

DIRECCIÓN DE NUEVAS CREACIONES

SOLICITUD FASE NACIONAL - PCT

1 Título de la Invención(200 caracteres o espacios máximos)

DERIVADOS DE [1,2,4]TRIAZOLO[1,5-A]PIRIMIDINA COMO INHIBIDORES DE PROTEASOMA PARA EL TRATAMIENTO DE ENFERMEDADES PARASITARIAS TALES COMO LEISHMANIASIS

2 Datos del Solicitante

Nombre:	NOVARTIS AG	Dirección Electrónica:	patents@olartemoure.com
Dirección:	Lichtstrasse 35 4056 Basel	Domicilio/País de constitución:	SUIZA - BASEL - BASEL
Identificación: ☐ CEDULA DE CIUDADANIA ☒ EMPRESA EXTRANJERA ☐ PASAPORTE Número: 516861775146-			

3 Solicitantes

Apellidos - Nombres o Razón Social	Tipo	Identificación
1. NOVARTIS AG	NN	516861775146

4 Datos del Inventor

Nombre:	Agnes BIGGART	Dirección Electrónica:	patents@olartemoure.com
Dirección:	Novartis Institute for Functional Genomics, Inc., dba Genomics Institute of the Novartis Research Foundation 10675 John Jay Hopkins Drive San Diego, California 92121	Domicilio/País de constitución:	ESTADOS UNIDOS DE AMERICA - CALIFORNIA - SAN DIEGO
Identificación: ☐ CEDULA DE CIUDADANIA ☐ EMPRESA EXTRANJERA ☐ PASAPORTE ☐ CEDULA DE EXTRANJERIA ☐ NIT ☒ No Aplica			
Número:		-	
5	Inventor(es)		
Apellidos - Nombres		Domicilio	
1.	BIGGART Agnes	ESTADOS UNIDOS DE AMERICA	
2.	LIANG Fang	ESTADOS UNIDOS DE AMERICA	
3.	MATHISON Casey Jacob Nelson	ESTADOS UNIDOS DE AMERICA	
4.	MOLTENI Valentina	ESTADOS UNIDOS DE AMERICA	
5.	NAGLE Advait Suresh	ESTADOS UNIDOS DE AMERICA	
6.	SUPEK Frantisek	ESTADOS UNIDOS DE AMERICA	
7.	YEH Vince	ESTADOS UNIDOS DE AMERICA	
6	Datos Inventor(es)		
País de Residencia		Departamento/Estado	Ciudad
			Dirección

1.	ESTADOS UNIDOS DE AMERICA	CALIFORNIA	SAN DIEGO	Novartis Institute for Functional Genomics, Inc., dba Genomics Institute of the Novartis Research Foundation 10675 John Jay Hopkins Drive San Diego, California 92121
2.	ESTADOS UNIDOS DE AMERICA	CALIFORNIA	SAN DIEGO	Novartis Institute for Functional Genomics Inc., dba Genomics Institute of the Novartis Research Foundation 10675 John Jay Hopkins Drive San Diego, California 92121
3.	ESTADOS UNIDOS DE AMERICA	CALIFORNIA	SAN DIEGO	Novartis Institute for Functional Genomics, Inc., dba Genomics Institute of the Novartis Research Foundation 10675 John Jay Hopkins Drive San Diego, California 92121
4.	ESTADOS UNIDOS DE AMERICA	CALIFORNIA	SAN DIEGO	Novartis Institute for Functional Genomics, Inc., dba Genomics Institute of the Novartis Research Foundation 10675 John Jay Hopkins Drive San Diego, California 92121
5.	ESTADOS UNIDOS DE AMERICA	CALIFORNIA	SAN DIEGO	Novartis Institute for Functional Genomics, Inc., dba Genomics Institute of the Novartis Research Foundation 10675 John Jay Hopkins Drive San Diego, California 92121
6.	ESTADOS UNIDOS DE AMERICA	CALIFORNIA	SAN DIEGO	Novartis Institute for Functional Genomics, Inc., dba Genomics Institute of the Novartis Research Foundation 10675 John Jay Hopkins Drive San Diego, California 92121
7.	ESTADOS UNIDOS DE AMERICA	CALIFORNIA	SAN DIEGO	Novartis Institute for Functional Genomics, Inc., dba Genomics Institute of the Novartis Research Foundation 10675 John Jay Hopkins Drive San Diego, California 92121
7	Datos del Representante Legal / Apoderado			
Nombre:		CARLOS R. OLARTE GARCIA	Dirección Electrónica:	patents@olartemoure.com
Dirección:		patents@olartemoure.com	Domicilio/País de constitución:	COLOMBIA - CUNDINAMARCA - BOGOTA D.C.
Identificación:				

☒ CEDULA DE CIUDADANIA
☐ EMPRESA EXTRANJERA
☐ PASAPORTE

☐ CEDULA DE EXTRANJERIA
☐ NIT

Número:

79782747-

Presentación de Poder

Año de Radicación

Número de Radicación

8

Datos Solicitud: PCT / WO

Número Solicitud:

PCT/US2014/071077

Fecha Solicitud:

18/12/2014

Número Publicacion:

WO 2015/095477

Fecha Publicacion:

25/06/2015

9

Declaraciones de prioridad

☒ SI ☐ NO

	(33) País de origen	Codigo del país	(31) No. Solicitud	(32) Fecha
1.	ESTADOS UNIDOS DE AMERICA	US	61/918,089	19/12/2013

10

Reivindicaciones

Número reivindicaciones:

24

Pago Reivindicaciones:

No

11

Reducción de tasas.

Declaro que carezco de medios económicos para presentar la solicitud de patente.

☐ SI ☒ NO

Nota: En caso de ser persona natural y carecer de medios económicos, y por lo tanto, aplique la reducción de tasas a que se refiere la resolución vigente en tarifas, debe firmar la presente solicitud bajo la gravedad de juramento.

- ☐ Micro, pequeñas y medianas empresas
- ☐ Universidades públicas o privadas
- ☐ Entidades sin ánimo de lucro

Debe aportar los documentos que se indican en el numeral 17 de anexos

12

Documentos Anexos

- ☒ Reivindicaciones
- ☒ Descripción
- ☒ Dibujos y/o Figuras
- ☒ Resumen
- ☐ Certificado Depósito Material Biológico
- ☐ Uso de Conocimiento tradicional

- ☐ Listado de secuencias
- ☒ Artes finales 12 x 12 cm
- ☒ Poderes, si fuere el caso
- ☐ Copia de la primera solicitud si se reivindica prioridad
- ☐ Traducción simple de la primera solicitud, si se reivindica prioridad
- ☒ Otros Anexos

DERIVADOS DE [1,2,4]TRIAZOLO[1,5-A]PIRIMIDINA COMO INHIBIDORES DE PROTEASOMA PARA EL TRATAMIENTO DE ENFERMEDADES PARASITARIAS TALES COMO LEISHMANIASIS

FUNDAMENTO DE LA INVENCION

5 Campo de la Invención

La invención proporciona una clase de compuestos, composiciones farmacéuticas que comprenden tales compuestos y métodos de uso de tales compuestos para tratar o prevenir la Leishmaniasis, la tripanosomiasis africana humana y la enfermedad de Chagas

Fundamento

10 La leishmaniasis es una enfermedad causada por parásitos protozoarios que pertenecen al género Leishmania y se transmite por la picadura de algunas especies de mosca de la arena.

La leishmaniasis es principalmente una enfermedad del mundo en desarrollo, y rara vez se conoce en el mundo desarrollado fuera de un pequeño número de casos, sobre todo en los
15 casos en que las tropas están estacionadas fuera de sus países de origen. La leishmaniasis puede ser transmitida en muchos países tropicales y subtropicales, y se encuentra en partes de unos 88 países. Aproximadamente 350 millones de personas viven en estas áreas. Los ámbitos en los que la leishmaniasis se encuentra van desde bosques tropicales en América Central y América del Sur a los desiertos en el oeste de Asia y el Medio Oriente. Esta afecta a
20 unos 12 millones de personas en todo el mundo, con 1,5 a 2.000.000 de casos nuevos 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 la India, Bangladesh, Nepal, Sudán y Brasil. Kabul se estima como el mayor centro de la leishmaniasis cutánea en el mundo, con aproximadamente 67.500
25 casos a partir de 2004.

Hay cuatro formas principales de Leishmaniasis. Leishmaniasis cutánea es la forma más común de la leishmaniasis. Leishmaniasis visceral, también llamada kala-azar, es la forma más grave en la que los parásitos migran a los órganos vitales. Leishmaniasis visceral es causada
30 por el parásito *Leishmania donovani*, y es potencialmente fatal si no se trata.

Actualmente, no hay vacunas en uso de rutina.

Los dos tratamientos principales para la leishmaniasis visceral son los derivados de antimonio estibogluconato de sodio (Pentostam®) y antimoniato de meglumina (Glucantim®). El
5 estibogluconato sodio ha sido utilizado por cerca de 70 años y la resistencia a esta droga es un problema creciente. Además, el tratamiento es relativamente largo y doloroso, y puede causar efectos secundarios indeseables. La Anfotericina (AmBisome) es ahora el tratamiento de elección. La Miltefosina (Impavido) y paromomicina son las otras alternativas de tratamiento. Estos fármacos son conocidos por producir una cura definitiva en > 90% de los pacientes. La
10 anfotericina (AmBisome) es costosa y tiene que ser administrada por vía intravenosa, no es asequible para la mayoría de los pacientes afectados. La paromomicina, aunque asequible, requiere inyecciones intramusculares durante 3 semanas; el cumplimiento es un problema importante. La miltefosina es un fármaco oral y ha demostrado ser más eficaz y mejor tolerada que otros fármacos. Sin embargo, existen problemas asociados con el uso de la miltefosina
15 que surgen de su teratogenicidad y la farmacocinética. La miltefosina ha demostrado ser mucho más lenta para eliminar del cuerpo y aún fue detectable cinco meses después del final del tratamiento. La presencia de concentraciones de miltefosina subterapéutica en la sangre más allá de cinco meses después del tratamiento podría contribuir a la selección de parásitos resistentes y, por otra parte, las medidas de prevención de los riesgos teratogénicos de
20 miltefosina debe ser reconsiderados. Esto llevó a algunas reticencias a tomar miltefosina por las poblaciones afectadas.

La Iniciativa de Medicamentos para Enfermedades Huerfanas está facilitando activamente la búsqueda de nuevas terapias. Nuestra invención satisface esas necesidades.

25 La tripanosomiasis humana africana (HAT), también conocida como enfermedad del sueño Africano, es una enfermedad parasitaria transmitida por vectores causada por los protozoarios *Trypanosoma brucei*. Hay dos subespecies que infectan a los seres humanos, T.b. gambiense y T.b. rhodesiense, con el primero que representa más del 95% de los casos notificados y el
30 último es responsable de los restantes casos comunicados. Los parásitos se transmiten a los humanos por picaduras de la mosca tsetse (Género Glossina) que han adquirido la infección de seres humanos o de animales que albergan los parásitos patógenos humanos.

La enfermedad ha sido registrada ocurriendo en 36 países, todos ellos en Africa subtropical y ecuatorial. Es endémica en el sudeste de Uganda y Kenia occidental. En 1995, la OMS estimó que 300.000 personas fueron afectadas por la enfermedad. En su informe de 2001, la OMS estableció la cifra de personas en riesgo de infección en 60 millones, de los cuales sólo 4 a 5 millones tenían acceso a algún tipo de supervisión médica. En 2006, la OMS calcula que unas 70.000 personas podrían tener la enfermedad, y muchos casos se cree que no reportan. Alrededor de 48.000 personas murieron a causa de la enfermedad del sueño en 2008. Los esfuerzos de salud pública para la prevención y la erradicación de la población de la mosca tsetse han demostrado tener éxito en el control de la propagación de la enfermedad; menos de 10.000 nuevos casos fueron reportados en 2009, según cifras de la OMS, lo que representa una gran disminución de los aproximadamente 300.000 nuevos casos en 1998.

Los síntomas de la tripanosomiasis de África ocurren en dos etapas. En la primera etapa, conocida como la fase hemolinfática, los tripanosomas se multiplican en los tejidos subcutáneos, la sangre y la linfa. La fase hemolinfática se caracteriza por episodios de fiebre, dolores de cabeza, dolores articulares y picazón. En la segunda etapa, la fase neurológica, los parásitos atraviesa la barrera hematoencefálica para infectar el sistema nervioso central. Es en esta etapa cuando aparecen signos y síntomas más evidentes de la enfermedad: los cambios de comportamiento, confusión, alteraciones sensoriales y falta de coordinación. La perturbación del ciclo del sueño, lo que da a la enfermedad su nombre, es una característica importante de la segunda etapa de la enfermedad. Sin tratamiento, la enfermedad es invariablemente fatal, con un deterioro mental progresivo que conduce a coma, insuficiencia orgánica sistémica, y la muerte.

Cuatro medicamentos están registrados para el tratamiento de la enfermedad del sueño. El protocolo depende de la etapa de la enfermedad. El tratamiento estándar actual para la enfermedad en su primera etapa es la pentamidina intravenosa o intramuscular (para T.B. gambiense), o suramin intravenosa (para t.b. rhodesiense). El tratamiento estándar actual para la enfermedad en su segunda etapa es: El 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 graves en algún momento. Por ejemplo, 3-10% de los pacientes inyectados con Melarsoprol,

un organoarsenical, desarrollaron encefalopatía reactiva (convulsiones, coma progresiva, o reacciones psicóticas), y 10-70% de tales casos resultan en la muerte.

La enfermedad de Chagas, también llamada tripanosomiasis americana, es una enfermedad parasitaria tropical causada por el protozoo flagelado Trypanosoma cruzi. El T. cruzi se transmite comúnmente a los seres humanos y otros mamíferos a través de las "vinchucas" chupadoras de sangre de la subfamilia Triatominae (familia Reduviidae).

La enfermedad de Chagas se contrae principalmente en las Américas. Es endémica en veintiún países latinoamericanos y de América Central; particularmente en las zonas rurales pobres de México América Central, y América del Sur. Los movimientos de población a gran escala de las zonas rurales a las zonas urbanas de América Latina y de otras regiones del mundo han aumentado la distribución geográfica de la enfermedad de Chagas, y los casos se han observado en muchos países, especialmente en Europa. Aunque hay insectos de la familia triatominae en los EE.UU., sólo muy raros casos de la enfermedad de Chagas transmitidos por vectores se han documentado.

Cada año, se estima que 10 a 15 millones de personas en todo el mundo son infectadas con la enfermedad de Chagas, la mayoría de las cuales no saben que están infectadas. Cada año, 14.000 personas mueren como consecuencia de la enfermedad. En América Central y América del Sur, Chagas mata a más personas que cualquier otra enfermedad parasitaria, como la malaria. Mediante la aplicación de las cifras de seroprevalencia publicadas a las poblaciones inmigrantes, CDC estima que más de 300.000 personas con 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 dura toda la vida.

La enfermedad de Chagas aguda ocurre inmediatamente después de la infección, puede durar hasta un par de semanas o meses, y los parásitos pueden ser encontrados en la sangre circulante. La infección puede ser leve o asintomática. Puede haber fiebre o inflamación alrededor del sitio de la inoculación (donde el parásito entró en la piel o las mucosas). En raras

ocasiones, la infección aguda puede resultar en inflamación severa del músculo del corazón o el cerebro y el revestimiento alrededor del cerebro. La fase aguda inicial es sensible a tratamientos antiparasitarios, con tasas de cura del 60-90%.

Después de la fase aguda, las personas más infectadas entran en una forma prolongada asintomática de la enfermedad (llamada "crónica indeterminada") durante la cual se encuentran no se encuentran parásitos o se encuentran solo algunos parásitos en la sangre. Durante este tiempo, la mayoría de las personas no son conscientes de su infección. Muchas personas pueden permanecer asintomáticas durante la vida y nunca desarrollar síntomas relacionados con la enfermedad de Chagas. Sin embargo, se estima que el 20- 30% de las personas infectadas desarrollará problemas médicos debilitantes y a veces problemas que amenazan la vida en el transcurso de sus vidas.

Los síntomas de la enfermedad de Chagas varían en el curso de una infección. En la etapa temprana, aguda, los síntomas son leves y por lo general no producen más que inflamación local en el sitio de la infección. La fase aguda inicial es sensible a tratamientos antiparasitarios, con tasas de cura del 60-90%. Después de 4-8 semanas, los individuos con infecciones activas entran en la fase crónica de la enfermedad de Chagas que es asintomática para el 60-80% de las personas con infección crónica durante de su vida.

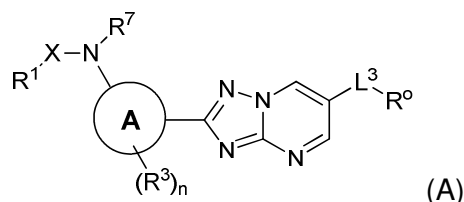
No existe vacuna contra la enfermedad de Chagas. El tratamiento para la enfermedad de Chagas se centra en eliminar el parásito y manejar los signos y síntomas.

Durante la fase aguda de la enfermedad de Chagas, los fármacos actualmente disponibles para el tratamiento son el benznidazol y el nifurtimox. Una vez que la enfermedad de Chagas alcanza la fase crónica, los medicamentos no son eficaces para curar la enfermedad. En cambio, el tratamiento depende de los signos y síntomas específicos. Sin embargo, los problemas con las terapias actuales incluyen sus diversos efectos secundarios, la duración del tratamiento, y el requisito de control médico durante el tratamiento. La resistencia a los dos fármacos de primera línea ya se ha producido. El agente antifúngico anfotericina B ha sido propuesto como un medicamento de segunda línea, pero este fármaco es costoso y relativamente tóxico.

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

BREVE DESCRIPCIÓN DE LA INVENCION

5 Por consiguiente, la invención proporciona un compuesto de la Fórmula (A):



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

El anillo A es fenilo o piridilo;

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

10 R^1 se selecciona a partir de nitrógeno, alquilo C_{1-4} , alcoxilo C_{1-6} , amino, alquilamino C_{1-6} , di-alquilamino C_{1-6} , $-N(C_2H_5)_2$, cicloalquilo C_{3-6} , heterocicloalquilo C_{4-6} , heterocicloalquenilo C_{4-8} , y heteroarilo C_{5-9} , en donde el alcoxilo C_{1-6} , alquilamino C_{1-6} , cicloalquilo C_{3-6} , heterocicloalquilo C_{4-6} , heterocicloalquenilo C_{4-8} , o heteroarilo C_{5-9} de R^1 es sustituido o no sustituido por 1-2
15 sustituyentes seleccionados independientemente a partir de halógeno, ciano, alquilo C_{1-4} , haloalquilo C_{1-4} , alcoxilo C_{1-4} , amino, alquilamino C_{1-4} , dialquilamino C_{1-4} , y hidroxicarbonilo, y alquilcarbonilo C_{1-4} ;

R^3 se selecciona a partir de hidrógeno, halo; ciano; alquilo C_{1-4} ; haloalquilo C_{1-4} ; y
n es 0, 1, o 2:

R^7 se selecciona a partir de hidrógeno o alquilo C_{1-4} ;

20 L^3 es un enlace, fenileno o heteroarileno C^{5-6} ;

R^0 se selecciona de hidrógeno, hidroxilo, halógeno, nitrógeno, $-N = CHN (CH^3)_2$, alquilo C_{1-4} , heterocicloalquilo C_{4-6} , alquilo C_{1-4} , alcoxilo C_{1-4} , $-NR^{2a}R^{2b}$, $-NR^5C(O)R^6$, $-NR^5S(O)_2R_8$, $-Si(CH_3)_3$, cicloalquilo C_{3-6} , cicloalquenilo C_{5-6} , heterocicloalquilo C_{4-6} , heterocicloalquenilo C_{5-8} , arilo C_{6-10} , y heteroarilo C_{5-6} ; en donde

25 el alquilo C_{1-4} o alcoxilo C_{1-4} de R^0 es sustituido o no sustituido por 1-2
sustituyentes independientemente seleccionados a partir de alcoxilo C_{1-4} , amino, fenilo y heteroarilo C_{5-6} ; en donde el sustituyente fenilo o heteroarilo C_{5-6} de R^0 es sustituido o no sustituido por halógeno o alquilo C_{1-4} ;

el cicloalquilo C₃₋₆, cicloalquenilo C₅₋₆, heterocicloalquilo C₄₋₆, heterocicloalquenilo C₅₋₈, arilo C₆₋₁₀, y heteroarilo C₅₋₆ de R⁰ es no sustituido o sustituido por 1 a 4 sustituyentes independientemente seleccionados a partir de halógeno, oxo, alquilo C₁₋₄, hidroxialquilo C₁₋₄, haloalquilo C₁₋₄, - (CH₂)₁₋₄NR^aR^b, heterocicloalquilo C₄₋₆alquilo C₁₋₄, bencilo, alcoxilo C₁₋₄, amino, alquilamino C₁₋₄, dialquilamino C₁₋₄, heterocicloalquilo C₄₋₆ no sustituido y heterocicloalquilo C₄₋₆ sustituido por alquilo C₁₋₄, en donde R^a y R^b se seleccionan cada uno independientemente a partir de hidrógeno, alquilo C₁₋₄, y cicloalquilo C₃₋₆;

R^{2a} es hidrógeno o alquilo C₁₋₄;

R^{2b} se selecciona a partir de hidrógeno, alquilo C₁₋₄ y -C (O)OCH (CH₃)₂, en donde el alquilo C₁₋₄ de R^{2b} es no sustituido o sustituido por amino, heterocicloalquilo C₄₋₆, fenilo o heteroarilo C₅₋₆, en donde el heterocicloalquilo C₄₋₆, fenilo o heteroarilo C₅₋₆ sustituyente de R^{2b} es no sustituido o sustituido por hidroxilo, halo o alquilo C₁₋₄;

R⁵ es hidrógeno o alquilo C₁₋₄;

R⁶ se selecciona a partir de hidrógeno, alquilo C₁₋₄, alcoxilo C₁₋₄, cicloalquiloxilo C₃₋₆, amino, cicloalquilo C₃₋₆, heterocicloalquilo C₅₋₆, y heteroarilo C₅₋₆, en donde

el alquilo C₁₋₄, alcoxilo C₁₋₄, cicloalquiloxilo C₃₋₆, o amino de R⁶ es no sustituido o sustituido por 2 sustituyentes independientemente seleccionados a partir de halógeno, hidroxilo, alquilo C₁₋₄, haloalquilo C₁₋₄, alcoxilo C₁₋₄, -NR^{9a}R^{9b}, cicloalquilo C₃₋₆, heterocicloalquilo C₅₋₆, y heteroarilo C₅₋₆, en donde R^{9a} es hidrógeno o alquilo C₁₋₄, R^{9b} se selecciona a partir de hidrógeno, alquilo C₁₋₄, alquilcarbonilo C₁₋₄ y alcoxicarbonilo C₁₋₄, y el sustituyente heterocicloalquilo C₅₋₆ o heteroarilo C₅₋₆ de R⁶ es cada uno no sustituido o sustituido por 1-2 sustituyentes independientemente seleccionados a partir de hidroxilo, alquilo C₁₋₄ y alcoxicarbonilo C₁₋₄,

el cicloalquilo C₃₋₆ o heterocicloalquilo C₄₋₆ de R⁶ es sustituido o no sustituido por 1 a 2 sustituyentes independientemente seleccionados a partir de halógeno, ciano, hidroxilo, alquilo C₁₋₄, haloalquilo C₁₋₄, alcoxilo C₁₋₄alquilo C₁₋₄, alcoxilo C₁₋₄, amino, alquilamino C₁₋₄, di-alquilamino C₁₋₄, aminocarbonilo, alcoxicarbonilo C₁₋₄, y alcoxicarbonilamino C₁₋₄ alquilo C₁₋₄, y

el heteroarilo C₅₋₆ de R⁶ es sustituido o no sustituido por 1 a 2 sustituyentes independientemente seleccionados a partir de hidroxilo, alquilo C₁₋

4, alcoxilo C₁₋₄, amino, alquilamino C₁₋₄, di-alquilamino C₁₋₄, y alcóxicarbonilo C₁₋₄;

y

R₈ es alquilo C₁₋₄ o alquilamino C₁₋₄.

5 En un segundo aspecto, la presente invención proporciona una composición farmacéutica que contiene un compuesto de la invención seleccionado de la fórmula I, o un derivado N-óxido, isómeros individuales y mezcla de isómeros de los mismos, o una sal farmacéuticamente aceptable de los mismos, en combinación con uno o más excipientes adecuados.

10 En un tercer aspecto, la presente invención proporciona un método para tratar una enfermedad en un animal en el que un compuesto de la invención puede prevenir, inhibir o mejorar la patología y/o sintomatología de una enfermedad causada por un parásito del género de la *Leishmania*, por ejemplo, *Leishmania donovani*, *Leishmania infantum*, *Leishmania braziliensis*,
15 *Leishmania panamensis*, *Leishmania guayanensis*, *amazonensis Leishmania*, *Leishmania mexicana*, *Leishmania tropica*, *Leishmania major*, *Trypanosoma cruzi* y *Trypanosoma brucei* y un parásito del género de la *Trypanosoma*, por ejemplo, *Trypanosoma cruzi* y *Trypanosoma brucei*, Método que comprende administrar al animal una cantidad terapéuticamente eficaz de un compuesto seleccionado de la fórmula I, un derivado de N-óxido, isómeros individuales y mezcla de isómeros de los mismos, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo.

20 En un cuarto aspecto, la presente invención proporciona un compuesto de fórmula I, un derivado de N-óxido, isómeros individuales y mezcla de isómeros de los mismos, o una sal farmacéuticamente aceptable de los mismos, para tratar, prevenir, inhibir, mejorar, o erradicar la patología y/o sintomatología de una enfermedad causada por un parásito del género de la
25 *Leishmania*, por ejemplo, *Leishmania donovani*, *Leishmania infantum*, *Leishmania braziliensis*, *Leishmania panamensis*, *Leishmania guayanensis*, *amazonensis Leishmania*, *Leishmania mexicana*, *Leishmania tropica*, *Leishmania major*, *Trypanosoma cruzi* y *Trypanosoma brucei* y un parásito del género de la *Trypanosoma*, tales como, por ejemplo, *Trypanosoma cruzi* y *Trypanosoma brucei*. En particular, el parásito es un *Leishmania*, Y la enfermedad es
30 Leishmaniasis.

En un quinto aspecto, la presente invención proporciona el uso de un compuesto seleccionado de la Fórmula I, un derivado de N-óxido, isómeros individuales y mezcla de isómeros de los

mismos, o una sal farmacéuticamente aceptable de los mismos, en la fabricación de un medicamento para tratar una enfermedad causada por un parásito en un animal. La enfermedad puede ser leishmaniasis, la tripanosomiasis africana humana y/o la enfermedad de Chagas.

5

En un sexto aspecto, la presente invención proporciona un método para tratar, prevenir, inhibir, mejorar, o erradicar la patología y/o sintomatología de una enfermedad causada por un parásito, el método comprende administrar a un sujeto en necesidad del mismo una cantidad terapéuticamente eficaz 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 enfermedad de Chagas.

10

A menos que se especifique lo contrario, el término "compuestos de la presente invención" se refiere a compuestos de la fórmula (I) y subfórmulas de los mismos; sales del compuesto, hidratos o solvatos de los compuestos y/o sales; así como también todos los estereoisómeros (incluyendo diaestereoisómeros y enantiómeros), tautómeros y compuestos isotópicamente rotulados (incluyendo sustituciones de deuterio). Los compuestos de la presente invención comprenden además polimorfos de los compuestos de la fórmula (I) (o subfórmulas de los mismos) y sus sales.

15

20 DESCRIPCIÓN DETALLADA DE LAS FIGURAS

Figura 1. Muestra la estructura cristalina del proteasoma de *S. cerevisiae* con subunidades beta 4 y beta 5. El sitio activo de treonina (1T) en la subunidad beta 5, que alberga la actividad proteolítica de tipo quimotripsina, se indica con la flecha. Dos mutaciones resistentes situadas en la subunidad 4 beta del proteasoma de *T. cruzi* (I29M y F24L), que confieren resistencia a compuestos de la invención, se colocan en la interfase de las subunidades beta 4 y beta 5.

