

19



OFICINA ESPAÑOLA DE
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA



11 Número de publicación: **2 999 633**

51 Int. Cl.:

C07D 487/02 (2006.01)

C07D 487/04 (2006.01)

A61P 31/04 (2006.01)

A61K 31/40 (2006.01)

12

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

86 Fecha de presentación y número de la solicitud internacional: **27.11.2019** **PCT/EP2019/082663**

87 Fecha y número de publicación internacional: **04.06.2020** **WO20109350**

96 Fecha de presentación y número de la solicitud europea: **27.11.2019** **E 19809076 (3)**

97 Fecha y número de publicación de la concesión europea: **20.11.2024** **EP 3887375**

54 Título: **Derivados de 3-(fenilsulfonil)-[1,2,3]triazolo[1,5A]quinazolin-5(4H)-ona**

30 Prioridad:

28.11.2018 EP 18208943

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

26.02.2025

73 Titular/es:

BIOVERSYS AG (100.00%)
Hochbergerstrasse 60c
4057 Basel, CH

72 Inventor/es:

BOUROTTE, MARILYNE;
PIEREN, MICHEL;
LOCIURO, SERGIO;
GITZINGER, MARC;
KEMMER, CHRISTIAN;
SCHELLHORN, BIRGIT;
SCHILL, JULIAN y
SCHNEIDER, PETER

74 Agente/Representante:

FERNÁNDEZ POU, Felipe

Observaciones:

Véase nota informativa (Remarks, Remarques o Bemerkungen) en el folleto original publicado por la Oficina Europea de Patentes

ES 2 999 633 T3

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

DESCRIPCIÓN

Derivados de 3-(fenilsulfonil)-[1,2,3]triazolo[1,5A]quinazolin-5(4H)-ona

La presente invención se refiere a derivados de 3-(fenilsulfonil)-[1,2,3]triazolo[1,5A]quinazolin-5(4H)-ona y composiciones farmacéuticas de estos, así como también a sus usos en métodos para reducir la virulencia de bacterias que expresan el regulador génico accesorio A (AgrA) o un ortólogo de AgrA, preferentemente en *Staphylococcus aureus*, o en métodos para prevenir o tratar enfermedades causadas o exacerbadas por bacterias, preferentemente por *Staphylococcus aureus*, como infecciones de la piel o pulmonares, dermatitis atópica o psoriasis en un sujeto. Por lo tanto, la presente invención se refiere a composiciones y métodos de antivirulencia para tratar, mejorar y/o prevenir enfermedades causadas o exacerbadas por bacterias, preferentemente por *Staphylococcus aureus*, y más particularmente a composiciones y métodos para reducir la virulencia de bacterias que expresan AgrA o un ortólogo de AgrA, preferentemente AgrA.

Estado de la técnica

Staphylococcus aureus es un comensal humano y un patógeno oportunista notorio que causa infecciones graves adquiridas en la comunidad y adquiridas en el hospital. *S. aureus* es capaz de provocar una amplia variedad de infecciones que van desde infecciones superficiales de la piel leves hasta afecciones sistémicas graves que amenazan la vida, tales como endocarditis, neumonía o sepsis (Lee AS, y otros (2018) Nat Rev Dis Primers, Vol 4, Artículo 18033 pp 1-23 (doi:10.1038/nrdp.2018.33). Además, *S. aureus* también se ha implicado en la contribución a afecciones cutáneas alérgicas tales como dermatitis atópica (Geoghegan JA, y otros (2018) Trends Microbiol 26(6):484-497). El éxito de *S. aureus* para provocar tal variedad de enfermedades es una consecuencia del extenso arsenal de factores de virulencia producidos combinados con la resistencia a β -lactamas y, para la mayoría de los clones, la resistencia a otras clases de antibióticos. La resistencia a antibióticos clínicamente relevante ha evolucionado contra prácticamente todos los antibióticos desplegados, mientras que el descubrimiento y el desarrollo de nuevas clases de antibióticos se retrasan, lo que provoca la crisis de resistencia a antibióticos a la que nos enfrentamos hoy. En consecuencia, las estrategias alternativas para tratar o prevenir *S. aureus* infecciones bacterianas mediadas que también son eficaces contra cepas multiresistentes, tales como la *S. aureus* resistente a meticilina (MRSA), se necesitan (Dickey SW, y otros (2017) Nat Rev Drug Discov 16(7):457-471).

Una de estas estrategias es el enfoque de antivirulencia mediante el cual solo se dirigen los rasgos asociados a la virulencia, pero no relevantes para la supervivencia/aptitud. A diferencia de las terapias antibióticas comunes, los fármacos antivirulencia no son per se bacteriostáticos (que inhiben el crecimiento bacteriano) o bactericidas (que matan las bacterias). Este enfoque se centra en desarmar las bacterias patógenas al bloquear la expresión o neutralizar sus factores de virulencia, lo que finalmente interfiere con los mecanismos de patogenicidad bacteriana y, de esta manera, promueve la eliminación de los patógenos por el sistema inmunitario del huésped. Debido a que los fármacos antivirulencia no interfieren con los mecanismos esenciales del crecimiento y la supervivencia bacterianos, se supone que alivian la presión sobre el patógeno para desarrollar resistencia. Otra ventaja es que los fármacos antivirulencia específicos preservan la microbiota del huésped saludable y, eventualmente, incluso ayudan a contrarrestar la disbiosis microbiana al disminuir la agresividad de los patógenos tales como *S. aureus*. Es importante destacar que los enfoques antivirulencia ofrecen un depósito aumentado de dianas farmacológicas y, por lo tanto, la posibilidad de generar antimicrobianos alternativos con un modo de acción novedoso (Mühlen S & Dersch P (2016) Curr Top Microbiol Immunol 398:147-183).

Cómo se regulan los factores de virulencia en *S. aureus*: El operón *agr* es un sistema de autoinducción bacteriano que controla la expresión de factores de virulencia dependientes de la densidad celular en *S. aureus*. Consiste en dos promotores divergentes, P2 y P3, donde P2 es responsable de producir los componentes del sistema de autoinducción (AgrB, D, C, A, ver la Figura 1). El péptido precursor AgrD es procesado por AgrB para formar el péptido autoinductor maduro (AIP) que se secreta a través de la membrana bacteriana. AIP se une a la histidina-cinasa AgrC y activa el regulador transcripcional AgrA por medio de la fosforilación que impulsa la expresión desde P2 y P3. Existen cuatro variantes alélicas (tipos I-IV) de *agr*, cada uno codifica un AIP distinto, que funciona como ligando específico para el AgrC de su propia célula, pero como un inhibidor de otras variantes de AgrC. P3 produce el *agr* molécula efectora de ARNIII que junto con AgrA es responsable del control transcripcional de aproximadamente 200 genes que incluyen múltiples factores de virulencia y vías metabólicas involucradas en el crecimiento de fase estacionaria (Khan BA, y otros (2015) Expert Opin Investig Drugs 24(5):689-704). Los ejemplos de factores de virulencia regulados por AgrA son proteínas asociadas a la superficie celular, tales como la proteína A (SpA) y proteínas de unión a fibronectina, toxinas secretadas tales como α -hemolisina/ α -toxina (Hla), δ -hemolisina (Hld), modulinas solubles en fenol (PSM), leucocidina de Panton-Valentine (PVL), leucotoxina E y D (LukED), leucotoxina G y H (LukGH), o proteasas secretadas tales como SspA o aureolisina. En conjunto, los numerosos y multifuncionales determinantes de virulencia hacen que la patogénesis de *S. aureus* sea particularmente compleja y proporcionan al patógeno un arsenal de mecanismos para dañar al huésped o eludir y evadir las defensas inmunitarias del huésped. Es importante señalar que la mayoría de los factores de virulencia regulados por AgrA son causales para el *S. aureus* patogenicidad en infecciones de piel y tejidos blandos (SSTI), infecciones pulmonares, y también demostraron contribuir a enfermedades crónicas inflamatorias de la piel, tales como dermatitis atópica

(Oliveira D y otros (2018) *Toxins* 10: 252 (doi:10.3390/toxins10060252); Geoghegan JA, y otros (2018) *Trends Microbiol* 26(6):484-497).

Cómo podríamos prevenir la expresión del factor de virulencia: Se cree que la inhibición de la expresión del ARNIII regulador central combinada con la inhibición de la producción de PSMα conduce a una potente reducción global en los niveles de factores de virulencia (ver la Figura 1). Las estrategias actuales para suprimir la expresión de ARNIII pueden agruparse en diferentes categorías (1) inhibidores competitivos de la histidina cinasa AgrC, (2) inhibidores de la transcripción de ARNIII (mecanismos precisos indeterminados) y (3) inhibición de las interacciones AgrA-P2/P3. La diana de AgrA tiene la ventaja de bloquear la expresión del factor de virulencia dependiente de AgrA en los cuatro grupos de *agr* (Gordon CP, y otros (2013) *J Med Chem* 56(4):1389-404).

Recientemente, un inhibidor de AgrA denominado Savirin fue encontrado por Sully y colegas en un cribado de 24 087 compuestos seleccionados para la inhibición de *agr* inducido por la feromona peptídica tiolactona cíclica (AIP) en el contexto de estudios relacionados con infecciones bacterianas agudas de piel y tejidos blandos causadas por *S. aureus* (Sully EK, y otros (2014) *PLoS Pathog* 10(6): e1004174). Se demostró que Savirin es un potente modulador de la transcripción de genes de toxina regulada por AgrA, tales como *hla*, *psma* y *pvl* en todos los cuatro *agr* grupos sin afectar la viabilidad de *S. aureus*. Savirin inhibió la lisis de los glóbulos rojos (GR) inducida por exotoxina. No se desarrolló resistencia después de múltiples pasajes con Savirin. Se demostró que la molécula interfiere con la interacción AgrA-ADN y evita la regulación positiva de los genes de virulencia. Se observó una reducción significativa en el tamaño del absceso y la dermonecrosis en ratones infectados con una cepa tipo MRSA USA300 cuando se aplicó Savirin varias veces.

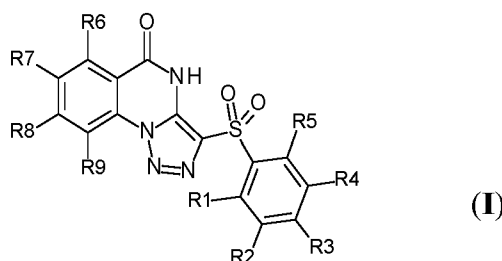
A pesar de los hallazgos recientes, todavía existe una inmensa necesidad de compuestos capaces de reducir la virulencia de las bacterias, preferentemente de *S. aureus*, que expresan AgrA y/o para inhibir la autoinducción en bacterias, preferentemente en *S. aureus*, para prevenir o tratar así infecciones bacterianas y/o enfermedades causadas o exacerbadas por bacterias, preferentemente por *S. aureus*, tales como infecciones de la piel o pulmonares, dermatitis atópica o psoriasis.

Resumen de la invención

Ahora hemos identificado sorprendentemente una nueva serie de compuestos capaces de interactuar con AgrA e inhibir la expresión de factores de virulencia regulados por AgrA. En particular, se ha demostrado mediante qRT-PCR que los compuestos de la invención son capaces de reducir la expresión de *ARNIII*, el ARN regulador más central que controla la expresión de la mayoría de los factores de virulencia, tales como la α-hemolisina. Mediante qRT-PCR hemos demostrado que la expresión de *psma* se reduce significativamente mediante los compuestos inventivos. Los compuestos de la invención reducen la expresión de *ARNIII* y *psma* más eficazmente que Savirin. Además, la incubación de MRSA con los compuestos inventivos e inhibidores de AgrA, respectivamente, da como resultado la prevención del daño de los glóbulos rojos (RBC) controlado por el ensayo de hemólisis. Los compuestos de la invención son más potentes en la prevención de la lisis de los glóbulos rojos que Savirin. Los compuestos de la invención típicamente no son antibacterianos y no citotóxicos para las células de mamíferos, por lo tanto, se clasifican los compuestos de la invención como inhibidores de la virulencia, es decir, compuestos que modulan los niveles de factores de virulencia de las bacterias, preferentemente *S. aureus*, pero no inhiben directamente el crecimiento o matan las bacterias.

La invención se expone más abajo y en el conjunto de reivindicaciones adjuntas.

En particular y en un primer aspecto, la presente invención proporciona una composición farmacéutica que comprende al menos un compuesto de acuerdo con la fórmula (I)



en donde

R1 y R5 se seleccionan independientemente de H, halógeno, alquilo C₁-C₃ opcionalmente sustituido por uno o más R11, o alcoxi C₁-C₃;

R3 se selecciona de halógeno, CN, alquilo C₁-C₆ opcionalmente sustituido por uno o más R11, alcoxi C₁-C₆ opcionalmente sustituido por uno o más R11, cicloalquilo C₃-C₆ opcionalmente sustituido por uno o más R11, -

N(R12)(R13), -C(O)N(R12)(R13), -N(R14)-C(O)-R15, -C(O)-OR16, y un heterociclo aromático de 5 a 6 miembros que contiene de 1 a 4 heteroátomos de nitrógeno opcionalmente sustituidos por uno o más R17;

R2 y R4 se seleccionan independientemente de H, halógeno, alquilo C₁-C₆ opcionalmente sustituido por uno o más R11;

R6 y R9 se seleccionan independientemente de H, halógeno, hidroxilo, alquilo C₁-C₃ opcionalmente sustituido por uno o más F, alcoxi C₁-C₃ opcionalmente sustituido por uno o más F;

R7 y R8 se seleccionan independientemente de H, halógeno, hidroxilo, NO₂, CN, alquilo C₁-C₆ opcionalmente sustituido por uno o más R11, alcoxi C₁-C₆ opcionalmente sustituido por uno o más R11, cicloalquilo C₃-C₆ opcionalmente sustituido por uno o más R11, -alquilo C_n-N(R12)(R13) con n=0-3, -alquilo C_n-C(O)N(R12)(R13) con n=0-3, -alquilo C_n-N(R14)-C(O)-R15 con n=0-3, -alquilo C_n-C(O)-OR16 con n=0-3, -O(alquilo C₁-C₃-O)_m-alquilo C₁-C₃-OR10 con m=0-3, -alquilo C_n-OR16 con n=0-3, -NH-alquilo C_n-R18 con n=0-3; -O-alquilo C_n-R18 con n=0-3; y un heterociclo opcionalmente sustituido por uno o más R17;

R10 se selecciona de H y alquilo C₁-C₆ opcionalmente sustituido por uno o más R11;

dicho uno o más R11 se selecciona independientemente de Cl, F e hidroxilo;

R12, R13, R14, R15 y R16 se seleccionan independientemente de H, alquilo C₁-C₆ opcionalmente sustituido por uno o más R11, cicloalquilo C₃-C₆ opcionalmente sustituido por uno o más R11, -SO₂-alquilo C₁-C₆ opcionalmente sustituido por uno o más R11, o en donde dicho R12 y R13 junto con el nitrógeno al que están unidos forman un heterociclo opcionalmente sustituido por uno o más R17;

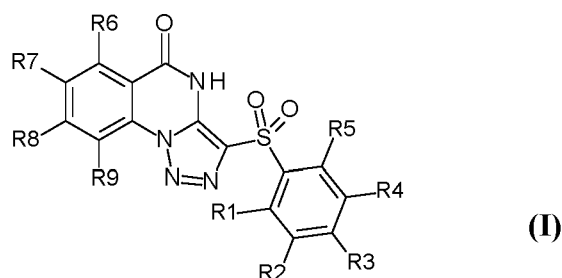
dicho uno o más R17 se selecciona independientemente de halógeno, hidroxilo, NO₂, CN, -N(R12)(R13), -C(O)-R16, -C(O)-OR16, -alquilo C_n-OR16 con n=0-3, alquilo C₁-C₆ opcionalmente sustituido por uno o más R11, y alcoxi C₁-C₆ opcionalmente sustituido por uno o más R11;

R18 se selecciona de -N(R12)(R13), -OR10, -C(O)-R16, -C(O)-OR16, -C(O)-N(R12)(R13), CN, y un heterociclo opcionalmente sustituido por uno o más R17; y

en donde al menos uno de R1, R2, R4, R5, R6, R7, R8 o R9 no es H;

y sales, estereoisómeros, enantiómeros, tautómeros farmacéuticamente aceptables de los compuestos de fórmula (I).

En un aspecto adicional, la presente invención proporciona un compuesto de fórmula (I)



en donde

R1 y R5 se seleccionan independientemente de H, halógeno, alquilo C₁-C₃ opcionalmente sustituido por uno o más R11, o alcoxi C₁-C₃;

R3 se selecciona de halógeno, CN, alquilo C₁-C₆ opcionalmente sustituido por uno o más R11, alcoxi C₁-C₆ opcionalmente sustituido por uno o más R11, cicloalquilo C₃-C₆ opcionalmente sustituido por uno o más R11, -N(R12)(R13), -C(O)N(R12)(R13), -N(R14)-C(O)-R15, -C(O)-OR16, y un heterociclo aromático de 5 a 6 miembros que contiene de 1 a 4 heteroátomos de nitrógeno opcionalmente sustituidos por uno o más R17;

R2 y R4 se seleccionan independientemente de H, halógeno, alquilo C₁-C₆ opcionalmente sustituido por uno o más R11;

R6 y R9 se seleccionan independientemente de H, halógeno, hidroxilo, alquilo C₁-C₃ opcionalmente sustituido por uno o más F, alcoxi C₁-C₃ opcionalmente sustituido por uno o más F;

R7 y R8 se seleccionan independientemente de H, halógeno, hidroxilo, NO₂, CN, alcoxi C₁-C₆ opcionalmente sustituido por uno o más R11, alquilo C₁-C₆ opcionalmente sustituido por uno o más R11, cicloalquilo C₃-C₆ opcionalmente sustituido por uno o más R11, -alquilo C_n-N(R12)(R13) con n=0-3, -alquilo C_n-C(O)N(R12)(R13) con n=0-3, -alquilo C_n-N(R14)-C(O)-R15 con n=0-3, -alquilo C_n-C(O)-OR16 con n=0-3, -O(alquilo C₁-C₃-O)_m-alquilo C₁-C₃-OR10 con m=0-3, -alquilo C_n-OR16 con n=0-3, -NH-alquilo C_n-R18 con n=0-3; -O-alquilo C_n-R18 con n=0-3; y un heterociclo opcionalmente sustituido por uno o más R17;

R10 se selecciona de H y alquilo C₁-C₆ opcionalmente sustituido por uno o más R11;

dicho uno o más R11 se selecciona independientemente de Cl, F e hidroxilo;

R12, R13, R14, R15 y R16 se seleccionan independientemente de H, alquilo C₁-C₆ opcionalmente sustituido por uno o más R11, cicloalquilo C₃-C₆ opcionalmente sustituido por uno o más R11, -SO₂-alquilo C₁-C₆ opcionalmente sustituido por uno o más R11, o en donde dicho R12 y R13 junto con el nitrógeno al que están unidos forman un heterociclo opcionalmente sustituido por uno o más R17;

dicho uno o más R17 se selecciona independientemente de halógeno, hidroxilo, NO₂, CN, -N(R12)(R13), -C(O)-R16, -C(O)-OR16, -alquilo C_n-OR16 con n=0-3, alquilo C₁-C₆ opcionalmente sustituido por uno o más R11, y alcoxi C₁-C₆ opcionalmente sustituido por uno o más R11;

R18 se selecciona de -N(R12)(R13), -OR10, -C(O)-R16, -C(O)-OR16, -C(O)-N(R12)(R13), CN, y un heterociclo opcionalmente sustituido por uno o más R17; y

en donde al menos uno de R1, R2, R4, R5, R6, R7, R8 o R9 no es H; y siempre y cuando

si R3 es metilo y R1 es metilo, entonces al menos uno de dichos R2, R4 a R9 no es H;

si R3 es metilo y R1 es metilo y R5 es metilo, entonces al menos uno de dichos R2, R4, R6 a R9 no es H;

si R3 es metilo y R2 es metilo, entonces R7 no es Cl;

si R3 es metilo y R7 es Cl, entonces al menos uno de R1, R2, R4, R5, R6, R8, R9 no es H;

si R3 es metilo y R7 y R8 son ambos metoxi, entonces al menos uno de R1, R2, R4 a R6, R9 no es H;

si R3 es Cl y R7 y R8 son ambos metoxi, entonces al menos uno de R1, R2, R4 a R6, R9 no es H;

si R3 es F y R7 es metilo, entonces al menos uno de R1, R2, R4 a R6, R9 no es H;

si R3 es metilo y R2 es metilo, entonces al menos uno de R1, R4 a R9 no es H;

si R3 es etilo y R7 es Cl, entonces al menos uno de R1, R2, R4 a R6, R8 a R9 no es H;

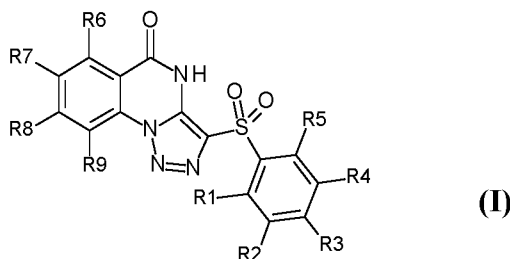
si R3 es metoxi y R2 es metoxi, entonces al menos uno de R1, R4 a R9 no es H;

si R1 es Cl y R3 es Cl, entonces al menos uno de R2, R4 a R9 no es H;

y sales, estereoisómeros, enantiómeros, tautómeros farmacéuticamente aceptables de los compuestos de fórmula (I).

Por lo tanto, la presente invención proporciona derivados de 3-(fenilsulfonil)-[1,2,3]triazolo[1,5a]quinazolin-5(4H)-ona di-, tri- o multisustituidos, preferentemente derivados de 3-(fenilsulfonil)-[1,2,3]triazolo[1,5a]quinazolin-5(4H)-ona di- y trisustituidos, en donde además de la posición 4 o para (R3) del anillo fenilo unido al grupo sulfonilo, está presente al menos un sustituyente adicional ya sea en dicho anillo fenilo o en el anillo de benceno del resto de quinazolina y no es hidrógeno.

En un aspecto adicional, la presente invención proporciona un compuesto de acuerdo con la fórmula (I) para el uso en un método para reducir la virulencia de las bacterias, preferentemente de las bacterias que expresan AgrA o un ortólogo de AgrA, preferentemente AgrA, y aún más preferentemente de las bacterias del género seleccionado de *Staphylococcus*, *Streptococcus* o *Clostridium*, con mayor preferencia de *Staphylococcus*, y nuevamente, con la preferencia adicional de *Staphylococcus aureus*,



en donde

R1 y R5 se seleccionan independientemente de H, halógeno, alquilo C₁-C₃ opcionalmente sustituido por uno o más R11, o alcoxi C₁-C₃;

R3 se selecciona de halógeno, CN, alquilo C₁-C₆ opcionalmente sustituido por uno o más R11, alcoxi C₁-C₆ opcionalmente sustituido por uno o más R11, cicloalquilo C₃-C₆ opcionalmente sustituido por uno o más R11, -N(R12)(R13), -C(O)N(R12)(R13), -N(R14)-C(O)-R15, -C(O)-OR16, y un heterociclo aromático de 5 a 6 miembros que contiene de 1 a 4 heteroátomos de nitrógeno opcionalmente sustituidos por uno o más R17;

R2 y R4 se seleccionan independientemente de H, halógeno, alquilo C₁-C₆ opcionalmente sustituido por uno o más R11;

R6 y R9 se seleccionan independientemente de H, halógeno, hidroxilo, alquilo C₁-C₃ opcionalmente sustituido por uno o más F, alcoxi C₁-C₃ opcionalmente sustituido por uno o más F;

R7 y R8 se seleccionan independientemente de H, halógeno, hidroxilo, NO₂, CN, alquilo C₁-C₆ opcionalmente sustituido por uno o más R11, alcoxi C₁-C₆ opcionalmente sustituido por uno o más R11, cicloalquilo C₃-C₆ opcionalmente sustituido por uno o más R11, -alquilo C_n-N(R12)(R13) con n=0-3, -alquilo C_n-C(O)N(R12)(R13) con n=0-3, -alquilo C_n-N(R14)-C(O)-R15 con n=0-3, -alquilo C_n-C(O)-OR16 con n=0-3, -O(alquilo C₁-C₃-O)_m-alquilo C₁-C₃-OR10 con m=0-3, -alquilo C_n-OR16 con n=0-3, -NH-alquilo C_n-R18 con n=0-3; -O-alquilo C_n-R18 con n=0-3; y un heterociclo opcionalmente sustituido por uno o más R17;

R10 se selecciona de H y alquilo C₁-C₆ opcionalmente sustituido por uno o más R11;

dicho uno o más R11 se selecciona independientemente de Cl, F e hidroxilo;

R12, R13, R14, R15 y R16 se seleccionan independientemente de H, alquilo C₁-C₆ opcionalmente sustituido por uno o más R11, cicloalquilo C₃-C₆ opcionalmente sustituido por uno o más R11, -SO₂-alquilo C₁-C₆ opcionalmente sustituido por uno o más R11, o en donde dicho R12 y R13 junto con el nitrógeno al que están

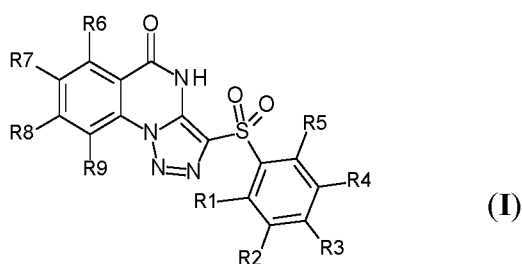
unidos forman un heterociclo opcionalmente sustituido por uno o más R17; dicho uno o más R17 se selecciona independientemente de halógeno, hidroxilo, NO₂, CN, -N(R12)(R13), -C(O)-R16, -C(O)-OR16, -alquilo C_n-OR16 con n=0-3, alquilo C₁-C₆ opcionalmente sustituido por uno o más R11, y

alcoxi C₁-C₆ opcionalmente sustituido por uno o más R11; R18 se selecciona de -N(R12)(R13), -OR10, -C(O)-R16, -C(O)-OR16, -C(O)-N(R12)(R13), CN, y un heterociclo

opcionalmente sustituido por uno o más R17; y en donde al menos uno de R1, R2, R4, R5, R6, R7, R8 o R9 no es H;

y sales, estereoisómeros, enantiómeros, tautómeros farmacéuticamente aceptables de los compuestos de fórmula (I).

En un aspecto adicional, la presente invención proporciona un compuesto de acuerdo con la fórmula (I) para el uso en un método para prevenir o tratar una enfermedad, preferentemente una infección o una enfermedad inflamatoria, con mayor preferencia una infección bacteriana o una enfermedad inflamatoria de la piel, causada o exacerbada por bacterias, en donde preferentemente dicha bacteria se selecciona del género de *Staphylococcus*, *Streptococcus* o *Clostridium*, con mayor preferencia de *Staphylococcus*, y nuevamente, aún más preferentemente en donde dicha bacteria es *Staphylococcus aureus*,



en donde

R1 y R5 se seleccionan independientemente de H, halógeno, alquilo C₁-C₃ opcionalmente sustituido por uno o más R11, o alcoxi C₁-C₃;

R3 se selecciona de halógeno, CN, alquilo C₁-C₆ opcionalmente sustituido por uno o más R11, alcoxi C₁-C₆ opcionalmente sustituido por uno o más R11, cicloalquilo C₃-C₆ opcionalmente sustituido por uno o más R11, -N(R12)(R13), -C(O)N(R12)(R13), -N(R14)-C(O)-R15, -C(O)-OR16, y un heterociclo aromático de 5 a 6 miembros que contiene de 1 a 4 heteroátomos de nitrógeno opcionalmente sustituidos por uno o más R17;

R2 y R4 se seleccionan independientemente de H, halógeno, alquilo C₁-C₆ opcionalmente sustituido por uno o más R11;

R6 y R9 se seleccionan independientemente de H, halógeno, hidroxilo, alquilo C₁-C₃ opcionalmente sustituido por uno o más F, alcoxi C₁-C₃ opcionalmente sustituido por uno o más F;

R7 y R8 se seleccionan independientemente de H, halógeno, hidroxilo, NO₂, CN, alquilo C₁-C₆ opcionalmente sustituido por uno o más R11, alcoxi C₁-C₆ opcionalmente sustituido por uno o más R11, cicloalquilo C₃-C₆ opcionalmente sustituido por uno o más R11, -alquilo C_n-N(R12)(R13) con n=0-3, -alquilo C_n-C(O)N(R12)(R13) con n=0-3, -alquilo C_n-N(R14)-C(O)-R15 con n=0-3, -alquilo C_n-C(O)-OR16 con n=0-3, -O(alquilo C₁-C₃-O)_m-alquilo C₁-C₃-OR10 con m=0-3, -alquilo C_n-OR16 con n=0-3, -NH-alquilo C_n-R18 con n=0-3; -O-alquilo C_n-R18 con n=0-3; y un heterociclo opcionalmente sustituido por uno o más R17;

R10 se selecciona de H y alquilo C₁-C₆ opcionalmente sustituido por uno o más R11;

dicho uno o más R11 se selecciona independientemente de Cl, F e hidroxilo;

R12, R13, R14, R15 y R16 se seleccionan independientemente de H, alquilo C₁-C₆ opcionalmente sustituido por uno o más R11, cicloalquilo C₃-C₆ opcionalmente sustituido por uno o más R11, -SO₂-alquilo C₁-C₆ opcionalmente sustituido por uno o más R11, o en donde dicho R12 y R13 junto con el nitrógeno al que están

unidos forman un heterociclo opcionalmente sustituido por uno o más R17; dicho uno o más R17 se selecciona independientemente de halógeno, hidroxilo, NO₂, CN, -N(R12)(R13), -C(O)-R16, -C(O)-OR16, -alquilo C_n-OR16 con n=0-3, alquilo C₁-C₆ opcionalmente sustituido por uno o más R11, y

alcoxi C₁-C₆ opcionalmente sustituido por uno o más R11; R18 se selecciona de -N(R12)(R13), -OR10, -C(O)-R16, -C(O)-OR16, -C(O)-N(R12)(R13), CN, y un heterociclo

opcionalmente sustituido por uno o más R17; y en donde al menos uno de R1, R2, R4, R5, R6, R7, R8 o R9 no es H;

y sales, estereoisómeros, enantiómeros, tautómeros farmacéuticamente aceptables de los compuestos de fórmula (I).

Otros aspectos y modalidades de la presente invención se harán evidentes a medida que continúe esta descripción.

Descripción de las figuras

La Figura 1 muestra la señalización de autoinducción en estafilococos para controlar la producción de factores de virulencia. El péptido precursor AgrD es procesado por AgrB y el péptido autoinductor maduro (AIP) se secreta a través de la membrana bacteriana. AIP se une a la histidina-cinasa AgrC de su propia célula o en otras células bacterianas. AgrC activa entonces el regulador de respuesta AgrA por medio de la fosforilación. La fosfo-AgrA se une a y activa la transcripción desde el *agr* promotores de P2 y P3, así como también los promotores de los operones *psm* (regulación de AgrA independiente de ARNIII). Los objetivos clásicos de AgrA están bajo control dependiente de ARNIII, que comprende varias toxinas y proteasas que están aumentadas y varias proteínas de unión a la superficie, tales como la proteína A, que están reguladas a la baja. Los inhibidores de moléculas pequeñas que se unen al dominio de unión al ADN de AgrA evitan la unión al promotor P2 y P3, por lo tanto, bloquean la producción continua de AIP (impulsado por P2) y factores de virulencia (impulsado por P3) pero también bloquean la expresión de la regulación de AgrA independiente de ARNIII, tal como la producción de PSM.

La Figura 2 muestra las perturbaciones del desplazamiento químico observadas tras la unión del compuesto a AgrAc. Los espectros ^1H , ^{15}N -HSQC de ^{15}N -AgrAc (100 μM) se registraron en ausencia (gris) o en presencia de 1,6 mM del compuesto 34 de la presente invención (negro). La adición del compuesto 34 dio como resultado la perturbación de los desplazamientos químicos correspondientes a las amidas de la cadena principal para varios residuos en el extremo C-terminal de la proteína. Estas perturbaciones muestran claramente una interacción entre el compuesto 34 y AgrAc.

Descripción detallada de la invención

A menos que se defina de cualquier otra manera, todos los términos técnicos y científicos usados en la presente descripción tienen los mismos significados que los que se entienden comúnmente por un experto en la técnica a la que pertenece esta invención. Las modalidades, modalidades preferidas y modalidades muy preferidas descritas y divulgadas en la presente descripción deben aplicarse a todos los aspectos y otras modalidades, modalidades preferidas y modalidades muy preferidas independientemente de si se hace referencia nuevamente a ellas o su repetición se evita por el bien de la brevedad.

Los artículos "un" y "una", como se usan en la presente, se refieren a uno o a más de uno (es decir, a al menos uno) del objeto gramatical del artículo. El término "o", como se usa en la presente, debe entenderse como "y/o", a menos que el contexto indique claramente de cualquier otra manera.

"Alquilo $\text{C}_1\text{-C}_6$ ", como se usa en la presente, se refiere a alquilo $\text{C}_1\text{-C}_6$, es decir que contiene 1, 2, 3, 4, 5 o 6 átomos de carbono, que pueden ser, por ejemplo, metilo, etilo, n-propilo, isopropilo, n-butilo, isobutilo, sec-butilo, terc-butilo, pentilo lineal o ramificado, hexilo lineal o ramificado. Los alquilos $\text{C}_1\text{-C}_6$ preferidos son los alquilos $\text{C}_1\text{-C}_4$, y aún más preferentemente alquilos $\text{C}_1\text{-C}_3$.

"Alquilo C_n ", como se usa en la presente, se refiere - en dependencia del valor de n - a un enlace si $n=0$, o a una cadena hidrocarbonada lineal o ramificada si n no es 0 y, por lo tanto, alquilo C_n se refiere a un hidrocarburo de cadena lineal o ramificada como se define en alquilo $\text{C}_1\text{-C}_6$.

"Alcoxi $\text{C}_1\text{-C}_6$ ", como se usa en la presente, se refiere a un "hidroxilo sustituido" de la fórmula $(-\text{OR}')$, en donde R' es un alquilo $\text{C}_1\text{-C}_6$ opcionalmente sustituido, como se define en la presente descripción, y el resto de oxígeno se une directamente a la molécula parental, y por lo tanto el término "alcoxi $\text{C}_1\text{-C}_6$ ", como se usa en la presente, se refiere a alcoxi $\text{C}_1\text{-C}_6$ de cadena lineal o ramificada que puede ser, por ejemplo, metoxi, etoxi, n-propoxi, isopropoxi, n-butoxi, isobutoxi, sec-butoxi, terc-butoxi, pentoxi lineal o ramificado, hexiloxi lineal o ramificado. Los alcoxis $\text{C}_1\text{-C}_8$ preferidos son los alcoxis $\text{C}_1\text{-C}_4$.

"Halógeno", como se usa en la presente, se refiere al flúor (fluoro, -F), cloro (cloro, -Cl), bromo (bromo, -Br) y yodo (yodo, -I). Preferentemente se refiere a flúor, cloro o bromo. Esto también se aplica, correspondientemente, al halógeno en combinación con otros significados, tales como haloalquilo.

"Haloalquilo $\text{C}_1\text{-C}_6$ ", como se usa en la presente, se refiere a alquilo $\text{C}_1\text{-C}_6$ como se define en la presente descripción sustituido por uno o más átomos de halógeno, preferentemente uno, dos o tres átomos de halógeno, preferentemente átomos de flúor o cloro. Preferentemente, haloalquilo $\text{C}_1\text{-C}_8$ es alquilo $\text{C}_1\text{-C}_4$ sustituido por uno, dos o tres átomos de flúor o cloro. Los ejemplos preferidos incluyen difluorometilo, trifluorometilo, clorodifluorometilo y 2,2,2-trifluoro-etilo, con la máxima preferencia trifluorometilo.

El término "cicloalquilo", como se usa en la presente, se refiere a una forma mono o bicíclica, típicamente y preferentemente a una forma mono-cíclica, y preferentemente contiene de 3 a 8 átomos de carbono, con mayor preferencia de 3 a 6 átomos de carbono. Los ejemplos específicos y preferidos de grupos cicloalquilo monocíclicos incluyen ciclopropilo, ciclobutilo y ciclohexilo. Por lo tanto, el término "cicloalquilo $\text{C}_3\text{-C}_6$ ", como se usa en la presente, se refiere a una forma monocíclica que contiene de 3 a 6 átomos de carbono y específicamente a ciclopropilo, ciclobutilo, ciclohexilo.

El término "arilo", como se usa en la presente, se refiere a un arilo C₆-C₁₄ monocíclico o policíclico tal como fenilo o naftilo, antrano o fenantrilo, preferentemente a un arilo C₆-C₁₄ monocíclico, y con la máxima preferencia a fenilo.

El término "heterociclo", como se usa en la presente, se refiere a un sistema de anillo aromático, parcialmente saturado o completamente saturado de 4 a 14 miembros que comprende de 1 a 4 heteroátomos seleccionados de nitrógeno, oxígeno y azufre, con la condición de que cada sistema de anillo no pueda contener más de 2 átomos de oxígeno y más de 2 átomos de azufre. Un heterociclo, como se usa en la presente, puede ser un anillo único o dos o más anillos fusionados en donde al menos un anillo contiene un heteroátomo. Preferentemente, el término "heterociclo", como se usa en la presente, se refiere a un sistema aromático, parcialmente saturado o completamente saturado de 5 a 7 miembros, preferentemente de 4-6 miembros, de anillo único que comprende de 1 a 4 heteroátomos seleccionados de nitrógeno, oxígeno y azufre, con la condición de que cada sistema de anillo no pueda contener más de 2 átomos de oxígeno y más de 2 átomos de azufre. Los ejemplos típicos y preferidos de heterociclo aromático monocíclico de la presente invención incluyen piridilo, pirazinilo, pirimidinilo, piridazinilo, furilo, oxadiazolilo, oxazolilo, imidazolilo, tiazolilo, tiadiazolilo, tienilo, pirano, pirrolilo, piridinilo, triazolilo, tetrazolilo, imidazolidinilo y pirazolilo. Los ejemplos típicos y preferidos de heterociclo monocíclico parcialmente saturado o completamente saturado de la presente invención incluyen azetidina, oxetano, dioxolano, pirrolidina, pirrolidina-2-ona, piperidina, morfolina, piperazina, homopiperazina, tetrahidropirano.

Cuando se dice que un grupo está opcionalmente sustituido, preferentemente hay opcionalmente 1-5 sustituyentes, con mayor preferencia opcionalmente 1-3 sustituyentes, nuevamente con mayor preferencia opcionalmente 1 o 2 sustituyentes, y con la máxima preferencia opcionalmente 1 sustituyente. Cuando se dice que un grupo está opcionalmente sustituido, y cuando hay más de un sustituyente para dicha sustitución opcional de dicho grupo, dicho más de un sustituyente puede ser igual o diferente.

El término "ortólogo", como se usa en la presente, denota el significado bien conocido de este término. En esta técnica, los ortólogos son genes en diferentes especies que evolucionaron a partir de un gen ancestral común. Debido a su separación después de un evento de especiación, los ortólogos pueden divergir, pero generalmente tienen similitud a nivel de secuencia y estructura; además, los ortólogos generalmente tienen funciones idénticas. La ortología es un tipo de homología. En esta solicitud, el término ortólogo se usa para incluir el gen ortólogo (ADN o ARN) o el producto peptídico/proteína del ortólogo. A veces, el producto peptídico/proteico del ortólogo se denomina "producto de ortólogo" o simplemente "ortólogo". El significado es evidente a partir del contexto (por ejemplo, una composición de antivirulencia de la presente invención puede incluir un agente antivirulencia capaz de reducir la virulencia de bacterias que expresan péptidos o proteínas que pueden denominarse como ortólogos de AgrA - es decir, productos de un gen ortólogo de *Staphylococcus aureus* AgrA de otro bacteriófago, tal como *Streptococcus pyogenes*). En ciertos aspectos, un ortólogo de AgrA produce proteínas/péptidos que comparten más de aproximadamente 70 %, aproximadamente 80 % o aproximadamente 90 % de identidad con la secuencia de aminoácidos del producto génico de AgrA.

Los términos "reducir" e "inhibir" tienen su significado comúnmente entendido de disminuir o disminuir.

La expresión "reducir la virulencia de las bacterias que expresan AgrA", como se usa en la presente, típicamente y preferentemente, se refiere a inhibir la síntesis de uno o más factores de virulencia por dichas bacterias mediante los compuestos inventivos de fórmula (I) o las composiciones inventivas, preferentemente composiciones farmacéuticas, que comprenden un compuesto inventivo de fórmula (I). Los ejemplos de factores de virulencia regulados por AgrA son proteínas asociadas a la superficie celular, tales como la proteína A (SpA) y proteínas de unión a fibronectina, toxinas secretadas tales como α -hemolisina/ α -toxina (Hla), δ -hemolisina (Hld), modulinas solubles en fenol (PSM), leucocidina de Panton-Valentine (PVL), leucotoxina E y D (LukED), leucotoxina G y H (LukGH) o proteasas secretadas tales como SspA o aureolisina. En un ejemplo y modalidad preferidos de la presente invención, dicha reducción de la virulencia de las bacterias que expresan AgrA es inhibir la síntesis de uno o más factores de virulencia seleccionados de PSM α , ARNIII y sus dianas aguas abajo. En un ejemplo y modalidad preferidos de la presente invención, dicha reducción de la virulencia de las bacterias que expresan AgrA es inhibir la síntesis de PSM α . En un ejemplo y modalidad preferidos de la presente invención, dicha reducción de la virulencia de las bacterias que expresan AgrA es inhibir la síntesis de ARNIII y/o sus dianas aguas abajo, preferentemente de ARNIII.

El término "inhibir la síntesis de uno o más factores de virulencia" como se usa en la presente descripción se referirá a una inhibición completa o parcial (preferentemente más del 20 %, aún más preferentemente más del 30 %, aún más preferentemente más del 50 %, aún más preferentemente más del 90 %, aún con mayor preferencia más del 95 % o incluso más del 99 %) de la síntesis de uno o más factores de virulencia, en comparación con la síntesis de uno o más factores de virulencia por dicha bacteria en ausencia de los compuestos inventivos de fórmula (I) o las composiciones inventivas, preferentemente composiciones farmacéuticas, que comprenden un compuesto inventivo de fórmula (I) o en comparación con un método inventivo donde no se aplican o usan tales compuestos inventivos de fórmula (I) o las composiciones inventivas, preferentemente composiciones farmacéuticas, que comprenden un compuesto inventivo de fórmula (I).

Los factores de virulencia como se contempla en la presente descripción incluyen cualquier molécula expresada y secretada por las bacterias para promover la colonización y/o adhesión en un sujeto huésped, promover la

inflamación en el tejido del huésped, promover la evasión de la respuesta inmunitaria del huésped y obtener nutrición del sujeto huésped. Los factores de virulencia también pueden incluir tanto exotoxinas como endotoxinas. Los ejemplos no limitantes de factores de virulencia inhibidos por un compuesto inventivo de fórmula (I) o una composición inventiva, preferentemente una composición farmacéutica inventiva, que comprende un compuesto inventivo de fórmula (I), como se describe en la presente descripción, incluyen uno o más de las toxinas (por ejemplo, α , β , γ , variante γ y δ -hemolisinas, PSM (por ejemplo, PSM α), leucocidina de Panton-Valentine (PVL), leucotoxina E y D (LukED), leucotoxina G y H (LukGH), enterotoxinas (por ejemplo, enterotoxina B), toxina exfoliativa), proteasas (por ejemplo, serina proteasas, metaloproteasas y cisteína proteasas), nucleasa, lipasa, coagulasa, hialuronidasa, proteína de unión a fibronectina, factor de aglutinación, superantígeno de toxina pirógena (por ejemplo, TSST-1). En una modalidad preferida, el factor de virulencia inhibido es ARNIII y/o sus dianas aguas abajo o PSM α .

Los fármacos antivirulencia pueden combinarse con agentes terapéuticos tales como antibióticos usados típicamente y preferentemente para la prevención y el tratamiento de infecciones causadas por bacterias tales como *Staphylococcus*, principalmente por *Staphylococcus aureus*.

Los fármacos antivirulencia pueden combinarse con agentes terapéuticos típicamente y preferentemente usados para la prevención y el tratamiento de enfermedades inflamatorias crónicas de la piel (por ejemplo, dermatitis atópica) que se exacerban por bacterias tales como *Staphylococcus*, principalmente por *Staphylococcus aureus*.

El término "antibiótico", como se usa en la presente, se refiere a un agente antimicrobiano o antiinfeccioso que mata las bacterias (antibióticos bactericidas) o inhibe el crecimiento y/o metabolismo de las bacterias (antibióticos bacteriostáticos). Los antibióticos son bien conocidos por el experto en la técnica, y los ejemplos específicos y preferidos de estos incluyen penicilinas, cefalosporinas, polimixinas, rifamicinas, lipiarmicinas, quinolonas, sulfonamidas, macrólidos, oxazolidinonas, lincosamidas y tetraciclinas.

El término "tratar", "tratamiento" o "terapia" como se usa en la presente descripción se refiere a medios para obtener un efecto fisiológico deseado. El efecto puede ser terapéutico en términos de curar parcial o completamente una enfermedad o una afección y/o síntomas atribuidos a la enfermedad o la afección. El término se refiere a inhibir la enfermedad o afección, es decir, detener su desarrollo; o mejorar la enfermedad o afección, es decir, provocar la regresión de la enfermedad o afección.

