 7,7 Hz, 2H), 7,45 (t, J = 7,6 Hz, 2H), 7,34 (s, 1H), 6,33 (d, J = 1,7 Hz, 1H), 6,18 (d, J = 1,7 Hz, 1H), 5,87 (s, 1H), 3,91 (s, 3H), 2,72 (s, 3H), 2,32 (s, 3H)	100	470,0
C1162		(500 MHz, DMSO) δ 7,55 (d, J = 7,3 Hz, 2H), 7,48 (t, J = 7,4 Hz, 2H), 7,39 (s, 1H), 6,59 (s, 1H), 6,33 (s, 1H), 4,00 (s, 3H), 2,98 (s, 6H), 2,38 (s, 3H)	99,7	484,0
C1163	 (sal de formiato)	(500 MHz, DMSO) δ 8,45 (s, 1H), 8,06 (d, J = 2,4 Hz, 1H), 7,60 (d, J = 7,4 Hz, 2H), 7,47 (d, J = 2,4 Hz, 1H), 7,46 – 7,39 (m, 2H), 7,35 – 7,25 (m, 1H), 4,15 (s, 3H), 3,69 (s, 9H), 2,45 (s, 3H)	98,9	498,0
C1164	Reemplazar **I-1** con 	(500 MHz, DMSO) δ 7,90 (s, 4H), 7,30 (s, 1H), 7,29 (d, J = 2,0 Hz, 1H), 6,92 (dd, J = 5,4, 3,6 Hz, 1H), 4,01 (s, 3H), 2,40 (s, 3H)	98,5	465,9
C1166		(500 MHz, DMSO) δ 7,56 (d, J = 7,6 Hz, 2H), 7,48 (t, J = 7,6 Hz, 2H), 7,39 (s, 1H), 7,25 (s, 1H), 6,91 (s, 1H), 5,34 (s, 1H), 4,63 (s, 2H), 4,00 (s, 3H), 2,42 (s, 3H).	399,2	99,7
C1171	Reemplazar **I-1** con 	(500 MHz, DMSO) δ 12,91 (s, 1H), 7,40–7,37 (m, 4H), 7,37–7,33 (m, 2H), 6,98 (dd, J = 6,9, 2,2 Hz, 1H), 4,01 (s, 3H), 2,50 (s, 3H), 2,40 (s, 3H)	100	455,1

ID del compuesto	Reemplazo del compuesto **I-15**	^{1}H NMR	Pureza (%)	MS (m/z)
C1172	Reemplazar **I-1** con 	(500 MHz, DMSO) δ 12,93 (s, 1H), 7,45–7,41 (m, 1H), 7,39–7,36 (m, 2H), 7,31 (d, J = 7,2 Hz, 2H), 7,27 (d, J = 7,7 Hz, 1H). 4,01 (s, 3H), 2,52 (s, 3H), 2,40 (s, 3H).	100	455,1
C1173	Reemplazar **I-10** con 	(500 MHz, DMSO) δ 12,02 (s, 1H), 7,66 (m, 2H), 7,46 – 7,39 (m, 2H), 7,29 (m, 3H), 6,93 – 6,89 (m, 1H), 4,01 (s, 3H), 2,96 (t, J = 6,5 Hz, 2H), 2,60 (t, J = 7,3 Hz, 2H).	98,6	499,3
C1174		(500 MHz, DMSO) δ 7,66 – 7,56 (m, J = 7,6 Hz, 2H), 7,46 – 7,38 (m, J = 7,4 Hz, 2H), 7,31 – 7,24 (m, 1H), 6,80 (s, 2H), 4,01 (s, 3H), 2,30 (s, 3H)	95,7	457,9
C1183	Reemplazar **I-10** con 	(500 MHz, DMSO) δ 7,66 (d, J = 7,5 Hz, 2H), 7,42 (t, J = 7,8 Hz, 2H), 7,30 – 7,25 (m, 3H), 6,90 (dd, J = 5,6, 3,4 Hz, 1H), 4,00 (s, 3H), 2,66 (q, J = 7,5 Hz, 2H), 1,07 (t, J = 7,5 Hz, 3H).	96,8	455,0
C1191		(500 MHz, DMSO) δ 13,00 (s, 1H), 8,36 (s, 3H), 7,60 – 7,38 (m, 6H), 7,04 (d, J = 8,6 Hz, 1H), 4,26 (d, J = 5,5 Hz, 2H), 4,03 (s, 3H), 2,47 (s, 3H).	98,6	470,1
C1210	Reemplazar **I-1** con 	(500MHz, DMSO-d_6): δ ppm = 7,60 (d, J = 7,5Hz, 2H), 7,33 (t, J = 7,5Hz, 2H), 7,27-7,24 (m, 2H), 7,20 (t, J = 7,5Hz, 1H), 7,10 (br s, 1H), 6,89 (dd, J = 6,0Hz, 3,0Hz, 1H), 4,00 (s, 3H), 2,63 (s, 3H), 2,35 (s, 3H).	99,9	414,41
C1224		(500 MHz, DMSO): δ 8,35 (s, 1H), 7,62 (d, J = 7,4 Hz, 2H), 7,45 – 7,41 (m 2H), 7,34 – 7,20 (m, 2H), 6,88 (d, J = 8,4 Hz, 1H), 4,71 (s, 2H), 3,99 (s, 3H), 2,33 (s, 3H).	96,0	471,1

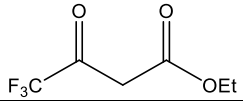
ID del compuesto	Reemplazo del compuesto **I-15**	^{1}H NMR	Pureza (%)	MS (m/z)
C1228	Reemplazar **I-1** con 	(500MHz, DMSO-***d***$_6$): δ ppm = 8,05 (br s, 1H), 7,41 (t, *J* = 8,0Hz, 2H), 7,27 (d, *J* = 4,5Hz, 2H), 7,24-7,15 (m, 2H), 7,08 (br s, 1H), 6,99 (br s, 1H), 6,90 (t, *J* = 4,5Hz, 1H), 4,00 (s, 3H), 2,43 (s, 3H), 1,63-1,58 (m, 1H), 0,95-0,91 (m, 2H), 0,80-0,77 (m, 2H).	99,9	436,46
C1242	Reemplazar **I-1** con 	(500MHz, DMSO-***d***$_6$): δ ppm = 7,63 (m, 2H), 7,51 (t, *J* = 7,5Hz, 2H), 7,39-7,36 (m, 1H), 7,34-7,31 (m, 2H), 6,95 (dd, *J* = 7,0Hz, 2,0 Hz, 1H), 4,00 (s, 3H), 2,45 (s, 3H), 1,97-1,89 (m, 1H), 1,00-0,93 (m, 4H)	98,2	412,44
C1283	Reemplazar **I-1** con 	(500MHz, DMSO) δ ppm = 8,03 (ddd, *J* = 11,0 Hz, 2,5 Hz, 1,5 Hz, 1H), 7,94-7,92 (m, 1H), 7,54-7,50 (m, 1H), 7,28 (dd, *J* = 4,5Hz, 0,5 Hz, 2H), 7,13-7,09 (m, 1H), 6,91 (quint, *J* = 4,5 Hz, 1H), 4,00 (s, 3H), 2,45 (s, 3H).	99,9	416,1

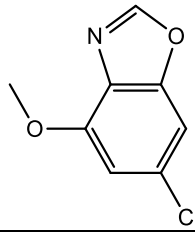
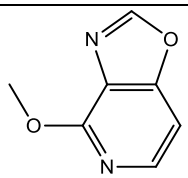
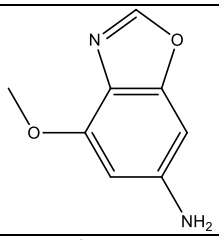
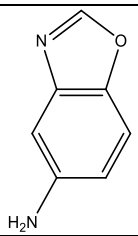
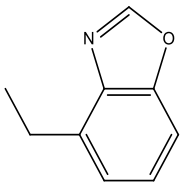
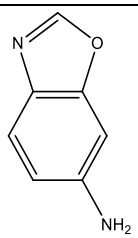
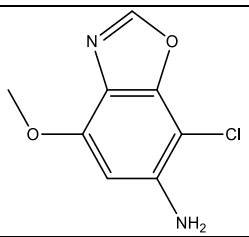
[00429] Los compuestos en la Tabla 5A a continuación se sintetizaron de manera similar a los métodos descritos en las Etapas 1-2 anteriores, opcionalmente al sustituir el compuesto enumerado como se indica para **I-15**, y/o al sustituir para **I-10** donde se indica y al sustituir **I-1** con

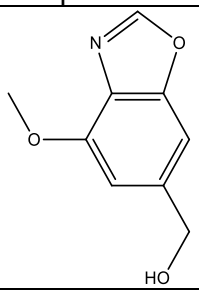
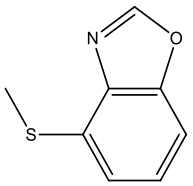
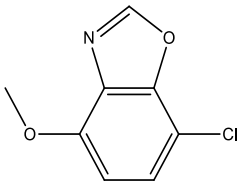
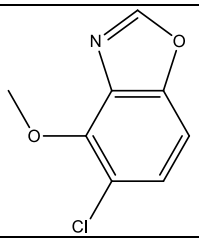
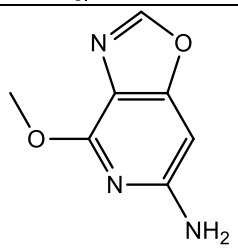
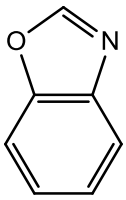
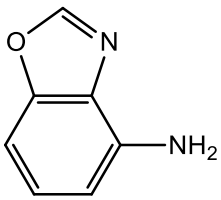


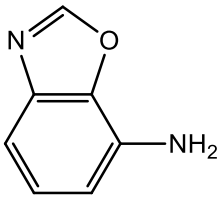
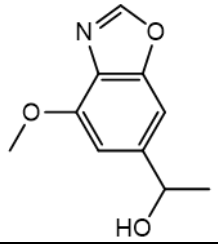
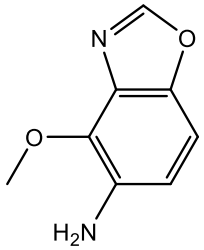
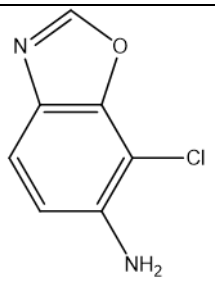
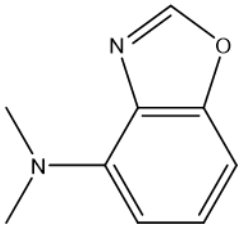
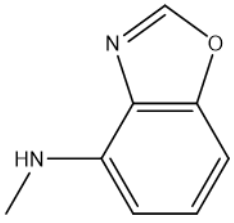
para obtener el análogo adecuado de **I-11** (según el Ejemplo 3),

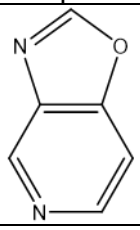
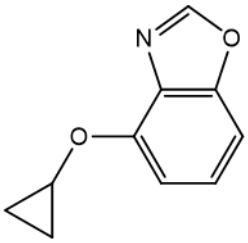
Tabla 5A

ID del compuesto	Reemplazo del compuesto **I-15**	^{1}H NMR	Pureza (%)	MS (m/z)
C1118	Reemplazar **I-10** con 	(500 MHz, DMSO) δ 8,05 – 8,00 (m, 2H), 7,56 – 7,50 (m, 2H), 7,39 – 7,29 (m, 3H), 6,95 (dd, J = 7,9, 0,8 Hz, 1H), 4,00 (s, 3H).	99,5	452,2

ID del compuesto	Reemplazo del compuesto **I-15**	^{1}H NMR	Pureza (%)	MS (m/z)
C1160		(500 MHz, DMSO) δ 8,01 (d, J = 7,0 Hz, 2H), 7,52 – 7,45 (m, 3H), 7,31 (t, J = 7,4 Hz, 1H), 6,99 (d, J = 1,7 Hz, 1H), 4,01 (s, 3H), 2,46 (s, 3H).	98,2	431,9
C1167		(500 MHz, DMSO) δ 8,12 – 8,01 (m, 3H), 7,54 – 7,42 (m, 3H), 7,31 (t, J = 7,3 Hz, 1H), 2,49 (s, 3H).	399,2	99,7
C1175		(500MHz, DMSO) δ 8,08 (d, J = 7,2 Hz, 2H), 7,48 (t, J = 7,8 Hz, 2H), 7,29 (t, J = 7,4 Hz, 1H), 6,38 (d, J = 1,5 Hz, 1H), 6,20 (d, J = 1,5 Hz, 1H), 3,91 (s, 3H), 2,35 (s, 3H).	95,3	413,0
C1181		(500MHz, DMSO) δ 8,38 (s, 2H), 8,07 (d, J = 7,3 Hz, 2H), 7,48 (t, J = 7,8 Hz, 2H), 7,35 – 7,19 (m, 2H), 6,85 (d, J = 1,8 Hz, 1H), 6,61 (dd, J = 8,6, 2,1 Hz, 1H). 2,40 (s, 3H).	97,2	382,9
C1188		(500MHz, DMSO) δ 13,16 (brs, 1H), 7,71 (d, J = 6,3 Hz, 2H), 7,62–7,57 (m, 3H), 7,49 (t, J = 7,3 Hz, 1H), 7,36 (t, J = 7,8 Hz, 1H), 7,26 (d, J = 7,5 Hz, 1H). 2,99 (q, J = 7,5 Hz, 2H), 2,57 (s, 3H), 1,34 (t, J = 7,6 Hz, 3H).	100	396,1
C1193		(500 MHz, DMSO) 8,16 – 7,99 (m, 2H), 7,59 – 7,42 (m, 2H), 7,35 (d, J = 8,4 Hz, 1H), 7,34 – 7,23 (m, 1H), 6,78 (d, J = 1,7 Hz, 1H), 6,60 (dd, J = 8,4, 2,1 Hz, 1H), 5,23 (s, 2H), 2,35 (s, 3H).	100	383,1
C1202		(400 MHz, DMSO): δ 13,10 (brs, 1H): δ 7,68 (d, J = 7,3 Hz, 2H), 7,59 (t, J = 7,6 Hz, 2H), 7,50 (t, J = 7,2 Hz, 1H), 6,47 (s, 1H), 5,67 (s, 2H), 3,92 (s, 3H), 2,48 (s, 3H).	96,9	447,2

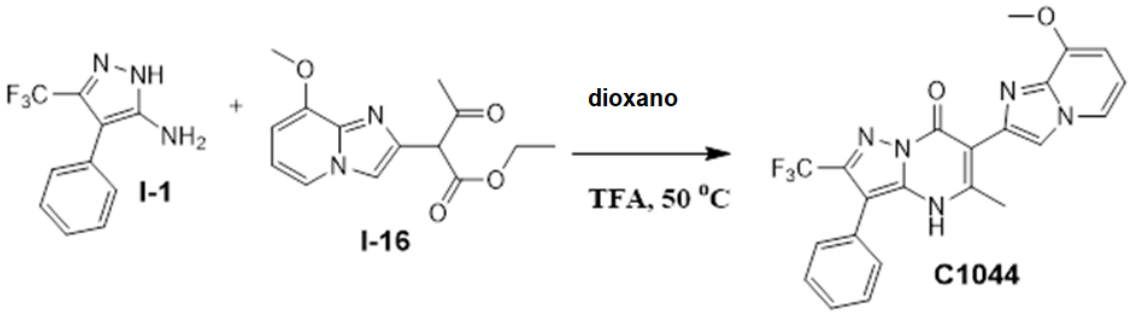
ID del compuesto	Reemplazo del compuesto **I-15**	^{1}H NMR	Pureza (%)	MS (m/z)
C1203		(500 MHz, DMSO): δ 7,75 (m, 2H), 7,58 (t, J = 7,6 Hz, 2H), 7,49–7,45 (m, 1H), 7,29 (s, 1H), 6,94 (s, 1H), 4,64 (s, 2H), 4,01 (s, 3H),	94,9	428,0
C1204		(500MHz, DMSO-d6): δ ppm = 8,36 (br s, 1H), 8,08-8,05 (m, 2H), 7,49-7,46 (m, 3H), 7,32 (d, J = 7,5Hz, 1H), 7,31-7,28 (m, 1H), 7,18 (dd, J = 7,5Hz, 0,5Hz, 1H), 2,63 (s, 3H), 2,47 (s, 3H).	97,0	413,46
C1205		(500MHz, DMSO-d6): δ ppm = 8,34 (br s, 1H), 8,07-8,04 (m, 2H), 7,48 (t, J = 8,0Hz, 2H), 7,36 (d, J = 9,0Hz, 1H), 7,32-7,28 (m, 1H), 6,94 (d, J = 9,0Hz, 1H), 4,00 (s, 3H), 2,45 (s, 3H).	95,7	431,84
C1206		(500MHz, DMSO-d6): δ ppm = 8,13 (s, 1H), 8,02 (d, J = 7,5Hz, 2H), 7,51-7,48 (m, 2H), 7,39-7,35 (m, 2H), 7,32 (t, J = 7,5Hz, 1H), 4,38 (s, 3H), 2,53 (s, 3H).	96,8	431,84
C1218		(500 MHz, DMSO) δ 8,10 – 8,02 (m, J = 8,3, 1,1 Hz, 2H), 7,51 – 7,42 (m, J = 7,8 Hz, 2H), 7,29 (t, J = 7,4 Hz, 1H), 6,22 (s, 1H), 5,89 (s, 2H), 3,95 (s, 3H), 2,34 (s, 3H).	98	414,1
C1222		(500 MHz, DMSO): δ 8,11 – 8,04 (m, 2H), 7,77 – 7,72 (m, 1H), 7,72 – 7,69 (m, 1H), 7,52 – 7,45 (m, 2H), 7,39 – 7,33 (m, 2H), 7,33 – 7,27 (m, 1H), 7,08 (s, 1H), 2,47 (s, 3H).	97,0	368,0
C1223		(500 MHz, DMSO): δ 7,85 – 7,78 (m, 2H), 7,56 (t, J = 7,7 Hz, 2H), 7,48 – 7,42 (m, 1H), 7,08 (t, J = 8,0 Hz, 1H), 6,85 (d, J = 7,9 Hz, 1H), 6,56 (d, J = 7,9 Hz, 1H), 5,66 (brs, 1H), 2,49 (s, 3H).	94,0	383,1

ID del compuesto	Reemplazo del compuesto **I-15**	^{1}H NMR	Pureza (%)	MS (m/z)
C1230		(400 MHz, DMSO): δ 8,07 (d, J = 7,5 Hz, 2H), 7,49 (t, J = 7,8 Hz, 2H), 7,30 (t, J = 7,4 Hz, 1H), 7,07 – 7,00 (m, 1H), 6,96 – 6,90 (m, 1H), 6,61 (d, J = 7,8 Hz, 1H), 5,43 (s, 2H), 2,37 (s, 3H).	95,6	383,1
C1240		(500 MHz, DMSO): δ 8,09 – 8,07 (m, 2H), 7,50 – 7,47 (m, 2H), 7,31 – 7,28 (m, 1H), 7,23 (s, 1H), 6,91 (s, 1H), 5,28 (d, J = 4,3 Hz, 1H), 4,87 – 4,81 (m, 1H), 4,01 (s, 3H), 2,42 (s, 3H), 1,40 (d, J = 6,4 Hz, 3H).	97,6	442,1
C1250		(400 MHz, DMSO): δ 8,08 (d, *J* = 7,3 Hz, 2H), 7,48 (t, *J* = 7,8 Hz, 2H), 7,30 (t, *J* = 7,4 Hz, 1H), 7,07 (d, *J* = 8,5 Hz, 1H), 6,72 (d, *J* = 8,5 Hz, 1H), 4,66 (s, 2H), 4,20 (s, 3H), 2,46 (s, 3H).	97,1	413,1
C1271		(500 MHz, DMSO) δ 8,08 (dd, *J* = 8,4, 1,2 Hz, 2H), 7,48 (t, *J* = 7,8 Hz, 2H), 7,39 (d, *J* = 8,5 Hz, 1H), 7,29 (t, *J* = 7,4 Hz, 1H), 6,82 (d, *J* = 8,5 Hz, 1H), 5,53 (s, 2H), 2,37 (s, 3H).	100	417,2
C1272		(400 MHz, DMSO) δ 7,73 (d, *J* = 6,3 Hz, 2H), 7,58 (t, *J* = 7,6 Hz, 2H), 7,48 (t, *J* = 7,4 Hz, 1H), 7,24 (t, *J* = 8,1 Hz, 1H), 7,07 (d, *J* = 7,9 Hz, 1H), 6,59 (d, *J* = 8,0 Hz, 1H), 3,21 (s, 6H), 2,55 (s,3H).	94,5	411,2
C1274		(500 MHz, DMSO) δ 8,01 (d, *J* = 7,2 Hz, 2H), 7,50 (t, *J* = 7,8 Hz, 2H), 7,33 (t, *J* = 7,3 Hz, 1H), 7,14 (t, *J* = 8,0 Hz, 1H), 6,85 (d, *J* = 7,9 Hz, 1H), 6,40 (d, *J* = 7,9 Hz, 1H), 6,00 (s, 1H), 2,88 (s, 3H), 2,42 (s, 3H).	100	397,2

ID del compuesto	Reemplazo del compuesto **I-15**	^{1}H NMR	Pureza (%)	MS (m/z)
C1275		(500 MHz, MeOD) δ 8,87 (s, 1H), 8,42 – 8,37 (m, 1H), 8,35 (s, 2H), 7,86 (dd, *J* = 8,4, 1,2 Hz, 1H), 7,66 (s, 1H), 7,41 – 7,36 (m, 1H), 7,27 – 7,23 (m, 1H), 2,55 (s, 3H).	94,1	369,2
C1277		(500 MHz, DMSO) δ 8,07 (dd, J = 8,4, 1,2 Hz, 2H), 7,47 (dd, J = 11,1, 4,6 Hz, 2H), 7,32 – 7,26 (m, 3H), 7,15 (dd, J = 6,1, 2,9 Hz, 1H), 4,15-4,11 (m, 1H), 2,42 (s, 3H), 0,86 – 0,77 (m, 4H).	97,2	424,2

Ejemplo 5

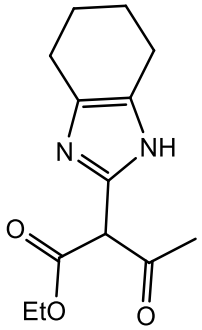
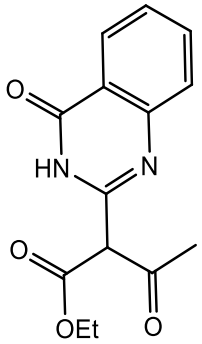
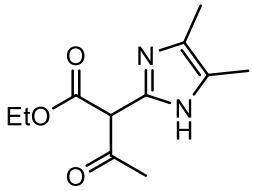
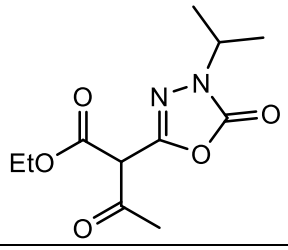
[00430] La síntesis de 6-(8-metoxiimidazo[1,2-*a*]piridin-2-il)-5-metil-3-fenil-2-(trifluorometil)pirazolo[1,5-*a*]pirimidin-7(4*H*)-ona (**C1044**) se realizó en una etapa de la siguiente manera:

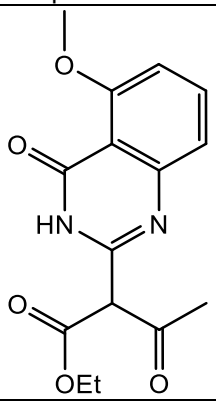
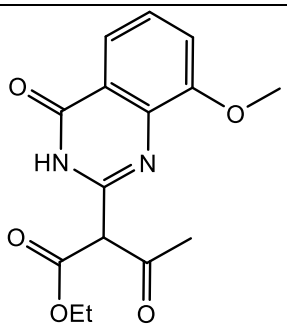
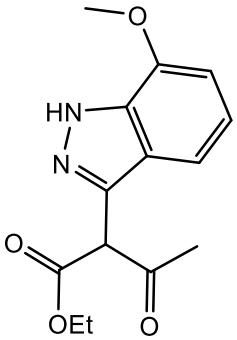
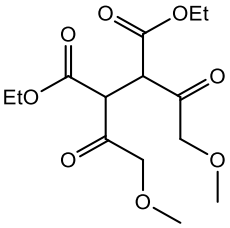
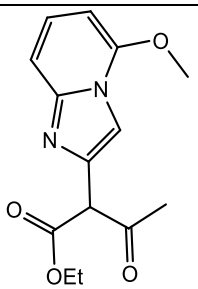


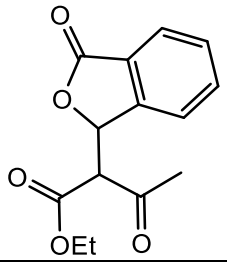
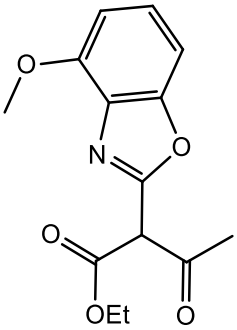
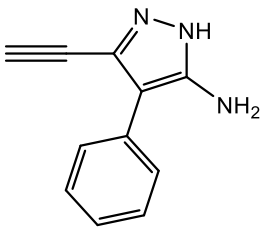
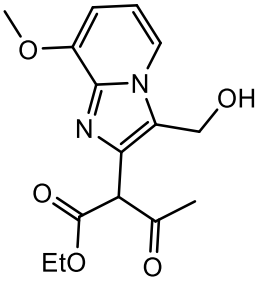
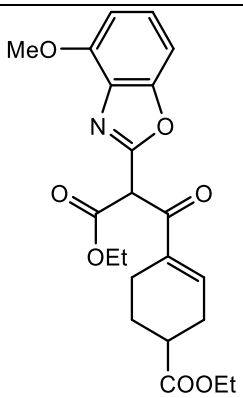
[00431] **Etapa 1:** A una solución de 4-fenil-3-(trifluorometil)-1*H*-pirazol-5-amina (**I-1,** 55,0 mg, 242 µmol) y 2-(8-metoxiimidazo[1,2-*a*]piridin-2-il)-3-oxobutanoato de etilo (**I-16**, 73,6 mg, 266 µmol) en dioxano (807 µL) se agregó TFA (403 µL), y la mezcla de reacción se calentó a 50°C durante 6 h. La LCMS muestra que la reacción se completó. Los volátiles se eliminaron al vacío. El material crudo se purificó mediante cromatografía de fase inversa en un Companion Combiflash con una columna C18 de 10 g con una elución de gradiente de 20-50% de MeCN/H_2O (0,1% de amortiguador de formiato de amonio) durante 15 min y una velocidad de flujo de 30 mL/min. Las fracciones limpias se combinaron y se liofilizaron para obtener el compuesto **C1044**. ^{1}HNMR (500 MHz, DMSO) δ 12,46 (s, 1H), 8,31 (s, 1H), 8,26 (d, *J* = 6,6 Hz, 1H), 7,55 – 7,48 (m, 4H), 7,46 (s, 1H), 6,85 (s, 1H), 6,70 (s, 1H), 3,97 (s, 3H), 2,71 – 2,60 (m, 3H), MS (m/z): 440,2 $[M+1]^+$, 98,1%.

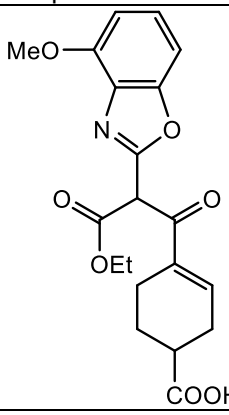
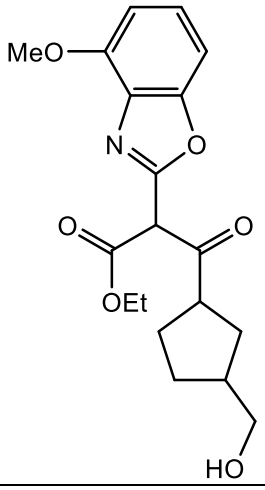
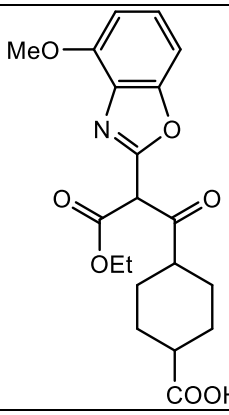
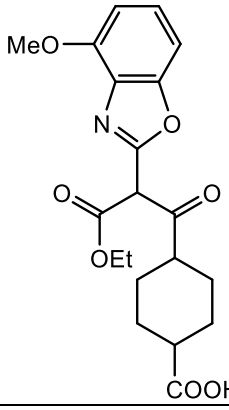
[00432] La Tabla 6 a continuación proporciona compuestos adicionales que se pueden sintetizar de manera similar a los métodos descritos en la etapa anterior, al sustituir el compuesto enumerado como se indica para **I-16**, así como al sustituir para **I-1** donde se indica. Los datos para los compuestos sintetizados se proporcionan en las columnas 3-5.

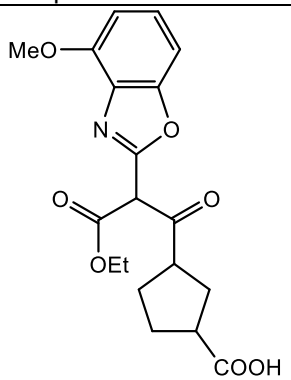
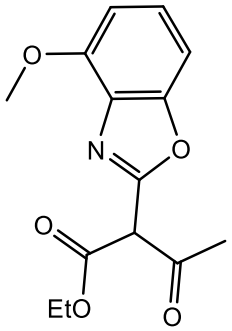
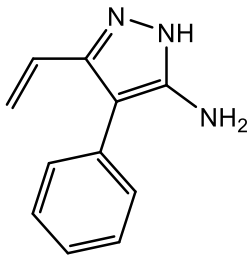
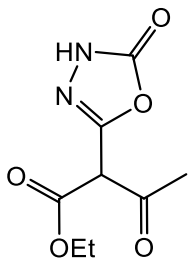
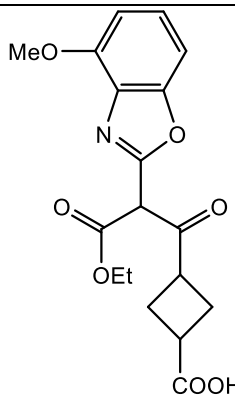
Tabla 6

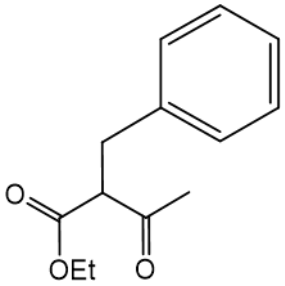
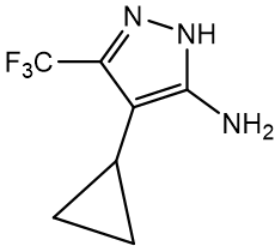
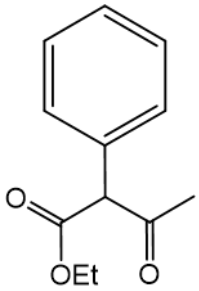
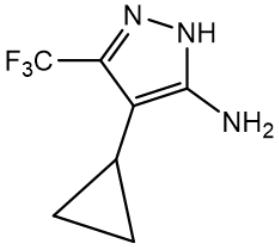
ID del compuesto	Reemplazo del compuesto **I-16**	^{1}H NMR	Pureza (%)	MS (m/z)
C1017		(500 MHz, DMSO) δ 7,58 (d, J = 7,6 Hz, 1H), 7,42 (t, J = 7,7 Hz, 2H), 7,29 (t, J = 7,4 Hz, 1H), 2,64 – 2,57 (m, 4H), 2,39 (s, 3H), 1,84 – 1,78 (m, 4H).	98,6	414,2
C1019		(500 MHz, DMSO) δ 12,76 (s, 1H), 12,45 (s, 1H), 8,18 (dd, J = 8,0, 1,3 Hz, 1H), 7,91 – 7,78 (m, 1H), 7,70 (d, J = 7,9 Hz, 1H), 7,60 – 7,42 (m, 6H), 2,44 (s, 3H).	99,1	438,2
C1021		(500 MHz, MeOD) δ 7,63 (s, 2H), 6,71 (d, J = 7,5 Hz, 2H), 6,62 (t, J = 7,6 Hz, 2H), 6,54 (t, J = 7,4 Hz, 1H), 1,53 (s, 3H), 1,50 (s, 6H).	99,0	388,1
C1023		(500 MHz, DMSO) δ 7,52-7,51 (m, 2H), 7,45 (t, J = 7,7 Hz, 2H), 7,36 (t, J = 7,4 Hz, 1H), 4,32 – 4,24 (m, 1H), 2,34 (s, 3H), 1,34 (d, J = 6,7 Hz, 6H).	98,9	420,2

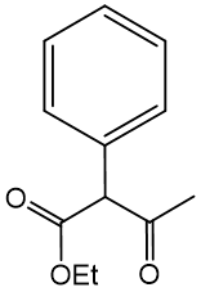
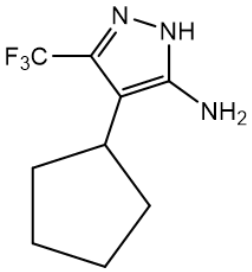
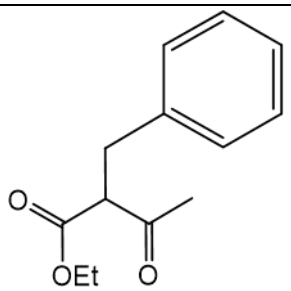
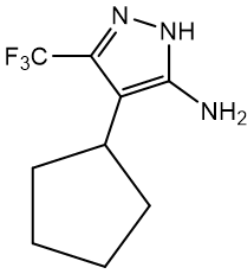
ID del compuesto	Reemplazo del compuesto **I-16**	^{1}H NMR	Pureza (%)	MS (m/z)
C1024		(500 MHz, DMSO) δ 12,66 (s, 1H), 7,61 (t,J = 8,2 Hz, 1H), 7,48 – 7,40 (m, 4H), 7,38 – 7,28 (m, 1H), 7,10 (s, 1H), 6,96 – 6,91 (m, 1H), 3,81 (s, 3H), 2,48 – 2,44 (m, 3H).	98,9	468,1
C1025		(500 MHz, DMSO) δ 12,74 (s, 1H), 12,41 (s, 1H), 7,73 (dd, J = 8,0, 1,3 Hz, 1H), 7,58 – 7,54 (m, 2H), 7,53 – 7,46 (m, 4H), 7,41 (dd, J = 8,2, 1,2 Hz, 1H), 3,91 (s, 3H), 2,40 (s, 3H).	99,1	468,2
C1026		(500 MHz, DMSO) δ 13,43 (s, 1H), 12,52 (s, 1H), 7,58 – 7,46 (m, 5H), 7,10 (d, J = 8,1 Hz, 1H), 7,02 (t, J = 7,8 Hz, 1H), 6,86 (d, J = 7,4 Hz, 1H), 3,99 (s, 3H), 2,22 (s, 3H).	98,7	440,1
C1029		(500 MHz, DMSO) δ 12,62 (s, 2H), 7,56 – 7,47 (m, 10H), 4,28 (d, J = 1,4 Hz, 4H), 3,20 (s, 6H).	99,1	645,2
C1057		(500 MHz, DMSO) δ 12,45 (br s, 1H), 8,05 (s, 1H), 7,51 – 7,13 (m, 7H), 6,46 (s, 1H), 4,10 (s, 3H), 2,56 (s, 3H).	97,7	440,2

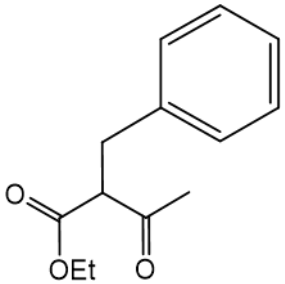
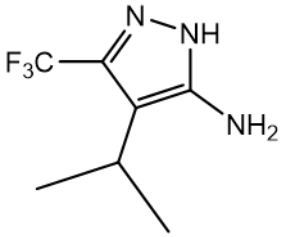
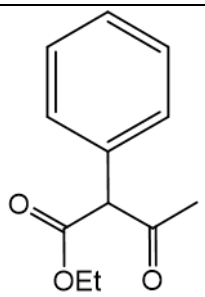
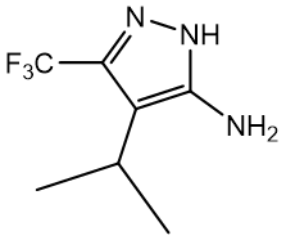
ID del compuesto	Reemplazo del compuesto **I-16**	^{1}H NMR	Pureza (%)	MS (m/z)
C1168		(500 MHz, DMSO) δ 12,53 (s, 1H), 7,90 (d,J = 7,6 Hz, 1H), 7,77 – 7,69 (m, 1H), 7,61 (t,J = 7,5 Hz, 1H), 7,56 – 7,46 (m, 3H), 7,44 (d,J = 6,7 Hz, 2H), 6,88 (s, 1H), 3,57 (s, 3H).	426,0	97,4
C1211	 También reemplazar **I-1** con 	(500MHz, DMSO-d_6): δ ppm = 8,30 (br s, 1H), 8,22-8,20 (m, 2H), 7,39 (t, *J* = 8,0Hz, 2H), 7,27-7,23 (m, 2H), 7,19-7,16 (m, 1H), 6,88 (dd, *J* = 5,5Hz, 3,0Hz, 1H), 4,38 (s, 1H), 4,00 (s, 3H), 2,42 (s, 3H)	97,1	396,41
C1215		(500 MHz, DMSO) δ 12,54 (s, 1H), 8,23 – 7,98 (m, 1H), 7,62 – 7,47 (m, 4H), 7,46 – 7,33 (m, 1H), 7,04 – 6,84 (m, 1H), 6,83 – 6,61 (m, 1H), 5,23 – 4,98 (m, 1H), 4,65 (d, *J* = 4,8 Hz, 2H), 3,96 (s, 3H), 2,25 (s, 3H).	98,06	470,0
C1233		(500 MHz, DMSO) δ 7,62 (d, J = 7,5 Hz, 2H), 7,42 (t, J = 7,8 Hz, 2H), 7,31 – 7,22 (m, 3H), 6,88 (dd, J = 6,9, 2,2 Hz, 1H), 5,51 (s, 1H), 4,04 – 3,94 (m, 5H), 2,37 – 2,34 (m, 1H), 2,06 – 1,88 (m, 2H), 1,55-1,47 (m, 1H), 1,26 (t, J = 6,9 Hz, 3H), 1,17 – 1,05 (m, 3H).	96,6	579,2

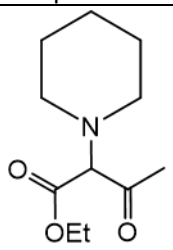
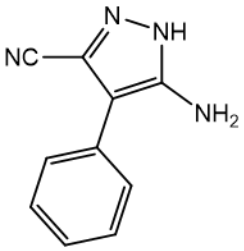
ID del compuesto	Reemplazo del compuesto **I-16**	^{1}H NMR	Pureza (%)	MS (m/z)
C1234		(500 MHz, DMSO) δ 12,99 (s, 1H), 12,15 (s, 1H), 7,53-7,48 (m, 4H), 7,33-7,30 (m, 3H), 6,99 – 6,91 (m, 1H), 5,89 (s, 1H), 4,00 (s, 3H), 2,30 – 1,85 (m, 4H), 1,45-1,40 (m, 1H), 1,25-1,22 (m, 2H).	96,2	551,2
C1236		(500 MHz, DMSO) δ 7,74-7,72 (m, 2H), 7,44 – 7,39 (m, 2H), 7,30 – 7,23 (m, 3H), 6,92-6,90 (m, 1H), 4,36-4,32 (m, 1H), 4,02-4,01 (m, 3H), 3,26 – 3,16 (m, 2H), 1,96 – 1,84 (m, 3H), 1,71 – 1,66 (m, 1H), 1,57 – 1,51 (m, 2H), 1,47-1,41 (m, 1H).	98,3	525,3
C1237		(500 MHz, DMSO) δ 12,27 (s, 1H), 12,03 (s, 1H), 7,74 – 7,29 (m, 7H), 6,94 (s, 1H), 4,03 (s, 3H), 2,78-2,72 (m, 1H), 2,14 – 2,03 (m, 1H), 1,94 – 1,80 (m, 4H), 1,73-1,68 (m, 2H), 1,23-1,16 (m, 2H). (Isómero 1)	99,6	553,2
C1238		(500 MHz, DMSO) δ 12,73 (s, 1H), 11,99 (s, 1H), 7,74-7,69 (m, 2H), 7,53-7,41 (m,5H), 6,92-6,88 (m, 1H), 4,03 (s, 3H), 2,87 – 2,79 (m, 1H), 2,47 – 2,41 (m, 1H), 2,12 – 2,04 (m, 2H), 1,73-1,70 (m, 2H), 1,67 – 1,55 (m, 2H), 1,40 – 1,29 (m, 2H). (Isómero 2)	98,7	553,2