25

Figura 2. Efecto del Compuesto 18 en el recambio proteico en tripomastogotos de *Trypanosoma cruzi*. Los tripomastogotos se marcaron durante 2 horas con metionina ³⁵S, se lavaron y se resuspendieron en un medio de crecimiento que contiene exceso de metionina no radiactiva para evitar un etiquetado adicional de las proteínas. Los tripomastogotos marcados se incubaron en presencia de DMSO, bortezomib (inhibidor de proteasoma prototípico) o

30

Compuesto 8, y las proteínas marcadas celulares totales se analizaron por PAGE a 0, 24 y 48 horas. Similar a borteomib, el Compuesto 8 ralentizó el recambio proteico de tripomastogoto, que se puede observar claramente en el experimento de control con DMSO.

5 DESCRIPCIÓN DETALLADA DE LA INVENCION

Definiciones

Para propósitos de interpretar esta especificación, las siguientes definiciones se aplicarán y cuando sea apropiado, los términos utilizados en forma singular también incluirán la forma plural y viceversa.

10

"Alcoxilo" tal como se utiliza aquí, se refiere al radical-O-alquilo, en el que el alquilo es como se define en este documento. Alcoxilo C_X y alcoxilo C_{X-Y} como se utiliza en la presente describe los grupos alcoxilo donde X y Y indican el numero de átomos de carbono en la cadena del alquilo. Ejemplos representativos de C_{1-10} alcoxilo incluyen, pero no se limitan a, metoxilo, etoxilo, propoxilo, 2-propoxilo, butoxilo, *terc*-butoxilo, pentiloxilo, hexiloxilo, heptiloxilo, octiloxilo y deciloxilo. La porción del alquilo del alcoxilo puede ser sustituida o no sustituida, y los sustituyentes incluyen los descritos para el grupo alquilo a continuación.

15

20

Como se utiliza en la presente, el término "alquilo" se refiere a una cadena de hidrocarburo ramificada o no ramificada completamente saturada que tiene hasta 10 átomos de carbono. Alquilo C_X y alquilo C_{X-Y} como se utiliza en la presente describe los grupos alquilo donde X y Y indican el numero de átomos de carbono en la cadena de alquilo. Por ejemplo, alquilo C_{1-10} se refiere a un radical de alquilo como se definió anteriormente que contiene uno a diez átomos de carbono. Alquilo C_{1-10} incluye, pero no se limita a, metilo, etilo, *n*-propilo, *iso*-propilo, *n*-butilo, *sec*-butilo, *iso*-butilo, *terc*-butilo, *n*-pentilo, isopentilo, neopentilo, *n*-hexilo, 3-metilhexilo, 2,2-dimetilpentilo, 2,3-dimetilpentilo, *n*-heptilo, *n*-octilo, *n*-nonilo, *n*-decilo y similares. Alquilo representado junto con otro radical como arilalquilo, heteroarilalquilo, alcoxialquilo, alcoxialquilo, alquilamino, donde la porción alquilo tiene el mismo significado como se describe para alquilo y está unido al otro radical. Por ejemplo, arilo(C_{6-10}) alquilo (C_{1-3}) incluye, bencilo, feniletilo, 1-feniletilo, 3-fenilpropilo, 2-tienilmetilo, 2-piridinilmetilo y similares.

25

30

A menos que se indique otra cosa específicamente en la especificación, un grupo alquilo puede estar no sustituido o sustituido por uno o más sustituyentes en la medida en que tal sustitución tiene sentido químicamente. Sustituyentes típicos incluyen, pero no se limitan a halógeno, hidroxilo, alcoxilo, ciano, amino, acilo, arilo, arilalquilo, y cicloalquilo, o heteroformas de uno de estos grupos, y cada uno de los cuales puede ser sustituido con los sustituyentes que son apropiados para el grupo particular.

"Alquenilo" como se usa aquí, se refiere a una cadena lineal o ramificada, de hidrocarburo que tiene hasta 10 átomos de carbono y al menos un doble enlace carbono-carbono. Alquenilo C_X y alquenilo C_{X-Y} como se utiliza en la presente describen los grupos alquenilo donde X y Y indican el número de átomos de carbono en la cadena del alquenilo. Los ejemplos de C₂-7alquenilo incluyen vinilo, alilo, isopropenilo, pentenilo, hexenilo, heptenilo, 1-propenilo, 2-butenilo, 2-metil-2-butenilo, y similares. El alquenilo puede ser sustituido o no sustituido, y los sustituyentes incluyen los descritos por el grupo alquilo descritos en la presente.

"Alquinilo" como se usa aquí, se refiere a una cadena lineal o ramificada de hidrocarburo que tiene hasta 10 átomos de carbono y al menos un triple enlace carbono-carbono. Alquinilo C_X y alquinilo C_{X-Y} como se utiliza en la presente describe los grupos alquinilo, donde X y Y indican el número de átomos de carbono en la cadena de alquinilo. Por ejemplo alquinilo C₂₋₇ incluye, pero no se limita a, etinilo, propargilo, 3-metil-1-pentinilo, 2-heptinilo y similares. Un alquinilo puede ser sustituido o no sustituido, y los sustituyentes incluyen los descritos por el grupo alquilo descrito en la presente.

"Alquileno" tal como se utiliza en la presente, se refiere a un grupo alquilo divalente definido en este documento. Ejemplos de alquileno C₁₋₁₀ incluyen, pero no se limitan a, metileno, etileno, *n*-propileno, *iso*-propileno, *n*-butileno, *sec*-butileno, *iso*-butileno, *terc*-butileno, *n*-pentileno, isopentileno, neopentileno, *n*-hexileno, 3-metilhexileno, 2,2- dimetilpentileno, 2,3- dimetilpentileno, *n*-heptileno, *n*-octileno, *n*-nonileno y *n*-decileno. Un grupo alquileno puede ser sustituido o no sustituido, y los sustituyentes incluyen los descritos por el grupo alquilo descrito en la presente.

"Amino" como se utiliza en la presente se refiere al radical -NH₂. Cuando un grupo 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, cicloalquilo, arilalquilo o un grupo cicloalquilalquilo o una heteroforma de uno de estos grupos, y cada uno de los grupos alquilo, alquenilo, alquinilo, acilo, arilo, arilalquilo o grupos o heteroformas de uno de estos grupos, cada uno de los cuales está opcionalmente sustituido con los sustituyentes descritos en este documento como adecuados para el grupo correspondiente.

El término "amino" también incluye formas en donde R' y R" están unidos entre sí para formar un anillo de 3-8 miembros que puede ser saturado, insaturado o aromático y que contiene 1-3 heteroátomos seleccionados independientemente entre N, O y S como miembros de anillo, y que está opcionalmente sustituido por los sustituyentes descritos como adecuados para los grupos alquilo o, si NR'R" es un grupo aromático, que está opcionalmente sustituido con los sustituyentes descritos como típicos para grupos heteroarilo.

A menos que se indique lo contrario, los compuestos de la invención que contienen las fracciones amino pueden incluir derivados protegidos de los mismos. Los grupos protectores adecuados para fracciones amino, incluyen acetilo, terc-butoxicarbonilo, y similares.

"Alquilamino", como se usa aquí, se refiere al radical-NR_aR_b, en donde al menos uno de, o ambos, R_a y R_b son un grupo alquilo tal como se describe en este documento. Un grupo C₁₋₄alquilamino incluye -NHC₁₋₄alquilo y -N(C₁₋₄alquilo)₂; ej., -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, donde todos los átomos en el sistema de anillo son sp² hibridizados y el número total de electrones pi es igual a 4n+2. Un anillo aromático puede ser tal que los átomos de anillo son solamente átomos de carbono o pueden incluir átomos de carbono y no carbono (ver Heteroarilo).

"Arilo" como se usa aquí, se refiere a un ensamble de anillo aromático monocíclico o policíclico de 6-14 miembros, donde todos los átomos del anillo son átomos de carbono. Típicamente, el arilo es un sistema de anillo aromático monocíclico de 6 miembros, bíciclico de 10-12 miembros o tricíclico fusionado de 14 miembros. C_xarilo y C_{x-y}alquenilo tal como se utiliza en este

documento describen grupos arilo donde X e Y indican el número de átomos de carbono en el sistema de anillo. C₆₋₁₄arilos incluyen, pero no están limitados a, fenilo, bifenilo, naftilo, azuleno, y antraceno.

- 5 Un arilo puede ser sustituido o no sustituido por 1-5 (tal como uno, o dos, o tres) sustituyentes seleccionados independientemente entre el grupo que consiste en hidroxilo, tiol, ciano, nitrógeno, alquilo C₁₋₄, alqueno C₁₋₄, alquino C₁₋₄, alcoxilo C₁₋₄, tioalquilo C₁₋₄, alqueniloxilo C₁₋₄, alquiniloxilo C₁₋₄, halógeno, alquilcarbonilo C₁₋₄, carboxilo, alcóxicarbonilo C₁₋₄, amino, alquilamino C₁₋₄, di-alquilamino C₁₋₄, alquilaminocarbonilo C₁₋₄, di-
- 10 alquilaminocarbonilo C₁₋₄, alquilcarbonilamino C₁₋₄, alquilcarbonilo C₁₋₄ (alquilo C₁₋₄) amino, sulfonilo, sulfamoilo, alquilsulfamoilo, alquilaminosulfonilo C₁₋₄, arilo, heteroarilo, cicloalquilo y heterocicloalquilo, en donde cada uno de los sustituyentes mencionados anteriormente puede estar sustituido adicionalmente por uno o más sustituyentes independientemente seleccionados a partir de grupos halógeno, alquilo, hidroxilo o alcoxilo C₁₋₄.

15

Cuando un "arilo" se representa junto con otro radical como "arilalquilo", "ariloxialquilo", "ariloxicarbonilo", "ariloxi-carbonilalquilo", la porción arilo tendrá el mismo significado tal como se describe en la definición antes mencionada de "arilo".

- 20 "Alquileno" tal como se utiliza en la presente, se refiere a un grupo alquilo divalente definido en este documento. Ejemplos de alquileno C₁₋₁₀ incluyen, pero no se limitan a, metileno, etileno, *n*-propileno, *iso*-propileno, *n*-butileno, *sec*-butileno, *iso*-butileno, *terc*-butileno, *n*-pentileno, isopentileno, neopentileno, *n*-hexileno, 3-metilhexileno, 2,2- dimetilpentileno, 2,3- dimetilpentileno, *n*-heptileno, *n*-octileno, *n*-nonileno y *n*-decileno. Un grupo alquileno puede
- 25 estar opcionalmente sustituido, y los sustituyentes incluyen los descritos para el grupo alquilo descrito en este documento.

- "Alquenileno" tal como se utiliza en la presente, se refiere a un grupo alqueno divalente definido en este documento. Ejemplos de alquenileno C₁₋₃ incluyen, pero no se limitan a, eteno-1,2-
- 30 diilo, propeno-1,3-diilo, y metileno-1,1-diilo. Un alquenileno puede ser opcionalmente sustituido, y los sustituyentes incluyen los descritos para el grupo alquilo descrito en este documento.

"Ariloxilo" tal como se utiliza aquí, se refiere al radical -O-ariloo, en el que el arilo es como se define en este documento.

"Bicíclico" o "bicicililo" tal como se usa en la presente se refiere a un ensamble de anillo de dos anillos en donde los dos anillos se fusionan juntos, se unen por un enlace sencillo o se unen por dos átomos de puenteo. Los anillos pueden ser un carbocicililo, un heterocicililo, o una mezcla de los mismos.

"Anillo de puenteo" tal como se utiliza en la presente se refiere a un sistema de anillo policíclico en el que dos átomos en el anillo que son comunes a dos anillos no están vinculados directamente el uno al otro. Uno o más anillos del sistema de anillos también pueden comprender heteroátomos como átomos de anillo. Ejemplos no exclusivos de anillos de puenteo incluyen norbornanilo, 7-oxabicyclo[2.2.1]heptanilo, adamantanilo, azabicyclo[3.2.1]oct-3-en-3-ilo, y similares.

"Carbamoil" como se utiliza en la presente se refiere al radical $-C(O)NR_a-$ donde R_a es H, o es un grupo alquilo, alquenilo, alquinilo, acilo, arilo, o arilalquilo o una heteroforma de uno de estos grupos, y cada uno de alquilo, alquenilo, alquinilo, acilo, arilo, arilalquilo o heteroformas de uno de estos grupos es opcionalmente sustituido por los sustituyentes descritos en la presente como sea apropiado para el grupo correspondiente.

"Carbamato" tal como se utiliza en la presente se refiere al radical $-OC(O)NR_aR_b$ donde R_a y R_b son cada uno independientemente H, o es un grupo alquilo, alquenilo, alquinilo, acilo, arilo, o un grupo arilalquilo o un heteroformo de uno de estos grupos, y cada uno de los grupos alquilo, alquenilo, alquinilo, acilo, arilo, arilalquilo o heteroformas de uno de estos grupos está opcionalmente sustituido por los sustituyentes descritos en el presente documento como adecuados para el grupo correspondiente.

"Cicloalquilo", como se usa en la presente, significa un radical que comprende un sistema de anillo de hidrocarburo no aromático, saturado o parcialmente no saturado, monocíclico, bicíclico, tricíclico, fusionado, en puente o espiro policíclico de 3-20 átomos de carbono. Cicloalquilo C_x y cicloalquilo C_{x-y} se utilizan típicamente donde X y Y indican el número de

átomos de carbono en el ensamble de anillos. Por ejemplo, cicloalquilo C_{3-6} incluye ciclopropilo, ciclobutilo, ciclopentilo, ciclohexilo, ciclohexenilo, 2,5-ciclohexadienilo.

5 Cicloalquilo monocíclico de ejemplo incluyen, pero no se limitan a, ciclopropilo, ciclobutilo, ciclopentilo, ciclopentenilo, ciclohexilo y ciclohexenilo y similares.

Cicloalquilos bicíclicos de ejemplo incluyen bornilo, indilo, norborniano, hexahidroindilo, tetrahidronaftilo, decahidronaftilo, biciclo[2.1.1]hexilo, biciclo[2.2.1]heptilo, biciclo[2.2.1]heptenilo, 6,6-dimetilbiciclo[3.1.1]heptilo, 2,6,6-trimetilbiciclo[3.1.1]heptilo, 10 biciclo[2.2.2]octilo. Grupos cicloalquilo tricíclicos de ejemplo incluyen, por ejemplo, adamantilo.

Un cicloalquilo puede ser sustituido o no sustituido por uno, o dos, o tres, o más sustituyentes seleccionados independientemente del grupo que consiste en hidroxilo, tiol, ciano, nitrógeno, oxo, alquilimino, alquilo C1-4, alquenilo C1-4, alquinilo C1-4, alcoxilo C1-4, tioalquilo C1-4, 15 alqueniloxilo C1-4, alquiniloxilo C1-4, halógeno, alquilcarbonilo C1-4, carboxilo, alcoxicarbonilo C1-4, amino, alquilamino C1-4, di-alquilamino C1-4, alquilaminocarbonilo C1-4, di-alquilaminocarbonilo C1-4, alquilcarbonilamino C1-4, alquilcarbonilo C1-4 (alquilo C1-4) amino, sulfonilo, sulfamoilo, alquilsulfamoilo, alquilaminosulfonilo C1-4 donde cada uno de los grupos antes mencionados de hidrocarburos (por ejemplo, alquilo, alquenilo, alquinilo, residuos de 20 alcoxilo) puede estar sustituido adicionalmente por uno o más residuos seleccionados independientemente en cada caso entre halógeno, hidroxilo o grupos alcoxilo C1-4.

“Cicloalcoxilo” o “cicloalquiloxilo”, como se utiliza en la presente, se refiere a –O-cicloalquilo, en donde el cicloalquilo se define en la presente. Ejemplos representativos de cicloalquiloxilo C_{3-12} 25 incluyen, pero no se limita a, grupos monocíclicos tales como ciclopropoxilo, ciclobutoxilo, ciclopentiloxilo, ciclopenteniloxilo, ciclohexiloxilo y ciclohexeniloxilo y similares. Grupos hidrocarburo bicíclicos de ejemplo incluyen borniloxilo, indiloxilo, hexahidroindiloxilo, tetrahidronaftiloxilo, decahidronaftiloxilo, biciclo [2.1.1] hexiloxilo, biciclo [2.2.1] heptiloxilo, biciclo [2.2.1] hepteniloxilo, 6,6-dimetilbiciclo [3.1.1] heptiloxilo, 2,6,6-trimetilbiciclo [3.1.1]heptiloxilo, 30 biciclo [2.2.2]octiloxilo y similares. 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 50% de eficacia.

5 "Anillo fusionado", como se usa aquí, se refiere a un conjunto de múltiples anillos en donde los anillos que comprenden el conjunto de anillos están de tal forma que los átomos en el anillo que son comunes a dos anillos están unidos directamente el uno al otro. Los conjuntos de anillos condensados pueden ser saturados, parcialmente saturados, aromáticos, carbocíclicos, heterocíclicos, y similares. Ejemplos no exclusivos de anillos condensados comunes incluyen
10 decalina, naftaleno, antraceno, fenantreno, indol, benzofurano, purina, quinolina, y similares.

"Halo" o "halógeno", como se usa en este documento se refiere a flúor, cloro, bromo y yodo.

"Haloalquilo", o alquilo halo-sustituido" como se usa aquí, se refiere a un grupo alquilo como se
15 define en la presente, que es sustituido por uno o más átomos de halógeno definidos en este documento. El haloalquilo puede ser monohaloalquilo, dihaloalquilo, o polihaloalquilo, incluyendo perhaloalquilo. Un monohaloalquilo puede tener un yodo, bromo, cloro o flúor dentro del grupo alquilo. Los grupos dihaloalquilo y polihaloalquilo pueden tener dos o más de los mismos átomos halo o una combinación de diferentes grupos halo dentro del alquilo
20 Haloalquilo C_x y haloalquilo C_{x-y} son utilizados típicamente donde X y Y indican el numero de átomos de carbono en la cadena del alquilo. Ejemplos no limitantes de C₁₋₄haloalquilo incluyen fluorometilo, difluorometilo, trifluorometilo, clorometilo, diclorometilo, triclorometilo, pentafluoroetilo, heptafluoropropilo, difluoroclorometilo, diclorofluorometilo, difluoroetilo, difluoropropilo, dicloroetilo y dicloropropilo. Un grupo C₁₋₄perhaloalquilo se refiere a un grupo
25 C₁₋₄alquilo que tiene todos los átomos de hidrógeno reemplazados con átomos de halógeno.

"Heteroarilo", como se usa aquí, se refiere a un conjunto de anillos de 5-14 miembros (por ejemplo, un monociclo de 5-7 miembros, un biciclo de 8-10 miembros, o un sistema de anillos tricíclico de 13-14 miembros) que tiene de 1 a 8 heteroátomos seleccionados a partir de N, O y
30 S como átomos en el anillo y los restantes átomos del anillo son átomos de carbono. Los átomos de nitrógeno de tales anillos heteroarilo pueden estar opcionalmente quaternizados y los átomos de azufre de tales anillos de heteroarilo pueden ser opcionalmente oxidados. C_xheteroarilo y C_{x-y}heteroarilo como se usan en este documento describen heteroarilos donde

X e Y indican el número de átomos de anillo en el anillo de heteroarilo. Grupos típicos Heteroarilo C₅₋₇ incluyen tienilo, furanilo, imidazolilo, pirazolilo, pirrolilo, pirrolinilo, tiazolilo, 1,3,4-tiadiazolilo, isotiazolilo, oxazolilo, isoxazolilo oxadiazol, triazolilo, tetrazolilo, piridilo, piridazinilo, pirazinilo, pirazinilo, pirimidinilo, y similares. Heteroarilos C₈₋₁₄ bicíclicos o tricíclicos incluyen, pero no se limitan a, los derivados 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, quinazolinile, pteridinilo, indolizina, imidazo [1,2 a] piridina, quinolina, quinolinilo, isoquinolina, ftalazina, quinoxalina, naftiridina, naftiridinilo, quinolizina, indolilo, indol, isoindol, indazol, indolina, benzoxazol, benzopirazol, 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, fenotiasina, fenoxazina, 1,2-dihidropirrolo [3,2,1 -i/h] Indol, indolizina, pirido [indol 1,2-a] y 2 (1H)-piridinona.

Un heteroarilo puede ser sustituido o no sustituido por uno o más sustituyentes seleccionados independientemente de hidroxilo, tiol, ciano, nitrógeno, alquilo C₁₋₄, alquenilo C₁₋₄, alquinilo C₁₋₄, alcoxilo C₁₋₄, tioalquilo C₁₋₄, alqueniloxilo C₁₋₄, alquiniloxilo C₁₋₄, halógeno, alquilcarbonilo C₁₋₄, carboxilo, alcocicarbonilo C₁₋₄, amino, alquilamino C₁₋₄, di-alquilamino C₁₋₄, alquilaminocarbonilo C₁₋₄, di-alquilaminocarbonilo C₁₋₄, alquilcarbonilamino C₁₋₄, alquilcarbonilo C₁₋₄ (alquilo C₁₋₄) amino, sulfonilo, sulfamoilo, alquilsulfamoilo, alquilaminosulfonilo C₁₋₄ donde cada uno de los grupos antes mencionados de hidrocarburos (por ejemplo, alquilo, alquenilo, alquinilo, residuos de alcoxilo) puede estar sustituido adicionalmente por uno o más residuos seleccionados independientemente en cada caso entre halógeno, hidroxilo o grupos alcoxilo C₁₋₄.

Cuando un heteroarilo está representado junto con otro radical como "heteroariloxi", "heteroariloxialquilo", "heteroariloxicarbonilo", la porción heteroarilo tendrá el mismo significado como se describe en la definición mencionada anteriormente de "heteroarilo".

"Heteroariloxi", como se usa aquí, se refiere a un grupo O-heteroarilo, en el que el heteroarilo es como se define en esta solicitud.

"Heteroátomo", como se usa aquí, se refiere a un átomo que no es un átomo de carbono. Los ejemplos particulares de heteroátomos incluyen, pero no se limitan a nitrógeno, oxígeno, y azufre.

"Heterocicloalquilo", como se usa aquí, se refiere a un sistema de anillo no aromático, saturado o parcialmente insaturado, monocíclico o policíclico de 4-20 miembros, que comprende 1-8 heteroátomos como átomos en el anillo y que los restantes átomos del anillo son átomos de carbono. Los heteroátomos se seleccionan entre N, O, y S, preferentemente O y N. Los átomos de nitrógeno del heterocicloalquilo pueden estar opcionalmente cuaternizados y los átomos de azufre del heterocicloalquilo pueden estar opcionalmente oxidados. El heterocicloalquilo puede incluir anillos fusionados o unidos así como también anillos espirocíclicos. C_X heterocicloalquilo y C_{X-Y} heterocicloalquilo se utilizan típicamente donde X e Y indican el número de átomos de carbono en el anillo. Típicamente, el heterocicloalquilo es un anillo monocíclico de 4 a 8 miembros que contiene 1 a 3 heteroátomos, un sistema de anillo bicíclico de 7 a 12 miembros que contiene 1-5 heteroátomos, o un sistema de anillo tricíclico de 10-15-miembros que contiene 1 a 7 heteroátomos. Ejemplos de heterocicloalquilo C_{4-6} incluye azetidino, tetrahidrofurano (THF), dihidrofurano, 1, 4-dioxano, morfolina, 1,4-ditiano, piperazina, piperidina, 1,3-dioxolano, imidazolidina, imidazolina, pirazolidinilo, pirrolina, pirrolidina, tetrahidropirano, dihidropirano, oxatolano, ditiolano, 1,3-dioxano, 1,3-ditiano, oxatiano, tiomorfolina, y similares.

Un heterocicloalquilo puede ser sustituido o no sustituido por 1-5 sustituyentes (tales como uno, o dos, o tres), cada uno seleccionado independientemente de hidroxilo, tiol, ciano, nitrógeno, oxo, alquilimino, alquilo C1-4, alquenilo C1-4, alquinilo C1-4, alcoxilo C1-4, tioalquilo C1-4, alqueniloxilo C1-4, alquiniloxilo C1-4, halógeno, alquilcarbonilo C1-4, carboxilo, alcoxicarbonilo C1-4, amino, alquilamino C1-4, di-alquilamino C1-4, alquilaminocarbonilo C1-4, di-alquilaminocarbonilo C1-4, alquilcarbonilamino C1-4, alquilcarbonilo C1-4 (alquilo C1-4) amino, sulfonilo, sulfamoilo, alquilsulfamoilo, alquilaminosulfonilo C1-4 donde cada uno de los grupos hidrocarbonados mencionados anteriormente (por ejemplo, alquilo, alquenilo, alquinilo, residuos

alcoxilo) puede estar sustituido adicionalmente por uno o más residuos seleccionados independientemente en cada aparición entre grupos halógeno, hidroxilo o alcoxilo C1-4.

Cuando un heterocicloalquilo forma parte de otros grupos como “heterocicloalquil-alquilo”, “heterocicloalcoxilo”, “heterocicloalquil-arilo”, la porción heteroarilo debe tener el mismo significado como se describió en la definición anteriormente mencionada de “heteroarilo”.

“Heterocicloalquileno”, como se usa aquí, se refiere a un cicloalquileno, tal como se define en esta solicitud, siempre que uno o más de los átomos de carbono miembros del anillo se sustituye por un heteroátomo.

“Heterociclilo”, “heterociclo” o “heterociclo”, como se usa aquí, se refiere a un sistema de anillo monocíclico o policíclico de 3-20 miembros, que contiene al menos una fracción de heteroátomo seleccionado del grupo que consiste en N, O, SO, SO₂, (C = O), y S, y preferiblemente N, O, S, que contiene opcionalmente de uno a cuatro heteroátomos adicionales en cada anillo. C_xheterocicloalquilo y C_{x-y}heterocicloalquilo se utilizan típicamente donde X e Y indican el número de átomos de carbono en el anillo. A menos que se especifique lo contrario, un heterociclilo puede ser saturado, parcialmente insaturado, aromático o parcialmente aromático.

“Hidroxilo” como se utiliza en la presente se refiere al radical –OH.

“Hidroxialquilo” o “alquilo sustituido con hidroxilo”, como se usa en este documento, se refiere a un grupo alquilo tal como se define en este documento, que tiene uno o más de el hidrógeno disponible del alquilo sustituido por un grupo hidroxilo. Por ejemplo, un hidroxioC₁₋₄alquilo incluye, pero no se limita a, -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 derivados de inhibidores en los que un sitio o sitios reactivos están bloqueados con grupos protectores. Derivados protegidos son útiles en la preparación

de inhibidores o en sí mismos pueden ser activos como inhibidores. Ejemplos de grupos protegidos incluyen, pero no se limitan a, acetilo, tetrahidropirano, metoximetil éter, β -metoxietoximetil éter, *p*-metoxibencilo, metiltiometil éter, pivaloilo, silil éter, carbobenciloxilo, bencilo, *tert*-butoxicarbonilo, *p*-metoxifenilo, 9-fluorenilmetiloxycarbonilo, acetales, cetales, acilalos, ditianos, metilésteres, ésteres de bencilo, *ésteres de tert*-butilo, y ésteres de sililo. Una lista completa de los grupos protectores adecuados se puede encontrar en T.W. Greene, *Protecting Groups in Organic Synthesis*, 3^{ra} edición, John Wiley & Sons, Inc. 1999.

"Sustituido o no sustituido" u "opcionalmente sustituido" tal como se utiliza en este documento indica que el sustituyente unido en la valencia disponible de un grupo o radical nombrado. "No sustituido" como se usa aquí indica que el grupo o radical llamado no tendrán más sustituyentes que no son hidrógeno. "Sustituido", u "opcionalmente sustituido" como se utiliza en la presente indica que al menos uno de los átomos de hidrógeno disponibles del grupo o radical nombrado ha sido (o puede ser) sustituido por un sustituyente que no es hidrógeno.

A menos que se especifique lo contrario, ejemplos de sustituyentes pueden incluir, pero no se limitan a, halógeno, nitrógeno, ciano, tio, oxi, hidroxilo, carboniloxilo, alcoxilo C₁₋₆, ariloxilo C₆₋₁₀, hetero-ariloxilo C₅₋₁₀, carbonilo, oxycarbonilo, aminocarbonilo, amino, alquilamino C₁₋₆, sulfonamido, imino, sulfonilo, sulfinilo, ₆alquilo C₁₋, haloalquilo C₁₋₆, hidroxialquilo C₁₋₆, carbonilalquilo C₁₋₆, tiocarbonilalquilo C₁₋₁₀, sulfonilalquilo C₁₋₆, sulfinilalquilo C₁₋₆, azaalquilo C₁₋₁₀, iminoalquilo C₁₋₆, cicloalquilo C₃₋₁₂alquilo C₁₋₆, heterocicloalquilo C₄₋₁₅alquilo C₁₋₆, arilo C₆₋₁₀alquilo C₁₋₆, heteroarilo C₅₋₁₀alquilo C₁₋₆, bicicloarilo C₁₀₋₁₂alquilo C₁₋₆, heterobicicloarilo C₉₋₁₂alquilo C₁₋₆, cicloalquilo C₃₋₁₂, heterocicloalquilo C₄₋₁₂, bicicloalquilo C₉₋₁₂, heterobicicloalquilo C₃₋₁₂, arilo C₄₋₁₂, heteroarilo C₁₋₁₀, bicicloarilo C₉₋₁₂ y heterobicicloarilo C₄₋₁₂.