El término "prevención" como se usa en la presente descripción se refiere a medios para prevenir o retrasar el inicio de la enfermedad o afección y/o síntomas atribuidos a la enfermedad o afección.

El compuesto inventivo de fórmula (I), la composición farmacéutica inventiva que comprende un compuesto inventivo de fórmula (I), como se describe en la presente descripción, puede usarse en tratamientos preventivos y terapéuticos de una enfermedad, preferentemente una infección o una enfermedad inflamatoria, aún más preferentemente una infección bacteriana o una enfermedad inflamatoria de la piel, causada o exacerbada por bacterias, en donde preferentemente dicha bacteria se selecciona del género de *Staphylococcus*, *Streptococcus* o *Clostridium*, con mayor preferencia de *Staphylococcus*, y nuevamente con mayor preferencia, en donde dicha bacteria es *Staphylococcus aureus*.

Como se usa en la presente, los términos "sujeto" o "animal" o "paciente" o "mamífero", se refieren a cualquier sujeto, particularmente un sujeto mamífero, para quien se desea el diagnóstico, pronóstico, profilaxis o terapia, por ejemplo, un humano o un mamífero domesticado tal como un perro, gato o caballo o un animal alimenticio tal como una vaca o una oveja o un cerdo, preferentemente a un humano. Por lo tanto, en una modalidad preferida de la presente invención, dicho sujeto es un ser humano.

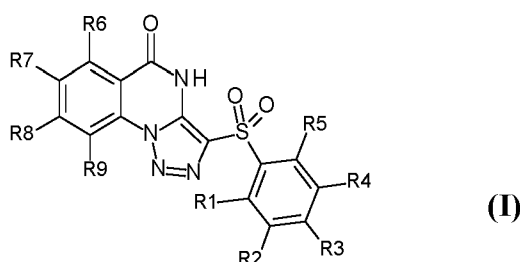
Los términos "farmacéuticamente aceptable" o "terapéuticamente aceptable" se refieren a una sustancia que no interfiere con la eficacia o la actividad biológica de los ingredientes activos y que no es tóxica para el huésped.

"Sal farmacéuticamente aceptable" de un compuesto de fórmula (I) significa una sal que es farmacéuticamente aceptable y que posee la actividad farmacológica deseada del compuesto original. Por ejemplo, la sal puede ser una sal de adición de ácido. Una modalidad de una sal de adición de ácido es una sal de clorhidrato. Las sales farmacéuticamente aceptables pueden sintetizarse a partir de un compuesto parental que contiene un resto básico o ácido mediante métodos químicos convencionales. Generalmente, tales sales pueden prepararse mediante la reacción de las formas de ácido o base libres de estos compuestos con una cantidad estequiométrica de la base o ácido apropiado en agua o en un solvente orgánico, o en una mezcla de los dos; generalmente, se prefieren medios no acuosos como éter, acetato de etilo, etanol, isopropanol o acetonitrilo. Las listas de sales se encuentran en Remington's Pharmaceutical Sciences, 18a ed. (Mack Publishing Company, 1990).

Como se usa en la presente, el término "para el uso" como se usa en "composición para el uso en el tratamiento o prevención de una enfermedad" también divulgará el método de tratamiento o prevención correspondiente y el uso correspondiente de una preparación para la fabricación de un medicamento para el tratamiento o prevención de una enfermedad".

Una "cantidad terapéuticamente eficaz" o "cantidad eficaz" es la cantidad de un compuesto o composición farmacéutica de acuerdo con la presente invención que provocará la respuesta biológica o médica de un sujeto, preferentemente un sujeto humano que el investigador, veterinario, médico u otro clínico busca. El término "administración terapéutica", como se usa en la presente, debe referirse a la administración de una cantidad terapéuticamente eficaz. En particular, los términos "efectivo", "cantidad eficaz" y "cantidad terapéuticamente eficaz", como se usa en la presente, típicamente y preferentemente, se refieren a esa cantidad de un compuesto inventivo de fórmula (I) o una composición inventiva, preferentemente una composición farmacéutica inventiva, que comprende un compuesto inventivo de fórmula (I) que reduce la virulencia de una bacteria o que da como resultado la mejora de los síntomas o una prolongación de la supervivencia en un sujeto con una enfermedad o trastorno relacionado con una bacteria. El término "cantidad eficaz" se usa genéricamente en la presente descripción para referirse a la cantidad de un compuesto dado o, en el caso de una mezcla, la cantidad combinada de componentes de la mezcla que proporciona un efecto medible para una función enumerada. Un experto en la técnica entenderá que, para una aplicación dada, la cantidad eficaz puede determinarse mediante la aplicación de experimentación de rutina y sin experimentación indebida mediante métodos que se describen en la presente descripción o que se conocen en la técnica. El término "cantidad terapéuticamente eficaz" se usa genéricamente en la presente descripción para referirse a la cantidad de un compuesto dado o, en el caso de una mezcla, la cantidad combinada de componentes de la mezcla cuando se administra al individuo, que incluye un ser humano o animal no humano, que proporciona un efecto terapéutico medible para una enfermedad, trastorno o afección enumerada para mejorar al menos parcialmente un síntoma de dicha enfermedad, trastorno o afección. El resultado del tratamiento puede aliviar, inhibir, prevenir, mejorar y/o aliviar parcial o completamente el trastorno, la afección o uno o más síntomas de estos.

En un primer aspecto, la presente invención proporciona un compuesto de fórmula (I)



en donde

R1 y R5 se seleccionan independientemente de H, halógeno, alquilo C₁-C₃ opcionalmente sustituido por uno o más R11, o alcoxi C₁-C₃;

R3 se selecciona de halógeno, CN, alquilo C₁-C₆ opcionalmente sustituido por uno o más R11, alcoxi C₁-C₆ opcionalmente sustituido por uno o más R11, cicloalquilo C₃-C₆ opcionalmente sustituido por uno o más R11, -N(R12)(R13), -C(O)N(R12)(R13), -N(R14)-C(O)-R15, -C(O)-OR16, y un heterociclo aromático de 5 a 6 miembros que contiene de 1 a 4 heteroátomos de nitrógeno opcionalmente sustituidos por uno o más R17;

R2 y R4 se seleccionan independientemente de H, halógeno, alquilo C₁-C₆ opcionalmente sustituido por uno o más R11;

R6 y R9 se seleccionan independientemente de H, halógeno, hidroxilo, alquilo C₁-C₃ opcionalmente sustituido por uno o más F, alcoxi C₁-C₃ opcionalmente sustituido por uno o más F;

R7 y R8 se seleccionan independientemente de H, halógeno, hidroxilo, NO₂, CN, alquilo C₁-C₆ opcionalmente sustituido por uno o más R11, alcoxi C₁-C₆ opcionalmente sustituido por uno o más R11, cicloalquilo C₃-C₆ opcionalmente sustituido por uno o más R11, -alquilo C_n-N(R12)(R13) con n=0-3, -alquilo C_n-C(O)N(R12)(R13) con n=0-3, -alquilo C_n-N(R14)-C(O)-R15 con n=0-3, -alquilo C_n-C(O)-OR16 con n=0-3, -O(alquilo C₁-C₃-O)_m-alquilo C₁-C₃-OR10 con m=0-3, -alquilo C_n-OR16 con n=0-3, -NH-alquilo C_n-R18 con n=0-3; -O-alquilo C_n-R18 con n=0-3; y un heterociclo opcionalmente sustituido por uno o más R17;

R10 se selecciona de H y alquilo C₁-C₆ opcionalmente sustituido por uno o más R11;

dicho uno o más R11 se selecciona independientemente de Cl, F e hidroxilo;

R12, R13, R14, R15 y R16 se seleccionan independientemente de H, alquilo C₁-C₆ opcionalmente sustituido por uno o más R11, cicloalquilo C₃-C₆ opcionalmente sustituido por uno o más R11, -SO₂-alquilo C₁-C₆ opcionalmente sustituido por uno o más R11, o en donde dicho R12 y R13 junto con el nitrógeno al que están unidos forman un heterociclo opcionalmente sustituido por uno o más R17;

dicho uno o más R17 se selecciona independientemente de halógeno, hidroxilo, NO₂, CN, -N(R12)(R13), -C(O)-R16, -C(O)-OR16, -alquilo C_n-OR16 con n=0-3, alquilo C₁-C₆ opcionalmente sustituido por uno o más R11, y alcoxi C₁-C₆ opcionalmente sustituido por uno o más R11;

R18 se selecciona de -N(R12)(R13), -OR10, -C(O)-R16, -C(O)-OR16, -C(O)-N(R12)(R13), CN, y un heterociclo opcionalmente sustituido por uno o más R17; y

en donde al menos uno de R1, R2, R4, R5, R6, R7, R8 o R9 no es H;

y sales, estereoisómeros, enantiómeros, tautómeros farmacéuticamente aceptables de los compuestos de fórmula (I).

En una modalidad, si R3 es metilo y R1 es metilo, entonces al menos uno de dichos R2, R4 a R9 no es H. En otra modalidad, si R3 es metilo y R1 es metilo y R5 es metilo, entonces al menos uno de dichos R2, R4, R6 a R9 no es H. En otra modalidad, si R3 es metilo y R2 es metilo, entonces R7 no es Cl. En otra modalidad, si R3 es metilo y R7 es Cl, entonces al menos uno de R1, R2, R4, R5, R6, R8 a R9 no es H. En otra modalidad, si R3 es metilo y R7 y R8 son ambos metoxi, entonces al menos uno de R1, R2, R4 a R6, R9 no es H. En otra modalidad, si R3 es Cl y R7 y R8 son ambos metoxi, entonces al menos uno de R1, R2, R4 a R6, R9 no es H. En otra modalidad, si R3 es F y R7 es metilo, entonces al menos uno de R1, R2, R4 a R6, R9 no es H. En otra modalidad, si R3 es metilo y R2 es metilo, entonces al menos uno de R1, R4 a R9 no es H. En otra modalidad, si R3 es etilo y R7 es Cl, entonces al menos uno de R1, R2, R4 a R6, R8, R9 no es H. En otra modalidad, si R3 es metoxi y R2 es metoxi, entonces al menos uno de R1, R4 a R9 no es H. En otra modalidad, si R1 es Cl y R3 es Cl, entonces al menos uno de R2, R4 a R9 no es H.

Por lo tanto, la presente invención proporciona derivados de 3-(fenilsulfonil)-[1,2,3]triazolo[1,5a]quinazolin-5(4H)-ona di-, tri- o multisustituidos, preferentemente derivados de 3-(fenilsulfonil)-[1,2,3]triazolo[1,5a]quinazolin-5(4H)-ona di- y trisustituidos, en donde además de la posición 4 o para (R3) del anillo fenilo unido al grupo sulfonilo, está presente al menos un sustituyente adicional ya sea en dicho anillo fenilo o en el anillo de benceno del resto de quinazolina y no hidrógeno.

En una modalidad preferida adicional, uno, dos, tres, cuatro o cinco de dichos R1, R2 y R4 a R9 no son, independientemente, H, y en donde los otros de dichos R1, R2 y R4 a R9 son H independientemente. En una modalidad preferida adicional, uno, dos, tres o cuatro de dichos R1, R2 y R4 a R9 no son, independientemente, H, y en donde los otros de dichos R1, R2 y R4 a R9 son H independientemente. En una modalidad preferida adicional, uno, dos o tres de dichos R1, R2 y R4 a R9 no son, independientemente, H, y en donde los otros de dichos R1, R2 y R4 a R9 son H independientemente. En una modalidad preferida nuevamente, uno o dos de dichos R1, R2 y R4 a R9 no son, independientemente, H, y en donde los otros de dichos R1, R2 y R4 a R9 son H independientemente.

Por lo tanto, en una modalidad preferida, la presente invención proporciona derivados de 3-(fenilsulfonil)-[1,2,3]triazolo[1,5a]quinazolin-5(4H)-ona di-, tri-, tetra- o pentasustituidos. En una modalidad preferida, la presente invención proporciona derivados de 3-(fenilsulfonil)-[1,2,3]triazolo[1,5a]quinazolin-5(4H)-ona di-, tri- o tetra-sustituidos. En una modalidad preferida adicional, la presente invención proporciona derivados de 3-(fenilsulfonil)-[1,2,3]triazolo[1,5a]quinazolin-5(4H)-ona di- y trisustituidos. En una modalidad preferida adicional, uno, dos, tres o cuatro de dichos R1, R2 y R4 a R9 no son, independientemente, H, y por lo tanto dicho di-, tri-, tetra- o pentasustitución se seleccionan de (i) uno de dichos R1, R2, R4 y R5 no es, independientemente, H; (ii) uno de dichos R6, R7, R8 y R9 no es, independientemente, H; (iii) uno de dichos R1, R2, R4 y R5 no es, independientemente, H y uno de dichos R6, R7, R8 y R9 no es, independientemente, H; (iv) dos de dichos R6, R7, R8 y R9 no son, independientemente, H; (v) uno de dichos R1, R2, R4 y R5 no es, independientemente, H y dos de dichos R6, R7, R8 y R9 no son, independientemente, H; y (vi) dos de dichos R1, R2, R4 y R5 no son, independientemente, H y dos de dichos R6, R7, R8 y R9 no son, independientemente, H. En una modalidad preferida adicional, uno o dos de dichos R1, R2 y R4 a R9 no son, independientemente, H, y por lo tanto dicho di y dicha di- y trisustitución, se seleccionan de (i) uno de dichos R1, R2, R4 y R5 no es, independientemente, H; (ii) uno de dichos R6, R7, R8 y R9 no es, independientemente, H; (iii) uno de dichos R1, R2, R4 y R5 no es, independientemente, H y uno de dichos R6, R7, R8 y R9 no es, independientemente, H; (iv) uno de dichos R1, R2, R4 y R5 no es, independientemente, H y dos de dichos R6, R7, R8 y R9 no son, independientemente, H; (v) dos de dichos R6, R7, R8 y R9 no son, independientemente, H. En una modalidad preferida adicional, uno o dos de dichos R1, R2 y R4 a R9 no son, independientemente, H, y por lo tanto dicho di y dicha di- y trisustitución, se seleccionan de (i) uno de dichos R1, R2, R4 y R5 no es, independientemente, H; (ii) uno de dichos R6, R7, R8 y R9 no es, independientemente, H; (iii) uno de dichos R1, R2, R4 y R5 no es, independientemente, H y uno de dichos R6, R7, R8 y R9 no es, independientemente, H; y (iv) dos de dichos R6, R7, R8 y R9 no son, independientemente, H.

Por lo tanto, en una modalidad preferida, la presente invención proporciona derivados de 3-(fenilsulfonil)-[1,2,3]triazolo[1,5a]quinazolin-5(4H) di-, tri-, tetra- o pentasustituidos, en donde además de la posición 4 o para (R3) del anillo fenilo unido al grupo sulfonilo, uno o dos sustituyentes adicionales están presentes ya sea en dicho anillo fenilo y/o ninguno, uno o dos sustituyentes están presentes en el anillo de benceno del resto de quinazolina y no son H. En una modalidad preferida, la presente invención proporciona derivados de 3-(fenilsulfonil)-[1,2,3]triazolo[1,5a]quinazolin-5(4H) sustituidos di- y tri-, en donde además de la posición 4 o para (R3) del anillo fenilo unido al grupo sulfonilo, un sustituyente adicional está presente ya sea en dicho anillo fenilo o en el anillo de benceno del resto de quinazolina y no es hidrógeno, o un sustituyente adicional está presente en dicho anillo fenilo y en el anillo de benceno del resto de quinazolina y no es hidrógeno, o dos sustituyentes están presentes en el anillo de benceno del resto de quinazolina y no son H.

En una modalidad preferida adicional, uno o dos de R1, R2 y R4 a R9 que no son, independientemente, H, se seleccionan de (i) uno de R1, R2, R4 y R5 no es, independientemente, H; (ii) uno de R6, R7, R8 y R9 no es,

independientemente, H; (iii) uno de R1, R2, R4 y R5 no es, independientemente, H y uno de R6, R7, R8 y R9 no es, independientemente, H.

5 En una modalidad muy preferida adicional, al menos uno de dichos R1, R2, R4 y R5 no es H. En una modalidad muy preferida adicional, uno o dos de dichos R1, R2, R4, R5 no es H, y en donde el otro de dichos R1, R2, R4, R5 es H. En una modalidad muy preferida adicional, exactamente uno de dichos R1, R2, R4, R5 no es H, y en donde el otro de dichos R1, R2, R4, R5 es H.

10 Por lo tanto, estas modalidades preferidas de la presente invención proporcionan derivados de 3-(fenilsulfonil)-[1,2,3]triazolo[1,5a]quinazolin-5(4H)-ona di-, tri- o multisustituidos, en donde al menos dos, preferentemente dos o tres, aún más preferentemente exactamente dos sustituyentes están presentes y no están unidos a hidrógeno en el anillo fenilo unido al grupo sulfonilo.

15 En una modalidad preferida adicional, dicho R1 o R5 no es H. En una modalidad preferida adicional, uno de dicho R1 y dicho R5 es H, en donde el otro de dicho R1 y dicho R5 no es H. Por lo tanto, cuando R1 es H, entonces R5 no es H, y cuando R5 es H, entonces R1 no es H.

20 Por lo tanto, estas modalidades preferidas de la presente invención proporcionan derivados de 3-(fenilsulfonil)-[1,2,3]triazolo[1,5a]quinazolin-5(4H)-ona di-, tri- o multisustituidos, en donde además de la posición 4 o para (R3) del anillo fenilo unido al grupo sulfonilo, al menos uno, preferentemente un sustituyente adicional en dicho anillo fenilo está presente y no hidrógeno, y que está en la posición orto (R1 o R5). Para estas modalidades preferidas, las dos posiciones orto, R1 y R5, no son distinguibles.

25 En una modalidad muy preferida adicional, uno de dichos R1, R2, R4 y R5 no es, independientemente, H, y en donde los otros de dichos R1, R2, R4 y R5 son H, y en donde dichos R6 a R9 son H. En una modalidad muy preferida adicional, uno de dichos R1 y R5 no es, independientemente, H, y en donde el otro de dichos R1 y R5 es H, y en donde dichos R2, R4 y R6 a R9 son H. Por lo tanto, cuando R1 es H, entonces R5 no es H, y cuando R5 es H, entonces R1 no es H.

30 Estas modalidades preferidas de la presente invención proporcionan derivados de 3-(fenilsulfonil)-[1,2,3]triazolo[1,5a]quinazolin-5(4H)-ona di-sustituidos, en donde además de la posición 4 o para (R3) del anillo fenilo unido al grupo sulfonilo, un sustituyente adicional en dicho anillo fenilo está presente y no hidrógeno, y cuyo sustitución adicional está en la posición orto (R1 o R5), y en donde el anillo de benceno del resto de quinazolina no está sustituido. Para estas modalidades preferidas, las dos posiciones orto, R1 y R5, no son distinguibles.

35 En una modalidad muy preferida adicional, al menos uno de dichos R6 a R9 no es H. En una modalidad preferida adicional, exactamente uno de dichos R6 a R9 no es H.

40 Por lo tanto, estas modalidades preferidas de la presente invención proporcionan derivados de 3-(fenilsulfonil)-[1,2,3]triazolo[1,5a]quinazolin-5(4H)-ona di-, tri- o multisustituidos, en donde además de la posición 4 o para (R3) del anillo fenilo unido al grupo sulfonilo, al menos un, preferentemente exactamente un sustituyente adicional en el anillo de benceno del resto de quinazolina está presente y no es hidrógeno. En una modalidad muy preferida adicional, uno de dichos R6, R7, R8 y R9 no es independientemente H, y en donde el otro de dichos R6, R7, R8 y R9 es H, y en donde dichos R1, R2, R4 y R5 son H.

45 En una modalidad muy preferida adicional, uno de dichos R6, R7, R8 y R9 no es H, y en donde el otro de dichos R6, R7, R8 y R9 es H, y en donde al menos uno, preferentemente uno o dos, y aún más preferentemente exactamente uno de dichos R1, R2, R4 y R5 no es H. En una modalidad muy preferida adicional, al menos dos de dichos R1, R2, R4, R5, R6, R7, R8 o R9 no son H. En una modalidad muy preferida adicional, exactamente dos de dichos R1, R2, R4, R5, R6, R7, R8 o R9 no son H. En una modalidad muy preferida adicional, al menos uno de dichos R1, R2, R4, R5 no es H y al menos uno de dichos R6 a R9 no es H.

50 Por lo tanto, estas modalidades preferidas de la presente invención proporcionan derivados de 3-(fenilsulfonil)-[1,2,3]triazolo[1,5a]quinazolin-5(4H)-ona tri o multisustituidos, preferentemente derivados de 3-(fenilsulfonil)-[1,2,3]triazolo[1,5a]quinazolin-5(4H)-ona di y trisustituidos, en donde al menos dos, preferentemente exactamente dos sustituyentes están presentes y no son hidrógeno al lado de la posición 4 o para (R3) del anillo fenilo enlazado al grupo sulfonilo, al menos un sustituyente adicional ya sea en dicho anillo fenilo o en el anillo de benceno del resto de quinazolina está presente y no es hidrógeno.

55 En una modalidad muy preferida adicional, dicho R1 o R5 no es H y al menos uno de dichos R6 a R9 no es H. En una modalidad muy preferida adicional, dicho R1 o R5 no es H y exactamente uno de dichos R6 a R9 no es H. En una modalidad muy preferida adicional, exactamente uno de R1 y R5 es H, en donde el otro de dichos R1 y R5 no es H. En una modalidad muy preferida adicional, exactamente uno de R1 y R5 es H, en donde el otro de dichos R1 y R5 no es H, y en donde al menos uno de dichos R6 a R9 no es H. En una modalidad muy preferida adicional, dicho R2 y R4 es H, y en donde exactamente uno de R1 y R5 es H, en donde el otro de dichos R1 y R5 no es H, y en donde al menos uno de dichos R6 a R9 no es H. En una modalidad muy preferida adicional, uno de dichos R1 y R5

no es, independientemente, H, y en donde uno de dichos R6, R7, R8 y R9 no es, independientemente, H, y en donde el otro de dichos R1 y R5 es H, y en donde el otro de dichos R6, R7, R8 y R9 es H.

5 En una modalidad muy preferida adicional, dicho R1 y dicho R5 se seleccionan independientemente de H, halógeno, alquilo C₁-C₃ opcionalmente sustituido por uno o más R11, o alcoxi C₁-C₃.

10 En una modalidad muy preferida adicional, dicho R1 y dicho R5 se seleccionan independientemente de H, halógeno alquilo C₁-C₃, CF₃ o alcoxi C₁-C₃. En una modalidad muy preferida adicional, dichos R1 y R5 se seleccionan independientemente de H, halógeno, metilo, etilo, CF₃, metoxi e iso-propoxi.

15 En una modalidad muy preferida adicional, dicho R1 y dicho R5 se seleccionan independientemente de H, metilo, etilo, CF₃, F, Cl, Br o metoxi. En una modalidad muy preferida adicional, dicho R1 y dicho R5 se seleccionan independientemente de H, metilo, etilo, CF₃, F, Cl o Br. En una modalidad muy preferida adicional, dicho R1 y dicho R5 se seleccionan independientemente de metilo, etilo, CF₃, F, Cl o Br, en donde el otro de dicho R1 y dicho R5 es H.

En una modalidad muy preferida adicional, dicho R1 o dicho R5 es independientemente hidrógeno.

20 En una modalidad muy preferida adicional, dicho R1 o dicho R5 es independientemente metilo.

En una modalidad muy preferida adicional, dicho R1 o dicho R5 es independientemente etilo.

25 En una modalidad muy preferida adicional, dicho R1 o dicho R5 es independientemente CF₃.

En una modalidad muy preferida adicional, dicho R1 o dicho R5 es independientemente F.

En una modalidad muy preferida adicional, dicho R1 o dicho R5 es independientemente Cl.

30 En una modalidad muy preferida adicional, dicho R1 o dicho R5 es independientemente Br.

En una modalidad muy preferida adicional, dicho R1 o dicho R5 es metoxi independientemente.

35 En una modalidad muy preferida adicional, uno de dichos R1 y R5 se selecciona independientemente de H, halógeno, alquilo C₁-C₃ opcionalmente sustituido por uno o más R11, alcoxi C₁-C₃ opcionalmente sustituido por uno o más R11, y en donde el otro de dicho R1 y R5 es H. En una modalidad muy preferida adicional, uno de dichos R1 y R5 se selecciona independientemente de H, halógeno, alquilo C₁-C₃ opcionalmente sustituido por uno o más R11, o alcoxi C₁-C₃, y en donde el otro de dichos R1 y R5 es H. En una modalidad muy preferida adicional, uno de dichos R1 y R5 se selecciona independientemente de H, halógeno alquilo C₁-C₃, CF₃, o alcoxi C₁-C₃, y en donde el otro de dichos R1 y R5 es H. En una modalidad muy preferida adicional, uno de dichos R1 y R5 se selecciona independientemente de H, halógeno, metilo, etilo, CF₃, metoxi e iso-propoxi, y en donde el otro de dichos R1 y R5 es H. En una modalidad muy preferida adicional, uno de dichos R1 y R5 se selecciona independientemente de H, metilo, etilo, CF₃, F, Cl, Br o metoxi, y en donde el otro de dicho R1 y R5 es H.

45 En una modalidad muy preferida adicional, dicho R1 o dicho R5 es independientemente hidrógeno. En una modalidad muy preferida adicional, dicho R1 es hidrógeno. En una modalidad muy preferida adicional, dicho R5 es hidrógeno. En una modalidad muy preferida adicional, uno de dichos R1 y R5 es independientemente metilo, y en donde el otro de dichos R1 y R5 es H. En una modalidad muy preferida adicional, uno de dichos R1 y R5 es independientemente etilo, y en donde el otro de dichos R1 y R5 es H. En una modalidad muy preferida adicional, uno de dichos R1 y R5 es independientemente CF₃, y en donde el otro de dicho R1 y R5 es H. En una modalidad muy preferida adicional, uno de dichos R1 y R5 es independientemente F, y en donde el otro de dichos R1 y R5 es H. En una modalidad muy preferida adicional, uno de dichos R1 y R5 es independientemente Cl, y en donde el otro de dichos R1 y R5 es H. En una modalidad muy preferida adicional, uno de dichos R1 y R5 es independientemente Br, y en donde el otro de dichos R1 y R5 es H. En una modalidad muy preferida adicional, uno de dichos R1 y R5 es independientemente metoxi, y en donde el otro de dichos R1 y R5 es H.

60 En una modalidad muy preferida adicional, dicho R1 y dicho R5 se seleccionan independientemente de H, halógeno y alquilo C₁-C₂ opcionalmente sustituido por uno o más R11. En una modalidad muy preferida adicional, dicho R1 y dicho R5 se seleccionan independientemente de H, Cl, Br y alquilo C₁-C₂ opcionalmente sustituido por uno o más R11. En una modalidad muy preferida adicional, dicho R1 y dicho R5 se seleccionan independientemente de H, Cl, Br y alquilo C₁-C₂ opcionalmente sustituido por uno o más halógenos. En una modalidad muy preferida adicional, dicho R1 y dicho R5 se seleccionan independientemente de H, Cl, Br y alquilo C₁-C₂ opcionalmente sustituido por uno o más F. En una modalidad muy preferida adicional, dicho R1 y dicho R5 se seleccionan independientemente de H, Cl, Br y CH₃ y CF₃. En una modalidad muy preferida adicional, uno de dicho R1 y dicho R5 se selecciona independientemente de Cl, Br y CH₃ y CF₃, y el otro de dicho R1 y dicho R5 es H.

En una modalidad muy preferida adicional, uno de dicho R1 o R5 se selecciona independientemente de alquilo C₁-C₃ opcionalmente sustituido por uno o más R11, halógeno o alcoxi C₁-C₃, y en donde el otro de dicho R1 o R5 es H y en donde al menos uno de dichos R6 a R9 no es H. En una modalidad muy preferida adicional, dicho R1 y dicho R5 se seleccionan independientemente de H, Cl, Br y alquilo C₁-C₂ opcionalmente sustituido por uno o más F y en donde al menos uno de dichos R6 a R9 no es H. En una modalidad muy preferida adicional, dicho R1 y dicho R5 se seleccionan independientemente de H, Cl, Br y CH₃ y CF₃ y en donde al menos uno de dichos R6 a R9 no es H.

En una modalidad muy preferida adicional, uno de dichos R1 o R5 se selecciona independientemente de alquilo C₁-C₃, CF₃, halógeno o alcoxi C₁-C₂, y en donde el otro de dicho R1 o R5 es H y en donde al menos uno de dichos R6 a R9 no es H. En una modalidad muy preferida adicional, dicho R1 o dicho R5 se selecciona de Cl, Br y alquilo C₁-C₂ opcionalmente sustituido por uno o más F y en donde el otro de dicho R1 y R5 es H, y en donde al menos uno de dichos R6 a R9 no es H. En una modalidad muy preferida adicional, dicho R1 y dicho R5 se seleccionan independientemente de H, Cl, Br, CH₃ y CF₃, y en donde al menos uno de dichos R6 a R9 no es H. En una modalidad muy preferida adicional, uno de dichos R1 o dicho R5 se selecciona de Cl, Br, CH₃ y CF₃, y en donde el otro de dicho R1 y dicho R5 es H y en donde al menos uno de dichos R6 a R9 no es H.

En una modalidad muy preferida adicional, dicho R2 y R4 es H, y en donde uno de dicho R1 o R5 se selecciona independientemente de alquilo C₁-C₃ opcionalmente sustituido por uno o más R11, halógeno o alcoxi C₁-C₃, y en donde el otro de dichos R1 o R5 es H y en donde al menos uno, preferentemente exactamente uno, de dichos R6 a R9 no es H.

En una modalidad muy preferida adicional, dicho R2 y R4 es H, y en donde uno de dichos R1 o R5 se selecciona independientemente de alquilo C₁-C₃, CF₃, halógeno o alcoxi C₁-C₂, y en donde el otro de dichos R1 o R5 es H y en donde al menos uno, preferentemente exactamente uno, de dichos R6 a R9 no es H.

En una modalidad muy preferida adicional, dicho R2 y R4 es H, y en donde uno de dicho R1 o R5 se selecciona independientemente de metilo, etilo, CF₃, F, Cl, Br o metoxi, y en donde el otro de dicho R1 o R5 es H y en donde al menos uno, preferentemente exactamente uno, de dichos R6 a R9 no es H.

En una modalidad muy preferida adicional, dicho R2 y R4 es H, y en donde dicho R1 y dicho R5 se seleccionan independientemente de H, Cl, Br y alquilo C₁-C₂ opcionalmente sustituido por uno o más F, y en donde al menos uno de dichos R6 a R9 no es H. En una modalidad muy preferida adicional, dicho R2 y R4 es H, y en donde dicho R1 y dicho R5 se seleccionan independientemente de H, Cl, Br y CH₃ y CF₃ y en donde al menos uno de dichos R6 a R9 no es H. En una modalidad muy preferida adicional, dicho R2 y R4 es H, y en donde dicho R1 o dicho R5 se selecciona de Cl, Br y alquilo C₁-C₂ opcionalmente sustituido por uno o más F y en donde el otro de dicho R1 y R5 es H, y en donde al menos uno, preferentemente uno o dos, aún más preferentemente exactamente uno, de dichos R6 a R9 no es H. En una modalidad muy preferida adicional, dicho R2 y R4 es H, y en donde dicho R1 y dicho R5 se seleccionan independientemente de H, Cl, Br, CH₃ y CF₃, y en donde al menos uno, preferentemente uno o dos, aún más preferentemente exactamente uno, de dichos R6 a R9 no es H. En una modalidad muy preferida adicional, dicho R2 y R4 es H, y en donde uno de dichos R1 o dicho R5 se selecciona de Cl, Br, CH₃ y CF₃, y en donde el otro de dicho R1 y dicho R5 es H y en donde al menos uno, preferentemente uno o dos, aún más preferentemente exactamente uno, de dichos R6 a R9 no es H.

En una modalidad muy preferida adicional, uno de dichos R1 o R5 se selecciona independientemente de alquilo C₁-C₃ opcionalmente sustituido por uno o más R11, halógeno o alcoxi C₁-C₃, y en donde el otro de dichos R1 o R5 es H, y en donde exactamente uno de dichos R6 a R9 no es H.

En una modalidad muy preferida adicional, uno de dichos R1 o R5 se selecciona independientemente de alquilo C₁-C₃, CF₃, halógeno o alcoxi C₁-C₂, y en donde el otro de dichos R1 o R5 es H, y en donde exactamente uno de dichos R6 a R9 no es H.

En una modalidad muy preferida adicional, uno de dichos R1 o R5 se selecciona independientemente de metilo, etilo, CF₃, F, Cl, Br o metoxi, y en donde el otro de dicho R1 o R5 es H, y en donde uno de dichos R6 a R9 no es H.

En una modalidad muy preferida adicional, dicho R2 es H.

En una modalidad muy preferida adicional, dicho R4 es H.

En una modalidad muy preferida adicional, dicho R2 y dicho R4 es H.

En una modalidad muy preferida adicional, dicho R2 y R4 es H, y en donde uno de dichos R1 o R5 se selecciona independientemente de alquilo C₁-C₃ opcionalmente sustituido por uno o más R11, halógeno o alcoxi C₁-C₃, y en donde el otro de dichos R1 o R5 es H y en donde exactamente uno de dichos R6 a R9 no es H.

En una modalidad muy preferida adicional, dicho R2 y R4 es H, y en donde uno de dicho R1 o R5 se selecciona independientemente de alquilo C₁-C₃, CF₃, halógeno o alcoxi C₁-C₂, y en donde el otro de dichos R1 o R5 es H y en donde exactamente uno de dichos R6 a R9 no es H.

5 En una modalidad muy preferida adicional, dicho R2 y R4 es H, y en donde uno de dichos R1 o R5 se selecciona independientemente de metilo, etilo, CF₃, F, Cl, Br o metoxi, y en donde el otro de dicho R1 o R5 es H y en donde exactamente uno de dichos R6 a R9 no es H.

10 En una modalidad muy preferida adicional, dicho R1, R2, R4 y R5 es H, y en donde al menos uno de dichos R6 a R9 no es H, y en donde preferentemente al menos uno de dichos R6 a R9 no es H.

En una modalidad muy preferida adicional, dicho R1, R2, R4 y R5 es H, y en donde exactamente uno de dichos R6 a R9 no es H.

15 En una modalidad muy preferida adicional, dicho R3 se selecciona de halógeno, CN, alquilo C₁-C₆ opcionalmente sustituido por uno o más R11, alcoxi C₁-C₆ opcionalmente sustituido por uno o más R11, cicloalquilo C₃-C₆ opcionalmente sustituido por uno o más R11, -C(O)N(R12)(R13); -N(R14)-C(O)-R15; -C(O)-OR16; y heterociclo de 5 a 6 miembros sustituido opcionalmente por uno o más R17, en donde dicho heterociclo es aromático y contiene de 1 a 4 heteroátomos de nitrógeno y a lo máximo un átomo de oxígeno.

20 En una modalidad muy preferida adicional, dicho R3 se selecciona de halógeno, CN, alquilo C₁-C₃ opcionalmente sustituido por uno o más R11, alcoxi C₁-C₃ opcionalmente sustituido por uno o más R11, cicloalquilo C₃-C₆ opcionalmente sustituido por uno o más R11, -C(O)N(R12)(R13); -N(R14)-C(O)-R15; -C(O)-OR16; y heterociclo de 5 a 6 miembros sustituido opcionalmente por uno o más R17, en donde dicho heterociclo es aromático y contiene de 1 a 4 heteroátomos de nitrógeno y a lo máximo un átomo de oxígeno.

25 En una modalidad muy preferida adicional, dicho R3 se selecciona de halógeno, CN, alquilo C₁-C₃ opcionalmente sustituido por uno o más R11, alcoxi C₁-C₃ opcionalmente sustituido por uno o más R11, cicloalquilo C₃-C₆ opcionalmente sustituido por uno o más R11, -C(O)N(R12)(R13); -N(R14)-C(O)-R15; -C(O)-OR16; y heterociclo de 5 a 6 miembros sustituido opcionalmente por uno o más R17, en donde dicho heterociclo es aromático y contiene de 1 a 4 heteroátomos de nitrógeno y a lo máximo un átomo de oxígeno, y en donde dicho R10 es H o metilo.

30 En una modalidad muy preferida adicional, dicho R3 se selecciona de F, Cl, Br, CN, alquilo C₁-C₃ opcionalmente sustituido por uno o más F o hidroxilo, alcoxi C₁-C₃ opcionalmente sustituido por uno o más F, cicloalquilo C₃-C₆, -C(O)N(R12)(R13), -N(R14)-C(O)-R15, -C(O)-OR16, y heterociclo de 5 a 6 miembros sustituido opcionalmente por uno o más R17, en donde dicho heterociclo es aromático y contiene de 1 a 4 heteroátomos de nitrógeno y a lo máximo un átomo de oxígeno, y en donde preferentemente dicho R10 es H o metilo.

35 En una modalidad muy preferida adicional, dicho R3 se selecciona de F, Cl, Br, CN, alquilo C₁-C₃ opcionalmente sustituido por uno o más F o hidroxilo, alcoxi C₁-C₃ opcionalmente sustituido por uno o más F, cicloalquilo C₃-C₆, -C(O)N(R12)(R13), -N(R14)-C(O)-R15, -C(O)-OR16, y heterociclo de 5 a 6 miembros opcionalmente sustituido por uno o más R17, en donde dicho heterociclo es aromático y contiene de 1 a 4 heteroátomos de nitrógeno y a lo máximo un átomo de oxígeno.

40 En una modalidad muy preferida adicional, dicho R3 se selecciona de F, Cl, Br, CN, alquilo C₁-C₃ opcionalmente sustituido por uno o más F o hidroxilo, alcoxi C₁-C₃ opcionalmente sustituido por uno o más F, cicloalquilo C₃-C₅, -C(O)N(R12)(R13), -N(R14)-C(O)-R15, y heterociclo de 5 a 6 miembros opcionalmente sustituido por uno o más R17, en donde dicho heterociclo es aromático y contiene de 1 a 4 heteroátomos de nitrógeno.

45 En una modalidad muy preferida adicional, dicho R3 se selecciona de F, Cl, Br, CN, C₁-C₃-alquilo opcionalmente sustituido por uno o más F o hidroxilo, alcoxi C₁-C₃ opcionalmente sustituido por uno o más F, cicloalquilo C₃-C₅, -C(O)N(R12)(R13), -N(R14)-C(O)-R15, y heterociclo de 5 a 6 miembros opcionalmente sustituido por uno o más R17, en donde dicho heterociclo es aromático y contiene de 1 a 4 heteroátomos de nitrógeno.

50 En una modalidad muy preferida adicional, dicho R3 se selecciona de F, Cl, Br, CN, metilo, etilo, isopropilo, CF₃, metoxi, isopropoxi, OCF₃, ciclopropilo, -C(O)NH₂, -NHCOCH₃, -C(O)OC₂H₅, 5-metil-triazolilo, triazolilo y tetrazolilo.

55 En una modalidad muy preferida adicional, dicho R3 se selecciona de F, Cl, Br, CN, metilo, etilo, isopropilo, CF₃, metoxi, isopropoxi, -NHCOCH₃ y ciclopropilo.

60 En una modalidad muy preferida adicional, dicho R3 se selecciona de metilo, etilo, isopropilo, cicloalquilo C₃-C₅ opcionalmente sustituido por uno o más R11. En una modalidad muy preferida adicional, dicho R3 se selecciona de metilo, etilo, isopropilo, cicloalquilo C₃-C₅. En una modalidad muy preferida adicional, dicho R3 se selecciona de metilo, etilo, isopropilo y ciclopropilo. En una modalidad muy preferida adicional, dicho R3 se selecciona de metilo, etilo y ciclopropilo.

65 En una modalidad muy preferida adicional, dicho R3 es F.

- En una modalidad muy preferida adicional, dicho R3 es Cl.
- En una modalidad muy preferida adicional, dicho R3 es Br.
- 5 En una modalidad muy preferida adicional, dicho R3 es CN.
- En una modalidad muy preferida adicional, dicho R3 es metilo.
- 10 En una modalidad muy preferida adicional, dicho R3 es etilo.
- En una modalidad muy preferida adicional, dicho R3 es isopropilo.
- En una modalidad muy preferida adicional, dicho R3 es CF₃.
- 15 En una modalidad muy preferida adicional, dicho R3 es metoxi.
- En una modalidad muy preferida adicional, dicho R3 es isopropoxi.
- En una modalidad muy preferida adicional, dicho R3 es OCF₃.
- 20 En una modalidad muy preferida adicional, dicho R3 es ciclopropilo.
- En una modalidad muy preferida adicional, dicho R3 es -C(O)NH₂.
- 25 En una modalidad muy preferida adicional, dicho R3 es -NHCOCH₃.
- En una modalidad muy preferida adicional, dicho R3 es -C(O)OC₂H₅.
- En una modalidad muy preferida adicional, dicho R3 es triazolilo.
- 30 En una modalidad muy preferida adicional, dicho R3 es 5-metil-triazolilo.
- En una modalidad muy preferida adicional, dicho R3 es tetrazolilo.
- 35 En una modalidad muy preferida adicional, dicho R1 y dicho R5 se seleccionan independientemente de H, alquilo C₁-C₃ opcionalmente sustituido por uno o más R11, halógeno o alcoxi C₁-C₃, y dicho R3 se selecciona de F, Cl, Br, CN, metilo, etilo, isopropilo, CF₃, metoxi, isopropoxi, OCF₃, ciclopropilo, -C(O)NH₂, -NHCOCH₃, C(O)OC₂H₅, 5-metil-triazolilo, triazolilo y tetrazolilo.
- 40 En una modalidad muy preferida adicional, dicho R1 y dicho R5 se seleccionan independientemente de H, alquilo C₁-C₃, CF₃, halógeno o alcoxi C₁-C₂, y dicho R3 se selecciona de F, Cl, Br, CN, metilo, etilo, isopropilo, CF₃, metoxi, isopropoxi, -NHCOCH₃ y ciclopropilo.
- En una modalidad muy preferida adicional, dicho R1 y dicho R5 se seleccionan independientemente de H, metilo, etilo, CF₃, F, Cl, Br o metoxi, y dicho R3 se selecciona de F, Cl, Br, CN, metilo, etilo, isopropilo, CF₃, metoxi, isopropoxi y ciclopropilo.
- 45 En una modalidad muy preferida adicional, dicho R1 o dicho R5 se selecciona de Cl, Br y alquilo C₁-C₂ opcionalmente sustituido por uno o más F y en donde el otro de dicho R1 y R5 es H, y en donde dicho R3 se selecciona de metilo, etilo, isopropilo, cicloalquilo C₃-C₅ opcionalmente sustituido por uno o más R11. En una modalidad muy preferida adicional, dicho R1 y dicho R5 se seleccionan independientemente de H, Cl, Br, CH₃ y CF₃, y en donde dicho R3 se selecciona de metilo, etilo, isopropilo, cicloalquilo C₃-C₅. En una modalidad muy preferida adicional, uno de dichos R1 o dicho R5 se selecciona de Cl, Br, CH₃ y CF₃, y en donde el otro de dicho R1 y dicho R5 es H y en donde dicho R3 se selecciona de metilo, etilo, isopropilo y ciclopropilo, y en donde preferentemente dicho R3 se selecciona de metilo, etilo y ciclopropilo.
- 50 En una modalidad muy preferida adicional, dicho R1 y dicho R5 se seleccionan independientemente de H, alquilo C₁-C₃ opcionalmente sustituido por uno o más R11, halógeno o alcoxi C₁-C₃, dicho R2 y R4 es H, y dicho R3 se selecciona de F, Cl, Br, CN, metilo, etilo, isopropilo, CF₃, metoxi, isopropoxi, OCF₃, ciclopropilo, -C(O)NH₂, -NHCOCH₃, -C(O)OC₂H₅ y triazolilo y tetrazolilo.
- 60 En una modalidad muy preferida adicional, dicho R1 y dicho R5 se seleccionan independientemente de H, alquilo C₁-C₃, CF₃, halógeno o C₁-C₂-alcoxi, dicho R2 y R4 es H, y dicho R3 se selecciona de F, Cl, Br, CN, metilo, etilo, isopropilo, CF₃, metoxi, isopropoxi, -NHCOCH₃ y ciclopropilo.
- 65

En una modalidad muy preferida adicional, dicho R1 y dicho R5 se seleccionan independientemente de H, metilo, etilo, CF₃, F, Cl, Br o metoxi, dicho R2 y R4 es H, y dicho R3 se selecciona de F, Cl, Br, CN, metilo, etilo, isopropilo, CF₃, metoxi, isopropoxi y ciclopropilo.

En una modalidad muy preferida adicional, dicho R1 o dicho R5 se selecciona de Cl, Br y alquilo C₁-C₂ opcionalmente sustituido por uno o más F y en donde el otro de dicho R1 y R5 es H, dicho R2 y R4 es H, y en donde dicho R3 se selecciona de metilo, etilo, isopropilo, cicloalquilo C₃-C₅ opcionalmente sustituido por uno o más R11. En una modalidad muy preferida adicional, dicho R1 y dicho R5 se seleccionan independientemente de H, Cl, Br, CH₃ y CF₃, y dicho R2 y R4 es H, y en donde dicho R3 se selecciona de metilo, etilo, isopropilo, cicloalquilo C₃-C₅. En una modalidad muy preferida adicional, uno de dichos R1 o dicho R5 se selecciona de Cl, Br, CH₃ y CF₃, y en donde el otro de dicho R1 y dicho R5 es H y dicho R2 y R4 es H, y en donde dicho R3 se selecciona de metilo, etilo, isopropilo y ciclopropilo, y en donde preferentemente dicho R3 se selecciona de metilo, etilo y ciclopropilo.