ID del compuesto	Reemplazo del compuesto **I-16**	^{1}H NMR	Pureza (%)	MS (m/z)
C1239		(500 MHz, DMSO) δ 7,73 (d, J = 7,4 Hz, 2H), 7,44 – 7,38 (m, 2H), 7,34 – 7,21 (m, 3H), 6,91 (dd, J = 5,0, 4,0 Hz, 1H), 4,01 (s, 3H), 2,67 – 2,60 (m, 1H), 2,53 – 2,51 (m, 1H), 2,09-2,04 (m, 2H), 1,98 – 1,85 (m, 2H), 1,79 – 1,67 (m, 2H).	99,5	539,2
C1241	 También reemplazar **I-1** con 	(500MHz, DMSO-d_6): δ ppm = 8,87 (br s, 0,5H), 8,34 (br s, 0,5H), 7,58 (d, *J* = 7,5Hz, 2H), 7,41 (t, *J* = 7,5Hz, 2H), 7,27-7,22 (m, 3H), 7,12 (br s, 1H), 6,88 (dd, *J* = 6,0Hz, 2,5Hz, 1H), 6,81 (dd, *J* = 17,5Hz, 11,0Hz, 1H), 6,00 (dd, *J* = 17,5Hz, 2,0Hz, 1H), 5,34 (dd, *J* = 11,0Hz, 2,0Hz, 1H), 4,00 (s, 3H), 2,37 (s, 3H)	97,5	398,42
C1247		(500MHz, DMSO)δ 12,94 (bs, 1H), 12,49 (s, 1H), 7,52 – 7,40 (m, 5H), 2,39 (s, 3H).	97,1	378,1
C1252		(500 MHz, DMSO) δ 7,74 (d, *J* = 7,7 Hz, 2H), 7,44-7,41 (m, 2H), 7,32 – 7,24 (m, 3H), 6,92-6,89 (m, 1H), 4,03-4,01 (m, 3H), 3,83-3,66 (m, 1H), 2,97 – 2,83 (m, 1H), 2,42-2,36 (m, 2H), 2,13-2,10 (m, 2H).	98,6	525,2

ID del compuesto	Reemplazo del compuesto **I-16**	^{1}H NMR	Pureza (%)	MS (m/z)
C1264	 También reemplazar **I-1** con 	(500 MHz, DMSO) δ 11,94 (s, 1H), 7,28 – 7,19 (m, 4H), 7,19 – 7,13 (m, 1H), 3,87 (s, 2H), 2,40 (s, 3H), 1,72 – 1,65 (m, 1H), 0,97 – 0,91 (m, 2H), 0,61 – 0,56 (m, 2H).	99,6	348,1
C1265	 También reemplazar **I-1** con 	(500 MHz, DMSO) δ 12,13 (s, 1H), 7,45 (ddd, *J* = 7,6, 4,5, 1,2 Hz, 2H), 7,40 – 7,35 (m, 1H), 7,33 – 7,29 (m, 2H), 2,25 (s, 3H), 1,77 – 1,69 (m, 1H), 1,01 – 0,95 (m, 2H), 0,65 – 0,59 (m, 2H).	99,6	334,2

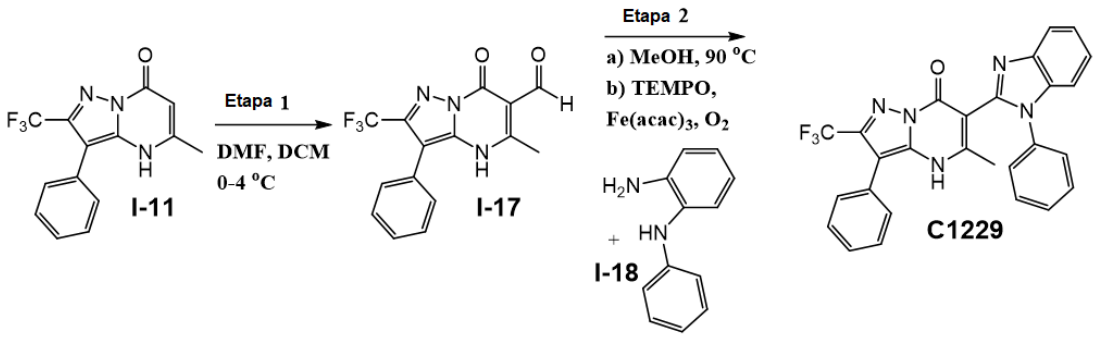
ID del compuesto	Reemplazo del compuesto **I-16**	^{1}H NMR	Pureza (%)	MS (m/z)
C1266	 También reemplazar **I-1** con 	(500 MHz, DMSO-d_6) δ 11,94 (s, 1H), 7,47 – 7,42 (m, 2H), 7,39 – 7,35 (m, 1H), 7,33 – 7,29 (m, 2H), 2,23 (s, 3H), 1,98 – 1,90 (m, 2H), 1,83 (dt, J = 9,3, 6,6 Hz, 2H), 1,71 (ddd, J = 26,5, 11,7, 6,7 Hz, 4H).	100	334,2
C1267	 También reemplazar **I-1** con 	(500 MHz, DMSO-d_6) δ 11,78 (s, 1H), 7,27 – 7,21 (m, 4H), 7,19 – 7,14 (m, 1H), 3,87 (s, 2H), 3,30 – 3,21 (m, 1H), 2,39 (s, 3H), 1,96 – 1,87 (m, 2H), 1,86 – 1,77 (m, 2H), 1,74 – 1,60 (m, 4H).	100	376,2

ID del compuesto	Reemplazo del compuesto **I-16**	^{1}H NMR	Pureza (%)	MS (m/z)
C1268	 También reemplazar **I-1** con 	(500 MHz, DMSO-d_6) δ 11,77 (s, 1H), 7,28 – 7,21 (m, 4H), 7,19 – 7,14 (m, 1H), 3,87 (s, 2H), 3,35 – 3,27 (m, 1H), 2,39 (s, 3H), 1,29 (d, J = 7,1 Hz, 6H).	99,5	350,2
C1269	 También reemplazar **I-1** con 	(500 MHz, DMSO-d_6) δ 11,94 (s, 1H), 7,46 – 7,42 (m, 2H), 7,39 – 7,35 (m, 1H), 7,33 – 7,29 (m, 2H), 3,40 – 3,32 (m, 1H), 2,24 (s, 3H), 1,32 (d, J = 7,1 Hz, 6H).	99,9	336,1

ID del compuesto	Reemplazo del compuesto **I-16**	^{1}H NMR	Pureza (%)	MS (m/z)
C1280	 También reemplazar **I-1** con 	(500 MHz, DMSO) δ 8,14 (s, 1H), 7,98 – 7,84 (m, 2H), 7,46 (t, *J* = 7,7 Hz, 2H), 7,30 (t, *J* = 7,1 Hz, 1H), 2,79 – 2,58 (m, 2H), 2,37 (s, 3H), 1,82 – 1,43 (m, 6H), 1,32 – 1,15 (m, 2H).	97,7	334,2

Ejemplo 6

[00433] La síntesis de 5-metil-3-fenil-6-(1-fenil-1*H*-benzo[*d*]imidazol-2-il)-2-(trifluorometil)pirazolo[1,5-*a*]pirimidin-7(4H)-ona (**C1229**) se realizó en dos etapas de la siguiente manera:



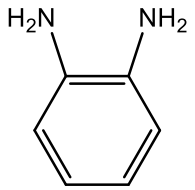
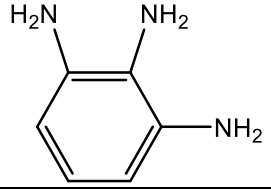
[00434] **Etapa 1**: Síntesis de 5-metil-7-oxo-3-fenil-2-(trifluorometil)-4,7-dihidropirazolo[1,5-*a*]pirimidin-6-carbaldehído (**I-17**): una suspensión de 5-metil-3-fenil-2-(trifluorometil)pirazolo[1,5-*a*]pirimidin-7(4*H*)-ona (**I-11**, 1,00 g, 3,41 mmol) en DMF seca (3,40 mL) se preenfría hasta 0-4°C con un baño de hielo/agua. En un matraz separado, se disuelve cloruro de oxalilo (383 µL, 4,43 mmol) en DCM (3,41 mL) y se enfría hasta 0-4°C con un baño de hielo/agua. A esta solución se agrega DMF (343 µL, 4,43 mmol) y la mezcla resultante se agrega por goteo a la suspensión del compuesto **I-11**. La mezcla de reacción se agita a 0-4°C y se calienta gradualmente hasta temperatura ambiente. Después de una noche a temperatura ambiente, la mezcla de reacción se vierte en una mezcla de hielo y solución acuosa de NaOH 1M. Luego se agrega EtOAc y las capas se separan. La capa orgánica se lava con

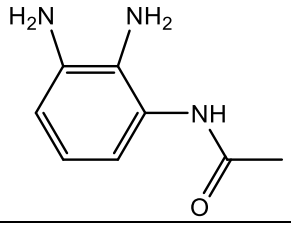
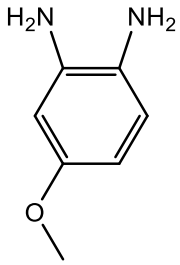
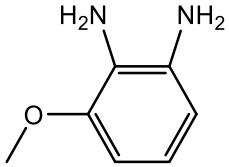
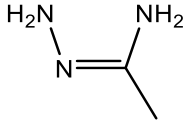
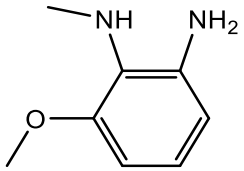
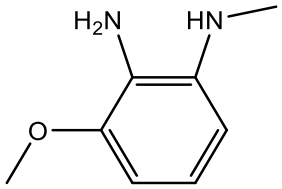
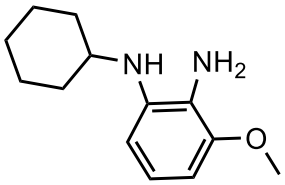
salmuera, se seca en Na_2SO_4 anhidro, se filtra y se concentra al vacío. El aceite crudo se purificó mediante cromatografía de fase normal (SiO_2, con un gradiente de 0 a 20% de MeOH en DCM) para obtener el compuesto **I-17.** MS (m/z): 322,0 $[M+1]^+$, 92,25%.

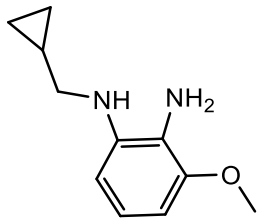
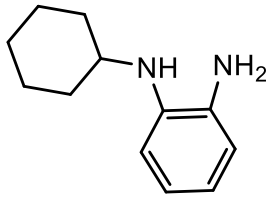
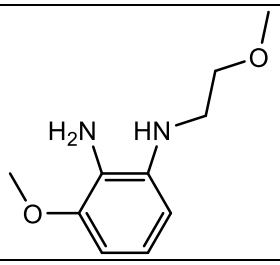
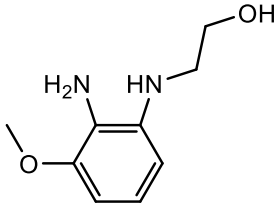
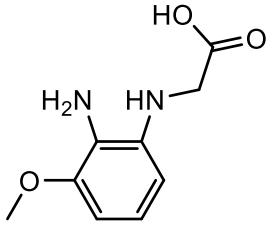
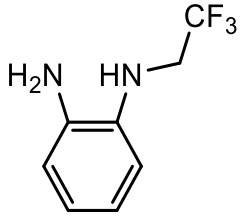
[00435] **Etapa 2**: Síntesis de 5-metil-3-fenil-6-(1-fenil-1*H*-benzo[*d*]imidazol-2-il)-2-(trifluorometil)pirazolo[1,5-*a*]pirimidin-7(4H)-ona (**C1229**): a una solución agitada del compuesto **I-17** (50 mg, 0,156 mmol) en MeOH (1 mL), se agregó *N*-fenilbencen-1,2-diamina (**I-18**, 28,7 mg, 0,156 mmol). La mezcla de reacción se colocó en un baño de aceite precalentado a 90°C durante la noche. Después de este tiempo, la mezcla de reacción se enfrió hasta temperatura ambiente, y se agregaron TEMPO (2,5 mg, 0,016 mmol) y acetilacetonato de hierro(III) (11 mg, 0,031 mmol). Se burbujeó O_2 en la solución oscura durante 5 min y la mezcla resultante se calentó a 40°C durante 2 h. Después de este tiempo, la mezcla de reacción se concentró al vacío hasta secarse. El residuo se purificó mediante cromatografía flash inversa (KP-C18 H5, con un gradiente de 0 a 100 de MeCN/H_2O (0,1% de amortiguador de formiato de amonio) para obtener el compuesto **C1229** después de la liofilización. ^{1}H NMR (500 MHz, DMSO) δ 12,68 (s, 1H), 7,74 (d, *J* = 6,9 Hz, 1H), 7,55 – 7,33 (m, 10H), 7,32 – 7,11 (m, 3H), 2,21 (s, 3H); MS (m/z): 486,1 $[M+1]^+$, 99,4%.

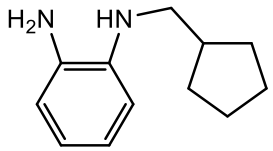
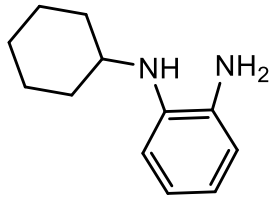
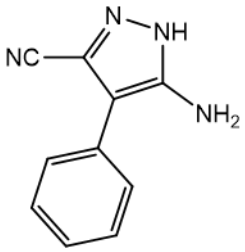
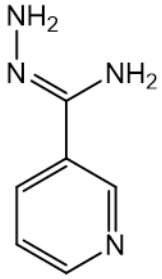
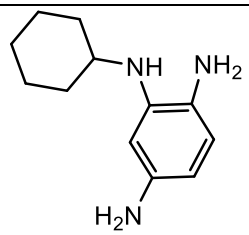
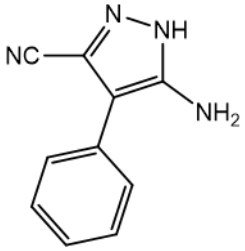
[00436] La Tabla 7 a continuación proporciona compuestos adicionales que se pueden sintetizar de manera similar a los métodos descritos en las Etapas 1-2 anteriores, al sustituir el compuesto enumerado como se indica para **I-18**, así como al sustituir para **I-1** (según el Ejemplo 3) donde se indica para obtener el análogo **I-11** adecuado. Los datos para los compuestos sintetizados se proporcionan en las columnas 3-5.

Tabla 7

ID del compuesto	Reemplazo del compuesto **I-18**	^{1}H NMR	Pureza (%)	MS (m/z)
C1005		(500MHz, DMSO) δ 12,99 (bs, 1H), 7,66 (bs, 2H), 7,60 (d, J = 7,5 Hz, 2H), 7,45 (t, J = 7,5 Hz, 2H), 7,34 (t, J = 7,6 Hz, 1H), 7,25 (bs, 2H), 2,75 (s, 3H).	96,4	410,1
C1008		(500MHz, DMSO) δ 8,32 (s, 2H), 7,63 (d, J = 7,4Hz, 2H), 7,46 – 7,38 (m, 2H), 7,32 – 7,23 (m, 1H), 6,83 – 6,76 (m, 2H), 6,35 – 6,26 (m, 1H), 2,79 (s, 3H).	97,7	425,1

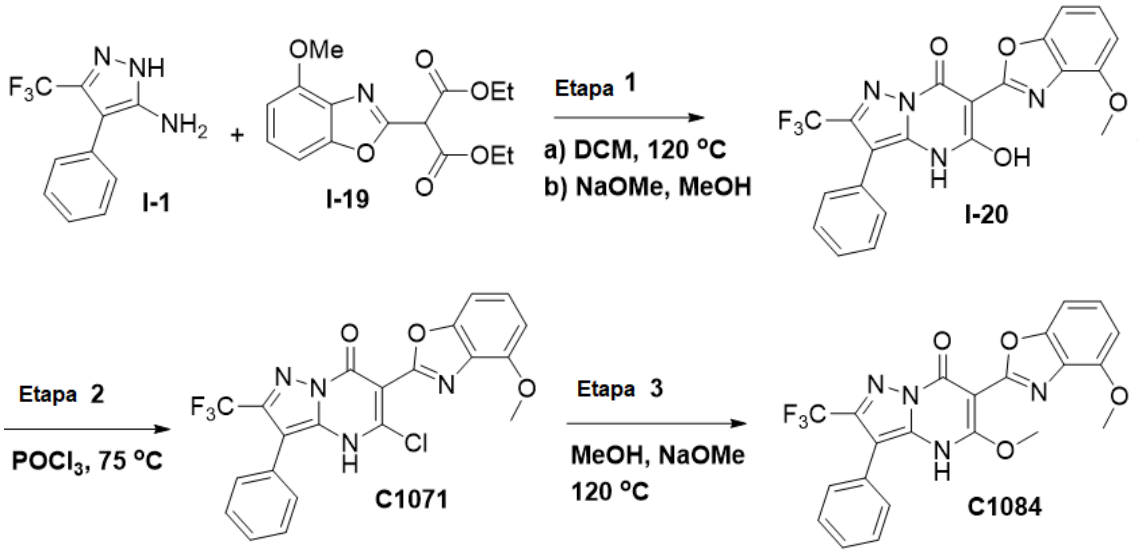
ID del compuesto	Reemplazo del compuesto **I-18**	^{1}H NMR	Pureza (%)	MS (m/z)
C1009		(500MHz, DMSO) δ 12,92 (s, 1H), 12,07 (s, 1H), 7,97 (s, 1H), 7,54 (d,J = 7,4Hz, 2H), 7,48 (t, J = 7,7Hz, 2H), 7,38 (t, J = 7,4Hz, 1H), 7,18 (dt, J = 15,7, 7,9Hz, 2H), 2,72 (s, 3H), 2,60 (s, 3H).	95,1	467,1
C1016		(500 MHz, DMSO) δ 12,89 (s, 2H), 7,61 (d, J = 7,6 Hz, 2H), 7,50 (d, J = 8,7 Hz, 1H), 7,44 (t, J = 7,7 Hz, 2H), 7,31 (t, J = 7,4 Hz, 1H), 7,18 (d, J = 2,3 Hz, 1H), 6,81 (d, J = 6,5 Hz, 1H), 3,80 (s, 3H), 2,76 (s, 3H).	96,5	440,3
C1018		(500 MHz, DMSO) δ 7,56 (d, J = 7,5 Hz, 2H), 7,49 (t, J = 7,5 Hz, 2H), 7,43 – 7,36 (m, 1H), 7,29 (s, 2H), 6,92 (br s, 1H), 4,01 (s, 3H), 2,60 (s, 3H).	99,3	440,2
C1020		(500 MHz, DMSO) δ 12,82 (brs, 1H), 7,49 (t, J = 7,4 Hz, 1H), 7,41 – 7,32 (m, 3H), 7,17 (d, J = 8,3 Hz, 1H), 7,08 (t, J = 7,4 Hz, 1H), 6,98 (dd, J = 6,6, 2,3 Hz, 1H), 4,01 (s, 3H), 3,78 (s, 3H).	92,3	375,2
C1065		(500 MHz, DMSO) δ 7,63 (d, J = 8,1 Hz, 2H), 7,42 (t, J = 7,0 Hz, 2H), 7,33 – 7,26 (m, 1H), 7,21 (d, J = 7,8 Hz, 1H), 7,09 – 7,05 (m, 1H), 6,80 – 6,74 (m, 1H), 3,94 (s, 3H), 3,80 (s, 3H), 2,11 (s, 3H).	94,1	454,2
C1087		(500 MHz, DMSO) δ 7,62 (d, J = 6,3 Hz, 2H), 7,48 – 7,40 (m, 2H), 7,31 (s, 1H), 7,15 (s, 2H), 6,73 (s, 1H), 3,97 (s, 3H), 3,60 (s, 3H), 2,16 (s, 3H).	99,4	454,1
C1176		(500 MHz, DMSO) δ 12,72 (br s, 1H),7,58 (d, J = 7,6 Hz, 2H), 7,53 – 7,43 (m, 2H), 7,43 – 7,32 (m, 2H), 7,25 – 7,12 (m, 1H), 6,88 – 6,68 (m, 1H), 4,18 – 4,03 (m, 1H), 3,95 (s, 3H), 2,27 – 2,14 (m, 3H), 2,11 (s, 3H), 1,83 (d, J = 10,9 Hz, 1H), 1,76 (d, J = 9,5 Hz, 1H), 1,72 – 1,56 (m, 2H), 1,41 – 1,18 (m, 3H).	98,05	522,0

ID del compuesto	Reemplazo del compuesto **I-18**	^{1}H NMR	Pureza (%)	MS (m/z)
C1189		(500 MHz, DMSO) δ 8,25 (s, 1H), 7,64 (d, J = 7,3 Hz, 2H), 7,42 (t, J = 7,8 Hz, 2H), 7,31 – 7,24 (m, 1H), 7,22 – 7,16 (m, 1H), 7,12 (t, J = 8,0 Hz, 1H), 6,70 (d, J = 7,2 Hz, 1H), 4,07 – 3,98 (m, 1H), 3,96 (s, 3H), 3,86 – 3,74 (m, 1H), 2,11 (s, 3H), 1,10 – 1,01 (m, 1H), 0,41 – 0,30 (m, 2H), 0,30 – 0,22 (m, 1H), 0,13 – 0,03 (m, 1H).	99,37	494,0
C1190		(500 MHz, DMSO) δ 12,74 (s, 1H), 8,09 – 7,86 (m, 1H), 7,77 – 7,64 (m, 1H), 7,61 – 7,47 (m, 4H), 7,46 – 7,20 (m, 3H), 4,29 – 4,12 (m, 1H), 2,33 – 2,09 (m, 6H), 1,92 – 1,80 (m, 1H), 1,82 – 1,70 (m, 2H), 1,69 – 1,53 (m, 1H), 1,47 – 1,17 (m, 3H).	99,69	492,1
C1200		(500 MHz, DMSO) δ 12,81 (s, 1H), 7,76 – 7,11 (m, 7H), 7,03 – 6,63 (m, 1H), 4,57 – 4,10 (m, 2H), 3,98 (s, 3H), 3,73 – 3,55 (m, 1H), 3,53 – 3,41 (m, 1H), 3,08 (s, 3H), 2,20 (s, 3H).	99,9	498,0
C1201		(500 MHz, DMSO) δ 12,77 (s, 1H), 7,72 – 7,13 (m, 7H), 7,04 – 6,63 (m, 1H), 4,89 – 4,64 (m, 1H), 4,40 – 4,04 (m, 2H), 3,98 (s, 3H), 3,73 – 3,49 (m, 2H), 2,22 (s, 3H).	98,48	484,0
C1221		(500 MHz, DMSO) δ 13,13 (s, 2H), 7,55 (d, *J* = 7,5 Hz, 2H), 7,52 – 7,44 (m, 2H), 7,43 – 7,33 (m, 1H), 7,26 – 7,05 (m, 2H), 6,87 – 6,69 (m, 1H), 5,17 – 4,72 (m, 2H), 3,97 (s, 3H), 2,20 (s, 3H).	99,9	498,1
C1231		(500 MHz, DMSO) δ 12,83 (s, 1H), 7,80 – 7,68 (m, 2H), 7,63 – 7,44 (m, 5H), 7,43 – 7,24 (m, 2H), 5,53 – 5,29 (m, 1H), 5,15 – 4,91 (m, 1H), 2,22 (s, 3H).	98,47	492,1

ID del compuesto	Reemplazo del compuesto **I-18**	^{1}H NMR	Pureza (%)	MS (m/z)
C1235		(500 MHz, DMSO) δ 7,86 – 7,76 (m, 1H), 7,71 (d, *J* = 7,8 Hz, 1H), 7,61 – 7,55 (m, 2H), 7,53 – 7,45 (m, 2H), 7,44 – 7,29 (m, 3H), 4,30 – 4,22 (m, 1H), 4,14 – 4,03 (m, 1H), 2,39 – 2,29 (m, 1H), 2,22 (s, 3H), 1,61 – 1,33 (m, 6H), 1,22 – 0,99 (m, 2H).	96,92	492,2
C1276	 También reemplazar **I-1** con 	(500 MHz, DMSO) δ 8,36 – 7,75 (m, 4H), 7,72 – 7,26 (m, 5H), 4,29 (br s, 1H), 4,19 – 3,81 (m, 3H), 2,32 – 2,19 (m, 4H), 1,89 – 1,74 (m, 2H), 1,68 – 1,59 (m, 1H), 1,45 – 1,22 (m, 3H).	100	449,2
C1278		(500 MHz, DMSO) δ 8,40 (s, 1H), 7,81 – 7,56 (m, 2H), 7,47 (s, 1H), 6,75 – 6,45 (m, 5H), 1,88 (s, 3H).	97,2	438,1
C1279	 También reemplazar **I-1** con 	(500 MHz, MeOD) δ 7,85 – 7,81 (m, 2H), 7,41 – 7,33 (m, 3H), 7,25 (t, *J* = 7,5 Hz, 1H), 7,13 (d, *J* = 1,8 Hz, 1H), 6,77 (dd, *J* = 8,7, 1,9 Hz, 1H), 4,11 – 4,02 (m, 1H), 2,25 – 2,19 (m, 2H), 2,13 (s, 3H), 1,84 – 1,68 (m, 4H), 1,34 – 1,22 (m, 4H).	95,2	464,3

Ejemplo 7

[00437] La síntesis de 5-cloro-6-(4-metoxibenzo[*d*]oxazol-2-il)-3-fenil-2-(trifluorometil)pirazolo[1,5-*a*]pirimidin-7(4*H*)-ona (**C1071**) y 5-metoxi-6-(4-metoxibenzo[*d*]oxazol-2-il)-3-fenil-2-(trifluorometil)pirazolo[1,5-*a*]pirimidin-7(4*H*)-ona (**C1084**) se realizó en dos y tres etapas, respectivamente, de la siguiente manera:



[00438] **Etapa 1**: Síntesis de 5-hidroxi-6-(4-metoxibenzo[*d*]oxazol-2-il)-3-fenil-2-(trifluorometil)pirazolo[1,5-*a*]pirimidin-7(4*H*)-ona (**I-20**): una mezcla de 4-fenil-3-(trifluorometil)-1*H*-pirazol-5-amina (**I-1,** 1,68 g, 7,40 mmol) y 2-(4-metoxibenzo[d]oxazol-2-il)malonato (**I-19**, 2,50 g, 8,14 mmol) se disolvió en DCM (5 mL). La mezcla de reacción se concentró al vacío y el residuo se calentó a 120°C durante 2 h. La LCMS mostró una reacción completa, la mezcla cruda se disolvió en MeOH (5 mL), se agregó metóxido de sodio en MeOH (30 mmol) y la reacción se agitó a r.t. durante 3 h. La reacción se inactivó con AcOH y se concentró al vacío. El compuesto deseado se precipitó después de agregar agua. El sólido blanco resultante se filtró y se secó al vacío para obtener el compuesto **I-20**. MS (m/z): 443,0 $[M+1]^+$.

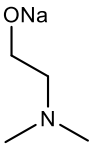
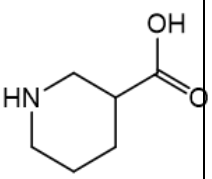
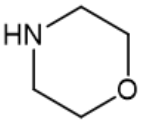
[00439] **Etapa 2**: Síntesis de 5-cloro-6-(4-metoxibenzo[*d*]oxazol-2-il)-3-fenil-2-(trifluorometil)pirazolo[1,5-*a*]pirimidin-7(4*H*)-ona (**C1071**): el compuesto **I-20** (2,0 g, 4,52 mmol) se disolvió en $POCl_3$ (10 mL) y se calentó a 75°C durante 4 h en un tubo sellado. El exceso de $POCl_3$ se eliminó al vacío y el material crudo se purificó directamente mediante cromatografía flash de fase normal (hexanos:EtOAc, de 100:10 a 0:100) para obtener el compuesto **C1071**. MS (m/z): 460,8 $[M+1]^+$.

[00440] **Etapa 3**: Síntesis de 5-metoxi-6-(4-metoxibenzo[*d*]oxazol-2-il)-3-fenil-2-(trifluorometil)pirazolo[1,5-*a*]pirimidin-7(4*H*)-ona (**C1084**): se agregó metóxido de sodio (0,05 mL de 25% en MeOH, 0,217 mmol) a una solución del compuesto **C1071** (10

mg, 0,0217 mmol), se disolvió en MeOH (1,0 mL, alternativamente se puede usar DMF aquí según el compuesto deseado) con agitación, y luego se calentó a 120°C durante 1 h. La mezcla de reacción se inactivó con NH_4Cl saturado, se diluyó con EtOAc (5 mL), y las dos fases se separaron. La capa orgánica se lavó con NH_4Cl saturado, luego con salmuera y se secó en Na_2SO_4. La mezcla se concentró al vacío y se purificó mediante cromatografía de fase inversa con MeCN/H2O (0,1% de amortiguador de formiato de amonio) como eluyente para obtener el compuesto **C1084**. ^{1}H NMR (500 MHz, DMSO) δ 7,66 (d, J = 7,5 Hz, 2H), 7,44 (t, J = 7,8 Hz, 2H), 7,29 (m, 3H), 6,98 – 6,94 (m, 1H), 4,00 (s, 3H), 3,83 (s, 3H). MS (m/z): 457,1 $[M+1]^+$, 96,0%.

[00441] La Tabla 8 a continuación proporciona compuestos adicionales que se pueden sintetizar de manera similar a los métodos descritos en la Etapa 3 anterior, al sustituir el compuesto enumerado por NaOMe en la Etapa 3. Los datos para los compuestos sintetizados se proporcionan en las columnas 3-5.

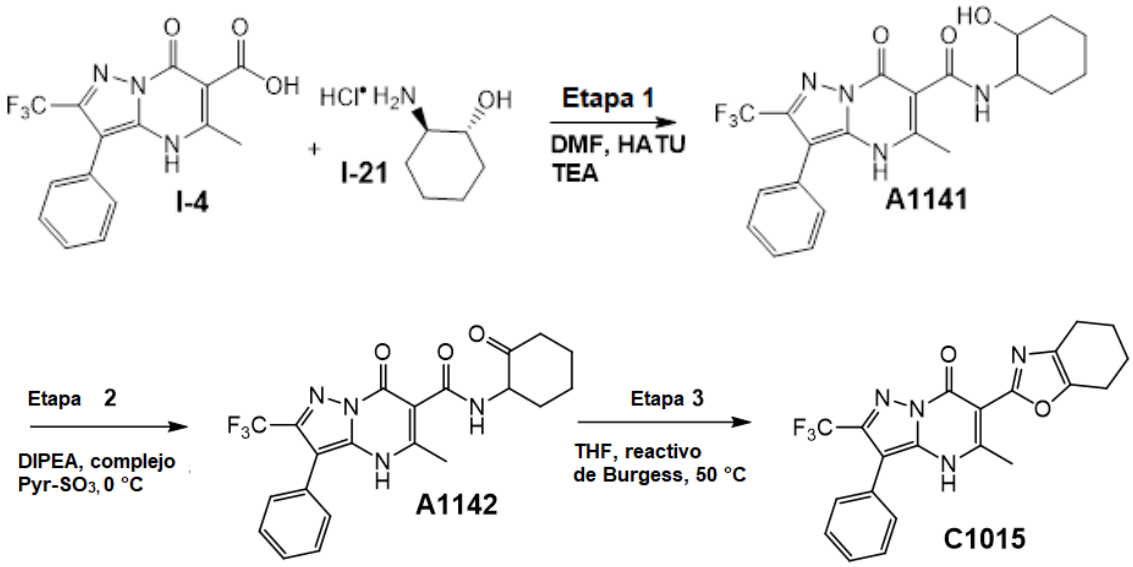
Tabla 8

ID del compuesto	Reemplazo con NaOMe	^{1}H NMR	Pureza (%)	MS (m/z)
C1067		(400 MHz, DMSO) δ 7,63 (d, J = 7,8 Hz, 2H), 7,43 (t, J = 7,6 Hz, 2H), 7,32 – 7,23 (m, 3H), 6,92 (d, J = 7,5 Hz, 1H), 4,56 (t, J = 5,1 Hz, 2H), 3,99 (s, 3H), 3,18 (s, 2H), 2,67 (s, 6H).	96,6	514,9
C1085	NH_3	(500 MHz, DMSO) δ 8,15 (s, 1H), 7,58 (d, J = 7,3 Hz, 2H), 7,37 (t, J = 7,8 Hz, 2H), 7,27 – 7,19 (m, 2H), 7,15 (d, J = 8,1 Hz, 1H), 6,86 (d, J = 7,6 Hz, 1H), 3,96 (s, 3H).	94,0	442,0
C1121	NaSMe	(500 MHz, DMSO) δ 7,72 (d, J = 7,5 Hz, 2H), 7,43 (t, J = 7,8 Hz, 2H), 7,29 – 7,24 (m, 3H), 6,90-6,88 (m, 1H), 4,02 (s, 3H), 2,37 (s, 3H).	97,8	472,9
C1257		(500 MHz, DMSO) δ 7,73 (d, *J* = 7,7 Hz, 2H), 7,37 (t, *J* = 7,8 Hz, 2H), 7,26 – 7,18 (m, 3H), 6,86 (dd, *J* = 6,5, 2,4 Hz, 1H), 3,98 (s, 3H), 3,82 (d, *J* = 11,2 Hz, 1H), 2,75 – 2,68 (m, 1H), 2,62 (d, *J* = 11,9 Hz, 1H), 1,89 -1,84 (m, 1H), 1,44-1,36 (m, 3H).	99,9	554,2
C1258		500 MHz, DMSO) δ 7,67 (d, *J* = 7,5 Hz, 2H), 7,40 (t, *J* = 7,8 Hz, 2H), 7,26 – 7,21 (m, 3H), 6,88 (dd, *J* = 7,0, 2,0 Hz, 1H), 3,99 (s, 3H), 3,50 – 3,46 (m, 4H), 3,06 – 3,02 (m, 4H).	99,9	512,2

Ejemplo 8

[00442] La síntesis de *N*-(2-hidroxiciclohexil)-5-metil-7-oxo-3-fenil-2-

(trifluorometil)-4,7-dihidropirazolo[1,5-*a*]pirimidin-6-carboxamida (**A1141**), 5-metil-7-oxo-*N*-(2-oxociclohexil)-3-fenil-2-(trifluorometil)-4,7-dihidropirazolo[1,5-*a*]pirimidin-6-carboxamida (**A1142**) y 5-metil-3-fenil-6-(4,5,6,7-tetrahidrobenzo[*d*]oxazol-2-il)-2-(trifluorometil)pirazolo[1,5-*a*]pirimidin-7(4*H*)-ona (**C1015**) se realizó en una, dos y tres etapas, respectivamente, de la siguiente manera:



[00443] **Etapa 1**: Síntesis de *N*-(2-hidroxiciclohexil)-5-metil-7-oxo-3-fenil-2-(trifluorometil)-4,7-dihidropirazolo[1,5-*a*]pirimidin-6-carboxamida (**A1141**): a una mezcla de ácido 5-metil-7-oxo-3-fenil-2-(trifluorometil)-4,7-dihidropirazolo[1,5-*a*]pirimidin-6-carboxílico (**I-4,** 50,0 mg, 148 µmol), clorhidrato de trans-2-aminociclohexanol (**I-21**, 45,0 mg, 297 µmol) y HATU (58,1 mg, 148 µmol) en DMF (740 µL) se agregó TEA (83,5 µL, 593 µmol) y la solución se agitó a r.t. durante 24 h. Posteriormente, la mezcla de reacción se purificó directamente mediante cromatografía flash inversa (KP-C18-H5, con un gradiente de 0 a 100% de MeCN en amortiguador de formiato de amonio acuoso 10 mM) para obtener el compuesto **A1141** como un sólido blanco después de la liofilización. ^{1}H NMR (500 MHz, DMSO) δ 12,53 (s, 1H), 7,55 – 7,39 (m, 5H), 4,65 (s, 1H), 3,68 – 3,52 (m, 1H), 3,37 – 3,31 (m, 1H), 2,51 (s, 3H), 1,98 – 1,91 (m, 1H), 1,89 – 1,82 (m, 1H), 1,68 – 1,56 (m, 2H), 1,33 – 1,15 (m, 4H); MS (m/z): 435,3 $[M+1]^{+}$.

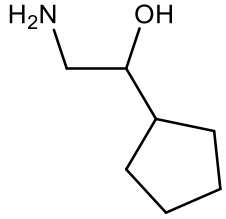
[00444] **Etapa 2**: Síntesis de 5-metil-7-oxo-*N*-(2-oxociclohexil)-3-fenil-2-(trifluorometil)-4,7-dihidropirazolo[1,5-*a*]pirimidin-6-carboxamida (**A1142**): a una solución del compuesto **A1141** (50,0 mg, 115 µmol) en DIPEA (241 µL, 1,37 mmol) se agregó complejo de trióxido de azufre y piridina (220 mg, 1,38 mmol) seguido de DIPEA (241 µL, 1,37 mmol) a 0°C. La reacción se calentó gradualmente hasta r.t.

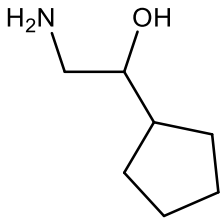
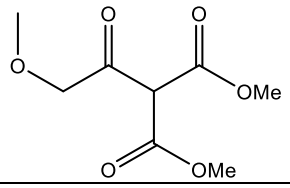
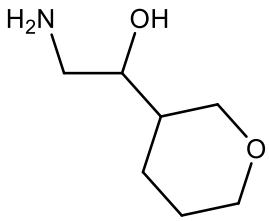
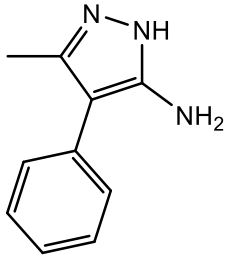
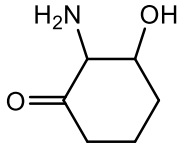
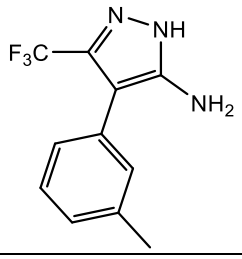
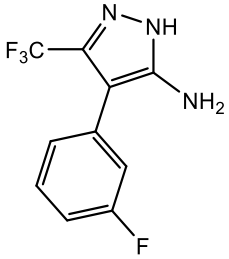
durante la noche. Después de 18 h, la mezcla de reacción se diluyó con HCl 1N (10 mL) y se extrajo con EtOAc (3 x 10 mL). La fracción orgánica se lavó con salmuera (10 mL), se secó en Na_2SO_4, se filtró y se concentró al vacío. La mezcla de reacción cruda se sometió directamente a purificación mediante cromatografía flash inversa (KP-C18-H5, con un gradiente de 0 a 100% de MeCN en amortiguador de formiato de amonio acuoso 10 mM) para obtener el compuesto **A1142** (22,5 mg, 45%) como un sólido blanco después de la liofilización. ^{1}H NMR (500 MHz, DMSO) δ 12,71 (s, 1H), 7,55 (d, *J* = 7,2 Hz, 2H), 7,43 (t, *J* = 7,6 Hz, 2H), 7,31 (s, 1H), 4,60 (dt, *J* = 12,3, 6,2 Hz, 1H), 2,59 (s, 3H), 2,47 – 2,38 (m, 2H), 2,38 – 2,28 (m, 1H), 2,08 – 1,99 (m, 1H), 1,87 – 1,73 (m, 2H), 1,62 (s, 1H), 1,50 – 1,39 (m, 1H), MS (m/z): 433,1 $[M+1]^+$, 96,9%.

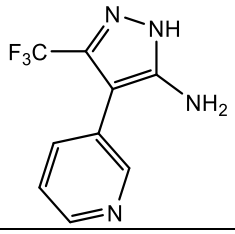
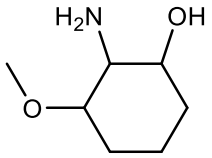
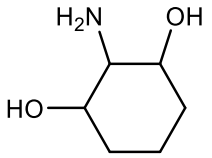
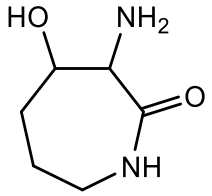
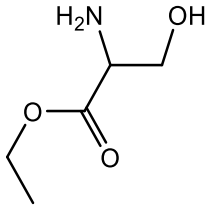
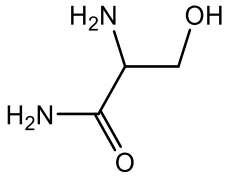
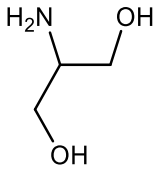
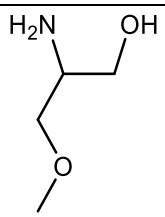
[00445] **Etapa 3:** Síntesis de 5-metil-3-fenil-6-(4,5,6,7-tetrahidrobenzo[*d*]oxazol-2-il)-2-(trifluorometil)pirazolo[1,5-*a*]pirimidin-7(4*H*)-ona (**C1015**): a un matraz de 10 mL que contenía el compuesto **A1142** (21,5 mg, 49,7 µmol) en THF (2,50 mL) se agregó reactivo de Burgess (30,6 mg, 124 µmol). La solución resultante se agitó durante la noche a 50°C. Se agregó reactivo de Burgess adicional (61,4 mg, 249 µmol) y se agitó hasta el consumo total del material de inicio. Posteriormente, la solución cruda se sometió directamente a purificación mediante cromatografía flash inversa (KP-C18-H5, con un gradiente de 0 a 100% de MeCN en amortiguador de formiato de amonio acuoso 10 mM) para obtener el compuesto **C1015** después de la liofilización. ^{1}H NMR (500 MHz, DMSO) δ 8,41 (s, 2H), 7,58 (d, *J* = 7,4 Hz, 2H), 7,43 – 7,37 (m, 2H), 7,29 – 7,23 (m, 1H), 2,67 – 2,60 (m, 2H), 2,50 – 2,46 (m, 2H), 2,18 (s, 3H), 1,87 – 1,74 (m, 4H),MS (m/z): 415,2 $[M+1]^+$, 97,9%.