"Sulfanilo" como se usa aquí, significa el radical-S-.

"Sulfinilo" como se usa aquí, significa el radical-S(O)-. Se hace notar que el término "sulfinilo" cuando se refiere a un sustituyente monovalente, alternativamente, se puede referir a un grupo sulfinilo sustituido, S (= O)R, donde R es hidrógeno o un sustituyente que no es hidrógeno en el átomo de azufre formando diferentes grupos sulfinilo incluyendo ácidos sulfínicos, sulfinamidas, ésteres de sulfinilo, y sulfóxidos.

"Sulfinilo" como se usa aquí, significa el radical-S(O)₂-. Es de notar que el término "sulfinilo" cuando se refiere a un sustituyente monovalente, alternativamente, se puede referir a un grupo sulfinilo sustituido, S(=O)₂R, donde R es hidrógeno o un sustituyente que no es hidrógeno en el átomo de azufre formando diferentes grupos sulfinilo incluyendo ácidos sulfónicos,

5 sulfinamidas, ésteres de sulfonato, y sulfonas.

"X—*" y "X—ζ" son símbolos que denotan el punto de unión de X, a otra parte de la molecula.

10 Cualquier definición en este documento puede ser utilizada en combinación con cualquier otra definición para describir un grupo estructural compuesto. Por convención, el elemento de salida de tal definición es aquel que se fija a la fracción precursora. Por ejemplo, el grupo compuesto alcoxialquilo representaría un grupo alcóxilo unido a la molécula precursora a través de un grupo alquilo.

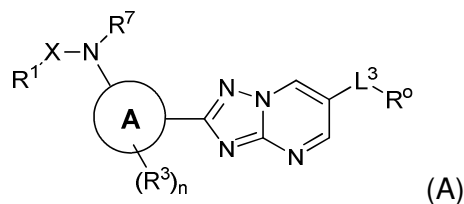
15 Se observa en lo que respecta a todas las definiciones proporcionadas en este documento que las definiciones deben ser interpretadas como de extremo abierto en el sentido de que otros sustituyentes además de los especificados pueden ser incluidos. Por lo tanto, un C1alquilo indica que hay un átomo de carbono, pero no indica cuáles son los sustituyentes en el átomo de carbono. Por lo tanto, un C1alquilo comprende metilo (es decir, -CH₃), así como -CR_aR_bR_c
20 donde R_a, R_b, y R_c pueden ser cada uno independientemente hidrógeno o cualquier otro sustituyente donde el átomo unido al carbono no es un átomo de hidrógeno. Por lo tanto, -CF₃, -CH₂OH y CH₂CN, por ejemplo, son todos C1alquilos.

Descripción de las modalidades preferidas

25 La invención proporciona una clase novedosa de compuestos, composiciones farmacéuticas que comprenden tales compuestos y métodos de uso de tales compuestos para tratar o prevenir enfermedades o trastornos asociados con un parásito. En particular, los compuestos se pueden usar para tratar la leishmaniasis, tipanosomiasis humana y/o la enfermedad de Chagas. Los compuestos de la invención son eficaces en la inhibición, mejoramiento, o la erradicación de la patología y/o sintomatología del parásito.

30

En una modalidad, los compuestos de la invención son de la Fórmula (A):



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

El anillo A es fenilo o piridilo;

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

5 R^1 se selecciona a partir de nitrógeno, alquilo C_{1-4} , alcoxilo C_{1-6} , amino, alquilamino C_{1-6} , di-alquilamino C_{1-6} , $-\text{N}(\text{C}_2\text{H}_5)_2$, cicloalquilo C_{3-6} , heterocicloalquilo C_{4-6} , heterocicloalquenilo C_{4-8} , y heteroarilo C_{5-9} , en donde el alcoxilo C_{1-6} , alquilamino C_{1-6} , cicloalquilo C_{3-6} , heterocicloalquilo C_{4-6} , heterocicloalquenilo C_{4-8} , o heteroarilo C_{5-9} de R^1 es sustituido o no sustituido por 1-2
sustituyentes seleccionados independientemente a partir de halógeno, ciano, alquilo C_{1-4} ,
10 haloalquilo C_{1-4} , alcoxilo C_{1-4} , amino, alquilamino C_{1-4} , dialquilamino C_{1-4} , y hidroxicarbonilo, y alquilcarbonilo C_{1-4} ;

R^3 se selecciona a partir de hidrógeno, halógeno; ciano; alquilo C_{1-4} ; haloalquilo C_{1-4} ; y n es 0, 1, o 2:

R^7 se selecciona a partir de hidrógeno o alquilo C_{1-4} ;

15 L^3 es un enlace, fenileno o heteroarileno C^{5-6} ;

R^0 se selecciona de hidrógeno, hidroxilo, halógeno, nitrógeno, $-\text{N}=\text{CHN}(\text{CH}_3)_2$, alquilo C_{1-4} , heterocicloalquilo C_{4-6} , alquilo C_{1-4} , alcoxilo C_{1-4} , $-\text{NR}^{2a}\text{R}^{2b}$, $-\text{NR}^5\text{C}(\text{O})\text{R}^6$, $-\text{NR}^5\text{S}(\text{O})_2\text{R}_8$, $-\text{Si}(\text{CH}_3)_3$, cicloalquilo C_{3-6} , cicloalquenilo C_{5-6} , heterocicloalquilo C_{4-6} , heterocicloalquenilo C_{5-8} , arilo C_{6-10} , y heteroarilo C_{5-6} ; en donde

20 el alquilo C_{1-4} o alcoxilo C_{1-4} de R^0 es sustituido o no sustituido por 1-2 sustituyentes independientemente seleccionados a partir de alcoxilo C_{1-4} , amino, fenilo y heteroarilo C_{5-6} ; en donde el sustituyente fenilo o heteroarilo C_{5-6} de R^0 es sustituido o no sustituido por halógeno o alquilo C_{1-4} ;

25 el cicloalquilo C_{3-6} , cicloalquenilo C_{5-6} , heterocicloalquilo C_{4-6} , heterocicloalquenilo C_{5-8} , arilo C_{6-10} , y heteroarilo C_{5-6} de R^0 es no sustituido o sustituido por 1 a 4 sustituyentes independientemente seleccionados a partir de halógeno, oxo, alquilo C_{1-4} , hidroxialquilo C_{1-4} , haloalquilo C_{1-4} , $-(\text{CH}_2)_{1-4}\text{NR}^a\text{R}^b$, heterocicloalquilo C_{4-6} , alquilo C_{1-4} , bencilo, alcoxilo C_{1-4} , amino, alquilamino C_{1-4} , dialquilamino C_{1-4} , heterocicloalquilo C_{4-6} no sustituido y heterocicloalquilo C_{4-6} sustituido por alquilo C_{1-4} , en donde R^a y R^b se

seleccionan cada uno independientemente a partir de hidrógeno, alquilo C₁₋₄, y cicloalquilo C₃₋₆;

R^{2a} es hidrógeno o alquilo C₁₋₄;

R^{2b} se selecciona a partir de hidrógeno, alquilo C₁₋₄ y -C(O)OCH(CH₃)₂, en donde el alquilo C₁₋₄ de R^{2b} es no sustituido o sustituido por amino, heterocicloalquilo C₄₋₆, fenilo o heteroarilo C₅₋₆, en donde el heterocicloalquilo C₄₋₆, fenilo o heteroarilo C₅₋₆ sustituyente de R^{2b} es no sustituido o sustituido por hidroxilo, halo o alquilo C₁₋₄;

R⁵ es hidrógeno o alquilo C₁₋₄;

R⁶ se selecciona a partir de hidrógeno, alquilo C₁₋₄, alcoxilo C₁₋₄, cicloalquiloxilo C₃₋₆, amino, cicloalquilo C₃₋₆, heterocicloalquilo C₅₋₆, y heteroarilo C₅₋₆, en donde

el alquilo C₁₋₄, alcoxilo C₁₋₄, cicloalquiloxilo C₃₋₆, o amino de R⁶ es sustituido o no sustituido por 1 a 2 sustituyentes independientemente seleccionados a partir de halógeno, hidroxilo, alquilo C₁₋₄, halo-alquilo C₁₋₄, alcoxilo C₁₋₄, -NR^{9a}R^{9b}, cicloalquilo C₃₋₆, heterocicloalquilo C₅₋₆, y heteroarilo C₅₋₆, en donde R^{9a} es hidrógeno o alquilo C₁₋₄, R^{9b} se selecciona a partir de hidrógeno, alquilo C₁₋₄, alquilcarbonilo C₁₋₄ y alcoxicarbonilo C₁₋₄, y el sustituyente heterocicloalquilo C₅₋₆ o heteroarilo C₅₋₆ de R⁶ es cada uno no sustituido o sustituido por 1-2 sustituyentes independientemente seleccionados a partir de hidroxilo, alquil C₁₋₄ y alcoxicarbonilo C₁₋₄,

el cicloalquilo C₃₋₆ o heterocicloalquilo C₄₋₆ de R⁶ es sustituido o no sustituido por 1 a 2 sustituyentes independientemente seleccionados a partir de halógeno, ciano, hidroxilo, alquilo C₁₋₄, haloalquilo C₁₋₄, alcoxilo C₁₋₄alquilo C₁₋₄, alcoxilo C₁₋₄, amino, alquilamino C₁₋₄, di-alquilamino C₁₋₄, aminocarbonilo, alcoxicarbonilo C₁₋₄, y alcoxicarbonilamino C₁₋₄ alquilo C₁₋₄, y

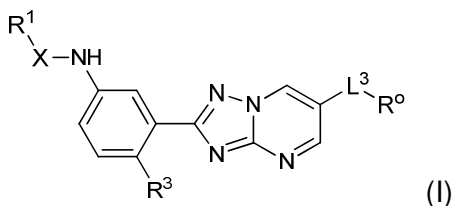
el heteroarilo C₅₋₆ de R⁶ es sustituido o no sustituido por 1 a 2 sustituyentes independientemente seleccionados a partir de hidroxilo, alquilo C₁₋₄, alcoxilo C₁₋₄, amino, alquilamino C₁₋₄, di-alquilamino C₁₋₄, y alcoxicarbonilo C₁₋₄; y

R⁸ es alquilo C₁₋₄ o alquilamino C₁₋₄.

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

En otra realización de la anterior modalidad, R⁷ es metilo.

En otra modalidad de las anteriores realizaciones, el compuesto de la invención es de la Fórmula I:



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

R¹ se selecciona a partir de nitrógeno, alquilo C₁₋₄, alcoxilo C₁₋₆, amino, alquilamino C₁₋₆, di-alquilamino C₁₋₆, cicloalquilo C₃₋₆, heterocicloalquilo C₄₋₆, heterocicloalquenilo C₄₋₈, y heteroarilo C₅₋₉, en donde el alcoxilo C₁₋₆, alquilamino C₁₋₆, cicloalquilo C₃₋₆, heterocicloalquilo C₄₋₆, heterocicloalquenilo C₄₋₈, o heteroarilo C₅₋₉ de R¹ es sustituido o no sustituido por 1-2 sustituyentes seleccionados independientemente a partir de halógeno, ciano, alquilo C₁₋₄, haloalquilo C₁₋₄, alcoxilo C₁₋₄, amino, alquilamino C₁₋₄, dialquilamino C₁₋₄, y hidroxicarbonilo, y alquilcarbonilo C₁₋₄;

R³ se selecciona a partir de hidrógeno, halógeno, ciano, alquilo C₁₋₄, y halo-alquilo C₁₋₄;

L³ es un enlace, fenileno o heteroarileno C₅₋₆;

R⁰ se selecciona de hidrógeno, hidroxilo, halógeno, nitrógeno, -N = CHN (CH₃)₂, alquilo C₁₋₄, heterocicloalquilo C₄₋₆, alquilo C₁₋₄, alcoxilo C₁₋₄, -NR^{2a}R^{2b}, -NR⁵C(O)R⁶, -NR⁵S(O)₂R⁸, -Si(CH₃)₃, cicloalquilo C₃₋₆, cicloalquenilo C₅₋₆, heterocicloalquilo C₄₋₆, heterocicloalquenilo C₅₋₆, arilo C₆₋₁₀, y heteroarilo C₅₋₆; en donde

el alquilo C₁₋₄ o alcoxilo C₁₋₄ de R⁰ es sustituido o no sustituido por 1-2 sustituyentes independientemente seleccionados a partir de alcoxilo C₁₋₄, amino, fenilo y heteroarilo C₅₋₆; en donde el sustituyente fenilo o heteroarilo C₅₋₆ de R⁰ es sustituido o no sustituido por halo o alquilo C₁₋₄;

el cicloalquilo C₃₋₆, cicloalquenilo C₅₋₆, heterocicloalquilo C₄₋₆, heterocicloalquenilo C₅₋₆, arilo C₆₋₁₀, y heteroarilo C₅₋₆ de R⁰ es no sustituido o sustituido por 1 a 4 sustituyentes independientemente seleccionados a partir de halógeno, oxo, alquilo C₁₋₄, hidroxialquilo C₁₋₄, haloalquilo C₁₋₄, -(CH₂)₁₋₄NR^aR^b, heterocicloalquilo C₄₋₆ alquilo C₁₋₄, bencilo, alcoxilo C₁₋₄, amino, alquilamino C₁₋₄, dialquilamino C₁₋₄, heterocicloalquilo C₄₋₆ no sustituido y heterocicloalquilo C₄₋₆ sustituido por alquilo C₁₋₄, en donde R^a y R^b se

seleccionan cada uno independientemente a partir de hidrógeno, alquilo C₁₋₄, y cicloalquilo C₃₋₆;

R^{2a} es hidrógeno o alquilo C₁₋₄;

R^{2b} se selecciona a partir de hidrógeno, alquilo C₁₋₄ y -C(O)OCH(CH₃)₂, en donde el alquilo C₁₋₄ de R^{2b} es no sustituido o sustituido por amino, heterocicloalquilo C₄₋₆, fenilo o heteroarilo C₅₋₆, en donde el heterocicloalquilo C₄₋₆, fenilo o heteroarilo C₅₋₆ sustituyente de R^{2b} es no sustituido o sustituido por hidroxilo, halo o alquilo C₁₋₄;

R⁵ es hidrógeno o alquilo C₁₋₄;

R⁶ se selecciona a partir de hidrógeno, alquilo C₁₋₄, alcoxilo C₁₋₄, cicloalquiloxilo C₃₋₆, amino, cicloalquilo C₃₋₆, heterocicloalquilo C₅₋₆, y heteroarilo C₅₋₆, en donde

el alquilo C₁₋₄, alcoxilo C₁₋₄, cicloalquiloxilo C₃₋₆, o amino de R⁶ es sustituido o no sustituido por 1 a 2 sustituyentes independientemente seleccionados a partir de halógeno, hidroxilo, alquilo C₁₋₄, halo-alquilo C₁₋₄, alcoxilo C₁₋₄, -NR^{9a}R^{9b}, cicloalquilo C₃₋₆, heterocicloalquilo C₅₋₆, y heteroarilo C₅₋₆, en donde R^{9a} es hidrógeno o alquilo C₁₋₄, R^{9b} se selecciona a partir de hidrógeno, alquilo C₁₋₄, alquilcarbonilo C₁₋₄ y alcoxicarbonilo C₁₋₄, y el sustituyente heterocicloalquilo C₅₋₆ o heteroarilo C₅₋₆ de R⁶ es cada uno no sustituido o sustituido por 1-2 sustituyentes independientemente seleccionados a partir de hidroxilo, alquilo C₁₋₄ y alcoxicarbonilo C₁₋₄,

el cicloalquilo C₃₋₆ o heterocicloalquilo C₄₋₆ de R⁶ es sustituido o no sustituido por 1 a 2 sustituyentes independientemente seleccionados a partir de halógeno, ciano, hidroxilo, alquilo C₁₋₄, haloalquilo C₁₋₄, alcoxilo C₁₋₄ alquilo C₁₋₄, alcoxilo C₁₋₄, amino, alquilamino C₁₋₄, di-alquilamino C₁₋₄, aminocarbonilo, alcoxicarbonilo C₁₋₄, y alcoxicarbonilamino C₁₋₄ alquilo C₁₋₄, y

el heteroarilo C₅₋₆ de R⁶ es sustituido o no sustituido por 1 a 2 sustituyentes independientemente seleccionados a partir de hidroxilo, alquilo C₁₋₄, alcoxilo C₁₋₄, amino, alquilamino C₁₋₄, di-alquilamino C₁₋₄, y alcoxicarbonilo C₁₋₄; y

R⁸ es alquilo C₁₋₄ o alquilamino C₁₋₄.

En una modalidad de las modalidades y variaciones anteriores del compuesto de la invención, X es -C(O)-.

En una modalidad de las modalidades y variaciones anteriores, R¹ se selecciona a partir de alquilo C₁₋₄, alcoxilo C₁₋₄, amino, alquilamino C₁₋₄, di-alquilamino C₁₋₄, cicloalquilo-C₃₋₆, heterocicloalquilo-C₄₋₆, y heteroarilo C₅₋₆, en donde

el alcoxilo C₁₋₆ o alquilamino C₁₋₆ de R¹ es sustituido o no sustituido por 1 a 2

5 sustituyentes independientemente seleccionados a partir de alquilo C₁₋₄ y alcoxilo C₁₋₄; y

el cicloalquilo C₃₋₆, heterocicloalquilo C₄₋₆ o heteroarilo C₅₋₆ de R¹ es sustituido o no sustituido por 1 a 2 sustituyentes independientemente seleccionados a partir de halógeno, ciano, alquilo C₁₋₄, halo-alquilo, C₁₋₄-alcoxilo, amino, alquilamino C₁₋₆, di-alquilamino C₁₋₆, y hidroxicarbonilo.

10

En otra variación, R¹ se selecciona a partir de alcoxilo C₁₋₄, di-alquilamino C₁₋₄, ciclobutilo, azetidinilo, pirrolidinilo, furanilo y oxazolilo, en donde el ciclobutilo, azetidinilo, pirrolidinilo, furanilo o oxazolilo es sustituido o no sustituido por 1 a 2 sustituyentes independientemente seleccionados a partir de halógeno, alquilo C₁₋₄, alcoxilo C₁₋₄, di-alquilamino C₁₋₄, y

15 hidroxicarbonilo.

En otra variación, R¹ se selecciona a partir de alcoxilo C₁₋₆ y alquilamino C₁₋₆, en donde el alcoxilo C₁₋₆ y alquilamino C₁₋₆ son cada uno no sustituido o sustituido por 1-2 sustituyentes independientemente seleccionados a partir de alquilo C₁₋₄ y alcoxilo C₁₋₄.

20

En otra variación, R¹ se selecciona a partir de -CH₃, -(CH₂)₁₋₃CH₃, -CH(CH₃)₂, -CH₂CH(CH₃)₂, -(CH₂)₂F, -(CH₂)₂OCH₃, -N(CH₃)₂, -N(CH₃)CH₂CH₃, -N(CH₂CH₃)₂, -N(CH₃)OCH₃, -OCH₂CH₃, -O(CH₂)₃CH₃, -OCH(CH₃)₂, -OCH₂CH(CH₃)₂, -O(CH₂)₂OCH₃.

25 En aún otra variación, R¹ se selecciona a partir de -N(CH₃)CH₂CH₃, -N(CH₃)₂, -N(CH₂CH₃)₂, -N(CH₃)OCH₃, -OCH₂CH₃, -OCH(CH₃)₂, -O(CH₂)₂OCH₃. En aún otra variación, R¹ se selecciona a partir de heteroarilo C₅₋₉, heterocicloalquilo C₄₋₆, y cicloalquilo C₃₋₆, cada uno de los cuales son independientemente no sustituidos o sustituidos por 1-2 sustituyentes independientemente seleccionados a partir de halógeno, ciano, alquilo C₁₋₄ y alcoxilo C₁₋₄.

30

En aún otra variación, R¹ se selecciona a partir de pirrolilo, pirazolilo, imidazolilo, oxazolilo, furanilo, tiofenilo, tiazolilo, fenilo, pirazinilo, ciclopropilo, ciclopentilo, pirrolidinilo, y indolilo, cada uno de los cuales son independientemente no sustituidos o sustituidos por 1-2 sustituyentes

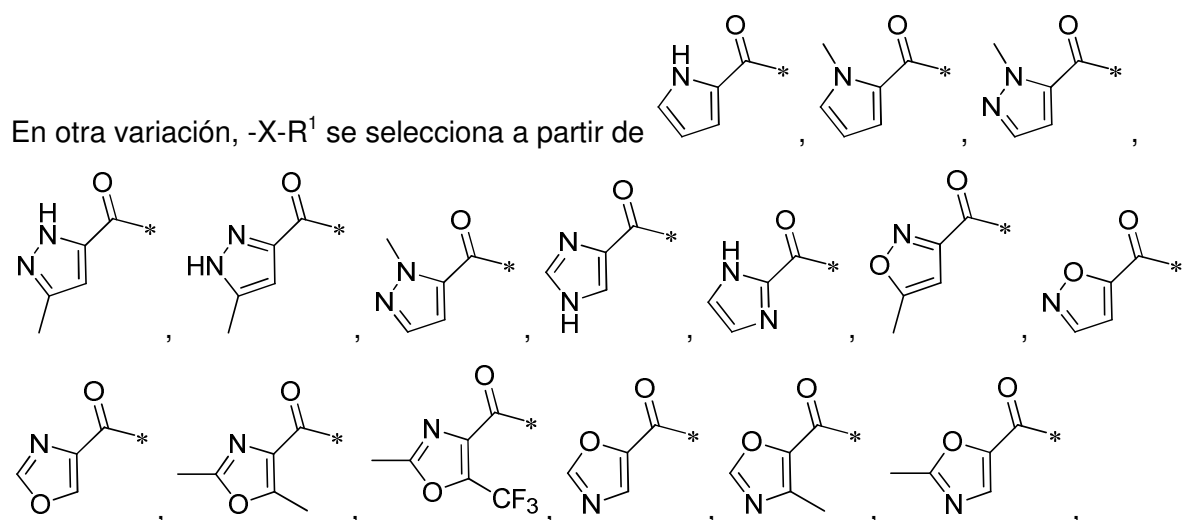
independientemente seleccionados a partir de halógeno, ciano, alquilo C₁₋₄, halo-alquilo C₁₋₄, alcoxilo-C₁₋₄, di-alquilamino C₁₋₄, hidroxycarbonilo y alquilcarbonilo C₁₋₄.

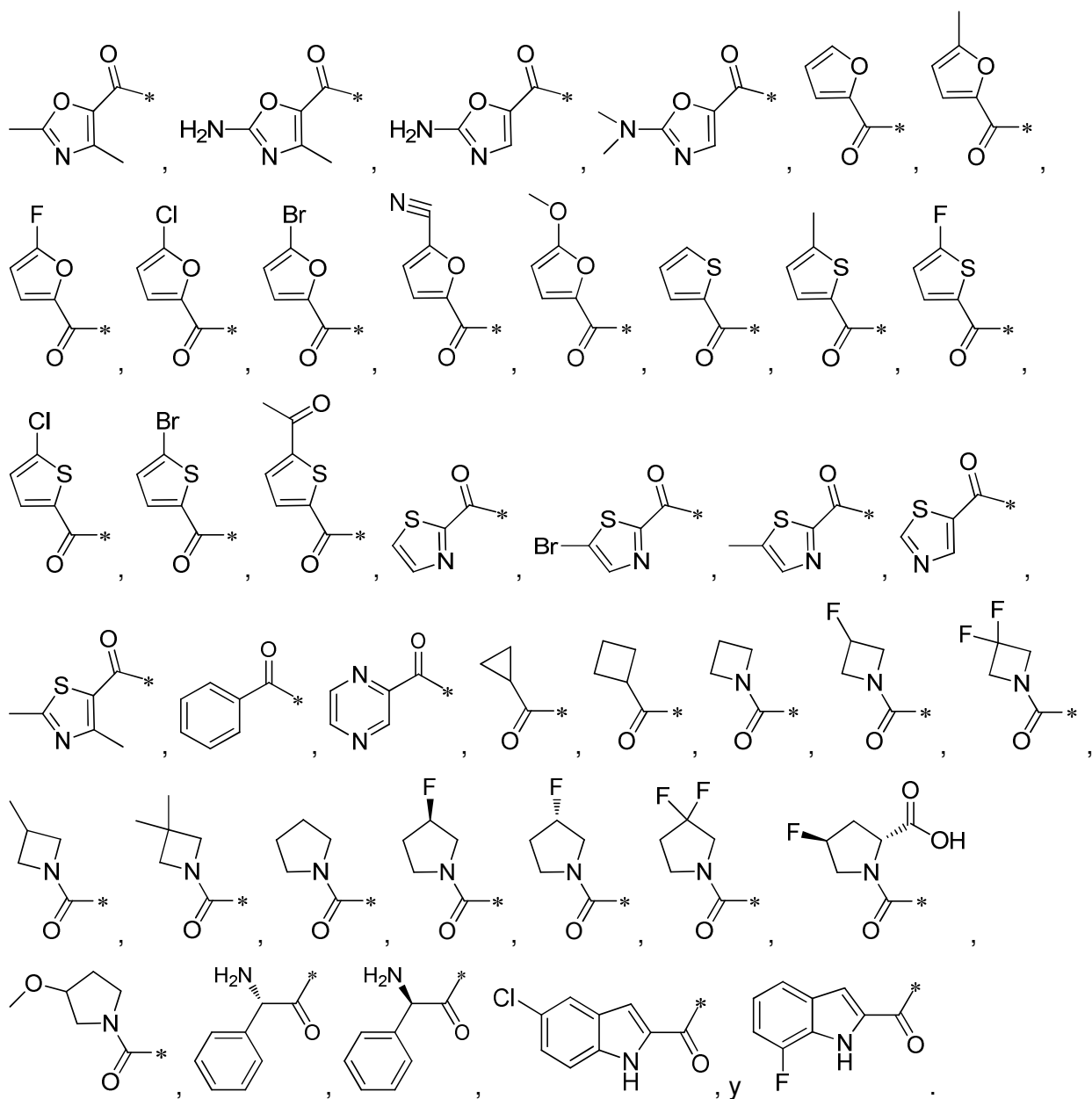
En aún otra variación, R¹ se selecciona a partir de ciclobutilo, azetidino, pirrolidino, furanilo y oxazolilo, en donde el ciclobutilo, azetidino, pirrolidino, furanilo o oxazolilo es sustituido o no sustituido por 1 a 2 sustituyentes independientemente seleccionados a partir de halógeno, alquilo C₁₋₄, alcoxilo C₁₋₄, di-alquilamino C₁₋₄, y hidroxycarbonilo.

En aún otra variación, R¹ se selecciona a partir de azetidino, pirrolidino, y oxazolilo, en donde el azetidino, pirrolidino, o oxazolilo es sustituido o no sustituido por 1 a 2 sustituyentes independientemente seleccionados a partir de halo o alquilo C₁₋₄.

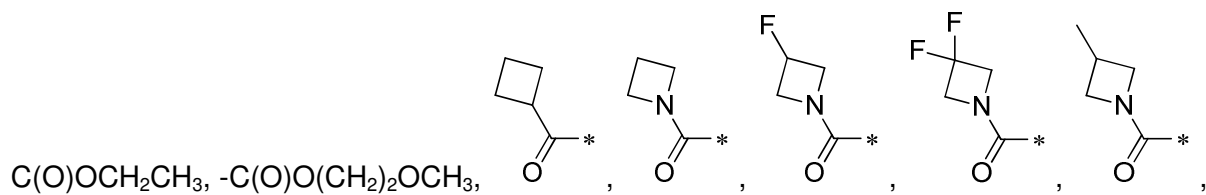
En otra modalidad de las modalidades y variaciones anteriores, en una variación, -X-R¹ se selecciona a partir de -C(O)CH(CH₃)₂, -C(O)(CH₂)₂F, -C(O)CH(NH₂)(CH₃), -C(O)N(CH₃)₂, -C(O)N(CH₃)CH₂CH₃, -C(O)N(CH₂CH₃)₂, -C(O)N(CH₃)OCH₃, -C(O)OCH₂CH₃, -C(O)OCH(CH₃)₂, -C(O)OCH(CH₃)(CH₂CH₃), -C(O)O(CH₂)CH(CH₃)₂, -C(O)O(CH₂)₂OCH₃, -S(O)₂CH₃, y -S(O)₂CH(CH₃)₂.