En una modalidad muy preferida adicional, dicho R10 es H o metilo.

En una modalidad muy preferida adicional, dichos R11 se seleccionan independientemente de F y hidroxilo. En una modalidad muy preferida adicional, dicho R11 es independientemente Cl. En una modalidad muy preferida adicional, dicho R11 es independientemente F. En una modalidad muy preferida adicional, dicho R11 es independientemente hidroxilo.

En una modalidad preferida adicional, dichos R12, R13, R14, R15 y R16 se seleccionan independientemente de H, alquilo C₁-C₃ opcionalmente sustituido por uno o más R11 o en donde dicho R12 y R13 junto con el nitrógeno al que están unidos forman un heterociclo de 4-6 miembros opcionalmente sustituido por uno o más R17. En una modalidad muy preferida adicional, dichos R12, R13, R14, R15 y R16 se seleccionan independientemente de H, alquilo C₁-C₃ opcionalmente sustituido por uno o más F e hidroxilo o en donde dicho R12 y R13 junto con el nitrógeno al que están unidos forman un heterociclo de 4-6 miembros opcionalmente sustituido por uno o más R17. En una modalidad muy preferida adicional, dicho R12 se selecciona independientemente de H, alquilo C₁-C₃ opcionalmente sustituido por uno o más F e hidroxilo o en donde dicho R12 y R13 junto con el nitrógeno al que están unidos forman un heterociclo de 4-6 miembros opcionalmente sustituido por uno o más R17. En una modalidad muy preferida adicional, dicho R13 se selecciona independientemente de H, alquilo C₁-C₃ opcionalmente sustituido por uno o más F e hidroxilo o en donde dicho R12 y R13 junto con el nitrógeno al que están unidos forman un heterociclo de 4-6 miembros opcionalmente sustituido por uno o más R17. En una modalidad muy preferida adicional, dicho R14 se selecciona independientemente de H, alquilo C₁-C₃ opcionalmente sustituido por uno o más F e hidroxilo. En una modalidad muy preferida adicional, dicho R15 se selecciona independientemente de H, alquilo C₁-C₃ opcionalmente sustituido por uno o más F e hidroxilo. En una modalidad muy preferida adicional, dicho R16 se selecciona independientemente de H, alquilo C₁-C₃ opcionalmente sustituido por uno o más F e hidroxilo.

En una modalidad preferida adicional, dicho uno o más R17 se selecciona independientemente de halógeno, CN, -N(R12)(R13), -C(O)-R16, -C(O)-OR16, -alquilo C_n-OR16 con n=0-3, C₁-C₃-alquilo opcionalmente sustituido por uno o más R11, y alcoxi C₁-C₃ opcionalmente sustituido por uno o más R11. En una modalidad muy preferida adicional, dicho uno o más R17 se seleccionan independientemente de alquilo C₁-C₃ opcionalmente sustituido por uno o más R11, y alcoxi C₁-C₃ opcionalmente sustituido por uno o más R11. En una modalidad muy preferida adicional, dicho uno o más R17 se seleccionan independientemente de alquilo C₁-C₃ opcionalmente sustituido por uno o más F y alcoxi C₁-C₃. En una modalidad muy preferida adicional, dicho uno o más R17 se selecciona independientemente de alquilo C₁-C₃ y alcoxi C₁-C₃.

En una modalidad preferida adicional, dicho R18 se selecciona de -N(R12)(R13), -OR10, y un heterociclo de 4-6 miembros opcionalmente sustituido por uno o más R17.

En una modalidad muy preferida adicional, dichos R1, R2, R4 y R5 es H, y en donde R3 se selecciona de F, Cl, Br, CN, metilo, etilo, isopropilo, CF₃, metoxi, isopropoxi, OCF₃, ciclopropilo, -C(O)NH₂, -NHCOCH₃, -C(O)OC₂H₅ y triazolilo y tetrazolilo, y en donde al menos uno de dichos R6 a R9 no es H.

En una modalidad muy preferida adicional, R1, R2, R4 y R5 es H, y en donde R3 se selecciona de F, Cl, Br, CN, metilo, etilo, isopropilo, CF₃, metoxi, isopropoxi, OCF₃, ciclopropilo, -C(O)NH₂, -NHCOCH₃, -C(O)OC₂H₅ y triazolilo y tetrazolilo, y en donde exactamente uno de dichos R6 a R9 no es H.

En una modalidad muy preferida adicional, dichos R1, R2, R4 y R5 es H, y en donde R3 se selecciona de F, Cl, Br, CN, metilo, etilo, isopropilo, CF₃, metoxi, isopropoxi, -NHCOCH₃ y ciclopropilo, y en donde al menos uno de dichos R6 a R9 no es H.

En una modalidad muy preferida adicional, dicho R1, R2, R4 y R5 es H, y en donde R3 se selecciona de F, Cl, Br, CN, metilo, etilo, isopropilo, CF₃, metoxi, isopropoxi, -NHCOCH₃ y ciclopropilo, y en donde exactamente uno de dichos R6 a R9 no es H.

En una modalidad muy preferida adicional, dicho R1, R2, R4 y R5 es H, y en donde R3 se selecciona de F, Cl, Br, CN, metilo, etilo, isopropilo, CF₃, metoxi, isopropoxi y ciclopropilo, y en donde al menos uno de dichos R6 a R9 no es H.

5 En una modalidad muy preferida adicional, dichos R1, R2, R4 y R5 es H, y en donde R3 se selecciona de F, Cl, Br, CN, metilo, etilo, isopropilo, CF₃, metoxi, isopropoxi y ciclopropilo, y en donde exactamente uno de dichos R6 a R9 no es H.

10 En una modalidad muy preferida adicional, R1, R2, R4 y R5 es H, y en donde R3 es ciclopropilo, y en donde al menos uno de R6 a R9 no es H.

En una modalidad muy preferida adicional, dicho R1, R2, R4 y R5 es H, y en donde R3 es ciclopropilo, y en donde exactamente uno de dichos R6 a R9 no es H.

15 En una modalidad muy preferida adicional, R1, R2, R4 y R5 es H, y en donde R3 es isopropilo, y en donde al menos uno de R6 a R9 no es H.

En una modalidad muy preferida adicional, dicho R1, R2, R4 y R5 es H, y en donde R3 es isopropilo, y en donde exactamente uno de dichos R6 a R9 no es H.

20 En una modalidad muy preferida adicional, R7 y R8 se seleccionan independientemente de H, halógeno, CN, C₁-C₃-alquilo opcionalmente sustituido por uno o más F o hidroxilo, alcoxi C₁-C₃ opcionalmente sustituido por uno o más F, cicloalquilo C₃-C₆, -O(alquilo C₁-C₃-O)_m-alquilo C₁-C₃-OR10 con m=0-3, -alquilo C_n-OR16 con n=0-3, -NH-alquilo C_n-R18 con n=0-3, -O-alquilo C_n-R18 con n=0-3.

25 En una modalidad muy preferida adicional, R7 y R8 se seleccionan independientemente de H, halógeno, CN, alquilo C₁-C₃ opcionalmente sustituido por uno o más F, alcoxi C₁-C₃ opcionalmente sustituido por uno o más F, cicloalquilo C₃-C₆.

30 En una modalidad muy preferida adicional, dichos R7 y R8 se seleccionan independientemente de H, halógeno, CN, alcoxi C₁-C₃ opcionalmente sustituido por uno o más F.

En una modalidad muy preferida adicional, dichos R7 y R8 se seleccionan independientemente de H, halógeno, CN, alcoxi C₁-C₃.

35 En una modalidad muy preferida adicional, dichos R7 y R8 se seleccionan independientemente de H, F, Cl, Br, CN, metoxi y etoxi.

40 En una modalidad muy preferida adicional, dicho R6, R7, R8 y R9 es independientemente H. En una modalidad muy preferida adicional, dicho R6, R7, R8 y R9 es independientemente halógeno. En una modalidad muy preferida adicional, R7 y R8 son independientemente CN. En una modalidad muy preferida adicional, dicho R7 y R8 es independientemente alquilo C₁-C₃ opcionalmente sustituido por uno o más F o hidroxilo. En una modalidad muy preferida adicional, dicho R6, R7, R8 y R9 es independientemente hidroxilo. En una modalidad muy preferida adicional, dicho R6, R7, R8 y R9 es independientemente alquilo C₁-C₃ opcionalmente sustituido por uno o más F. En una modalidad muy preferida adicional, dicho R6, R7, R8 y R9 es independientemente alcoxi C₁-C₃ opcionalmente sustituido por uno o más F. En una modalidad muy preferida adicional, dicho R6, R7, R8 y R9 es independientemente CF₃. En una modalidad muy preferida adicional, dicho R7 y R8 es independientemente cicloalquilo C₃-C₆.

50 En una modalidad muy preferida adicional, dicho R7 y R8 es independientemente-O(alquilo C₁-C₃-O)_m-alquilo C₁-C₃-OR10 con m=0-3, en donde preferentemente m=1 o 2. En una modalidad muy preferida adicional, dicho R7 y R8 es independientemente-O(alquilo C₂-O)_m-alquilo C₁-C₃-OR10 con m=0-3, en donde preferentemente m=1 o 2. En una modalidad muy preferida adicional, dicho R7 y R8 es independientemente-O(alquilo C₂-O)_m-alquilo C₂-OR10 con m=0-3, en donde preferentemente m=1 o 2.

55 En una modalidad muy preferida adicional, dicho R7 y R8 es independientemente alquilo C₁-C₃-O-alquilo C₁-C₃.

60 En una modalidad muy preferida adicional, dicho R7 y R8 es independientemente -NH-alquilo C_n-R18 con n=0-3, en donde preferentemente n=1 o 2. En una modalidad muy preferida adicional, dicho R7 y R8 es independientemente -NH-alquilo C_n-R18 con n=0-3, en donde preferentemente n=0, 1 o 2, y en donde dicho R18 es un heterociclo opcionalmente sustituido por uno o más R17. Preferentemente, dicho heterociclo es un sistema de anillo único completamente saturado de 5 o 6 miembros, preferentemente de 6 miembros, que comprende uno o dos heteroátomos seleccionados de nitrógeno, oxígeno y azufre. Aún más preferentemente, dicho heterociclo se selecciona de piperidina, morfolina y tetrahidropirano opcionalmente sustituido por uno o dos R17, en donde preferentemente dicho R17 es alquilo C₁-C₂.

65

En una modalidad muy preferida adicional, dicho R7 y R8 es independientemente -O-alquilo C_n -R18 con $n=0-3$, en donde preferentemente $n=1, 2$ o 3 . En una modalidad muy preferida adicional, dicho R18 se selecciona de -OR10, -C(O)-R16, -C(O)-OR16, CN, y un heterociclo opcionalmente sustituido por uno o más R17, en donde preferentemente dicho R10 se selecciona de H o CH_3 y en donde preferentemente R16 se selecciona de H o CH_3 y en donde preferentemente dicho heterociclo es un sistema de anillo único completamente saturado de 5 o 6 miembros, preferentemente de 6 miembros, que comprende uno o dos heteroátomos seleccionados de nitrógeno, oxígeno y azufre, y nuevamente, aún más preferentemente, dicho heterociclo es dioxolano opcionalmente sustituido por uno o dos R17, en donde preferentemente dicho R17 es CH_3 . En una modalidad muy preferida adicional, dicho R7 y R8 es independientemente -O-alquilo C_n -R18 con $n=0-3$, en donde preferentemente $n=1, 2$ o 3 . En una modalidad muy preferida adicional, dicho R18 se selecciona de -OR10, -C(O)-OR16, CN y un heterociclo opcionalmente sustituido por uno o más R17, en donde preferentemente dicho R10 se selecciona de H o CH_3 y en donde preferentemente R16 se selecciona de H o CH_3 y en donde preferentemente dicho heterociclo es un sistema de anillo único completamente saturado de 5 o 6 miembros, preferentemente de 6 miembros, que comprende uno o dos heteroátomos seleccionados de nitrógeno y oxígeno.

En una modalidad muy preferida adicional, dicho R7 y R8 es independientemente -O-alquilo C_n -R18 con $n=2$ o 3 , y en donde dicho R18 es -OR10, en donde preferentemente dicho R10 se selecciona de H o CH_3 . En una modalidad muy preferida adicional, dicho R7 y R8 es independientemente -O-alquilo C_n -R18 con $n=2$ o 3 , y en donde dicho R18 es -C(O)-OR16, en donde preferentemente dicho R16 se selecciona de H o CH_3 . En una modalidad muy preferida adicional, dicho R7 y R8 es independientemente -O-alquilo C_n -R18 con $n=2$ o 3 , y en donde dicho R18 es CN. En una modalidad muy preferida adicional, dicho R7 y R8 es independientemente -O-alquilo C_n -R18 con $n=1$ o 2 , y en donde dicho R18 es un heterociclo opcionalmente sustituido por uno o más R17, en donde dicho heterociclo es un sistema de anillo único completamente saturado de 5 o 6 miembros, preferentemente de 6 miembros, que comprende uno o dos heteroátomos seleccionados de nitrógeno y oxígeno, y en donde aún más preferentemente dicho heterociclo es dioxolano opcionalmente sustituido por uno o dos R17, preferentemente dos R17, en donde dicho R17 es preferentemente CH_3 .

En una modalidad muy preferida adicional, dicho R7 y R8 es independientemente un heterociclo opcionalmente sustituido por uno o más R17, en donde preferentemente dicho heterociclo es un sistema de anillo único de 4-6 miembros completamente saturado que comprende uno o dos heteroátomos seleccionados de nitrógeno y oxígeno. En una modalidad muy preferida adicional, dicho R7 y R8 es independientemente un heterociclo opcionalmente sustituido por uno o más R17, en donde preferentemente dicho heterociclo es azetidina.

En una modalidad muy preferida adicional, dicho R6, R7, R8 y R9 es independientemente alcoxi C_1 - C_3 . En una modalidad muy preferida adicional, dicho R6, R7, R8 y R9 es independientemente F. En una modalidad muy preferida adicional, dicho R6, R7, R8 y R9 es independientemente Cl. En una modalidad muy preferida adicional, dicho R6, R7, R8 y R9 es independientemente Br. En una modalidad muy preferida adicional, dicho R6, R7, R8 y R9 es independientemente I. En una modalidad muy preferida adicional, dicho R7 y R8 es independientemente CN. En una modalidad muy preferida adicional, dicho R6, R7, R8 y R9 es independientemente metoxi. En una modalidad muy preferida adicional, dicho R6, R7, R8 y R9 es etoxi independientemente.

En una modalidad muy preferida adicional, uno o dos de dichos R7 y R8 se seleccionan independientemente de halógeno, CN, alquilo C_1 - C_3 opcionalmente sustituido por uno o más F o hidroxilo, alcoxi C_1 - C_3 opcionalmente sustituido por uno o más F, cicloalquilo C_3 - C_6 , -O(alquilo C_1 - C_3 -O) $_m$ -alquilo C_1 - C_3 -OR10 con $m=0-3$, -alquilo C_n -OR16 con $n=0-3$, -NH-alquilo C_n -R18 con $n=0-3$, -O-alquilo C_n -R18 con $n=0-3$, y en donde los otros de dichos R6, R7, R8 y R9 son H. En una modalidad muy preferida adicional, exactamente uno de dichos R7 y R8 se selecciona independientemente de halógeno, CN, alquilo C_1 - C_3 opcionalmente sustituido por uno o más F o hidroxilo, alcoxi C_1 - C_3 opcionalmente sustituido por uno o más F, cicloalquilo C_3 - C_6 , -O(alquilo C_1 - C_3 -O) $_m$ -alquilo C_1 - C_3 -OR11 con $m=0-3$, -alquilo C_n -OR16 con $n=0-3$, -NH-alquilo C_n -R18 con $n=0-3$, -O-alquilo C_n -R18 con $n=0-3$, y en donde los otros de dichos R6, R7, R8 y R9 son H.

En una modalidad muy preferida adicional, uno o dos de dichos R7 y R8 se seleccionan independientemente de halógeno, CN, alquilo C_1 - C_3 opcionalmente sustituido por uno o más F, alcoxi C_1 - C_3 opcionalmente sustituido por uno o más F, cicloalquilo C_3 - C_6 , y en donde los otros de dichos R6, R7, R8 y R9 son H. En una modalidad muy preferida adicional, exactamente uno de dichos R7 y R8 se selecciona independientemente de halógeno, CN, alquilo C_1 - C_3 opcionalmente sustituido por uno o más F, alcoxi C_1 - C_3 opcionalmente sustituido por uno o más F, cicloalquilo C_3 - C_6 , y en donde los otros de dichos R6, R7, R8 y R9 son H.

En una modalidad muy preferida adicional, uno o dos de dichos R7 y R8 se seleccionan independientemente de halógeno, CN, C_1 - C_3 -alcoxi opcionalmente sustituido por uno o más F, y en donde los otros de dicho R6, R7, R8 y R9 son H. En una modalidad muy preferida adicional, exactamente uno de dichos R7 y R8 es independientemente de halógeno, CN, C_1 - C_3 -alcoxi opcionalmente sustituido por uno o más F, y en donde los otros de dicho R6, R7, R8 y R9 son H.

En una modalidad muy preferida adicional, uno o dos de dichos R7 y R8 se seleccionan independientemente de halógeno, CN, alcoxi C_1 - C_3 , y en donde los otros de dicho R6, R7, R8 y R9 son H. En una modalidad muy preferida

adicional, exactamente uno de dicho R7 y R8 es independientemente de halógeno, CN, alcoxi C₁-C₃, y en donde los otros de dichos R6, R7, R8 y R9 son H.

5 En una modalidad muy preferida adicional, uno o dos de dichos R7 y R8 se seleccionan independientemente de F, Cl, Br, CN, metoxi y etoxi, y en donde los otros de dichos R6, R7, R8 y R9 son H. En una modalidad muy preferida adicional, exactamente uno de dichos R7 y R8 se selecciona independientemente de F, Cl, Br, CN, metoxi y etoxi, y en donde los otros de dichos R6, R7, R8 y R9 son H.

10 En una modalidad muy preferida adicional, exactamente uno de dichos R7 y R8 se selecciona independientemente de halógeno, CN, alcoxi C₁-C₃ opcionalmente sustituido por uno o más R11, y en donde los otros de dichos R6, R7, R8 y R9 son H. En una modalidad muy preferida adicional, exactamente uno de dichos R7 y R8 se seleccionan independientemente de F, Cl, CN, metoxi y etoxi, y en donde los otros de dichos R6, R7, R8 y R9 son H.

15 En una modalidad muy preferida adicional, uno o dos de dichos R7 y R8 son independientemente -O-alquilo C_n-R18 con n=0-3, en donde preferentemente n=1, 2 o 3, y en donde los otros de dicho R6, R7, R8 y R9 son H. Preferentemente, dicho R18 se selecciona de -OR10, -C(O)-OR16, CN, y un heterociclo opcionalmente sustituido por uno o más R17, en donde preferentemente dicho R10 se selecciona de H o CH₃ y en donde preferentemente R16 se selecciona de H o CH₃ y en donde preferentemente dicho heterociclo es un sistema de anillo único completamente saturado de 5 o 6 miembros, preferentemente de 6 miembros, que comprende uno o dos heteroátomos seleccionados de nitrógeno y oxígeno.

25 En una modalidad muy preferida adicional, uno o dos de dichos R7 y R8 son independientemente -O-alquilo C_n-R18 con n=2 o 3, y en donde dicho R18 es -OR10, en donde preferentemente dicho R10 se selecciona de H o CH₃, y en donde los otros de dichos R6, R7, R8 y R9 son H. En una modalidad muy preferida adicional, uno o dos de dichos R7 y R8 es independientemente -O-alquilo C_n-R18 con n=2 o 3, y en donde dicho R18 es -C(O)-OR16, en donde preferentemente dicho R16 se selecciona de H o CH₃, y en donde los otros de dichos R6, R7, R8 y R9 son H. En una modalidad muy preferida adicional, uno o dos de dichos R7 y R8 es independientemente -O-alquilo C_n-R18 con n=2 o 3, y en donde dicho R18 es CN, y en donde los otros de dichos R6, R7, R8 y R9 son H. En una modalidad muy preferida adicional, uno o dos de dichos R7 y R8 es independientemente -O-alquilo C_n-R18 con n=1 o 2, y en donde dicho R18 es un heterociclo opcionalmente sustituido por uno o más R17, en donde dicho heterociclo es un sistema de anillo único de 5 o 6 miembros, preferentemente de 6 miembros, que comprende uno o dos heteroátomos seleccionados de nitrógeno y oxígeno, y en donde aún más preferentemente dicho heterociclo es dioxolano opcionalmente sustituido por uno o dos R17, preferentemente dos R17, en donde dicho R17 es preferentemente CH₃, y en donde los otros de dichos R6, R7, R8 y R9 son H.

35 En una modalidad muy preferida adicional, exactamente uno de dichos R7 y R8 es independientemente -O-alquilo C_n-R18 con n=2 o 3, y en donde dicho R18 es -OR10, en donde preferentemente dicho R10 se selecciona de H o CH₃, y en donde los otros de dichos R6, R7, R8 y R9 son H. En una modalidad muy preferida adicional, exactamente uno de dichos R7 y R8 es independientemente -O-alquilo C_n-R18 con n=2 o 3, y en donde dicho R18 es -C(O)-OR16, en donde preferentemente dicho R16 se selecciona de H o CH₃, y en donde los otros de dichos R6, R7, R8 y R9 son H. En una modalidad muy preferida adicional, exactamente uno de dichos R7 y R8 es independientemente -O-alquilo C_n-R18 con n=2 o 3, y en donde dicho R18 es CN, y en donde los otros de dichos R6, R7, R8 y R9 son H. En una modalidad muy preferida adicional, exactamente uno de dichos R7 y R8 es independientemente -O-alquilo C_n-R18 con n=1 o 2, y en donde dicho R18 es un heterociclo opcionalmente sustituido por uno o más R17, en donde dicho heterociclo es un sistema de anillo único de 5 o 6 miembros, preferentemente de 6 miembros, que comprende uno o dos heteroátomos seleccionados de nitrógeno y oxígeno, y en donde aún más preferentemente dicho heterociclo es dioxolano opcionalmente sustituido por uno o dos R17, preferentemente dos R17, en donde dicho R17 es preferentemente CH₃, y en donde los otros de dichos R6, R7, R8 y R9 son H.

50 En una modalidad muy preferida adicional, uno o dos de dichos R7 y R8 son independientemente halógeno, hidroxilo, metoxi, etoxi, -O-alquilo C_n-R18 con n=1, 2 o 3, y en donde dicho R18 es -OR10, -C(O)-OR16 o CN, en donde preferentemente dicho R10 se selecciona de H o CH₃, en donde preferentemente dicho R16 se selecciona de H o CH₃, y en donde preferentemente al menos dos de dichos R6, R7, R8 y R9 son H, y en donde aún más preferentemente los otros de dichos R6, R7, R8 y R9 son H. En una modalidad muy preferida adicional, exactamente uno de dichos R7 y R8 es independientemente halógeno, hidroxilo, metoxi, etoxi, -O-alquilo C_n-R18 con n=1, 2 o 3, y en donde dicho R18 es -OR10, -C(O)-OR16 o CN, en donde preferentemente dicho R10 se selecciona de H o CH₃, en donde preferentemente dicho R16 se selecciona de H o CH₃, y en donde preferentemente al menos dos de dichos R6, R7, R8 y R9 son H, y en donde aún más preferentemente los otros de dichos R6, R7, R8 y R9 son H.

60 En una modalidad muy preferida adicional, dicho R7 es halógeno, hidroxilo, metoxi, etoxi, -O-alquilo C_n-R18 con n=1, 2 o 3, y en donde dicho R18 es -OR10, -C(O)-OR16 o CN, en donde preferentemente dicho R10 se selecciona de H o CH₃, en donde preferentemente dicho R16 se selecciona de H o CH₃, y en donde preferentemente al menos dos de dichos R6, R8 y R9 son H, y en donde aún más preferentemente R6, R8 y R9 son H.

65 En una modalidad muy preferida adicional, dicho R8 es halógeno, hidroxilo, metoxi, etoxi, -O-alquilo C_n-R18 con n=1, 2 o 3, y en donde dicho R18 es -OR10, -C(O)-OR16 o CN, en donde preferentemente dicho R10 se selecciona de H

o CH₃, en donde preferentemente dicho R16 se selecciona de H o CH₃, y en donde preferentemente al menos dos de dichos R6, R7 y R9 son H, y en donde aún más preferentemente R6, R7 y R9 son H.

En una modalidad muy preferida adicional, dicho R9 es halógeno, hidroxilo, metoxi, etoxi, y en donde
5 preferentemente al menos dos de dichos R6, R7 y R8 son H, y en donde aún más preferentemente R6, R7 y R8 son H.

En una modalidad muy preferida adicional, dicho R6 es halógeno, hidroxilo, metoxi, etoxi, y en donde al menos dos de dichos R7, R8 y R9 son H, y en donde preferentemente dichos R7, R8 y R9 son H.

En una modalidad muy preferida adicional, dicho R7 es halógeno, hidroxilo, -O-alkilo C_n -R18 con $n=2$ o 3, y en donde dicho R18 es -OR10, en donde preferentemente dicho R10 es H, y en donde al menos dos de dichos R6, R8 y R9 son H, y en donde preferentemente dichos R6, R8 y R9 son H. En una modalidad adicional muy preferida, dicho R7 es halógeno, hidroxilo, -O-alkilo C_n -R18 con $n=2$ o 3, y en donde dicho R18 es -C(O)-OR16, en donde preferentemente dicho R16 es H, y en donde al menos dos de dichos R6, R8 y R9 son H, y en donde preferentemente dichos R6, R8 y R9 son H. En una modalidad muy preferida adicional, dicho R7 es halógeno, hidroxilo, -O-alkilo C_n -R18 con $n=2$ o 3, y en donde dicho R18 es CN, y en donde al menos dos de dichos R6, R8 y R9 son H, y en donde preferentemente dicho R6, R8 y R9 son H.

20 En una modalidad muy preferida adicional, dicho R8 es halógeno, hidroxilo, metoxi, etoxi, -O-alkilo C_n-R18 con n=2 o 3, y en donde dicho R18 es -OR10, en donde preferentemente dicho R10 se selecciona de H o CH₃, y en donde al menos dos de dichos R6, R7 y R9 son H, y en donde preferentemente dichos R6, R7 y R9 son H. En una modalidad muy preferida adicional, dicho R8 es halógeno, hidroxilo, metoxi, etoxi, -O-alkilo C_n-R18 con n=2 o 3, y en donde dicho R18 es -C(O)-OR16, en donde preferentemente dicho R16 se selecciona de H o CH₃, y en donde al menos

25 dos de dichos R6, R7 y R9 son H, y en donde preferentemente dichos R6, R7 y R9 son H. En una modalidad muy preferida adicional, dicho R8 es halógeno, hidroxilo, metoxi, etoxi, -O-alkilo C_n-R18 con n=2 o 3, y en donde dicho R18 es CN, y en donde al menos dos de dichos R7, R8 y R9 son H, y en donde preferentemente dicho R6, R7 y R9 son H.

30 En una modalidad muy preferida adicional, dicho R9 es halógeno, hidroxilo, metoxi, etoxi, y en donde al menos dos de dichos R6, R7 y R8 son H, y en donde preferentemente dichos R6, R7 y R8 son H. En una modalidad muy preferida adicional, dicho R9 es halógeno, hidroxilo, metoxi, etoxi,

35 En una modalidad muy preferida adicional, dicho R8 se selecciona de Cl, F, CN y metoxi, y en donde R6, R7 y R9 es H. En una modalidad muy preferida adicional, dicho R8 es metoxi, y en donde R6, R7 y R9 es H. En una modalidad muy preferida adicional, dicho R8 es Cl, F, metoxi, hidroxilo o -O-alquilo C_n-R18 con n=2 o 3, y en donde dicho R18 es -OR10, -C(O)-OR16 o CN, en donde preferentemente dicho R10 se selecciona de H o CH₃, en donde preferentemente dicho R16 se selecciona de H o CH₃, y en donde preferentemente al menos dos de dichos R6, R7 y R9 son H, y en donde aún más preferentemente dichos R6, R7 y R9 son H.

En una modalidad muy preferida adicional, dicho R6 es Cl, y en donde R7, R8 y R9 es H. En una modalidad muy preferida adicional, dicho R6 es Cl, OH o metoxi y en donde dos de dichos R7, R8 y R9 son H. En una modalidad muy preferida adicional, dicho R6 es Cl, OH o metoxi y en donde R7, R8 y R9 es H.

45 En una modalidad muy preferida adicional, dicho R7 es Cl o metoxi, y en donde R6, R8 y R9 es H. En una modalidad muy preferida adicional, dicho R7 es Cl, F, hidroxilo o -O-alkilo C_n-R18 con n=2 o 3, y en donde dicho R18 es -OR10, -C(O)-OR16 o CN, en donde preferentemente dicho R10 se selecciona de H, en donde preferentemente dicho R16 es H, y en donde preferentemente al menos dos de dichos R6, R8 y R9 son H, y en donde aún más preferentemente dicho R6, R8 y R9 son H.

H. En una modalidad muy preferida adicional, dicho R6 es Cl, OH o metoxi y en donde R6, R7 y R8 es H.

55 En una modalidad preferida adicional, R6 a R9 es H, en donde al menos uno de R1, R2, R4 y R5 no es H. En una modalidad muy preferida adicional, R6 a R9 es H, y en donde exactamente uno de R1, R2, R4 y R5 no es H. En una modalidad muy preferida adicional, R6 a R9 es H, y en donde R1 o R5 es alquilo C₁-C₆ opcionalmente sustituido por uno o más R11, y en donde R2 y R4 es H. En una modalidad muy preferida adicional, dicho R6 a R9 es H, y en donde R1 o R5 es alquilo C₁-C₃ opcionalmente sustituido por uno o más R11, y en donde R2 y R4 es H. En una modalidad muy preferida adicional, dicho R6 a R9 es H, y en donde R1 o R5 es alquilo C₁-C₃, y en donde R2 y R4 es H. En una modalidad muy preferida adicional, R6 a R9 es H, y en donde R1 o R5 es metilo, etilo o iso-propilo, y en donde R2 y R4 es H.

En una modalidad muy preferida adicional, R6 a R9 es H, y en donde R3 es alquilo C₁-C₆ opcionalmente sustituido por uno o más R11, y en donde R1 o R5 es alquilo C₁-C₆ opcionalmente sustituido por uno o más R11, y en donde R2 y R4 es H. En una modalidad muy preferida adicional, dicho R6 a R9 es H, y en donde R3 es alquilo C₁-C₃ opcionalmente sustituido por uno o más R11, y en donde R1 o R5 es alquilo C₁-C₃ opcionalmente sustituido por uno

o más R11, y en donde R2 y R4 es H. En una modalidad muy preferida adicional, dicho R6 a R9 es H, y en donde R3 es alquilo C₁-C₃, y en donde R1 o R5 es alquilo C₁-C₃, y en donde R2 y R4 es H. En una modalidad muy preferida adicional, R6 a R9 es H, y en donde R3 es metilo, etilo o iso-propilo, y en donde R1 o R5 es metilo, etilo o iso-propilo, y en donde R2 y R4 es H.

En una modalidad muy preferida adicional, uno de dichos R1 y R5 se selecciona de halógeno, alquilo C₁-C₃ opcionalmente sustituido por uno o más R11, alcoxi C₁-C₃ opcionalmente sustituido por uno o más R11, y en donde el otro de dicho R1 y R5 es H. En una modalidad muy preferida adicional, uno de dichos R1 y R5 se selecciona de halógeno, alquilo C₁-C₃ opcionalmente sustituido por uno o más R11, alcoxi C₁-C₃ y en donde el otro de dichos R1 y R5 es H. En una modalidad muy preferida adicional, uno de dichos R1 y R5 se selecciona de halógeno, metilo, etilo, trifluorometilo, metoxi y etoxi, y en donde el otro de dichos R1 y R5 es H. En una modalidad muy preferida adicional, uno de dichos R1 y R5 se selecciona de F, Cl, Br, metilo, etilo, trifluorometilo y metoxi, y en donde el otro de dichos R1 y R5 es H.

En una modalidad muy preferida adicional, dicho R2 y R4 es H, y en donde uno de dichos R1 y R5 se selecciona de halógeno, alquilo C₁-C₃ opcionalmente sustituido por uno o más R11, alcoxi C₁-C₃ opcionalmente sustituido por uno o más R11, y en donde el otro de dicho R1 y R5 es H. En una modalidad muy preferida adicional, dicho R2 y R4 es H, y en donde uno de dicho R1 y R5 se selecciona de halógeno, alquilo C₁-C₃ opcionalmente sustituido por uno o más R11, alcoxi C₁-C₃ y en donde el otro de dichos R1 y R5 es H. En una modalidad muy preferida adicional, dicho R2 y R4 es H, y en donde uno de dichos R1 y R5 se selecciona de halógeno, metilo, etilo, trifluorometilo, metoxi e iso-propoxi, y en donde el otro de dichos R1 y R5 es H.

En una modalidad muy preferida adicional, dicho R2 y R4 es H, y en donde uno de dicho R1 y R5 se selecciona de F, Cl, Br, metilo, etilo, trifluorometilo y metoxi, y en donde el otro de dicho R1 y R5 es H. En una modalidad muy preferida adicional, dicho R2 y R4 es H, y en donde uno de dicho R1 y R5 se selecciona de F, Cl, Br, metilo, trifluorometilo y metoxi, y en donde el otro de dicho R1 y R5 es H.

En una modalidad muy preferida adicional, dicho R3 se selecciona de halógeno, CN, alquilo C₁-C₃ opcionalmente sustituido por uno o más R11, alcoxi C₁-C₃ opcionalmente sustituido por uno o más R11, cicloalquilo C₃-C₆ opcionalmente sustituido por uno o más R11, -C(O)N(R12)(R13); -N(R14)-C(O)-R15; -C(O)-OR16; y heterociclo de 5 a 6 miembros sustituido opcionalmente por uno o más R17, en donde dicho heterociclo se selecciona de tetrazol, pirazol, pirrol, oxazol, tiazol, imidazol y triazol.

En una modalidad muy preferida adicional, dicho R3 se selecciona de F, Cl, Br, CN, C₁-C₃-alquilo, trifluorometilo, alcoxi C₁-C₂, -N(R14)-C(O)-R15, -C(O)-OR16, y heterociclo de 5 a 6 miembros opcionalmente sustituido por uno o más R17, en donde dicho heterociclo se selecciona de triazol y tetrazol.

En una modalidad muy preferida adicional, dicho R3 se selecciona de F, Cl, Br, CN, CH₂-O-CH₃, metilo, etilo iso-propilo, trifluorometilo, metoxi, -N(R14)-C(O)-R15, -C(O)-OR16, y heterociclo de 5 a 6 miembros sustituido opcionalmente por uno o más R17, en donde dicho heterociclo se selecciona de triazol y tetrazol.

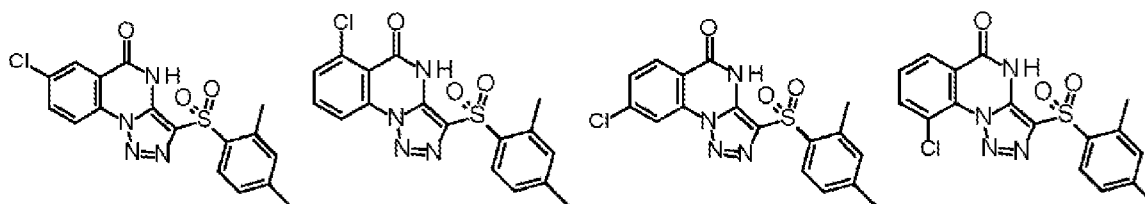
En otra modalidad muy preferida, dichos R1, R2 y R4 son H; R3 se selecciona de metilo etilo, ciclopropilo e iso-propilo; R5 se selecciona de H, Cl, Br, CF₃ y metilo; y al menos uno de dichos R6 a R9 no es H.

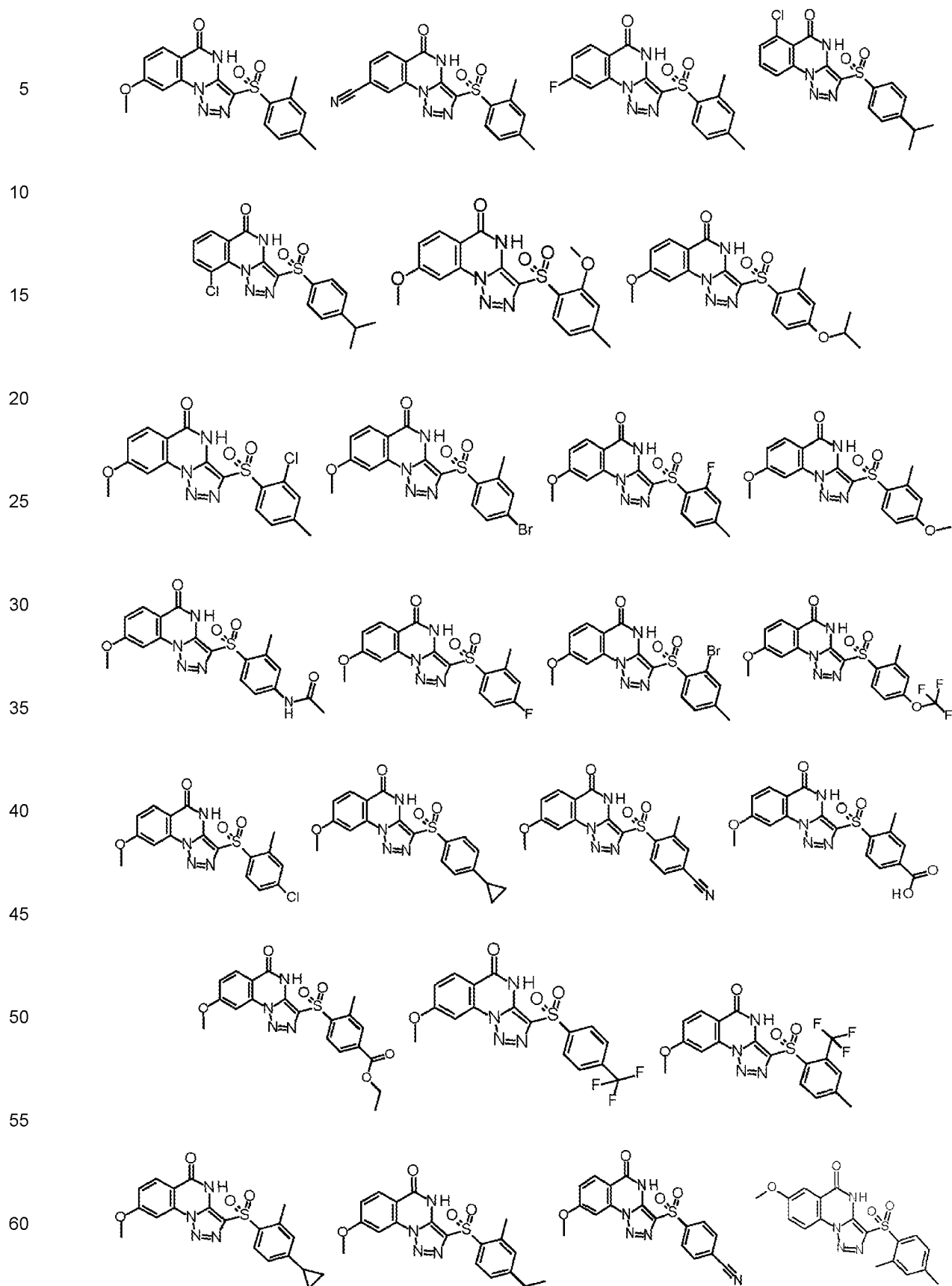
En otra modalidad muy preferida, dicho R3 es iso-propilo; y al menos uno de R6, R7, R8 o R9 no es H.

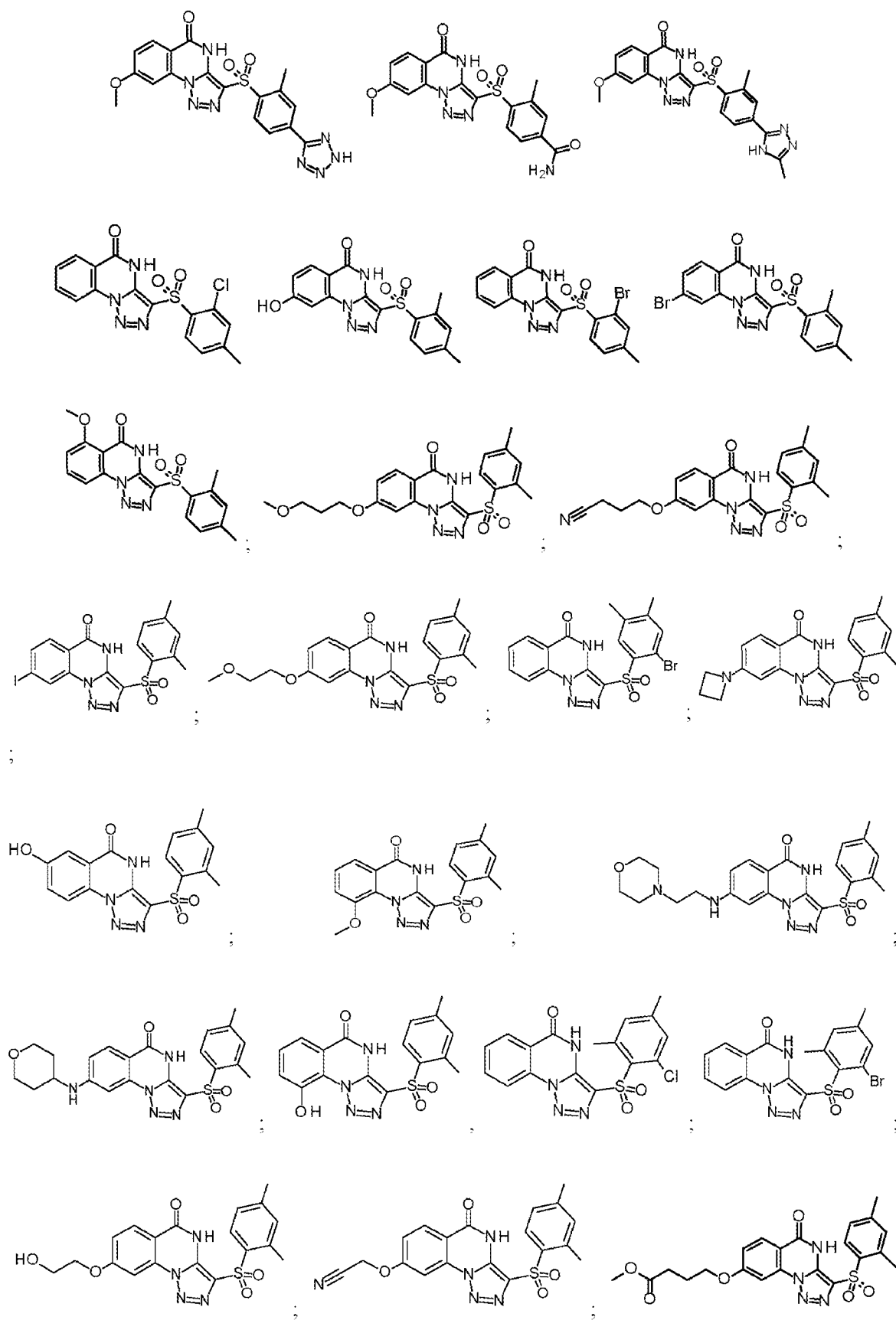
En otra modalidad muy preferida, dichos R1, R2, R4 y R5 son H; R3 es iso-propilo; y al menos uno de R6, R7, R8 o R9 no es H.

