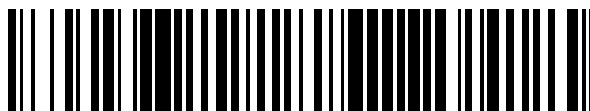


19



OFICINA ESPAÑOLA DE
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA



11 Número de publicación: **2 701 087**

51 Int. Cl.:

C07D 487/04 (2006.01)

A61K 31/519 (2006.01)

A61P 33/02 (2006.01)

12

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

86 Fecha de presentación y número de la solicitud internacional: **18.12.2014** **PCT/US2014/071077**

87 Fecha y número de publicación internacional: **25.06.2015** **WO15095477**

96 Fecha de presentación y número de la solicitud europea: **18.12.2014** **E 14825046 (7)**

97 Fecha y número de publicación de la concesión europea: **05.09.2018** **EP 3083627**

54 Título: **Derivados de [1,2,4]-triazolo-[1,5-a]-pirimidina como inhibidores del proteasoma de protozoarios para el tratamiento de enfermedades parasitarias tales como leishmaniasis**

30 Prioridad:

19.12.2013 US 201361918089 P

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

20.02.2019

73 Titular/es:

NOVARTIS AG (100.0%)
Lichtstrasse 35
4056 Basel, CH

72 Inventor/es:

BIGGART, AGNES;
LIANG, FANG;
MATHISON, CASEY JACOB NELSON;
MOLTENI, VALENTINA;
NAGLE, ADVAIT SURESH;
SUPEK, FRANTISEK y
YEH, VINCE

74 Agente/Representante:

CARVAJAL Y URQUIJO, Isabel

ES 2 701 087 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 [1,2,4]-triazolo-[1,5-a]-pirimidina como inhibidores del proteasoma de protozoarios para el tratamiento de enfermedades parasitarias tales como leishmaniasis.

Campo de la invención

La invención proporciona una clase de compuestos, composiciones farmacéuticas que comprenden estos compuestos, y métodos para utilizar tales compuestos para tratar o prevenir Leishmaniasis, Tripanosomiasis Africana Humana y la enfermedad de Chagas.

Antecedentes

La leishmaniasis es una enfermedad causada por parásitos protozoarios que pertenecen al género *Leishmania* y es transmitida por la mordida de ciertas especies de flebótomos.

La leishmaniasis es en su mayor parte una enfermedad del mundo en desarrollo, y raramente se conoce en el mundo desarrollado fuera de un pequeño número de casos, en su mayor parte en las instancias en donde las tropas están estacionadas lejos de sus países de origen. La leishmaniasis puede ser transmitida en muchos países tropicales y subtropicales, y se encuentra en partes de aproximadamente 88 países. Aproximadamente 350 millones de personas viven en estas áreas. Los escenarios en donde se encuentra la leishmaniasis son desde las selvas en América Central y del Sur hasta los desiertos en Asia Occidental y en el Medio Oriente. Afecta a tantos como 12 millones de personas en todo el mundo, con 1,5 a 2 millones de nuevos casos cada año. La forma visceral de leishmaniasis tiene una incidencia estimada de 500.000 nuevos casos y 60.000 muertes cada año. Más del 90 por ciento de los casos mundiales de leishmaniasis visceral están en India, Bangladesh, Nepal, Sudán, y Brasil. Kabul se estima como el centro más grande de leishmaniasis cutánea en el mundo, con aproximadamente 67.500 casos en el año 2004.

Existen cuatro formas principales de leishmaniasis. La leishmaniasis cutánea es la forma más común de leishmaniasis. La leishmaniasis visceral, también denominada como kala-azar, es la forma más grave en donde los parásitos migran hacia los órganos vitales. La Leishmaniasis visceral es causada por el parásito *Leishmania donovani*, y es potencialmente fatal si no se trata. Actualmente, no hay vacunas que se usen rutinariamente.

Las dos terapias principales para leishmaniasis visceral son los derivados de antimonio de estibogluconato de sodio (Pentostam®), y antimoniato de meglumina (Glucantim®). El estibogluconato de sodio se ha utilizado durante aproximadamente 70 años, y la resistencia a este fármaco es un problema creciente. En adición, el tratamiento es relativamente largo y doloroso, y puede provocar efectos secundarios indeseables. La anfotericina (AmBisome) es ahora el tratamiento de elección. La miltefosina (Impavido) y la paromomicina son las otras alternativas de tratamiento. Estos fármacos son conocidos por producir una cura definitiva en > 90 por ciento de los pacientes. La anfotericina (AmBisome) es expansiva y se tiene que dar intravenosamente; no es asequible para la mayoría de los pacientes afectados. La paromomicina, aunque es asequible, requiere de inyecciones intramusculares durante 3 semanas; el cumplimiento es una cuestión importante. La miltefosina es un fármaco oral y se ha demostrado que es más efectiva y mejor tolerada que otros fármacos. Sin embargo, hay problemas asociados con el uso de miltefosina que se presentan a partir de su teratogenicidad y farmacocinética. Se demostró que la miltefosina se eliminaba mucho más lentamente del cuerpo y todavía fue detectable cinco meses después del final del tratamiento. La presencia de concentraciones subterapéuticas de miltefosina en la sangre más allá de cinco meses después del tratamiento podría contribuir a la selección de parásitos resistentes y, más aún, se deben volver a considerar las medidas para prevenir los riesgos teratogénicos de la miltefosina. Esto condujo a alguna reticencia a tomar miltefosina por parte de las poblaciones afectadas.

La Drugs for Neglected Diseases Initiative (Iniciativa de Fármacos para Enfermedades Olvidadas) está facilitando activamente la búsqueda de productos terapéuticos novedosos. Nuestra invención satisface esas necesidades.

La tripanosomiasis africana humana (HAT), también conocida como enfermedad del sueño africana, es una enfermedad parasitaria que surge del vector causado por el protozoario *Trypanosoma brucei*. Hay dos subespecies que infectan a los seres humanos, *T. b. gambiense* y *T. b. rhodesiense*, contando la primera por más del 95 por ciento de casos reportados, y contando la última por los casos reportados restantes. Los parásitos son transmitidos a los seres humanos por las mordidas de la mosca tsetse (género *Glossina*), las cuales han adquirido su infección a partir de seres humanos o a partir de animales que alojan a los parásitos patógenos humanos.

Se ha registrado que la enfermedad se presenta en 36 países, todos en África subtropical y ecuatorial. Es endémica en el sureste de Uganda y en el oeste de Kenya. En 1995, la Organización mundial de la salud (OMS) estimó que 300.000 personas estaban aquejadas con la enfermedad. En su reporte del año 2001, la Organización mundial de la salud (OMS) estableció la cifra de personas en riesgo de tener la infección en 60 millones, de las

cuales solamente de 4 a 5 millones tenían acceso a cualquier clase de monitoreo médico. En 2006, la Organización mundial de la salud (OMS) estimó que aproximadamente 70.000 personas podrían tener la enfermedad, y se cree que muchos casos quedan sin ser reportados. Aproximadamente 48.000 personas murieron de la enfermedad del sueño en 2008. Los esfuerzos de salud pública en la prevención y erradicación de la población de mosca tsetse han tenido éxito en el control de la propagación de la enfermedad; se reportaron menos de 10.000 nuevos casos en 2009 de acuerdo con las cifras de la Organización mundial de la salud (OMS), lo cual representa una enorme disminución desde los 300.000 nuevos casos estimados en 1998.

Los síntomas de la tripanosomiasis africana se presentan en dos etapas. En la primera etapa, conocida como la fase hemolinfática, los tripanosomas se multiplican en los tejidos subcutáneos, en la sangre y en la linfa. La fase hemolinfática se caracteriza por ataques de fiebre, dolores de cabeza, dolores de articulaciones y comezón. En la segunda etapa, la fase neurológica, los parásitos cruzan la barrera hematoencefálica para infectar el sistema nervioso central. Es en esta etapa cuando aparecen los signos y síntomas más obvios de la enfermedad: cambios de comportamiento, confusión, alteraciones sensoriales y mala coordinación. La alteración del ciclo del sueño, que da su nombre a la enfermedad, es una característica importante de la segunda etapa de la enfermedad. Sin tratamiento, la enfermedad es invariablemente fatal, con deterioro mental progresivo que conduce a coma, falla orgánica sistémica y la muerte.

Hay cuatro fármacos registrados para el tratamiento de la enfermedad del sueño. El protocolo depende de la etapa de la enfermedad. El tratamiento estándar actual para la primera etapa de la enfermedad es pentamidina intravenosa o intramuscular (para *T. b. gambiense*), o suramina intravenosa (para *T. b. rhodesiense*). El tratamiento estándar actual para la segunda etapa de la enfermedad es: melarsoprol intravenoso, o melarsoprol intravenoso en combinación con nifurtimox oral, eflornitina intravenosa solamente o eflornitina en combinación con nifurtimox. Todos los fármacos tienen efectos secundarios indeseables o algunas veces serios. Por ejemplo, del 3 al 10 por ciento de los pacientes inyectados con melarsoprol (Arsobal), un organoarsénico, desarrollaron encefalopatía reactiva (convulsiones, coma progresivo, o reacciones psicóticas), y del 10 al 70 por ciento de esos casos dan como resultado la muerte.

La enfermedad de Chagas, también llamada tripanosomiasis americana, es una enfermedad parasitaria tropical causada por el protozoo flagelado *Trypanosoma cruzi*. *T. cruzi* comúnmente es transmitido a los seres humanos y a otros mamíferos por las "chinchas besuconas" succionadoras de sangre de la subfamilia *Triatominae* (familia *Reduviidae*).

La enfermedad de Chagas se contrae primordialmente en las Américas. Es endémica en veintinueve países de América Central y de América Latina; en particular en las áreas rurales pobres de México, América Central, y Sudamérica. Los movimientos de poblaciones a gran escala desde las áreas rurales hasta las áreas urbanas de Latinoamérica y hasta otras regiones del mundo han aumentado la distribución geográfica de la enfermedad de Chagas, y se han presentado casos en muchos países, en particular en Europa. Aunque hay triatomíneos en los Estados Unidos, solamente muy raramente se han documentado casos transmitidos por vectores de la enfermedad de Chagas.

Cada año, 10 a 15 millones de personas estimadas de todo el mundo se infectan con la enfermedad de Chagas, la mayoría de las cuales no saben que están infectadas. Cada año, 14.000 personas mueren como una consecuencia de la enfermedad. En América Central y Sudamérica, la enfermedad de Chagas mata a más personas que cualquier otra enfermedad transmitida por parásitos, incluyendo la malaria. Mediante la aplicación de las cifras de seroprevalencia publicadas a las poblaciones inmigrantes, CDC estima que más de 300.000 personas con la infección por *Trypanosoma cruzi* viven en los Estados Unidos. La mayoría de las personas con la enfermedad de Chagas en los Estados Unidos adquirieron sus infecciones en los países endémicos.

La enfermedad de Chagas tiene una fase aguda y una fase crónica. Si no se trata, la infección es de por vida.

La enfermedad de Chagas aguda se presenta inmediatamente después de la infección, puede durar hasta unas cuantas semanas o meses, y los parásitos se pueden encontrar en la sangre circulante. La infección puede ser leve o asintomática. Puede haber fiebre o tumefacción alrededor del sitio de inoculación (en donde el parásito entró en la piel o en la membrana mucosa). Raramente, la infección aguda puede dar como resultado una severa inflamación del músculo cardíaco o del cerebro y del revestimiento alrededor del cerebro. La fase aguda inicial responde a los tratamientos antiparasitarios, con índices de curación del 60 al 90 por ciento. En seguida de la fase aguda, la mayoría de las personas infectadas entran en una forma asintomática prolongada de la enfermedad (llamada "indeterminada crónica") durante la cual se encuentran pocos o ningún parásito en la sangre. Durante este tiempo, la mayoría de las personas no están conscientes de su infección. Muchas personas pueden seguir siendo asintomáticas de por vida y nunca desarrollar los síntomas relacionados con Chagas. Sin embargo, una estimación del 20 al 30 por ciento de las personas infectadas desarrollará problemas médicos debilitantes y algunas veces amenazantes de la vida durante el transcurso de sus vidas.

Los síntomas de la enfermedad de Chagas varían durante el transcurso de una infección. En la primera etapa

aguda, los síntomas son leves y usualmente producen no más de una tumefacción local en el sitio de infección. La fase aguda inicial responde a los tratamientos antiparasitarios, con índices de curación del 60 al 90 por ciento. Después de 4 a 8 semanas, los individuos con infecciones activas entran a la fase crónica de la enfermedad de Chagas que es asintomática para el 60 al 80 por ciento de los individuos crónicamente infectados a través de toda su vida.

No existe ninguna vacuna contra la enfermedad de Chagas. El tratamiento para la enfermedad de Chagas se enfoca en matar al parásito y manejar los signos y síntomas.

Durante la fase aguda de la enfermedad de Chagas, los fármacos actualmente disponibles para el tratamiento son benzonidazol y nifurtimox. Una vez que la enfermedad de Chagas alcanza la fase crónica, los medicamentos no son efectivos para curar la enfermedad. En su lugar, el tratamiento depende de los signos y síntomas específicos. Sin embargo, los problemas con estas terapias actuales incluyen sus diversos efectos secundarios, la duración del tratamiento, y el requerimiento de supervisión médica durante el tratamiento. Ya se ha presentado resistencia a los dos fármacos de la línea frontal. Se ha propuesto el agente antifúngico de anfotericina b como un fármaco de segunda línea, pero este fármaco es costoso y relativamente tóxico.

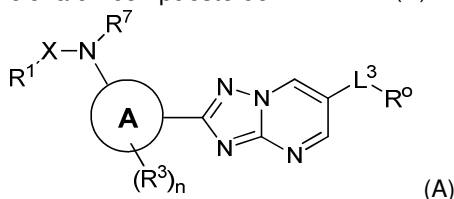
En vista de lo anterior, es deseable desarrollar compuestos novedosos como agentes antiparasitarios.

El documento WO 98/10779 describe los inhibidores de proteasoma para el tratamiento de enfermedades causadas por parásitos protozoarios.

Novinson T et al "Novel Heterocyclic Nitrofurfural Hidrazones. In Vivo Antitrypanosomal Activity, Journal of Medicinal Chemistry, Vol. 19, No. 4, 1 January 1976, páginas 512-516, describe 7-hidrazinopirazolo-[1,5-a]pirimidinas, 7-hidrazino-s-triazolo-[1,5-a]pirimidinas y 5-hidrazinoimidazo-[1,2-a]pirimidinas y las pruebas contra actividad de *Trypanosoma cruzi*.

SÍNTESIS DE LA INVENCION

La invención, por consiguiente, proporciona un compuesto de la fórmula (A):



o una sal farmacéuticamente aceptable, o estereoisómero del mismo; en donde el anillo A es fenilo o piridilo; X es -C(O)- o -S(O)₂-;

R¹ se selecciona a partir de nitro, alquilo de 1 a 4 átomos de carbono, alcoxilo de 1 a 6 átomos de carbono, amino, alquilo de 1 a 6 átomos de carbono-amino, dialquilo de 1 a 6 átomos de carbono-amino, -N(C₂H₅)₂, cicloalquilo de 3 a 6 átomos de carbono, heterocicloalquilo de 4 a 6 átomos de carbono, heterocicloalqueno de 4 a 8 átomos de carbono, y heteroarilo de 5 a 9 átomos de carbono, en donde el alcoxilo de 1 a 6 átomos de carbono, alquilo de 1 a 6 átomos de carbono-amino, cicloalquilo de 3 a 6 átomos de carbono, heterocicloalquilo de 4 a 6 átomos de carbono, heterocicloalqueno de 4 a 8 átomos de carbono, o heteroarilo de 5 a 9 átomos de carbono de R¹ no está sustituido o está sustituido por 1 a 2 sustituyentes seleccionados independientemente a partir de halógeno, ciano, alquilo de 1 a 4 átomos de carbono, haloalquilo de 1 a 4 átomos de carbono, alcoxilo de 1 a 4 átomos de carbono, amino, alquilo de 1 a 4 átomos de carbono-amino, dialquilo de 1 a 4 átomos de carbono-amino, e hidroxí-carbonilo, y alquilo de 1 a 4 átomos de carbono-carbonilo;

R³ se selecciona a partir de hidrógeno, halógeno, ciano, alquilo de 1 a 4 átomos de carbono, y haloalquilo de 1 a 4 átomos de carbono, y n es 0, 1 ó 2;

R⁷ se selecciona a partir de hidrógeno o alquilo de 1 a 4 átomos de carbono;

L³ es un enlace, fenileno, o heteroarileno de 5 a 6 átomos de carbono;

R⁰ se selecciona a partir de hidrógeno, hidroxilo, halógeno, nitro, -N=CHN(CH₃)₂, alquilo de 1 a 4 átomos de carbono, heterocicloalquilo de 4 a 6 átomos de carbono-alquilo de 1 a 4 átomos de carbono, alcoxilo de 1 a 4 átomos de carbono, -NR^{2a}R^{2b}, -NR⁵C(O)R⁶, -NR⁵S(O)₂R⁸, -Si(CH₃)₃, cicloalquilo de 3 a 6 átomos de carbono, cicloalqueno de 5 a 6 átomos de carbono, heterocicloalquilo de 4 a 6 átomos de carbono, heterocicloalqueno de 5 a 8 átomos de carbono, arilo de 6 a 10 átomos de carbono, y heteroarilo de 5 a 6 átomos de carbono; en donde

el alquilo de 1 a 4 átomos de carbono, o alcoxilo de 1 a 4 átomos de carbono de R⁰ no está sustituido o está

sustituido por 1 a 2 sustituyentes seleccionados independientemente a partir de alcoxilo de 1 a 4 átomos de carbono, amino, fenilo y heteroarilo de 5 a 6 átomos de carbono; en donde el sustituyente de fenilo o heteroarilo de 5 a 6 átomos de carbono de R^0 no está sustituido o está sustituido por halógeno, o alquilo de 1 a 4 átomos de carbono;

- 5 el cicloalquilo de 3 a 6 átomos de carbono, cicloalqueno de 5 a 6 átomos de carbono, heterocicloalquilo de 4 a 6 átomos de carbono, heterocicloalqueno de 5 a 8 átomos de carbono, arilo de 6 a 10 átomos de carbono, y heteroarilo de 5 a 6 átomos de carbono de R^0 no está sustituido o está sustituido por 1 a 4 sustituyentes seleccionados independientemente a partir de halógeno, oxo, alquilo de 1 a 4 átomos de carbono, hidroxil-alquilo de 1 a 4 átomos de carbono, haloalquilo de 1 a 4 átomos de carbono, $-(CH_2)_{1-4}NR^aR^b$, heterocicloalquilo de 4 a 6 átomos de carbono-alquilo de 1 a 4 átomos de carbono, bencilo, alcoxilo de 1 a 4 átomos de carbono, amino, alquilo de 1 a 4 átomos de carbono-amino, dialquilo de 1 a 4 átomos de carbono-amino, heterocicloalquilo de 4 a 6 átomos de carbono no sustituido y heterocicloalquilo de 4 a 6 átomos de carbono sustituido por alquilo de 1 a 4 átomos de carbono, en donde R^a y R^b se seleccionan cada uno independientemente a partir de hidrógeno, alquilo de 1 a 4 átomos de carbono, y cicloalquilo de 3 a 6 átomos de carbono;
- 10 R^{2a} es hidrógeno o alquilo de 1 a 4 átomos de carbono;
- 15 R^{2b} se selecciona a partir de hidrógeno, alquilo de 1 a 4 átomos de carbono, y $-C(O)OCH(CH_3)_2$, en donde el alquilo de 1 a 4 átomos de carbono de R^{2b} no está sustituido o está sustituido por amino, heterocicloalquilo de 4 a 6 átomos de carbono, fenilo o heteroarilo de 5 a 6 átomos de carbono, en donde el sustituyente de heterocicloalquilo de 4 a 6 átomos de carbono, fenilo o heteroarilo de 5 a 6 átomos de carbono de R^{2b} no está sustituido o está sustituido por hidroxilo, halógeno, o alquilo de 1 a 4 átomos de carbono;
- 20 R^5 es hidrógeno o alquilo de 1 a 4 átomos de carbono;
- 25 R^6 se selecciona a partir de hidrógeno, alquilo de 1 a 4 átomos de carbono, alcoxilo de 1 a 4 átomos de carbono, cicloalquiloxilo de 3 a 6 átomos de carbono, amino, cicloalquilo de 3 a 6 átomos de carbono, heterocicloalquilo de 5 a 6 átomos de carbono, y heteroarilo de 5 a 6 átomos de carbono, en donde el alquilo de 1 a 4 átomos de carbono, alcoxilo de 1 a 4 átomos de carbono, cicloalquiloxilo de 3 a 6 átomos de carbono, o amino de R^6 no está sustituido o está sustituido por 1 a 2 sustituyentes seleccionados independientemente a partir de halógeno, hidroxilo, alquilo de 1 a 4 átomos de carbono, haloalquilo de 1 a 4 átomos de carbono, alcoxilo de 1 a 4 átomos de carbono, $-NR^aR^b$, cicloalquilo de 3 a 6 átomos de carbono, heterocicloalquilo de 5 a 6 átomos de carbono, y heteroarilo de 5 a 6 átomos de carbono, en donde R^{9a} es
- 30 hidrógeno o alquilo de 1 a 4 átomos de carbono, R^{9b} se selecciona a partir de hidrógeno, alquilo de 1 a 4 átomos de carbono, alquilo de 1 a 4 átomos de carbono-carbonilo y alcoxilo de 1 a 4 átomos de carbono-carbonilo, y el sustituyente de heterocicloalquilo de 5 a 6 átomos de carbono o heteroarilo de 5 a 6 átomos de carbono de R^6 está cada uno no sustituido o sustituido por 1 a 2 sustituyentes seleccionados independientemente a partir de hidroxilo, alquilo de 1 a 4 átomos de carbono, y alcoxilo de 1 a 4 átomos de carbono-carbonilo,
- 35 el cicloalquilo de 3 a 6 átomos de carbono, o heterocicloalquilo de 4 a 6 átomos de carbono de R^6 no está sustituido o está sustituido por 1 a 2 sustituyentes seleccionados independientemente a partir de halógeno, ciano, hidroxilo, alquilo de 1 a 4 átomos de carbono, haloalquilo de 1 a 4 átomos de carbono, alcoxilo de 1 a 4 átomos de carbono-alquilo de 1 a 4 átomos de carbono, alcoxilo de 1 a 4 átomos de carbono, amino, alquilo de 1 a 4 átomos de carbono-amino, dialquilo de 1 a 4 átomos de carbono-amino, amino-carbonilo, alcoxilo de 1 a 4 átomos de carbono-carbonilo, y alcoxilo de 1 a 4 átomos de carbono-carbonil-amino-alquilo de 1 a 4 átomos de carbono,
- 40 y el heteroarilo de 5 a 6 átomos de carbono de R^6 no está sustituido o está sustituido por 1 a 2 sustituyentes seleccionados independientemente a partir de hidroxilo, alquilo de 1 a 4 átomos de carbono, alcoxilo de 1 a 4 átomos de carbono, amino, alquilo de 1 a 4 átomos de carbono-amino, dialquilo de 1 a 4 átomos de carbono-
- 45 amino, y alcoxilo de 1 a 4 átomos de carbono-carbonilo; y R^8 es alquilo de 1 a 4 átomos de carbono, o alquilo de 1 a 4 átomos de carbono-amino.

En un segundo aspecto, la presente invención proporciona una composición farmacéutica, la cual contiene un compuesto de la invención seleccionado a partir de la fórmula I, un derivado de N-óxido, los isómeros individuales y mezclas de isómeros de los mismos; o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, en mezcla con uno o más excipientes adecuados.

En un tercer aspecto, la presente invención proporciona un compuesto de la fórmula I, un derivado de N-óxido, los isómeros individuales y mezclas de isómeros de los mismos, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, para tratar, prevenir, inhibir, mitigar o erradicar la patología y/o sintomatología de una enfermedad causada por un parásito del género *Leishmania*, por ejemplo, *Leishmania donovani*, *Leishmania lactanteum*, *Leishmania braziliensis*, *Leishmania panamensis*, *Leishmania guayanensis*, *Leishmania amazonensis*, *Leishmania mexicana*, *Leishmania tropica*, *Leishmania major*, *Trypanosoma cruzi*, y *Trypanosoma brucei* y un

parásito del género *Trypanosoma*, tal como, por ejemplo, *Trypanosoma cruzi* y *Trypanosoma brucei*. En particular, el parásito es *Leishmania*, y la enfermedad es la leishmaniasis.

Se describe el uso de un compuesto seleccionado a partir de la fórmula I, un derivado de N-óxido, los isómeros individuales y mezclas de isómeros de los mismos, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, en la elaboración de un medicamento para el tratamiento de una enfermedad causada por un parásito en un animal. La enfermedad puede ser leishmaniasis, la tripanosomiasis africana humana y/o enfermedad de Chagas.

También se describe un método para tratar, prevenir, inhibir, mitigar o erradicar la patología y/o sintomatología de una enfermedad causada por un parásito, en donde el método comprende administrar a un sujeto que lo necesite, una cantidad terapéuticamente efectiva de un agente capaz de inhibir la actividad de los proteasomas del parásito, en donde la enfermedad se selecciona a partir de leishmaniasis, tripanosomiasis africana humana y la enfermedad de Chagas.

A menos que se especifique de otra manera, el término “compuestos de la presente invención” se refiere a los compuestos de la fórmula (I) y de las subfórmulas de la misma, a las sales del compuesto, a los hidratos o solvatos de los compuestos, las sales, así como a todos los estereoisómeros (incluyendo los diastereoisómeros y enantiómeros), tautómeros y compuestos isotópicamente marcados (incluyendo las sustituciones con deuterio). Los compuestos de la presente invención comprenden además los polimorfos de los compuestos de la fórmula I (o de las subfórmulas de la misma), y las sales de los mismos.

DESCRIPCIÓN DETALLADA DE LAS FIGURAS

Figura 1. Estructura del cristal del proteasoma de *S. cerevisiae* con las subunidades beta 4 y beta 5 mostradas. La treonina del sitio activo (1 T) en la subunidad beta 5, que aloja la actividad proteolítica de tipo quimotripsina, está indicada con la flecha. Dos mutaciones de resistencia localizadas en la subunidad beta 4 del proteasoma de *T. cruzi* (I29M y F24L), que confieren resistencia a los compuestos de la invención, están colocadas en la interfase de las subunidades beta 4 y beta 5.

Figura 2. Efecto del compuesto 18 sobre la rotación de proteína en tripomastigotos de *Trypanosoma cruzi*. Los tripomastigotos se marcaron durante 2 horas con ³⁵S metionina, se lavaron y se volvieron a suspender en un medio de crecimiento que contiene un exceso de metionina no radiactiva para prevenir el marcado de proteína adicional. Los tripomastigotos marcados se incubaron en la presencia de sulfóxido de dimetilo (DMSO), bortezomib (inhibidor del proteasoma prototípico), o el compuesto 8, y el total de proteínas celulares marcadas se analizaron mediante PAGE a las 0, 24 y 48 horas. De una manera similar al bortezomib, el compuesto 8 hizo más lenta la rotación de proteína de los tripomastigotos, lo cual se puede observar claramente en el experimento de control con sulfóxido de dimetilo (DMSO).

DESCRIPCIÓN DETALLADA DE LA INVENCION

Definiciones

Para los propósitos de interpretar esta memoria descriptiva, se aplicarán las siguientes definiciones y, siempre que sea apropiado, los términos utilizados en el singular también incluirán el plural y *viceversa*.

“Alcoxilo”, como se utiliza en la presente, se refiere al radical de –O–alquilo, en donde el alquilo es como se define en la presente. AlcoxiloC_x y alcoxiloC_x–y, como se utiliza en la presente, describe los grupos alcoxilo en donde x e y indican el número de átomos de carbono en la cadena de alquilo. Los ejemplos representativos de alcoxilo de 1 a 10 átomos de carbono incluyen, pero sin limitación, metoxilo, etoxilo, propoxilo, 2–propoxilo, butoxilo, butoxilo terciario, pentiloxilo, hexiloxilo, heptiloxilo, octiloxilo y deciloxilo. La porción de alquilo del alcoxilo puede estar insustituida o sustituida, y los sustituyentes incluyen aquéllos descritos para el grupo alquilo más adelante.

“Alquilo”, como se utiliza en la presente, se refiere a una cadena de hidrocarburo ramificada o no ramificada completamente saturada que tiene hasta 10 átomos de carbono. AlquiloC_x y alquilo C_x–y, como se utilizan en la presente, describen grupos alquilo, en donde x e y indican el número de átomos de carbono en la cadena de alquilo. Por ejemplo, alquilo de 1 a 10 átomos de carbono se refiere a un radical de alquilo, como se define anteriormente, que contiene de uno a diez átomos de carbono. Alquilo de 1 a 10 átomos de carbono incluye, pero sin limitación, metilo, etilo, propilo normal, isopropilo, butilo normal, butilo secundario, isobutilo, butilo terciario, pentilo normal, isopentilo, neopentilo, hexilo normal, 3–metil–hexilo, 2,2–dimetil–pentilo, 2,3–dimetil–pentilo, heptilo normal, octilo normal, nonilo normal, decilo normal, y similares. Alquilo representado junto con otro radical como aril–alquilo, heteroaril–alquilo, alcoxi–alquilo, alcoxi–alquilo, alquil–amino, en donde la porción de alquilo tendrá el mismo significado que se describe para alquilo y está enlazada al otro radical. Por ejemplo, arilo (de 6 a 10 átomos de carbono)–alquilo (de 1 a 3 átomos de carbono) incluye bencilo, fenil–etilo, 1–fenil–etilo, 3–fenil–propilo, 2–tienil–metilo, 2–piridinil–metilo, y similares.

A menos que se informe de otra manera específicamente en la memoria descriptiva, un grupo alquilo puede no estar sustituido o puede estar sustituido por uno o más sustituyentes hasta el grado en que esa sustitución tenga sentido químicamente. Los sustituyentes típicos incluyen, pero sin limitación, halógeno, hidroxilo, alcoxilo, ciano, amino, acilo, arilo, aril-alquilo, y cicloalquilo, o una heteroforma de uno de estos grupos, y cada uno de los cuales puede estar sustituido por los sustituyentes que sean apropiados para el grupo particular.

“Alquenilo”, como se utiliza en la presente, se refiere a una cadena de hidrocarburo recta o ramificada que tiene hasta 10 átomos de carbono, y cuando menos un doble enlace de carbono-carbono. Alquenilo_{C_x} y alquenilo C_x-Y, como se utiliza en la presente, describen los grupos alquenilo en donde x e y indican el número de átomos de carbono en la cadena de alquenilo. Los ejemplos de alquenilo de 2 a 7 átomos de carbono incluyen vinilo, alilo, isopropenilo, pentenilo, hexenilo, heptenilo, 1-propenilo, 2-butenilo, 2-metil-2-butenilo, y similares. El alquenilo puede no estar sustituido o puede estar sustituido, y los sustituyentes incluyen aquéllos descritos para el grupo alquilo descrito en la presente.

“Alquinilo”, como se utiliza en la presente, se refiere a una cadena de hidrocarburo recta o ramificada que tiene hasta 10 átomos de carbono, y cuando menos un triple enlace de carbono-carbono. Alquinilo C_x y alquinilo C_x-Y, como se utilizan en la presente, describen los grupos alquinilo en donde x e y indican el número de átomos de carbono en la cadena de alquinilo. Por ejemplo, alquinilo de 2 a 7 átomos de carbono incluye, pero sin limitación, etinilo, propargilo, 3-metil-1-pentinilo, 2-heptinilo, y similares. Un alquinilo puede no estar sustituido o puede estar sustituido, y los sustituyentes incluyen aquéllos descritos para el grupo alquilo descrito en la presente.

“Alquilenilo”, como se utiliza en la presente, se refiere a un grupo alquilo divalente definido en la presente. Los ejemplos de alquilenilo de 1 a 10 átomos de carbono incluyen, pero sin limitación, metileno, etileno, propileno normal, isopropileno, butileno normal, butileno secundario, isobutileno, terbutileno, pentileno normal, isopentileno, neopentileno, hexileno normal, 3-metil-hexileno, 2,2-dimetil-pentileno, 2,3-dimetil-pentileno, heptileno normal, octileno normal, nonileno normal y decileno normal. Un grupo alquilenilo puede no estar sustituido o puede estar sustituido, y los sustituyentes incluyen aquéllos descritos para el grupo alquilo descrito en la presente.

“Amino”, como se utiliza en la presente, se refiere al radical -NH₂. Cuando un amino se describe como “sustituido” u “opcionalmente sustituido”, el término incluye NR' R", en donde cada R' y R" es independientemente H, o es un grupo alquilo, alquenilo, alquinilo, acilo, arilo, arilo, cicloalquilo, aril-alquilo, cicloalquil-alquilo, o una heteroforma de uno de estos grupos, y cada uno de los grupos alquilo, alquenilo, alquinilo, acilo, arilo, aril-alquilo o de las heteroformas de uno de estos grupos, cada uno de los cuales está opcionalmente sustituido con los sustituyentes descritos en la presente como adecuados para el grupo correspondiente.

El término “amino” también incluye las formas en donde R' y R" se enlazan entre sí para formar un anillo de 3 a 8 miembros, el cual puede ser saturado, insaturado o aromático, y el cual contiene de 1 a 3 heteroátomos seleccionados independientemente a partir de N, O y S como miembros del anillo, y el cual está opcionalmente sustituido con los sustituyentes descritos como adecuados para los grupos alquilo o, si NR' R" es un grupo aromático, está opcionalmente sustituido con los sustituyentes descritos como típicos para los grupos heteroarilo.

A menos que se indique de otra manera, los compuestos de la invención que contienen fracciones de amino pueden incluir los derivados protegidos de los mismos. Los grupos protectores adecuados para las fracciones de amino incluyen acetilo, terbutoxi-carbonilo, benciloxi-carbonilo, y similares.

“Alquil-amino”, como se utiliza en la presente, se refiere al radical -NR_a R_b, en donde cuando menos uno de, o ambos, R_a y R_b, son un grupo alquilo, como se describe en la presente. Un grupo alquilo de 1 a 4 átomos de carbono-amino incluye -NH-alquilo de 1 a 4 átomos de carbono y -N(alquilo de 1 a 4 átomos de carbono)₂; por ejemplo, -NHCH₃, -N(CH₃)₂, -NH(CH₂CH₃), -N(CH₂CH₃)₂, y similares.

“Aromático”, como se utiliza en la presente, se refiere a una fracción en donde los átomos constituyentes forman un sistema de anillo insaturado, en donde todos los átomos en el sistema de anillo están hibridados con sp², y el número total de electrones pi es igual a 4n+ 2. Un anillo aromático puede ser tal que los átomos en el anillo sean solamente átomos de carbono, o pueden incluir átomos de carbono y no de carbono (véase heteroarilo).

“Arilo”, como se utiliza en la presente, se refiere a un ensamble de anillo aromático monocíclico o policíclico de 6 a 14 miembros en donde todos los átomos en el anillo son átomos de carbono. Típicamente, el arilo es un sistema de anillo aromático monocíclico de 6 miembros, bicíclico de 10 a 12 miembros, o tricíclico fusionado de 14 miembros. AriloC_x y ariloC_x-Y, como se utilizan en la presente, describen un grupo arilo, en donde x e y indican el número de átomos de carbono en el sistema del anillo. Arilo de 6 a 14 átomos de carbonos incluye, pero sin limitación, fenilo, bifenilo, naftilo, azuleno y antraceno.

- Un arilo puede no estar sustituido o puede estar sustituido por 1 a 5 (tal como por uno, o dos o tres) sustituyentes independientemente seleccionados a partir del grupo que consiste en hidroxilo, tiol, ciano, nitro, alquilo de 1 a 4 átomos de carbono, alquenilo de 1 a 4 átomos de carbono, alquinilo de 1 a 4 átomos de carbono, alcoxilo de 1 a 4 átomos de carbono, tioalquilo de 1 a 4 átomos de carbono, alqueniloxilo de 1 a 4 átomos de carbono, alquiniloxilo de 1 a 4 átomos de carbono, halógeno, alquilo de 1 a 4 átomos de carbono— carbonilo, carboxilo, alcoxilo de 1 a 4 átomos de carbono—carbonilo, amino, alquilo de 1 a 4 átomos de carbono—amino, dialquilo de 1 a 4 átomos de carbono—amino, alquilo de 1 a 4 átomos de carbono—amino—carbonilo, dialquilo de 1 a 4 átomos de carbono—amino—carbonilo, alquilo de 1 a 4 átomos de carbono—carbonil—amino, alquilo de 1 a 4 átomos de carbono—carbonil—(alquilo de 1 a 4 átomos de carbono)—amino, sulfonilo, sulfamoilo, alquil—sulfamoilo, alquilo de 1 a 4 átomos de carbono—amino—sulfonilo, arilo, heteroarilo, cicloalquilo y heterocicloalquilo, en donde cada uno de los sustituyentes anteriormente mencionados puede estar adicionalmente sustituido por uno o más sustituyentes seleccionados independientemente a partir de grupos halógeno, alquilo, hidroxilo o alcoxilo de 1 a 4 átomos de carbono.
- Cuando un “arilo” está representado junto con otro radical como “aril—alquilo”, “ariloxi—alquilo”, “ariloxi—carbonilo”, “ariloxi—carbonil—alquilo”, la porción de arilo tendrá el mismo significado que se describe en la definición anteriormente mencionada de “arilo”.
- “Alquilenilo”, como se utiliza en la presente, se refiere a un grupo alquilo divalente definido en la presente. Los ejemplos de alquilenilo de 1 a 10 átomos de carbono incluyen, pero sin limitación, metileno, etileno, propileno normal, isopropileno, butileno normal, butileno secundario, isobutileno, terbutileno, pentileno normal, isopentileno, neopentileno, hexileno normal, 3—metil—hexileno, 2,2—dimetil—pentileno, 2,3—dimetil—pentileno, heptileno normal, octileno normal, nonileno normal y decileno normal. Un grupo alquilenilo puede estar opcionalmente sustituido, y los sustituyentes incluyen aquéllos descritos para el grupo alquilo descrito en la presente.
- “Alquenileno”, como se utiliza en la presente, se refiere a un grupo alquenilo divalente definido en la presente. Los ejemplos de alquenileno de 1 a 3 átomos de carbono incluyen, pero sin limitación, eten—1,2—di—ilo, propen—1,3—di—ilo y metilen—1,1—di—ilo. Un alquenileno puede estar opcionalmente sustituido, y los sustituyentes incluyen aquéllos descritos para el grupo alquilo descrito en la presente.
- “Ariloxilo”, como se utiliza en la presente, se refiere al radical de—O—arilo, en donde arilo es como se define en la presente.
- “Bicíclico” o “biciclilo”, como se utiliza en la presente, se refiere a un ensamble de anillo de dos anillos, en donde los dos anillos se fusionan entre sí, enlazados mediante un enlace individual o enlazados por dos átomos de puenteo. Los anillos pueden ser un carbociclilo, un heterociclilo, o una mezcla de los mismos.
- “Anillo de puente”, como se utiliza en la presente, se refiere a un sistema de anillo poli—cíclico en donde dos átomos en el anillo que son comunes a dos anillos no se enlazan directamente uno al otro. Uno o más anillos del sistema de anillo también pueden comprender heteroátomos como átomos en el anillo. Los ejemplos no exclusivos de los anillos de puente incluyen norbornanilo, 7—oxabicyclo—[2.2.1]—heptanilo, adamantanilo, azabicyclo—[3.2.1]—oct—3—en—3—ilo, y similares.
- “Carbamoilo”, como se utiliza en la presente, se refiere al radical $-C(O)NR_a-$, en donde R_a es H, o es un grupo alquilo, alquenilo, alquinilo, acilo, arilo o aril—alquilo, o una heteroforma de uno de estos grupos, y cada uno del alquilo, alquenilo, alquinilo, acilo, arilo, aril—alquilo o heteroformas de uno de estos grupos está opcionalmente sustituido con los sustituyentes descritos en la presente como adecuado para el grupo correspondiente.
- “Carbamato”, como se utiliza en la presente, se refiere al radical $-OC(O)NR_aR_b$, en donde R_a y R_b son cada uno independientemente H, o es un grupo alquilo, alquenilo, alquinilo, acilo, arilo o aril—alquilo o una heteroforma de uno de estos grupos, y cada uno del alquilo, alquenilo, alquinilo, acilo, arilo, aril—alquilo o heteroformas de uno de estos grupos está opcionalmente sustituido con los sustituyentes descritos en la presente como adecuado para el grupo correspondiente.
- “Cicloalquilo”, como se utiliza en la presente, significa un radical que comprende un sistema de anillo de hidrocarburo no aromático, saturado o parcialmente insaturado, monocíclico, bicíclico, tricíclico, o policíclico fusionado, puenteado o espiro de 3 a 20 átomos de carbono. Cicloalquilo C_x y cicloalquilo C_{x-y} se utilizan típicamente, en donde x e y indican el número de átomos de carbono en el ensamble de anillo. Por ejemplo, cicloalquilo de 3 a 6 átomos de carbono incluye ciclopropilo, ciclobutilo, ciclopentilo, ciclohexilo, ciclohexenilo, 2,5—ciclohexadienilo.

Los cicloalquilos monocíclicos de ejemplo incluyen, pero sin limitación, ciclopropilo, ciclobutilo, ciclopentilo, ciclopentenilo, ciclohexilo y ciclohexenilo, y similares.

Los cicloalquilos bicíclicos de ejemplo incluyen bornilo, norbornanilo, indilo, hexahidro-indilo, tetrahidro-naftilo, decahidro-naftilo, biciclo-[2.1.1]-hexilo, biciclo-[2.2.1]-heptilo, biciclo-[2.2.1]-heptenilo, 6,6-dimetil-biciclo-[3.1.1]-heptilo, 2,6,6-trimetil-biciclo-[3.1.1]-heptilo, biciclo-[2.2.2]-octilo. Los grupos cicloalquilo tricíclico de ejemplo incluyen, por ejemplo, adamantilo.

Un cicloalquilo puede no estar sustituido o puede estar sustituido por uno, o dos, o tres, o más sustituyentes seleccionados independientemente a partir del grupo que consiste en hidroxilo, tiol, ciano, nitro, oxo, alquil-imino, alquilo de 1 a 4 átomos de carbono, alquenilo de 1 a 4 átomos de carbono, alquinilo de 1 a 4 átomos de carbono, alcoxilo de 1 a 4 átomos de carbono, tioalquilo de 1 a 4 átomos de carbono, alqueniloxilo de 1 a 4 átomos de carbono, alquiniloxilo de 1 a 4 átomos de carbono, halógeno, alquilo de 1 a 4 átomos de carbono-carbonilo, carboxilo, alcoxilo de 1 a 4 átomos de carbono-carbonilo, amino, alquilo de 1 a 4 átomos de carbono-amino, dialquilo de 1 a 4 átomos de carbono-amino, alquilo de 1 a 4 átomos de carbono-amino-carbonilo, dialquilo de 1 a 4 átomos de carbono-amino-carbonilo, alquilo de 1 a 4 átomos de carbono-carbonil-amino, alquilo de 1 a 4 átomos de carbono-carbonil-(alquilo de 1 a 4 átomos de carbono)-amino, sulfonilo, sulfamoilo, alquil-sulfamoilo, alquilo de 1 a 4 átomos de carbono-amino-sulfonilo, en donde cada uno de los grupos hidrocarburo anteriormente mencionados (por ejemplo, los residuos de alquilo, alquenilo, alquinilo, alcoxilo) puede estar adicionalmente sustituido por uno o más residuos seleccionados independientemente en cada presentación a partir de los grupos halógeno, hidroxilo, o alcoxilo de 1 a 4 átomos de carbono.

"Cicloalcoxilo" o "cicloalquiloxilo", como se utiliza en la presente, se refiere a -O-cicloalquilo, en donde el cicloalquilo se define en la presente. Los ejemplos representativos de cicloalquiloxilo de 3 a 12 átomos de carbono incluyen, pero sin limitación, los grupos monocíclicos tales como ciclopropoxilo, ciclobutoxilo, ciclopentiloxilo, ciclopenteniloxilo, ciclohexiloxilo y ciclohexeniloxilo, y similares. Los grupos hidrocarburo bicíclicos de ejemplo incluyen borniloxilo, indiloxilo, hexahidro-indiloxilo, tetrahidro-naftiloxilo, decahidro-naftiloxilo, biciclo-[2.1.1]-hexiloxilo, biciclo-[2.2.1]-heptiloxilo, biciclo-[2.2.1]-hepteniloxilo, 6,6-dimetil-biciclo-[3.1.1]-heptiloxilo, 2,6,6-trimetil-biciclo-[3.1.1]-heptiloxilo, biciclo-[2.2.2]-octiloxilo, y similares. Los grupos hidrocarburo tricíclicos de ejemplo incluyen, por ejemplo, adamantiloxilo.

"Ciano", como se utiliza en la presente, se refiere al radical -CN.

"EC₅₀" se refiere a la concentración molar de un inhibidor o modulador que produce el 50 por ciento de eficacia.

"Anillo fusionado", como se utiliza en la presente, se refiere a un ensamble de múltiples anillos en donde los anillos que comprenden el ensamble de anillo se enlazan de tal manera que los átomos en el anillo que son comunes a dos anillos se enlazan directamente unos a otros. Los ensambles de anillos fusionados pueden ser saturados, parcialmente saturados, aromáticos, carbocíclicos, heterocíclicos, y similares. Los ejemplos no exclusivos de los anillos fusionados comunes incluyen decalina, naftaleno, antraceno, fenantreno, indol, benzo-furano, purina, quinolina y similares.

"Halo" o "halógeno", como se utiliza en la presente, se refiere a flúor, cloro, bromo y yodo.

"Haloalquilo" o "alquilo sustituido por halógeno", como se utiliza en la presente, se refiere a un alquilo, como se define en la presente, que está sustituido por uno o más átomos de halógeno definidos en la presente. El haloalquilo puede ser monohaloalquilo, dihaloalquilo o polihaloalquilo, incluyendo perhaloalquilo. Un mono-haloalquilo puede tener un yodo, bromo, cloro o flúor dentro del grupo alquilo. Los grupos di-haloalquilo y poli-haloalquilo pueden tener dos o más de los mismos átomos de halógeno o una combinación de diferentes grupos halógeno dentro del alquilo. Haloalquilo C_x y haloalquilo C_{x-y} se utilizan típicamente, en donde x e y indican el número de átomos de carbono en la cadena de alquilo. Los ejemplos no limitantes de haloalquilo de 1 a 4 átomos de carbono incluyen fluoro-metilo, difluoro-metilo, trifluoro-metilo, cloro-metilo, dicloro-metilo, tricloro-metilo, pentafluoro-etilo, heptafluoro-propilo, difluoro-cloro-metilo, dicloro-fluoro-metilo, difluoro-etilo, difluoro-propilo, dicloro-etilo y dicloro-propilo. Un grupo perhaloalquilo de 1 a 4 átomos de carbono se refiere a un grupo alquilo de 1 a 4 átomos de carbono que tiene todos los átomos de hidrógeno reemplazados con átomos de halógeno.

"Heteroarilo", como se utiliza en la presente, se refiere a un ensamble de anillo de 5 a 14 miembros (por ejemplo, un sistema de anillo monocíclico de 5 a 7 miembros, bicíclico de 8 a 10 miembros, o tricíclico de 13 a 14 miembros) que tiene de 1 a 8 heteroátomos seleccionados a partir de N, O y S como átomos en el anillo, y los átomos restantes del anillo son los átomos de carbono. Los átomos de nitrógeno de estos anillos de heteroarilo pueden ser opcionalmente cuaternizados, y los átomos de azufre de estos anillos de heteroarilo pueden ser opcionalmente oxidados. Heteroarilo C_x, y heteroarilo C_{x-y}, como se utilizan en la presente, describen heteroarilos, en donde x e y indican el número de átomos en el anillo del anillo de heteroarilo. Los grupos heteroarilo de 5 a 7 átomos de carbono típicos incluyen tienilo, furanilo, imidazolilo, pirazolilo, pirrolilo, pirrolinilo, tiazolilo, 1,3,4-tiadiazolilo, isotiazolilo, oxazolilo, oxadiazol, isoxazolilo, triazolilo, tetrazolilo, piridilo, piridazinilo,

pirazinilo, pirazinilo, pirimidinilo, y similares. Los heteroarilos bicíclicos o tricíclicos de 8 a 14 átomos de carbono incluyen, pero sin limitación, aquéllos derivados a partir de benzo-[b]-furano, benzo-[b]-tiofeno, bencimidazol, imidazo-[4,5-c]-piridina, quinazolina, tieno-[2,3-c]-piridina, tieno-[3,2-b]-piridina, tieno-[2,3-b]-piridina, quinazolinilo, pteridinilo, indolizina, imidazo-[1,2-a]-piridina, quinolina, quinolinilo, isoquinolina, ftalazina, quinoxalina, naftiridina, naftiridinilo, quinolizina, indolilo, indol, isoindol, indazol, indolina, benzoxazol, benzo-pirazol, benzotiazol, imidazo-[1,5-a]-piridina, pirazolo-[1,5-a]-piridina, imidazo-[1,2-a]-pirimidina, imidazo-[1,2-c]-pirimidina, imidazo-[1,5-a]-pirimidina, imidazo-[1,5-c]-pirimidina, pirrolo-[2,3-b]-piridina, pirrolo-[2,3-c]-piridina, pirrolo-[3,2-c]-piridina, pirrolo-[3,2-b]-piridina, pirrolo-[2,3-d]-pirimidina, pirrolo-[3,2-d]-pirimidina, pirrolo-[2,3-b]-pirazina, pirazolo-[1,5-a]-piridina, pirrolo-[1,2-b]-piridazina, pirrolo-[1,2-c]-pirimidina, pirrolo-[1,2-a]-pirimidina, pirrolo-[1,2-a]-pirazina, triazo-[1,5-a]-piridina, pteridina, purina, purinilo, carbazol, acridina, fenazina, fenotiazeno, fenoxazina, 1,2-dihidro-pirrolo-[3,2,1-*hi*]-indol, indolizina, pirido-[1,2-a]-indol y 2(1H)-piridinona.

Un heteroarilo puede no estar sustituido o puede estar sustituido con uno o más sustituyentes seleccionados independientemente a partir de hidroxilo, tiol, ciano, nitro, alquilo de 1 a 4 átomos de carbono, alquenilo de 1 a 4 átomos de carbono, alquinilo de 1 a 4 átomos de carbono, alcoxilo de 1 a 4 átomos de carbono, tioalquilo de 1 a 4 átomos de carbono, alqueniloxilo de 1 a 4 átomos de carbono, alquiniloxilo de 1 a 4 átomos de carbono, halógeno, alquilo de 1 a 4 átomos de carbono-carbonilo, carboxilo, alcoxilo de 1 a 4 átomos de carbono-carbonilo, amino, alquilo de 1 a 4 átomos de carbono-amino, dialquilo de 1 a 4 átomos de carbono-amino, alquilo de 1 a 4 átomos de carbono-amino-carbonilo, dialquilo de 1 a 4 átomos de carbono-amino-carbonilo, alquilo de 1 a 4 átomos de carbono-carbonil-amino, alquilo de 1 a 4 átomos de carbono-carbonil-(alquilo de 1 a 4 átomos de carbono)-amino, sulfonilo, sulfamoilo, alquil-sulfamoilo, alquilo de 1 a 4 átomos de carbono-amino-sulfonilo, en donde cada uno de los grupos hidrocarburo anteriormente mencionados (por ejemplo, los residuos de alquilo, alquenilo, alquinilo, alcoxilo) puede estar adicionalmente sustituido por uno o más residuos seleccionados independientemente en cada presentación a partir de los grupos halógeno, hidroxilo, o alcoxilo de 1 a 4 átomos de carbono.

Cuando un heteroarilo está representado junto con otro radical como "heteroariloxilo", "heteroariloxi-alquilo", "heteroariloxi-carbonilo", la porción de heteroarilo tendrá el mismo significado que se describe en la definición anteriormente mencionada de "heteroarilo".

"Heteroariloxilo", como se utiliza en la presente, se refiere a un grupo -O-heteroarilo, en donde el heteroarilo es como se define en esta solicitud.

"Heteroátomo", como se utiliza en la presente, se refiere a un átomo que no es un átomo de carbono. Los ejemplos particulares de heteroátomos incluyen, pero sin limitación, nitrógeno, oxígeno y azufre.

"Hetero-cicloalquilo", como se utiliza en la presente, se refiere a un sistema de anillos monocíclico o policíclico no aromático, saturado o parcialmente insaturado, de 4 a 20 miembros, el cual comprende de 1 a 8 heteroátomos como átomos en el anillo y en donde los átomos restantes del anillo son átomos de carbono. Los heteroátomos se seleccionan a partir de N, O y S, de preferencia O y N. Los átomos de nitrógeno del heterocicloalquilo pueden ser opcionalmente cuaternizados, y los átomos de azufre del heterocicloalquilo pueden ser opcionalmente oxidados. El hetero cicloalquilo puede incluir anillos fusionados o puenteados, así como anillos espirocíclicos. Hetero-cicloalquiloC_x y heterocicloalquiloC_{x-y} se utilizan típicamente, en donde x e y indican el número de átomos en el anillo. Típicamente, el heterocicloalquilo es un anillo monocíclico de 4 a 8 miembros que contiene de 1 a 3 heteroátomos, un sistema de anillo bicíclico de 7 a 12 miembros que contiene de 1 a 5 heteroátomos, o un sistema de anillo tricíclico de 10 a 15 miembros que contiene de 1 a 7 heteroátomos. Los ejemplos de heterocicloalquilo de 4 a 6 átomos de carbono incluyen azetidino, tetrahidrofurano (THF), dihidrofurano, 1,4-dioxano, morfolina, 1,4-ditiano, piperazina, piperidina, 1,3-dioxolano, imidazolidina, pirazolidinilo, pirrolina, pirrolidina, tetrahidro-pirano, dihidro-pirano, oxatolano, ditiolano, 1,3-dioxano, 1,3-ditiano, oxatiano, tiomorfolina y similares.

Un heterocicloalquilo puede no estar sustituido o puede estar sustituido con 1 a 5 sustituyentes (tal como uno, o dos, o tres), cada uno seleccionado independientemente a partir de hidroxilo, tiol, ciano, nitro, oxo, alquil-imino, alquilo de 1 a 4 átomos de carbono, alquenilo de 1 a 4 átomos de carbono, alquinilo de 1 a 4 átomos de carbono, alcoxilo de 1 a 4 átomos de carbono, tioalquilo de 1 a 4 átomos de carbono, alqueniloxilo de 1 a 4 átomos de carbono, alquiniloxilo de 1 a 4 átomos de carbono, halógeno, alquilo de 1 a 4 átomos de carbono-carbonilo, amino, alquilo de 1 a 4 átomos de carbono-amino, dialquilo de 1 a 4 átomos de carbono-amino, alquilo de 1 a 4 átomos de carbono-amino-carbonilo, dialquilo de 1 a 4 átomos de carbono-amino-carbonilo, alquilo de 1 a 4 átomos de carbono-carbonil-amino, alquilo de 1 a 4 átomos de carbono-carbonil-(alquilo de 1 a 4 átomos de carbono)-amino, sulfonilo, sulfamoilo, alquil-sulfamoilo, alquilo de 1 a 4 átomos de carbono-amino-sulfonilo, en donde cada uno de los grupos hidrocarburo anteriormente mencionados (por ejemplo, los residuos de alquilo, alquenilo, alquinilo, alcoxilo) puede estar adicionalmente sustituido por uno o más residuos seleccionados independientemente en cada presentación a

partir de los grupos halógeno, hidroxilo, o alcoxilo de 1 a 4 átomos de carbono.

Cuando un heterocicloalquilo forma parte de otros grupos como "heterocicloalquil-alquilo", "heterocicloalcoxilo", "heterocicloalquil-arilo", la porción de heteroarilo tendrá el mismo significado que se describe en la definición anteriormente mencionada de "heteroarilo".

"Heterocicloalquileno", como se utiliza en la presente, se refiere a un cicloalquileno, como se define en esta solicitud, en el entendido de que uno o más de los átomos de carbono miembros del anillo son reemplazados por un heteroátomo.

"Heterociclilo" o "heterociclo", como se utiliza en la presente, se refiere a un sistema de anillo monocíclico o policíclico de 3 a 20 miembros que contiene cuando menos una fracción de heteroátomo seleccionada a partir del grupo que consiste en N, O, SO, SO₂, (C=O) y S, y de preferencia N, O, S, que contiene opcionalmente de uno a cuatro heteroátomos adicionales en cada anillo. HeterocicliloC_x y heterocicliloC_{x-y} se utilizan típicamente, en donde x e y indican el número de átomos en el anillo del sistema del anillo. A menos que se especifique de otra manera, un heterociclilo puede ser saturado, parcialmente insaturado, aromático o parcialmente aromático.

Hidroxilo, como se utiliza en la presente, se refiere al radical -OH.

"Hidroalquilo" o "alquilo sustituido por hidroxilo", como se utiliza en la presente, se refiere a un alquilo, como se define en la presente, que tiene uno o más del hidrógeno disponible del alquilo reemplazado por un grupo hidroxilo. Por ejemplo, un hidroxí-alquilo de 1 a 4 átomos de carbono incluye, pero sin limitación, -CH₂CH₂OH, -CH(OH)CH₂CH₂OH, -CH(OH)CH₂CH(OH)CH₃.

"Nitro", como se utiliza en la presente, se refiere al radical -NO₂.

"Oxo", como se utiliza en la presente, se refiere al radical divalente =O.

"Derivados protegidos" significa los derivados de los inhibidores, en donde un sitio o sitios reactivos son bloqueados con los grupos protectores. Los derivados protegidos son útiles en la preparación de los inhibidores o por sí mismos pueden ser activos como inhibidores. Los ejemplos de los grupos protegidos incluyen, pero sin limitación, acetilo, tetrahidro-pirano, metoxi-metil-éter, β-metoxi-etoxi-metil-éter, *p*-metoxi-bencilo, metil-tiometil-éter, pivaloilo, silil-éter, carbobenciloxilo, bencilo, *tert*-butoxi-carbonilo, *p*-metoxi-fenilo, 9-fluorenil-metiloxi-carbonilo, acetales, cetales, acilales, ditianos, metil-ésteres, bencil-ésteres, *tert*-butil-ésteres, y silil-ésteres. Una lista comprehensiva de los grupos protectores adecuados se puede encontrar en T.W. Greene, *Protecting Groups in Organic Synthesis*, 3^a Edición, John Wiley & Sons, Inc. 1999.

"No sustituido o sustituido" u "opcionalmente sustituido", como se utiliza en la presente, indica el sustituyente enlazado sobre la valencia disponible de un grupo o radical nombrado. "No sustituido", como se utiliza en la presente, indica que el grupo o radical nombrado no tendrá sustituyentes que no sean de hidrógeno adicionales. "Sustituido" u "opcionalmente sustituido", como se utiliza en la presente, indica que cuando menos uno de los átomos de hidrógeno disponibles del grupo o radical nombrado ha sido (o puede ser) reemplazado por un sustituyente no de hidrógeno.

A menos que se especifique de otra manera, los ejemplos de los sustituyentes pueden incluir, pero sin limitación, halógeno, nitro, ciano, tio, oxilo, hidroxilo, carboniloxilo, alcoxilo de 1 a 6 átomos de carbono, arilo de 6 a 10 átomos de carbonoxilo, heteroariloxilo de 5 a 10 átomos de carbono, carbonilo, oxi-carbonilo, amino-carbonilo, amino, alquilo de 1 a 6 átomos de carbono-amino, sulfonamido, imino, sulfonilo, sulfinilo, alquilo de 1 a 6 átomos de carbono, haloalquilo de 1 a 6 átomos de carbono, hidroxí-alquilo de 1 a 6 átomos de carbono, carbonil-alquilo de 1 a 6 átomos de carbono, tiocarbonil-alquilo de 1 a 10 átomos de carbono, sulfonil-alquilo de 1 a 6 átomos de carbono, sulfinil-alquilo de 1 a 6 átomos de carbono, aza-alquilo de 1 a 10 átomos de carbono, imino-alquilo de 1 a 6 átomos de carbono, cicloalquilo de 3 a 12 átomos de carbono-alquilo de 1 a 6 átomos de carbono, heterocicloalquilo de 4 a 15 átomos de carbono-alquilo de 1 a 6 átomos de carbono, arilo de 6 a 10 átomos de carbono-alquilo de 1 a 6 átomos de carbono, heteroarilo de 5 a 10 átomos de carbono-alquilo de 1 a 6 átomos de carbono, bicicloarilo de 10 a 12 átomos de carbono-alquilo de 1 a 6 átomos de carbono, heterobicicloarilo de 9 a 12 átomos de carbono-alquilo de 1 a 6 átomos de carbono, cicloalquilo de 3 a 12 átomos de carbono, heterocicloalquilo de 4 a 12 átomos de carbono, bicicloalquilo de 9 a 12 átomos de carbono, heterobicicloalquilo de 3 a 12 átomos de carbono, arilo de 4 a 12 átomos de carbono, heteroarilo de 1 a 10 átomos de carbono, bicicloarilo de 9 a 12 átomos de carbono, y heterobicicloarilo de 4 a 12 átomos de carbono.

"Sulfanilo", como se utiliza en la presente, significa el radical -S-.

"Sulfinilo", como se utiliza en la presente, significa el radical -S(O)-. Se observa que el término "sulfinilo", cuando se hace referencia a un sustituyente monovalente, puede referirse de una manera alternativa a un grupo sulfinilo

sustituido, $-S(=O)R$, en donde R es hidrógeno o un sustituyente no de hidrógeno sobre el átomo de azufre, formando diferentes grupos sulfinilo, incluyendo ácidos sulfínicos, sulfinamidas, sulfinil-ésteres, y sulfóxidos.

“Sulfonyl”, como se utiliza en la presente, significa el radical $-S(O)_2-$. Se observa que el término “sulfonyl”, cuando se hace referencia a un sustituyente monovalente, puede referirse de una manera alternativa a un grupo sulfonyl sustituido, $-S(=O)_2R$, en donde R es hidrógeno o un sustituyente no de hidrógeno sobre el átomo de azufre, formando diferentes grupos sulfonyl, incluyendo ácidos sulfónicos, sulfonamidas, ésteres de sulfonato, y sulfonas.

“ $X-\ast$ ” y “ $X-\zeta$ ” son símbolos que denotan el punto de unión de X con otra parte de la molécula.

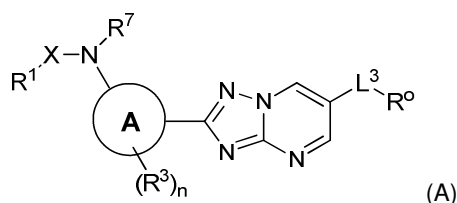
Cualquier definición en la presente se puede utilizar en combinación con cualquier otra definición para describir un grupo estructural compuesto. Por convención, el elemento trasero de cualquiera de estas definiciones es el que se une a la fracción progenitora. Por ejemplo, el grupo compuesto de alcoxi-alquilo representaría un grupo alcóxido unido a la molécula progenitora a través de un grupo alquilo.

Se observa con respecto a todas las definiciones proporcionadas en la presente, que las definiciones se deben interpretar como si fueran de extremos abiertos en el sentido de que se pueden incluir sustituyentes adicionales más allá de aquéllos especificados. Por consiguiente, un alquilo de 1 átomo de carbono indica que hay un átomo de carbono pero no indica cuáles son los sustituyentes sobre el átomo de carbono. Por consiguiente, un alquilo de 1 átomo de carbono comprende metilo (es decir, $-CH_3$), así como $-CR_aR_bR_c$, donde R_a , R_b y R_c pueden ser cada uno independientemente hidrógeno o cualquier otro sustituyente en donde el átomo unido al carbono no es un átomo de hidrógeno. Por consiguiente, $-CF_3$, $-CH_2OH$ y $-CH_2CN$, por ejemplo, son todos alquilo de 1 átomo de carbono.

Descripción de las realizaciones preferidas

La invención proporciona una clase novedosa de compuestos, composiciones farmacéuticas que comprenden estos compuestos, y los métodos para utilizar tales compuestos para tratar o prevenir las enfermedades o los trastornos asociados con un parásito. En particular, los compuestos se pueden utilizar para tratar leishmaniasis, Tripanosomiasis humana y/o enfermedad de Chagas. Los compuestos de la invención son efectivos para inhibir, mitigar o erradicar la patología y/o sintomatología del parásito.