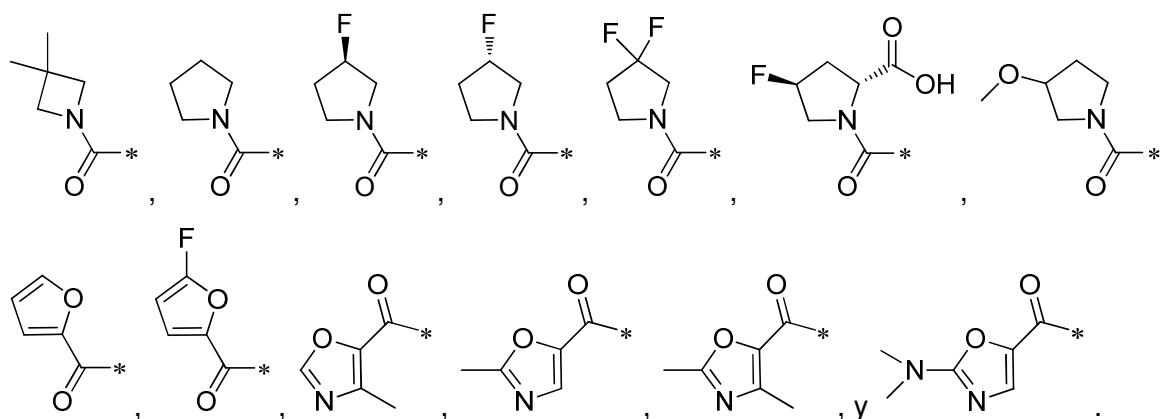
En otra variación, -X-R¹ se selecciona a partir de -NHC(O)N(CH₃)CH₂CH₃, -NHC(O)N(CH₃)OCH₃, -NHC(O)N(CH₃)₂, -NHC(O)N(CH₂CH₃)₂, -NHC(O)OCH₂CH₃, -NHC(O)OCH(CH₃)₂, y -NHC(O)O(CH₂)₂OCH₃.

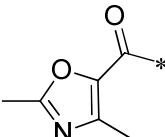
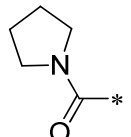
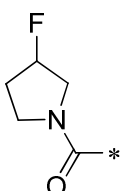


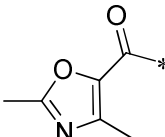
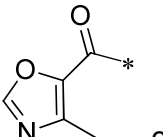
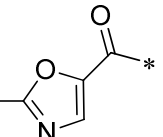


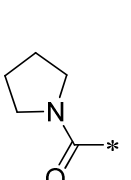
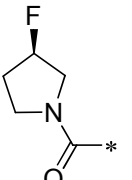
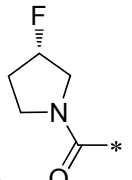
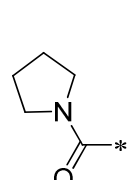
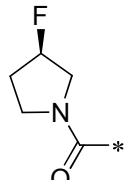
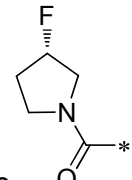
En aún otra variación, $-X-R^1$ se selecciona a partir de $-C(O)CH(CH_3)_2$, $-C(O)N(CH_3)_2$, -

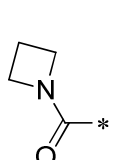
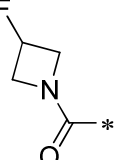
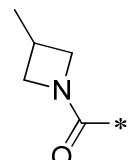




En una variación particular, -X-R¹ es ,  o . En otra variación

5 particular, -X-R¹ es ,  o . En aún otra variación

particular, -X-R¹ es ,  o . ,  o . En aún

otra variación particular, -X-R¹ es ,  o .

En aún otra modalidad de las modalidades y variaciones anteriores del compuesto de la
 10 invención, R³ se selecciona a partir de hidrógeno, halógeno, metilo, y trifluorometilo. En una
 variación, R³ es halógeno, metilo, o trifluorometilo. En otra variación, R³ es metilo o
 trifluorometilo. En aún otra variación, R³ es hidrógeno. En una variación particular, R³ es halo;
 preferiblemente, cloro o flúor.

15 En una modalidad adicional de las modalidades y variaciones anteriores de los compuestos de

la invención, R^0 se selecciona a partir de hidrógeno, hidroxilo, halógeno, alquilo C_{1-4} , alcoxilo C_{1-4} , amino, alquilamino C_{1-4} , di-alquilamino C_{1-4} , $-NH(CH_2)_{1-2}$ -fenilo, $-NR^5C(O)R^6$, $-Si(CH_3)_3$, cicloalquilo C_{3-6} , cicloalquenil, C_{4-6} heterocicloalquilo, C_{4-6} heterocicloalquenil, fenil, y C_{5-6} heteroaril, en donde

el cicloalquilo C_{3-6} , cicloalquenilo C_{5-6} , heterocicloalquilo C_{4-6} , heterocicloalquenilo C_{4-6} , fenilo, o heteroarilo C_{5-6} de R^0 es sustituido o no sustituido por 1 a 4 sustituyentes independientemente seleccionados a partir de halógeno, alquilo C_{1-4} , $-(CH_2)_{1-4}OH$, haloalquilo C_{1-4} , $-(CH_2)_{1-4}NR^aR^b$, heterocicloalquilo C_{4-6} alquilo C_{1-4} , bencilo, alcoxilo C_{1-4} , amino, alquilamino C_{1-4} , di-alquilamino C_{1-4} , heterocicloalquilo C_6 no sustituido y heterocicloalquilo C_6 sustituido por alquilo C_{1-4} , en donde R^a y R^b son cada uno independientemente seleccionados a partir de hidrógeno, alquilo C_{1-4} y cicloalquilo C_{3-6} ;

R_5 es hidrógeno o alquilo C_{1-4} ; y

R_6 se selecciona a partir de alquilo C_{1-6} , alcoxilo C_{1-6} , cicloalquilo C_{3-6} , heterocicloalquilo C_{5-6} , y heteroarilo C_{5-6} , cada uno de los cuales son sustituido o no sustituido por 1 a 2 sustituyentes independientemente seleccionados a partir de hidroxilo, alquilo C_{1-6} , alcoxilo C_{1-4} , amino, y alquilamino C_{1-4} .

En una variación, de la anterior modalidad, R^0 se selecciona a partir de hidrógeno, cloro, bromo, terc-butilo, isopropilamino, isopropoxycarbonilamino, metiletilamino, metilisopropilamino, dimetilamino, dietilamino, $-Si(CH_3)_3$, ciclopropilo, ciclopentenilo, azetidino, pirrolidino, piperidino, piperazino, morfolino, 2,5-dihidro-1H-pirrolilo, 1,2,5,6-tetrahidropiridinilo, azabicyclo[3.2.1]oct-3-en-3-ilo, 3,6-dihidro-2H-pirano, pirazolilo, fenilo, piridinilo, y pirazinilo; en donde el ciclopropilo, ciclopentenilo, azetidino, pirrolidino, piperidino, azabicyclo[3.2.1]oct-3-en-3-ilo, piperazino, morfolino, 2,5-dihidro-1H-pirrolilo, 1,2,5,6-tetrahidropiridinilo, 3,6-dihidro-2H-pirano, pirazolilo, fenil, piridinilo, o pirazinilo es sustituido o no sustituido por 1 a 4 sustituyentes independientemente seleccionados a partir de flúor, cloro, alquilo C_{1-4} , trifluorometilo, morfoliniletilo, bencilo, alcoxilo C_{1-4} , piperazino, N-metilpiperazino, y morfolino.

En otra variación de la anterior modalidad, R^0 se selecciona a partir de hidrógeno, halógeno, nitrógeno, hidroxilo, alcoxilo C_{1-4} , amino, alquilamino C_{1-4} , $-NH(CH_2)_{1-2}$ -fenilo, $-NR^5C(O)R^6$, $-NR^5S(O)_2R^8$, oxazolidin-2-ona, 1,2,4-triazol-5(4H)-one, pirrolidin-2-ona, fenilo y heteroarilo C_{5-6} ; en donde

la oxazolidin-2-ona, 1,2,4-triazol-5(4H)-ona, pirrolidin-2-ona, fenilo o heteroarilo C₅₋₆ son sustituidos o no sustituidos por halógeno, alquilo C₁₋₄, alcoxilo C₁₋₄, amino, alquilamino C₁₋₄, –(CH₂)₁₋₄OH, y –(CH₂)₁₋₄NR^aR^b, en donde R^a y R^b son cada uno independientemente hidrógeno, alquilo C₁₋₄ o cicloalquilo C₃₋₆;

5 R⁵ es hidrógeno o alquilo C1-4;

R⁶ se selecciona a partir de alquilo C₁₋₆, alcoxilo C₁₋₆, cicloalquilo C₃₋₆, heterocicloalquilo C₅₋₆, y heteroarilo C₅₋₆, cada uno de los cuales son sustituidos o no sustituidos por 1 a 2 sustituyentes independientemente seleccionados a partir de hidroxilo, alcoxilo C₁₋₄, amino, alquilamino C₁₋₄; y

10 R⁸ es alquilo C1-4 o alquilamino C1-4.

En otra variación de las modalidades y variaciones anteriores, R⁰ se selecciona a partir de trifluorometilo, di-fluorometilo, y pirrolidinilo.

15 En otra variación de la anterior modalidad, R⁰ se selecciona a partir de hidrógeno, flúor, cloro, nitrógeno, metilo, -NH₂, -NH(CH₃), -NH(CH₂CH₃), -N(CH₃)₂, -NHCH₂C(CH₃)₂NH₂, -NH(CH₂)₁₋₂-4-fluorofenilo, -NH-piridin-3-ilo, -NHCH₂-piridin-4-ilo, -NHCH₂-2-hidroxipiridin-3-ilo, -NHCH₂-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 son cada una no
20 sustituidas o sustituidas por alquilo C₁₋₄, -(CH₂)₁₋₄OH, y –(CH₂)₁₋₄NR^aR^b, en donde R^a y R^b son cada uno independientemente hidrógeno, alquilo C₁₋₄ o cicloalquilo C₃₋₆.

En aún otra variación de la anterior modalidad, R⁰ es -NR⁵C(O)R⁶, en donde

R⁵ es hidrógeno o alquilo C1-4;

25 R⁶ es hidrógeno, alquilo C₁₋₄, alcoxilo C₁₋₄, amino, cicloalquilo C₃₋₆, cicloalquilo C₃₋₆, heterocicloalquilo C₅₋₆, y heteroarilo C₅₋₆, en donde

el alquilo C₁₋₄, alcoxilo C₁₋₄, amino y cicloalquilo C₃₋₆ son cada uno no sustituidos o sustituidos por 1-2 sustituyentes independientemente seleccionados a partir de halógeno, hidroxilo, alquilo C₁₋₄, halo-alquilo, alcoxilo C₁₋₄, -NH₂, alquilamino C₁₋₄,
30 -NHC(O)OC(CH₃)₃, pirrolidinilo, piperidinilo, morfolinilo, y piridinilo, en donde el pirrolidinilo, piperidinilo, morfolinilo, o piridinilo son cada uno no sustituidos o sustituidos por hidroxilo, alquilo C₁₋₄, o -C(O)OC(CH₃)₃;

el heteroarilo C₅₋₆ es sustituido o no sustituido por 1-2 sustituyentes
independientemente seleccionados a partir de hidroxilo y alquilo C₁₋₄;

el cicloalquilo C₃₋₆ o heterocicloalquilo C₄₋₆, cada uno de los cuales son
independientemente no sustituidos o sustituidos por 1-2 sustituyentes
independientemente seleccionados a partir de halógeno, ciano, hidroxilo, metilo,
trifluorometilo, -CH₂OCH₃, -CH₂NHC(O)(O)C(CH₃)₃, -C(O)(O)C(CH₃)₃, y -C(O)NH₂.

En aún otra variación de la anterior modalidad, R⁰ es -NHC(O)R⁶, en donde R⁶ se selecciona a
partir de hidrógeno, metilo, etilo, propilo, isopropilo, butilo, isobutilo, terc-butilo, -(CH₂)NH₂, -
(CH₂)₂NH₂, -(CH₂)₃NH₂, -CH₂C(CH₃)₂NH₂, -CH(CH₃)NH₂, -C(CH₃)₂NH₂, -CH₂N(CH₃)₂, -
(CH₂)₂NHC(O)OC(CH₃)₃, -(CH₂)-piperidin-4-ilo, -CH₂-2-hidroxipiperidin-3-ilo, -(CH₂)-pirrolidin-3-
ilo, -CH₂-(1-terc-butoxicarbonil)pirrolidin-3-ilo, -(CH₂)₂₋₃-morfolinilo, -(CH₂)-piridin-3-ilo, -
(CH₂)₂OH, -C(CH₃)₂CH₂OH, -CH(OH)CH₂OH, -(CH₂)₂OCH₃; -OCH₃, -OCH₂CH₃, -OCH₂CH₂CH₃,
-OCH(CH₃)₂, -OCH(CH₃)(CH₂CH₃), 1-metilcicopropoxilo, -O(CH₂)₂F, -OC(CH₃)₂NH₂, -
OCH₂C(CH₃)₂NH₂, -O(CH₂)₂OCH₃, -O(CH₂)₂-NHC(O)OC(CH₃)₃, -
OCH₂C(CH₃)₂-NHC(O)OC(CH₃)₃, -NH₂, -NH(CH₃), -NHCH(CH₃)₂, -N(CH₃)₂, y -N(CH₃)CH(CH₃)₂,
y -NH-piridin-3-il.

En aún otra variación de la anterior modalidad, R⁰ es -NHC(O)R⁶, en donde R⁶ se selecciona a
partir de tiazolilo, piridinilo, ciclopropilo, ciclobutilo, azetidino, pirrolidinilo, pirrolidinilo,
piperidinilo, y oxetanilo, cada uno de los cuales son independientemente no sustituidos o
sustituidos por 1-2 sustituyentes independientemente seleccionados a partir de flúor, ciano,
hidroxilo, alquilo C₁₋₄, trifluorometilo, -CH₂NHC(O)OC(CH₃)₃, -C(O)NH₂, -CH₂O(CH₃), y -
C(O)OC(CH₃)₃.

En aún otra variación de la anterior modalidad, R⁰ es -NHS(O)₂R⁸, en donde R⁸ es alquilo C₁₋₄ o
alquilamino C₁₋₄.

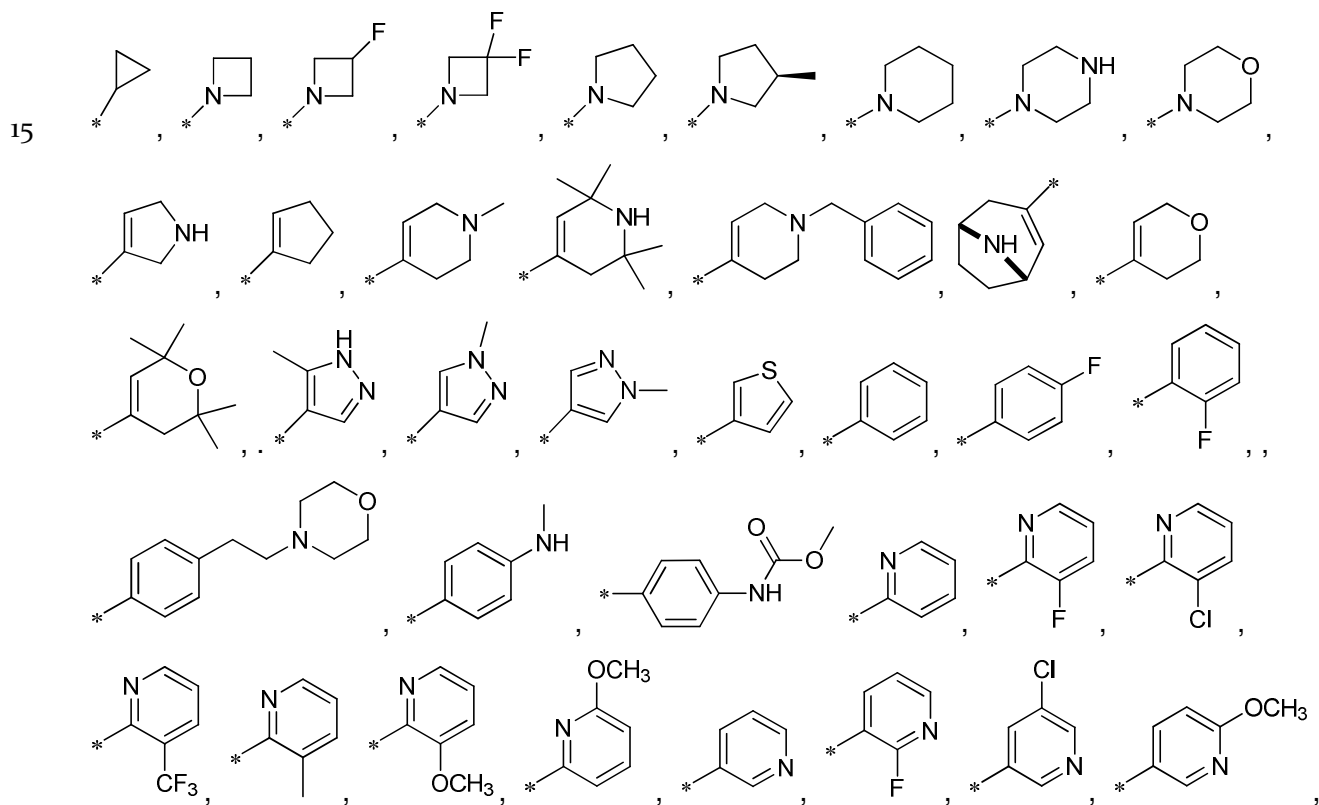
En aún otra variación de la anterior modalidad, R⁰ es -NHS(O)₂R⁸, en donde R⁸ es metilo,
isopropilo, metilamino o dimetilamino.

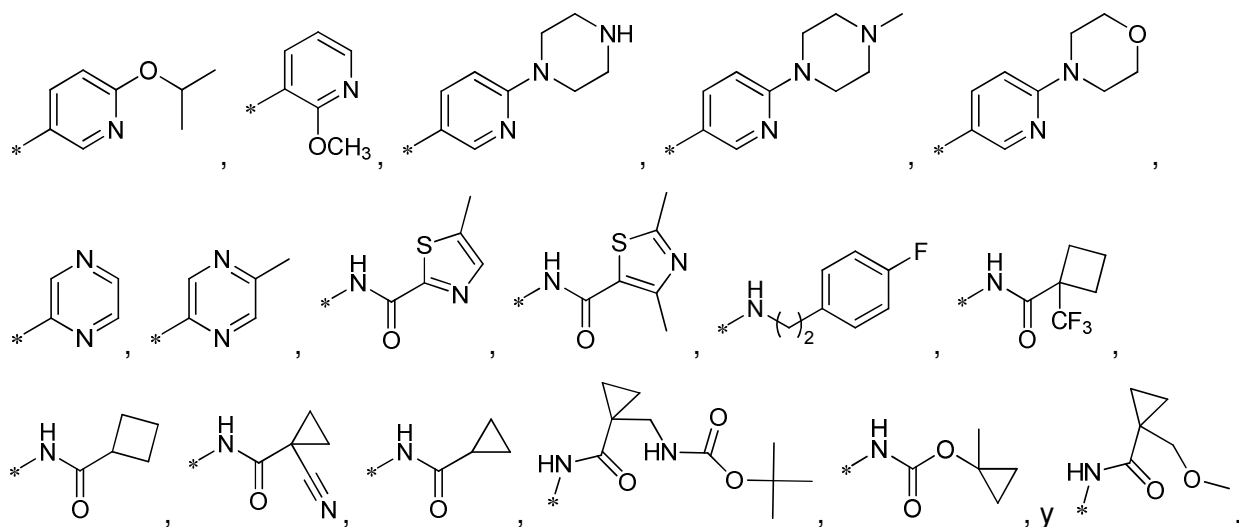
En aún otra modalidad de las modalidades y variaciones anteriores de los compuestos de la
invención, L³ es un enlace.

En aún otra modalidad de las modalidades y variaciones anteriores de los compuestos de la invención, en una variación, $-L^3R^0$ se selecciona a partir de cloro, bromo, nitrógeno, -
 NHC(O)OCH(CH₃)₂, -N(CH₂CH₃)C(O)OCH(CH₃)₂, NHC(O)OCH₃, -NHC(O)N(CH₃)₂, fenilo, y
 5 tiofen-3-ilo.

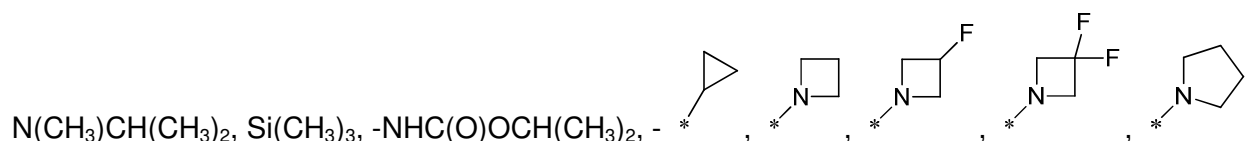
En otra variación de la anterior modalidad, $-L^3R^0$ se selecciona a partir de -NH-C(O)CH(CH₃)₂, -
 NH-C(O)-ciclopropilo, -NH-C(O)O-ciclopropilo, -NH-C(O)-ciclobutilo, en donde el ciclopropilo y
 10 ciclobutilo son cada uno independientemente no sustituidos o sustituidos por un sustituyente
 independientemente seleccionado a partir de ciano, halógeno y alquiloC₁₋₄.

En otra variación, $-L^3R^0$ se selecciona a partir de halógeno, isopropilo, terc-butilo,
 trifluorometilo, 2,2,2-trifluoroetilo, -NHCH(CH₃)₂, -N(CH₃)₂, -N(CH₃)CH₂CH₃, -N(CH₂CH₃)₂, -
 N(CH₃)CH(CH₃)₂, Si(CH₃)₃, -NHC(O)OCH(CH₃)₂, -NHC(O)OCH₂CH₃, -NHC(O)OCH₃, nitrógeno,

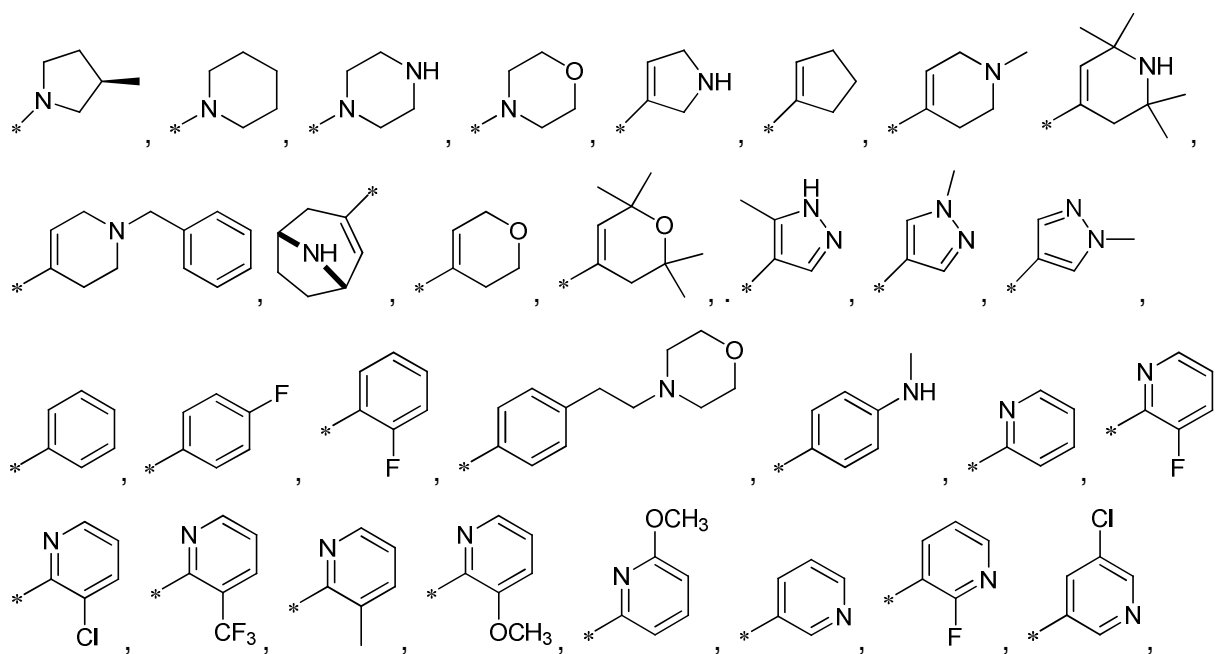


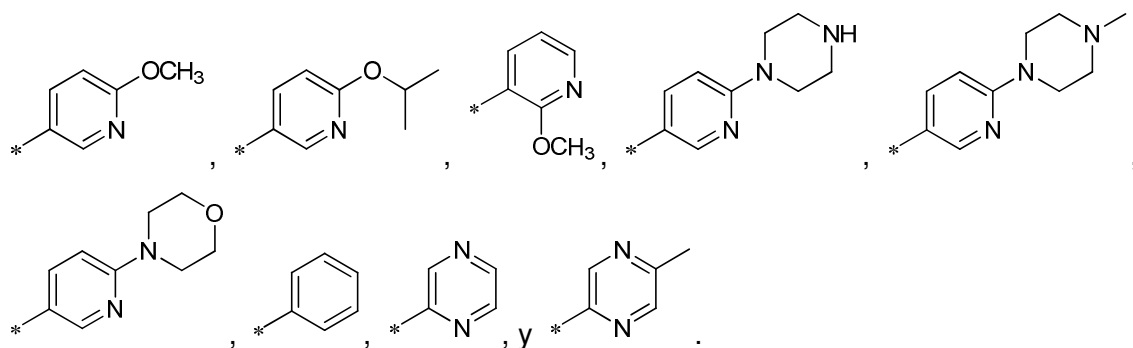


- 5 En aún otra variación, $-L^3R^0$ se selecciona a partir de halógeno, isopropilo, terc-butilo, trifluorometilo, 2,2,2-trifluoroetilo, $-NHCH(CH_3)_2$, $-N(CH_3)_2$, $-N(CH_3)CH_2CH_3$, $-N(CH_2CH_3)_2$, -

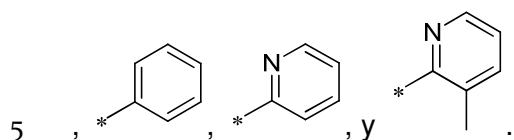


10



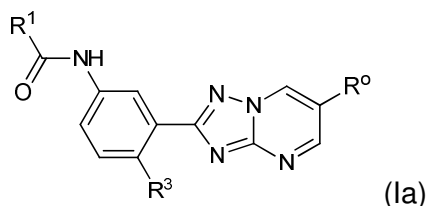


En aún otra variación, $-L^3R^0$ es isopropilo, terc-butilo, trifluorometilo, 2,2,2-trifluoroetilo,



En aún otra modalidad, $-L^3R^0$ es $-NHC(O)OCH(CH_3)_2$.

En una modalidad particular, el compuesto de la invención es representados por la Fórmula Ia:



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

R^1 se selecciona a partir de alcoxilo C_{1-4} , di-alquilamino C_{1-4} , cicloalquilo C_{3-6} , heterocicloalquilo C_{4-6} , y heteroarilo C_{5-6} , en donde el cicloalquilo C_{3-6} , heterocicloalquilo C_{4-6} , o heteroarilo C_{5-6} es sustituido o no sustituido por 1 a 2 sustituyentes independientemente seleccionados a partir de halógeno, alquilo C_{1-4} , alcoxilo C_{1-4} , di-alquilamino C_{1-4} , y hidroxicarbonilo;

R^3 es halógeno;

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

R^{2a} es hidrógeno o alquilo C_{1-4} ;

R^{2b} se selecciona a partir de hidrógeno, alquilo C₁₋₄, y -C(O)OCH(CH₃)₂; y el cicloalquilo C₃₋₆, cicloalquenilo C₅₋₆, heterocicloalquilo C₄₋₆, heterocicloalquenilo C₅₋₆, fenilo, o heteroarilo C₅₋₆ de R⁰ es sustituido o no sustituido por 1 a 4 sustituyentes independientemente seleccionados a partir de halógeno, alquilo C₁₋₄, halo-alquilo C₁₋₄, heterocicloalquilo C₄₋₆, alquilo C₁₋₄, bencilo, alcoxilo C₁₋₄, heterocicloalquilo C₆ no sustituido, y heterocicloalquilo C₆ sustituido por alquilo C₁₋₄.