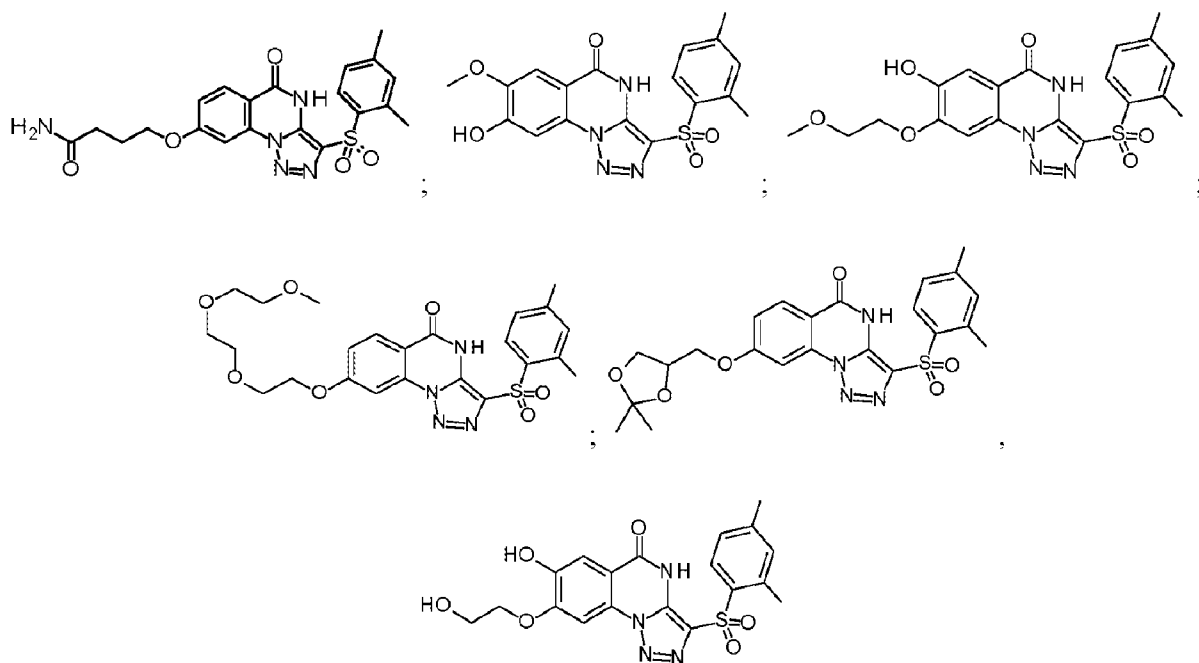
En otra modalidad muy preferida, dicho R1 es metilo; R2, R4 y R5 son H; y R3 es metilo; y al menos uno de R6, R7, R8 o R9 no es H.

En una modalidad muy preferida adicional, dicho compuesto de fórmula (I) se selecciona de

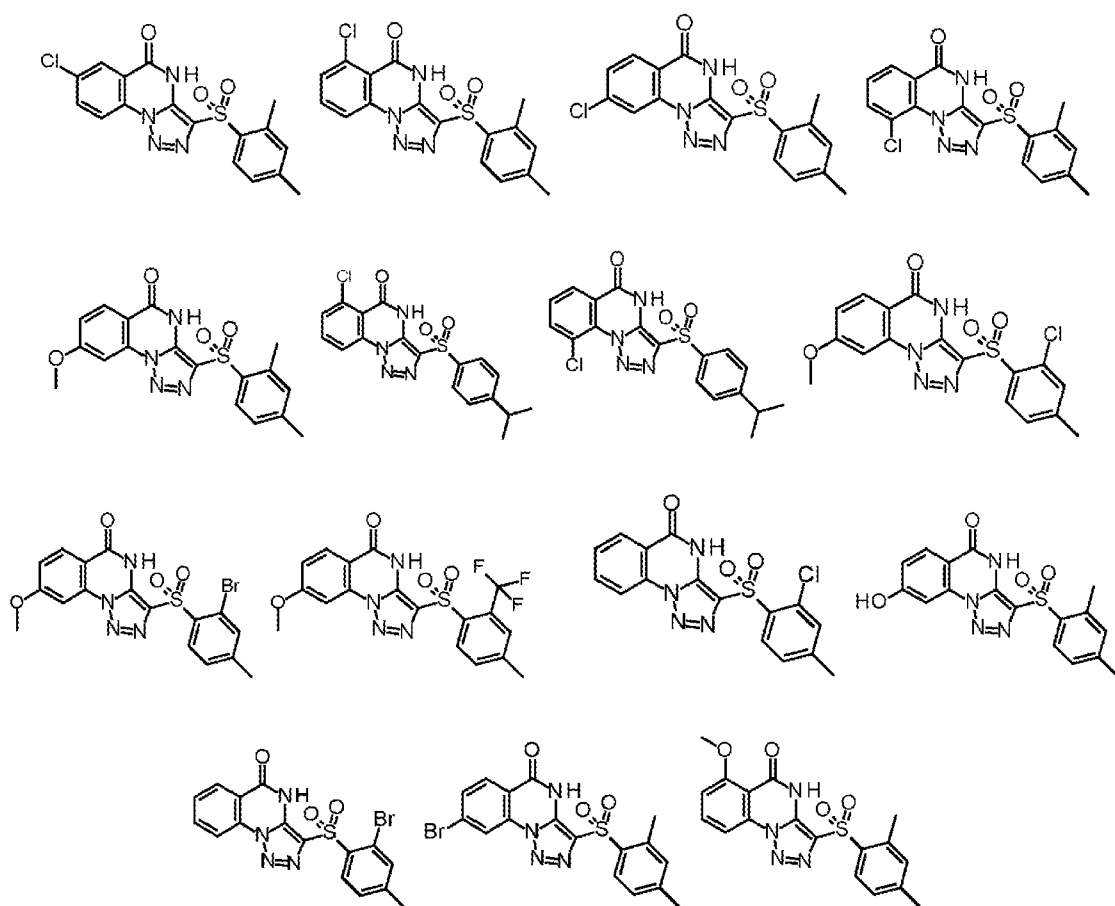




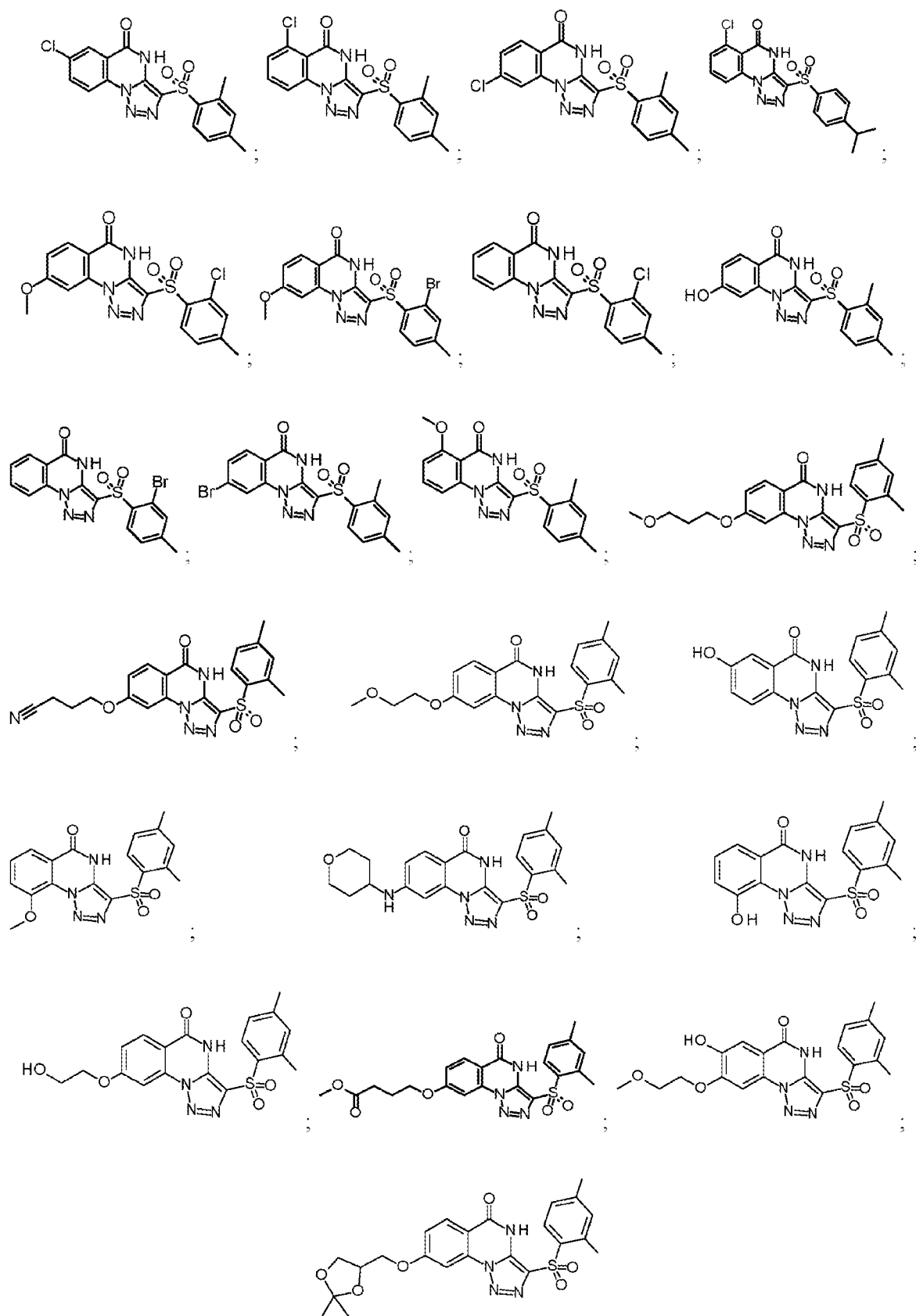




y en donde preferentemente el compuesto se selecciona de



En una modalidad muy preferida adicional, dicho compuesto se selecciona de



En una modalidad muy preferida adicional, dicho compuesto se selecciona de

- 7-cloro-3-(2,4-dimetilfenil)sulfonil-4H-triazolo[1,5-a]quinazolin-5-ona;
- 6-cloro-3-(2,4-dimetilfenil)sulfonil-4H-triazolo[1,5-a]quinazolin-5-ona;
- 8-cloro-3-(2,4-dimetilfenil)sulfonil-4H-triazolo[1,5-a]quinazolin-5-ona;
- 9-cloro-3-(2,4-dimetilfenil)sulfonil-4H-triazolo[1,5-a]quinazolin-5-ona;
- 3-(2,4-dimetilfenil)sulfonil-8-metoxi-4H-triazolo[1,5-a]quinazolin-5-ona;
- 3-(2,4-dimetilfenil)sulfonil-5-oxo-4H-triazolo[1,5-a]quinazolina-8-carbonitrilo;
- 3-(2,4-dimetilfenil)sulfonil-8-fluoro-4H-triazolo[1,5-a]quinazolin-5-ona;
- 6-cloro-3-(4-isopropilfenil)sulfonil-4H-triazolo[1,5-a]quinazolin-5-ona;
- 9-cloro-3-(4-isopropilfenil)sulfonil-4H-triazolo[1,5-a]quinazolin-5-ona;
- 8-metoxi-3-(2-metoxi-4-metil-fenil)sulfonil-4H-triazolo[1,5-a]quinazolin-5-ona;
- 3-(4-isopropoxi-2-metil-fenil)sulfonil-8-metoxi-4H-triazolo[1,5-a]quinazolin-5-ona;
- 3-(2-cloro-4-metil-fenil)sulfonil-8-metoxi-4H-triazolo[1,5-a]quinazolin-5-ona;
- 3-(4-bromo-2-metil-fenil)sulfonil-8-metoxi-4H-triazolo[1,5-a]quinazolin-5-ona;
- 3-(2-fluoro-4-metil-fenil)sulfonil-8-metoxi-4H-triazolo[1,5-a]quinazolin-5-ona;
- 8-metoxi-3-(4-metoxi-2-metil-fenil)sulfonil-4H-triazolo[1,5-a]quinazolin-5-ona;
- N-[4-[(8-metoxi-5-oxo-4H-triazolo[1,5-a]quinazolin-3-il)sulfonil]-3-metilfenil]acetamida;
- 3-(4-fluoro-2-metil-fenil)sulfonil-8-metoxi-4H-triazolo[1,5-a]quinazolin-5-ona;
- 3-(2-bromo-4-metil-fenil)sulfonil-8-metoxi-4H-triazolo[1,5-a]quinazolin-5-ona;
- 8-metoxi-3-[2-metil-4-(trifluorometoxi)fenil]sulfonil-4H-triazolo[1,5-a]quinazolin-5-ona;
- 3-(4-ciclopropil-2-metil-fenil)sulfonil-8-metoxi-4H-triazolo[1,5-a]quinazolin-5-ona;
- 3-(4-ciclopropilfenil)sulfonil-8-metoxi-4H-triazolo[1,5-a]quinazolin-5-ona;
- 4-[(8-metoxi-5-oxo-4H-triazolo[1,5-a]quinazolin-3-il)sulfonil]-3-metil-benzonitrilo;
- ácido 4-[(8-metoxi-5-oxo-4H-triazolo[1,5-a]quinazolin-3-il)sulfonil]-3-metil-benzoico;
- 4-[(8-metoxi-5-oxo-4H-triazolo[1,5-a]quinazolin-3-il)sulfonil]-3-metilbenzoato de etilo;
- 8-metoxi-3-[4-(trifluorometil)fenil]sulfonil-4H-triazolo[1,5-a]quinazolin-5-ona;
- 8-metoxi-3-[4-metil-2-(trifluorometil)fenil]sulfonil-4H-triazolo[1,5-a]quinazolin-5-ona;
- 3-(4-ciclopropil-2-metil-fenil)sulfonil-8-metoxi-4H-triazolo[1,5-a]quinazolin-5-ona;
- 3-(4-etil-2-metil-fenil)sulfonil-8-metoxi-4H-triazolo[1,5-a]quinazolin-5-ona;
- 4-[(8-metoxi-5-oxo-4H-triazolo[1,5-a]quinazolin-3-il)sulfonil]benzonitrilo;
- 3-(2,4-dimetilfenil)sulfonil-7-metoxi-4H-triazolo[1,5-a]quinazolin-5-ona;
- 8-metoxi-3-[2-metil-4-(2H-tetrazol-5-il)fenil]sulfonil-4H-triazolo[1,5-a]quinazolin-5-ona;
- 4-[(8-metoxi-5-oxo-4H-triazolo[1,5-a]quinazolin-3-il)sulfonil]-3-metil-benzamida;
- 8-metoxi-3-[2-metil-4-(5-metil-4H-1,2,4-triazol-3-il)fenil]sulfonil-4H-triazolo[1,5-a]quinazolin-5-ona;
- 3-(2-cloro-4-metil-fenil)sulfonil-4H-triazolo[1,5-a]quinazolin-5-ona;
- 3-(2,4-dimetilfenil)sulfonil-8-hidroxi-4H-triazolo[1,5-a]quinazolin-5-ona;
- 3-(2-bromo-4-metil-fenil)sulfonil-4H-triazolo[1,5-a]quinazolin-5-ona;
- 8-bromo-3-(2,4-dimetilfenil)sulfonil-4H-triazolo[1,5-a]quinazolin-5-ona; y
- 3-(2,4-dimetilfenil)sulfonil-6-metoxi-4H-triazolo[1,5-a]quinazolin-5-ona;
- 3-(2,4-dimetilfenil)sulfonil-8-(3-metoxipropoxi)-4H-triazolo[1,5-a]quinazolin-5-ona;
- 4-[[3-(2,4-dimetilfenil)sulfonil-5-oxo-4H-triazolo[1,5-a]quinazolin-8-il]oxi]butanonitrilo;
- 3-(2,4-dimetilfenil)sulfonil-8-yodo-4H-triazolo[1,5-a]quinazolin-5-ona;
- 3-(2,4-dimetilfenil)sulfonil-8-(2-metoxietoxi)-4H-triazolo[1,5-a]quinazolin-5-ona;
- 3-(2-bromo-4,5-dimetil-fenil)sulfonil-4H-triazolo[1,5-a]quinazolin-5-ona;
- 8-(azetidín-1-il)-3-(2,4-dimetilfenil)sulfonil-4H-triazolo[1,5-a]quinazolin-5-ona;
- 3-(2,4-dimetilfenil)sulfonil-7-hidroxi-4H-triazolo[1,5-a]quinazolin-5-ona;
- 3-(2,4-dimetilfenil)sulfonil-9-metoxi-4H-triazolo[1,5-a]quinazolin-5-ona;
- 3-(2,4-dimetilfenil)sulfonil-8-(2-morfolinoetilamino)-4H-triazolo[1,5-a]quinazolin-5-ona;
- 3-(2,4-dimetilfenil)sulfonil-8-(tetrahidropiran-4-ilamino)-4H-triazolo[1,5-a]quinazolin-5-ona;
- 3-(2,4-dimetilfenil)sulfonil-9-hidroxi-4H-triazolo[1,5-a]quinazolin-5-ona;
- 3-(2-cloro-4,6-dimetil-fenil)sulfonil-4H-triazolo[1,5-a]quinazolin-5-ona;
- 3-(2-bromo-4,6-dimetil-fenil)sulfonil-4H-triazolo[1,5-a]quinazolin-5-ona;
- 3-(2,4-dimetilfenil)sulfonil-8-(2-hidroxietoxi)-4H-triazolo[1,5-a]quinazolin-5-ona;
- 2-[[3-(2,4-dimetilfenil)sulfonil-5-oxo-4H-triazolo[1,5-a]quinazolin-8-il]oxi]acetonitrilo;
- 4-[[3-(2,4-dimetilfenil)sulfonil-5-oxo-4H-triazolo[1,5-a]quinazolin-8-il]oxi]butanoato de metilo;
- 4-[[3-(2,4-dimetilfenil)sulfonil-5-oxo-4H-triazolo[1,5-a]quinazolin-8-il]oxi]butanamida;
- 3-(2,4-dimetilfenil)sulfonil-8-hidroxi-7-metoxi-4H-triazolo[1,5-a]quinazolin-5-ona;
- 3-(2,4-dimetilfenil)sulfonil-7-hidroxi-8-(2-metoxietoxi)-4H-triazolo[1,5-a]quinazolin-5-ona;
- 3-(2,4-dimetilfenil)sulfonil-8-[2-(2-metoxietoxi)etoxi]etoxi-4H-triazolo[1,5-a]quinazolin-5-ona;
- 8-[(2,2-dimetil-1,3-dioxolan-4-il)metoxi]-3-(2,4-dimetilfenil)sulfonil-4H-triazolo[1,5-a]quinazolin-5-ona; y
- 3-(2,4-dimetilfenil)sulfonil-7-hidroxi-8-(2-hidroxietoxi)-4H-triazolo[1,5-a]quinazolin-5-ona.

En una modalidad muy preferida adicional, dicho compuesto se selecciona de

- 7-cloro-3-(2,4-dimetilfenil)sulfonil-4H-triazolo[1,5-a]quinazolin-5-ona;

6-cloro-3-(2,4-dimetilfenil)sulfonil-4H-triazolo[1,5-a]quinazolin-5-ona;
 8-cloro-3-(2,4-dimetilfenil)sulfonil-4H-triazolo[1,5-a]quinazolin-5-ona;
 9-cloro-3-(2,4-dimetilfenil)sulfonil-4H-triazolo[1,5-a]quinazolin-5-ona;
 3-(2,4-dimetilfenil)sulfonil-8-metoxi-4H-triazolo[1,5-a]quinazolin-5-ona;
 5 6-cloro-3-(4-isopropilfenil)sulfonil-4H-triazolo[1,5-a]quinazolin-5-ona;
 9-cloro-3-(4-isopropilfenil)sulfonil-4H-triazolo[1,5-a]quinazolin-5-ona;
 3-(2-cloro-4-metil-fenil)sulfonil-8-metoxi-4H-triazolo[1,5-a]quinazolin-5-ona;
 3-(2-bromo-4-metil-fenil)sulfonil-8-metoxi-4H-triazolo[1,5-a]quinazolin-5-ona;
 8-metoxi-3-[4-metil-2-(trifluorometil)fenil]sulfonil-4H-triazolo[1,5-a]quinazolin-5-ona;
 10 3-(2-cloro-4-metil-fenil)sulfonil-4H-triazolo[1,5-a]quinazolin-5-ona;
 3-(2,4-dimetilfenil)sulfonil-8-hidroxi-4H-triazolo[1,5-a]quinazolin-5-ona;
 3-(2-bromo-4-metil-fenil)sulfonil-4H-triazolo[1,5-a]quinazolin-5-ona;
 8-bromo-3-(2,4-dimetilfenil)sulfonil-4H-triazolo[1,5-a]quinazolin-5-ona;
 3-(2,4-dimetilfenil)sulfonil-6-metoxi-4H-triazolo[1,5-a]quinazolin-5-ona;
 15 3-(2,4-dimetilfenil)sulfonil-8-(3-metoxipropoxi)-4H-triazolo[1,5-a]quinazolin-5-ona;
 4-[[3-(2,4-dimetilfenil)sulfonil-5-oxo-4H-triazolo[1,5-a]quinazolin-8-il]oxi]butanonitrilo;
 3-(2,4-dimetilfenil)sulfonil-8-(2-metoxietoxi)-4H-triazolo[1,5-a]quinazolin-5-ona;
 3-(2,4-dimetilfenil)sulfonil-7-hidroxi-4H-triazolo[1,5-a]quinazolin-5-ona;
 3-(2,4-dimetilfenil)sulfonil-9-metoxi-4H-triazolo[1,5-a]quinazolin-5-ona;
 20 3-(2,4-dimetilfenil)sulfonil-8-(tetrahidropiran-4-ilamino)-4H-triazolo[1,5-a]quinazolin-5-ona;
 3-(2,4-dimetilfenil)sulfonil-9-hidroxi-4H-triazolo[1,5-a]quinazolin-5-ona;
 3-(2,4-dimetilfenil)sulfonil-8-(2-hidroxietoxi)-4H-triazolo[1,5-a]quinazolin-5-ona;
 4-[[3-(2,4-dimetilfenil)sulfonil-5-oxo-4H-triazolo[1,5-a]quinazolin-8-il]oxi]butanoato de metilo;
 3-(2,4-dimetilfenil)sulfonil-7-hidroxi-8-(2-metoxietoxi)-4H-triazolo[1,5-a]quinazolin-5-ona; y
 25 8-[(2,2-dimetil-1,3-dioxolan-4-il)metoxi]-3-(2,4-dimetilfenil)sulfonil-4H-triazolo[1,5-a]quinazolin-5-ona.

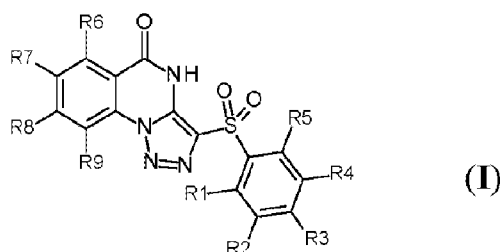
En una modalidad muy preferida adicional, dicho compuesto es 7-cloro-3-(2,4-dimetilfenil)sulfonil-4H-triazolo[1,5-a]quinazolin-5-ona. En una modalidad muy preferida adicional, dicho compuesto es 6-cloro-3-(2,4-dimetilfenil)sulfonil-4H-triazolo[1,5-a]quinazolin-5-ona. En una modalidad muy preferida adicional, dicho compuesto es 8-cloro-3-(2,4-dimetilfenil)sulfonil-4H-triazolo[1,5-a]quinazolin-5-ona. En una modalidad muy preferida adicional, dicho compuesto es 9-cloro-3-(2,4-dimetilfenil)sulfonil-4H-triazolo[1,5-a]quinazolin-5-ona. En una modalidad muy preferida adicional, dicho compuesto es 3-(2,4-dimetilfenil)sulfonil-8-metoxi-4H-triazolo[1,5-a]quinazolin-5-ona. En una modalidad muy preferida adicional, dicho compuesto es 6-cloro-3-(4-isopropilfenil)sulfonil-4H-triazolo[1,5-a]quinazolin-5-ona. En una modalidad muy preferida adicional, dicho compuesto es 9-cloro-3-(4-isopropilfenil)sulfonil-4H-triazolo[1,5-a]quinazolin-5-ona. En una modalidad muy preferida adicional, dicho compuesto es 3-(2-cloro-4-metil-fenil)sulfonil-8-metoxi-4H-triazolo[1,5-a]quinazolin-5-ona. En una modalidad muy preferida adicional, dicho compuesto es 3-(2-bromo-4-metil-fenil)sulfonil-8-metoxi-4H-triazolo[1,5-a]quinazolin-5-ona. En una modalidad muy preferida adicional, dicho compuesto es 8-metoxi-3-[4-metil-2-(trifluorometil)fenil]sulfonil-4H-triazolo[1,5-a]quinazolin-5-ona. En una modalidad muy preferida adicional, dicho compuesto para el uso es 3-(2,4-dimetilfenil)sulfonil-4H-triazolo[1,5-a]quinazolin-5-ona. En una modalidad muy preferida adicional, dicho compuesto es 3-(2-cloro-4-metil-fenil)sulfonil-4H-triazolo[1,5-a]quinazolin-5-ona. En una modalidad muy preferida adicional, dicho compuesto es 3-(2,4-dimetilfenil)sulfonil-8-hidroxi-4H-triazolo[1,5-a]quinazolin-5-ona. En una modalidad muy preferida adicional, dicho compuesto es 3-(2-bromo-4-metil-fenil)sulfonil-4H-triazolo[1,5-a]quinazolin-5-ona. En una modalidad muy preferida adicional, dicho compuesto es 8-bromo-3-(2,4-dimetilfenil)sulfonil-4H-triazolo[1,5-a]quinazolin-5-ona. En una modalidad muy preferida adicional, dicho compuesto es 3-(2,4-dimetilfenil)sulfonil-6-metoxi-4H-triazolo[1,5-a]quinazolin-5-ona. En una modalidad muy preferida adicional, dicho compuesto es 3-(2,4-dimetilfenil)sulfonil-8-(3-metoxipropoxi)-4H-triazolo[1,5-a]quinazolin-5-ona. En una modalidad muy preferida adicional, dicho compuesto es 4-[[3-(2,4-dimetilfenil)sulfonil-5-oxo-4H-triazolo[1,5-a]quinazolin-8-il]oxi]butanonitrilo. En una modalidad muy preferida adicional, dicho compuesto es 3-(2,4-dimetilfenil)sulfonil-8-(2-metoxietoxi)-4H-triazolo[1,5-a]quinazolin-5-ona. En una modalidad muy preferida adicional, dicho compuesto es 3-(2,4-dimetilfenil)sulfonil-7-hidroxi-4H-triazolo[1,5-a]quinazolin-5-ona. En una modalidad muy preferida adicional, dicho compuesto es 3-(2,4-dimetilfenil)sulfonil-9-metoxi-4H-triazolo[1,5-a]quinazolin-5-ona. En una modalidad muy preferida adicional, dicho compuesto es 3-(2,4-dimetilfenil)sulfonil-8-(tetrahidropiran-4-ilamino)-4H-triazolo[1,5-a]quinazolin-5-ona. En una modalidad muy preferida adicional, dicho compuesto es 3-(2,4-dimetilfenil)sulfonil-9-hidroxi-4H-triazolo[1,5-a]quinazolin-5-ona. En una modalidad muy preferida adicional, dicho compuesto es 3-(2,4-dimetilfenil)sulfonil-8-(2-hidroxietoxi)-4H-triazolo[1,5-a]quinazolin-5-ona. En una modalidad muy preferida adicional, dicho compuesto es 4-[[3-(2,4-dimetilfenil)sulfonil-5-oxo-4H-triazolo[1,5-a]quinazolin-8-il]oxi]butanoato de metilo. En una modalidad muy preferida adicional, dicho compuesto es 3-(2,4-dimetilfenil)sulfonil-7-hidroxi-8-(2-metoxietoxi)-4H-triazolo[1,5-a]quinazolin-5-ona. En una modalidad muy preferida adicional, dicho compuesto es 8-[(2,2-dimetil-1,3-dioxolan-4-il)metoxi]-3-(2,4-dimetilfenil)sulfonil-4H-triazolo[1,5-a]quinazolin-5-ona.

En un aspecto adicional, la presente invención proporciona un compuesto de acuerdo con la fórmula (I) y sales, estereoisómeros, enantiómeros, tautómeros farmacéuticamente aceptables de los compuestos de fórmula (I) como se divulga en la presente descripción para el uso en un método para reducir la virulencia de las bacterias, preferentemente de bacterias que expresan AgrA o un ortólogo de AgrA, preferentemente AgrA, y aún más preferentemente de bacterias del género seleccionado de *Staphylococcus*, *Streptococcus* o *Clostridium*, con mayor

preferencia de *Staphylococcus*, y nuevamente, aún más preferentemente de *Staphylococcus aureus*. En una modalidad muy preferida adicional, dicha bacteria expresa AgrA o un ortólogo de AgrA. En una modalidad muy preferida adicional, dicha bacteria expresa AgrA. En una modalidad muy preferida adicional, dicha bacteria es del género seleccionado de *Staphylococcus*, *Streptococcus* o *Clostridium*. En una modalidad muy preferida adicional, dicha bacteria es del género *Staphylococcus*. En una modalidad muy preferida adicional, dicha bacteria es *Staphylococcus aureus*. Las modalidades, modalidades preferidas y modalidades muy preferidas descritas y divulgadas en la presente descripción para los compuestos de fórmula (I) deben aplicarse a este método inventivo independientemente de si se hace referencia específicamente a él nuevamente o su repetición se evita por el bien de la concisión.

En un aspecto adicional, la presente invención proporciona un compuesto de acuerdo con la fórmula (I) y sales, estereoisómeros, enantiómeros, tautómeros farmacéuticamente aceptables de los compuestos de fórmula (I) como se divulga en la presente descripción para el uso en un método para prevenir o tratar una enfermedad, preferentemente una infección o una enfermedad inflamatoria, aún más preferentemente una infección bacteriana o una enfermedad inflamatoria de la piel, causada o exacerbada por bacterias, en donde preferentemente dichas bacterias se seleccionan del género de *Staphylococcus*, *Streptococcus* o *Clostridium*, con mayor preferencia de *Staphylococcus*, y nuevamente aún más preferentemente, en donde dicha bacteria es *Staphylococcus aureus*. En una modalidad muy preferida adicional, dicha enfermedad es una infección o una enfermedad inflamatoria. En una modalidad muy preferida adicional, dicha enfermedad es una infección. En una modalidad muy preferida adicional, dicha enfermedad es una infección bacteriana o una enfermedad inflamatoria de la piel, causada o exacerbada por bacterias. En una modalidad muy preferida adicional, dicha enfermedad es una infección bacteriana, en donde dicha bacteria se selecciona del género de *Staphylococcus*, *Streptococcus* o *Clostridium*. En una modalidad muy preferida adicional, dicha enfermedad se exacerba por bacterias del género seleccionado de *Staphylococcus*, preferentemente de *Staphylococcus aureus*. En una modalidad muy preferida adicional, dicha enfermedad es una infección causada o exacerbada por bacterias seleccionadas del género de *Staphylococcus*. En una modalidad muy preferida adicional, dicha enfermedad es una infección causada o exacerbada por *Staphylococcus aureus*. En una modalidad muy preferida adicional, dicha enfermedad es una enfermedad inflamatoria de la piel, preferentemente dermatitis atópica. En una modalidad muy preferida adicional, dicha enfermedad es una enfermedad inflamatoria de la piel, preferentemente dermatitis atópica exacerbada por *Staphylococcus aureus*. Las modalidades, modalidades preferidas y modalidades muy preferidas descritas y divulgadas en la presente descripción para los compuestos de fórmula I deben aplicarse a este método inventivo independientemente de si se hace referencia específicamente a él nuevamente o su repetición se evita por el bien de la brevedad.

En un aspecto adicional, la presente invención proporciona una composición farmacéutica que comprende al menos un compuesto de acuerdo con la fórmula (I)



en donde

R1 y R5 se seleccionan independientemente de H, halógeno, alquilo C₁-C₃ opcionalmente sustituido por uno o más R11, o alcoxi C₁-C₃;

R3 se selecciona de halógeno, CN, alquilo C₁-C₆ opcionalmente sustituido por uno o más R11, alcoxi C₁-C₆ opcionalmente sustituido por uno o más R11, cicloalquilo C₃-C₆ opcionalmente sustituido por uno o más R11, -N(R12)(R13), -C(O)N(R12)(R13), -N(R14)-C(O)-R15, -C(O)-OR16, y un heterociclo aromático de 5 a 6 miembros que contiene de 1 a 4 heteroátomos de nitrógeno opcionalmente sustituidos por uno o más R17;

R2 y R4 se seleccionan independientemente de H, halógeno, alquilo C₁-C₆ opcionalmente sustituido por uno o más R11;

R6 y R9 se seleccionan independientemente de H, halógeno, hidroxilo, alquilo C₁-C₃ opcionalmente sustituido por uno o más F, alcoxi C₁-C₃ opcionalmente sustituido por uno o más F;

R7 y R8 se seleccionan independientemente de H, halógeno, hidroxilo, NO₂, CN, alquilo C₁-C₆ opcionalmente sustituido por uno o más R11, alcoxi C₁-C₆ opcionalmente sustituido por uno o más R11, cicloalquilo C₃-C₆ opcionalmente sustituido por uno o más R11, -alquilo C_n-N(R12)(R13) con n=0-3, -alquilo C_n-C(O)N(R12)(R13) con n=0-3, -alquilo C_n-N(R14)-C(O)-R15 con n=0-3, -alquilo C_n-C(O)-OR16 con n=0-3, -O(alquilo C₁-C₃-O)_m-alquilo C₁-C₃-OR10 con m=0-3, -alquilo C_n-OR16 con n=0-3, -NH-alquilo C_n-R18 con n=0-3; -O-alquilo C_n-R18 con n=0-3; y un heterociclo opcionalmente sustituido por uno o más R17;

R10 se selecciona de H y alquilo C₁-C₆ opcionalmente sustituido por uno o más R11; dicho uno o más R11 se selecciona independientemente de Cl, F e hidroxilo;

R12, R13, R14, R15 y R16 se seleccionan independientemente de H, C₁-C₆-alquilo opcionalmente sustituido por uno o más R11, C₃-C₆-cicloalquilo opcionalmente sustituido por uno o más R11, -SO₂-C₁-C₆-alquilo opcionalmente sustituido por uno o más R11, o en donde dicho R12 y R13 junto con el nitrógeno al que están unidos forman un heterociclo opcionalmente sustituido por uno o más R17;

dicho uno o más R17 se selecciona independientemente de halógeno, hidroxilo, NO₂, CN, -N(R12)(R13), -C(O)-R16, -C(O)-OR16, -alquilo C_n-OR16 con n=0-3, alquilo C₁-C₆ opcionalmente sustituido por uno o más R11, y alcoxi C₁-C₆ opcionalmente sustituido por uno o más R11;

R18 se selecciona de -N(R12)(R13), -OR10, -C(O)-R16, -C(O)-OR16, -C(O)-N(R12)(R13), CN, y un heterociclo opcionalmente sustituido por uno o más R17; y

en donde al menos uno de R1, R2, R4, R5, R6, R7, R8 o R9 no es H;

y sales, estereoisómeros, enantiómeros, tautómeros farmacéuticamente aceptables de los compuestos de fórmula (I) y un excipiente farmacéuticamente aceptable.

En una modalidad preferida adicional, dicha bacteria se selecciona de *Streptococcus pyogenes*, *Clostridium difficile* o *Staphylococcus aureus*, preferentemente dicha bacteria es *Staphylococcus aureus*.

En una modalidad preferida, dicha composición farmacéutica que comprende además al menos un antibiótico activo contra bacterias, preferentemente contra bacterias del género seleccionado de *Staphylococcus*, *Streptococcus* o *Clostridium*, con mayor preferencia contra *Staphylococcus*, y nuevamente, aún más preferentemente, contra *Staphylococcus aureus*. En una modalidad muy preferida, dicha composición farmacéutica que comprende además al menos un antibiótico activo contra *Staphylococcus aureus*.

Por lo tanto, las composiciones y compuestos inventivos representan terapias antivirulencia que pueden usarse como terapia independiente para fortalecer la autodefensa y la capacidad de curación del huésped infectado mediante la reducción del daño tisular, la reducción de la inflamación, la reducción de la diseminación de la enfermedad, la respuesta inmunitaria completa y la reducción de la tasa de reaparición. En los casos en los que el patógeno desactivado no pueda eliminarse suficientemente por el huésped, una terapia combinada con antibióticos tradicionales (para infecciones causadas por *S. aureus*) o con agentes antiinflamatorios (para enfermedades exacerbadas por *S. aureus*) podría considerarse, lo que permite eventualmente optimizar la oportunidad y/o la dosis de terapia (Dickey SW, y otros (2017) Nat Rev Drug Discov 16(7):457-471).

En una modalidad preferida, dicha composición farmacéutica que comprende además al menos un agente antiinflamatorio, preferentemente al menos un agente antiinflamatorio para tratar enfermedades inflamatorias crónicas de la piel.

En un aspecto adicional, la presente invención proporciona un producto de combinación que contiene al menos un compuesto de acuerdo con la fórmula (I) y al menos un antibiótico activo contra bacterias, preferentemente contra bacterias del género seleccionado de *Staphylococcus*, *Streptococcus* o *Clostridium*, con mayor preferencia contra *Staphylococcus*, y nuevamente, aún más preferentemente, contra *Staphylococcus aureus*. Por lo tanto, en otras modalidades, el compuesto inventivo de fórmula (I) puede administrarse en combinación con un antibiótico. Los antibióticos ilustrativos incluyen, entre otros, plata coloidal, penicilinas (que incluyen penicilina G, ampicilina, amoxicilina, meticilina, oxacilina, dicloxacilina, flucloxacilina, amoxicilina/clavulanato, ampicilina/sulbactam), carbapenémicos (que incluyen imipenem, meropenem, ertapenem, doripenem, imipenem-cilastatina), cefalosporinas (que incluyen cefalotina, cefazolina, cefalexina, cefradina, cefamandol, cefoxitina y cefalosporinas de 3ra generación), glicopéptidos (que incluyen vancomicina, teicoplanina, oritavancina, telavancina, dalbavancina), oxazolidinonas (que incluyen linezolid, tedizolid), lipopéptidos (que incluyen daptomicina, ramoplanina), lincosamidas (que incluyen clindamicina y lincomicina), macrólidos (que incluyen eritromicina, espiramicina, roxitromicina, claritromicina, azitromicina), aminoglucósidos (que incluyen estreptomicina, gentamicina, amikacina, kanamicina, neomicina, tobramicina), cetólidos (que incluyen telitromicina, solitromicina), bacitracina, ansamicinas (que incluyen rifampicina), tetraciclinas (que incluyen doxiciclina, minociclina), gliciliclinas (que incluyen tigeciclina), quinolonas (que incluyen ciprofloxacina, moxifloxacina, levofloxacina, ofloxacina), estreptograminas (que incluyen quinupristina/dalfopristina), trimetoprim-sulfametoxazol (TMP-SMX), mupirocina tópica.

En un aspecto adicional, la presente invención proporciona un producto de combinación que contiene al menos un compuesto de acuerdo con la fórmula (I) y al menos un agente, preferentemente un agente antiinflamatorio usado típicamente y preferentemente para tratar enfermedades inflamatorias, preferentemente enfermedades inflamatorias crónicas de la piel, dichas enfermedades se exacerbaban por bacterias del género seleccionado de *Staphylococcus*, preferentemente contra *Staphylococcus aureus*.

Las terapias combinadas, como se describe en la presente descripción, pueden implicar la coadministración o la administración secuencial del compuesto inventivo de fórmula (I) y el al menos un antibiótico o el al menos un agente, preferentemente un agente antiinflamatorio, usado típicamente y preferentemente para tratar enfermedades inflamatorias. La combinación del compuesto inventivo de fórmula (I) y el al menos un antibiótico o el al menos un agente antiinflamatorio en los métodos y/o composiciones o combinaciones inventivos puede reducir la cantidad de compuesto farmacéutico necesario como una dosis terapéuticamente eficaz, y de esta manera reducir cualquier efecto secundario negativo que los antibióticos o agentes puedan inducir *in vivo*. Además, la combinación del

compuesto inventivo de fórmula (I) y el al menos un antibiótico o el al menos un agente antiinflamatorio en los métodos y/o composiciones o combinaciones inventivos puede reducir el tiempo de la terapia *in vivo*. Además, la combinación del compuesto inventivo de fórmula (I) y el al menos un antibiótico en los métodos y/o composiciones o combinaciones inventivos puede reducir la dosis eficaz o reducir el tiempo necesario para el tratamiento exitoso con antibiótico, lo que a su vez reduce la oportunidad de resistencia microbiana a antibióticos específicos.

Los compuestos de la fórmula (I), composiciones farmacéuticas o productos de combinación inventivos pueden administrarse a cualquier sujeto que pueda experimentar los efectos beneficiosos de los compuestos, composiciones o productos inventivos, como se describe en la presente descripción. Preferentemente, dicho sujeto es un humano. Los compuestos, composiciones o productos inventivos como se describen en la presente descripción pueden administrarse por cualquier medio que logre su propósito previsto. Por ejemplo, la administración puede ser por vía parenteral, tópica, local, subcutánea, oral, intravenosa, intraarticular, intratecal, intramuscular, intraperitoneal o intradérmica, o por vías transdérmica, bucal, oromucosa, ocular o por inhalación. En modalidades preferidas, la administración a un sujeto es sistémica. En otras modalidades, la administración a un sujeto es local, tal como en una solución tópica, ungüento tópico o crema tópica. Preferentemente, dicho sujeto es un humano.

En un aspecto adicional, la presente invención proporciona una cantidad de un compuesto de fórmula (I), una composición farmacéutica o un producto combinado, preferentemente un compuesto de fórmula (I) para el uso en un método para reducir la virulencia de las bacterias, preferentemente de las bacterias que expresan AgrA o un ortólogo de AgrA, preferentemente AgrA, y aún más preferentemente de *Staphylococcus aureus*, que comprende administrar a un sujeto, de acuerdo con la presente invención, eficaz para inhibir la síntesis de uno o más factores de virulencia en las bacterias. En una modalidad muy preferida adicional, dicha bacteria expresa AgrA. En una modalidad muy preferida adicional, dicha bacteria es del género seleccionado de *Staphylococcus*, *Streptococcus* y *Clostridium*. En una modalidad muy preferida adicional, dicha bacteria es del género *Staphylococcus*. En una modalidad muy preferida adicional, dicha bacteria es *Staphylococcus aureus*. Las modalidades descritas y divulgadas en la presente descripción, las modalidades preferidas y las modalidades muy preferidas para los compuestos de fórmula I deben aplicarse a este método inventivo independientemente de si se hace referencia específicamente a él nuevamente o su repetición se evita por el bien de la brevedad.

En una modalidad preferida adicional del método inventivo, dicho compuesto de fórmula (I) inhibe la síntesis de uno o más factores de virulencia por las bacterias, en donde dicho uno o más factores de virulencia se selecciona del grupo que consiste en una o más de las toxinas (por ejemplo, α , β , γ , variante γ y δ -hemolisinas, PSM (por ejemplo, PSM α), leucocidina de Pantón-Valentine (PVL), leucotoxina E y D (LukED), leucotoxina G y H (LukGH), enterotoxinas (por ejemplo, enterotoxina B), toxina exfoliativa), proteasas (por ejemplo, serina proteasas, metaloproteasas y cisteína proteasas), nucleasa, lipasa, coagulasa, hialuronidasa, factor de aglutinación, superantígeno de toxina pirógena (por ejemplo, TSST-1), y sus combinaciones. Por lo tanto, en una modalidad preferida adicional del método inventivo, dicha toxina se selecciona de α , β , γ , γ -variante y δ -hemolisinas. En una modalidad preferida adicional del método inventivo, dicho PSM es PSM α . En una modalidad preferida adicional del método inventivo, dicha enterotoxina es enterotoxina B o toxina exfoliativa. En una modalidad preferida adicional del método inventivo, dicha proteasa se selecciona de serina proteasas, metaloproteasas y cisteína proteasas. En una modalidad preferida adicional del método inventivo, dicho superantígeno de toxina pirógena es TSST-1. En una modalidad preferida adicional del método inventivo, dicho compuesto de fórmula (I) inhibe la síntesis de uno o más factores de virulencia por las bacterias, en donde dicho uno o más factores de virulencia se selecciona del grupo que consiste en α , β , γ , γ -variante y δ -hemolisina, PSM α , leucocidina de Pantón-Valentine (PVL), leucotoxina E y D (LukED), leucotoxina G y H (LukGH), enterotoxina B, toxina exfoliativa, una serina proteasa, una metaloproteasa, una cisteína proteasa, una nucleasa, una lipasa, una coagulasa, una hialuronidasa, un factor de aglutinación, TSST-1, y cualquier combinación de uno o más de cualquier factor de virulencia específico o grupo genérico de factores de virulencia de este. En una modalidad muy preferida adicional del método inventivo, dicho compuesto de fórmula (I) inhibe la expresión de PSM α , ARNIII y/o cualquiera de sus dianas aguas abajo. En una modalidad muy preferida adicional del método inventivo, dicho compuesto de fórmula (I) inhibe la expresión de PSM α . En una modalidad muy preferida adicional del método inventivo, dicho compuesto de fórmula (I) inhibe la expresión de ARNIII. En una modalidad muy preferida adicional del método inventivo, dicho compuesto de fórmula (I) inhibe la expresión de un diana de ARNIII aguas abajo. En una modalidad muy preferida adicional, dicho compuesto de fórmula (I) se administra en combinación con un antibiótico o un agente antiinflamatorio a dicho sujeto, preferentemente a dicho ser humano. En una modalidad muy preferida adicional, dicho método comprende además administrar un antibiótico a dicho sujeto, preferentemente a dicho ser humano. En una modalidad muy preferida adicional, dicho compuesto de fórmula (I) se administra en combinación con un agente antiinflamatorio, preferentemente a dicho ser humano.