En una realización, los compuestos de la invención son de la fórmula (A):



o una sal farmacéuticamente aceptable, o estereoisómero de los mismos; en donde el anillo A es fenilo o piridilo;

X es $-C(O)-$ o $-S(O)_2-$;

R^1 se selecciona a partir de nitro, alquilo de 1 a 4 átomos de carbono, alcóxido de 1 a 6 átomos de carbono, amino, alquilo de 1 a 6 átomos de carbono-amino, dialquilo de 1 a 6 átomos de carbono-amino, $-N(C_2H_5)_2$, cicloalquilo de 3 a 6 átomos de carbono, heterocicloalquilo de 4 a 6 átomos de carbono, heterocicloalqueno de 4 a 8 átomos de carbono, y heteroarilo de 5 a 9 átomos de carbono, en donde el alcóxido de 1 a 6 átomos de carbono, alquilo de 1 a 6 átomos de carbono-amino, cicloalquilo de 3 a 6 átomos de carbono, heterocicloalquilo de 4 a 6 átomos de carbono, heterocicloalqueno de 4 a 8 átomos de carbono, o heteroarilo de 5 a 9 átomos de carbono de R^1 no está sustituido o está sustituido por 1 a 2 sustituyentes seleccionados independientemente a partir de halógeno, ciano, alquilo de 1 a 4 átomos de carbono, haloalquilo de 1 a 4 átomos de carbono, alcóxido de 1 a 4 átomos de carbono, amino, alquilo de 1 a 4 átomos de carbono-amino, dialquilo de 1 a 4 átomos de carbono-amino, e hidroxí-carbonilo, y alquilo de 1 a 4 átomos de carbono-carbonilo;

R^3 se selecciona a partir de hidrógeno, halógeno, ciano, alquilo de 1 a 4 átomos de carbono, y haloalquilo de 1 a 4 átomos de carbono, y n es 0, 1 ó 2;

R^7 se selecciona a partir de hidrógeno o alquilo de 1 a 4 átomos de carbono;

L^3 es un enlace, fenileno, o heteroarileno de 5 a 6 átomos de carbono;

R^0 se selecciona a partir de hidrógeno, hidroxilo, halógeno, nitro, $-N=CHN(CH_3)_2$, alquilo de 1 a 4 átomos de carbono, heterocicloalquilo de 4 a 6 átomos de carbono-alquilo de 1 a 4 átomos de carbono, alcóxido de 1 a 4

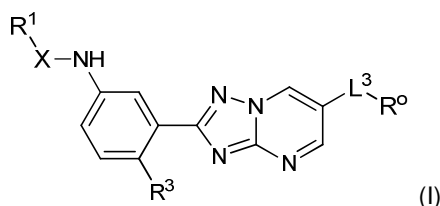
átomos de carbono, $-NR^{2a}R^{2b}$, $-NR^5C(O)R^6$, $-NR^5S(O)_2R^8$, $-Si(CH_3)_3$, cicloalquilo de 3 a 6 átomos de carbono, cicloalquenilo de 5 a 6 átomos de carbono, heterocicloalquilo de 4 a 6 átomos de carbono, heterocicloalquenilo de 5 a 8 átomos de carbono, arilo de 6 a 10 átomos de carbono, y heteroarilo de 5 a 6 átomos de carbono; en donde

- 5 el alquilo de 1 a 4 átomos de carbono, o alcoxilo de 1 a 4 átomos de carbono de R^0 no está sustituido o está sustituido por 1 a 2 sustituyentes seleccionados independientemente a partir de alcoxilo de 1 a 4 átomos de carbono, amino, fenilo y heteroarilo de 5 a 6 átomos de carbono; en donde el sustituyente de fenilo o heteroarilo de 5 a 6 átomos de carbono de R^0 no está sustituido o está sustituido por halógeno, o alquilo de 1 a 4 átomos de carbono;
- 10 el cicloalquilo de 3 a 6 átomos de carbono, cicloalquenilo de 5 a 6 átomos de carbono, heterocicloalquilo de 4 a 6 átomos de carbono, heterocicloalquenilo de 5 a 8 átomos de carbono, arilo de 6 a 10 átomos de carbono, y heteroarilo de 5 a 6 átomos de carbono de R^0 no está sustituido o está sustituido por 1 a 4 sustituyentes seleccionados independientemente a partir de halógeno, oxo, alquilo de 1 a 4 átomos de carbono, hidroxil-alquilo de 1 a 4 átomos de carbono, haloalquilo de 1 a 4 átomos de carbono, $-(CH_2)_{1-4}NR^aR^b$, heterocicloalquilo de 4 a 6 átomos de carbono-alquilo de 1 a 4 átomos de carbono, bencilo, alcoxilo de 1 a 4 átomos de carbono, amino, alquilo de 1 a 4 átomos de carbono-amino, dialquilo de 1 a 4 átomos de carbono-amino, heterocicloalquilo de 4 a 6 átomos de carbono no sustituido y heterocicloalquilo de 4 a 6 átomos de carbono sustituido por alquilo de 1 a 4 átomos de carbono, en donde R^a y R^b se seleccionan cada uno independientemente a partir de hidrógeno, alquilo de 1 a 4 átomos de carbono, y cicloalquilo de 3 a 6 átomos de carbono;
- 20 R^{2a} es hidrógeno o alquilo de 1 a 4 átomos de carbono;
 R^{2b} se selecciona a partir de hidrógeno, alquilo de 1 a 4 átomos de carbono, y $-C(O)OCH(CH_3)_2$, en donde el alquilo de 1 a 4 átomos de carbono de R^{2b} no está sustituido o está sustituido por amino, heterocicloalquilo de 4 a 6 átomos de carbono, fenilo o heteroarilo de 5 a 6 átomos de carbono, en donde el sustituyente de heterocicloalquilo de 4 a 6 átomos de carbono, fenilo o heteroarilo de 5 a 6 átomos de carbono de R^{2b} no está sustituido o está sustituido por hidroxilo, halógeno, o alquilo de 1 a 4 átomos de carbono;
- 25 R^5 es hidrógeno o alquilo de 1 a 4 átomos de carbono;
 R^6 se selecciona a partir de hidrógeno, alquilo de 1 a 4 átomos de carbono, alcoxilo de 1 a 4 átomos de carbono, cicloalquiloxilo de 3 a 6 átomos de carbono, amino, cicloalquilo de 3 a 6 átomos de carbono, heterocicloalquilo de 5 a 6 átomos de carbono, y heteroarilo de 5 a 6 átomos de carbono, en donde
- 30 el alquilo de 1 a 4 átomos de carbono, alcoxilo de 1 a 4 átomos de carbono, cicloalquiloxilo de 3 a 6 átomos de carbono, o amino de R^6 no está sustituido o está sustituido por 1 a 2 sustituyentes seleccionados independientemente a partir de halógeno, hidroxilo, alquilo de 1 a 4 átomos de carbono, haloalquilo de 1 a 4 átomos de carbono, alcoxilo de 1 a 4 átomos de carbono, $-NR^{9a}R^{9b}$, cicloalquilo de 3 a 6 átomos de carbono, heterocicloalquilo de 5 a 6 átomos de carbono, y heteroarilo de 5 a 6 átomos de carbono, en donde R^{9a} es
- 35 hidrógeno o alquilo de 1 a 4 átomos de carbono, R^{9b} se selecciona a partir de hidrógeno, alquilo de 1 a 4 átomos de carbono, alquilo de 1 a 4 átomos de carbono-carbonilo y alcoxilo de 1 a 4 átomos de carbono-carbonilo, y el sustituyente de heterocicloalquilo de 5 a 6 átomos de carbono o heteroarilo de 5 a 6 átomos de carbono de R^6 está cada uno no sustituido o sustituido por 1 a 2 sustituyentes seleccionados independientemente a partir de hidroxilo, alquilo de 1 a 4 átomos de carbono, y alcoxilo de 1 a 4 átomos de carbono-carbonilo,
- 40 el cicloalquilo de 3 a 6 átomos de carbono, o heterocicloalquilo de 4 a 6 átomos de carbono de R^6 no está sustituido o está sustituido por 1 a 2 sustituyentes seleccionados independientemente a partir de halógeno, ciano, hidroxilo, alquilo de 1 a 4 átomos de carbono, haloalquilo de 1 a 4 átomos de carbono, alcoxilo de 1 a 4 átomos de carbono-alquilo de 1 a 4 átomos de carbono, alcoxilo de 1 a 4 átomos de carbono, amino, alquilo de 1 a 4 átomos de carbono-amino, dialquilo de 1 a 4 átomos de carbono-amino, amino-carbonilo, alcoxilo de 1 a 4 átomos de carbono-carbonilo, y alcoxilo de 1 a 4 átomos de carbono-carbonil-amino-alquilo de 1 a 4 átomos de carbono, y
- 45 el heteroarilo de 5 a 6 átomos de carbono de R^6 no está sustituido o está sustituido por 1 a 2 sustituyentes seleccionados independientemente a partir de hidroxilo, alquilo de 1 a 4 átomos de carbono, alcoxilo de 1 a 4 átomos de carbono, amino, alquilo de 1 a 4 átomos de carbono-amino, dialquilo de 1 a 4 átomos de carbono-amino, y alcoxilo de 1 a 4 átomos de carbono-carbonilo; y R^8 es alquilo de 1 a 4 átomos de carbono, o alquilo de 1 a 4 átomos de carbono-amino.

En una realización de la realización anterior, el anillo A es piridinilo, y n es 0.

- 55 En otra realización de la realización anterior, R^7 es metilo.

En otra realización de las realizaciones anteriores, el compuesto de la invención es de la fórmula I:



o una sal farmacéuticamente aceptable, o estereoisómero del mismo; en donde

X es $-C(O)-$ o $-S(O)_2-$;

R^1 se selecciona a partir de nitrógeno, alquilo de 1 a 4 átomos de carbono, alcoxilo de 1 a 6 átomos de carbono, amino, alquilo de 1 a 6 átomos de carbono-amino, dialquilo de 1 a 6 átomos de carbono-amino, $-N(C_2H_5)_2$, cicloalquilo de 3 a 6 átomos de carbono, heterocicloalquilo de 4 a 6 átomos de carbono, heterocicloalqueno de 4 a 8 átomos de carbono, y heteroarilo de 5 a 9 átomos de carbono, en donde el alcoxilo de 1 a 6 átomos de carbono, alquilo de 1 a 6 átomos de carbono-amino, cicloalquilo de 3 a 6 átomos de carbono, heterocicloalquilo de 4 a 6 átomos de carbono, heterocicloalqueno de 4 a 8 átomos de carbono, o heteroarilo de 5 a 9 átomos de carbono de R^1 no está sustituido o está sustituido por 1 a 2 sustituyentes seleccionados independientemente a partir de halógeno, ciano, alquilo de 1 a 4 átomos de carbono, haloalquilo de 1 a 4 átomos de carbono, alcoxilo de 1 a 4 átomos de carbono, amino, alquilo de 1 a 4 átomos de carbono-amino, dialquilo de 1 a 4 átomos de carbono-amino, e hidroxi-carbonylo, y alquilo de 1 a 4 átomos de carbono-carbonylo;

R^3 se selecciona a partir de hidrógeno, halógeno, ciano, alquilo de 1 a 4 átomos de carbono, y haloalquilo de 1 a 4 átomos de carbono;

L^3 es un enlace, fenileno, o heteroarileno de 5 a 6 átomos de carbono;

R^0 se selecciona a partir de hidrógeno, hidroxilo, halógeno, nitrógeno, $-N=CHN(CH_3)_2$, alquilo de 1 a 4 átomos de carbono, heterocicloalquilo de 4 a 6 átomos de carbono-alquilo de 1 a 4 átomos de carbono, alcoxilo de 1 a 4 átomos de carbono, $-NR^{2a}R^{2b}$, $-NR^5C(O)R^6$, $-NR^5S(O)_2R^8$, $-Si(CH_3)_3$, cicloalquilo de 3 a 6 átomos de carbono, cicloalqueno de 5 a 6 átomos de carbono, heterocicloalquilo de 4 a 6 átomos de carbono, heterocicloalqueno de 5 a 6 átomos de carbono, arilo de 6 a 10 átomos de carbono, y heteroarilo de 5 a 6 átomos de carbono; en donde

el alquilo de 1 a 4 átomos de carbono, o alcoxilo de 1 a 4 átomos de carbono de R^0 no está sustituido o está sustituido por 1 a 2 sustituyentes seleccionados independientemente a partir de alcoxilo de 1 a 4 átomos de carbono, amino, fenilo y heteroarilo de 5 a 6 átomos de carbono; en donde el sustituyente de fenilo o heteroarilo de 5 a 6 átomos de carbono de R^0 no está sustituido o está sustituido por halógeno, o alquilo de 1 a 4 átomos de carbono;

el cicloalquilo de 3 a 6 átomos de carbono, cicloalqueno de 5 a 6 átomos de carbono, heterocicloalquilo de 4 a 6 átomos de carbono, heterocicloalqueno de 5 a 6 átomos de carbono, arilo de 6 a 10 átomos de carbono, y heteroarilo de 5 a 6 átomos de carbono de R^0 no está sustituido o está sustituido por 1 a 4 sustituyentes seleccionados independientemente a partir de halógeno, oxo, alquilo de 1 a 4 átomos de carbono, hidroxi-alquilo de 1 a 4 átomos de carbono, haloalquilo de 1 a 4 átomos de carbono, $-(CH_2)_{1-4}NR^aR^b$, heterocicloalquilo de 4 a 6 átomos de carbono-alquilo de 1 a 4 átomos de carbono, bencilo, alcoxilo de 1 a 4 átomos de carbono, amino, alquilo de 1 a 4 átomos de carbono-amino, dialquilo de 1 a 4 átomos de carbono-amino, heterocicloalquilo de 4 a 6 átomos de carbono no sustituido y heterocicloalquilo de 4 a 6 átomos de carbono sustituido por alquilo de 1 a 4 átomos de carbono, en donde R^a y R^b se seleccionan cada uno independientemente a partir de hidrógeno, alquilo de 1 a 4 átomos de carbono, y cicloalquilo de 3 a 6 átomos de carbono;

R^{2a} es hidrógeno o alquilo de 1 a 4 átomos de carbono;

R^{2b} se selecciona a partir de hidrógeno, alquilo de 1 a 4 átomos de carbono, y $-C(O)OCH(CH_3)_2$, en donde el alquilo de 1 a 4 átomos de carbono de R^{2b} no está sustituido o está sustituido por amino, heterocicloalquilo de 4 a 6 átomos de carbono, fenilo o heteroarilo de 5 a 6 átomos de carbono, en donde el sustituyente de heterocicloalquilo de 4 a 6 átomos de carbono, fenilo o heteroarilo de 5 a 6 átomos de carbono de R^{2b} no está sustituido o está sustituido por hidroxilo, halógeno, o alquilo de 1 a 4 átomos de carbono;

R^5 es hidrógeno o alquilo de 1 a 4 átomos de carbono;

R^6 se selecciona a partir de hidrógeno, alquilo de 1 a 4 átomos de carbono, alcoxilo de 1 a 4 átomos de carbono, cicloalquilo de 3 a 6 átomos de carbono, amino, cicloalquilo de 3 a 6 átomos de carbono, heterocicloalquilo de 5 a 6 átomos de carbono, y heteroarilo de 5 a 6 átomos de carbono, en donde

el alquilo de 1 a 4 átomos de carbono, alcoxilo de 1 a 4 átomos de carbono, cicloalquilo de 3 a 6 átomos de carbono, o amino de R^6 no está sustituido o está sustituido por 1 a 2 sustituyentes seleccionados independientemente a partir de halógeno, hidroxilo, alquilo de 1 a 4 átomos de carbono, haloalquilo de 1 a 4

- átomos de carbono, alcoxilo de 1 a 4 átomos de carbono, $\text{NR}^{9a}\text{R}^{9b}$, cicloalquilo de 3 a 6 átomos de carbono, heterocicloalquilo de 5 a 6 átomos de carbono, y heteroarilo de 5 a 6 átomos de carbono, en donde R^{9a} es hidrógeno o alquilo de 1 a 4 átomos de carbono, R^{9b} se selecciona a partir de hidrógeno, alquilo de 1 a 4 átomos de carbono, alquilo de 1 a 4 átomos de carbono-carbonilo y alcoxilo de 1 a 4 átomos de carbono-carbonilo, y el
- 5 sustituyente de heterocicloalquilo de 5 a 6 átomos de carbono o heteroarilo de 5 a 6 átomos de carbono de R^6 está cada uno no sustituido o sustituido por 1 a 2 sustituyentes seleccionados independientemente a partir de hidroxilo, alquilo de 1 a 4 átomos de carbono, y alcoxilo de 1 a 4 átomos de carbono-carbonilo, el cicloalquilo de 3 a 6 átomos de carbono, o heterocicloalquilo de 4 a 6 átomos de carbono de R^6 no está
- 10 sustituido o está sustituido por 1 a 2 sustituyentes seleccionados independientemente a partir de halógeno, ciano, hidroxilo, alquilo de 1 a 4 átomos de carbono, haloalquilo de 1 a 4 átomos de carbono, alcoxilo de 1 a 4 átomos de carbono-alquilo de 1 a 4 átomos de carbono, alcoxilo de 1 a 4 átomos de carbono, amino, alquilo de 1 a 4 átomos de carbono-amino, dialquilo de 1 a 4 átomos de carbono-amino, amino-carbonilo, alcoxilo de 1 a 4 átomos de carbono-carbonilo, y alcoxilo de 1 a 4 átomos de carbono-carbonil-amino-alquilo de 1 a 4 átomos de carbono, y
- 15 el heteroarilo de 5 a 6 átomos de carbono de R^6 no está sustituido o está sustituido por 1 a 2 sustituyentes seleccionados independientemente a partir de hidroxilo, alquilo de 1 a 4 átomos de carbono, alcoxilo de 1 a 4 átomos de carbono, amino, alquilo de 1 a 4 átomos de carbono-amino, dialquilo de 1 a 4 átomos de carbono-amino, y alcoxilo de 1 a 4 átomos de carbono-carbonilo; y R^8 es alquilo de 1 a 4 átomos de carbono, o alquilo de 1 a 4 átomos de carbono-amino.
- 20 En una realización de las realizaciones y variaciones anteriores del compuesto de la invención, X es $-\text{C}(\text{O})-$.
- En una realización de las realizaciones y variaciones anteriores, R^1 se selecciona a partir de alquilo de 1 a 4 átomos de carbono, alcoxilo de 1 a 4 átomos de carbono, amino, alquilo de 1 a 4 átomos de carbono-amino, dialquilo de 1 a 4 átomos de carbono-amino, $-\text{N}(\text{C}_2\text{H}_5)_2$, cicloalquilo de 3 a 6 átomos de carbono, heterocicloalquilo de 4 a 6 átomos de carbono, y heteroarilo de 5 a 6 átomos de carbono, en donde
- 25 el alcoxilo de 1 a 4 átomos de carbono, o alquilo de 1 a 4 átomos de carbono-amino de R^1 no está sustituido o está sustituido por 1 a 2 sustituyentes seleccionados independientemente a partir de alquilo de 1 a 4 átomos de carbono, y alcoxilo de 1 a 4 átomos de carbono; y
- 30 el cicloalquilo de 3 a 6 átomos de carbono, heterocicloalquilo de 4 a 6 átomos de carbono o heteroarilo de 5 a 6 átomos de carbono de R^1 no está sustituido o está sustituido por 1 a 2 sustituyentes seleccionados independientemente a partir de halógeno, ciano, alquilo de 1 a 4 átomos de carbono, haloalquilo de 1 a 4 átomos de carbono, alcoxilo de 1 a 4 átomos de carbono, amino, alquilo de 1 a 6 átomos de carbono-amino, dialquilo de 1 a 6 átomos de carbono-amino, e hidroxi-carbonilo.
- 35 En otra variación, R^1 se selecciona a partir de alcoxilo de 1 a 4 átomos de carbono, dialquilo de 1 a 4 átomos de carbono-amino, ciclobutilo, azetidino, pirrolidinilo, furanilo y oxazolilo, en donde el ciclobutilo, azetidino, pirrolidinilo, furanilo u oxazolilo no está sustituido o está sustituido por 1 a 2 sustituyentes seleccionados independientemente a partir de halógeno, alquilo de 1 a 4 átomos de carbono, alcoxilo de 1 a 4 átomos de carbono, dialquilo de 1 a 4 átomos de carbono-amino, e hidroxi-carbonilo.
- 40 En otra variación, R^1 se selecciona a partir de alcoxilo de 1 a 6 átomos de carbono, y alquilo de 1 a 6 átomos de carbono-amino, en donde el alcoxilo de 1 a 6 átomos de carbono, y alquilo de 1 a 6 átomos de carbono-amino están cada uno no sustituidos o sustituidos por 1 a 2 sustituyentes seleccionados independientemente a partir de alquilo de 1 a 4 átomos de carbono, y alcoxilo de 1 a 4 átomos de carbono.
- 45 En otra variación, R^1 se selecciona a partir de $-\text{CH}_3$, $-(\text{CH}_2)_{1-3}\text{CH}_3$, $-\text{CH}(\text{CH}_3)_2$, $-\text{CH}_2\text{CH}(\text{CH}_3)_2$, $-(\text{CH}_2)_2\text{F}$, $-(\text{CH}_2)_2\text{OCH}_3$, $-\text{N}(\text{CH}_3)_2$, $-\text{N}(\text{CH}_3)\text{CH}_2\text{CH}_3$, $-\text{N}(\text{CH}_2\text{CH}_3)_2$, $-\text{N}(\text{CH}_3)\text{OCH}_3$, $-\text{OCH}_2\text{CH}_3$, $-\text{O}(\text{CH}_2)_3\text{CH}_3$, $-\text{OCH}(\text{CH}_3)_2$, $-\text{OCH}_2\text{CH}(\text{CH}_3)_2$, $-\text{O}(\text{CH}_2)_2\text{OCH}_3$.
- 50 En todavía otra variación, R^1 se selecciona a partir de $-\text{N}(\text{CH}_3)\text{CH}_2\text{CH}_3$, $-\text{N}(\text{CH}_3)_2$, $-\text{N}(\text{CH}_2\text{CH}_3)_2$, $-\text{N}(\text{CH}_3)\text{OCH}_3$, $-\text{OCH}_2\text{CH}_3$, $-\text{OCH}(\text{CH}_3)_2$, $-\text{O}(\text{CH}_2)_2\text{OCH}_3$. En todavía otra variación, R^1 se selecciona a partir de heteroarilo de 5 a 9 átomos de carbono, heterocicloalquilo de 4 a 6 átomos de carbono, y cicloalquilo de 3 a 6 átomos de carbono, cada uno de los cuales está independientemente no sustituido o sustituido por 1 a 2 sustituyentes seleccionados independientemente a partir de halógeno, ciano, alquilo de 1 a 4 átomos de carbono, y alcoxilo de 1 a 4 átomos de carbono.
- 55

En todavía otra variación, R^1 se selecciona a partir de pirrolilo, pirazolilo, imidazolilo, oxazolilo, furanilo, tiofenilo, tiazolilo, fenilo, pirazinilo, ciclopropilo, ciclopentilo, pirrolidinilo, e indolilo, cada uno de los cuales está independientemente no sustituido o sustituido por 1 a 2 sustituyentes seleccionados independientemente a partir de halógeno, ciano, alquilo de 1 a 4 átomos de carbono, haloalquilo de 1 a 4 átomos de carbono, alcoxilo de 1 a 4 átomos de carbono, dialquilo de 1 a 4 átomos de carbono-amino, hidroxí-carbonilo y alquilo de 1 a 4 átomos de carbono-carbonilo.

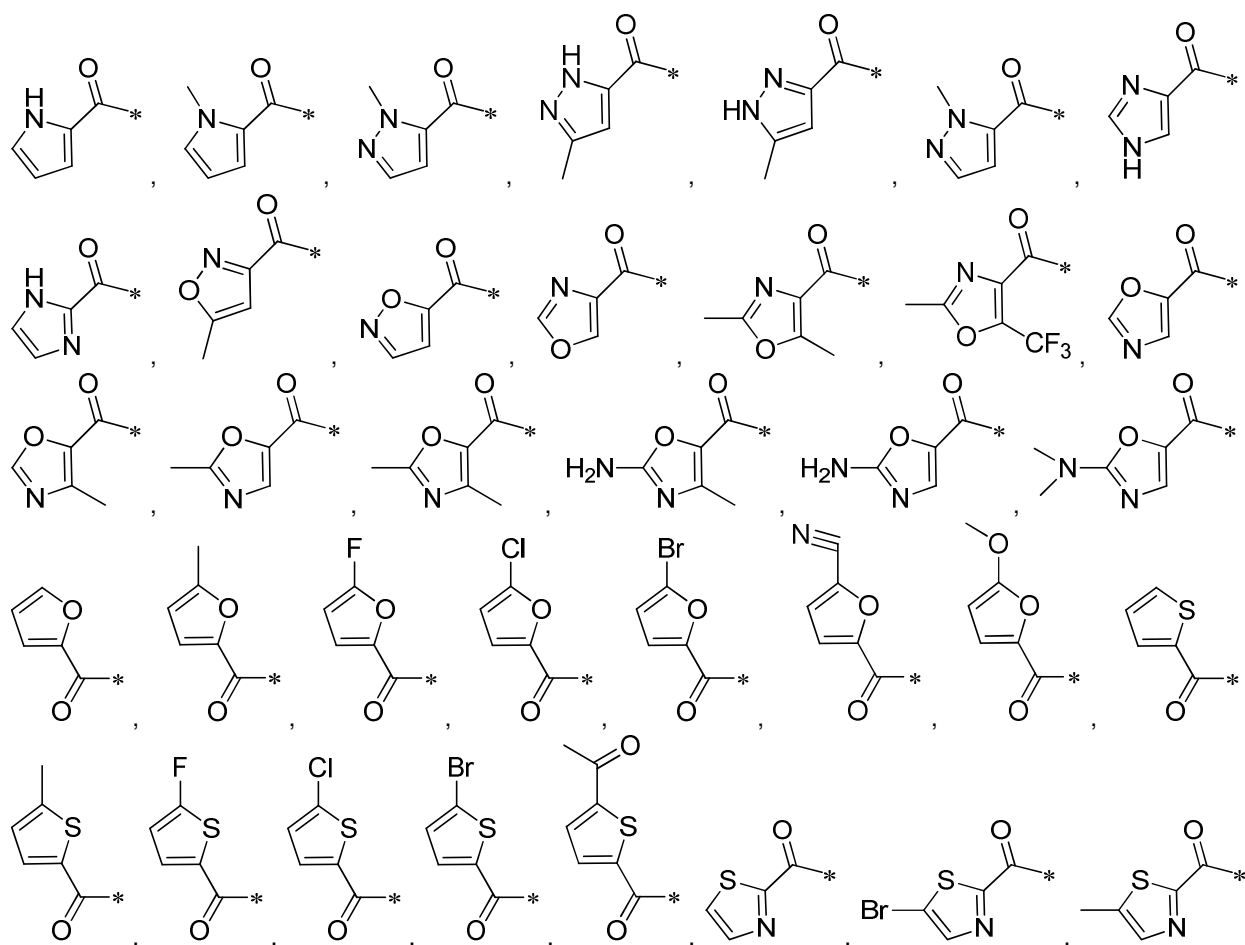
En todavía otra variación, R^1 se selecciona a partir de ciclobutilo, azetidino, pirrolidinilo, furanilo y oxazolilo, en donde el ciclobutilo, azetidino, pirrolidinilo, furanilo u oxazolilo no está sustituido o está sustituido por 1 a 2 sustituyentes seleccionados independientemente a partir de halógeno, alquilo de 1 a 4 átomos de carbono, alcoxilo de 1 a 4 átomos de carbono, dialquilo de 1 a 4 átomos de carbono-amino, e hidroxí-carbonilo.

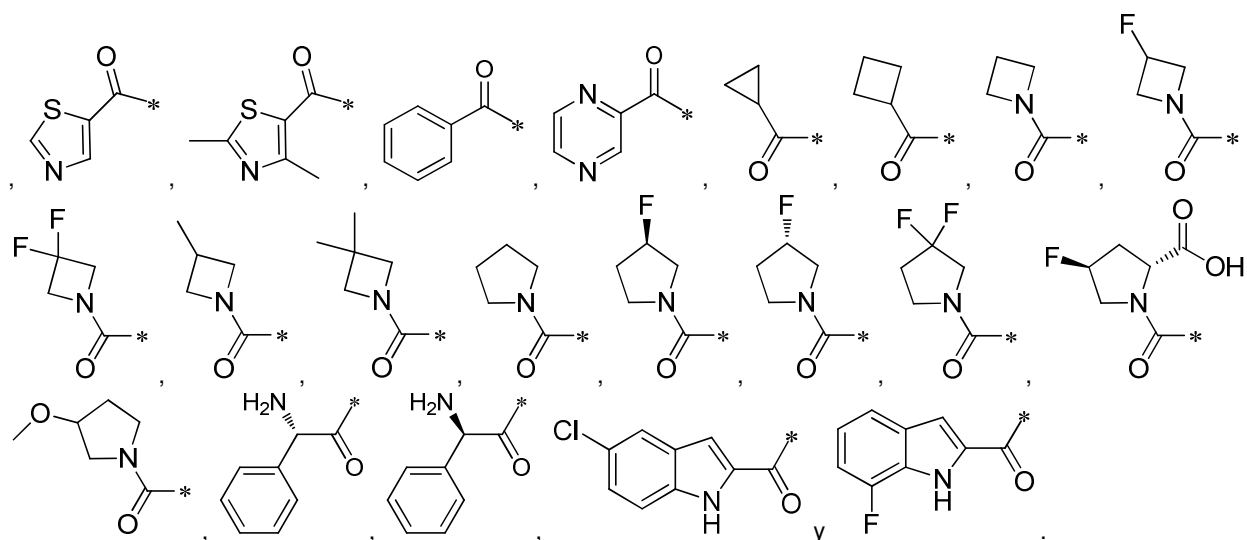
En todavía otra variación, R^1 se selecciona a partir de azetidino, pirrolidinilo, y oxazolilo, en donde el azetidino, pirrolidinilo, u oxazolilo no está sustituido o está sustituido por 1 a 2 sustituyentes seleccionados independientemente a partir de halógeno, o alquilo de 1 a 4 átomos de carbono.

En otra realización de las realizaciones y variaciones anteriores, en una variación, $-X-R^1$ se selecciona a partir de $-C(O)CH(CH_3)_2$, $-C(O)(CH_2)_2F$, $-C(O)CH(NH_2)(CH_3)$, $-C(O)N(CH_3)_2$, $-C(O)N(CH_3)CH_2CH_3$, $-C(O)N(CH_2CH_3)_2$, $-C(O)N(CH_3)OCH_3$, $-C(O)OCH_2CH_3$, $-C(O)OCH(CH_3)_2$, $-C(O)OCH(CH_3)(CH_2CH_3)$, $-C(O)O(CH_2)CH(CH_3)_2$, $-C(O)O(CH_2)_2OCH_3$, $-S(O)_2CH_3$, and $-S(O)_2CH(CH_3)_2$.

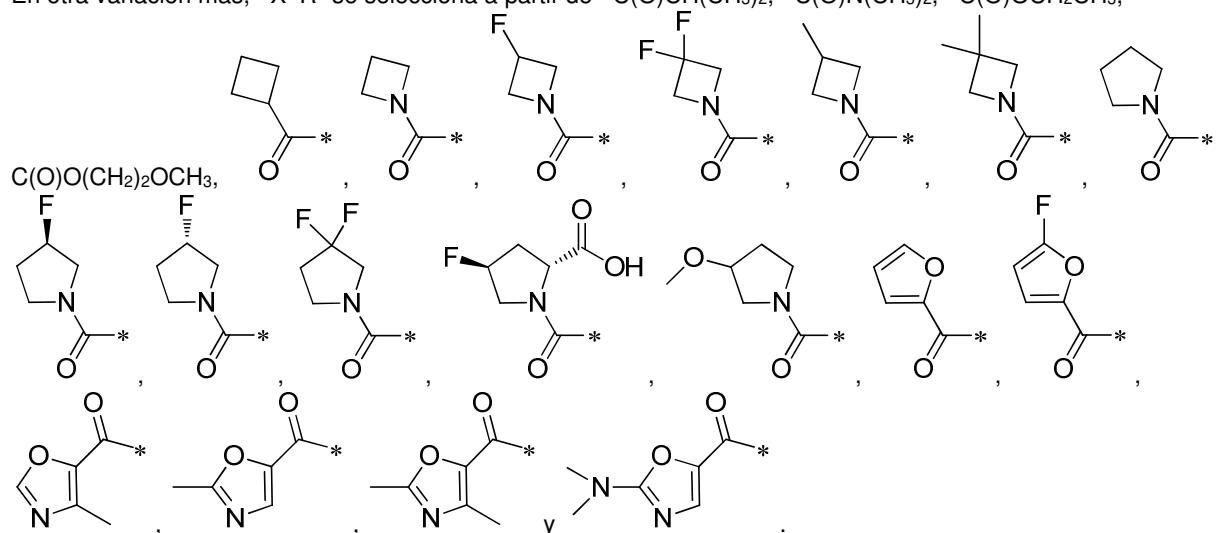
En otra variación, $-X-R^1$ se selecciona a partir de $-NHC(O)N(CH_3)CH_2CH_3$, $-NHC(O)N(CH_3)OCH_3$, $-NHC(O)N(CH_3)_2$, $-NHC(O)N(CH_2CH_3)_2$, $-NHC(O)OCH_2CH_3$, $-NHC(O)OCH(CH_3)_2$, and $-NHC(O)O(CH_2)_2OCH_3$.

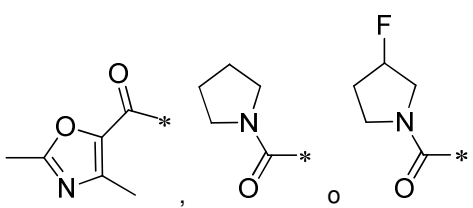
En otra variación, $-X-R^1$ se selecciona a partir de:

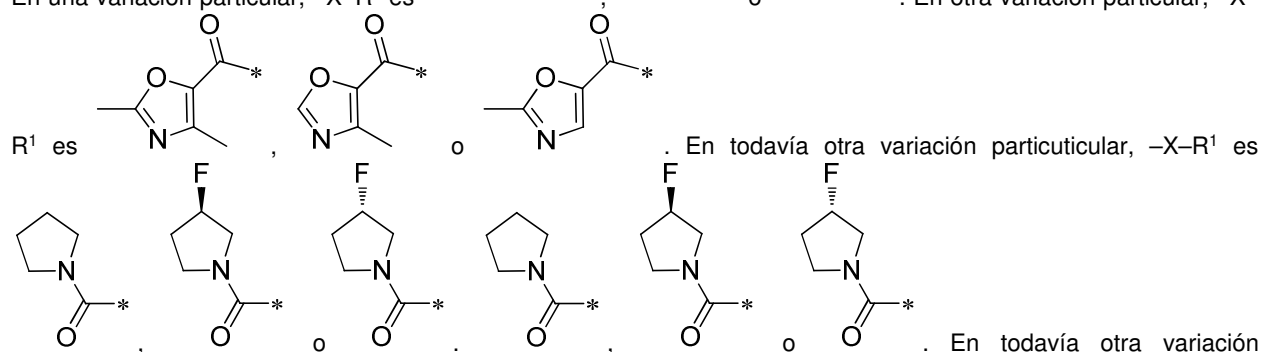


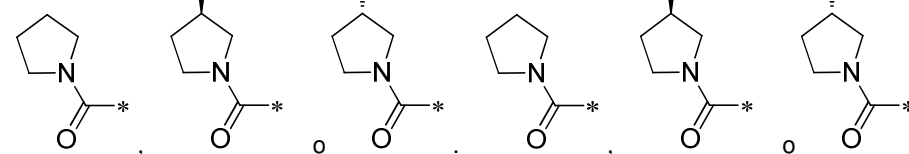


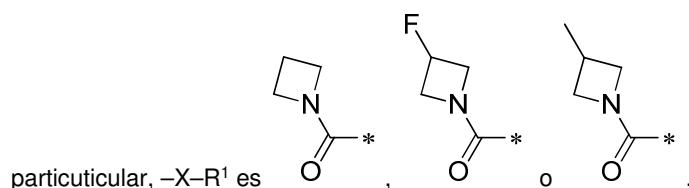
5 En otra variación más, $-X-R^1$ se selecciona a partir de $-C(O)CH(CH_3)_2$, $-C(O)N(CH_3)_2$, $-C(O)OCH_2CH_3$, $-$



10 En una variación particular, $-X-R^1$ es . En otra variación particular, $-X-$



En todavía otra variación particular, $-X-R^1$ es . En todavía otra variación



En aún otra realización de las realizaciones y variaciones anteriores del compuesto de la invención, R^3 se selecciona a partir de hidrógeno, halógeno, metilo, y trifluoro-metilo. En una variación, R^3 es halógeno, metilo, o trifluoro-metilo. En otra variación, R^3 es metilo, o trifluoro-metilo. En todavía otra variación, R^3 es hidrógeno. En una variación particular, R^3 es halógeno; de preferencia, cloro o flúor.

En una realización adicional de las realizaciones y variaciones anteriores de los compuestos de la invención, R^0 se selecciona a partir de hidrógeno, hidroxilo, halógeno, alquilo de 1 a 4 átomos de carbono, alcoxilo de 1 a 4 átomos de carbono, amino, alquilo de 1 a 4 átomos de carbono-amino, dialquilo de 1 a 4 átomos de carbono-amino, $-NH(CH_2)_{1-2}$ -fenilo, $-NR^5C(O)R^6$, $-Si(CH_3)_3$, cicloalquilo de 3 a 6 átomos de carbono, cicloalquenilo de 5 a 6 átomos de carbono, heterocicloalquilo de 4 a 6 átomos de carbono, heterocicloalquenilo de 4 a 6 átomos de carbono, fenilo, y heteroarilo de 5 a 6 átomos de carbono, en donde el cicloalquilo de 3 a 6 átomos de carbono, cicloalquenilo de 5 a 6 átomos de carbono, heterocicloalquilo de 4 a 6 átomos de carbono, heterocicloalquenilo de 4 a 6 átomos de carbono, fenilo, o heteroarilo de 5 a 6 átomos de carbono de R^0 no está sustituido o está sustituido por 1 a 4 sustituyentes seleccionados independientemente a partir de halógeno, alquilo de 1 a 4 átomos de carbono, $-(CH_2)_{1-4}OH$, haloalquilo de 1 a 4 átomos de carbono, $-(CH_2)_{1-4}NR^aR^b$, heterocicloalquilo de 4 a 6 átomos de carbono-alquilo de 1 a 4 átomos de carbono, bencilo, alcoxilo de 1 a 4 átomos de carbono, amino, alquilo de 1 a 4 átomos de carbono-amino, dialquilo de 1 a 4 átomos de carbono-amino, heterocicloalquilo de 6 átomos de carbono no sustituido y heterocicloalquilo de 6 átomos de carbono sustituido por alquilo de 1 a 4 átomos de carbono, en donde R^a y R^b se seleccionan cada uno independientemente a partir de hidrógeno, alquilo de 1 a 4 átomos de carbono, y cicloalquilo de 3 a 6 átomos de carbono;

R^5 es hidrógeno o alquilo de 1 a 4 átomos de carbono; y

R^6 se selecciona a partir de alquilo de 1 a 6 átomos de carbono, alcoxilo de 1 a 6 átomos de carbono, cicloalquilo de 3 a 6 átomos de carbono, heterocicloalquilo de 5 a 6 átomos de carbono, y heteroarilo de 5 a 6 átomos de carbono, cada uno de los cuales no está sustituido o está sustituido por 1 a 2 sustituyentes seleccionados independientemente a partir de hidroxilo, alquilo de 1 a 6 átomos de carbono, alcoxilo de 1 a 4 átomos de carbono, amino, y alquilo de 1 a 4 átomos de carbono-amino.

En una variación de la realización anterior, R^0 se selecciona a partir de hidrógeno, cloro, bromo, butilo terciario, isopropil-amino, isopropoxi-carbonil-amino, metil-etil-amino, metil-isopropil-amino, dimetil-amino, dietil-amino, $-Si(CH_3)_3$, ciclopropilo, ciclopentenilo, azetidino, pirrolidinilo, piperidinilo, piperazinilo, morfolinilo, 2,5-dihidro-1 H-pirrolilo, 1,2,5,6-tetrahidro-piridinilo, azabicyclo-[3.2.1]-oct-3-en-3-ilo, 3,6-dihidro-2H-piranilo, pirazolilo, fenilo, piridinilo, y pirazinilo; en donde el ciclopropilo, ciclopentenilo, azetidino, pirrolidinilo, piperidinilo, azabicyclo[3.2.1]oct-3-en-3-ilo, piperazinilo, morfolinilo, 2,5-dihidro-1 H-pirrolilo, 1,2,5,6-tetrahidro-piridinilo, 3,6-dihidro-2H-piranilo, pirazolilo, fenilo, piridinilo, o pirazinilo no está sustituido o está sustituido por 1 a 4 sustituyentes seleccionados independientemente a partir de flúor, cloro, alquilo de 1 a 4 átomos de carbono, trifluoro-metilo, morfolinil-etilo, bencilo, alcoxilo de 1 a 4 átomos de carbono, piperazinilo, N-metil-piperazinilo, y morfolinilo.

En otra variación de la realización anterior, R^0 se selecciona a partir de hidrógeno, halógeno, nitro, hidroxilo, alcoxilo de 1 a 4 átomos de carbono, amino, alquilo de 1 a 4 átomos de carbono-amino, $-NH(CH_2)_{1-2}$ -fenilo, $-NR^5C(O)R^6$, $-NR^5S(O)_2R^8$, oxazolidin-2-ona, 1,2,4-triazol-5 (4H)-ona, pirrolidin-2-ona, fenilo y heteroarilo de 5 a 6 átomos de carbono; en donde la oxazolidin-2-ona, 1,2,4-triazol-5 (4H)-ona, pirrolidin-2-ona, fenilo o heteroarilo de 5 a 6 átomos de carbono está no sustituido o sustituido con halógeno, alquilo de 1 a 4 átomos de carbono, alcoxilo de 1 a 4 átomos de carbono, amino, alquilo de 1 a 4 átomos de carbono-amino, $-(CH_2)_{1-4}OH$ y $-(CH_2)_{1-4}NR^aR^b$, en donde R^a y R^b son cada uno independientemente hidrógeno, alquilo de 1 a 4 átomos de carbono, o cicloalquilo de 3 a 6 átomos de carbono;

R^5 es hidrógeno o alquilo de 1 a 4 átomos de carbono;

R^6 se selecciona a partir de alquilo de 1 a 6 átomos de carbono, alcoxilo de 1 a 6 átomos de carbono, cicloalquilo de 3 a 6 átomos de carbono, heterocicloalquilo de 5 a 6 átomos de carbono, y heteroarilo de 5 a 6 átomos de

carbono, cada uno de los cuales no está sustituido o está sustituido con 1 a 2 sustituyentes seleccionados independientemente a partir de hidroxilo, alcoxilo de 1 a 4 átomos de carbono, amino, alquilo de 1 a 4 átomos de carbono-amino; y

R^8 es alquilo de 1 a 4 átomos de carbono, o alquilo de 1 a 4 átomos de carbono-amino.

5

En otra variación de las realizaciones y variaciones anteriores, R^0 se selecciona a partir de trifluoro-metilo, di-fluoro-metilo, y pirrolidinilo.

En otra variación de la realización anterior, R^0 se selecciona a partir de hidrógeno, flúor, cloro, nitro, metilo, $-NH_2$, $-NH(CH_3)$, $-NH(CH_2CH_3)$, $-N(CH_3)_2$, $-NHCH_2C(CH_3)_2NH_2$, $-NH(CH_2)_{1-2}-4$ -fluorofenilo, $-NH$ -piridin-3-ilo, $-NHCH_2$ -piridin-4-ilo, $-NHCH_2$ -2-hidroxi-piridin-3-ilo, $-NHCH_2$ -piperidin-4-ilo, fenilo, tiofenilo, imidazolilo, oxazolidin-2-ona, 1,2,4-triazol-5 (4H)-ona, y pirrolidin-2-ona, en donde la oxazolidin-2-ona, 1,2,4-triazol-5 (4H)-ona, y pirrolidin-2-ona están cada una insustituidas o sustituidas por alquilo de 1 a 4 átomos de carbono, $-(CH_2)_{1-4}OH$ y $-(CH_2)_{1-4}NR^aR^b$, en donde R^a y R^b son cada uno independientemente hidrógeno, alquilo de 1 a 4 átomos de carbono, o cicloalquilo de 3 a 6 átomos de carbono.

15

En todavía otra variación de la realización anterior, R^0 es $-NR^5C(O)R^6$, en donde

R^5 es hidrógeno o alquilo de 1 a 4 átomos de carbono;

R^6 es hidrógeno, alquilo de 1 a 4 átomos de carbono, alcoxilo de 1 a 4 átomos de carbono, amino, cicloalquiloxilo de 3 a 6 átomos de carbono, cicloalquilo de 3 a 6 átomos de carbono, heterocicloalquilo de 5 a 6 átomos de carbono, y heteroarilo de 5 a 6 átomos de carbono, en donde

20

el alquilo de 1 a 4 átomos de carbono, alcoxilo de 1 a 4 átomos de carbono, amino y cicloalquiloxilo de 3 a 6 átomos de carbono están cada uno no sustituidos o sustituidos por 1 a 2 sustituyentes seleccionados independientemente a partir de halógeno, hidroxilo, alquilo de 1 a 4 átomos de carbono, haloalquilo de 1 a 4 átomos de carbono, alcoxilo de 1 a 4 átomos de carbono, $-NH_2$, alquilo de 1 a 4 átomos de carbono-amino, $NHC(O)OC(CH_3)_3$, pirrolidinilo, piperidinilo, morfolinilo, y piridinilo, en donde el pirrolidinilo, piperidinilo, morfolinilo, o piridinilo están cada uno no sustituidos o sustituidos por hidroxilo, alquilo de 1 a 4 átomos de carbono, o $-C(O)OC(CH_3)_3$;

25

el heteroarilo de 5 a 6 átomos de carbono no está sustituido o está sustituido con 1 a 2 sustituyentes seleccionados independientemente a partir de hidroxilo, y alquilo de 1 a 4 átomos de carbono;

30

el cicloalquilo de 3 a 6 átomos de carbono, o heterocicloalquilo de 4 a 6 átomos de carbono, cada uno de los cuales está independientemente no sustituido o sustituido por 1 a 2 sustituyentes seleccionados independientemente a partir de halógeno, ciano, hidroxilo, metilo, trifluoro-metilo, $-CH_2OCH_3$, $-CH_2NHC(O)(O)C(CH_3)_3$, $-C(O)(O)C(CH_3)_3$ y $-C(O)NH_2$.

35

En aún todavía otra variación de la realización anterior, R^0 es $-NHC(O)R^6$, en donde R^6 se selecciona a partir de hidrógeno, metilo, etil-propilo, isopropilo, butilo, isobutilo, butilo terciario, $-(CH_2)NH_2$, $-(CH_2)_2NH_2$, $-(CH_2)_3NH_2$, $-CH_2C(CH_3)_2NH_2$, $-CH(CH_3)NH_2$, $-C(CH_3)_2NH_2$, $-CH_2N(CH_3)_2$, $-(CH_2)_2NHC(O)OC(CH_3)_3$, $-(CH_2)$ -piperidin-4-ilo, $-CH_2$ -2-hidroxipiperidin-3-ilo, $-(CH_2)$ -pirrolidin-3-ilo, $-CH_2$ -(1-ter-butoxicarbonil)pirrolidin-3-ilo, $-(CH_2)_{2-3}$ -morfolinilo, $-(CH_2)$ -piridin-3-ilo, $-(CH_2)_2OH$, $-C(CH_3)_2CH_2OH$, $-CH(OH)CH_2OH$, $-(CH_2)_2OCH_3$, $-OCH_3$, $-OCH_2CH_3$, $-OCH_2CH_2CH_3$, $-OCH(CH_3)_2$, $-OCH(CH_3)(CH_2CH_3)$, 1-metilciclopropoxi, $-O(CH_2)_2F$, $-OC(CH_3)_2NH_2$, $-OCH_2C(CH_3)_2NH_2$, $-O(CH_2)_2OCH_3$, $-O(CH_2)_2NHC(O)OC(CH_3)_3$, $-OCH_2C(CH_3)_2NHC(O)OC(CH_3)_3$, $-NH_2$, $-NH(CH_3)$, $-NHCH(CH_3)_2$, $-N(CH_3)_2$ y $-N(CH_3)CH(CH_3)_2$ y $-NH$ -piridin-3-ilo.

40

En aún todavía otra variación de la realización anterior, R^0 es $-NHC(O)R^6$, en donde R^6 se selecciona a partir de tiazolilo, piridinilo, ciclopropilo, ciclobutilo, azetidino, pirrolidinilo, piperidinilo, y oxetanilo, cada uno de los cuales está independientemente no sustituido o sustituido con 1 a 2 sustituyentes seleccionados independientemente a partir de flúor, ciano, hidroxilo, alquilo de 1 a 4 átomos de carbono, trifluoro-metilo, $-CH_2NHC(O)OC(CH_3)_3$, $-C(O)NH_2$, $-CH_2O(CH_3)$, y $-C(O)OC(CH_3)_3$.

50

En aún todavía otra variación de la realización anterior, R^0 es $-NHS(O)_2R^8$, en donde R^8 es alquilo de 1 a 4 átomos de carbono, o alquilo de 1 a 4 átomos de carbono-amino.

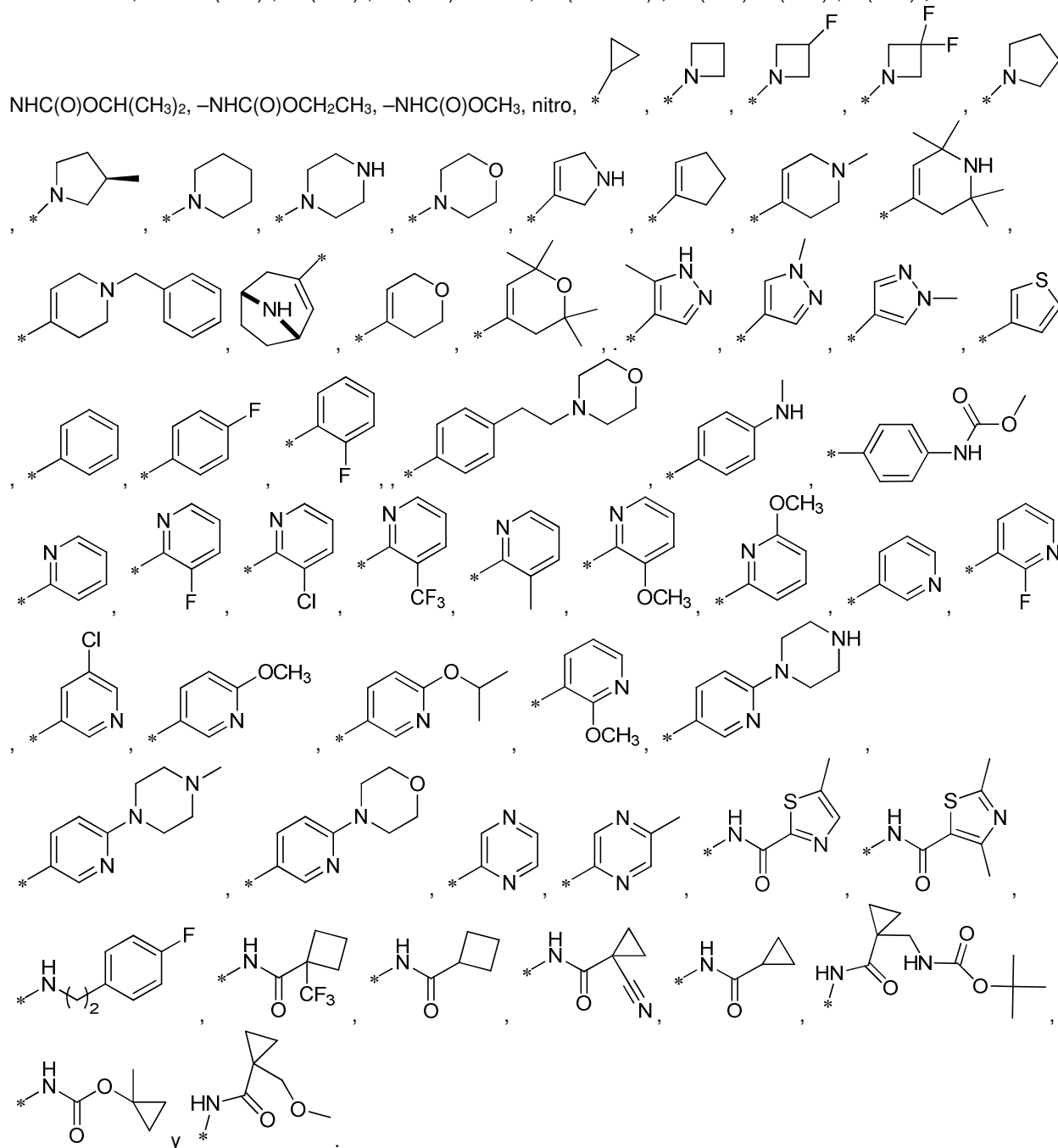
En aún todavía otra variación de la realización anterior, R^0 es $-NHS(O)_2R^8$, en donde R^8 es metilo, isopropilo, metilamino, o dimetilamino.

55

En aún otra realización de las realizaciones y variaciones anteriores de los compuestos de la invención, L^3 es un enlace.

En aún otra realización de las realizaciones y variaciones anteriores de los compuestos de la invención, en una variación, $-L^3R^0$ se selecciona a partir de cloro, bromo, nitro, $NHC(O)OCH(CH_3)_2$, $-N(CH_2CH_3)C(O)OCH(CH_3)_2$, $NHC(O)OCH_3$, $-NHC(O)N(CH_3)_2$, fenilo, y tiofen-3-ilo.

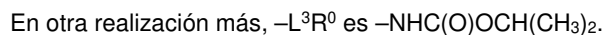
- 5 En otra variación de la realización anterior, $-L^3R^0$ se selecciona a partir de $-NH-C(O)CH(CH_3)_2$, $-NH-C(O)-$ ciclopropilo, $-NH-C(O)-$ ciclopropilo, $-NH-C(O)-$ ciclobutilo, en donde el ciclopropilo y ciclobutilo están cada uno independientemente no sustituidos o sustituidos por un sustituyente independientemente seleccionado a partir de ciano, halógeno, y alquilo de 1 a 4 átomos de carbono.
- 10 En otra variación, $-L^3R^0$ se selecciona a partir de halógeno, isopropilo, butilo terciario, trifluoro-metilo, 2,2,2-trifluoro-etilo, $-NHCH(CH_3)_2$, $-N(CH_3)_2$, $-N(CH_3)CH_2CH_3$, $-N(CH_2CH_3)_2$, $-N(CH_3)CH(CH_3)_2$, $Si(CH_3)_3$, $-$



En aún otra variación, $-L^3R^0$ se selecciona a partir de halo, isopropilo, butilo terciario, trifluorometilo, 2,2,2-trifluoroetilo,



10



15



R¹ se selecciona a partir de alcoxilo de 1 a 4 átomos de carbono, dialquilo de 1 a 4 átomos de carbono-amino, cicloalquilo de 3 a 6 átomos de carbono, heterocicloalquilo de 4 a 6 átomos de carbono, y heteroarilo de 5 a 6 átomos de carbono, en donde el cicloalquilo de 3 a 6 átomos de carbono, heterocicloalquilo de 4 a 6 átomos de carbono, o heteroarilo de 5 a 6 átomos de carbono no está sustituido o está sustituido por 1 a 2 sustituyentes seleccionados independientemente a partir de halógeno, alquilo de 1 a 4 átomos de carbono, alcoxilo de 1 a 4 átomos de carbono, dialquilo de 1 a 4 átomos de carbono-amino, e hidroxí-carbonilo;

21

R^0 se selecciona a partir de hidrógeno, halógeno, alquilo de 1 a 4 átomos de carbono, $-NR^{2a}R^{2b}$, $-\text{Si}(\text{CH}_3)_3$, cicloalquilo de 3 a 6 átomos de carbono, cicloalqueno de 5 a 6 átomos de carbono, heterocicloalquilo de 4 a 6 átomos de carbono, heterocicloalqueno de 5 a 6 átomos de carbono, fenilo, y heteroarilo de 5 a 6 átomos de carbono; en donde

5 R^{2a} es hidrógeno o alquilo de 1 a 4 átomos de carbono;

R^{2b} se selecciona a partir de hidrógeno, alquilo de 1 a 4 átomos de carbono, y $-\text{C}(\text{O})\text{OCH}(\text{CH}_3)_2$;

y el cicloalquilo de 3 a 6 átomos de carbono, cicloalqueno de 5 a 6 átomos de carbono, heterocicloalquilo de 4 a 6 átomos de carbono, heterocicloalqueno de 5 a 6 átomos de carbono, fenilo, o heteroarilo de 5 a 6 átomos

10 de carbono de R^0 no está sustituido o está sustituido por 1 a 4 sustituyentes seleccionados independientemente a partir de halógeno, alquilo de 1 a 4 átomos de carbono, haloalquilo de 1 a 4 átomos de carbono, heterocicloalquilo de 4 a 6 átomos de carbono-alquilo de 1 a 4 átomos de carbono, bencilo, alcoxilo de 1 a 4 átomos de carbono, heterocicloalquilo de 6 átomos de carbono no sustituido, y heterocicloalquilo de 6 átomos de carbono sustituido por alquilo de 1 a 4 átomos de carbono.

15 En una variación de la fórmula Ia, R^1 es oxazolilo o pirrolidinilo, en donde el oxazolilo o pirrolidinilo no está sustituido o está sustituido por 1 a 2 sustituyentes seleccionados independientemente a partir de halógeno, alquilo de 1 a 4 átomos de carbono, alcoxilo de 1 a 4 átomos de carbono, dialquilo de 1 a 4 átomos de carbono-amino, e hidroxí-carbonilo; R^3 es flúor o cloro; y R^0 se selecciona a partir de alquilo de 1 a 4 átomos de carbono, pirrolidinilo, fenilo y piridinilo, en donde el pirrolidinilo, fenilo o piridinilo no está sustituido o está sustituido por un
20 sustituyente seleccionado a partir de halógeno, alquilo de 1 a 4 átomos de carbono, haloalquilo de 1 a 4 átomos de carbono, alcoxilo de 1 a 4 átomos de carbono, heterocicloalquilo de 6 átomos de carbono no sustituido, y heterocicloalquilo de 6 átomos de carbono sustituido por alquilo de 1 a 4 átomos de carbono.

Los compuestos de la invención incluyen, pero sin limitación, los compuestos 1 a 97 listados en la tabla 4.

25 En otra realización, los compuestos de la invención incluyen, pero sin limitación, los compuestos 1 a 80 listados en la tabla 4, es decir: N-(4-fluoro-3-(6-fenil-[1,2,4]-triazolo-[1,5-a]-pirimidin-2-il)-fenil)-2,4-dimetil-oxazol-5-carboxamida; N-(4-fluoro-3-(6-fenil-[1,2,4]-triazolo-[1,5-a]-pirimidin-2-il)-fenil)-2-metil-oxazol-5-carboxamida; 2-(dimetilamino)-N-(4-fluoro-3-(6-fenil-[1,2,4]-triazolo-[1,5-a]-pirimidin-2-il)-fenil)-oxazol-5-carboxamida; N-(4-fluoro-3-(6-fenil-[1,2,4]-triazolo-[1,5-a]-pirimidin-2-il)-fenil)-ciclobutan-carboxamida; N-(4-fluoro-3-(6-fenil-[1,2,4]-triazolo-[1,5-a]-pirimidin-2-il)-fenil)-pirrolidin-1-carboxamida; (R)-N-(4-fluoro-3-(6-fenil-[1,2,4]-triazolo-[1,5-a]-pirimidin-2-il)-fenil)-3-metoxi-pirrolidin-1-carboxamida; 3-(4-fluoro-3-(6-fenil-[1,2,4]-triazolo-[1,5-a]-pirimidin-2-il)-fenil)-1,1-dimetil-urea (deuterada); N-(4-fluoro-3-(6-fenil-[1,2,4]-triazolo-[1,5-a]-pirimidin-2-il)-fenil)-3,3-dimetil-azetidin-1-carboxamida; N-(4-fluoro-3-(6-fenil-[1,2,4]-triazolo-[1,5-a]-pirimidin-2-il)-fenil)-azetidin-1-carboxamida; (R)-3-fluoro-N-(4-fluoro-3-(6-fenil-[1,2,4]-triazolo-[1,5-a]-pirimidin-2-il)-fenil)-pirrolidin-1-carboxamida; ácido (2S,4R)-4-fluoro-1-((4-fluoro-3-(6-fenil-[1,2,4]-triazolo-[1,5-a]-pirimidin-2-il)-fenil)-carbamoil)-pirrolidin-2-carboxílico; 3-fluoro-N-(4-fluoro-3-(6-fenil-[1,2,4]-triazolo-[1,5-a]-pirimidin-2-il)-fenil)-azetidin-1-carboxamida; N-(4-fluoro-3-(6-fenil-[1,2,4]-triazolo-[1,5-a]-pirimidin-2-il)-fenil)-3-metil-azetidin-1-carboxamida; 3,3-difluoro-N-(4-fluoro-3-(6-fenil-[1,2,4]-triazolo-[1,5-a]-pirimidin-2-il)-fenil)-azetidin-1-carboxamida; (4-fluoro-3-(6-fenil-[1,2,4]-triazolo-[1,5-a]-pirimidin-2-il)-fenil)-carbamato de isopropilo; N-(4-cloro-3-(6-fenil-[1,2,4]-triazolo-[1,5-a]-pirimidin-2-il)-fenil)-furan-2-carboxamida; N-(4-cloro-3-(6-fenil-[1,2,4]-triazolo-[1,5-a]-pirimidin-2-il)-fenil)-pirrolidin-1-carboxamida; N-(4-fluoro-3-(6-(piridin-2-il)-[1,2,4]-triazolo-[1,5-a]-pirimidin-2-il)-fenil)-2,4-dimetil-oxazol-5-carboxamida; N-(4-fluoro-3-(6-(piridin-2-il)-[1,2,4]-triazolo-[1,5-a]-pirimidin-2-il)-fenil)-2-metil-oxazol-5-carboxamida; N-(4-fluoro-3-(6-(piridin-2-il)-[1,2,4]-triazolo-[1,5-a]-pirimidin-2-il)-fenil)-azetidin-1-carboxamida; N-(3-(6-(terbutil)-[1,2,4]-triazolo-[1,5-a]-pirimidin-2-il)-4-fluoro-fenil)-2,4-dimetil-oxazol-5-carboxamida; N-(3-(6-cloro-[1,2,4]-triazolo-[1,5-a]-pirimidin-2-il)-4-fluoro-fenil)-2,4-dimetil-oxazol-5-carboxamida; N-(3-(6-cloro-[1,2,4]-triazolo-[1,5-a]-pirimidin-2-il)-4-fluoro-fenil)-2-metil-oxazol-5-carboxamida; N-(3-(6-cloro-[1,2,4]-triazolo-[1,5-a]-pirimidin-2-il)-4-fluoro-fenil)-pirrolidin-1-carboxamida; N-(3-(6-cloro-[1,2,4]-triazolo-[1,5-a]-pirimidin-2-il)-4-fluoro-fenil)-3-fluoro-azetidin-1-carboxamida; N-(3-(6-cloro-[1,2,4]-triazolo-[1,5-a]-pirimidin-2-il)-4-fluoro-fenil)-3,3-difluoro-azetidin-1-carboxamida; (R)-N-(3-(6-cloro-[1,2,4]-triazolo-[1,5-a]-pirimidin-2-il)-4-fluoro-fenil)-3-metoxi-pirrolidin-1-carboxamida; N-(3-(6-(3,6-dihidro-2H-piran-4-il)-[1,2,4]-triazolo-[1,5-a]-pirimidin-2-il)-4-fluoro-fenil)-2,4-dimetil-oxazol-5-carboxamida; 3-(3-(6-(3,6-dihidro-2H-piran-4-il)-[1,2,4]-triazolo-[1,5-a]-pirimidin-2-il)-4-fluoro-fenil)-1,1-dimetil-urea; N-(3-(6-(3,6-dihidro-2H-piran-4-il)-[1,2,4]-triazolo-[1,5-a]-pirimidin-2-il)-4-fluoro-fenil)-azetidin-1-carboxamida; (R)-N-(3-(6-(3,6-dihidro-2H-piran-4-il)-[1,2,4]-triazolo-[1,5-a]-pirimidin-2-il)-4-fluoro-fenil)-3-fluoro-pirrolidin-1-carboxamida; N-(3-(6-bromo-[1,2,4]-triazolo-[1,5-a]-pirimidin-2-il)-4-cloro-fenil)-furan-2-carboxamida; N-(3-(6-ciclopropil-[1,2,4]-triazolo-[1,5-a]-pirimidin-2-il)-4-fluoro-fenil)-2,4-dimetil-oxazol-5-carboxamida; N-(3-(6-(ciclopent-1-en-1-il)-[1,2,4]-triazolo-[1,5-a]-pirimidin-2-il)-4-fluoro-fenil)-2,4-dimetil-oxazol-5-carboxamida; N-(4-fluoro-3-(6-(2,2,6,6-tetrametil-3,6-dihidro-2H-piran-4-il)-[1,2,4]-triazolo-[1,5-a]-pirimidin-2-il)-fenil)-2,4-dimetil-

oxazol-5-carboxamida; N-(4-fluoro-3-(6-(1-metil-1,2,5,6-tetrahidro-piridin-3-il)-[1,2,4]-triazolo-[1,5-a]-
 pirimidin-2-il)-fenil)-2,4-dimetil-oxazol-5-carboxamida; N-(3-(6-((1R,5S)-8-azabicyclo[3.2.1]-oct-3-en-3-
 il)-[1,2,4]-triazolo-[1,5-a]-pirimidin-2-il)-4-fluoro-fenil)-2,4-dimetil-oxazol-5-carboxamida; N-(4-fluoro-3-
 (6-(2,2,6,6-tetrametil-1,2,3,6-tetrahidro-piridin-4-il)-[1,2,4]-triazolo-[1,5-a]-pirimidin-2-il)-fenil)-2,4-
 5 dimetil-oxazol-5-carboxamida; N-(3-(6-(1-bencil-1,2,3,6-tetrahidro-piridin-4-il)-[1,2,4]-triazolo-[1,5-a]-
 pirimidin-2-il)-4-fluoro-fenil)-2,4-dimetil-oxazol-5-carboxamida; N-(4-fluoro-3-(6-(1-metil-1,2,3,6-
 tetrahidro-piridin-4-il)-[1,2,4]-triazolo-[1,5-a]-pirimidin-2-il)-fenil)-2,4-dimetil-oxazol-5-carboxamida; N-
 (3-(6-(2,5-dihidro-1H-pirrol-3-il)-[1,2,4]-triazolo-[1,5-a]-pirimidin-2-il)-4-fluoro-fenil)-2,4-dimetil-oxazol-
 5-carboxamida; N-(4-fluoro-3-(6-(4-(2-morfolin-etil)-fenil)-[1,2,4]-triazolo-[1,5-a]-pirimidin-2-il)-fenil)-
 10 2,4-dimetil-oxazol-5-carboxamida; N-(4-fluoro-3-(6-(2-fluoro-fenil)-[1,2,4]-triazolo-[1,5-a]-pirimidin-2-il)-
 fenil)-2,4-dimetil-oxazol-5-carboxamida; N-(4-fluoro-3-(6-(5-metil-1H-pirazol-4-il)-[1,2,4]-triazolo-[1,5-
 a]-pirimidin-2-il)-fenil)-2,4-dimetil-oxazol-5-carboxamida; N-(4-fluoro-3-(6-(1-metil-1H-pirazol-5-il)-
 [1,2,4]-triazolo-[1,5-a]-pirimidin-2-il)-fenil)-2,4-dimetil-oxazol-5-carboxamida; N-(4-fluoro-3-(6-(1-metil-
 1H-pirazol-3-il)-[1,2,4]-triazolo-[1,5-a]-pirimidin-2-il)-fenil)-2,4-dimetil-oxazol-5-carboxamida; N-(4-
 15 fluoro-3-(6-(2-fluoro-fenil)-[1,2,4]-triazolo-[1,5-a]-pirimidin-2-il)-fenil)-2,4-dimetil-oxazol-5-carboxamida;
 N-(4-fluoro-3-(6-(6-metoxi-piridin-3-il)-[1,2,4]-triazolo-[1,5-a]-pirimidin-2-il)-fenil)-2,4-dimetil-oxazol-5-
 carboxamida; N-(3-([1,2,4]-triazolo-[1,5-a]-pirimidin-2-il)-4-fluoro-fenil)-2,4-dimetil-oxazol-5-
 carboxamida; N-(4-fluoro-3-(6-(piridin-3-il)-[1,2,4]-triazolo-[1,5-a]-pirimidin-2-il)-fenil)-2,4-dimetil-
 oxazol-5-carboxamida; N-(4-fluoro-3-(6-(6-metoxi-piridin-2-il)-[1,2,4]-triazolo-[1,5-a]-pirimidin-2-il)-
 20 fenil)-2,4-dimetil-oxazol-5-carboxamida; N-(4-fluoro-3-(6-(2-metoxi-piridin-3-il)-[1,2,4]-triazolo-[1,5-a]-
 pirimidin-2-il)-fenil)-2,4-dimetil-oxazol-5-carboxamida; N-(4-fluoro-3-(6-(6-(piperazin-1-il)-piridin-3-il)-
 [1,2,4]-triazolo-[1,5-a]-pirimidin-2-il)-fenil)-2,4-dimetil-oxazol-5-carboxamida; N-(4-fluoro-3-(6-(6-(4-
 metil-piperazin-1-il)-piridin-3-il)-[1,2,4]-triazolo-[1,5-a]-pirimidin-2-il)-fenil)-2,4-dimetil-oxazol-5-
 25 carboxamida; N-(4-fluoro-3-(6-(6-isopropoxi-piridin-3-il)-[1,2,4]-triazolo-[1,5-a]-pirimidin-2-il)-fenil)-2,4-
 dimetil-oxazol-5-carboxamida; N-(3-(6-(5-cloro-piridin-3-il)-[1,2,4]-triazolo-[1,5-a]-pirimidin-2-il)-4-
 fluoro-fenil)-2,4-dimetil-oxazol-5-carboxamida; N-(4-fluoro-3-(6-(6-morfolin-piridin-3-il)-[1,2,4]-triazolo-
 [1,5-a]-pirimidin-2-il)-fenil)-2,4-dimetil-oxazol-5-carboxamida; N-(4-fluoro-3-(6-(3-fluoro-piridin-2-il)-
 [1,2,4]-triazolo-[1,5-a]-pirimidin-2-il)-fenil)-2,4-dimetil-oxazol-5-carboxamida; N-(4-fluoro-3-(6-(3-
 (trifluoro-metil)-piridin-2-il)-[1,2,4]-triazolo-[1,5-a]-pirimidin-2-il)-fenil)-2,4-dimetil-oxazol-5-carboxamida;
 30 N-(4-fluoro-3-(6-(3-metil-piridin-2-il)-[1,2,4]-triazolo-[1,5-a]-pirimidin-2-il)-fenil)-2,4-dimetil-oxazol-5-
 carboxamida; N-(4-fluoro-3-(6-(3-metoxi-piridin-2-il)-[1,2,4]-triazolo-[1,5-a]-pirimidin-2-il)-fenil)-2,4-
 dimetil-oxazol-5-carboxamida; N-(4-fluoro-3-(6-(5-metil-pirazin-2-il)-[1,2,4]-triazolo-[1,5-a]-pirimidin-2-
 il)-fenil)-2,4-dimetil-oxazol-5-carboxamida; N-(4-fluoro-3-(6-(pirazin-2-il)-[1,2,4]-triazolo-[1,5-a]-
 pirimidin-2-il)-fenil)-2,4-dimetil-oxazol-5-carboxamida; N-(3-(6-(3-cloro-piridin-2-il)-[1,2,4]-triazolo-[1,5-
 35 a]-pirimidin-2-il)-4-fluoro-fenil)-2,4-dimetil-oxazol-5-carboxamida; N-(4-fluoro-3-(6-(trimetil-silil)-[1,2,4]-
 triazolo-[1,5-a]-pirimidin-2-il)-fenil)-2,4-dimetil-oxazol-5-carboxamida; N-(4-fluoro-3-(6-(piperidin-1-il)-
 [1,2,4]-triazolo-[1,5-a]-pirimidin-2-il)-fenil)-2,4-dimetil-oxazol-5-carboxamida; N-(4-fluoro-3-(6-morfolin-
 [1,2,4]-triazolo-[1,5-a]-pirimidin-2-il)-fenil)-2,4-dimetil-oxazol-5-carboxamida; N-(3-(6-(etil-(metil)-
 amino)-[1,2,4]-triazolo-[1,5-a]-pirimidin-2-il)-4-fluoro-fenil)-2,4-dimetil-oxazol-5-carboxamida; N-(3-(6-
 40 (azetidin-1-il)-[1,2,4]-triazolo-[1,5-a]-pirimidin-2-il)-4-fluoro-fenil)-2,4-dimetil-oxazol-5-carboxamida; N-
 (4-fluoro-3-(6-(3-fluoro-azetidin-1-il)-[1,2,4]-triazolo-[1,5-a]-pirimidin-2-il)-fenil)-2,4-dimetil-oxazol-5-
 carboxamida; N-(4-fluoro-3-(6-(isopropil-(metil)-amino)-[1,2,4]-triazolo-[1,5-a]-pirimidin-2-il)-fenil)-2,4-
 dimetil-oxazol-5-carboxamida; N-(3-(6-(dimetilamino)-[1,2,4]-triazolo-[1,5-a]-pirimidin-2-il)-4-fluoro-
 fenil)-2,4-dimetil-oxazol-5-carboxamida; N-(3-(6-(dietil-amino)-[1,2,4]-triazolo-[1,5-a]-pirimidin-2-il)-4-
 45 fluoro-fenil)-2,4-dimetil-oxazol-5-carboxamida; N-(3-(6-(3,3-difluoro-azetidin-1-il)-[1,2,4]-triazolo-[1,5-a]-
 pirimidin-2-il)-4-fluoro-fenil)-2,4-dimetil-oxazol-5-carboxamida; N-(4-fluoro-3-(6-(pirrolidin-1-il)-[1,2,4]-
 triazolo-[1,5-a]-pirimidin-2-il)-fenil)-2,4-dimetil-oxazol-5-carboxamida; (R)-N-(4-fluoro-3-(6-(3-fluoro-
 pirrolidin-1-il)-[1,2,4]-triazolo-[1,5-a]-pirimidin-2-il)-fenil)-2,4-dimetil-oxazol-5-carboxamida; N-(4-fluoro-
 3-(6-(piperazin-1-il)-[1,2,4]-triazolo-[1,5-a]-pirimidin-2-il)-fenil)-2,4-dimetil-oxazol-5-carboxamida; N-(4-
 50 fluoro-3-(6-(isopropil-amino)-[1,2,4]-triazolo-[1,5-a]-pirimidin-2-il)-fenil)-2,4-dimetil-oxazol-5-
 carboxamida; y (2-(5-(2,4-dimetil-oxazol-5-carboxamido)-2-fluoro-fenil)-[1,2,4]-triazolo-[1,5-a]-pirimidin-
 6-il)-carbamato de isopropilo.