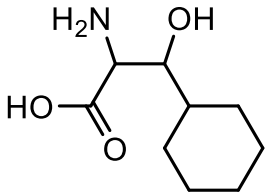
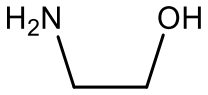
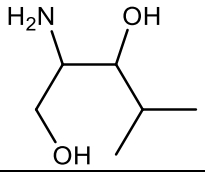
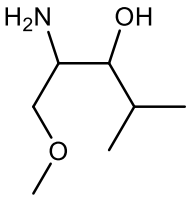
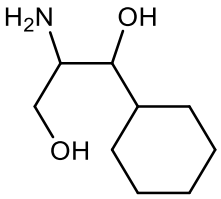
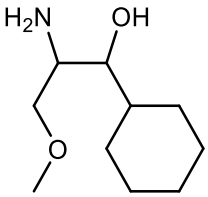
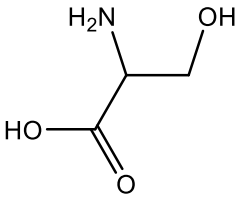
[00446] La Tabla 9 a continuación proporciona compuestos adicionales que se pueden sintetizar de manera similar a los métodos descritos en las Etapas 1-3 anteriores, opcionalmente al sustituir el compuesto enumerado por **I-21**, y/o al sustituir por **I-1** y/o **I-2** (ver el Ejemplo 1) donde se indica para obtener el análogo adecuado de **I-4**. Los datos para los compuestos sintetizados se proporcionan en las columnas 3-5.

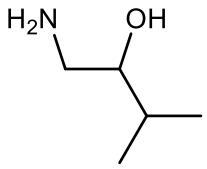
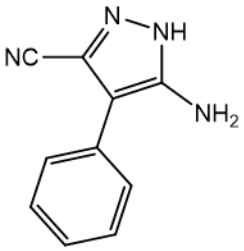
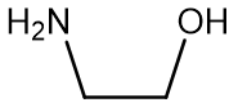
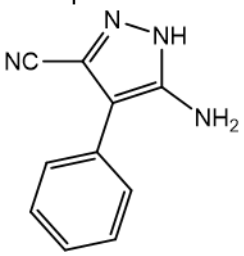
Tabla 9

ID del compuesto	Reemplazo del compuesto **I-21**	^{1}H NMR	Pureza (%)	MS (m/z)
C1010		(500 MHz, DMSO) δ 7,55 – 7,40 (m, 5H), 7,02 (s, 1H), 3,24 – 3,16 (m, 1H), 2,38 – 2,29 (m, 3H), 2,05 – 1,95 (m, 2H), 1,76 – 1,59 (m, 6H).	95,5	429,9

C1013	 También reemplazar **I-2** con 	(500 MHz, DMSO) δ 7,53 (d, J = 7,7 Hz, 2H), 7,35 (t, J = 7,7 Hz, 2H), 7,21 (t, J = 7,5 Hz, 1H), 6,78 (s, 1H), 4,20 (s, 2H), 3,09 (s, 1H), 3,02 (s, 3H), 1,97 – 1,87 (m, 2H), 1,70 – 1,49 (m, 6H).	100	459,2
C1027		(500 MHz, DMSO) δ 12,73 (s, 1H), 7,52 (d, J = 7,4 Hz, 2H), 7,47 (t, J = 7,6 Hz, 2H), 7,39 (d, J = 7,3 Hz, 1H), 7,03 (s, 1H), 3,98 (dd, J = 10,9, 2,9 Hz, 1H), 3,80 (dt, J = 11,7, 3,7 Hz, 1H), 3,48 – 3,40 (m, 2H), 3,05 – 2,97 (m, 1H), 2,28 (s, 3H), 2,12 – 2,04 (m, 1H), 1,79 – 1,59 (m, 3H).	97,7	445,1
C1032	Reemplazar **I-1** con 	(500 MHz, DMSO) δ 7,68 (d, J = 6,5 Hz, 2H), 7,41 (t, J = 7,7 Hz, 2H), 7,23 (d, J = 7,5 Hz, 1H), 2,67-2,61 (m, 2H), 2,50-2,47 (m, 2H), 2,39 (s, 3H), 2,26 (s, 3H), 1,88-1,75 (m, 4H).	99,2	361,2
C1033		(500 MHz, DMSO) δ 7,54 – 7,36 (m, 5H), 3,05 (t, J = 6,2 Hz, 2H), 2,55 – 2,51 (m, 2H), 2,36 (s, 3H), 2,21 – 2,13 (m, 2H).	96,8	429,2
C1034	Reemplazar **I-1** con 	(500MHz, DMSO) δ 12,74 (brs, 1H), 7,35-7,30 (m, 3H), 7,18-7,17 (m, 1H), 2,66-2,64 (m, 2H), 2,36 (s, 3H), 2,28 (brs, 2H), 1,88-1,75 (m, 4H).	100	429,2
C1035	Reemplazar **I-1** con 	(500MHz, DMSO) δ 12,77 (brs, 1H), 7,50-7,46 (m, 3H), 7,15-7,08 (m, 1H), 3,18(d, J = 5,1 Hz, 2H), 2,69-2,62 (m, 2H), 2,22 (s, 3H), 1,87-1,76 (m, 4H).	97,0	433,4

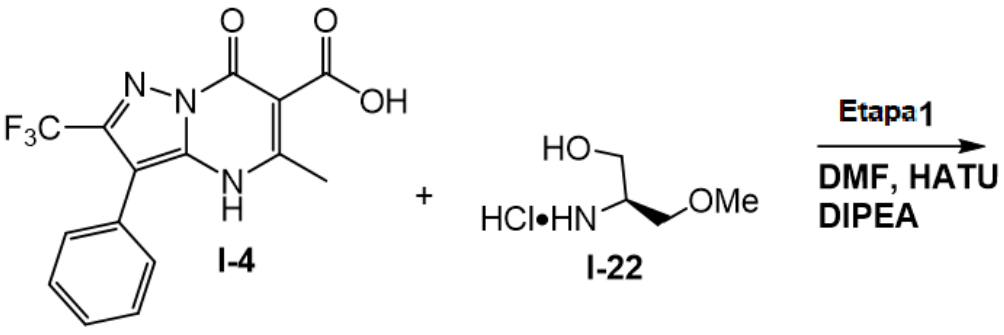
C1036	Reemplazar **I-1** con 	(500MHz, DMSO) δ 8,80 (s, 1H), 8,46 (d, J = 3,6 Hz, 1H), 7,97 (d, J = 8,0 Hz, 1H), 7,45 (dd, J = 7,9, 4,7 Hz, 1H), 2,64 (m, 2H), 2,20 (s, 3H), 1,88-1,76 (m, 4H), 1,27-1,21 (m, 2H).	98,9	416,6
C1048		(500 MHz, DMSO) δ 12,67 (s, 1H), 7,49 (d, J = 7,5 Hz, 2H), 7,37 (t, J = 7,7 Hz, 2H), 7,26 (t, J = 7,1 Hz, 1H), 4,20 (t, J = 3,5 Hz, 1H), 3,34 (s, 3H), 2,64 (ddd, J = 16,5, 5,7, 3,4 Hz, 1H), 2,59 – 2,50 (m, 1H), 2,19 (s, 3H), 1,94 – 1,80 (m, 2H), 1,80 – 1,64 (m, 2H).	99,6	445,3
C1052		(500 MHz, DMSO) δ 7,59 (d, J = 7,4 Hz, 2H), 7,42 – 7,37 (m, 2H), 7,28 – 7,23 (m, 1H), 5,02 (d, J = 5,6 Hz, 1H), 4,56 (d, J = 4,6 Hz, 1H), 2,70 – 2,62 (m, 1H), 2,60 – 2,56 (m, 1H), 2,20 (s, 3H), 2,03 – 1,95 (m, 1H), 1,85 – 1,72 (m, 3H).	98,0	431,2
C1059		(400 MHz, DMSO) δ 7,89 (s, 1H), 7,54 (d, J = 7,5 Hz, 2H), 7,45 (t, J = 7,5 Hz, 2H), 7,36 (t, J = 7,1 Hz, 1H), 3,25 (dd, J = 9,1, 5,6 Hz, 2H), 3,03 (t, J = 6,5 Hz, 2H), 2,32 (s, 3H), 1,99 (dd, J = 14,4, 6,0 Hz, 2H).	95,1	444,2
C1101		(500 MHz, DMSO) δ 12,93 (s, 1H), 8,89 (s, 1H), 7,52 (m, 2H), 7,47 (m, 2H), 7,38 (m, 1H), 4,31 (q, J = 7,1 Hz, 2H), 2,33 (s, 3H), 1,31 (t, J = 7,1 Hz, 3H).	99,0	433,0
C1102		(500 MHz, DMSO) δ 8,52 (s, 1H), 7,63 – 7,56 (m,2H), 7,41 (t, J = 6,8 Hz, 2H), 7,28 (t, J = 6,8 Hz, 1H), 7,07 (bs, 2H), 2,25 (s, 3H).	98,9	404,1
C1104		(500 MHz, DMSO) δ 7,91 (s, 1H), 7,55 (d, J = 7,5 Hz, 2H), 7,44 (t, J = 7,6 Hz, 2H), 7,32 (s, 1H), 5,17 (s, 1H), 4,42 (d, J = 4,7 Hz, 2H), 2,25 (s, 3H).	98,5	391,1
C1108		(500 MHz, DMSO) δ 7,58 (d, J = 7,5 Hz, 2H), 7,43 – 7,36 (m, 2H), 7,29 – 7,24 (m, 1H), 4,34 (d, J = 0,6 Hz, 2H), 3,31 (s, 3H), 2,20 (s, 3H).	99,7	405,1

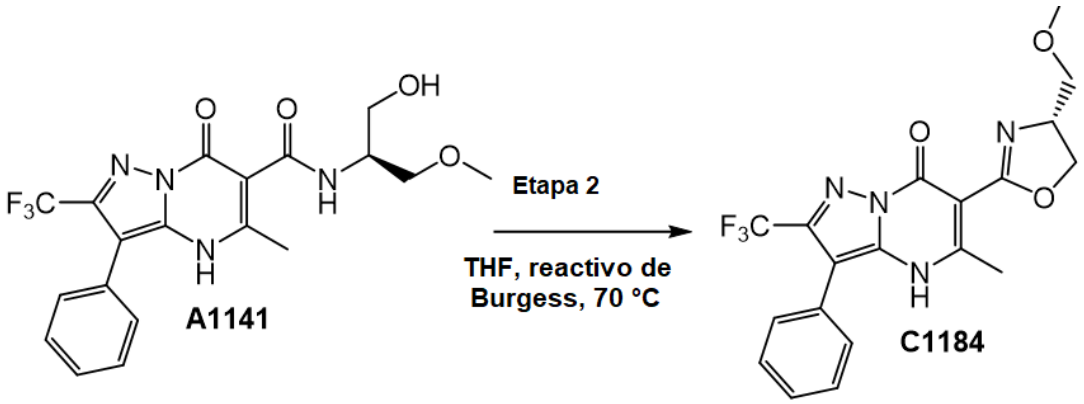
C1169		(500 MHz, DMSO) δ 12,84 (s, 1H), 7,54 (d, J = 7,5 Hz, 2H), 7,48 – 7,40 (m, 2H), 7,40 – 7,28 (m, 1H), 3,48 – 3,41 (m, 1H), 2,26 (s, 3H), 1,90 – 1,76 (m, 4H), 1,69 (d, J = 12,3 Hz, 1H), 1,59 – 1,48 (m, 2H), 1,40 – 1,22 (m, 3H).	100	487,0
C1170		(500 MHz, DMSO) δ 8,12 (s, 1H), 7,56 (d, J = 7,7 Hz, 2H), 7,47 – 7,41 (m, 2H), 7,34 – 7,25 (m, 2H), 2,23 (s, 3H).	100	361,0
C1143		(400 MHz, DMSO-d6) δ 7,50 – 7,40 (m, 4H), 7,39 – 7,31 (m, 1H), 4,96 (s, 1H), 4,35 (s, 2H), 3,24 – 3,14 (m, 1H), 2,25 (s, 3H), 1,21 (d, J = 6,9 Hz, 6H).	97,1	433,1
C1153		(500 MHz, MeOD) δ 7,51 (d, J = 7,2 Hz, 2H), 7,47 – 7,42 (m, 2H), 7,39 – 7,35 (m, 1H), 4,43 (s, 2H), 3,39 (s, 3H), 3,28 – 3,21 (m, 1H), 2,32 (s, 3H), 1,34 (d, J = 6,9 Hz, 6H).	99,3	447,1
C1157		(500 MHz, MeOD) δ 7,51 (d, J = 7,2 Hz, 2H), 7,46 – 7,41 (m, 2H), 7,39 – 7,34 (m, 1H), 4,55 (s, 2H), 2,92 (dddd, J = 12,0, 12,0, 3,5, 3,5 Hz, 1H), 2,33 (s, 3H), 1,98 – 1,90 (m, 2H), 1,90 – 1,83 (m, 2H), 1,79 – 1,72 (m, 1H), 1,71 – 1,60 (m, 2H), 1,51 – 1,39 (m, 2H), 1,38 – 1,26 (m, 1H).	100	473,1
C1158		(400 MHz, MeOD) δ 7,53 – 7,48 (m, 2H), 7,44 – 7,38 (m, 2H), 7,36 – 7,31 (m, 1H), 4,71 (s, 2H), 3,82 (s, 3H), 3,04 (tt, J = 11,9, 3,4 Hz, 1H), 2,37 (s, 3H), 2,00 – 1,91 (m, 2H), 1,91 – 1,82 (m, 2H), 1,80 – 1,71 (m, 1H), 1,69 – 1,58 (m, 2H), 1,52 – 1,39 (m, 2H), 1,37 – 1,26 (m, 1H).	99,6	487,2
C1165		(500 MHz, MeOD) δ 8,44 (s, 1H), 7,54 – 7,37 (m, 5H), 2,46 (s, 3H).	95,2	405,0

C1260	 Reemplazar **I-1** con 			
C1270	 Reemplazar **I-1** con 	(500 MHz, DMSO) δ 8,26 (s, 1H), 7,69 (s, 2H), 7,57 (t, *J* = 7,6 Hz, 2H), 7,47 (t, *J* = 7,3 Hz, 1H), 7,41 (s, 1H), 2,41 (s, 3H).	97,7	318,1

Ejemplo 9

[00447] La síntesis de (*S*)-*N*-(1-hidroxi-3-metoxipropan-2-il)-5-metil-7-oxo-3-fenil-2-(trifluorometil)-4,7-dihidropirazolo[1,5-*a*]pirimidin-6-carboxamida (**A1143**) y (*R*)-6-(4-(metoximetil)-4,5-dihidrooxazol-2-il)-5-metil-3-fenil-2-(trifluorometil)pirazolo[1,5-*a*]pirimidin-7(4*H*)-ona (**C1184**) se realizó en una y dos etapas, respectivamente, de la siguiente manera:





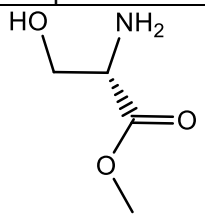
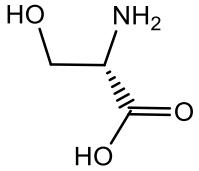
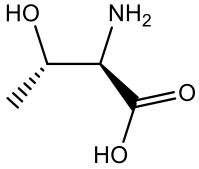
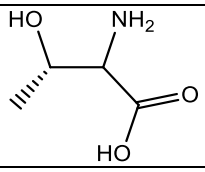
[00448] **Etapa 1**: Síntesis de (*S*)-*N*-(1-hidroxi-3-metoxipropan-2-il)-5-metil-7-oxo-3-fenil-2-(trifluorometil)-4,7-dihidropirazolo[1,5-*a*]pirimidin-6-carboxamida (**A1143**): una solución de ácido 5-metil-7-oxo-3-fenil-2-(trifluorometil)-4,7-dihidropirazolo[1,5-a]pirimidin-6-carboxílico (**I-4**, ver el Ejemplo 1, 1,00 g, 2,97 mmol), HATU (4,51 g, 11,9 mmol) y *N,N*-diisopropiletilamina (2,61 mL, 14,8 mmol) en DMF (319 µL) se agitó durante 30 min. Se agregó clorhidrato de L-serina metil éter (**I-22**, 840 mg, 5,93 mmol). La solución resultante se agitó a r.t. durante 1 h. Se agregó HCl 1N y la mezcla se extrajo con EtOAc (3 x 20 mL). La capa orgánica se lavó con NH_4Cl saturado (10 mL), luego con salmuera (10 mL), se secó en Na_2SO_4, se filtró y se concentró para obtener el compuesto **A1143**. MS (m/z): 425,0 $[M+1]^+$.

[00449] **Etapa 2**: Síntesis de (*R*)-6-(4-(metoximetil)-4,5-dihidrooxazol-2-il)-5-metil-3-fenil-2-(trifluorometil)pirazolo[1,5-*a*]pirimidin-7(4*H*)-ona (**C1184**): a un matraz de 10 mL que contenía el compuesto **A1143** (30,0 mg, 70,7 µmol) en THF (1,18 mL) se agregó reactivo de Burgess (20,9 mg, 84,8 µmol). La solución resultante se agitó durante la noche a 70°C. Posteriormente, la mezcla de reacción se diluyó en cloruro de amonio saturado (10 mL) y se extrajo con EtOAc (3 x 20 mL). La fase orgánica se lavó con salmuera (10 mL), se secó en Na_2SO_4, se filtró y se concentró. El producto se almacenó en una cantidad mínima de EtOAc durante la noche. El precipitado que se formó se filtró y se lavó con EtOAc, seguido de secado para obtener el compuesto **C1184**. ^{1}H NMR (500 MHz, DMSO) δ 11,20 (s, 1H), 7,57 – 7,51 (m, 2H), 7,51 – 7,42 (m, 2H), 7,41 – 7,31 (m, 1H), 4,96 – 4,89 (m, 1H), 5,00 – 4,87 (m, 1H), 4,75 (dd, *J* = 8,8, 6,0 Hz, 1H), 4,56 – 4,50 (m, 1H), 3,69 (dd, *J* = 10,1, 3,9 Hz, 1H), 3,57 (dd, *J* = 10,2, 3,5 Hz, 1H), 3,32 (s, 3H), 2,52 (s, 3H), MS (m/z): 407,1 $[M+1]^+$, 100%.

[00450] La Tabla 10 a continuación proporciona compuestos adicionales que se pueden sintetizar de manera similar a los métodos descritos en las Etapas 1-2 anteriores, al sustituir el compuesto enumerado por **I-22**. Los datos para los

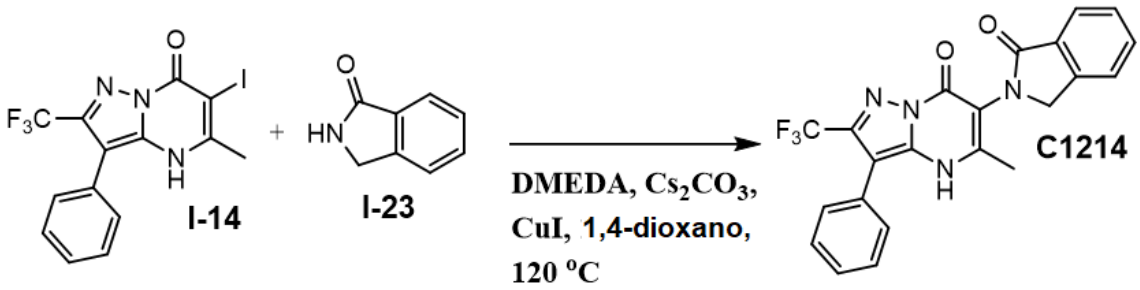
compuestos sintetizados se proporcionan en las columnas 3-5.

Tabla 10

ID del compuesto	Reemplazo del compuesto **I-22**	^{1}H NMR	Pureza (%)	MS (m/z)
C1187		(400 MHz, DMSO) δ 11,43 (s, 1H), 7,55 – 7,50 (m, 2H), 7,49 – 7,42 (m, 2H), 7,40 – 7,34 (m, 1H), 5,10 – 4,97 (m, 3H), 3,76 (s, 3H), 2,51 – 2,50 (m, 3H)	95,6	421,0
C1192		(400 MHz, DMSO-d6) δ 11,34 (s, 1H), 7,55 – 7,50 (m, 2H), 7,50 – 7,43 (m, 2H), 7,41 – 7,33 (m, 1H), 5,15 – 5,01 (m, 2H), 4,97 (dd,J = 10,6, 5,4 Hz, 1H), 2,53 (s, 3H).	99,3	407,1
C1213		(500 MHz, DMSO) δ 7,53 (d, *J* = 7,4 Hz, 2H), 7,47 – 7,42 (m, 2H), 7,37 – 7,32 (m, 1H), 5,48 – 5,38 (m, 1H), 5,00 (d, *J* = 9,7 Hz, 1H), 3,76 (s, 3H), 2,49 (s, 3H), 1,41 (d, *J* = 6,5 Hz, 3H).	98,0	435,0
C1216		(400 MHz, DMSO) δ 7,54 (d, *J* = 7,4 Hz, 2H), 7,44 (t, *J* = 7,6 Hz, 2H), 7,33 (t, *J* = 7,4 Hz, 1H), 5,42 – 5,05 (m, 1H), 4,64 – 4,12 (m, 1H), 2,48 (s, 3H), 1,59 – 1,42 (m, 3H).	100 (3:1 dr)	421,0

Ejemplo 10

[00451] La síntesis de 5-metil-6-(1-oxoisoindolin-2-il)-3-fenil-2-(trifluorometil)pirazolo[1,5-*a*]pirimidin-7(4*H*)-ona (**C1214**) se realizó en una etapa de la siguiente manera:

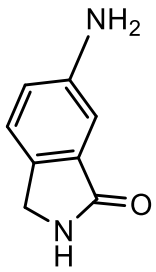
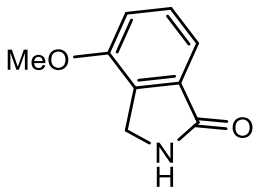


[00452] **Etapa 1**: a un tubo sellado se agregó 1-isoindolinona (**I-23**, 32,4 mg, 239 µmol), *N*,*N*′-dimetiletilendiamina (27,0 µL, 239 µmol), Cs_2CO_3 (236 mg, 716 µmol), yoduro de cobre (22,7 mg, 119 µmol) y se purgó con nitrógeno. Posteriormente, se agregaron 1,4-dioxano (2,39 mL) y 6-yodo-5-metil-3-fenil-2-(trifluorometil)pirazolo[1,5-*a*]pirimidin-7(4*H*)-ona (**I-14**, 100 mg, 239 µmol). La mezcla se burbujeó con nitrógeno

durante 5 min. La reacción se calentó luego a 120°C durante la noche. La mezcla cruda se concentró al vacío, luego se sometió a purificación mediante cromatografía flash inversa (KP-C18-H5, con un gradiente de 0 a 100% de MeCN en amortiguador de formiato de amonio acuoso 10 mM) para obtener el compuesto **C1214** como un blanco sólido después de la liofilización. ^{1}H NMR (500 MHz, DMSO) δ 12,69 (s, 1H), 7,79 (d, *J* = 7,5 Hz, 1H), 7,72 – 7,66 (m, 2H), 7,60 – 7,54 (m, 1H), 7,54 – 7,47 (m, 4H), 7,45 – 7,39 (m, 1H), 4,89 (d, *J* = 17,2 Hz, 1H), 4,60 (d, *J* = 17,2 Hz, 1H), 2,24 (s, 3H); MS (m/z): 425,1 $[M+1]^+$, 99,7%.

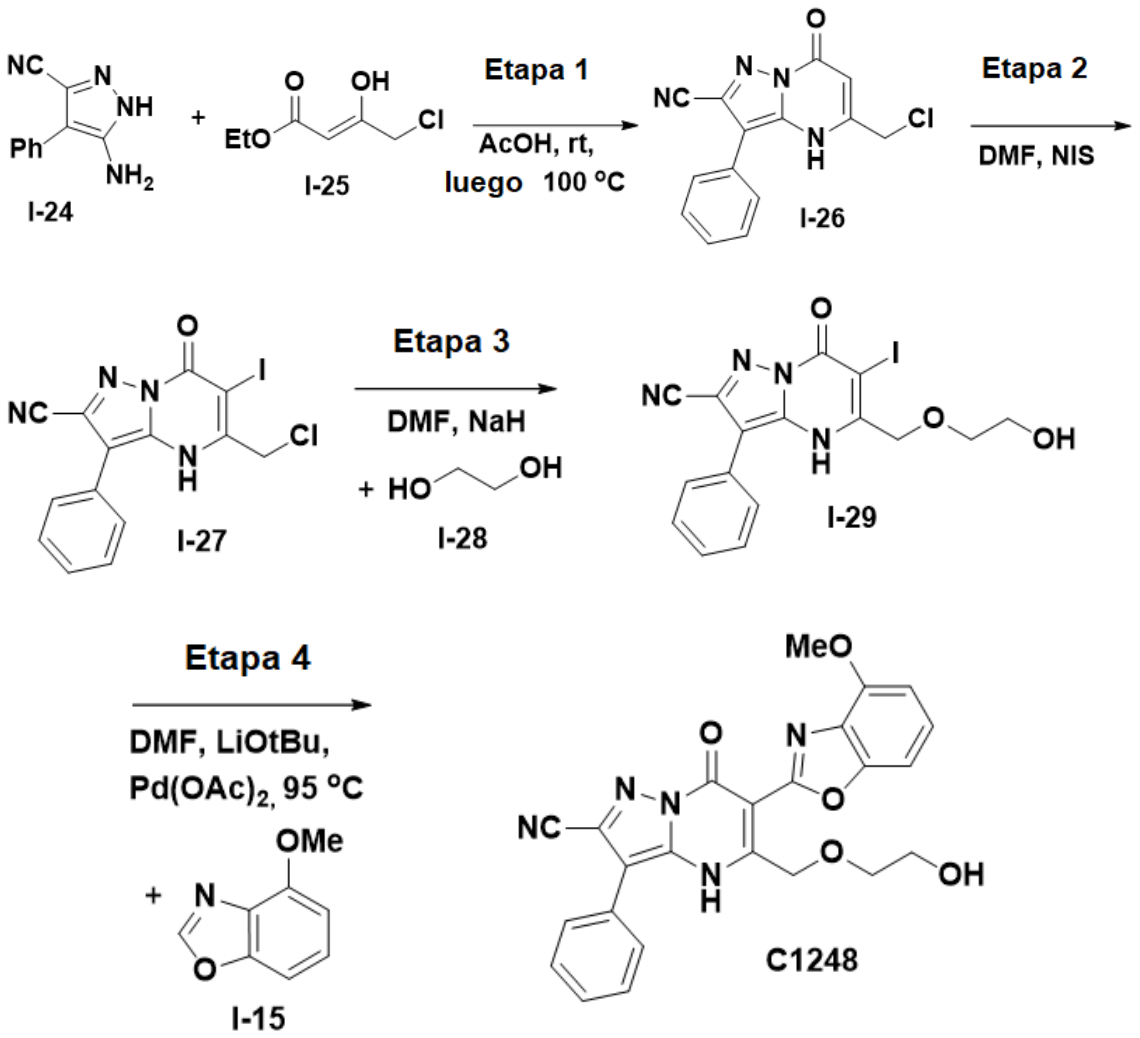
[00453] La Tabla 11 a continuación proporciona compuestos adicionales que se pueden sintetizar de manera similar a los métodos descritos en la etapa anterior, al sustituir el compuesto enumerado por **I-23**. Los datos para los compuestos sintetizados se proporcionan en las columnas 3-5.

Tabla 11

ID del compuesto	Reemplazo del compuesto **I-23**	^{1}H NMR	Pureza (%)	MS (m/z)
C1217		(400 MHz, DMSO) δ 7,55 (d, *J* = 7,4 Hz, 2H), 7,49 – 7,41 (m, 2H), 7,38 – 7,31 (m, 1H), 7,26 (d, *J* = 8,0 Hz, 1H), 6,91 (s, 1H), 6,86 (d, *J* = 8,0 Hz, 1H), 5,32 (brs, 2H), 4,70 (d, *J* = 15,5 Hz, 1H), 4,34 (d, *J* = 15,6 Hz, 1H), 2,15 (s, 3H).	98,9	440,0
C1220		(500 MHz, DMSO) δ 12,68 (s, 1H), 7,58 – 7,45 (m, 5H), 7,44 – 7,35 (m, 2H), 7,30 (d, *J* = 8,1 Hz, 1H), 4,75 (d, *J* = 17,3 Hz, 1H), 4,52 (d, *J* = 17,4 Hz, 1H), 3,93 (s, 3H), 2,22 (s, 3H).	98,9	455,1

Ejemplo 11

[00454] La síntesis de 5-((2-hidroxietoxi)metil)-6-(4-metoxibenzo[*d*]oxazol-2-il)-7-oxo-3-fenil-4,7-dihidropirazolo[1,5-*a*]pirimidin-2-carbonitrilo (**C1248**) se realizó en cuatro etapas de la siguiente manera:



[00455] **Etapa 1**: Síntesis de 5-(clorometil)-7-oxo-3-fenil-4,7-dihidropirazolo[1,5-*a*]pirimidin-2-carbonitrilo (**I-26**): se agregó 4-cloroacetoacetato de etilo (**I-25**, 927 µL, 6,51 mmol) a una solución de 5-amino-4-fenil-1H-pirazol-3-carbonitrilo (**I-24,** 1,00 g, 4,34 mmol) en AcOH (4,93 mL). La solución se agitó a r.t. durante 15 min y luego se calentó a 100°C durante 1 h. Después de enfriar, la suspensión blanca se filtró, y el sólido resultante se lavó con Et_2O (x3) para obtener el compuesto **I-26** como un sólido beige. MS (m/z): $[M+H]^+$ 285,0.

[00456] **Etapa 2**: Síntesis de 5-(clorometil)-6-yodo-7-oxo-3-fenil-4,7-dihidropirazolo[1,5-*a*]pirimidin-2-carbonitrilo (**I-27**): en un vial de microondas de 20 mL, se agregó el compuesto **I-26** (500 mg, 1,76 mmol) en DMF (11,7 mL). Luego, se agregó N-yodosuccinimida (489 mg, 2,11 mmol) en una porción. La reacción se agitó a r.t. durante 20 min. La reacción se inactivó con agua y se transfirió a un embudo de separación. La capa orgánica se separó y la capa acuosa se extrajo (x2) con EtOAc. Las capas orgánicas combinadas se lavaron sucesivamente con solución acuosa de

tiosulfato (5%) y salmuera, se secaron en sulfato de sodio, se filtraron y se concentraron al vacío. El producto se trituró con una mezcla 1:1 de dietiléter:hexanos para obtener el compuesto **I-27** como un sólido marrón claro. MS (m/z): [M+H]+ 410,9.

[00457] **Etapa 3**: Síntesis de 5-((2-hidroxietoxi)metil)-6-yodo-7-oxo-3-fenil-4,7-dihidropirazolo[1,5-*a*]pirimidin-2-carbonitrilo (**I -29**): en un vial de microondas secado al fuego de 10 mL, se agregó hidruro de sodio (60% en aceite mineral) (7,1 mg, 0,49 mmol) en DMF seca (0,7 mL). Luego, se agregó etilenglicol (**I-28**, 25,1 µL, 0,45 mmol). La mezcla se agitó a r.t. durante 5 minutos y se agregó por goteo el compuesto **I-27** (80,0 mg, 0,20 mmol) en DMF (0,7 mL). La reacción se agitó a r.t. durante 18 h y luego se inactivó con cloruro de amonio. Las capas orgánicas se separaron y la capa acuosa se extrajo (2x) con EtOAc. Las capas orgánicas se combinaron, se lavaron con salmuera, se secaron en sulfato de sodio, se filtraron y se concentraron al vacío para obtener un aceite amarronado. Este material crudo se recristalizó en DCM/dietiléter, se filtró y se lavó con dietiléter (3x) para obtener el compuesto **I-29** como un sólido amarillo. MS (m/z): $[M+H]^+$ 437,0.

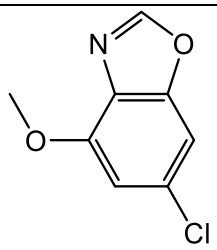
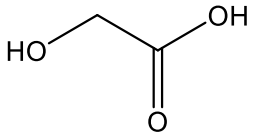
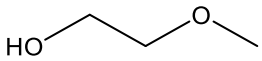
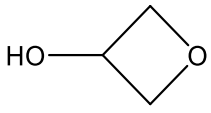
[00458] **Etapa 4**: Síntesis de 5-((2-hidroxietoxi)metil)-6-(4-metoxibenzo[*d*]oxazol-2-il)-7-oxo-3-fenil-4,7-dihidropirazolo[1,5-*a*]pirimidin-2-carbonitrilo (**C1248**): en un vial de microondas secado al fuego de 10 mL, se agregaron sucesivamente el compuesto **I-29** (50,0 mg, 0,12 mmol), 4-metoxibenzo[d]oxazol (**I-15**, 26,6 mg, 0,17 mmol), *ter*-butóxido de litio (47,3 mg, 0,57 mmol) y acetato de paladio(II) (2,63 mg, 10% molar) en DMF seca (0,40 mL). Luego, la mezcla de reacción se desgasificó con argón y se calentó a 95°C durante 12 h. La reacción se enfrió hasta r.t. y se vertió en un embudo de separación que contenía cloruro de amonio y EtOAc. Las capas orgánicas se separaron y la capa acuosa se extrajo (2x) con EtOAc. Las capas orgánicas se combinaron, se lavaron con salmuera, se secaron en sulfato de sodio, se filtraron y se concentraron al vacío. Este producto crudo se purificó mediante cromatografía en columna flash (40 g, columna de SiO_2, gradiente de 0 a 10% de MeOH en DCM) para obtener el producto del título. ^{1}H NMR (500 MHz, DMSO): δ 8,08 (dd, *J* = 8,3, 1,1 Hz, 2H), 7,53 – 7,46 (m, 3H), 7,33 – 7,28 (m, 1H), 7,27 (dd, *J* = 6,6, 2,7 Hz, 2H), 6,92 – 6,87 (m, 1H), 4,63 (s, 1H), 4,00 (s, 3H), 3,31 – 3,26 (m, 2H), 3,20 (t, *J* = 5,4 Hz, 2H). MS (m/z): $[M+H]^+$ 458,0; pureza >97%.

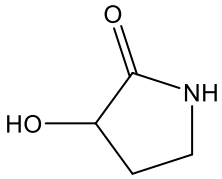
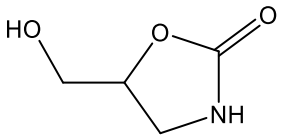
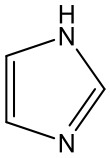
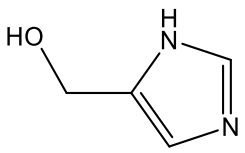
[00459] La Tabla 12 a continuación proporciona compuestos adicionales que se pueden sintetizar de manera similar a los métodos descritos en las Etapas 1-4 anteriores, al sustituir opcionalmente el compuesto enumerado por **I-15**, y/o al sustituir por **I-24** y/o **I-28** donde se indica. Los datos para los compuestos sintetizados se

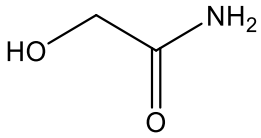
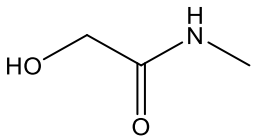
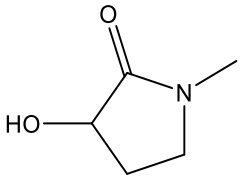
proporcionan en las columnas 3-5.

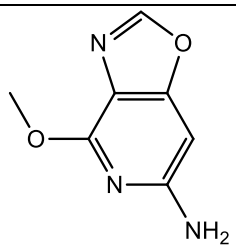
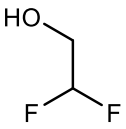
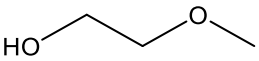
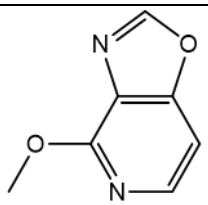
Tabla 12

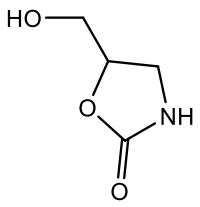
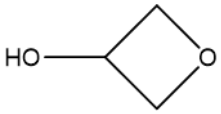
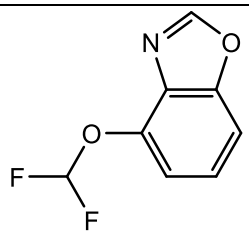
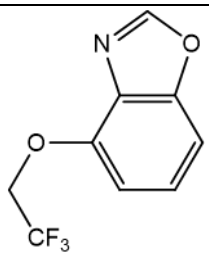
ID del compuesto	Reemplazo del compuesto **I-15**	^{1}H NMR	Pureza (%)	MS (m/z)
C1056	Reemplazar **I-24** con **I-1** Reemplazar **I-28** con CH_3OH	(400 MHz, DMSO) δ 12,69 (s, 1H), 7,56 (d, *J* = 6,2 Hz, 2H), 7,40 (t, *J* = 7,6 Hz, 2H), 7,32 – 7,19 (m, 3H), 6,88 – 6,82 (m, 1H), 4,45 (s, 2H), 3,95 (s, 3H), 3,01 (s, 3H),	99,6	471,2
C1103	Reemplazar **I-24** con **I-1** Reemplazar **I-28** con H_2O	(500 MHz, DMSO) δ 7,61 (d, J = 7,5 Hz, 2H), 7,45 (t, J = 7,8 Hz, 2H), 7,28-7,24 (m,3H), 6,90 (d, J = 6,9 Hz, 1H), 5,21 (t, J = 5,0 Hz, 1H), 4,57 (d, J = 5,2 Hz, 2H), 3,99 (s, 3H),	99,3	456,9
C1109	Reemplazar **I-24** con **I-1** Reemplazar **I-28** con $NH(CH_3)_2$	(500 MHz, CD3CN) δ 7,65 (d, J = 7,5 Hz, 2H), 7,46 (t, J = 7,7 Hz, 2H), 7,38 – 7,34 (m, 1H), 7,33 – 7,26 (m, 2H), 6,92 (dd, J = 7,5, 1,1 Hz, 1H), 4,33 (s, 2H), 4,03 (s, 3H), 2,91 (s, 6H)	99,0	484,2
C1136	Reemplazar **I-24** con **I-1** Reemplazar **I-28** con CH_3SH	(500 MHz, DMSO) δ 7,62 (d, J = 7,6 Hz, 2H), 7,43 (t, J = 7,7 Hz, 2H), 7,34 – 7,21 (m, 3H), 6,89 (d, J = 7,4 Hz, 1H), 4,01 (s, 3H), 3,92 (s, 2H), 1,95 (s, 3H),	99,0	487,1
C1139	Reemplazar **I-28** con CH_3OH	(500 MHz, DMSO) δ 8,08 (d, J = 8,4 Hz, 2H), 7,49 (t, J = 7,8 Hz, 2H), 7,34 – 7,25 (m, 3H), 6,94 – 6,87 (m, 1H), 4,56 (s, 2H), 4,00 (s, 3H), 3,10 (s, 3H),	95,6	428,2

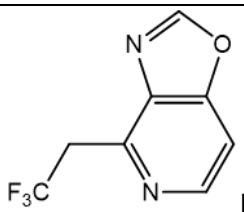
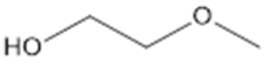
ID del compuesto	Reemplazo del compuesto **I-15**	^{1}H NMR	Pureza (%)	MS (m/z)
C1145	 Reemplazar **I-28** con CH_3OH	(500 MHz, DMSO) δ 8,04 (d, *J* = 8,0 Hz, 2H), 7,52 – 7,46 (m, 3H), 7,32 (t, *J* = 7,5 Hz, 1H), 6,99 (d, *J* = 1,7 Hz, 1H), 4,55 (s, 2H), 4,01 (s, 3H), 3,09 (s, 3H),	97,3	462,0
C1146	Reemplazar **I-24** con **I-1** Reemplazar **I-28** con 	(400 MHz, DMSO) δ 7,59 (d, J = 7,6 Hz, 1H), 7,52 (d, J = 5,4 Hz, 1H), 7,39 (t, J = 7,6 Hz, 2H), 7,27 – 7,21 (m, 3H), 6,85 (d, J = 7,6 Hz, 1H), 5,31 (s, 2H), 3,97 (s, 3H), 3,91 (d, J = 6,2 Hz, 2H),	96,2	515,1
C1151	Reemplazar **I-24** con **I-1** Reemplazar **I-28** con 	(500 MHz, DMSO) δ 7,62 (d, J = 7,4 Hz, 2H), 7,43 (t, J = 7,8 Hz, 2H), 7,32 – 7,23 (m, 3H), 6,89 (dd, J = 6,3, 2,8 Hz, 1H), 4,54 (s, 2H), 4,00 (s, 3H), 3,09 (dd, J = 5,6, 4,3 Hz, 2H), 2,99 (s, 3H),	100	515,2
C1152	Reemplazar **I-24** con **I-1** Reemplazar **I-28** con 	(500 MHz, DMSO) δ 7,60 (d, J = 7,6 Hz, 2H), 7,43 (t, J = 7,7 Hz, 2H), 7,33 – 7,25 (m, 3H), 6,90 (dd, J = 6,7, 2,3 Hz, 1H), 4,54 (s, 2H), 4,46 (p, J = 5,7 Hz, 1H), 4,36 (t, J = 6,8 Hz, 2H), 4,10 (dd, J = 7,0, 5,7 Hz, 2H), 4,00 (s, 3H),	99,7	513,1