En un aspecto adicional, la presente invención proporciona una cantidad eficaz de un compuesto de fórmula (I), una composición farmacéutica o un producto combinado, preferentemente un compuesto de fórmula (I) para el uso en un método para prevenir o tratar una enfermedad de un sujeto, preferentemente una infección o una enfermedad inflamatoria, aún más preferentemente una infección bacteriana o una enfermedad inflamatoria de la piel, causada o exacerbada por bacterias, en donde preferentemente dichas bacterias se seleccionan del género de *Staphylococcus*, *Streptococcus* o *Clostridium*, con mayor preferencia de *Staphylococcus*, y nuevamente, aún más preferentemente, en donde dicha bacteria es *Staphylococcus aureus*. En una modalidad muy preferida adicional, dicha enfermedad es una infección o una enfermedad inflamatoria. En una modalidad muy preferida adicional, dicha

enfermedad es una infección. En una modalidad muy preferida adicional, dicha enfermedad es una infección bacteriana. En una modalidad muy preferida adicional, dicha enfermedad es una enfermedad inflamatoria de la piel causada o exacerbada por bacterias. Preferentemente, dicha infección, preferentemente, dicha infección bacteriana es causada por bacterias del género seleccionado de *Staphylococcus*, *Streptococcus* o *Clostridium*, con mayor preferencia mediante *Staphylococcus*, y nuevamente, aún más preferentemente, mediante *Staphylococcus aureus*. En una modalidad muy preferida adicional, dicha infección, preferentemente dicha infección bacteriana comprende una infección de *Staphylococcus* resistente a antibióticos, preferentemente dicha infección de *Staphylococcus* resistente a antibióticos comprende una infección de *Staphylococcus aureus* resistente a meticilina.

Por lo tanto, un compuesto inventivo de fórmula (I) o una composición inventiva, preferentemente una composición farmacéutica inventiva, que comprende un compuesto inventivo de fórmula (I), como se describe en la presente descripción, puede administrarse a un sujeto para inhibir la actividad de AgrA, de esta manera se evita la producción de factores de virulencia que ayudan en la infección bacteriana o el desarrollo de una afección o trastorno patológico asociado con la infección bacteriana. Los ejemplos de enfermedades y trastornos asociados con una infección bacteriana que responde al tratamiento con los compuestos y/o composiciones inventivos pueden incluir, sin limitación, infecciones de la piel y de los tejidos blandos, infecciones pulmonares o enfermedades inflamatorias crónicas de la piel tales como dermatitis atópica.

En una modalidad preferida adicional de la presente invención, dicho compuesto de fórmula (I) se proporciona en una composición tópica con un portador farmacéuticamente aceptable y se administra tópicamente a un sujeto, en donde preferentemente el sujeto tiene una enfermedad o trastorno asociado con una infección bacteriana, en donde dicha infección bacteriana es una infección causada o exacerbada por bacterias, preferentemente por *Staphylococcus aureus*. En una modalidad preferida adicional, dicha infección causada o exacerbada por bacterias es SSTI o dermatitis atópica. En una modalidad preferida adicional, dicha infección bacteriana es SSTI o dermatitis atópica.

Por lo tanto, un compuesto inventivo de fórmula (I) o una composición inventiva o un producto de combinación inventivo, preferentemente un compuesto inventivo de fórmula (I) composición farmacéutica inventiva, que comprende un compuesto inventivo de fórmula (I), como se describe en la presente descripción, puede usarse para prevenir o tratar la infección de un sujeto por cualquier especie de bacteria que utiliza el regulador de respuesta AgrA en la autoinducción y la producción de factores de virulencia. Los compuestos y composiciones inventivos se administran típicamente y preferentemente a sujetos que tienen o están en riesgo de tener una infección, preferentemente una infección bacteriana tal como una *Staphylococcus* y/o *Streptococcus* infección. Por ejemplo, un sujeto que puede beneficiarse del tratamiento con un compuesto o composición inventiva, como se describe en la presente descripción, puede ser un paciente hospitalizado con riesgo de desarrollar una infección nosocomial o un sujeto conocido por estar infectado o haber estado expuesto a bacterias resistentes a antibióticos tales como, por ejemplo, *Staphylococcus aureus* resistente a meticilina *S. aureus*, sensible a los intermediarios de Vancomicina *S. aureus*, y *S. aureus*. Métodos para detectar la presencia de un *Staphylococcus* La infección bacteriana se conoce bien, por ejemplo, mediante el cultivo de una muestra del sujeto, por ejemplo, puede usarse un cultivo de sangre.

En un aspecto adicional, la presente invención proporciona un compuesto de fórmula (I) de acuerdo con la presente invención y al menos un antibiótico activo contra bacterias, preferentemente contra bacterias del género seleccionado de *Staphylococcus*, *Streptococcus* o *Clostridium*, con mayor preferencia contra *Staphylococcus*, y nuevamente, aún más preferentemente, contra *Staphylococcus aureus*, para el uso en un método para el tratamiento de un sujeto que padece una infección o una enfermedad inflamatoria, preferentemente una infección bacteriana o una enfermedad inflamatoria de la piel, causada por bacterias del género seleccionado de *Staphylococcus*, *Streptococcus* o *Clostridium*, con mayor preferencia por *Staphylococcus*, y nuevamente, aún más preferentemente, por *Staphylococcus aureus*.

En un aspecto adicional, la presente invención proporciona una cantidad eficaz de un compuesto de fórmula (I) para el uso en un método para prevenir o tratar una infección bacteriana en un sujeto, de acuerdo con la presente invención a dicho sujeto que necesita dicha prevención o tratamiento. Preferentemente, dicha infección bacteriana es causada por bacterias del género seleccionado de *Staphylococcus*, *Streptococcus* o *Clostridium*, con mayor preferencia por *Staphylococcus*, y nuevamente, aún más preferentemente, por *Staphylococcus aureus*.

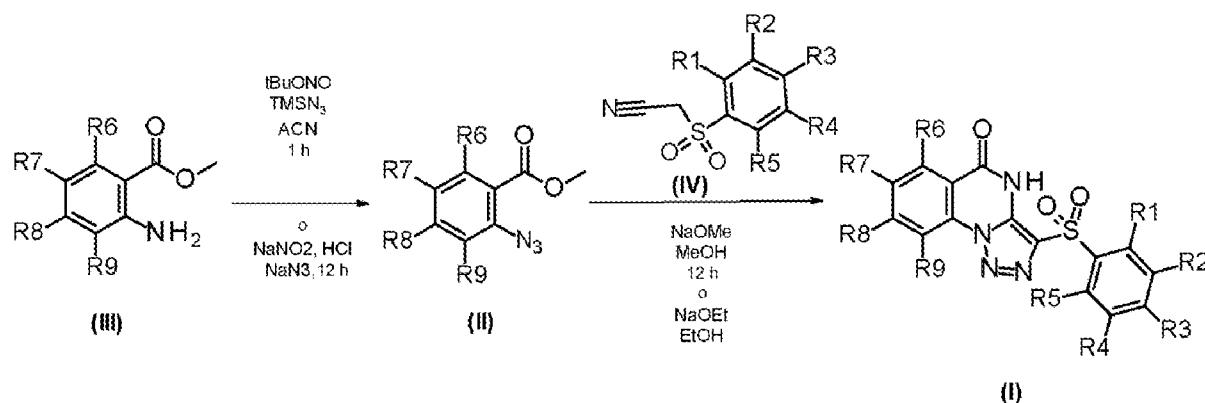
En un aspecto adicional, la presente invención proporciona una cantidad eficaz de un compuesto de fórmula (I) para el uso en un método de prevención o tratamiento de una enfermedad causada o exacerbada por bacterias de autoinducción grampositivas, de acuerdo con la presente invención a un sujeto que necesita dicha prevención o tratamiento.

Preparación de compuestos

Los compuestos de la presente invención pueden prepararse mediante una variedad de métodos, que incluyen la química estándar. Cualquier sustituyente definido previamente continuará teniendo el significado definido previamente a menos que se indique de cualquier otra manera. Los métodos sintéticos generales ilustrativos se exponen en los siguientes esquemas y pueden adaptarse fácilmente para preparar otros compuestos de la presente

invención. Los compuestos preferidos específicos de la invención pueden prepararse de acuerdo con los procedimientos experimentales divulgados en la sección de Ejemplos. Los procedimientos generales usados para sintetizar los compuestos de fórmula (I) se describen en los Esquemas de reacción 1-3 más abajo y se ilustran en la sección de Ejemplos.

Preparación de compuestos de fórmula (I)

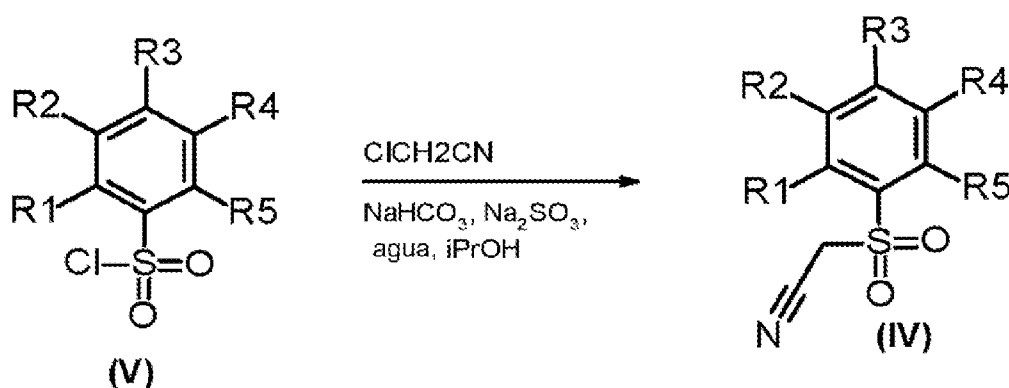


Esquema 1

Los compuestos de fórmula (I) de la presente invención, en donde R1 a R9 son como se definen en la presente descripción pueden prepararse de acuerdo con el Esquema 1. Los ésteres antranílicos sustituidos apropiadamente (III) se convirtieron fácilmente en los correspondientes ésteres de 2-azidobenzoico (II) mediante diazotización y desplazamiento por azida de sodio¹ o trimetilsililazida (Barral, K., y otros Org. Lett. 2007, 9 (9), 1809-1811). El tratamiento de (II) con los arilsulfonilacetronitrilos sustituidos (IV) en presencia de base condujo a las triazoloquinazolinonas deseadas de fórmula (I) (Lee, K., y otros Bioorganic Med. Chem. Lett. 2010, 20 (5), 1767-1770; Jones, P., y otros Tetrahedron 2002, 58 (50), 9973-9981).

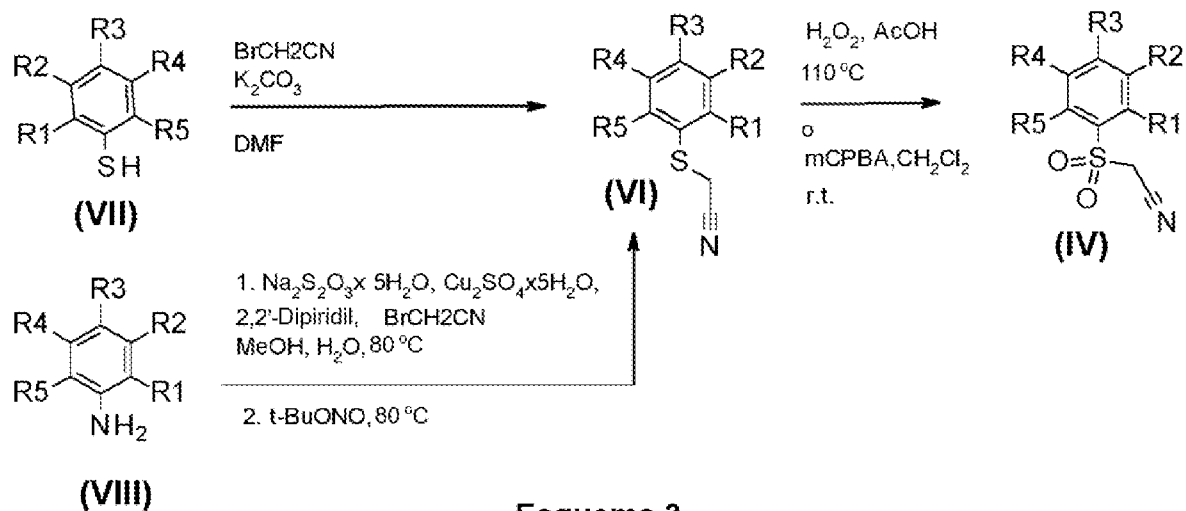
Preparación de intermedios

El intermedio de fórmula (IV) puede prepararse de acuerdo con el Esquema 2 mediante la reacción del correspondiente arilsulfonilcloruro disponible comercialmente de Fórmula (V) con cloroacetronitrilo en presencia de sulfito de sodio.



Esquema 2

Alternativamente, el Intermedio de fórmula (IV) puede prepararse de acuerdo con el Esquema 3 mediante la oxidación de los sulfuros de fórmula (VI) en presencia de mCPBA (Anderson, M. O., y otros J. Med. Chem. 2012, 55 (12), 5942-5950) o peróxido de hidrógeno (Tsui, G. C., y otros Org. Lett. 2011, 13 (2), 208-211). El intermedio de fórmula (VI) puede prepararse mediante alquilación del ariltiol disponible comercialmente de fórmula (VII) con bromoacetronitrilo en presencia de carbonato de potasio (Anderson, M. O., y otros J. Med. Chem. 2012, 55 (12), 5942-5950). Alternativamente, los compuestos de fórmula (VI) pueden prepararse a partir de anilina comercial de fórmula (VIII) y bromoacetronitrilo mediante una reacción de transferencia S catalizada por cobre (Li, Y., y otros Org. Lett. 2014, 16 (10), 2692-2695).

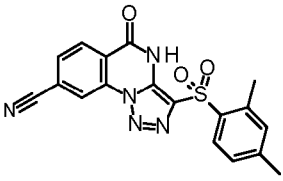
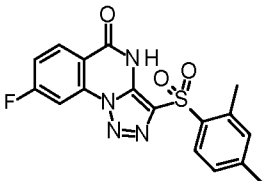
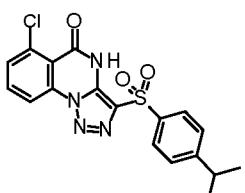
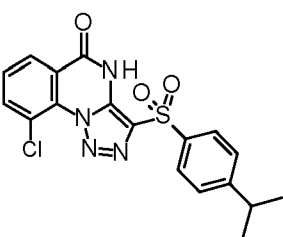
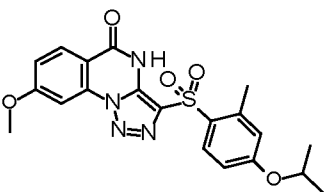
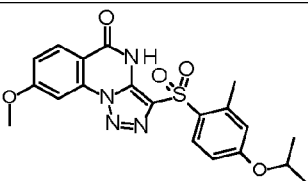
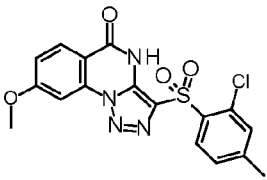
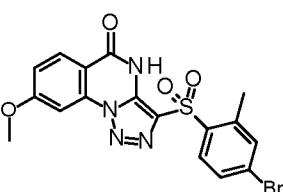


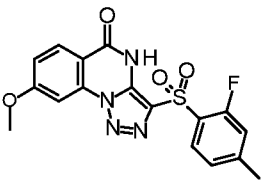
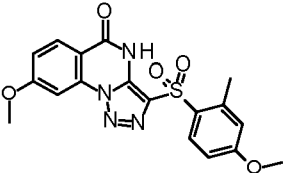
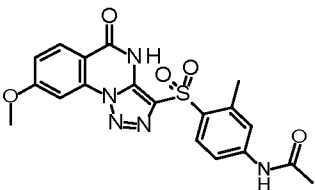
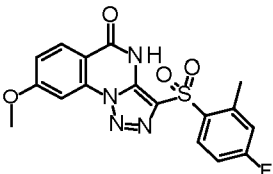
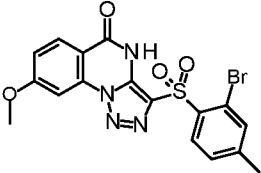
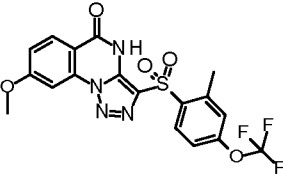
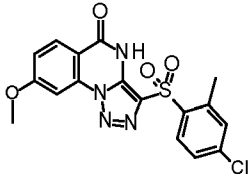
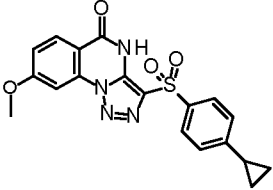
Esquema 3

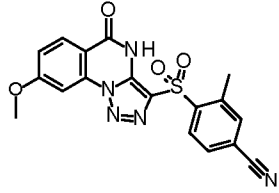
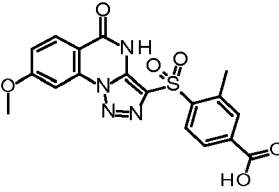
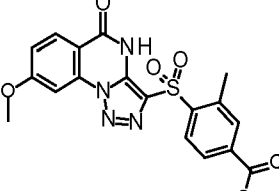
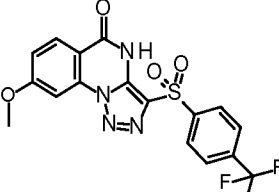
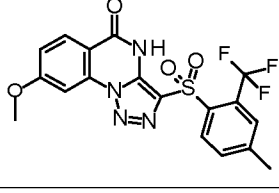
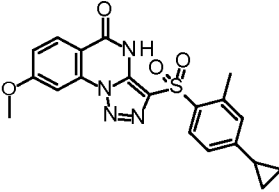
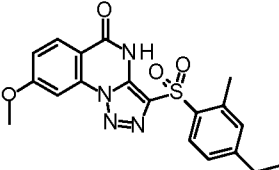
Los compuestos muy preferidos de fórmula (I) de la presente invención se enumeran en la Tabla 1 mediante el suministro del número de compuesto, la estructura química y el nombre.

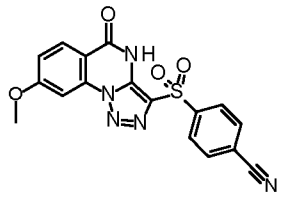
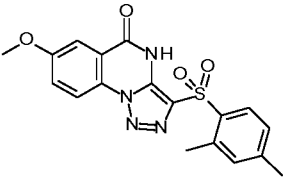
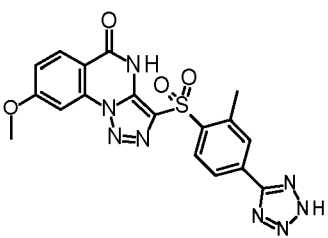
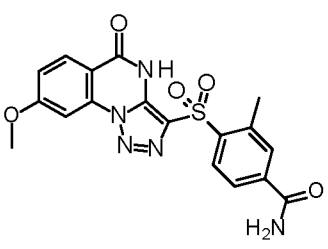
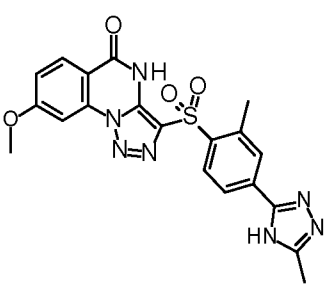
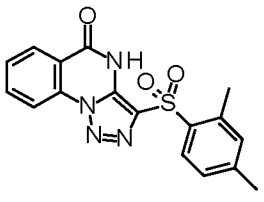
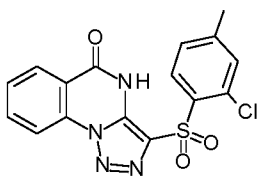
Tabla 1: Compuestos de fórmula (I) muy preferidos

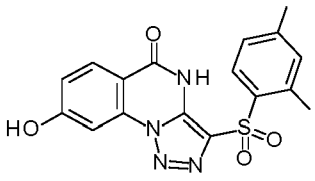
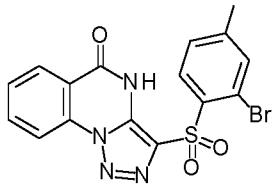
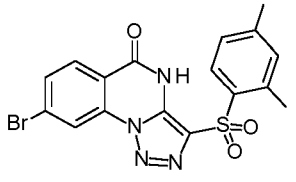
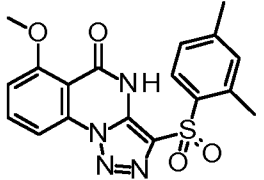
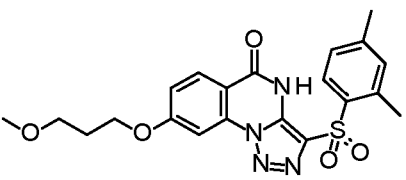
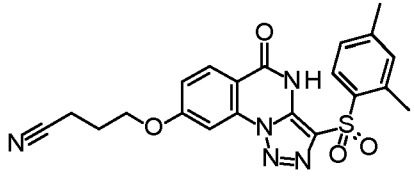
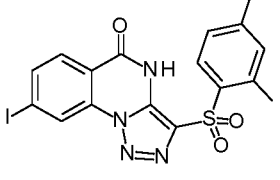
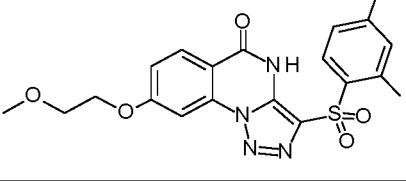
Compuesto	Estructura	Nombre
1		7-cloro-3-(2,4-dimetilfenil)sulfonil-4H-triazolo[1,5-a]quinazolin-5-ona
2		6-cloro-3-(2,4-dimetilfenil)sulfonil-4H-triazolo[1,5-a]quinazolin-5-ona
3		8-cloro-3-(2,4-dimetilfenil)sulfonil-4H-triazolo[1,5-a]quinazolin-5-ona
4		9-cloro-3-(2,4-dimetilfenil)sulfonil-4H-triazolo[1,5-a]quinazolin-5-ona
5		3-(2,4-dimetilfenil)sulfonil-8-metoxi-4H-triazolo[1,5-a]quinazolin-5-ona

5	6		3-(2,4-dimetilfenil)sulfonil-5-oxo-4H-triazolo[1,5-a]quinazolina-8-carbonitrilo
10	7		3-(2,4-dimetilfenil)sulfonil-8-fluoro-4H-triazolo[1,5-a]quinazolin-5-ona
15	8		6-cloro-3-(4-isopropilfenil)sulfonil-4H-triazolo[1,5-a]quinazolin-5-ona
20	9		9-cloro-3-(4-isopropilfenil)sulfonil-4H-triazolo[1,5-a]quinazolin-5-ona
25	10		8-metoxi-3-(2-metoxi-4-metilfenil)sulfonil-4H-triazolo[1,5-a]quinazolin-5-ona
30	11		3-(4-isopropoxi-2-metil-fenil)sulfonil-8-metoxi-4H-triazolo[1,5-a]quinazolin-5-ona
35	12		3-(2-cloro-4-metil-fenil)sulfonil-8-metoxi-4H-triazolo[1,5-a]quinazolin-5-ona
40	13		3-(4-bromo-2-metil-fenil)sulfonil-8-metoxi-4H-triazolo[1,5-a]quinazolin-5-ona
45			
50			
55			
60			
65			

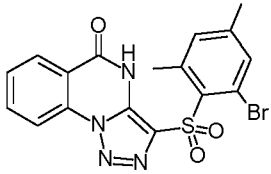
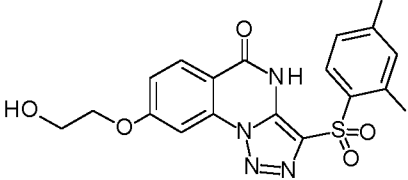
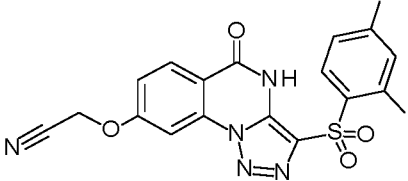
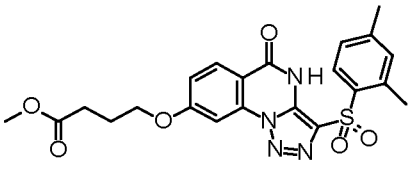
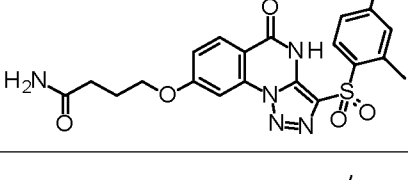
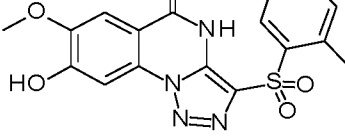
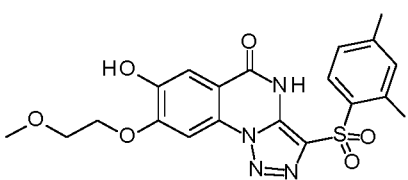
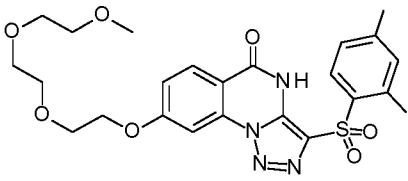
5	14		3-(2-fluoro-4-metil-fenil)sulfonil-8-metoksi-4H-triazolo[1,5-a]quinazolin-5-ona
10	15		8-metoksi-3-(4-metoksi-2-metilfenil)sulfonil-4H-triazolo[1,5-a]quinazolin-5-ona
15	16		N-[4-[(8-metoksi-5-oxo-4H-triazolo[1,5-a]quinazolin-3-il)sulfonil]-3-metilfenil]acetamida
20	17		3-(4-fluoro-2-metil-fenil)sulfonil-8-metoksi-4H-triazolo[1,5-a]quinazolin-5-ona
25	18		3-(2-bromo-4-metil-fenil)sulfonil-8-metoksi-4H-triazolo[1,5-a]quinazolin-5-ona
30	19		8-metoksi-3-[2-metil-4-(trifluorometoksi)fenil]sulfonil-4H-triazolo[1,5-a]quinazolin-5-ona
35	20		3-(4-cloro-2-metil-fenil)sulfonil-8-metoksi-4H-triazolo[1,5-a]quinazolin-5-ona
40	21		3-(4-ciclopropilfenil)sulfonil-8-metoksi-4H-triazolo[1,5-a]quinazolin-5-ona

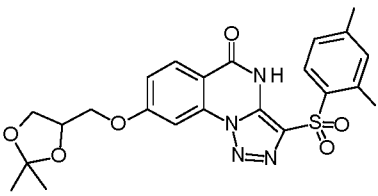
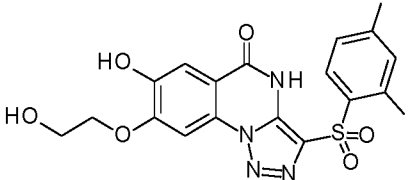
5	22		4-[(8-metoxi-5-oxo-4H-triazolo[1,5-a]quinazolin-3-il)sulfonyl]-3-metil-benzonitrilo
10	23		Ácido 4-[(8-metoxi-5-oxo-4H-triazolo[1,5-a]quinazolin-3-il)sulfonyl]-3-metilbenzoico
15	24		4-[(8-metoxi-5-oxo-4H-triazolo[1,5-a]quinazolin-3-il)sulfonyl]-3-metil-benzoato de etilo
20	25		8-metoxi-3-[4-(trifluorometil)fenil]sulfonyl-4H-triazolo[1,5-a]quinazolin-5-ona
25	26		8-metoxi-3-[4-metil-2-(trifluorometil)fenil]sulfonyl-4H-triazolo[1,5-a]quinazolin-5-ona
30	27		3-(4-ciclopropil-2-metilfenil)sulfonyl-8-metoxi-4H-triazolo[1,5-a]quinazolin-5-ona
35	28		3-(4-etil-2-metil-fenil)sulfonyl-8-metoxi-4H-triazolo[1,5-a]quinazolin-5-ona

5	29		4-[(8-metoxi-5-oxo-4H-triazolo[1,5-a]quinazolin-3-il)sulfonyl]benzonitrilo
10	30		3-(2,4-dimetilfenil)sulfonyl-7-metoxi-4H-triazolo[1,5-a]quinazolin-5-ona
15			
20	31		8-metoxi-3-[2-metil-4-(2H-tetrazol-5-il)fenil]sulfonyl-4H-triazolo[1,5-a]quinazolin-5-ona
25			
30	32		4-[(8-metoxi-5-oxo-4H-triazolo[1,5-a]quinazolin-3-il)sulfonyl]-3-metil-benzamida
35			
40	33		8-metoxi-3-[2-metil-4-(5-metil-4H-1,2,4-triazol-3-il)fenil]sulfonyl-4H-triazolo[1,5-a]quinazolin-5-ona
45			
50	34		3-(2,4-dimetilfenil)sulfonyl-4H-triazolo[1,5-a]quinazolin-5-ona
55			
60	35		3-(2-cloro-4-metil-fenil)sulfonyl-4H-triazolo[1,5-a]quinazolin-5-ona

5	36		3-(2,4-dimetilfenil)sulfonyl-8-hidroxi-4H-triazolo[1,5-a]quinazolin-5-ona
10	37		3-(2-bromo-4-metil-fenil)sulfonyl-4H-triazolo[1,5-a]quinazolin-5-ona
15	38		8-bromo-3-(2,4-dimetilfenil)sulfonyl-4H-triazolo[1,5-a]quinazolin-5-ona
20	39		3-(2,4-dimetilfenil)sulfonyl-6-metoksi-4H-triazolo[1,5-a]quinazolin-5-ona
25	40		3-(2,4-dimetilfenil)sulfonyl-8-(3-metoxipropoksi)-4H-triazolo[1,5-a]quinazolin-5-ona
30	41		4-[[3-(2,4-dimetilfenil)sulfonyl-5-oxo-4H-triazolo[1,5-a]quinazolin-8- il]oksi]butanonitrilo
35	42		3-(2,4-dimetilfenil)sulfonyl-8-yodo-4H-triazolo[1,5-a]quinazolin-5-ona
40	43		3-(2,4-dimetilfenil)sulfonyl-8-(2-metoxietoksi)-4H-triazolo[1,5-a]quinazolin-5-ona

5	44		3-(2-bromo-4,5-dimetil-fenil)sulfonyl-4H-triazolo[1,5-a]quinazolin-5-ona
10	45		8-(azetidin-1-il)-3-(2,4-dimetilfenil)sulfonyl-4H-triazolo[1,5-a]quinazolin-5-ona
15	46		3-(2,4-dimetilfenil)sulfonyl-7-hidroxi-4H-triazolo[1,5-a]quinazolin-5-ona
20	47		3-(2,4-dimetilfenil)sulfonyl-9-metoksi-4H-triazolo[1,5-a]quinazolin-5-ona
25	48		3-(2,4-dimetilfenil)sulfonyl-8-(2-morfolinoetilamino)-4H-triazolo[1,5-a]quinazolin-5-ona
30	49		3-(2,4-dimetilfenil)sulfonyl-8-(tetrahidropiran-4-ilamino)-4H-triazolo[1,5-a]quinazolin-5-ona
35	50		3-(2,4-dimetilfenil)sulfonyl-9-hidroxi-4H-triazolo[1,5-a]quinazolin-5-ona
40	51		3-(2-cloro-4,6-dimetil-fenil)sulfonyl-4H-triazolo[1,5-a]quinazolin-5-ona
45			
50			
55			
60			
65			

5	52		3-(2-bromo-4,6-dimetil-fenil)sulfonyl-4H-triazolo[1,5-a]quinazolin-5-ona
10	53		3-(2,4-dimetilfenil)sulfonyl-8-(2-hidroxi-etoksi)-4H-triazolo[1,5-a]quinazolin-5-ona
15	54		2-[[3-(2,4-dimetilfenil)sulfonyl-5-oxo-4H-triazolo[1,5-a]quinazolin-8-il]oxi]acetoni-trilo
20	55		metil 4-[[3-(2,4-dimetilfenil)sulfonyl-5-oxo-4H-triazolo[1,5-a]quinazolin-8-il]oxi]butanoato
25	56		4-[[3-(2,4-dimetilfenil)sulfonyl-5-oxo-4H-triazolo[1,5-a]quinazolin-8-il]oxi]butanamida
30	57		3-(2,4-dimetilfenil)sulfonyl-8-hidroxi-7-metoksi-4H-triazolo[1,5-a]quinazolin-5-ona
35	58		3-(2,4-dimetilfenil)sulfonyl-7-hidroxi-8-(2-metoksi-etoksi)-4H-triazolo[1,5-a]quinazolin-5-ona
40	59		3-(2,4-dimetilfenil)sulfonyl-8-[2-[2-(2-metoksi-etoksi)etoksi]etoksi]-4H-triazolo[1,5-a]quinazolin-5-ona

5	60		8-[(2,2-dimetil-1,3-dioxolan-4-il)metoxi]-3-(2,4-dimetilfenil)sulfonyl-4H-triazolo[1,5-a]quinazolin-5-ona
10	61		3-(2,4-dimetilfenil)sulfonyl-7-hidroxi-8-(2-hidroxiETOXI)-4H-triazolo[1,5-a]quinazolin-5-ona

Las síntesis y la caracterización de datos físicos para los compuestos preferidos específicamente se describen en la sección de Ejemplos. El compuesto 34 se compró de AK Scientific.

Ejemplos

La invención se ilustrará ahora por medio de los siguientes ejemplos no limitativos. Si bien las modalidades particulares de la invención se describen a continuación, un experto apreciará que pueden realizarse varios cambios y modificaciones. Las referencias a preparaciones llevadas a cabo de una manera similar a, o mediante el método general de, otras preparaciones, pueden abarcar variaciones en los parámetros de rutina tales como tiempo, temperatura, condiciones de trabajo, cambios menores en las cantidades de reactivos, y similares.

Abreviaturas

La siguiente lista proporciona definiciones de ciertas abreviaturas y símbolos como se usan en la presente. Se apreciará que la lista no es exhaustiva, pero el significado de esas abreviaturas y símbolos no definidos en la presente descripción será fácilmente evidente para los expertos en la técnica. En la descripción de la invención, los elementos químicos se identifican de acuerdo con la Tabla Periódica de los Elementos.

ACN	acetonitrilo
AcOH	ácido acético
anh	anhidro
CDCl ₃	cloroformo deuterado
CD ₂ Cl ₂	diclorometano deuterado
cHex	ciclohexilo
DCM	diclorometano
DMF	dimetilformamida
DMSO-d ₆	dimetilsulfóxido deuterado
EBSS	Solución salina equilibrada de Earle
EMEM	Medio esencial mínimo de Eagle
EtOAc	acetato de etilo
EtOH	etanol
Et ₂ O	dietiléter
h	horas
HPLC	cromatografía líquida de alto rendimiento
Int.	intermedio
i-PrOH	isopropanol
LC	cromatografía líquida
M	molar
mCPBA	ácido meta-cloroperbenzoico
MeOH	metanol
MS	espectroscopia de masas
min	minutos
N	normal
NMR	espectroscopia de resonancia magnética nuclear
PBS	solución salina tamponada con fosfato
Pir-d ₅	pirimidina deuterada
rpm	revoluciones por minuto

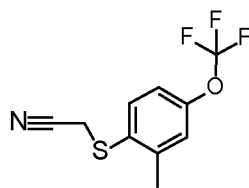
rt	temperatura ambiente
THF	tetrahidrofurano
TSB	Solución salina tamponada con Tris

Los espectros de resonancia magnética nuclear de protón (^1H NMR) se registraron en espectrómetros Bruker DPX 300 MHz equipado con una sonda BBI de 5 mm, Bruker AV400 MHz equipado con una sonda PABBO de 5 mm, Bruker DRX 500 MHz equipado con una sonda PABBI de 5 mm o Bruker Avance III 600 equipado con una sonda BBI de 5 mm. Las muestras se registran a 25 °C mediante el uso de DMSO- d_6 , $\text{C}_5\text{D}_5\text{N}$, CD_2Cl_2 , Pir- d_5 o CDCl_3 como solvente, a menos que se indique de cualquier otra manera.

Los espectros de 2D ^1H , ^{15}N HSQC se adquirieron a 298 K en un espectrómetro de NMR Bruker Avance IIIHD 600 MHz, equipado con una sonda de triple resonancia criogénica (Bruker, Karlsruhe, Alemania). Los desplazamientos químicos de protón se hicieron referencia mediante el uso de la señal de metilo de 3-trimetilsilil-[2,2,3,3- d_4]-propionato de sodio a 0 ppm. Los espectros se procesaron con el paquete de software Bruker TopSpin 3.5 y se analizaron con el software Sparky. Las asignaciones de AgrAc se dedujeron de la entrada 18598 de la Biologic Magnetic Resonance Bank (BMRB). Los desplazamientos químicos se informan en partes por millón (δ) hacia abajo desde el tetrametilsilano (TMS) estándar interno. Las abreviaturas para los datos de NMR son las siguientes: s = singlete, d = doblete, t = triplete, q = cuarteto, sep = septuplete, m = multiplete, app = aparente, br = amplio. Los espectros de masas se obtuvieron mediante el uso de técnicas de ionización por electropulverización (ES). Todas las temperaturas se informan en grados centígrados. El calentamiento por microondas se realiza con un iniciador Biotage[™] con Robot Sixty.

Intermedios VI

Intermedio VI-1: 2-[2-metil-4-(trifluorometoxi)fenil]sulfanilacetoniitrilo

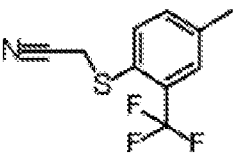
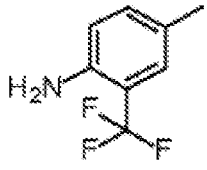
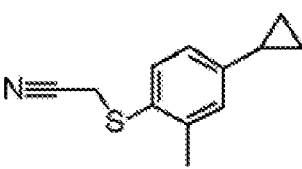
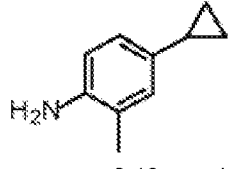
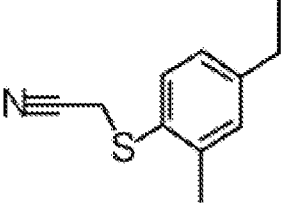
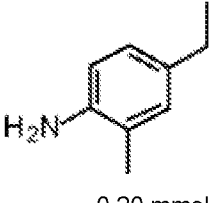
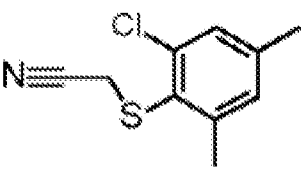
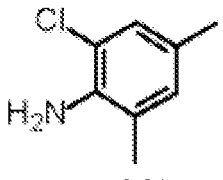
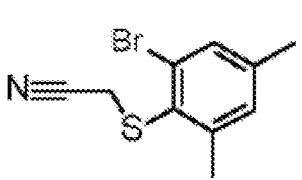
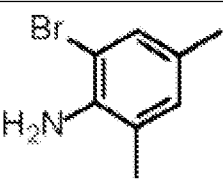


VI-1

Una mezcla de tiosulfato de sodio pentahidratado (Fluorochem, 1818 mg, 7,3 mmol), 2-bromoacetona (Fluorochem, 878,5 mg, 7,3 mmol), sulfato de cobre(II) pentahidratado (Kemika, 26,12 mg, 0,105 mmol) y 2,2'-dipiridilo (Fluorochem, 16,34 mg, 0,105 mmol) en MeOH/ H_2O (10 ml/20 ml) se agitaron a 80 °C durante 2 h, después se añadieron 2-metil-4-(trifluorometoxi)anilina (ArkPharm, 200 mg, 1,05 mmol) y nitrito de terc-butilo (Fluorochem, 186,7 μl , 1,57 mmol) y se agitaron a 80 °C durante 3 h. La mezcla de reacción se concentró a presión reducida y se añadió DCM (30 ml). La fase orgánica se extrajo y se evaporó al vacío para producir 150 mg de residuo aceitoso marrón que se purificó por cromatografía ultrarrápida (eluyente cHex:EtOAc 7:3) para dar el compuesto del título (97 mg, 37,5 %) como un aceite amarillento. ^1H NMR (300 MHz, CDCl_3) δ ppm: 7,57 (d, J = 8,6 Hz, 1H), 7,17-7,06 (m, 2H), 3,52 (s, 2H), 2,51 (s, 3H).

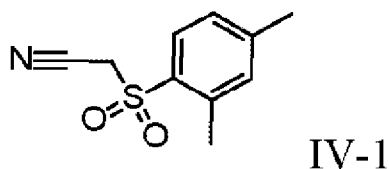
Los intermedios VI-2 a VI-8 se prepararon analógicamente como se describe para VI-1, mediante el reemplazo de 2-metil-4-(trifluorometoxi)anilina con los indicados en la tabla más abajo. También se indican las modificaciones en el protocolo y la etapa de purificación.

Int.	Estructura	Material de partida	Datos físicos
VI-2		 Combi Blocks 6,05 mmol	^1H NMR (300 MHz, CDCl_3) δ ppm: 7,58 - 7,48 (m, 2H), 7,43 (d, J = 7,8 Hz, 1H), 3,69 (s, 2H), 2,43 (s, 3H).
VI-3		 Combi Blocks 3,02 mmol	^1H NMR (300 MHz, DMSO- d_6) δ ppm: 7,88-7,76 (m, 2H), 7,55-7,47 (m, 1H), 4,39 (s, 2H), 3,84 (s, 3H), 2,33 (s, 3H).

5	VI-4 ¹		 Fluorochem 2,85 mmol	¹ HNMR (300 MHz, DMSO-d ₆) δ ppm: 7,72 (d, J = 8,14 Hz, 1H), 7,64 (s, 1H), 7,56 (d, J = 8,14 Hz, 1H), 4,29 (s, 2H), 2,38 (s, 3H).
10	VI-5		 Enamine 0,19 mmol	¹ HNMR (500 MHz, CDCl ₃) δ ppm: 7,44 (d, J = 8,1 Hz, 1H), 7,00-6,96 (m, 1H), 6,93-6,88 (m, 1H), 3,45 (s, 2H), 2,46 (s, 3H), 1,90-1,70 (m, 1H), 1,02-0,92 (m, 2H), 0,72-0,66 (m, 2H).
20	VI-6		 Enamine 0,20 mmol	¹ HNMR (500 MHz, CDCl ₃) δ ppm: 7,47 (d, J = 7,9 Hz, 1H), 7,13-7,09 (m, 1H), 7,08-7,04 (m, 1H), 3,48 (s, 2H), 2,62 (q, J = 7,6 Hz, 2H), 2,48 (s, 3H), 1,22 (t, J = 7,6 Hz, 3H).
25	VI-7		 Fluorochem 3,21 mmol	¹ HNMR (300 MHz, DMSO-d ₆) δ ppm: 7,31 (s, 1H), 7,18 (s, 1H), 3,92 (s, 2H), 2,52 (s, 3H), 2,28 (s, 3H).
35	VI-8		 Fluorochem 2,50 mmol	¹ HNMR (300 MHz, DMSO-d ₆) δ ppm: 7,48 (s, 1H), 7,22 (s, 1H), 3,93 (s, 2H), 3,03 (s, 3H), 2,27 (s, 3H).
40	¹ se purificó por cromatografía ultrarrápida (eluyente chex:EtOAc 9:1)			

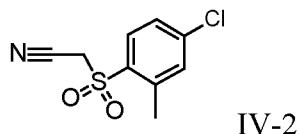
Intermedios IV

Intermedio IV-1: 2-(2,4-dimetilfenil)sulfonilacetoniitrilo



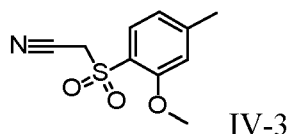
2-bromoacetoniitrilo (Alfa Aesar, 174 µl, 2,50 mmol) se disolvió en DMF (0,4 M), se agitó en un baño de enfriamiento y después se trató con 2,4-dimetilbencenotiol (Enamine, 321 µl, 2,38 mmol) y K₂CO₃ (691 mg, 5,00 mmol), y se dejó agitar durante 2 h a 0 °C. La mezcla de reacción se tomó en exceso H₂O y se extrajo 3 veces con Et₂O. Los extractos orgánicos combinados se lavaron dos veces con agua y NaCl (solución saturada acuosa), seguido de concentración al vacío para generar 2-(2,4-dimetilfenil)sulfonilacetoniitrilo con un rendimiento de aproximadamente 90 %. Después, el 2-(2,4-dimetilfenil)sulfonilacetoniitrilo (380 mg, 2,14 mmol) se disolvió en DCM (0,4 M) y se trató en porciones con mCPBA (77,0 %, 961 mg, 4,29 mmol) a 0 °C. La reacción se agitó a rt bajo argón durante 3 días. La mezcla de reacción se inactivó con solución de sulfito de sodio en exceso y se extrajo dos veces con DCM. La capa orgánica se lavó con solución saturada acuosa de NaHCO₃, salmuera, se secó con MgSO₄, y se concentró al vacío para generar el compuesto del título (300 mg, 67 %). ¹H NMR (300 MHz, CD₂Cl₂) δ ppm: 7,95 (d, J = 8,0 Hz, 1H), 8,32-8,25 (m, 2H), 4,15 (s, 2H), 2,69 (s, 3H), 2,45 (s, 3H). [ES- MS] m/z 208 (MH⁻).