En aún otra realización, los compuestos de la invención incluyen, pero sin limitación, los compuestos 81 a 97
 55 listados en la tabla 4, es decir: N-(4-fluoro-3-(6-(piridin-2-il)-[1,2,4]-triazolo-[1,5-a]-pirimidin-2-il)-fenil)-
 N,2,4-trimetil-oxazol-5-carboxamida; N-(4-fluoro-3-(6-(3-metil-piridin-2-il)-[1,2,4]-triazolo-[1,5-a]-
 pirimidin-2-il)-fenil)-N,2,4-trimetil-oxazol-5-carboxamida; N-(3-(6-(3-(difluoro-metil)-piridin-2-il)-[1,2,4]-
 triazolo-[1,5-a]-pirimidin-2-il)-4-fluoro-fenil)-2,4-dimetil-oxazol-5-carboxamida; N-(3-(6-(7-azabicyclo-
 [2.2.1]-hept-2-en-2-il)-[1,2,4]-triazolo-[1,5-a]-pirimidin-2-il)-4-fluoro-fenil)-2,4-dimetil-oxazol-5-
 60 carboxamida; 2,4-dimetil-N-(4-(6-fenil-[1,2,4]-triazolo-[1,5-a]-pirimidin-2-il)-piridin-2-il)-oxazol-5-
 carboxamida; 2,4-dimetil-N-(5-(6-fenil-[1,2,4]-triazolo-[1,5-a]-pirimidin-2-il)-piridin-3-il)-oxazol-5-
 carboxamida; 2,4-dimetil-N-(2-(6-fenil-[1,2,4]-triazolo-[1,5-a]-pirimidin-2-il)-piridin-4-il)-oxazol-5-
 carboxamida; N-(2,4-difluoro-3-(6-fenil-[1,2,4]-triazolo-[1,5-a]-pirimidin-2-il)-fenil)-2,4-dimetil-oxazol-5-
 carboxamida; 2,4-dimetil-N-(6-(6-fenil-[1,2,4]-triazolo-[1,5-a]-pirimidin-2-il)-piridin-2-il)-oxazol-5-

carboxamida; N-(4-fluoro-3-(6-(pirrolidin-1-il)-[1,2,4]-triazolo-[1,5-a]-pirimidin-2-il)-fenil)-2,4-dimetil-oxazol-5-carboxamida; N-(2,4-difluoro-5-(6-fenil-[1,2,4]-triazolo-[1,5-a]-pirimidin-2-il)-fenil)-2,4-dimetil-oxazol-5-carboxamida; (R)-3-fluoro-N-(3-(6-fenil-[1,2,4]-triazolo-[1,5-a]-pirimidin-2-il)-fenil)-pirrolidin-1-carboxamida; (R)-N-(3-(6-cloro-[1,2,4]-triazolo-[1,5-a]-pirimidin-2-il)-4-fluoro-fenil)-3-fluoro-pirrolidin-1-carboxamida; N-(4-fluoro-3-(6-isopropil-[1,2,4]-triazolo-[1,5-a]-pirimidin-2-il)-fenil)-2,4-dimetil-oxazol-5-carboxamida; 2,4-dimetil-N-(3-(6-fenil-[1,2,4]-triazolo-[1,5-a]-pirimidin-2-il)-fenil)-oxazol-5-carboxamida; N-(3-(6-(3,6-dihidro-2H-piran-4-il)-[1,2,4]-triazolo-[1,5-a]-pirimidin-2-il)-fenil)-2,4-dimetil-oxazol-5-carboxamida; y (R)-3-fluoro-N-(3-(6-fenil-[1,2,4]-triazolo-[1,5-a]-pirimidin-2-il)-fenil)-pirrolidin-1-carboxamida.

Se observa que los compuestos de las realizaciones anteriores de la presente invención pueden estar en la forma de una sal farmacéuticamente aceptable. Además se observa que los compuestos de la presente invención pueden ser una mezcla de estereoisómeros, o el compuesto puede comprender un solo estereoisómero.

Los compuestos adicionales de la invención se detallan en los ejemplos que se encuentran más adelante.

En otro aspecto, la presente invención se refiere a una composición farmacéutica que incluye, como un ingrediente activo, un compuesto de acuerdo con cualquiera de las realizaciones y variaciones anteriores, en combinación con un vehículo, diluyente o excipiente farmacéuticamente aceptable.

En otra realización, la composición farmacéutica es una formulación sólida adaptada para su administración oral. En otra realización, la composición es una formulación líquida adaptada para su administración oral. En aún otra realización, la composición es una tableta. En aún otra realización, la composición es una formulación líquida adaptada para su administración parenteral.

En aún otra realización, la composición farmacéutica está adaptada para su administración por una vía seleccionada a partir del grupo que consiste en oralmente, parenteralmente, intraperitonealmente, intravenosamente, intraarterialmente, transdérmicamente, sublingualmente, intramuscularmente, rectalmente, transbucalmente, intranasalmente, liposomalmente, por medio de inhalación, vaginalmente, intraocularmente, por medio de suministro local (por ejemplo, mediante un catéter o un stent (implante vascular)), subcutáneamente, intraadiposalmente, intraarticularmente e intratecalmente.

En otro aspecto, la presente solicitud se refiere a un compuesto o a una composición farmacéutica de acuerdo con cualquiera de las realizaciones y variaciones anteriores, para utilizarse en una aplicación terapéutica.

En otro aspecto, la presente solicitud se refiere a un compuesto o a una composición farmacéutica de acuerdo con cualquiera de las realizaciones y variaciones anteriores, para utilizarse como un medicamento.

En todavía otro aspecto, la presente solicitud se refiere a un compuesto o a una composición farmacéutica de acuerdo con cualquiera de las realizaciones y variaciones anteriores, para tratar, prevenir, inhibir, mitigar o erradicar la patología y/o sintomatología de una enfermedad parasitaria, en donde la enfermedad parasitaria es leishmaniasis, tripanosomiasis africana humana, o enfermedad de Chagas. El compuesto o la composición para el tratamiento de leishmaniasis, tripanosomiasis africana humana, o enfermedades de Chagas, puede incluir además un segundo agente, el cual puede ser de otros fármacos que sean conocidos para el tratamiento de dichas enfermedades. Para el tratamiento de leishmaniasis, el segundo agente incluye, pero sin limitación, antimonio de meglumina, estibogluconato, anfotericina, miltefosina y paromomicina. Para el tratamiento de la tripanosomiasis africana humana, el segundo agente incluye, pero sin limitación, pentamidina, suramina, melarsoprol y eflornitina. Para el tratamiento de la enfermedad de Chagas, el segundo agente incluye, pero sin limitación, benzonidazol, nifurtimox o anfotericina b.

También se revela un método para tratar, prevenir, inhibir, mitigar o erradicar la patología y/o sintomatología de una enfermedad parasitaria. El método involucra administrar a un sujeto que lo necesite, una cantidad terapéuticamente efectiva de un compuesto o de una composición farmacéutica de acuerdo con las realizaciones y variaciones anteriores.

En un método para tratar, prevenir, inhibir, mitigar o erradicar la patología y/o sintomatología de una enfermedad parasitaria, el compuesto de la invención es capaz de inhibir la actividad proteolítica del proteasoma del parásito causante de la enfermedad parasitaria.

En otro método para tratar, prevenir, inhibir, mitigar o erradicar la patología y/o sintomatología de una enfermedad parasitaria, el compuesto de la invención es capaz de inhibir la actividad proteolítica de tipo quimotripsina de los proteasomas del parásito causante de la enfermedad parasitaria.

En otra realización del método de la invención, la enfermedad que es tratada es la leishmaniasis, tripanosomiasis

africana humana, o enfermedad de Chagas.

En aún otro método, la enfermedad que es tratada es la leishmaniasis causada por el parásito *Leishmania donovani*, *Leishmania lactanteum*, *Leishmania braziliensis*, *Leishmania panamensis*, *Leishmania guayanensis*, *Leishmania amazonensis*, *Leishmania mexicana*, *Leishmania tropica*, o *Leishmania major*.

En aún otro método, la enfermedad que es tratada es la leishmaniasis visceral causada por el parásito *Leishmania donovani*.

En aún otro método, la enfermedad que es tratada es la tripanosomiasis africana humana causada por *Trypanosoma brucei*, en particular, por las sub-especies *T. b. gambiense* o *T. b. rhodesiense*.

En aún otro método, la enfermedad que es tratada es la enfermedad de Chagas (también llamada tripanosomiasis americana) causada por *Trypanosoma cruzi*.

En el método anterior, los compuestos o las composiciones farmacéuticas se pueden administrar antes de, simultáneamente con, o después de un segundo agente. El segundo agente puede ser de otros fármacos que sean conocidos para el tratamiento de leishmaniasis, tripanosomiasis africana humana, o enfermedades de Chagas. En una variación particular para el tratamiento de leishmaniasis, el segundo agente se selecciona a partir de antimonio de meglumina, estibogluconato, anfotericina, miltefosina y paromomicina. En otra variación para el tratamiento de la tripanosomiasis africana humana, el segundo agente se selecciona a partir de pentamidina, suramina, melarsoprol y eflornitina. En otra variación particular del método para el tratamiento de la enfermedad de Chagas, el segundo agente se selecciona a partir de benzonidazol, nifurtimox o anfotericina b.

En otro aspecto, la invención se refiere a un compuesto, sal, estereoisómero, o composición farmacéutica de los mismos, de acuerdo con cualquiera de las realizaciones o variaciones anteriores, para tratar, prevenir, inhibir, mitigar o erradicar la patología y/o sintomatología de una enfermedad causada por el parásito *Leishmania donovani*, *Leishmania infantum*, *Leishmania braziliensis*, *Leishmania panamensis*, *Leishmania guayanensis*, *Leishmania amazonensis*, *Leishmania mexicana*, *Leishmania tropica*, *Leishmania major*, *Trypanosoma cruzi* o *Trypanosoma brucei*. En una realización, la enfermedad es la leishmaniasis visceral causada por *Leishmania donovani*. En otra realización, la enfermedad es la tripanosomiasis africana humana causada por *Trypanosoma brucei*. En aún otra realización, la enfermedad es la enfermedad de Chagas causada por *Trypanosoma cruzi*.

También se describe el uso del compuesto, o de una sal, de un estereoisómero, o de una composición farmacéutica de los mismos, de acuerdo con cualquiera de las realizaciones o variaciones anteriores, en la elaboración de un medicamento para tratar, prevenir, inhibir, mitigar o erradicar la patología y/o sintomatología de una enfermedad causada por *Leishmania amazonensis*, *Leishmania mexicana*, *Leishmania tropica*, *Leishmania major*, *Trypanosoma cruzi*, o *Trypanosoma brucei*. En una realización, el medicamento es para el tratamiento de leishmaniasis visceral causada por *Leishmania donovani*. En otra realización, el medicamento es para el tratamiento de la tripanosomiasis africana humana causada por *Trypanosoma brucei*. En aún otra realización, el medicamento es para el tratamiento de la enfermedad de Chagas causada por *Trypanosoma cruzi*.

El medicamento, en adición al compuesto de la invención, puede incluir además un segundo agente. El segundo agente puede ser de otros fármacos que sean conocidos para el tratamiento de leishmaniasis, tripanosomiasis africana humana, o enfermedades de Chagas. En una variación particular del medicamento para el tratamiento de leishmaniasis, el segundo agente se selecciona a partir de antimonio de meglumina, estibogluconato, anfotericina, miltefosina y paromomicina. En otra variación particular del medicamento para el tratamiento de la tripanosomiasis africana humana, el segundo agente se selecciona a partir de pentamidina, suramina, melarsoprol y eflornitina. En todavía otra variación particular del medicamento para el tratamiento de la enfermedad de Chagas, el segundo agente se selecciona a partir de benzonidazol, nifurtimox o anfotericina b.

También se describe un método para tratar, prevenir, inhibir, mitigar o erradicar la patología y/o sintomatología de una enfermedad causada por un parásito, en donde el método comprende administrar a un sujeto que lo necesite, una cantidad terapéuticamente efectiva de un agente capaz de inhibir la actividad proteolítica de los proteasomas del parásito, en donde la enfermedad se selecciona a partir de leishmaniasis, tripanosomiasis africana humana y la enfermedad de Chagas.

En un método inmediatamente anterior, el agente es capaz de inhibir la actividad proteolítica de tipo quimotripsina de los proteasomas.

En otro método, el agente capaz de inhibir la actividad proteolítica de tipo quimotripsina del proteasoma del parásito es un compuesto de bajo peso molecular.

En otro método, el compuesto de bajo peso molecular es un compuesto de la presente invención.

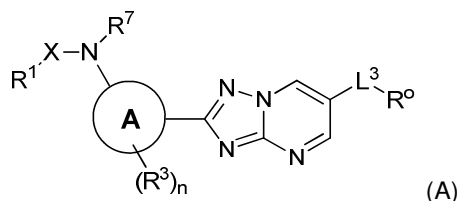
Se proporciona un kit que comprende un compuesto de cualquiera de las realizaciones y variaciones anteriores, y opcionalmente un segundo agente terapéutico. En una variación particular, el kit comprende el compuesto en una forma de múltiples dosis.

5

REALIZACIONES ENUMERADAS

En la presente se describen diferentes realizaciones enumeradas de la invención. Se reconocerá que las características especificadas en cada realización se pueden combinar con otras características especificadas para proporcionar otras realizaciones de la presente invención. En una primera realización, la invención proporciona un compuesto de la fórmula (A):

10



o una sal farmacéuticamente aceptable, o estereoisómero del mismo; en donde el anillo A es fenilo o piridilo;

15 X es $-\text{C}(\text{O})-\text{o}-\text{S}(\text{O})_2-$;

R^1 se selecciona a partir de nitro, alquilo de 1 a 4 átomos de carbono, alcoxilo de 1 a 6 átomos de carbono, amino, alquilo de 1 a 6 átomos de carbono-amino, dialquilo de 1 a 6 átomos de carbono-amino, $-\text{N}(\text{C}_2\text{H}_5)_2$, cicloalquilo de 3 a 6 átomos de carbono, heterocicloalquilo de 4 a 6 átomos de carbono, heterocicloalqueno de 4 a 8 átomos de carbono, y heteroarilo de 5 a 9 átomos de carbono, en donde el alcoxilo de 1 a 6 átomos de carbono, alquilo de 1 a 6 átomos de carbono-amino, cicloalquilo de 3 a 6 átomos de carbono, heterocicloalquilo de 4 a 6 átomos de carbono, heterocicloalqueno de 4 a 8 átomos de carbono, o heteroarilo de 5 a 9 átomos de carbono de R^1 no está sustituido o está sustituido por 1 a 2 sustituyentes seleccionados independientemente a partir de halógeno, ciano, alquilo de 1 a 4 átomos de carbono, haloalquilo de 1 a 4 átomos de carbono, alcoxilo de 1 a 4 átomos de carbono, amino, alquilo de 1 a 4 átomos de carbono-amino, dialquilo de 1 a 4 átomos de carbono-amino, e hidroxi-carbonilo, y alquilo de 1 a 4 átomos de carbono-carbonilo;

25

R^3 se selecciona a partir de hidrógeno, halógeno, ciano, alquilo de 1 a 4 átomos de carbono, y haloalquilo de 1 a 4 átomos de carbono, y n es 0, 1 ó 2;

R^7 se selecciona a partir de hidrógeno o alquilo de 1 a 4 átomos de carbono;

L^3 es un enlace, fenileno, o heteroarileno de 5 a 6 átomos de carbono;

30 R^0 se selecciona a partir de hidrógeno, hidroxilo, halógeno, nitro, $-\text{N}=\text{CHN}(\text{CH}_3)_2$, alquilo de 1 a 4 átomos de carbono, heterocicloalquilo de 4 a 6 átomos de carbono-alquilo de 1 a 4 átomos de carbono, alcoxilo de 1 a 4 átomos de carbono, $-\text{NR}^{2a}\text{R}^{2b}$, $-\text{NR}^5\text{C}(\text{O})\text{R}^6$, $-\text{NR}^5\text{S}(\text{O})_2\text{R}^8$, $-\text{Si}(\text{CH}_3)_3$, cicloalquilo de 3 a 6 átomos de carbono, cicloalqueno de 5 a 6 átomos de carbono, heterocicloalquilo de 4 a 6 átomos de carbono, heterocicloalqueno de 5 a 8 átomos de carbono, arilo de 6 a 10 átomos de carbono, y heteroarilo de 5 a 6 átomos de carbono; en donde

35

el alquilo de 1 a 4 átomos de carbono, o alcoxilo de 1 a 4 átomos de carbono de R^0 no está sustituido o está sustituido por 1 a 2 sustituyentes seleccionados independientemente a partir de alcoxilo de 1 a 4 átomos de carbono, amino, fenilo y heteroarilo de 5 a 6 átomos de carbono; en donde el sustituyente de fenilo o heteroarilo de 5 a 6 átomos de carbono de R^0 está no sustituido o adicionalmente sustituido por halógeno, o alquilo de 1 a 4 átomos de carbono;

40

el cicloalquilo de 3 a 6 átomos de carbono, cicloalqueno de 5 a 6 átomos de carbono, heterocicloalquilo de 4 a 6 átomos de carbono, heterocicloalqueno de 5 a 8 átomos de carbono, arilo de 6 a 10 átomos de carbono, y heteroarilo de 5 a 6 átomos de carbono de R^0 no está sustituido o está sustituido por 1 a 4 sustituyentes seleccionados independientemente a partir de halógeno, oxo, alquilo de 1 a 4 átomos de carbono, hidroxi-alquilo de 1 a 4 átomos de carbono, haloalquilo de 1 a 4 átomos de carbono, $-(\text{CH}_2)_{1-4}\text{NR}^a\text{R}^b$, heterocicloalquilo de 4 a 6 átomos de carbono-alquilo de 1 a 4 átomos de carbono, bencilo, alcoxilo de 1 a 4 átomos de carbono, amino, alquilo de 1 a 4 átomos de carbono-amino, dialquilo de 1 a 4 átomos de carbono-amino, heterocicloalquilo de 4 a 6 átomos de carbono no sustituido y heterocicloalquilo de 4 a 6 átomos de carbono sustituido por alquilo de 1 a 4 átomos de carbono, en donde R^a y R^b se seleccionan cada uno independientemente a partir de hidrógeno, alquilo de 1 a 4 átomos de carbono, y cicloalquilo de 3 a 6 átomos de carbono;

45

R^{2a} es hidrógeno o alquilo de 1 a 4 átomos de carbono;

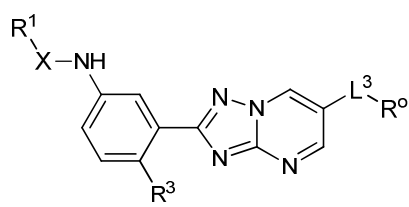
50 R^{2b} se selecciona a partir de hidrógeno, alquilo de 1 a 4 átomos de carbono, y $-\text{C}(\text{O})\text{OCH}(\text{CH}_3)_2$, en donde el alquilo de 1 a 4 átomos de carbono de R^{2b} no está sustituido o está sustituido por amino, heterocicloalquilo de

4 a 6 átomos de carbono, fenilo o heteroarilo de 5 a 6 átomos de carbono, en donde el sustituyente de heterocicloalquilo de 4 a 6 átomos de carbono, fenilo o heteroarilo de 5 a 6 átomos de carbono de R^{2b} no está sustituido o está sustituido por hidroxilo, halógeno, o alquilo de 1 a 4 átomos de carbono;

R^5 es hidrógeno o alquilo de 1 a 4 átomos de carbono;

- 5 R^6 se selecciona a partir de hidrógeno, alquilo de 1 a 4 átomos de carbono, alcoxilo de 1 a 4 átomos de carbono, cicloalquilo de 3 a 6 átomos de carbono, amino, cicloalquilo de 3 a 6 átomos de carbono, heterocicloalquilo de 4 a 6 átomos de carbono, y heteroarilo de 5 a 6 átomos de carbono, en donde el alquilo de 1 a 4 átomos de carbono, alcoxilo de 1 a 4 átomos de carbono, cicloalquilo de 3 a 6 átomos de carbono, o amino de R^6 no está sustituido o está sustituido por 1 a 2 sustituyentes seleccionados independientemente a partir de halógeno, hidroxilo, alquilo de 1 a 4 átomos de carbono, haloalquilo de 1 a 4 átomos de carbono, alcoxilo de 1 a 4 átomos de carbono, $-NR^{9a}R^{9b}$, cicloalquilo de 3 a 6 átomos de carbono, heterocicloalquilo de 5 a 6 átomos de carbono, y heteroarilo de 5 a 6 átomos de carbono, en donde R^{9a} es hidrógeno o alquilo de 1 a 4 átomos de carbono, R^{9b} se selecciona a partir de hidrógeno, alquilo de 1 a 4 átomos de carbono, alquilo de 1 a 4 átomos de carbono-carbonilo y alcoxilo de 1 a 4 átomos de carbono-carbonilo, y el sustituyente de heterocicloalquilo de 5 a 6 átomos de carbono o heteroarilo de 5 a 6 átomos de carbono de R^6 no está sustituido o está sustituido por 1 a 2 sustituyentes seleccionados independientemente a partir de hidroxilo, alquilo de 1 a 4 átomos de carbono, y alcoxilo de 1 a 4 átomos de carbono-carbonilo, el cicloalquilo de 3 a 6 átomos de carbono, o heterocicloalquilo de 4 a 6 átomos de carbono de R^6 está no sustituido o sustituido por 1 a 2 sustituyentes seleccionados independientemente a partir de halógeno, ciano, hidroxilo, alquilo de 1 a 4 átomos de carbono, haloalquilo de 1 a 4 átomos de carbono, alcoxilo de 1 a 4 átomos de carbono, amino, alquilo de 1 a 4 átomos de carbono-amino, dialquilo de 1 a 4 átomos de carbono-amino, amino-carbonilo, alcoxilo de 1 a 4 átomos de carbono-carbonilo, y alcoxilo de 1 a 4 átomos de carbono-carbonil-amino-alquilo de 1 a 4 átomos de carbono, y
- 20 el heteroarilo de 5 a 6 átomos de carbono de R^6 no está sustituido o está sustituido por 1 a 2 sustituyentes seleccionados independientemente a partir de hidroxilo, alquilo de 1 a 4 átomos de carbono, alcoxilo de 1 a 4 átomos de carbono, amino, alquilo de 1 a 4 átomos de carbono-amino, dialquilo de 1 a 4 átomos de carbono-amino, y alcoxilo de 1 a 4 átomos de carbono-carbonilo; y
- 25 R^8 es alquilo de 1 a 4 átomos de carbono, o alquilo de 1 a 4 átomos de carbono-amino.

Realización 2. Un compuesto de acuerdo con la realización 1, o una sal farmacéuticamente aceptable, o un estereoisómero del mismo, en donde el compuesto está representado por la fórmula (I):



- 35 o una sal farmacéuticamente aceptable, o un estereoisómero del mismo; en donde X es $-C(O)-$ o $-S(O)_2-$;

- R^1 se selecciona a partir de nitro, alquilo de 1 a 4 átomos de carbono, alcoxilo de 1 a 6 átomos de carbono, amino, alquilo de 1 a 6 átomos de carbono-amino, dialquilo de 1 a 6 átomos de carbono-amino, $-N(C\ 2H\ 3)_2$, cicloalquilo de 3 a 6 átomos de carbono, heterocicloalquilo de 4 a 6 átomos de carbono, heterocicloalqueno de 4 a 8 átomos de carbono, y heteroarilo de 5 a 9 átomos de carbono, en donde el alcoxilo de 1 a 6 átomos de carbono, alquilo de 1 a 6 átomos de carbono-amino, cicloalquilo de 3 a 6 átomos de carbono, heterocicloalquilo de 4 a 6 átomos de carbono, heterocicloalqueno de 4 a 8 átomos de carbono, o heteroarilo de 5 a 9 átomos de carbono de R^1 no está sustituido o está sustituido por 1 a 2 sustituyentes seleccionados independientemente a partir de halógeno, ciano, alquilo de 1 a 4 átomos de carbono, haloalquilo de 1 a 4 átomos de carbono, alcoxilo de 1 a 4 átomos de carbono, amino, alquilo de 1 a 4 átomos de carbono-amino, dialquilo de 1 a 4 átomos de carbono-amino, e hidroxi-carbonilo, y alquilo de 1 a 4 átomos de carbono-carbonilo;

R^3 se selecciona a partir de hidrógeno, halógeno, ciano, alquilo de 1 a 4 átomos de carbono, y haloalquilo de 1 a 4 átomos de carbono;

L^3 es un enlace, fenileno, o heteroarileno de 5 a 6 átomos de carbono;

- 50 R^0 se selecciona a partir de hidrógeno, hidroxilo, halógeno, nitro, $-N=CHN(CH_3)_2$, alquilo de 1 a 4 átomos de carbono, heterocicloalquilo de 4 a 6 átomos de carbono-alquilo de 1 a 4 átomos de carbono, alcoxilo de 1 a 4 átomos de carbono, $-NR^{2a}R^{2b}$, $-NR^5C(O)R^6$, $-NR^5S(O)_2R^8$, $-Si(CH_3)_3$, cicloalquilo de 3 a 6 átomos de carbono,

cicloalquenilo de 5 a 6 átomos de carbono, heterocicloalquilo de 4 a 6 átomos de carbono, heterocicloalquenilo de 5 a 6 átomos de carbono, arilo de 6 a 10 átomos de carbono, y heteroarilo de 5 a 6 átomos de carbono; en donde

- 5 el alquilo de 1 a 4 átomos de carbono, o alcoxilo de 1 a 4 átomos de carbono de R^0 no está sustituido o está sustituido por 1 a 2 sustituyentes seleccionados independientemente a partir de alcoxilo de 1 a 4 átomos de carbono, amino, fenilo y heteroarilo de 5 a 6 átomos de carbono; en donde el sustituyente de fenilo o heteroarilo de 5 a 6 átomos de carbono de R^0 no está sustituido o está sustituido por halógeno, o alquilo de 1 a 4 átomos de carbono;
- 10 el cicloalquilo de 3 a 6 átomos de carbono, cicloalquenilo de 5 a 6 átomos de carbono, heterocicloalquilo de 4 a 6 átomos de carbono, heterocicloalquenilo de 5 a 6 átomos de carbono, arilo de 6 a 10 átomos de carbono, y heteroarilo de 5 a 6 átomos de carbono de R^0 no está sustituido o está sustituido por 1 a 4 sustituyentes seleccionados independientemente a partir de halógeno, oxo, alquilo de 1 a 4 átomos de carbono, hidroxil-alquilo de 1 a 4 átomos de carbono, haloalquilo de 1 a 4 átomos de carbono, $-(CH_2)_{1-4}NR^aR^b$, heterocicloalquilo de 4 a 6 átomos de carbono-alquilo de 1 a 4 átomos de carbono, bencilo, alcoxilo de 1 a 4 átomos de carbono, amino, alquilo de 1 a 4 átomos de carbono-amino, dialquilo de 1 a 4 átomos de carbono-amino, heterocicloalquilo de 4 a 6 átomos de carbono no sustituido y heterocicloalquilo de 4 a 6 átomos de carbono sustituido por alquilo de 1 a 4 átomos de carbono, en donde R^a y R^b se seleccionan cada uno independientemente a partir de hidrógeno, alquilo de 1 a 4 átomos de carbono, y cicloalquilo de 3 a 6 átomos de carbono;
- 15 R^{2a} es hidrógeno o alquilo de 1 a 4 átomos de carbono;
- 20 R^{2b} se selecciona a partir de hidrógeno, alquilo de 1 a 4 átomos de carbono, $y-C(O)OCH(CH_3)_2$, en donde el alquilo de 1 a 4 átomos de carbono de R^{2b} no está sustituido o está sustituido por amino, heterocicloalquilo de 4 a 6 átomos de carbono, fenilo o heteroarilo de 5 a 6 átomos de carbono, en donde el sustituyente de heterocicloalquilo de 4 a 6 átomos de carbono, fenilo o heteroarilo de 5 a 6 átomos de carbono de R^{2b} no está sustituido o está sustituido por hidroxilo, halógeno, o alquilo de 1 a 4 átomos de carbono;
- 25 R^5 es hidrógeno o alquilo de 1 a 4 átomos de carbono;
- R^6 se selecciona a partir de hidrógeno, alquilo de 1 a 4 átomos de carbono, alcoxilo de 1 a 4 átomos de carbono, cicloalquiloxilo de 3 a 6 átomos de carbono, amino, cicloalquilo de 3 a 6 átomos de carbono, heterocicloalquilo de 5 a 6 átomos de carbono, y heteroarilo de 5 a 6 átomos de carbono, en donde el alquilo de 1 a 4 átomos de carbono, alcoxilo de 1 a 4 átomos de carbono, cicloalquiloxilo de 3 a 6 átomos de
- 30 carbono, o amino de R^6 no está sustituido o está sustituido por 1 a 2 sustituyentes seleccionados independientemente a partir de halógeno, hidroxilo, alquilo de 1 a 4 átomos de carbono, haloalquilo de 1 a 4 átomos de carbono, alcoxilo de 1 a 4 átomos de carbono, $-NR^{9a}R^{9b}$, cicloalquilo de 3 a 6 átomos de carbono, heterocicloalquilo de 5 a 6 átomos de carbono, y heteroarilo de 5 a 6 átomos de carbono, en donde R^{9a} es hidrógeno o alquilo de 1 a 4 átomos de carbono, R^{9b} se selecciona a partir de hidrógeno, alquilo de 1 a 4 átomos de
- 35 carbono, alquilo de 1 a 4 átomos de carbono-carbonilo y alcoxilo de 1 a 4 átomos de carbono-carbonilo, y el sustituyente de heterocicloalquilo de 5 a 6 átomos de carbono o heteroarilo de 5 a 6 átomos de carbono de R^6 está cada uno no sustituido o sustituido por 1 a 2 sustituyentes seleccionados independientemente a partir de hidroxilo, alquilo de 1 a 4 átomos de carbono, y alcoxilo de 1 a 4 átomos de carbono-carbonilo,
- 40 el cicloalquilo de 3 a 6 átomos de carbono, o heterocicloalquilo de 4 a 6 átomos de carbono de R^6 no está sustituido o está sustituido por 1 a 2 sustituyentes seleccionados independientemente a partir de halógeno, ciano, hidroxilo, alquilo de 1 a 4 átomos de carbono, haloalquilo de 1 a 4 átomos de carbono, alcoxilo de 1 a 4 átomos de carbono-alquilo de 1 a 4 átomos de carbono, alcoxilo de 1 a 4 átomos de carbono, amino, alquilo de 1 a 4 átomos de carbono-amino, dialquilo de 1 a 4 átomos de carbono-amino, amino-carbonilo, alcoxilo de 1 a 4 átomos de carbono-carbonilo, y alcoxilo de 1 a 4 átomos de carbono-carbonil-aminoalquilo de 1 a 4 átomos de
- 45 carbono, y
- el heteroarilo de 5 a 6 átomos de carbono de R^6 no está sustituido o está sustituido por 1 a 2 sustituyentes seleccionados independientemente a partir de hidroxilo, alquilo de 1 a 4 átomos de carbono, alcoxilo de 1 a 4 átomos de carbono, amino, alquilo de 1 a 4 átomos de carbono-amino, dialquilo de 1 a 4 átomos de carbono-amino, y alcoxilo de 1 a 4 átomos de carbono-carbonilo; y R^8 es alquilo de 1 a 4 átomos de carbono, o alquilo de 1 a 4 átomos de carbono-amino.
- 50

Realización 3. Un compuesto de acuerdo con la realización 1 ó 2, o una sal farmacéuticamente aceptable, o un estereoisómero del mismo, en donde X es $-C(O)-$.

- 55 Realización 4. Un compuesto de acuerdo con cualquiera de las realizaciones 1 a 3, o una sal farmacéuticamente aceptable, o estereoisómero del mismo, en donde R^1 se selecciona a partir de alquilo de 1 a 4 átomos de carbono, alcoxilo de 1 a 4 átomos de carbono, amino, alquilo de 1 a 4 átomos de carbono-amino, dialquilo de 1

a 4 átomos de carbono-amino, $-\text{N}(\text{C}_2\text{H}_5)_2$, cicloalquilo de 3 a 6 átomos de carbono, heterocicloalquilo de 4 a 6 átomos de carbono, y heteroarilo de 5 a 6 átomos de carbono, en donde

el alcoxilo de 1 a 6 átomos de carbono, o alquilo de 1 a 6 átomos de carbono-amino de R^1 no está sustituido o está sustituido por 1 a 2 sustituyentes seleccionados independientemente a partir de alquilo de 1 a 4 átomos de carbono, y alcoxilo de 1 a 4 átomos de carbono; y

el cicloalquilo de 3 a 6 átomos de carbono, heterocicloalquilo de 4 a 6 átomos de carbono o heteroarilo de 5 a 6 átomos de carbono de R^1 no está sustituido o está sustituido por 1 a 2 sustituyentes seleccionados independientemente a partir de halógeno, ciano, alquilo de 1 a 4 átomos de carbono, haloalquilo de 1 a 4 átomos de carbono, alcoxilo de 1 a 4 átomos de carbono, amino, alquilo de 1 a 6 átomos de carbono-amino, dialquilo de 1 a 6 átomos de carbono-amino, e hidroxí-carbonilo.

Realización 5. Un compuesto de acuerdo con cualquiera de las realizaciones 1 a 3, o una sal farmacéuticamente aceptable, o un estereoisómero del mismo, en donde R^1 se selecciona a partir de alcoxilo de 1 a 4 átomos de carbono, dialquilo de 1 a 4 átomos de carbono-amino, $-\text{N}(\text{C}_2\text{H}_5)_2$, ciclobutilo, azetidino, pirrolidinilo, furanilo y oxazolilo, en donde el ciclobutilo, azetidino, pirrolidinilo, furanilo u oxazolilo no está sustituido o está sustituido por 1 a 2 sustituyentes seleccionados independientemente a partir de halógeno, alquilo de 1 a 4 átomos de carbono, alcoxilo de 1 a 4 átomos de carbono, dialquilo de 1 a 4 átomos de carbono-amino, e hidroxí-carbonilo.

Realización 6. Un compuesto de acuerdo con cualquiera de las realizaciones 1 a 5, o una sal farmacéuticamente aceptable, o un estereoisómero del mismo, en donde R^3 es halógeno.

Realización 7. Un compuesto de acuerdo con cualquiera de las realizaciones 1 a 6, o una sal farmacéuticamente aceptable, o un estereoisómero del mismo, en donde L^3 es un enlace.

Realización 8. Un compuesto de acuerdo con cualquiera de las realizaciones 1 a 7, o una sal farmacéuticamente aceptable, o un estereoisómero del mismo, en donde R^0 se selecciona a partir de hidrógeno, hidroxilo, halógeno, alquilo de 1 a 4 átomos de carbono, alcoxilo de 1 a 4 átomos de carbono, amino, alquilo de 1 a 4 átomos de carbono-amino, dialquilo de 1 a 4 átomos de carbono-amino, $-\text{NH}(\text{CH}_2)_{1-2}$ -fenilo, $-\text{NR}^5\text{C}(\text{O})\text{R}^6$, $-\text{Si}(\text{CH}_3)_3$, cicloalquilo de 3 a 6 átomos de carbono, cicloalqueno de 5 a 6 átomos de carbono, heterocicloalquilo de 4 a 6 átomos de carbono, heterocicloalqueno de 4 a 6 átomos de carbono, fenilo, y heteroarilo de 5 a 6 átomos de carbono, en donde

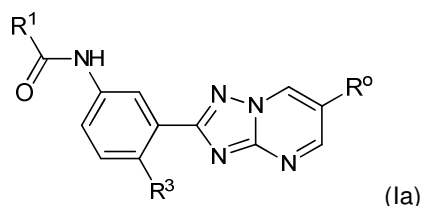
el cicloalquilo de 3 a 6 átomos de carbono, cicloalqueno de 5 a 6 átomos de carbono, heterocicloalquilo de 4 a 6 átomos de carbono, heterocicloalqueno de 4 a 6 átomos de carbono, fenilo, o heteroarilo de 5 a 6 átomos de carbono de R^0 no está sustituido o está sustituido por 1 a 4 sustituyentes seleccionados independientemente a partir de halógeno, alquilo de 1 a 4 átomos de carbono, $-(\text{CH}_2)_{1-4}\text{OH}$, haloalquilo de 1 a 4 átomos de carbono, $-(\text{CH}_2)_{1-4}\text{NR}^a\text{R}^b$, heterocicloalquilo de 4 a 6 átomos de carbono- alquilo de 1 a 4 átomos de carbono, bencilo, alcoxilo de 1 a 4 átomos de carbono, amino, alquilo de 1 a 4 átomos de carbono-amino, dialquilo de 1 a 4 átomos de carbono-amino, heterocicloalquilo de 6 átomos de carbono no sustituido y heterocicloalquilo de 6 átomos de carbono sustituido por alquilo de 1 a 4 átomos de carbono, en donde R^a y R^b se seleccionan cada uno independientemente a partir de hidrógeno, alquilo de 1 a 4 átomos de carbono, y cicloalquilo de 3 a 6 átomos de carbono;

R^5 es hidrógeno o alquilo de 1 a 4 átomos de carbono; y

R^6 se selecciona a partir de alquilo de 1 a 6 átomos de carbono, alcoxilo de 1 a 6 átomos de carbono, cicloalquilo de 3 a 6 átomos de carbono, heterocicloalquilo de 5 a 6 átomos de carbono, y heteroarilo de 5 a 6 átomos de carbono, cada uno de los cuales no está sustituido o está sustituido por 1 a 2 sustituyentes seleccionados independientemente a partir de hidroxilo, alquilo de 1 a 6 átomos de carbono, alcoxilo de 1 a 4 átomos de carbono, amino, y alquilo de 1 a 4 átomos de carbono-amino.

Realización 9. Un compuesto de acuerdo con cualquiera de las realizaciones 1 a 7, o una sal farmacéuticamente aceptable, o un estereoisómero del mismo, en donde R^0 se selecciona a partir de hidrógeno, cloro, bromo, butilo terciario, isopropil-amino, isopropoxi-carbonil-amino, metil-etil-amino, metil-isopropil-amino, dimetilamino, dietil-amino, $-\text{Si}(\text{CH}_3)_3$, ciclopropilo, ciclopentenilo, azetidino, pirrolidinilo, piperidinilo, piperazinilo, morfolinilo, 2,5-dihidro-1H-pirrolilo, 1,2,5,6-tetrahidro-piridinilo, azabicyclo-[3.2.1]-oct-3-en-3-ilo, 3,6-dihidro-2H-piranilo, pirazolilo, fenilo, piridinilo, y pirazinilo; en donde el ciclopropilo, ciclopentenilo, azetidino, pirrolidinilo, piperidinilo, azabicyclo-[3.2.1]-oct-3-en-3-ilo, piperazinilo, morfolinilo, 2,5-dihidro-1H-pirrolilo, 1,2,5,6-tetrahidro-piridinilo, 3,6-dihidro-2H-piranilo, pirazolilo, fenilo, piridinilo, o pirazinilo no está sustituido o está sustituido por 1 a 4 sustituyentes seleccionados independientemente a partir de flúor, cloro, alquilo de 1 a 4 átomos de carbono, trifluoro-metilo, morfolinil-etilo, bencilo, alcoxilo de 1 a 4 átomos de carbono, piperazinilo, N-metil-piperazinilo, y morfolinilo.

Realización 10. Un compuesto de acuerdo con la realización 1 ó 2, en donde el compuesto está representado por la fórmula la:



o una sal farmacéuticamente aceptable, o un estereoisómero del mismo; en donde

R^1 se selecciona a partir de alcoxilo de 1 a 4 átomos de carbono, dialquilo de 1 a 4 átomos de carbono-amino, cicloalquilo de 3 a 6 átomos de carbono, heterocicloalquilo de 4 a 6 átomos de carbono, y heteroarilo de 5 a 6 átomos de carbono, en donde el cicloalquilo de 3 a 6 átomos de carbono, heterocicloalquilo de 4 a 6 átomos de carbono, o heteroarilo de 5 a 6 átomos de carbono no está sustituido o está sustituido por 1 a 2 sustituyentes seleccionados independientemente a partir de halógeno, alquilo de 1 a 4 átomos de carbono, alcoxilo de 1 a 4 átomos de carbono, dialquilo de 1 a 4 átomos de carbono-amino, e hidroxi-carbonilo;

R^3 es halo;

R^0 se selecciona a partir de hidrógeno, halógeno, alquilo de 1 a 4 átomos de carbono, $-NR^{2a}R^{2b}$, $-\text{Si}(\text{CH}_3)_3$, cicloalquilo de 3 a 6 átomos de carbono, cicloalqueno de 5 a 6 átomos de carbono, heterocicloalquilo de 4 a 6 átomos de carbono, heterocicloalqueno de 5 a 6 átomos de carbono, fenilo, y heteroarilo de 5 a 6 átomos de carbono; en donde

R^{2a} es hidrógeno o alquilo de 1 a 4 átomos de carbono;

R^{2b} se selecciona a partir de hidrógeno, alquilo de 1 a 4 átomos de carbono, y $-\text{C}(\text{O})\text{OCH}(\text{CH}_3)_2$;

y el cicloalquilo de 3 a 6 átomos de carbono, cicloalqueno de 5 a 6 átomos de carbono, heterocicloalquilo de 4 a 6 átomos de carbono, heterocicloalqueno de 5 a 6 átomos de carbono, fenilo, o heteroarilo de 5 a 6 átomos de carbono de R^0 no está sustituido o está sustituido por 1 a 4 sustituyentes seleccionados independientemente a partir de halógeno, alquilo de 1 a 4 átomos de carbono, halo- alquilo de 1 a 4 átomos de carbono, heterocicloalquilo de 4 a 6 átomos de carbono-alquilo de 1 a 4 átomos de carbono, bencilo, alcoxilo de 1 a 4 átomos de carbono, heterocicloalquilo de 6 átomos de carbono no sustituido, y heterocicloalquilo de 6 átomos de carbono sustituido por alquilo de 1 a 4 átomos de carbono.

Realización 11. Un compuesto de acuerdo con la realización 10, o una sal farmacéuticamente aceptable, o un estereoisómero del mismo, en donde

R^1 es oxazolilo o pirrolidinilo, en donde el oxazolilo o pirrolidinilo no está sustituido o está sustituido por 1 a 2 sustituyentes seleccionados independientemente a partir de halógeno, alquilo de 1 a 4 átomos de carbono, alcoxilo de 1 a 4 átomos de carbono, dialquilo de 1 a 4 átomos de carbono-amino, e hidroxi-carbonilo;

R^3 es flúor o cloro;

R^0 se selecciona a partir de alquilo de 1 a 4 átomos de carbono, pirrolidinilo, fenilo y piridinilo, en donde el pirrolidinilo, fenilo o piridinilo no está sustituido o está sustituido por un sustituyente seleccionado a partir de halógeno, alquilo de 1 a 4 átomos de carbono, haloalquilo de 1 a 4 átomos de carbono, alcoxilo de 1 a 4 átomos de carbono, heterocicloalquilo de 6 átomos de carbono no sustituido, y heterocicloalquilo de 6 átomos de carbono sustituido por alquilo de 1 a 4 átomos de carbono.

Realización 12. Un compuesto o una sal farmacéuticamente aceptable, o un estereoisómero del mismo; de acuerdo con la realización 1, seleccionado a partir de los compuestos 1 a 97 listados en la Tabla 1.

Realización 13. Un compuesto o una sal farmacéuticamente aceptable, o un estereoisómero, de acuerdo con la forma de realización 2, seleccionado a partir de los compuestos 1 a 80 listados en la Tabla 4.

Realización 14. Una composición farmacéutica, la cual comprende un compuesto de acuerdo con cualquiera de las formas de realización 1 a 13, como un ingrediente activo, y cuando menos un excipiente.

Realización 15. Un compuesto, o una sal, tautómero o estereoisómero del mismo, de acuerdo con cualquiera de las realizaciones 1 a 13, o una composición farmacéutica de acuerdo con la realización 14, para tratar, prevenir, inhibir, mitigar o erradicar la patología y/o sintomatología de una enfermedad parasitaria, en donde la enfermedad se selecciona a partir de leishmaniasis, tripanosomiasis africana humana y la enfermedad de Chagas, y en donde el compuesto es opcionalmente utilizado en combinación con un segundo agente.

Realización 16. El compuesto o la composición de acuerdo con la realización 15, en donde el compuesto es capaz de inhibir la actividad proteolítica de los proteasomas de dicho parásito.

Realización 17. El compuesto o la composición de acuerdo con la realización 15, en donde el compuesto es capaz de inhibir la actividad proteolítica de tipo quimotripsina de los proteasomas de dicho parásito.

5 Realización 18. El compuesto o la composición de cualquiera de las realizaciones 15 a 17, en donde la enfermedad parasitaria es leishmaniasis, en donde el segundo agente se selecciona a partir de estibogluconato, antimonio de meglumina, anfotericina, miltefosina y paromomicina.

10 Realización 19. El compuesto o la composición de cualquiera de las realizaciones 15 a 17, en donde la enfermedad parasitaria es la tripanosomiasis africana humana, en donde el segundo agente se selecciona a partir de pentamidina, suramina, melarsoprol, eflornitina y nifurtimox.

15 Realización 20. El compuesto o la composición de cualquiera de las realizaciones 15 a 17, en donde la enfermedad parasitaria es la enfermedad de Chagas, en donde el segundo agente se selecciona a partir de benzonidazol, nifurtimox y anfotericina.

20 Como se utiliza en la presente, la expresión “un isómero óptico” o “un estereoisómero” se refiere a cualquiera de las diferentes configuraciones estereoisoméricas, las cuales pueden existir para un compuesto dado de la presente invención, e incluyen los isómeros geométricos. Se entiende que un sustituyente se puede unir en un centro quiral de un átomo de carbono. El término “quiral” se refiere a las moléculas que tienen la propiedad de no poderse superponer en su compañera de imagen de espejo, mientras que el término “aquiral” se refiere a las moléculas que se pueden superponer en su compañera de imagen de espejo. Por consiguiente, la invención incluye los enantiómeros, diastereómeros o racematos del compuesto. “Enantiómeros” son un par de estereoisómeros que son imágenes de espejo que no se pueden superponer una en la otra. Una mezcla de 1:1 de un par de enantiómeros es una mezcla “racémica”. El término se utiliza para designar una mezcla racémica donde sea apropiado. “Diaestereoisómeros” son estereoisómeros que tienen cuando menos dos átomos asimétricos, pero que no son imágenes de espejo uno del otro. La estereoquímica absoluta se especifica de acuerdo con el sistema R-S de Cahn-Ingold-Prelog. Cuando un compuesto es un enantiómero puro, la estereoquímica en cada átomo de carbono quiral se puede especificar mediante cualquiera de R o S. Los compuestos resueltos cuya configuración absoluta se desconoce, pueden ser designados como (+) o (-) dependiendo de la dirección (dextrógira o levógira) en la que rotan la luz polarizada en el plano en la longitud de onda de la línea de sodio D. Ciertos compuestos descritos en la presente contienen uno o más centros o ejes asimétricos y, por consiguiente, pueden dar lugar a enantiómeros, diastereómeros, y otras formas estereoisoméricas que se puedan definir en términos de estereoquímica absoluta, como (R) o (S).

35 Dependiendo de la elección de los materiales de partida y de los procedimientos, los compuestos pueden estar presentes en la forma de uno de los posibles isómeros o como mezclas de los mismos, por ejemplo, como los isómeros ópticos puros, o como mezclas de isómeros, tales como racematos y mezclas de diastereoisómeros, dependiendo del número de átomos de carbono asimétricos. La presente invención pretende incluir todos los posibles isómeros, incluyendo las mezclas racémicas, las mezclas diastereoméricas, y las formas ópticamente puras. Los isómeros (R) y (S) ópticamente activos se pueden preparar utilizando sintones quirales o reactivos quirales, o se pueden resolver empleando las técnicas convencionales. Si el compuesto contiene un doble enlace, el sustituyente puede estar en la configuración E o Z. Si el compuesto contiene un cicloalquilo disustituido, el sustituyente de cicloalquilo puede tener una configuración cis o trans. También se pretende incluir todas las formas tautoméricas.

40 Como se utilizan en la presente, los términos “sal” o “sales” se refieren a una sal de adición de ácido o de adición de base de un compuesto de la invención. Las “sales” incluyen en particular, las “sales farmacéuticas aceptables”. El término “sales farmacéuticamente aceptables” se refiere a las sales que conservan la efectividad biológica y las propiedades de los compuestos de esta invención, y que típicamente no son biológicamente o de otra manera indeseables. En muchos casos, los compuestos de la presente invención son capaces de formar sales de ácido y/o de base en virtud de la presencia de los grupos amino y/o carboxilo, o grupos similares a los mismos.

55 Las sales de adición de ácido farmacéuticamente aceptables se pueden formar con ácidos inorgánicos y ácidos orgánicos, por ejemplo, las sales de acetato, aspartato, benzoato, besilato, bromuro/bromhidrato, bicarbonato/carbonato, bisulfato/sulfato, alcanfor-sulfonato, cloruro/clorhidrato, clorteofilonato, citrato, etan-disulfonato, fumarato, gluceptato, gluconato, glucuronato, hipurato, yodhidrato/yoduro, isetonato, lactato, lactobionato, lauril-sulfato, malato, maleato, malonato, mandelato, mesilato, metil-sulfato, naftoato, napsilato, nicotinato, nitrato, octadecanoato, oleato, oxalato, palmitato, pamoato, fosfato / fosfato ácido / fosfato diácido, poligalacturonato, propionato, estearato, succinato, sulfosalicilato, tartrato, tosilato y trifluoroacetato.

60 Los ácidos inorgánicos a partir de los cuales se pueden derivar las sales incluyen, por ejemplo, ácido clorhídrico, ácido bromhídrico, ácido sulfúrico, ácido nítrico, ácido fosfórico, y similares. Los ácidos orgánicos a partir de los cuales se pueden derivar las sales incluyen, por ejemplo, ácido acético, ácido propiónico, ácido glicólico, ácido

oxálico, ácido maleico, ácido malónico, ácido succínico, ácido fumárico, ácido tartárico, ácido cítrico, ácido benzoico, ácido mandélico, ácido metansulfónico, ácido etansulfónico, ácido toluensulfónico, ácido sulfosalicílico, y similares. Las sales de adición de base farmacéuticamente aceptables se pueden formar con bases inorgánicas y orgánicas.

Las bases inorgánicas a partir de las cuales se pueden derivar las sales incluyen, por ejemplo, las sales de amonio y de los metales a partir de las columnas I a XII de la Tabla Periódica. En ciertas realizaciones, las sales se derivan a partir de sodio, potasio, amonio, calcio, magnesio, hierro, plata, zinc, y cobre; las sales particularmente adecuadas incluyen las sales de amonio, potasio, sodio, calcio y magnesio.

Las bases orgánicas a partir de las cuales se pueden derivar las sales incluyen, por ejemplo, aminas primarias, secundarias, y terciarias, aminas sustituidas, incluyendo las aminas sustituidas que se presentan naturalmente, aminas cíclicas, resinas básicas de intercambio de iones, y similares. Ciertas aminas orgánicas incluyen isopropil-amina, benzatina, colinato, dietanolamina, dietilamina, lisina, meglumina, piperazina y trometamina.

Las sales farmacéuticamente aceptables de la presente invención se pueden sintetizar a partir de una fracción básica o ácida, mediante los métodos químicos convencionales. En términos generales, estas sales se pueden preparar mediante la reacción de las formas de ácido libre de estos compuestos con una cantidad estequiométrica de la base apropiada (tal como hidróxido, carbonato, o bicarbonato de Na, Ca, Mg, o K, o similares), o mediante la reacción de las formas de base libre de estos compuestos con una cantidad estequiométrica del ácido apropiado. Estas reacciones típicamente se llevan a cabo en agua o en un solvente orgánico, o en una mezcla de los dos. En términos generales, es recomendable el uso de medios no acuosos como éter, acetato de etilo, etanol, isopropanol, o acetonitrilo, cuando sea practicable. Las listas de las sales adecuadas adicionales se pueden encontrar, por ejemplo, en "Remington's Pharmaceutical Sciences", 20^a Edición, Mack Publishing Company, Easton, Pa., (1985); y en "Handbook of Pharmaceutical Salts: Properties, Selection and Use" por Stahl y Wermuth (Wiley-VCH, Weinheim, Alemania, 2002).

Cualquier fórmula dada en la presente, también pretende representar las formas no marcadas así como las formas isotópicamente marcadas de los compuestos. Los compuestos isotópicamente marcados tienen las estructuras ilustradas por las fórmulas dadas en la presente, excepto que uno o más átomos son reemplazados por un átomo que tenga una masa atómica o número de masa seleccionados. Los ejemplos de los isótopos que se pueden incorporar en los compuestos de la invención incluyen los isótopos de hidrógeno, carbono, nitrógeno, oxígeno, fósforo, flúor, y cloro, tales como ^2H , ^3H , ^{11}C , ^{13}C , ^{14}C , ^{15}N , ^{18}F , ^{31}P , ^{32}P , ^{35}S , ^{36}Cl , ^{125}I , respectivamente. La invención incluye diferentes compuestos isotópicamente marcados, como se definen en la presente, por ejemplo, aquéllos en donde están presentes isótopos radioactivos, tales como ^3H y ^{14}C , o aquéllos en donde están presentes isótopos no radioactivos, tales como ^2H y ^{13}C . Estos compuestos isotópicamente marcados son útiles en los estudios metabólicos (con ^{14}C), en los estudios de cinética de reacción (con, por ejemplo, ^2H o ^3H), en las técnicas de detección o de formación de imágenes, tales como tomografía por emisión de positrones (PET) o tomografía computarizada con emisión de un solo fotón (SPECT), incluyendo los ensayos de distribución del fármaco o del sustrato en el tejido, o en el tratamiento radioactivo de los pacientes. En particular, un ^{18}F o un compuesto marcado puede ser particularmente deseable para los estudios de PET o SPECT. Los compuestos isotópicamente marcados de la fórmula (I) se pueden preparar en términos generales mediante las técnicas convencionales conocidas por los expertos en este campo o mediante procesos análogos a aquéllos descritos en los ejemplos y en las preparaciones acompañantes utilizando reactivos isotópicamente marcados apropiados en lugar del reactivo no marcado previamente empleado.

Además, la sustitución con isótopos más pesados, en particular deuterio (es decir, ^2H o D), puede proporcionar ciertas ventajas terapéuticas resultantes de la mayor estabilidad metabólica, por ejemplo, un aumento de la vida media *in vivo* o requerimientos de dosificación reducida o una mejora en el índice terapéutico. Se entiende que el deuterio en este contexto se considera como un sustituyente de un compuesto de la fórmula (I). La concentración de este isótopo más pesado, específicamente deuterio, se puede definir por el factor de enriquecimiento isotópico. El término "factor de enriquecimiento isotópico", como se utiliza en la presente, significa la proporción entre la abundancia isotópica y la abundancia natural de un isótopo especificado. Si un sustituyente en un compuesto de esta invención es denotado como deuterio, este compuesto tiene un factor de enriquecimiento isotópico para cada átomo de deuterio designado de cuando menos 3.500 (52,5 por ciento de incorporación de deuterio en cada átomo de deuterio designado), de cuando menos 4.000 (60 por ciento de incorporación de deuterio), de cuando menos 4.500 (67,5 por ciento de incorporación de deuterio), de cuando menos 5.000 (75 por ciento de incorporación de deuterio), de cuando menos 5.500 (82,5 por ciento de incorporación de deuterio), de cuando menos 6.000 (90 por ciento de incorporación de deuterio), de cuando menos 6.333,3 (95 por ciento de incorporación de deuterio), de cuando menos 6.466,7 (97 por ciento de incorporación de deuterio), de cuando menos 6.600 (99 por ciento de incorporación de deuterio), o de cuando menos 6.633,3 (99,5 por ciento de incorporación de deuterio).

Los solvatos farmacéuticamente aceptables de acuerdo con la invención incluyen aquéllos en donde el solvente

de cristalización puede ser isotópicamente sustituido por ejemplo, D₂O, d₆-acetona, d₆-DMSO.

Los compuestos de la invención, es decir, los compuestos de la fórmula (I) que contienen grupos capaces de actuar como donadores y/o aceptores para los enlaces de hidrógeno, pueden ser capaces de formar cocristales con formadores de cocristales adecuados. Estos cocristales se pueden preparar a partir de los compuestos de la fórmula (I) mediante los procedimientos de formación de cocristales conocidos. Estos procedimientos incluyen moler, calentar, co-sublimar, co-fusionar, o poner en contacto en solución los compuestos de la fórmula (I) con el formador de cocristales bajo condiciones de cristalización, y aislar los cocristales formados de esta manera. Los formadores de cocristales adecuados incluyen aquéllos descritos en la Publicación Internacional Número WO 2004/078163. Por consiguiente, la invención proporciona además cocristales que comprenden un compuesto de la fórmula (I).

Como se utiliza en la presente, el término "vehículo farmacéuticamente aceptable" incluye cualquiera y todos los solventes, medios de dispersión, recubrimientos, tensoactivos, antioxidantes, conservadores (por ejemplo, agentes antibacterianos, agentes anti-fúngicos), agentes isotónicos, agentes retardantes de absorción, sales, conservadores, estabilizantes de fármacos, aglutinantes, excipientes, agentes de desintegración, lubricantes, agentes edulcorantes, agentes saborizantes, tintes, y similares, y combinaciones de los mismos, como serían conocidos por los expertos en este campo (véase, por ejemplo, Remington's Pharmaceutical Sciences, 18a. Edición, Mack Printing Company, 1990, páginas 1289-1329). Excepto hasta donde cualquier vehículo convencional sea incompatible con el ingrediente activo, se contempla su uso en las composiciones terapéuticas o farmacéuticas.

El término "una cantidad terapéuticamente efectiva" de un compuesto de la presente invención se refiere a una cantidad del compuesto de la presente invención que provocará la respuesta biológica o médica de un sujeto, por ejemplo, la reducción o inhibición de la actividad de una enzima o de una proteína, o que mitigará los síntomas, aliviará las condiciones, hará más lento o retardará el progreso de la enfermedad, o prevendrá una enfermedad, etc. En una realización no limitante, el término "una cantidad terapéuticamente efectiva" se refiere a la cantidad del compuesto de la presente invención que, cuando se administra a un sujeto, es efectiva para: (1) cuando menos parcialmente aliviar, inhibir, prevenir y/o mitigar una afección, o un trastorno, o una enfermedad (i) mediada por *Plasmodium* o (ii) asociada con la actividad de *Plasmodium*, o (iii) caracterizada por una actividad (normal o anormal) de *Plasmodium*, o (2) reducir o inhibir la actividad de *Plasmodium*; o (3) reducir o inhibir el crecimiento de *Plasmodium*. En otra realización no limitante, el término "una cantidad terapéuticamente efectiva" se refiere a la cantidad del compuesto de la presente invención que, cuando se administra a una célula, o a un tejido, o a un material biológico no celular, o a un medio, es efectiva para reducir o inhibir cuando menos parcialmente la actividad de *Plasmodium*; o para reducir o inhibir cuando menos parcialmente, el crecimiento de *Plasmodium*.

Como se utiliza en la presente, el término "sujeto" se refiere a un animal. Típicamente el animal es un mamífero. Un sujeto también se refiere a, por ejemplo, primates (por ejemplo, seres humanos, masculinos o femeninos), reses, ovejas, cabras, caballos, perros, gatos, conejos, ratas, ratones, peces, aves, y similares. En ciertas realizaciones, el sujeto es un primate. En todavía otras realizaciones, el sujeto es un ser humano.

Como se utiliza en la presente, el término "inhibir", "inhibición" o "inhibiendo" se refiere a la reducción o supresión de una afección, síntoma, o trastorno, o enfermedad dada, o a una disminución significativa en la actividad de la línea base de una actividad o proceso biológico. Un inhibidor de la actividad del proteasoma se refiere a un agente que es capaz de disminuir la actividad proteolítica de tipo quimotripsina del proteasoma hasta cuando menos el 10 por ciento, 20 por ciento, 30 por ciento, 50 por ciento, 60 por ciento, 70 por ciento, 80 por ciento, o hasta cuando menos el 90 por ciento de un control no tratado.

Como se utiliza en la presente, el término "tratar", "tratando" o "tratamiento" de cualquier enfermedad o trastorno, se refiere, en una realización, a mitigar la enfermedad o el trastorno (es decir, hacer más lento o detener o reducir el desarrollo de la enfermedad o de cuando menos uno de los síntomas clínicos de la misma). En otra realización, "tratar", "tratando" o "tratamiento" se refiere a aliviar o mitigar cuando menos un parámetro físico, incluyendo aquéllos que no puedan ser discernibles por el paciente. En aún otra realización, "tratar", "tratando" o "tratamiento" se refiere a modular la enfermedad o el trastorno, ya sea físicamente (por ejemplo, la estabilización de un síntoma discernible), fisiológicamente (por ejemplo, la estabilización de un parámetro físico), o ambas. En aún otra realización, "tratar", "tratando" o "tratamiento" se refiere a prevenir o retardar el establecimiento o desarrollo o progreso de la enfermedad o del trastorno.