ID del compuesto	Reemplazo del compuesto **I-15**	^{1}H NMR	Pureza (%)	MS (m/z)
C1159	Reemplazar **I-24** con **I-1** Reemplazar **I-28** con 	(500 MHz, DMSO) δ 7,64 (d, J = 7,4 Hz, 2H), 7,62 (s, 1H), 7,44 (t, J = 7,8 Hz, 2H), 7,33 – 7,25 (m, 3H), 6,90 (dd, J = 6,6, 2,4 Hz, 1H), 4,80 (dd, J = 43,7, 12,0 Hz, 2H), 4,00 (s, 3H), 3,83 – 3,78 (m, 1H), 2,92 – 2,86 (m, 2H), 1,84 – 1,76 (m, 1H), 1,41 (m, 1H),	99,1	540,2
C1177	Reemplazar **I-24** con **I-1** Reemplazar **I-28** con 	(500 MHz, DMSO) δ 8,27 (s, 1H), 7,68 (d, J = 7,5 Hz, 2H), 7,43 (t, J = 7,8 Hz, 2H), 7,33 – 7,22 (m, 3H), 6,90 (dd, J = 7,7, 1,2 Hz, 1H), 5,01 (t, J = 5,8 Hz,1H), 4,66-4,51 (m, 2H), 4,40 (dd, J = 9,1, 6,5 Hz, 1H), 4,0 (s, 3H), 3,75 (t, J = 8,6 Hz,1H), 3,45 – 3,38 (m, 2H),	99,9	556,3
C1180	Reemplazar **I-24** con **I-1** Reemplazar **I-28** con 	(400 MHz, DMSO) δ 7,63 – 7,53 (m, 3H), 7,37 (t, J = 7,4 Hz, 2H), 7,31 – 7,22 (m, 3H), 7,11 (s, 1H), 6,92 (d, J = 6,4 Hz, 1H), 6,81 (s, 1H), 5,38 (s, 2H), 4,02 (s, 3H),	99,0	507,0
C1182	Reemplazar **I-24** con **I-1** Reemplazar **I-28** con 	(500 MHz, CD_3CN) δ 7,64 (d, J = 7,9 Hz, 2H), 7,47 (t, J = 7,6 Hz, 2H), 7,37 (t, J = 7,3 Hz, 1H), 7,31 – 7,18 (m, 3H), 7,03 (s, 1H), 6,88 (d, J = 8,0 Hz, 1H), 6,70 (s, 1H), 4,69 (s, 2H), 4,36 (s, 2H), 4,01 (s, 3H),	97,9	537,0

ID del compuesto	Reemplazo del compuesto **I-15**	^{1}H NMR	Pureza (%)	MS (m/z)
C1198	Reemplazar **I-24** con **I-1** Reemplazar **I-28** con 	(500 MHz, DMSO) δ 7,72 (s, 1H), 7,56 (d, J = 7,5 Hz, 2H), 7,41 (t, J = 7,7 Hz, 2H), 7,30-7,25 (m, 2H), 6,90 (t, J = 7,1 Hz, 1H), 6,69-6,66 (m, 2H), 4,93 (s, 2H), 4,39 (s, 2H), 3,71 (s, 3H),	98,95	514,0
C1199	Reemplazar **I-24** con **I-1** Reemplazar **I-28** con 	(500 MHz, DMSO) δ 8,97 (s, 1H), 7,57 (d, J = 7,2 Hz, 2H), 7,43-7,40 (m, 2H), 7,31-7,28 (m, 1H), 6,93 (t, J = 8,3 Hz, 1H), 6,75-6,69 (m, 2H), 4,96 (s, 2H), 4,48 (s, 2H), 3,72 (s, 3H), 2,75 (d, J = 4,6 Hz, 3H),	98,54	528,1
C1225	Reemplazar **I-24** con **I-1** Reemplazar **I-28** con 	(500 MHz, DMSO) δ 7,63 (d, J = 7,4 Hz, 2H), 7,43 (t, J = 7,8 Hz, 2H), 7,32 – 7,24 (m, 3H), 6,89 (dd, J = 6,1, 2,9 Hz, 1H), 4,79 (q, J = 12,0 Hz, 2H), 4,00 (s, 3H), 3,90 – 3,86 (m, 1H), 3,01 – 2,94 (m, 2H), 2,57 (s, 3H), 1,83-1,76 (m, 1H), 1,38-1,34 (m, 1H),	97,8	554,3
C1226	Reemplazar **I-24** con **I-1**	(500 MHz, DMSO) δ 7,60 (d, J = 7,6 Hz, 2H), 7,45 (t, J = 7,6 Hz, 2H), 7,36 – 7,26 (m, 3H), 6,92 – 6,89 (m, 1H), 4,59 (s 2H), 4,00 (s, 3H), 3,28 – 3,25 (m, 2H), 3,21 – 3,17 (m, 2H),	98,3	501,2

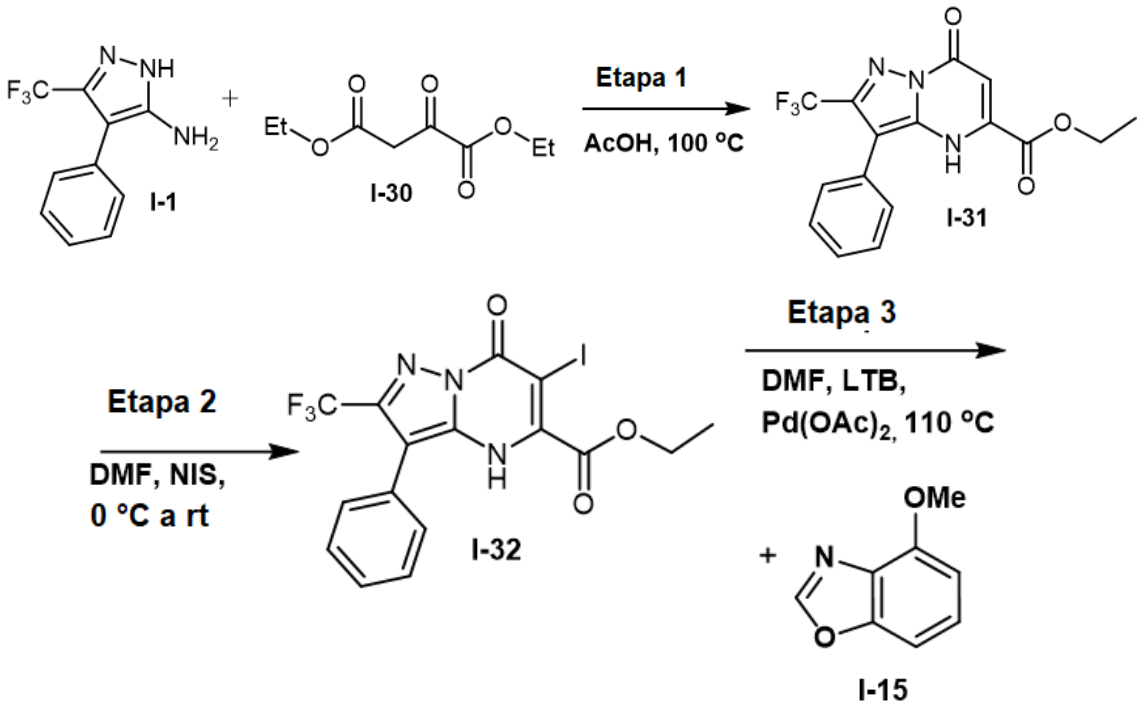
ID del compuesto	Reemplazo del compuesto **I-15**	^{1}H NMR	Pureza (%)	MS (m/z)
C1227	 Reemplazar **I-28** con CH_3OH	(400 MHz, DMSO) δ 8,07 (d, J = 7,2 Hz, 2H), 7,48 (t, J = 7,8 Hz, 2H), 7,30 (t, J = 7,4 Hz, 1H), 6,21 (s, 1H), 5,86 (s, 2H), 4,47 (s, 2H), 3,94 (s, 3H), 3,11 (s, 3H),	99,7	444,2
C1232	Reemplazar **I-24** con **I-1** Reemplazar **I-28** con 	(500 MHz, DMSO) δ 7,57 (d, J = 6,7 Hz, 2H), 7,47 (t, J = 7,3 Hz, 2H), 7,42 – 7,28 (m, 3H), 6,95 – 6,90 (m, 1H), 5,92 (tt, J = 54,8, 3,5 Hz, 1H), 4,75 (s, 2H), 4,00 (s, 3H), 3,65 (td, J = 15,1, 3,7 Hz, 2H),	99,8	521,2
C1243	Reemplazar **I-28** con 	(500 MHz, DMSO): δ 8,11 – 8,06 (m, 2H), 7,50 – 7,45 (m, 2H), 7,32 – 7,28 (m, 1H), 7,28 – 7,26 (m, 2H), 7,07 (s, 1H), 6,92 – 6,88 (m, 1H), 4,62 (s, 2H), 4,00 (s, 3H), 3,40 – 3,37 (m, 2H), 3,14 (dd, *J* = 5,6, 4,3 Hz, 2H), 3,02 (s, 3H),	99	471,2
C1246	 Reemplazar **I-28** con CH_3OH	(500 MHz, DMSO) δ 8,09 – 8,02 (m, 3H), 7,52 – 7,46 (m, 2H), 7,44 (d, J = 5,7 Hz, 1H), 7,33-7,30 (m, 1H), 4,56 (s, 2H), 4,06 (s, 3H), 3,08 (s, 3H),	99,6	429,1

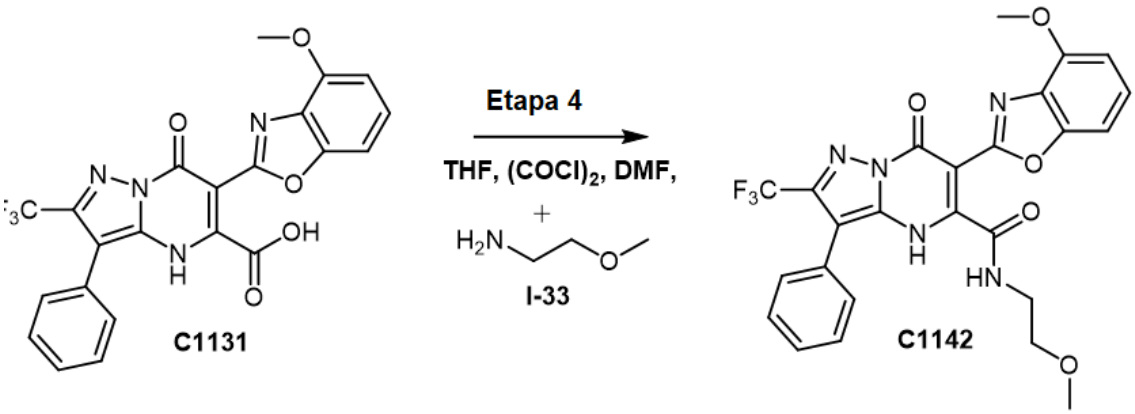
ID del compuesto	Reemplazo del compuesto **I-15**	^{1}H NMR	Pureza (%)	MS (m/z)
C1251	Reemplazar **I-28** con 	(500 MHz, DMSO): δ 8,09 (dd, *J* = 8,4, 1,2 Hz, 2H), 7,51 – 7,44 (m, 2H), 7,33 – 7,24 (m, 3H), 6,91 (dd, *J* = 7,3, 1,7 Hz, 1H), 5,08 (t, *J* = 5,7 Hz, 1H), 4,70 (d, *J* = 17,6 Hz, 1H), 4,58 (d, *J* = 17,6 Hz, 1H), 4,54 – 4,47 (m, 1H), 4,01 (s, 3H), 3,78 (t, *J* = 8,7 Hz, 1H), 3,53 (td, *J* = 5,6, 2,2 Hz, 2H), 3,44 (dd, *J* = 8,3, 6,7 Hz, 1H),	99	513,2
C1259	Reemplazar **I-28** con 	(500 MHz, DMSO): δ 8,05 (d, *J* = 7,3 Hz, 2H), 7,49 (t, *J* = 7,8 Hz, 2H), 7,34 – 7,26 (m, 3H), 6,94 – 6,89 (m, 1H), 4,61 (s, 2H), 4,55 – 4,49 (m, 1H), 4,41 (t, *J* = 6,8 Hz, 2H), 4,14 (dd, *J* = 7,1, 5,7 Hz, 2H), 4,00 (s, 3H),	99	470,2
C1261	 Reemplazar **I-28** con CH_3OH			
C1262	 Reemplazar **I-28** con CH_3OH			

ID del compuesto	Reemplazo del compuesto **I-15**	^{1}H NMR	Pureza (%)	MS (m/z)
C1263	 Reemplazar **I-28** con 			

Ejemplo 12

[00460] La síntesis de ácido 6-(4-metoxibenzo[*d*]oxazol-2-il)-7-oxo-3-fenil-2-(trifluorometil)-4,7-dihidropirazolo[1,5-*a*]pirimidin-5-carboxílico (**C1131**) y 6-(4-metoxibenzo[d]oxazol-2-il)-*N*-(2-metoxietil)-7-oxo-3-fenil-2-(trifluorometil)-4,7-dihidropirazolo[1,5-*a*]pirimidin-5-carboxamida (**C1142**) se realizó en tres y cuatro etapas, respectivamente, de la siguiente manera:





[00461] **Etapa 1**: Síntesis de 7-oxo-3-fenil-2-(trifluorometil)-4,7-dihidropirazolo[1,5-a]pirimidin-5-carboxilato de etilo (**I-31**): a una solución agitada de 4-fenil-3-(trifluorometil)-1*H*-pirazol-5-amina (**I-1,** 1,0 g, 4,48 mmol) en AcOH (5 mL) se agregó dietiloxalacetato (**I-30,** 0,98 g, 5,2 mmol). La mezcla de reacción se calentó a 100°C durante 120 min. El ácido acético se eliminó al vacío. Se agregó Et_2O/hex 1:1 (5 mL) y se agitó a r.t. durante 5 min. La mezcla se filtró, se lavó con Et_2O/hex 1: 1 (2x30 mL) y se secó al vacío para obtener el compuesto **I-31** como un sólido blanco. MS (m/z): 352,1 $[M+1]^+$, 100%.

[00462] **Etapa 2**: Síntesis de 6-yodo-7-oxo-3-fenil-2-(trifluorometil)-4,7-dihidropirazolo[1,5-a]pirimidin-5-carboxilato de etilo (**I-32**): a una solución agitada del compuesto **I-31** (1,2 g, 3,36 mmol) en DMF (11,2 mL) enfriada a 0°C (suspensión blanca), se agregó *N*-yodosuccinimida (0,87 g, 3,52 mmol), y luego se calentó hasta r.t. Después de 1 h, la LCMS mostró conversión completa. La mezcla de reacción se vertió en $Na_2S_2O_3$ diluido (30 mL). El sólido precipitado se filtró, se lavó con $NaHCO_3$ diluido y se secó al vacío para obtener el compuesto **I-32** como un sólido blanco. MS (m/z): 477,9 $[M+1]^+$.

[00463] **Etapa 3**: Síntesis de ácido 6-(4-metoxibenzo[*d*]oxazol-2-il)-7-oxo-3-fenil-2-(trifluorometil)-4,7-dihidropirazolo[1,5-*a*]pirimidin-5-carboxílico (**C1131**): se agregaron en DMF (2 mL) el compuesto **I-32** (300 mg, 629 µmol), 4-metoxibenzo[d]oxazol (**I-15**, 1,5 eq, 141 mg, 943 µmol), *ter*-butóxido de litio (292 µL, 3,14 mmol) y acetato de paladio(II) (14,3 mg, 62,9 µmol). La reacción se desgasificó con nitrógeno y luego se calentó a 110°C durante 4 h. La reacción se enfrió hasta r.t. y el producto se precipitó con HCl 1N y luego se filtró. El sólido obtenido se purificó mediante cromatografía de fase inversa y 0 - 100% de MeCN/H_2O (0,1% de amortiguador de bicarbonato de amonio) y se liofilizó para obtener el compuesto **C1131** como un sólido blanco. ^{1}H NMR (500 MHz, DMSO) δ 7,60 (d, *J* = 7,6 Hz, 2H), 7,42 (t, *J* = 7,7 Hz, 2H), 7,30 (t, *J* =

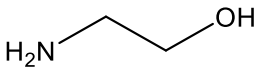
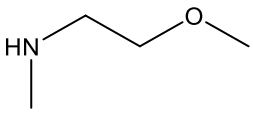
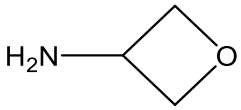
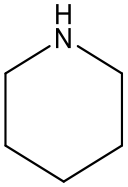
7,4 Hz, 1H), 7,24 – 7,21 (m, 2H), 6,89 – 6,84 (m, 1H), 3,98 (s, 3H); MS (m/z): 471,1/427,1 $[M+1]^+$, 100%.

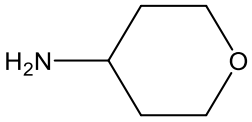
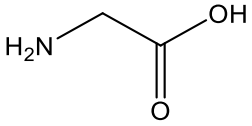
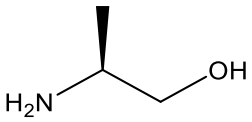
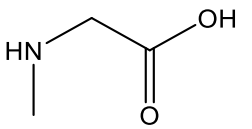
[00464] **Etapa 4**: Síntesis de 6-(4-metoxibenzo[d]oxazol-2-il)-*N*-(2-metoxietil)-7-oxo-3-fenil-2-(trifluorometil)-4,7-dihidropirazolo[1,5-*a*]pirimidin-5-carboxamida (**C1142**): una solución del compuesto **C1131** (25,0 mg, 53,2 µmol) en THF (500 µL) se enfrió hasta 0°C. Se agregó cloruro de oxalilo (13,8 µL, 159 µmol) seguido de una gota de DMF y la reacción se agitó durante 0,5 h. La mezcla de reacción se concentró, se agregó THF (500 µL) y se concentró nuevamente. Se agregó (500 µL) y la mezcla se enfrió hasta 0°C. Se agregó 2-metoxietilamina (**I-33**, 5,60 µL, 79,7 µmol) y la reacción se agitó durante la noche. Los volátiles se eliminaron al vacío, y el residuo se purificó mediante cromatografía de fase inversa y 0 - 100% de MeCN/H_2O (0,1% de amortiguador de bicarbonato de amonio) y se liofilizó para obtener el compuesto **C1142**. ^{1}H NMR (500 MHz, DMSO) δ 8,25 (t, *J* = 5,8 Hz, 1H), 7,67 (d, *J* = 7,4 Hz, 2H), 7,46 (t, *J* = 7,8 Hz, 2H), 7,33 (t, *J* = 7,4 Hz, 1H), 7,29 – 7,21 (m, 2H), 6,90 (dd, *J* = 7,8, 1,2 Hz, 1H), 3,99 (s, 3H), 3,37 (t, *J* = 6,0 Hz, 2H), 3,28 – 3,24 (m, 2H), 3,24 (s, 3H); MS (m/z): 527,9 $[M+1]^+$, 96%.

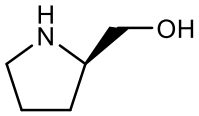
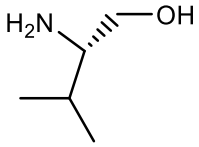
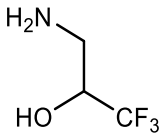
[00465] La Tabla 13 a continuación proporciona compuestos adicionales que se pueden sintetizar de manera similar a los métodos descritos en las Etapas 1-4 anteriores, al sustituir el compuesto enumerado por **I-33**, o al sustituir **I-24** por **I-1** donde se indica. Los datos para los compuestos sintetizados se proporcionan en las columnas 3-5.

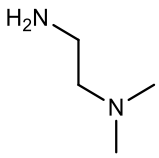
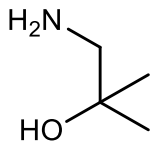
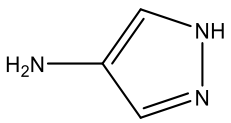
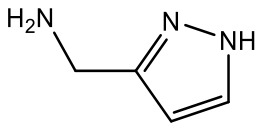
Tabla 13

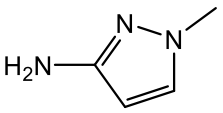
ID del compuesto	Reemplazo del compuesto **I-33**	^{1}H NMR	Pureza (%)	MS (m/z)
C1132	NH_3	(500 MHz, DMSO) δ 7,61 (d, *J* = 7,5 Hz, 2H), 7,55 (br s, 1H), 7,40 – 7,35 (m, 2H), 7,27 – 7,21 (m, 2H), 7,17 – 7,16 (m, 1H), 6,98 (br s, 2H), 6,81 (dd, *J* = 7,5, 1,6 Hz, 1H), 3,91 (s, 3H)	100	470,0

ID del compuesto	Reemplazo del compuesto **I-33**	^{1}H NMR	Pureza (%)	MS (m/z)
C1178		(500 MHz, DMSO) δ 8,22 (t, *J* = 5,5 Hz, 1H), 7,66 (d, *J* = 7,5 Hz, 2H), 7,45 (t, *J* = 7,8 Hz, 2H), 7,32 (t, *J* = 7,4 Hz, 1H), 7,24 (dt, *J* = 8,1, 7,5 Hz, 2H), 6,89 (dd, *J* = 7,9, 1,2 Hz, 1H), 4,67 (t, *J* = 5,4 Hz, 1H), 3,98 (s, 3H), 3,41 (q, *J* = 6,0 Hz, 2H), 3,17 (q, *J* = 6,2 Hz, 2H)	96,0	513,13
C1179		(500 MHz, DMSO) (mezcla de rotámeros): δ 7,56 (d, *J* = 7,5 Hz, 2H), 7,46 – 7,41 (m, 2H), 7,34 – 7,29 (m, 1H), 7,23 (dd, *J* = 13,3, 7,4 Hz, 1H), 6,91 – 6,84 (m, 1H), 4,03 (s, 1,34H), 3,98 (s, 1,66H), 3,58 – 3,51 (m, 2H), 3,49 – 3,43 (m, 2H), 3,23 (s, 1,80H), 3,15 (s, 1,20H), 2,95 (s, 1,66H), 2,92 (s, 1,30H)	98,03	541,16
C1185		(500 MHz, DMSO) δ 8,90 (d, *J* = 6,7 Hz, 1H), 7,65 (d, *J* = 7,4 Hz, 2H), 7,48 – 7,42 (m, 2H), 7,34 – 7,30 (m, 1H), 7,24 (d, *J* = 7,1 Hz, 2H), 6,88 (dd, *J* = 7,1, 1,9 Hz, 1H), 4,82 – 4,75 (m, 1H), 4,67 – 4,62 (m, 2H), 4,53 (t, *J* = 6,5 Hz, 2H), 3,96 (s, 3H)	95,7	525,13
C1186		(500 MHz, DMSO) δ 7,55 (d, *J* = 7,5 Hz, 2H), 7,45 (dd, *J* = 10,6, 4,9 Hz, 2H), 7,33 (t, *J* = 7,4 Hz, 1H), 7,28 – 7,22 (m, 2H), 6,92 – 6,85 (m, 1H), 3,99 (s, 3H), 3,53 – 3,41 (m, 4H), 1,62 – 1,46 (m, *J* = 24,3 Hz, 6H)	98,2	537,16

ID del compuesto	Reemplazo del compuesto **I-33**	^{1}H NMR	Pureza (%)	MS (m/z)
C1194		(500 MHz, DMSO) δ 8,41 – 8,33 (m, 1H), 7,58 (d, *J* = 7,8 Hz, 2H), 7,52 (d, *J* = 7,4 Hz, 1H), 7,48 (t, *J* = 7,6 Hz, 2H), 7,40 – 7,36 (m, 1H), 7,31 – 7,24 (m, 2H), 6,93 – 6,89 (m, 1H), 3,97 (s, 3H), 3,77 – 3,71 (m, 3H), 3,30 (td, *J* = 11,4, 2,1 Hz, 3H), 1,71 – 1,63 (m, 2H), 1,42 – 1,33 (m, 2H)	99	553,16
C1195		(500 MHz, MeOD) δ 7,66 (d, *J* = 7,4 Hz, 2H), 7,46 (t, *J* = 7,7 Hz, 2H), 7,37 (t, *J* = 7,5 Hz, 1H), 7,32 (t, *J* = 8,2 Hz, 1H), 7,27 – 7,17 (m, 1H), 6,92 (d, *J* = 8,0 Hz, 1H), 4,03 (s, 3H), 4,00 (s, 2H)	96,3	527,11
C1196		(500 MHz, DMSO) δ 8,17 – 8,06 (m, 1H), 7,66 – 7,60 (m, 2H), 7,46 (t, *J* = 7,7 Hz, 2H), 7,34 (t, *J* = 7,4 Hz, 1H), 7,31 – 7,21 (m, 2H), 6,90 (d, *J* = 8,6 Hz, 1H), 3,98 (s, 3H), 3,72 (dt, *J* = 12,8, 6,4 Hz, 1H), 3,24 (dd, *J* = 10,6, 6,2 Hz, 3H), 1,02 (d, *J* = 6,7 Hz, 3H)	99	527,14
C1197		(500 MHz, DMSO) mezcla de rotámeros δ 12,63 (s, 1H), 7,60 – 7,52 (m, 2H), 7,44 (dd, *J* = 16,3, 7,9 Hz, 2H), 7,33 (dt, *J* = 11,2, 7,4 Hz, 1H), 7,29 – 7,19 (m, 2H), 6,87 (d, *J* = 7,4 Hz, 1H), 4,11 (s, 0,92H), 4,07 (s, 1,14 H), 4,06 – 3,98 (m, 3H), 2,99 (s, 1,74H), 2,96 (s, 1,43H)	99	541,12

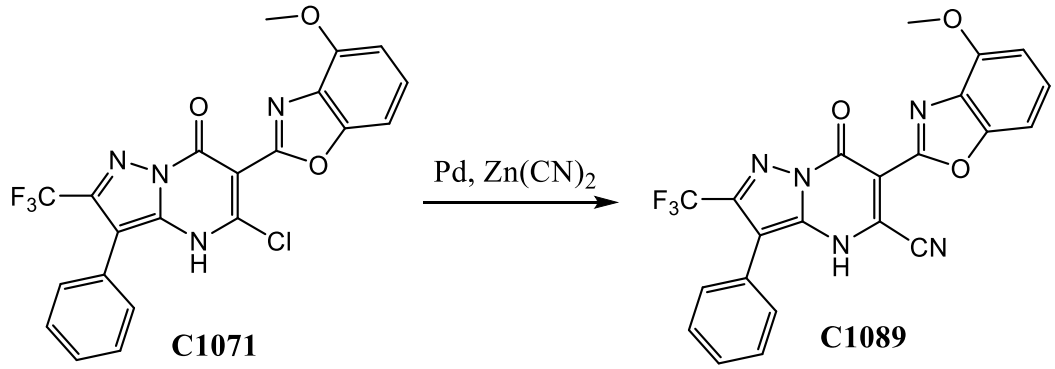
ID del compuesto	Reemplazo del compuesto **I-33**	^{1}H NMR	Pureza (%)	MS (m/z)
C1207		(500 MHz, DMSO): δ 7,54 (dd, *J* = 12,3, 7,5 Hz, 2H), 7,46 (dd, *J* = 15,2, 7,6 Hz, 2H), 7,35 (dd, *J* = 15,9, 8,2 Hz, 1H), 7,31 – 7,22 (m, 2H), 6,90 (t, *J* = 7,3 Hz, 1H), 3,98 (s, 3H), 3,95 – 3,89 (m, 1H), 3,64 (dd, *J* = 10,6, 4,1 Hz, 1H), 3,56 – 3,52 (m, 2H), 3,24 (ddd, *J* = 8,9, 8,4, 2,7 Hz, 1H), 1,98 – 1,79 (m, 4H)	95,1	553,2
C1208		(500 MHz, DMSO) δ 8,13 (d, *J* = 9,4 Hz, 1H), 7,68 (d, *J* = 7,6 Hz, 2H), 7,45 (dd, *J* = 10,6, 4,8 Hz, 2H), 7,34 (t, *J* = 7,4 Hz, 1H), 7,28 (t, *J* = 8,1 Hz, 1H), 7,26 – 7,20 (m, 1H), 6,90 (d, *J* = 8,8 Hz, 1H), 3,98 (s, 3H), 3,54 – 3,48 (m, 1H), 3,43 (dd, *J* = 11,0, 4,9 Hz, 1H), 3,34 (dd, *J* = 10,9, 5,7 Hz, 1H), 1,94 – 1,82 (m, 1H), 0,81 (dd, *J* = 6,8, 3,0 Hz, 6H)	97,9	555,17
C1209		(500 MHz, DMSO): δ 8,47 (d, *J* = 5,8 Hz, 1H), 7,65 (d, *J* = 7,4 Hz, 2H), 7,49 – 7,43 (m, 2H), 7,37 – 7,32 (m, 1H), 7,30 – 7,21 (m, 2H), 6,90 (dd, *J* = 7,9, 1,1 Hz, 1H), 4,17 – 4,10 (m, 1H), 3,97 (s, 3H), 3,50 (ddd, *J* = 13,6, 6,6, 4,3 Hz, 1H), 3,20 (ddd, *J* = 14,3, 8,2, 5,9 Hz, 1H)	95,4	581,1

ID del compuesto	Reemplazo del compuesto **I-33**	^{1}H NMR	Pureza (%)	MS (m/z)
C1212		(500 MHz, DMSO) δ 8,27 (t, *J* = 5,6 Hz, 1H), 7,68 (d, *J* = 7,6 Hz, 2H), 7,45 (t, *J* = 7,7 Hz, 2H), 7,32 (t, *J* = 7,4 Hz, 1H), 7,28 – 7,21 (m, 2H), 6,89 (d, *J* = 7,2 Hz, 1H), 3,98 (s, 3H), 3,19 (dd, *J* = 12,3, 6,3 Hz, 2H), 2,37 (t, *J* = 6,3 Hz, 2H), 2,18 (s, 6H)	99	540,2
C1219		(500 MHz, DMSO) δ 8,28 – 8,20 (m, 1H), 7,68 (d, *J* = 7,5 Hz, 2H), 7,45 (t, *J* = 7,7 Hz, 2H), 7,34 (t, *J* = 7,4 Hz, 1H), 7,27 (t, *J* = 8,1 Hz, 1H), 7,22 (d, *J* = 8,1 Hz, 1H), 6,90 (dd, *J* = 8,1, 0,8 Hz, 1H), 3,98 (s, 3H), 3,05 (d, *J* = 6,1 Hz, 2H), 1,04 (s, 6H)	98,14	541,2
C1244		(500MHz, DMSO) δ 10,21 (s, 1H), 7,64 – 7,59 (m, 4H), 7,43 – 7,37 (m, 3H), 7,30 – 7,24 (m, 1H), 7,21 – 7,17 (m, 2H), 6,83 – 6,79 (m, 1H), 3,92 (s, 1H), 3,86 (s, 3H)	97,2	536,3
C1245		(500 MHz, DMSO) δ 8,60 (s, 1H), 7,68 – 7,63 (m, 2H), 7,53 (s, 1H), 7,32 – 7,19 (m, 3H), 7,16 (s, 1H), 7,06 (s, 1H), 6,96 (s, 1H), 6,89 – 6,86 (m, 1H), 6,19 – 6,17 (m, 1H), 4,32 – 4,26 (m, 2H), 3,97 (s, 3H)	95,2	550,2
C1249	Reemplazar **I-1** con **I-24** Aislar después de la Etapa 3	(500 MHz, DMSO) δ 8,09 (d, *J* = 7,3 Hz, 2H), 7,46 (t, *J* = 7,8 Hz, 2H), 7,30 – 7,18 (m, 3H), 6,86 (dd, *J* = 7,0, 2,0 Hz, 1H), 3,98 (s, 3H)		428,0

ID del compuesto	Reemplazo del compuesto **I-33**	^{1}H NMR	Pureza (%)	MS (m/z)
C1256		(500 MHz, DMSO) δ 10,31 (s, 1H), 8,38 (s, 2H), 7,67 – 7,65 (m, 2H), 7,52 – 7,50 (m, 1H), 7,48 – 7,44 (m, 2H), 7,35 – 7,31 (m, 1H), 7,22 – 7,20 (m, 1H), 6,88 – 6,85 (m, 1H), 6,32 – 6,30 (m, 1H), 3,93 (s, 3H), 3,71 (s, 3H)	95	550,2

Ejemplo 13

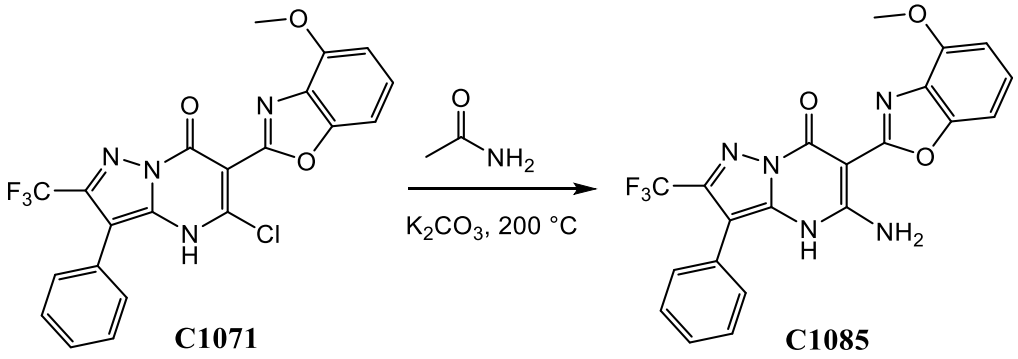
[00466] La síntesis de 6-(4-metoxibenzo[*d*]oxazol-2-il)-7-oxo-3-fenil-2-(trifluorometil)-4,7-dihidropirazolo[1,5-*a*]pirimidin-5-carbonitrilo (**C1089**) se realizó en una etapa de la siguiente manera:



[00467] **Etapa 1**: el compuesto **C1071** (ver el Ejemplo 7, Etapa 2, 20,0 mg, 0,0434 mmol), $Pd(TFA)_2$ (1,44 mg, 0,00434 mmol), cianuro de zinc (5,20 mg, 0,0434 mmol), TrixPhos (3,53 mg, 0,00868 mmol), Zn (0,203 µL, 0,0217 mmol) se cargaron sucesivamente en un tubo de vidrio equipado con una barra de agitación magnética y tapa de rosca de teflón. El tubo se evacuó y se volvió a llenar con nitrógeno. Se agregó DMAC (anhidro, 99,8%, 3 mL) mediante una jeringa y la mezcla de reacción resultante se desgasificó. Luego, la mezcla de reacción se calentó a 110°C durante 14 h. La mezcla de reacción se enfrió luego hasta temperatura ambiente, se diluyó con MeCN y se filtró a través de Celite. El solvente se evaporó y el material crudo se purificó mediante HPLC-MS semipreparativa con MeCN y amortiguador de AmForm acuoso 10 mM como eluyente para obtener el compuesto **C1089** (8,00 mg, 41%), **^{1}H NMR** (500 MHz, DMSO) δ 8,27 (s, 1H), 7,57 (d, J = 7,3 Hz, 2H), 7,48 (t, J = 7,7 Hz, 2H), 7,37 - 7,32 (m, 3H), 6,94 (dd, J = 7,3, 1,7 Hz, 1H), 4,04 (s, 3H). **LCMS** m/z: $[M+H]^+$ = 452,2; 5-100% de $MeCN/H_2O$ (0,1% de amortiguador de AMF) durante 7 min.

Ejemplo 14

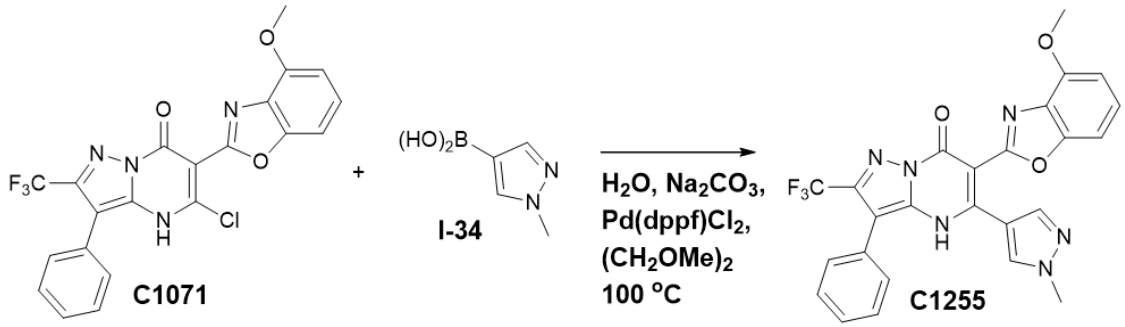
[00468] La síntesis de 5-amino-6-(4-metoxibenzo[*d*]oxazol-2-il)-3-fenil-2-(trifluorometil)pirazolo[1,5-*a*]pirimidin-7(4*H*)-ona (**C1085**) se realizó en una etapa de la siguiente manera:



[00469] **Etapa 1**: una mezcla de acetamida (51,8 mg, 868 µmol), C1071 (ver el Ejemplo 7, Etapa 2, 10,0 mg, 21,7 µmol) y K_2CO_3 (51,8 mg, 109 µmol) se calentó a 200°C durante 2 h. La mezcla de reacción se disolvió en 1 mL de DMSO y se purificó mediante cromatografía flash inversa (columna de fase inversa KP-C18-H5 con MeCN y amortiguador de AmForm acuoso 10 mM como eluyente) para obtener C1085 (2 mg, 21%). **^{1}H NMR** (500 MHz, DMSO) δ 8,15 (s, 1H), 7,58 (d, *J* = 7,3 Hz, 2H), 7,37 (t, *J* = 7,8 Hz, 2H), 7,27 – 7,19 (m, 2H), 7,15 (d, *J* = 8,1 Hz, 1H), 6,86 (d, *J* = 7,6 Hz, 1H), 3,96 (s, 3H). **LCMS** m/z: $[M+H]^+$ = 442,0; 5-100% de MeCN/H_2O (0,1% de amortiguador de AMF) durante 7 min.

Ejemplo 15

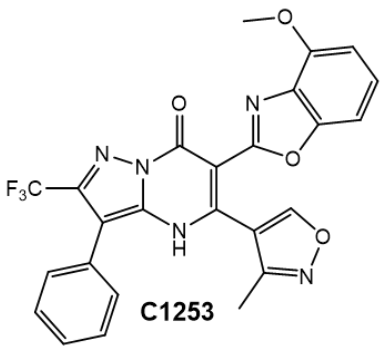
[00470] La síntesis de 6-(4-metoxibenzo[d]oxazol-2-il)-5-(1-metil-1*H*-pirazol-4-il)-3-fenil-2-(trifluorometil)pirazolo[1,5-*a*]pirimidin-7(4*H*)-ona (**C1255**) se realizó en una etapa de la siguiente manera:



[00471] **Etapa 1**: una mezcla del compuesto **C1071** (ver el Ejemplo 7, Etapa 2, 30,0 mg, 62,9 µmol, ver el Ejemplo 7), ácido (1-metil-1H-pirazol-4-il)borónico (**I-34**, 12,5 mg, 94,4 µmol), carbonato de sodio (13,3 mg, 126 µmol) y [1,1'-bis(difenilfosfino)ferroceno]dicloropaladio (ll) (30,6 mg, 37,4 µmol) en agua (110 µL) y

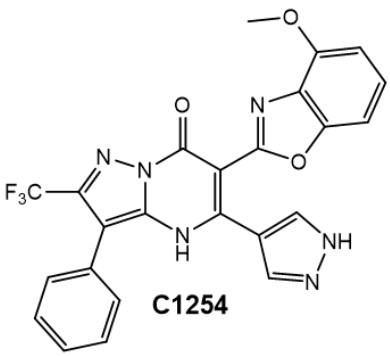
dimetoxietano (220 µL) se desgasificó mediante burbujeo en nitrógeno durante 5 min. La reacción se agitó durante la noche a 110°C. La mezcla cruda se concentró al vacío, luego se purificó mediante cromatografía de fase inversa (KP-C18-H5, con un gradiente de 0 a 100% de MeCN en amortiguador de AmForm acuoso 10 mM) para obtener el compuesto **C1255** después de la liofilización. ^{1}H NMR (500 MHz, DMSO-d6) δ 7,94 (s, 1H), 7,56 (d, *J* = 7,3 Hz, 2H), 7,53 – 7,46 (m, 2H), 7,45 – 7,35 (m, 2H), 7,31 (d, *J* = 7,6 Hz, 1H), 7,05 (s, 1H), 6,98 (d, *J* = 7,7 Hz, 1H), 3,98 (s, 3H), 3,76 (s, 3H); MS (m/z): 507,3 $[M+1]^+$.

[00472] Los compuestos 6-(4-metoxibenzo[*d*]oxazol-2-il)-5-(3-metilisoxazol-4-il)-3-fenil-2-(trifluorometil)pirazolo[1,5-*a*]pirimidin-7(4*H*)-ona (**C1253**) y 6-(4-metoxibenzo[*d*]oxazol-2-il)-3-fenil-5-(1*H*-pirazol-4-il)-2-(trifluorometil)pirazolo[1,5-a]pirimidin-7(4*H*)-ona (**C1254**)



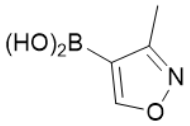
C1253

y

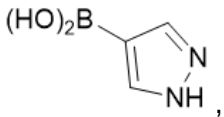


C1254

se prepararon de manera similar al método anterior, al reemplazar **I-34** con



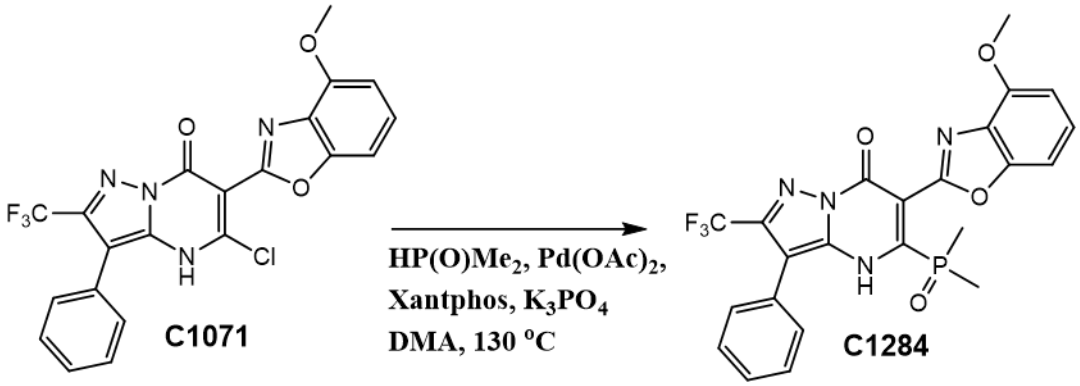
y



, respectivamente.