Intermedio IV-2: 2-(4-cloro-2-metil-fenil)sulfonilacetoniitrilo



2-bromoacetoniitrilo (Aldrich, 159 mg, 1,33 mmol) se disolvió en DMF (0,4 M), se agitó en un baño de enfriamiento y después se trató con 4-cloro-2-metilbencenotiol (Fluorochem, 200 mg, 1,26 mmol) y K_2CO_3 (348 mg, 2,52 mmol), y se dejó agitar durante 1 h a 0 °C. La mezcla de reacción se tomó en exceso H_2O y se extrajo 3 veces con Et_2O . Los extractos orgánicos combinados se lavaron dos veces con agua y NaCl (solución saturada acuosa), se secaron con $MgSO_4$, se filtraron seguido de concentración al vacío para generar 2-(4-cloro-2-metilfenil)sulfonilacetoniitrilo en 23 % de rendimiento. El 2-(4-cloro-2-metilfenil)sulfonilacetoniitrilo se disolvió en ácido acético glacial (5 ml) y se añadió H_2O_2 al 30 % en agua (413 μ l). La solución se calentó a 110 °C durante 1,5 h. La mezcla de reacción se enfrió hasta rt y se evaporó al vacío. Se añadió agua y el residuo se extrajo con DCM. La capa orgánica se lavó con solución saturada acuosa de $NaHCO_3$, se secó con $MgSO_4$, se filtró y se concentró al vacío para generar el compuesto del título (107 mg, 92 %). ^1H NMR (300 MHz, DMSO- d_6) δ ppm: 7,94 (d, J = 8,47 Hz, 1H), 7,70 (d, J = 2,16 Hz, 1H), 7,63 (dd, J = 8,44, 2,07 Hz, 1H), 5,22 (s, 2H), 2,64 (s, 3H). [ES- MS] m/z 227 (MH-).

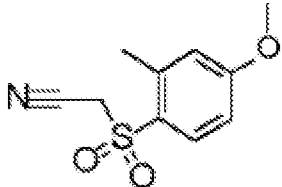
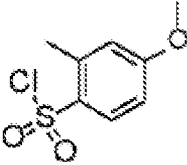
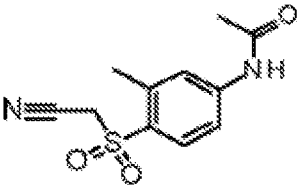
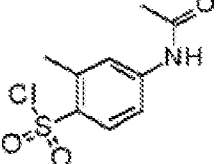
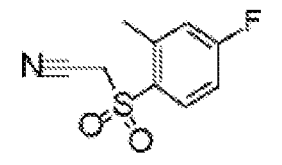
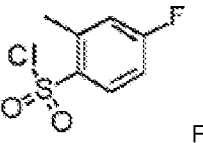
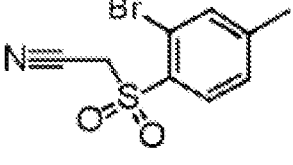
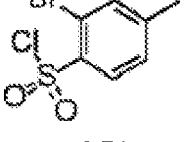
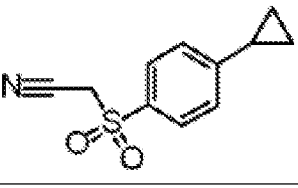
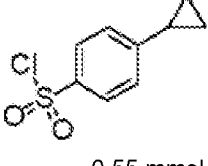
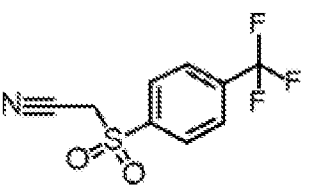
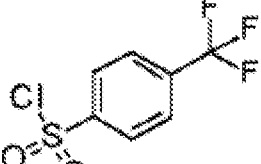
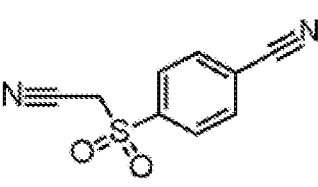
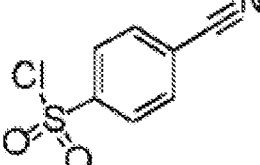
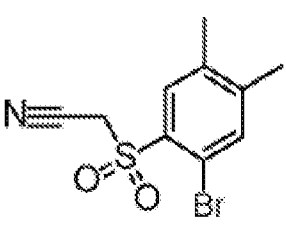
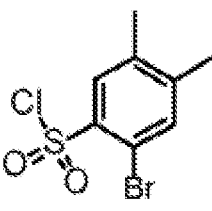
Intermedio IV-3: 2-(2-metoxi-4-metilfenil)sulfonilacetoniitrilo



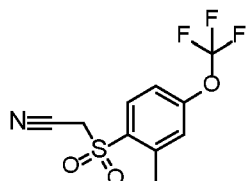
La mezcla de cloruro de 2-metoxi-4-metil-bencenosulfonilo (Santa Cruz, 200 mg, 0,906 mmol), sulfito de sodio (183 mg, 1,45 mmol) y bicarbonato de sodio (122 mg, 1,45 mmol) se suspendió en la mezcla de agua (2,0 ml) e i-PrOH (0,5 ml). La suspensión resultante se calentó por irradiación de microondas a 120 °C durante 30 min. Se añadió 2-cloroacetoniitrilo (Aldrich, 2,72 mmol, 172 μ l) a la mezcla de reacción que después se calentó por irradiación de microondas a 120 °C durante 20 min. Después se añadió NH_4Cl (solución saturada acuosa, 15 ml) y la suspensión resultante se extrajo con EtOAc (3 $\times$ 10 ml). La capa orgánica se secó con $MgSO_4$, se filtró y evaporó al vacío. El producto crudo se purificó por cromatografía ultrarrápida (cHex:EtOAc 4:1) para producir el compuesto del título (177 mg, 87 %) como un aceite incoloro. ^1H NMR (300 MHz, DMSO- d_6) δ ppm: 7,71 (d, J = 8,1 Hz, 1H), 7,20 (s, 1H), 7,05 - 7,60 (m, 1H), 5,08 (s, 2H), 3,94 (s, 3H), 2,42 (s, 3H). [ES- MS] m/z 224 (MH-).

Los intermedios IV-4 a IV-14 se prepararon analógicamente como se describió para IV-3, mediante el reemplazo de cloruro de 2-metoxi-4-metil-bencenosulfonilo con los indicados como material de partida en la tabla más abajo. También se indican las modificaciones en la etapa de purificación.

Int.	Estructura	Material de partida	Datos físicos
IV-4 ¹		 Fluorochem 0,8 mmol	^1H NMR (500 MHz, DMSO- d_6) δ ppm: 7,84 (d, J = 9,4 Hz, 1H), 7,08 - 6,98 (m, 2H), 5,08 (s, 2H), 4,84-4,73 (m, 1H), 2,59 (s, 3H), 1,30 (s, 3H), 1,29 (s, 3H). [ES- MS] m/z 252 (MH-).
IV-5		 Fluorochem 0,8 mmol	^1H NMR (300 MHz, DMSO- d_6) δ ppm: 7,99 (d, J = 7,4 Hz, 1H), 7,72-7,65 (m, 1H), 7,55- 7,45 (m, 1H), 5,30 (s, 2H), 2,44 (s, 3H). [ES- MS] m/z 228 (MH-).
IV-6		 Fluorochem 0,74 mmol	^1H NMR (300 MHz, DMSO- d_6) δ ppm: 7,89 - 7,82 (m, 2H), 7,81-7,75 (m, 1H), 5,23 (s, 2H), 2,64 (s, 3H). [ES- MS] m/z 273 (MH-).

5	IV-7		 J&W PharmLab 0,9 mmol	¹ H NMR (300 MHz, DMSO-d ₆) δ ppm: 7,86 (d, J=8,43 Hz, 1H), 7,10-7,00 (m, 2H), 5,08 (s, 2H), 3,85 (s, 3H), 2,60 (s, 3H). [ES- MS] m/z 224 (MH ⁻).
10	IV-8 ²		 Combi Blocks 0,8 mmol	¹ H NMR (300 MHz, DMSO-d ₆) δ ppm: 10,40 (s, 1H), 7,89 - 7,82 (m, 1H), 7,71 - 7,63 (m, 2H), 5,10 (s, 2H), 2,59 (s, 3H), 2,08 (s, 3H). [ES+ MS] m/z 253 (MH ⁺).
15	IV-9 ²		 Fluorochem 0,95 mmol	¹ H NMR (300 MHz, DMSO-d ₆) δ ppm: 8,05-7,97 (m, 1H), 7,52-7,31 (m, 2H), 5,21 (s, 2H), 2,65 (s, 3H). [ES- MS] m/z 212 (MH ⁻).
20	IV-10 ²		 Enamine 0,74 mmol	¹ H NMR (500 MHz, DMSO-d ₆) δ ppm: 8,01 (d, J = 8,1 Hz, 1H), 7,86 (d, J = 0,7 Hz, 1H), 7,54 (dd, J = 8,2, 0,7 Hz, 1H), 5,28 (s, 2H), 2,43 (s, 3H). [ES- MS] m/z 273 (MH ⁻).
25	IV-11		 Bepfarm 0,55 mmol	¹ H NMR (300 MHz, DMSO-d ₆) δ ppm: 7,81 (d, J = 8,6 Hz, 2H), 7,41 (d, J = 8,4 Hz, 2H), 5,18 (s, 2H), 2,14-2,01 (m, 1H), 1,15-1,05 (m, 2H), 0,88-0,77 (m, 2H). [ES- MS] m/z 220 (MH ⁻).
30	IV-12 ²		 Sigma- aldrich 0,82 mmol	¹ H NMR (300 MHz, DMSO-d ₆) δ ppm: 8,18 (q, J= 16,60, 8,65, 4H), 5,39 (s, 2H). [ES- MS] m/z 248 (MH ⁻).
35	IV-13 ²		 TCI 0,99 mmol	¹ H NMR (300 MHz, DMSO-d ₆) δ ppm: 8,18 (d, J = 8,4 Hz, 2H), 7,97 (d, J = 8,5 Hz, 2H), 4,11 (s, 2H). [ES- MS] m/z 205 (MH ⁻).
40	IV-14 ²		 Fluorochem 1,8 mmol	¹ H NMR (300 MHz, DMSO-d ₆) δ ppm: 7,87 (s, 1H), 7,80 (s, 1H), 5,25 (s, 2H), 2,32 (s, 3H), 2,29 (s, 3H). [ES- MS] m/z 287 (MH ⁻).
45	¹ (cHex:EtOAc 7:3) ² (cHex:EtOAc 1:1)			

Intermedio IV-15: 2-[2-metil-4-(trifluorometoxi)fenil]sulfonilacetnitrilo



IV-15

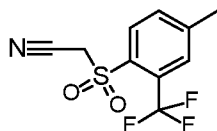
Se disolvió Intermedio VI-1 (93 mg, 0,38 mmol) en DCM (5 ml) y se añadió mCPBA (Apollo Scientific, 204 mg, 1,18 mmol) en porciones a 0 °C. La mezcla se agitó durante la noche a rt. Se añadió mCPBA (Apollo Scientific, 102 mg, 1 equiv) y se continuó la agitación a rt durante 72 h. se añadió solución saturada acuosa de Na₂SO₃ (10 ml) a la mezcla de reacción. La capa acuosa se extrajo con DCM (10 ml × 2). Las capas orgánicas combinadas se lavaron con solución saturada acuosa de NaHCO₃, agua y después salmuera, se secaron con MgSO₄, se filtró y se concentró al vacío para producir el compuesto del título (84 mg, 80 %) como un sólido de color amarillo claro. ¹H NMR (300 MHz, DMSO-d₆) δ ppm: 8,07 (d, J = 8,8 Hz, 1H), 7,63-7,51 (m, 2H), 5,26 (s, 2H), 2,69 (s, 3H). [ES-MS] m/z 278 (MH⁻).

Los intermedios IV-16 a IV-17 se prepararon analógicamente como se describe para IV-15, reemplazando el Intermedio VI-1, 2-[2-metil-4-(trifluorometoxi)fenil]sulfonilacetnitrilo, con los indicados como material de partida en la tabla más abajo. También se indican las modificaciones en el protocolo y la etapa de purificación.

Int.	Estructura	Material de partida	Datos físicos
IV-16 ¹		Int. VI-2 2,12 mmol	¹ H NMR (300 MHz, CDCl ₃) δ ppm: 8,22 (d, J = 8,1 Hz, 1H), 7,80 - 7,69 (m, 2H), 4,14 (s, 2H), 2,81 (s, 3H). [ES- MS] m/z 219 (MH ⁻).
IV-17 ²		Int. VI-3 0,57 mmol	¹ H NMR (300 MHz, DMSO-d ₆) δ ppm: 8,12-8,01 (m, 3H), 5,29 (s, 2H), 3,90 (s, 3H), 2,72 (s, 3H). [ES-MS] m/z 252 (MH ⁻).

¹ no se añadió un segundo mCPBA y la mezcla de reacción se agitó a rt durante 96 h.
² el compuesto se purificó por cromatografía ultrarrápida, eluyente cHex:EtOAc 10:0 a 5:5

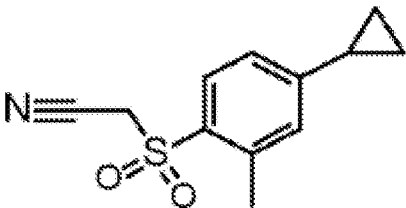
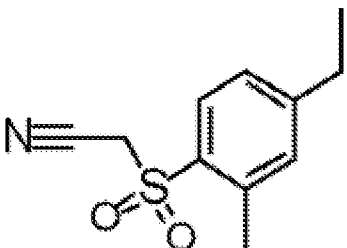
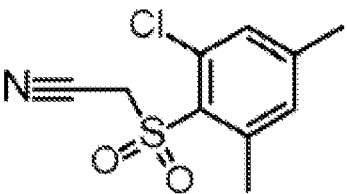
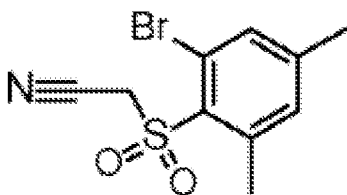
Intermedio IV-18: 2-[4-metil-2-(trifluorometil)fenil]sulfonilacetnitrilo



IV-18

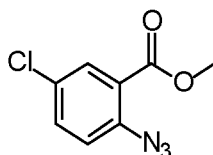
Se disolvió VI-4 intermedio (167 mg, 0,63 mmol) en ácido acético glacial (5 ml) y se añadió H₂O₂ al 30 % en agua (513 µl, 5 mmol). La solución se calentó a 110 °C durante 5 h. La mezcla de reacción se enfrió hasta rt y se evaporó al vacío. Se añadió agua y el residuo se extrajo con DCM. La capa orgánica se lavó con solución saturada acuosa de NaHCO₃, se secó con MgSO₄, se filtró y concentró al vacío. El residuo se purificó por cromatografía ultrarrápida (eluyente cHex:EtOAc 8:2) para generar el compuesto del título (98 mg, 54 %). ¹H NMR (300 MHz, DMSO-d₆) δ ppm: 8,15 (d, J = 8,2 Hz, 1H), 7,97 (s, 1H), 7,85 (d, J = 8,3 Hz, 1H), 5,21 (s, 2H), 2,52 (s, 3H, bajo solvente). [ES-MS] m/z 262 (MH⁻).

Los intermedios IV-19 a IV-22 se prepararon analógicamente como se describió para IV-18, reemplazando el Intermedio VI-4 con los indicados como material de partida en la tabla más abajo. También se indican las modificaciones en el protocolo y la etapa de purificación.

Int.	Estructura	Material de partida	Datos físicos
IV-19 ¹		Int. VI-5 2,12 mmol	[ES- MS] m/z 234 (MH-).
IV-20 ¹		Int. VI-6 0,57 mmol	[ES- MS] m/z 222 (MH-).
IV-21 ²		Int. VI-7 0,85 mmol	[ES- MS] m/z 242 (MH-).
IV-22		Int. VI-8 0,84 mmol	[ES- MS] m/z 286 (MH-).
¹ La solución se calentó a 110 °C durante 1,5 h. No se realizó purificación. El residuo se usó como tal en la siguiente etapa. ² La solución se calentó a 110 °C durante 2 h. El residuo se purificó por cromatografía ultrarrápida (eluyente cHex:EtOAc 6:4).			

Intermedios II

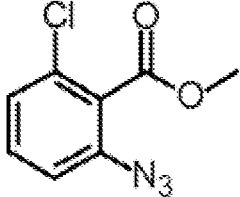
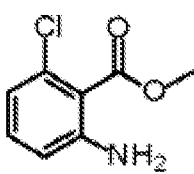
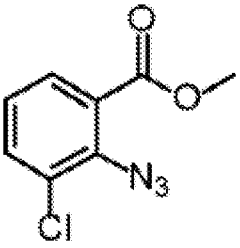
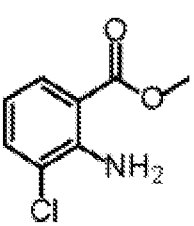
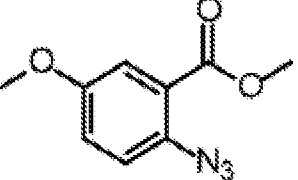
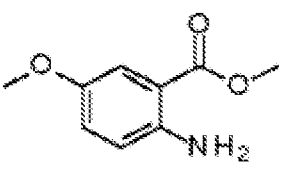
Intermedio II-1: 2-azido-5-cloro-benzoato de metilo



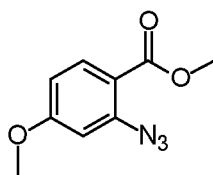
II-1

Se disolvió 2-amino-5-cloro-benzoato de metilo (Enamine, 400 mg, 2,16 mmol) en ACN seco (2 ml) y se enfrió hasta 0 °C. Se añadió nitrito de terc-butilo (Sigma-aldrich, 388 µl, 3,23 mmol) y la mezcla de reacción se agitó 5 min. Se añadió gota a gota azido(trimetil)silano (Acros, 343 µl, 2,59 mmol) y la mezcla de reacción se agitó 2 h a rt. Se añadió solución saturada acuosa de NaHCO₃ y la mezcla de reacción se extrajo con EtOAc. La capa orgánica se lavó con solución saturada acuosa de NaHCO₃, salmuera, se secó con MgSO₄ y se evaporó al vacío para dar el compuesto del título (391 mg, 86 %) como un sólido de color naranja que se usó en la siguiente etapa sin purificación adicional. ¹H NMR (300 MHz, DMSO-d₆) δ ppm: 7,77 (d, J = 2,5 Hz, 1H), 7,69 (dd, J = 8,6 & 2,6 Hz, 1H), 7,44 (d, J = 8,6 Hz, 1H), 3,82 (s, 3H).

Los intermedios II-2 a II-4 se prepararon mediante un método análogo al descrito para II-1, mediante el reemplazo de 2-amino-5-cloro-benzoato de metilo con los indicados en la tabla más abajo.

Int.	Estructura	Material de partida	Datos físicos
II-2		 Enamine 1,08 mmol	^1H NMR (300 MHz, DMSO- d_6) δ ppm: 7,59-7,52 (m, 1H), 7,44-7,35 (m, 2H), 3,89 (s, 3H).
II-3		 Enamine 1,08 mmol	^1H NMR (300 MHz, DMSO- d_6) δ ppm: 7,81-7,75 (m, 2H), 7,39-7,33 (m, 1H), 3,85 (s, 3H).
II-4		 Enamine 1,08 mmol	^1H NMR (300 MHz, CD_2Cl_2) δ ppm: 7,38 (d, J = 2,9 Hz, 1H), 7,20 (dd, J = 8,8 & 0,3 Hz, 1H), 7,11 (dd, J = 8,8 & 2,9 Hz, 1H), 3,90 (s, 3H), 3,84 (s, 3H).

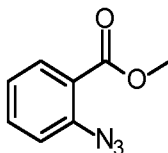
Intermedio II-5: 2-azido-4-metoxi-benzoato de metilo



II-5

A la suspensión enfriada con hielo de 2-amino-4-metoxi-benzoato de metilo (1 g, 5,4 mmol), en HCl (solución acuosa, 6 M, 27 ml), se añadió una solución de nitrito de sodio (564 mg, 8,2 mmol) en agua (7,0 ml) bajo atmósfera de N_2 . La solución amarilla resultante se agitó a 0 °C durante 20 min. La solución resultante se añadió gota a gota a una solución enfriada con hielo de azida de sodio (703 mg, 11 mmol) y acetato de sodio (4437 mg, 54 mmol) en agua (30 ml) bajo atmósfera de N_2 . La solución resultante se agitó a 0 °C durante 15 min y después se dejó que alcanzara espontáneamente la rt durante 2 h. La mezcla de reacción se extrajo con Et_2O (3×80 ml). Las capas orgánicas combinadas se lavaron con NaHCO_3 (solución saturada acuosa, 2×100 ml), se secaron con MgSO_4 , se filtraron y se evaporaron al vacío para producir el producto del título (1,1 g, 94 %) como un aceite amarillo. ^1H NMR (300 MHz, DMSO- d_6) δ ppm: 7,83 - 7,58 (m, 1H), 6,89 - 6,80 (m, 2H), 3,85 (s, 3H), 3,78 (s, 3H).

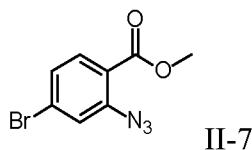
Intermedio II-6: 2-azido-benzoato de metilo



II-6

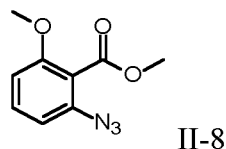
A la suspensión enfriada con hielo de 2-amino-benzoato de metilo (0,5 g, 3,3 mmol), en HCl (solución acuosa, 6 M, 17 ml), se añadió una solución de nitrito de sodio (345 mg, 5 mmol) en agua (4,0 ml) bajo atmósfera de N_2 . La solución amarilla resultante se agitó a 0 °C durante 20 min y se añadió gota a gota a la solución enfriada con hielo de azida de sodio (430 mg, 6,6 mmol) y acetato de sodio (2713 mg, 33 mmol) en agua (18 ml) bajo atmósfera de N_2 . La solución resultante se agitó a 0 °C durante 30 min y después se dejó que alcanzara espontáneamente la rt durante 1,5 h. La mezcla de reacción se extrajo con Et_2O (3×50 ml). Las capas orgánicas combinadas se lavaron con NaHCO_3 (solución saturada acuosa, 3×50 ml), se secaron con Na_2SO_4 , se filtraron y evaporaron al vacío para producir el producto del título (413 mg, 70 %) como un aceite amarillo. ^1H NMR (300 MHz, DMSO- d_6) δ ppm: 7,76 (d, J = 7,8 Hz, 1H), 7,63 (t, J = 7,6 Hz, 1H), 7,40 (d, J = 8,4 Hz, 1H), 7,28 (t, J = 7,6 Hz, 1H), 3,81 (s, 3H).

Intermedio II-7: 2-azido-4-bromo-benzoato de metilo



A la suspensión enfriada con hielo de 2-amino-4-bromo-benzoato de metilo (0,5 g, 2,2 mmol), en HCl (solución acuosa, 6 M, 17 ml), se añadió una solución de nitrito de sodio (226 mg, 3,3 mmol) en agua (3,0 ml) bajo atmósfera de N₂. La solución amarilla resultante se agitó a 0 °C durante 20 min y se añadió gota a gota a la solución enfriada con hielo de azida de sodio (212 mg, 3,3 mmol) y acetato de sodio (3,57 g, 43 mmol) en agua (22 ml) bajo atmósfera de N₂. La solución resultante se agitó a 0 °C durante 20 min y después se dejó que alcanzara espontáneamente la rt durante 2 h. La mezcla de reacción se extrajo con Et₂O (3x50 ml). Las capas orgánicas combinadas se lavaron con NaHCO₃ (solución saturada acuosa, 3x50 ml), se secaron con Na₂SO₄, se filtró y evaporó al vacío para producir el producto del título (410 mg, 74 %) como un aceite amarillo.

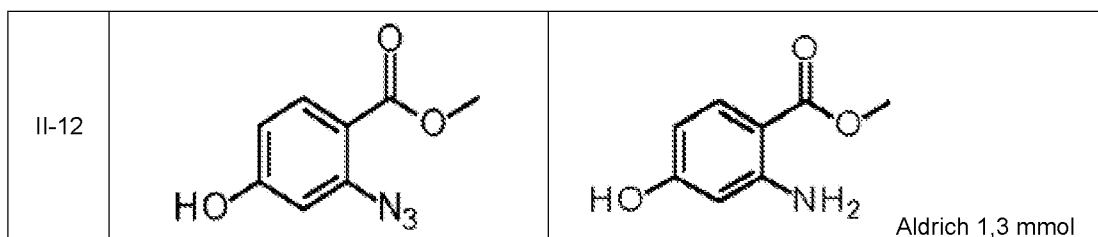
Intermedio II-8: 2-azido-6-metoxi-benzoato de metilo



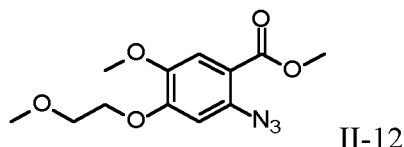
A la suspensión enfriada con hielo de 2-amino-6-metoxi-benzoato de metilo (0,25 g, 1,4 mmol), en HCl (solución acuosa, 6 M, 8 ml), se añadió una solución de nitrito de sodio (144 mg, 2,1 mmol) en agua (1,5 ml) bajo atmósfera de N₂. La solución amarilla resultante se agitó a 0 °C durante 20 min y se añadió gota a gota a la solución enfriada con hielo de azida de sodio (135 mg, 2,1 mmol) y acetato de sodio (2,26 g, 28 mmol) en agua (10 ml) bajo atmósfera de N₂. La solución resultante se agitó a 0 °C durante 20 min y después se dejó que alcanzara espontáneamente la rt durante 1 h. La mezcla de reacción se extrajo con Et₂O (3x50 ml). Las capas orgánicas combinadas se lavaron con NaHCO₃ (solución saturada acuosa, 3x50 ml), se secó con Na₂SO₄, se filtró y evaporó al vacío para producir el producto del título (260 mg, 91 %) como un aceite amarillo que se usó sin más purificación en la siguiente etapa.

Los intermedios II-9 a II-12 se prepararon mediante un método análogo al descrito para II-8, mediante el reemplazo de 2-amino-6-metoxi-benzoato de metilo con los indicados en la tabla más abajo.

Int.	Estructura	Material de partida
II-9		 Aldrich 0,9 mmol
II-10		 Aldrich 2,8 mmol
II-11		 Aldrich 1,3 mmol

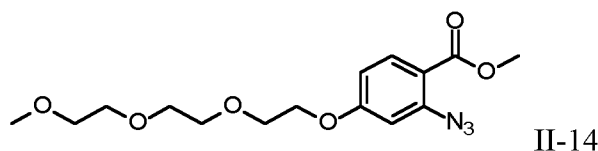


Intermedio II-13: 2-azido-5-metoxi-4-(2-metoxietoxi)benzoato de metilo



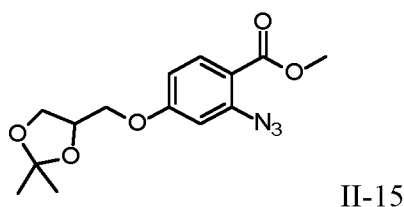
A una solución de Intermedio II-11 (130 mg, 0,58 mmol) en DMF (2 ml), 1-bromo-2-metoxi-etano (82,1 μ l, 0,87 mmol) y K_2CO_3 (242 mg, 1,75 mmol) y la mezcla de reacción se agitó a rt durante 4 días. La mezcla de reacción se diluyó con EtOAc (75 ml), se lavó con solución sat. de NH_4Cl y salmuera, se secó con Na_2SO_4 , se filtró y evaporó al vacío para producir el producto del título (170 mg, 100 %).

Intermedio II-14: 2-azido-4-[2-[2-(2-metoxietoxi)etoxi]etoxi]benzoato de metilo



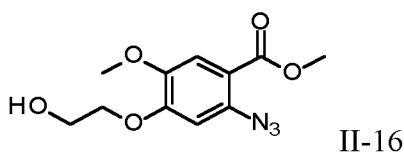
A una solución de Intermedio II-12 (75 mg, 0,39 mmol) en DMF (1 ml), 1-[2-(2-bromoetoxi)etoxi]-2-metoxietano (135 μ l, 0,78 mmol) y K_2CO_3 (215 mg, 1,55 mmol) se añadieron y la mezcla de reacción se agitó a r.t. durante la noche. La mezcla de reacción se diluyó con EtOAc (150 ml), se lavó con solución sat. de NH_4Cl y salmuera, se secó con Na_2SO_4 , se filtró y evaporó al vacío para producir el producto del título (130 mg, 98 %).

Intermedio II-15: 2-azido-4-[(2,2-dimetil-1,3-dioxolan-4-il)metoxi]benzoato de metilo



A una solución de Intermedio II-12 (75 mg, 0,39 mmol) en DMF (1 ml), 4-(bromometil)-2,2-dimetil-1,3-dioxolano (66 μ l, 0,47 mmol) y K_2CO_3 (215 mg, 1,55 mmol) y la mezcla de reacción se agitó a 50 °C durante 4 días. La mezcla de reacción se diluyó con EtOAc (150 ml), se lavó con solución sat. de NH_4Cl y salmuera, se secó con Na_2SO_4 , se filtró y evaporó al vacío para producir el producto del título (85 mg, 71 %).

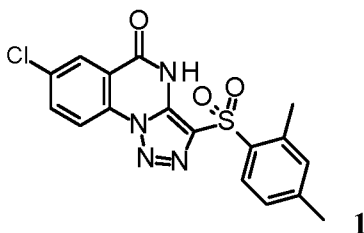
Intermedio II-16: 2-azido-4-(2-hidroxietoxi)-5-metoxi-benzoato de metilo



A una solución de Intermedio II-11 (120 mg, 0,54 mmol) en DMF (2 ml), 2-bromoetanol (153 μ l, 2,1 mmol) y K_2CO_3 (594 mg, 4,3 mmol) y la mezcla de reacción se agitó a rt durante 6 días. La mezcla de reacción se diluyó con EtOAc (75 ml), se lavó con solución sat. de NH_4Cl y salmuera, se secó con Na_2SO_4 , se filtró y evaporó al vacío para producir el producto del título (144 mg, 100 %).

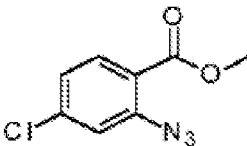
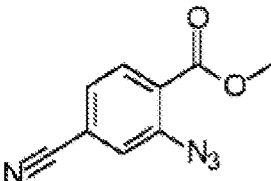
Compuestos de fórmula (I):

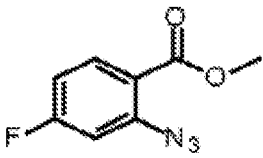
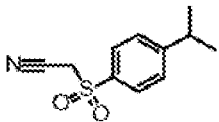
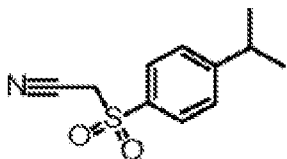
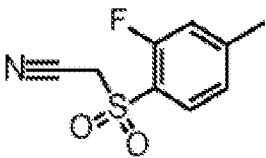
Compuesto 1: 7-cloro-3-(2,4-dimetilfenil)sulfonyl-4H-triazolo[1,5-a]quinazolin-5-ona



Se preparó cuidadosamente una solución de metóxido de sodio in situ mediante la disolución de sodio (27,2 mg, 1,18 mmol) en MeOH anhidro (0,1 M) bajo argón. A esta solución se añadió el Intermedio IV-1 (112 mg, 0,536 mmol) y la solución se agitó 20 min a rt. El intermedio II-1 (100 mg, 0,47 mmol) se añadió en porciones y la solución de color naranja resultante se agitó durante la noche a rt. Después de concentrar a presión reducida, el residuo se suspendió en H₂O y acidificó con HCl 1 N hasta pH 2. El precipitado se filtró y se lavó con agua. El sólido amarillo se calentó en EtOH y se filtró para dar el compuesto del título (80,0 mg, 43,5 %) como un sólido blanco. ¹H NMR (300 MHz, DMSO-*d*₆) δ ppm: 12,63 (br s, 1H), 8,32 (d, J = 8,7 Hz, 1H), 8,19 (d, J = 8,2 Hz, 1H), 8,14 (d, J = 1,9 Hz, 1H), 8,1-7,9 (m, 1H), 7,28 (d, J = 8,2 Hz, 1H), 7,22 (s, 1H), 2,59 (s, 3H), 2,33 (s, 3H). [ES+ MS] m/z 389 (MH⁺).

Los compuestos 2 a 30 de la fórmula (I) de la presente invención se prepararon mediante un método análogo al descrito para el compuesto 1, mediante el reemplazo del Intermedio IV-1 y II-1 con los Intermedios IV e II correspondientes como se indica en la tabla más abajo. También se indican las modificaciones en el protocolo y la etapa de purificación.

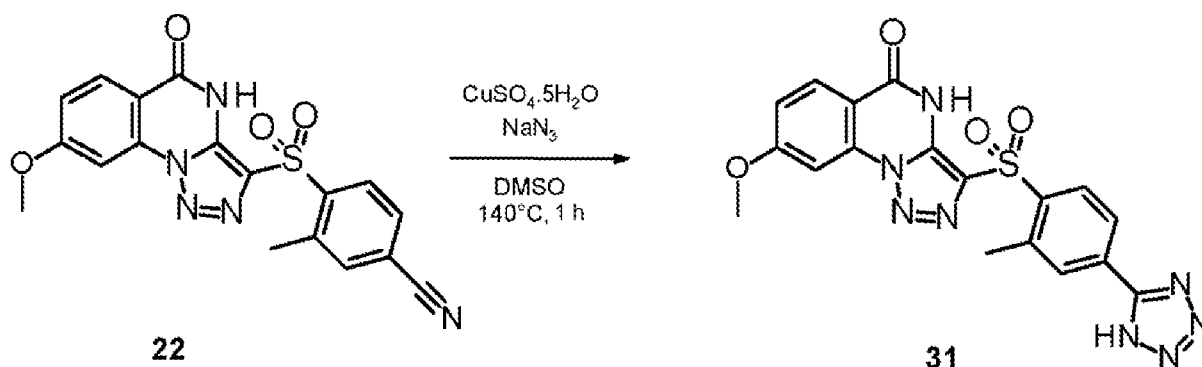
Comp.	Intermedio IV	Intermedio II	Datos físicos
2	IV-1 0,42 mmol	II-2 0,38 mmol	¹ H NMR (300 MHz, DMSO- <i>d</i> ₆) δ ppm: 12,36 (br s, 1H), 8,16-8,12 (m, 1H), 7,96 (d, J = 8,0 Hz, 1H), 7,68 (t, J = 8,0 Hz, 1H), 7,6-7,5 (m, 1H), 7,25-7,17 (m, 1H), 7,11 (s, 1H), 2,49 (s, 3H), 2,30 (s, 3H). [ES+ MS] m/z 389 (MH ⁺).
3	IV-1 0,42 mmol	 Keyorganics 0,38 mmol	¹ H NMR (300 MHz, CD ₂ Cl ₂) δ ppm: 9,54 (br s, 1H), 8,42 (d, J = 1,9 Hz, 1H), 8,33 (d, J = 8,6 Hz, 1H), 8,08 (d, J = 8,1 Hz, 1H), 7,69 (dd, J = 8,6 & 1,9 Hz, 1H), 7,26 (d, J = 8,3 Hz, 1H), 7,19 (s, 1H), 2,68 (s, 3H), 2,41 (s, 3H). [ES+ MS] m/z 389 (MH ⁺).
4 ¹	IV-1 0,42 mmol	II-3 0,38 mmol	¹ H NMR (300 MHz, CD ₂ Cl ₂) δ ppm: 9,86 (br s, 1H), 8,42 (dd, J = 8,2 & 1,3 Hz, 1H), 8,12 (d, J = 8,1 Hz, 1H), 8,01 (dd, J = 7,9 & 1,3 Hz, 1H), 7,49 (t, J = 8,1 Hz, 1H), 7,27 (d, J = 8,2 Hz, 1H), 7,21 (s, 1H), 2,69 (s, 3H), 2,41 (s, 3H). [ES+ MS] m/z 389 (MH ⁺).
5	IV-1 0,42 mmol	II-5 0,38 mmol	¹ H NMR (300 MHz, CD ₂ Cl ₂) δ ppm: 9,43 (br s, 1H), 8,28 (d, J = 9 Hz, 1H), 8,09 (d, J = 8,3 Hz, 1H), 7,81 (d, J = 2,5 Hz, 1H), 7,28-7,17 (m, 3H), 4,04 (s, 3H), 2,67 (s, 3H), 2,41 (s, 3H). [ES+ MS] m/z 385 (MH ⁺).
6	IV-1 0,42 mmol	 Keyorganics 0,38 mmol	¹ H NMR (300 MHz, CD ₂ Cl ₂) δ ppm: 8,72-8,69 (m, 1H), 8,51 (d, J = 8,1 Hz, 1H), 8,08 (d, J = 8,1 Hz, 1H), 7,96 (dd, J = 8,2 & 1,5 Hz, 1H), 7,27 (d, J = 8,2 Hz, 1H), 7,20 (s, 1H), 2,69 (s, 3H), 2,41 (s, 3H). [ES+ MS] m/z 380 (MH ⁺).

5	7	IV-1 0,42 mmol		¹ H NMR (300 MHz, CD ₂ Cl ₂) δ ppm: 9,55 (br s, 1H), 8,43 (dd, J = 8,9 & 5,4 Hz, 1H), 8,11-8,05 (m, 1H), 7,42 (ddd, J = 8,9 & 8,2 & 2,5 Hz, 1H), 7,29-7,23 (m, 1H), 7,19 (s, 1H), 2,68 (s, 3H), 2,41 (s, 3H). [ES+ MS] m/z 373 (MH ⁺).
			Keyorganics 0,38 mmol	
10	8 ²		II-2 0,38 mmol	¹ H NMR (300 MHz, DMSO-d ₆) δ ppm: 12,47 (br s, 1H), 8,29 (d, J = 8,2 Hz, 1H), 8,08 (d, J = 8,3 Hz, 2H), 7,89 (t, J = 8,1 Hz, 1H), 7,73 (d, J = 8,0 Hz, 1H), 7,52 (d, J = 8,3 Hz, 2H), 3,06-2,95 (m, 1H), 1,19 (d, J = 6,9 Hz, 6H). [ES+ MS] m/z 403 (MH ⁺).
15		AKScientific 0,42 mmol		
20	9 ²		II-3 0,38 mmol	¹ H NMR (300 MHz, CD ₂ Cl ₂) δ ppm: 9,85 (br s, 1H), 8,42 (dd, J = 8,2 & 1,3 Hz, 1H), 8,05 (d, J = 8,5 Hz, 2H), 8,01 (dd, J = 7,9 & 1,3 Hz, 1H), 7,55-7,45 (m, 3H), 3,09-2,95 (m, 1H), 1,28 (d, J = 6,9 Hz, 6H). [ES+ MS] m/z 403 (MH ⁺).
		AKScientific 0,42 mmol		
25	10 ³	IV-3 0,22 mmol	II-5 0,2 mmol	¹ H NMR (500 MHz, DMSO-d ₆) δ ppm: 1,74 (br s, 1H), 8,16 (d, J = 9,0 Hz, 1H), 7,92 (d, J = 7,9 Hz, 1H), 7,75 - 7,69 (m, 1H), 7,29 (dd, J = 8,7 & 1,5 Hz, 1H), 7,05 - 6,96 (m, 2H), 3,99 (s, 3H), 3,70 (s, 3H), 2,36 (s, 3H). [ES+ MS] m/z 401 (MH ⁺).
30	11 ⁴	IV-4 0,2 mmol	II-5 0,2 mmol	¹ H NMR (500 MHz, Pir-d ₅) δ ppm: 8,47 - 8,39 (m, 2H), 7,82 (d, J = 2,1 Hz, 1H), 7,25 - 7,17 (m, 1H, bajo solvente), 6,94 - 6,88 (m, 2H), 4,54 (sep, J = 6,0 Hz, 1H), 3,79 (s, 3H), 2,89 (s, 3H), 1,20 (d, J = 6,1 Hz, 6H). [ES+ MS] m/z 429 (MH ⁺).
40	12 ³	IV-5 0,22 mmol	II-5 0,2 mmol	¹ H NMR (500 MHz, DMSO-d ₆) δ ppm: 12,26 (br s, 1H), 8,26 (d, J = 8,2 Hz, 1H), 8,14 (d, J = 8,9 Hz, 1H), 7,73 (d, J = 2,4 Hz, 1H), 7,52 (s, 1H), 7,46 (dd, J = 8,2, 0,7 Hz, 1H), 7,29 (dd, J = 8,9, 2,4 Hz, 1H), 4,00 (s, 3H), 2,39 (s, 3H). [ES+ MS] m/z 405 (MH ⁺).
45	13 ⁴	IV-6 0,18 mmol	II-5 0,16 mmol	¹ H NMR (600 MHz, DMSO-d ₆) δ ppm: 12,39 (br s, 1H), 8,24 (d, J = 7,9 Hz, 1H), 8,12 (d, J = 8,2 Hz, 1H), 7,80-7,56 (m, 3H), 7,31-7,22 (m, 1H), 3,98 (s, 3H), 2,62 (s, 3H). [ES+ MS] m/z 449, 451 (MH ⁺).
50	14 ⁴		II-5 0,23 mmol	¹ H NMR (500 MHz, Pir-d ₅) δ ppm: 8,48 (d, J = 8,9 Hz, 1H), 8,23 (t, J = 7,7 Hz, 1H), 7,84-7,77 (m, 1H), 7,28-7,12 (m, 1H, bajo solvente), 6,99 - 6,88 (m, 2H), 3,76 (s, 3H), 2,11 (s, 3H). [ES+ MS] m/z 389 (MH ⁺).
55		Keyorganics 0,23 mmol		
60	15 ⁴	IV-7 0,22 mmol	II-5 0,2 mmol	¹ H NMR (300 MHz, DMSO-d ₆) δ ppm: 12,22 (br s, 1H), 8,26 (d, J=8,59 Hz, 1H), 8,12 (d, J=8,80 Hz, 1H), 7,69 (d, J=2,40 Hz, 1H), 7,26 (dd, J= 8,80, 2,20 Hz, 1H), 7,02-6,92 (m, 2H), 3,97 (s, 3H), 3,81 (s, 3H), 2,57 (s, 3H) [ES+ MS] m/z 401 (MH ⁺).
65	16 ⁴	IV-8 0,2 mmol	II-5 0,18 mmol	¹ H NMR (300 MHz, Pir-d ₅) δ ppm: 11,14 (s, 1H), 8,43 (d, J= 2,53 Hz, 1H),

5				8,42 (d, J= 2,71 Hz, 1H), 7,95 (bs, 1H), 7,87 (dd, J= 8,84, 2,01 Hz, 1H), 7,83 (d, J= 2,36 Hz, 1H), 7,22-7,19 (m, 2H, bajo el pico del solvente), 3,79 (s, 3H), 2,85 (s, 3H), 2,15 (s, 3H). [ES+ MS] m/z 428 (MH ⁺).
10	17 ³	IV-9 0,23 mmol	II-5 0,21 mmol	¹ H NMR (300 MHz, Pir-d5) δ ppm: 8,50-8,39 (m, 2H), 7,84 (s, 1H), 7,21 (s, 1H, bajo solvente), 7,13-7,02 (m, 2H), 3,80(s, 3H), 2,86 (s, 3H). [ES+ MS] m/z 389 (MH ⁺).
15	18 ^{3,5}	IV-10 0,18 mmol	II-5 0,18 mmol	¹ H NMR (500 MHz, Pir-d5) δ ppm: 8,57 (d, J = 8,1 Hz, 1H), 8,45 (d, J = 9,0 Hz, 1H), 7,81 (d, J = 2,3 Hz, 1H), 7,45 (s, 1H), 7,25 - 7,18 (m, 2H, bajo solvente), 3,80 (s, 3H), 2,12 (s, 3H). [ES+ MS] m/z 449, 451 (MH ⁺).
20	19 ^{3,6}	IV-15 0,18 mmol	II-5 0,18 mmol	¹ H NMR (500 MHz, Pir-d5) δ ppm: 8,47 (d, J = 9,3 Hz, 1H), 8,43 (d, J = 8,9 Hz, 1H), 7,85 (d, J = 1,7 Hz; 1H), 7,28-7,18 (m, 3H, bajo solvente), 3,80 (s, 3H), 2,89 (s, 3H). [ES+ MS] m/z 455 (MH ⁺).
25	20 ⁴	IV-2 0,22 mmol	II-5 0,2 mmol	¹ H NMR (300 MHz, DMSO-d6) δ ppm: 12,36 (br s, 1H), 8,32 (d, J = 8,11 Hz, 1H), 8,12 (d, J = 8,94 Hz, 1H), 7,70 (d, J = 2,25 Hz, 1H), 7,60-7,52 (m, 2H), 7,27(dd, J = 9,14, 2,38 Hz, 1H), 3,98 (s, 3H), 2,62 (s, 3H) [ES+ MS] m/z 405 (MH ⁺).
30	21 ¹⁴	IV-11 0,23 mmol	II-5 0,23 mmol	¹ H NMR (500 MHz, Pir-d5) δ ppm: 8,44 (d, J = 8,2 Hz, 1H), 8,26 (d, J = 6,9 Hz, 2H), 7,82 (s, 1H), 7,38 - 7,04 (m, 3H, bajo solvente), 3,79 (s, 3H), 1,92 - 1,72 (m, 1H), 1,01 - 0,76 (m, 2H), 0,75 - 0,55 (m, 2H). [ES+ MS] m/z 397 (MH ⁺).
35	22 ⁷	IV-16 0,9 mmol	II-5 0,9 mmol	¹ H NMR (500 MHz, Pir-d5) δ ppm: 8,50 - 8,40 (m, 2H), 7,89 - 7,82 (m, 1H), 7,64 (d, J = 8,2 Hz, 1H), 7,30 - 7,10 (m, 2H, bajo solvente), 3,80 (s, 3H), 2,87 (s, 3H). [ES+ MS] m/z 396 (MH ⁺).
40	23 ⁸	IV-17 0,2 mmol	II-5 0,18 mmol	¹ H NMR (300 MHz, Pir-d5) δ ppm: 8,58 (d, J = 8,15 Hz, 1H), 8,47 (d, J = 8,97 Hz, 1H), 8,31-8,22 (m, 2H), 7,85 (d, J = 2,22 Hz, 1H), 7,21-7,17 (m, 1H, bajo solvente), 3,79 (s, 3H), 2,98 (s, 3H). [ES+ MS] m/z 415 (MH ⁺).
45	24 ⁸	IV-17 0,2 mmol	II-5 0,18 mmol	¹ H NMR (500 MHz, DMSO-d6) δ ppm: 8,40 (d, J = 8,29 Hz, 1H), 8,11 (d, J = 9,02 Hz, 1H), 8,00-7,90 (m, 2H), 7,69 (d, J = 2,00 Hz, 1H), 7,26 (dd, J = 9,38, 2,46 Hz, 1H), 4,33 (q, J = 14,30, 7,10 Hz, 2H), 3,97 (s, 3H), 2,67 (s, 3H), 1,31 (t, J= 7,01 Hz, 3H). [ES+ MS] m/z 443 (MH ⁺).
50	25 ⁴	IV-12 0,2 mmol	II-5 0,18 mmol	¹ H NMR (300 MHz, DMSO-d6) δ ppm: 12,51 (br s, 1H), 8,37 (d, J = 8,30 Hz, 2H), 8,13 (d, J = 8,98 Hz, 1H), 8,05 (d, J = 8,40 Hz, 2H), 7,69 (d, J = 2,41 Hz, 1H), 7,27 (dd, J = 9,07, 2,32 Hz, 1H), 3,98 (s, 3H). [ES+ MS] m/z 425 (MH ⁺).
55				
60				
65	26 ^{5,7}	IV-18 0,33 mmol	II-5 0,3 mmol	¹ H NMR (600 MHz, DMSO-d6) δ ppm: 8,36 (d, J = 8,29 Hz, 1H), 8,12 (d, J = 8,79Hz, 1H, A), 7,84 (s, 1H, A), 7,73 (d, J = 7,95 Hz, 1H, A), 7,69 (s, 1H, A), 7,25 (d, J = 8,62 Hz, 1H, A), 3,99 (s,

			3H, A), 2,48 (s, 3H, A). [ES+ MS] m/z 439 (MH ⁺).
5	27 ³	IV-19 0,05 mmol	II-5 0,05 mmol
10	28 ^{5,6}	IV-20 0,04 mmol	II-5 0,04 mmol
15	29 ^{5,7}	IV-13 0,22 mmol	II-5 0,22 mmol
20	30 ⁷	IV-1 0,44 mmol	II-4 0,39 mmol
25	¹ El compuesto se trituró, se filtró y se lavó con ACN ² El compuesto se recrystalizó en EtOH ³ El compuesto se purificó por eluyente de cromatografía ultrarrápida DCM:MeOH (10:0,05) ⁴ El compuesto se lavó con agua, i-PrOH frío y Et ₂ O frío ⁵ la reacción se agitó a 50 °C durante 1 h y después a rt durante la noche ⁶ la reacción se agitó a rt durante la noche ⁷ purificado por HPLC preparativa (ACN/NH ₄ HCO ₃ (10 mM), pH 10, 3/97 a 80/20, 10 min) ⁸ purificado por HPLC preparativa (ACN/NH ₄ HCO ₃ (10 mM), pH 10, 3/97 a 50/50, 10 min)		

Compuesto 31: 8-metoxi-3-[2-metil-4-(2H-tetrazol-5-il)fenil]sulfonil-4H-triazolo[1,5-a]quinazolin-5-ona

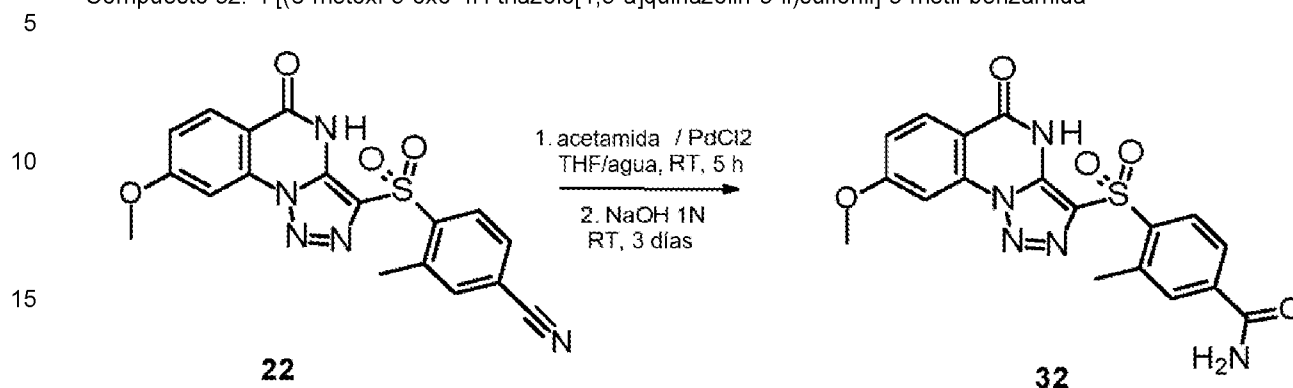


El compuesto 31 puede prepararse mediante [3+2] cicloadición a partir del compuesto 22 mediante el uso de azida de sodio y sulfato de cobre (II) de manera análoga como se describe en Akhlaghinia, B. y otros. J. Braz. Chem. Soc. 2012, 23 (12), 2197-2203.