Como se utiliza en la presente, un sujeto está "en necesidad de" un tratamiento si este sujeto se beneficiaría biológicamente, médicamente o en su calidad de vida a partir de dicho tratamiento.

Como se utiliza en la presente, el término "un", "una", "el" y "la" y términos similares utilizados en el contexto de la presente invención (en especial en el contexto de las reivindicaciones) se deben interpretar para cubrir tanto

el singular como el plural, a menos que se indique de otra manera en la presente o que sea claramente contradicho por el contexto.

Cualquier átomo asimétrico (por ejemplo, de carbono, o similares) de los compuestos de la presente invención puede estar presente en una forma racémica o enantioméricamente enriquecida, por ejemplo, en la configuración (R), (S), o (R,S). En ciertas realizaciones, cada átomo asimétrico tiene cuando menos el 50 por ciento de exceso enantiomérico, cuando menos el 60 por ciento de exceso enantiomérico, cuando menos el 70 por ciento de exceso enantiomérico, cuando menos el 80 por ciento de exceso enantiomérico, cuando menos el 90 por ciento de exceso enantiomérico, cuando menos el 95 por ciento de exceso enantiomérico, o cuando menos el 99 por ciento de exceso enantiomérico en la configuración (R) o (S). Los sustituyentes en los átomos con dobles enlaces insaturados, si es posible, pueden estar presentes en la forma cis (Z) o trans (E).

De conformidad con lo anterior, como se utiliza en la presente, un compuesto de la presente invención puede estar en la forma de uno de los posibles isómeros, rotámeros, atropisómeros, tautómeros o mezclas de los mismos, por ejemplo, como isómeros geométricos (cis o trans), diastereómeros, isómeros ópticos (antípodos), o racematos sustancialmente puros o mezclas de los mismos.

Cualesquiera mezclas de isómeros resultantes se pueden separar con base en las diferencias fisicoquímicas de los constituyentes, en los isómeros geométricos u ópticos puros o sustancialmente puros, diastereómeros, racematos, por ejemplo, mediante cromatografía y/o cristalización fraccionaria.

Cualesquiera racematos resultantes de los productos finales o intermediarios se pueden resolver en los antípodos ópticos mediante los métodos conocidos, por ejemplo, mediante la separación de las sales diastereoméricas de los mismos, obtenidas con un ácido o una base ópticamente activa, y la liberación del compuesto ácido o básico ópticamente activo. En particular, por consiguiente, se puede emplear una fracción básica para resolver los compuestos de la presente invención en sus antípodos ópticos, por ejemplo, mediante la cristalización fraccionaria de una sal formada con un ácido ópticamente activo, por ejemplo, el ácido tartárico, ácido dibenzoil-tartárico, ácido diacetil-tartárico, ácido di-O,O'-p-toluoil-tartárico, ácido mandélico, ácido málico o ácido alcanfor-10-sulfónico. Los productos racémicos también se pueden resolver mediante cromatografía quiral, por ejemplo, cromatografía de líquidos a alta presión (HPLC), utilizando un adsorbente quiral.

Adicionalmente, los compuestos de la presente invención, incluyendo sus sales, también se pueden obtener en la forma de sus hidratos, o pueden incluir otros solventes utilizados para su cristalización. Los compuestos de la presente invención pueden formar, inherentemente o por diseño, solvatos, con solventes farmacéuticamente aceptables (incluyendo agua); por consiguiente, se pretende que la invención abarque las formas tanto solvatadas como no solvatadas. El término "solvato" se refiere a un complejo molecular de un compuesto de la presente invención (incluyendo las sales farmacéuticamente aceptables del mismo), con una o más moléculas de solvente. Estas moléculas de solvente son aquéllas comúnmente utilizadas en la técnica farmacéutica, que son conocidas como inocuas para el receptor, por ejemplo, agua, etanol, y similares. El término "hidrato" se refiere al complejo en donde la molécula de solvente es agua.

Los compuestos de la presente invención, incluyendo las sales, hidratos y solvatos de los mismos, pueden formar, inherentemente o por diseño, polimorfos.

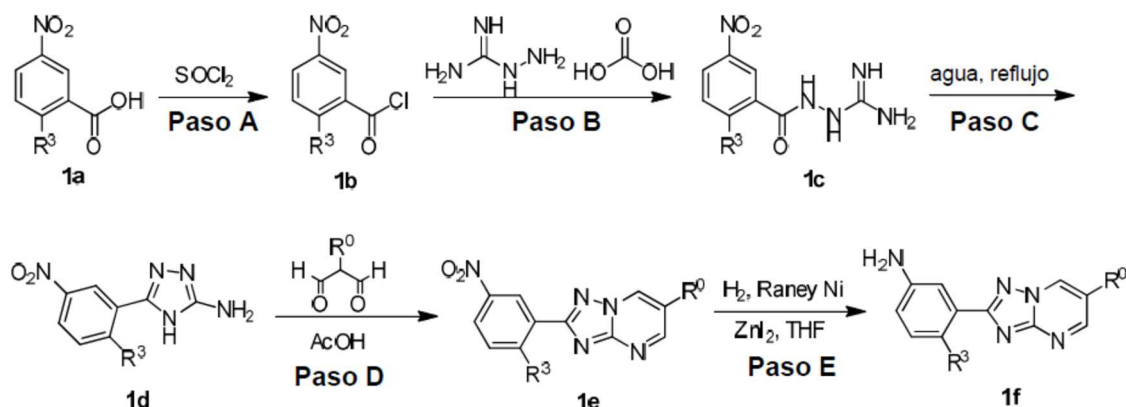
PROCESOS GENERALES PARA LA PREPARACIÓN DE LOS COMPUESTOS DE LA INVENCION

La presente invención también incluye procesos para la preparación de los compuestos de la invención. En las reacciones descritas, puede ser necesario proteger a los grupos funcionales reactivos, por ejemplo, los grupos hidroxilo, amino, imino, tio, o carboxilo, en donde se deseen éstos en el producto final, para evitar su participación indeseada en las reacciones. Se pueden utilizar los grupos protectores convencionales de acuerdo con la práctica estándar, por ejemplo, véase T.W. Greene y P. G. M. Wuts en "*Protective Groups in Organic Synthesis*", John Wiley and Sons, 1991.

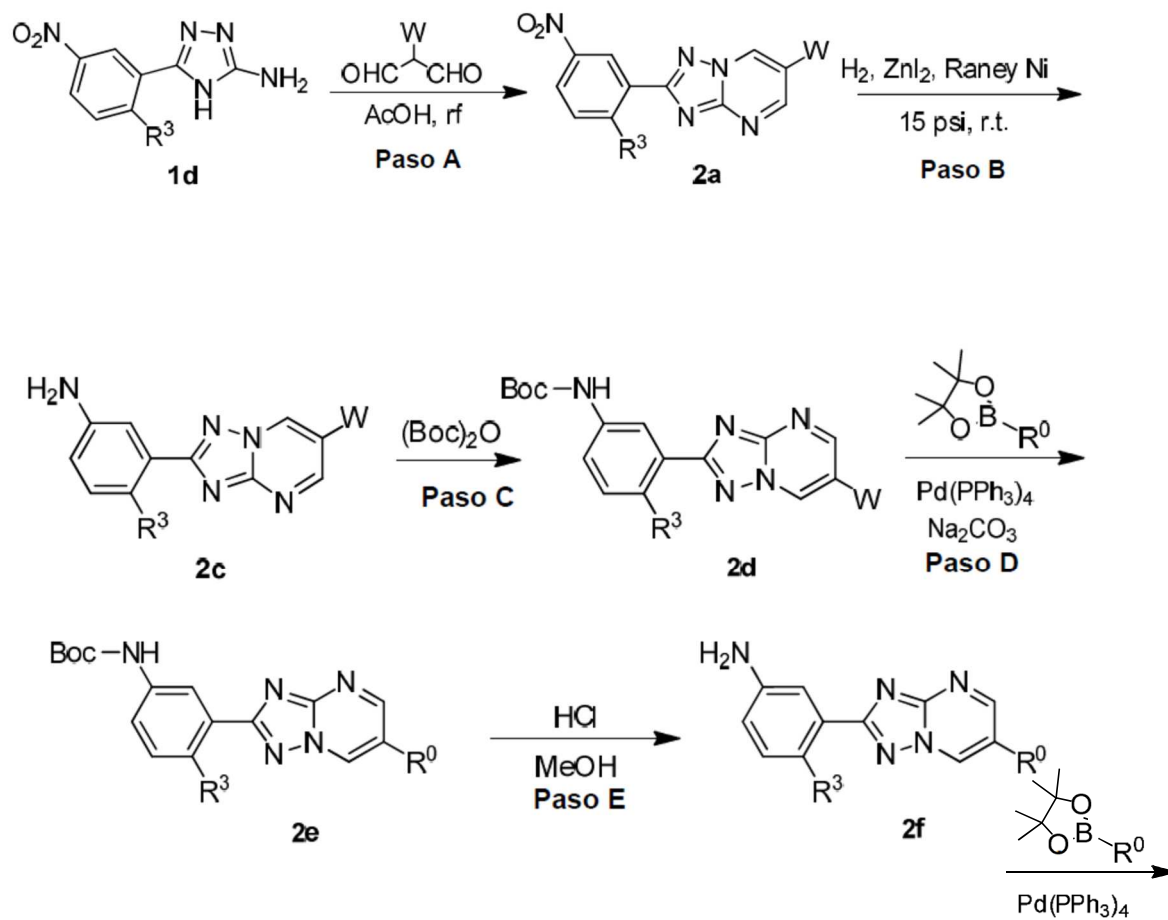
Típicamente, los compuestos de la fórmula (I) se pueden preparar de acuerdo con los esquemas 1 a 8 proporcionados a continuación, en donde las variables: n, X, L³, R⁰, R¹, R^{2a}, R^{2b}, R³, R⁵, R⁶, R⁷, R⁸, R^a, R^b, R^{9a}, R^{9b}, y otras, son como se definen en la Breve descripción de la invención. Los siguientes esquemas de reacción se dan como descripciones ilustrativas, no limitantes, de la síntesis de los compuestos de la invención. Las descripciones detalladas de la síntesis de los compuestos de la invención se dan en los ejemplos que se encuentran más adelante.

Esquema 1.

Preparación de compuestos de triazolopiridina en donde R⁰ es alquilo de 1 a 4 átomos de carbono, fenilo o heteroarilo de 5 a 6 átomos de carbono.

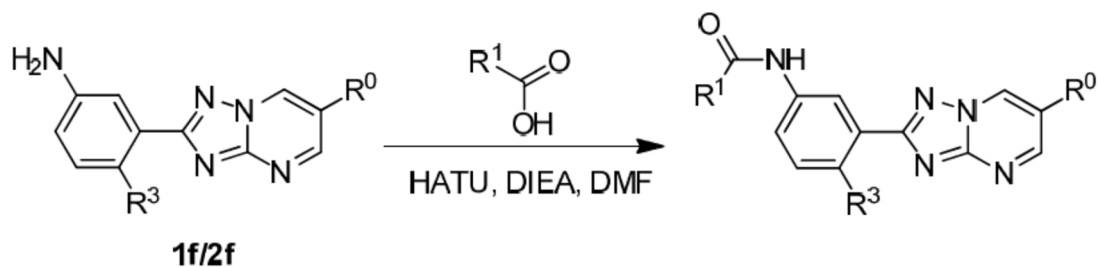


Esquema 2. Preparación de compuestos de triazolopiridina en donde W es halógeno.

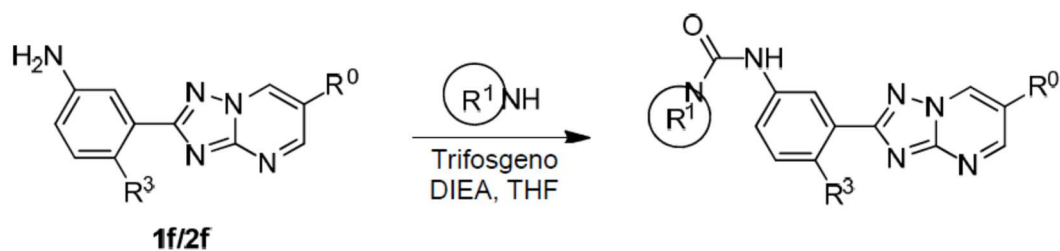


5

Esquema 3. Acoplamiento de $-\text{C}(\text{O})-\text{R}^1$, en donde R^1 es heteroarilo de 5 a 6 átomos de carbono o cicloalquilo de 3 a 6 átomos de carbono, con la fenil-triazolopirimidina:

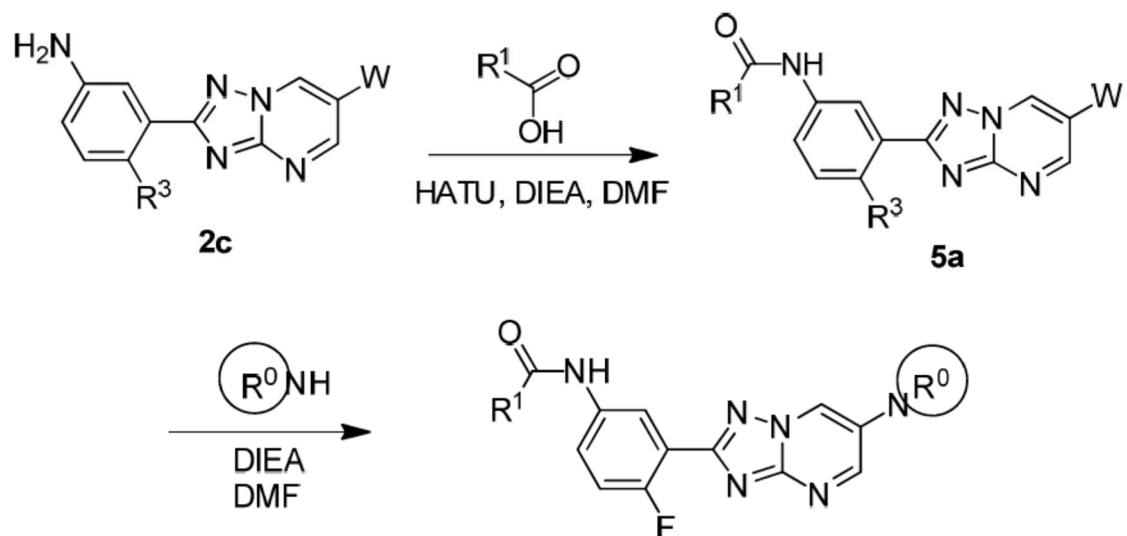


Esquema 4. Acoplamiento de $-C(O)-R^1$, en donde R^1 es hetero cicloalquilo de 4 a 6 átomos de carbono N-enlazado con la fenil-triazolopirimidina:

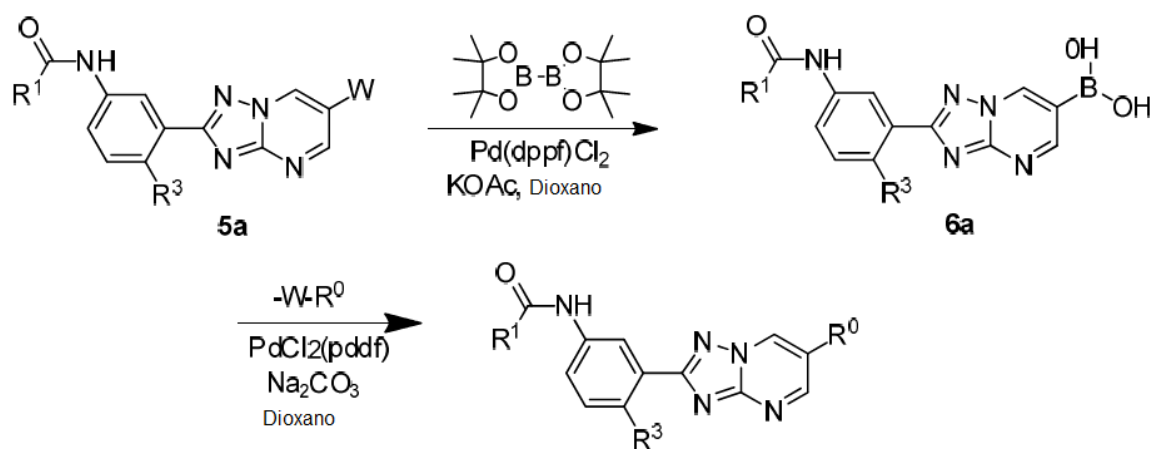


5

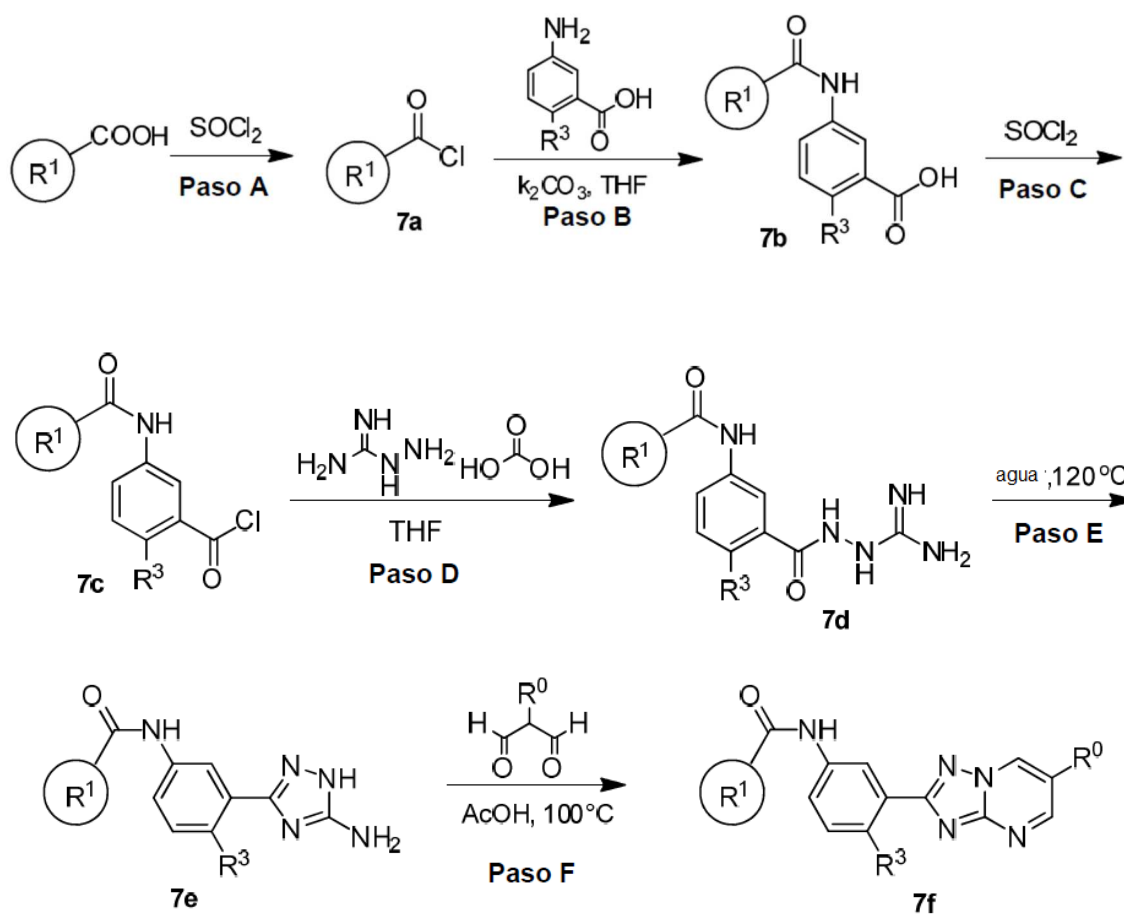
Esquema 5.



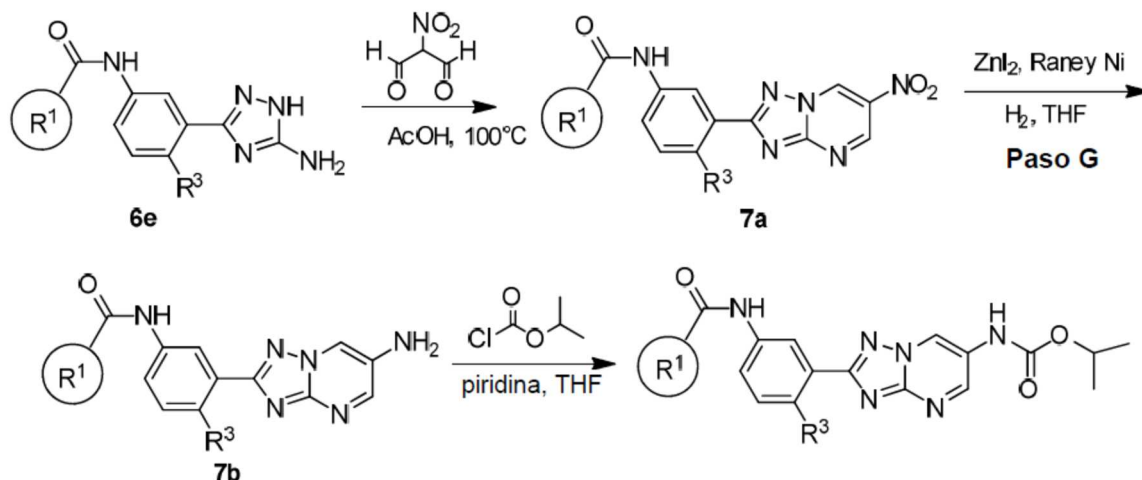
Esquema 6.



Esquema 7. Ruta alternativa para la preparación de compuestos de triazolopirimidina.



Esquema 8.



La invención incluye además cualquier variante de los presentes procesos, en donde se utiliza como material de partida un producto intermediario que se pueda obtener en cualquier etapa de los mismos, y se llevan a cabo los pasos restantes, o en donde los materiales de partida se forman *in situ* bajo las condiciones de reacción, o en donde los componentes de la reacción se utilizan en la forma de sus sales como el material ópticamente puro.

Los compuestos de la invención e intermediarios también se pueden convertir unos en otros de acuerdo con los métodos conocidos generalmente por los expertos en este campo.

FARMACOLOGÍA E INDICACIONES

Los compuestos de la invención son útiles en el tratamiento y/o en la prevención de infecciones, tales como leishmaniasis, tripanosomiasis africana humana, o enfermedad de Chagas.

Leishmaniasis es una enfermedad causada por parásitos protozoarios que pertenecen al género *Leishmania*, típicamente causada por *Leishmania donovani*, *Leishmania lactanteum*, *Leishmania braziliensis*, *Leishmania panamensis*, *Leishmania guayanensis*, *Leishmania amazonensis*, *Leishmania mexicana*, *Leishmania tropica*, o *Leishmania major*, y más típicamente causada por *Leishmania donovani*. Estos parásitos típicamente son transmitidos por la mordida de un flebótomo hembra infectado a partir de los géneros *Phlebotomus* o *Lutzomyia*.

Leishmaniasis es en su mayor parte una enfermedad del mundo en desarrollo, y raramente se conoce en el mundo desarrollado fuera de un pequeño número de casos, en su mayor parte en las instancias en donde las tropas están estacionadas lejos de sus países de origen. La leishmaniasis puede ser transmitida en muchos países tropicales y subtropicales, y se encuentra en partes de aproximadamente 88 países. Aproximadamente 350 millones de personas viven en estas áreas. Los escenarios en donde se encuentra la leishmaniasis son desde las selvas en América Central y del Sur hasta los desiertos en Asia Occidental y en el Medio Oriente.

Afecta a tantos como 12 millones de personas en todo el mundo, con 1,5 a 2 millones nuevos casos cada año.^[19] La forma visceral de leishmaniasis tiene una incidencia estimada de 500.000 nuevos casos y 60.000 muertes cada año. Más del 90 por ciento de los casos mundiales de leishmaniasis visceral están en India, Bangladesh, Nepal, Sudán y Brasil. Kabul se estima como el centro más grande de leishmaniasis cutánea en el mundo, con aproximadamente 67.500 casos en el año 2004.

Existen cuatro formas principales de leishmaniasis. La leishmaniasis cutánea es la forma más común de leishmaniasis. La leishmaniasis visceral, también denominada como kala-azar, es la forma más grave en donde los parásitos migran hacia los órganos vitales. La Leishmaniasis visceral es causada por el parásito *Leishmania donovani*, y es potencialmente fatal si no se trata.

Actualmente, no hay vacunas que se usen rutinariamente. Las dos terapias principales para leishmaniasis visceral son los derivados de antimonio de estibogluconato de sodio (Pentostam®), y antimoniato de meglumina (Glucantim®). El estibogluconato de sodio se ha utilizado durante aproximadamente 70 años, y la resistencia a este fármaco es un problema creciente. En adición, el tratamiento es relativamente largo y doloroso, y puede provocar efectos secundarios indeseables. La anfotericina (AmBisome) es ahora el tratamiento de elección. La miltefosina (Impavido) y la paromomicina son las otras alternativas de tratamiento. Estos fármacos son conocidos por producir una cura definitiva en > 90 por ciento de los pacientes. La anfotericina (AmBisome) es expansiva y se tiene que dar intravenosamente; no es asequible para la mayoría de los pacientes afectados. La paromomicina, aunque es asequible, requiere de inyecciones intramusculares durante 3 semanas; el cumplimiento es una cuestión importante. La miltefosina es un fármaco oral y se ha demostrado que es más

efectiva y mejor tolerada que otros fármacos. Sin embargo, hay problemas asociados con el uso de miltefosina que se presentan a partir de su teratogenicidad y farmacocinética. Se demostró que la miltefosina se eliminaba mucho más lentamente del cuerpo y todavía fue detectable cinco meses después del final del tratamiento. La presencia de concentraciones subterapéuticas de miltefosina en la sangre más allá de cinco meses después del tratamiento podría contribuir a la selección de parásitos resistentes y, más aún, se deben volver a considerar las medidas para prevenir los riesgos teratogénicos de la miltefosina. Esto condujo a alguna reticencia a tomar miltefosina por parte de las poblaciones afectadas.

La Drugs for Neglected Diseases Initiative (Iniciativa de Fármacos para Enfermedades Olvidadas) está facilitando activamente la búsqueda de productos terapéuticos novedosos. Nuestra invención satisface esa necesidad.

La tripanosomiasis africana humana (HAT), también conocida como enfermedad del sueño africana, es una enfermedad parasitaria que surge del vector causada por el protozooario *Trypanosoma brucei*. Hay dos subespecies que infectan a los seres humanos, *T. b. gambiense* y *T. b. rhodesiense*, contando la primera por más del 95 por ciento de casos reportados, y contando la última por los casos reportados restantes. Los parásitos son transmitidos a los seres humanos por las mordidas de las moscas tsetsé (género *Glossina*), las cuales han adquirido su infección a partir de seres humanos o a partir de animales que alojan a los parásitos patogénicos humanos.

Se ha registrado que la enfermedad se presenta en 36 países, todos en África subtropical y ecuatorial. Es endémica en el sureste de Uganda y en el oeste de Kenya. En 1995, la Organización mundial de la salud (OMS) estimó que 300.000 personas estaban aquejadas con la enfermedad. En su reporte del año 2001, la Organización mundial de la salud (OMS) estableció la cifra de personas en riesgo de tener la infección en 60 millones, de las cuales solamente de 4 a 5 millones tenían acceso a cualquier clase de monitoreo médico. En 2006, la Organización mundial de la salud (OMS) estimó que aproximadamente 70.000 personas podrían tener la enfermedad, y se cree que muchos casos quedan sin ser reportados. Aproximadamente 48.000 personas murieron de la enfermedad del sueño en 2008. Los esfuerzos de salud pública en la prevención y erradicación de la población de mosca tsetsé han tenido éxito en el control de la propagación de la enfermedad; se reportaron menos de 10.000 nuevos casos en 2009 de acuerdo con las cifras de la Organización mundial de la salud (OMS), lo cual representa una enorme disminución desde los 300.000 nuevos casos estimados en 1998.

Los síntomas de la tripanosomiasis africana se presentan en dos etapas. En la primera etapa, conocida como la fase hemolinfática, los tripanosomas se multiplican en los tejidos subcutáneos, en la sangre y en la linfa. La fase hemolinfática se caracteriza por ataques de fiebre, dolores de cabeza, dolores de articulaciones y comezón. En la segunda etapa, la fase neurológica, los parásitos cruzan la barrera hematoencefálica para infectar el sistema nervioso central. Es en esta etapa cuando aparecen los signos y síntomas más obvios de la enfermedad: cambios de comportamiento, confusión, alteraciones sensoriales y mala coordinación. La alteración del ciclo del sueño, que da su nombre a la enfermedad, es una característica importante de la segunda etapa de la enfermedad. Sin tratamiento, la enfermedad es invariablemente fatal, con deterioro mental progresivo que conduce a coma, falla orgánica sistémica, y la muerte.

Hay cuatro fármacos registrados para el tratamiento de la enfermedad del sueño. El protocolo depende de la etapa de la enfermedad. El tratamiento estándar actual para la primera etapa de la enfermedad es pentamidina intravenosa o intramuscular (para *T.b. gambiense*), o suramina intravenosa (para *T. b. rhodesiense*). El tratamiento estándar actual para la segunda etapa de la enfermedad es: melarsoprol intravenoso, o melarsoprol intravenoso en combinación con nifurtimox oral, eflornitina intravenosa solamente o eflornitina en combinación con nifurtimox. Todos los fármacos tienen efectos secundarios indeseables o algunas veces serios. Por ejemplo, del 3 al 10 por ciento de los pacientes inyectados con melarsoprol (Arsobal), un organoarsénico, desarrollaron encefalopatía reactiva (convulsiones, coma progresivo, o reacciones psicóticas), y del 10 al 70 por ciento de esos casos dan como resultado la muerte. Sigue existiendo una necesidad de una nueva terapia.

La enfermedad de Chagas, también llamada tripanosomiasis americana, es una enfermedad parasitaria tropical causada por el protozooario flagelado *Trypanosoma cruzi*. *T. cruzi* comúnmente es transmitido a los seres humanos y a otros mamíferos por las "chinchas besuconas" succionadoras de sangre de la subfamilia *Triatominae* (familia *Reduviidae*).

La enfermedad de Chagas se contrae primordialmente en las Américas. Es endémica en veintiún países de América Central y de América Latina; en particular en las áreas rurales pobres de México, América Central, y Sudamérica. Los movimientos de poblaciones a gran escala desde las áreas rurales hasta las áreas urbanas de Latinoamérica y hasta otras regiones del mundo han aumentado la distribución geográfica de la enfermedad de Chagas, y se han presentado casos en muchos países, en particular en Europa. Raramente, la enfermedad ha sido encontrada en la parte sur de los Estados Unidos.

Cada año, 10 a 15 millones de personas estimadas de todo el mundo se infectan con la enfermedad de Chagas,

la mayoría de las cuales no saben que están infectadas. Cada año, 14.000 personas mueren como una consecuencia de la enfermedad. En América Central y Sudamérica, Chagas mata a más personas que cualquier otra enfermedad transmitida por parásitos, incluyendo la malaria. Mediante la aplicación de las cifras de seroprevalencia publicadas a las poblaciones inmigrantes, CDC estima que más de 300.000 personas con la infección por *Trypanosoma cruzi* viven en los Estados Unidos. La mayoría de las personas con la enfermedad de Chagas en los Estados Unidos adquirieron sus infecciones en los países endémicos.

La enfermedad de Chagas tiene una fase aguda y una fase crónica. Si no se trata, la infección es de por vida. La enfermedad de Chagas aguda se presenta inmediatamente después de la infección, puede durar hasta unas cuantas semanas o meses, y los parásitos se pueden encontrar en la sangre circulante. La infección puede ser leve o asintomática. Puede haber fiebre o tumefacción alrededor del sitio de inoculación (en donde el parásito entró en la piel o en la membrana mucosa). Raramente, la infección aguda puede dar como resultado una severa inflamación del músculo cardíaco o del cerebro y del revestimiento alrededor del cerebro. La fase aguda inicial responde a los tratamientos antiparasitarios, con índices de curación del 60 al 90 por ciento. En seguida de la fase aguda, la mayoría de las personas infectadas entran en una forma asintomática prolongada de la enfermedad (denominada como "indeterminada crónica") durante la cual se encuentran pocos o ningún parásito en la sangre. Durante este tiempo, la mayoría de las personas no están conscientes de su infección. Muchas personas pueden seguir siendo asintomáticas de por vida y nunca desarrollar los síntomas relacionados con Chagas. Sin embargo, una estimación del 20 al 30 por ciento de las personas infectadas desarrollarán problemas médicos debilitantes y algunas veces amenazantes de la vida durante el transcurso de sus vidas.

Los síntomas de la enfermedad de Chagas varían durante el transcurso de una infección. En la primera etapa aguda, los síntomas son leves y usualmente producen no más de una tumefacción local en el sitio de infección. La fase aguda inicial responde a los tratamientos antiparasitarios, con índices de curación del 60 al 90 por ciento. Después de 4 a 8 semanas, los individuos con infecciones activas entran a la fase crónica de la enfermedad de Chagas que es asintomática para el 60 al 80 por ciento de los individuos crónicamente infectados a través de toda su vida.

No existe ninguna vacuna contra la enfermedad de Chagas. El tratamiento para la enfermedad de Chagas se enfoca en matar al parásito y manejar los signos y síntomas.

Durante la fase aguda de la enfermedad de Chagas, los fármacos actualmente disponibles para el tratamiento son benzonidazol y nifurtimox. Una vez que la enfermedad de Chagas alcanza la fase crónica, los medicamentos no son efectivos para curar la enfermedad. En su lugar, el tratamiento depende de los signos y síntomas específicos. Sin embargo, los problemas con estas terapias actuales incluyen sus diversos efectos secundarios, la duración del tratamiento, y el requerimiento de supervisión médica durante el tratamiento. Ya se ha presentado resistencia a los dos fármacos de la línea frontal. Se ha propuesto el agente anti-fúngico de anfotericina b como un fármaco de segunda línea, pero este fármaco es costoso y relativamente tóxico.

De acuerdo con lo anterior, la presente invención proporciona además un método para prevenir o tratar leishmaniasis, enfermedad de Chagas o tripanosomiasis africana humana en un sujeto que necesite dicho tratamiento, cuyo método comprende administrar a este sujeto, una cantidad terapéuticamente efectiva de un compuesto seleccionado a partir de la fórmula I o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo. La dosificación requerida variará dependiendo del modo de administración, de la condición particular que se vaya a tratar, y del efecto deseado.

En un método, la enfermedad que es tratada es leishmaniasis causada por los parásitos *Leishmania donovani*, *Leishmania infantum*, *Leishmania braziliensis*, *Leishmania panamensis*, *Leishmania guayanensis*, *Leishmania amazonensis*, *Leishmania mexicana*, *Leishmania tropica*, *Leishmania major*. En una variación de la realización anterior, la enfermedad que es tratada es leishmaniasis visceral, causada por el parásito *Leishmania donovani*.

En otro método, la enfermedad que es tratada es la tripanosomiasis africana humana causada por un protozoario perteneciente a la especie *Trypanosoma brucei*. En una realización, el protozoario es *Trypanosoma brucei gambiense*. En otra realización, el protozoario es *Trypanosoma brucei rhodesiense*.

En aún otro método, la enfermedad que es tratada es la enfermedad de Chagas (también llamada tripanosomiasis americana) causada por el protozoario *Trypanosoma cruzi*.

En general, los compuestos de la invención se administrarán en las cantidades terapéuticamente efectivas por medio de cualquiera de los modos usuales y aceptables conocidos en la materia, ya sea individualmente o en combinación con uno o más agentes terapéuticos. Una cantidad terapéuticamente efectiva puede variar ampliamente dependiendo de la gravedad de la enfermedad, de la edad y salud relativa del sujeto, de la potencia del compuesto utilizado, y de otros factores. En general, se indica que se obtienen resultados satisfactorios sistémicamente en dosificaciones diarias de aproximadamente 0,03 a 2,5 miligramos/kilogramo de peso corporal.

Una dosificación diaria indicada en el mamífero superior, por ejemplo, en los seres humanos, está en el intervalo de aproximadamente 0,5 miligramos a aproximadamente 100 miligramos, convenientemente administrados, por ejemplo, en dosis divididas hasta cuatro veces al día o en una forma retardada. Las formas de dosificación unitaria adecuadas para su administración oral comprenden de aproximadamente 1 a 50 miligramos de ingrediente activo.

Los compuestos de la invención se pueden administrar como composiciones farmacéuticas por cualquier vía convencional, en particular enteralmente, por ejemplo, oralmente, por ejemplo, en la forma de tabletas o cápsulas, o parenteralmente, por ejemplo, en la forma de soluciones o suspensiones inyectables, tópicamente, por ejemplo, en la forma de lociones, geles, ungüentos o cremas, o en una forma nasal o de supositorio. Las composiciones farmacéuticas que comprenden un compuesto de la presente invención en forma libre o en una forma de sal farmacéuticamente aceptable, en asociación con cuando menos un vehículo o diluyente farmacéuticamente aceptable, se puede elaborar de una manera convencional mediante los métodos de mezcla, granulación o recubrimiento. Por ejemplo, las composiciones orales pueden ser tabletas o cápsulas de gelatina que comprendan el ingrediente activo junto con: a) diluyentes, por ejemplo, lactosa, dextrosa, sacarosa, manitol, sorbitol, celulosa y/o glicina; b) lubricantes, por ejemplo, sílice, talco, ácido esteárico, su sal de magnesio o de calcio y/o polietilenglicol; para tabletas también c) aglutinantes, por ejemplo, silicato de magnesio y aluminio, pasta de almidón, gelatina, tragacanto, metil-celulosa, carboxi-metil-celulosa de sodio y/o polivinilpirrolidona; si se desea d) desintegrantes, por ejemplo, almidones, agar, ácido alginico, o su sal sódica, o mezclas efervescentes; y/o e) absorbentes, colorantes, saborizantes y edulcorantes. Las composiciones inyectables pueden ser soluciones o suspensiones isotónicas acuosas, y los supositorios se pueden preparar a partir de emulsiones o suspensiones grasas. Las composiciones se pueden esterilizar y/o pueden contener adyuvantes, tales como agentes conservadores, estabilizantes, humectantes o emulsionantes, promotores de solución, sales para regular la presión osmótica y/o reguladores del pH. En adición, también pueden contener otras sustancias terapéuticamente valiosas. Las formulaciones adecuadas para aplicaciones transdérmicas incluyen una cantidad efectiva de un compuesto de la presente invención con un vehículo. Un vehículo puede incluir solventes farmacológicamente aceptables absorbibles para ayudar al paso a través de la piel del huésped. Por ejemplo, los dispositivos transdérmicos están en la forma de un parche que comprende un miembro de respaldo, un depósito que contiene al compuesto opcionalmente con vehículos, opcionalmente una barrera de control de velocidad para suministrar el compuesto a la piel del huésped a una velocidad controlada y previamente determinada durante un período de tiempo prolongado, y elementos para asegurar el dispositivo a la piel. También se pueden utilizar formulaciones transdérmicas de matriz. Las formulaciones adecuadas para aplicación tópica, por ejemplo, a la piel y a los ojos, son de preferencia soluciones acuosas, ungüentos, cremas o geles bien conocidos en este campo. Éstos pueden contener solubilizantes, estabilizantes, agentes mejoradores de la tonicidad, reguladores y conservadores.

Los compuestos de la invención se pueden administrar en las cantidades terapéuticamente efectivas en combinación con uno o más agentes terapéuticos (combinaciones farmacéuticas). En una realización, el compuesto de la invención se administra con los fármacos de tratamiento conocidos. Por ejemplo, para el tratamiento de leishmaniasis, el compuesto de la invención se puede utilizar en combinación con estibogluconato, antimonio de meglumina, anfotericina, miltefosina y paromomicina. Para el tratamiento de la tripanosomiasis africana humana, el compuesto de la invención se puede utilizar en combinación con pentamidina, suramina, melarsoprol, eflornitina y nifurtimox. Para el tratamiento de la enfermedad de Chagas, el compuesto de la invención se puede utilizar en combinación con benzonidazol, nifurtimox y anfotericina.

Cuando los compuestos de la invención se administran en conjunto con otras terapias, las dosificaciones de los compuestos coadministrados desde luego variarán dependiendo del tipo de cofármaco empleado, del fármaco específico empleado, de la afección que se esté tratando, etc.

La invención también proporciona combinaciones farmacéuticas, por ejemplo, un kit, el cual comprende: a) un primer agente, el cual es un compuesto de la invención, como se da a conocer en la presente, en forma libre o en una forma de sal farmacéuticamente aceptable, y b) opcionalmente un coagente. El kit puede comprender instrucciones para su administración.

Los términos "coadministración" o "administración combinada" o similares, como se utilizan en la presente, pretenden abarcar la administración de los agentes terapéuticos seleccionados a un solo paciente, y se pretende que incluyan los regímenes de tratamiento en donde los agentes no necesariamente se administren por la misma vía de administración o al mismo tiempo.

El término "combinación farmacéutica", como se utiliza en la presente, significa un producto que resulta de la mezcla o de una combinación de más de un ingrediente activo, e incluye tanto las combinaciones fijas como no fijas de los ingredientes activos. El término "combinación fija" significa que los ingredientes activos, por ejemplo, un compuesto de la fórmula I, y un coagente, se administran ambos a un paciente de una manera simultánea en la forma de una sola entidad o dosificación. El término "combinación no fija" significa que los ingredientes activos,

por ejemplo, un compuesto de la fórmula I, y un coagente, se administran ambos a un paciente como entidades separadas, ya sea de una manera simultánea, concurrente, o en secuencia, sin límites de tiempo específicos, en donde esta administración proporcione niveles terapéuticamente efectivos de los dos compuestos en el cuerpo del paciente. Esto último también se aplica a la terapia de cóctel, por ejemplo, la administración de 3 o más ingredientes activos.

ENSAYOS BIOLÓGICOS

Ensayo para determinar la inhibición del crecimiento del amastigoto axénico *Leishmania donovani*

Los parásitos amastigotos axénicos *Leishmania donovani* se hacen crecer a 37 °C, con CO₂ al 5 por ciento en un medio hecho de RPMI 1640, L-glutamina 4 mM, suero bovino fetal (FBS) inactivado por calor al 20 por ciento, 100 unidades/mililitro de penicilina y 100 microgramos/mililitro de estreptomicina, ácido fólico 23 μM, adenosina 100 μM, D-glucosa 22 mM, MES 25 mM. El pH del medio se ajusta de 5,5 a 7,4 utilizando HCl. Primero se dosifican 20 microlitros del medio en placas de 384 pozos, y se agregan 100 nanolitros de los compuestos de la invención en sulfóxido de dimetilo (DMSO) a los pozos de la placa. Al mismo tiempo se agregan los compuestos de control y sulfóxido de dimetilo (DMSO) a las placas para servir como los controles positivos y negativos, respectivamente. Entonces se agregan a los pozos de la placa 40 microlitros del cultivo del parásito (9.600 parásitos). Las placas entonces se colocan en incubadoras. Después de 2 días de incubación, se agregan 20 microlitros de Cell TiterGlo (Promega) a los pozos de la placa. La señal de luminiscencia de cada pozo se mide utilizando el lector Envision (Perkin Elmer). Se calcula el porcentaje de inhibición del 50 por ciento, EC₅₀, para cada uno de los compuestos.

Los compuestos de la invención tienen una EC₅₀ de 25 μM o menos, típicamente de menos de 1 μM, y aproximadamente la mitad de los compuestos tienen una EC₅₀ por debajo de 0.1 micra. Los compuestos seleccionados de la invención pueden retardar de una manera significativa la proliferación de *L. donovani*. La eficacia inhibidora de los compuestos de la invención contra los amastigotos axénicos de *L. donovani in vitro* se proporciona en la tabla I.

Ensayo para determinar la inhibición de parasitemia de parásitos de *Leishmania (L. donovani)* en macrófagos de ratón

La actividad de un compuesto de acuerdo con la presente invención para la inhibición de parasitemia se puede evaluar mediante el ensayo de proliferación de parásitos. El ensayo mide el aumento en el número de parásitos en el pozo de la placa ensayada utilizando un tinte intercalador de ADN, el tinte SYBR Green I[®] (INVITROGEN) para teñir los núcleos de células de *Leishmania*. Se entiende que los ensayos ilustran la invención sin limitar de ninguna manera el alcance de la invención.

La cepa HU3 de *L. donovani* se propaga mediante la infección de ratones Balb/c a través de una inyección en la vena de la cola con 10⁷ parásitos de *Leishmania*. A los ratones infectados se les permite desarrollar la infección durante 9 a 11 semanas después de la infección. Durante este tiempo, los parásitos se acumulan en los bazo de los ratones infectados hasta grandes números, y los ratones infectados sirven como la fuente de parásitos para la medición de las eficacias de los compuestos *in vitro*. Para ensayar un compuesto con el fin de determinar su actividad contra leishmaniasis, los macrófagos peritoneales aislados a partir de los ratones Balb/c no infectados se siembran en placas de 384 pozos en una densidad de 2 x 10⁴ macrófagos por pozo en 25 mililitros del medio (RPMI1640, albúmina de suero fetal al 10 por ciento, HEPES 10 mM, piruvato de sodio 1 mM, penicilina/estreptomicina al 1 por ciento). Subsiguientemente, las placas sembradas se colocan en una incubadora ajustada para mantener una temperatura de 37 °C y una atmósfera con CO₂ al 5 por ciento. Al día siguiente, los parásitos de *Leishmania* se aíslan a partir de los bazo de los ratones infectados durante 9 a 11 semanas, y se agregan a cada pozo de la placa 4 x 10⁵ parásitos aislados en 10 mililitros del medio anterior. Las placas entonces se regresan a las incubadoras y se permite que proceda la infección durante 24 horas. Después de completarse la infección de los macrófagos, se agregan 5 mililitros de los compuestos de la invención en el medio anterior, el cual también contiene sulfóxido de dimetilo (DMSO) al 5 por ciento, a los pozos de la placa que contienen los macrófagos infectados. Al mismo tiempo, se agregan los compuestos de control (miltefosina y anfotericina B) y sulfóxido de dimetilo (DMSO) a las placas para servir como los controles positivos y negativos, respectivamente. Después de la adición del compuesto, las placas se regresan a la incubadora, y las células infectadas con parásitos se cultivan durante 5 días. Al final del cultivo, se agregan a los pozos de la placa 40 mililitros de para-formaldehído al 8 por ciento, y se incuban durante 15 minutos a temperatura ambiente. En seguida de la incubación, se aspira el para-formaldehído a partir de los pozos de la placa, y se agregan a los pozos 40 mililitros de suero regulado con fosfato (PBS) que contiene Triton X-100 al 0.2 por ciento. Después de 15 minutos de incubación, la solución se aspira a partir de los pozos nuevamente, y es reemplazada con solución de tinte verde SybrGreen Dye en suero regulado con fosfato (dilución a 1:125.000). Se toman imágenes de las

células infectadas con el microscopio de alto contenido Evotec Opera, y se determina el número de parásitos en el pozo contando los núcleos de parásitos visualizados mediante el teñido con el tinte SybrGreen Dye. Se calcula el porcentaje de inhibición del 50 por ciento, EC₅₀, para cada compuesto.

- 5 Los compuestos de la invención tienen una EC₅₀ en el intervalo desde más de 50 µM hasta menos de 0.1 µM. Típicamente, los compuestos analizados tienen una EC₅₀ de menos de 0.1 µM. Los compuestos seleccionados tienen una EC₅₀ de menos de 50 nM. Los datos muestran que los compuestos de la invención pueden retardar de una manera significativa la proliferación de *L. donovani*.
- 10 La eficacia inhibidora de los compuestos de la invención contra la proliferación de *L. donovani* en los macrófagos peritoneales de ratón se proporciona en la tabla I.

Ensayo para determinar la inhibición del crecimiento del parásito quinetoplástico *Trypanosoma cruzi*.

- 15 Los compuestos de la invención se pueden ensayar para medir su capacidad para inhibir la proliferación de parásito quinetoplástico *Trypanosoma cruzi*. El procedimiento de rastreo es para identificar los compuestos con una actividad inhibidora contra amastigotos de *Trypanosoma cruzi* cultivados en células de fibroblasto 3T3. El ensayo se hace utilizando la etapa de mamíferos (amastigotos) de *T. cruzi* que se replica en el espacio intracelular de las células huéspedes. Las células huéspedes inicialmente se infectaron con tripomastigotos derivados del cultivo que invaden rápidamente, y entonces se dividen como amastigotos. El protocolo usa la cepa Tulahuen de *T. cruzi* que ha sido diseñada para expresar el gen beta-galactosidasa de *E. coli* (Lac-Z) (Antimicr. *Agents Chemoth.* 40:2592, 1996). Esto permite una lectura colorimétrica utilizando el sustrato CPRG y un lector de placas de absorbancia.
- 20 Las células de fibroblastos 3T3 se vuelven a suspender en un medio RPMI-1640 sin el medio de rojo de fenol complementado con suero bovino fetal (FBS) al 10 por ciento (inactivado por calor), 100 microgramos/mililitro de penicilina y 100 microgramos/mililitro de estreptomycin. Cuarenta microlitros de la suspensión (1.000 células) se dosifican en placas de 384 pozos y se incuban durante la noche a una temperatura de 37 °C y en una atmósfera que contiene CO₂ al 5 por ciento. Al día siguiente, se agregan 100 nanolitros de los compuestos de la invención en sulfóxido de dimetilo (DMSO) a los pozos de la placa que contienen células 3T3. Al mismo tiempo, se agregan los compuestos de control (benzonidazol y nifurtimox) y sulfóxido de dimetilo (DMSO) a las placas para servir como los controles positivos y negativos, respectivamente. Después de esto, se agregan 10 microlitros del medio que contiene 10.000 tripomastigotos de *T. cruzi* a cada pozo de la placa, y las placas se colocan de nuevo en las incubadoras. Después de una incubación de 6 días, se agregan a las placas 10 microlitros de una solución de reactivo (CPRG 0.6 mM, NP-40 en suero regulado con fosfato (PBS) al 0,6 por ciento), y se incuban a temperatura ambiente durante 2 horas. Entonces se mide la absorbancia sobre el fluorímetro SpectraMax Gemini para determinar el número relativo de células de *T. cruzi* presentes en cada pozo de la placa. Se calcula el porcentaje de inhibición del 50 por ciento, EC₅₀, para cada compuesto.
- 30 Los compuestos de la invención tienen una EC₅₀ en el intervalo de > 10 µM hasta menos de 0.01 µM. Típicamente, los compuestos analizados tienen una EC₅₀ de < 1 µM, y más del 30 por ciento de los compuestos tienen una EC₅₀ de < 0.1 µM. Los compuestos seleccionados tienen una EC₅₀ menor de 50 nM. Por ejemplo, el compuesto 1, N-(4-fluoro-3-(6-fenil-[1,2,4]-triazolo-[1,5-a]-pirimidin-2-il)-fenil)-2,4-dimetil-oxazol-5-carboxamida, tiene una EC₅₀ de 18 nM; el compuesto 61, N-(4-fluoro-3-(6-(3-metil-piridin-2-il)-[1,2,4]-triazolo-[1,5-a]-pirimidin-2-il)-fenil)-2,4-dimetil-oxazol-5-carboxamida, tiene una EC₅₀ de 16 nM; y el compuesto 76, N-(4-fluoro-3-(6-(pirrolidin-1-il)-[1,2,4]-triazolo-[1,5-a]-pirimidin-2-il)-fenil)-2,4-dimetil-oxazol-5-carboxamida, tiene una EC₅₀ de 43 nM. Los datos muestran que los compuestos seleccionados de la invención pueden retardar de una manera significativa la proliferación de *T. cruzi*. La eficacia inhibidora de los compuestos de la invención contra la proliferación de *T. cruzi* se reporta en la tabla I más adelante.

50

Ensayo para determinar la inhibición del crecimiento de *Trypanosoma brucei brucei*

- La proliferación se cuantifica mediante la adición de Cell Titer Glo (Promega®), un ensayo luminiscente de viabilidad celular que mide el número de células viables en cultivo basado en la cuantificación de la cantidad celular de ATP, que es un indicador de las células metabólicamente activas.

55

- Las cepas de *Trypanosoma brucei brucei* (Lister 427) se cultivaron en un medio Hirumi 9 (HMI-9) complementado con el 10 por ciento en volumen/volumen de suero bovino fetal (FBS), y el 10 por ciento en volumen/volumen de suero Plus. Para la medición de la inhibición de la proliferación celular, los compuestos de prueba se diluyeron en serie tres veces por duplicado en placas blancas de 384 pozos, dando como resultado 10 diluciones para cada compuesto. Se agregó un volumen de 40 microlitros de un cultivo de *T. b. brucei* (10.000 parásitos/mililitro) a cada pozo, y las placas de ensayo se incubaron a 37 °C durante 2 días en una incubadora con CO₂. La inhibición del crecimiento se monitoreó mediante la medición de los niveles de ATP, los cuales se

60

utilizan como un marcador subrogado para el crecimiento. Las unidades de luminiscencia relativa se midieron utilizando el Tecan M1000 después de 30 minutos de agregar 40 microlitros de Cell Titer Glo (CTG). Los valores IC₅₀ se determinaron mediante el análisis de los datos utilizando el software HELIOS. La IC₅₀ se define como la concentración más baja del compuesto que inhibe el 50 por ciento del crecimiento de la cepa de tipo silvestre *T. b. brucei* comparándose con los controles no tratados.

Los compuestos de la invención tienen una EC₅₀ en el intervalo de > 10 µM hasta 0.01 µM, típicamente de menos de 1 µM, y más típicamente de menos de 500 nM. Los compuestos seleccionados exhibieron una EC₅₀ de menos de 100 nM. Los datos sostienen que los compuestos de la invención pueden retardar de una manera significativa la proliferación de *T. brucei*.

La eficacia inhibidora de los compuestos de la invención contra la proliferación de *T. brucei brucei* se proporciona en la tabla I a continuación.

Tabla 1. Eficacia inhibidora de compuestos de la invención seleccionados en contra de la proliferación de *L. donovani*, *T. cruzi* o *T. brucei*

Comp. No.	Amastigotos de <i>L. donovani</i> EC ₅₀ (µM)	Macrófagos de <i>L. donovani</i> EC ₅₀ (µM)	Inhibición del crecimiento de <i>T. cruzi</i> EC ₅₀ (µM)	Inhibición del crecimiento de <i>T. b. brucei</i> EC ₅₀ (µM)
1	0.026	0.0708	0.0175	0.0191
2	0.0268	0.0653	0.0173	0.0525
3	4.14	16.73	3.83	3.103
4	0.583	1.456	0.365	0.353
5	0.0449	0.0879	0.0121	0.0105
6	0.1057	0.2682	0.1584	0.465
7	0.1354	0.682	0.0654	0.0556
8	0.308	0.618	0.399	0.345

Comp. No.	Amastigotos de <i>L.</i> <i>donovani</i> EC ₅₀ (μM)	Macrófagos de <i>L.</i> <i>donovani</i> EC ₅₀ (μM)	Inhibición del crecimiento de <i>T. cruzi</i> EC ₅₀ (μM)	Inhibición del crecimiento de <i>T. b. brucei</i> EC ₅₀ (μM)
9	0.0341	0.089	0.0155	0.0145
10	0.0245	0.0342	0.0157	0.0051
11	2.347	4.51	1.364	1.014
12	0.0316	0.0802	0.0191	0.0179
13	0.0705	0.0997	0.0126	0.018
14	0.0337	0.0633	0.0331	0.0226
15	0.2112	0.569	0.0917	0.1616
16	0.381	0.371	n.d.	n.d.
17	0.0783	0.1134	n.d.	n.d.
18	0.0341	0.0661	0.0547	0.1542
19	0.0088	0.0222	0.0378	0.0382
20	0.0076	0.0305	0.0175	0.0039
21	0.0717	0.0802	0.0193	0.0549
22	0.566	7.56	1.401	0.455

Comp. No.	Amastigotos de <i>L.</i> <i>donovani</i> EC ₅₀ (μM)	Macrófagos de <i>L.</i> <i>donovani</i> EC ₅₀ (μM)	Inhibición del crecimiento de <i>T. cruzi</i> EC ₅₀ (μM)	Inhibición del crecimiento de <i>T. b. brucei</i> EC ₅₀ (μM)
23	11.32	>50	>17.9	32.07
24	0.2888	2.154	0.93	0.1635
25	0.321	1.761	1.216	0.472
26	0.543	2.919	2.291	0.349
27	2.995	23.66	11.34	8.8
28	0.0707	0.1938	0.0637	0.0536
29	0.2389	0.707	0.427	0.098
30	0.0537	0.2428	0.498	0.0214
31	0.0315	0.1225	0.1589	0.0132
32	0.0503	0.1777	0.2027	0.0172
33	2.816	5.39	n.d.	n.d.
34	0.058	>2.538	0.038	0.0525
35	0.0835	0.0864	0.0515	n.d.
36	0.2462	0.371	0.454	n.d.

Comp. No.	Amastigotos de <i>L.</i> <i>donovani</i> EC ₅₀ (μM)	Macrófagos de <i>L.</i> <i>donovani</i> EC ₅₀ (μM)	Inhibición del crecimiento de <i>T. cruzi</i> EC ₅₀ (μM)	Inhibición del crecimiento de <i>T. b. brucei</i> EC ₅₀ (μM)
37	10.73	0.402	0.423	0.1602
38	>25	24.75	10.23	4.76
39	18.3	5.5	3.82	1.522
40	1.038	0.1613	0.1382	0.064
41	15.32	0.842	1.143	0.362
42	4.08	8.62	5.52	n.d.
43	0.2788	0.0634	0.0449	0.1257
44	0.0317	0.0689	0.0209	0.0318
45	0.878	8.26	4.49	n.d.
46	0.2418	0.62	0.2365	0.1433
47	0.1325	0.1495	0.1481	0.1767
48	0.1787	0.1728	0.1441	0.1556
49	0.0971	0.2203	0.2656	0.461
50	0.862	4.7	1.718	0.944

Comp. No.	Amastigotos de <i>L.</i> <i>donovani</i> EC ₅₀ (μM)	Macrófagos de <i>L.</i> <i>donovani</i> EC ₅₀ (μM)	Inhibición del crecimiento de <i>T. cruzi</i> EC ₅₀ (μM)	Inhibición del crecimiento de <i>T. b. brucei</i> EC ₅₀ (μM)
51	0.1336	0.2929	0.1771	0.1578
52	0.2296	0.414	0.1328	0.2107
53	0.1201	0.1803	0.132	0.1014
54	1.212	5.77	1.254	0.2557
55	1.825	3.45	0.157	0.2445
56	0.171	0.253	0.0583	0.1558
57	0.1375	0.2096	0.0772	0.1161
58	0.2554	0.776	0.1573	0.236
59	0.0394	0.0651	0.0116	0.0652
60	0.0235	0.0483	0.0155	0.0524
61	0.0243	0.0645	0.0164	0.0526
62	0.0174	0.0359	0.0391	0.0538
63	0.1545	0.4	0.409	0.357
64	0.1095	0.43	0.173	0.453

Comp. No.	Amastigotos de <i>L.</i> <i>donovani</i> EC ₅₀ (μM)	Macrófagos de <i>L.</i> <i>donovani</i> EC ₅₀ (μM)	Inhibición del crecimiento de <i>T. cruzi</i> EC ₅₀ (μM)	Inhibición del crecimiento de <i>T. b. brucei</i> EC ₅₀ (μM)
65	0.014	0.0277	0.017	0.024
66	0.0993	0.3037	0.1209	0.1175
67	0.0215	0.0518	0.0184	0.0177
68	0.1541	0.426	0.2332	0.0657
69	0.1265	0.35	0.1394	0.0687
70	0.1515	0.339	0.1463	0.1569
71	0.1002	0.2524	0.2411	0.0875
72	0.1648	0.2741	0.1597	0.1088
73	0.1477	0.1184	0.1366	0.1491
74	0.672	1.645	0.531	0.3128
75	0.634	3.037	1.138	0.627
76	0.0647	0.0547	0.043	0.0129
77	0.0898	0.2894	0.1498	0.0395
78	>25	23.48	>10.69	1.582

Comp. No.	Amastigotos de <i>L. donovani</i> EC ₅₀ (μM)	Macrófagos de <i>L. donovani</i> EC ₅₀ (μM)	Inhibición del crecimiento de <i>T. cruzi</i> EC ₅₀ (μM)	Inhibición del crecimiento de <i>T. b. brucei</i> EC ₅₀ (μM)
79	0.0898	0.2897	n.d.	n.d.
80	0.1691	0.392	1.205	0.1386
81	5.944	18.537	7.539	n.d.
82	>25	>50	n.d.	n.d.
83	0.025	0.075	0.023	n.d.
84	18.09	10.97	4.01	n.d.
85	3.39	18.67	n.d.	n.d.
86	>11.9	4.96	n.d.	n.d.
87	1.315	7.34	n.d.	n.d.
88	>22.37	>35.36	n.d.	n.d.
89	8.35	12.04	n.d.	9.32
90	0.068	0.044	0.022	0.036
91	0.173	2.95	0.142	n.d.
92	0.03	0.062	0.015	0.017

Comp. No.	Amastigotos de <i>L. donovani</i> EC ₅₀ (μM)	Macrófagos de <i>L. donovani</i> EC ₅₀ (μM)	Inhibición del crecimiento de <i>T. cruzi</i> EC ₅₀ (μM)	Inhibición del crecimiento de <i>T. b. brucei</i> EC ₅₀ (μM)
93	0.179	0.597	0.461	0.098
94	0.077	0.211	0.045	0.069
95	0.079	0.17	0.05	n.d.
96	0.067	0.198	0.097	n.d.
97	0.043	0.161	0.417	0.058

n.d. significa no determinado.

5 **Identificación de objetivo**

Para identificar el mecanismo mediante el cual los compuestos de la invención inhiben el crecimiento de parásitos quinetoplástidos, se seleccionó una población de epimastigotos de *T. cruzi* resistentes a fármacos a través de un cultivo de parásitos de largo plazo en la presencia de los compuestos de la invención. A medida que se incrementó gradualmente la tolerancia a los compuestos de la invención a través del tiempo, la presión de selección se escaló periódicamente elevando la concentración del inhibidor. En el transcurso de nueve meses, la EC₅₀ del cultivo de *T. cruzi* se desplazó > 250 veces desde 0.07 μ M hasta > 25 μM.

Las mutaciones asociadas con la resistencia del parásito a los compuestos de la invención se identificaron a través de la secuenciación del genoma entero de los parásitos resistentes y se encontró que se localizaban en

la subunidad beta 4 del proteasoma de *Trypanosoma cruzi*. En conjunto, las dos diferentes mutaciones (F 24L y I29M) se posicionan en una región de la subunidad beta 4 que es distinta de los sitios de actividad de proteasa predichos (figura 1).

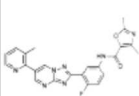
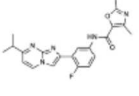
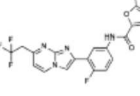
5 Efecto de los compuestos de la invención sobre las actividades proteolíticas de los proteasomas

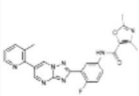
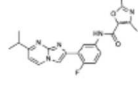
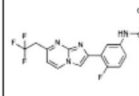
Los proteasomas son enzimas proteolíticas que se caracterizaron anteriormente con gran detalle y se encontró que alojaban tres actividades proteolíticas diferentes – actividad de tipo quimotripsina, de tipo tripsina y de tipo caspasa. Se evaluó el efecto de los compuestos de la invención sobre las tres actividades proteolíticas sobre los proteasomas a partir de ensayos bioquímicos de *T. cruzi* de tipo silvestre, de dos cepas resistentes de *T. cruzi* (F 24L y I29M), de *Leishmania tarentolae* y de humanos. Los compuestos de prueba fueron N-(4-fluoro-3-(6-(3-metil-piridin-2-il)-[1,2,4]-triazolo-[1,5-a]-pirimidin-2-il)-fenil)-2,4-dimetil-oxazol-5-carboxamida (Compuesto 61), N-(4-fluoro-3-(6-isopropil-imidazo-[1,2-a]-pirimidin-2-il)-fenil)-2,4-dimetil-oxazol-5-carboxamida (Compuesto 412 de la Publicación Internacional Número WO 2014/151784), y N-(4-fluoro-3-(6-(2,2,2-trifluoro-etil)-imidazo-[1,2-a]-pirimidin-2-il)-fenil)-2,4-dimetil-oxazol-5-carboxamida (Compuesto 575 de la Publicación Internacional Número WO 2014/151784).

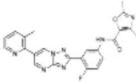
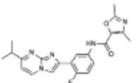
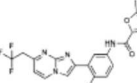
El resultado muestra que los compuestos inhibieron todos potentemente la actividad de tipo quimotripsina de ambos proteasomas de *Trypanosoma cruzi* y *Leishmania tarentolae*, y no tuvieron efecto alguno sobre las actividades de tipo tripsina y de tipo caspasa (tabla 2). Este resultado está en un buen acuerdo con la observación de que los mutantes que confieren resistencia están en proximidad al sitio activo de la subunidad beta 5, que se sabe que aloja la actividad de tipo quimotripsina del proteasoma. Cuando se compara con el resultado sobre la inhibición del crecimiento de los parásitos indicados mediante los compuestos probados, el resultado también indica fuertemente que la inhibición de la actividad de tipo quimotripsina del proteasoma parasitario es responsable de la inhibición del crecimiento observada de los parásitos vivos.

En contraste, el resultado muestra que la actividad de tipo quimotripsina de los proteasomas a partir de las dos cepas de *Trypanosoma cruzi* que alojan las mutaciones de resistencia de la subunidad beta 4 (F24 L o I29M) fue completamente refractaria a la inhibición mediante los compuestos probados hasta una concentración de 25 μ M (tabla 2). Por consiguiente, las mutaciones que confieren resistencia a los compuestos de la invención en las células intactas en los ensayos de crecimiento también confieren resistencia al proteasoma mutado aislado en los ensayos bioquímicos. Esta correlación es nuevamente una fuerte indicación de que los compuestos de la invención inhiben el crecimiento de las células del parásito a través de la inhibición del proteasoma del parásito. Además, para la inhibición de los dos proteasomas humanos – constitutivo e inmunoproteasoma, ninguno de los compuestos evaluados mostró ninguna inhibición de la actividad del proteasoma humano hasta una concentración de 25 μ M. El resultado demuestra que los compuestos probados son selectivos en la inhibición del proteasoma parasitario sobre los proteasomas humanos.