En una variación de la Fórmula Ia, R¹ es oxazolilo o pirrolidinilo, en donde el oxazolilo o pirrolidinilo es sustituido o no sustituido por 1 a 2 sustituyentes independientemente

seleccionados a partir de halógeno, alquilo C₁₋₄, alcoxilo C₁₋₄, di-alquilamino C₁₋₄, y hidroxicarbonilo; R³ es fluoro o cloro; y R⁰ se selecciona a partir de alquilo C₁₋₄, pirrolidinilo, fenilo y piridinilo, en donde el pirrolidinilo, fenilo o piridinilo es sustituido o no sustituido por un sustituyente seleccionado a partir de halógeno, alquilo C₁₋₄, halo-alquilo C₁₋₄, alcoxilo C₁₋₄, heterocicloalquilo C₆ no sustituido, y heterocicloalquilo sustituido por alquilo C₁₋₄.

Los compuestos de la invención incluyen, pero no se limitan a los compuestos 1 a 97 listados en la Tabla 4.

En otra modalidad, compuestos de la invención incluyen, pero no se limitan a los compuestos 1 a 80 listados en la Tabla 4, a saber:

Los compuestos de la invención incluyen, pero no se limitan a los siguientes ejemplos: N-(4-fluoro-3-(6-fenil-[1,2,4]triazol[1,5-a]pirimidin-2-il)fenil)-2,4-dimetiloxazol-5-carboxamida; N-(4-fluoro-3-(6-fenil-[1,2,4]triazol[1,5-a]pirimidin-2-il)fenil)-2-metiloxazol-5-carboxamida; 2-(dimetilamino)-N-(4-fluoro-3-(6-fenil-[1,2,4]triazol[1,5-a]pirimidin-2-il)fenil)oxazol-5-carboxamida; N-(4-fluoro-3-(6-fenil-[1,2,4]triazol[1,5-a]pirimidin-2-il)fenil)ciclobutanocarboxamida; N-(4-fluoro-3-(6-fenil-[1,2,4]triazol[1,5-a]pirimidin-2-il)fenil)pirrolidina-1-carboxamida; (*R*)-N-(4-fluoro-3-(6-fenil-[1,2,4]triazol[1,5-a]pirimidin-2-il)fenil)-3-metoxipirrolidina-1-carboxamida; 3-(4-fluoro-3-(6-fenil-[1,2,4]triazol[1,5-a]pirimidin-2-il)fenil)-1,1-dimetil-urea (deuterado); N-(4-fluoro-3-(6-fenil-[1,2,4]triazol[1,5-a]pirimidin-2-il)fenil)-3,3-dimetilazetidina-1-carboxamida; N-(4-fluoro-3-(6-fenil-[1,2,4]triazol[1,5-a]pirimidin-2-il)fenil)azetidina-1-carboxamida; (*R*)-3-fluoro-N-(4-fluoro-3-(6-fenil-[1,2,4]triazol[1,5-a]pirimidin-2-il)fenil)pirrolidina-1-carboxamida; ácido (2*S*,4*R*)-4-fluoro-1-((4-fluoro-3-(6-fenil-[1,2,4]triazol[1,5-a]pirimidin-2-il)fenil)carbamoil)pirrolidina-2-carboxílico; 3-

fluoro-N-(4-fluoro-3-(6-fenil-[1,2,4]triazol[1,5-a]pirimidin-2-il)fenil)azetidina-1-carboxamida; N-(4-
 fluoro-3-(6-fenil-[1,2,4]triazol[1,5-a]pirimidin-2-il)fenil)-3-metilazetidina-1-carboxamida; 3,3-
 difluoro-N-(4-fluoro-3-(6-fenil-[1,2,4]triazol[1,5-a]pirimidin-2-il)fenil)azetidina-1-carboxamida; (4-
 fluoro-3-(6-fenil-[1,2,4]triazol[1,5-a]pirimidin-2-il)fenil)carbamato de isopropilo; N-(4-cloro-3-(6-
 5 fenil-[1,2,4]triazol[1,5-a]pirimidin-2-il)fenil)furan-2-carboxamida; N-(4-cloro-3-(6-fenil-
 [1,2,4]triazol[1,5-a]pirimidin-2-il)fenil)pirrolidina-1-carboxamida; N-(4-fluoro-3-(6-(piridina-2-il)-
 [1,2,4]triazol[1,5-a]pirimidin-2-il)fenil)-2,4-dimetiloxazol-5-carboxamida; N-(4-fluoro-3-(6-
 (piridina-2-il)-[1,2,4]triazol[1,5-a]pirimidin-2-il)fenil)-2-metiloxazol-5-carboxamida; N-(4-fluoro-3-
 (6-(piridina-2-il)-[1,2,4]triazol[1,5-a]pirimidin-2-il)fenil)azetidina-1-carboxamida; N-(3-(6-(terc-
 10 butil)-[1,2,4]triazol[1,5-a]pirimidin-2-il)-4-fluorofenil)-2,4-dimetiloxazol-5-carboxamida; N-(3-(6-
 cloro-[1,2,4]triazol[1,5-a]pirimidin-2-il)-4-fluorofenil)-2,4-dimetiloxazol-5-carboxamida; N-(3-(6-
 cloro-[1,2,4]triazol[1,5-a]pirimidin-2-il)-4-fluorofenil)-2-metiloxazol-5-carboxamida; N-(3-(6-cloro-
 [1,2,4]triazol[1,5-a]pirimidin-2-il)-4-fluorofenil)pirrolidina-1-carboxamida; N-(3-(6-cloro-
 [1,2,4]triazol[1,5-a]pirimidin-2-il)-4-fluorofenil)-3-fluoroazetidina-1-carboxamida; N-(3-(6-cloro-
 15 [1,2,4]triazol[1,5-a]pirimidin-2-il)-4-fluorofenil)-3,3-difluoroazetidina-1-carboxamida; (*R*)-N-(3-(6-
 cloro-[1,2,4]triazol[1,5-a]pirimidin-2-il)-4-fluorofenil)-3-metoxipirrolidina-1-carboxamida; N-(3-(6-
 (3,6-dihidro-2H-piran-4-il)-[1,2,4]triazol[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]triazol[1,5-a]pirimidin-2-il)-4-fluorofenil)-
 1,1-dimetilurea; N-(3-(6-(3,6-dihidro-2H-piran-4-il)-[1,2,4]triazol[1,5-a]pirimidin-2-il)-4-fluorofenil)-
 20 3-fluoroazetidina-1-carboxamida; N-(3-(6-(3,6-dihidro-2H-piran-4-il)-[1,2,4]triazol[1,5-a]pirimidin-
 2-il)-4-fluorofenil)azetidina-1-carboxamida; (*R*)-N-(3-(6-(3,6-dihidro-2H-piran-4-il)-
 [1,2,4]triazol[1,5-a]pirimidin-2-il)-4-fluorofenil)-3-fluoropirrolidina-1-carboxamida; N-(3-(6-bromo-
 [1,2,4]triazol[1,5-a]pirimidin-2-il)-4-clorofenil)furan-2-carboxamida; N-(3-(6-ciclopropil-
 [1,2,4]triazol[1,5-a]pirimidin-2-il)-4-fluorofenil)-2,4-dimetiloxazol-5-carboxamida; N-(3-(6-
 25 (ciclopent-1-en-1-il)-[1,2,4]triazol[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]triazol[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]triazol[1,5-a]pirimidin-2-il)fenil)-2,4-dimetiloxazol-5-carboxamida; N-
 (3-(6-((1*R*,5*S*)-8-azabicciclo[3.2.1]oct-3-en-3-il)-[1,2,4]triazol[1,5-a]pirimidin-2-il)-4-fluorofenil)-
 30 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]triazol[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]triazol[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]triazol[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]triazol[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]triazol[1,5-a]pirimidin-2-il)fenil)-2,4-dimetiloxazol-5-carboxamida; N-(4-fluoro-3-(6-(2-fluorofenil)-[1,2,4]triazol[1,5-a]pirimidin-2-il)fenil)-2,4-dimetiloxazol-5-carboxamida;

5 N-(4-fluoro-3-(6-(5-metil-1H-pirazol-4-il)-[1,2,4]triazol[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]triazol[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]triazol[1,5-a]pirimidin-2-il)fenil)-2,4-dimetiloxazol-5-carboxamida; N-(4-fluoro-3-(6-(2-fluorofenil)-[1,2,4]triazol[1,5-a]pirimidin-2-il)fenil)-2,4-dimetiloxazol-5-carboxamida; N-(4-fluoro-3-(6-(6-metoxipiridin-3-il)-[1,2,4]triazol[1,5-a]pirimidin-2-il)fenil)-2,4-dimetiloxazol-5-carboxamida; N-(3-([1,2,4]triazol[1,5-a]pirimidin-2-il)-4-fluorofenil)-2,4-dimetiloxazol-5-carboxamida; N-(4-fluoro-3-(6-(piridina-3-il)-[1,2,4]triazol[1,5-a]pirimidin-2-il)fenil)-2,4-dimetiloxazol-5-carboxamida; N-(4-fluoro-3-(6-(6-metoxipiridin-2-il)-[1,2,4]triazol[1,5-a]pirimidin-2-il)fenil)-2,4-dimetiloxazol-5-carboxamida; N-(4-fluoro-3-(6-(2-metoxipiridin-3-il)-[1,2,4]triazol[1,5-a]pirimidin-2-il)fenil)-2,4-

15 dimetiloxazol-5-carboxamida; N-(4-fluoro-3-(6-(6-(piperazin-1-il)piridina-3-il)-[1,2,4]triazol[1,5-a]pirimidin-2-il)fenil)-2,4-dimetiloxazol-5-carboxamida; N-(4-fluoro-3-(6-(6-(4-metilpiperazin-1-il)piridina-3-il)-[1,2,4]triazol[1,5-a]pirimidin-2-il)fenil)-2,4-dimetiloxazol-5-carboxamida; N-(4-fluoro-3-(6-(6-isopropoxipiridin-3-il)-[1,2,4]triazol[1,5-a]pirimidin-2-il)fenil)-2,4-dimetiloxazol-5-carboxamida; N-(3-(6-(5-cloropiridin-3-il)-[1,2,4]triazol[1,5-a]pirimidin-2-il)-4-fluorofenil)-2,4-

20 dimetiloxazol-5-carboxamida; N-(4-fluoro-3-(6-(6-morfolinopiridin-3-il)-[1,2,4]triazol[1,5-a]pirimidin-2-il)fenil)-2,4-dimetiloxazol-5-carboxamida; N-(4-fluoro-3-(6-(3-fluoropiridin-2-il)-[1,2,4]triazol[1,5-a]pirimidin-2-il)fenil)-2,4-dimetiloxazol-5-carboxamida; N-(4-fluoro-3-(6-(3-(trifluorometil)piridina-2-il)-[1,2,4]triazol[1,5-a]pirimidin-2-il)fenil)-2,4-dimetiloxazol-5-carboxamida; N-(4-fluoro-3-(6-(3-metilpiridin-2-il)-[1,2,4]triazol[1,5-a]pirimidin-2-il)fenil)-2,4-

25 dimetiloxazol-5-carboxamida; N-(4-fluoro-3-(6-(3-metoxipiridin-2-il)-[1,2,4]triazol[1,5-a]pirimidin-2-il)fenil)-2,4-dimetiloxazol-5-carboxamida; N-(4-fluoro-3-(6-(5-metilpirazin-2-il)-[1,2,4]triazol[1,5-a]pirimidin-2-il)fenil)-2,4-dimetiloxazol-5-carboxamida; N-(4-fluoro-3-(6-(pirazin-2-il)-[1,2,4]triazol[1,5-a]pirimidin-2-il)fenil)-2,4-dimetiloxazol-5-carboxamida; N-(3-(6-(3-cloropiridin-2-il)-[1,2,4]triazol[1,5-a]pirimidin-2-il)-4-fluorofenil)-2,4-dimetiloxazol-5-carboxamida; N-(4-fluoro-3-

30 (6-(trimetilsilil)-[1,2,4]triazol[1,5-a]pirimidin-2-il)fenil)-2,4-dimetiloxazol-5-carboxamida; N-(4-fluoro-3-(6-(piperidin-1-il)-[1,2,4]triazol[1,5-a]pirimidin-2-il)fenil)-2,4-dimetiloxazol-5-carboxamida; N-(4-fluoro-3-(6-morfolino-[1,2,4]triazol[1,5-a]pirimidin-2-il)fenil)-2,4-dimetiloxazol-5-carboxamida; N-(3-(6-(etil(metil)amino)-[1,2,4]triazol[1,5-a]pirimidin-2-il)-4-fluorofenil)-2,4-

dimetiloxazol-5-carboxamida; N-(3-(6-(azetidin-1-il)-[1,2,4]triazol[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]triazol[1,5-a]pirimidin-2-il)fenil)-2,4-dimetiloxazol-5-carboxamida; N-(4-fluoro-3-(6-(isopropil(metil)amino)-[1,2,4]triazol[1,5-a]pirimidin-2-il)fenil)-2,4-dimetiloxazol-5-carboxamida; N-(3-(6-(dimetilamino)-[1,2,4]triazol[1,5-a]pirimidin-2-il)-4-fluorofenil)-2,4-dimetiloxazol-5-carboxamida; N-(3-(6-(dietilamino)-[1,2,4]triazol[1,5-a]pirimidin-2-il)-4-fluorofenil)-2,4-dimetiloxazol-5-carboxamida; N-(3-(6-(3,3-difluoroazetidin-1-il)-[1,2,4]triazol[1,5-a]pirimidin-2-il)-4-fluorofenil)-2,4-dimetiloxazol-5-carboxamida; N-(4-fluoro-3-(6-(pirrolidin-1-il)-[1,2,4]triazol[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]triazol[1,5-a]pirimidin-2-il)fenil)-2,4-dimetiloxazol-5-carboxamida; N-(4-fluoro-3-(6-(piperazin-1-il)-[1,2,4]triazol[1,5-a]pirimidin-2-il)fenil)-2,4-dimetiloxazol-5-carboxamida; N-(4-fluoro-3-(6-(isopropilamino)-[1,2,4]triazol[1,5-a]pirimidin-2-il)fenil)-2,4-dimetiloxazol-5-carboxamida; y (2-(5-(2,4-dimetiloxazol-5-carboxamido)-2-fluorofenil)-[1,2,4]triazol[1,5-a]pirimidin-6-il)carbamato de isopropilo.

En aún otra modalidad, los compuestos de la invención incluyen, pero no se limitan a los compuestos 81 a 97 listados en la Tabla 4, a saber:

N-(4-fluoro-3-(6-(piridin-2-il)-[1,2,4]triazol[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]triazol[1,5-a]pirimidin-2-il)fenil)-N,2,4-trimetiloxazol-5-carboxamida; N-(3-(6-(3-(difluorometil)piridin-2-il)-[1,2,4]triazol[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]triazol[1,5-a]pirimidin-2-il)-4-fluorofenil)-2,4-dimetiloxazol-5-carboxamida; 2,4-dimetil-N-(4-(6-fenil-[1,2,4]triazol[1,5-a]pirimidin-2-il)piridin-2-il)oxazol-5-carboxamida; 2,4-dimetil-N-(5-(6-fenil-[1,2,4]triazol[1,5-a]pirimidin-2-il)piridin-3-il)oxazol-5-carboxamida; 2,4-dimetil-N-(2-(6-fenil-[1,2,4]triazol[1,5-a]pirimidin-2-il)piridin-4-il)oxazol-5-carboxamida; N-(2,4-difluoro-3-(6-fenil-[1,2,4]triazol[1,5-a]pirimidin-2-il)fenil)-2,4-dimetiloxazol-5-carboxamida; 2,4-dimetil-N-(6-(6-fenil-[1,2,4]triazol[1,5-a]pirimidin-2-il)piridin-2-il)oxazol-5-carboxamida; N-(4-fluoro-3-(6-(pirrolidin-1-il)-[1,2,4]triazol[1,5-a]pirimidin-2-il)fenil)-2,4-dimetiloxazol-5-carboxamida; N-(2,4-difluoro-5-(6-fenil-[1,2,4]triazol[1,5-a]pirimidin-2-il)fenil)-2,4-dimetiloxazol-5-carboxamida; (*R*)-3-fluoro-N-(3-(6-fenil-[1,2,4]triazol[1,5-a]pirimidin-2-il)fenil)pirrolidina-1-carboxamida; (*R*)-N-(3-(6-cloro-[1,2,4]triazol[1,5-a]pirimidin-2-il)-4-fluorofenil)-3-fluoropirrolidina-1-carboxamida; N-(4-fluoro-3-(6-isopropil-[1,2,4]triazol[1,5-a]pirimidin-2-il)fenil)-2,4-dimetiloxazol-5-carboxamida; 2,4-dimetil-

N-(3-(6-fenil-[1,2,4]triazol[1,5-a]pirimidin-2-il)fenil)oxazol-5-carboxamida; N-(3-(6-(3,6-dihidro-2H-piran-4-il)-[1,2,4]triazol[1,5-a]pirimidin-2-il)fenil)-2,4-dimetiloxazol-5-carboxamida; y (R)-3-fluoro-N-(3-(6-fenil-[1,2,4]triazol[1,5-a]pirimidin-2-il)fenil)pirrolidina-1-carboxamida.

5 Se observa que los compuestos de las anteriores modalidades de la presente invención pueden estar en la forma de una sal farmacéuticamente aceptable. Es de notar aún más que los compuestos de la presente invención pueden ser una mezcla de estereoisómeros, o el compuesto puede comprender un único estereoisómero.

10 Otros compuestos de la invención se detallan en los Ejemplos, más adelante.

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

En otra modalidad, la composición farmacéutica es una formulación sólida adaptada para administración oral. En otra modalidad, la composición es una formulación líquida adaptada para administración oral. En aún otras modalidades, la composición es una tableta. En otra
20 modalidad, la composición es una formulación líquida adaptada para administración parenteral.

En aún otra modalidad, la composición farmacéutica está adaptada para la administración por una vía seleccionada del grupo que consiste de por vía oral, parenteral, intraperitoneal, intravenosa, intraarterial, transdérmica, sublingual, intramuscular, rectal, transbucal, intranasal,
25 liposomal, mediante inhalación, por vía vaginal, intraocular, a través de la administración local (por ejemplo, mediante catéter o stent), por vía subcutánea, intraadiposal, intraarticular e intratecal.

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

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

- 5 En aún otro aspecto, la presente solicitud se dirige a un compuesto o una composición farmacéutica según cualquiera de las modalidades anteriores y las variaciones para tratar, prevenir, inhibir, mejorar, o erradicar la patología y/o sintomatología de una enfermedad parasitaria, en donde la enfermedad parasitaria es leishmaniasis, tripanosomiasis humana africana, o enfermedad de Chagas. El compuesto o composición para el tratamiento de la
- 10 leishmaniasis, la tripanosomiasis humana africana o enfermedad de Chagas pueden incluir además un segundo agente que pueden ser otros medicamentos que son conocidos para el tratamiento de dichas enfermedades. Para el tratamiento de la leishmaniasis, el segundo agente incluye, pero no se limita a, antimonio de meglumina, estibogluconato, anfotericina, miltefosina y paromomicina. Para el tratamiento de la tripanosomiasis africana humana, el
- 15 segundo agente incluye, pero no se limita a, pentamidina, suramina, melarsoprol, y eflornitina. Para el tratamiento de la enfermedad de Chagas, el segundo agente incluye, pero no se limita a, benznidazol, nifurtimox o Anfotericina b.

- En aún otro aspecto, la presente invención está dirigida a un método para tratar, prevenir,
- 20 inhibir, mejorar, o erradicar la patología y/o sintomatología de una enfermedad parasitaria. El método implica administrar a un sujeto en necesidad del mismo, una cantidad terapéuticamente eficaz de un compuesto o una composición farmacéutica de acuerdo con las formas de modalidad y variaciones anteriores.

- 25 En una modalidad del método anterior para tratar, prevenir, inhibir, mejorar, 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 que causa la enfermedad parasitaria.

- 30 En otra modalidad del método anterior para tratar, prevenir, inhibir, mejorar, 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 que causan la enfermedad parasitaria.

En otra modalidad del método de la invención, la enfermedad a tratar es la leishmaniasis, tripanosomiasis africana humana, o la enfermedad de Chagas.

5 En aún otra modalidad del método de la invención, la enfermedad a tratar es la Leishmaniasis causada por el parásito *Leishmania donovani*, *Leishmania infantum*, *Leishmania braziliensis*, *Leishmania panamensis*, *Leishmania guayanensis*, *Leishmania amazonensis*, *Leishmania mexicana*, *Leishmania tropica*, o *Leishmania major*.

10 En aún otra modalidad del método de la invención, la enfermedad a tratar es la leishmaniasis visceral causada por el parásito *Leishmania donovani*.

En aun otra modalidad del método de la invención, la enfermedad que se está tratando es la tripanosomiasis africana humana causada por *Trypanosoma brucei*, en particular, por las sub-
15 especies T.b. gambiense o T.b. rhodesiense

En aún otra modalidad del método de la invención, la enfermedad a tratar es la enfermedad de Chagas, (también llamada tripanosomiasis americana) causada por *Trypanosoma cruzi*.

20 En el método anterior de la invención, los compuestos o composiciones farmacéuticas se pueden administrar antes de, simultáneamente con, o después de un segundo agente. El segundo agente puede haber otros medicamentos que se sabe que para el tratamiento de la leishmaniasis, la tripanosomiasis humana africana o la enfermedad de Chagas. En una variación particular para tratar la Leishmaniasis, el segundo agente se selecciona del
25 antimoniato de meglumina, estibogluconato, anfotericina, miltefosina y paromomicina. En otra variación para tratar la tripanosomiasis africana humana, el segundo agente se selecciona a partir de pentamidina, suramina, melarsoprol, y eflornitina. En otra variación particular del método para tratar la enfermedad de Chagas, el segundo agente se selecciona del benznidazol, nifurtimox o anfotericina B.

30 En otro aspecto, la invención está dirigida a un compuesto, sal, estereoisómero, o una composición farmacéutica del mismo, según cualquiera de las modalidades anteriores o variación, para tratar, prevenir, inhibir, mejorar, o la erradicación de 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 modalidad, la enfermedad es la leishmaniasis visceral causada por *Leishmania donovani*. En otra modalidad, la enfermedad es la tripanosomiasis africana humana causada por *Trypanosoma brucei*. En aún otra modalidad, la enfermedad es la enfermedad de Chagas causada por *Trypanosoma cruzi*.

En aún otro aspecto, la presente invención está dirigida al uso del compuesto, o una sal, un estereoisómero, o una composición farmacéutica del mismo, según cualquiera de las modalidades anteriores o variaciones en la fabricación de un medicamento para tratar, prevenir, inhibir, mejorar, o erradicar la patología y/o sintomatología de una enfermedad causada por *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 modalidad, el medicamento es para el tratamiento de la leishmaniasis visceral causada por *Leishmania donovani*. En otra modalidad, el medicamento es para el tratamiento de la tripanosomiasis africana humana causada por *Trypanosoma brucei*. En aún otra modalidad, el medicamento es para el tratamiento de la enfermedad de Chagas causada por *Trypanosoma cruzi*.

El medicamento, además del compuesto de la invención, puede incluir además un segundo agente. El segundo agente puede ser otros medicamentos que se conocen para el tratamiento de la leishmaniasis, la tripanosomiasis humana africana o la enfermedad de Chagas. En una variación particular del medicamento, para tratamiento de la Leishmaniasis, el segundo agente se selecciona del 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 otra variación particular del medicamento para tratar la enfermedad de Chagas, el segundo agente se selecciona del benznidazol, nifurtimox o anfotericina B.

En un aspecto adicional, la invención proporciona un método de tratamiento, prevención, inhibición, mejora, o erradicación de la patología y/o sintomatología de una enfermedad

causada por un parásito, en donde el método que comprende administrar a un sujeto en necesidad del mismo una cantidad terapéuticamente eficaz 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 enfermedad de Chagas.

5

En una modalidad del método de la invención inmediatamente anterior, el agente es capaz de inhibir la actividad proteolítica de tipo quimotripsina de los proteasomas.

10

En otra modalidad de las modalidades del método de la invención, el agente capaz de inhibir la actividad proteolítica de tipo quimotripsina del proteasoma del parásito es un compuesto de bajo peso molecular.

15

En otra modalidad de las modalidades del método de la invención, el compuesto de bajo peso molecular es un compuesto de la presente invención.

En otro aspecto, la invención se relaciona con un kit que comprende un compuesto de una cualquiera de las modalidades y variaciones anteriores, y opcionalmente un segundo agente terapéutico. En una variación particular, el kit comprende el compuesto en una forma de dosis múltiple.

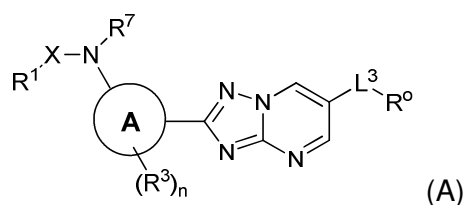
20

MODALIDADES ENUMERADAS

Varias modalidades enumeradas de la invención se describen en la presente. Se reconocerá que las características especificadas en cada modalidad pueden combinarse con otras características especificadas para proporcionar modalidades adicionales de la presente invención.