Una mezcla del Compuesto 22 (0,0910 mmol, 40,0 mg), sulfato de cobre(II) pentahidratado (Kemika, 0,0018 mmol, 0,5 mg), azida de sodio (Sigma-aldrich, 0,091 mmol, 5,9 mg) en DMSO (0,4 ml) se agitó y se calentó a 140 °C durante 1 h. La mezcla de reacción se vertió en HCl (solución acuosa 4 M) y la suspensión resultante se extrajo con EtOAc (3×30 ml). La capa acuosa se neutralizó con NaHCO₃ (solución saturada acuosa) y se volvió a extraer con DCM/i-PrOH (7:2). Las capas orgánicas combinadas se secaron con Na₂SO₄, se filtró y evaporó al vacío para producir el producto crudo que se sometió a purificación por HPLC preparativa (pH alto, método B) para dar el compuesto del título (6,3 mg, 15,5 %) como un sólido blanco. ¹H NMR (500 MHz, Pir-d₅) δ ppm: 8,58 - 8,48 (m, 2H),

8,48 - 8,42 (m, 2H), 7,83 (d, $J = 2,2$ Hz, 1H), 7,20 - 7,15 (m, 1H, bajo solvente), 3,78 (s, 3H), 2,94 (s, 3H). [ES+ MS] m/z 439 (MH⁺).

Compuesto 32: 4-[(8-metoxi-5-oxo-4H-triazolo[1,5-a]quinazolin-3-il)sulfonil]-3-metil-benzamida

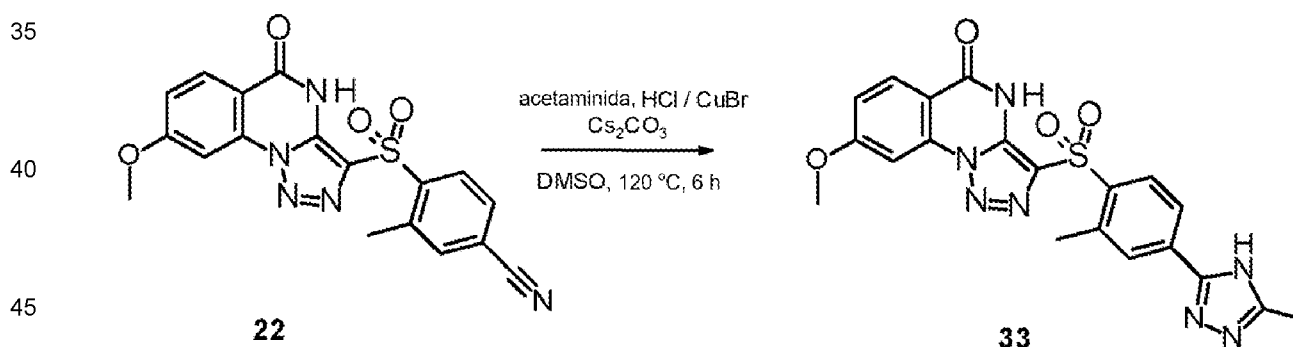


20 El compuesto 32 puede prepararse mediante hidrólisis del compuesto 22 mediante el uso de acetamida y cloruro de paladio(II) de manera análoga como se describe en Maffioli, S. y otros. Org. Lett. 2005, 7, (13), 5237-5239.

25 A una solución del Compuesto 22 (0,06 mmol, 25,0 mg) en una mezcla de agua/THF 1:3 (1,3 ml), acetamida (15 mg, 0,25 mmol) y PdCl₂ (2,2 mg, 0,012 mmol) y la mezcla se agitó a rt durante 5 h. Se añadió una solución de NaOH 1 N (0,1 ml) y la mezcla de reacción se agitó a rt durante 3 días. La mezcla de reacción se evaporó al vacío. Se añadió agua al residuo y se ajustó el pH a pH 2 para producir un precipitado marrón. El precipitado se purificó por cromatografía ultrarrápida (eluyente DCM:MeOH 10:0,05) para producir el compuesto del título (6,39 mg, 24 %) como un sólido de color beige. ¹H NMR (500 MHz, Pir-d₅) δ ppm: 9,07 (br s., 1H), 8,66 (br s., 1H), 8,54 - 8,50 (m, 1H), 8,45-8,20 (m, 1H), 8,25-8,20 (m, 2H), 7,84 (d, $J = 2,1$ Hz, 1H), 3,80 (s, 3H), 2,92 (s, 3H). [ES+ MS] m/z 414 (MH⁺).

30

Compuesto 33: 8-metoxi-3-[2-metil-4-(5-metil-4H-1,2,4-triazol-3-il)fenil]sulfonil-4H-triazolo[1,5-a]quinazolin-5-ona



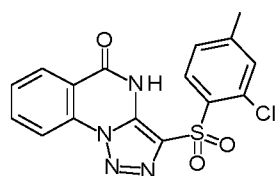
50 El compuesto 33 puede prepararse mediante cicloadición oxidativa catalizada por cobre del compuesto 22 mediante el uso de acetaminida y bromuro de cobre (I) de manera análoga a la descrita en Ueda, S. y otros. J. Am. Chem. Soc. 2009 131 (42), 15080-15081.

55 A una mezcla del Compuesto 22 (0,601 mmol, 25,0 mg), bromuro de cobre(I) (0,003 mmol, 0,43 mg), carbonato de cesio (0,180 mmol, 58,7 mg) y clorhidrato de acetaminida (0,0901 mmol, 8,52 mg) se añadió DMSO (0,19 ml). La mezcla resultante se agitó y se calentó a 120 °C durante 6 h. La mezcla de reacción se enfrió hasta rt y se diluyó con una mezcla de EtOAc (5 ml) y solución saturada acuosa de NaHCO₃ (10 ml). La suspensión resultante se extrajo con EtOAc (3×10 ml). Las capas orgánicas combinadas se secaron con MgSO₄, se filtró y evaporó al vacío. El residuo se purificó por cromatografía ultrarrápida (fase inversa, eluyente solución acuosa de NH₄HCO₃/MeCN 8:2) para dar el compuesto del título (5,5 mg, 19,5 %) como un sólido blanco. ¹H NMR (500 MHz, Pir-d₅) δ ppm: 8,58-8,53 (m, 1H), 8,49-8,39 (m, 3H), 7,83 (d, $J = 1,95$ Hz, 1H), 7,24-7,17 (m, 1H, bajo solvente), 3,79 (s, 3H), 2,99 (s, 3H), 2,49 (s, 3H). [ES+ MS] m/z 452 (MH⁺).

60

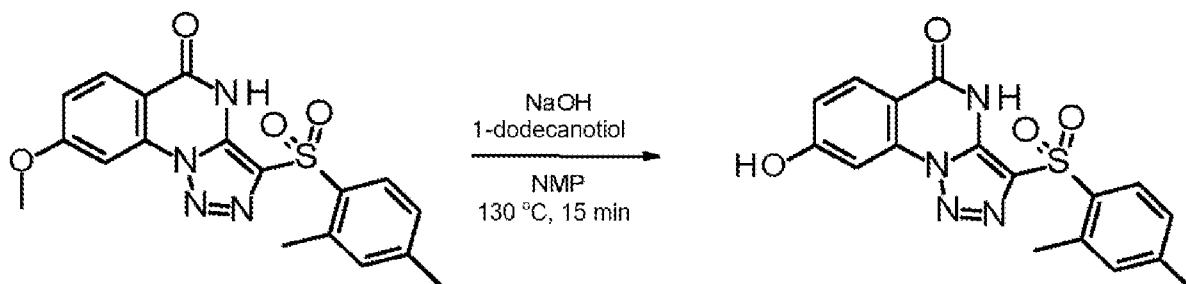
Compuesto 35: 3-(2-cloro-4-metil-fenil)sulfonil-4H-triazolo[1,5-a]quinazolin-5-ona

65

**35**

Se añadió una solución de etóxido de sodio al 20 % (0,655 ml, 1,69 mmol) diluido en EtOH anhidro (2 ml) con tamices moleculares 3 Å y se agitó bajo atmósfera de nitrógeno durante 2 h a una suspensión de Intermedio IV-5 (194,5 mg, 0,85 mmol) en EtOH anhidro (3 ml) y tamices moleculares 4 Å bajo atmósfera de nitrógeno. La mezcla resultante se agitó a rt durante 15 min. Después, una solución de intermedio II-6 (100 mg, 0,56 mmol) en EtOH seco se agitó lentamente y la solución amarillenta resultante se agitó durante la noche a rt. Después de la filtración y concentración a presión reducida, el residuo se purificó por cromatografía ultrarrápida (DCM a 1 % de MeOH en DCM). El residuo se disolvió en MeOH y se precipitó con Et₂O. El residuo se secó para dar el compuesto del título (8 mg, 4 %) como un sólido blanco. ¹H NMR (500 MHz, CDCl₃) δ ppm: 9,58 (bs, 1H), 8,46-8,60 (m, 2H), 8,34 (d, J = 8,3 Hz, 1H), 7,97 (t, J = 8,0 Hz, 1H), 7,72 (t, J = 7,8 Hz, 1H), 7,35 (d, J = 8,6 Hz, 1H), 7,31 (s, 1H), 2,43 (s, 3H). [ES+ MS] m/z 375 (MH⁺).

Compuesto 36: 3-(2,4-dimetilfenil)sulfonyl-8-hidroxi-4H-triazolo[1,5-a]quinazolin-5-ona

**5****36**

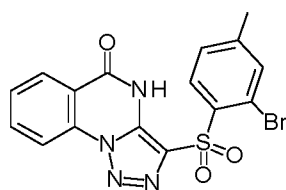
El compuesto 36 puede prepararse mediante desmetilación del grupo metoxi del compuesto 5 hidróxido de sodio y 1-dodecanotiol de manera análoga como se describe en Chae, J. Arch. Pharm. Res. 2008, 31 (3), 305-309.

El compuesto 5 (40 mg, 0,102 mmol) y NaOH (12,2 mg, 0,306 mmol) se disolvieron en NMP (0,4 ml) y se añadió 1-dodecanotiol (37 µl, 0,153 mmol) a la solución. La mezcla de reacción se agitó a 130 °C durante 15 min. Se añadió acetato de etilo (30 ml) a la mezcla de reacción y se lavó con 3x30 ml de agua. La capa orgánica se secó con MgSO₄, se filtró y se evaporó hasta la sequedad. El residuo se purificó por cromatografía ultrarrápida (DCM a DCM:MeOH:NH₃ (90:9:1,5) 10-100 %) para proporcionar el compuesto del título (8 mg, 21 %) como un sólido blanco. ¹H NMR (500 MHz, DMSO-d₆) δ ppm: 12,13 (bs, 1H), 11,27 (s, 1H), 8,18 (d, J = 8,0 Hz, 1H), 8,04 (d, J = 8,5 Hz, 1H), 7,54 (d, J = 2,8 Hz, 1H), 7,27 (d, J = 8,2 Hz, 1H), 7,07 (dd, J = 8,8, 2,3 Hz, 1H), 7,31 (s, 1H), 2,57 (s, 3H), 2,32 (s, 3H). [ES+ MS] m/z 371 (MH⁺).

Los compuestos 46 y 50 de fórmula (I) de la presente invención se prepararon mediante un método análogo al descrito para el compuesto 36, mediante el reemplazo del compuesto 5 como material de partida con los indicados en la tabla más abajo. También se indican las modificaciones en el protocolo y la etapa de purificación.

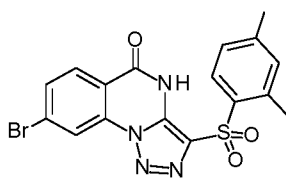
Comp.	Material de partida	Datos físicos
46 ¹	Compuesto 30	¹ H NMR (600 MHz, DMSO-d ₆) δ ppm: 10,50 (s, 1H), 8,15-8,19 (m, 2H), 7,49 (s, 1H), 7,39 (d, J = 8,4 Hz, 1H), 7,28 (d, J = 8,4 Hz, 1H), 7,22 (s, 1H), 2,58 (s, 3H), 2,33 (s, 3H). [ES+ MS] 371 m/z (MH ⁺).
50 ²	Compuesto 47	¹ H NMR (600 MHz, DMSO-d ₆) δ ppm: 10,55 (s, 1H), 8,21 (d, J = 7,8 Hz, 1H), 7,72 (dd, J = 7,8, 1,8 Hz, 1H), 7,50-7,56 (m, 2H), 7,29 (d, J = 8,4 Hz, 1H), 7,24 (s, 1H), 2,60 (s, 3H), 2,35 (s, 3H). [ES+ MS] m/z 371 (MH ⁺).
¹ la reacción se agitó a 130 °C durante 3 h		
² la reacción se agitó a 130 °C durante 2 h		

Compuesto 37: 3-(2-bromo-4-metil-fenil)sulfonyl-4H-triazolo[1,5-a]quinazolin-5-ona

**37**

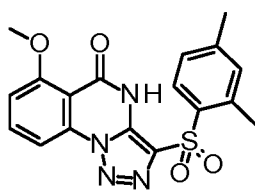
Se preparó cuidadosamente una solución de etóxido de sodio in situ mediante la disolución de sodio (13 mg, 0,56 mmol) en EtOH anhidro (2 ml) enfriado en un baño de enfriamiento, bajo nitrógeno. A esta solución, se añadió el Intermedio IV-10 (61,3 mg, 0,22 mmol) y la solución se agitó 15 min. Se añadió el intermedio 11-6 (33 mg, 0,19 mmol) disuelto en EtOH seco (0,5 ml) y la solución amarillenta resultante se agitó durante la noche a rt. Después de concentrar a presión reducida, el residuo se purificó por cromatografía ultrarrápida (DCM a DCM:MeOH:NH₃ (90:9:1,5) 3-100 %), después por HPLC preparativa (ACN/HCOOH (1 % v/v en agua), 30/70 a 80/20, 14 min) para dar el compuesto del título (1,1 mg, 1,4 %) como un sólido de color naranja. ¹H NMR (500 MHz, CDCl₃) δ ppm: 9,60 (bs, 1H), 8,48-8,36 (m, 3H), 7,98 (t, J = 7,5 Hz, 1H), 7,73 (t, J = 8,2 Hz, 1H), 7,53 (s, 1H), 7,41 (d, J = 8,4 Hz, 1H), 7,43 (s, 3H). [ES+ MS] m/z 419, 421 (MH⁺).

Compuesto 38: 3-(2-bromo-4-metil-fenil)sulfonyl-4H-triazolo[1,5-a]quinazolin-5-ona

**38**

A una solución de Intermedio IV-1 (20,4 mg, 0,1 mmol) en EtOH seco (0,5 ml), se añadió una solución de NaOEt al 20 % en EtOH (75,5 μl, 0,2 mmol) y la solución resultante se agitó a rt durante 20 min. Después se añadió una solución de Intermedio II-7 (25 mg, 0,1 mmol) en EtOH seco (0,5 ml) y la solución amarillenta resultante se agitó a rt durante 1 h. El etanol se evaporó, el residuo se disolvió en agua (3 ml) y el pH se ajustó a ~2 seguido de extracción con EtOAc (-100 ml). La capa orgánica se secó con Na₂SO₄ y se evaporó hasta la sequedad. El residuo se purificó por cromatografía ultrarrápida (DCM a DCM:MeOH:NH₃ (90:9:1,5) 0-100 %) para proporcionar el compuesto del título (13 mg, 31 %) como un sólido blanco. ¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ ppm: 9,51 (br.s, 1H), 8,54 (d, J = 1,6 Hz, 1H), 8,22 (d, J = 8,8 Hz, 1H), 8,06 (d, J = 8,4 Hz, 1H), 7,79 (dd, J = 8,4, 1,6 Hz, 1H), 7,19 (d, J = 8 Hz, 1H), 7,12 (s, 1H), 2,68 (s, 3H), 2,36 (s, 3H). [ES+ MS] m/z 433, 435 (MH⁺).

Compuesto 39: 3-(2,4-dimetilfenil)sulfonyl-6-metoxi-4H-triazolo[1,5-a]quinazolin-5-ona

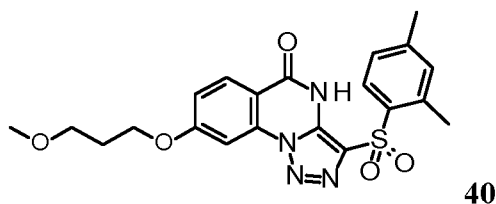
**39**

A una solución de Intermedio IV-1 (150 mg, 0,7 mmol) en EtOH seco (2,5 ml), se añadió una solución de NaOEt al 20 % en EtOH (543 μl, 1,4 mmol) y la solución resultante se agitó a rt durante 20 min. Después se añadió una solución de Intermedio II-8 (174,6 mg, 0,84 mmol) en EtOH seco (2 ml) y la solución amarillenta resultante se agitó a rt durante la noche. El etanol se evaporó, el residuo se disolvió en agua (6 ml) y el pH se ajustó a ~2 seguido de extracción con EtOAc (-100 ml). La capa orgánica se secó con Na₂SO₄ y se evaporó hasta la sequedad. El residuo se purificó por cromatografía ultrarrápida (DCM a DCM:MeOH:NH₄OH (90:9:1,5) 0-100 %) para proporcionar el compuesto del título (60 mg, 22 %) como un sólido blanco. ¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ ppm: 9,25 (br.s, 1H), 8,06 (d, J = 8,4 Hz, 1H), 7,96 (d, J = 8,4 Hz, 1H), 7,81 (t, J = 8,4 Hz, 1H), 7,18 (d, J = 8 Hz, 1H), 7,09-7,12 (m, 2H), 4,05 (s, 3H), 2,68 (s, 3H), 2,35 (s, 3H). [ES+ MS] m/z 385 (MH⁺).

Los compuestos 42, 44, 47, 51, 52, 57, 59 y 60 de fórmula (I) de la presente invención se prepararon mediante un método análogo al descrito para el compuesto 39, mediante el reemplazo del Intermedio IV-1 y II-8 con los Intermedios IV y II correspondientes como se indica en la tabla más abajo. También se indican las modificaciones en el protocolo y la etapa de purificación.

Comp.	Intermedio IV	Intermedio II	Datos físicos
42	IV-1 0,94 mmol	II-9 0,84 mmol	¹ H NMR (300 MHz, CDCl ₃) δ ppm: 9,50 (br.s, 1H), 8,75 (s, 1H), 7,98-8,08 (m, 3H), 7,19 (d, J = 8,1 Hz, 1H), 7,11 (s, 1H), 2,67 (s, 3H), 2,36 (s, 3H). [ES+ MS] m/z 481 (MH ⁺).
44	IV-14 0,52 mmol	II-6 0,48 mmol	¹ H NMR (400 MHz, CDCl ₃) δ ppm: 9,55 (bs, 1H), 8,43-8,37 (m, 2H), 8,24 (s, 1H), 7,97-7,91 (m, 1H), 7,72-7,65 (m, 1H), 7,44 (s, 1H), 2,33 (s, 3H), 2,29 (s, 3H). [ES+ MS] m/z 433 (MH ⁺).
47	IV-1 1,40 mmol	II-10 1,68 mmol	¹ H NMR (300 MHz, CDCl ₃) δ ppm: 9,70 (bs, 1H), 8,12-7,98 (m, 2H), 7,65-7,28 (m, 3H), 7,20-7,18 (m, 1H), 4,09 (s, 3H), 2,70 (s, 3H), 2,36 (s, 3H). [ES+ MS] m/z 385 (MH ⁺).
51	IV-21 0,24 mmol	II-6 0,22 mmol	¹ H NMR (600 MHz, CDCl ₃) δ ppm: 9,55 (bs, 1H), 8,47-8,42 (m, 2H), 8,00-7,96 (m, 1H), 7,75-7,71 (m, 1H), 7,18 (s, 1H), 7,14 (s, 1H), 2,96 (s, 3H), 2,36 (s, 3H). [ES+ MS] m/z 389 (MH ⁺).
52	IV-22 0,55 mmol	II-6 0,46 mmol	¹ H NMR (400 MHz, CDCl ₃) δ ppm: 9,53 (bs, 1H), 8,42-8,36 (m, 2H), 7,97-7,90 (m, 1H), 7,71-7,65 (m, 1H), 7,38 (s, 1H), 7,14 (s, 1H), 2,94 (s, 3H), 2,31 (s, 3H). [ES+ MS] m/z 434 (MH ⁺).
57	IV-1 0,23 mmol	II-11 0,23 mmol	¹ H NMR (300 MHz, DMSO- <i>d</i> 6) δ ppm: 12,22 (br.s, 1H), 11,16 (s, 1H), 8,19 (d, J = 8,1 Hz), 7,61 (s, 1H), 7,53 (s, 1H), 7,27 (d, J = 8,7 Hz, 1H), 7,21 (s, 1H), 3,91 (s, 3H), 2,57 (s, 3H), 2,32 (s, 3H). [ES+ MS] m/z 401 (MH ⁺).
59	IV-1 0,37 mmol	II-14 0,37 mmol	¹ H NMR (300 MHz, DMSO- <i>d</i> 6) δ ppm: 12,27 (br.s, 1H), 8,19 (d, J = 8,1 Hz), 8,11 (d, J = 9,0 Hz, 1H), 7,71 (d, J = 2,4 Hz, 1H), 7,27 (dd, J = 9,0, 2,4 Hz, 2H), 7,22 (s, 1H), 4,33-4,37 (m, 2H), 3,78-3,82 (m, 2H), 3,57-3,61 (m, 2H), 3,45-3,54 (m, 4H), 3,36-3,40 (m, 2H), 3,20 (s, 3H), 2,58 (s, 3H), 2,33 (s, 3H). [ES+ MS] m/z 517 (MH ⁺).
60	IV-1 0,28 mmol	II-15 0,28 mmol	¹ H NMR (300 MHz, DMSO- <i>d</i> 6) δ ppm: 12,29 (br.s, 1H), 8,19 (d, J = 8,1 Hz), 8,11 (d, J = 9,0 Hz, 1H), 7,73 (d, J = 2,4 Hz, 1H), 7,28 (dd, J = 9,0, 2,4 Hz, 2H), 7,22 (s, 1H), 4,44-4,49 (m, 1H), 4,29-4,35 (m, 1H), 4,18-4,25 (m, 1H), 4,11 (dd, J = 8,4, 6,6 Hz, 1H), 3,81 (dd, J = 8,4, 6,6 Hz, 1H), 2,58 (s, 3H), 2,33 (s, 3H), 1,35 (s, 3H), 1,30 (s, 3H). [ES+ MS] m/z 517 (MH ⁺).

Compuesto 40: 3-(2,4-dimetilfenil)sulfonyl-6-metoxi-4H-triazolo[1,5-a]quinazolin-5-ona

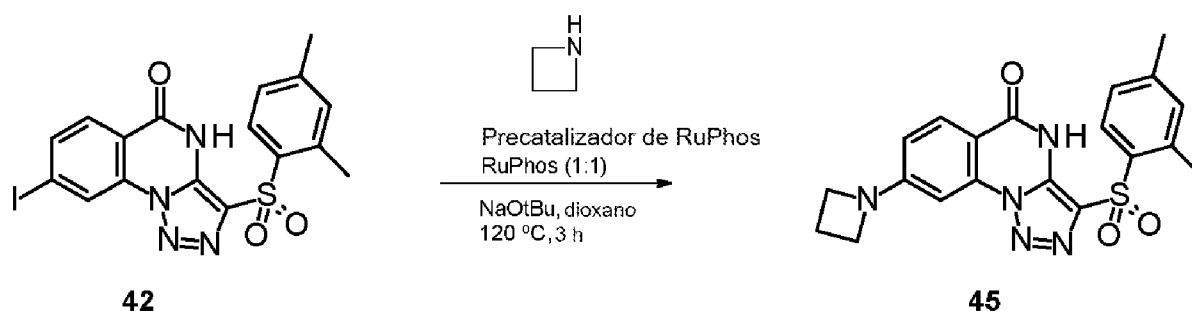


A una solución del Compuesto 36 (50 mg, 0,1 mmol) en DMF (1 ml) se añadieron 1-bromo-3-metoxipropano (12 µl, 0,1 mmol) y carbonato de potasio (43,7 mg, 0,3 mmol) y la solución resultante se agitó a rt durante la noche. El material de partida no se consumió completamente, por lo que se añadieron 1-bromo-3-metoxipropano (12 µl, 0,1 mmol) y carbonato de potasio (43,7 mg, 0,3 mmol) y la solución resultante se agitó a rt durante la noche. La mezcla de reacción se diluyó en EtOAc (100 ml) y se lavó con agua (3x30 ml). La capa acuosa se extrajo con EtOAc (3x50 ml). Las capas orgánicas se reunieron, se secaron con Na₂SO₄ y se evaporó hasta la sequedad. El residuo se purificó por cromatografía ultrarrápida (DCM a DCM:MeOH:NH₄OH (90:9:1,5) 0-100 %) para proporcionar el compuesto del título (20 mg, 40 %) como un sólido blanco. ¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ ppm: 9,59 (bs, 1H), 8,38 (d, J = 8,88 Hz, 1H), 8,21 (d, J = 7,99 Hz, 1H), 7,89 (s, 1H), 7,35-7,21 (m, 3H), 4,38 (t, J = 6,22 Hz, 2H), 3,69 (t, J = 5,86 Hz, 2H), 3,48 (s, 3H), 2,81 (s, 3H), 2,49 (s, 3H), 2,31-2,18 (m, 2H). [ES+ MS] m/z 443 (MH⁺).

Los compuestos 41, 43, 54 y 55 de fórmula (I) de la presente invención se prepararon mediante un método análogo al descrito para el compuesto 40, mediante el reemplazo de 1-bromo-3-metoxipropano con los indicados como material de partida en la tabla más abajo. También se indican las modificaciones en el protocolo y la etapa de purificación.

Comp.	Material de partida	Datos físicos
41	4-bromobutanonitrilo 0,10 mmol	¹ H NMR (300 MHz, CDCl ₃) δ ppm: 9,40 (bs, 1H), 8,28 (d, J= 8,82 Hz, 1H), 8,06 (d, J= 8,02 Hz, 1H), 7,75 (d, J=2,33 Hz, 1H), 7,21-7,13 (m, 2H), 7,12-7,09 (m, 1H), 4,28 (t, J= 5,55 Hz, 2H), 2,67 (s, 3H), 2,63 (t, J= 7,09 Hz, 2H), 2,36 (s, 3H), 2,29-2,18 (m, 2H). [ES+ MS] m/z 438 (MH ⁺).
43	1-bromo-2-metoxietano 0,16 mmol	¹ H NMR (300 MHz, CDCl ₃) δ ppm: 9,38 (bs, 1H), 8,25 (d, J= 9,10 Hz, 1H), 8,06 (d, J= 8,19 Hz, 1H), 7,78 (d, J= 2,27 Hz, 1H), 7,23-7,14 (m, 2H), 7,11 (bs, 1H), 4,33-4,26 (m, 2H), 3,83-3,77 (m, 2H), 3,44 (s, 3H), 2,67 (s, 3H), 2,35 (s, 3H). [ES+ MS] m/z 429 (MH ⁺).
54	3-bromoprop-1-ino 0,083 mmol	¹ H NMR (300 MHz, CDCl ₃) δ ppm: 9,38 (br.s, 1H), 8,29 (d, J = 9,0 Hz, 1H), 8,06 (d, J = 8,1 Hz, 1H), 7,87 (d, J = 2,4 Hz, 1H), 7,21 (d, J = 2,7 Hz, 1H), 7,18 (d, J = 8,4 Hz, 1H), 7,11 (s, 1H), 4,88 (d, J = 2,4 Hz, 2H), 2,68 (s, 3H), 2,59 (t, J = 2,4 Hz, 1H), 2,36 (s, 3H).
55	4-bromobutanoato de metilo 0,29 mmol	¹ H NMR (300 MHz, CDCl ₃) δ ppm: 9,36 (br.s, 1H), 8,25 (d, J = 9,0 Hz, 1H), 8,07 (d, J = 8,1 Hz, 1H), 7,73 (d, J = 2,4 Hz, 1H), 7,18 (d, J = 7,5 Hz, 1H), 7,11-7,16 (m, 2H), 4,20 (t, J = 6,0 Hz, 2H), 3,69 (s, 3H), 2,67 (s, 3H), 2,55 (t, J = 7,2 Hz, 2H), 2,36 (s, 3H), 2,14-2,24 (m, 2H).

Compuesto 45: 8-(azetidín-1-il)-3-(2,4-dimetilfenil)sulfonyl-4H-triazolo[1,5-a]quinazolin-5-ona

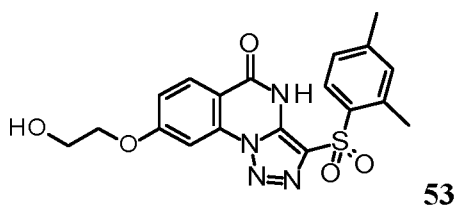


A una solución del compuesto 42 (40 mg, 0,08 mmol) en dioxano (1,5 ml), se añadieron azetidina (8,25 µl, 0,12 mmol), terc-butoxido de sodio (11,8 mg, 0,12 mmol), cloro (2-diciclohexilfosfino-2',6'-di-*i*-propoxi-1,1'-bifenil)[2-(2-aminoetilfenil)]paladio (II), aducto de éter metil-*t*-butílico (RuPhos precatalizador, 6,6 mg, 0,008 mmol), y 2-diciclohexilfosfino-2',6'-diisopropoxi-1,1'-bifenil (RuPhos, 3,8 mg, 0,008 mmol). La mezcla de reacción se calentó a 120 °C por 3 h. El solvente se evaporó y el residuo se purificó por cromatografía ultrarrápida (DCM a DCM:MeOH:NH₄OH (90:9:1,5) 0-100 %) para proporcionar el compuesto del título (20 mg, 59 %) como un polvo blanco. ¹H NMR (300 MHz, CDCl₃) δ ppm: 9,18 (br.s, 1H), 8,07 (d, J = 8,7 Hz, 2H), 7,17 (d, J = 8,1 Hz, 1H), 7,09 (s, 1H), 7,00 (d, J = 2,4 Hz, 1H), 6,50 (dd, J = 8,7, 2,4 Hz, 1H), 4,12 (t, J = 7,5 Hz, 4H), 2,66 (s, 3H), 2,45-2,55 (m, 2H), 2,35 (s, 3H). [ES+ MS] m/z 410 (MH⁺).

Los compuestos 48 y 49 de fórmula (I) de la presente invención se prepararon mediante un método análogo al descrito para el compuesto 45, mediante el reemplazo de azetidina con los indicados como material de partida en la tabla más abajo. También se indican las modificaciones en el protocolo y la etapa de purificación.

Comp.	Material de partida	Datos físicos
48	2-morfolinoetanamina 0,15 mmol	¹ H NMR (500 MHz, DMSO- <i>d</i> ₆) δ ppm: 8,16 (d, J = 8,5 Hz, 1H), 7,85 (d, J = 8,5 Hz, 1H), 7,23-7,28 (m, 2H), 7,21 (s, 1H), 7,15 (br.s, 1H), 6,89 (dd, J = 9,0, 2,0 Hz, 1H), 3,59 (t, J = 4,5 Hz, 4H), 2,56 (s, 3H), 2,51-2,55 (m, 4H), 2,44 (br.s, 4H), 2,33 (s, 3H). [ES+ MS] m/z 483 (MH ⁺).
49	tetrahidropiran-4-amina 0,15 mmol	¹ H NMR (500 MHz, DMSO- <i>d</i> ₆) δ ppm: 8,09 (d, J = 8,5 Hz, 1H), 7,82 (d, J = 9,0 Hz, 1H), 7,24 (d, J = 8,0 Hz, 1H), 7,21 (s, 1H), 7,17 (s, 1H), 6,98 (br.s, 1H), 6,85 (d, J = 9,0 Hz, 1H), 3,86-3,90 (m, 2H), 3,65-3,69 (m, 1H), 3,47 (t, J = 11,5 Hz, 2H), 2,53 (s, 3H), 2,32 (s, 3H), 1,90-1,93 (m, 2H), 1,40-1,55 (m, 2H). [ES+ MS] m/z 454 (MH ⁺).

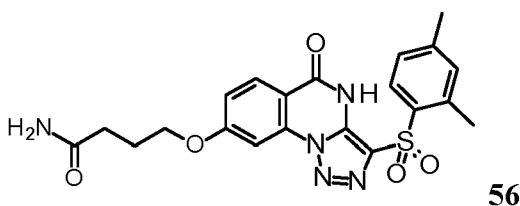
Compuesto 53: 3-(2,4-dimetilfenil)sulfonyl-8-(2-hidroxietoxi)-4H-triazolo[1,5-a]quinazolin-5-ona



A una solución del Compuesto 36 (150 mg, 0,4 mmol) en DMF (1 ml) se añadieron acetato de 2-bromoetilo (100 mg, 0,6 mmol) y carbonato de potasio (222 mg, 1,6 mmol) y la solución resultante se agitó a rt durante la noche. El material de partida no se consumió completamente, por lo que se añadieron acetato de 2-bromoetilo (33,5 mg, 0,2 mmol) y carbonato de potasio (55 mg, 0,4 mmol) y la solución resultante se agitó a rt durante la noche. La mezcla de reacción se diluyó en EtOAc (150 ml) y se lavó con agua (2x10 ml). La capa orgánica se secó con Na₂SO₄ y se evaporó hasta la sequedad. El residuo se purificó por cromatografía ultrarrápida (DCM a DCM:MeOH:NH₄OH (90:9:1,5) 0-100 %). El residuo se lavó con Et₂O y se secó al vacío. Después, se suspendió en agua, se acidificó a pH-2, se extrajo con DCM, se secó con sulfato de sodio, se evaporó hasta la sequedad y se lavó con éter dietílico para proporcionar acetato de 2-[[3-(2,4-dimetilfenil)sulfonil-5-oxo-4H-triazolo[1,5-a]quinazolin-8-il]oxi]etilo (86 mg, 46 %). [ES+ MS] m/z 457 (MH⁺).

A una solución de 2-[[3-(2,4-dimetilfenil)sulfonil-5-oxo-4H-triazolo[1,5-a]quinazolin-8-il]oxi]etil acetato (20 mg, 0,043 mmol) en MeOH:agua (2 ml, 1:1) se añadió hidróxido de litio (10,3 mg, 0,43 mmol). La mezcla de reacción se agitó a r.t. durante 2 h. El MeOH se evaporó al vacío y la capa acuosa se extrajo con EtOAc (2x30 ml). La capa orgánica se secó con Na₂SO₄ y se evaporó hasta la sequedad. El residuo se purificó por cromatografía ultrarrápida (DCM a DCM:MeOH:NH₄OH (90:9:1,5) 0-100 %) para proporcionar el compuesto del título (17 mg, 92 %) como un polvo blanco. ¹H NMR (300 MHz, DMSO-*d*₆) δ ppm: 12,27 (bs, 1H), 8,14 (d, J= 8,21 Hz, 1H), 8,08 (d, J= 8,86 Hz, 1H), 7,66 (d, J=2,38 Hz, 1H), 7,29-7,15 (m, 3H), 4,97 (t, J= 5,50 Hz, 1H), 4,21 (t, J= 4,35 Hz, 2H), 3,81-3,71 (m, 2H), 2,55 (s, 3H), 2,32 (s, 3H). [ES+ MS] m/z 415 (MH⁺).

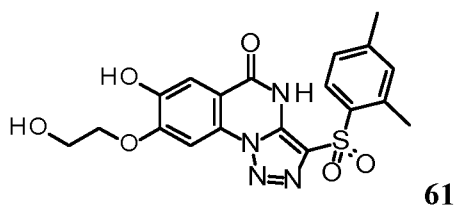
Compuesto 56: 4-[[3-(2,4-dimetilfenil)sulfonil-5-oxo-4H-triazolo[1,5-a]quinazolin-8-il]oxi]butanamida



A una solución del Compuesto 55 (150 mg, 0,3 mmol) en MeOH (20 ml), se añadió LiOH (27 mg, 0,64 mmol) y la solución resultante se agitó a rt durante la noche. El solvente se evaporó y el residuo se disolvió en agua (2,5 ml) y se acidificó con una solución de HCl 2 N. El precipitado se filtró y se secó al vacío para proporcionar ácido 4-[[3-(2,4-dimetilfenil)sulfonil-5-oxo-4H-triazolo[1,5-a]quinazolin-8-il]oxi]butanoico (40 mg, 28 %). ¹H NMR (300 MHz, DMSO-*d*₆) δ ppm: 12,26 (br.s, 1H), 12,18 (br.s, 1H), 8,18 (d, J = 7,8 Hz, 1H), 8,10 (d, J = 8,1 Hz, 1H), 7,68 (d, J = 2,4 Hz, 1H), 7,21-7,29 (n, 3H), 4,23 (t, J = 6,0 Hz, 2H), 2,72 (s, 3H), 2,41 (t, J = 7,2 Hz, 2H), 2,33 (s, 3H), 1,95-2,05 (m, 2H).

Una solución de ácido metil 4-[[3-(2,4-dimetilfenil)sulfonil-5-oxo-4H-triazolo[1,5-a]quinazolin-8-il]oxi]butanoico (20 mg, 0,044 mmol), HOBt (10,1 mg, 0,066 mmol), DIPEA (30,5 µl, 0,175 mmol) y HATU (25 mg, 0,066 mmol) en DMF (1 ml) se agitó a rt durante 5 min. Después se añadió cloruro de amonio (47 mg, 0,088 mmol) y la mezcla se agitó a rt durante la noche. La mezcla de reacción se diluyó con EtOAc (100 ml), se lavó con solución sat. de NH₄Cl y salmuera, se secó con Na₂SO₄ y se evaporó hasta la sequedad. El residuo se purificó por cromatografía ultrarrápida (DCM a DCM:MeOH:NH₄OH (90:9:1,5) 0-100 %) para proporcionar el compuesto del título (12 mg, 60 %) como un polvo blanco. ¹H NMR (300 MHz, DMSO-*d*₆) δ ppm: 8,15 (d, J = 8,1 Hz, 1H), 8,09 (d, J = 8,7 Hz, 1H), 7,65 (d, J = 2,4 Hz, 1H), 7,20-7,34 (m, 4H), 6,79 (s, 1H), 4,19 (t, J = 6,3 Hz, 2H), 2,56 (s, 3H), 2,32 (s, 3H), 2,25 (t, J = 7,4 Hz, 2H), 1,94-2,03 (m, 2H). [ES+ MS] m/z 456 (MH⁺).

Compuesto 61: 3-(2,4-dimetilfenil)sulfonil-7-hidroxi-8-(2-hidroxietoxi)-4H-triazolo[1,5-a]quinazolin-5-ona



A una solución de Intermedio IV-1 (100 mg, 0,47 mmol) en EtOH seco (1 ml), se añadió una solución de NaOEt al 20 % en EtOH (362 µl, 0,94 mmol) y la solución resultante se agitó a rt durante 20 min. Después se añadió una solución de Intermedio II-16 (199 mg, 0,47 mmol) en EtOH seco (2 ml) y la solución amarillenta resultante se agitó a rt durante la noche. El etanol se evaporó, el residuo se disolvió en agua (6 ml) y el pH se ajustó a ~2 seguido de extracción con EtOAc (-250 ml). La capa orgánica se secó con Na₂SO₄ y se evaporó hasta la sequedad. El residuo se purificó por cromatografía ultrarrápida (DCM a DCM:MeOH:NH₄OH (90:9:1,5) 0-100 %) para proporcionar 3-(2,4-dimetilfenil)sulfonyl-8-(2-hidroxietoxi)-7-metoxi-4H-triazolo[1,5-a]quinazolin-5-ona (75 mg, 36 %) como un sólido blanco. ¹H NMR (300 MHz, DMSO-d₆) δ ppm: 12,38 (br.s, 1H), 8,20, (d, J = 8,4 Hz), 7,75 (s, 1H), 7,55 (s, 1H), 7,27 (d, J = 8,7 Hz, 1H), 7,21 (s, 1H), 4,98 (br.s, 1H), 4,22-4,26 (m, 2H), 3,92 (s, 3H), 3,78-3,80 (m, 2H), 2,57 (s, 3H), 2,33 (s, 3H). [ES+ MS] m/z 445 (MH⁺).