40 **Tabla 2. Inhibición de la actividad de tipo quimotripsina de los proteasomas y parásitos indicados mediante los compuestos probados.**

	 Compuesto 61	 Compuesto 412 WO 2014/151784	 Compuesto 575 WO 2014/151784
<i>T. cruzi</i> de tipo silvestre			
quimotripsina IC ₅₀ [μ M]	0.026	0.052	0.022
amastigoto EC ₅₀ [μ M]	0.016	0.048	0.029

	 Compuesto 61	 Compuesto 412 WO 2014/151784	 Compuesto 575 WO 2014/151784
epimastigoto EC ₅₀ [μM]	0.32	0.44	0.28
<i>T. cruzi</i> con mutación F24L en la subunidad beta 4 del proteasoma			
quimotripsina IC ₅₀ [μM]	> 25	> 25	> 25
epimastigoto EC ₅₀ [μM]	> 25	> 25	> 25
<i>T. cruzi</i> con la mutación I29M en la subunidad beta 4 del proteasoma			
quimotripsina IC ₅₀ [μM]	> 25	> 25	> 25
epimastigoto EC ₅₀ [μM]	> 25	> 25	> 25

			
	Compuesto 61	Compuesto 412 WO 2014/151784	Compuesto 575 WO 2014/151784
Leishmania de tipo silvestre			
quimotripsina IC ₅₀ [μM] (<i>L. tarentolae</i>)	0.035	0.040	0.024
amastigoto EC ₅₀ [μM] (<i>L. donovani</i>)	0.037	0.040	0.031
Proteasoma de <i>H. sapiens</i>			
quimotripsina IC ₅₀ [μM] (constitutivo)	> 25	> 25	> 25
quimotripsina IC ₅₀ [μM] (inmuno- proteasoma)	> 25	> 25	> 25

Efecto de la inhibición del proteasoma sobre la rotación de la proteína celular

- 5 Los tripomastigotos primero se marcaron durante 2 horas con ³⁵S-metionina, la cual se incorpora indiscriminadamente en las proteínas recién sintetizadas. Subsiguientemente, los tripomastigotos se lavaron y se volvieron a suspender en un medio de crecimiento que contenía un exceso de metionina no radiactiva para prevenir cualquier incorporación adicional de la ³⁵S-metionina en las proteínas recién sintetizadas. Los tripomastigotos marcados se incubaron en la presencia de sulfóxido de dimetilo (DMSO), N-(4-fluoro-3-(6-(piridin-2-il)-imidazo-[1,2-a]-pirimidin-2-il)-fenil)-2,4-dimetil-oxazol-5-carboxamida (Compuesto 18) o bortezomib, un inhibidor prototípico del proteasoma durante hasta 48 horas. Las proteínas celulares marcadas totales se analizaron mediante PAGE a las 0, 24 y 48 horas.

- 15 Durante este período de incubación, las proteínas radiactivamente marcadas se degradaron gradualmente a través de la acción del proteasoma; se observó una disminución general en la cantidad de proteínas radiactivas presentes en los tripomastigotos marcados en el control de sulfóxido de dimetilo (DMSO) (figura 2 – DMSO). Cuando los tripomastigotos marcados se incubaron en la presencia de bortezomib 10 μM o del compuesto 18 2 μM, la degradación de las proteínas marcadas se bloqueó o se hizo dramáticamente más lenta (figura 2). Este resultado sugiere que el compuesto 18 inhibe el proteasoma de *Trypanosoma cruzi* no solamente en un ensayo bioquímico, sino que también en el contexto de los tripomastigotos de *Trypanosoma cruzi*.

Efecto de la inhibición del proteasoma sobre el crecimiento de los Epimastigotos de *T. cruzi* de tipo silvestre

- 25 Los epimastigotos de *T. cruzi* se cultivaron en la presencia de diversas concentraciones del compuesto 18, bortezomib y MG 132 (otro inhibidor prototípico del proteasoma), y los parásitos se cuantificaron después de 7 días de tratamiento con el compuesto. Se calcularon las concentraciones efectivas de los inhibidores que efectuaron la aniquilación del 50 por ciento de los parásitos (EC₅₀) y se enlistan en la tabla 3.
- 30 Los datos mostraron que los tres compuestos inhiben el crecimiento de los epimastigotos de *T. cruzi* de tipo

silvestre, y potentemente mediante los inhibidores prototípicos del proteasoma. Debido a que el bortezomib y el MG 132 son estructuralmente distintos del compuesto 18 y uno del otro, los datos de inhibición del crecimiento sugieren fuertemente que la inhibición del proteasoma parasitario sin importar el modo particular de interacción del inhibidor con el proteasoma parasitario, dará como resultado la aniquilación de *T. cruzi*. Por extensión, se

esperaría entonces que cualquier inhibidor de la actividad de tipo quimotripsina del proteasoma de *T. cruzi* efectuaría la aniquilación de *T. cruzi*, y se utilizaría para el descubrimiento de fármacos de la enfermedad de Chagas.

Tabla 3. Inhibición del crecimiento de epimastigotos de *T. cruzi* de tipo silvestre mediante el compuesto 18, bortezomib y MG 132.

	Compuesto 18	Bortezomib	MG132
Epimastigoto de <i>T. cruzi</i> EC ₅₀ [μM]	1.8	0.19	0.56

EJEMPLOS

La presente invención además se ejemplifica, pero no para ser limitante, mediante los siguientes ejemplos e intermediarios que ilustran la preparación de los compuestos de la invención. Se entiende que, si parece haber una discrepancia entre el nombre y la estructura de un compuesto particular, la estructura se ha de considerar correcta debido a que los nombres de los compuestos se generaron a partir de las estructuras.

Las temperaturas se dan en grados Celsius. Si no se menciona de otra manera, todas las evaporaciones se llevan a cabo bajo presión reducida, típicamente entre aproximadamente 15 mmHg y 100 mmHg (= de 20 a 133 mbar). La estructura de los productos finales, intermediarios y materiales de partida se confirma mediante los métodos analíticos convencionales, por ejemplo, microanálisis y características espectroscópicas, por ejemplo, MS, IR, RMN. Las abreviaturas empleadas son aquellas convencionales en la materia.

Todos los materiales de partida, bloques de construcción, reactivos, ácidos, bases, agentes deshidratantes, solventes y catalizadores utilizados para sintetizar los compuestos de la presente invención son cualquiera de aquellos comercialmente disponibles, o se pueden producir mediante los métodos de síntesis orgánica conocidos por un experto ordinario en este campo (Houben–Weyl, 4^a Edición 1952, *Methods of Organic Synthesis*, Thieme, Volumen 21). Además, los compuestos de la presente invención se pueden producir mediante los métodos de síntesis orgánica conocidos por un experto ordinario en este campo, como se muestra en los siguientes ejemplos.

Métodos para el análisis:

Método 1:

El sistema consiste en:

- Automuestreador LEAP PAL
- Manejador de Solvente Binario Waters Acquity (UPB)
- Detector Waters Acquity PDA (UPD)
- Detector Waters Acquity ELS (UPE)
- Espectrómetro de masas Waters ZQ
- Software Waters Mass Lynx

El sistema fluye a 1 mililitro/minuto rastreándose cada muestra a través de una columna Waters Acquity BEH C 18 de 1.7 micras, 2.1 x 30 milímetros. La fase móvil A es agua + ácido fórmico al 0,05 por ciento, y la fase móvil B es acetonitrilo + ácido fórmico al 0,05 por ciento.

Tiempo (min)	Velocidad de flujo (ml/min)	%B
0	1	5
0.1	1	5
1.5	1	95
1.6	1	95
1.7	1	100
1.9	1	5
2.25	1	5

El DAD adquiere datos entre 214 nanómetros y 400 nanómetros a 2.5 Hz; se extraen 214 nanómetros y 254 nanómetros durante el procesamiento de los datos. El ZQ adquiere típicamente entre 180 amu y 800 amu. Si la masa de la muestra está fuera del rango de 180 amu, se utilizará otro método de MS que explora sobre un rango más amplio.

Método 2:

El análisis cuantitativo de QC (control de calidad) se conduce en el sistema de LC/MS/CLND "Pacer", el cual consiste en:

- Manejador Muestreador Waters Acquity
- Bomba Binaria Waters Acquity
- Detector de Ordenación de Fotodiodos Waters Acquity (PDA)
- Detector de Nitrógeno Quimiluminiscente Antek 8060-R (CLND)
- Detector de Masas Waters 3100
- Automuestreador Leap Technologies HTC PAL

UPLC–Método de bombeo:

Tiempo (min)	Velocidad de flujo (ml/min)	%B
0	1	2
1	1	2
3.5	1	95
4	1	95
4.25	1	2
5	1	2

Fases móviles: 95 por ciento de H₂O/5 por ciento de MeOH/IPA (75/25) + ácido fórmico al 0.05 por ciento. MeOH/IPA (75/25) + ácido fórmico al 0.035 por ciento.

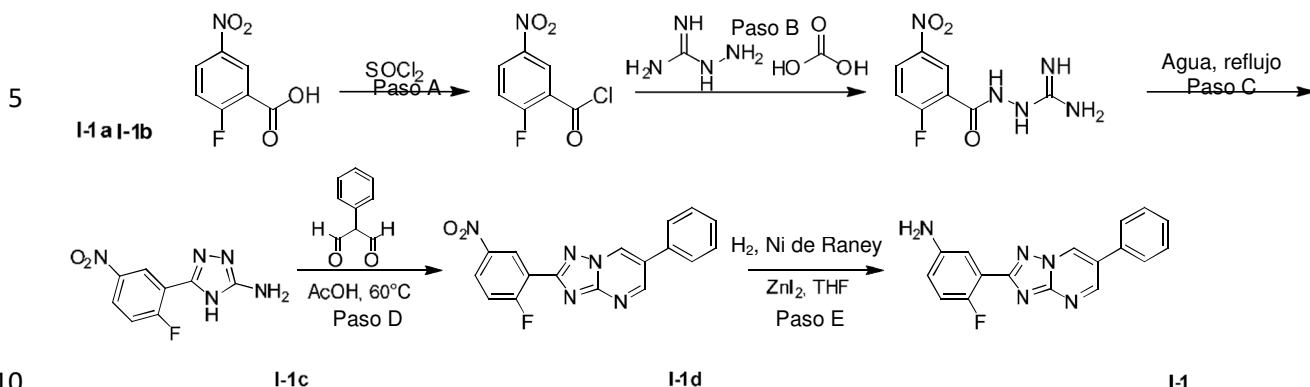
Columna: Thermo Synchronis, 2.1 x 30 milímetros, partículas de 1.7 micras, C18.

MS – Método: El rango de exploración es de 150 a 1000 amu.

Exploración UV: De 200 a 400 nanómetros.

Síntesis de los intermediarios

Intermediario 1: 4-fluoro-3-(6-fenil-[1,2,4]-triazolo-[1,5-a]-pirimidin-2-il)-anilina (**I-1**)



Paso A: Una solución de ácido 2-fluoro-5-nitro-benzoico (50 gramos, 270 milimoles) en cloruro de tionilo (100 mililitros) se calentó a 80 °C, y se agitó durante 4 horas. La mezcla se dejó enfriar a temperatura ambiente, y el solvente se removió para dar el compuesto **I-1 a** (54 gramos, 98 por ciento de rendimiento).

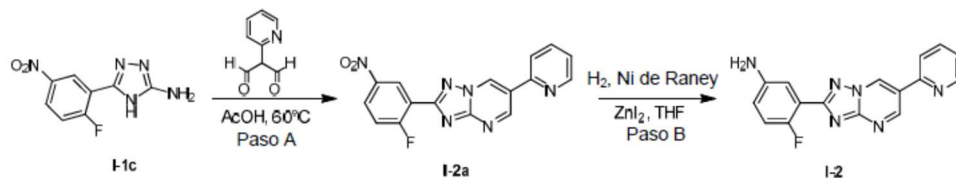
Paso B: A una solución de carbonato de amino-guanidina (36.2 gramos, 266 milimoles) en tolueno seco (300 mililitros) enfriada hasta 0 °C, se le agregó el compuesto **I-1 a** (54 gramos, 0,266 moles) durante 30 minutos. La mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 12 horas. El precipitado formado se removió mediante filtración, y el residuo se trató con H₂O (400 mililitros), y se hizo alcalino con carbonato de sodio. El sólido se recolectó y se recrystalizó a partir de agua para obtener el compuesto **I-1b** (62 gramos, 97 por ciento de rendimiento). M/Z 241.1 (M+1).

Paso C: Una solución del compuesto **I-1b** (62 gramos, 0.257 moles) en H₂O (800 mililitros) se agitó durante 8 horas a 100 °C. Después de enfriarse, el sólido obtenido se filtró, y la torta se lavó con H₂O (100 mililitros), tetrahidrofurano (THF) (100 mililitros), y se secó para dar el **I-1c** (34 gramos, 51 por ciento de rendimiento). ¹H RMN (400 MHz, DMSO) 12.42 (s, 1H), 8.74 (dd, *J* = 6.27, 3.01, 1H), 8.26 (dt, *J* = 8.97, 3.42, 1H), 7.57 (t, *J* = 9.54, 1H), 6.29 (s, 2H).

Paso D: A una solución del compuesto **I-1c** (0.5 gramos, 2.24 milimoles) en AcOH (5 mililitros), se le agregó 2-fenil-malonaldehído (0.39 gramos, 2.7 milimoles), a temperatura ambiente. La mezcla se calentó a 100 °C, y se agitó durante 4 horas. La mezcla se dejó enfriar a temperatura ambiente, se agregó agua (10 mililitros), se filtró, y la torta del filtro se lavó con tetrahidrofurano (THF), y se secó al vacío, para dar el compuesto **I-1d** (0.36 gramos, 48 por ciento de rendimiento). ¹H RMN (400 MHz, DMSO) 9.93 (d, *J* = 15 2.4, 1H), 9.38 (d, *J* = 2.8, 1H), 8.90 (s, 1H), 7.93 (d, *J* = 7.78, 2H), 7.69 (d, *J* = 8.53, 1H), 7.61–7.50 (m, 2H), 7.31 (t, *J* = 7.40, 1H), 6.88 (s, 1H).

Paso E: A una solución del compuesto **I-1d** (2.5 gramos, 7.4 milimoles) en tetrahidrofurano (THF) (200 mililitros), se le agregaron ZnI₂ (1.2 gramos, 3.7 milimoles), y Níquel de Raney (3.5 gramos). Esta mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 4 horas bajo H₂ a 50 psi (3.5 kg/cm²), entonces la mezcla se filtró y se lavó con metanol (MeOH) (20 mililitros), para dar el compuesto **I-1** (2.0 gramos, 87 por ciento de rendimiento). ¹H RMN (400 MHz, DMSO) 9.81 (d, *J* = 2.4, 1H), 9.27 (d, *J* = 2.8, 1H), 7.90 (d, *J* = 7.6, 2H), 7.58–7.53 (m, 2H), 7.45–7.50 (m, 2H), 7.09–7.05 (m, 1H), 6.74–6.70 (m, 1H), 5.22 (s, 2H). M/Z 306.1 (M+1).

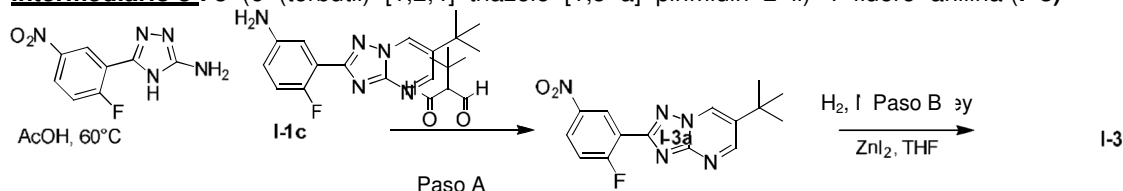
Intermediario 2: 4-fluoro-3-(6-(piridin-2-il)-[1,2,4]-triazolo-[1,5-a]-pirimidin-2-il)-anilina (I-2)



Paso A: A una solución del compuesto **I-1c** (1 gramo, 4.48 milimoles) en AcOH (20 mililitros), se le agregó 2-(piridin-2-il)-malonaldehído (0.8 gramos, 5.376 milimoles), a temperatura ambiente. La mezcla se calentó a 100 °C, y se agitó durante 4 horas. La mezcla se dejó enfriar a temperatura ambiente antes de agregar agua (50 mililitros), se filtró, y la torta del filtro se lavó con una solución saturada de bicarbonato de sodio (100 mililitros), H₂O (100 mililitros), y tetrahidrofurano (THF) (100 mililitros), y se secó al vacío, para dar el compuesto **I-2 a** (0.9 gramos, 60 por ciento de rendimiento). ¹H RMN (400 MHz, DMSO) 10.13 (d, *J* = 2.01, 1 H), 9.68 (d, *J* = 2.01, 1H), 9.09–9.02 (m, 1H), 8.77 (d, *J* = 4.27, 1H), 8.28–8.19 (m, 1H), 8.15–7.96 (m, 2H), 7.77 (t, *J* = 9.54, 1H), 7.56–7.43 (m, 1H).

Paso B: A una solución del compuesto **I-2a** (0.15 gramos, 0.443 milimoles) en tetrahidrofurano (THF) (5 mililitros), se le agregaron Níquel de Raney (0.2 gramos), y ZnI₂ (71 miligramos), a temperatura ambiente. La mezcla se agitó bajo H₂ (50 psi [3.5 kg/cm²]) a 25 °C durante 2.5 horas. La mezcla se diluyó con metanol (MeOH) (10 mililitros), y se filtró. El solvente se removió y el producto crudo se lavó con metanol (MeOH) (5 mililitros, 2 veces), y se secó al vacío, para dar el compuesto **I-2** (90 miligramos, 66 por ciento de rendimiento). ¹H RMN (400 MHz, DMSO) 10.01–10.06 (m, 1H), 9.62–9.58 (m, 1H), 8.73–8.78 (m, 1H), 8.24–8.20 (m, 1H), 8.02–7.96 (m, 1H), 7.57–7.47 (m, 2H), 7.08–7.05 (m, 1H), 6.76–6.70 (m, 1H), 5.24 (s, 2H) M/Z 307.01 (M+1).

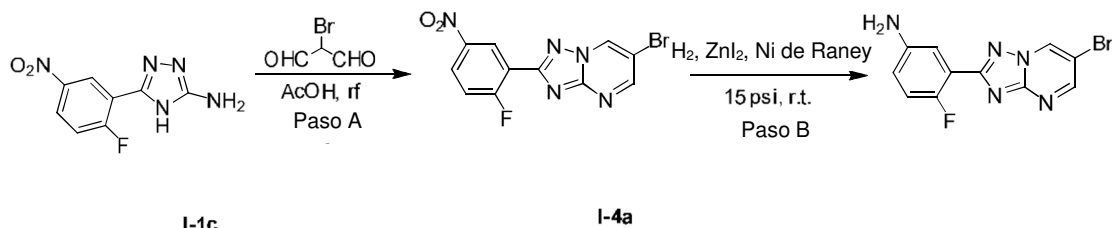
Intermediario 3: 3-(6-(terbutil)-[1,2,4]-triazolo-[1,5-a]-pirimidin-2-il)-4-fluoro-anilina (**I-3**)



Paso A: A una solución del compuesto **I-1c** (0.5 gramos, 2.24 milimoles) en AcOH (10 mililitros), se le agregó 2-(terbutil)-malonaldehído (0.286 gramos, 2.24 milimoles), a temperatura ambiente. La mezcla se calentó a 120 °C, y se agitó durante 3 horas. La mezcla se dejó enfriar a temperatura ambiente antes de agregar agua (20 mililitros), se filtró, y la torta del filtro se lavó con metanol (MeOH) (5 mililitros), se secó al vacío, para dar el compuesto **I-3a** (0.7 gramos, crudo). M/Z 316.1 (M+1)

Paso B: A una solución del compuesto **I-3a** (0.3 gramos, 0.96 milimoles) en tetrahidrofurano (THF) (30 mililitros), se le agregaron ZnI₂ (123 miligramos, 0.39 milimoles), y Níquel de Raney (300 miligramos). Esta mezcla se agitó a temperatura ambiente bajo 15 psi (1.05 kg/cm²) de H₂ durante 8 horas, entonces el sólido se filtró y se concentró para dar el compuesto **I-3** (0.27 gramos, crudo). ¹H RMN (400 MHz, DMSO): 9.28 (s, 1H), 9.08 (s, 1H), 7.41–7.39 (m, 1H), 7.03 (t, *J* = 9.2, 1H), 6.71–6.68 (m, 1H), 5.20 (s, 2H), 1.41 (s, 9H). M/Z 286.2 (M+1).

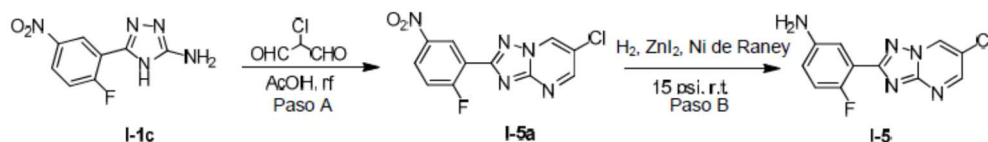
Intermediario 4: 3-(6-bromo-[1,2,4]-triazolo-[1,5-a]-pirimidin-2-il)-4-fluoro-anilina (**I-4**)



Paso A: A una solución del compuesto **I-1c** (10 gramos, 44.8 milimoles) en AcOH (50 mililitros), se le agregó 2-bromo-2-(4-fluoro-3-nitrophenyl)-1,2,4-triazol-5-amine (8.12 gramos, 53.8 milimoles), a temperatura ambiente. La mezcla se calentó a 100 °C, y se agitó durante 4 horas. La mezcla se dejó enfriar a temperatura ambiente antes de agregar agua (100 mililitros), se filtró, y la torta del filtro se lavó con tetrahidrofurano (THF), se secó al vacío, para dar el compuesto **I-4 a** (6.5 gramos, 43 por ciento de rendimiento). ¹H RMN (400 MHz, DMSO) 10.04 (s, 1H), 9.08 (s, 1H), 8.96–9.04 (m, 1H), 8.47 (dt, *J* = 9.03, 3.39, 1H), 7.76 (t, *J* = 9.54, 1H).

Paso B: A una solución del compuesto **I-4 a** (6 gramos, 17.7 milimoles) en tetrahidrofurano (THF) (150 mililitros), se le agregaron Níquel de Raney (7 gramos), y ZnI₂ (2.26 gramos, 7.1 milimoles), la suspensión se desgasificó al vacío, y la mezcla se agitó bajo H₂ (50 psi [3.5 kg/cm²]) a 25 °C durante 2 horas. La mezcla se filtró, y los solventes se removieron para dar el producto crudo. El producto crudo se lavó con metanol (MeOH) (50 mililitros, 2 veces), y se secó al vacío, para dar el compuesto **I-4** (4.2 gramos, 77 por ciento de rendimiento). ¹H RMN (400 MHz, DMSO): 9.93 (d, *J* = 2.26, 1H), 8.98 (d, *J* = 2.0, 1H), 7.39–7.45 (m, 1H), 6.99–7.10 (m, 1H), 6.67–6.76 (m, 1H), 5.76 (s, 1H), 5.25 (brs, 2H).

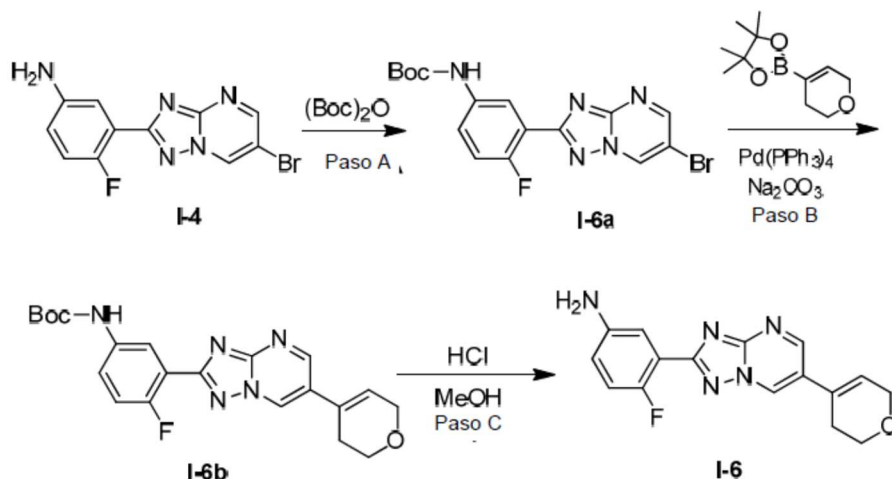
Intermediario 5: 3-(6-cloro-[1,2,4]-triazolo-[1,5-a]-pirimidin-2-il)-4-fluoro-anilina (**I-5**)



Paso A: A una solución del compuesto **I-1c** (2 gramos, 8.97 milimoles) en AcOH (20 mililitros), se le agregó 2-cloro-malonaldehído (1.46 gramos, 9.86 milimoles), a temperatura ambiente. La mezcla se calentó a 120 °C, y se agitó durante 3 horas. La mezcla se dejó enfriar a temperatura ambiente antes de agregar agua (100 mililitros), se filtró, y la torta del filtro se lavó con metanol (MeOH) (20 mililitros), se secó al vacío, para dar el compuesto **I-5a** (2.3 gramos, 87.7 por ciento de rendimiento). ¹H RMN (400 MHz, DMSO) 9.99 (s, 1H), 9.05 (d, *J* = 1.76, 1H), 8.99 (dd, *J* = 5.77, 2.51, 1H), 8.39–8.54 (m, 1H), 7.75 (t, *J* = 9.54, 1H).

Paso B: A una solución del compuesto **I-5a** (2 gramos, 6.83 milimoles) en tetrahidrofurano (THF) (150 mililitros), se le agregaron Níquel de Raney (4 gramos), y ZnI₂ (0.8 gramos, 2.7 milimoles), la suspensión se desgasificó y se roció con H₂ varias veces. La mezcla se agitó bajo H₂ a 25 °C durante 2 horas. La mezcla se filtró, el solvente se removió, y el producto crudo se lavó con metanol (MeOH) (50 mililitros, 2 veces), y se secó al vacío, para dar el compuesto **I-5** (1 gramo, 55 por ciento de rendimiento) ¹H RMN (400 MHz, DMSO) 9.88 (d, *J* = 1.76, 1H), 8.96 (d, *J* = 2.01, 1H), 7.49–7.37 (m, 1H), 7.05 (t, *J* = 9.79, 1H), 6.80–6.65 (m, 1H), 5.23 (brs, 2H). M/Z 264.1 (M+1).

Intermediario 6: 3-(6-(3,6-dihidro-2H-piran-4-il)-[1,2,4]-triazolo-[1,5-a]-pirimidin-2-il)-4-fluoro-anilina (**I-6**)

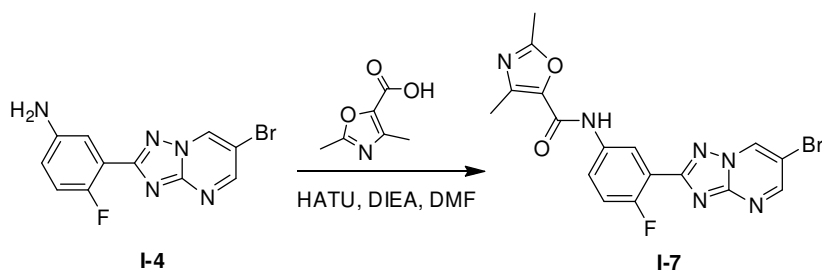


Paso A: Una solución del compuesto **I-4** (3.0 gramos, 10 milimoles) en (Boc)₂O (20 mililitros) se calentó a 100 °C durante 12 horas. La mezcla entonces se filtró y se lavó con PE (40 mililitros), para dar el compuesto **I-6a** (2.5 gramos, crudo), el cual se utilizó directamente en el siguiente paso.

Paso B: A una solución del compuesto **I-6a** (2.5 gramos, 8.1 milimoles) en dioxano (150 mililitros), y agua (15 mililitros), se le agregaron 2-(3,6-dihidro-2H-piran-4-il)-4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxa-borolano (2.0 gramos, 9.72 milimoles), tetraquis-(trifenilfosfina)-paladio (936 miligramos, 0.81 milimoles), y carbonato de sodio (1.72 gramos, 16.2 milimoles). La mezcla se desgasificó y se calentó a 100 °C durante 12 horas bajo nitrógeno. Entonces se agregó agua (100 mililitros) y la mezcla se extrajo con acetato de etilo/THF (150 mililitros/200 mililitros). La capa orgánica se concentró y se lavó con metanol (MeOH) (50 mililitros), para dar el compuesto **I-6b** (1.0 gramo, 30 por ciento de rendimiento).

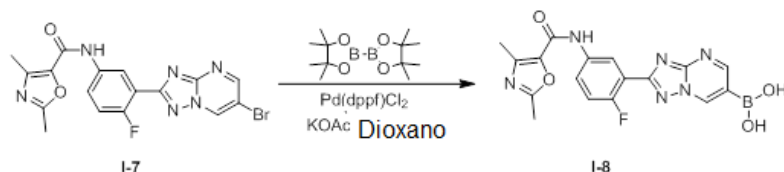
Paso C: A una solución del compuesto **I-6b** (1.0 gramo, 2.4 milimoles) en metanol (MeOH) (20 mililitros), se le agregó HCl/MeOH (10 mililitros). Esta mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 4 horas. Entonces el solvente se removió, para proporcionar el compuesto **I-6** (0.8 gramos, 93 por ciento de rendimiento). ¹H RMN (400 MHz, DMSO) 9.44 (d, *J* = 2.01, 1H), 9.16 (d, *J* = 2.26, 1H), 7.43 (dd, *J* = 6.02, 2.76, 1H), 7.05 (dd, *J* = 10.54, 9.03, 1H), 6.75–6.71 (m, 1H), 6.64 (brs, 1H), 5.23 (brs, 2H), 4.28 (d, *J* = 2.01, 2H), 3.87 (t, *J* = 5.40, 2H), 1.36 (s, 2H).

Intermediario 7: N-(3-(6-bromo-[1,2,4]-triazolo-[1,5-a]-pirimidin-2-il)-4-fluoro-fenil)-2,4-dimetil-oxazol-5-carboxamida (**I-7**)



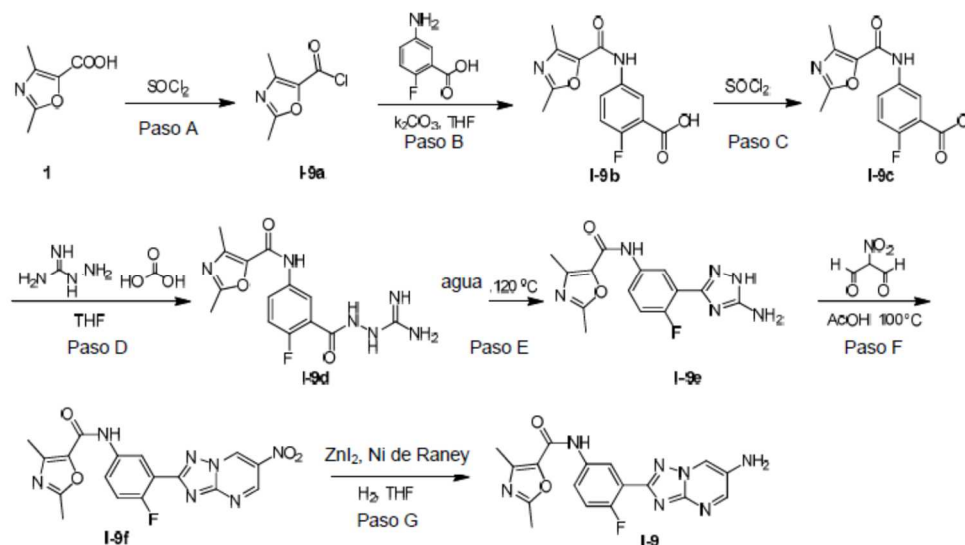
A una solución del ácido 2,4-dimetil-oxazol-5-carboxílico (1.92 gramos, 13.6 milimoles) en N,N-dimetilformamida (DMF) (50 mililitros), se le agregaron HATU (6.2 gramos, 16.32 milimoles), y DIEA (3.5 gramos, 27.2 milimoles), a temperatura ambiente. La mezcla se agitó durante 30 minutos, y se agregó el compuesto **I-4** (4.2 gramos, 13.6 milimoles). La mezcla se agitó durante 3 horas, se agregó agua (100 mililitros). La mezcla se filtró, la torta del filtro se lavó con H₂O (50 mililitros, 2 veces), tetrahidrofurano (THF) (50 mililitros, 2 veces), y se secó para dar el **I-7** (3.1 gramos, 53 por ciento). ¹H RMN (400 MHz, DMSO) 10.41 (s, 1H), 9.97 (s, 1H), 9.02 (brs, 1H), 8.75 (s, 1H), 7.93 (s, 1H), 7.40 (t, J = 9.66, 1H), 2.50 (s, 3H), 2.39 (s, 3H).

Intermediario 8: N-(4-fluoro-3-(6-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)-[1,2,4]-triazolo-[1,5-a]-pirimidin-2-il)-fenil)-2,4-dimetil-oxazol-5-carboxamida (**I-8**)



A una solución del compuesto **I-7** (3.0 gramos, 7.0 milimoles) en dioxano (60 mililitros), se le agregaron 4,4,4',4',5,5,5',5'-octametil-2,2'-bi-(1,3,2-dioxaborolano) (7.1 gramos, 28 milimoles), Pd(dppf)Cl₂ (0.5 gramos, 0.7 milimoles), y KOAc (2.0 gramos, 21 milimoles), bajo nitrógeno. Esta mezcla se calentó a 100 °C durante 16 horas. El solvente se concentró y se trituró con metil-terbutil-éter (MTBE), para dar el compuesto **I-8** (0.67 gramos, rendimiento del 24 por ciento). ¹H RMN (400 MHz, DMSO) 10.41 (s, 1H), 9.48-9.45 (m, 1H), 9.09-9.08 (m, 1H), 8.73-8.71 (m, 1H), 7.96-7.92 (m, 1H), 7.43-7.38 (m, 1H), 2.51 (s, 3H), 2.40 (s, 3H). M/Z 397.1 (M-82+1).

Intermediario 9: N-(3-(6-amino-[1,2,4]-triazolo-[1,5-a]-pirimidin-2-il)-4-fluoro-fenil)-2,4-dimetil-oxazol-5-carboxamida (**I-9**)



Paso A: Una mezcla del ácido 2,4-dimetil-oxazol-5-carboxílico (10 gramos, 71 milimoles) en cloruro de tionilo (100 mililitros) se agitó a 80 °C durante 4 horas. La mezcla de reacción se concentró al vacío, y el residuo **I-9a**

se utilizó directamente en el siguiente paso.

Paso B: Una mezcla del compuesto **I-9a** (71 milimoles), carbonato de potasio (18 gramos, 129 milimoles), y ácido 5-amino-2-fluoro-benzoico (10 gramos, 64.5 milimoles) en tetrahidrofurano (THF) (200 mililitros) se agitó a temperatura ambiente bajo nitrógeno durante la noche. La mezcla de reacción se concentró al vacío, se acidificó con HCl 2 N hasta un p H = 6, y se agregó acetato de etilo (100 mililitros). La mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante 30 minutos, y se filtró. El sólido se lavó con agua (100 mililitros, 3 veces), y acetona (20 mililitros, 3 veces). El sólido se secó al vacío, para dar el compuesto **I-9b** (10 gramos, 50 por ciento de rendimiento), como un sólido gris. ¹H RMN (400 MHz, DMSO) 13.31 (s, 1H), 10.34 (s, 1H), 8.34 (dd, *J* = 6.53, 2.76, 1H), 7.89–8.02 (m, 1H), 7.29 (dd, *J* = 10.16, 9.16, 1H), 2.46–2.50 (m, 3H), 2.38 (s, 3H).

Paso C: La solución del compuesto **I-9b** (11 gramos, 39.6 milimoles) en cloruro de tionilo (200 mililitros) se calentó a reflujo durante 2 horas. El cloruro de tionilo se removió al vacío, se agregó 15 cloruro de tionilo (150 mililitros) adicional, y esta mezcla se agitó a reflujo durante otras 6 horas. La mezcla de reacción se concentró y se secó al vacío, y el residuo se utilizó para el siguiente paso directamente.

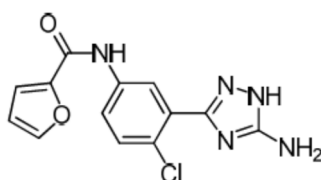
Paso D: La mezcla del compuesto **I-9c** (39.6 milimoles), y carbonato de hidrazin-carboximidamida (16 gramos, 119 milimoles) en tetrahidrofurano (THF) (150 mililitros) se agitó a temperatura ambiente durante 48 horas. La mezcla de reacción se concentró al vacío. El residuo se trituró con una solución de NaOH 1 N (200 mililitros) durante 30 minutos. El sólido se recolectó mediante filtración, se lavó con agua (50 mililitros, 3 veces), acetato de etilo (50 mililitros, 2 veces), acetona (20 mililitros), y se secó al vacío, para dar el compuesto **I-9d** (4 gramos, 31 por ciento de rendimiento), como un sólido gris. ¹H RMN (400 MHz, DMSO) 10.13 (s, 1H), 7.99 (dd, *J* = 6.53, 2.51, 1H), 7.60–7.77 (m, 1H), 7.07 (t, *J* = 9.54, 1H), 6.71 (brs, 3H), 2.49 (s, 3H), 2.38 (s, 3H).

Paso E: La mezcla del compuesto **I-9d** (4 gramos, 3.65 milimoles) en agua (60 mililitros) se agitó bajo reflujo durante 24 horas. La mezcla de reacción se enfrió, y se filtró. El sólido se lavó con agua (10 mililitros, 3 veces), etanol (20 mililitros), y se secó al vacío, para dar el compuesto **I-9e** (3 gramos, 90 por ciento de rendimiento), como un sólido gris. ¹H RMN (400 MHz, DMSO) 12.21 (s, 1H), 10.26 (s, 1H), 8.43 (d, *J* = 4.27, 1H), 7.68 (d, *J* = 3.76, 1H), 7.22 (t, *J* = 8.91, 1H), 6.12 (brs, 2H), 2.43 (s, 3H), 2.38 (s, 3H). M/Z 317.1 (M+1).

Paso F: La mezcla del compuesto **I-9e** (1.5 gramos, 4.9 milimoles), y nitro-malonaldehído (0.9 gramos, 5.9 milimoles) en AcOH (30 mililitros) se agitó a 100 °C durante 3 horas. La mezcla de reacción se enfrió, se diluyó con agua (100 mililitros), y se filtró. El sólido se lavó con una solución saturada de bicarbonato de sodio (20 mililitros), agua (20 mililitros), y se trituró con metanol (MeOH) (10 mililitros), para dar el compuesto **I-9f** (1.2 gramos, crudo). ¹H RMN (400 MHz, DMSO) 10.73 (s, 1H), 10.47 (s, 1H), 9.64 (d, *J* = 2.51, 1H), 8.83 (dd, *J* = 6.40, 2.64, 1H), 7.98 (brs, 1H), 7.46 (t, *J* = 9.79, 1H), 2.51 (s, 3H), 2.44 (s, 3H). M/Z 398.3 (M+1).

Paso G: La mezcla de reacción de **I-9f** (1.1 gramos, 2.9 milimoles), Zn l2 (0.4 gramos, 1 milimol), y Níquel de Raney (2 gramos) en tetrahidrofurano (THF) (100 mililitros) se agitó bajo un globo de hidrógeno durante 5 horas. La mezcla de reacción se filtró, y la torta se lavó con 50 por ciento de MeOH/THF (100 mililitros, 3 veces). El filtrado se concentró al vacío, y el residuo se purificó mediante HPLC para dar el compuesto **I-11** (250 miligramos, 30 por ciento de rendimiento), como un sólido color café. ¹H RMN (400 MHz, DMSO) 10.36 (s, 1H), 8.63 (dd, *J* = 6.52, 2.51, 1H), 8.55 (s, 1H), 8.45 (s, 1H), 7.87 (dt, *J* = 8.47, 3.54, 1H), 7.35 (t, *J* = 9.79, 1H), 5.60 (s, 2H), 2.46–2.50 (s, 3H), 2.40 (s, 3H). M/Z 368.0 (M+1).

Intermediario 10: N-(3-(5-amino-1H-1,2,4-triazol-3-il)-4-cloro-fenil)furan-2-carboxamida (**I-10**)

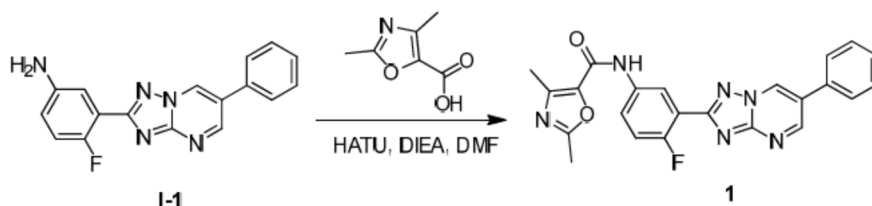


I-10

El intermediario **I-10** se preparó siguiendo la misma ruta que en el intermediario **I-9e** utilizando ácido furan-2-carboxílico y ácido 5-amino-2-cloro-benzoico como materiales de partida.

Síntesis de los productos

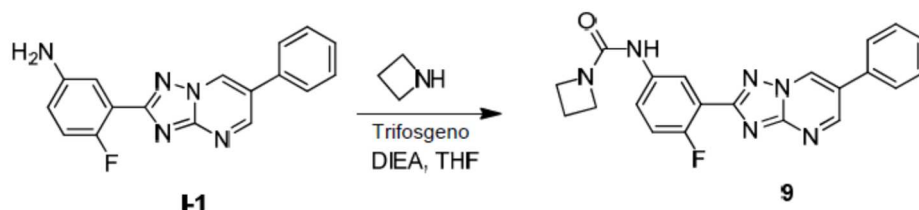
Ejemplo 1: Síntesis de N-(4-fluoro-3-(6-fenil-[1,2,4]-triazolo-[1,5-a]-pirimidin-2-il)-fenil)-2,4-dimetil-oxazol-5-carboxamida (Compuesto 1)



A una solución del ácido 2,4-dimetil-oxazol-5-carboxílico (0.56 gramos, 3.9 milimoles) en N,N-dimetilformamida (DMF) (30 mililitros), se le agregaron DIEA (0.85 gramos, 6.66 milimoles), y HATU (1.5 gramos, 3.9 milimoles). Esta mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 30 minutos, entonces se agregó el compuesto **I-1** (1.0 gramo, 3.28 milimoles). La mezcla se agitó luego a temperatura ambiente durante 4 horas, se diluyó con agua (50 mililitros), y se extrajo con THF/acetato de etilo (100 mililitros /50 mililitros), la capa orgánica se secó sobre sulfato de sodio, y se concentró, para dar el producto crudo. Se purificó mediante HPLC para dar el producto **1** (0.91 gramos, rendimiento, 65 por ciento), como un sólido blanco. ¹H RMN (400 MHz, MeOD) 9.49 (d, *J* = 2.4, 1H), 9.22 (d, *J* = 2.4, 1H), 8.51 (dd, *J* = 6.4, 2.8, 1H), 7.90 (ddd, *J* = 8.9, 4.2, 2.8, 1H), 7.86–7.76 (m, 2H), 7.63–7.55 (m, 2H), 7.54–7.45 (m, 1H), 7.32 (dd, *J* = 10.4, 9.0, 1H), 2.56 (s, 3H), 2.47 (s, 3H). *M/Z* = 429.2 (*M*+1). RT = 1.83 minutos, Método 1.

Los compuestos **2**, **3** y **4** se sintetizaron de acuerdo con el protocolo descrito anteriormente, utilizando ácido 2-metil-oxazol-5-carboxílico, ácido 2-(dimetilamino)-oxazol-5-carboxílico y ácido ciclobutil-carboxílico, respectivamente.

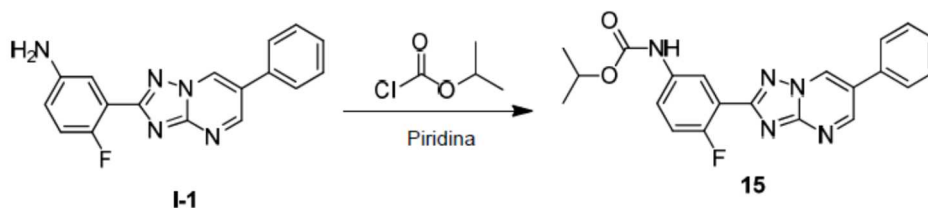
Ejemplo 2: Síntesis de N-(4-fluoro-3-(6-fenil-[1,2,4]-triazolo-[1,5-a]-pirimidin-2-il)-fenil)-azetidina-1-carboxamida (Compuesto 9)



A una solución de trifosgeno (6.4 miligramos, 0.022 milimoles) en tetrahidrofurano (THF) (0.3 mililitros) se le agregó lentamente el intermediario **I-1** (20 miligramos, 0.066 milimoles) en tetrahidrofurano (THF) (1.5 mililitros) de -5 °C a 0 °C. La reacción se agitó a temperatura ambiente durante 5 minutos, entonces se agregó una solución de clorhidrato de azetidina (7.2 miligramos, 0.13 milimoles), y DIEA (34 microlitros, 0.20 milimoles) en tetrahidrofurano (THF) (1 mililitro), en una porción. La mezcla de reacción se agitó luego durante 30 minutos a temperatura ambiente. La mezcla de reacción se purificó mediante HPLC, para proporcionar el compuesto **9** como un sólido blanco. ¹H RMN (400 MHz, MeOD) 9.47 (d, *J* = 2.3, 1H), 9.21 (d, *J* = 2.4, 1H), 8.22 (dd, *J* = 6.4, 2.8, 1H), 7.85–7.76 (m, 2H), 7.73–7.62 (m, 1H), 7.61–7.46 (m, 4H), 7.26–7.11 (m, 1H), 4.11 (q, *J* = 8.8, 8.2, 4H), 2.33 (p, *J* = 7.6, 2H). *M/Z* 389.4 (*M*+1).

Los compuestos **5**, **6**, **7**, **8**, **10**, **11**, **12**, **13** y **14** se sintetizaron de acuerdo con el protocolo descrito anteriormente, utilizando las aminas correspondientes.

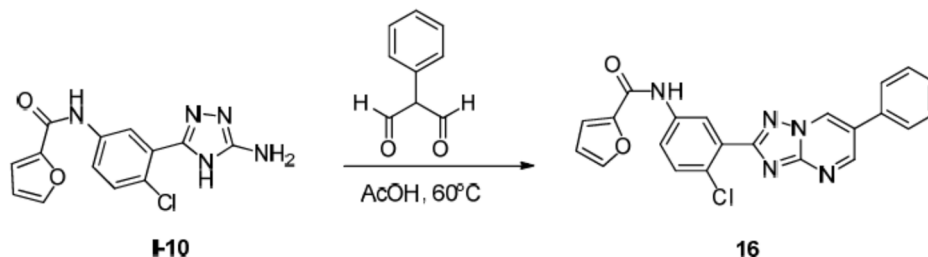
Ejemplo 3: Síntesis de (4-fluoro-3-(6-fenil-[1,2,4]-triazolo-[1,5-a]-pirimidin-2-il)-fenil)-carbamato de isopropilo (Compuesto 15)



A una solución de 4-fluoro-3-(6-fenil-[1,2,4]-triazolo-[1,5-a]-pirimidin-2-il)-anilina (20 miligramos, 0.066 milimoles) en piridina (2 mililitros), se le agregó cloro-formato de isopropilo (25 miligramos, 0.2 milimoles). La

reacción se agitó a temperatura ambiente durante 16 horas. La mezcla de reacción se purificó mediante HPLC, para proporcionar el producto **15** como un sólido blanco. ¹H RMN (400 MHz, MeOD) 9.50 (d, *J* = 2.4, 1H), 9.23 (d, *J* = 2.4, 1H), 8.25 (dd, *J* = 6.2, 2.8, 1H), 7.82 (dd, *J* = 7.3, 1.8, 2H), 7.72–7.64 (m, 1H), 7.64–7.46 (m, 3H), 7.25 (dd, *J* = 10.4, 8.9, 1H), 5.04–4.96 (m, 1H), 1.33 (d, *J* = 6.2, 6H). *M/Z* 392.4 (*M*+1).

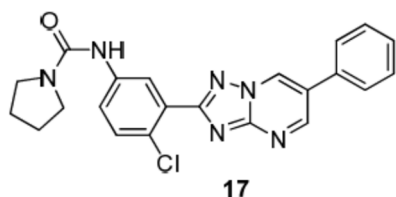
Ejemplo 4: Síntesis de N-(4-cloro-3-(6-fenil-[1,2,4]-triazolo-[1,5-a]-pirimidin-2-il)-fenil)furan-2-carboxamida (Compuesto 16)



El intermediario **I-10** (50 miligramos, 0.165 milimoles) se disolvió en ácido acético, y se agregó 2-fenilmalonaldehído. La mezcla de reacción se agitó durante 2 horas a 60 °C. La mezcla se concentró y se purificó mediante HPLC. ¹H RMN (400 MHz, DMSO) 10.48 (s, 1H), 9.81 (d, *J* = 2.4, 1H), 9.27 (d, *J* = 2.4, 1H), 8.54 (d, *J* = 2.7, 1H), 7.96–7.89 (m, 2H), 7.89–7.81 (m, 2H), 7.56 (t, *J* = 10.4, 1H), 7.53 (s, 2H), 7.46–7.37 (m, 1H), 7.34 (d, *J* = 3.5, 1H), 6.66 (dd, *J* = 1.7, 3.5, 1H). *M/Z* = 416.0 (*M*+1).

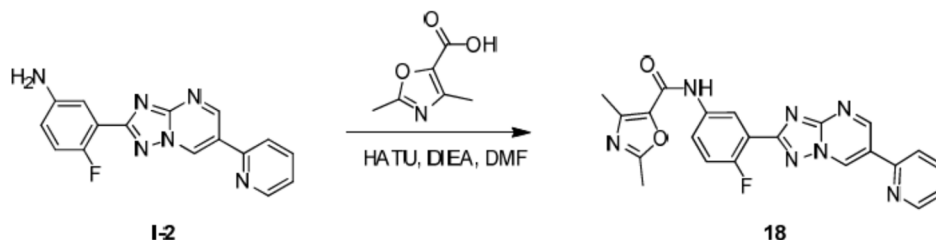
El compuesto **33** se preparó de acuerdo con el mismo protocolo que el compuesto **16** utilizando bromomalonaldehído como el material de partida.

Ejemplo 5: Síntesis de N-(4-cloro-3-(6-fenil-[1,2,4]-triazolo-[1,5-a]-pirimidin-2-il)-fenil)pirrolidin-1-carboxamida (Compuesto 17)



El compuesto **17** se preparó siguiendo la misma ruta que en el compuesto **9**, utilizando ácido 2-cloro-5-nitrobenzoico como material de partida, y pirrolidina para la formación de urea. ¹H RMN (400 MHz, DMSO) 9.78 (d, *J* = 2.5, 1H), 9.25 (d, *J* = 2.4, 1H), 8.45 (s, 1H), 8.29 (d, *J* = 2.7, 1H), 7.90–7.79 (m, 2H), 7.72 (dd, *J* = 2.7, 8.8, 1H), 7.56–7.46 (m, 2H), 7.47–7.37 (m, 2H), 3.32 (t, *J* = 6.7, 4H), 1.79 (t, *J* = 6.6, 4H). *M/Z* = 419.1 (*M*+1).

Ejemplo 6: Síntesis de N-(4-fluoro-3-(6-(piridin-2-il)-[1,2,4]-triazolo-[1,5-a]-pirimidin-2-il)-fenil)-2,4-dimetil-oxazol-5-carboxamida (Compuesto 18)



A una solución del ácido 2,4-dimetil-oxazol-5-carboxílico (40.6 miligramos, 0.28 milimoles) en N,N-dimetilformamida (DMF) (5 mililitros), se le agregaron HATU (118.6 miligramos, 0.31 milimoles), y DIEA (72.4 miligramos, 0.56 milimoles), a temperatura ambiente. La mezcla se agitó durante 30 minutos, se agregó el intermediario **I-2** (80 miligramos, 0.26 milimoles) a temperatura ambiente. La mezcla se agitó durante 3 horas, se agregó agua (10 mililitros), la mezcla se filtró, y la torta del filtro se lavó con H₂O (5 mililitros, 2 veces), tetrahidrofurano (THF) (5 mililitros, 2 veces), y se purificó mediante HPLC para dar el producto **18** (33 miligramos, 31 por ciento de rendimiento). ¹H RMN (400 M, MeOD) 9.84 (d, *J* = 2.4, 1H), 9.61 (d, *J* = 2.3, 1H), 8.76 (dt, *J* = 4.8, 1.4, 1H), 8.54 (dd, *J* = 6.4, 2.7, 1H), 8.12 (dt, *J* = 8.0, 1.1, 1H), 8.00 (td, *J* = 7.8, 1.8, 1H), 7.93 (ddd, *J* = 8.9,

4.1, 2.7, 1H), 7.49 (ddd, $J = 7.5, 4.9, 1.0$, 1H), 7.34 (dd, $J = 10.4, 9.0$, 1H), 2.57 (s, 3H), 2.48 (s, 3H). $M/Z = 430.13$ ($M+1$).

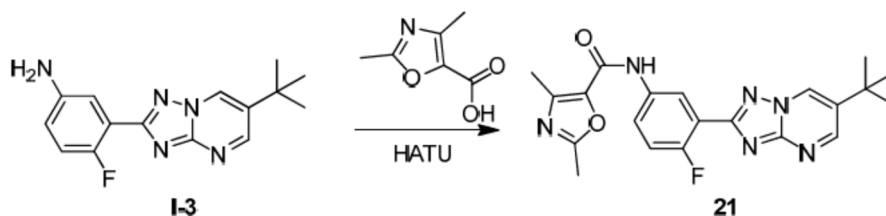
El compuesto **19** se preparó utilizando el mismo protocolo como se describió anteriormente, utilizando ácido 2-metil-oxazol-5-carboxílico como el material de partida.

Ejemplo 7: Síntesis de N-(4-fluoro-3-(6-(piridin-2-il)-[1,2,4]-triazolo-[1,5-a]pirimidin-2-il)-fenil)-azetidín-1-carboxamida (Compuesto 20)



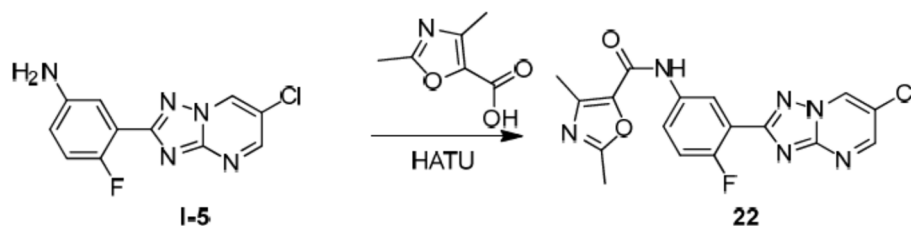
A una solución de 1,1'-carbonil-diimidazol (84 miligramos, 0.52 milimoles), y trietilamina (105 miligramos, 1.04 milimoles) en N,N-dimetilformamida (DMF) anhidra (1 mililitro), se le agregó el compuesto **I-2** (100 miligramos, 0.26 milimoles) en porciones a 0 °C. Esta mezcla de reacción se agitó a esta temperatura durante una hora, entonces se calentó hasta la temperatura ambiente. Se agregó azetidina (49 miligramos, 0.52 milimoles) una hora después. La mezcla de reacción resultante se agitó a temperatura ambiente durante otra hora y el residuo se purificó mediante HPLC para dar el producto **20** (18 miligramos, 18 por ciento de rendimiento), como un sólido amarillo. ^1H RMN (400 MHz, DMSO) 10.08 (s, 1H), 9.64 (s, 1H), 8.78 (d, $J = 4.27$, 1H), 8.67 (s, 1H), 8.44 (dd, $J = 6.53, 2.76$, 1H), 8.24 (d, $J = 8.03$, 1H), 8.02 (td, $J = 7.78, 1.51$, 1H), 7.75–7.83 (m, 1H), 7.51 (dd, $J = 7.15, 5.14$, 1H), 7.28–7.33 (m, 1H), 3.99 (t, $J = 7.53$, 4H), 2.17–2.25 (m, 2H). $M/Z = 389.9$ ($M+1$).

Ejemplo 8: Síntesis de N-(3-(6-(terbutil)-[1,2,4]-triazolo-[1,5-a]pirimidin-2-il)-4-fluoro-fenil)-2,4-dimetil-oxazol-5-carboxamida (Compuesto 21)



A una solución del ácido 2,4-dimetil-oxazol-5-carboxílico (64 miligramos, 0.46 milimoles) en N,N-dimetilformamida (DMF) (1 mililitro), se le agregaron DIEA (90 miligramos, 0.70 milimoles), y HATU (172 miligramos, 0.46 milimoles). Esta mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 30 minutos, entonces se agregó el compuesto **I-3** (100 miligramos, 0.35 milimoles). Esta mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 4 hora, entonces se agregó agua (10 mililitros), y se extrajo con acetato de etilo/THF (30 mililitros/60 mililitros). La capa orgánica se concentró y se purificó mediante HPLC para dar el producto **21** (28 miligramos, 20 por ciento de rendimiento). ^1H RMN (400 MHz, DMSO) 10.40 (s, 1H), 9.34 (d, $J = 2.51$, 1H), 9.13 (d, $J = 2.51$, 1H), 8.76 (dd, $J = 6.53, 2.76$, 1H), 7.87–7.91 (m, 1H), 7.37–7.42 (m, 1H), 2.51 (s, 3H), 2.41 (s, 3H), 1.43 (s, 9H). $M/Z = 409.7$ ($M+1$).

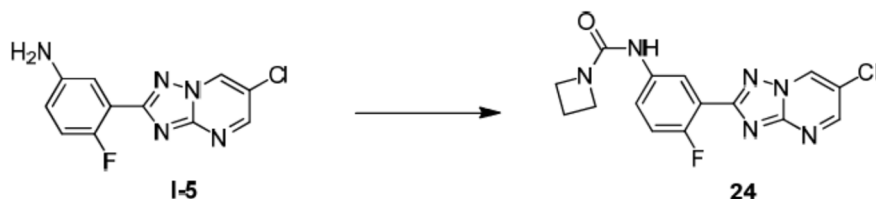
Ejemplo 9: Síntesis de N-(3-(6-cloro-[1,2,4]-triazolo-[1,5-a]pirimidin-2-il)-4-fluoro-fenil)-2,4-dimetil-oxazol-5-carboxamida (Compuesto 22)



A una solución del ácido 2,4-dimetil-oxazol-5-carboxílico (47 miligramos, 0.334 milimoles) en N,N-dimetilformamida (DMF) (5 mililitros), se le agregaron DIEA (78.4 miligramos, 0.608 milimoles), y HATU (127 miligramos, 0.334 milimoles). Esta mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 30 minutos, entonces se agregó el compuesto **I-5** (80 miligramos, 0.304 milimoles). Esta mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 4 horas, entonces se agregó agua (30 mililitros), y se extrajo con acetato de etilo/THF (100 mililitros/50 mililitros). La capa orgánica se concentró y se purificó mediante HPLC para dar el compuesto **22** (31 miligramos, 26 por ciento de rendimiento). ¹H RMN (400 MHz, DMSO) 10.41 (s, 1H), 9.92 (s, 1H), 9.00 (s, 1H), 8.74 (dd, *J* = 6.53, 2.76, 1H), 7.88–7.97 (m, 1H), 7.40 (t, *J* = 9.79, 1H), 2.5 (s, 3H), 2.39 (s, 3H). *M/Z* = 387.0 (*M*+1).

- El compuesto **23** se preparó utilizando el mismo protocolo como se describió anteriormente, utilizando ácido 2-metil-oxazol-5-carboxílico como el material de partida.

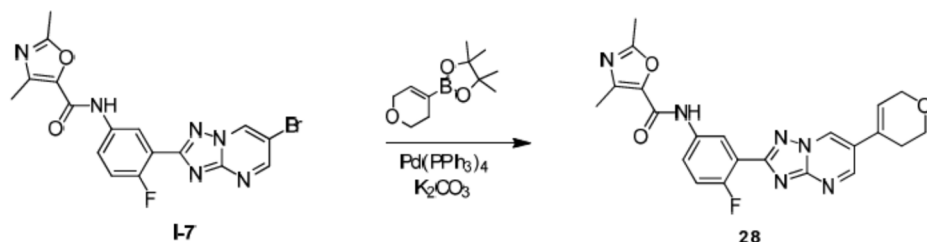
Ejemplo 10: Síntesis de N-(3-(6-cloro-[1,2,4]-triazolo-[1,5-a]-pirimidin-2-il)-4-fluoro-fenil)-pirrolidin-1-carboxamida (Compuesto 24)



El compuesto **24** se preparó utilizando el protocolo descrito para el compuesto **9**, utilizando el compuesto **I-5** como intermediario. ¹H RMN (400 MHz, MeOD) 9.50 (d, *J* = 2.4, 1H), 8.91 (d, *J* = 2.4, 1H), 8.22 (dd, *J* = 6.3, 2.8, 1H), 7.67 (dt, *J* = 8.6, 3.6, 1H), 7.21 (dd, *J* = 10.3, 9.0, 1H), 4.11 (t, *J* = 7.6, 4H), 2.33 (p, *J* = 7.6, 2H). *M/Z* = 347.0 (*M*+1).

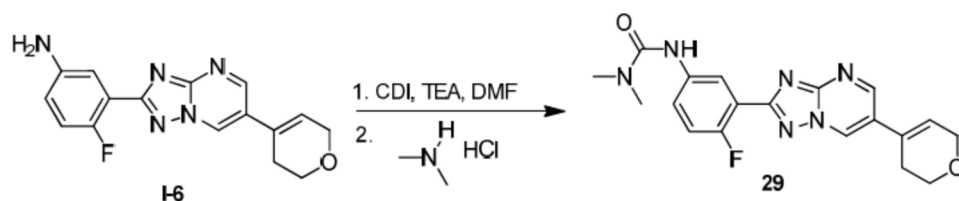
Los compuestos **25**, **26** y **27** se prepararon siguiendo el mismo protocolo utilizando 3-fluoro-azetidina, 3,3-difluoro-azetidina y (R)-3-metoxi-pirrolidina, respectivamente, en lugar del azetidina.

Ejemplo 11: Síntesis de N-(3-(6-(3,6-dihidro-2H-piran-4-il)-[1,2,4]-triazolo-[1,5-a]-pirimidin-2-il)-4-fluoro-fenil)-2,4-dimetil-oxazol-5-carboxamida (Compuesto 28)



A una solución del compuesto **I-7** (150 miligramos, 0.348 milimoles), y 2-(3,6-dihidro-2H-piran-4-il)-4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolano (87.7 miligramos, 0.417 milimoles) en N,N-dimetilformamida (DMF) (5 mililitros), y H₂O (0.5 mililitros), se le agregaron tetraquis-(trifenilfosfina)-paladio (80 miligramos, 0.0696 milimoles), y carbonato de potasio (96 miligramos, 0.696 milimoles), a temperatura ambiente bajo N₂. Esta mezcla se calentó a 100 °C durante 4 horas, se enfría, y se extrajo con tetrahidrofurano (THF) (50 mililitros), y acetato de etilo (50 mililitros). Las capas orgánicas combinadas se secaron sobre sulfato de sodio, y se concentraron. El residuo se purificó mediante HPLC para dar el compuesto **28** (30 miligramos, 22 por ciento de rendimiento). ¹H RMN (400 MHz, DMSO) 10.41 (s, 1H), 9.48 (d, *J* = 2.01, 1H), 9.20 (d, *J* = 2.51, 1H), 8.73–8.83 (m, 1H), 7.90 (d, *J* = 8.4, 1H), 7.34–7.47 (m, 1H), 6.66 (brs, 1H), 4.29 (d, *J* = 2.51, 2H), 3.87 (t, *J* = 5.52, 2H), 2.56 (brs, 2H), 2.47–2.49 (m, 3H), 2.40 (s, 3H). *M/Z* 435.1 (*M*+1).

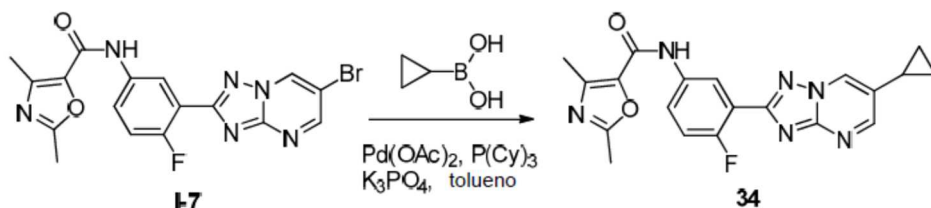
Ejemplo 12: Síntesis de 3-(3-(6-(3,6-dihidro-2H-piran-4-il)-[1,2,4]-triazolo-[1,5-a]-pirimidin-2-il)-4-fluoro-fenil)-1,1-dimetil-urea (Compuesto 29)



A una solución de 1,1'-carbonil-diimidazol (83 miligramos, 0.52 milimoles), y trietilamina (104 miligramos, 1.0 milimoles) en N,N-dimetilformamida (DMF) anhidra (1 mililitro), se le agregó el compuesto **1-6** (80 miligramos, 0.26 milimoles) en porciones a 0 °C. Esta mezcla de reacción se agitó a esta temperatura durante una hora, entonces se calentó hasta la temperatura ambiente. Se agregó clorhidrato de dimetilamina (43 miligramos, 0.52 milimoles), una hora después. La mezcla resultante de reacción se agitó a temperatura ambiente durante otra hora. La mezcla se purificó mediante HPLC para dar el producto **29** (22 miligramos, 22 por ciento de rendimiento), como un sólido blanco. ¹H RMN (400 MHz, DMSO) 9.45 (brs, 1H), 9.17 (brs, 1H), 8.39–8.55 (m, 2H), 7.69 (brs, 1H), 7.27 (brs, 1H), 6.64 (brs, 1H), 4.28 (brs, 2H), 3.87 (brs, 2H), 2.95 (brs, 6H), 2.39 (s, 2H). M/Z 383.1 (M+1).

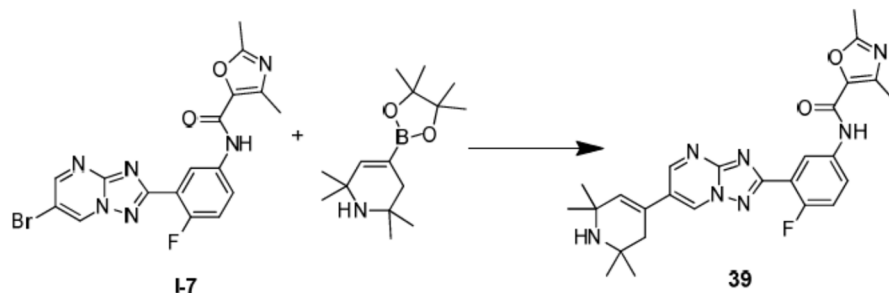
Los compuestos **30**, **31** y **32** se prepararon siguiendo el mismo protocolo utilizando 3-fluoro-azetidina, azetidina y (R)-3-fluoro-pirrolidina, respectivamente, en lugar de la dimetilamina.