25

En una primera modalidad, la invención proporciona un compuesto de la Fórmula (A):



o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, 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 nitrógeno, alquilo C_{1-4} , alcoxilo C_{1-6} , amino, alquilamino C_{1-6} , di-alquilamino C_{1-6} , $-\text{N}(\text{C}_2\text{H}_5)_2$, cicloalquilo C_{3-6} , heterocicloalquilo C_{4-6} ,
5 heterocicloalquenilo C_{4-8} , y heteroarilo C_{5-9} , en donde el alcoxilo C_{1-6} , alquilamino C_{1-6} ,
cicloalquilo C_{3-6} , heterocicloalquilo C_{4-6} , heterocicloalquenilo C_{4-8} , o heteroarilo C_{5-9} de R^1 es
sustituido o no sustituido por 1-2 sustituyentes seleccionados independientemente a partir
de halógeno, ciano, alquilo C_{1-4} , haloalquilo C_{1-4} , alcoxilo C_{1-4} , amino, alquilamino C_{1-4} ,
dialquilamino C_{1-4} , y hidroxicarbonilo, y alquilcarbonilo C_{1-4} ;

10 R^3 se selecciona a partir de hidrógeno, halógeno; ciano; alquilo C_{1-4} ; haloalquilo C_{1-4} ;
y n es 0, 1, o 2:

R^7 se selecciona a partir de hidrógeno o alquilo C_{1-4} ;

L^3 es un enlace, fenileno o heteroarileno C^{5-6} ;

R^0 se selecciona de hidrógeno, hidroxilo, halógeno, nitrógeno, $-\text{N} = \text{CHN}(\text{CH}_3)_2$,
15 alquilo C_{1-4} , heterocicloalquilo C_{4-6} , alquilo C_{1-4} , alcoxilo C_{1-4} , $-\text{NR}^{2a}\text{R}^{2b}$, $-\text{NR}^5\text{C}(\text{O})\text{R}^6$, $-\text{NR}^5\text{S}$
 $(\text{O})_2\text{R}_8$, $-\text{Si}(\text{CH}_3)_3$, cicloalquilo C_{3-6} , cicloalquenilo C_{5-6} , heterocicloalquilo C_{4-6} ,
heterocicloalquenilo C_{5-8} , arilo C_{6-10} , y heteroarilo C_{5-6} ; en donde

el alquilo C_{1-4} o alcoxilo C_{1-4} de R^0 es sustituido o no sustituido por 1-2
sustituyentes independientemente seleccionados a partir de alcoxilo C_{1-4} , amino,
20 fenilo y heteroarilo C_{5-6} ; en donde el sustituyente fenilo o heteroarilo C_{5-6} de R^0 es no
sustituido o sustituido adicionalmente por halógeno o alquilo C_{1-4} ;

el cicloalquilo C_{3-6} , cicloalquenilo C_{5-6} , heterocicloalquilo C_{4-6} ,
heterocicloalquenilo C_{5-8} , arilo C_{6-10} , y heteroarilo C_{5-6} de R^0 es no sustituido o
sustituido por 1 a 4 sustituyentes independientemente seleccionados a partir de
25 halógeno, oxo, alquilo C_{1-4} , hidroxialquilo C_{1-4} , haloalquilo C_{1-4} , $-(\text{CH}_2)_{1-4}\text{NR}^a\text{R}^b$,
heterocicloalquilo C_{4-6} , alquilo C_{1-4} , bencilo, alcoxilo C_{1-4} , amino, alquilamino C_{1-4} ,
dialquilamino C_{1-4} , heterocicloalquilo C_{4-6} no sustituido y heterocicloalquilo C_{4-6}
sustituido por alquilo C_{1-4} , en donde R^a y R^b se seleccionan cada uno
independientemente a partir de hidrógeno, alquilo C_{1-4} , y cicloalquilo C_{3-6} ;

30 R^{2a} es hidrógeno o alquilo C_{1-4} ;

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

C₄₋₆, fenilo o heteroarilo C₅₋₆, en donde el heterocicloalquilo C₄₋₆, fenilo o heteroarilo C₅₋₆ sustituyente de R^{2b} es no sustituido o sustituido por hidroxilo, halo o alquilo C₁₋₄;

R⁵ es hidrógeno o alquilo C₁₋₄;

R⁶ se selecciona a partir de hidrógeno, alquilo C₁₋₄, alcoxilo C₁₋₄, cicloalquiloxilo C₃₋₆, amino, cicloalquilo C₃₋₆, heterocicloalquilo C₄₋₆, y heteroarilo C₅₋₆, en donde

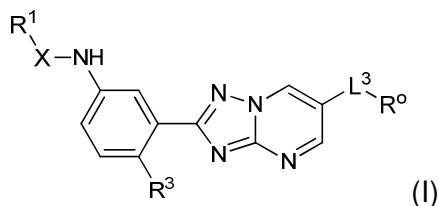
el alquilo C₁₋₄, alcoxilo C₁₋₄, cicloalquiloxilo C₃₋₆, o amino de R⁶ es sustituido o no sustituido por 1 a 2 sustituyentes independientemente seleccionados a partir de halógeno, hidroxilo, alquilo C₁₋₄, halo-alquilo C₁₋₄, alcoxilo C₁₋₄, -NR^{9a}R^{9b}, cicloalquilo C₃₋₆, heterocicloalquilo C₅₋₆, y heteroarilo C₅₋₆, en donde R^{9a} es hidrógeno o alquilo C₁₋₄, R^{9b} se selecciona a partir de hidrógeno, alquilo C₁₋₄, alquilcarbonilo C₁₋₄ y alcoxycarbonilo C₁₋₄, y el sustituyente heterocicloalquilo C₅₋₆ o heteroarilo C₅₋₆ de R⁶ es sustituido o no sustituido por 1-2 sustituyentes independientemente seleccionados a partir de hidroxilo, alquilo C₁₋₄ y alcoxycarbonilo C₁₋₄,

el cicloalquilo C₃₋₆ o heterocicloalquilo C₄₋₆ de R⁶ es sustituido o no sustituido por 1 a 2 sustituyentes independientemente seleccionados a partir de halógeno, ciano, hidroxilo, alquilo C₁₋₄, haloalquilo C₁₋₄, alcoxilo C₁₋₄, alquilalquilo C₁₋₄, alcoxilo C₁₋₄, amino, alquilamino C₁₋₄, di-alquilamino C₁₋₄, aminocarbonilo, alcoxycarbonilo C₁₋₄, y alcoxycarbonilamino C₁₋₄ alquilo C₁₋₄, y

el heteroarilo C₅₋₆ de R⁶ es sustituido o no sustituido por 1 a 2 sustituyentes independientemente seleccionados a partir de hidroxilo, alquilo C₁₋₄, alcoxilo C₁₋₄, amino, alquilamino C₁₋₄, di-alquilamino C₁₋₄, y alcoxycarbonilo C₁₋₄; y

R⁸ es alquilo C₁₋₄ o alquilamino C₁₋₄.

Modalidad 2. Un compuesto según la Modalidad 1, o una sal farmacéuticamente aceptable, o un esteroisómero del mismo, en donde el compuesto se representa por la Fórmula (I),



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

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

R^1 se selecciona a partir de nitrógeno, alquilo C_{1-4} , alcoxilo C_{1-6} , amino, alquilamino C_{1-6} , di-alquilamino C_{1-6} , cicloalquilo C_{3-6} , heterocicloalquilo C_{4-6} , heterocicloalquenilo C_{4-8} , y
5 heteroarilo C_{5-9} , en donde el alcoxilo C_{1-6} , alquilamino C_{1-6} , cicloalquilo C_{3-6} , heterocicloalquilo C_{4-6} , heterocicloalquenilo C_{4-8} , o heteroarilo C_{5-9} de R^1 es sustituido o no sustituido por 1-2 sustituyentes independientemente seleccionados a partir de halógeno, ciano, alquilo C_{1-4} , halo-alquilo C_{1-4} , alcoxilo C_{1-4} , amino, alquilamino C_{1-4} , di-alquilamino C_{1-4} , y hidroxicarbonilo, y alquilcarbonilo C_{1-4} ;

10 R^3 se selecciona a partir de hidrógeno, halógeno, ciano, alquilo C_{1-4} , y halo-alquilo C_{1-4} ;

L^3 es un enlace, fenileno o heteroarileno C^{5-6} ;

R^0 se selecciona de hidrógeno, hidroxilo, halógeno, nitrógeno, $-\text{N} = \text{CHN}(\text{CH}_3)_2$, alquilo C_{1-4} , heterocicloalquilo C_{4-6} , alquilo C_{1-4} , alcoxilo C_{1-4} , $-\text{NR}^{2a}\text{R}^{2b}$, $-\text{NR}^5\text{C}(\text{O})\text{R}^6$, $-\text{NR}^5\text{S}(\text{O})_2\text{R}_8$, $-\text{Si}(\text{CH}_3)_3$, cicloalquilo C_{3-6} , cicloalquenilo C_{5-6} , heterocicloalquilo C_{4-6} ,
15 heterocicloalquenilo C_{5-6} , arilo C_{6-10} , y heteroarilo C_{5-6} ; en donde

el alquilo C_{1-4} o alcoxilo C_{1-4} de R^0 es sustituido o no sustituido por 1-2 sustituyentes independientemente seleccionados a partir de alcoxilo C_{1-4} , amino, fenilo y heteroarilo C_{5-6} ; en donde el sustituyente fenilo o heteroarilo C_{5-6} de R^0 es
20 sustituido o no sustituido por halógeno o alquilo C_{1-4} ;

el cicloalquilo C_{3-6} , cicloalquenilo C_{5-6} , heterocicloalquilo C_{4-6} , heterocicloalquenilo C_{5-6} , arilo C_{6-10} , y heteroarilo C_{5-6} de R^0 es no sustituido o sustituido por 1 a 4 sustituyentes independientemente seleccionados a partir de halógeno, oxo, alquilo C_{1-4} , hidroxialquilo C_{1-4} , haloalquilo C_{1-4} , $-(\text{CH}_2)_{1-4}\text{NR}^a\text{R}^b$,
25 heterocicloalquilo C_{4-6} , alquilo C_{1-4} , bencilo, alcoxilo C_{1-4} , amino, alquilamino C_{1-4} , dialquilamino C_{1-4} , heterocicloalquilo C_{4-6} no sustituido y heterocicloalquilo C_{4-6} sustituido por alquilo C_{1-4} en donde R^a y R^b se seleccionan cada uno independientemente a partir de hidrógeno, alquilo C_{1-4} , y cicloalquilo C_{3-6} ;

R^{2a} es hidrógeno o alquilo C_{1-4} ;

30 R^{2b} se selecciona a partir de hidrógeno, alquilo C_{1-4} y $-\text{C}(\text{O})\text{OCH}(\text{CH}_3)_2$, en donde el alquilo C_{1-4} de R^{2b} es no sustituido o sustituido por amino, heterocicloalquilo C_{4-6} , fenilo o heteroarilo C_{5-6} , en donde el heterocicloalquilo C_{4-6} , fenilo o heteroarilo C_{5-6} sustituyente de R^{2b} es no sustituido o sustituido por hidroxilo, halo o alquilo C_{1-4} ;

R⁵ es hidrógeno o alquilo C₁₋₄;

R⁶ se selecciona a partir de hidrógeno, alquilo C₁₋₄, alcoxilo C₁₋₄, cicloalquiloxilo C₃₋₆, amino, cicloalquilo C₃₋₆, heterocicloalquilo C₅₋₆, y heteroarilo C₅₋₆, en donde

el alquilo C₁₋₄, alcoxilo C₁₋₄, cicloalquiloxilo C₃₋₆, o amino de R⁶ es sustituido o no sustituido por 1 a 2 sustituyentes independientemente seleccionados a partir de halógeno, hidroxilo, alquilo C₁₋₄, halo-alquilo C₁₋₄, alcoxilo C₁₋₄, -NR^{9a}R^{9b}, cicloalquilo C₃₋₆, heterocicloalquilo C₅₋₆, y heteroarilo C₅₋₆, en donde R^{9a} es hidrógeno o alquilo C₁₋₄, R^{9b} se selecciona a partir de hidrógeno, alquilo C₁₋₄, alquilcarbonilo C₁₋₄ y alcoxicarbonilo C₁₋₄, y el sustituyente heterocicloalquilo C₅₋₆ o heteroarilo C₅₋₆ de R⁶ es cada uno no sustituido o sustituido por 1-2 sustituyentes independientemente seleccionados a partir de hidroxilo, alquil C₁₋₄ y alcoxicarbonilo C₁₋₄,

el cicloalquilo C₃₋₆ o heterocicloalquilo C₄₋₆ de R⁶ es sustituido o no sustituido por 1 a 2 sustituyentes independientemente seleccionados a partir de halógeno, ciano, hidroxilo, alquilo C₁₋₄, haloalquilo C₁₋₄, alcoxilo C₁₋₄, alquiloxilo C₁₋₄, alcoxilo C₁₋₄, amino, alquilamino C₁₋₄, di-alquilamino C₁₋₄, aminocarbonilo, alcoxicarbonilo C₁₋₄, y alcoxicarbonilamino C₁₋₄ alquilo C₁₋₄, y

el heteroarilo C₅₋₆ de R⁶ es sustituido o no sustituido por 1 a 2 sustituyentes independientemente seleccionados a partir de hidroxilo, alquilo C₁₋₄, alcoxilo C₁₋₄, amino, alquilamino C₁₋₄, di-alquilamino C₁₋₄, y alcoxicarbonilo C₁₋₄; y

R⁸ es alquilo C₁₋₄ o alquilamino C₁₋₄.

Modalidad 3. Un compuesto según la Modalidad 1 a 2, o una sal farmacéuticamente aceptable, o un esteroisómero del mismo, en donde X es -C(O)-.

Modalidad 4. Un compuesto según cualquiera de las Modalidades 1 a 3 o una sal farmacéuticamente aceptable, o estereoisómero del mismo, en donde R¹ se selecciona a partir de alquilo C₁₋₄, alcoxilo C₁₋₄, amino, alquilamino C₁₋₄, di-alquilamino C₁₋₄, cicloalquilo C₃₋₆, heterocicloalquilo C₄₋₆, y heteroarilo C₅₋₆, en donde

el alcoxilo C₁₋₆ o alquilamino C₁₋₆ de R¹ es sustituido o no sustituido por 1 a 2 sustituyentes independientemente seleccionados a partir de alquilo C₁₋₄ y alcoxilo C₁₋₄; y

el cicloalquilo C₃₋₆, heterocicloalquilo C₄₋₆ o heteroarilo C₅₋₆ de R¹ es sustituido o no sustituido por 1 a 2 sustituyentes independientemente seleccionados a partir de halógeno, ciano, alquilo C₁₋₄, halo-alquilo, C₁₋₄alcoxilo, amino, alquilamino C₁₋₆, di-alquilamino C₁₋₆, y hidroxicarbonilo.

5

Modalidad 5. Un compuesto según cualquiera de las Modalidades 1 a 3 o una sal farmacéuticamente aceptable, o un esteroisómero del mismo, en donde R₁ se selecciona a partir de alcoxilo C₁₋₄, di-alquilamino C₁₋₄, ciclobutilo, azetidino, pirrolidinilo, furanilo y oxazolilo, en donde el ciclobutilo, azetidino, pirrolidinilo, furanilo o oxazolilo es sustituido o no sustituido por 1 a 2 sustituyentes independientemente seleccionados a partir de halógeno, alquilo C₁₋₄, alcoxilo C₁₋₄, di-alquilamino C₁₋₄, y hidroxicarbonilo.

10

Modalidad 6. Un compuesto según cualquiera de las Modalidades 1 a 5, o una sal farmacéuticamente aceptable, o un esteroisómero del mismo, en donde R₃ es halógeno.

15

Modalidad 7. Un compuesto según cualquiera de las Modalidades 1 a 6, o una sal farmacéuticamente aceptable, o un esteroisómero del mismo, en donde L³ es un enlace.

Modalidad 8. Un compuesto según cualquiera de las Modalidades 1 a 7, o una sal farmacéuticamente aceptable, o un esteroisómero del mismo, en donde R⁰ se selecciona a partir de hidrógeno, hidroxilo, halógeno, alquilo C₁₋₄, alcoxilo C₁₋₄, amino, alquilamino C₁₋₄, di-alquilamino C₁₋₄, -NH(CH₂)₁₋₂-fenilo, -NR⁵C(O)R⁶, -Si(CH₃)₃, cicloalquilo C₃₋₆, cicloalquenilo C₅₋₆, heterocicloalquilo C₄₋₆, heterocicloalquenilo C₄₋₆, fenilo, y heteroarilo C₅₋₆, en donde

20

el cicloalquilo C₃₋₆, cicloalquenilo C₅₋₆, heterocicloalquilo C₄₋₆, heterocicloalquenilo C₄₋₆, fenilo, o heteroarilo C₅₋₆ de R⁰ es sustituido o no sustituido por 1 a 4 sustituyentes independientemente seleccionados a partir de halógeno, alquilo C₁₋₄, -(CH₂)₁₋₄OH, halo-alquilo C₁₋₄, -(CH₂)₁₋₄NR^aR^b, heterocicloalquilo C₄₋₆alquilo C₁₋₄, bencilo, alcoxilo C₁₋₄, amino, alquilamino C₁₋₄, di-alquilamino C₁₋₄, heterocicloalquilo C₆ no sustituido y heterocicloalquilo C₆ sustituido por alquilo C₁₋₄, en donde R^a y R^b son cada uno independientemente seleccionados a partir de hidrógeno, alquilo C₁₋₄ y cicloalquilo C₃₋₆;

25

R₅ es hidrógeno o alquilo C₁₋₄; y

R₆ se selecciona a partir de alquilo C₁₋₆, alcoxilo C₁₋₆, cicloalquilo C₃₋₆, heterocicloalquilo C₅₋₆, y heteroarilo C₅₋₆, cada uno de los cuales son sustituido o no

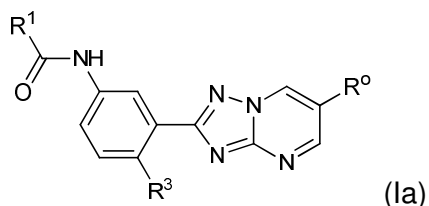
30

sustituido por 1 a 2 sustituyentes independientemente seleccionados a partir de hidroxilo, alquilo C₁₋₆, alcoxilo C₁₋₄, amino, y alquilamino C₁₋₄.

Modalidad 9. Un compuesto según cualquiera de las Modalidades 1 a 7, o una sal

farmacéuticamente aceptable, o un esteroisómero del mismo, en donde R⁰ se selecciona a partir de hidrógeno, cloro, bromo, terc-butilo, isopropilamino, isopropoxycarbonilamino, metiletilamino, metilisopropilamino, dimetilamino, dietilamino, -Si(CH₃)₃, ciclopropilo, ciclopentenilo, azetidino, pirrolidinilo, piperidinilo, piperazinilo, morfolinilo, 2,5-dihidro-1H-pirrolilo, 1,2,5,6-tetrahidropiridinilo, 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-tetrahidropiridinilo, 3,6-dihidro-2H-piranilo, pirazolilo, fenilo, piridinilo, o pirazinilo es sustituido o no sustituido por 1 a 4 sustituyentes independientemente seleccionados a partir de flúor, cloro, alquilo C₁₋₄, trifluorometilo, morfoliniletilo, bencilo, alcoxilo C₁₋₄, piperazinilo, N-metilpiperazinilo, y morfolinilo.

Modalidad 10. Un compuesto según la Modalidad 1 a 2, en donde el compuesto se representa por la Fórmula la:



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

R¹ se selecciona a partir de alcoxilo C₁₋₄, di-alquilamino C₁₋₄, cicloalquilo C₃₋₆, heterocicloalquilo C₄₋₆, y heteroarilo C₅₋₆, en donde el cicloalquilo C₃₋₆, heterocicloalquilo C₄₋₆, o heteroarilo C₅₋₆ es sustituido o no sustituido por 1 a 2 sustituyentes independientemente seleccionados a partir de halógeno, alquilo C₁₋₄, alcoxilo C₁₋₄, di-alquilamino C₁₋₄, y hidroxicarbonilo;

R³ es halógeno;

R⁰ se selecciona a partir de hidrógeno, halógeno, alquilo C₁₋₄, -NR^{2a}R^{2b}, -Si(CH₃)₃, cicloalquilo C₃₋₆, cicloalquenilo C₅₋₆, heterocicloalquilo C₄₋₆, heterocicloalquenilo C₅₋₆, fenilo, y heteroarilo C₅₋₆; en donde

R^{2a} es hidrógeno o alquilo C₁₋₄;

R^{2b} se selecciona a partir de hidrógeno, alquilo C₁₋₄, y -C(O)OCH(CH₃)₂; y

el cicloalquilo C₃₋₆, cicloalquenilo C₅₋₆, heterocicloalquilo C₄₋₆, heterocicloalquenilo

C₅₋₆, fenilo, o heteroarilo C₅₋₆ de R⁰ es sustituido o no sustituido por 1 a 4 sustituyentes

5 independientemente seleccionados a partir de halógeno, alquilo C₁₋₄, halo-alquilo C₁₋₄, heterocicloalquilo C₄₋₆, alquilo C₁₋₄, bencilo, alcoxilo C₁₋₄, heterocicloalquilo C₆ no sustituido, y heterocicloalquilo C₆ sustituido por alquilo C₁₋₄.

Modalidad 11. Un compuesto según la Modalidad 10, o una sal farmacéuticamente aceptable,
10 o un esteroisómero del mismo, en donde

R¹ es oxazolilo o pirrolidinilo, en donde el oxazolilo o pirrolidinilo es sustituido o no sustituido por 1 a 2 sustituyentes independientemente seleccionados a partir de halógeno, alquilo C₁₋₄, alcoxilo C₁₋₄, di-alquilamino C₁₋₄, y hidroxicarbonilo;

R³ es flúor o cloro;

15 R⁰ se selecciona a partir de alquilo C₁₋₄, pirrolidinilo, fenilo y piridinilo, en donde el pirrolidinilo, fenilo o piridinilo es sustituido o no sustituido por un sustituyente seleccionado a partir de halógeno, alquilo C₁₋₄, halo-alquilo C₁₋₄, alcoxilo C₁₋₄, heterocicloalquilo C₆ no sustituido, y alquilo C₁₋₄ heterocicloalquilo C₆ sustituido.

20 Modalidad 12. Un compuesto o una sal farmacéuticamente aceptable, o un esteroisómero del mismo; de acuerdo con la modalidad 1, seleccionado de los compuestos 1 a 97, listados en la tabla 1.

25 Modalidad 13. Un compuesto o una sal farmacéuticamente aceptable, o un esteroisómero del mismo; de acuerdo con la modalidad 2, seleccionado de los compuestos 1 a 80, listados en la tabla 4.

30 Modalidad 14. Una composición farmacéutica que comprende un compuesto según cualquiera de las modalidades 1 a 13 como un ingrediente activo y al menos un excipiente.

Modalidad 15. Un método para tratar, prevenir, inhibir, mejorar, o erradicar la patología y/o sintomatología de una enfermedad causada por un parásito, que comprende administrar a un sujeto en necesidad del mismo una cantidad terapéuticamente eficaz de un compuesto de acuerdo con una cualquiera de las modalidades 1 a 13 o una composición según la modalidad 14, en donde la enfermedad parasitaria se selecciona de Leishmaniasis, tripanosomiasis africana humana, y la enfermedad de Chagas.

Modalidad 16. El método según la modalidad 15, en donde el compuesto es capaz de inhibir la actividad proteolítica de los proteasomas de dicho parásito.

Modalidad 17. El método de acuerdo con la modalidad 15, en donde el compuesto es capaz de inhibir la actividad proteolítica similar a quimiotripsina de los proteasomas de dicho parásito.

Modalidad 18. El método de acuerdo con una cualquiera de las modalidades 15 a 17, en el que la enfermedad parasitaria es leishmaniasis.

Modalidad 19. El método según la modalidad 18, que comprende además la administración de un segundo agente seleccionado de estibogluconato, antimonio de meglumina, anfotericina, miltefosina y paromomicina.

Modalidad 20. El método de acuerdo con una cualquiera de las modalidades 15 a 17, en el que la enfermedad parasitaria es tripanosomiasis africana humana.

Modalidad 21. El método según la modalidad 20, que comprende además la administración de un segundo agente seleccionado de pentamidina, suramina, melarsoprol, eflornitina, y nifurtimox.

Modalidad 22. El método de acuerdo con una cualquiera de las modalidades 15 a 17, en donde la enfermedad parasitaria es la enfermedad de Chagas.

Modalidad 23. El método según la modalidad 22, que comprende además la administración de un segundo agente seleccionado del benznidazol, nifurtimox y Anfotericina.

Modalidad 24. Un compuesto, o una sal, tautómero o estereoisómero del mismo, de acuerdo con una cualquiera de las modalidades 1 a 13 o una composición farmacéutica de acuerdo con la modalidad 14, para tratar, prevenir, inhibir, mejorar, o erradicar la patología y/o
5 Leishmaniasis, tripanosomiasis africana humana y la enfermedad de Chagas, y en donde el compuesto se usa opcionalmente en combinación con un segundo agente.

Modalidad 25. El compuesto o composición según la modalidad 24, el compuesto es capaz de inhibir la actividad proteolítica de los proteasomas de dicho parásito.

10

Modalidad 26. EL compuesto o composición de acuerdo con la modalidad 24, en donde el compuesto es capaz de inhibir la actividad proteolítica tipo quimotripsina de los proteosomas de dicho parásito.

15 Modalidad 27. El compuesto o composición de una cualquiera de las modalidades 24 a 26, en donde la enfermedad parasitaria es Leishmaniasis, en el que el segundo agente se selecciona entre estibogluconato, antimoniato de meglumina, Anfotericina, Miltefosina y paromomicina

20 Modalidad 28. El compuesto o composición de una cualquiera de las modalidades 24 a 26, en donde la enfermedad parasitaria es la tripanosomiasis africana humana, en donde el segundo agente se selecciona de pentamidina, suramina, melarsoprol, eflornitina, y nifurtimox.

25 Modalidad 29. El compuesto o composición de una cualquiera de las modalidades 24 a 26, en donde la enfermedad parasitaria es la enfermedad de Chagas, en donde el segundo agente se selecciona del benznidazol, nifurtimox y Anfotericina.

30 Modalidad 30. El uso de un compuesto según una cualquiera de las modalidades 1 a 13 para la fabricación de un medicamento para tratar, prevenir, inhibir, mejorar, o erradicar la patología y/o sintomatología de una enfermedad parasitaria, en donde la enfermedad se selecciona entre Leishmaniasis, tripanosomiasis africana humana y enfermedad de Chagas.

Modalidad 31. Un método para tratar, prevenir, inhibir, mejorar, o erradicar la patología y/o sintomatología de una enfermedad causada por un parásito, que comprende administrar a un

sujeto en necesidad del mismo una cantidad terapéuticamente eficaz de un agente capaz de inhibir la actividad de los proteasomas del parásito, en donde la enfermedad se selecciona entre leishmaniasis, tripanosomiasis africana humana y enfermedad de Chagas.

- 5 Modalidad 32. El método según la modalidad 31, en donde el compuesto es capaz de inhibir la actividad proteolítica tipo quimotripsina de los proteosomas de dicho parásito.

Modalidad 33. El método según la modalidad 31 o 32, en donde el agente es un compuesto de bajo peso molecular.

10

Modalidad 34. El método de la reivindicación 33, en donde el compuesto de bajo peso molecular es un compuesto de una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 13.

15

También como se utiliza en la presente, el término "un isómero óptico" o "un estereoisómero" se refiere a cualquiera de las diferentes configuraciones estereoisoméricas que pueden existir para un compuesto dado de la presente invención e incluye isómeros geométricos. Se entiende que un sustituyente puede estar unido a un centro quiral de un átomo de carbono. El término "quiral" se refiere a moléculas que tienen la propiedad de no poder ser superpuestas sobre su imagen especular, mientras que el término "aquiral" se refiere a las moléculas que son superpuestas sobre su imagen especular. Por lo tanto, el invento incluye enantiómeros, diastereoisómeros o racematos del compuesto. Los "enantiómeros" son un par de estereoisómeros que son imágenes especulares que no pueden ser superpuestas entre sí. Una mezcla 1:1 de un par de enantiómeros es una mezcla "racémica". El término se utiliza para designar una mezcla racémica donde sea apropiado. Los "diastereoisómeros" son estereoisómeros que tienen al menos dos átomos asimétricos, pero los cuales no son imágenes especulares entre sí. La estereoquímica absoluta es especificada según el sistema R- S de Cahn- Ingold- Prelog. Cuando un compuesto es un enantiómero puro la estereoquímica de cada carbono quiral puede especificarse por cualquiera R o S. Compuestos resueltos cuya configuración absoluta se desconoce pueden designarse (+) o (-) dependiendo de la dirección (dextro- o levorotatoria) que rotan el plano de luz polarizada según la longitud de onda de la línea D del sodio. Ciertos compuestos descritos la presente contienen uno o más centros asimétricos o ejes y pueden así dar origen a enantiómeros, diastereoisómeros, y otras

20

25

30

formas estereoisoméricas que serán definidas, en términos de la estereoquímica absoluta, como (*R*)- o (*S*)- .

Dependiendo de la elección de los materiales de inicio y 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 isómeros ópticos puros, o como mezclas de isómeros, tales como racematos y mezclas de diastereoisómeros, en función del número de átomos de carbono asimétricos. La presente invención se entiende incluye todos los isómeros posibles, incluyendo mezclas racémicas, mezclas diasterioméricas y formas ópticamente puras. Isómeros (*R*)- y (*S*)- ópticamente activos pueden prepararse utilizando sintones quirales o reactivos quirales, o resolverse utilizando técnicas convencionales. Si el compuesto contiene un enlace doble, el sustituyente puede ser de configuración *E* o *Z*. Si el compuesto contiene un cicloalquilo disustituido, el sustituyente cicloalquilo puede tener una configuración *cis*- o - *trans*. Todas las formas tautoméricas también son incluidas.

Como se utiliza en la presente, los términos “sal” o “sales” se refieren a una sal de adición ácida o de adición alcalina de un compuesto de la invención. “Sales” incluyen en particular “sales farmacéuticamente aceptables”. El término “sales farmacéuticamente aceptables” se refiere a sales que retienen la efectividad biológica y propiedades de los compuestos de este invento y, que típicamente son biológicamente o de otra manera deseables. En muchos casos, los compuestos de la presente invención son capaces de formar sales ácidas y/o alcalinas en virtud de la presencia de grupos amino y/o carboxilo o grupos similares de los mismos.