Ejemplo 16

[00473] La síntesis de 5-(dimetilfosforil)-6-(4-metoxibenzo[*d*]oxazol-2-il)-3-fenil-2-(trifluorometil)pirazolo[1,5-*a*]pirimidin-7(4*H*)-ona (**C1284**) se realizó en una etapa de la siguiente manera:

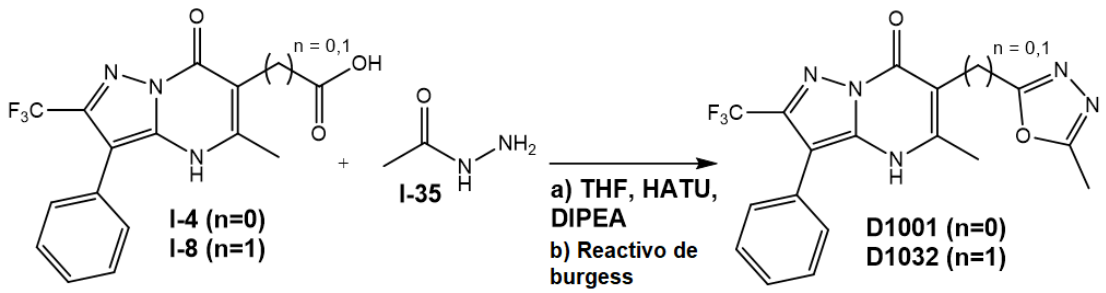


C1071 **C1284**

[00474] **Etapa 1**: una mezcla del compuesto **C1071** (ver el Ejemplo 7, Etapa 2, 20,0 mg, 0,043 mmol), óxido de dimetilfosfina (10,0 mg, 0,130 mmol), $Pd(OAc)_2$ (1,48 mg, 0,00651 mmol), Xantphos (7,69 mg, 0,013 mmol) y K_3PO_4 (27,6 mg, 0,130 mmol) en DMF (500 µL) se desgasificó con N_2. La mezcla de reacción se calentó luego a 130°C durante 3 h, después de lo cual se filtró en celite y se lavó con MeOH. El filtrado se evaporó al vacío y el material resultante se purificó mediante HPLC de fase inversa (AmF/MeCN) para obtener el compuesto **C1284**. ^{1}H NMR (500 MHz, DMSO) δ 7,69 (d, J = 7,5 Hz, 2H), 7,44 (t, J = 7,7 Hz, 2H), 7,32 – 7,23 (m, 3H), 6,89 (d, J = 7,4 Hz, 1H), 4,00 (s, 3H), 1,69 (s, 3H), 1,67 (s, 3H); MS (m/z): 503,1 $[M+1]^+$, 100%.

Ejemplo 17

[00475] La síntesis de 5-metil-6-(5-metil-1,3,4-oxadiazol-2-il)-3-fenil-2-(trifluorometil)pirazolo[1,5-*a*]pirimidin-7(4*H*)-ona (**D1001**) o 5-metil-6-((5-metil-1,3,4-oxadiazol-2-il)metil)-3-fenil-2-(trifluorometil)pirazolo[1,5-*a*]pirimidin-7(4*H*)-ona (**D1032**) se realizó en una etapa de la siguiente manera:

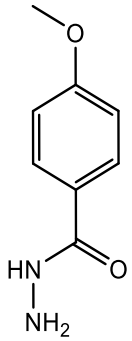
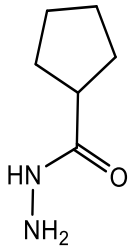
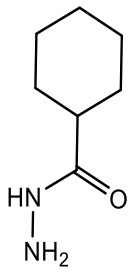


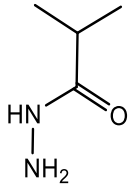
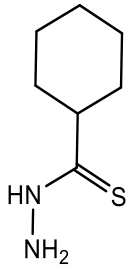
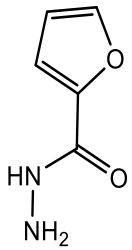
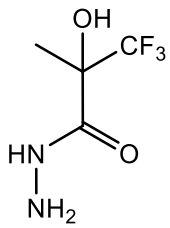
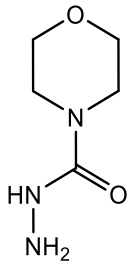
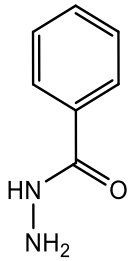
[00476] **Etapa 1**: Preparación de 5-metil-6-((5-metil-1,3,4-oxadiazol-2-il)metil)-3-fenil-2-(trifluorometil)pirazolo[1,5-*a*]pirimidin-7(4*H*)-ona (**D1032**): a una suspensión agitada de ácido 2-(5-metil-7-oxo-3-fenil-2-(trifluorometil)-4,7-dihidropirazolo[1,5-*a*]pirimidin-6-il)acético (**I-8**, 70 mg, 0,2 mmol, ver el Ejemplo 2) en THF (2 mL), se agregó HATU (76 mg, 0,2 mmol), acetilhidrazina (**I-35**, 15 mg, 0,2 mmol) y DIPEA (70 µL, 0,40 mmol). La mezcla de reacción se agitó a r.t. durante 18 h. Después de la adición de reactivo de Burgess (124 mg, 0,50 mmol), la mezcla de reacción se agitó a r.t. durante 2 días. Se agregó más reactivo de Burgess (124 mg, 0,50 mmol) y la mezcla de reacción se calentó a 40°C durante 3 h y se concentró. El residuo se purificó mediante cromatografía flash inversa (KP-C18-H5, mediante el uso de un gradiente de 0 a 100% de MeCN en amortiguador de formiato de amonio acuoso 10 mM) para obtener el compuesto **D1032** (122 mg, 0,27 mmol, 75%) como un sólido blanco después de la liofilización. ^{1}H NMR (500 MHz, DMSO) δ 12,36 (s, 1H), 7,53 – 7,42 (m, 5H), 4,11 (s, 2H), 2,44 (s, 3H), 2,41 (s, 3H); MS (m/z): 390,0 $[M+1]^+$, 99,9%.

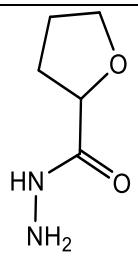
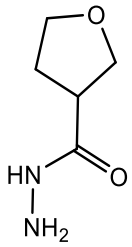
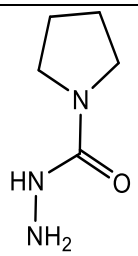
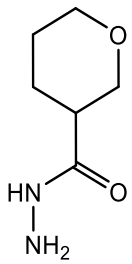
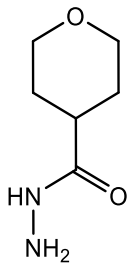
[00477] **Etapa 1**: 5-metil-6-(5-metil-1,3,4-oxadiazol-2-il)-3-fenil-2-(trifluorometil)pirazolo[1,5-*a*]pirimidin-7(4*H*)-ona (**D1001**) se preparó de acuerdo con este método a partir del compuesto **I-4** (ver el Ejemplo 1). ^{1}H NMR (500MHz, DMSO) δ 7,54 (d, *J* = 7,4 Hz, 2H), 7,45 (t, *J* = 7,7 Hz, 2H), 7,35 (t, *J* = 7,4 Hz, 1H), 2,55 (s, 3H), 2,31 (s, 3H); MS (m/z): 376,1 $[M+1]^+$, 99,0%.

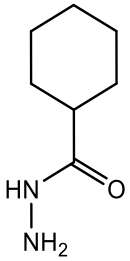
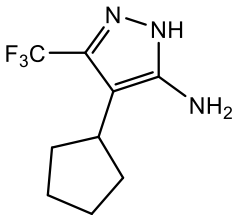
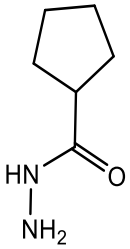
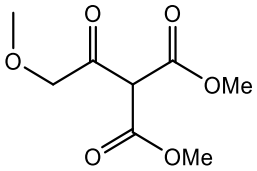
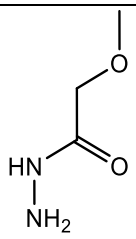
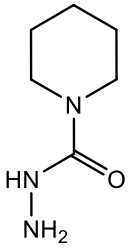
[00478] La Tabla 14 a continuación proporciona compuestos adicionales que se pueden sintetizar de manera similar a los métodos descritos en la etapa anterior a partir de **I-4** a menos que se indique lo contrario, al sustituir el compuesto enumerado por **I-35**, y/o al reemplazar **I-1** y/o **I-2** donde se indica para obtener el análogo adecuado de **I-4** (según el Ejemplo 1). Los datos para los compuestos sintetizados se proporcionan en las columnas 3-5.

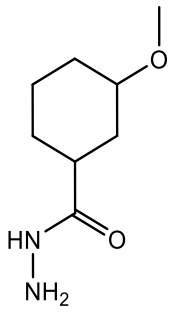
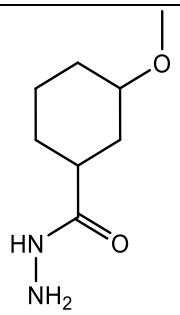
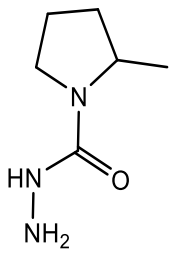
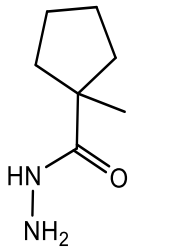
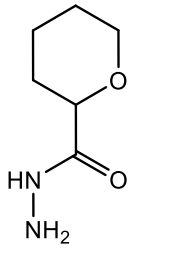
Tabla 14

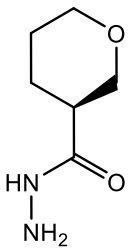
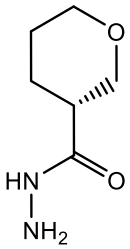
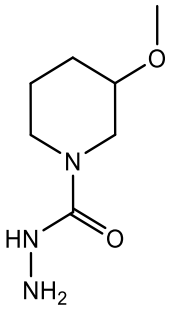
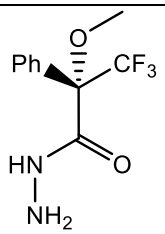
ID del compuesto	Reemplazo del compuesto **I-35**	^{1}H NMR	Pureza (%)	MS (m/z)
D1002		(500MHz, DMSO) δ 13,05 (s, 1H), 7,98 (d, *J* = 8,6 Hz, 2H), 7,55 – 7,42 (m, 5H), 7,18 (d, *J* = 8,7 Hz, 2H), 3,87 (s, 3H), 2,48 (s, 3H),	97,3	468,1
D1003		(500MHz, DMSO) δ 7,55 (d, J = 7,5 Hz, 2H), 7,44 (t, J = 7,7 Hz, 2H), 7,33 (t, J = 7,4 Hz, 1H), 3,43-3,36 (m, 1H), 2,29 (s, 3H), 2,12 – 2,04 (m, 2H), 1,90-1,83 (m, 2H), 1,78 – 1,62 (m, 4H),	97,8	430,2
D1004		(500MHz, DMSO) δ 12,96 (bs, 1H), 7,53 (d, J = 7,4 Hz, 2H), 7,46 (dd, J = 10,5, 4,9 Hz, 2H), 7,37 (t, J = 7,3 Hz, 1H), 3,01 (tt, J = 10,9, 3,6 Hz, 1H), 2,32 (s, 3H), 2,08 – 2,01 (m, 2H), 1,80 – 1,73 (m, 2H), 1,69 – 1,53 (m, 3H), 1,46 – 1,37 (m, 2H), 1,34 – 1,24 (m, 1H),	99,9	444,2

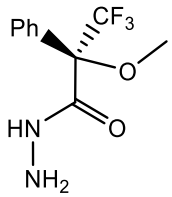
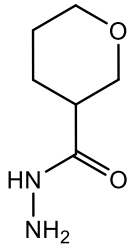
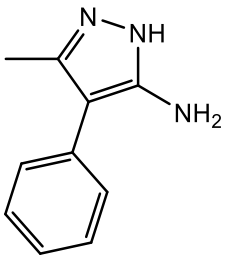
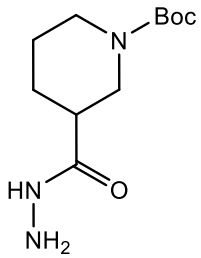
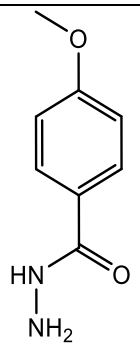
ID del compuesto	Reemplazo del compuesto **I-35**	^{1}H NMR	Pureza (%)	MS (m/z)
D1005		(500MHz, DMSO)δ 7,52 – 7,46 (m, 4H), 7,41 (t, J = 6,7 Hz, 1H), 3,29-3,22 (m, 1H), 2,36 (s, 3H), 1,35 (d, J = 6,9 Hz, 6H),	97,3	404,1
D1006	 (Forma tiadiazol)	(500MHz, DMSO) δ 12,99 (s, 1H), 7,57 – 7,41 (m, 5H), 3,21 – 3,15 (m, 1H), 2,81 (s, 3H), 2,13 – 2,06 (m, 2H), 1,84 – 1,77 (m, 2H), 1,74 – 1,67 (m, 1H), 1,58 (ddd, J = 24,2, 12,5, 3,2 Hz, 2H), 1,44 (ddt, J = 25,3, 12,6, 3,3 Hz, 2H), 1,35 – 1,25 (m, 1H),	100	460,2
D1007		(500 MHz, DMSO) δ 8,06 (dd, J = 1,7, 0,7 Hz, 1H), 7,59 (d, J = 7,5 Hz, 2H), 7,46 – 7,39 (m, 2H), 7,34 – 7,25 (m, 2H), 6,81 (dd, J = 3,5, 1,8 Hz, 1H), 2,35 (s, 3H),	99,4	428,0
D1008		1H NMR (500 MHz, DMSO) δ 13,08 (s, 1H), 7,67 (s, 1H), 7,52 – 7,40 (m, J = 25,2 Hz, 5H), 2,37 (s, 3H), 1,84 (s, 3H),	96,3	474,1
D1009		(500MHz, DMSO) δ 7,51 (d, J = 7,3 Hz, 2H), 7,46 (t, J = 7,6 Hz, 2H), 7,38 (t, J = 7,3 Hz, 1H), 3,76 – 3,70 (m, 4H), 3,44 – 3,39 (m, 4H), 2,32 (s, 3H),	97,9	447,2
D1011		1H NMR (500 MHz, DMSO) δ 13,07 (s, 1H), 8,11 – 7,98 (m, 2H), 7,73 – 7,60 (m, 3H), 7,59 – 7,42 (m, 5H), 2,54 (s, 3H),	99,2	438,2

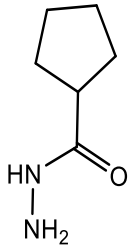
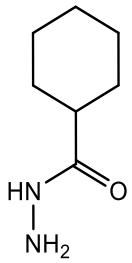
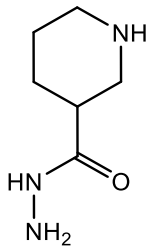
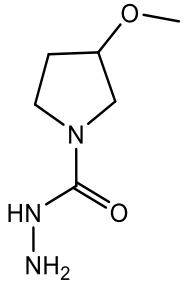
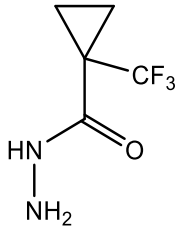
ID del compuesto	Reemplazo del compuesto **I-35**	^{1}H NMR	Pureza (%)	MS (m/z)
D1012		1H NMR (500 MHz, DMSO) δ 13,02 (s, 1H), 7,52 – 7,40 (m, 5H), 5,22 (dd, J = 7,7, 5,5 Hz, 1H), 3,96 – 3,81 (m, 2H), 2,40 (s, 3H), 2,38 – 2,23 (m, 2H), 2,13 – 1,97 (m, 2H),	99,5	432,2
D1013		1H NMR (500 MHz, DMSO) δ 13,00 (s, 1H), 7,54 – 7,40 (m, 5H), 4,11 – 3,98 (m, 1H), 3,97 – 3,75 (m, 4H), 2,43 – 2,32 (m, 4H), 2,28 – 2,20 (m, 1H),	96,3	432,2
D1014		(500MHz, DMSO) δ 12,85 (bs, 1H), 7,55 – 7,44 (m, 4H), 7,37 (t, J = 7,2 Hz, 1H), 3,43 (bs, 4H), 2,29 (s, 3H), 1,96 (s, 4H),	99,4	431,9
D1015		(500 MHz, DMSO) δ 12,99 (s, 1H), 7,61 – 7,39 (m, 5H), 4,07 (dd, J = 11,1, 2,9 Hz, 1H), 3,82 – 3,74 (m, 1H), 3,71 – 3,64 (m, 1H), 3,55 – 3,45 (m, 1H), 3,29 – 3,20 (m, 1H), 2,42 (s, 3H), 2,20 – 2,10 (m, 1H), 1,99 – 1,86 (m, 1H), 1,77 – 1,70 (m, 1H), 1,68 – 1,55 (m, 1H),	97,7	446,2
D1016		(500 MHz, DMSO) δ 13,23 – 12,65 (m, 1H), 7,56 – 7,28 (m, 5H), 3,99 – 3,78 (m, 2H), 3,54 – 3,44 (m, 2H), 2,36 (d, J = 16,9 Hz, 3H), 2,07 – 1,96 (m, 2H), 1,86 – 1,67 (m, 2H),	97,4	446,2

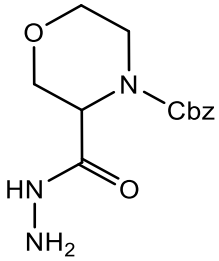
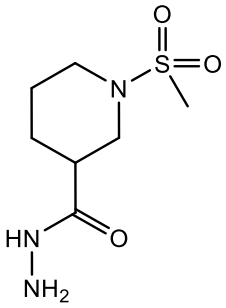
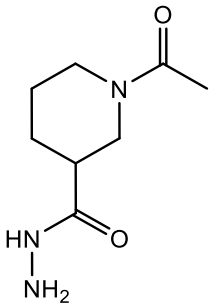
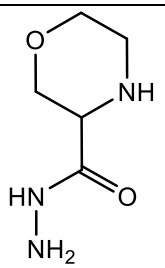
ID del compuesto	Reemplazo del compuesto **I-35**	^{1}H NMR	Pureza (%)	MS (m/z)
D1017	 También reemplazar **I-1** con 	(500 MHz, DMSO) 3,29 – 3,19 (m, 1H), 3,03 – 2,96 (m, 1H), 2,45 – 2,31 (m, 3H), 2,07 – 2,00 (m, 2H), 1,92 – 1,80 (m, 5H), 1,79 – 1,71 (m, 2H), 1,69 – 1,52 (m, 5H), 1,46 – 1,36 (m, 2H), 1,33 – 1,22 (m, 2H),	95,0	436,2
D1018	 También reemplazar **I-2** con 	^{1}H NMR (500 MHz, DMSO) δ 7,58 (d, J = 7,4 Hz, 2H), 7,45 – 7,40 (m, 2H), 7,33 – 7,28 (m, 1H), 4,31 (s, 2H), 3,41 – 3,35 (m, 1H), 3,07 (s, 3H), 2,11 – 2,03 (m, 2H), 1,90 – 1,81 (m, 2H), 1,78 – 1,62 (m, 4H),	96,5	460,2
D1019		(500 MHz, DMSO) δ 12,95 (s, 1H), 7,52 – 7,30 (m, 5H), 4,67 (s, 2H), 3,33 (s, 3H), 2,37 (s, 3H),	95,1	406,1
D1020		(500 MHz, DMSO) δ 12,89 (s, 1H), 7,54 – 7,45 (m, 5H), 3,44 (bs, 4H), 2,40 (s, 3H), 1,61 (bs, 6H),	99,3	445,2

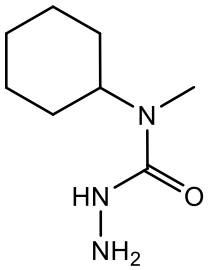
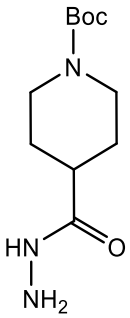
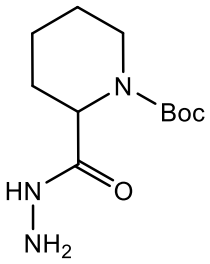
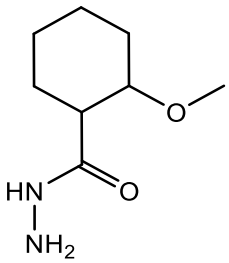
ID del compuesto	Reemplazo del compuesto **I-35**	^{1}H NMR	Pureza (%)	MS (m/z)
D1021 Iso-1		(500 MHz, DMSO) δ 8,28 (s, 1H), 7,57 (d, J = 7,5 Hz, 2H), 7,41 (t, J = 7,7 Hz, 2H), 7,28 (t, J = 6,9 Hz, 1H), 3,28 (s, 3H), 3,06 – 2,97 (m, 1H), 2,41 (d, J = 15,4 Hz, 1H), 2,24 (s, 3H), 2,04 (d, J = 11,8 Hz, 2H), 1,88 – 1,78 (m, 1H), 1,48 – 1,31 (m, 3H), 1,17 – 1,07 (m, 1H), (Isómero 1)	99,1	747,1
D1021 Iso-2		(También isómero 2 aislado)		
D1022		(500 MHz, DMSO) δ 12,88 (s, 1H), 7,53 – 7,46 (m, 4H), 7,45 – 7,39 (m, 1H), 3,98 – 3,90 (m, 1H), 3,56 – 3,49 (m, 1H), 3,46 – 3,39 (m, 1H), 2,35 (s, 3H), 2,18 – 2,08 (m, 1H), 2,06 – 1,98 (m, 1H), 1,96 – 1,87 (m, 1H), 1,69 – 1,62 (m, 1H), 1,26 (d, J = 6,3 Hz, 3H),		445,2
D1023		(500 MHz, CDCl3) δ 7,27 – 7,06 (m, 5H), 2,68 (s, 3H), 2,27 – 2,17 (m, 2H), 1,84 – 1,69 (m, 6H), 1,49 (s, 3H),	99,6	444,2
D1024		(500 MHz, CDCl3) δ 7,31 (s, 1H), 7,17 (d, J = 25,4 Hz,4H), 4,72 (dd, J = 10,2, 2,7 Hz, 1H), 4,02 (d, J = 11,3 Hz, 1H), 3,56 (t, J = 10,6 Hz, 1H), 2,78 (s, 3H), 2,11 – 1,90 (m, 3H), 1,61 (m, 3H),	98,9	446,2

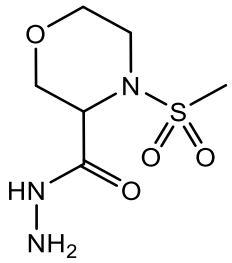
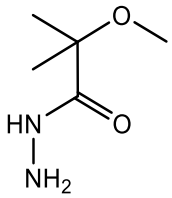
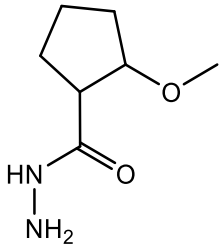
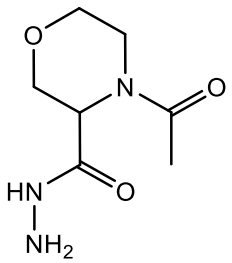
ID del compuesto	Reemplazo del compuesto **I-35**	^{1}H NMR	Pureza (%)	MS (m/z)
D1025		(500 MHz, DMSO) δ 13,00 (s, 1H), 7,58 – 7,32 (m, J = 16,0 Hz, 5H), 4,07 (dd, J = 11,1, 2,8 Hz, 1H), 3,81 – 3,75 (m, 1H), 3,69 (dd, J = 11,1, 8,6 Hz, 1H), 3,55 – 3,45 (m, 1H), 3,29 – 3,20 (m, 1H), 2,37 (dd, J = 6,6, 4,7 Hz, 3H), 2,18 (dd, J = 13,1, 5,3 Hz, 1H), 1,97 – 1,87 (m, 1H), 1,74 (dd, J = 9,0, 4,6 Hz, 1H), 1,69 – 1,59 (m, 1H),	98,3	446,2
D1026		(500 MHz, DMSO) δ 13,00 (s, 1H), 7,60 – 7,38 (m, 5H), 4,07 (dd, J = 11,1, 2,9 Hz, 1H), 3,83 – 3,75 (m, 1H), 3,69 (dd, J = 11,2, 8,5 Hz, 1H), 3,55 – 3,48 (m, 1H), 3,30 – 3,23 (m, 1H), 2,42 (s, 3H), 2,22 – 2,11 (m, 1H), 1,99 – 1,87 (m, 1H), 1,74 (dd, J = 8,8, 4,4 Hz, 1H), 1,70 – 1,58 (m, 1H),	99,5	446,2
D1027		(500 MHz, DMSO) δ 12,82 (s, 1H), 7,46 (d, J = 7,4 Hz, 2H), 7,39 (t, J = 7,7 Hz, 2H), 7,29 (t, J = 7,6 Hz, 1H), 3,54 (d, J = 10,5 Hz, 1H), 3,39 – 3,27 (m, 5H), 3,22 (s, 3H), 2,22 (s, 3H), 1,84 – 1,77 (m, 1H), 1,77 – 1,69 (m, 1H), 1,55 – 1,47 (m, 1H), 1,43 (m, 1H),		475,2
D1028		(500 MHz, DMSO) δ 8,15 (s, 1H), 7,60 – 7,51 (m, 7H), 7,42 (t, J = 7,7 Hz,2H), 7,29 (t, J = 7,4 Hz, 1H), 3,44 (s, 3H), 2,35 (s, 3H),	95,5	550,2

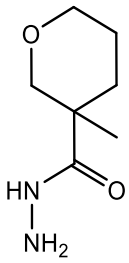
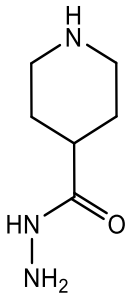
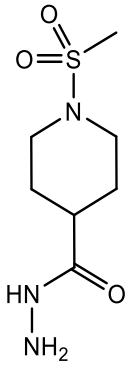
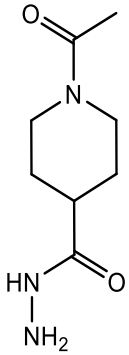
ID del compuesto	Reemplazo del compuesto **I-35**	^{1}H NMR	Pureza (%)	MS (m/z)
D1029		(500 MHz, DMSO) δ 8,13 (s, 1H), 7,59 – 7,39 (m, 10H), 3,45 (s, 3H), 2,35 (s, 3H),	98,9	550,2
D1030	 También reemplazar **I-1**  con	(500 MHz, DMSO) δ 12,52 (s, 1H), 7,62-7,54 (m, 2H), 7,46 (t, J = 7,3 Hz, 2H), 7,34-7,28 (m, 1H), 4,06 (dd, J = 11,3, 3,8 Hz, 1H), 3,82 – 3,76 (m, 1H), 3,67 (dd, J = 11,1, 8,7 Hz, 1H), 3,52 – 3,46 (m, 1H), 3,27-3,20 (m, 1H), 2,38-2,31 (m, 6H), 2,20-2,13 (m, 1H), 1,96 – 1,86 (m, 1H), 1,78 – 1,70 (m, 1H), 1,68 – 1,60 (m, 1H),	98,9	392,2
D1031		(500 MHz, DMSO) δ 13,00 (s, 1H), 7,54 – 7,44 (m, 5H), 4,10-4,03 (m, 1H), 3,73-3,66 (m, 1H), 3,21 – 3,14 (m, 1H), 3,07 (t, J = 10,4 Hz, 1H), 2,41 (s, 3H), 2,19 – 2,11 (m, 1H), 1,88 – 1,76 (m, 3H), 1,56-1,47 (m, 1H), 1,39 (s, 9H),	98,5	545,4
D1033	 También reemplazar **I-4** con **I-8**	(500MHz, DMSO) δ 12,38 (s, 1H), 7,91 – 7,87 (m, 2H), 7,53-7,43 (m, 5H), 7,14 – 7,10 (m, 2H), 4,23 (s, 2H), 3,84 (s, 3H), 2,47 (s, 3H),	99,9	482,1

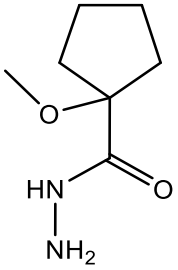
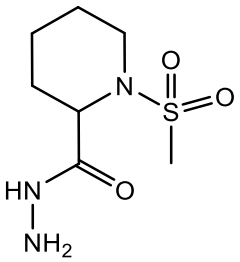
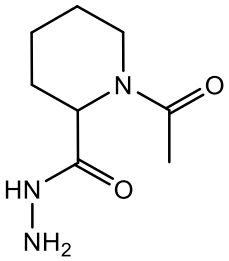
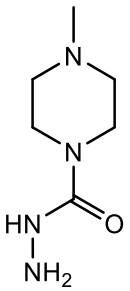
ID del compuesto	Reemplazo del compuesto **I-35**	^{1}H NMR	Pureza (%)	MS (m/z)
D1034	 También reemplazar **I-4** con **I-8**	(400MHz, DMSO) δ 12,37 (s, 1H), 7,54 – 7,48 (m, 2H), 7,48 – 7,42 (m, 3H), 4,11 (s, 2H), 3,33 – 3,22 (m, 1H), 2,40 (s, 3H), 2,08 – 1,95 (m, 2H), 1,85 – 1,55 (m, 6H),	98,9	444,0
D1035	 También reemplazar **I-4** con **I-8**	(400MHz, DMSO) δ 12,37 (s, 1H), 7,55 – 7,42 (m, 5H), 4,11 (s, 2H), 2,89 (tt, J = 10,9, 3,7Hz, 1H), 2,41 (s, 3H), 2,01 – 1,90 (m, 2H), 1,78 – 1,67 (m, 2H), 1,67 – 1,58 (m, 1H), 1,54 – 1,42 (m, 2H), 1,42 – 1,17 (m, 3H),	99,4	458,0
D1036		(500 MHz, DMSO) δ 8,82-8,50 (m, 2H), 7,57 (d, J = 7,4 Hz, 2H), 7,44-7,38 (m, 2H), 7,31-7,26 (m, 1H), 3,67 – 3,62 (m, 1H), 3,49 – 3,41 (m, 1H), 3,28 – 3,24 (m, 2H), 3,03-2,94 (m, 1H), 2,29 (s, 3H), 2,22 – 2,16 (m, 1H), 1,92-1,73 (m, 3H),	99,5	445,2
D1037		(500 MHz, DMSO) δ 7,55 (d, J = 7,6 Hz, 2H), 7,45 (t, J = 7,7 Hz, 2H), 7,35 (t, J = 7,4 Hz, 1H), 4,12 – 4,08 (m, 1H), 3,59 – 3,41 (m, 4H), 3,28 (s, 3H), 2,27 (s, 3H), 2,11 – 2,05 (m, 2H),	100	461,3
D1038		(500 MHz, DMSO) δ 7,53 – 7,45 (m, 4H), 7,40 (t, J = 7,1 Hz, 1H), 2,39 (s, 3H), 1,73 – 1,61 (m, 4H),	98,8	470,1

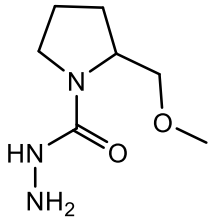
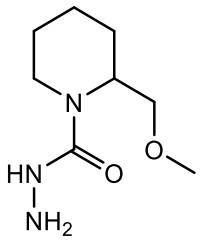
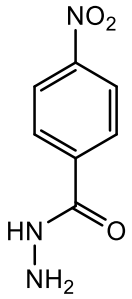
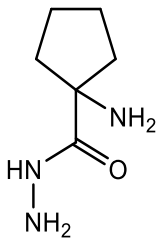
ID del compuesto	Reemplazo del compuesto **I-35**	^{1}H NMR	Pureza (%)	MS (m/z)
D1039		(500 MHz, $CDCl_3$) δ 7,39 – 7,11 (m, 10H), 5,43 (d, J = 34,8 Hz, 1H), 5,17 (d, J = 34,7 Hz, 2H), 4,43 (d, J = 9,8 Hz,1H), 3,91 (m, 3H), 3,60 (m, 2H), 2,69 (s,3H),	98,4	581,2
D1040		(500 MHz, DMSO) δ 13,00 (s, 1H), 7,55 – 7,41 (m, 5H), 3,82 (dd, J = 11,6, 3,3 Hz, 1H), 3,50-3,43 (m, 1H), 3,17 (dd, J = 11,6, 9,7 Hz, 1H), 2,92 (s, 3H), 2,37 (s, 3H), 2,19 – 2,12 (m, 1H), 1,91 – 1,84 (m, 1H), 1,82 – 1,73 (m, 1H), 1,72-1,62 (m, 1H),	97,8	523,3
D1041		Mezcla de rotámeros: (500 MHz, DMSO) δ 12,98 (s, 1H), 7,54-7,45 (m, 4H), 7,42-7,36 (m, 1H), 4,48 (d, J = 10,1 Hz, 0,5H), 3,94 (dd, J = 13,8, 3,4 Hz, 0,5H), 3,78 – 3,71 (m, 1H), 3,66 (dd, J = 13,7, 8,0 Hz, 0,5H), 3,23-3,17 (m, 1H), 3,12-3,01 (m, 1H), 2,35 (s, 3H), 2,23 – 2,08 (m, 1H), 2,07-2,00 (m, 3H), 1,96 – 1,89 (m, 0,5H), 1,88-1,81 (m,1H), 1,72 – 1,45 (m, 2H),	99,5	487,2
D1042		(500 MHz, DMSO) δ 8,13 (s, 1H), 7,57 (d, J = 7,5 Hz, 2H), 7,43 (t, J = 7,6 Hz, 2H), 7,31 (m, 1H), 6,52 (s, 1H), 4,15 (m, 1H), 3,91 – 3,79 (m, 32H), 3,71 – 3,63 (m, 1H), 3,19 (m, 1H), 3,07 (m, 1H), 2,30 (s, 3H),	98,4	447,1

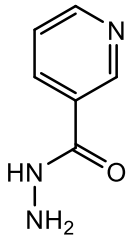
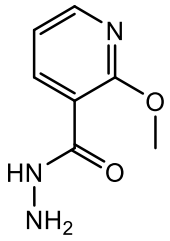
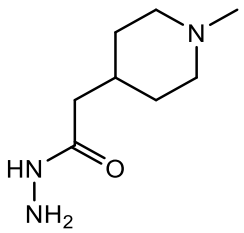
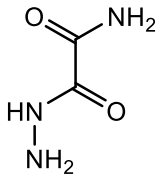
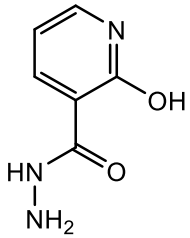
ID del compuesto	Reemplazo del compuesto **I-35**	^{1}H NMR	Pureza (%)	MS (m/z)
D1043		(500 MHz, DMSO) δ 12,88 (s, 1H), 7,53 – 7,48 (m, 4H), 7,47 – 7,41 (m, 1H), 3,75 – 3,63 (m, 1H), 2,95 (s, 3H), 2,36 (s, 3H), 1,85 – 1,72 (m, 4H), 1,66 – 1,52 (m, 3H), 1,38 – 1,27 (m, 2H), 1,20 – 1,07 (m, 1H),	100	473,3
D1044		(500 MHz, DMSO) δ 12,98 (s, 1H), 7,54 – 7,43 (m, 5H), 3,93 (d, J = 13,1 Hz, 2H), 3,30-3,24 (m, 1H), 3,06-2,97 (m, 2H), 2,41 (s, 3H), 2,05 (dd, J = 13,1, 3,1 Hz, 2H), 1,69-1,60 (m, 2H), 1,42 (s, 9H),	98,3	543,5 (M-H)
D1045		(500 MHz, DMSO) δ 13,10 – 12,93 (m, 1H), 7,52 – 7,41 (m, 5H), 5,61-5,52 (m, 1H), 4,70-4,58 (m, 1H), 4,17-4,09 (m, 1H), 3,94 (d, J = 13,2 Hz, 1H), 2,41 (s, 3H), 2,20 (d, J = 13,9 Hz, 1H), 1,91-1,83 (s, 1H), 1,72-1,58 (m, 3H), 1,42 (s, 9H),	95,7	543,4 (M-H)
D1046		(500 MHz, DMSO) δ 8,34 (s, 1H), 7,58 (d, J = 7,2 Hz, 2H), 7,45 – 7,36 (m, 2H), 7,30 – 7,21 (m, 1H), 3,19 (s, 3H), 2,99-2,96 (m,1H), 2,21 (s, 3H), 2,17-2,15 (m, 1H), 2,10-2,08 (m, 3H), 1,98-1,95 (m, 1H), 1,81 – 1,74 (m, 1H), 1,72-1,68 (m, 1H), 1,35-1,33 (m, 2H),	99,1	474,3

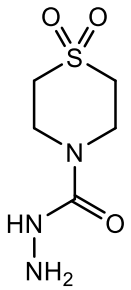
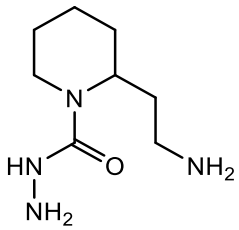
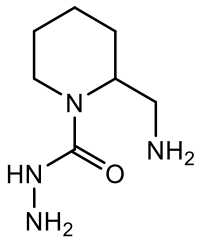
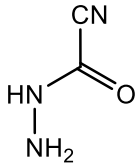
ID del compuesto	Reemplazo del compuesto **I-35**	^{1}H NMR	Pureza (%)	MS (m/z)
D1047		(500 MHz, DMSO) δ 8,20 (s, 1H), 7,58 (d, J = 7,3 Hz, 2H), 7,45 – 7,39 (m, 2H), 7,31 – 7,25 (m, 1H), 5,23 (s, 1H), 4,24 (d, J = 11,2 Hz, 1H), 3,92 (d, J = 11,6 Hz, 1H), 3,86 (dd, J = 12,0, 3,4 Hz, 1H), 3,61 – 3,47 (m, 3H), 3,07 (s, 3H), 2,33 (s, 3H),	98,9	525,3
D1048		(500 MHz, $CDCl_3$) δ 7,19 (m, 5H), 3,23 (s, 3H), 2,73 (s, 3H), 1,72 (s, 6H),	98,6	434,2
D1049		(500 MHz, DMSO) δ 12,97 (s, 1H), 7,46-7,53 (m, 5H), 4,07 (dt, J = 6,3, 4,2 Hz, 1H), 3,43 – 3,37 (m, 1H), 3,27 (s, 3H), 2,42 (s, 3H), 2,22-2,19 (m 1H), 1,97 – 1,86 (m, 2H), 1,80 – 1,66 (m, 3H),	99,8	460,3
D1050		(500 MHz, DMSO) δ 8,26 (s, 1H), 7,58 (d, J = 7,4 Hz, 2H), 7,42 (t, J = 7,7 Hz, 2H), 7,28 (t, J = 7,4 Hz, 1H), 5,68 (d, J = 2,9 Hz, 0,6H), 5,48 (s, 0,4H), 4,26-4,35 (m, 1H), 4,14 (d, J = 2,9 Hz, 0,5H) 3,89-3,75 (m, 1,5H), 3,91 – 3,80 (m, 1,5H), 3,78 – 3,74 (m, 1H), 3,61 – 3,51 (m, 2H), 2,87-2,92 (m, 0,5H), 2,30 (s, 1H), 2,26 (s, 2H), 2,13 (3H),	98,1	489,3

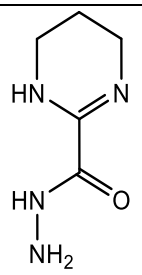
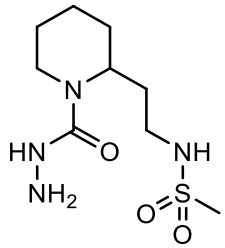
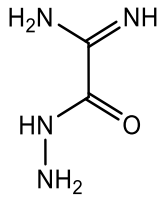
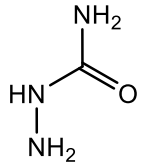
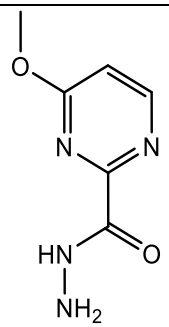
ID del compuesto	Reemplazo del compuesto **I-35**	^{1}H NMR	Pureza (%)	MS (m/z)
D1051		(500 MHz, DMSO) δ 12,97 (s, 1H), 7,49 (dd, J = 10,3, 2,8 Hz, 4H), 7,46 – 7,41 (m, 1H), 4,06 – 4,00 (m, 1H), 3,71 – 3,66 (m, 1H), 3,61 – 3,58 (m, 1H), 3,57 – 3,48 (m, 2H), 2,38 (s, 3H), 2,32 – 2,26 (m, 1H), 1,80 – 1,70 (m, 2H), 1,62 (m, 1H), 1,30 (s, 3H),	95,6	460,2
D1052		(500 MHz, DMSO) δ 7,51 (d, J = 7,3 Hz, 2H), 7,38 – 7,32 (m, 2H), 7,24 – 7,18 (m, 1H), 3,33 – 3,27 (m, 3H), 2,98 (td, J = 12,5, 3,0 Hz, 2H), 2,21 (s, 3H), 2,13 (dd, J = 14,2, 3,3 Hz, 2H), 1,89 – 1,80 (m, 2H),	100	445,2
D1053		(500 MHz, DMSO) δ 13,00 (s, 1H), 7,54 – 7,42 (m, 5H), 3,60 (td, J = 8,7, 3,7 Hz, 2H), 3,27-3,21 (m, 1H), 2,98 (td, J = 12,1, 2,7 Hz, 2H), 2,91 (s, 3H), 2,41 (s, 3H), 2,19 (dd, J = 13,5, 3,5 Hz, 2H), 1,88 – 1,78 (m, 2H),	98,4	523,2
D1054		(500 MHz, DMSO) δ 7,56 (d, J = 7,6 Hz, 2H), 7,44-7,40 (m, 2H), 7,31-7,27 (m, 1H), 4,32-4,25 (m, 1H), 3,88-3,82 (m, 1H), 3,28-3,25 (m, 2H), 2,91-2,83 (m, 1H), 2,30 (s, 3H), 2,12-2,05 (m, 2H), 2,03 (s, 3H), 1,79-1,70 (m, 1H), 1,64-1,55 (m, 1H),	99,3	487,2