Ejemplo 13: Síntesis de N-(3-(6-ciclopropil-[1,2,4]-triazolo-[1,5-a]-pirimidin-2-il)-4-fluoro-fenil)-2,4-dimetil-oxazol-5-carboxamida (Compuesto 34)



A una solución del intermediario **1-7** (300 miligramos, 0.698 milimoles) en tolueno (15 mililitros), y agua (1 mililitro), se le agregaron ácido ciclopropil-borónico (120 miligramos, 1.4 milimoles), Pd(OAc) 2 (15.6 miligramos, 0.0698 milimoles), P(Cy)3 (40 miligramos, 0.14 milimoles), y K3PO4 (297 miligramos, 1.4 milimoles), a temperatura ambiente. La mezcla se calentó a 120 °C, y se agitó durante 4 horas. La mezcla se dejó enfriar a temperatura ambiente; se diluyó con agua (20 mililitros), y se extrajo con acetato de etilo (50 mililitros), y tetrahidrofurano (THF) (50 mililitros). Las capas orgánicas combinadas se lavaron con salmuera (50 mililitros), se secaron sobre Na2SO4, y se concentraron. El residuo se purificó mediante HPLC para dar el compuesto **34** (81.1 miligramos, 32 por ciento de rendimiento). ¹H RMN (400 MHz, DMSO) 10.39 (s, 1H), 9.26 (d, J = 2.26, 1H), 8.82 (d, J = 2.26, 1H), 8.73 (dd, J = 6.78, 2.76, 1H), 7.85–7.93 (m, 1H), 7.34–7.43 (m, 1H), 2.50 (s, 3H), 2.40 (s, 3H), 2.07–2.17 (m, 1H), 1.01–1.11 (m, 2H), 0.86–0.99 (m, 2H). M/Z = 393.1 (M+1).

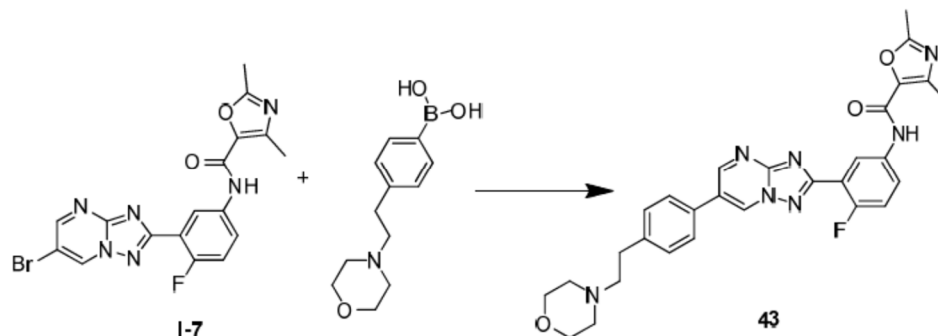
Ejemplo 13: Síntesis de N-(4-fluoro-3-(6-(2,2,6,6-tetrametil-1,2,3,6-tetrahidro-piridin-4-il)-[1,2,4]-triazolo-[1,5-a]-pirimidin-2-il)-fenil)-2,4-dimetil-oxazol-5-carboxamida (Compuesto 39)



A una solución desgasificada de 2,2,6,6-tetrametil-4-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)-1,2,3,6-tetrahidro-piridina (29.4 miligramos, 0.111 milimoles), fosfato de potasio (59.2 miligramos, 0.279 milimoles), y el compuesto **1-7** (40 miligramos, 0.093 milimoles) en THF:H2O (4 :1), se le agregó SilicaCat® DPP-Pd (37 miligramos, 0.0093 milimoles). El frasco se selló y se calentó en un horno de microondas a 150 °C durante 45 minutos. La mezcla de reacción se filtró a través de Celite, se concentró, y se purificó mediante HPLC, para proporcionar el compuesto **39** como un sólido blanco. ¹H RMN (400 MHz, DMSO) 10.36 (s, 1H), 9.36 (d, J = 2.5, 1H), 9.10 (d, J = 2.4, 1H), 8.70 (dd, J = 2.7, 6.7, 1H), 7.82 (dd, J = 2.5, 8.9, 1H), 7.38–7.29 (m, 1H), 6.43 (s, 1H), 2.50 (s, 3H), 2.33 (s, 3H), 2.20 (s, 2H), 1.15 (s, 6 H), 1.08 (s, 6H). Los compuestos **35**, **36**, **37**, **38**, **40**, **41** y **42** se

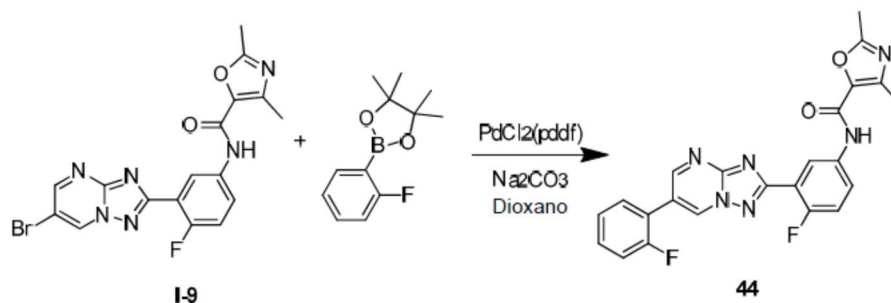
prepararon siguiendo el mismo protocolo como se describió anteriormente, utilizando el éster borónico apropiado.

Ejemplo 14: Síntesis de N-(4-fluoro-3-(6-(4-(2-morfolin-etil)-fenil)-[1,2,4]-triazolo-[1,5-a]-pirimidin-2-il)-fenil)-2,4-dimetil-oxazol-5-carboxamida (Compuesto 43)



En un frasco, el compuesto I-7 (100 miligramos, 0.232 milimoles), ácido 4-(2-morfolin-etil)-fenil-borónico (60.0 miligramos, 0.255 milimoles), carbonato de sodio (73.7 miligramos, 0.696 milimoles), y PdCl₂ 2 (dppf) (9.47 miligramos, 0.012 milimoles) se absorbieron en dioxano (3 mililitros), y agua (0.200 mililitros). La suspensión resultante se roció con argón, y subsiguientemente se calentó a 100 °C. El material crudo se evaporó sobre gel de sílice, y se purificó mediante cromatografía en columna por evaporación instantánea, para dar el producto 43 como un sólido grisáceo. ¹H RMN (400 MHz, DMSO) 10.43 (s, 1H), 9.84 (d, *J* = 2.4, 1H), 9.31 (d, *J* = 2.4, 1H), 8.81 (dd, *J* = 6.6, 2.7, 1H), 7.92 (ddd, *J* = 9.0, 4.2, 2.8, 1H), 7.86–7.78 (m, 2H), 7.43 (dd, *J* = 8.6, 2.0, 2H), 3.58 (t, *J* = 4.6, 4H), 2.82 (dd, *J* = 8.8, 6.5, 2H), 2.56 (dd, *J* = 9.0, 6.5, 2H), 2.51 (s, 3H), 2.44 (t, *J* = 4.4, 4H), 2.41 (s, 3H). *M/Z* = 542.2 (*M*+1).

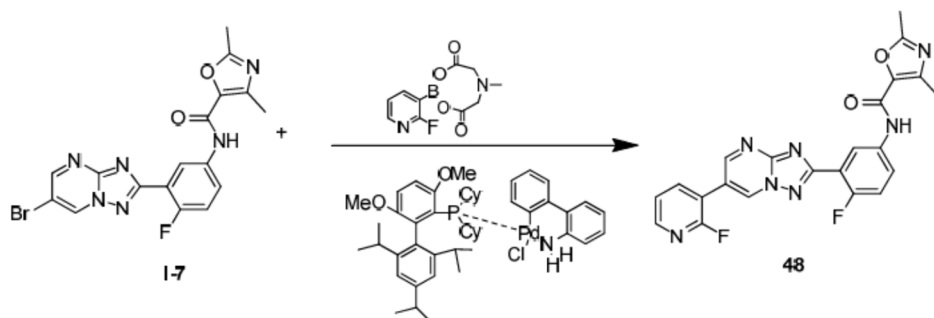
Ejemplo 15: Síntesis de N-(4-fluoro-3-(6-(2-fluoro-fenil)-[1,2,4]-triazolo-[1,5-a]-pirimidin-2-il)-fenil)-2,4-dimetil-oxazol-5-carboxamida (Compuesto 44)



A una solución del compuesto I-7 (20 miligramos, 0.046 milimoles), y 2-(2-fluoro-fenil)-4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolano (10.3 miligramos, 0.046 milimoles) en 1,4-dioxano (2 mililitros), se le agregaron carbonato de sodio 1N (0.23 mililitros, 0.23 milimoles), y un complejo de [1,1'-bis-(difeníl-fosfino)-ferroceno]-dicloro-paladio(ii) con diclorometano (DCM) (1.9 miligramos, 0.0023 milimoles), a temperatura ambiente. La reacción se purgó con N₂ durante 1 minuto y se agitó a 80 °C durante 16 horas. La mezcla de reacción se filtró y se purificó mediante HPLC para dar el producto 44 como un sólido blanco. ¹H RMN (400 MHz, MeOD) 9.49 (d, *J* = 2.4 Hz, 1H), 9.15 (t, *J* = 2.0 Hz, 1H), 8.54 (dt, *J* = 6.0, 2.9 Hz, 1H), 7.92 (ddd, *J* = 8.9, 4.2, 2.7 Hz, 1H), 7.75 (td, *J* = 7.8, 1.7 Hz, 1H), 7.56 (tdd, *J* = 7.4, 5.0, 1.6 Hz, 1H), 7.46–7.26 (m, 3H), 2.56 (s, 3H), 2.48 (s, 3H). *M/Z* 447.4 (*M*+1).

Los compuestos 44, 45, 46 y 47 se prepararon siguiendo el mismo protocolo como se describió anteriormente, utilizando el éster borónico apropiado.

Ejemplo 16: Síntesis de N-(4-fluoro-3-(6-(2-fluoro-fenil)-[1,2,4]-triazolo-[1,5-a]-pirimidin-2-il)-fenil)-2,4-dimetil-oxazol-5-carboxamida (Compuesto 48)



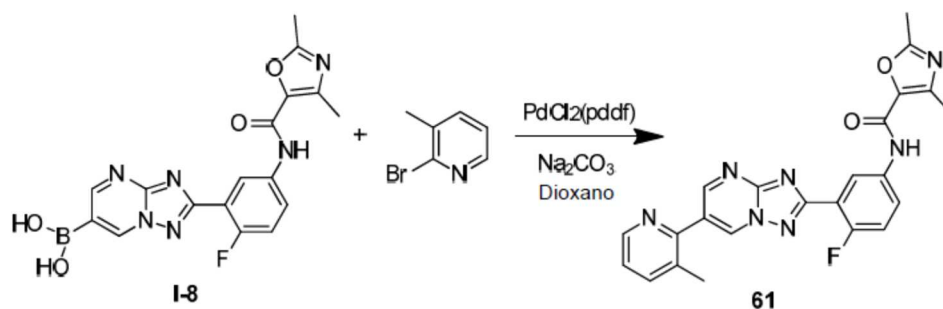
Bajo la atmósfera ambiental, a un frasco de 15 mililitros equipado con una barra de agitación, se le agregaron el compuesto **I-7** (0.1 gramos, 0.23 milimoles), MIDA-boronato de 2-fluoro-piridin-3-ilo (0.088 gramos, 0.35 milimoles), K₂CO₃ (0.16 gramos, 1.16 milimoles), y Cu(OAc)₂ (0.023 gramos, 0.116 milimoles) en 8 mililitros de N,N-dimetilformamida (DMF).

La mezcla se desgaseificó con una corriente de nitrógeno. Subsiguientemente, se agregó el precatalizador de Buchwald (9.8 miligramos, 0.012 milimoles).

La mezcla de reacción se agitó a 100 °C durante 4 horas. La mezcla se enfrió hasta la temperatura ambiente, y entonces se transfirió a un embudo de separación de 60 mililitros y se diluyó con NaOH acuoso (1.0 M, 10 mililitros). La mezcla se extrajo con EtOAc (10 mililitros, 3 veces). Los materiales orgánicos combinados se secaron sobre MgSO₄, se filtraron, y se concentraron al vacío. El residuo crudo se purificó mediante HPLC, para proporcionar el producto **48**, como un sólido después de la evaporación del solvente. M/Z= 448.0 (M+1). RT = 0.83 minutos, Método 1.

Los compuestos **49** a **58** se prepararon siguiendo el mismo protocolo como se describió anteriormente, utilizando el boronato apropiado. El compuesto **50** se obtuvo como un producto secundario de estas reacciones.

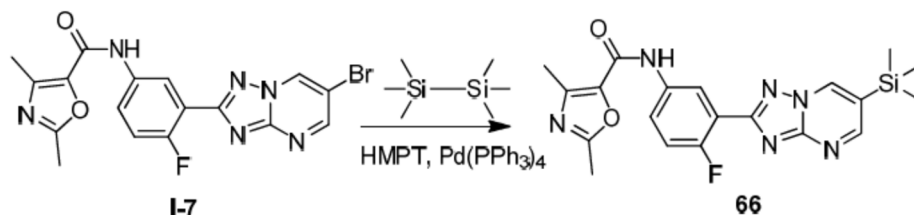
Ejemplo 17: Síntesis de N-(4-fluoro-3-(6-(3-metil-piridin-2-il)-[1,2,4]-triazolo-[1,5-a]-pirimidin-2-il)-fenil)-2,4-dimetil-oxazol-5-carboxamida (Compuesto 61)



A una solución del compuesto **I-8** (100 miligramos, 0.21 milimoles), y 2-bromo-3-metil-piridina (54 miligramos, 0.31 milimoles) en 1, 4-dioxano (10 mililitros), se le agregaron carbonato de sodio 1N (1.1 mililitros, 1.1 milimoles), y complejo de [1,1'-bis-(difenil-fosfino)-ferroceno]-dicloro-paladio(II) con diclorometano (DCM) (8.5 miligramos, 0.011 milimoles), a temperatura ambiente. La reacción se purgó con N₂ durante 1 minuto y se agitó a 80 °C durante 16 horas. La mezcla de reacción se diluyó con acetato de etilo, y se lavó con NaHCO₃ saturado y salmuera. La capa orgánica se secó sobre sulfato de magnesio, se filtró, y se redujo a sequedad. El producto crudo se purificó mediante HPLC, para proporcionar el compuesto **61** (36 miligramos), como un sólido blanco. ¹H RMN (400 MHz, MeOD) 9.57 (d, J = 2.4Hz, 1H), 9.14 (d, J = 2.3Hz, 1H), 8.67 (dd, J = 5.1, 1.6, 1H), 8.58 (dd, J = 6.4, 2.7, 1H), 8.09 (dd, J = 7.8, 1.6 Hz, 1H), 7.91 (ddd, J = 8.9, 4.3, 2.8, 1H), 7.63 (dd, J = 7.9, 5.1, 1H), 7.34 (dd, J = 10.4, 9.0 Hz, 1H), 2.56 (s, 6H), 2.48 (s, 3H). M/Z 444.4 (M+1).

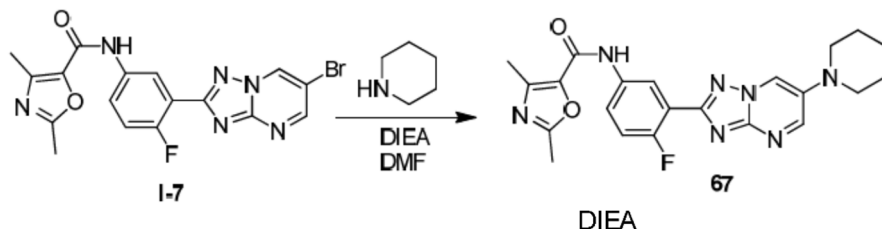
Los compuestos **59** a **65** se prepararon siguiendo el mismo protocolo como se describió anteriormente, utilizando el bromuro apropiado.

Ejemplo 18: Síntesis de N-(4-fluoro-3-(6-(trimetil-silil)-[1,2,4]-triazolo-[1,5-a]-pirimidin-2-il)-fenil)-2,4-dimetil-oxazol-5-carboxamida (Compuesto 66)



Una mezcla del **I-7** (180 miligramos, 0.42 milimoles), 1,1,1,2,2,2-hexametil-disilano (180 miligramos, 1.25 milimoles), y tetraquis-(trifenilfosfina)-paladio (25 miligramos, 0.021 milimoles) en HMPT (1 mililitro) se agitó a 120 °C bajo nitrógeno durante 24 horas. La mezcla de reacción se enfrió, se diluyó con agua (20 mililitros), y se extrajo con el 50 por ciento de acetato de etilo/THF (20 mililitros, 2 veces). Las capas orgánicas combinadas se lavaron con salmuera (20 mililitros), se secaron con sulfato de sodio, y se concentraron. El residuo se purificó mediante HPLC para dar el producto **66** (50 miligramos, 30 por ciento de rendimiento), como un sólido blanco. ¹H RMN (400 MHz, DMSO) 10.39 (s, 1H), 9.42 (s, 1H), 8.95 (s, 1H), 8.77 (dd, *J* = 6.65, 2.63, 1H), 7.83–7.96 (m, 1H), 7.40 (t, *J* = 9.79, 1H), 2.48–2.50 (m, 3H), 2.40 (s, 3H), 0.41 (s, 9H). *M/Z* = 425.1 (*M*+1).

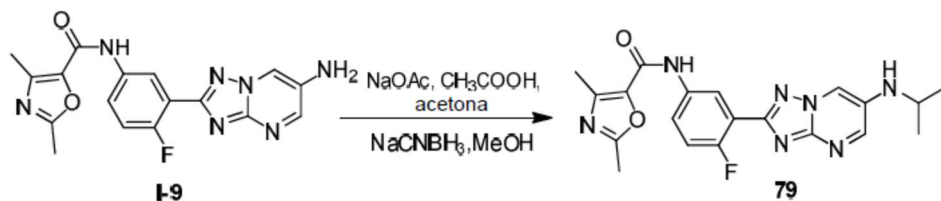
Ejemplo 19: Síntesis de N-(4-fluoro-3-(6-(piperidin-1-il)-[1,2,4]-triazolo-[1,5-a]-pirimidin-2-il)-fenil)-2,4-dimetil-oxazol-5-carboxamida (Compuesto 67)



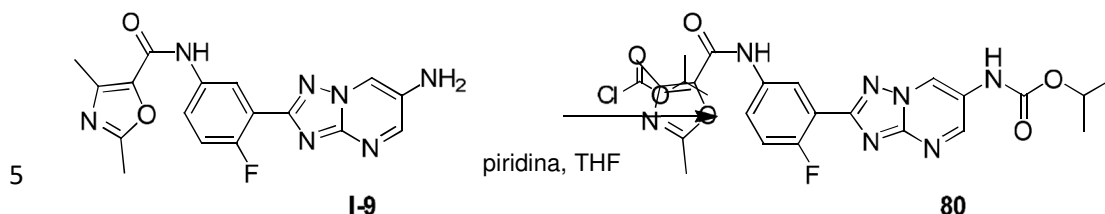
A una solución del compuesto **I-7** (50 miligramos, 0.116 milimoles) en N,N-dimetilformamida (DMF) (1 mililitro), se le agregaron DIEA (0.405 mililitros, 2.31 milimoles), y piperidina (1 mililitro). La mezcla se agitó a 80 °C durante la noche. Los solventes se evaporaron bajo presión reducida, y el residuo se purificó mediante HPLC. ¹H RMN (400 MHz, MeOD) 8.91 (d, *J* = 2.9, 1H), 8.59 (d, *J* = 2.9, 1H), 8.41 (dd, *J* = 2.8, 6.4, 1H), 7.87 (ddd, *J* = 2.8, 4.2, 8.9, 1H), 7.29 (dd, *J* = 9.0, 10.4, 1H), 3.28–3.19 (m, 4H), 2.56 (s, 3H), 2.47 (s, 3H), 1.81 (dt, *J* = 5.7, 11.2, 4H), 1.73–1.60 (m, 2H).

Los compuestos **67** a **78** se prepararon de acuerdo con el mismo protocolo descrito anteriormente utilizando la amina apropiada. Las sales clorhídricas de las aminas (20 equivalentes) se utilizaron para la preparación de los compuestos **71**, **73**, **75** y **77**. Se utilizó N-Boc-piperazina para la preparación del compuesto **78** (el grupo protector de Boc se removió después de la HPLC mediante el tratamiento con una solución de ácido trifluoroacético (TFA)/diclorometano (DCM) (1:4) durante 2 horas a temperatura ambiente, y la evaporación subsiguiente de los solventes).

Ejemplo 20: Síntesis de N-(4-fluoro-3-(6-(isopropil-amino)-[1,2,4]-triazolo-[1,5-a]-pirimidin-2-il)-fenil)-2,4-dimetil-oxazol-5-carboxamida (Compuesto 79)

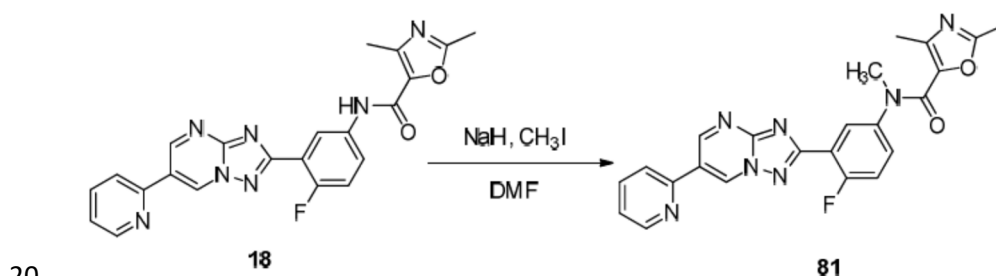


A una solución del compuesto **I-9** (100 miligramos, 0.273 milimoles) en metanol (MeOH) (5 mililitros), se le agregaron acetona (79 miligramos, 1.365 milimoles), ácido acético (33 miligramos, 0.546 milimoles), y acetato de sodio (23 miligramos, 0.273 milimoles), a temperatura ambiente. Después de 30 minutos, se agregó el ciano-borohidruro de sodio (34 miligramos, 0.546 milimoles), y la mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante 3 días; la mezcla se concentró y se purificó mediante HPLC para dar el producto **79** (30 miligramos, 27 por ciento de rendimiento). ¹H RMN (400 MHz, DMSO) 10.18–10.52 (m, 1H), 8.62–8.73 (m, 1H), 8.54 (d, *J* = 2.76, 1H), 8.50 (s, 1H), 7.79–7.90 (m, 1H), 7.29–7.43 (m, 1H), 6.09 (s, 1H), 3.57 (d, *J* = 7.28, 1H), 2.44 (s, 3H), 2.40 (s, 3H), 1.19 (d, *J* = 6.27, 6H). *M/Z* 410.1 (*M*+1).

Ejemplo 21: Síntesis de (2-(5-(2,4-dimetil-oxazol-5-carboxamido)-2-fluoro-fenil)-[1,2,4]-triazolo-[1,5-a]-pirimidin-6-il)-carbamato de isopropilo (Compuesto 80)

10 A una solución del compuesto **1-9** (45 miligramos, 0.273 milimoles) en tetrahidrofurano (THF) (2 mililitros), se le agregó piridina (29 miligramos, 0.368 milimoles), a temperatura ambiente. Después de 5 minutos, se agregó cloro-formato de isopropilo (22 miligramos, 0.184 milimoles), y la mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante 20 minutos hasta que la reacción estuvo completa. La mezcla se diluyó con agua (5 mililitros), y se filtró. El sólido se lavó con metanol (MeOH) (5 mililitros, 2 veces), y se purificó mediante HPLC para dar el compuesto **80** (17 miligramos, 31 por ciento de rendimiento). ¹H RMN (400 MHz, DMSO) 10.66–10.13 (m, 2H), 9.41 (s, 1H), 8.86 (s, 1H), 8.69 (dd, *J* = 6.53, 2.26, 1 H), 7.99–7.84–7 (m, 1H), 7.30–7.45 (m, 1H), 5.05–4.90 (m, 1H), 2.50–2.45 (s, 3H), 2.40 (s, 3H), 1.30 (d, *J* = 6.02, 6 H). M/Z 454.2 (M+1).

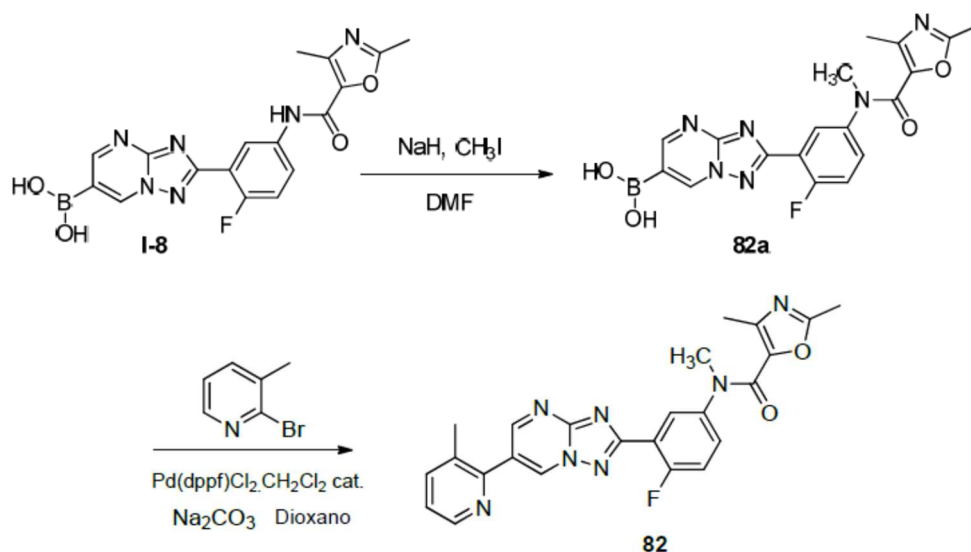
15

Ejemplo 22: Síntesis de N-(4-fluoro-3-(6-(piridin-2-il)-[1,2,4]-triazolo-[1,5-a]-pirimidin-2-il)-fenil)-N,2,4-trimetil-oxazol-5-carboxamida (Compuesto 81)

25 A una solución del compuesto **18** (200 miligramos, 0.466 milimoles) en N,N-dimetilformamida (DMF) (5 mililitros), se le agregaron una dispersión de hidruro de sodio al 60 por ciento en aceite mineral (37 miligramos, 0.932 milimoles), y yoduro de metilo (132 miligramos, 0.932 milimoles). La mezcla se agitó durante la noche a temperatura ambiente bajo una atmósfera de nitrógeno. El precipitado se filtró y el sólido crudo se recrystalizó a partir de acetonitrilo para dar el compuesto **81** (103 miligramos, 47 por ciento de rendimiento). ¹H RMN (400 MHz, DMSO) 10.03 (d, *J* = 2.4, 1H), 9.57 (d, *J* = 2.4, 1H), 8.70 (ddd, *J* = 4.8, 1.8, 0.9, 1H), 8.17 (dt, *J* = 8.1, 1.0, 1H), 8.03 (dd, *J* = 6.5, 2.5, 1H), 7.94 (td, *J* = 7.8, 1.8, 1H), 7.50–7.34 (m, 3H), 3.34 (s, 3H), 2.13 (s, 3H), 2.03 (s, 3H). ¹⁹F RMN (376 MHz, DMSO) –112.83. M/Z 444.2 (M+1).

30

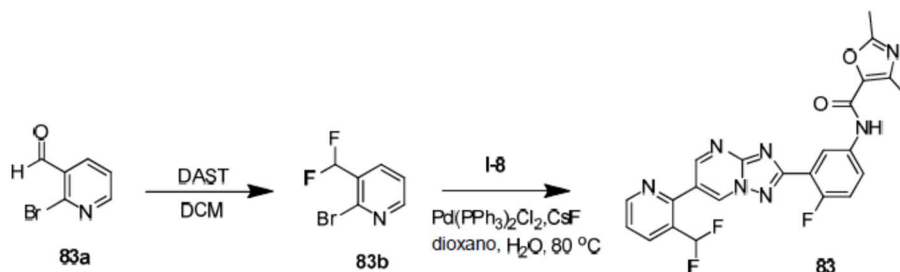
Ejemplo 23: Síntesis de N-(4-fluoro-3-(6-(3-metil-piridin-2-il)-[1,2,4]-triazolo-[1,5-a]-pirimidin-2-il)-fenil)-N,2,4-trimetil-oxazol-5-carboxamida (Compuesto 82)



El compuesto **82a** se preparó mediante la N-metilación del intermediario **I-8** siguiendo el mismo protocolo como se describe para la metilación del compuesto **18** (ejemplo 22). ^1H RMN (400 MHz, MeOD) 9.31 (m, 1H), 9.08 (t, $J = 1.7$, 1H), 8.09 (ddd, $J = 6.2$, 2.7, 1.4, 1H), 7.51–7.41 (m, 1H), 7.37 (ddd, $J = 10.0$, 9.0, 1.5, 1H), 3.48 (s, 3H), 2.31 (d, $J = 0.9$, 3H), 2.11 (s, 3H). M/Z 411.1 (M+1).

El compuesto **82** se preparó siguiendo el protocolo descrito en el ejemplo 17 utilizando el compuesto **82a** como el material de partida. ^1H RMN (400 MHz, MeOD) 9.39 (d, $J = 2.3$, 1H), 9.04 (d, $J = 2.3$, 1H), 8.48 (d, $J = 4.0$, 1H), 8.02 (dd, $J = 2.8$, 6.3, 1H), 7.78 (d, $J = 7.8$, 1H), 7.44–7.32 (m, 2H), 7.32–7.21 (m, 1H), 3.39 (s, 3H), 2.42 (s, 3H), 2.21 (s, 3H), 2.02 (s, 3H). ^{19}F RMN (376 MHz, MeOD) –113.76. M/Z 458.2 (M+1).

Ejemplo 24: Síntesis de N-(3-(6-(3-(difluoro-metil)-piridin-2-il)-[1,2,4]-triazolo-[1,5-a]-pirimidin-2-il)-4-fluoro-fenil)-2,4-dimetil-oxazol-5-carboxamida (Compuesto 83)

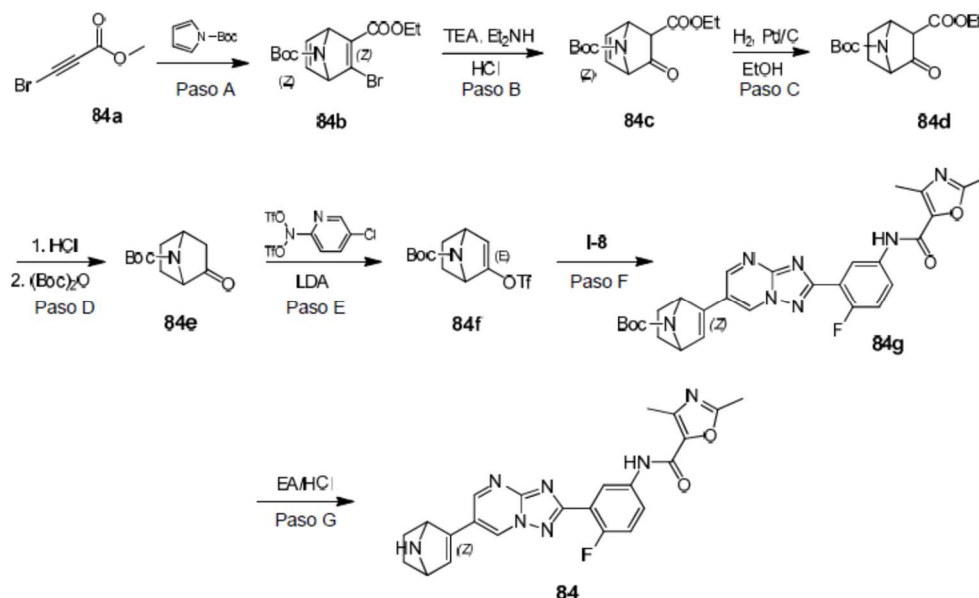


A una solución de 2-bromo-nicotinaldeído **83a** (25.0 gramos, 134 milimoles) en diclorometano (DCM) (200 mililitros), se le agregó DAST (31.20 gramos, 201 milimoles) por goteo a 0 °C durante un período de 30 minutos bajo N_2 , durante el cual, la temperatura se mantuvo por debajo de 0 °C. La mezcla de reacción se calentó hasta la temperatura ambiente, y se agitó durante 12 horas. La LCMS mostró que el material de partida se consumió completamente. La reacción se apagó mediante la adición lenta de una solución saturada de NaHCO_3 (200 mililitros), y entonces se extrajo con diclorometano (DCM) (250 mililitros, 3 veces). La fase orgánica combinada se lavó con salmuera (100 mililitros, 2 veces), se secó sobre Na_2SO_4 anhidro, se filtró, y se concentró al vacío. El residuo se purificó mediante cromatografía en columna por evaporación instantánea (EtOAc: PE= 1:50), para dar el compuesto **83b** (9.00 gramos, 33.5 por ciento de rendimiento), como un aceite color amarillo. ^1H RMN (400 MHz, CDCl_3) 8.52 (d, $J = 4.52$, 1H), 7.99 (d, $J = 7.53$, 1H), 7.44 (dd, $J = 7.78$, 4.77, 1H), 6.75–7.07 (t, 1H). M/Z 232 (M+ 23).

A una mezcla del intermediario **I-8** (13.00 gramos, 27.18 milimoles), y el compuesto **83a** (11.31 gramos, 54.36 milimoles) en dioxano (100 mililitros) y agua (25 mililitros), se le agregaron Cs F (12.30 gramos, 81.46 moles), $\text{Pd(PPh}_3)_2\text{Cl}_2$ (950 miligramos, 1.36 milimoles) en una porción a 10 °C bajo N_2 . La mezcla entonces se calentó a 80 °C, y se agitó durante 6 horas. La LCMS mostró que la reacción estaba completa. La mezcla resultante se disolvió en tetrahidrofurano (THF) (1 litro), y se filtró a través de un taco de gel de sílice. La torta del filtro se lavó con tetrahidrofurano (THF) (100 mililitros, 4 veces). Los filtrados combinados se evaporaron sobre gel de sílice,

y se purificaron mediante cromatografía en columna por evaporación instantánea (EtOAc:PE = 6:1), y se recrystalizaron a partir de metanol (MeOH) (30 mililitros), para proporcionar el compuesto **83** (2.1 gramos, 15 por ciento de rendimiento), como un sólido amarillo. ^1H RMN (400 MHz, DMSO) 10.46 (s, 1H), 9.60 (d, $J = 2.26$, 1H), 9.08 (d, $J = 2.26$, 1H), 8.96 (d, $J = 4.52$, 1H), 8.81 (dd, $J = 6.53$, 2.51, 1H), 8.31 (d, $J = 7.78$, 1H), 7.92–8.00 (m, 1H), 7.72–7.80 (dd, 1H), 7.14–7.49 (m, 2H), 2.48–2.50 (m, 3H), 2.41 (s, 3H). ^{19}F RMN (376 MHz, DMSO) –116.48, –108.99. M/Z 480.0 ($M+1$).

Ejemplo 25: Síntesis de N-(3-(6-(7-azabicyclo-[2.2.1]-hept-2-en-2-il)-[1,2,4]-triazolo-[1,5-a]-pirimidin-2-il)-4-fluoro-fenil)-2,4-dimetil-oxazol-5-carboxamida (Compuesto 84)



Paso A: Una mezcla del compuesto **84 a** (10 gramos, 56.5 milimoles), y 1H-pirrol-1-carboxilato de terbutilo (50 mililitros) se agitó a 110 °C durante 12 horas. La mezcla de reacción se enfrió hasta la temperatura ambiente, y se purificó mediante cromatografía en columna (EtOAc/PE), para dar el compuesto **84 b** (7 gramos, rendimiento, 37 por ciento de rendimiento). ^1H RMN (400 MHz, CDCl₃) 7.13 (brs, 2H), 5.48 (brs, 1H), 5.13 (brs, 1H), 4.15–4.37 (m, 2H), 1.41 (s, 9H), 1.32 (t, $J = 7.15$, 3H).

Paso B: A una mezcla del compuesto **84 b** (5.50 gramos, 15.98 milimoles, 1.00 equivalentes), y trietilamina (8.09 gramos, 79.90 milimoles, 5.00 equivalentes) en CH₃ CN (50 mililitros), se le agregó Et₂ NH (1.65 mililitros, 17.58 milimoles, 1.1 equivalentes) por goteo, a temperatura ambiente, bajo N₂. La mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 5 horas. Entonces se agregó por goteo HCl (25 mililitros, el 10 por ciento), y la mezcla resultante se agitó a temperatura ambiente durante la noche. La mezcla se apagó con agua (100 mililitros), y se extrajo con EtOAc (100 mililitros, 2 veces). La fase orgánica combinada se lavó con salmuera saturada (200 mililitros, 2 veces), se secó con Na₂SO₄ anhidro, se filtró, y se concentró al vacío. El residuo se purificó mediante gel de sílice (PE/EtOAc), para proporcionar el compuesto **84c** (3.00 gramos, 8.53 milimoles, 53 por ciento de rendimiento), como un aceite color amarillo. ^1H RMN (400 MHz, CDCl₃) 6.98 (d, $J = 4.02$, 1H), 6.38 (brs, 1H), 5.12 (brs, 1H), 4.72 (brs, 1H), 4.10–4.30 (m, 2H), 3.38 (d, $J = 3.2$, 1H), 1.47 (s, 9 H), 1.30 (t, $J = 7.15$, 3H).

Paso C: A una solución del compuesto **84c** (3.33 gramos, 10.66 milimoles, 1.00 equivalentes) en EtOH (30 mililitros), se le agregó Pd/C (al 10 por ciento, 0.3 gramos), bajo N₂. La suspensión se desgasificó al vacío y se purgó con H₂ varias veces. La mezcla se agitó bajo H₂ (15 psi (1.05 kg/cm²)) a 25 °C durante 16 horas. El monitoreo de TLC (PE:EtOAc = 5:1) mostró que el material de partida se consumió completamente. La mezcla de reacción se filtró, y el filtrado se concentró, para dar el compuesto **84 d** (3.00 gramos, 9.53 milimoles, 89.4 por ciento de rendimiento), como un aceite color amarillo. ^1H RMN (400 MHz, CDCl₃) 4.69–4.91 (m, 1H), 4.28–4.45 (m, 1H), 4.09–4.28 (m, 2H), 2.97 (s, 1H), 2.04 (ddd, $J = 12.61$, 8.60, 3.89, 2H), 1.62–1.93 (m, 2H), 1.39–1.52 (m, 9H), 1.22–1.35 (m, 3H).

Paso D: Una mezcla del compuesto **84 d** (2.80 gramos, 9.88 milimoles, 1.00 equivalentes,) en HCl al 10 por ciento (5 mililitros) se agitó a 10 °C durante 6 horas, y se concentró bajo presión reducida a 60 °C. El residuo se diluyó con diclorometano (DCM) (50 mililitros), y se agregaron trietilamina (5 gramos, 49.4 milimoles), y (Boc)₂O (3.23 gramos, 14.82 milimoles). La mezcla de reacción se agitó durante la noche a temperatura ambiente,

entonces se apagó con agua, y se extrajo con diclorometano (DCM) (50 mililitros, 3 veces). La fase orgánica combinada se lavó con salmuera saturada (50 mililitros, 2 veces), se secó con Na₂SO₄ anhidro, se filtró, y se concentró al vacío. El residuo se purificó mediante cromatografía en gel de sílice (PE/EtOAc), para proporcionar el compuesto **84e** (1.50 gramos, 7.10 milimoles, 71.8 por ciento de rendimiento), como un aceite color amarillo.

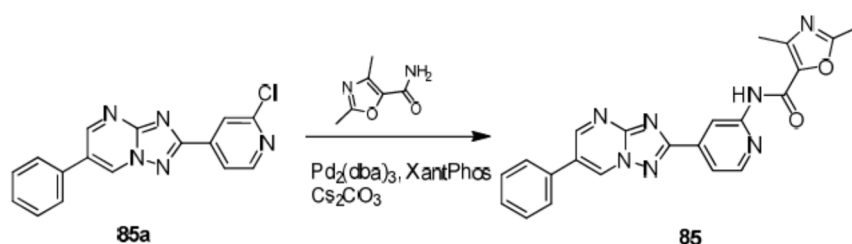
¹H RMN (400 MHz, CDCl₃) 4.56 (brs, 1H), 4.25 (d, *J* = 4.77, 1H), 2.47 (dd, *J* = 17.44, 5.40, 1H), 1.90 a 2.09 (m, 3H), 1.53–1.71 (m, 2H), 1.45 (s, 9 H).

Paso E: A una mezcla del compuesto **84 e** (211 miligramos, 998.7 micromoles, 1.00 equivalentes) en tetrahidrofurano (THF) (10 mililitros), se le agregó LDA (160.48 miligramos, 1.50 milimoles, 1.50 equivalentes) por goteo a –78 °C bajo N₂. La mezcla resultante se agitó a –78 °C durante 3 horas, entonces se agregó N–(5–cloro–piridin–2–il)–O–((trifluoro–metil)–sulfonil)–N–(((trifluoro–metil)–sulfonil)–oxilo) (784.39 miligramos, 2.00 milimoles, 2.00 equivalentes) en una porción, y la mezcla se agitó a –78 °C durante 3 horas. La mezcla de reacción se calentó lentamente hasta la temperatura ambiente, y se agitó durante 2 días, se apagó con una solución saturada de NH₄ Cl (20 mililitros), y se extrajo con EtOAc (20 mililitros, 2 veces). Las capas orgánicas combinadas se lavaron con salmuera (20 mililitros), se secaron y se concentraron. El residuo se purificó mediante TLC (PE/EtOAc: 10/1), para proporcionar el compuesto **84f** (100 miligramos, 279.8 micromoles, 28 por ciento de rendimiento), como un aceite color amarillo. ¹H RMN (400 MHz, CDCl₃) 5.96 (brs, 1H), 4.76 (brs, 1H), 4.68 (d, *J* = 2.51, 1H), 1.94–2.11 (m, 2H), 1.28–1.55 (m, 11 H).

Paso F: Una mezcla del intermediario **I–8** (200 miligramos, 418.16 micromoles, 1.00 equivalentes), el compuesto **84 f** (100 miligramos, 292 micromoles, 0.70 equivalentes), y Pd(PPh₃)₄ (24.16 miligramos, 20.91 micromoles, 0.05 equivalentes), DME (10 mililitros), y una solución saturada de Na₂CO₃ (3 mililitros), se desgasificó y entonces se calentó hasta 80 °C durante la noche bajo N₂. La LCMS mostró que el material de partida se consumió completamente. La mezcla de reacción se vertió en H₂O (20 mililitros). La mezcla se extrajo con EtOAc (50 mililitros, 3 veces). La fase orgánica se lavó con salmuera saturada (20 mililitros), se secó sobre MgSO₄ anhidro, se concentró al vacío, para dar un residuo, el cual se purificó mediante cromatografía en columna (100 por ciento de EtOAc), para proporcionar el compuesto **84 g** (60 miligramos, 21 por ciento de rendimiento). M/Z 546.3 (M+1).

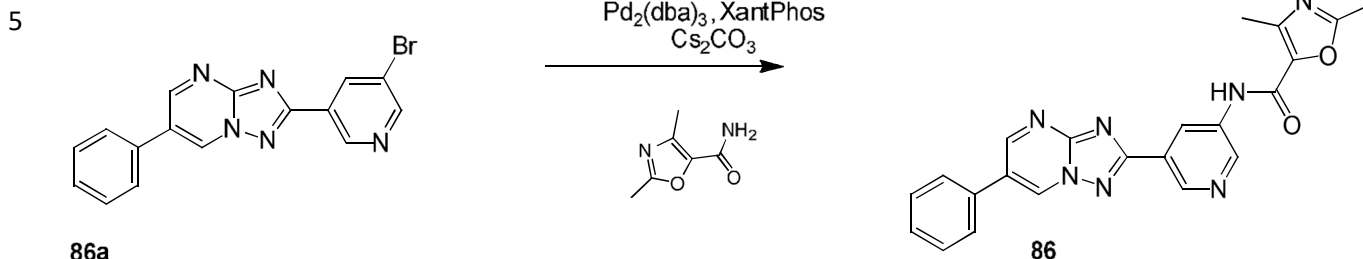
Paso G: Una mezcla del compuesto **84 g** (6 miligramos, 1 milimoles) en HCl 4N (10 mililitros) se agitó a temperatura ambiente durante 6 horas, se concentró al vacío y se purificó mediante HPLC (CH₃ CN/NH₄ OH), para dar el compuesto **84** (1.5 miligramos: 30 por ciento de rendimiento). ¹H RMN (400 MHz, MeOD) 9.31 (d, *J* = 2.01, 1H), 9.12 (d, *J* = 2.26, 1H), 8.50 (dd, *J* = 6.52, 2.76, 1H), 7.84–7.96 (m, 1H), 7.26–7.38 (m, 1H), 6.96 (d, *J* = 1.76, 1H), 4.72 (d, *J* = 2.76, 1H), 4.36 (brs, 1H), 2.56 (s, 3H), 2.47 (s, 3H), 1.92–2.03 (m, 2H), 1.23–1.45 (m, 3H). M/Z 446.4 (M+1).

Ejemplo 26: Síntesis de 2,4–dimetil–N–(4–(6–fenil–[1,2,4]–triazolo–[1,5–a]–pirimidin–2–il)–piridin–2–il)–oxazol–5–carboxamida (Compuesto 85)



El compuesto **85a** se preparó a partir de una forma similar al intermediario **I–1d** utilizando ácido 2–cloro–isonicotínico como el material de partida. ¹H RMN (400 MHz, DMSO) 9.89 (d, *J* = 2.26, 1H), 9.38 (d, *J* = 2.51, 1H), 8.67 (d, *J* = 5.52, 1H), 8.14–8.22 (m, 2H), 7.93 (d, *J* = 7.28, 2H), 7.58 (m, *J* = 7.78, 3H). M/Z 308 (M+1).

Una solución de 2,4–dimetil–oxazol–5–carboxamida (52 miligramos, 0.371 milimoles), Pd₂(dba)₃ (17 miligramos, 0.019 milimoles), Xantphos (21 miligramos, 0.037 milimoles), Cs₂CO₃ (120 miligramos, 0.37 milimoles), y el compuesto **85a** (57 miligramos, 0.185 milimoles) en dioxano (2 mililitros), se agitó a 150 °C durante 30 minutos (microondas, 100W). La mezcla se concentró, y el residuo resultante se disolvió en tetrahidrofurano (THF) (50 mililitros). La capa orgánica se filtró a través de un taco de gel de sílice y el taco se lavó con tetrahidrofurano (THF) (10 mililitros, 2 veces). Los filtrados combinados se concentraron. El producto crudo se purificó mediante cromatografía en columna seguido por purificación mediante HPLC, para dar el compuesto **85** (4 miligramos, el 6 por ciento de rendimiento), como un sólido amarillo. ¹H RMN (400 MHz, DMSO) 9.91 (d, *J* = 2.26, 1H), 9.37 (d, *J* = 2.26, 1H), 9.04 (s, 1H), 8.60 (d, *J* = 5.02, 1H), 7.90–7.97 (t, 2H), 7.59 (t, *J* = 7.40, 2H), 7.50–7.54 (m, 1H), 7.39 (brs, 1H), 7.29–7.35 (m, 1H), 2.46–2.48 (m, 3H), 2.44 (s, 3H). M/Z 412.2 (M+1).

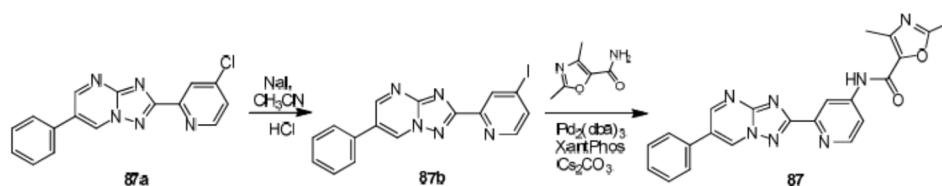
Ejemplo 26: Síntesis de 2,4-dimetil-N-(4-(6-fenil-[1,2,4]-triazolo-[1,5-a]-pirimidin-2-il)-piridin-2-il)-oxazol-5-carboxamida (Compuesto 86)

10 El compuesto **86a** se preparó a partir de una forma similar al intermediario **I-1d** utilizando ácido 5-bromo-nicotínico como el material de partida. ¹H RMN (400 MHz, DMSO) 9.36 (d, *J* = 4.52, 1H), 9.24 (s, 2H), 9.15 (s, 1H), 8.42 (s, 1H), 7.83 (d, *J* = 7.53, 2H), 7.43 (t, *J* = 7.53, 2H), 7.26–7.34 (m, 1H).

15 El compuesto **86** se preparó a partir del compuesto **86 a** siguiendo el mismo protocolo como se describió para el compuesto **85** (ejemplo 25). ¹H RMN (400 MHz, DMSO) 10.66 (brs, 1H), 9.87 (d, *J* = 2.51, 1H), 9.33 (d, *J* = 2.26, 1H), 9.15 (brs, 1H), 9.10 (brs, 1H), 9.03 (brs, 1H), 7.92 (d, *J* = 7.53, 2H), 7.59 (t, *J* = 7.53, 2H), 7.52 (d, *J* = 7.28, 1H), 2.46–2.48 (m, 3H), 2.44 (s, 3H). M/Z 412.2 (M+1).

Ejemplo 27: Síntesis de 2,4-dimetil-N-(2-(6-fenil-[1,2,4]-triazolo-[1,5-a]-pirimidin-2-il)-piridin-4-il)-oxazol-5-carboxamida (Compuesto 87)

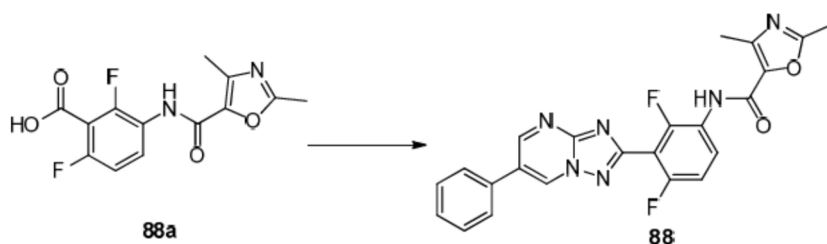
Ácido 4-cloro-picolínico cloro-picolínico



25 El compuesto **87a** se preparó a partir de una forma similar al intermediario **I-1d** utilizando ácido 4-cloro-picolínico como el material de partida. Una mezcla del compuesto **87 a** (200 miligramos, 0.65 milimoles) se disolvió en tetrahidrofurano (THF) (15 mililitros), y HCl concentrado (5 mililitros), para dar una solución transparente. Esta solución se concentró al vacío, y a este residuo se le agregaron CH₃CN (10 mililitros), y NaI (487 miligramos, 0.525 milimoles). La mezcla se calentó a 100 °C, y se agitó durante 2 horas. La mezcla de reacción se enfrió hasta la temperatura ambiente, y se extrajo con EtOAc (50 mililitros, 2 veces). La capa orgánica combinada se lavó con una solución de Na₂S₂O₃ (50 mililitros), salmuera (20 mililitros), se secó sobre Na₂SO₄ y se concentró para dar el compuesto **87 b** (70 miligramos, 35 por ciento de rendimiento). M/Z 400.1 (M+1).

30

35 El compuesto **87** se preparó a partir del compuesto **87b** siguiendo el mismo protocolo como se describió para el compuesto **85** (ejemplo 25). ¹H RMN (400 MHz, DMSO) 10.75 (s, 1H), 9.28 (d, *J* = 2.0, 1H), 9.31 (s, 1H), 8.91 (s, 1H), 8.64 (d, *J* = 5.6, 1H), 7.90–7.92 (m, 3H), 7.50–7.60 (m, 3H), 3.6 (s, 3H), 3.02 (s, 3H). M/Z 412.3 (M+1).

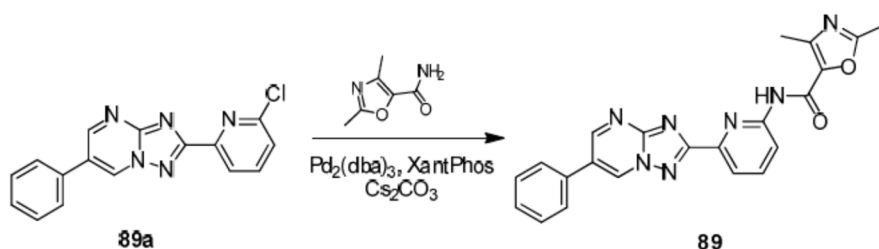
Ejemplo 28: Síntesis de N-(2,4-difluoro-3-(6-fenil-[1,2,4]-triazolo-[1,5-a]-pirimidin-2-il)-fenil)-2,4-dimetil-oxazol-5-carboxamida (Compuesto 88)

El compuesto **88a** se preparó a partir de una forma similar al intermediario **I-9b** utilizando ácido 3-amino-2,6-difluoro-benzoico como el material de partida. ¹H RMN (400 MHz, DMSO) 10.08 (s, 1H), 7.53–7.81 (m, 1H), 7.10–7.33 (m, 1H), 2.49 (s, 3H), 2.35 (s, 3H).

El compuesto **88** se preparó a partir de una forma similar al intermediario **I-1d** utilizando el compuesto **88a** como el material de partida. ¹H RMN (400 MHz, DMSO) 10.14 (s, 1H), 9.89 (d, *J* = 2.51, 1H), 9.36 (d, *J* = 2.51, 1H), 7.93 (d, *J* = 7.28, 2H), 7.76 (t, *J* = 8.66, 1H), 7.48–7.62 (m, 3H), 7.38 (t, *J* = 8.91, 1H), 2.51 (s, 3H), 2.38 (s, 3H). M/Z 447.2 (M+1).

El compuesto **91** se preparó en la misma forma que el compuesto **88**, utilizando ácido 5-amino-2,4-difluorobenzoico como el material de partida. ¹H RMN (400 MHz, DMSO) 10.16 (s, 1H), 9.88 (s, 1H), 9.33 (s, 1H), 8.50 (t, *J* = 8.0, 1H), 7.92 (d, *J* = 4.0, 2H), 7.51–7.65 (m, 4H), 2.39 (s, 3H), 2.40 (s, 3H). M/Z 447.2 (M+1).

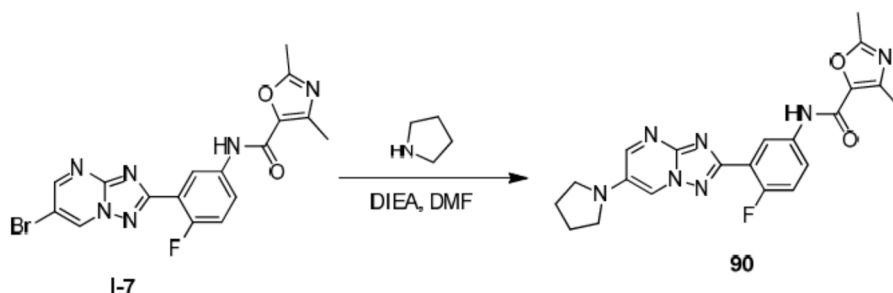
Ejemplo 29: Síntesis de 2,4-dimetil-N-(6-(6-fenil-[1,2,4]-triazolo-[1,5-a]-pirimidin-2-il)-piridin-2-il)-oxazol-5-carboxamida (Compuesto 89)



El compuesto **89a** se preparó a partir de una forma similar al intermediario **I-1d** utilizando ácido 6-cloropicolínico como el material de partida. ¹H RMN (400 MHz, DMSO) 9.86 (d, *J* = 2.26, 1H), 9.35 (d, *J* = 2.26, 1H), 8.33 (d, *J* = 7.53, 1H), 8.11 (t, *J* = 7.78, 1H), 7.92 (d, *J* = 7.28, 2H), 7.72 (d, *J* = 7.78, 1H), 7.57–7.61 (m, 2H), 7.53 (d, *J* = 7.28, 1H).

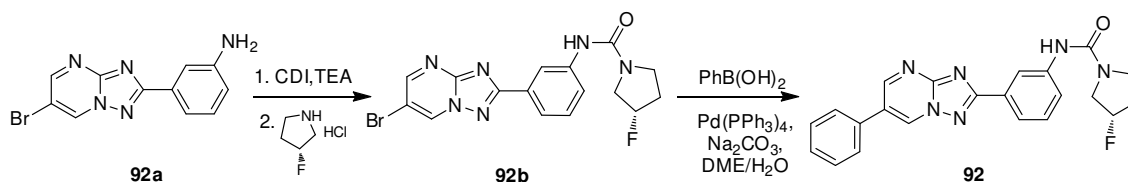
El compuesto **89** se preparó a partir del compuesto **89a** siguiendo el mismo protocolo como se describió para el compuesto **85** (ejemplo 25). ¹H RMN (400 MHz, DMSO) 10.27 (s, 1H), 9.79 (d, *J* = 2.26, 1H), 9.33 (d, *J* = 2.01, 1H), 8.26 (d, *J* = 7.78, 1H), 8.04–8.14 (m, 2H), 7.91 (d, *J* = 7.53, 2H), 7.55–7.64 (m, 2H), 7.53 (d, *J* = 7.28, 1H), 2.41 (s, 3H), 2.34 (brs, 3H). M/Z 412.4 (M+1).

Ejemplo 30: Síntesis de N-(4-fluoro-3-(6-(pirrolidin-1-il)-[1,2,4]-triazolo-[1,5-a]-pirimidin-2-il)-fenil)-2,4-dimetil-oxazol-5-carboxamida (Compuesto 90)



A una solución del intermediario **I-7** (6 gramos, 13.9 milimoles) en N,N-dimetilformamida (DMF) (100 mililitros), se le agregaron pirrolidina (5.93 gramos, 13.9 milimoles), y DIEA (21.57 gramos, 166.8 milimoles), a temperatura ambiente; la mezcla de reacción se calentó a 90 °C, y se agitó durante 12 horas. La mezcla se dejó enfriar a temperatura ambiente antes de agregar agua (500 mililitros), y se filtró. La torta del filtro se purificó mediante columna de gel de sílice (DCM:MeOH = 10 :1 a 8:1), se volvió a cristalizar con metanol (MeOH)/diclorometano (DCM) (1:1, 50 mililitros), y se secó al vacío, para dar el compuesto **90** (1.12 gramos, 19 por ciento de rendimiento), como un sólido color café. ¹H RMN (400 MHz, DMSO) 8.53 (d, *J* = 2.01, 1H), 8.21 (d, *J* = 3.26, 1H), 8.08–8.16 (m, 1H), 8.03 (d, *J* = 6.02, 2H), 7.18–7.25 (m, 1H), 3.36 (brs, 4H), 2.53 (s, 3H), 2.51 (s, 3H), 2.03–2.26 (m, 4H). M/Z 422.1 (M+1).

Ejemplo 31: Síntesis de (R)-3-fluoro-N-(3-(6-fenil-[1,2,4]-triazolo-[1,5-a]-pirimidin-2-il)-fenil)-pirrolidin-1-carboxamida (Compuesto 92)

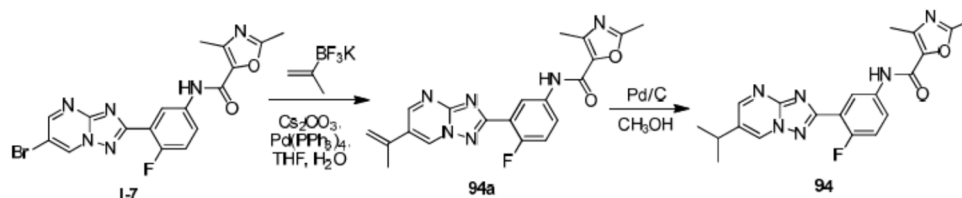


El compuesto **92a** se preparó en la misma forma que el intermediario **I-1**, utilizando ácido 3-nitro-benzoico como el material de partida. ^1H RMN (400 MHz, DMSO) 9.79–9.91 (m, 1H), 8.85–9.02 (m, 1H), 7.43–7.58 (m, 1H), 7.31–7.42 (m, 1H), 7.11–7.26 (m, 1H), 6.63–6.82 (m, 1H), 5.10–5.52 (m, 2H). M/Z 290.0 (M+1). El compuesto **92b** se preparó utilizando el mismo protocolo como se describió en el ejemplo 7, utilizando clorhidrato de (R)-3-fluoro-pirrolidina como reactivo. M/Z 405.0 (M+1), 407.0 (M+ 3).

Una mezcla del compuesto **92b** (120 miligramos, 0.3 milimoles), ácido fenil-borónico (73 miligramos, 0.6 milimoles), carbonato de sodio (72 miligramos, 0.6 milimoles), y tetraquis-(trifenilfosfina)-paladio (17 miligramos, 0.0015 milimoles) en DME (5 mililitros) y H₂O (0.5 mililitros), se agitó a 90 °C durante 6 horas. La mezcla de reacción se enfrió y se apagó con agua (10 mililitros), y se extrajo con el 50 por ciento de EtOAc/THF (30 mililitros). La capa orgánica se secó, se concentró, y el residuo se purificó mediante HPLC (NH 4 OH/CH₃CN), para dar el compuesto **92** (30 miligramos, 25 por ciento de rendimiento). ^1H RMN (400 MHz, DMSO) 9.77 (s, 1H), 9.26 (s, 1H), 8.52 (d, $J = 14.31$, 2H), 7.89 (d, $J = 7.28$, 2H), 7.83 (d, $J = 7.78$, 1H), 7.74 (dd, $J = 8.16$, 1.13, 1H), 7.53–7.60 (m, 2H), 7.38–7.53 (m, 2H), 5.26–5.52 (m, 1H), 3.61–3.84 (m, 2H), 3.42–3.60 (m, 2H), 2.00 a 2.28 (m, 2H). M/Z 403.1 (M+1).

El compuesto **93** se preparó a partir del intermediario **I-5**, utilizando el mismo protocolo como se describió en el ejemplo 7, para preparar el compuesto **20**.

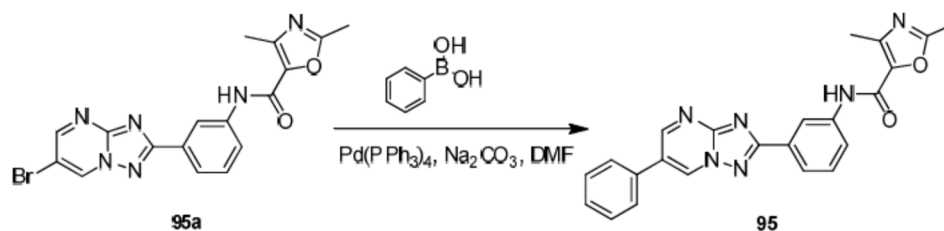
Ejemplo 32: Síntesis de N-(4-fluoro-3-(6-isopropil-[1,2,4]-triazolo-[1,5-a]-pirimidin-2-il)-fenil)-2,4-dimetil-oxazol-5-carboxamida (Compuesto 94)



Una mezcla del intermediario **I-7** (400 miligramos, 0.93 milimoles), carbonato de cesio (604 miligramos, 1.86 milimoles), trifluoro-(prop-1-en-2-il)-borato de potasio (310 miligramos, 1.86 milimoles), y dicloruro de bis-(trifenilfosfina)-paladio(II) (32.6 miligramos, 0.05 milimoles) en tetrahidrofurano (THF) (15 mililitros), y H₂O (1.5 mililitros) se agitó a 80 °C bajo N₂ durante 18 horas. La mezcla de reacción se enfrió, se apagó con salmuera (20 mililitros), y se extrajo con el 50 por ciento de EtOAc/THF (20 mililitros, 3 veces). Las capas orgánicas combinadas se lavaron, se secaron y se concentraron. El residuo se trituró con metanol (MeOH) (10 mililitros), para dar el compuesto **94a** (200 miligramos, 65 por ciento de rendimiento), como un sólido gris. ^1H RMN (400 MHz, DMSO) 10.41 (s, 1H), 9.55 (s, 1H), 9.24 (s, 1H), 8.79 (dd, $J = 6.65$, 2.63, 1H), 7.80–8.02 (m, 1H), 7.41 (t, $J = 9.79$, 1H), 5.83 (s, 1H), 5.36 (s, 1H), 2.51 (s, 3H), 2.41 (s, 3H), 2.22 (s, 3H). M/Z 392.1 (M+1).

Una mezcla del compuesto **94a** (100 miligramos, 0.25 milimoles), y Pd/C (10 miligramos) en metanol (MeOH) (10 mililitros) se agitó bajo una atmósfera de H₂ durante 6 horas. La mezcla de reacción se filtró, y el filtrado se concentró. El residuo se purificó mediante HPLC (condición básica), para dar el compuesto **94** (30 miligramos, 30 por ciento de rendimiento), como un sólido blanco. ^1H RMN (400 MHz, DMSO) 10.41 (s, 1H), 9.38 (s, 1H), 8.96 (s, 1H), 8.75 (dd, $J = 6.65$, 2.64, 1H), 7.83–8.00 (m, 1H), 7.40 (t, $J = 9.79$, 1H), 3.20–3.10 (m, 1H), 2.51 (s, 3H), 2.41 (s, 3H), 1.35 (d, $J = 6.78$, 6H). M/Z 395.1 (M+1).

Ejemplo 33: Síntesis de 2,4-dimetil-N-(3-(6-fenil-[1,2,4]-triazolo-[1,5-a]-pirimidin-2-il)-fenil)-oxazol-5-carboxamida (Compuesto 95)



El compuesto **95a** se preparó a partir del compuesto siguiendo el protocolo descrito para la preparación del intermediario **I-7**.