Sales de adición ácida farmacéuticamente aceptables pueden formarse con ácidos inorgánicos y ácidos orgánicos, ej., acetato, aspartato, benzoato, besilato, bromuro/hidrobromuro, bicarbonato/carbonato, bisulfato/sulfato, canforsulfonato, cloruro/hidrocloreto, clorteofilonato, citrato, etanodisulfonato, fumarato, gluceptato, gluconato, glucuronato, hipurato, hidroyoduro/yoduro, isetionato, lactato, lactobionato, laurilsulfato, malato, maleato, malonato, mandelato, mesilato, metilsulfato, naftoato, napsilato, nicotinato, nitrato, octadecanoato, oleato, oxalato, palmitato, pamoato, fosfato/fosfato de hidrógeno/fosfato de dihidrógeno, poligalacturonato, propionato, estearato, succinato, sulfosalicilato, tartrato, tosilato y sales de trifluoroacetato.

Ácidos inorgánicos a partir de los cuales las sales pueden derivarse incluyen, por ejemplo, ácido clorhídrico, ácido hidrobromico, ácido sulfúrico, ácido nítrico, ácido fosfórico, y similares.

Ácidos orgánicos de tales sales pueden derivarse incluyendo, por ejemplo, ácido acético, ácido propiónico, ácido glicólico, ácido oxálico, ácido maléico, ácido manólico, ácido succínico, ácido fumárico, ácido tartárico, ácido cítrico, ácido benzoico, ácido mandélico, ácido metanosulfónico, ácido etanosulfónico, ácido toluensulfónico, ácido sulfosalicílico, y similares. Las sales de adición alcalina farmacéuticamente aceptables pueden formarse con bases inorgánicas y orgánicas.

Bases inorgánicas a partir de las cuales las sales pueden derivarse incluyen, por ejemplo, sales y metales de amonio de las columnas I a XII de la tabla periódica. En ciertas modalidades, las sales se derivan a partir de sodio, potasio, amonio, calcio, magnesio, hierro, plata, zinc, y cobre; sales particularmente apropiadas incluyen sales de amonio, potasio, sodio, calcio y magnesio.

Bases orgánicas a partir de las cuales pueden derivarse las sales incluyen, por ejemplo, aminas primarias, secundarias y terciarias, aminas sustituidas incluyendo aminas sustituidas de ocurrencia natural, aminas cíclicas, resinas de intercambio de iones alcalinos, y similares. Ciertas aminas orgánicas incluyen esopropilamina, benzatina, colinato, dietanolamina, dietilamina, lisina, meglumina, piperazina y trometamina.

Las sales farmacéuticamente aceptables del presente invento pueden sintetizarse a partir de una fracción alcalina o ácida, mediante métodos químicos convencionales. Generalmente, tales sales pueden prepararse al reaccionar formas ácidas libres de estos compuestos con una cantidad estequiométrica de la base apropiada (tales como hidróxido, carbonato, bicarbonato de Na, Ca, Mg, o K o similares), o al reaccionar formas alcalinas libres de estos compuestos con una cantidad estequiométrica del ácido apropiado. Típicamente, tales reacciones se realizan en agua o en un solvente orgánico, o en una mezcla de los dos. Generalmente, el uso de medios no acuosos tipo éter, acetato de etilo, etanol, isopropanol, o acetonitrilo es deseable, donde pueda realizarse. Listas de sales apropiadas adicionales pueden encontrarse, ej., en “*Remington's Pharmaceutical Sciences*”, 20th ed., Mack Publishing Company, Easton, Pa., (1985); y en “*Handbook of Pharmaceutical Salts: Properties, Selection, and Use*” de Stahl y Wermuth (Wiley-VCH, Weinheim, Alemania, 2002).

Cualquier fórmula dada en la presente también pretende representar formas no rotuladas así como también formas rotuladas isotópicamente de los compuestos. Los compuestos isotópicamente rotulados tienen estructuras representadas por las fórmulas dadas en la presente excepto que uno o más átomos son reemplazados por un átomo que tiene un número de masa o masa atómica seleccionada. Ejemplos de isótopos que pueden incorporarse en compuestos del invento incluyen 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 rotulados como se definen en la presente, por ejemplo aquellos en los cuales isótopos radioactivos, tales como ^3H , y ^{14}C , o aquellos en los cuales isótopos no radioactivos, tales como ^2H y ^{13}C están presentes. Tales compuestos rotulados isotópicamente son útiles en estudios metabólicos (con ^{14}C), estudios cinéticos de reacción (con, por ejemplo ^2H o ^3H), técnicas de detección o visualización, tales como tomografía de emisión de positrones (PET) o tomografía computarizada de emisión de fotones individuales (SPECT) incluyen ensayo de distribución tisular de sustratos o fármacos, o tratamientos radioactivos de pacientes. En particular, un ^{18}F o un compuesto rotulado pueden ser particularmente deseados para estudios PET o SPECT. Compuestos isotópicamente rotulados de la fórmula (I) pueden generalmente prepararse mediante técnicas convencionales conocidas por aquellos con experiencia en el estado de la técnica o mediante procesos análogos a aquellos descritos en los Ejemplos y Preparaciones anexos utilizando un reactivo isotópicamente rotulado apropiado en cambio del reactivo no rotulado previamente empleado.

Además, la sustitución con isótopos más pesados, particularmente deuterio (es decir, ^2H o D) puede proporcionar ciertas ventajas terapéuticas que resultan a partir de la mayor estabilidad metabólica, por ejemplo vida media in vivo aumentada o requerimientos de dosificación reducidos o una mejora en el índice terapéutico. Se entiende que deuterio en este contexto es considerado como un sustituyente de un compuesto de la fórmula (I). La concentración de tal isótopo más pesado, específicamente deuterio, puede definirse por el factor de enriquecimiento isotópico. El término "factor de enriquecimiento isotópico" como se utiliza en la presente se refiere a la relación entre la abundancia isotópica y la abundancia natural de un isótopo específico. Si un sustituyente en un compuesto de este invento se denota deuterio, tal compuesto tiene un factor de enriquecimiento isotópico para cada átomo de deuterio designado de al menos 3500 (52.5% de incorporación de deuterio en cada átomo de deuterio designado),

al menos 4000 (60% de incorporación de deuterio), al menos 4500 (67.5% de incorporación de deuterio), al menos 5000 (75% de incorporación de deuterio), al menos 5500 (82.5% de incorporación de deuterio), al menos 6000 (90% de incorporación de deuterio), al menos 6333.3 (95% de incorporación de deuterio), al menos 6466.7 (97% de incorporación de deuterio), al menos 6600 (99% de incorporación de deuterio), o al menos 6633.3 (99.5% de incorporación de deuterio).

Solvatos farmacéuticamente aceptables de acuerdo con la invención incluyen aquellos en donde el solvente de cristalización puede sustituirse isotópicamente, ej. 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 donantes y/o aceptores de enlaces de hidrógeno pueden ser capaces de formar co- cristales con formadores de co- cristales adecuados. Estos co- cristales pueden prepararse de compuestos de la fórmula (I) mediante procedimientos de formación de co- cristales conocidos. Tales procedimientos incluyen trituración, calentamiento, co- sublimación, co-fundición, o poner en contacto en solución compuestos de la fórmula (I) con el formador de co-cristales bajo condiciones de cristalización y aislamiento de co- cristales así formados. Los formadores de co-cristales adecuados incluyen los descritos en el documento WO 2004/078163. Por lo tanto la invención proporciona además co-cristales 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, surfactantes, antioxidantes, preservativos (ej., agentes antibacterianos , agentes antimicóticos), agentes isotónicos, agentes retardantes de absorción, sales, preservativos, estabilizadores farmacológicos, aglutinantes, excipientes, agentes de desintegración, lubricantes, edulcorantes, agentes sapófiros, tintes, y similares y combinaciones de los mismos, como se conocerá por aquellos con experiencia en el estado de la técnica (ver, por ejemplo, *Remington's Pharmaceutical Sciences*, 18th Ed. Mack Printing Company, 1990, pp. 1289- 1329). Excepto en lo que respecta a cualquier vehículo convencional incompatible con el ingrediente activo, su uso es contemplado en las composiciones terapéuticas o farmacéuticas.

El término "una cantidad terapéuticamente efectiva" de un compuesto de la presente invención se refiere a una cantidad de el compuesto de la presente invención que producirá la respuesta biológica o médica de un sujeto, por ejemplo, reducción o inhibición de una enzima o una actividad proteica, o mejorar síntomas, aliviar condiciones, retardar la progresión de la enfermedad, o prevenir una enfermedad, etc. En una Modalidad no limitante, el término "una cantidad terapéuticamente efectiva" se refiere a la cantidad del compuesto del presente invento que, cuando se administra a un sujeto, es efectiva para (1) al menos parcialmente aliviar, inhibir, prevenir y/o mejorar una condición, o un trastorno o una enfermedad (i) mediada por plasmodium, o (ii) asociada con actividad de plasmodium, o (iii) caracterizada por actividad (normal o anormal) de plasmodium; o (2) reducir o inhibir la actividad de plasmodium; o (3) reducir o inhibir la expresión de plasmodium. En otra modalidad 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 un tejido, o un material biológico no celular, o un medio, es efectiva para al menos parcialmente reducir o inhibir 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 (*ej.*, humanos, hombres o mujeres), vacas, ovejas, cabras, caballos, perros, gatos, conejos, ratas, ratones, peces, aves y similares. En ciertas modalidades, el sujeto es un primate. En aún otras modalidades, el sujeto es un humano.

Como se utiliza en la presente, el término "inhibir" o "inhibición" se refiere a la reducción o supresión de una condición, síntoma, o trastorno, o enfermedad dada, o una disminución significativa en la actividad inicial 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 a por lo menos 10%, 20%, 30%, 50%, 60%, 70%, 80% o al menos 90 % de un control no tratado.

Como se utiliza en la presente, el término "tratar", "que trata" o "tratamiento" de cualquier enfermedad o trastorno se refiere en una modalidad, a mejorar la enfermedad o trastorno (es decir, retardar o detener o reducir el desarrollo de la enfermedad o al menos uno de los síntomas clínicos de la misma). En otra modalidad "tratar" o "tratamiento" se refiere a aliviar o

mejorar al menos un parámetro físico incluyendo aquellos que pueden ser no discernibles por el paciente. En aún otra modalidad, “tratar” o “que trata” o “tratamiento” se refiere a modular la enfermedad o trastorno, bien sea físicamente, (ej., estabilización de un síntoma discernible), fisiológicamente, (ej., estabilización de un parámetro físico), o ambos. En aún otra modalidad, “tratar”, “que trata” o “tratamiento” se refiere a prevenir o retardar el comienzo o desarrollo o progresión de la enfermedad o trastorno.

Como se utiliza en la presente, un sujeto esta “en necesidad de” un tratamiento si tal sujeto se beneficia biológicamente, médicamente o mejora su calidad de vida a partir de tal tratamiento.

Como se utiliza en la presente, el término “un,” “una,” “el,” “los” y términos similares se utilizan en el contexto del presente invento (especialmente en el contexto de las reivindicaciones) para cubrir formas tanto singulares como plurales a menos que se indique lo contrario o claramente sea contradicho por el contexto.

Todos los métodos descritos en la presente pueden realizarse en cualquier orden apropiado a menos que se indique lo contrario en la presente o de otra manera sea contradicho claramente por el contexto. El uso de cualquiera y todos los Ejemplos, o terminología de ejemplo (ej., “tal como”) proporcionada en la presente pretende solamente ilustrar mejor el invento y no implica limitación sobre el alcance del invento de otra manera reivindicado.

Cualquier átomo asimétrico (ej., carbono o similares) de los compuestos del presente invento puede presentarse en la configuración racémica o enantioméricamente enriquecida, por ejemplo la configuración (*R*)-, (*S*)- o (*R,S*)-. En ciertas modalidades, cada átomo asimétrico tiene al menos 50 % de exceso enantiomérico, al menos 60 % de exceso enantiomérico, al menos 70 % de exceso enantiomérico, al menos 80 % de exceso enantiomérico, al menos 90 % de exceso enantiomérico, al menos 95 % de exceso enantiomérico, o al menos 99 % de exceso enantiomérico en la configuración (*R*)- o (*S*)-. Los sustituyentes en átomos con enlaces no saturados pueden, si es posible, estar presentes en la forma *cis*- (*Z*)- o *trans*- (*E*)-.

En consecuencia, como se utiliza en la presente un compuesto del presente invento puede estar en la forma de uno de los posibles isómeros, rotámeros, atropisómeros, tautómeros o

mezclas de los mismos, por ejemplo, como isómeros geométricos sustancialmente puros (*cis* o *trans*), diastereómeros, isómeros ópticos (antípodos), racematos o mezclas de los mismos.

Cualquier mezcla resultante de isómeros puede ser separada sobre la base de las diferencias físicoquímicas de los constituyentes, en isómeros geométricos u ópticos puros o sustancialmente puros, diastereoisómeros, racematos, por ejemplo, mediante cromatografía y/o cristalización fraccional.

Cualquiera de los racematos resultantes de los productos finales o intermedios pueden ser resueltos en los antípodos ópticos mediante métodos conocidos, ej., mediante separación de las sales diastereoisoméricas de los mismos, obtenidas con un ácido o base ópticamente activos, y liberando el compuesto ácido o alcalino ópticamente activo. En particular, una fracción alcalina puede emplearse para separar los compuestos del presente invento en sus antípodos ópticos, ej., mediante cristalización fraccional de una sal formada con un ácido ópticamente activo, ej., ácido tartárico, ácido dibenzoil tartárico, ácido diacetil tartárico, ácido di-O,O'- *p*-toluol tartárico, ácido mandélico, ácido málico o ácido canfor-10- sulfónico. Los productos racémicos también pueden separarse mediante cromatografía quiral, ej., cromatografía líquida de alta presión (HPLC) utilizando un absorbente quiral.

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

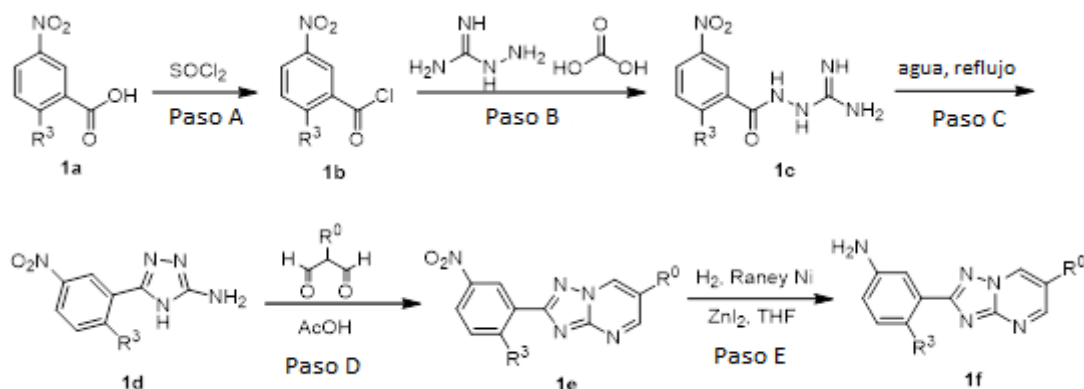
Los compuestos del presente invento, incluyendo sales, hidratos y solvatos de los mismos, pueden inherentemente o por diseño formar polimorfos.

PROCESOS GENERALES PARA PREPARAR LOS COMPUESTOS DE LA INVENCION

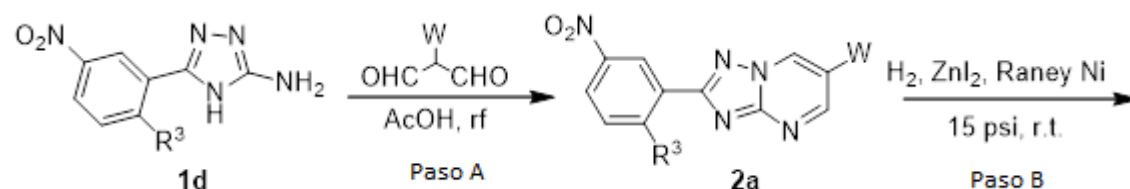
La presente invención también incluye procesos para la preparación de compuestos de la invención. En las reacciones descritas, puede ser necesario proteger grupos funcionales reactivos, por ejemplo los grupos hidroxilo, amino, imino, tio o carboxilo, cuando éstos se desean en el producto final, para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

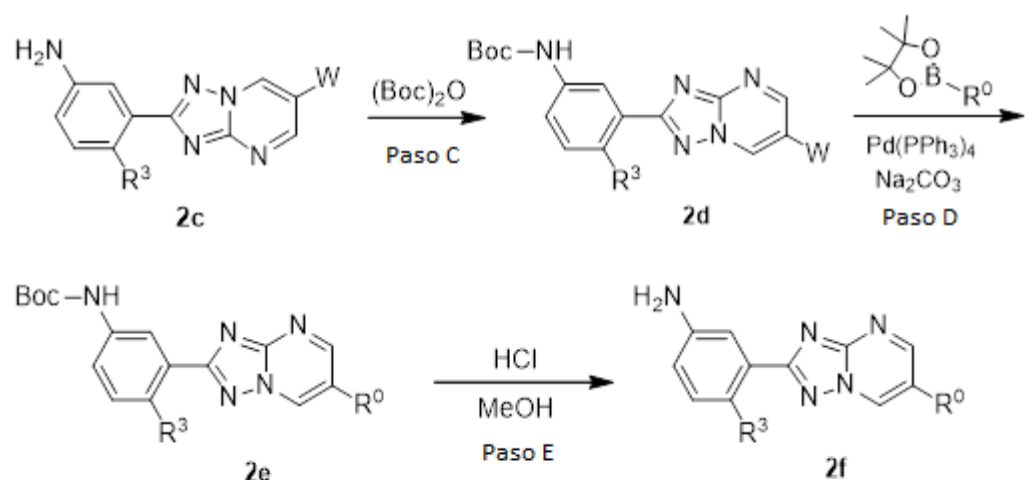
Típicamente, los compuestos de fórmula (I) pueden prepararse de acuerdo con los Esquemas 1 a 8 proporcionados infra, donde las variables: n , X , L^3 , R^0 , R^1 , R^{2a} , R^{2b} , R^3 , R^5 , R^6 , R^7 , R^8 , R^a , R^b , R^{9a} , R^{9b} , y otros son como se definen en el Resumen de la Invención. Los siguientes esquemas de reacción se dan a título de descripciones ilustrativas, no limitativas de la síntesis de los compuestos de la invención. Las descripciones detalladas de la síntesis de compuestos de la invención se dan en los ejemplos, infra.

Esquema 1 Preparación de compuestos de triazolopiridina donde R^0 es alquilo C_{1-4} , fenilo o heteroarilo C_{5-6} .

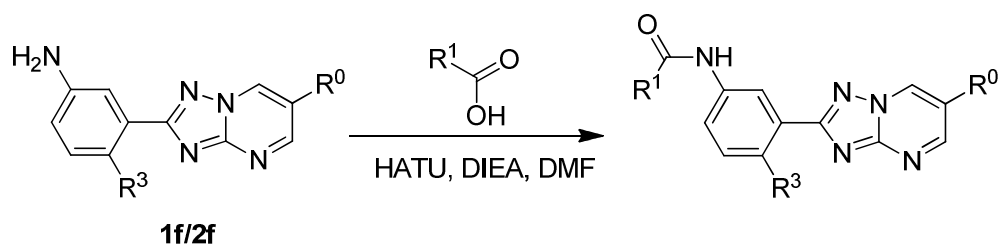


Esquema 2 Preparación de compuestos de triazolopiridina donde W es halo.

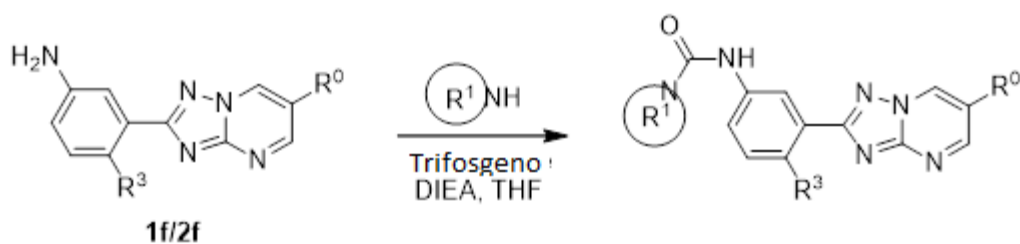




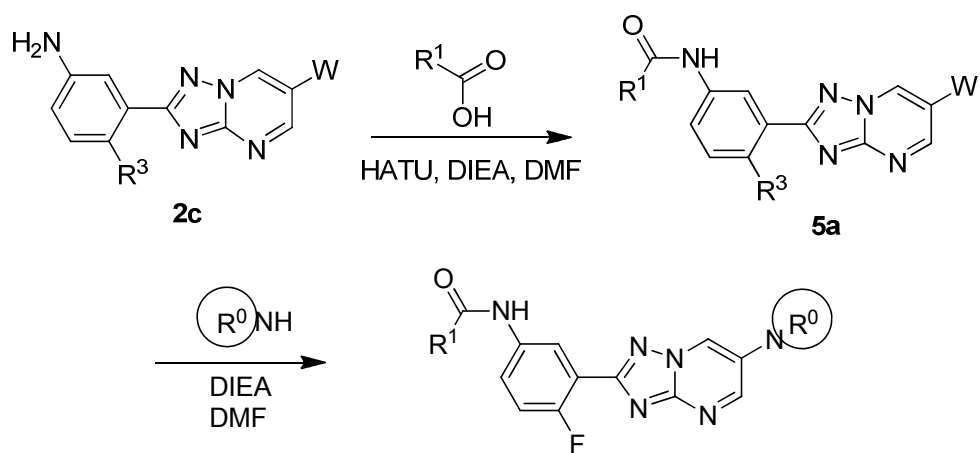
Esquema 3 El acoplamiento de $-\text{C}(\text{O})-\text{R}^1$ donde R^1 es heteroarilo C_{5-6} o cycloalquilo C_{3-6} a la fenil-triazolopirimidina



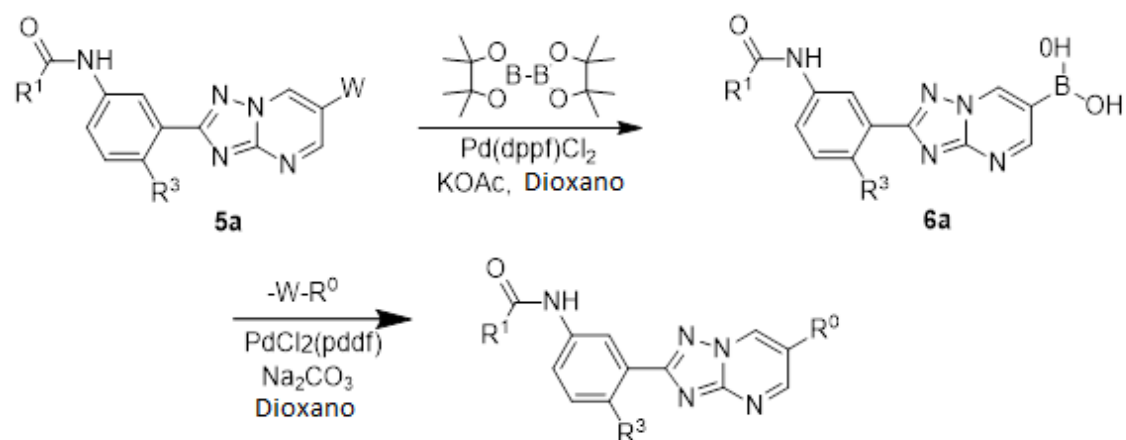
Esquema 4 El acoplamiento de $-\text{C}(\text{O})-\text{R}^1$ donde R^1 es heterocicloalquilo C_{4-6} N-ligado a la fenil-triazolopirimidina



Esquema 5

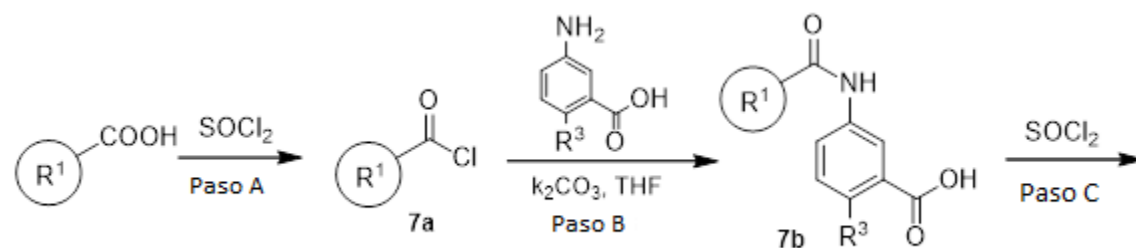


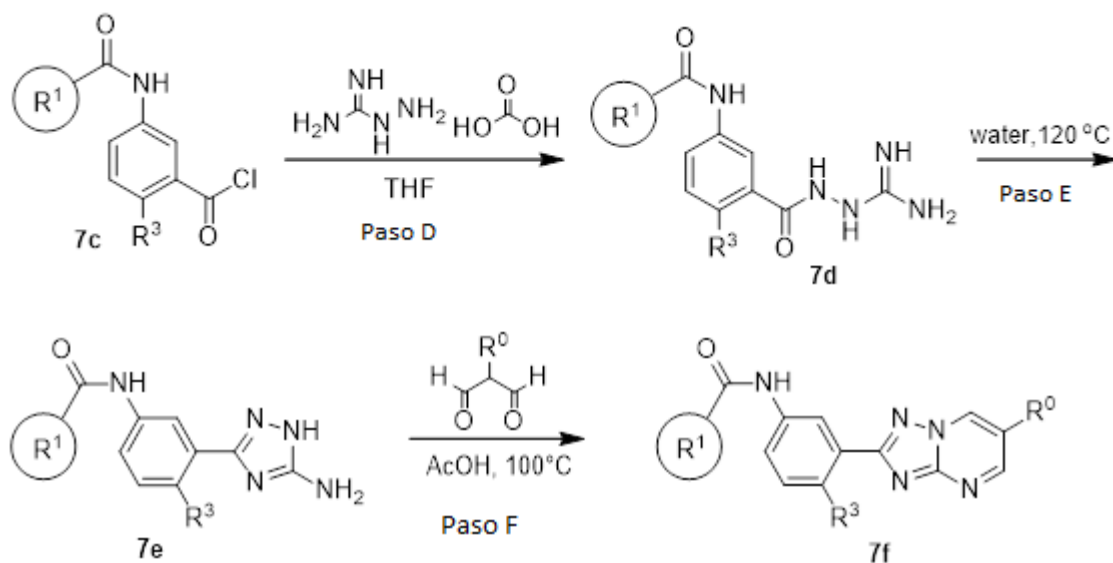
Esquema 6



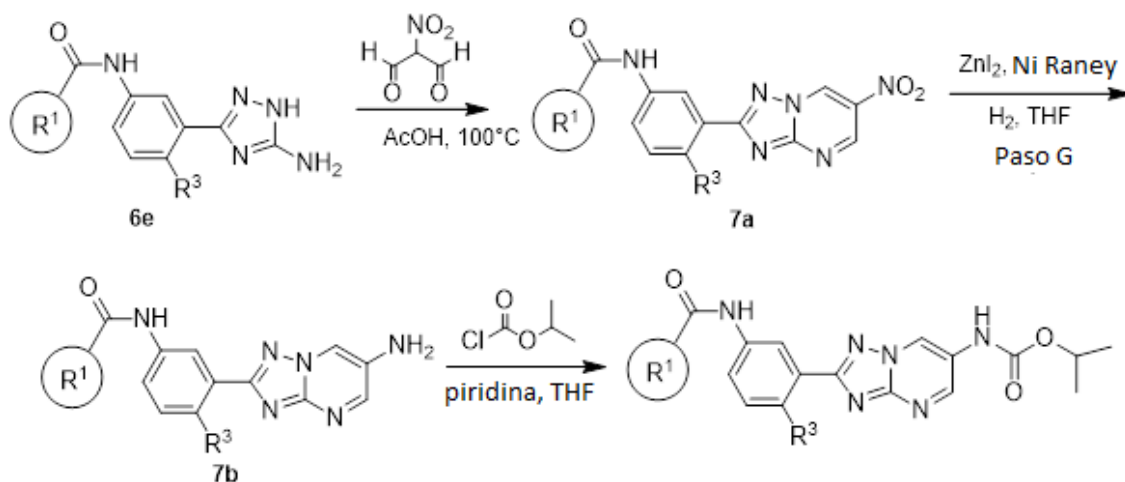
5

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





Esquema 8



5 La invención también incluye cualquier variante de estos procesos, en los cuales un producto intermedio obtenible en cualquier etapa de los mismos se utiliza como material de partida y el resto de pasos se llevan a cabo, o en los que los materiales de partida se forman *in situ* bajo condiciones de reacción, o en los cuales los componentes de reacción se utilizan en la forma

10 de sus sales o material ópticamente puro.