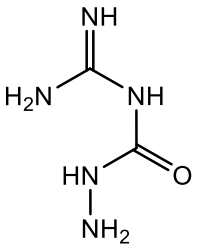
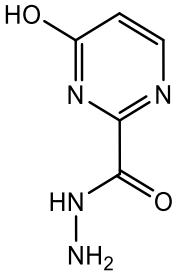
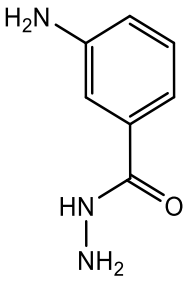
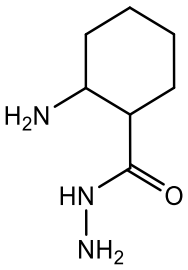
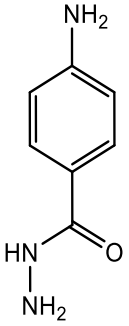
ID del compuesto	Reemplazo del compuesto **I-35**	^{1}H NMR	Pureza (%)	MS (m/z)
D1055		(500 MHz, DMSO) δ 13,02 (s,1H), 7,56 – 7,42 (m, 5H), 3,12 (s, 3H), 2,44 (s, 3H), 2,21 – 2,11 (m, 4H), 1,84 – 1,69 (m, 4H),	99,3	460,3
D1056		(500 MHz, DMSO) δ 7,55 (d, J = 7,5 Hz, 2H), 7,45 (t, J = 7,7 Hz, 2H), 7,33 (t, J = 7,3 Hz, 1H), 5,39 (d, J = 3,7 Hz, 1H), 3,69-3,63 (m, 1H), 3,09 (td, J = 12,8, 2,4 Hz, 1H), 3,03 (s, 3H), 2,37 (s, 3H), 2,23-2,17 (m, 1H), 1,98-1,89 (m, 1H), 1,75-1,69 (m, 2H), 1,67 – 1,46 (m, 2H),	100	523,2
D1057		(500 MHz, DMSO)(mezcla de rotámeros) δ 7,58 (d, J = 7,2 Hz, 2H), 7,44-7,40 (m, 2H), 7,31-7,27 (m, 1H), 6,01-5,96 (m, 1H), 5,60-5,55 (m, 1H), 4,44-4,37 (m, 1H), 3,87-3,80 (m, 1H), 3,25-3,18 (m, 1H), 2,30-2,23 (m, 3H), 2,17-2,10 (m, 3H), 1,81-1,64 (m, 2H), 1,52 (m, 2H),	100	487,3
D1058		(500 MHz, DMSO) δ 8,25 (s, 1H), 7,57 (d, J = 7,5 Hz, 1H), 7,41 (t, J = 7,7 Hz, 1H), 7,28 (t ,J = 7,4 Hz, 1H), 4,28 – 3,66 (m, 6H), 3,43 – 3,40 (m, 2H), 2,51 – 2,48 (m, 3H), 2,46 – 2,42 (m, 2H), 2,24 (s, 3H)	96	460,1

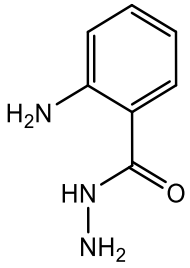
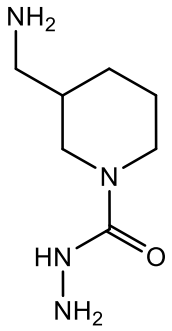
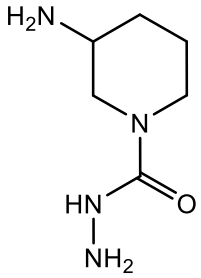
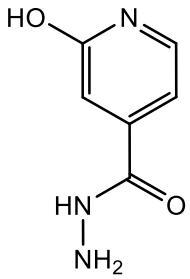
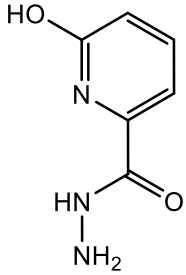
ID del compuesto	Reemplazo del compuesto **I-35**	^{1}H NMR	Pureza (%)	MS (m/z)
D1059		(500 MHz, DMSO) δ 8,20 (s, 1H), 7,64-7,60 (m, 2H), 7,48-7,43 (m, 2H), 7,36-7,28 (m, 1H), 3,97 (s, 1H), 3,53 – 3,50 (m, 1H), 3,44 – 3,40 (m, 3H), 3,28 (s, 3H), 2,31-2,22 (m, 3H), 2,03 – 1,88 (m, 4H)	99	475,2
D1060		(500 MHz, DMSO) δ 12,87 (s, 1H), 7,54 – 7,46 (m, 4H), 4,20 – 4,10 (m, 1H), 3,78 – 3,65 (m, 2H), 3,55 – 3,49 (m, 1H), 3,26 (s, 3H), 3,25 – 3,23 (m, 1H), 3,19 (d, J = 1,9 Hz, 1H), 2,38 (s, 3H), 1,74 – 1,51 (m, 6H)	98,8	489,2
D1061		(500 MHz, DMSO) δ 10,94 (s, 1H), 8,48 – 8,44 (m, 1H), 8,37 – 8,28 (m, 2H), 8,14 (d, J = 8,6 Hz, 1H), 7,51 (s, 2H), 7,41 – 7,31 (m, 3H), 3,32 (s, 3H)	95	483,1
D1062		(500 MHz, DMSO) δ 7,58 (d, J = 7,3 Hz, 2H), 7,44 – 7,40 (m, 2H), 7,31 – 7,27 (m, 1H), 3,31 (s, 2H), 2,65 – 2,63 (m, 1H), 2,38 – 2,36 (m, 1H), 2,29 (s, 3H), 2,09 (s, 2H), 2,03 – 1,99 (m, 1H), 1,93 – 1,88 (m, 2H), 1,83 – 1,77 (m, 2H),	99,7	445,2

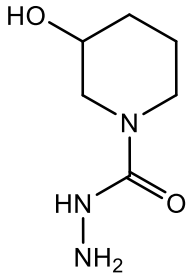
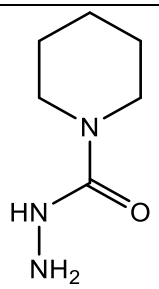
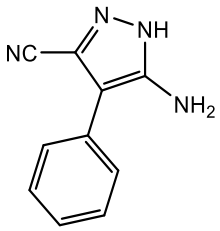
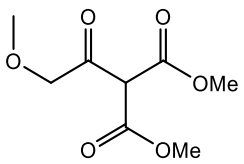
ID del compuesto	Reemplazo del compuesto **I-35**	^{1}H NMR	Pureza (%)	MS (m/z)
D1063		(500 MHz, DMSO) δ 9,12 (s, 1H), 8,71 (d, J = 4,3 Hz, 1H), 8,30 (d, J = 8,0 Hz, 1H), 7,60 – 7,56 (m, 1H), 7,52 – 7,48 (m, 2H), 7,36 – 7,32 (m, 2H), 7,21 (d, J = 7,3 Hz, 1H), 4,93 (s, 1H), 1,14 (s, 3H)	98,7	439,1
D1064		(500 MHz, DMSO) δ 8,39 (d, J = 3,4 Hz, 1H), 8,28 (d, J = 7,2 Hz, 1H), 7,54 – 7,49 (m, 2H), 7,45 – 7,40 (m, 2H), 7,32 (t, J = 7,3 Hz, 1H), 7,23 – 7,18 (m, 1H), 3,97 (s, 3H), 2,36 (s, 3H)	98,4	468,9
D1065		(500 MHz, DMSO) δ 9,12 (s, 1H), 7,59 (d, J = 7,4 Hz, 2H), 7,45 – 7,41 (m, 2H), 7,32 – 7,28 (m, 1H), 3,43 (s, 1H), 3,29 – 3,20 (m, 1H), 2,94 (s, 3H), 2,76 (s, 3H), 2,29 (s, 3H), 2,11 – 1,93 (m, 3H), 1,62 – 1,45 (m, 2H), 1,31 – 1,21 (m, 1H)	96,8	473,1
D1066		(500 MHz, DMSO) δ 8,47 (s, 1H), 8,07 (s, 1H), 7,50 (d, J = 7,6 Hz, 2H), 7,43 – 7,30 (m, J = 7,6 Hz, 2H), 7,25 (t, J = 7,3 Hz, 1H), 2,28 (s, 3H), (sal de amonio)	99,7	405,0
D1067		(500 MHz, DMSO) δ 8,19 – 8,14 (m, 1H), 7,69 (d, J = 5,3 Hz, 1H), 7,60 (d, J = 7,4 Hz, 2H), 7,45 – 7,40 (m, 2H), 7,30 (t, J = 7,4 Hz, 1H), 7,09 (s, 2H), 6,42 (t, J = 6,6 Hz, 1H), 2,32 (s, 3H)	99,1	455,0

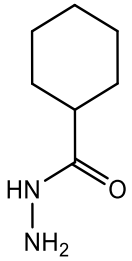
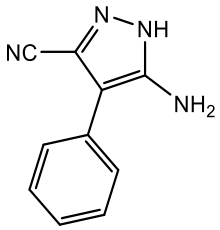
ID del compuesto	Reemplazo del compuesto **I-35**	^{1}H NMR	Pureza (%)	MS (m/z)
D1068		(500 MHz, DMSO) δ 12,91 (s, 1H), 7,54 – 7,45 (m, 5H), 3,98 – 3,89 (m, 4H), 3,38 – 3,34 (m, 4H), 2,45 (s, 3H)	97,9	495,0
D1069		(500 MHz, DMSO) δ 7,93 – 7,73 (m, 2H), 7,53 – 7,38 (m, 3H), 4,13 (s, 1H), 3,81 – 3,73 (m, 1H), 3,69 – 3,63 (m, 1H), 3,20 – 3,14 (m, 1H), 2,88 (s, 2H), 2,51 (s, 3H), 2,50 – 2,49 (m, 1H), 2,38 (s, 2H), 2,17 – 2,07 (m, 1H), 1,93 – 1,81 (m, 1H), 1,72 (s, 1H), 1,67 – 1,61 (m, 2H), 1,53 (s, 1H), 1,29 – 1,09 (m, 1H)	97	486,2 (M-H)
D1070		(500 MHz, DMSO) δ 11,14 (s, 1H), 10,44 (s, 1H), 8,79 (s, 1H), 7,55 – 7,51 (m, 2H), 7,49 – 7,44 (m, 2H), 7,40 – 7,34 (m, 1H), 3,92 (d, J = 14,3 Hz, 2H), 3,76 (t, J = 9,3 Hz, 1H), 3,25 – 3,20 (m, 1H), 3,07 (t, J = 12,7 Hz, 1H), 2,55 (s, 3H), 1,84 (s, 2H), 1,73 (s, 1H), 1,46 (d, J = 8,2 Hz, 2H), 1,24 (s, 1H),	99,5	474,1
D1071	 Etapa final seguida de deshidratación de amida primaria	(500 MHz, DMSO) δ 13,53 – 12,91 (brs, 1H), 7,52 (s, 5H), 2,59 (s, 3H),	100	387,0

ID del compuesto	Reemplazo del compuesto **I-35**	^{1}H NMR	Pureza (%)	MS (m/z)
D1072		(500 MHz, DMSO) δ 13,53 – 12,91 (m, 1H), 7,52 (s, 5H), 2,59 (s, 3H),	99,1	443,9
D1073		(500 MHz, DMSO) δ 12,90 (s, 1H), 7,54 – 7,48 (m, 4H), 7,43 (s, 1H), 7,04 – 6,98 (m, 1H), 4,12 (s, 1H), 3,77 – 3,72 (m, 1H), 3,23 – 3,16 (m, 1H), 3,04 – 2,92 (m, 2H), 2,89 (s, 3H), 2,37 (s, 3H), 2,04 – 1,95 (m, 1H), 1,86 – 1,78 (m, 1H), 1,70 – 1,62 (m, 4H), 1,52 (s, 1H), 1,25 (s, 1H)	98,7	566,1
D1074		(500 MHz, DMSO) δ 9,78 (s, 3H), 7,63 – 7,53 (m, 2H), 7,48 – 7,39 (m, 2H), 7,36 – 7,23 (m, 1H), 2,40 (s, 3H),	97,9	404,1
D1075		(500 MHz, DMSO) δ 12,85 (s, 1H), 7,56 – 7,35 (m, 5H), 7,13 (s, 2H), 2,39 (s, 3H),	97,9	377,1
D1076		(500 MHz, DMSO) δ 13,03 (s, 1H), 8,77 (d, J = 5,8 Hz, 1H), 7,56 – 7,45 (m, 5H), 7,19 (d, J = 5,8 Hz, 1H), 4,06 (s, 3H), 2,50 (s, 3H)	98,4	470,0

ID del compuesto	Reemplazo del compuesto **I-35**	^{1}H NMR	Pureza (%)	MS (m/z)
D1077		(500 MHz, DMSO) δ 7,59 (d, J = 7,4 Hz, 2H), 7,41 (t, J = 7,7 Hz, 2H), 7,27 (t, J = 7,4 Hz, 1H), 6,87 (br s, 4H), 2,19 (s, 3H),	96,1	419,0
D1078		(500 MHz, DMSO) δ 13,12 (s, 1H), 8,56 (s, 1H), 7,62 – 7,57 (m, 2H), 7,46 – 7,41 (m, 2H), 7,33 – 7,28 (m, 1H), 6,79 (s, 1H), 2,38 (s, 3H)	99,8	456,1
D1079		(500 MHz, DMSO) δ 8,35 (s, 1H), 7,62 – 7,59 (m, 2H), 7,45 – 7,41 (m, 2H), 7,32 – 7,26 (m, 2H), 7,17 – 7,14 (m, 1H), 7,07 – 6,97 (m, 1H), 6,79 – 6,75 (m, 1H), 5,49 (s, 2H), 2,34 (s, 3H)	96,2	453,1
D1080		(500 MHz, DMSO) δ 7,59 – 7,56 (m, 2H), 7,44 – 7,38 (m, 2H), 7,31 – 7,25 (m, 1H), 3,04 (s, 1H), 2,86 – 2,81 (m, 1H), 2,54 (s, 1H), 2,29 (s, 3H), 2,08 – 1,91 (m, 3H), 1,74 (s, 2H), 1,62 – 1,48 (m, 1H), 1,39 – 1,22 (m, 4H)	97,9	495,0
D1081		(500 MHz, DMSO) δ 8,48 (s, 1H), 7,70 – 7,65 (m, 2H), 7,62 – 7,58 (m, 2H), 7,45 – 7,41 (m, 2H), 7,31 – 7,27 (m, 1H), 6,71 – 6,67 (m, 2H), 5,85 (s, 2H), 2,30 (s, 3H)	95,8	453,1

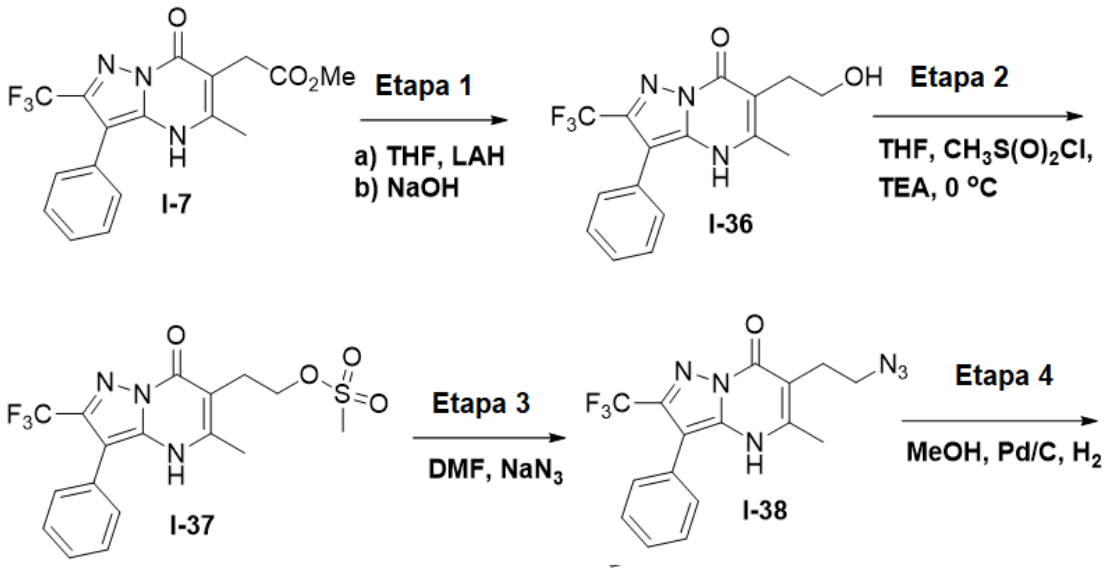
ID del compuesto	Reemplazo del compuesto **I-35**	^{1}H NMR	Pureza (%)	MS (m/z)
D1082		(500 MHz, DMSO) δ 8,20 (s, 1H), 7,67 – 7,63 (m, 1H), 7,56 (d, J = 7,4 Hz, 2H), 7,41 – 7,37 (m, 2H), 7,28 – 7,19 (m, 2H), 6,90 – 6,85 (m, 1H), 6,70 (s, 2H), 6,68 – 6,62 (m, 1H), 2,33 (s, 3H)	98,2	453,1
D1083		(500 MHz, DMSO) δ 7,60 – 7,57 (m, 2H), 7,44 – 7,40 (m, 2H), 7,31 – 7,26 (m, 1H), 3,95 – 3,91 (m, 1H), 3,80 – 3,72 (m, 2H), 3,22 – 3,14 (m, 1H), 3,11 – 3,03 (m, 1H), 2,92 – 2,76 (m, 4H), 2,55 (s, 1H), 2,22 (s, 3H), 1,97 – 1,84 (m, 2H), 1,31 – 1,21 (m, 1H), 1,13 – 1,04 (m, 1H)	95,6	474,1
D1084		(500 MHz, DMSO) δ 7,74 (s, 1H), 7,61 – 7,57 (m, 2H), 7,44 – 7,40 (m, 2H), 7,31 – 7,27 (m, 1H), 3,92 – 3,70 (m, 2H), 3,62 – 3,56 (m, 1H), 3,29 – 3,18 (m, 3H), 2,24 (s, 3H), 2,01 – 1,93 (m, 1H), 1,89-1,82 (m, 1H), 1,68 – 1,56 (m, 2H), 1,28 – 1,07 (m, 1H)	98,1	460,1
D1085		(500 MHz, DMSO) δ 11,98 (s, 1H), 7,65 – 7,60 (m, 1H), 7,60 – 7,55 (m, 2H), 7,48 – 7,43 (m, 2H), 7,36 – 7,31 (m, 1H), 6,88 – 6,85 (m, 1H), 6,77 – 6,70 (m, 1H), 2,55 (s, 1H), 2,44 (s, 3H)	97,4	455,1
D1086		(500 MHz, DMSO) δ 13,08 (s, 1H), 7,93 – 7,83 (m, 1H), 7,68 – 7,54 (m, 3H), 7,52 – 7,45 (m, 2H), 7,39 (s, 1H), 6,86 – 6,82 (m, 1H), 4,02 (s, 1H), 2,43 (s, 3H)	96,2	455,1

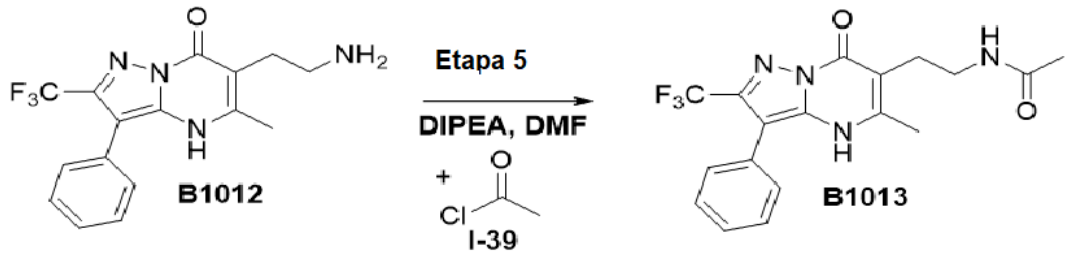
ID del compuesto	Reemplazo del compuesto **I-35**	^{1}H NMR	Pureza (%)	MS (m/z)
D1087		(500 MHz, DMSO) δ 7,53 – 7,41 (m, 5H), 5,01 (s, 1H), 3,76 – 3,68 (m, 1H), 3,67 – 3,53 (m, 2H), 3,28 – 3,23 (m, 1H), 3,22 – 3,13 (m, 1H), 3,04 – 2,96 (m, 1H), 2,35 (s, 3H), 1,92 – 1,77 (m, 2H), 1,58 – 1,37 (m, 2H),	97,0	461,1
D1088	 También reemplazar **I-1** con  También reemplazar **I-2** con 			

ID del compuesto	Reemplazo del compuesto **I-35**	^{1}H NMR	Pureza (%)	MS (m/z)
D1089	 También reemplazar **I-1** con 	(500 MHz, DMSO) δ 8,00 (d, *J* = 7,0 Hz, 2H), 7,51 – 7,46 (m, 2H), 7,33 – 7,29 (m, 1H), 2,94 (s, 2H), 2,54 (s, 2H), 2,33 (s, 3H), 2,08 – 2,01 (m, 2H), 1,78 – 1,74 (m, 2H), 1,62 – 1,54 (m, 2H), 1,44 – 1,38 (m, 2H)	96,8	401,3

Ejemplo 18

[00479] La síntesis de 6-(2-aminoetil)-5-metil-3-fenil-2-(trifluorometil)pirazolo[1,5-*a*]pirimidin-7(4*H*)-ona (**B1012**) y *N*-(2-(5-metil-7-oxo-3-fenil-2-(trifluorometil)-4,7-dihidropirazolo[1,5-*a*]pirimidin-6-il)etil)acetamida (**B1013**) se realizó en cuatro y cinco etapas, respectivamente, de la siguiente manera:





[00480] **Etapa 1**: Síntesis de 6-(2-hidroxietil)-5-metil-3-fenil-2-(trifluorometil)pirazolo[1,5-*a*]pirimidin-7(4*H*)-ona (**I-36**): se agregó hidruro de litio y aluminio (457 µL, 12,4 mmol) a una suspensión blanca de 2-(5-metil-7-oxo-3-fenil-2-(trifluorometil)-4,7-dihidropirazolo[1,5-*a*]pirimidin-6-il)acetato de metilo (**I-7**, 2,27 g, 6,21 mmol, ver el Ejemplo 2) en THF (60 mL). La solución se agitó a r.t. durante 1,5 h. Se agregó NaOH 2M (12 mL) y se agitó a r.t. durante 30 min. La mezcla se filtró, se lavó con THF (2x15 mL) y el filtrado se concentró al vacío. El material crudo se purificó mediante cromatografía de fase inversa (KP-C18-H5, 30 g, de 0 a 100% de MeCN en agua, formiato de amonio 10 mM en 20 volúmenes de columna) para obtener el compuesto **I-36**. ^{1}HNMR (500MHz, DMSO) δ 12,09 (s, 1H), 7,55 – 7,20 (m, 5H), 4,61 (t, J = 5,6 Hz, 1H), 3,50 (dd, J = 12,6, 6,8 Hz, 2H), 2,67 (t, J = 6,9 Hz, 2H), 2,37 (s, 3H); MS (m/z): 338,0 $[M+1]^+$.

[00481] **Etapa 2**: Síntesis de metansulfonato de 2-(5-metil-7-oxo-3-fenil-2-(trifluorometil)-4,7-dihidropirazolo[1,5-*a*]pirimidin-6-il)etilo (**I-37**): se agregó cloruro de metansulfonilo (127 µL, 1,63 mmol) a una solución de **I-36** (500 mg, 1,48 mmol) y trietilamina (417 µL, 2,96 mmol) en THF (30 mL) a 0°C. La solución se agitó a 0°C durante 1,5 h. Se agregaron EtOAc (75 mL), agua (50 mL) y 10% de HCl (3 mL), y las capas se separaron. La capa acuosa se extrajo con EtOAc (2 x 50 mL). Las capas orgánicas combinadas se lavaron con salmuera (50 mL), se secaron en Na_2SO_4 y se concentraron al vacío. El sólido se trituró con DCM (20 mL) durante 15 minutos, se filtró, se lavó con DCM (2 x 5 mL) y se secó al vacío para obtener el compuesto **I-37**. ^{1}HNMR (500MHz, DMSO) δ 12,19 (s, 1H), 7,53 – 7,44 (m, 3H), 7,44 – 7,40 (m, 2H), 4,32 (t, J = 6,7 Hz, 2H), 3,17 (s, 3H), 2,94 (t, J = 6,7Hz, 2H), 2,40 (s 3H). MS (m/z): 416,0 $[M+1]^+$.

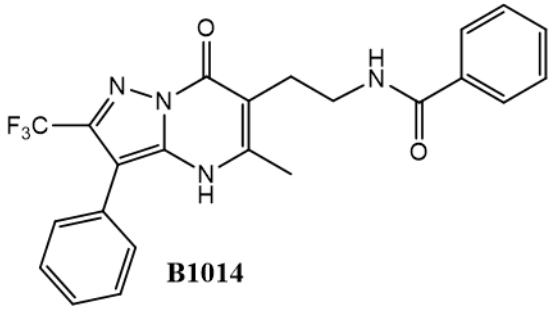
[00482] **Etapa 3**: Síntesis de 6-(2-azidoetil)-5-metil-3-fenil-2-(trifluorometil)pirazolo[1,5-*a*]pirimidin-7(4*H*)-ona (**I-38**): se agregó azida de sodio (37,7 µL, 578 µmol) a una solución de **I-37** (200 mg, 481 µmol) en DMF (3,00 mL). La solución se agitó a r.t. durante 1 h. Se agregaron EtOAc (25 mL), agua (25 mL) y 10% de HCl (1 mL), y las capas se separaron. La capa acuosa se extrajo con EtOAc (2 x 25

mL). Las capas orgánicas combinadas se lavaron con salmuera (25 mL), se secaron en Na_2SO_4 y se concentraron al vacío para obtener el compuesto **I-38**. ^{1}HNMR (400MHz, DMSO) δ 12,19 (s, 1H), 7,54 – 7,38 (m, 5H), 3,47 (t, J = 7,1 Hz, 2H), 2,79 (t, J = 7,1 Hz, 2H), 2,41 (s, 3H), MS (m/z): 363,2 $[M+1]^+$.

[00483] **Etapa 4**: Síntesis de 6-(2-aminoetil)-5-metil-3-fenil-2-(trifluorometil)pirazolo[1,5-*a*]pirimidin-7(4*H*)-ona (**B1012**): una mezcla de **I-38** (162 mg, 447 µmol), 10% de carga de paladio sobre carbono (200 mg, 188 µmol) en MeOH (10 mL) se hidrogenó en una atmósfera de hidrógeno durante 18 h. La mezcla se filtró a través de celite, se lavó con MeOH (2 x 10 mL) y se concentró al vacío para obtener el compuesto **B1012**. ^{1}HNMR (400MHz, DMSO) δ 7,76 (s, 2H), 7,58 (d, J = 7,5 Hz, 2H), 7,38 (t, J = 7,7 Hz, 2H), 7,23 (t, J = 7,4 Hz, 1H), 2,93 (t, J = 7,1 Hz, 2H), 2,80 (t, J = 7,2 Hz, 2H), 2,26 (d, J = 6,9 Hz, 3H).

[00484] **Etapa 5**: Síntesis de *N*-(2-(5-metil-7-oxo-3-fenil-2-(trifluorometil)-4,7-dihidropirazolo[1,5-*a*]pirimidin-6-il)etil)acetamida (**B1013**): se agregó cloruro de acetilo (**I-39**, 10,3 µL, 143 µmol) a una solución de **B1012** (40,0 mg, 119 µmol) y N,N-diisopropiletilamina (62,2 uL, 357 µmol) en DMF (2,00 mL). La solución amarilla se agitó a r.t. durante 17 h. Se agregaron EtOAc (25 mL), agua (25 mL) y 10% de HCl (1 mL), y las capas se separaron. La capa acuosa se extrajo con EtOAc (2 x 25 mL). Las capas orgánicas combinadas se lavaron con salmuera (25 mL), se secaron en Na_2SO_4 y se concentraron al vacío. La purificación mediante cromatografía de fase inversa (KP-C18-H5, 12 g, de 0 a 100% de MeCN en agua, formiato de amonio 10 mM en 40 volúmenes de columna) proporcionó el compuesto **B1013**. ^{1}HNMR (500MHz, DMSO) δ 12,08 (s, 1H), 7,93 (t, J = 5,8 Hz, 1H), 7,53 – 7,48 (m, 2H), 7,48 – 7,39 (m, 3H), 3,17 (dd, J = 13,5 Hz, 6,5 Hz, 2H), 2,62 (t, J = 7,1 Hz, 2H), 2,34 (s, 3H), 1,77 (s, 3H), MS (m/z): 379,1 $[M+1]^+$.

[00485] Se preparó *N*-(2-(5-metil-7-oxo-3-fenil-2-(trifluorometil)-4,7-dihidropirazolo[1,5-*a*]pirimidin-6-il)etil)benzamida (**B1014**)

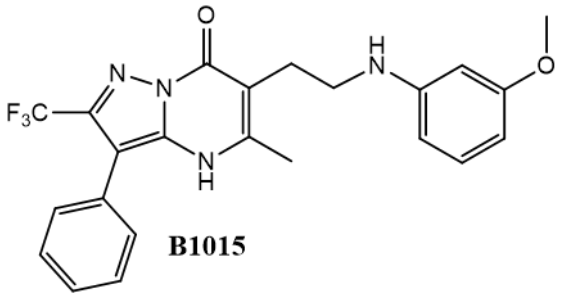


B1014

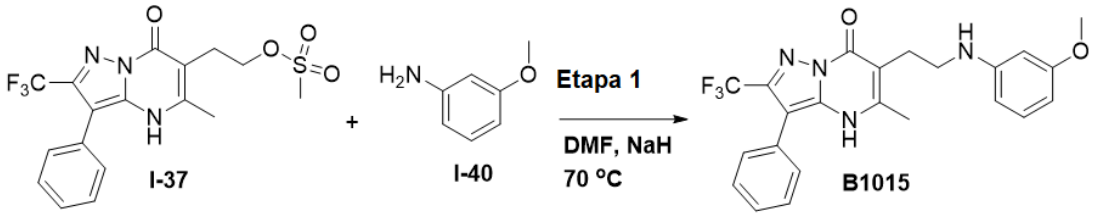
de manera similar, al reemplazar **I-39** con cloruro de benzoílo en la Etapa 5.

[00486] Se preparó 6-(2-((3-metoxifenil)amino)etil)-5-metil-3-fenil-2-

(trifluorometil)pirazolo[1,5-*a*]pirimidin-7(4*H*)-ona (**B1015**)



a partir del compuesto **I-38** (de la Etapa 2 anterior) en una etapa de la siguiente manera:



[00487] **Etapa 1**: se agregó hidruro de sodio (3,76 mg, 156 µmol) a una solución de **I-37** (50,0 mg, 120 µmol) y m-anisidina (**I-40**, 17,1 µL, 144 µmol) en DMF (1,00 mL). La solución se calentó a 70°C durante 45 min. Se agregaron EtOAc (25 mL), agua (25 mL) y 10% de HCl (1 mL), y las capas se separaron. La capa acuosa se extrajo con EtOAc (2 x 25 mL). Las capas orgánicas combinadas se lavaron con salmuera (25 mL), se secaron en Na_2SO_4 y se concentraron al vacío. Se purificó mediante cromatografía de fase inversa (KP-C18-H5, 12 g, de 0 a 100% de MeCN en agua, formiato de amonio 10 mM en 20 volúmenes de columna) para obtener el compuesto **B1015**. ^{1}HNMR (400MHz, DMSO) δ 8,17 (s, 1H), 7,54 (d, J = 7,6 Hz, 2H), 7,40 (t, J = 7,6 Hz, 2H), 7,28 (t, J = 7,5 Hz, 1H), 6,94 (t, J = 8,2 Hz, 1H), 6,23 – 6,15 (m, 2H), 6,10 – 6,03 (m, 1H), 5,79 (s, 1H), 3,67 (s, 3H), 3,15 – 3,05 (m, 2H), 2,75 (t, J = 7,2 Hz, 2H), 2,27 (s, 3H), MS (m/z): 443,1 $[M+1]^+$.

Ejemplo 19: Síntesis de análogos de triazolopirimidinona.

[00488] Los análogos de triazolopirimidinona de los compuestos de pirazolopirimidina descritos en los Ejemplos 1-18 anteriores, por ejemplo, los compuestos de la Fórmula Ia, se pueden preparar de acuerdo con métodos similares, donde el aminopirazol de inicio, por ejemplo, el compuesto **I-1** y materiales de inicio similares utilizados en los Ejemplos 1-18 se pueden reemplazar con el aminotriazol correspondiente para obtener los compuestos deseados. Por ejemplo, 6-(4-metoxibenzo[*d*]oxazol-2-il)-5-metil-3-fenil-[1,2,3]triazolo[1,5-*a*]pirimidin-7(4*H*)-ona (**E1001**) se preparó de acuerdo con el procedimiento del Ejemplo 4, a partir de 4-fenil-

1H-1,2,3-triazol-5-amina (**I-41**) en lugar de 4-fenil-3-(trifluorometil)-1*H* -pirazol-5-amina (**I-1**) en la Etapa 1 del Ejemplo 3.

[00489] **Etapa 1**: Síntesis de 5-metil-3-fenil-[1,2,3]triazolo[1,5-*a*]pirimidin-7(4*H*)-ona (**I-42**): 4-fenil-1*H*-1,2,3-triazol-5-amina (**I-41**) se hizo reaccionar con acetoacetato de etilo (**I-10**) de acuerdo con los métodos descritos en la Etapa 1 del Ejemplo 3 para obtener el compuesto deseado **I-42**.

[00490] **Etapa 2**: Síntesis de 6-yodo-5-metil-3-fenil-[1,2,3]triazolo[1,5-*a*]pirimidin-7(4*H*)-ona (**I-43**): el compuesto **I-42** se hizo reaccionar de acuerdo con los métodos descritos en la Etapa 1 del Ejemplo 4 para obtener el compuesto deseado **I-43**.

[00491] **Etapa 3**: Síntesis de 6-(4-metoxibenzo[*d*]oxazol-2-il)-5-metil-3-fenil-[1,2,3]triazolo[1,5-*a*]pirimidin-7(4*H*)-ona (**E1001**): el compuesto **I-43** se hizo reaccionar con 4-metoxibenzo[d]oxazol (**I-15**) de acuerdo con los métodos descritos en la Etapa 2 del Ejemplo 4 para obtener el compuesto deseado **E1001**. ^{1}HNMR (500 MHz, DMSO) δ 8,40 – 8,33 (m, 3H), 7,48 – 7,41 (m, 2H), 7,30 – 7,26 (m, 2H), 7,23 (t,J = 7,4 Hz, 1H), 6,94 – 6,89 (m, 1H), 4,02 (s, 3H), 2,49 (s, 3H), MS (m/z): 374,1 $[M+1]^{+}$, 94%.

Ejemplo 20: ensayo de actividad bioquímica de cGAS

[00492] La secuencia de cGAS humana que codifica los aminoácidos 155-522 se clonó en un plásmido de expresión a base de pET (EMD Millipore). El constructo resultante contenía una etiqueta de hexahistidina del terminal N en tándem, fusión de proteína de fijación a maltosa seguida de un ligador escindible de proteasa del virus del grabado del tabaco que precede a los aminoácidos de cGAS 155-522.

[00493] Secuencia de constructo: aminoácidos 155-522, cGAS humana
DAAPGASKLRAVLEKLKLSRDDISTAAGMVKGVVDHLLLRLKCDSAFRGVGLLNTGSY
YEHVKISAPNEFDVMFKLEVPRIQLEEYSNTRAYYFVKFKRNPKENPLSQFLEGEILSA
SKMLSKFRKIIKEEINDIKDTDVIMKRKRGGSPAVTLLISEKISVDITLALESKSSWPAST
QEGLRIQNWLSAKVRKQLRLKPFYLVPKHAKEGNGFQEETWRLSFSHIEKEILNNHGK
SKTCCENKEEKCCRKDCLKLMKYLLEQLKERFKDKKHLDKFSSYHVKTAFFHVCTQN
PQDSQWDRKDLGLCFDNCVTYFLQCLRTEKLENYFIPEFNLFSSNLIDKRSKEFLTKQI
EYERNNEFPVFDEF, SEQ. ID NO: 1

[00494] La proteína se expresó y purificó a partir de células de *E. coli* BL21 DE3 Rosetta 2 (EMD Millipore) mediante técnicas estándar. Las células se cultivaron en medio de triptona de extracto de levadura 2x y la expresión se inició mediante la adición de isopropil β-D-1-tiogalactopiranosido. La expresión continuó durante la noche a 18°C. Las células se recolectaron mediante centrifugación y posteriormente se lisaron por sonicación. La fracción insoluble se eliminó mediante centrifugación. Las

proteínas de fusión de la proteína de fijación a maltosa (MBP) se purificaron en una columna de dextrina sefarosa (GE Healthcare) y la etiqueta de MBP se eliminó con la proteasa del virus del grabado del tabaco durante la diálisis. La proteína se purificó adicionalmente en una columna de heparina (GE Healthcare) y se eluyó con un gradiente de NaCl. La fracción de columna se agrupó y se purificó adicionalmente en una columna de filtración en gel Superdex 75 (GE Healthcare). La proteína se cuantificó mediante una absorbancia de 280 nm. La proteína se congeló rápidamente en nitrógeno líquido y se almacenó a -80°C hasta su uso.

[00495] Los posibles antagonistas se diluyeron en 100% de dimetilsulfóxido y se agregaron a la reacción. La concentración final de dimetilsulfóxido fue de 5%. Los compuestos se evaluaron desde 1 µM con diluciones en serie de 3 o 4 veces hasta 0,000051 o 0,000004 µM, respectivamente.

[00496] Dos oligos de ADN complementarios (IDT DNA) fueron apareados por enfriamiento lento desde 95°C. El ADN bicatenario resultante se usó para activar la cGAS.

[00497] Oligo de cadena superior: 5'-TACAGATCTACTAGTGATCTATGACTGATCTGTACATGATCTACA-3' SEQ. ID NO: 2

[00498] Oligo de cadena inferior: 3'-TGTAGATCATGTACAGATCAGTCATAGATCACTAGTAGATCTGTA-3' SEQ. ID NO: 3

[00499] Las reacciones se realizaron a 37°C durante 1,25 horas. Amortiguador de reacción: Tris HCl 20 mM pH 9, NaCl 100 mM, $MgCl_2$ 5 mM, 0,1 mg/mL de gammaglobulina bovina, trifosfato de adenosina 250 µM, trifosfato de guanosina 100 µM, clorhidrato de Tris(2-carboxietil)fosfina 0,5 mM, clorhidrato de Tris(2-carboxietil)fosfina 0,5 mM, ADN bicatenario 1 µM y proteína cGAS purificada 300 nM.

[00500] Se detuvieron las reacciones y se midieron los niveles de ATP en la reacción mediante un ensayo a base de luciferasa. Ensayo de Promega Kinase-Glo Max. La luminiscencia se midió en un lector de placas (Molecular Devices). Los valores se normalizaron para controlar las cavidades que carecían de compuesto.

[00501] La Tabla 15 a continuación proporciona datos de IC_{50} para ciertos compuestos de la invención en cGAS. "A" indica un valor de IC_{50} entre menos de 20 µM, "B" indica un valor de IC_{50} entre 20 y 250 µM, y "C" indica una IC_{50} por encima del límite superior del ensayo (250 µM), o donde no se pudo generar un valor de IC_{50} a partir de los datos.