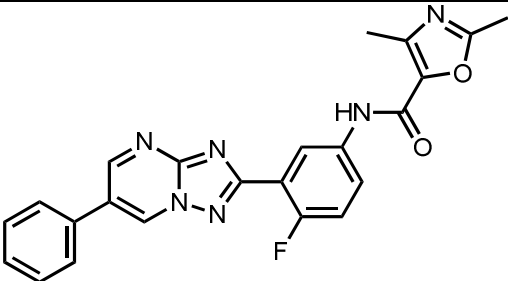
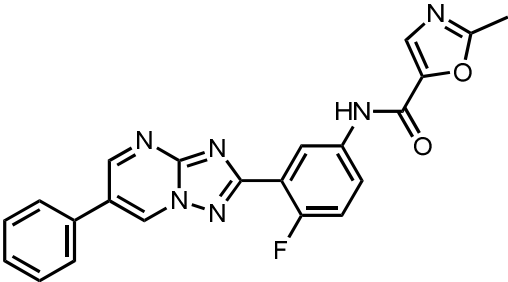
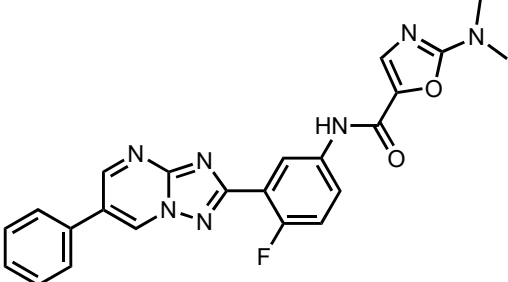
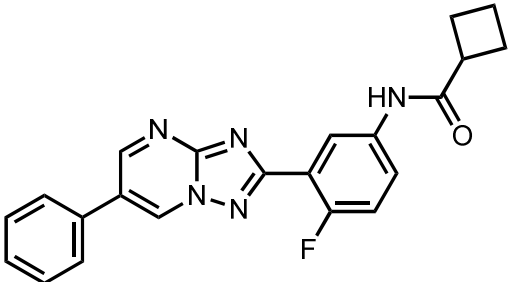
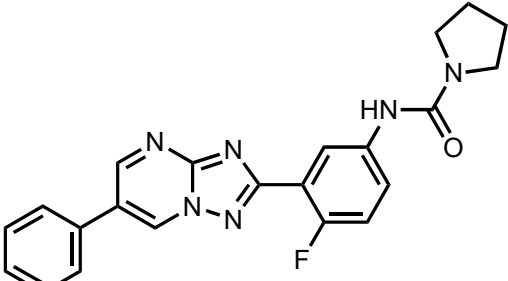
- 5 A una solución del compuesto **95 a** (150 miligramos, 0.237 moles) en N,N-dimetilformamida (DMF) (3 mililitros), se le agregaron carbonato de sodio (77 miligramos, 0.711 milimoles), y ácido fenil-borónico (53 miligramos, 0.43 moles); la mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante 5 minutos bajo una atmósfera de N₂, entonces se agregó Pd(PPh₃)₄ (21 miligramos, 0.018 milimoles), y la mezcla se agitó a 110 °C durante 5 horas.
- 10 La mezcla se filtró a través de un taco de Celite, y el filtrado se concentró al vacío. El residuo resultante se trituro con EtOAc, y la mezcla se concentró y se purificó mediante HPLC para dar el compuesto **95** (50 miligramos, 34 por ciento de rendimiento). ¹H RMN (400 MHz, DMSO) 10.27–10.49 (m, 1H), 9.78 (s, 1H), 9.17–9.39 (m, 1H), 8.76–8.96 (m, 1H), 7.90 (d, *J* = 7.03, 4H), 7.40–7.70 (m, 4H), 2.51 (s, 3H), 2.41 (s, 3H). M/Z 411.0 (M+1).

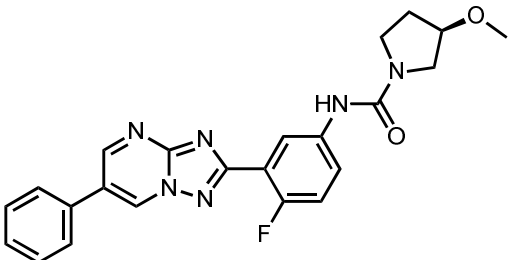
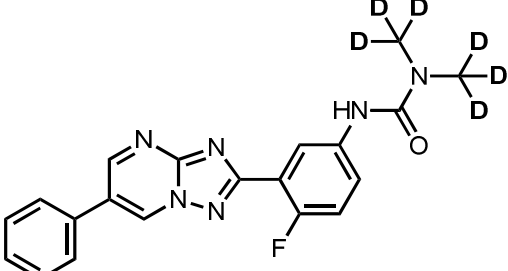
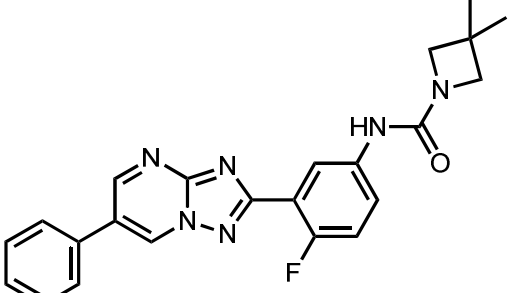
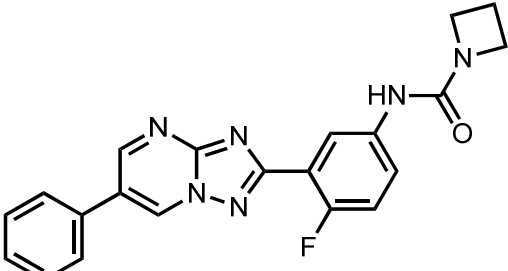
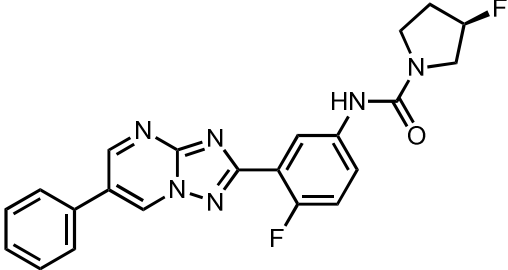
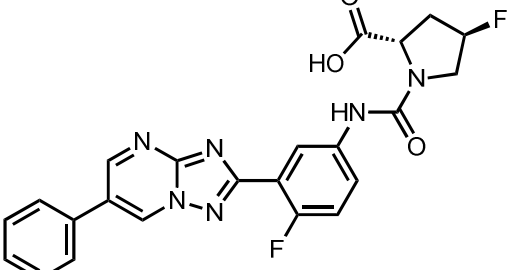
- 15 El compuesto **96** se preparó siguiendo el protocolo descrito anteriormente, utilizando ácido (3,6-dihidro-2H-piran-4-il)-borónico como reactivo.

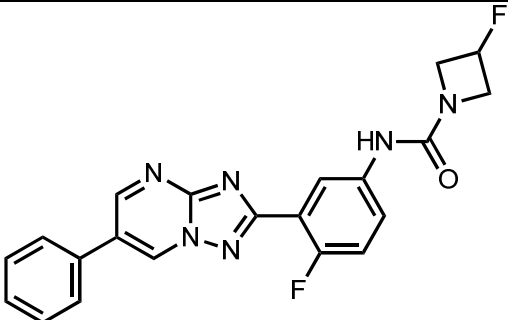
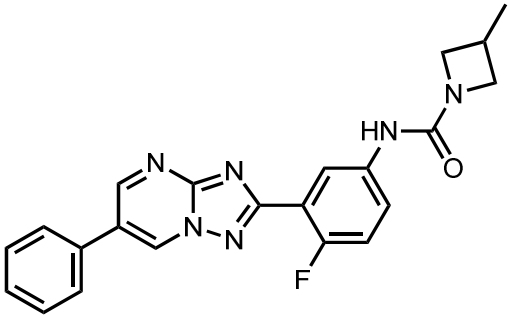
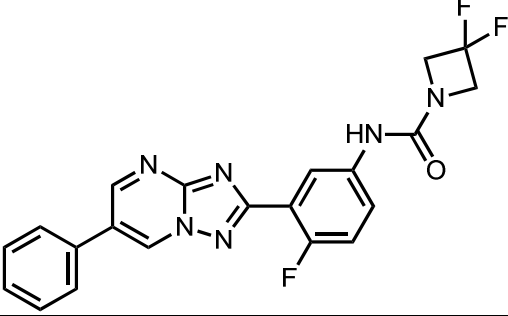
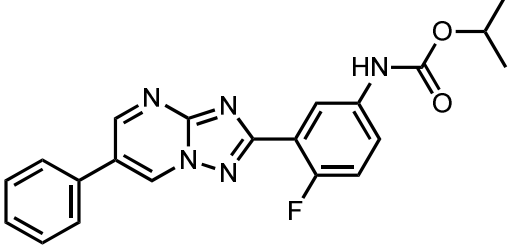
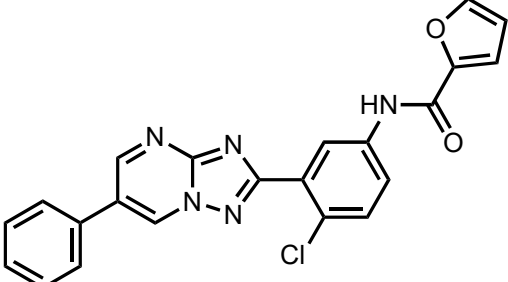
El compuesto **97** se preparó a partir del intermediario **I-6** utilizando el protocolo descrito en el ejemplo 12, utilizando clorhidrato de 3, 3-difluoro-azetidina como reactivo.

- 20 Los compuestos ejemplificados de la invención y sus datos de caracterización física se identifican en la tabla 4.

Tabla 4. Compuestos ejemplificados de la invención

N.º	Estructura	¹ H RMN y/o masa y/o (tiempo de retención (mins))
1		¹ H RMN (400 MHz, MeOD) 9.49 (d, <i>J</i> = 2.4, 1H), 9.22 (d, <i>J</i> = 2.4, 1H), 8.51 (dd, <i>J</i> = 6.4, 2.8, 1H), 7.90 (ddd, <i>J</i> = 8.9, 4.2, 2.8, 1H), 7.86–7.76 (m, 2H), 7.63–7.55 (m, 2H), 7.54–7.45 (m, 1H), 7.32 (dd, <i>J</i> = 10.4, 9.0, 1H), 2.56 (s, 3H), 2.47 (s, 3H). <i>M/Z</i> = 429.2 (<i>M</i> +1). <i>RT</i> = 1.83 min, método 1
2		¹ H RMN (400 MHz, MeOD) 9.52 (d, <i>J</i> = 2.4, 1H), 9.25 (d, <i>J</i> = 2.4, 1H), 8.54 (dd, <i>J</i> = 6.3, 2.8, 1H), 7.96 (ddd, <i>J</i> = 8.8, 7.6, 4.7, 1H), 7.88–7.75 (m, 3H), 7.65–7.45 (m, 3H), 7.41–7.22 (m, 1H), 2.61 (s, 3H). <i>M/Z</i> = 415.2 (<i>M</i> +1). <i>RT</i> = 1.65 min, método 1
3		¹ H RMN (400 MHz, MeOD) 9.49 (d, <i>J</i> = 2.3, 1H), 9.23 (d, <i>J</i> = 2.4, 1H), 8.47 (dd, <i>J</i> = 6.2, 2.7, 1H), 7.92 (ddd, <i>J</i> = 8.9, 4.1, 2.8, 1H), 7.82 (dd, <i>J</i> = 7.2, 1.7, 2H), 7.75 (s, 1H), 7.65–7.44 (m, 3H), 7.32 (dd, <i>J</i> = 10.4, 9.0, 1H), 3.23 (s, 6H). <i>M/Z</i> = 444.0 (<i>M</i> +1). <i>RT</i> = 0.93 min, método 1
4		¹ H RMN (400 MHz, MeOD) 9.50 (d, <i>J</i> = 2.4, 1H), 9.23 (d, <i>J</i> = 2.5, 1H), 8.38 (dd, <i>J</i> = 6.5, 2.8, 1H), 7.96–7.72 (m, 3H), 7.64–7.45 (m, 3H), 7.27 (dd, <i>J</i> = 10.4, 8.9, 1H), 2.39 (dq, <i>J</i> = 11.5, 9.2, 2H), 2.29–2.17 (m, 2H), 2.08 (dq, <i>J</i> = 11.3, 8.8, 1H), 1.98–1.84 (m, 1H). <i>M/Z</i> = 388.1 (<i>M</i> +1). <i>RT</i> = 1.08 min método 1
5		¹ H RMN (400 MHz, DMSO) 9.78 (d, <i>J</i> = 2.5, 1H), 9.23 (d, <i>J</i> = 2.5, 1H), 8.40 (dd, <i>J</i> = 2.8, 6.6, 1H), 8.35 (s, 1H), 7.88–7.80 (m, 2H), 7.75–7.65 (m, 1H), 7.50 (t, <i>J</i> = 7.4, 2H), 7.43 (t, <i>J</i> = 7.3, 1H), 7.22 (dd, <i>J</i> = 9.0, 10.6, 1H), 3.33 (t, <i>J</i> = 6.7, 4H), 1.80 (t, <i>J</i> = 6.6, 4H). <i>M/Z</i> = 403.1 (<i>M</i> +1). <i>RT</i> = 2.95 min, método 2

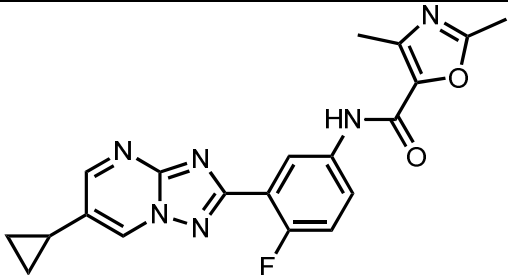
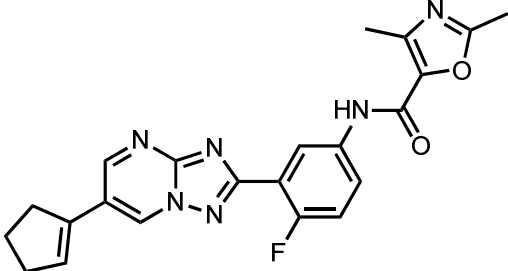
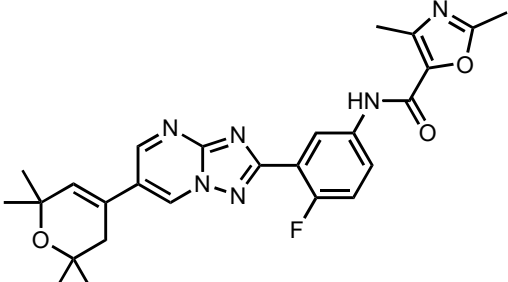
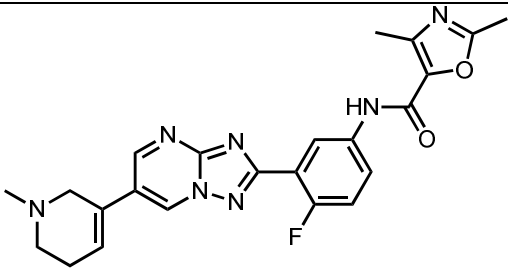
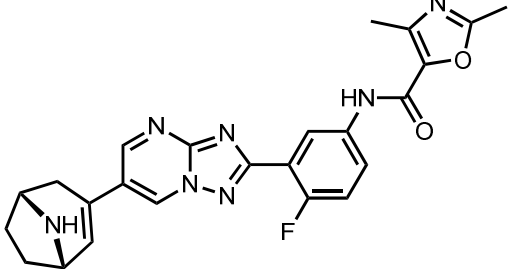
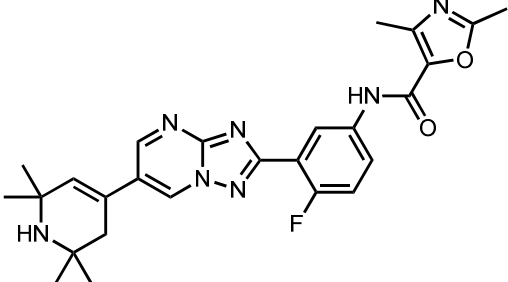
6		¹ H RMN (400 MHz, MeOD) 9.49 (d, <i>J</i> = 2.4, 1H), 9.23 (d, <i>J</i> = 2.4, 1H), 8.23 (dd, <i>J</i> = 6.3, 2.8, 1H), 7.82 (dd, <i>J</i> = 7.3, 1.9, 2H), 7.67 (ddd, <i>J</i> = 9.1, 4.2, 2.8, 1H), 7.62–7.46 (m, 3H), 7.24 (dd, <i>J</i> = 10.4, 9.0, 1H), 4.08 (dq, <i>J</i> = 4.8, 2.5, 1H), 3.65–3.47 (m, 4H), 3.38 (s, 3H), 2.20–2.00 (m, 2H). <i>M/Z</i> = 433.0 (<i>M</i> +1). RT = 0.89 min, método 1
7		¹ H RMN (400 MHz, DMSO) 9.86 (d, <i>J</i> = 2.4, 1H), 9.31 (d, <i>J</i> = 2.5, 1H), 8.58 (s, 1H), 8.44 (dd, <i>J</i> = 6.7, 2.8, 1H), 8.32–8.23 (m, 1H), 7.95–7.87 (m, 2H), 7.73 (ddd, <i>J</i> = 9.0, 4.2, 2.8, 2H), 7.64–7.18 (m, 2H). <i>M/Z</i> = 383.1 (<i>M</i> +1). RT = 0.87 min, método 1
8		¹ H RMN (400 MHz, MeOD) 9.48 (t, <i>J</i> = 1.8, 1H), 9.32–9.03 (m, 1H), 8.23 (dd, <i>J</i> = 6.3, 2.8, 1H), 7.81 (dd, <i>J</i> = 7.8, 1.6, 2H), 7.69 (ddd, <i>J</i> = 9.1, 4.2, 2.9, 1H), 7.61–7.45 (m, 3H), 7.22 (dd, <i>J</i> = 10.4, 9.0, 1H), 3.78 (s, 4H), 1.33 (s, 6H). <i>M/Z</i> = 417.1 (<i>M</i> +1). RT = 0.95 min, método 1
9		¹ H RMN (400 MHz, MeOD) 9.47 (d, <i>J</i> = 2.3, 1H), 9.21 (d, <i>J</i> = 2.4, 1H), 8.22 (dd, <i>J</i> = 6.4, 2.8, 1H), 7.85–7.76 (m, 2H), 7.73–7.62 (m, 1H), 7.61–7.46 (m, 3H), 7.26–7.11 (m, 1H), 4.11 (q, <i>J</i> = 8.8, 8.2, 4H), 2.33 (p, <i>J</i> = 7.6, 2H). <i>M/Z</i> = 389.0 (<i>M</i> +1). RT = 2.88 min, método 2
10		<i>M/Z</i> = 421.0 (<i>M</i> +1). RT = 0.90 min, método 1
11		<i>M/Z</i> = 465.3 (<i>M</i> +1). RT = 2.81 min, método 2

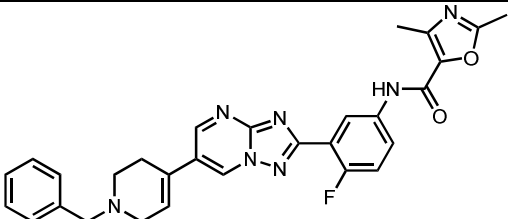
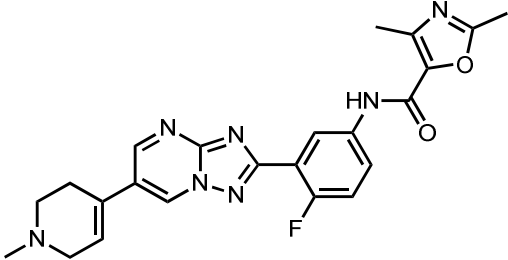
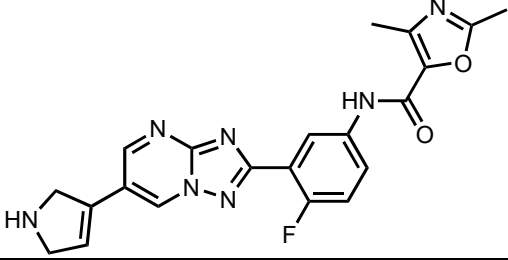
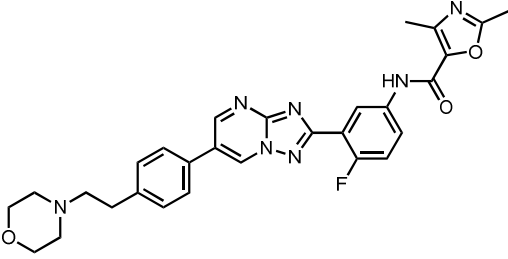
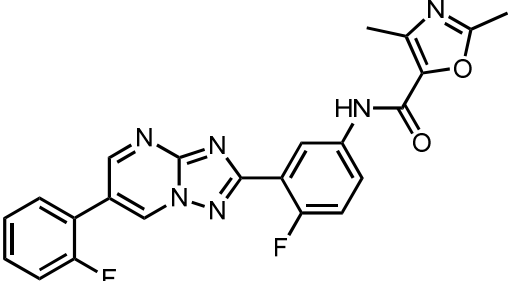
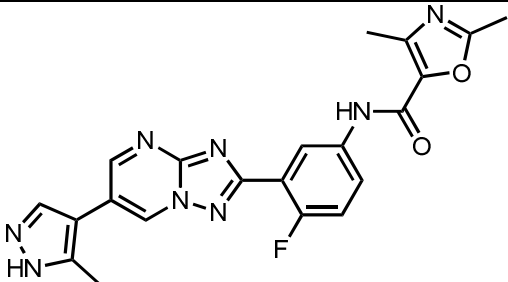
12		M/Z= 407.2 (M+1). RT= 2.89 min, método 2
13		¹ H RMN (400 MHz, MeOD) 9.48 (d, <i>J</i> = 2.4, 1H), 9.22 (d, <i>J</i> = 2.5, 1H), 8.22 (dd, <i>J</i> = 6.4, 2.8, 1H), 7.88–7.76 (m, 2H), 7.68 (ddd, <i>J</i> = 8.9, 4.2, 2.8, 1H), 7.61–7.44 (m, 3H), 7.22 (dd, <i>J</i> = 10.4, 9.0, 1H), 4.21 (t, <i>J</i> = 8.2, 2H), 3.65 (dd, <i>J</i> = 8.2, 5.4, 2H), 2.85–2.62 (m, 1H), 1.30 (d, <i>J</i> = 6.9, 3H). M/Z= 403.2 (M+1). RT= 1.72 min, método 1
14		M/Z= 425.0 (M+1). RT= 3.04 min, método 2
15		¹ H RMN (400 MHz, MeOD) 9.50 (d, <i>J</i> = 2.4, 1H), 9.23 (d, <i>J</i> = 2.4, 1H), 8.25 (dd, <i>J</i> = 6.2, 2.8, 1H), 7.82 (dd, <i>J</i> = 7.3, 1.8, 2H), 7.72–7.64 (m, 1H), 7.64–7.46 (m, 3H), 7.25 (dd, <i>J</i> = 10.4, 8.9, 1H), 5.04–4.96 (m, 1H), 1.33 (d, <i>J</i> = 6.2, 6H). M/Z= 392.1 (M+1). RT= 3.25 min, método 2
16		¹ H RMN (400 MHz, DMSO) 10.48 (s, 1H), 9.81 (d, <i>J</i> = 2.4, 1H), 9.27 (d, <i>J</i> = 2.4, 1H), 8.54 (d, <i>J</i> = 2.7, 1H), 7.96–7.89 (m, 2H), 7.89–7.81 (m, 2H), 7.56 (t, <i>J</i> = 10.4, 1H), 7.53 (s, 2H), 7.46–7.37 (m, 1H), 7.34 (d, <i>J</i> = 3.5, 1H), 6.66 (dd, <i>J</i> = 1.7, 3.5, 1H). M/Z= 416.1 (M+1). RT= 3.12 min, método 2

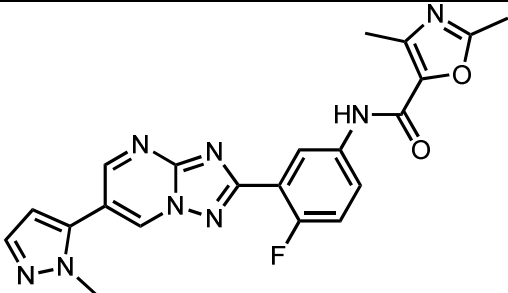
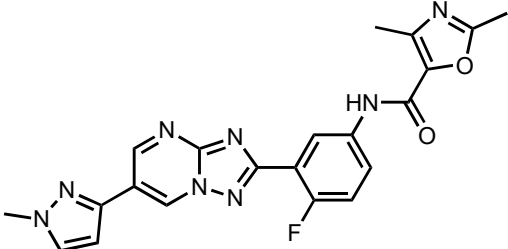
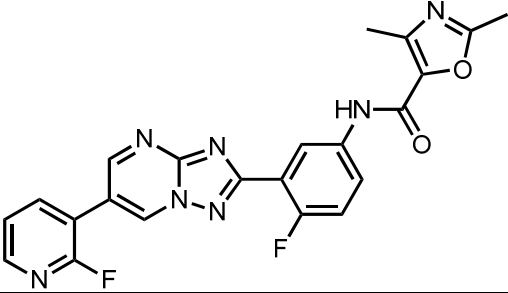
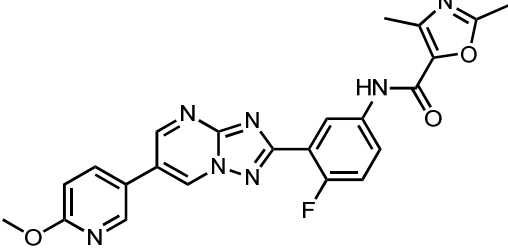
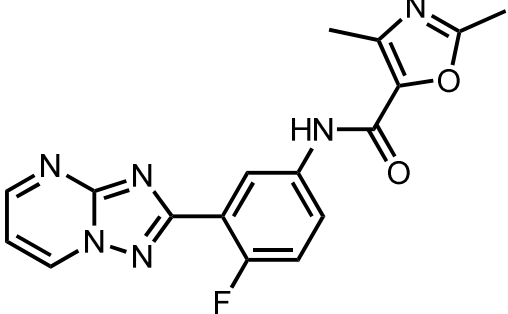
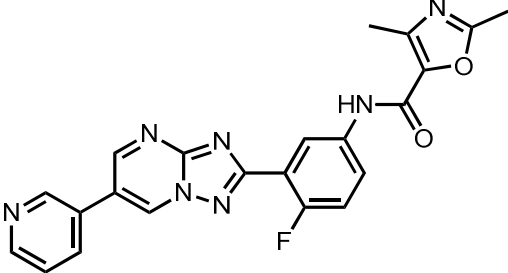
17		¹ H RMN (400 MHz, DMSO) 9.78 (d, <i>J</i> = 2.5, 1H), 9.25 (d, <i>J</i> = 2.4, 1H), 8.45 (s, 1H), 8.29 (d, <i>J</i> = 2.7, 1H), 7.90–7.79 (m, 2H), 7.72 (dd, <i>J</i> = 2.7, 8.8, 1H), 7.56–7.46 (m, 2H), 7.47–7.37 (m, 2H), 3.32 (t, <i>J</i> = 6.7, 4H), 1.79 (t, <i>J</i> = 6.6, 4H). <i>M/Z</i> = 419.1 (<i>M</i> +1). RT = 3.06 min, método 2
18		¹ H RMN (400 MHz, MeOD) 9.84 (d, <i>J</i> = 2.4, 1H), 9.61 (d, <i>J</i> = 2.3, 1H), 8.76 (dt, <i>J</i> = 4.8, 1.4, 1H), 8.54 (dd, <i>J</i> = 6.4, 2.7, 1H), 8.12 (dt, <i>J</i> = 8.0, 1.1, 1H), 8.00 (td, <i>J</i> = 7.8, 1.8, 1H), 7.93 (ddd, <i>J</i> = 8.9, 4.1, 2.7, 1H), 7.49 (ddd, <i>J</i> = 7.5, 4.9, 1.0, 1H), 7.34 (dd, <i>J</i> = 10.4, 9.0, 1H), 2.57 (s, 3H), 2.48 (s, 3H). <i>M/Z</i> = 430.0 (<i>M</i> +1). RT = 0.83 min, método 1
19		¹ H RMN (400 MHz, DMSO) 10.58 (s, 1H), 10.09 (s, 1H), 8.77 (d, <i>J</i> = 4.4, 2H), 8.68 (m, 1H), 8.24 (d, <i>J</i> = 8, 1H), 7.9–8.01 (m, 2H), 7.9 (s, 1H), 7.45–7.5 (m, 2H), 2.55 (s, 3H). <i>M/Z</i> = 416.3 (<i>M</i> +1). RT = 0.78 min, método 1
20		¹ H RMN (400 MHz, DMSO) 10.08 (s, 1H), 9.64 (s, 1H), 8.78 (d, <i>J</i> = 4.27, 1H), 8.67 (s, 1H), 8.44 (dd, <i>J</i> = 6.53, 2.76, 1H), 8.24 (d, <i>J</i> = 8.03, 1H), 8.02 (td, <i>J</i> = 7.78, 1.51, 1H), 7.75–7.83 (m, 1H), 7.51 (dd, <i>J</i> = 7.15, 5.14, 1H), 7.28–7.33 (m, 1H), 3.99 (t, <i>J</i> = 7.53, 4H), 2.17–2.25 (m, 2H). <i>M/Z</i> = 390.0 (<i>M</i> +1). RT = 0.71 min, método 1
21		¹ H RMN (400MHz, DMSO) 10.40 (s, 1H), 9.34 (d, <i>J</i> =2.51, 1H), 9.13 (d, <i>J</i> =2.51, 1H), 8.76 (dd, <i>J</i> =6.53, 2.76, 1H), 7.87–7.91 (m, 1H), 7.37–7.42 (m, 1H), 2.51 (s, 3H), 2.41 (s, 3H), 1.43 (s, 9H). <i>M/Z</i> = 409.1 (<i>M</i> +1). RT = 3.39 min, método 2
22		¹ H RMN (400 MHz, DMSO) 10.41 (s, 1H), 9.92 (s, 1H), 9.00 (s, 1H), 8.74 (dd, <i>J</i> =6.53, 2.76, 1H), 7.88–7.97 (m, 1H), 7.40 (t, <i>J</i> =9.79, 1H), 2.5 (s, 3H), 2.39 (s, 3H). <i>M/Z</i> = 386.9 (<i>M</i> +1). RT = 0.80 min, método 1

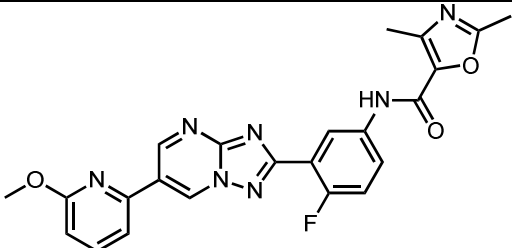
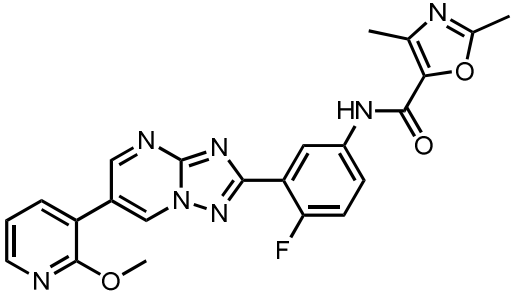
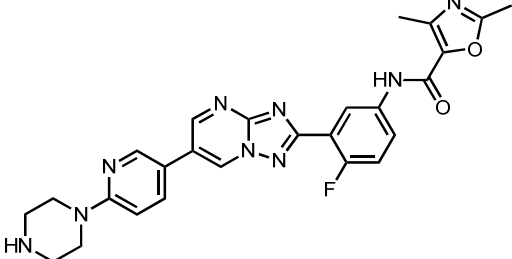
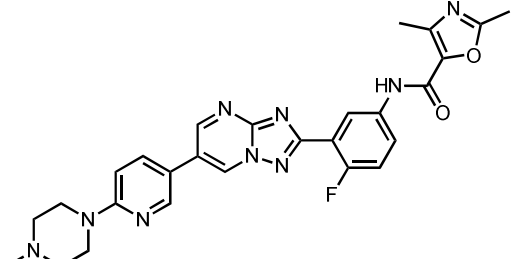
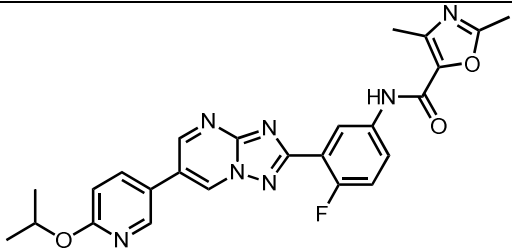
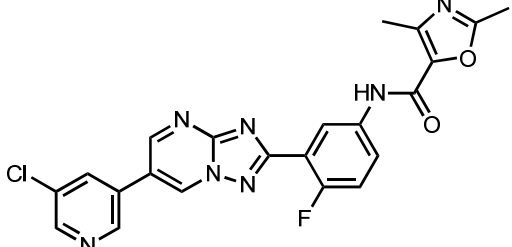
23		¹ H RMN (400 MHz, DMSO) 10.58 (s, 1H), 9.94 (s, 1H), 9.00 (s, 1H), 8.65 (d, <i>J</i> = 4.02, 1H), 7.97 (d, <i>J</i> = 8.78, 1H), 7.89 (s, 1H), 7.41–7.47 (m, 1H), 2.54 (s, 3H). <i>M/Z</i> = 373.0 (<i>M</i> +1). RT = 0.74 min, método 1
24		¹ H RMN (400 MHz, MeOD) 9.50 (d, <i>J</i> = 2.4, 1H), 8.91 (d, <i>J</i> = 2.4, 1H), 8.22 (dd, <i>J</i> = 6.3, 2.8, 1H), 7.67 (dt, <i>J</i> = 8.6, 3.6, 1H), 7.21 (dd, <i>J</i> = 10.3, 9.0, 1H), 4.11 (t, <i>J</i> = 7.6, 4H), 2.33 (p, <i>J</i> = 7.6, 2H). <i>M/Z</i> = 347.0 (<i>M</i> +1). RT = 0.72 min, método 1
25		¹ H RMN (400 MHz, MeOD) 9.50 (d, <i>J</i> = 2.4, 1H), 8.91 (d, <i>J</i> = 2.5, 1H), 8.23 (dd, <i>J</i> = 6.3, 2.8, 1H), 7.68 (ddd, <i>J</i> = 9.0, 4.2, 2.8, 1H), 7.23 (dd, <i>J</i> = 10.4, 9.0, 1H), 5.46–5.23 (m, 1H), 4.39 (dddd, <i>J</i> = 20.9, 10.4, 6.1, 1.3, 2H), 4.14 (dddd, <i>J</i> = 24.3, 10.2, 3.1, 1.4, 2H). <i>M/Z</i> = 365.0 (<i>M</i> +1). RT = 0.73 min, método 1
26		¹ H RMN (400 MHz, MeOD) 9.51 (d, <i>J</i> = 2.4, 1H), 8.92 (d, <i>J</i> = 2.4, 1H), 8.25 (dd, <i>J</i> = 6.4, 2.8, 1H), 7.70 (ddd, <i>J</i> = 8.8, 4.2, 2.8, 1H), 7.24 (dd, <i>J</i> = 10.4, 9.0, 1H), 4.43 (t, <i>J</i> = 12.3, 4H). <i>M/Z</i> = 382.9 (<i>M</i> +1). RT = 0.80 min, método 1
27		¹ H RMN (400 MHz, MeOD) 9.50 (d, <i>J</i> = 2.4, 1H), 8.91 (d, <i>J</i> = 2.4, 1H), 8.22 (dd, <i>J</i> = 6.2, 2.8, 1H), 7.66 (ddd, <i>J</i> = 8.9, 4.3, 2.8, 1H), 7.23 (dd, <i>J</i> = 10.5, 9.0, 1H), 4.08 (dp, <i>J</i> = 4.6, 2.1, 1H), 3.65–3.47 (m, 4H), 3.38 (s, 3H), 2.20–2.00 (m, 2H). <i>M/Z</i> = 390.9 (<i>M</i> +1). RT = 0.73 min, método 1

28		¹ H RMN (400 MHz, DMSO) 10.41 (s, 1 H), 9.48 (d, <i>J</i> = 2.01, 1H), 9.20 (d, <i>J</i> = 2.51, 1H), 8.73–8.83 (m, 1H), 7.90 (d, <i>J</i> = 8.4, 1H), 7.34–7.47 (m, 1H), 6.66 (brs, 1H), 4.29 (d, <i>J</i> = 2.51, 2H), 3.87 (t, <i>J</i> = 5.52, 2H), 2.56 (brs, 2H), 2.47–2.49 (m, 3H), 2.40 (s, 3H). <i>M/Z</i> = 435.1 (<i>M</i> +1). RT = 2.73 min, método 2
29		¹ H RMN (400 MHz, DMSO) 9.45 (brs, 1H), 9.17 (brs, 1H), 8.55 (brs, 1H), 8.40 (brs, 1H), 7.69 (brs, 1H), 7.27 (brs, 1H), 6.64 (brs, 1H), 4.28 (brs, 2H), 3.87 (brs, 2H), 2.95 (brs, 6H), 2.39 (s, 2H). <i>M/Z</i> = 383.0 (<i>M</i> +1). RT = 0.70 min, método 1
30		¹ H RMN (400 MHz, DMSO) 9.45 (brs, 1H), 9.18 (brs, 1H), 8.89 (brs, 1H), 8.40 (brs, 1H), 7.73 (brs, 1H), 7.30 (brs, 1H), 6.65 (brs, 1H), 5.33–5.48 (m, 1H), 4.29 (brs, 4H), 3.87–4.01 (m, 4H), 2.28 (s, 2H). <i>M/Z</i> = 413.0 (<i>M</i> +1). RT = 0.74 min, método 1
31		¹ H RMN (400 MHz, DMSO) 9.46 (brs, 1H), 9.18 (brs, 1H), 8.64 (brs, 1H), 8.41 (brs, 1H), 7.75 (brs, 1H), 7.28 (brs, 1H), 6.65 (brs, 1H), 4.29 (brs, 2H), 3.87–3.98 (m, 6H), 2.35 (brs, 2H), 2.20 (brs, 2H). <i>M/Z</i> = 395.0 (<i>M</i> +1). RT = 0.72 min, método 1
32		¹ H RMN (400 MHz, DMSO) 9.45 (brs, 1H), 9.18 (brs, 1H), 8.55 (brs, 1H), 8.43 (brs, 1H), 7.74 (brs, 1H), 7.29 (t, <i>J</i> = 9.41, 1H), 6.65 (brs, 1H), 5.31–5.45 (m, 1H), 4.29 (brs, 2H), 3.67–3.87 (m, 6H), 2.52 (brs, 2H), 2.08–2.21 (m, 2H). <i>M/Z</i> = 427.0(<i>M</i> +1). RT = 0.75 min, método 1
33		RMN (400 MHz, DMSO) 10.47 (s, 1H), 9.93 (d, <i>J</i> = 2.4, 1H), 8.98 (d, <i>J</i> = 2.4, 1H), 8.50 (d, <i>J</i> = 2.7, 1H), 7.91 (dd, <i>J</i> = 2.6, 8.8, 2H), 7.56 (d, <i>J</i> = 8.8, 1H), 7.33 (d, <i>J</i> = 3.5, 1H), 6.66 (dd, <i>J</i> = 1.7, 3.5, 1H), <i>M/Z</i> = 417.7 (<i>M</i> +1). RT = 2.84 min, método 2

34		¹ H RMN (400 MHz, DMSO) 10.39 (s, 1H), 9.26 (d, <i>J</i> = 2.26, 1H), 8.82 (d, <i>J</i> = 2.26, 1H), 8.73 (dd, <i>J</i> = 6.78, 2.76, 1H), 7.85–7.93 (m, 1H), 7.34–7.43 (m, 1H), 2.50 (s, 3H), 2.40 (s, 3H), 2.07–2.17 (m, 1H), 1.01–1.11 (m, 2H), 0.86–0.99 (m, 2H). <i>M/Z</i> = 393.1 (<i>M</i> +1). RT = 3.22 min, método 2
35		<i>M/Z</i> = 419.0 (<i>M</i> +1). RT = 1.00 min, método 1
36		<i>M/Z</i> = 491.2 (<i>M</i> +1). RT = 1.03 min, método 1
37		<i>M/Z</i> = 448.3 (<i>M</i> +1). RT = 1.24 min, método 1
38		<i>M/Z</i> = 460.1 (<i>M</i> +1). RT = 0.56 min, método 1
39		¹ H RMN (400 MHz, DMSO) 10.36 (s, 1H), 9.36 (d, <i>J</i> = 2.5, 1H), 9.10 (d, <i>J</i> = 2.4, 1H), 8.70 (dd, <i>J</i> = 2.7, 6.7, 1H), 7.82 (dd, <i>J</i> = 2.5, 8.9, 1H), 7.38–7.29 (m, 1H), 6.43 (s, 1H), 2.50 (s, 3H), 2.33 (s, 3H), 2.20 (s, 2H), 1.15 (s, 6H), 1.08 (s, 6H). <i>M/Z</i> = 490.1 (<i>M</i> +1). RT = 0.63 min, método 1

40		M/Z= 524.1(M+1). RT= 0.67 min, método 1
41		M/Z= 448.1 (M+1). RT= 0.56 min, método 1
42		M/Z= 420.0 (M+1). RT= 0.71 min, método 1
43		¹ H RMN (400 MHz, DMSO) 10.43 (s, 1H), 9.84 (d, <i>J</i> = 2.4, 1H), 9.31 (d, <i>J</i> = 2.4, 1H), 8.81 (dd, <i>J</i> = 6.6, 2.7, 1H), 7.92 (ddd, <i>J</i> = 9.0, 4.2, 2.8, 1H), 7.86–7.78 (m, 2H), 7.43 (dd, <i>J</i> = 8.6, 2.0, 2H), 3.58 (t, <i>J</i> = 4.6, 4H), 2.82 (dd, <i>J</i> = 8.8, 6.5, 2H), 2.56 (dd, <i>J</i> = 9.0, 6.5, 2H), 2.51 (s, 3H), 2.44 (t, <i>J</i> = 4.4, 4H), 2.41 (s, 3H). M/Z= 542.2 (M+1). RT= 0.64 min, método 1
44		¹ H RMN (400 MHz, MeOD) 9.49 (d, <i>J</i> = 2.4, 1H), 9.15 (t, <i>J</i> = 2.0, 1H), 8.54 (dt, <i>J</i> = 6.0, 2.9, 1H), 7.92 (ddd, <i>J</i> = 8.9, 4.2, 2.7, 1H), 7.75 (td, <i>J</i> = 7.8, 1.7, 1H), 7.56 (tdd, <i>J</i> = 7.4, 5.0, 1.6, 1H), 7.46–7.26 (m, 3H), 2.56 (s, 3H), 2.48 (s, 3H). M/Z= 447.3 (M+1). RT= 3.08 min, método 2
45		M/Z= 433.0 (M+1). RT= 0.83 min, método 1

46		¹ H RMN (400 MHz, MeOD) 9.52 (d, <i>J</i> = 2.3, 1H), 9.06 (d, <i>J</i> = 2.3, 1H), 8.56 (dd, <i>J</i> = 6.4, 2.8, 1H), 7.91 (ddd, <i>J</i> = 9.0, 4.2, 2.8, 1H), 7.34 (dd, <i>J</i> = 10.3, 9.0, 1H), 6.69 (d, <i>J</i> = 2.0, 1H), 5.50 (s, 1H), 4.02 (s, 3H), 2.56 (s, 3H), 2.48 (s, 3H). <i>M/Z</i> = 433.0 (<i>M</i> +1). RT = 0.84 min, método 1
47		¹ H RMN (400 MHz, MeOD) δ 9.55 (d, <i>J</i> = 2.3, 1H), 9.38 (d, <i>J</i> = 2.4, 1H), 8.51 (dt, <i>J</i> = 5.9, 2.9, 1H), 7.92 (ddd, <i>J</i> = 8.9, 4.3, 2.8, 1H), 7.74 (d, <i>J</i> = 2.4, 1H), 7.33 (dd, <i>J</i> = 10.3, 9.0, 1H), 6.88 (d, <i>J</i> = 2.4, 1H), 4.01 (s, 3H), 2.56 (s, 3H), 2.48 (s, 3H). <i>M/Z</i> = 433.2 (<i>M</i> +1). RT = 1.55 min, método 1
48		<i>M/Z</i> = 448.0 (<i>M</i> +1). RT = 0.83 min, método 1
49		<i>M/Z</i> = 460.3 (<i>M</i> +1). RT = 1.59 min, método 1
50		¹ H RMN (400 MHz, MeOD) 9.82 (q, <i>J</i> = 2.2, 1H), 8.75 (d, <i>J</i> = 4.6, 1H), 8.11 (d, <i>J</i> = 7.9, 1H), 7.99 (td, <i>J</i> = 7.8, 1.5, 1H), 7.48 (dd, <i>J</i> = 7.5, 4.8, 1H), 7.32 (ddd, <i>J</i> = 10.4, 9.0, 2.0, 1H), 2.55 (s, 3H), 2.47 (s, 3H). <i>M/Z</i> = 353.1 (<i>M</i> +1). RT = 0.69 min, método 1
51		¹ H RMN (400 MHz, MeOD) 9.73 (q, <i>J</i> = 2.4, 1H), 9.44–9.12 (m, 2H), 8.99–8.64 (m, 2H), 8.55 (dt, <i>J</i> = 5.7, 2.5, 1H), 8.01 (h, <i>J</i> = 4.5, 3.8, 1H), 7.94–7.86 (m, 1H), 7.85–7.75 (m, 1H), 7.31 (t, <i>J</i> = 9.6, 1H), 2.56 (s, 3H), 2.48 (s, 3H). <i>M/Z</i> = 430.0 (<i>M</i> +1). RT = 0.70 min, método 1

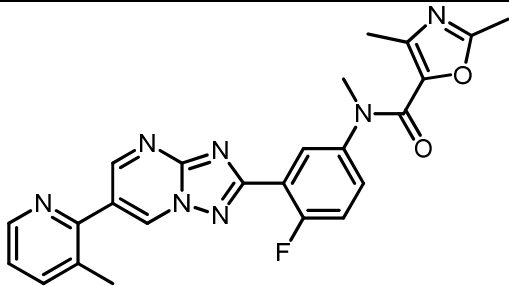
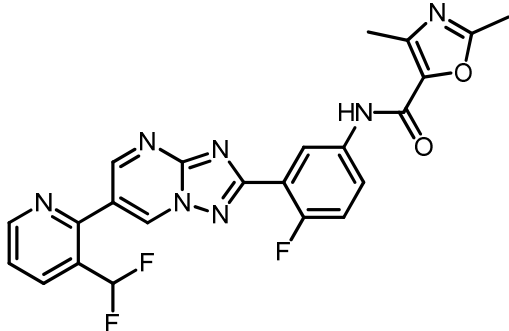
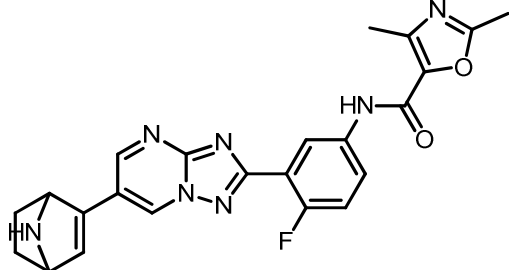
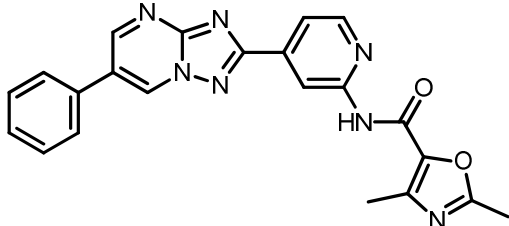
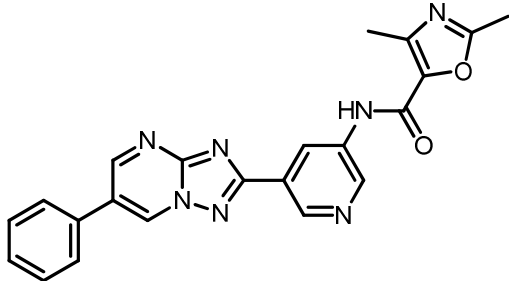
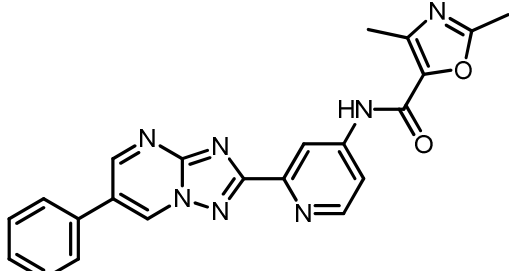
52		¹ H RMN (400 MHz, DMSO) 10.44 (s, 1H), 10.10 (d, <i>J</i> = 2.3, 1H), 9.67 (d, <i>J</i> = 2.4, 1H), 8.83 (dd, <i>J</i> = 6.7, 2.8, 1H), 8.02–7.70 (m, 3H), 7.59–7.25 (m, 2H), 4.04 (s, 3H), 2.56 (s, 3H), 2.48 (s, 3H). <i>M/Z</i> = 460.0 (<i>M</i> +1). RT = 0.98 min, método 1
53		¹ H RMN (400 MHz, DMSO) 10.44 (s, 1H), 9.73 (d, <i>J</i> = 2.4, 1H), 9.19 (d, <i>J</i> = 2.4, 1H), 8.81 (dd, <i>J</i> = 6.6, 2.8, 1H), 8.31 (dd, <i>J</i> = 5.0, 1.8, 1H), 8.08 (dd, <i>J</i> = 7.4, 1.9, 1H), 7.94 (ddd, <i>J</i> = 8.9, 6.7, 3.3, 1H), 7.54–7.28 (m, 1H), 7.22 (dd, <i>J</i> = 7.4, 5.0, 1H), 3.94 (s, 3H), 2.41 (s, 3H), 2.38 (s, 3H). <i>M/Z</i> = 460.0 (<i>M</i> +1). RT = 0.86 min, método 1
54		¹ H RMN (400 MHz, DMSO) 10.44 (s, 1H), 9.85 (d, <i>J</i> = 2.4, 1H), 9.49 (dd, <i>J</i> = 6.7, 1.9, 1H), 9.31 (d, <i>J</i> = 2.5, 1H), 9.11–8.57 (m, 1H), 8.18 (dd, <i>J</i> = 9.1, 2.6, 1H), 7.90 (ddd, <i>J</i> = 9.1, 4.3, 2.6, 1H), 7.55–7.28 (m, 1H), 7.13 (d, <i>J</i> = 8.9, 1H), 3.83 (s, 4H), 3.23 (m, 4H), 2.50 (s, 3H), 2.40 (s, 3H). <i>M/Z</i> = 514.1 (<i>M</i> +1). RT = 0.58 min, método 1
55		<i>M/Z</i> = 528.4 (<i>M</i> +1). RT = 2.15 min, método 2
56		<i>M/Z</i> = 488.3 (<i>M</i> +1). RT = 3.20 min, método 2
57		<i>M/Z</i> = 464.2 (<i>M</i> +1). RT = 2.86 min, método 2

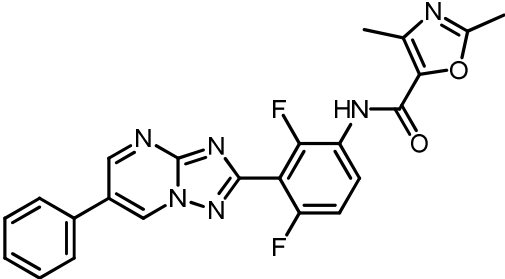
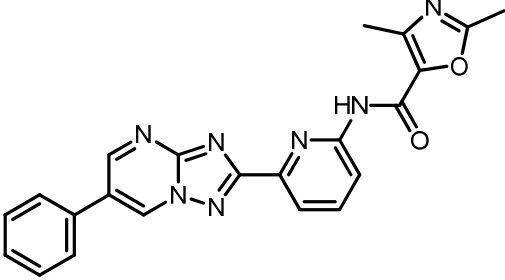
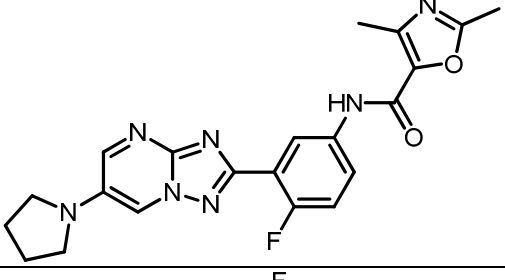
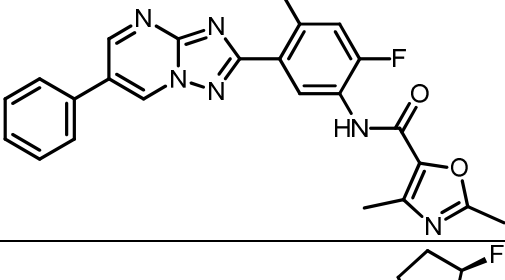
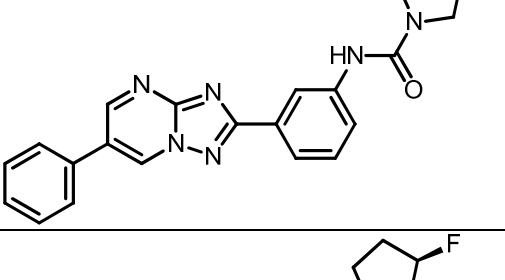
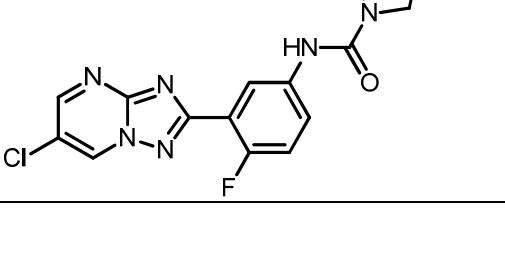
58		M/Z= 515.3 (M+1). RT= 2.77 min, método 2
59		¹ H RMN (400 MHz, MeOD) 9.84–9.75 (m, 1H), 9.63–9.52 (m, 1H), 8.66–8.62 (m, 1H), 8.57–8.48 (m, 1H), 7.95–7.76 (m, 2H), 7.62–7.52 (m, 1H), 7.37–7.27 (m, 1H), 2.57 (s, 3H), 2.48 (s, 3H). M/Z= 448.0 (M+1). RT= 0.86 min, método 1
60		¹ H RMN (400 MHz, MeOD) 9.50 (d, J = 2.3, 1H), 9.08 (d, J = 2.3, 1H), 9.00 (dd, J = 5.0, 1.6, 1H), 8.56 (dd, J = 6.4, 2.7, 1H), 8.41 (dd, J = 7.9, 1.6, 1H), 7.93 (ddd, J = 8.8, 4.2, 2.8, 1H), 7.78 (dd, J = 8.1, 4.9, 1H), 7.35 (dd, J = 10.4, 9.0, 1H), 2.56 (s, 3H), 2.48 (s, 3H). M/Z= 498.1 (M+1). RT= 0.92 min, método 1
61		¹ H RMN (400 MHz, MeOD) 9.57 (d, J = 2.4, 1H), 9.14 (d, J = 2.3, 1H), 8.67 (dd, J = 5.1, 1.6, 1H), 8.58 (dd, J = 6.4, 2.7, 1H), 8.09 (dd, J = 7.8, 1.6, 1H), 7.91 (ddd, J = 8.9, 4.3, 2.8, 1H), 7.63 (dd, J = 7.9, 5.1, 1H), 7.34 (dd, J = 10.4, 9.0, 1H), 2.56 (s, 6H), 2.48 (s, 3H). M/Z= 444.0 (M+1). RT= 0.83 min, método 1
62		¹ H RMN (400 MHz, MeOD) 9.82 (d, J = 2.3, 1H), 9.61 (d, J = 2.3, 1H), 8.54 (dd, J = 6.4, 2.7, 1H), 8.36 (dd, J = 4.6, 1.2, 1H), 7.92 (ddd, J = 9.0, 4.2, 2.8, 1H), 7.69 (dd, J = 8.5, 1.0, 1H), 7.50 (dd, J = 8.5, 4.7, 1H), 7.34 (dd, J = 10.3, 9.1, 1H), 4.06 (s, 3H), 2.57 (s, 3H), 2.48 (s, 3H). M/Z= 460.1 (M+1). RT= 0.88 min, método 1
63		¹ H RMN (400 MHz, MeOD) 9.93 (d, J = 2.3, 1H), 9.63 (d, J = 2.3, 1H), 9.22 (d, J = 1.5, 1H), 8.71 (s, 1H), 8.56 (dd, J = 6.3, 2.8, 1H), 7.93 (s, 1H), 7.44–7.19 (m, 1H), 2.66 (s, 3H), 2.56 (d, J = 4.1, 3H), 2.48 (d, J = 4.5, 3H). M/Z= 445.3 (M+1). RT= 2.80 min, método 2

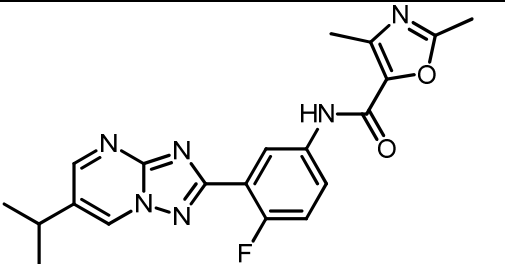
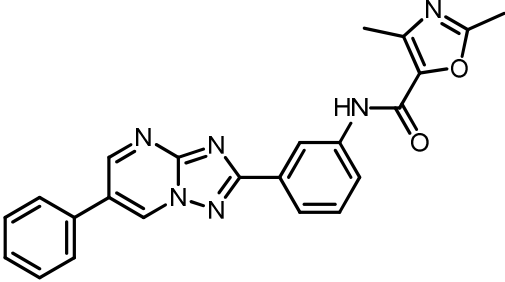
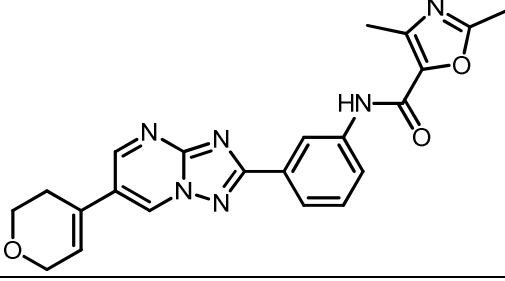
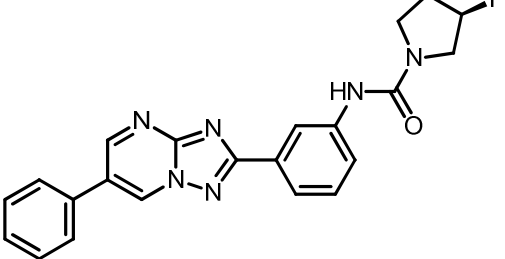
64		¹ H RMN (400 MHz, MeOD) 9.98 (d, <i>J</i> = 2.4, 1H), 9.66 (d, <i>J</i> = 2.3, 1H), 9.37 (d, <i>J</i> = 1.5, 1H), 8.81 (t, <i>J</i> = 2.0, 1H), 8.69 (d, <i>J</i> = 2.6, 1H), 8.07–7.80 (m, 1H), 8.62–8.44 (m, 1H), 7.45–7.15 (m, 1H), 2.56 (d, <i>J</i> = 4.2, 3H), 2.48 (d, <i>J</i> = 3.9, 3H). <i>M/Z</i> = 431.0 (<i>M</i> +1). RT = 0.76 min, método 1
65		¹ H RMN (400 MHz, MeOD) 9.71 (d, <i>J</i> = 2.3, 1H), 9.33 (d, <i>J</i> = 2.3, 1H), 8.72 (dd, <i>J</i> = 4.7, 1.4, 1H), 8.56 (dd, <i>J</i> = 6.4, 2.7, 1H), 8.11 (dd, <i>J</i> = 8.2, 1.4, 1H), 7.93 (ddd, <i>J</i> = 8.9, 4.3, 2.8, 1H), 7.54 (dd, <i>J</i> = 8.2, 4.6, 1H), 7.34 (dd, <i>J</i> = 10.3, 8.9, 1H), 2.56 (s, 3H), 2.48 (s, 3H). <i>M/Z</i> = 464.0 (<i>M</i> +1). RT = 0.89 min, método 1
66		¹ H RMN (400 MHz, DMSO) 10.39 (s, 1H), 9.42 (s, 1H), 8.95 (s, 1H), 8.77 (dd, <i>J</i> = 6.65, 2.63, 1H), 7.96–7.83 (m, 1H), 7.40 (t, <i>J</i> = 9.79, 1H), 2.50–2.48 (m, 3H), 2.40 (s, 3H), 0.41 (s, 9H). <i>M/Z</i> = 425.3 (<i>M</i> +1). RT = 3.20 min, método 2
67		¹ H RMN (400 MHz, MeOD) 8.91 (d, <i>J</i> = 2.9, 1H), 8.59 (d, <i>J</i> = 2.9, 1H), 8.41 (dd, <i>J</i> = 2.8, 6.4, 1H), 7.87 (ddd, <i>J</i> = 2.8, 4.2, 8.9, 1H), 7.29 (dd, <i>J</i> = 9.0, 10.4, 1H), 3.28–3.19 (m, 4H), 2.56 (s, 3H), 2.47 (s, 3H), 1.81 (dt, <i>J</i> = 5.7, 11.2, 4H), 1.73–1.60 (m, 2H). <i>M/Z</i> = 436.4 (<i>M</i> +1). RT = 3.04 min, método 2
68		¹ H RMN (400 MHz, DMSO) 10.41 (s, 1H), 9.03 (d, <i>J</i> = 2.8, 1H), 8.95 (d, <i>J</i> = 2.9, 1H), 8.73 (dd, <i>J</i> = 6.6, 2.8, 1H), 7.87 (ddd, <i>J</i> = 8.9, 4.1, 2.7, 1H), 7.37 (dd, <i>J</i> = 10.5, 9.0, 1H), 3.79 (dd, <i>J</i> = 5.9, 3.5, 4H), 3.26–3.17 (m, 4H), 2.51 (s, 3H), 2.40 (s, 3H). <i>M/Z</i> = 438.0 (<i>M</i> +1). RT = 2.70 min, método 2
69		¹ H RMN (600 MHz, MeOD) 8.69 (d, <i>J</i> = 3.0, 1H), 8.28 (dd, <i>J</i> = 5.3, 8.0, 2H), 7.74 (d, <i>J</i> = 9.0, 1H), 7.16 (t, <i>J</i> = 9.7, 1H), 3.43 (q, <i>J</i> = 7.1, 2H), 2.89 (s, 3H), 2.43 (s, 3H), 2.35 (s, 3H), 1.10 (t, <i>J</i> = 7.1, 3H). <i>M/Z</i> = 410.1 (<i>M</i> +1). RT = 0.85 min, método 1

70		¹ H RMN (400 MHz, MeOD) 8.33 (d, <i>J</i> = 2.9, 1H), 8.28 (dd, <i>J</i> = 2.8, 6.4, 1H), 8.17 (d, <i>J</i> = 2.9, 1H), 7.75 (s, 1H), 7.22–7.13 (m, 1H), 3.95 (t, <i>J</i> = 7.3, 4H), 2.44 (s, 3H), 2.43–2.36 (m, 2H), 2.36 (s, 3H). <i>M/Z</i> = 408.1 (<i>M</i> +1). RT = 0.80 min, método 1
71		¹ H RMN (400 MHz, MeOD) 8.40 (d, <i>J</i> = 2.9, 1H), 8.38–8.26 (m, 2H), 7.80–7.71 (m, 1H), 7.22–7.15 (m, 1H), 5.53–5.27 (m, 1H), 4.38–3.90 (m, 4H), 2.45 (s, 3H), 2.36 (s, 3H). <i>M/Z</i> = 426.3 (<i>M</i> +1). RT = 2.68 min, método 2
72		<i>M/Z</i> = 424.0 (<i>M</i> +1). RT = 0.91 min, método 1
73		¹ H RMN (600 MHz, MeOD) 8.82 (d, <i>J</i> = 3.0, 1H), 8.42 (d, <i>J</i> = 3.0, 1H), 8.39 (dd, <i>J</i> = 2.8, 6.4, 1H), 7.88–7.83 (m, 1H), 7.31–7.25 (m, 1H), 3.06 (s, 6H), 2.55 (s, 3H), 2.46 (s, 3H). <i>M/Z</i> = 396.1 (<i>M</i> +1). RT = 0.78 min, método 1
74		<i>M/Z</i> = 424.1 (<i>M</i> +1). RT = 0.91 min, método 1
75		RMN (400 MHz, MeOD) 8.47 (s, 1H), 8.34–8.30 (m, 1H), 8.30 (s, 1H), 7.87–7.78 (m, 1H), 7.24–7.11 (m, 1H), 6.16 (d, <i>J</i> = 5.6, 1H), 4.95 (t, <i>J</i> = 11.7, 3H), 4.37 (t, <i>J</i> = 11.8, 1H), 2.45 (s, 3H), 2.37 (s, 3H). <i>M/Z</i> = 444.0 (<i>M</i> +1). RT = 0.86 min, método 1

76		RMN (400 MHz, MeOD) 8.57 (d, J = 2.9, 1H), 8.30 (dd, J = 2.7, 6.4, 1H), 8.22 (d, J = 2.9, 1H), 7.82–7.71 (m, 1H), 7.19 (dd, J = 9.1, 10.3, 1H), 3.32 (t, J = 6.5, 4H), 2.45 (s, 3H), 2.37 (s, 3H), 2.02 (dd, J = 5.0, 8.1, 4H). M/Z = 422.1 ($M+1$). RT=0.89 min, método 1
77		RMN (400 MHz, MeOD) 8.60 (d, J = 3.0, 1H), 8.36–8.24 (m, 2H), 7.77 (ddd, J = 2.8, 4.2, 8.9, 1H), 7.19 (dd, J = 9.1, 10.3, 1H), 5.37 (d, J = 53.3, 1H), 3.75–3.40 (m, 4H), 2.45 (s, 3H), 2.37 (s, 3H), 2.34–2.06 (m, 2H). M/Z = 440.0 ($M+1$). RT= 0.82 min, método 1
78		RMN (400 MHz, MeOD) 8.84 (d, J = 2.8, 1H), 8.55 (s, 1H), 8.32 (dd, J = 2.7, 6.4, 1H), 7.77 (dd, J = 3.8, 8.0, 1H), 7.19 (t, J = 9.7, 1H), 3.16–3.08 (m, 4H), 3.00–2.89 (m, 4H), 2.45 (s, 3H), 2.37 (s, 3H). M/Z = 437.1 ($M+1$). RT=0.56 min, método 1
79		^1H RMN (400 MHz, DMSO) 10.18–10.52 (m, 1H), 8.62–8.73 (m, 1H), 8.54 (d, J =2.76, 1H), 8.50 (s, 1H), 7.79–7.90 (m, 1H), 7.29–7.43 (m, 1H), 6.09 (s, 1H), 3.57 (d, J =7.28, 1H), 2.44 (s, 3H), 2.40 (s, 3H), 1.19 (d, J =6.27, 6H). M/Z = 410.1 ($M+1$). RT=0.86 min, método 1
80		^1H RMN (400 MHz, DMSO) 10.13–10.66 (m, 2H), 9.41 (s, 1H), 8.86 (s, 1H), 8.69 (dd, J =6.53, 2.26, 1H), 7.84–7.99 (m, 1H), 7.30–7.45 (m, 1H), 4.90–5.05 (m, 1H), 2.45–2.50 (s, 3H), 2.40 (s, 3H), 1.30 (d, J = 6.02, 6H). M/Z = 454.0 ($M+1$). RT= 0.87 min, método 1
81		^1H RMN (400 MHz, DMSO) 10.03 (d, J = 2.4, 1H), 9.57 (d, J = 2.4, 1H), 8.70 (ddd, J = 4.8, 1.8, 0.9, 1H), 8.17 (dt, J = 8.1, 1.0, 1H), 8.03 (dd, J = 6.5, 2.5, 1H), 7.94 (td, J = 7.8, 1.8, 1H), 7.50–7.34 (m, 3H), 3.34 (s, 3H), 2.13 (s, 3H), 2.03 (s, 3H). ^{19}F RMN (376 MHz, DMSO) –112.83. M/Z = 444.3 ($M+1$). RT= 2.72 min, método 2