3-(2,4-dimetilfenil)sulfonyl-8-(2-hidroxietoxi)-7-metoxi-4H-triazolo[1,5-a]quinazolin-5-ona (50 mg, 0,11 mmol) y NaOH (13,5 mg, 0,34 mmol) se disolvieron en NMP (1,5 ml) y se añadió 1-dodecanotiol (40,4 µl, 0,17 mmol) a la solución. La mezcla de reacción se agitó a 130 °C durante 3 h. La mezcla de reacción se enfrió hasta RT. Se añadió acetato de etilo (300 ml) a la mezcla de reacción y se lavó con 3x50 ml de agua. La capa orgánica se secó con MgSO₄, se filtró y se evaporó hasta la sequedad. El residuo se purificó por cromatografía ultrarrápida (DCM a DCM:MeOH:NH₃ (90:9:1,5) 10-100 %) para proporcionar el compuesto del título (7 mg, 14 %) como un sólido blanco. ¹H NMR (500 MHz, DMSO-d₆) δ ppm: 12,22 (br.s, 1H), 10,08 (s, 1H), 8,19, (d, J = 8,5 Hz), 7,72 (s, 1H), 7,49 (s, 1H), 7,28 (d, J = 9,0 Hz, 1H), 7,22 (s, 1H), 4,96 (t, J = 6 Hz, 1H), 4,24 (t, J = 4,5 Hz, 2H), 3,78-3,81 (m, 2H), 2,57 (s, 3H), 2,33 (s, 3H). [ES+ MS] m/z 431 (MH⁺).

Espectroscopía NMR ¹H, ¹⁵N HSQC:

Los espectros 2D ¹H, ¹⁵N HSQC (96 barridos) se adquirieron típicamente en muestras de ¹⁵N-AgrAc a 100 µM o 200 µM, con 3072 y 180 puntos en las dimensiones de ¹H y ¹⁵N respectivamente. Todos los espectros se adquirieron en presencia de DMSO-d₆ al 3 %.

Para cada muestra analizada, se mezclaron 400 µl de ¹⁵N-AgrAc @ 100 µM en [NaPi 50 mM pH6,3; NaCl 100 mM 3 mM THP; D₂O al 5 %; +TMS] con 13 µl de la solución madre del compuesto (disuelto en DMSO-d₆). Se añadieron 13 µl de DMSO-d₆ para el experimento de control. En cada muestra de NMR, la concentración final de DMSO-d₆ fue del 3 %. Después de una etapa de centrifugación (pocos minutos a -7000 × g), el sobrenadante se transfirió a un tubo de NMR Shigemi. Las muestras se analizaron en el espectrómetro de 600 MHz con el cambiador de muestras. Para cada tubo, se obtiene un espectro 1D ¹H y uno 2D ¹H, ¹⁵N-HSQC.

La Figura 2 describe las perturbaciones del desplazamiento químico observadas tras la unión del compuesto 34 a AgrAc que muestran que estos inhibidores se unen de hecho al dominio C-terminal de AgrA.

MIC:

Las concentraciones inhibitorias mínimas (MIC) se determinaron mediante el método de microdilución en caldo en caldo Mueller-Hinton (CA-MHB) ajustado con cationes de acuerdo con la guía de CLSI. A partir de una placa de cultivo durante la noche, las células se resuspendieron en solución salina al 0,9 % (p/v) y el inóculo bacteriano se preparó en CA-MHB con 5×10⁵ CFU/ml. Los compuestos se diluyeron dos veces en serie en CA-MHB y se añadieron 10 µl de estas muestras concentradas 10× a la placa de 96 pocillos. Finalmente, se añadieron 90 µl de suspensión bacteriana a los compuestos. Las placas se cubrieron y se incubaron sin agitar a 35 °C durante 18 horas. Cada experimento contenía un antibiótico como control de calidad. La MIC se determinó visualmente como la concentración más baja de un compuesto que evita el crecimiento visible de la bacteria y las placas se escanearon para su documentación.

Dosis letal 50 % (LD₅₀):

Se usaron células de carcinoma hepatocelular humano (HepG2) modificadas genéticamente para la expresión estable de la fosfatasa alcalina embrionaria secretada humana (hSEAP) para la determinación de LD₅₀. Las células se cultivaron en EMEM (EBSS) + Glutamina 2 mM + Aminoácidos no esenciales (NEAA) al 1 % + Suero Fetal Bovino (FBS) al 10 % + Penicilina/estreptomicina (PS) al 1 % (Sigma) en placas de Petri de 10 cm a 37 °C con 5 % de CO₂ en una atmósfera humidificada. Para la determinación de LD₅₀, se sembraron 20 000 células por pocillo en una placa de cultivo de tejidos de 96 pocillos transparente y se incubaron durante la noche a 37 °C con 5 % de CO₂ para la adhesión celular. A la mañana siguiente, el medio se reemplazó por un medio de cultivo fresco que contenía compuestos diluidos en serie de dos veces que variaban de 0,8 - 100 µM o DMSO (control de solvente). Las placas se incubaron durante 48 h a 37 °C con 5 % de CO₂ y humidificación. Para la cuantificación de SEAP, los sobrenadantes de cultivo se recogieron y se inactivaron por calor durante 15 minutos a 65 °C, después 10 µl de sobrenadante inactivado por calor, 70 µl de MilliQ y 100 µl de tampón 2x de SEAP (20 mM de homoarginina, 1 mM de MgCl₂, 21 % de dietanolamina, ajustado a pH 9,8 con HCl) se mezclaron en una placa de fondo plano de 96 pocillos nueva (Greiner). La actividad enzimática se midió durante 25 min mediante la determinación de la absorbancia a 405 nm mediante el uso de un lector de microplacas y la actividad SEAP específica se calculó dentro

ES 2 999 633 T3

del intervalo lineal de absorbancia mediante el uso de la ley de Lambert-Beer. Compuestos con LD₅₀ > 100 µM se consideran no citotóxicos.

Tabla 2: Datos biológicos para MIC y LD₅₀ para compuestos muy preferidos de fórmula (I).

Compuesto	MIC en MRSA [µM]	LD50 HepG2 [µM]
Savirin	>=100	>=100
1	>=100	>=100
2	>=100	>=100
3	>=100	>=100
4	>=100	50
5	>=100	>=100
6	>=100	>=100
7	>=100	>=100
8	>=100	>=100
9	25	25
10	>=100	>=100
11	>=100	>=100
12	>=100	>=100
13	>=100	>=100
14	>=100	>=100
15	>=100	>=100
16	>=100	>=100
17	>=100	>=100
18	>=100	>=100
19	>=100	>=100
20	>=100	>=100
21	>=100	>=100
22	>=100	>=100
23	>=100	>=100
24	>=100	>=100
25	>=100	>=100
26	>=100	>=100
27	>=100	>=100
28	>=100	>=100
29	>=100	>=100
30	>=100	>=100
31	>=100	>=100
32	>=100	>=100
33	>=100	>=100
34	>=100	>=100
35	>=100	>=100
36	>=100	>=100
37	>=100	>=100
38	50	>=100
39	>=100	>=100
40	>=100	>=100
41	>=100	>=100
42	>=100	>=100
43	>=100	>=100
44	>=100	>=100
45	>=100	>=100
46	>=100	>=100
47	>=100	>=100
48	50	50
49	>=100	50
50	>=100	>=100
51	>=100	>=100
52	>=100	>=100
53	>=100	>=100
54	>=100	>=100
55	>=100	>=100
56	>=100	>=100

57	>=100	>=100
58	>=100	>=100
59	>=100	>=100
60	>=100	>=100
61	>=100	>=100

Ensayos de hemólisis:

El ensayo de hemólisis es un ensayo fenotípico para medir la lisis de los glóbulos rojos (RBC) que está mediada por exotoxinas recogidas del sobrenadante (SN) de cultivos de *Staphylococcus aureus*. El ensayo se desarrolló para evaluar la potencia de los compuestos en la reducción de la expresión de exotoxina mediante la inhibición de AgrA.

Se realizaron dos ensayos de hemólisis. En un primer ensayo de hemólisis (ensayo de hemólisis I), los cultivos de MRSA (aislado USA300) se inocularon a una OD₆₀₀ de 0,1 en tubos que contienen 1 ml de TSB fresco y compuesto 10 µM (prueba primaria, concentración fija) o compuestos 30 / 10 / 3,3 / 1,1 y 0,37 µM (determinación de IC₅₀). Las culturas se cultivaron durante 8 h a 220 rpm a 37 °C, después de lo cual se midieron las densidades celulares, se ajustaron a OD₆₀₀ de 6,0 mediante dilución con medio fresco. Las culturas se pasaron a través de un filtro de 0,2 µm y se usaron inmediatamente para el ensayo de hemólisis. El filtrado con las toxinas se diluyó en serie en PBS y se probaron diluciones 1:2 a 1:256. La actividad hemolítica se evaluó mediante el uso de una modificación del protocolo descrito por Sully y otros. En resumen, la sangre de conejo desfibrinada (10 % de células agrupadas lavadas, Rockland) se diluyó 1:5 en PBS a una concentración celular de 2 %. El filtrado diluido que incluye las toxinas se mezcló 1:1 con los glóbulos rojos (100 µl cada uno). Las células sanguíneas tratadas con PBS o TX-100 al 0,4 % se usaron para determinar las líneas de base para la ausencia de lisis y la lisis completa, respectivamente. Las reacciones se mezclaron mediante pipeteo suave y se incubaron a 37 °C durante 1 h. Después de la incubación, las placas se centrifugaron a 1000 × g durante 5 min a rt. Se transfirieron alícuotas de 30 µl de los sobrenadantes a una placa de fondo en U de 96 pocillos y se midió la absorbancia a 405 nm. Los valores del control de PBS se restaron de los datos experimentales y la diferencia se normalizó a los valores de absorbancia del control de lisis de TX-100. Estos valores se trazaron frente a la concentración de extracto para generar una curva de actividad, que se ajustó a un modelo logístico de cuatro parámetros (EC₅₀) mediante el uso de Graph-Pad. Los compuestos se analizaron además en presencia de compuesto 30/10/3,3/1,1/0,37 µM. Para la determinación de IC₅₀, se usaron los valores de absorbancia en OD₆₀₀ de 0,75 de todas las 5 concentraciones (Tabla 3, columna derecha). Cuanto menor sea el valor, más activo será el compuesto. Los compuestos 12, 18 y 26 son los compuestos más potentes con un IC₅₀ alrededor de 1 µM.

En un segundo ensayo de hemólisis (ensayo de hemólisis II), los compuestos se diluyeron en serie de 32 µg/ml a 0,0156 µg/ml, mediante el uso de diluciones de 2 veces en caldo Mueller Hinton ajustado con cationes (CA-MHB). Se usaron DMSO (0,9 %, N = 6) y BV2985 (16 µg/ml, n = 6) para determinar las líneas de base para la inhibición n y la inhibición completa de la lisis, respectivamente. Se transfirieron 250 µl de las diluciones y controles del compuesto preparado a una placa de 96 pocillos profundos. La cepa de *Staphylococcus aureus* MRSA (aislado USA300) se raspó de placas de agar de orientación fresca, se suspendió en solución salina con la turbidez ajustada a OD₆₁₀ de 0,1 (corresponde a 0,5 en la escala de McFarland). Subsecuentemente, las suspensiones bacterianas se diluyeron 100x en CA-MHB y se mezclaron 1:1 con las diluciones del compuesto, lo que dio como resultado una dilución 2 veces de estas últimas. Las placas se incubaron durante 18 h a 37 °C, 600 rpm, después de lo cual las culturas se esterilizaron por filtración mediante el uso de una placa de filtro de 96 pocillos, 0,2 µm (Corning) apilada sobre una placa receptora mediante centrifugación a 4500 rpm durante 2 min, rt. La actividad hemolítica se evaluó mediante el uso de una modificación del protocolo descrito por Sully y otros. En resumen, la sangre de conejo desfibrinada (10 % de células agrupadas lavadas, Rockland) se diluyó 1:5 en PBS a una concentración celular de 2 %. El filtrado diluido que incluye las toxinas se mezcló 1:1 con los glóbulos rojos (100 µl cada uno). Las reacciones se mezclaron mediante pipeteo suave y se incubaron a 37 °C durante 1 h. Después de la incubación, las placas se centrifugaron a 1000 × g durante 5 min a rt. Se transfirieron alícuotas de 30 µl de los sobrenadantes a una placa de fondo en U de 96 pocillos y se midió la absorbancia a 405 nm. Los valores del control de inhibición completo (HTS007753) se restaron de los datos experimentales y subsecuentemente la diferencia se normalizó a los valores del control sin inhibición (DMSO). Estos valores se trazaron contra la concentración del compuesto de prueba para generar una curva de respuesta de concentración inhibitoria, que se ajustó a un modelo logístico de cuatro parámetros (IC₅₀; IC₉₅) mediante el uso de GraphPad. La concentración mínima eficaz (MEC) se determinó directamente a partir de los datos crudos, ya que las concentraciones del compuesto resultaron en una absorbancia de < 2x el promedio del control de inhibición completo. Cuanto más bajos sean los valores, más activo será el compuesto.

Tabla 3: Datos biológicos obtenidos mediante ensayos de hemólisis para compuestos muy preferidos de fórmula (I).

Compuesto	Ensayo de hemólisis I		Ensayo de hemólisis II		
	EC ₅₀ [a 10 µM de comp]	IC ₅₀ [µM]	IC ₅₀ [µg/ml]	IC ₉₅ [µg/ml]	MEC [µg/ml]
Savirin	0,86	15	2,6	7,8	8
1	3		1,1	2,95	4
2	3		0,85	2,5	2

ES 2 999 633 T3

	3	3	5	1,65	3,45	4
	4	3		2,3	5,2	8
	5	0,98	6	2,05	11,65	6
5	7			1,7	4,8	4
	8	3		2,2	3,8	4
	12	3	1,3	0,85	2,75	3
	18	3	0,8	0,95	2,75	3
	21			1,5	3,4	4
10	26	3	0,7	1	4,15	6
	27			0,15	1,9	2
	28			2	4,5	8
	34	2	5	0,9	3,2	4
	35	3	1,5	1,25	3,7	4
15	36	3	2,8	1,7	4,5	4
	37	3	1,5	1,25	3,65	4
	38	3		1,4	4,6	4
	39	3	0,8	0,8	3,25	4
	40			1,05	4,4	3
20	41			0,65	2,5	2
	42			2,05	10,05	6
	43			0,8	3,5	2
	44			1,85	7,2	6
25	45			1,7	8,85	6
	46			0,4	1,4	1
	47			0,5	1,95	2
	48			1,6	7	8
	49			0,75	4,5	3
30	50			1,05	3,75	3
	51			1,9	5,25	6
	52			1,95	6,1	6
	53			0,7	2,2	2
	55			1	2,45	3
35	58			0,9	4,1	4
	59			2,6	6,5	8
	60			1	3,05	3

Análisis de RT-PCR cuantitativa para *psma* y *ARNIII*:

Los cultivos de toda la noche de MRSA (aislado USA300) se inocularon en matraz Erlenmeyer de 100 ml que contenía 25 ml de TSB fresco con una OD₆₀₀ inicial de 0,05. Los cultivos se cultivaron a 220 rpm a 37 °C hasta alcanzar una OD₆₀₀ de 0,5. Se transfirió un mililitro del cultivo medio logarítmico a cada pocillo de una placa de 12 pocillos y se añadieron 10 µM del compuesto o 1 % v/v de DMSO. Los cultivos se cultivaron durante dos horas a 300 rpm agitando a 37 °C. Las células se recogieron mediante centrifugación, el metabolismo celular y la degradación del ARN se detuvieron mediante la adición de 500 µl de RNAlater y el ARN total se extrajo mediante el uso de un PureLink RNA minikit (Ambion) de acuerdo con las recomendaciones del fabricante. Las contaminaciones de ADN residual se eliminaron mediante el uso de un kit Turbo libre de ADN (Ambion). La PCR cuantitativa de transcripción inversa (qRT-PCR) se realizó mediante el uso de un kit de sistema de RT-qPCR GoTaq 1-Step (Promega) en un sistema de detección de PCR en tiempo real CFX96 (BioRad). El ARN extraído (25 ng) se mezcló con 10 µl de mezcla maestra GoTaq, 1 µl de cebadores de 8 µM, 0,4 µl de mezcla GoScript RT y 0,3 µl de colorante estándar de carboxi-X-rodamina (CXR) en un volumen total de 20 µl. Como gen constitutivo, el factor D de la polimerasa de ARN sigma (*rpoD*) se cuantificó y *psma* y *ARNIII* se normalizó a *rpoD* mediante el uso de $\Delta\Delta CT$ comparativo (donde *CT* es el método de ciclo umbral).

Información de secuencia de las sondas usadas en qRT-PCR para la detección de transcritos (5'-3'):

<i>psma-dir</i>	TATCAAAAGCTTAATCGAACAATTC (SEQ ID NO:1);
<i>psma-inv</i>	CCCCTTCAAATAAGATGTTTCATATC (SEQ ID NO:2);
<i>ARNIII-dir</i>	TTCACTGTGTCGATAATCCA (SEQ ID NO:3);
<i>ARNIII-inv</i>	TGATTTCATGGCACAAGAT (SEQ ID NO:4);
<i>rpoD-dir</i>	GAGGATCAGGAAGCACAAAGTC (SEQ ID NO:5);
<i>rpoD-inv</i>	GCCGTCATCAAGACCAAATC (SEQ ID NO:6).

Tabla 4: Datos biológicos para la expresión génica diana de AgrA en presencia de compuestos muy preferidos de fórmula (I).

Compuesto	Regulación negativa de <i>psma</i> expresión a 10 μ M	Regulación negativa de <i>ARNIII</i> expresión a 10 μ M
Savirin	+	0
3	++	++
5	++	+
12	++	++
18	++	++
26	++	++
34	++	++

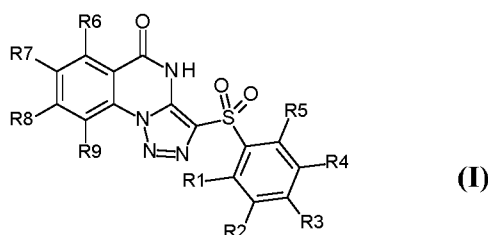
El principal efector de AgrA es el ARNIII que está bajo el control del promotor P3 (ver la Figura 1). El ARNIII en sí mismo es entonces responsable de la regulación de una plétora de genes de virulencia que incluyen la α -hemolisina. Por el contrario, *psma* se regula directamente por AgrA. Ambos genes se expresan significativamente menos en presencia de inhibidores de AgrA fuertes. Leyenda: 0 = regulación negativa entre 0 y 10 veces, + regulación negativa > 10 veces (1 logic), ++ regulación negativa > 100 veces (2 logic). Todos los compuestos probados son significativamente más potentes en la regulación negativa *psma* y *ARNIII* que Savirin.

Expresión y purificación de AgrAc:

Para producir dominio C-terminal de AgrA (AgrAc) marcado con ^{15}N , se cultivaron células BL21(DE3) de *Escherichia coli* en un medio semienriquecido basado en M9: Medio M9 suplementado con [^{15}N]- NH_4Cl (1,5 g/litro), D-glucosa sin marcar (4 g/litro), medio de cultivo en polvo Isagro- ^{15}N (1 g/litro, 10 %; Sigma-Aldrich). Cuando la densidad óptica a 600 nm alcanzó el valor de $\sim 0,8$ -1,0, la temperatura se redujo a 18 °C y la producción de proteínas se indujo con isopropil- β -D-1-tiogalactopiranosido 0,4 mM. Las células se cosecharon mediante centrifugación a las 20 horas después de la inducción, se resuspendieron en el tampón de lisis [$\text{Na}_2\text{HPO}_4/\text{NaH}_2\text{PO}_4$ (NaPi) 50 mM pH7,8, NaCl 500 mM, cóctel de inhibidores de proteasas (Completo sin EDTA, Roche)] y se lisaron mediante el uso de un homogeneizador (20 000 psi). Después de eliminar los restos celulares mediante centrifugación (30 000 $\times$ g), el sobrenadante resultante se sometió a cromatografía de afinidad a Ni^{2+} (columna HisTrap, 5 ml; GE Healthcare Europe) equilibrada en [NaPi 50 mM pH7,8, NaCl 500 mM]. La elución de AgrAc se realizó con un gradiente agudo de imidazol (0-400 mM) y las fracciones se analizaron por SDS-PAGE (4-20 %). Fracciones seleccionadas que contienen ^{15}N -AgrAc se combinaron y se dializaron contra NaPi 50 mM, pH 6,8, NaCl 100 mM, DTT 4 mM. La proteína se concentró hasta 200 μM mediante el uso de un concentrador Vivaspin Turbo 4 (corte, 5 kDa, Sartorius Stedim Biotech, Aubagne, Francia), se filtró a 0,2 μm , se congeló instantáneamente en nitrógeno líquido y después se almacenó a -80 °C. La concentración de proteína se estimó en base a su absorbancia UV a 280 nm.

REIVINDICACIONES

1. Un compuesto de fórmula (I)



en donde

R1 y R5 se seleccionan independientemente de H, halógeno, alquilo C₁-C₃ opcionalmente sustituido por uno o más R11, o alcoxi C₁-C₃;

R3 se selecciona de halógeno, CN, alquilo C₁-C₆ opcionalmente sustituido por uno o más R11, alcoxi C₁-C₆ opcionalmente sustituido por uno o más R11, cicloalquilo C₃-C₆ opcionalmente sustituido por uno o más R11, -N(R12)(R13), -C(O)N(R12)(R13), -N(R14)-C(O)-R15, -C(O)-OR16, y un heterociclo aromático de 5 a 6 miembros que contiene de 1 a 4 heteroátomos de nitrógeno opcionalmente sustituidos por uno o más R17;

R2 y R4 se seleccionan independientemente de H, halógeno, alquilo C₁-C₆ opcionalmente sustituido por uno o más R11;

R6 y R9 se seleccionan independientemente de H, halógeno, hidroxilo, alquilo C₁-C₃ opcionalmente sustituido por uno o más F, alcoxi C₁-C₃ opcionalmente sustituido por uno o más F;

R7 y R8 se seleccionan independientemente de H, halógeno, hidroxilo, NO₂, CN, alquilo C₁-C₆ opcionalmente sustituido por uno o más R11, alcoxi C₁-C₆ opcionalmente sustituido por uno o más R11, cicloalquilo C₃-C₆ opcionalmente sustituido por uno o más R11, -alquilo C_n-N(R12)(R13) con n=0-3, -alquilo C_n-C(O)N(R12)(R13) con n=0-3, -alquilo C_n-N(R14)-C(O)-R15 con n=0-3, -alquilo C_n-C(O)-OR16 con n=0-3, -O(alquilo C₁-C₃-O)_m-alquilo C₁-C₃-OR10 con m=0-3, -alquilo C_n-OR16 con n=0-3, -NH-alquilo C_n-R18 con n=0-3, -O-alquilo C_n-R18 con n=0-3, y un heterociclo opcionalmente sustituido por uno o más R17;

R10 se selecciona de H y alquilo C₁-C₆ opcionalmente sustituido por uno o más R11;

dicho uno o más R11 se selecciona independientemente de Cl, F e hidroxilo;

R12, R13, R14, R15 y R16 se seleccionan independientemente de H, alquilo C₁-C₆ opcionalmente sustituido por uno o más R11, cicloalquilo C₃-C₆ opcionalmente sustituido por uno o más R11, -SO₂-alquilo C₁-C₆ opcionalmente sustituido por uno o más R11, o en donde dicho R12 y R13 junto con el nitrógeno al que están unidos forman un heterociclo opcionalmente sustituido por uno o más R17;

dicho uno o más R17 se selecciona independientemente de halógeno, hidroxilo, NO₂, CN, -N(R12)(R13), -C(O)-R16, -C(O)-OR16, -alquilo C_n-OR16 con n=0-3, alquilo C₁-C₆ opcionalmente sustituido por uno o más R11, y alcoxi C₁-C₆ opcionalmente sustituido por uno o más R11;

R18 se selecciona de -N(R12)(R13), -OR10, -C(O)-R16, -C(O)-OR16, -C(O)-N(R12)(R13), CN, y un heterociclo opcionalmente sustituido por uno o más R17; y

en donde al menos uno de R1, R2, R4, R5, R6, R7, R8 o R9 no es H; y sales, estereoisómeros, enantiómeros, tautómeros farmacéuticamente aceptables de los compuestos de fórmula (I).

2. El compuesto de acuerdo con la reivindicación 1, en donde dicho R2 y R4 es H.

3. El compuesto de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones anteriores, en donde uno, dos o tres de dichos R1, R2 y R4 a R9 no son, independientemente, H, y en donde el otro de dichos R1, R2 y R4 a R9 es H, y en donde dicho uno, dos o tres de dichos R1, R2 y R4 a R9 que no son, independientemente, H se seleccionan de (i) uno o dos de dichos R1, R2, R4 y R5 no son, independientemente, H; (ii) uno o dos de dichos R6, R7, R8 y R9 no son, independientemente, H; (iii) uno o dos de dichos R1, R2, R4 y R5 no son, independientemente, H y uno o dos de dichos R6, R7, R8 y R9 no son, independientemente, H.

4. El compuesto de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones anteriores, en donde dicho R1 y dicho R5 se seleccionan independientemente de H, halógeno, alquilo C₁-C₃, CF₃ o alcoxi C₁-C₃.

5. El compuesto de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones anteriores, en donde dicho R1 y dicho R5 se seleccionan independientemente de H, alquilo C₁-C₂, CF₃ y halógeno, en donde al menos uno de dichos R1 y R5 no es H.

6. El compuesto de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones anteriores, en donde dicho R3 se selecciona de halógeno, alquilo C₁-C₃ opcionalmente sustituido por uno o más R11, alcoxi C₁-C₃ opcionalmente sustituido por uno o más R11, cicloalquilo C₃-C₆ opcionalmente sustituido por uno o más R11.

7. El compuesto de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones anteriores, en donde dicho R3 se selecciona de alquilo C₁-C₃ o cicloalquilo C₃-C₅ opcionalmente sustituido por uno a tres R11.
- 5 8. El compuesto de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones anteriores, en donde dichos R7 y R8 se seleccionan independientemente de H, halógeno, CN, hidroxilo, alquilo C₁-C₃ opcionalmente sustituido por uno o más F o hidroxilo, alcoxi C₁-C₃ opcionalmente sustituido por uno o más F, cicloalquilo C₃-C₆, -O(alquilo C₁-C₃-O)_n-alquilo C₁-C₃-OR10 con n=0-3, -alquilo C_n-OR16 con n=0-3, -NH-alquilo C_n-R18 con n=0-3; -O-alquilo C_n-R18 con n=0-3, y un heterociclo opcionalmente sustituido por uno o más R17.
- 10 9. El compuesto de acuerdo con la reivindicación 1, en donde el compuesto se selecciona de
- 15 7-cloro-3-(2,4-dimetilfenil)sulfonyl-4H-triazolo[1,5-a]quinazolin-5-ona;
6-cloro-3-(2,4-dimetilfenil)sulfonyl-4H-triazolo[1,5-a]quinazolin-5-ona;
8-cloro-3-(2,4-dimetilfenil)sulfonyl-4H-triazolo[1,5-a]quinazolin-5-ona;
9-cloro-3-(2,4-dimetilfenil)sulfonyl-4H-triazolo[1,5-a]quinazolin-5-ona;
3-(2,4-dimetilfenil)sulfonyl-8-metoxi-4H-triazolo[1,5-a]quinazolin-5-ona;
3-(2,4-dimetilfenil)sulfonyl-5-oxo-4H-triazolo[1,5-a]quinazolin-8-carbonitrilo;
3-(2,4-dimetilfenil)sulfonyl-8-fluoro-4H-triazolo[1,5-a]quinazolin-5-ona;
20 6-cloro-3-(4-isopropilfenil)sulfonyl-4H-triazolo[1,5-a]quinazolin-5-ona;
9-cloro-3-(4-isopropilfenil)sulfonyl-4H-triazolo[1,5-a]quinazolin-5-ona;
8-metoxi-3-(2-metoxi-4-metil-fenil)sulfonyl-4H-triazolo[1,5-a]quinazolin-5-ona;
3-(4-isopropoxi-2-metil-fenil)sulfonyl-8-metoxi-4H-triazolo[1,5-a]quinazolin-5-ona;
3-(2-cloro-4-metil-fenil)sulfonyl-8-metoxi-4H-triazolo[1,5-a]quinazolin-5-ona;
3-(4-bromo-2-metil-fenil)sulfonyl-8-metoxi-4H-triazolo[1,5-a]quinazolin-5-ona;
25 3-(2-fluoro-4-metil-fenil)sulfonyl-8-metoxi-4H-triazolo[1,5-a]quinazolin-5-ona;
8-metoxi-3-(4-metoxi-2-metil-fenil)sulfonyl-4H-triazolo[1,5-a]quinazolin-5-ona;
N-[4-[(8-metoxi-5-oxo-4H-triazolo[1,5-a]quinazolin-3-il)sulfonyl]-3-metilfenil]acetamida;
3-(4-fluoro-2-metil-fenil)sulfonyl-8-metoxi-4H-triazolo[1,5-a]quinazolin-5-ona;
3-(2-bromo-4-metil-fenil)sulfonyl-8-metoxi-4H-triazolo[1,5-a]quinazolin-5-ona;
30 8-metoxi-3-[2-metil-4-(trifluorometoxi)fenil]sulfonyl-4H-triazolo[1,5-a]quinazolin-5-ona;
3-(4-cloro-2-metil-fenil)sulfonyl-8-metoxi-4H-triazolo[1,5-a]quinazolin-5-ona;
3-(4-ciclopropilfenil)sulfonyl-8-metoxi-4H-triazolo[1,5-a]quinazolin-5-ona;
- 35 4-[(8-metoxi-5-oxo-4H-triazolo[1,5-a]quinazolin-3-il)sulfonyl]-3-metil-benzonitrilo;
ácido 4-[(8-metoxi-5-oxo-4H-triazolo[1,5-a]quinazolin-3-il)sulfonyl]-3-metil-benzoico;
4-[(8-metoxi-5-oxo-4H-triazolo[1,5-a]quinazolin-3-il)sulfonyl]-3-metil-benzoato de etilo;
8-metoxi-3-[4-(trifluorometil)fenil]sulfonyl-4H-triazolo[1,5-a]quinazolin-5-ona;
8-metoxi-3-[4-metil-2-(trifluorometil)fenil]sulfonyl-4H-triazolo[1,5-a]quinazolin-5-ona;
3-(4-ciclopropil-2-metil-fenil)sulfonyl-8-metoxi-4H-triazolo[1,5-a]quinazolin-5-ona;
40 3-(4-etil-2-metil-fenil)sulfonyl-8-metoxi-4H-triazolo[1,5-a]quinazolin-5-ona;
4-[(8-metoxi-5-oxo-4H-triazolo[1,5-a]quinazolin-3-il)sulfonyl]benzonitrilo;
3-(2,4-dimetilfenil)sulfonyl-7-metoxi-4H-triazolo[1,5-a]quinazolin-5-ona;
8-metoxi-3-[2-metil-4-(2H-tetrazol-5-il)fenil]sulfonyl-4H-triazolo[1,5-a]quinazolin-5-ona;
4-[(8-metoxi-5-oxo-4H-triazolo[1,5-a]quinazolin-3-il)sulfonyl]-3-metil-benzamida;
45 8-metoxi-3-[2-metil-4-(5-metil-4H-1,2,4-triazol-3-il)fenil]sulfonyl-4H-triazolo[1,5-a]quinazolin-5-ona;
3-(2-cloro-4-metil-fenil)sulfonyl-4H-triazolo[1,5-a]quinazolin-5-ona;
3-(2,4-dimetilfenil)sulfonyl-8-hidroxi-4H-triazolo[1,5-a]quinazolin-5-ona;
3-(2-bromo-4-metil-fenil)sulfonyl-4H-triazolo[1,5-a]quinazolin-5-ona;
8-bromo-3-(2,4-dimetilfenil)sulfonyl-4H-triazolo[1,5-a]quinazolin-5-ona;
50 3-(2,4-dimetilfenil)sulfonyl-6-metoxi-4H-triazolo[1,5-a]quinazolin-5-ona;
3-(2,4-dimetilfenil)sulfonyl-8-(3-metoxipropoxi)-4H-triazolo[1,5-a]quinazolin-5-ona;
4-[3-(2,4-dimetilfenil)sulfonyl-5-oxo-4H-triazolo[1,5-a]quinazolin-8-il]oxi] butanonitrilo;
3-(2,4-dimetilfenil)sulfonyl-8-yodo-4H-triazolo[1,5-a]quinazolin-5-ona;
3-(2,4-dimetilfenil)sulfonyl-8-(2-metoxietoxi)-4H-triazolo[1,5-a]quinazolin-5-ona;
55 3-(2-bromo-4,5-dimetil-fenil)sulfonyl-4H-triazolo[1,5-a]quinazolin-5-ona;
8-(azetidín-1-il)-3-(2,4-dimetilfenil)sulfonyl-4H-triazolo[1,5-a]quinazolin-5-ona;
3-(2,4-dimetilfenil)sulfonyl-7-hidroxi-4H-triazolo[1,5-a]quinazolin-5-ona;;
- 60 3-(2,4-dimetilfenil)sulfonyl-9-metoxi-4H-triazolo[1,5-a]quinazolin-5-ona;
3-(2,4-dimetilfenil)sulfonyl-8-(2-morfolinoetilamino)-4H-triazolo[1,5-a]quinazolin-5-ona;
3-(2,4-dimetilfenil)sulfonyl-8-(tetrahidropiran-4-ilamino)-4H-triazolo[1,5-a]quinazolin-5-ona;
3-(2,4-dimetilfenil)sulfonyl-9-hidroxi-4H-triazolo[1,5-a]quinazolin-5-ona;
3-(2-cloro-4,6-dimetil-fenil)sulfonyl-4H-triazolo[1,5-a]quinazolin-5-ona;
3-(2-bromo-4,6-dimetil-fenil)sulfonyl-4H-triazolo[1,5-a]quinazolin-5-ona;
65 3-(2,4-dimetilfenil)sulfonyl-8-(2-hidroxietoxi)-4H-triazolo[1,5-a]quinazolin-5-ona;
2-[3-(2,4-dimetilfenil)sulfonyl-5-oxo-4H-triazolo[1,5-a]quinazolin-8-il]oxi] acetonitrilo;

4-[[3-(2,4-dimetilfenil)sulfonil-5-oxo-4H-triazolo[1,5-a]quinazolin-8-il]oxi]butanoato de metilo;
 4-[[3-(2,4-dimetilfenil)sulfonil-5-oxo-4H-triazolo[1,5-a]quinazolin-8-il] oxi] butanamida;
 3-(2,4-dimetilfenil)sulfonil-8-hidroxi-7-metoxi-4H-triazolo[1,5-a]quinazolin-5-ona;
 3-(2,4-dimetilfenil)sulfonil-7-hidroxi-8-(2-metoxietoxi)-4H-triazolo[1,5-a]quinazolin-5-ona;
 3-(2,4-dimetilfenil)sulfonil-8-[2-[2-(2-metoxietoxi)etoxi]etoxi]-4H-triazolo[1,5-a]quinazolin-5-ona;
 8-[(2,2-dimetil-1,3-dioxolan-4-il)metoxi]-3-(2,4-dimetilfenil)sulfonil-4H-triazolo[1,5-a]quinazolin-5-ona; y
 3-(2,4-dimetilfenil)sulfonil-7-hidroxi-8-(2-hidroxietoxi)-4H-triazolo[1,5-a] quinazolin-5 -ona.

- 10 10. Un compuesto de acuerdo con la fórmula (I) de una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 9, o sales, estereoisómeros, enantiómeros, tautómeros farmacéuticamente aceptables de este, para el uso en un método para reducir la virulencia de bacterias, preferentemente de bacterias que expresan AgrA, y aún más preferentemente de bacterias del género seleccionado de *Staphylococcus*, *Streptococcus* o *Clostridium*, con mayor preferencia de *Staphylococcus*, y nuevamente, aún más preferentemente de *Staphylococcus aureus*.
- 15 11. El compuesto para el uso de acuerdo con la reivindicación 10, en donde dicho compuesto inhibe la síntesis de uno o más factores de virulencia en las bacterias, en donde dicho uno o más factores de virulencia se seleccionan de PSMα y ARNIII.
- 20 12. Un compuesto de acuerdo con la fórmula (I) de una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 9, o sales, estereoisómeros, enantiómeros, tautómeros farmacéuticamente aceptables de este, para el uso en un método para prevenir o tratar una enfermedad en un sujeto, preferentemente una infección o una enfermedad inflamatoria, aún más preferentemente una infección bacteriana o una enfermedad inflamatoria de la piel, causada o exacerbada por bacterias, en donde preferentemente dichas bacterias se seleccionan del género de *Staphylococcus*, *Streptococcus* o *Clostridium*, con mayor preferencia de *Staphylococcus*, y nuevamente, aún más preferentemente en donde dicha bacteria es *Staphylococcus aureus*.
- 25 13. El compuesto para el uso de acuerdo con la reivindicación 12, en donde dicha enfermedad es una infección bacteriana que comprende una infección de *Staphylococcus* resistente a antibióticos, en donde preferentemente dicha infección de *Staphylococcus* resistente a antibióticos comprende una infección de *Staphylococcus aureus* resistente a meticilina (MRSA).
- 30 14. Una composición farmacéutica que comprende al menos un compuesto de acuerdo con la fórmula (I) de una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 9, o sales, estereoisómeros, enantiómeros, tautómeros farmacéuticamente aceptables de este, y un excipiente farmacéuticamente aceptable.
- 35 15. La composición farmacéutica de acuerdo con la reivindicación 14, que comprende además al menos un antibiótico activo contra bacterias o un agente antiinflamatorio, preferentemente al menos un antibiótico activo contra bacterias, preferentemente contra bacterias del género seleccionado de *Staphylococcus*, *Streptococcus* o *Clostridium*, con mayor preferencia contra *Staphylococcus*, y nuevamente, aún más preferentemente, contra *Staphylococcus aureus*.
- 40

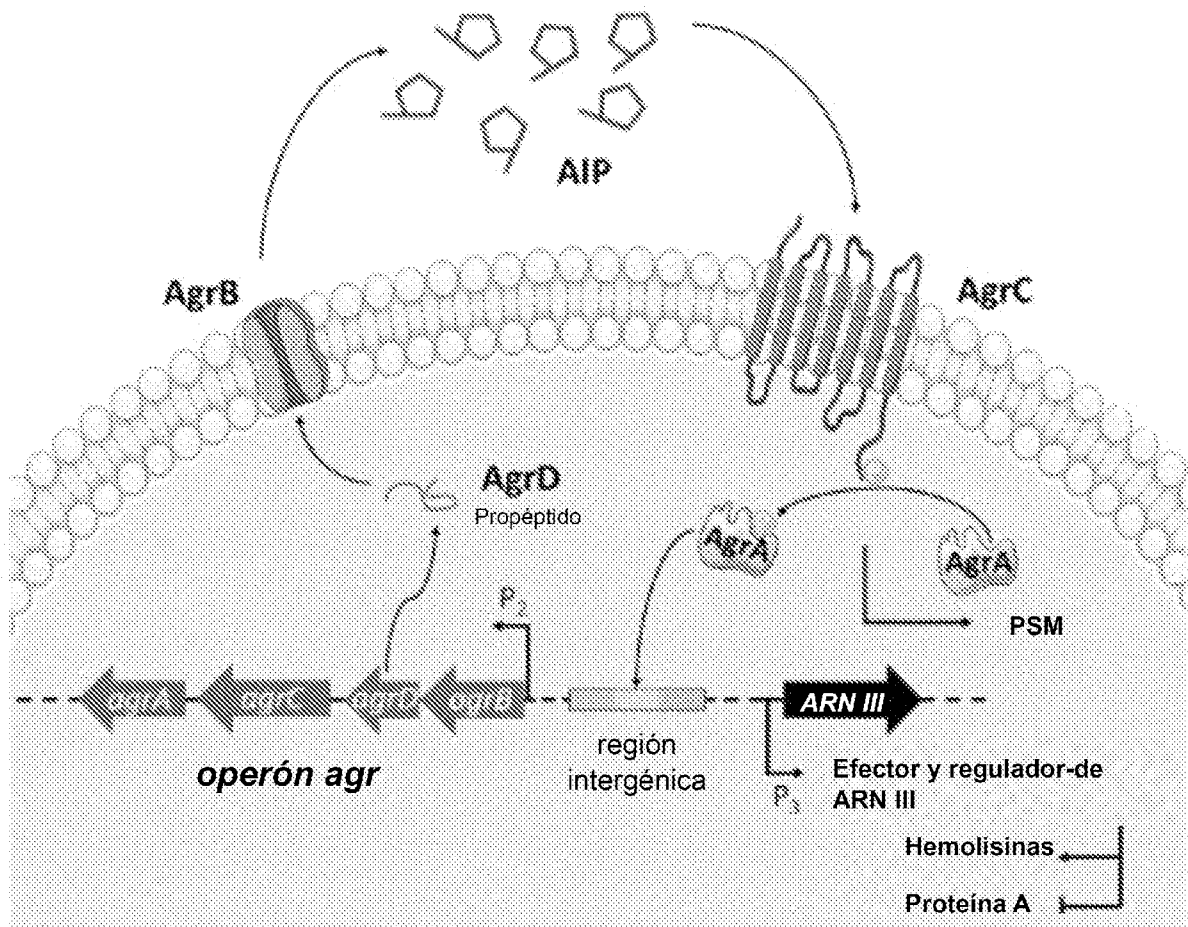


FIGURA 1

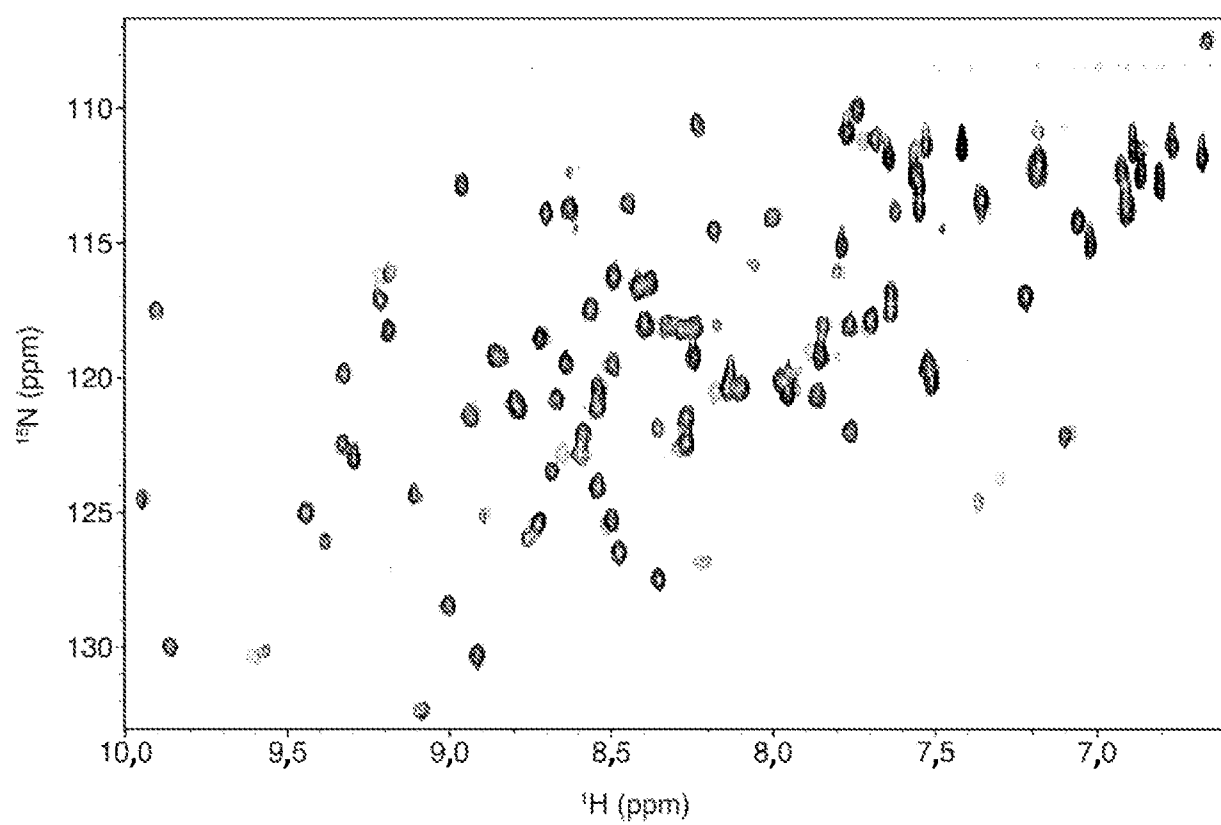


FIGURA 2