Tabla 15

ID del compuesto	IC_{50} de cGAS (μM)
A1001	B
A1002	A
A1003	C
A1004	C
A1005	B
A1006	A
A1007	B
A1008	B
A1009	C
A1010	B
A1011	C
A1012	B
A1013	C
A1014	B
A1015	B
A1016	B
A1017	A
A1018	B
A1019	C
A1020	B
A1021	B
A1022	A
A1023	B
A1024	A
A1025	B
A1026	B
A1027	B
A1028	A
A1029	A
A1030	A
A1031	A
A1032	A
A1033	B
A1034	C
A1035	C
A1036	B
A1037	B
A1038	B
A1039	B
A1040	B
A1041	B
A1042	B
A1043	B
A1044	B
A1045	A
A1046	B
A1047	B
A1048	B
A1049	B
A1050	B
A1051	A
A1052	B

ID del compuesto	IC_{50} de cGAS (μM)
A1053	B
A1054	B
A1055	B
A1056	A
A1057	B
A1058	B
A1059	A
A1060	B
A1061	B
A1062	A
A1063	A
A1064	A
A1065	A
A1066	A
A1067	A
A1068	B
A1069	A
A1070	A
A1071	B
A1072	B
A1073	B
A1074	A
A1075	A
A1076	A
A1077	A
A1078	B
A1079	A
A1080	B
A1081	A
A1082	A
A1083	A
A1084	A
A1085	B
A1086	A
A1087	B
A1088	B
A1089	A
A1090	A
A1091	B
A1092	B
A1093	B
A1094	A
A1095	A
A1096	A
A1097	B
A1098	B
A1099	B
A1100	A
A1101	A
A1102	A
A1103	B
A1104	A

ID del compuesto	IC_{50} de cGAS (μM)
A1105	A
A1106	A
A1107	A
A1108	B
A1109	B
A1110	A
A1111	A
A1112	A
A1113	B
A1114	C
A1115	B
A1116	A
A1117	B
A1118	B
A1119	B
A1120	A
A1121	A
A1122	B
A1123	C
A1124	A
A1125	A
A1126	C
A1127	A
A1128	A
A1129	A
A1130	B
A1131	B
A1132	A
A1133	A
A1134	A
A1135	A
A1136	A
A1137	B
A1138	B
A1139	A
A1140	B
B1001	B
B1002	C
B1003	C
B1004	B
B1005	B
B1006	B
B1007	C
B1008	B
B1009	C
B1010	B
B1011	B
B1013	B
B1014	B
B1015	A
C1001	B
C1002	B

ID del compuesto	IC_{50} de cGAS (μM)
C1003	B
C1004	B
C1005	B
C1006	C
C1007	B
C1008	B
C1009	A
C1010	C
C1011	C
C1012	C
C1013	C
C1014	A
C1015	C
C1016	A
C1017	A
C1018	A
C1019	A
C1020	B
C1021	B
C1022	A
C1023	A
C1024	A
C1025	A
C1026	B
C1027	A
C1028	C
C1029	B
C1030	A
C1032	A
C1033	A
C1034	C
C1035	C
C1036	C
C1037	A
C1038	A
C1039	A
C1040	A
C1041	A
C1042	A
C1043	C
C1044	A
C1045	A
C1046	A
C1047	A
C1048	A
C1049	B
C1050	A
C1051	A
C1052	A
C1053	A
C1054	B
C1055	A
C1056	A

ID del compuesto	IC_{50} de cGAS (μM)
C1057	A
C1058	A
C1059	A
C1060	A
C1061	B
C1062	A
C1063	C
C1064	B
C1065	B
C1066	A
C1067	C
C1068	B
C1070	A
C1071	A
C1072	B
C1073	A
C1074	B
C1075	A
C1076	A
C1077	A
C1078	A
C1079	C
C1080	B
C1081	A
C1082	A
C1083	C
C1084	A
C1085	A
C1086	C
C1087	B
C1088	A
C1089	A
C1090	B
C1091	A
C1092	A
C1093	A
C1094	A
C1095	A
C1096	A
C1097	A
C1098	A
C1099	A
C1100	A
C1101	A
C1102	B
C1103	A
C1104	A
C1105	A
C1106	A
C1107	C
C1108	A
C1109	A
C1110	B

ID del compuesto	IC_{50} de cGAS (μM)
C1111	A
C1112	B
C1113	A
C1114	A
C1115	B
C1116	A
C1117	A
C1118	A
C1119	A
C1120	B
C1121	A
C1122	A
C1123	A
C1125	A
C1126	A
C1127	B
C1128	C
C1129	B
C1130	A
C1131	A
C1132	A
C1133	B
C1134	A
C1135	A[1]
C1136	A
C1137	A
C1138	A
C1139	A
C1140	B
C1141	A
C1142	A
C1143	A
C1144	B
C1145	A
C1146	A
C1147	B
C1148	B
C1149	A
C1150	B
C1151	A
C1152	A
C1153	A
C1154	A
C1155	A
C1156	A
C1157	A
C1158	C
C1159	A
C1160	A
C1161	A
C1162	A
C1163	A
C1164	C

ID del compuesto	IC_{50} de cGAS (μM)
C1165	A
C1166	A
C1167	A
C1168	B
C1169	A
C1170	A
C1171	B
C1172	A
C1173	A
C1174	A
C1175	A
C1176	B
C1177	A
C1178	A
C1179	B
C1180	A
C1181	A
C1182	A
C1183	A
C1184	A
C1185	A
C1186	B
C1187	A
C1188	A
C1189	B
C1190	B
C1191	C
C1192	A
C1193	A
C1194	A
C1195	A
C1196	A
C1197	B
C1198	B
C1199	B
C1200	B
C1201	B
C1202	A
C1203	A
C1204	A
C1205	A
C1206	A
C1207	B
C1208	B
C1209	A
C1210	A
C1211	A
C1212	B
C1213	A
C1214	B
C1215	B
C1216	A
C1217	B

ID del compuesto	IC_{50} de cGAS (μM)
C1218	A
C1219	A
C1220	B
C1221	B
C1222	A
C1223	A
C1224	A
C1225	A
C1226	A
C1227	A
C1228	B
C1229	B
C1230	A
C1231	B
C1232	A
C1233	A
C1234	A
C1235	B
C1236	A
C1237	B
C1238	B
C1239	A
C1240	A
C1241	A
C1242	C
C1243	A
C1244	A
C1245	A
C1246	A
C1247	A
C1248	A
C1249	A
C1250	A
C1251	A
C1252	A
C1253	A
C1254	A
C1255	A
C1256	A
C1257	A
C1258	A
C1259	A
C1264	C
C1265	C
C1266	C
C1267	C
C1268	C
C1269	C
C1270	A
C1271	A
C1272	A
C1273	A
C1274	A

ID del compuesto	IC_{50} de cGAS (μM)
C1275	A
C1276	A
C1277	A
C1284	A
D1001	B
D1002	C
D1003	A
D1004	A
D1005	B
D1006	A
D1007	C
D1008	B
D1009	B
D1011	C
D1012	A
D1013	B
D1014	A
D1015	B
D1016	A
D1017	C
D1018	A
D1019	A
D1020	A
D1021 Iso-1	A
D1021 Iso-2	A
D1022	A
D1023	A
D1024	A
D1025	A
D1026	A
D1027	A
D1028	A
D1029	A
D1030	A
D1031	B
D1032	B
D1033	B
D1034	B
D1035	B
D1036	B
D1037	A
D1038	A
D1039	B
D1040	A
D1041	B
D1042	B
D1043	C
D1044	B
D1045	B
D1046 Iso-1	A

ID del compuesto	IC_{50} de cGAS (μM)
D1046 Iso-2	A
D1046 Iso-3	A
D1047	A
D1048	B
D1049 Iso-1	A
D1049 Iso-2	A
D1050	B
D1051	B
D1052	B
D1053	B
D1054	B
D1055	A
D1056	A
D1057	A

ID del compuesto	IC_{50} de cGAS (μM)
D1058	B
D1059	B
D1060	B
D1061	B
D1062	A
D1063	B
D1064	C
D1065	B
D1066	A
D1067	A
D1068	B
D1069	B
D1070	A
D1071	A
D1072	A
D1073	A
D1074	A
D1075	B

ID del compuesto	IC_{50} de cGAS (μM)
D1076	B
D1077	A
D1078	A
D1079	C
D1080	C
D1081	C
D1082	B
D1083	B
D1084	A
D1085	A
D1086	A
D1087	B
D1089	A
E1001	A

[1]sal de HCl de la base libre insoluble (C1128)

Ejemplo 21: ensayo de actividad de la vía cGAS/STING a base de células THP1

[00502] Se puede usar un ensayo celular para evaluar la capacidad para inhibir la vía cGAS/STING de los compuestos de la invención. Las células que expresan un indicador a base de luciferasa que está ligado a la activación de IRF-3 se utilizan para determinar la respuesta como una función de la concentración del compuesto. Tal ensayo se describe en Vincent *et al.*, Nature Communications 2017, 8(1):750, doi: 10,1038/s41467-017-00833-9. Los compuestos de la invención se evaluaron mediante métodos de ensayo similares en un ensayo de células THP1 para generar valores de IC_{50} como se proporcionan en la siguiente Tabla 16. En esta tabla, el nivel de actividad "A" indica un valor de IC_{50} menor de 20 μM, "B" indica un valor de IC_{50} entre 20 y 100 μM, y "C" indica un valor de IC_{50} por encima del límite superior del ensayo (100 μM), o donde no se pudo generar un valor de IC_{50} a partir de los datos.

Tabla 16

ID del compuesto	IC_{50} de THP-1 (μM)
A1002	B
A1006	C
A1023	B
A1028	B

ID del compuesto	IC_{50} de THP-1 (μM)
A1029	B
A1031	C
A1032	A
A1033	B

ID del compuesto	IC_{50} de THP-1 (μM)
A1048	B
A1051	B
A1056	B
A1059	A

ID del compuesto	IC_{50} de THP-1 (μM)
A1062	A
A1063	B
A1064	B
A1065	B
A1066	A
A1067	C
A1068	C
A1069	B
A1070	A
A1072	B
A1073	C
A1074	C
A1075	B
A1076	B
A1077	C
A1079	C
A1081	B
A1082	A
A1083	C
A1084	B
A1088	B
A1089	C
A1095	A
A1096	B
A1099	C
A1100	B
A1101	A
A1102	C

ID del compuesto	IC_{50} de THP-1 (μM)
A1104	B
A1106	C
A1107	A
A1110	C
A1111	C
A1112	B
A1113	C
A1115	C
A1116	B
A1117	C
A1118	C
A1120	C
A1121	C
A1124	C
A1125	B
A1127	B
A1128	C
A1129	B
A1132	B
A1134	A
A1135	A
A1136	B
A1139	A
B1010	B
B1011	B
C1005	C
C1008	C
C1009	B

ID del compuesto	IC_{50} de THP-1 (μM)
C1010	A
C1011	A
C1012	A
C1013	A
C1014	A
C1015	A
C1016	A
C1017	B
C1018	C
C1019	B
C1020	C
C1022	B
C1023	C
C1024	B
C1025	C
C1026	A
C1027	B
C1030	C
C1032	B
C1033	C
C1037	A
C1038	A
C1039	C
C1040	A
C1041	A
C1042	A
C1045	A
C1046	A

ID del compuesto	IC_{50} de THP-1 (μM)
C1047	A
C1048	B
C1050	A
C1051	B
C1052	B
C1053	B
C1054	C
C1055	A
C1056	A
C1057	C
C1058	C
C1059	C
C1060	A
C1061	B
C1062	C
C1064	A
C1065	C
C1066	C
C1070	A
C1071	A
C1073	A
C1074	C
C1075	C
C1076	A
C1077	A
C1078	A
C1079	A
C1081	A

ID del compuesto	IC_{50} de THP-1 (μM)
C1082	A
C1084	A
C1085	C
C1088	B
C1089	A
C1091	A
C1092	C
C1093	B
C1094	A
C1095	C
C1096	C
C1097	C
C1098	A
C1099	A
C1100	B
C1101	B
C1103	B
C1104	C
C1105	A
C1106	B
C1107	A
C1108	C
C1109	C
C1111	A
C1112	C
C1113	A
C1114	A
C1116	C

ID del compuesto	IC_{50} de THP-1 (μM)
C1117	C
C1118	A
C1119	A
C1121	A
C1122	B
C1123	B
C1125	B
C1126	B
C1130	B
C1131	C
C1132	C
C1134	A
C1135	C
C1136	A
C1137	C
C1138	C
C1139	A
C1141	C
C1143	C
C1145	A
C1146	C
C1149	B
C1151	A
C1152	B
C1153	B
C1154	A
C1155	B
C1156	B

ID del compuesto	IC_{50} de THP-1 (μM)
C1157	A
C1159	C
C1160	C
C1161	A
C1162	A
C1163	C
C1165	C
C1166	B
C1167	A
C1169	B
C1170	C
C1173	B
C1174	C
C1175	B
C1177	B
C1178	A
C1180	C
C1181	C
C1182	C
C1183	A
C1184	C
C1185	B
C1187	C
C1188	A
C1193	C
C1194	C
C1195	C
C1202	B

ID del compuesto	IC_{50} de THP-1 (μM)
C1203	C
C1204	C
C1205	C
C1206	C
C1209	C
C1211	C
C1213	B
C1216	C
C1218	C
C1219	C
C1222	B
C1223	B
C1224	C
C1226	B
C1227	C
C1229	A
C1230	C
C1231	A
C1232	B
C1233	A
C1234	C
C1240	A
C1241	A
C1243	A
C1244	A
C1245	C
C1246	C
C1248	C

ID del compuesto	IC_{50} de THP-1 (μM)
C1249	C
C1250	C
C1251	C
C1252	C
C1253	B
C1254	C
C1255	C
C1256	C
C1257	C
C1258	A
C1259	C
C1269	B
C1271	C
C1272	A
C1273	A
C1274	C
C1275	C
D1004	C
D1007	B
D1008	C
D1012	C
D1014	C
D1015	C
D1016	C
D1018	B
D1019	C
D1020	C
D1021 Iso-1	B

ID del compuesto	IC_{50} de THP-1 (μM)
D1021 Iso-2	C
D1022	C
D1023	C
D1024	C
D1025	B
D1026	C
D1027	C
D1028	C
D1029	C
D1030	C
D1038	A

ID del compuesto	IC_{50} de THP-1 (μM)
D1040	C
D1041	C
D1042	C
D1046 Iso-1	A
D1046 Iso-3	C
D1047	C
D1048	C
D1049 Iso-2	C
D1050	C
D1051	C
D1055	B

ID del compuesto	IC_{50} de THP-1 (μM)
D1056	C
D1057	B
D1062	C
D1070	C
D1071	A
D1072	C
D1077	C
D1078	C
D1085	C
D1086	C

Ejemplo 22: Inhibición de la secreción de citocinas por los macrófagos derivados de médula ósea (BMM) de Trex1-*knockout* (KO)

[00503] La inhibición de la citocina segregada se midió en macrófagos derivados de médula ósea (BMM) de ratones enfermos para evaluar la potencia de los compuestos de la invención como se describen en la presente. Los ratones que carecen del gen para la proteína TREX1 (*trex1-/-* o Trex1-KO) exhiben manifestaciones de enfermedad autoinmunitaria y autoinflamatoria dependientes de la vía cGAS/STING, inclusive la secreción mejorada de citocinas por las células. Para derivar los macrófagos de médula ósea, se extrajo la médula de los fémures y las tibias de ratones Trex1-KO y se la recolectó y se cultivó en medios de crecimiento complementados con factor estimulante de colonias de macrófagos (M-CSF). Los BMM diferenciados se recolectaron y congelaron para su posterior experimentación. Para el tratamiento con el compuesto C1089 (ver el Ejemplo 13), una reserva congelada de BMM de TREX1-KO se descongeló y se colocaron $1x10^5$ células en placas de 96 cavidades. Los BMM se trataron con una serie de diluciones de C1089 y se incubaron durante la noche a 37°C y 5% de CO_2, momento en el que se recolectaron los sobrenadantes celulares y se almacenaron a -80°C para su posterior análisis. Los medios utilizados para esta serie de diluciones no tenían FBS. Se evaluó la viabilidad de las células restantes mediante el uso del kit Cell Titer Glo 2.0 de

acuerdo con las instrucciones del fabricante. Los sobrenadantes de BMM se evaluaron para el linfocito T normal de citocina segregada expresado y segregado (RANTES/CCL5) o para la proteína quimioatrayente de monocitos de citocina segregada 1 (MCP-1/CCL2) mediante el uso de los kits Flex Set de ratón con matriz de microesferas citométricas (BD Biosciences). La concentración de citocina se calculó a partir de una curva estándar y se normalizó a células tratadas con vehículo (DMSO).

[00504] La Figura 1 muestra que C1089 puede inhibir significativamente la secreción de citocinas mediante BMM de Trex1-KO enfermos (IC_{50} de RANTES/CCL5 = 1,251 μM, IC_{50} de MCP-1/CCL2 = 6,973 μM). Además, los BMM eran 100% viables a estas concentraciones, lo que indica que la inhibición no se debe simplemente a la citotoxicidad celular. Se evaluaron compuestos adicionales mediante este ensayo.

[00505] La Tabla 17 a continuación proporciona datos de IC_{50} para ciertos compuestos de la invención para la inhibición de la expresión de RANTES. “A” indica un valor de IC_{50} menor de 5 μM, “B” indica un valor de IC_{50} entre 5 y 20 μM y “C” indica donde no se pudo calcular un valor de IC_{50} a partir de los datos. ND indica que no hay datos para esa citocina. En esta tabla, la columna M se refiere a MCP-1 y la columna R se refiere a RANTES.

Tabla 17

ID del compuesto	IC_{50} de BMM (μM)	
	M	R
A1052	C	ND
A1059	C	ND
A1082	C	C
A1095	C	C
A1129	B	C
A1134	A	A
A1139	C	C
C1008	C	ND
C1014	C	ND

ID del compue	IC_{50} de BMM (μM)	
C1029	C	C
C1045	C	B
C1047	B	A
C1053	C	C
C1055	C	C
C1056	C	ND
C1071	C	C
C1073	C	C
C1074	C	C
C1077	C	C
C1081	B	B
C1082	C	C

ID del compue	IC_{50} de BMM (μM)	
C1091	C	C
C1092	C	C
C1094	C	A
C1098	B	A
C1099	C	C
C1105	B	A
C1113	A	C
C1114	B	C
C1117	C	C
C1118	C	A
C1119	C	C
C1121	A	C
C1123	C	C

ID del compue	IC_{50} de BMM (μM)	
C1126	C	C
C1134	B	C
C1136	B	C
C1139	B	B
C1140	C	C
C1145	C	C
C1147	C	C
C1151	C	B
C1154	C	C
C1160	C	C
C1167	C	C
C1169	C	C
C1173	C	C
C1175	C	C
C1176	C	C
C1190	C	C
C1205	C	C
C1233	C	C
C1236	C	C
D1018	C	C
D1028	C	C
D1071	B	A

INCORPORACIÓN POR REFERENCIA

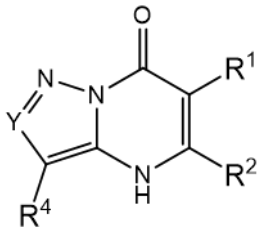
[00506] La divulgación de cada uno de los documentos de patente y artículos científicos a los que se hace referencia en la presente se incorpora por referencia para todos los fines.

EQUIVALENTES

[00507] La invención puede realizarse de otras formas específicas sin apartarse del espíritu o características esenciales de esta. Por lo tanto, las formas de realización anteriores deben considerarse en todos los aspectos ilustrativas en lugar de limitativas de la invención descrita en la presente. Por ende, el alcance de la invención es indicado por las reivindicaciones adjuntas más que por la descripción anterior, y se pretende incluir en las reivindicaciones todos los cambios que se encuadran dentro del significado y el rango de equivalencia de estas.

REIVINDICACIONES

1. Un compuesto de la Fórmula (I):



(I),

o una sal aceptable desde el punto de vista farmacéutico, un solvato aceptable desde el punto de vista farmacéutico o un hidrato aceptable desde el punto de vista farmacéutico de este, en donde

Y es $-CR^3=$ o $-N=$;

R^1 es Q^1-T^1-$(X^1)_n$;

Q^1 es un enlace o $C_{1–3}$alquileno, en donde el grupo $C_{1–3}$alquileno está opcionalmente sustituido con uno o más sustituyentes seleccionados independientemente del grupo que consiste en halo, C_{1-6}alquilo, $C_{2–6}$alquenilo, $C_{2–6}$alquinilo, ciano, $C_{1–6}$haloalquilo, $-OR^{w2}$, y $-NR^{w2}R^{x2}$;

T^1 es C_{3-8}cicloalquilo, C_{6-10}arilo, heterocicloalquilo de 3 a 12 miembros, heteroarilo de 5 a 10 miembros, $-C(=O)C_{0–3}$alquilen-C_{3-8}cicloalquilo, $-C(=O)-C_{0–3}$alquilen-$C_{6–10}$arilo,
$-C(=O)-C_{0-3}$alquilen-heterocicloalquilo de 3 a 12 miembros, $-C(=O)-C_{0–3}$alquilen-heteroarilo de 5 a 10 miembros, $-NR^aR^b$, $-S(=O)_2R^a$, $-NR^aC(=O)R^a$, $-NR^aC(=O)NR^aR^b$, $-NR^aC(=O)OR^a$, $-NR^aS(=O)_2R^a$, $-C(=O)NR^aS(=O)_2R^a$, $-NR^aS(=O)_2NR^aR^b$, $-C(=O)NR^aR^b$, o $-S(=O)_2NR^aR^b$;

cada X^1 se selecciona independientemente del grupo que consiste en halo, ciano, oxo, C_{0-3}alquilen-$C(=O)R^c$, $C_{0–3}$alquilen-OR^c, $C_{0–3}$alquilen-$C(=O)OR^c$, $C_{0–3}$alquilen-$OC(=O)R^c$, $C_{0–3}$alquilen-NR^cR^d, C_{0-3}alquilen-$N^+R^cR^dR^{d'}$, $C_{0–3}$alquilen-$S(=O)_mR^c$, C_{0-3}alquilen-$NR^cC(=O)R^c$, $C_{0–3}$alquilen-$NR^cC(=O)NR^cR^d$, $C_{0–3}$alquilen-$OC(=O)NR^cR^d$, $C_{0–3}$alquilen-$NR^cC(=O)OR^c$, $C_{0–3}$alquilen-$NR^cS(=O)_2R^c$, $C_{0–3}$alquilen-$C(=O)NR^cS(=O)_2R^c$, $C_{0–3}$alquilen-$NR^cS(=O)_2NR^cR^d$, $C_{0–3}$alquilen-$C(=O)NR^cR^d$, $C_{0–3}$alquilen-$S(=O)_2NR^cR^d$, C_{0-3}alquilen-$C(=NR^c)NR^cR^d$, $C_{0–3}$alquilen-$NR^cC(=NR^c)NR^cR^d$, y R^{S1}, en donde R^{S1} es $C_{1–6}$alquilo, $C_{2–6}$alquenilo, $C_{2–6}$alquinilo, $C_{0–3}$alquilen-$C_{3–8}$cicloalquilo, $C_{0–3}$alquilen-$C_{6–10}$arilo, C_{0-3}alquilen-heterocicloalquilo de 3 a 12 miembros, o $C_{0–3}$alquilen-heteroarilo de 5 a 10 miembros;

y cada R^{S1} está opcionalmente sustituido con uno o más sustituyentes seleccionados independientemente del grupo que consiste en halo, ciano, nitro, oxo,

$C_{1–6}$alquilo, $C_{2–6}$alquenilo, C_{2-6}alquinilo, $C_{1–6}$haloalquilo, $C_{0–3}$alquilen-NR^eR^f, $C_{0–3}$alquilen-OR^e, C_{0-3}alquilen-$NR^eC(=O)R^e$, $C_{0–3}$alquilen-$NR^eC(=O)OR^e$, $C_{0–3}$alquilen-$NR^eC(=O)NR^eR^f$, $C_{0–3}$alquilen-$OC(=O)R^e$, $C_{0–3}$alquilen-$C(=O)OR^e$, $C_{0–3}$alquilen-$C(=O)NR^eR^f$, C_{0-3}alquilen-$C(=O)R^e$, $C_{0–3}$alquilen-$S(=O)_mR^e$, $C_{0–3}$alquilen-$S(=O)_2NR^eR^f$, C_{0-3}alquilen-$NR^eS(=O)_2R^e$, $C_{0–3}$alquilen-$C(=O)NR^eS(=O)_2R^e$, C_{0-3}alquilen-$NR^eS(=O)_2NR^eR^f$, y R^{S2}, en donde R^{S2} es $C_{0–3}$alquilen-C_{3-8}cicloalquilo, C_{0-3}alquilen-$C_{6–10}$arilo, $C_{0–3}$alquilen-heterocicloalquilo de 3 a 12 miembros, o $C_{0–3}$alquilen-heteroarilo de 5 a 10 miembros,

y cada R^{S2} está opcionalmente sustituido con uno o más sustituyentes seleccionados independientemente del grupo que consiste en halo, oxo, $C_{1–6}$alquilo, $C_{2–6}$alquenilo, $C_{2–6}$alquinilo, ciano, $C_{1–6}$haloalquilo, $-OR^w$, y $-NR^wR^x$;

R^2 es Q^2-T^2-$(X^2)_p$;

Q^2 es un enlace o $C_{1–3}$alquileno, en donde el grupo $C_{1–3}$alquileno está opcionalmente sustituido con uno o más sustituyentes seleccionados independientemente del grupo que consiste en halo, C_{1-6}alquilo, $C_{2–6}$alquenilo, $C_{2–6}$alquinilo, ciano, $C_{1–6}$haloalquilo, $-OR^{w3}$, y $-NR^{w3}R^{x3}$;

T^2 es H, halo, ciano, $C_{1–6}$alquilo, $C_{2–6}$alquenilo, $C_{2–6}$alquinilo, $C_{3–8}$cicloalquilo, $C_{6–10}$arilo, heterocicloalquilo de 3 a 12 miembros, heteroarilo de 5 a 10 miembros, $-C(=O)-C_{0-3}$alquilen-C_{3-8}cicloalquilo, $-C(=O)-C_{0–3}$alquilen-$C_{6–10}$arilo, $-C(=O)-C_{0–3}$alquilen-heterocicloalquilo de 3 a 12 miembros, $-C(=O)-C_{0–3}$alquilen-heteroarilo de 5 a 10 miembros,
$-OR^z$, $-S(=O)_mR^k$, $-P(=O)R^{kk}R^{mm}$, $-NR^kR^m$, $-C(=O)OR^k$, o $-C(=O)NR^kR^m$;

cada X^2 se selecciona independientemente del grupo que consiste en halo, ciano, oxo, C_{0-3}alquilen-OR^n, $C_{0–3}$alquilen-$S(=O)_mR^n$, $C_{0–3}$alquilen-NR^nR^o, $C_{0–3}$alquilen-$C(=O)NR^nR^o$, $C_{0–3}$alquilen-$C(=O)OR^n$, y R^{S3}, en donde R^{S3} es $C_{1–6}$alquilo, $C_{2–6}$alquenilo, $C_{2–6}$alquinilo, C_{0-3}alquilen-$C_{3–8}$cicloalquilo, C_{0-3}alquilen-C_{6-10}arilo, $C_{0–3}$alquilen-heterocicloalquilo de 3 a 12 miembros, o $C_{0–3}$alquilen-heteroarilo de 5 a 10 miembros;

y R^{S3} está opcionalmente sustituido con uno o más sustituyentes seleccionados independientemente del grupo que consiste en halo, oxo, ciano, $C_{0–3}$alquilen-OR^p, $C_{0–3}$alquilen-$S(=O)_mR^p$, C_{0-3}alquilen-NR^pR^q, $C_{0–3}$alquilen-$C(=O)NR^pR^q$, $C_{0–3}$alquilen-$C_{0–3}$alquilen-$C(=O)OR^p$, C_{1-6}alquilo, $C_{2–6}$alquenilo, $C_{2–6}$alquinilo, $C_{1–6}$haloalquilo, y R^{S4}, en donde R^{S4} es C_{0-3}alquilen-C_{3-8}cicloalquilo, C_{0-3}alquilen-$C_{6–10}$arilo, $C_{0–3}$alquilen-heterocicloalquilo de 3 a 12 miembros, o $C_{0–3}$alquilen-heteroarilo de 5 a 10 miembros;

y cada R^{S4} está opcionalmente sustituido con uno o más sustituyentes seleccionados independientemente del grupo que consiste en halo, oxo, $C_{1–6}$alquilo,

C_{2-6}alquenilo, C_{2-6}alquinilo, ciano, C_{1-6}haloalquilo, -OR^{w4}, y -$NR^{w4}R^{x4}$;

R^3 es C_{1-3}alquilo, C_{1-3}haloalquilo, C_{2-3}alquenilo, C_{2-3}alquinilo, C_{3-6}cicloalquilo, -CN, -OR^r,

-$C(=O)R^r$, -$S(=O)_mR^r$, NR^rR^t, o -$C(=O)OR^r$, en donde C_{1-3}alquilo, C_{2-3}alquenilo y C_{2-3}alquinilo están opcionalmente sustituidos con un C_{3-6}cicloalquilo;

R^4 es C_{1-6}alquilo, C_{1-6}haloalquilo, $S(=O)_mR^u$, C_{0-3}alquilen-C_{3-8}cicloalquilo, C_{0-3}alquilen-C_{6-10}arilo, C_{0-3}alquilen-heterocicloalquilo de 3 a 12 miembros, o C_{0-3}alquilen-heteroarilo de 5 a 10 miembros, en donde C_{0-3}alquilen-C_{3-8}cicloalquilo, C_{0-3}alquilen-C_{6-10}arilo, C_{0-3}alquilen-heterocicloalquilo de 3 a 12 miembros, o C_{0-3}alquilen-heteroarilo de 5 a 10 miembros están opcionalmente sustituidos con uno o más sustituyentes seleccionados independientemente del grupo que consiste en halo, oxo, C_{1-6}alquilo, C_{2-6}alquenilo, C_{2-6}alquinilo, ciano, C_{1-6}haloalquilo, OR^{w5}, y $NR^{w5}R^{x5}$;

cada uno de R^a y R^b, independientemente, es H o R^{S5}, en donde R^{S5} es C_{1-6}alquilo, C_{2-6}alquenilo, C_{2-6}alquinilo, C_{0-3}alquilen-C_{3-8}cicloalquilo, C_{0-3}alquilen-C_{6-10}arilo, C_{0-3}alquilen-heterocicloalquilo de 3 a 12 miembros, o C_{0-3}alquilen-heteroarilo de 5 a 10 miembros;

y R^{S5} está opcionalmente sustituido con uno o más sustituyentes seleccionados independientemente del grupo que consiste en halo, ciano, oxo, C_{1-6}haloalquilo, C_{0-3}alquilen-OR^{c2}, C_{0-3}alquilen-$C(=O)R^{c2}$, C_{0-3}alquilen-$C(=O)OR^{c2}$, C_{0-3}alquilen-$OC(=O)R^{c2}$, C_{0-3}alquilen-$C(=O)NR^{c2}R^{d2}$, C_{0-3}alquilen-$S(=O)_mR^{c2}$, C_{0-3}alquilen-$S(=O)_2NR^{c2}R^{d2}$, C_{0-3}alquilen-$NR^{c2}R^{d2}$, C_{0-3}alquilen-$NR^{c2}C(=O)R^{c2}$, C_{0-3}alquilen-$NR^{c2}C(=O)OR^{c2}$, C_{0-3}alquilen-$NR^{c2}C(=O)NR^{c2}R^{d2}$, C_{0-3}alquilen-$NR^{c2}S(=O)_2R^{c2}$, C_{0-3}alquilen-$C(=O)NR^{c2}S(=O)_2R^{c2}$, C_{0-3}alquilen-$NR^{c2}S(=O)_2NR^{c2}R^{d2}$, C_{0-3}alquilen-$N(S(=O)_2R^{c2})_2$, y R^{S6}, en donde R^{S6} es C_{1-6}alquilo, C_{2-6}alquenilo, C_{2-6}alquinilo, C_{0-3}alquilen-C_{3-8}cicloalquilo, C_{0-3}alquilen-C_{6-10}arilo, C_{0-3}alquilen-heterocicloalquilo de 3 a 12 miembros, o C_{0-3}alquilen-heteroarilo de 5 a 10 miembros;

y cada R^{S6} está opcionalmente sustituido con uno o más sustituyentes seleccionados independientemente del grupo que consiste en halo, ciano, oxo, C_{1-6}alquilo, C_{2-6}alquenilo, C_{2-6}alquinilo, C_{1-6}haloalquilo, C_{0-3}alquilen-$NR^{e2}R^{f2}$, C_{0-3}alquilen-OR^{e2}, C_{0-3}alquilen-$NR^{e2}C(=O)R^{e2}$, C_{0-3}alquilen-$NR^{e2}C(=O)OR^{e2}$, C_{0-3}alquilen-$NR^{e2}C(=O)NR^{e2}R^{f2}$, C_{0-3}alquilen-$OC(=O)R^{e2}$, C_{0-3}alquilen-$C(=O)OR^{e2}$, C_{0-3}alquilen-$C(=O)NR^{e2}R^{f2}$, C_{0-3}alquilen-$C(=O)R^{e2}$, C_{0-3}alquilen-$S(=O)_mR^{e2}$, C_{0-3}alquilen-$S(=O)_2NR^{e2}R^{f2}$, C_{0-3}alquilen-$NR^{e2}S(=O)_2R^{e2}$, C_{0-3}alquilen-$C(=O)NR^{e2}S(=O)_2R^{e2}$, C_{0-3}alquilen-$NR^{e2}S(=O)_2NR^{e2}R^{f2}$, y R^{S7}, en donde R^{S7} es C_{0-3}alquilen-C_{3-8}cicloalquilo, C_{0-3}alquilen-C_{6-10}arilo, C_{0-3}alquilen-heterocicloalquilo de 3 a 12 miembros, o C_{0-3}alquilen-

heteroarilo de 5 a 10 miembros;

y cada R^{S7} está opcionalmente sustituido con uno o más sustituyentes seleccionados independientemente del grupo que consiste en halo, oxo, $C_{1–6}$alquilo, $C_{2–6}$alquenilo, $C_{2–6}$alquinilo, ciano, $C_{1–6}$haloalquilo, $-OR^{w6}$, y $-NR^{w6}R^{x6}$;

cada uno de R^{c}, R^{c2}, R^{d}, $R^{d'}$ y R^{d2}, independientemente, es H o R^{S8}, en donde R^{S8} es $C_{1–6}$alquilo, $C_{2–6}$alquenilo, $C_{2–6}$alquinilo, $C_{0–3}$alquilen-$C_{3–8}$cicloalquilo, $C_{0–3}$alquilen-$C_{6–10}$arilo, $C_{0–3}$alquilen-heterocicloalquilo de 3 a 12 miembros, o $C_{0–3}$alquilen-heteroarilo de 5 a 10 miembros;

y cada R^{S8} está opcionalmente sustituido con uno o más sustituyentes seleccionados independientemente del grupo que consiste en halo, ciano, oxo, $C_{1–6}$alquilo, $C_{2–6}$alquenilo, $C_{2–6}$alquinilo, $C_{1–6}$haloalquilo, $C_{0–3}$alquilen-$NR^{e3}R^{f3}$, $C_{0–3}$alquilen-OR^{e3}, $C_{0–3}$alquilen-$C(=O)OR^{e3}$, C_{0-3}alquilen-$C(=O)NR^{e3}R^{f3}$, $C_{0–3}$alquilen-$C(=O)R^{e3}$, $C_{0–3}$alquilen-$S(=O)_mR^{e3}$, C_{0-3}alquilen-$S(=O)_2NR^{e3}R^{f3}$, $C_{0–3}$alquilen-$NR^{f3}C(=O)R^{e3}$, $C_{0–3}$alquilen-$NR^{f3}S(=O)_mR^{e3}$, y R^{S9}, en donde R^{S9} es $C_{0–3}$alquilen-C_{3-8}cicloalquilo, C_{0-3}alquilen-$C_{6–10}$arilo, $C_{0–3}$alquilen-heterocicloalquilo de 3 a 12 miembros, $C_{0–3}$alquilen-heteroarilo de 5 a 10 miembros;

y cada R^{S9} está opcionalmente sustituido con uno o más sustituyentes seleccionados independientemente del grupo que consiste en halo, oxo, $C_{1–6}$alquilo, $C_{2–6}$alquenilo, $C_{2–6}$alquinilo, ciano, $C_{1–6}$haloalquilo, $-OR^{w7}$, y $-NR^{w7}R^{x7}$;

cada uno de R^{e}, R^{e2}, R^{e3}, R^{f}, R^{f2} y R^{f3}, independientemente, es H o R^{S10}, en donde R^{S10} es C_{1-6}alquilo, $C_{2–6}$alquenilo, $C_{2–6}$alquinilo, $C_{0–3}$alquilen-C_{3-8}cicloalquilo, C_{0-3}alquilen-$C_{6–10}$arilo, C_{0-3}alquilen-heterocicloalquilo de 3 a 12 miembros, o $C_{0–3}$alquilen-heteroarilo de 5 a 10 miembros;

y cada R^{S10} está opcionalmente sustituido con uno o más sustituyentes seleccionados independientemente del grupo que consiste en halo, oxo, $C_{1–6}$alquilo, $C_{2–6}$alquenilo, $C_{2–6}$alquinilo, ciano, $C_{1–6}$haloalquilo, $-OR^{w8}$, y $-NR^{w8}R^{x8}$;

cada uno de R^{kk} y R^{mm} se selecciona independientemente del grupo que consiste en R^{k}, $-OR^{k}$, y $-NR^{k}R^{m}$;

cada uno de R^{k} y R^{m}, independientemente, es H o R^{z}, en donde R^{z} es $C_{1–6}$alquilo, $C_{2–6}$alquenilo, $C_{2–6}$alquinilo, $C_{0–3}$alquilen-$C_{3–8}$cicloalquilo, $C_{0–3}$alquilen-$C_{6–10}$arilo, $C_{0–3}$alquilen-heterocicloalquilo de 3 a 12 miembros, o $C_{0–3}$alquilen-heteroarilo de 5 a 10 miembros;

y cada R^{z} está opcionalmente sustituido con uno o más sustituyentes seleccionados independientemente del grupo que consiste en halo, ciano, oxo, $C_{1–6}$alquilo, $C_{2–6}$alquenilo, $C_{2–6}$alquinilo, $C_{1–6}$haloalquilo, $C_{0–3}$alquilen-$NR^{n2}R^{o2}$, $C_{0–3}$alquilen-

OR^{n2}, $C_{0–3}$alquilen-C(=O)OR^{n2}, C_{0-3}alquilen-C(=O)$NR^{n2}R^{o2}$, $C_{0–3}$alquilen-C(=O)R^{n2}, $C_{0–3}$alquilen-S(=O)$_m R^{n2}$, C_{0-3}alquilen-S(=O)$_2NR^{n2}R^{o2}$, y R^{S11}, en donde R^{S11} es $C_{0–3}$alquilen-C_{3-8}cicloalquilo, C_{0-3}alquilen-$C_{6–10}$arilo, $C_{0–3}$alquilen-heterocicloalquilo de 3 a 12 miembros, $C_{0–3}$alquilen-heteroarilo de 5 a 10 miembros;

y cada R^{S11} está opcionalmente sustituido con uno o más sustituyentes seleccionados independientemente del grupo que consiste en halo, oxo, ciano, $C_{0–3}$alquilen-OR^{p2}, C_{0-3}alquilen-S(=O)$_m R^{p2}$, $C_{0–3}$alquilen-$NR^{p2}R^{q2}$, $C_{0–3}$alquilen-C(=O)$NR^{p2}R^{q2}$, C_{0-3}alquilen-$C_{0–3}$alquilen-C(=O)OR^{p2}, $C_{1–6}$alquilo, $C_{2–6}$alquenilo, $C_{2–6}$alquinilo, $C_{1–6}$haloalquilo, y R^{S12}, en donde R^{S12} es $C_{0–3}$alquilen-$C_{3–8}$cicloalquilo, C_{0-3}alquilen-$C_{6–10}$arilo, $C_{0–3}$alquilen-heterocicloalquilo de 3 a 12 miembros, o $C_{0–3}$alquilen-heteroarilo de 5 a 10 miembros;

cada R^{S12} está opcionalmente sustituido con uno o más sustituyentes seleccionados independientemente del grupo que consiste en halo, oxo, $C_{1–6}$alquilo, $C_{2–6}$alquenilo, $C_{2–6}$alquinilo, ciano, $C_{1–6}$haloalquilo, -OR^{w9}, y -$NR^{w9}R^{x9}$;

cada uno de R^n, R^{n2}, R^o, y R^{o2}, independientemente, es H o R^{S13}, en donde R^{S13} es $C_{1–6}$alquilo, $C_{2–6}$alquenilo, $C_{2–6}$alquinilo, $C_{0–3}$alquilen-C_{3-8}cicloalquilo, C_{0-3}alquilen-$C_{6–10}$arilo, $C_{0–3}$alquilen-heterocicloalquilo de 3 a 12 miembros, o $C_{0–3}$alquilen-heteroarilo de 5 a 10 miembros;

cada R^{S13} está opcionalmente sustituido con uno o más sustituyentes seleccionados independientemente del grupo que consiste en halo, oxo, ciano, $C_{0–3}$alquilen-OR^{p3}, C_{0-3}alquilen-S(=O)$_m R^{p3}$, $C_{0–3}$alquilen-$NR^{p3}R^{q3}$, $C_{0–3}$alquilen-C(=O)$NR^{p3}R^{q3}$, C_{0-3}alquilen-C(=O)OR^{p3}, $C_{1–6}$alquilo, $C_{2–6}$alquenilo, $C_{2–6}$alquinilo, $C_{1–6}$haloalquilo, y R^{S14}, en donde R^{S14} es $C_{0–3}$alquilen-$C_{3–8}$cicloalquilo, C_{0-3}alquilen-$C_{6–10}$arilo, $C_{0–3}$alquilen-heterocicloalquilo de 3 a 12 miembros, o $C_{0–3}$alquilen-heteroarilo de 5 a 10 miembros;

cada R^{S14} está opcionalmente sustituido con uno o más sustituyentes seleccionados independientemente del grupo que consiste en halo, oxo, $C_{1–6}$alquilo, $C_{2–6}$alquenilo, $C_{2–6}$alquinilo, ciano, $C_{1–6}$haloalquilo, -OR^{w10} y -$NR^{w10}R^{x10}$;

cada uno de R^p, R^{p2}, R^{p3}, R^q, R^{q2} y R^{q3}, independientemente, es H o R^{S15}, en donde R^{S15} es C_{1-6}alquilo, $C_{2–6}$alquenilo, $C_{2–6}$alquinilo, $C_{0–3}$alquilen-C_{3-8}cicloalquilo, C_{0-3}alquilen-$C_{6–10}$arilo, C_{0-3}alquilen-heterocicloalquilo de 3 a 12 miembros o $C_{0–3}$alquilen-heteroarilo de 5 a 10 miembros;

cada R^{S15} está opcionalmente sustituido con uno o más sustituyentes seleccionados independientemente del grupo que consiste en halo, oxo, $C_{1–6}$alquilo, $C_{2–6}$alquenilo, $C_{2–6}$alquinilo, ciano, $C_{1–6}$haloalquilo, -OR^{w11} y -$NR^{w11}R^{x11}$;

cada uno de R^r, R^t y R^u, independientemente, es H o R^{S16}, en donde R^{S16} es C_{1-6}alquilo, C_{2-6}alquenilo, C_{2-6}alquinilo, C_{0-3}alquilen-C_{3-8}cicloalquilo, C_{0-3}alquilen-C_{6-10}arilo, C_{0-3}alquilen-heterocicloalquilo de 3 a 12 miembros o C_{0-3}alquilen-heteroarilo de 5 a 10 miembros;

y cada R^{S16} está opcionalmente sustituido con uno o más sustituyentes seleccionados independientemente del grupo que consiste en halo, oxo, C_{1-6}alquilo, C_{2-6}alquenilo, C_{2-6}alquinilo, ciano, C_{1-6}haloalquilo, $-C(=O)OR^{w12}$, $-OR^{w12}$, y $-NR^{w12}R^{x12}$;

cada R^w, R^{w2}, R^{w3}, R^{w4}, R^{w5}, R^{w6}, R^{w7}, R^{w8}, R^{w9}, R^{w10}, R^{w11}, R^{w12}, R^x, R^{x2}, R^{x3}, R^{x4}, R^{x5}, R^{x6}, R^{x7}, R^{x8}, R^{x9}, R^{x10}, R^{x11} y R^{x12}, independientemente, es H, C_{1-6}alquilo, C_{2-6}alquenilo, C_{2-6}alquinilo o C_{1-6}haloalquilo;

cada uno de n y p es independientemente 0, 1, 2, 3, 4 o 5, en donde cuando T^2 es H, p es 0; y

m es 0, 1 o 2;

con la condición de que, para los compuestos donde Y es $-CR^3=$:

a) cuando R^1 es fenilo no sustituido, R^2 es metilo y R^3 es metilo, R^4 no es etilo, fenilo no sustituido o piridina no sustituida;

b) cuando R^1 es ciclohexilo no sustituido, R^2 es metilo y R^3 es metilo, R^4 no es piridina no sustituida;

c) cuando R^1 es ciclopentilo no sustituido, R^2 es metilo y R^3 es metilo, R^4 no es etilo o piridina no sustituida,

d) cuando R^2 es metilo, R^3 es metilo y R^4 es 3,4-di-etoxi-fenilo, R^1 no es 1-pirrolidina no sustituida, 1-piperidina no sustituida, 4-metil-1-piperidina, 4-(fenilmetil)-1-piperidina, 2-1,2,3,4-tetrahidro-isoquinolina no sustituida, morfolina no sustituida o $NHCH_2CH_2$-3-indola;

e) cuando R^1 es CH_2-fenilo no sustituido, R^2 es metilo y R^3 es metilo, R^4 no es etilo, trifluorometilo, 1-metil-piperidin-4-il, piridina no sustituida, fenilo no sustituido, fenilo monosustituido con 4-F, 4-Cl, 2-metoxi o 4-metoxi, o fenilo disustituido con 3,4-metoxi;

f) cuando R^2 es metilo, R^3 es metilo y R^4 es piridina no sustituida, R^1 no es CH_2-fenilo en donde el fenilo está sustituido con 4-CN, 4-NO_2, 4-F o 2-F;

g) cuando R^2 es metilo, R^3 es metilo y R^4 es etilo, R^1 no es CH_2-fenilo en donde el fenilo está sustituido con 4-CN o 4-NO_2;

h) cuando R^2 es metilo, R^3 es metilo y R^4 es 4-metoxi-fenilo, R^1 no es CH_2-fenilo en donde el fenilo está sustituido con 2-Cl, 3-Cl, 4-Br, 2-metilo o 4-metilo;

i) cuando R^2 es metilo, R^3 es metilo y R^4 es fenilo no sustituido, R^1 no es CH_2-

fenilo en donde el fenilo está sustituido con 2-Cl, 3-Cl, 4-Cl, 4-Br, 2-metilo, 3-metilo, 4-metilo, 4-isopropilo o 4-*ter*-butilo; o R^1 es CH_2-1-naftileno no sustituido o CH_2-piridina no sustituida;

j) cuando R^2 es metilo, R^3 es metilo y R^4 es 4-Cl-fenilo, R^1 no es CH_2-fenilo en donde el fenilo está sustituido con 2-Cl, 4-Cl o 4-isopropilo;

k) cuando R^1 es CH_2-fenilo no sustituido, R^2 es metilo y R^3 es trifluorometilo, R^4 no es fenilo no sustituido o fenilo sustituido con 2-Cl o 4-Cl;

l) el compuesto no es en donde R^1 es CH_2-4-Br-fenilo, R^2 es metilo, R^3 es etilo y R^4 es fenilo no sustituido;

m) cuando R^2 es metilo, R^3 es metilo y R^4 es fenilo no sustituido, R^1 no es $CH_2CH_2C(=O)NH$-fenilo en donde el anillo de fenilo no está sustituido o está sustituido en la posición 4 con Cl, metilo o metoxi;

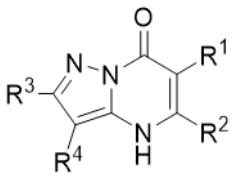
n) cuando R^2 es metilo o etilo, R^3 es metilo y R^4 es fenilo no sustituido, R^1 no es pirazolo[1,5-*a*]pirimidin-7-il sustituido;

o) cuando R^2 es H, R^3 es isopropilo y R^4 es metilo, R^1 no es pirazolo no sustituido; y

p) el compuesto no es en donde R^1 es CH_2-fenilo no sustituido, R^2 es H, R^3 es metilo y R^4 es fenilo no sustituido; y

con la condición de que, para los compuestos donde Y es -N=, el compuesto no es en donde R^1 es fenilo no sustituido, R^2 es H y R^4 es 2-fluoro-fenilo.