82		¹ H RMN (400 MHz, MeOD) 9.39 (d, <i>J</i> = 2.3, 1H), 9.04 (d, <i>J</i> = 2.3, 1H), 8.48 (d, <i>J</i> = 4.0, 1H), 8.02 (dd, <i>J</i> = 2.8, 6.3, 1H), 7.78 (d, <i>J</i> = 7.8, 1H), 7.44–7.32 (m, 2H), 7.32–7.21 (m, 1H), 3.39 (s, 3H), 2.42 (s, 3H), 2.21 (s, 3H), 2.02 (s, 3H). ¹⁹ F RMN (376 MHz, MeOD) –113.76. M/Z 458.3 (M+1). RT= 0.81 min, método 1
83		¹ H RMN (400 MHz, DMSO) 10.46 (s, 1H), 9.60 (d, <i>J</i> = 2.26, 1H), 9.08 (d, <i>J</i> = 2.26, 1H), 8.96 (d, <i>J</i> = 4.52, 1H), 8.81 (dd, <i>J</i> = 6.53, 2.51, 1H), 8.31 (d, <i>J</i> = 7.78, 1H), 7.92–8.00 (m, 1H), 7.72–7.80 (dd, 1H), 7.14–7.49 (m, 2H), 2.48–2.50 (m, 3H), 2.41 (s, 3H). ¹⁹ F RMN (400 MHz, DMSO) –116.48, –108.99. M/Z 480.0 (M+1). RT= 0.88 min, método 1
84		¹ H RMN (400 MHz, MeOD) 9.31 (d, <i>J</i> = 2.01, 1H), 9.12 (d, <i>J</i> = 2.26, 1H), 8.50 (dd, <i>J</i> = 6.52, 2.76, 1H), 7.84–7.96 (m, 1H), 7.26–7.38 (m, 2H), 6.96 (d, <i>J</i> = 1.76, 2H), 4.72 (d, <i>J</i> = 2.76, 1H), 4.36 (brs, 1H), 2.56 (s, 3H), 2.47 (s, 3H), 1.92–2.03 (m, 2H), 1.23–1.45 (m, 3H). M/Z 446.4 (M+1). RT= 0.58 min, método 1
85		¹ H RMN (400 MHz, DMSO) 9.91 (d, <i>J</i> = 2.26, 1H), 9.37 (d, <i>J</i> = 2.26, 1H), 9.04 (s, 1H), 8.60 (d, <i>J</i> = 5.02, 1H), 7.90–7.97 (t, 2H), 7.59 (t, <i>J</i> = 7.40, 2H), 7.50–7.54 (m, 1H), 7.39 (brs, 1H), 7.29–7.35 (m, 1H), 2.46–2.48 (m, 3H), 2.44 (s, 3H). M/Z 412.2 (M+1). RT= 0.96 min, método 1
86		¹ H RMN (400 MHz, DMSO) 10.66 (brs, 1H), 9.87 (d, <i>J</i> = 2.51, 1H), 9.33 (d, <i>J</i> = 2.26, 1H), 9.15 (brs, 1H), 9.10 (brs, 1H), 9.03 (brs, 1H), 7.92 (d, <i>J</i> = 7.53, 2H), 7.59 (t, <i>J</i> = 7.53, 2H), 7.52 (d, <i>J</i> = 7.28, 1H), 2.46–2.48 (m, 3H), 2.44 (s, 3H). M/Z 412.2 (M+1). RT= 0.87 min, método 1
87		¹ H RMN (400 MHz, DMSO) 10.75 (s, 1H), 9.28 (d, <i>J</i> = 2, 1H), 9.31 (s, 1H), 8.91 (s, 1H), 8.64 (d, <i>J</i> = 5.6, 1H), 7.90–7.92 (m, 3H), 7.50–7.60 (m, 3H), 3.6 (s, 3H), 3.02 (s, 3H). M/Z 412.3 (M+1). RT= 0.81 min, método 1

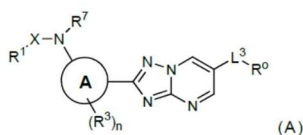
88		¹ H RMN (400 MHz, DMSO) 10.14 (s., 1H), 9.89 (d, <i>J</i> = 2.51, 1H), 9.36 (d, <i>J</i> = 2.51, 1H), 7.93 (d, <i>J</i> = 7.28, 2H), 7.76 (t, <i>J</i> = 8.66, 1H), 7.48–7.62 (m, 3H), 7.38 (t, <i>J</i> = 8.91, 1H), 2.51 (s, 3H), 2.38 (s, 3H). M/Z 447.2 (M+1). RT= 0.94 min, método 1
89		¹ H RMN (400 MHz, DMSO) 2.34 (br s, 3H), 2.41 (s, 3H), 7.53 (d, <i>J</i> = 7.28, 1H), 7.55–7.64 (m, 2H), 7.91 (d, <i>J</i> = 7.53, 2H), 8.04–8.14 (m, 2H), 8.26 (d, <i>J</i> = 7.78, 1H), 9.33 (d, <i>J</i> = 2.01, 1H), 9.79 (d, <i>J</i> = 2.26, 1H), 10.27 (s, 1H). M/Z 412.4 (M+1). RT= 0.93 min, método 1
90		¹ H RMN (400 MHz, DMSO) 8.53 (d, <i>J</i> = 2.01, 1H), 8.21 (d, <i>J</i> = 3.26, 1H), 8.08–8.16 (m, 1H), 8.03 (d, <i>J</i> = 6.02, 2H), 7.18–7.25 (m, 1H), 3.36 (br. s, 4H), 2.52 (d, <i>J</i> = 5.02, 6H), 2.03–2.26 (m, 4 H). M/Z 422.1 (M+1). RT= 0.89 min, método 1
91		¹ H RMN (400 MHz, DMSO) 10.16 (s, 1H), 9.88 (s, 1H), 9.33 (s, 1H), 8.50 (t, <i>J</i> = 8.0, 1H), 7.92 (d, <i>J</i> = 4.0, 2H), 7.51–7.65 (m, 4H), 2.39 (s, 3H), 2.40 (s, 3H). M/Z 447.2 (M+1). RT= 0.97 min, método 1
92		¹ H RMN (400 MHz, DMSO) 9.77 (s, 1H), 9.26 (s, 1H), 8.52 (d, <i>J</i> = 14.31, 2H), 7.89 (d, <i>J</i> = 7.28, 2H), 7.83 (d, <i>J</i> = 7.78, 1H), 7.74 (dd, <i>J</i> = 8.16, 1.13, 1H), 7.53–7.60 (m, 2H), 7.38–7.53 (m, 2H), 5.26–5.52 (m, 1H), 3.61–3.84 (m, 2H), 3.42–3.60 (m, 2H), 2.00–2.28 (m, 2H). M/Z 403.1 (M+1). RT= 0.94 min, método 1
93		¹ H RMN (400 MHz, DMSO) 9.92 (d, <i>J</i> = 2.4, 1H), 8.99 (d, <i>J</i> = 2.4, 1H), 8.42 (dd, <i>J</i> = 6, 2.4, 1H), 7.77 (dd, <i>J</i> = 5.2, 3.2, 1H), 7.30 (dt, <i>J</i> = 10.4, 9.2, 1H), 5.44 (d, <i>J</i> = 53.2, 1H), 3.75–3.65 (m, 2H), 3.56–3.45 (m, 2H), 2.20–2.15 (m, 2H). M/Z 379.2 (M+1). RT= 2.61 min, método 2

94		¹ H RMN (400 MHz, DMSO) 10.41 (s, 1H), 9.38 (s, 1H), 8.96 (s, 1H), 8.75 (dd, <i>J</i> = 6.65, 2.64, 1H), 7.83–8.00 (m, 1H), 7.40 (t, <i>J</i> = 9.79, 1H), 3.20–3.10 (m, 1H), 2.51 (s, 3H), 2.41 (s, 3H), 1.35 (d, <i>J</i> = 6.78, 6H). M/Z 395.1 (M+1). RT= 0.89 min, método 1
95		¹ H RMN (400 MHz, DMSO) 10.27–10.49 (m, 1H), 9.78 (s, 1H), 9.17–9.39 (m, 1H), 8.76–8.96 (m, 1H), 7.90 (d, <i>J</i> = 7.03, 4H), 7.40–7.70 (m, 4H), 2.51 (s, 3H), 2.41 (s, 3H). M/Z 411.0 (M+1). RT= 0.98 min, método 1
96		¹ H RMN (400 MHz, DMSO) 10.30–10.45 (m, 1H), 9.42 (d, <i>J</i> = 1.76, 1H), 9.15 (d, <i>J</i> = 2.01, 1H), 8.81 (s, 1H), 7.91–8.02 (m, 1H), 7.85 (s, 1H), 7.52 (s, 1H), 6.64 (s, 1H), 4.28 (d, <i>J</i> = 1.76, 2H), 3.87 (t, <i>J</i> = 5.27, 2H), 2.55 (s, 2H) 2.45–2.50 (m, 3H), 2.41 (s, 3H). M/Z 417.3 (M+1). RT= 2.88 min, método 2
97		¹ H RMN (400 MHz, DMSO) 9.77 (s, 1H), 9.26 (s, 1H), 8.52 (d, <i>J</i> = 14.31, 2H), 7.89 (d, <i>J</i> = 7.28, 2H), 7.83 (d, <i>J</i> = 7.78, 1H), 7.74 (dd, <i>J</i> = 8.16, 1.13, 1H), 7.53–7.60 (m, 2H), 7.38–7.53 (m, 2H), 5.26–5.52 (m, 1H), 3.61–3.84 (m, 2H), 3.42–3.60 (m, 2H), 2.00–2.28 (m, 2H). M/Z 403.1 (M+1). RT= 0.94 min, método 1

Se entiende que los ejemplos y las realizaciones descritas en la presente son para propósitos ilustrativos solamente, y que se sugerirán diferentes modificaciones o cambios a la luz de los mismos, para las personas expertas en la materia, y se deben incluir dentro del espíritu y alcance de esta solicitud y del alcance de las reivindicaciones adjuntas. Todas las publicaciones, patentes, y solicitudes de patente citadas en la presente, se incorporan a la presente como referencia para todos los propósitos.

REIVINDICACIONES

1. Un compuesto de la fórmula (A):



- 5 o una sal farmacéuticamente aceptable, o estereoisómero del mismo; en donde el anillo A es fenilo o piridilo;
X es $-\text{C}(\text{O})-$ o $-\text{S}(\text{O})_2-$;
- R^1 se selecciona a partir de nitro, alquilo de 1 a 4 átomos de carbono, alcoxilo de 1 a 6 átomos de carbono, amino, alquilo de 1 a 6 átomos de carbono-amino, dialquilo de 1 a 6 átomos de carbono-amino, $-\text{N}(\text{C}_2\text{H}_5)_2$, cicloalquilo de 3 a 6 átomos de carbono, heterocicloalquilo de 4 a 6 átomos de carbono, heterocicloalqueno de 4 a 8 átomos de carbono, y heteroarilo de 5 a 9 átomos de carbono, en donde el alcoxilo de 1 a 6 átomos de carbono, alquilo de 1 a 6 átomos de carbono-amino, cicloalquilo de 3 a 6 átomos de carbono, heterocicloalquilo de 4 a 6 átomos de carbono, heterocicloalqueno de 4 a 8 átomos de carbono, o heteroarilo de 5 a 9 átomos de carbono de R^1 no está sustituido o está sustituido por 1 a 2 sustituyentes seleccionados independientemente a partir de halógeno, ciano, alquilo de 1 a 4 átomos de carbono, haloalquilo de 1 a 4 átomos de carbono, alcoxilo de 1 a 4 átomos de carbono, amino, alquilo de 1 a 4 átomos de carbono-amino, dialquilo de 1 a 4 átomos de carbono-amino, e hidroxi-carbonilo, y alquilo de 1 a 4 átomos de carbono-carbonilo;
- 10 R^3 se selecciona a partir de hidrógeno, halógeno, ciano, alquilo de 1 a 4 átomos de carbono, y haloalquilo de 1 a 4 átomos de carbono, y n es 0, 1 ó 2;
- 15 R^7 se selecciona a partir de hidrógeno o alquilo de 1 a 4 átomos de carbono;
- 20 L^3 es un enlace, fenileno, o heteroarileno de 5 a 6 átomos de carbono;
- R^0 se selecciona a partir de hidrógeno, hidroxilo, halógeno, nitro, $-\text{N}=\text{CHN}(\text{CH}_3)_2$, alquilo de 1 a 4 átomos de carbono, heterocicloalquilo de 4 a 6 átomos de carbono-alquilo de 1 a 4 átomos de carbono, alcoxilo de 1 a 4 átomos de carbono, $-\text{NR}^{2a}\text{R}^{2b}$, $-\text{NR}^5\text{C}(\text{O})\text{R}^6$, $-\text{NR}^5\text{S}(\text{O})_2\text{R}^8$, $-\text{Si}(\text{CH}_3)_3$, cicloalquilo de 3 a 6 átomos de carbono, cicloalqueno de 5 a 6 átomos de carbono, heterocicloalquilo de 4 a 6 átomos de carbono, heterocicloalqueno de 5 a 8 átomos de carbono, arilo de 6 a 10 átomos de carbono, y heteroarilo de 5 a 6 átomos de carbono; en donde
- 25 el alquilo de 1 a 4 átomos de carbono, o alcoxilo de a 4 átomos de carbono de R^0 no está sustituido o está sustituido por 1 a sustituyentes seleccionados independientemente a partir de alcoxilo de 1 a 4 átomos de carbono, amino, fenilo y heteroarilo de 5 a 6 átomos de carbono; en donde el sustituyente de fenilo o heteroarilo de 5 a 6 átomos de carbono está no sustituido o adicionalmente sustituido por halógeno, o alquilo de 1 a 4 átomos de carbono;
- 30 el cicloalquilo de 3 a 6 átomos de carbono, cicloalqueno de 5 a 6 átomos de carbono, heterocicloalquilo de 4 a 6 átomos de carbono, heterocicloalqueno de 5 a 8 átomos de carbono, arilo de 6 a 10 átomos de carbono, y heteroarilo de 5 a 6 átomos de carbono de R^0 no está sustituido o está sustituido por 1 a 4 sustituyentes seleccionados independientemente a partir de halógeno, oxo, alquilo de 1 a 4 átomos de carbono, hidroxi-alquilo de 1 a 4 átomos de carbono, haloalquilo de 1 a 4 átomos de carbono, $-(\text{CH}_2)_{1-4}\text{NR}^a\text{R}^b$, heterocicloalquilo de 4 a 6 átomos de carbono-alquilo de 1 a 4 átomos de carbono, bencilo, alcoxilo de 1 a 4 átomos de carbono, amino, alquilo de 1 a 4 átomos de carbono-amino, dialquilo de 1 a 4 átomos de carbono-amino, heterocicloalquilo de 4 a 6 átomos de carbono no sustituido y heterocicloalquilo de 4 a 6 átomos de carbono sustituido por alquilo de 1 a 4 átomos de carbono, en donde R^a y R^b se seleccionan cada uno independientemente a partir de hidrógeno, alquilo de 1 a 4 átomos de carbono, y cicloalquilo de 3 a 6 átomos de carbono;
- 35 R^{2a} es hidrógeno o alquilo de 1 a 4 átomos de carbono;
- 40 R^{2b} se selecciona a partir de hidrógeno, alquilo de 1 a 4 átomos de carbono, y $-\text{C}(\text{O})\text{OCH}(\text{CH}_3)_2$, en donde el alquilo de 1 a 4 átomos de carbono de R^{2b} no está sustituido o está sustituido por amino, heterocicloalquilo de 4 a 6 átomos de carbono, fenilo o heteroarilo de 5 a 6 átomos de carbono, en donde el sustituyente de heterocicloalquilo de 4 a 6 átomos de carbono, fenilo o heteroarilo de 5 a 6 átomos de carbono de R^{2b} no está sustituido o está sustituido por hidroxilo, halógeno, o alquilo de 1 a 4 átomos de carbono;
- 45 R^5 es hidrógeno o alquilo de 1 a 4 átomos de carbono;
- 50 R^6 se selecciona a partir de hidrógeno, alquilo de 1 a 4 átomos de carbono, alcoxilo de 1 a 4 átomos de carbono, cicloalquilo de 3 a 6 átomos de carbono, amino, cicloalquilo de 3 a 6 átomos de carbono, heterocicloalquilo de 5 a 6 átomos de carbono, y heteroarilo de 5 a 6 átomos de carbono, en donde el alquilo de 1 a 4 átomos de carbono, alcoxilo de 1 a 4 átomos de carbono, cicloalquilo de 3 a 6 átomos de carbono, o amino de R^6 no está sustituido o está sustituido por 1 a 2 sustituyentes seleccionados

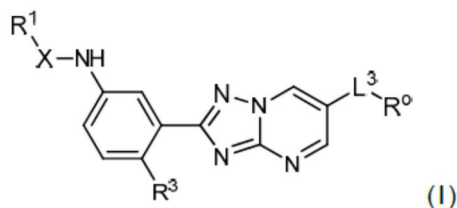
independientemente a partir de halógeno, hidroxilo, alquilo de 1 a 4 átomos de carbono, haloalquilo de 1 a 4 átomos de carbono, alcoxilo de 1 a 4 átomos de carbono, $-\text{NR}^{9a}\text{R}^{9b}$, cicloalquilo de 3 a 6 átomos de carbono, heterocicloalquilo de 5 a 6 átomos de carbono, y heteroarilo de 5 a 6 átomos de carbono, en donde R^{9a} es hidrógeno o alquilo de 1 a 4 átomos de carbono, R^{9b} se selecciona a partir de hidrógeno, alquilo de 1 a 4 átomos de carbono, alquilo de 1 a 4 átomos de carbono-carbonilo y alcoxilo de 1 a 4 átomos de carbono-carbonilo, y el sustituyente de heterocicloalquilo de 5 a 6 átomos de carbono o heteroarilo de 5 a 6 átomos de carbono de R^6 está cada uno no sustituido o sustituido por 1 a 2 sustituyentes seleccionados independientemente a partir de hidroxilo, alquilo de 1 a 4 átomos de carbono, y alcoxilo de 1 a 4 átomos de carbono-carbonilo,

el cicloalquilo de 3 a 6 átomos de carbono, o heterocicloalquilo de 4 a 6 átomos de carbono de R^6 no está sustituido o está sustituido por 1 a 2 sustituyentes seleccionados independientemente a partir de halógeno, ciano, hidroxilo, alquilo de 1 a 4 átomos de carbono, haloalquilo de 1 a 4 átomos de carbono, alcoxilo de 1 a 4 átomos de carbono-carbonilo, alquilo de 1 a 4 átomos de carbono-amino, dialquilo de 1 a 4 átomos de carbono-amino, amino-carbonilo, alcoxilo de 1 a 4 átomos de carbono-carbonilo, y alcoxilo de 1 a 4 átomos de carbono-carbonil-amino-alquilo de 1 a 4 átomos de carbono, y

el heteroarilo de 5 a 6 átomos de carbono de R^6 no está sustituido o está sustituido por 1 a 2 sustituyentes seleccionados independientemente a partir de hidroxilo, alquilo de 1 a 4 átomos de carbono, alcoxilo de 1 a 4 átomos de carbono, amino, alquilo de 1 a 4 átomos de carbono-amino, dialquilo de 1 a 4 átomos de carbono-amino, y alcoxilo de 1 a 4 átomos de carbono-carbonilo; y

R^8 es alquilo de 1 a 4 átomos de carbono, o alquilo de 1 a 4 átomos de carbono-amino.

2. El compuesto de acuerdo con la reivindicación 1, en donde el compuesto es de la fórmula (I):



o una sal farmacéuticamente aceptable, o estereoisómero del mismo; en donde

X es $-\text{C}(\text{O})-$ o $-\text{S}(\text{O})_2-$;

R^1 se selecciona a partir de nitro, alquilo de 1 a 4 átomos de carbono, alcoxilo de 1 a 6 átomos de carbono, amino, alquilo de 1 a 6 átomos de carbono-amino, dialquilo de 1 a 6 átomos de carbono-amino, $-\text{N}(\text{C}_2\text{H}_5)_2$, cicloalquilo de 3 a 6 átomos de carbono, heterocicloalquilo de 4 a 6 átomos de carbono, heterocicloalqueno de 4 a 8 átomos de carbono, y heteroarilo de 5 a 9 átomos de carbono, en donde el alcoxilo de 1 a 6 átomos de carbono, alquilo de 1 a 6 átomos de carbono-amino, cicloalquilo de 3 a 6 átomos de carbono, heterocicloalquilo de 4 a 6 átomos de carbono, heterocicloalqueno de 4 a 8 átomos de carbono, o heteroarilo de 5 a 9 átomos de carbono de R^1 no está sustituido o está sustituido por 1 a 2 sustituyentes seleccionados independientemente a partir de halógeno, ciano, alquilo de 1 a 4 átomos de carbono, haloalquilo de 1 a 4 átomos de carbono, alcoxilo de 1 a 4 átomos de carbono, amino, alquilo de 1 a 4 átomos de carbono-amino, dialquilo de 1 a 4 átomos de carbono-amino, e hidroxi-carbonilo, y alquilo de 1 a 4 átomos de carbono-carbonilo;

R^3 se selecciona a partir de hidrógeno, halógeno, ciano, alquilo de 1 a 4 átomos de carbono, y haloalquilo de 1 a 4 átomos de carbono;

L^3 es un enlace, fenileno, o heteroarileno de 5 a 6 átomos de carbono;

R^0 se selecciona a partir de hidrógeno, hidroxilo, halógeno, nitro, $-\text{N}=\text{CHN}(\text{CH}_3)_2$, alquilo de 1 a 4 átomos de carbono, heterocicloalquilo de 4 a 6 átomos de carbono-alquilo de 1 a 4 átomos de carbono, alcoxilo de 1 a 4 átomos de carbono, $-\text{NR}^{2a}\text{R}^{2b}$, $-\text{NR}^5\text{C}(\text{O})\text{R}^6$, $-\text{NR}^5\text{S}(\text{O})_2\text{R}^8$, $-\text{Si}(\text{CH}_3)_3$, cicloalquilo de 3 a 6 átomos de carbono, cicloalqueno de 5 a 6 átomos de carbono, heterocicloalquilo de 4 a 6 átomos de carbono, heterocicloalqueno de 5 a 6 átomos de carbono, arilo de 6 a 10 átomos de carbono, y heteroarilo de 5 a 6 átomos de carbono; en donde

el alquilo de 1 a 4 átomos de carbono, o alcoxilo de 1 a 4 átomos de carbono de R^0 no está sustituido o está sustituido por 1 a 2 sustituyentes seleccionados independientemente a partir de alcoxilo de 1 a 4 átomos de carbono, amino, fenilo y heteroarilo de 5 a 6 átomos de carbono; en donde el sustituyente de fenilo o heteroarilo de 5 a 6 átomos de carbono de R^0 está no sustituido o adicionalmente sustituido por halógeno, o alquilo de 1 a 4 átomos de carbono;

- el cicloalquilo de 3 a 6 átomos de carbono, cicloalqueno de 5 a 6 átomos de carbono, heterocicloalquilo de 4 a 6 átomos de carbono, heterocicloalqueno de 5 a 6 átomos de carbono, arilo de 6 a 10 átomos de carbono, y heteroarilo de 5 a 6 átomos de carbono de R^0 no está sustituido o está sustituido por 1 a 4 sustituyentes seleccionados independientemente a partir de halógeno, oxo, alquilo de 1 a 4 átomos de carbono, hidroxi-alquilo de 1 a 4 átomos de carbono, haloalquilo de 1 a 4 átomos de carbono, $-(CH_2)_{1-4}NR^aR^b$, heterocicloalquilo de 4 a 6 átomos de carbono-alquilo de 1 a 4 átomos de carbono, bencilo, alcoilo de 1 a 4 átomos de carbono, amino, alquilo de 1 a 4 átomos de carbono-amino, dialquilo de 1 a 4 átomos de carbono-amino, heterocicloalquilo de 4 a 6 átomos de carbono no sustituido y heterocicloalquilo de 4 a 6 átomos de carbono sustituido por alquilo de 1 a 4 átomos de carbono, en donde R^a y R^b se seleccionan cada uno independientemente a partir de hidrógeno, alquilo de 1 a 4 átomos de carbono, y cicloalquilo de 3 a 6 átomos de carbono;
- R^{2a} es hidrógeno o alquilo de 1 a 4 átomos de carbono;
- R^{2b} se selecciona a partir de hidrógeno, alquilo de 1 a 4 átomos de carbono, y $-C(O)OCH(CH_3)_2$, en donde el alquilo de 1 a 4 átomos de carbono de R^{2b} no está sustituido o está sustituido por amino, heterocicloalquilo de 4 a 6 átomos de carbono, fenilo o heteroarilo de 5 a 6 átomos de carbono, en donde el sustituyente de heterocicloalquilo de 4 a 6 átomos de carbono, fenilo o heteroarilo de 5 a 6 átomos de carbono de R^{2b} no está sustituido o está sustituido por hidroxilo, halógeno, o alquilo de 1 a 4 átomos de carbono;
- R^5 es hidrógeno o alquilo de 1 a 4 átomos de carbono;
- R^6 se selecciona a partir de hidrógeno, alquilo de 1 a 4 átomos de carbono, alcoilo de 1 a 4 átomos de carbono, cicloalquilo de 3 a 6 átomos de carbono, amino, cicloalquilo de 3 a 6 átomos de carbono, heterocicloalquilo de 5 a 6 átomos de carbono, y heteroarilo de 5 a 6 átomos de carbono, en donde el alquilo de 1 a 4 átomos de carbono, alcoilo de 1 a 4 átomos de carbono, cicloalquilo de 3 a 6 átomos de carbono, o amino de R^6 no está sustituido o está sustituido por 1 a 2 sustituyentes seleccionados independientemente a partir de halógeno, hidroxilo, alquilo de 1 a 4 átomos de carbono, haloalquilo de 1 a 4 átomos de carbono, alcoilo de 1 a 4 átomos de carbono, $-NR^aR^b$, cicloalquilo de 3 a 6 átomos de carbono, heterocicloalquilo de 5 a 6 átomos de carbono, y heteroarilo de 5 a 6 átomos de carbono, en donde R^{9a} es hidrógeno o alquilo de 1 a 4 átomos de carbono, R^{9b} se selecciona a partir de hidrógeno, alquilo de 1 a 4 átomos de carbono, alquilo de 1 a 4 átomos de carbono-carbonilo y alcoilo de 1 a 4 átomos de carbono-carbonilo, y el sustituyente de heterocicloalquilo de 5 a 6 átomos de carbono o heteroarilo de 5 a 6 átomos de carbono de R^6 está cada uno no sustituido o sustituido por 1 a 2 sustituyentes seleccionados independientemente a partir de hidroxilo, alquilo de 1 a 4 átomos de carbono, y alcoilo de 1 a 4 átomos de carbono-carbonilo,
- el cicloalquilo de 3 a 6 átomos de carbono, o heterocicloalquilo de 4 a 6 átomos de carbono de R^6 no está sustituido o está sustituido por 1 a 2 sustituyentes seleccionados independientemente a partir de halógeno, ciano, hidroxilo, alquilo de 1 a 4 átomos de carbono, haloalquilo de 1 a 4 átomos de carbono, alcoilo de 1 a 4 átomos de carbono-alquilo de 1 a 4 átomos de carbono, alcoilo de 1 a 4 átomos de carbono, amino, alquilo de 1 a 4 átomos de carbono-amino, dialquilo de 1 a 4 átomos de carbono-amino, amino-carbonilo, alcoilo de 1 a 4 átomos de carbono-carbonilo, y alcoilo de 1 a 4 átomos de carbono-carbonil-amino-alquilo de 1 a 4 átomos de carbono, y
- el heteroarilo de 5 a 6 átomos de carbono de R^6 no está sustituido o está sustituido por 1 a 2 sustituyentes seleccionados independientemente a partir de hidroxilo, alquilo de 1 a 4 átomos de carbono, alcoilo de 1 a 4 átomos de carbono, amino, alquilo de 1 a 4 átomos de carbono-amino, dialquilo de 1 a 4 átomos de carbono-amino, y alcoilo de 1 a 4 átomos de carbono-carbonilo; y R^8 es alquilo de 1 a 4 átomos de carbono, o alquilo de 1 a 4 átomos de carbono-amino.
3. El compuesto de acuerdo con la reivindicación 1 o de acuerdo con la reivindicación 2, en donde X es $-C(O)-$.
4. El compuesto de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones 1 a 3, en donde R^1 se selecciona a partir de alquilo de 1 a 4 átomos de carbono, alcoilo de 1 a 4 átomos de carbono, amino, alquilo de 1 a 4 átomos de carbono-amino, dialquilo de 1 a 4 átomos de carbono-amino, $-N(C_2H_5)_2$, cicloalquilo de 3 a 6 átomos de carbono, heterocicloalquilo de 4 a 6 átomos de carbono, y heteroarilo de 5 a 6 átomos de carbono, en donde el alcoilo de 1 a 6 átomos de carbono, o alquilo de 1 a 6 átomos de carbono-amino de R^1 no está sustituido o está sustituido por 1 a 2 sustituyentes seleccionados independientemente a partir de alquilo de 1 a 4 átomos de carbono, y alcoilo de 1 a 4 átomos de carbono;
- y el cicloalquilo de 3 a 6 átomos de carbono, heterocicloalquilo de 4 a 6 átomos de carbono o heteroarilo de 5 a 6 átomos de carbono de R^1 no está sustituido o está sustituido por 1 a 2 sustituyentes seleccionados independientemente a partir de halógeno, ciano, alquilo de 1 a 4 átomos de carbono, haloalquilo de 1 a 4 átomos de carbono, alcoilo de 1 a 4 átomos de carbono, amino, alquilo de 1 a 6 átomos de carbono-amino, dialquilo de 1 a 6 átomos de carbono-amino, e hidroxil-carbonilo.

5. El compuesto de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones 1 a 4, en donde R^3 es halógeno.

6. El compuesto de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones 1 a 5, en donde L^3 es un enlace.

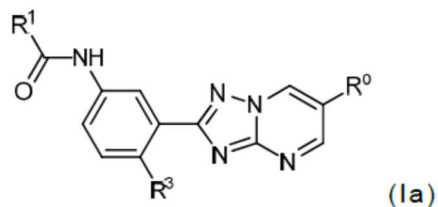
7. El compuesto de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones 1 a 6, en donde R^0 se selecciona a partir de hidrógeno, hidroxilo, halógeno, alquilo de 1 a 4 átomos de carbono, alcoxilo de 1 a 4 átomos de carbono, amino, alquilo de 1 a 4 átomos de carbono-amino, dialquilo de 1 a 4 átomos de carbono-amino, $-NH(CH_2)_{1-2}$ -fenilo, $-NR^5C(O)R^6$, $-Si(CH_3)_3$, cicloalquilo de 3 a 6 átomos de carbono, cicloalqueno de 5 a 6 átomos de carbono, heterocicloalquilo de 4 a 6 átomos de carbono, heterocicloalqueno de 4 a 6 átomos de carbono, fenilo, y heteroarilo de 5 a 6 átomos de carbono, en donde

el cicloalquilo de 3 a 6 átomos de carbono, cicloalqueno de 5 a 6 átomos de carbono, heterocicloalquilo de 4 a 6 átomos de carbono, heterocicloalqueno de 4 a 6 átomos de carbono, fenilo, o heteroarilo de 5 a 6 átomos de carbono de R^0 no está sustituido o está sustituido por 1 a 4 sustituyentes seleccionados independientemente a partir de halógeno, alquilo de 1 a 4 átomos de carbono, $-(CH_2)_{1-4}OH$, haloalquilo de 1 a 4 átomos de carbono, $-(CH_2)_{1-4}NR^aR^b$, heterocicloalquilo de 4 a 6 átomos de carbono-alquilo de 1 a 4 átomos de carbono, bencilo, alcoxilo de 1 a 4 átomos de carbono, amino, alquilo de 1 a 4 átomos de carbono-amino, dialquilo de 1 a 4 átomos de carbono-amino, heterocicloalquilo de 6 átomos de carbono no sustituido y heterocicloalquilo de 6 átomos de carbono sustituido por alquilo de 1 a 4 átomos de carbono, en donde R^a y R^b se seleccionan cada uno independientemente a partir de hidrógeno, alquilo de 1 a 4 átomos de carbono, y cicloalquilo de 3 a 6 átomos de carbono;

R^5 es hidrógeno o alquilo de 1 a 4 átomos de carbono; y

R^6 se selecciona a partir de alquilo de 1 a 6 átomos de carbono, alcoxilo de 1 a 6 átomos de carbono, cicloalquilo de 3 a 6 átomos de carbono, heterocicloalquilo de 5 a 6 átomos de carbono, y heteroarilo de 5 a 6 átomos de carbono, cada uno de los cuales no está sustituido o está sustituido por 1 a 2 sustituyentes seleccionados independientemente a partir de hidroxilo, alquilo de 1 a 6 átomos de carbono, alcoxilo de 1 a 4 átomos de carbono, amino, y alquilo de 1 a 4 átomos de carbono-amino.

8. El compuesto de acuerdo con la reivindicación 2, en donde el compuesto está representado por la fórmula Ia:



o una sal farmacéuticamente aceptable, o estereoisómero del mismo; en donde

R^1 se selecciona a partir de alcoxilo de 1 a 4 átomos de carbono, dialquilo de 1 a 4 átomos de carbono-amino, cicloalquilo de 3 a 6 átomos de carbono, heterocicloalquilo de 4 a 6 átomos de carbono, y heteroarilo de 5 a 6 átomos de carbono, en donde el cicloalquilo de 3 a 6 átomos de carbono, heterocicloalquilo de 4 a 6 átomos de carbono, o heteroarilo de 5 a 6 átomos de carbono no está sustituido o está sustituido por 1 a 2 sustituyentes seleccionados independientemente a partir de halógeno, alquilo de 1 a 4 átomos de carbono, alcoxilo de 1 a 4 átomos de carbono, dialquilo de 1 a 4 átomos de carbono-amino, e hidroxi-carbonilo;

R^3 es halógeno;

R^0 se selecciona a partir de hidrógeno, halógeno, alquilo de 1 a 4 átomos de carbono, $-NR^{2a}R^{2b}$, $-Si(CH_3)_3$, cicloalquilo de 3 a 6 átomos de carbono, cicloalqueno de 5 a 6 átomos de carbono, heterocicloalquilo de 4 a 6 átomos de carbono, heterocicloalqueno de 5 a 6 átomos de carbono, fenilo, y heteroarilo de 5 a 6 átomos de carbono; en donde

R^{2a} es hidrógeno o alquilo de 1 a 4 átomos de carbono;

R^{2b} se selecciona a partir de hidrógeno, alquilo de 1 a 4 átomos de carbono, y $-C(O)OCH(CH_3)_2$; y

el cicloalquilo de 3 a 6 átomos de carbono, cicloalqueno de 5 a 6 átomos de carbono, heterocicloalquilo de 4 a 6 átomos de carbono, heterocicloalqueno de 5 a 6 átomos de carbono, fenilo, o heteroarilo de 5 a 6 átomos de carbono de R^0 no está sustituido o está sustituido por 1 a 4 sustituyentes seleccionados independientemente a partir de halógeno, alquilo de 1 a 4 átomos de carbono, haloalquilo de 1 a 4 átomos de carbono, heterocicloalquilo de 4 a 6 átomos de carbono-alquilo de 1 a 4 átomos de carbono, bencilo, alcoxilo de 1 a 4 átomos de carbono, heterocicloalquilo de 6 átomos de carbono no sustituido, y heterocicloalquilo de 6 átomos de carbono sustituido por alquilo de 1 a 4 átomos de carbono.

9. El compuesto de acuerdo con la reivindicación 8, en donde

R¹ es oxazolilo o pirrolidinilo, en donde el oxazolilo o pirrolidinilo no está sustituido o está sustituido por 1 a 2 sustituyentes seleccionados independientemente a partir de halógeno, alquilo de 1 a 4 átomos de carbono, alcoxilo de 1 a 4 átomos de carbono, dialquilo de 1 a 4 átomos de carbono-amino, e hidroxi-carbonilo;

R³ es flúor o cloro;

R⁰ se selecciona a partir de alquilo de 1 a 4 átomos de carbono, pirrolidinilo, fenilo y piridinilo, en donde el pirrolidinilo, fenilo o piridinilo no está sustituido o está sustituido por un sustituyente seleccionado a partir de halógeno, alquilo de 1 a 4 átomos de carbono, haloalquilo de 1 a 4 átomos de carbono, alcoxilo de 1 a 4 átomos de carbono, heterocicloalquilo de 6 átomos de carbono no sustituido, y heterocicloalquilo de 6 átomos de carbono sustituido por alquilo de 1 a 4 átomos de carbono.

10. Un compuesto de acuerdo con la reivindicación 1, o una de sus sales farmacéuticamente aceptables, o su estereoisómero, en donde el compuesto se selecciona a partir del grupo que consiste en:

N-(4-fluoro-3-(6-fenil-[1,2,4]triazolo[1,5-a]pirimidin-2-il)fenil)-2,4-dimetiloxazol-5-carboxamida;

N-(4-fluoro-3-(6-fenil-[1,2,4]triazolo[1,5-a]pirimidin-2-il)fenil)-2-metiloxazol-5-carboxamida;

2-(dimetilamino)-N-(4-fluoro-3-(6-fenil-[1,2,4]triazolo[1,5-a]pirimidin-2-il)fenil)oxazol-5-carboxamida;

N-(4-fluoro-3-(6-fenil-[1,2,4]triazolo[1,5-a]pirimidin-2-il)fenil)ciclobutancarboxamida;

N-(4-fluoro-3-(6-fenil-[1,2,4]triazolo[1,5-a]pirimidin-2-il)fenil)pirrolidin-1-carboxamida;

(R)-N-(4-fluoro-3-(6-fenil-[1,2,4]triazolo[1,5-a]pirimidin-2-il)fenil)-3-metoxipirrolidin-1-carboxamida;

3-(4-fluoro-3-(6-fenil-[1,2,4]triazolo[1,5-a]pirimidin-2-il)fenil)-1,1-dimetil(deuterado)urea;

N-(4-fluoro-3-(6-fenil-[1,2,4]triazolo[1,5-a]pirimidin-2-il)fenil)-3,3-dimetilazetidin-1-carboxamida;

N-(4-fluoro-3-(6-fenil-[1,2,4]triazolo[1,5-a]pirimidin-2-il)fenil)azetidin-1-carboxamida;

(R)-3-fluoro-N-(4-fluoro-3-(6-fenil-[1,2,4]triazolo[1,5-a]pirimidin-2-il)fenil)pirrolidin-1-carboxamida;

ácido (2S,4R)-4-fluoro-1-((4-fluoro-3-(6-fenil-[1,2,4]triazolo[1,5-a]pirimidin-2-il)fenil)carbamoil)pirrolidin-2-carboxílico;

3-fluoro-N-(4-fluoro-3-(6-fenil-[1,2,4]triazolo[1,5-a]pirimidin-2-il)fenil)azetidin-1-carboxamida;

N-(4-fluoro-3-(6-fenil-[1,2,4]triazolo[1,5-a]pirimidin-2-il)fenil)-3-metilazetidin-1-carboxamida;

3,3-difluoro-N-(4-fluoro-3-(6-fenil-[1,2,4]triazolo[1,5-a]pirimidin-2-il)fenil)azetidin-1-carboxamida;

(4-fluoro-3-(6-fenil-[1,2,4]triazolo[1,5-a]pirimidin-2-il)fenil)carbamato de isopropilo;

N-(4-cloro-3-(6-fenil-[1,2,4]triazolo[1,5-a]pirimidin-2-il)fenil)furan-2-carboxamida;

N-(4-cloro-3-(6-fenil-[1,2,4]triazolo[1,5-a]pirimidin-2-il)fenil)pirrolidin-1-carboxamida;

N-(4-fluoro-3-(6-(piridin-2-il)-[1,2,4]triazolo[1,5-a]pirimidin-2-il)fenil)-2,4-dimetiloxazol-5-carboxamida;

N-(4-fluoro-3-(6-(piridin-2-il)-[1,2,4]triazolo[1,5-a]pirimidin-2-il)fenil)-2-metiloxazol-5-carboxamida;

N-(4-fluoro-3-(6-(piridin-2-il)-[1,2,4]triazolo[1,5-a]pirimidin-2-il)fenil)azetidin-1-carboxamida;

N-(3-(6-(tert-butil)-[1,2,4]triazolo[1,5-a]pirimidin-2-il)-4-fluorofenil)-2,4-dimetiloxazol-5-carboxamida;

N-(3-(6-cloro-[1,2,4]triazolo[1,5-a]pirimidin-2-il)-4-fluorofenil)-2,4-dimetiloxazol-5-carboxamida;

N-(3-(6-cloro-[1,2,4]triazolo[1,5-a]pirimidin-2-il)-4-fluorofenil)-2-metiloxazol-5-carboxamida;

N-(3-(6-cloro-[1,2,4]triazolo[1,5-a]pirimidin-2-il)-4-fluorofenil)pirrolidin-1-carboxamida;

N-(3-(6-cloro-[1,2,4]triazolo[1,5-a]pirimidin-2-il)-4-fluorofenil)-3-fluoroazetidin-1-carboxamida;

N-(3-(6-cloro-[1,2,4]triazolo[1,5-a]pirimidin-2-il)-4-fluorofenil)-3,3-difluoroazetidin-1-carboxamida;

(R)-N-(3-(6-cloro-[1,2,4]triazolo[1,5-a]pirimidin-2-il)-4-fluorofenil)-3-metoxipirrolidin-1-carboxamida;

N-(3-(6-(3,6-dihidro-2H-piran-4-il)-[1,2,4]triazolo[1,5-a]pirimidin-2-il)-4-fluorofenil)-2,4-dimetiloxazol-5-carboxamida;

3-(3-(6-(3,6-dihidro-2H-piran-4-il)-[1,2,4]triazolo[1,5-a]pirimidin-2-il)-4-fluorofenil)-1,1-dimetilurea;

N-(3-(6-(3,6-dihidro-2H-piran-4-il)-[1,2,4]triazolo[1,5-a]pirimidin-2-il)-4-fluorofenil)-3-fluoroazetidin-1-carboxamida;

N-(3-(6-(3,6-dihidro-2H-piran-4-il)-[1,2,4]triazolo[1,5-a]pirimidin-2-il)-4-fluorofenil)azetidin-1-carboxamida;

(R)-N-(3-(6-(3,6-dihidro-2H-piran-4-il)-[1,2,4]triazolo[1,5-a]pirimidin-2-il)-4-fluorofenil)-3-fluoropirrolidin-1-carboxamida;

N-(3-(6-bromo-[1,2,4]triazolo[1,5-a]pirimidin-2-il)-4-clorofenil)furan-2-carboxamida;

N-(3-(6-ciclopropil-[1,2,4]triazolo[1,5-a]pirimidin-2-il)-4-fluorofenil)-2,4-dimetiloxazol-5-carboxamida;

N-(3-(6-(ciclopent-1-en-1-il)-[1,2,4]triazolo[1,5-a]pirimidin-2-il)-4-fluorofenil)-2,4-dimetiloxazol-5-carboxamida;

N-(4-fluoro-3-(6-(2,2,6,6-tetrametil-3,6-dihidro-2H-piran-4-il)-[1,2,4]triazolo[1,5-a]pirimidin-2-il)fenil)-2,4-dimetiloxazol-5-carboxamida;

N-(4-fluoro-3-(6-(1-metil-1,2,5,6-tetrahidropiridin-3-il)-[1,2,4]triazolo[1,5-a]pirimidin-2-il)fenil)-2,4-

- dimetiloxazol-5-carboxamida;
 N-(3-(6-((1R,5S)-8-azabicyclo[3.2.1]oct-3-en-3-il)-[1,2,4]triazolo[1,5-a]pirimidin-2-il)-4-fluorofenil)-2,4-dimetiloxazol-5-carboxamida;
 N-(4-fluoro-3-(6-(2,2,6,6-tetrametil-1,2,3,6-tetrahidropiridin-4-il)-[1,2,4]triazolo[1,5-a]pirimidin-2-il)fenil)-2,4-dimetiloxazol-5-carboxamida;
 N-(3-(6-(1-bencil-1,2,3,6-tetrahidropiridin-4-il)-[1,2,4]triazolo[1,5-a]pirimidin-2-il)-4-fluorofenil)-2,4-dimetiloxazol-5-carboxamida;
 N-(4-fluoro-3-(6-(1-metil-1,2,3,6-tetrahidropiridin-4-il)-[1,2,4]triazolo[1,5-a]pirimidin-2-il)fenil)-2,4-dimetiloxazol-5-carboxamida;
 N-(3-(6-(2,5-dihidro-1H-pirrol-3-il)-[1,2,4]triazolo[1,5-a]pirimidin-2-il)-4-fluorofenil)-2,4-dimetiloxazol-5-carboxamida;
 N-(4-fluoro-3-(6-(4-(2-morfolinoetil)fenil)-[1,2,4]triazolo[1,5-a]pirimidin-2-il)fenil)-2,4-dimetiloxazol-5-carboxamida;
 N-(4-fluoro-3-(6-(2-fluorofenil)-[1,2,4]triazolo[1,5-a]pirimidin-2-il)fenil)-2,4-dimetiloxazol-5-carboxamida;
 N-(4-fluoro-3-(6-(5-metil-1H-pirazol-4-il)-[1,2,4]triazolo[1,5-a]pirimidin-2-il)fenil)-2,4-dimetiloxazol-5-carboxamida;
 N-(4-fluoro-3-(6-(1-metil-1H-pirazol-5-il)-[1,2,4]triazolo[1,5-a]pirimidin-2-il)fenil)-2,4-dimetiloxazol-5-carboxamida;
 N-(4-fluoro-3-(6-(1-metil-1H-pirazol-3-il)-[1,2,4]triazolo[1,5-a]pirimidin-2-il)fenil)-2,4-dimetiloxazol-5-carboxamida;
 N-(4-fluoro-3-(6-(2-fluorofenil)-[1,2,4]triazolo[1,5-a]pirimidin-2-il)fenil)-2,4-dimetiloxazol-5-carboxamida;
 N-(4-fluoro-3-(6-(6-metoxipiridin-3-il)-[1,2,4]triazolo[1,5-a]pirimidin-2-il)fenil)-2,4-dimetiloxazol-5-carboxamida;
 N-(3-([1,2,4]triazolo[1,5-a]pirimidin-2-il)-4-fluorofenil)-2,4-dimetiloxazol-5-carboxamida;
 N-(4-fluoro-3-(6-(piridin-3-il)-[1,2,4]triazolo[1,5-a]pirimidin-2-il)fenil)-2,4-dimetiloxazol-5-carboxamida;
 N-(4-fluoro-3-(6-(6-metoxipiridin-2-il)-[1,2,4]triazolo[1,5-a]pirimidin-2-il)fenil)-2,4-dimetiloxazol-5-carboxamida;
 N-(4-fluoro-3-(6-(2-metoxipiridin-3-il)-[1,2,4]triazolo[1,5-a]pirimidin-2-il)fenil)-2,4-dimetiloxazol-5-carboxamida;
 N-(4-fluoro-3-(6-(6-(piperazin-1-il)piridin-3-il)-[1,2,4]triazolo[1,5-a]pirimidin-2-il)fenil)-2,4-dimetiloxazol-5-carboxamida;
 N-(4-fluoro-3-(6-(6-(4-metilpiperazin-1-il)piridin-3-il)-[1,2,4]triazolo[1,5-a]pirimidin-2-il)fenil)-2,4-dimetiloxazol-5-carboxamida;
 N-(4-fluoro-3-(6-(6-isopropoxipiridin-3-il)-[1,2,4]triazolo[1,5-a]pirimidin-2-il)fenil)-2,4-dimetiloxazol-5-carboxamida;
 N-(3-(6-(5-cloropiridin-3-il)-[1,2,4]triazolo[1,5-a]pirimidin-2-il)-4-fluorofenil)-2,4-dimetiloxazol-5-carboxamida;
 N-(4-fluoro-3-(6-(6-morfolinopiridin-3-il)-[1,2,4]triazolo[1,5-a]pirimidin-2-il)fenil)-2,4-dimetiloxazol-5-carboxamida;
 N-(4-fluoro-3-(6-(3-fluoropiridin-2-il)-[1,2,4]triazolo[1,5-a]pirimidin-2-il)fenil)-2,4-dimetiloxazol-5-carboxamida;
 N-(4-fluoro-3-(6-(3-(trifluorometil)piridin-2-il)-[1,2,4]triazolo[1,5-a]pirimidin-2-il)fenil)-2,4-dimetiloxazol-5-carboxamida;
 N-(4-fluoro-3-(6-(3-metilpiridin-2-il)-[1,2,4]triazolo[1,5-a]pirimidin-2-il)fenil)-2,4-dimetiloxazol-5-carboxamida;
 N-(4-fluoro-3-(6-(3-metoxipiridin-2-il)-[1,2,4]triazolo[1,5-a]pirimidin-2-il)fenil)-2,4-dimetiloxazol-5-carboxamida;
 N-(4-fluoro-3-(6-(5-metilpirazin-2-il)-[1,2,4]triazolo[1,5-a]pirimidin-2-il)fenil)-2,4-dimetiloxazol-5-carboxamida;
 N-(4-fluoro-3-(6-(pirazin-2-il)-[1,2,4]triazolo[1,5-a]pirimidin-2-il)fenil)-2,4-dimetiloxazol-5-carboxamida;
 N-(3-(6-(3-cloropiridin-2-il)-[1,2,4]triazolo[1,5-a]pirimidin-2-il)-4-fluorofenil)-2,4-dimetiloxazol-5-carboxamida;
 N-(4-fluoro-3-(6-(trimetilsilyl)-[1,2,4]triazolo[1,5-a]pirimidin-2-il)fenil)-2,4-dimetiloxazol-5-carboxamida;
 N-(4-fluoro-3-(6-(piperidin-1-il)-[1,2,4]triazolo[1,5-a]pirimidin-2-il)fenil)-2,4-dimetiloxazol-5-carboxamida;
 N-(4-fluoro-3-(6-morfolino-[1,2,4]triazolo[1,5-a]pirimidin-2-il)fenil)-2,4-dimetiloxazol-5-carboxamida;
 N-(3-(6-(etil(metil)amino)-[1,2,4]triazolo[1,5-a]pirimidin-2-il)-4-fluorofenil)-2,4-dimetiloxazol-5-carboxamida;
 N-(3-(6-(azetidin-1-il)-[1,2,4]triazolo[1,5-a]pirimidin-2-il)-4-fluorofenil)-2,4-dimetiloxazol-5-

carboxamida;

N-(4-fluoro-3-(6-(3-fluoroazetidin-1-il)-[1,2,4]triazolo[1,5-a]pirimidin-2-il)fenil)-2,4-dimetiloxazol-5-carboxamida;

N-(4-fluoro-3-(6-(isopropil(metil)amino)-[1,2,4]triazolo[1,5-a]pirimidin-2-il)fenil)-2,4-dimetiloxazol-5-carboxamida;

N-(3-(6-(dimetilamino)-[1,2,4]triazolo[1,5-a]pirimidin-2-il)-4-fluorofenil)-2,4-dimetiloxazol-5-carboxamida;

N-(3-(6-(dietilamino)-[1,2,4]triazolo[1,5-a]pirimidin-2-il)-4-fluorofenil)-2,4-dimetiloxazol-5-carboxamida;

N-(3-(6-(3,3-difluoroazetidin-1-il)-[1,2,4]triazolo[1,5-a]pirimidin-2-il)-4-fluorofenil)-2,4-dimetiloxazol-5-carboxamida;

N-(4-fluoro-3-(6-(pirrolidin-1-il)-[1,2,4]triazolo[1,5-a]pirimidin-2-il)fenil)-2,4-dimetiloxazol-5-carboxamida;

(R)-N-(4-fluoro-3-(6-(3-fluoropirrolidin-1-il)-[1,2,4]triazolo[1,5-a]pirimidin-2-il)fenil)-2,4-dimetiloxazol-5-carboxamida;

N-(4-fluoro-3-(6-(piperazin-1-il)-[1,2,4]triazolo[1,5-a]pirimidin-2-il)fenil)-2,4-dimetiloxazol-5-carboxamida;

N-(4-fluoro-3-(6-(isopropilamino)-[1,2,4]triazolo[1,5-a]pirimidin-2-il)fenil)-2,4-dimetiloxazol-5-carboxamida;

(2-(5-(2,4-dimetiloxazol-5-carboxamido)-2-fluorofenil)-[1,2,4]triazolo[1,5-a]pirimidin-6-il)carbamato de isopropilo;

N-(4-fluoro-3-(6-(piridin-2-il)-[1,2,4]triazolo[1,5-a]pirimidin-2-il)fenil)-N,2,4-trimetiloxazol-5-carboxamida;

N-(4-fluoro-3-(6-(3-metilpiridin-2-il)-[1,2,4]triazolo[1,5-a]pirimidin-2-il)fenil)-N,2,4-trimetiloxazol-5-carboxamida;

N-(3-(6-(3-(difluorometil)piridin-2-il)-[1,2,4]triazolo[1,5-a]pirimidin-2-il)-4-fluorofenil)-2,4-dimetiloxazol-5-carboxamida;

N-(3-(6-(7-azabicyclo[2.2.1]hept-2-en-2-il)-[1,2,4]triazolo[1,5-a]pirimidin-2-il)-4-fluorofenil)-2,4-dimetiloxazol-5-carboxamida;

2,4-dimetil-N-(4-(6-fenil-[1,2,4]triazolo[1,5-a]pirimidin-2-il)piridin-2-il)oxazol-5-carboxamida;

2,4-dimetil-N-(5-(6-fenil-[1,2,4]triazolo[1,5-a]pirimidin-2-il)piridin-3-il)oxazol-5-carboxamida;

2,4-dimetil-N-(2-(6-fenil-[1,2,4]triazolo[1,5-a]pirimidin-2-il)piridin-4-il)oxazol-5-carboxamida;

N-(2,4-difluoro-3-(6-fenil-[1,2,4]triazolo[1,5-a]pirimidin-2-il)fenil)-2,4-dimetiloxazol-5-carboxamida;

2,4-dimetil-N-(6-(6-fenil-[1,2,4]triazolo[1,5-a]pirimidin-2-il)piridin-2-il)oxazol-5-carboxamida;

N-(4-fluoro-3-(6-(pirrolidin-1-il)-[1,2,4]triazolo[1,5-a]pirimidin-2-il)fenil)-2,4-dimetiloxazol-5-carboxamida;

N-(2,4-difluoro-5-(6-fenil-[1,2,4]triazolo[1,5-a]pirimidin-2-il)fenil)-2,4-dimetiloxazol-5-carboxamida;

(R)-3-fluoro-N-(3-(6-fenil-[1,2,4]triazolo[1,5-a]pirimidin-2-il)fenil)pirrolidin-1-carboxamida;

(R)-N-(3-(6-cloro-[1,2,4]triazolo[1,5-a]pirimidin-2-il)-4-fluorofenil)-3-fluoropirrolidin-1-carboxamida;

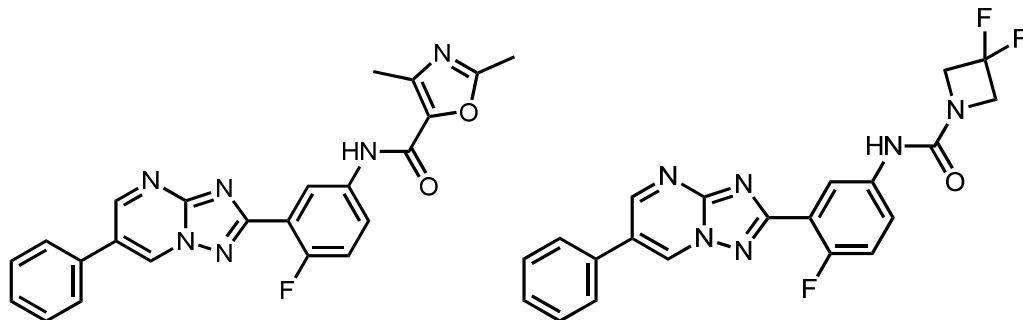
N-(4-fluoro-3-(6-isopropil-[1,2,4]triazolo[1,5-a]pirimidin-2-il)fenil)-2,4-dimetiloxazol-5-carboxamida;

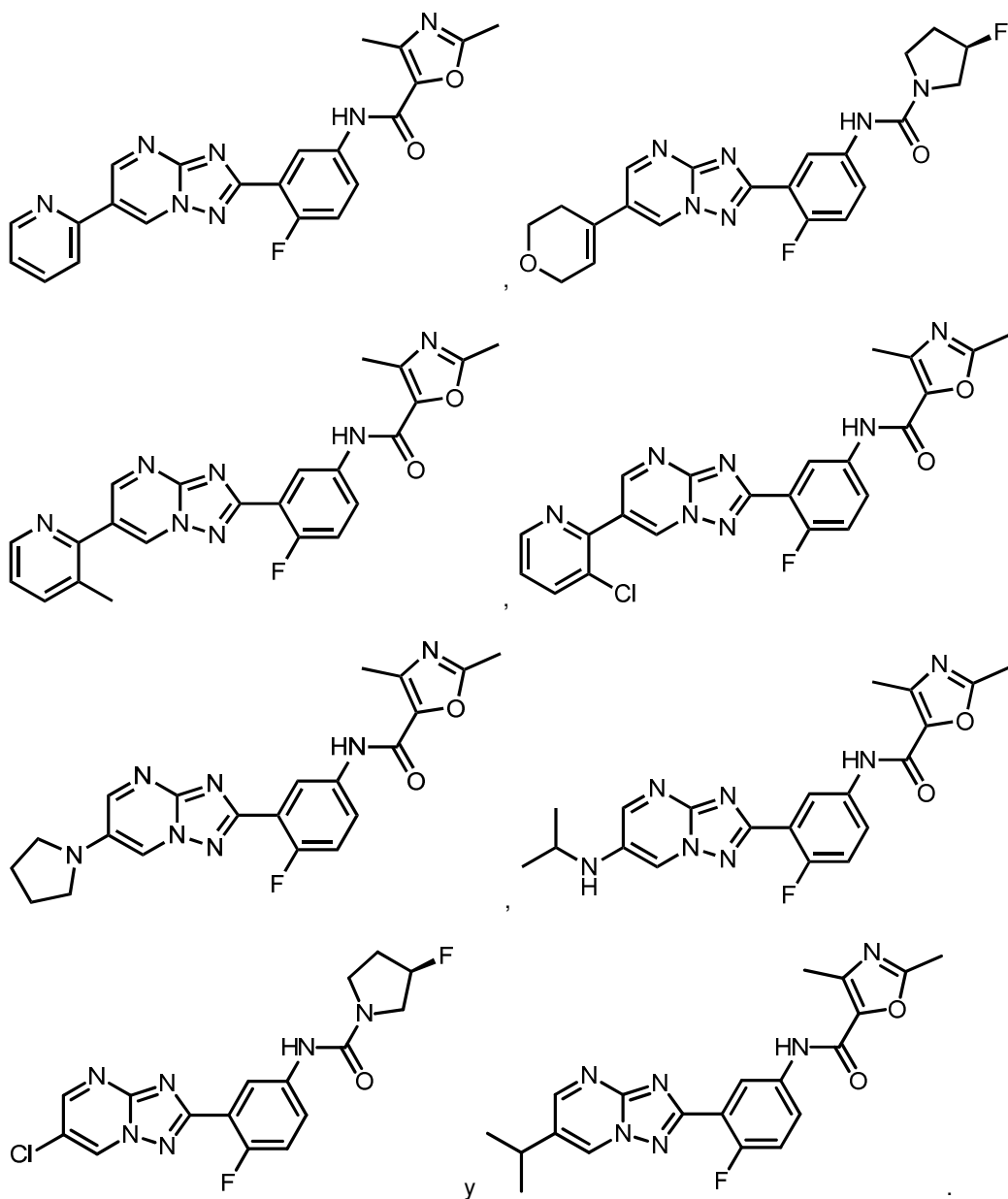
2,4-dimetil-N-(3-(6-fenil-[1,2,4]triazolo[1,5-a]pirimidin-2-il)fenil)oxazol-5-carboxamida;

N-(3-(6-(3,6-dihidro-2H-piran-4-il)-[1,2,4]triazolo[1,5-a]pirimidin-2-il)fenil)-2,4-dimetiloxazol-5-carboxamida; y

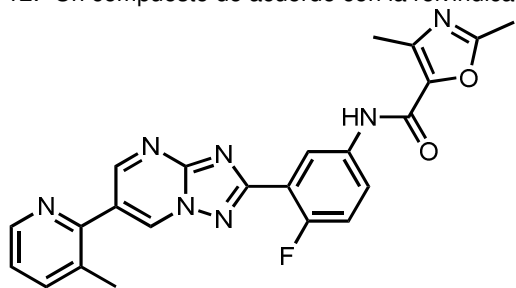
(R)-3-fluoro-N-(3-(6-fenil-[1,2,4]triazolo[1,5-a]pirimidin-2-il)fenil)pirrolidin-1-carboxamida.

11. Un compuesto de acuerdo con la reivindicación 10 o una de sus sales farmacéuticamente aceptables, en donde el compuesto se selecciona a partir del grupo que consiste en:



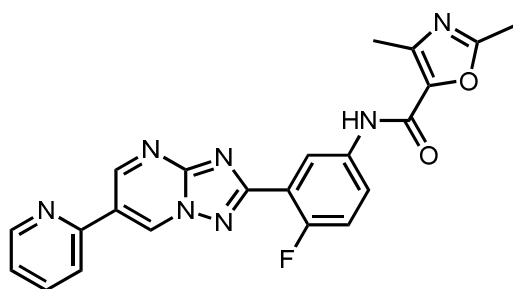


12. Un compuesto de acuerdo con la reivindicación 11 que es:



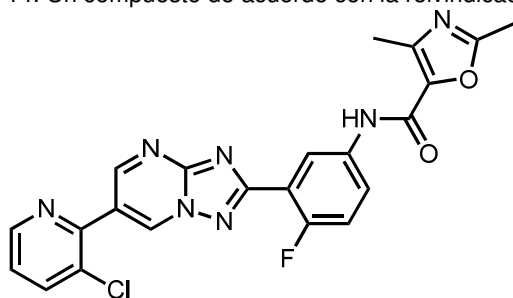
o una de sus sales farmacéuticamente aceptables.

13. Un compuesto de acuerdo con la reivindicación 11 que es:



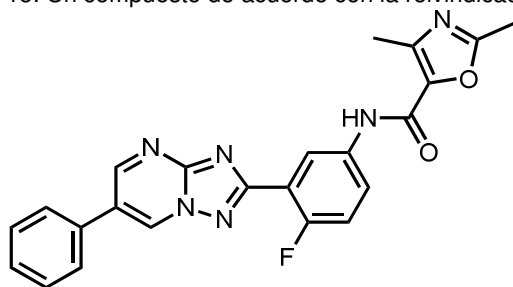
o una de sus sales farmacéuticamente aceptables.

14. Un compuesto de acuerdo con la reivindicación 11 que es:



o una de sus sales farmacéuticamente aceptables.

15. Un compuesto de acuerdo con la reivindicación 11 que es:



o una de sus sales farmacéuticamente aceptables.

16. Una composición farmacéutica, la cual comprende un compuesto de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones 1 a 15, como un ingrediente activo, o una de sus sales farmacéuticamente aceptables y cuando menos un excipiente.

17. Un compuesto o una de sus sales farmacéuticamente aceptables de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones 1 a 15, o una composición de acuerdo con la reivindicación 16, para usar en el tratamiento, prevención, inhibición, mejora o erradicación de la patología y/o sintomatología de una enfermedad causada por un parásito, en donde la enfermedad se selecciona de leishmaniasis, tripanosomiasis africana humana y la enfermedad de Chagas.

18. El compuesto o una de sus sales farmacéuticamente aceptables o composición para usar de acuerdo con la reivindicación 17 en combinación con un segundo agente, en donde la segunda enfermedad es leishmaniasis y el segundo agente se selecciona de estibogluconato, antimonio de meglumina, anfotericina, miltefosina y paromomicina.

19. El compuesto o una de sus sales farmacéuticamente aceptables o composición para usar de acuerdo con la reivindicación 17 en combinación con un segundo agente, en donde la enfermedad es tripanosomiasis africana humana y el segundo agente se selecciona de pentamidina, suramin, melarsoprol, eflornitina, y nifurtimox.

20. El compuesto o una de sus sales farmacéuticamente aceptables o composición para usar de acuerdo con la reivindicación 17 en combinación con un segundo agente, en donde la enfermedad es enfermedad de Chagas y el segundo agente se selecciona de benznidazol, nifurtimox y anfotericina.

1/2

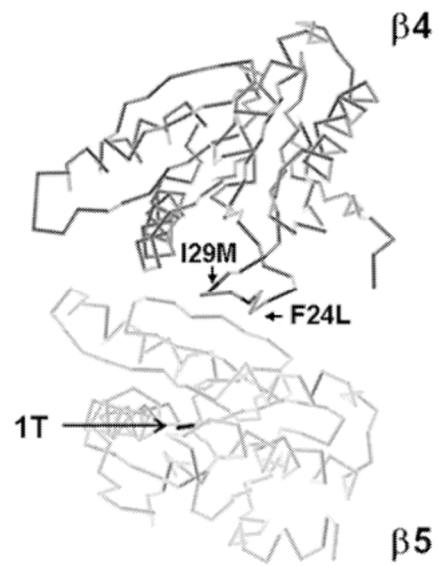


FIG. 1

2/2

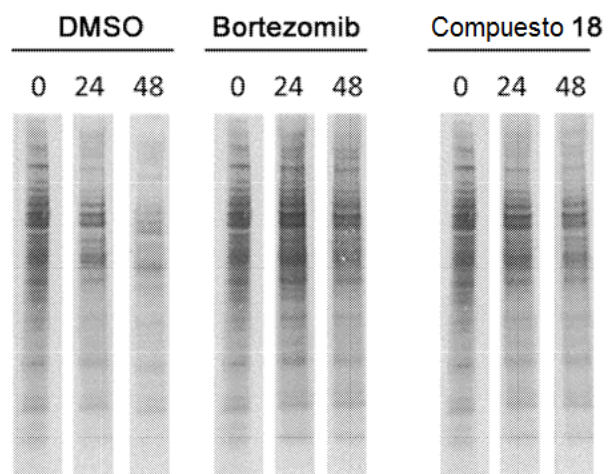


FIG. 2