2. El compuesto de acuerdo con la reivindicación 1, en donde el compuesto es de la Fórmula (IA):



(IA),

o una sal aceptable desde el punto de vista farmacéutico, un solvato aceptable desde el punto de vista farmacéutico o un hidrato aceptable desde el punto de vista farmacéutico de este.

3. El compuesto de acuerdo con la reivindicación 1 o 2, en donde Q^1 es un enlace y T^1 es C_{6-10}arilo, heterocicloalquilo de 3 a 12 miembros o heteroarilo de 5 a 10 miembros, y n es 0, 1, 2, 3 o 4.

4. El compuesto de acuerdo con la reivindicación 1 o 2, en donde Q^1 es un enlace o $-CH_2-$ y T^1 es C_{3-8}cicloalquilo, C_{6-10}arilo, heterocicloalquilo de 3 a 12 miembros, heteroarilo de 5 a 10 miembros o $-C(=O)NR^aR^b$.

5. El compuesto de acuerdo con la reivindicación 1 o 2, en donde Q^1 es un enlace o $-CH_2-$, T^1 es $-C(=O)NR^aR^b$ y n es 0.

6. El compuesto de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones 1-4, en donde T^1 es heteroarilo bicíclico de 9 o 10 miembros.

7. El compuesto de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones 1, 2, 4 y 5, en donde uno de R^a y R^b es H o metilo.

8. El compuesto de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones 1, 2, 4 y 5, en donde uno de R^a y R^b es independientemente piridinilo, pirazinilo, piridazinilo, pirimidinilo, indolilo, indazolilo, bencimidazolilo, imidazopiridinilo, quinolinilo, isoquinolinilo, quinazolinilo, oxazolilo, isoxazolilo, tiazolilo, isotiazolilo, benzoxazolilo, oxadiazolilo, triazolilo, imidazolilo, furano o tiofenilo, y el otro es hidrógeno o metilo.

9. El compuesto de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones 1-8, en donde R^2 es Q^2-T^2-$(X^2)_p$, Q^2 es un enlace, T^2 es H, halo, ciano, C_{1-6}alquilo, C_{1-6}haloalquilo, C_{2-6}alquenilo o C_{2-6}alquinilo y cada X^2 es independientemente halo o $-OC_{1-6}$alquilo.

10. El compuesto de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones 1-8, en donde R^2 es H, ciano, metilo o metoximetilo.

11. El compuesto de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones 1-10, en donde R^3 es C_{1-3}alquilo, C_{1-3}haloalquilo, -CN, $-S(=O)_2C_{1-3}$alquilo o $-C(=O)OC_{1-3}$alquilo.

12. El compuesto de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones 1-10, en donde R^3 es -CN, C_{1-3}alquilo, C_{1-3}haloalquilo o $-C(=O)OC_{1-3}$alquilo.

13. El compuesto de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones 1-10, en donde R^3 es -CN o $-CF_3$.

14. El compuesto de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones 1-13, en donde R^4 es C_{1-3}alquilo, C_{1-3}haloalquilo, $-S(=O)_2C_{1-3}$alquilo, C_{3-8}cicloalquilo, C_{6-10}arilo, heterocicloalquilo de 3 a 12 miembros, o heteroarilo de 5 a 10 miembros, en donde C_{3-8}cicloalquilo, C_{6-10}arilo, heterocicloalquilo de 3 a 12 miembros, o heteroarilo de 5 a 10 miembros están opcionalmente sustituidos con 1-3 sustituyentes seleccionados del grupo que consiste en halo, oxo, C_{1-6}alquilo, C_{2-6}alquenilo, C_{2-6}alquinilo, ciano, C_{1-6}haloalquilo, $-OR^{w5}$ y $-NR^{w5}R^{x5}$.

15. El compuesto de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones 1-13, en donde R^4 es C_{3-8}cicloalquilo o C_{6-10}arilo, en donde C_{3-8}cicloalquilo y C_{6-10}arilo están opcionalmente sustituidos con 1-3 sustituyentes seleccionados del grupo que consiste en halo, oxo, C_{1-6}alquilo, C_{2-6}alquenilo, C_{2-6}alquinilo, ciano, C_{1-6}haloalquilo, $-OR^{w5}$ y $-NR^{w5}R^{x5}$, en donde R^{w5} y R^{x5} son independientemente H, C_{1-6}alquilo o C_{1-6}haloalquilo.

16. El compuesto de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones 1-13, en

donde R^4 es fenilo opcionalmente sustituido con 1-3 sustituyentes seleccionados del grupo que consiste en halo, oxo, C_{1-6}alquilo, C_{2-6}alquenilo, C_{2-6}alquinilo, ciano, C_{1-6}haloalquilo, -OR^{w5} y -$NR^{w5}R^{x5}$, en donde R^{w5} y R^{x5} son independientemente H, C_{1-6}alquilo o C_{1-6}haloalquilo.

17. El compuesto de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones 1-4 y 9-16, en donde T^1 es arilo o heteroarilo.

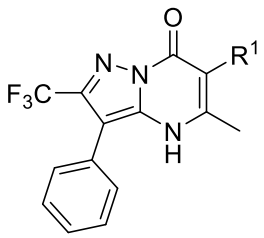
18. El compuesto de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones 1-4 y 9-16, en donde T^1 es heteroarilo monocíclico de 5 o 6 miembros o heteroarilo bicíclico de 9 o 10 miembros.

19. El compuesto de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones 1-4 y 9-16, en donde T^1 es piridinilo, pirazinilo, piridazinilo, pirimidinilo, indolilo, indolinilo, isoindolilo, isoindolinilo, indazolilo, pirazolopiridinilo, pirazolopirimidinilo, oxazolopirimidinilo, oxazolopiridinilo, imidazopiridinilo, bencimidazolilo, tetrahodrobencimidazolilo, benzofuranilo, dihidrobenzofuranilo, isobenzofuranilo, dihidroisobenzofuranilo, triazolopiridinilo, benzotiazolilo, azabencimidazolilo, azabenzoxazolilo, azabenzotiazolilo, imidazopiridinilo, quinolinilo, isoquinolinilo, quinazolinilo, oxazolilo, isoxazolilo, tiazolilo, isotiazolilo, benzoxazolilo, benzodioxolilo, cromanilo, tetrahidrooxazoloazepinilo, tetrahidrobenzoxazolilo, oxadiazolilo, tiadiazolilo, pirazolilo, triazolilo, imidazolilo, furanilo o tiofenilo.

20. El compuesto de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones 1-4 y 9-16, en donde T^1 es heterocicloalquilo de 3 a 12 miembros.

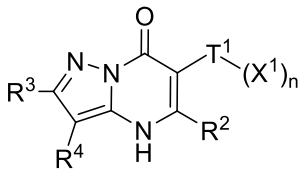
21. El compuesto de acuerdo con la reivindicación 20, en donde T^1 es piperazina, piperidina, quinuclidina o morfolina.

22. El compuesto de acuerdo con la reivindicación 1 o 2, en donde el compuesto es de la Fórmula (Ib):

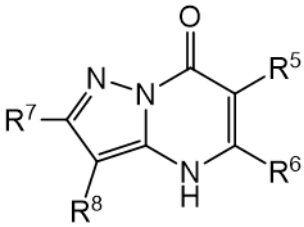


(Ib).

23. El compuesto de acuerdo con la reivindicación 1 o 2, en donde el compuesto es de la Fórmula (IIa):


(IIa).

24. Un compuesto de la Fórmula (III):


(III),

o una sal aceptable desde el punto de vista farmacéutico, un solvato aceptable desde el punto de vista farmacéutico o un hidrato aceptable desde el punto de vista farmacéutico de este, en donde

R^5 se selecciona del grupo que consiste en -C(=O)NR^9R^{10}; -CH_2C(=O)$NR^{11}R^{12}$; -$CH_2CH_2NR^{13}R^{14}$; -CH_2-fenilo; -CH_2-heteroarilo monocíclico de 5 miembros opcionalmente sustituido con un C_{1-3}alquilo, C_{5-6}cicloalquilo monocíclico o fenilo, en donde el fenilo está opcionalmente sustituido con un -OC_{1-3}alquilo; fenilo opcionalmente sustituido con un halo o C_{1-3}alquilo; un heterocicloalquilo monocíclico de 5 o 6 miembros opcionalmente sustituido con 1, 2, o 3 R^{15}; un heteroarilo monocíclico de 5 o 6 miembros opcionalmente sustituido con 1, 2 o 3 R^{16}; y un heteroarilo bicíclico de 9 o 10 miembros opcionalmente sustituido con 1, 2, 3 o 4 R^{17};

R^9 y R^{10} se seleccionan independientemente del grupo que consiste en H; C_{1-3}alquilo opcionalmente sustituido con 1 o 2 sustituyentes seleccionados independientemente del grupo que consiste en -OH y -OC_{1-3}alquilo; -CH_2fenilo; -$S(=O)_2R^{18}$; C_{5-6}cicloalquilo opcionalmente sustituido con un -NH_2, oxo, -OH o -OC_{1-3}alquilo; fenilo opcionalmente sustituido con 1, 2 o 3 R^{19}; un heterocicloalquilo monocíclico de 5 o 6 miembros opcionalmente sustituido con un -C_{1-3}alquilo,

-C(=O)C_{1-3}alquilo o -C(=O)OC_{1-6}alquilo; un heteroarilo monocíclico de 5 o 6 miembros opcionalmente sustituido con 1, 2 o 3 R^{20}; y un heteroarilo bicíclico de 9 o 10 miembros opcionalmente sustituido con 1 o 2 halo; o

R^9 y R^{10} se combinan con el nitrógeno al que están unidos para formar un heterocicloalquilo monocíclico de 5 o 6 miembros ligado a N opcionalmente sustituido con un fenilo;

R^{11} y R^{12} se seleccionan independientemente del grupo que consiste en H; C_{1-3}alquilo opcionalmente sustituido con un -OH o -OC_{1-3}alquilo; fenilo opcionalmente sustituido

con un $-NH_2$ o $-OC_{1-3}$alquilo; y un heteroarilo monocíclico de 5 o 6 miembros; o

R^{11} y R^{12} se combinan con el nitrógeno al que están unidos para formar un heterocicloalquilo monocíclico de 5 o 6 miembros ligado a N opcionalmente sustituido con un C_{1-3}alquilo, fenilo o $-CH_2$-fenilo, en donde el anillo de fenilo de fenilo o $-CH_2$-fenilo está opcionalmente sustituido con un C_{1-3}alquilo;

R^{13} y R^{14} se seleccionan independientemente del grupo que consiste en H;

$-C(=O)C_{1-3}$alquilo; $-C(=O)$fenilo; y fenilo opcionalmente sustituido con un $-OC_{1-3}$alquilo;

cada R^{15} se selecciona independientemente del grupo que consiste en oxo; $-C(=O)OH$; $-C(=O)OC_{1-3}$alquilo; y C_{1-3}alquilo opcionalmente sustituido con un -OH o $-OC_{1-3}$alquilo;

cada R^{16} se selecciona independientemente del grupo que consiste en -CN; $-C(=O)OH$;

$-C(=O)OC_{1-3}$alquilo; $-C(=O)NH_2$; $-C(=O)NHC_{1-3}$alquilo; $-C(=O)N(C_{1-3}alquilo)_2$; $-C(=NH)NH_2$; $-NHC(=NH)NH_2$; $-NH_2$; $-NHC_{1-3}$alquilo;$-N(C_{1-3}alquilo)_2$; $-NHC_{3-6}$cicloalquilo;

$-N(C_{1-3}alquil)C_{3-6}$cicloalquilo; C_{1-3}alquilo opcionalmente sustituido con un -OH, $-OC_{1-3}$alquilo o heterocicloalquilo monocíclico de 5 o 6 miembros, en donde el heterocicloalquilo monocíclico está opcionalmente sustituido con C_{1-3}alquilo, C_{1-3}haloalquilo opcionalmente sustituido con 1 o 2 sustituyentes seleccionados independientemente del grupo que consiste en -OH y fenilo; $-C_{3-6}$cicloalquilo opcionalmente sustituido con un $-NH_2$, C_{1-3}alquilo, C_{1-3}haloalquilo o $-OC_{1-3}$alquilo; fenilo opcionalmente sustituido con un -OH, $-OC_{1-3}$alquilo, $-NO_2$, $-NH_2$, $-NHC_{1-3}$alquilo o $-N(C_{1-3}alquilo)_2$; heterocicloalquilo monocíclico de 5 o 6 miembros opcionalmente sustituido con 1 o 2 sustituyentes seleccionados independientemente del grupo que consiste en oxo, -OH, $-NH_2$,

$-OC_{1-3}$alquilo, $-C(=O)C_{1-3}$alquilo, $-S(=O)_2C_{1-3}$alquilo, $-C(=O)OC_{1-6}$alquilo, $-C(=O)OCH_2$fenilo y C_{1-3}alquilo, en donde C_{1-3}alquilo está opcionalmente sustituido con un $-NH_2$, $-NHS(=O)_2C_{1-3}$alquilo,

-OH o $-OC_{1-3}$alquilo; y heteroarilo monocíclico de 5 o 6 miembros opcionalmente sustituido con un -OH o $-OC_{1-3}$alquilo;

cada R^{17} se selecciona independientemente del grupo que consiste en oxo; halo; -OH; -CN; $-NH_2$; $-NHC_{1-3}$alquilo; $-N(C_{1-3}alquilo)_2$; $-N^+(C_{1-3}alquilo)_3$; $-NHC(=O)C_{1-3}$alquilo;

$-C(=O)C_{1-3}$alquilo; $-S(=O)_mC_{1-3}$alquilo; $-C(=O)OH$; $-C(=O)OC_{1-6}$alquilo;

$-C(=O)NH_2$; $-C(=O)NHC_{1-3}$alquilo; $-C(=O)N(C_{1-3}alquilo)_2$; $-OC(=O)NH_2$;

$-OC(=O)NHC_{1-3}$alquilo; $-OC(=O)N(C_{1-3}alquilo)_2$; $-C(=NH)NH_2$;

$-C(=NH)NHC_{1-3}$alquilo; $-C(=NH)N(C_{1-3}alquilo)_2$; $-OC_{1-3}$haloalquilo; C_{1-3}haloalquilo;

C_{3-6}cicloalquilo monocíclico; C_{1-3}alquilo opcionalmente sustituido con un C_{3-6}cicloalquilo monocíclico, -OH, -OC_{1-3}alquilo, -C(=O)OH, -C(=O)OC_{1-3}alquilo, -NH_2, -NHC_{1-3}alquilo, o -$N(C_{1-3}alquilo)_2$; -OC_{1-3}alquilo opcionalmente sustituido con un C_{3-6}cicloalquilo monocíclico, fenilo, -OH, -OC_{1-3}alquilo, -C(=O)OH, -C(=O)OC_{1-3}alquilo, -C(=O)NH_2, -C(=O)NHC_{1-3}alquilo,

-C(=O)$N(C_{1-3}alquilo)_2$, -NH_2, -NHC_{1-3}alquilo, -$N(C_{1-3}alquilo)_2$, -NHC(=O)C_{1-3}alquilo o -NHS(=O)$_2C_{1-3}$alquilo; y fenilo opcionalmente sustituido con un halo, -CN, C_{1-3}alquilo, C_{1-3}haloalquilo, -OC_{1-3}alquilo, -NH_2, -NHC_{1-3}alquilo o -$N(C_{1-3}alquilo)_2$;

R^{18} se selecciona del grupo que consiste en C_{1-3}alquilo; C_{3-6}cicloalquilo monocíclico; un heteroarilo monocíclico de 5 o 6 miembros; fenilo; y -CH_2fenilo; en donde el anillo fenilo de fenilo o -CH_2fenilo está opcionalmente sustituido con un halo, -CN o -OC_{1-3}alquilo;

cada R^{19} se selecciona independientemente del grupo que consiste en halo; -CN; -NH_2;

-NHC_{1-3}alquilo; -$N(C_{1-3}alquilo)_2$; -NHC(=O)C_{1-3}alquilo; -NHS(=O)$_2C_{1-3}$alquilo;

-$N(S(=O)_2C_{1-3}alquilo)_2$;-NHS(=O)$_2C_{3-6}$cicloalquilo; -NHS(=O)$_2$fenilo; -NHC(=O)OH;

-NHC(=O)OC_{1-3}alquilo; -S(=O)$_2C_{1-3}$alquilo; -OC_{1-3}alquilo opcionalmente sustituido con un fenilo; C_{1-3}haloalquilo; -OC_{1-3}haloalquilo; C_{3-6}cicloalquilo monocíclico; un heterocicloalquilo monocíclico de 5 o 6 miembros; y C_{1-3}alquilo opcionalmente sustituido con un C_{3-6}cicloalquilo monocíclico, -OH, -OC_{1-3}alquilo, -NH_2, -NHC_{1-3}alquilo o -$N(C_{1-3}alquilo)_2$;

cada R^{20} se selecciona independientemente del grupo que consiste en -CN; -OC_{1-3}alquilo; -S(

=O)$_2C_{1-3}$alquilo; C_{1-3}haloalquilo; y C_{1-3}alquilo opcionalmente sustituido con un -OH o -OC_{1-3}alquilo; y C_{3-6}cicloalquilo monocíclico;

R^6 se selecciona del grupo que consiste en H; halo; -CN; -NH_2; -C(=O)OH;

-C(=O)OC_{1-3}alquilo; -C(=O)C_{1-3}alquilo; -S(=O)$_mC_{1-3}$alquilo; -P(=O)$(C_{1-3}alquilo)_2$; -C(=O)$NR^{21}R^{22}$; C_{1-3}haloalquilo; -OC_{1-3}alquilo opcionalmente sustituido con un -OH, -OC_{1-3}alquilo, -NH_2,

-NHC_{1-3}alquilo o -$N(C_{1-3}alquilo)_2$; C_{1-3}alquilo opcionalmente sustituido con un -NH_2,

-NHC_{1-3}alquilo, -$N(C_{1-3}alquilo)_2$, -C(=O)OH, -C(=O)OC_{1-3}alquilo, -S(=O)$_mC_{1-3}$alquilo,

-C(=O)C_{1-3}alquilo, -OR^{23} o heteroarilo monocíclico de 5 o 6 miembros, en donde el heteroarilo monocíclico está opcionalmente sustituido con 1 o 2 C_{1-3}alquilo; C_{3-6}cicloalquilo monocíclico opcionalmente sustituido con un -C(=O)OH, -C(=O)OC_{1-3}alquilo o C_{1-3}alquilo, en donde C_{1-3}alquilo está opcionalmente sustituido

con un -OH o -OC_{1-3}alquilo; un heterocicloalquilo monocíclico de 5 o 6 miembros opcionalmente sustituido con un -C(=O)OH o -C(=O)OC_{1-3}alquilo; y un heteroarilo de 5 o 6 miembros opcionalmente sustituido con 1 o 2 C_{1-3}alquilo;

R^{21} y R^{22} se seleccionan independientemente del grupo que consiste en H; C_{1-6}alquilo opcionalmente sustituido con un -OH, -OC_{1-3}alquilo, -C(=O)OH, -C(=O)OC_{1-3}alquilo, -NH_2, -NHC_{1-3}alquilo, -$N(C_{1-3}alquilo)_2$ o heteroarilo monocíclico de 5 o 6 miembros; C_{1-3}haloalquilo opcionalmente sustituido con un -OH o -OC_{1-3}alquilo; un heteroarilo monocíclico de 5 o 6 miembros opcionalmente sustituido con 1 o 2 C_{1-3}alquilo; y un heterocicloalquilo monocíclico de 4 a 6 miembros; o

R^{21} y R^{22} se combinan con el nitrógeno al que están unidos para formar un heterocicloalquilo monocíclico de 5 o 6 miembros ligado a N opcionalmente sustituido con un -C(=O)OH,

-C(=O)OC_{1-3}alquilo o C_{1-3}alquilo, en donde C_{1-3}alquilo está opcionalmente sustituido con un -OH o -OC_{1-3}alquilo;

R^{23} se selecciona del grupo que consiste en H; C_{1-3}haloalquilo; C_{1-3}alquilo opcionalmente sustituido con un -OH, -OC_{1-3}alquilo, -C(=O)OH, -C(=O)OC_{1-3}alquilo, -$C(=O)NH_2$,

-C(=O)NHC_{1-3}alquilo, -C(=O)$N(C_{1-3}alquilo)_2$, fenilo, heteroarilo monocíclico de 5 o 6 miembros, heterocicloalquilo monocíclico de 5 o 6 miembros, en donde el heterocicloalquilo monocíclico está opcionalmente sustituido con 1 o 2 oxo o C_{1-3}alquilo; un heterocicloalquilo monocíclico de 4, 5 o 6 miembros opcionalmente sustituido con 1 o 2 sustituyentes seleccionados independientemente del grupo que consiste en oxo y C_{1-3}alquilo; y un heteroarilo monocíclico de 5 o 6 miembros;

R^7 se selecciona del grupo que consiste en -CN; -OH; -C(=O)OH; -C(=O)OC_{1-3}alquilo; -C(=O)C_{1-3}alquilo; -$S(=O)_mC_{1-3}$alquilo; -NH_2; -NHC_{1-3}alquilo; -$N(C_{1-3}alquilo)_2$; C_{1-3}alquilo opcionalmente sustituido con un C_{3-6}cicloalquilo monocíclico; C_{1-3}haloalquilo; C_{2-3}alquenilo opcionalmente sustituido con un C_{3-6}cicloalquilo monocíclico; C_{2-3}alquino opcionalmente sustituido con un C_{3-6}cicloalquilo monocíclico; C_{3-6}cicloalquilo monocíclico; -O-heterocicloalquilo monocíclico de 5 a 6 miembros; y -OC_{1-3}alquilo opcionalmente sustituido con un -OH, -OC_{1-3}alquilo,

-C(=O)OH, o -C(=O)OC_{1-3}alquilo; y

R^8 se selecciona del grupo que consiste en C_{1-3}alquilo; C_{1-3}haloalquilo; C_{3-6}cicloalquilo monocíclico; fenilo opcionalmente sustituido con 1, 2 o 3 sustituyentes seleccionados independientemente del grupo que consiste en -CN, halo, C_{1-3}alquilo, C_{1-3}haloalquilo, -OC_{1-3}alquilo y -OC_{1-3}haloalquilo; y piridinilo opcionalmente sustituido

con 1, 2 o 3 sustituyentes seleccionados independientemente del grupo que consiste en -CN, halo, C_{1-3}alquilo, $C_{1–3}$haloalquilo,
-OC_{1-3}alquilo y -OC_{1-3}haloalquilo,
con la condición de que:

a) cuando R^5 es fenilo no sustituido, R^6 es metilo y R^7 es metilo, R^8 no es etilo, fenilo no sustituido o piridina no sustituida;

b) cuando R^5 es ciclohexilo no sustituido, R^6 es metilo y R^7 es metilo, R^8 no es piridina no sustituida;

c) cuando R^5 es ciclopentilo no sustituido, R^6 es metilo y R^7 es metilo, R^8 no es etilo o piridina no sustituida,

d) cuando R^6 es metilo, R^7 es metilo y R^8 es 3,4-di-etoxi-fenilo, R^5 no es 1-pirrolidina no sustituida, 1-piperidina no sustituida, 4-metil-1-piperidina no sustituida, 2-1,2,3,4-tetrahidro-isoquinolina no sustituida o morfolina no sustituida;

e) cuando R^5 es CH_2-fenilo no sustituido, R^6 es metilo y R^7 es metilo, R^8 no es etilo, trifluorometilo, piridina no sustituida, fenilo no sustituido, fenilo monosustituido con 4-F, 4-Cl, 2-metoxi o 4-metoxi, o fenilo disustituido con 3,4-metoxi;

f) cuando R^5 es CH_2-fenilo no sustituido, R^6 es metilo y R^7 es trifluorometilo, R^8 no es fenilo no sustituido o fenilo sustituido con 2-Cl o 4-Cl;

g) cuando R^6 es metilo, R^7 es metilo y R^8 es fenilo no sustituido, R^5 no es $CH_2CH_2C(=O)NH$-fenilo en donde el anillo de fenilo no está sustituido o está sustituido en la posición 4 con Cl, metilo o metoxi;

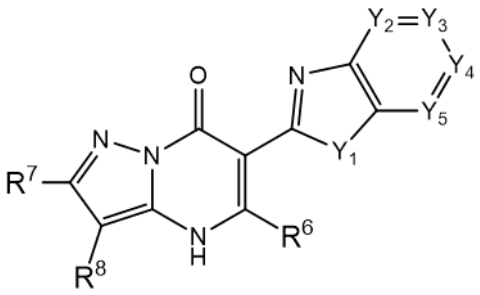
h) cuando R^6 es metilo o etilo, R^7 es metilo y R^8 es fenilo no sustituido, R^5 no es pirazolo[1,5-*a*]pirimidin-7-ilo sustituido;

i) cuando R^6 es H, R^7 es isopropilo y R^8 es metilo, R^5 no es pirazolo no sustituido; y

j) el compuesto no es en donde R^5 es CH_2-fenilo no sustituido, R^6 es H, R^7 es metilo y R^8 es fenilo no sustituido.

25. El compuesto de acuerdo con la reivindicación 24, en donde R^5 es un heteroarilo bicíclico de 9 o 10 miembros opcionalmente sustituido con 1, 2, 3 o 4 R^{17}.

26. El compuesto de acuerdo con la reivindicación 24, en donde el compuesto es de la Fórmula (IIIa):



(IIIa),

o una sal aceptable desde el punto de vista farmacéutico, un solvato aceptable desde el punto de vista farmacéutico o un hidrato aceptable desde el punto de vista farmacéutico de este, en donde Y_1 es -O-, -NH-, -NR^{24}- o -S-, e Y_2, Y_3, Y_4 e Y_5 son -N= o -CR^{25}=, siempre que 0, 1 o 2 de Y_2, Y_3, Y_4 e Y_5 sean -N=; en donde R^{24} se selecciona del grupo que consiste en C_{1-3}haloalquilo; C_{3-6}cicloalquilo monocíclico; C_{1-3}alquilo opcionalmente sustituido con un C_{3-6}cicloalquilo monocíclico, -OH, -OC_{1-3}alquilo, -C(=O)OH,

-C(=O)OC_{1-3}alquilo, -NH_2, -NHC_{1-3}alquilo o -$N(C_{1-3}alquilo)_2$; y fenilo opcionalmente sustituido con un halo, -CN, C_{1-3}alquilo, C_{1-3}haloalquilo, -OC_{1-3}alquilo, -NH_2, -NHC_{1-3}alquilo o -$N(C_{1-3}alquilo)_2$; y en donde R^{25} es H o R^{17}, siempre que 0, 1, 2 o 3 de Y_2, Y_3, Y_4 e Y_5 sean -CR^{25}= en donde R^{25} es R^{17}.

27. El compuesto de acuerdo con la reivindicación 1, en donde el compuesto se selecciona del grupo que consiste en un compuesto como se indica en la Tabla 1A o la Tabla 1B.

28. Una composición farmacéutica que comprende el compuesto de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones anteriores, o una sal aceptable desde el punto de vista farmacéutico, un solvato aceptable desde el punto de vista farmacéutico o un hidrato aceptable desde el punto de vista farmacéutico de este, junto con un diluyente o portador aceptable desde el punto de vista farmacéutico.

29. Un método para inhibir la vía cGAS/STING en una célula, que comprende poner en contacto la célula con el compuesto de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones 1 a 27, o una sal aceptable desde el punto de vista farmacéutico, un solvato aceptable desde el punto de vista farmacéutico o un hidrato aceptable desde el punto de vista farmacéutico de este, o la composición de acuerdo con la reivindicación 28.

30. Un método para inhibir la producción de citocinas en una célula, que comprende poner en contacto la célula con el compuesto de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones 1 a 27, o una sal aceptable desde el punto de vista farmacéutico, un solvato aceptable desde el punto de vista farmacéutico o un hidrato

aceptable desde el punto de vista farmacéutico de este, o la composición de acuerdo con la reivindicación 28.

31. Un método para tratar una afección mediada por la vía cGAS/STING, que comprende administrar a un sujeto que lo necesite una cantidad eficaz de un compuesto de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones 1 a 27, o una sal aceptable desde el punto de vista farmacéutico, un solvato aceptable desde el punto de vista farmacéutico o un hidrato aceptable desde el punto de vista farmacéutico de este, o la composición de acuerdo con la reivindicación 28.

32. El método de acuerdo con la reivindicación 31, en donde la afección mediada por la vía cGAS/STING es una afección autoinmunitaria, inflamatoria o neurodegenerativa.

33. Un método para tratar una enfermedad en un sujeto, que comprende administrar al sujeto que lo necesita una cantidad terapéuticamente eficaz del compuesto de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones 1 a 27, o una sal aceptable desde el punto de vista farmacéutico, un solvato aceptable desde el punto de vista farmacéutico o un hidrato aceptable desde el punto de vista farmacéutico de este, o la composición de acuerdo con la reivindicación 28, en donde la enfermedad se selecciona del grupo que consiste en el síndrome de respuesta inflamatoria sistémica (SIRS), sepsis, choque séptico, aterosclerosis, celiaquía, dermatomiositis, esclerodermia, cistitis intersticial, rechazo de trasplante (por ejemplo, enfermedad del injerto contra el huésped), síndrome de Aicardi-Goutieres, síndrome de progeria de Hutchison Guilford, síndrome de Singleton-Merten, síndrome autoinflamatorio asociado al proteasoma, SAVI (vasculopatía asociada a STING con inicio en la infancia), síndrome de CANDLE (dermatosis neutrofílica crónica atípica con lipodistrofia y temperatura elevada), lupus eritematoso de sabañones, lupus eritematoso sistémico, artritis reumatoide, artritis reumatoide juvenil, enfermedad de Wegener, enfermedad intestinal inflamatoria (por ejemplo, colitis ulcerosa, enfermedad de Crohn), púrpura trombocitopénica idiopática, púrpura trombocitopénica trombótica, trombocitopenia autoinmunitaria, esclerosis múltiple, psoriasis, nefropatía por IgA, polineuropatías por IgM, glomerulonefritis, miocarditis autoinmunitaria, miastenia grave, vasculitis, diabetes tipo 1, diabetes tipo 2, síndrome de Sjorgen, trastorno pigmentario reticulado ligado al cromosoma X, polimiositis, espondiloencondrodisplasia, degeneración macular relacionada con la edad, enfermedad de Alzheimer y enfermedad de Parkinson.

34. Un método para tratar una enfermedad en un sujeto, que comprende administrar al sujeto que lo necesita una cantidad terapéuticamente eficaz del

compuesto de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones 1 a 27, inclusive cualquier sal aceptable desde el punto de vista farmacéutico, solvato aceptable desde el punto de vista farmacéutico o hidrato aceptable desde el punto de vista farmacéutico de este, o la composición de acuerdo con la reivindicación 28, en combinación con un inhibidor de la quinasa Janus (Jak), en donde la enfermedad se selecciona del grupo que consiste en el síndrome de respuesta inflamatoria sistémica (SIRS), sepsis, choque séptico, aterosclerosis, celiaquía, dermatomiositis, esclerodermia, cistitis intersticial, rechazo de trasplante (por ejemplo, enfermedad del injerto contra el huésped), síndrome de Aicardi-Goutieres, síndrome de progeria de Hutchison Guilford, síndrome de Singleton-Merten, síndrome autoinflamatorio asociado al proteasoma, SAVI (vasculopatía asociada a STING con inicio en la infancia), síndrome de CANDLE (dermatosis neutrofílica crónica atípica con lipodistrofia y temperatura elevada), lupus eritematoso de sabañones, lupus eritematoso sistémico, artritis reumatoide, artritis reumatoide juvenil, enfermedad de Wegener, enfermedad intestinal inflamatoria (por ejemplo, colitis ulcerosa, enfermedad de Crohn), púrpura trombocitopénica idiopática, púrpura trombocitopénica trombótica, trombocitopenia autoinmunitaria, esclerosis múltiple, psoriasis, nefropatía por IgA, polineuropatías por IgM, glomerulonefritis, miocarditis autoinmunitaria, miastenia grave, vasculitis, diabetes tipo 1, diabetes tipo 2, síndrome de Sjorgen, trastorno pigmentario reticulado ligado al cromosoma X, polimiositis, espondiloencondrodisplasia, degeneración macular relacionada con la edad, enfermedad de Alzheimer y enfermedad de Parkinson.

35. Un compuesto de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones 1 a 27 para su uso en el tratamiento de una afección mediada por la vía cGAS/STING.

36. Un compuesto de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones 1 a 27 para su uso en combinación con un inhibidor de la quinasa Janus, para el tratamiento de una enfermedad seleccionada del grupo que consiste en el síndrome de respuesta inflamatoria sistémica (SIRS), sepsis, choque séptico, aterosclerosis, celiaquía, dermatomiositis, esclerodermia, cistitis intersticial, rechazo de trasplante (por ejemplo, enfermedad del injerto contra el huésped), síndrome de Aicardi-Goutieres, síndrome de progeria de Hutchison Guilford, síndrome de Singleton-Merten, síndrome autoinflamatorio asociado al proteasoma, SAVI (vasculopatía asociada a STING con inicio en la infancia), síndrome de CANDLE (dermatosis neutrofílica crónica atípica con lipodistrofia y temperatura elevada), lupus eritematoso de sabañones, lupus eritematoso sistémico, artritis reumatoide, artritis reumatoide juvenil, enfermedad de Wegener, enfermedad intestinal inflamatoria (por ejemplo, colitis ulcerosa, enfermedad

de Crohn), púrpura trombocitopénica idiopática, púrpura trombocitopénica trombótica, trombocitopenia autoinmunitaria, esclerosis múltiple, psoriasis, nefropatía por IgA, polineuropatías por IgM, glomerulonefritis, miocarditis autoinmunitaria, miastenia grave, vasculitis, diabetes tipo 1, diabetes tipo 2, síndrome de Sjorgen, trastorno pigmentario reticulado ligado al cromosoma X, polimiositis, espondiloencondrodisplasia, degeneración macular relacionada con la edad, enfermedad de Alzheimer y enfermedad de Parkinson.

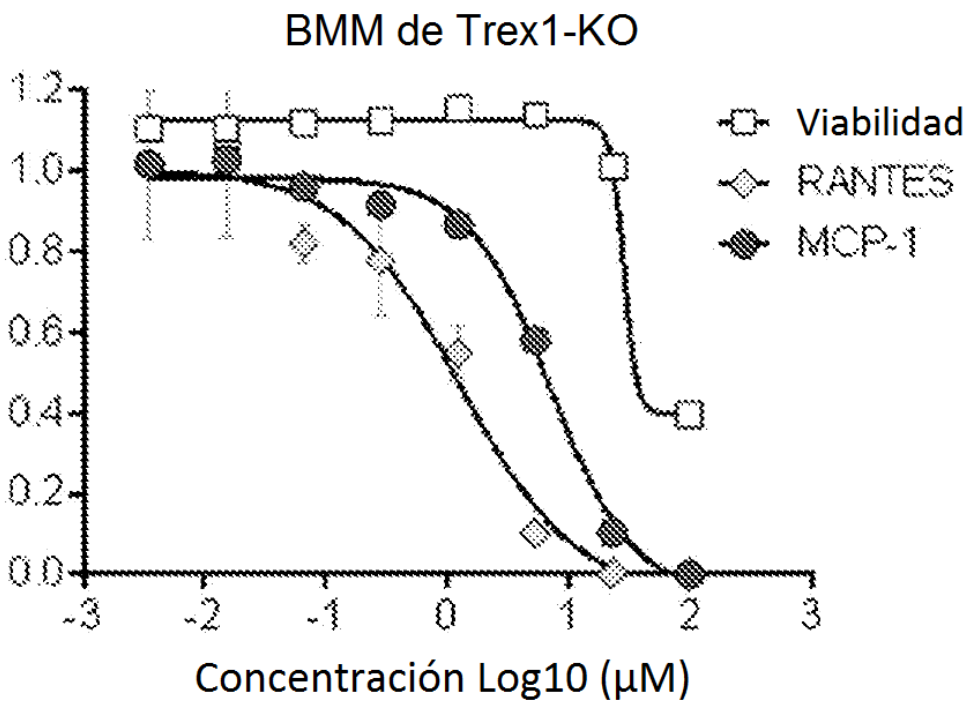
37. Una composición que comprende un compuesto de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones 1 a 27 y un inhibidor de la quinasa Janus.

38. Un kit que comprende un compuesto de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones 1 a 27 y un inhibidor de la quinasa Janus.

RESUMEN

La presente invención se refiere a compuestos de pirazolopirimidinona. La presente invención también se refiere a composiciones farmacéuticas que contienen estos compuestos y a métodos para tratar enfermedades autoinmunitarias, inflamatorias y neurodegenerativas mediante la administración de estos compuestos y composiciones farmacéuticas a sujetos que los necesitan. La presente invención también se refiere al uso de tales compuestos para investigación u otros fines no terapéuticos.

Figura 1


BMM de Trex1-KO
1.2
1.0
0.8
0.6
0.4
0.2
0.0
-3
-2
-1
0
1
2
3
Concentración Log10 (µM)
Viabilidad
RANTES
MCP-1