Los compuestos de la invención y los intermedios también se pueden convertir unos a otros según métodos generalmente conocidos por expertos en el estado de la técnica.

FARMACOLOGÍA E INDICACIONES

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

5 Leishmaniasis es una enfermedad causada por parásitos protozoarios que pertenecen al género Leishmania, típicamente causada por *Leishmania donovani*, *Leishmania infantum*, *Leishmania braziliensis*, *Leishmania panamensis*, *Leishmania guayanensis*, *Leishmania amazonensis*, *Leishmania mexicana*, *Leishmania tropica*, o *Leishmania major*, y más típicamente causada por *Leishmania donovani*. Estos parásitos se transmiten generalmente
10 por la picadura de un mosquito hembra infectado del género Phlebotomus o Lutzomyia.

La leishmaniasis es principalmente una enfermedad del mundo en desarrollo, y rara vez se conoce en el mundo desarrollado fuera de un pequeño número de casos, sobre todo en los casos en que las tropas están estacionadas fuera de sus países de origen. La leishmaniasis
15 puede ser transmitida en muchos países tropicales y subtropicales, y se encuentra en partes de unos 88 países. Aproximadamente 350 millones de personas viven en estas áreas. Los ámbitos en los que la leishmaniasis se encuentra van desde bosques tropicales en América Central y América del Sur a los desiertos en el oeste de Asia y el Medio Oriente. Esto afecta a unos 12 millones de personas en todo el mundo, con 1.5 a 2 millones de casos nuevos cada
20 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 la India, Bangladesh, Nepal, Sudán y Brasil. Kabul se estima como el mayor centro de la leishmaniasis cutánea en el mundo, con aproximadamente 67.500 casos a partir de 2004.

25 Hay cuatro formas principales de Leishmaniasis. Leishmaniasis cutánea es la forma más común de la leishmaniasis. Leishmaniasis visceral, también llamada kala-azar, es la forma más grave en la que los parásitos migran a los órganos vitales. Leishmaniasis visceral es causada por el parásito *Leishmania donovani*, y es potencialmente fatal si no se trata.

30 Actualmente, no hay vacunas en uso de rutina. Los dos tratamientos principales para la leishmaniasis visceral son los derivados de antimonio estibogluconato de sodio (Pentostam®) y

antimoniato de meglumina (Glucantim®). El estibogluconato sodio ha sido utilizado por cerca de 70 años y la resistencia a esta droga es un problema creciente. Además, el tratamiento es relativamente largo y doloroso, y puede causar efectos secundarios indeseables. La Anfotericina (AmBisome) es ahora el tratamiento de elección. La Miltefosina (Impavido) y paromomicina son las otras alternativas de tratamiento. Estos fármacos son conocidos por producir una cura definitiva en > 90% de los pacientes. La anfotericina (AmBisome) es costosa y tiene que ser administrada por vía intravenosa, no es asequible para la mayoría de los pacientes afectados. La paromomicina, aunque asequible, requiere inyecciones intramusculares durante 3 semanas; el cumplimiento es un problema importante. La miltefosina es un fármaco oral y ha demostrado ser más eficaz y mejor tolerada que otros fármacos. Sin embargo, existen problemas asociados con el uso de la miltefosina que surgen de su teratogenicidad y la farmacocinética. La miltefosina ha demostrado ser mucho más lenta para eliminar del cuerpo y aún fue detectable cinco meses después del final del tratamiento. La presencia de concentraciones de miltefosina subterapéutica en la sangre más allá de cinco meses después del tratamiento podría contribuir a la selección de parásitos resistentes y, por otra parte, las medidas de prevención de los riesgos teratogénicos de miltefosina debe ser reconsiderados. Esto llevó a algunas reticencias a tomar miltefosina por las poblaciones afectadas.

La Iniciativa de Medicamentos para Enfermedades Huerfanas está facilitando activamente la búsqueda de nuevas terapias. Nuestra invención satisface esas necesidades.

La tripanosomiasis humana africana (HAT), también conocida como enfermedad del sueño Africano, es una enfermedad parasitaria transmitida por vectores causada por los protozoarios *Trypanosoma brucei*. Hay dos subespecies que infectan a los seres humanos, T.b. gambiense y T.b. rhodesiense, con el primero que representa más del 95% de los casos notificados y el último es responsable de los restantes casos comunicados. Los parásitos se transmiten a los humanos por picaduras de la mosca tsetse (Género Glossina) que han adquirido la infección de seres humanos o de animales que albergan los parásitos patógenos humanos.

La enfermedad ha sido registrada ocurriendo en 36 países, todos ellos en África subtropical y ecuatorial. Es endémica en el sudeste de Uganda y Kenia occidental. En 1995, la OMS estimó que 300.000 personas fueron afectadas por la enfermedad. En su informe de 2001, la OMS

estableció la cifra de personas en riesgo de infección en 60 millones, de los cuales sólo 4 a 5 millones tenían acceso a algún tipo de supervisión médica. En 2006, la OMS calcula que unas 70.000 personas podrían tener la enfermedad, y muchos casos se cree que no reportan.

Alrededor de 48.000 personas murieron a causa de la enfermedad del sueño en 2008. Los esfuerzos de salud pública para la prevención y la erradicación de la población de la mosca tsetse han demostrado tener éxito en el control de la propagación de la enfermedad; menos de 10.000 nuevos casos fueron reportados en 2009, según cifras de la OMS, lo que representa una gran disminución de los aproximadamente 300.000 nuevos casos en 1998.

Los síntomas de la tripanosomiasis de África ocurren en dos etapas. En la primera etapa, conocida como la fase hemolinfática, los tripanosomas se multiplican en los tejidos subcutáneos, la sangre y la linfa. La fase hemolinfática se caracteriza por episodios de fiebre, dolores de cabeza, dolores articulares y picazón. En la segunda etapa, la fase neurológica, los parásitos atraviesa la barrera hematoencefálica para infectar el sistema nervioso central. Es en esta etapa cuando aparecen signos y síntomas más evidentes de la enfermedad: los cambios de comportamiento, confusión, alteraciones sensoriales y falta de coordinación. La perturbación del ciclo del sueño, lo que da a la enfermedad su nombre, es una característica importante de la segunda etapa de la enfermedad. Sin tratamiento, la enfermedad es invariablemente fatal, con un deterioro mental progresivo que conduce a coma, insuficiencia orgánica sistémica, y la muerte.

Cuatro medicamentos están registrados para el tratamiento de la enfermedad del sueño. El protocolo depende de la etapa de la enfermedad. El tratamiento estándar actual para la enfermedad en su primera etapa es la pentamidina intravenosa o intramuscular (para T.B. gambiense), o suramin intravenosa (para t.b. rhodesiense). El tratamiento estándar actual para la enfermedad en su segunda etapa es: El 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 graves en algún momento. Por ejemplo, 3-10% de los pacientes inyectados con Melarsoprol (Arsobal), un organoarsenical, desarrollaron encefalopatía reactiva (convulsiones, coma progresiva, o reacciones psicóticas), y 10-70% de tales casos resultan en muerte. Sigue existiendo una necesidad de nuevas terapias.

La enfermedad de Chagas, también llamada tripanosomiasis americana, es una enfermedad parasitaria tropical causada por el protozoo flagelado Trypanosoma cruzi. El T. cruzi se transmite comúnmente a los seres humanos y otros mamíferos a través de las "vinchucas" chupadoras de sangre de la subfamilia Triatominae(familia Reduviidae).

5

La enfermedad de Chagas se contrae principalmente en las Américas. Es endémica en veintiún países latinoamericanos y de América Central; particularmente en las zonas rurales pobres de México América Central, y América del Sur. Los movimientos de población a gran escala de las zonas rurales a las zonas urbanas de América Latina y de otras regiones del mundo han aumentado la distribución geográfica de la enfermedad de Chagas, y los casos se han observado en muchos países, especialmente en Europa. En raras ocasiones, la enfermedad se ha encontrado en la parte sur de los Estados Unidos.

10

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

15

20

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

25

La enfermedad de Chagas aguda ocurre inmediatamente después de la infección, puede durar hasta un par de semanas o meses, y los parásitos pueden ser encontrados en la sangre circulante. La infección puede ser leve o asintomática. Puede haber fiebre o inflamación alrededor del sitio de la inoculación (donde el parásito entró en la piel o las mucosas). En raras ocasiones, la infección aguda puede resultar en inflamación severa del músculo del corazón o el cerebro y el revestimiento alrededor del cerebro. La fase aguda inicial es sensible a tratamientos antiparasitarios, con tasas de cura del 60-90%.

30

Después de la fase aguda, las personas más infectadas entran en una forma prolongada asintomática de la enfermedad (llamada "crónica indeterminada") durante la cual se encuentran

no se encuentran parásitos o se encuentran solo algunos parásitos en la sangre. Durante este tiempo, la mayoría de las personas no son conscientes de su infección. Muchas personas pueden permanecer asintomáticos durante la vida y nunca desarrollar síntomas relacionados con la enfermedad de Chagas. Sin embargo, se estima que el 20- 30% de las personas infectadas desarrollará problemas médicos debilitantes y a veces problemas que amenazan la vida en el transcurso de sus vidas.

Los síntomas de la enfermedad de Chagas varían en el curso de una infección. En la etapa temprana, aguda, los síntomas son leves y por lo general no producen más que inflamación local en el sitio de la infección. La fase aguda inicial es sensible a tratamientos antiparasitarios, con tasas de cura del 60-90%. Después de 4-8 semanas, los individuos con infecciones activas entran en la fase crónica de la enfermedad de Chagas que es asintomática para el 60-80% de las personas con infección crónica durante de su vida.

No existe vacuna contra la enfermedad de Chagas. El tratamiento para la enfermedad de Chagas se centra en eliminar el parásito y manejar los signos y síntomas.

Durante la fase aguda de la enfermedad de Chagas, los fármacos actualmente disponibles para el tratamiento son el benznidazol y el nifurtimox. Una vez que la enfermedad de Chagas alcanza la fase crónica, los medicamentos no son eficaces para curar la enfermedad. En cambio, el tratamiento depende de los signos y síntomas específicos. Sin embargo, los problemas con las terapias actuales incluyen sus diversos efectos secundarios, la duración del tratamiento, y el requisito de control médico durante el tratamiento. La resistencia a los dos fármacos de primera línea ya se ha producido. El agente antifúngico anfotericina B ha sido propuesto como un medicamento de segunda línea, pero este fármaco es costoso y relativamente tóxico.

Según lo anterior, la presente invención proporciona además un método para prevenir o tratar leishmaniasis, enfermedad de Chaga o tripanosomiasis africana humana en un sujeto en necesidad de tal tratamiento, tal método comprende administrar a dicho sujeto una cantidad terapéuticamente eficaz de un compuesto seleccionado a partir de la Fórmula I o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo. La dosis requerida, variará en función del modo de administración, la condición particular a tratar y el efecto deseado.

En una modalidad del método de la invención, la enfermedad a tratar 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 modalidad anterior, la enfermedad a tratar es la leishmaniasis visceral, causada por el parásito *Leishmania donovani*.

En otra modalidad del método de la invención, la enfermedad a tratar es la Tripanosomiasis Africana Humana causada por un protozoo que pertenece a la especie *Trypanosoma brucei*.

En una modalidad, el protozoo es *Trypanosoma brucei gambiense*. En otra modalidad, el protozoo es *Trypanosoma brucei gambiense*.

En aún otra modalidad del método de la invención, la enfermedad a tratar es la enfermedad de Chagas (también llamada Tripanosomiasis Americana) causada por protozoos *Trypanosoma cruzi*.

En general, los compuestos de la invención se administrarán en cantidades terapéuticamente eficaces mediante cualquiera de los modos habituales y aceptables conocidos en la técnica, ya sea solos o en combinación con uno o más agentes terapéuticos. Una cantidad terapéuticamente eficaz puede variar ampliamente dependiendo de la gravedad de la enfermedad, la edad y la salud relativa del sujeto, la potencia del compuesto usado y otros factores. En general, resultados satisfactorios son indicados para ser obtenidos sistémicamente en dosificaciones diarias de aproximadamente 0.03 a 2,5 mg/kg por peso corporal. Una dosis diaria indicada en el mamífero más grande, ej., los seres humanos, está en el rango de 0.5 mg a 100 mg aproximadamente, administrada convenientemente, por ejemplo, en dosis divididas hasta cuatro veces al día o en forma retardada. Formas de dosificación unitaria adecuadas para administración oral comprenden de 1 a 50 mg de ingrediente activo aproximadamente.

Los compuestos de la invención pueden administrarse como composiciones farmacéuticas por cualquier vía convencional, en particular por vía enteral, por ejemplo, por vía oral, por ejemplo, en forma de comprimidos o cápsulas, o parenteralmente, por ejemplo, en la forma de soluciones o suspensiones inyectables, por vía tópica, por ejemplo, en 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 forma de sal farmacéuticamente aceptable en asociación con al menos un vehículo o diluyente farmacéuticamente aceptable se pueden fabricar de una manera convencional mediante de
5 mezclado, granulación o revestimiento. Por ejemplo, las composiciones orales pueden ser tabletas o cápsulas de gelatina que comprenden el ingrediente activo junto con a) diluyentes, ej., lactosa, dextrosa, sacarosa, manitol, sorbitol, celulosa y/o glicina; b) lubricantes, ej., silicio, talco, ácido esteárico, su sal de magnesio o calcio y/o glicol de polietileno; para tabletas también c) aglomerantes, ej., aluminio silicato de magnesio, pasta de almidón, gelatina,
10 tragacanto, metilcelulosa, carboximetilcelulosa sódica y/o polivinilpirrolidona; si se desea; d) desintegrantes, ej., almidones, agar, ácido algínico o su sal de sodio, o mezclas efervescentes; y/o e) absorbentes, colorantes, saborizantes y endulzantes. Composiciones inyectables pueden ser soluciones o suspensiones acuosas isotónicas, y los supositorios pueden prepararse a partir de emulsiones o suspensiones grasas. Las composiciones pueden ser
15 esterilizadas y/o contener adyuvantes, tales como agentes preservantes, estabilizantes, humectantes o emulsificantes, promotores de solución, sales para regular la presión osmótica y/o buffers. Además, también pueden contener otras sustancias terapéuticamente valiosas. Formulaciones adecuadas para aplicación transdérmica incluyen una cantidad efectiva de un compuesto de la presente invención con un vehículo apropiado. Un vehículo puede incluir
20 solventes absorbibles farmacológicamente aceptables para asistir en el pasaje a través de la piel del huésped. Por ejemplo, los dispositivos transdérmicos están en la forma de un vendaje que comprende un miembro de soporte, un depósito que contiene el compuesto opcionalmente con vehículos, opcionalmente una barrera controladora de tasa para liberar el compuesto de la piel del huésped a una tasa controlada y predeterminada durante un periodo de tiempo
25 prolongado, y medios para asegurar el dispositivo a la piel. Formulaciones transdérmicas de matriz también pueden ser utilizadas. Las formulaciones adecuadas para aplicación tópica, por ejemplo, a la piel y ojos, son preferiblemente soluciones acuosas, ungüentos, cremas o geles bien conocidos- en la técnica. Estos pueden contener solubilizantes, estabilizadores, agentes mejoradores de tonicidad, buffer y preservativos.

30 Los compuestos de la invención pueden administrarse en cantidades terapéuticamente eficaces en combinación con uno o más agentes terapéuticos (combinaciones farmacéuticas). En una modalidad, el compuesto de la invención se administra con los fármacos de tratamiento

conocidos. Por ejemplo, para el tratamiento de la Leishmaniasis, el compuesto de la invención se puede usar en combinación con estibogluconato, antimonio de meglumina, Anfotericina, Miltefosina y paromomicina. Para el tratamiento de la tripanosomiasis africana humana, el compuesto de la invención puede ser utilizado en combinación con pentamidina, suramina, melarsoprol, eflornitina, y nifurtimox. Para el tratamiento de la enfermedad de Chagas, el compuesto de la invención puede ser utilizado en combinación con benznidazol, nifurtimox y Anfotericina.

Cuando se administran los compuestos de la invención en conjunto con otras terapias, las dosificaciones de los compuestos co-administrados varían naturalmente dependiendo del tipo de co-fármaco empleado, del fármaco específico empleado, de la condición a tratar y así sucesivamente.

La invención también proporciona combinaciones farmacéuticas, por ejemplo, un kit, que comprende a) un primer agente que es un compuesto de la invención como se describe en el presente documento, en forma libre o en forma de sal farmacéuticamente aceptable, y b) opcionalmente co-agente. El kit puede comprender instrucciones para su administración.

Los términos "co- administración" o "administración combinada" o similares como se utilizan en la presente pretenden abarcar la administración de los agentes terapéuticos seleccionados a un paciente individual, y pretenden incluir los regímenes de tratamiento en los que los agentes no son necesariamente administrados por la misma vía de administración o al mismo tiempo.

El término "combinación" como se utiliza en la presente significa un producto que resulta de la mezcla o combinación de más de un ingrediente activo e incluye combinaciones tanto fijas como no fijas de los ingredientes activos. El término "combinación fija" significa que los ingredientes activos, a modo de ejemplo, un compuesto de la Fórmula (I) y un co-agente, son ambos administrados a un paciente de forma simultánea en la forma de una sola entidad o dosificación. El término "combinación no fija" significa que los ingredientes activos, a modo de ejemplo, un compuesto de la Fórmula (I) y un co-agente, son ambos administrados a un paciente como entidades separadas ya sea simultáneamente, al mismo tiempo o secuencialmente sin límites de tiempo específicos, en donde dicha administración proporciona

niveles terapéuticamente eficaces de los 2 compuestos en el cuerpo del paciente. Este último se aplica también a la terapia cóctel, por ejemplo la administración de 3 o más ingredientes activos.

ENSAYOS BIOLOGICOS

5 **Ensayo para la inhibición del crecimiento de amastogotos axénicos de *Leishmania donovani***

Parasitos de amastogotos axénicos de *Leishmania donovani* se cultivan a 37° C, CO₂ al 5% en medio hecho de RPMI 1640, L-glutamina 4 mM, FBS al 20% inactivado por calor, 100 unidades/ml de penicilina y 100 µg/ml de estreptomicina, ácido fólico 23 µM, Adenosina 100
10 µM, D-glucosa 22 mM, MES 25 mM. El pH del medio se ajusta a 5.5 a 37° C usando HCl. 20 µL del medio se dispensa primero en placas de 384 pozos y se añaden 100 nL de los compuestos de la invención en DMSO a los pozos de la placa. Al mismo tiempo los compuestos de control y DMSO se añaden a las placas para servir como controles positivos y negativos, respectivamente. 40 µl de cultivo de parásitos (9600 parásitos) se añaden entonces
15 a los pocillos de la placa. Las placas se colocan luego en incubadoras. Después de 2 días de incubación, se añade 20 µl de Cell TiterGlo (Promega) a los pozos de la placa. La señal de luminiscencia de cada pozo se mide usando el lector Envision (Perkin Elmer). El porcentaje de inhibición de 50%, CE₅₀, se calcula para cada uno de los compuestos.

20 Los compuestos de la invención tienen un CE₅₀ de 25 µM o menos, típicamente menos de 1 µM, y aproximadamente la mitad de los compuestos tienen un CE₅₀ debajo de 0.1 µM. Los compuestos seleccionados de la invención pueden retrasar significativamente la proliferación de *L. donovani*. La eficacia inhibidora de los compuestos de la invención contra axénicos amastogotos de *L. donovani in vitro* se proporciona en la Tabla I.

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

La actividad de un compuesto según la presente invención para la inhibición de parasitemia se pueden evaluar mediante el ensayo de proliferación parasitaria. El ensayo mide el aumento en el número de parásitos en el pozo de placa ensayada utilizando un tinte intercalante de ADN,

tinte SYBR Green I® (Invitrogen) para teñir los núcleos celulares de *Leishmania*. Se entiende que los ensayos ilustran la invención sin limitar en modo alguno el alcance de la invención.

La cepa *L.donovani* HU3 se propaga infectando ratones BALB/c mediante inyección en la vena
5 de la cola con 10^7 parásitos *Leishmania*. Se les permite a los ratones infectados desarrollar infección durante 9-11 semanas después de la infección. Durante este tiempo, los parásitos se acumulan en los bazo de ratones infectados en grandes números, y los ratones infectados sirven como la fuente de parásitos para la medición *in vitro* de eficacias de los compuestos. Para ensayar un compuesto para la actividad anti-*Leishmania*, los macrófagos peritoneales
10 aislados de ratones BALB/c no infectados se siembran en placas de 384 pozos a una densidad de 2×10^4 macrófagos por pozo en 25 ml de medio (RPMI 1640, albúmina de suero fetal al 10%, HEPES 10 mM, piruvato de sodio 1 mM, penicilina/estreptomicina al 1%). Posteriormente, las placas sembradas se colocan en un conjunto incubador para mantener 37° C de temperatura y atmósfera con CO² al 5%. Al día siguiente, los parásitos *Leishmania* se aíslan de los bazo de
15 ratones infectados durante 9-11 semanas y se agregan 4×10^5 parásitos aislados en 10 ml del medio anterior se añadieron a cada pozo de la placa. Después, las placas se devuelven a las incubadoras y se deja que la infección prosiga durante 24 horas. Después de que la infección de los macrófagos se complete, 5 ml de compuestos de la invención en el medio anterior, que también contiene DMSO al 5%, se añaden a los pozos de la placa que contienen los
20 macrófagos infectados. Al mismo tiempo los compuestos de control (miltefosina y anfotericina B) y DMSO se añaden a las placas para servir como controles positivos y negativos, respectivamente. Después de la adición del compuesto, las placas se devuelven a la incubadora y las células infectadas con parásitos se cultivan durante 5 días. Al final del cultivo, se añaden 40 ml de paraformaldehído al 8% a la placa de pozos y se incuban durante 15 min a
25 temperatura ambiente. Después de la incubación, el paraformaldehído de los pozos de la placa se aspira, y se añade 40 ml de PBS que contiene Triton X-100 al 0,2% a los pozos. Después de 15 min de incubación, la solución se aspiró de los pozos de nuevo, y se sustituye con una solución de tinte SybrGreen en PBS (dilución de 1:125,000). Las células infectadas se registran en imágenes con un microscopio Evotec Opera de alto contenido, y el número de parásitos en
30 el pozo se determina contando los núcleos de parásitos visualizados por tinción con tinte SybrGreen. El porcentaje de inhibición de 50%, CE₅₀, se calcula para cada compuesto.

Los compuestos de la invención tienen un CE_{50} que varía de menos de 50 μM a menos de 0.1 μM , típicamente; aproximadamente 50% de los compuestos analizados tienen un CE_{50} de menos de 0.1 μM . Los compuestos seleccionados tienen un CE_{50} de menos de 50 nM. Los datos muestran que los compuestos de la invención pueden retrasar significativamente la proliferación de *L. donovani*.

La eficacia inhibidora de los compuestos de la invención contra la proliferación de *L. donovani* en macrófagos peritoneales de ratón se proporciona en la Tabla I.

Ensayo para la inhibición del crecimiento del parásito kinetoplastea *Trypanosoma cruzi*.

Los compuestos de la invención se pueden ensayar para medir su capacidad para inhibir la proliferación de parásitos kinetoplastea *Trypanosoma cruzi*. El procedimiento de detección es para la identificación de compuestos con actividad inhibidora contra amastigotes de *Trypanosoma cruzi* cultivados en células de fibroblastos 3T3. El ensayo se realiza mediante la etapa de mamíferos (amastogotos) de *T. cruzi* que se replica en el espacio intracelular de las células huésped. Las células huésped son infectadas inicialmente con los tripomastogotos derivados de cultivo que invaden rápidamente y luego se dividen como amastogotos. El protocolo utiliza la cepa Tulahuen de *T. cruzi* que ha sido diseñado para expresar el gen beta-galactosidasa (Lac-Z) de *E. coli* (Antimicrob. Agents Chemother. 40:2592, 1996). Esto permite una lectura colorimétrica utilizando el sustrato CPRG y un lector de placas de absorbancia.

Las células de fibroblastos 3T3 se re-suspendieron en medio RPMI-1640 sin medio de rojo de fenol suplementado con FBS al 10% (inactivado por calor), 100 $\mu g/ml$ de penicilina, y 100 $\mu g/ml$ de estreptomycin. Cuarenta μL de suspensión (1.000 células) se dispensa en placas de 384 pozos y se incubaron durante la noche a 37° C de temperatura y en atmósfera que contiene CO_2 al 5%. El día siguiente, 100 nL de compuestos de la invención en DMSO se añaden a los pozos de placa que contienen células 3T3. Al mismo tiempo los compuestos de control (benznidazol y nifurtimox B) y DMSO se añaden a las placas para servir como controles positivos y negativos, respectivamente. Después de eso, 10 μl de medios que contienen 10.000 tripomastogotos de *T. cruzi* se añaden a cada pozo de la placa y las placas se colocan de nuevo en incubadoras. Después de 6 días de incubación, 10 μl de solución de reactivo (CPRG 0.6 mM, NP-40 al 0.6% en PBS) se añadieron a placas y se incubaron a temperatura ambiente durante 2 horas. La absorbancia se mide a continuación en fluorímetro SpectraMax

Gemini para determinar el número relativo de células *T. cruzi* presentes en cada pozo de la placa. El porcentaje de inhibición de 50%, CE_{50} , se calcula para cada compuesto.

Los compuestos de la invención tienen una CE_{50} que varía de $> 10 \mu M$ a menos de $0.01 \mu M$.

5 Típicamente, los compuestos analizados tienen una $CE_{50} < 1 \mu M$ y mayor que el 30% de los compuestos que tienen una $CE_{50} < 1 \mu M$. Los compuestos seleccionados tienen una CE_{50} menor a 50nM, Por ejemplo, el compuesto 1 N-(4-fluoro-3-(6-fenil-[1,2,4]triazolo[1,5-a]pirimidin-2-il)fenil)-2,4-dimetiloxazol-5-carboxamida, tiene una CE_{50} de 18 nM; el Compuesto 61 N-(4-fluoro-3-(6-(3-metilpiridin-2-il)-[1,2,4]triazolo[1,5-a]pirimidin-2-il)fenil)-2,4-dimetiloxazol-5-
10 carboxamida, tiene una CE_{50} 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-dimetiloxazol-5-carboxamida, tiene una CE_{50} de 43 nM.

Los datos muestran que los compuestos seleccionados de la invención puede retrasar
15 significativamente 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 a continuación.

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

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

La cepa *Trypanosoma brucei brucei* (Lister 427) se cultivó en medio Hirumi 9 (HMI-9) suplementado con suero bovino fetal al 10% v/v (FBS) y suero adicional al 10% v/v. Para la
25 medición de la inhibición de la proliferación celular, compuestos de ensayo se diluyeron en serie tres veces por duplicado a placas blancas de 384 pozos, que resultan en 10 diluciones para cada compuesto. Un volumen de 40 μ l de cultivo *T. b. brucei* (10000 parásitos/ml) se agregó a cada pozo, y las placas de ensayo se incubaron a 37° C durante 2 días en un incubador de CO₂. La inhibición del crecimiento se controló mediante la medición de los niveles
30 de ATP, que se utiliza como un marcador sustituto para el crecimiento. Las unidades relativas de luminiscencia se midieron utilizando Tecan M1000 después de 30 minutos de la adición de 40 μ l de Cell Titer Glo (CTG). Los valores de CI_{50} se determinaron mediante el análisis de los

datos utilizando el software HELIOS. CI_{50} se define como la concentración más baja del compuesto que inhibe 50% del crecimiento de la cepa *T. b. brucei* de tipo salvaje en comparación con los controles no tratados.

- 5 Los compuestos de la invención tienen una CE_{50} que varía de $>10\mu M$ a $0.01\mu M$, típicamente, menos de $1\mu M$ y más típicamente menor a 500 nM . Los compuestos seleccionados exhibieron una CE_{50} menor a 100 nM . Los datos apoyan que los compuestos de la invención pueden retrasar significativamente la proliferación de *T. brucei*.
- 10 La eficacia inhibidora de los compuestos de la invención contra la proliferación de *T. brucei* se proporciona en la Tabla I, a continuación.

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

Compuesto No.	<i>L. donovani</i> amastogotos EC_{50} (μM)	<i>L. donovani</i> Macrófago EC_{50} (μM)	<i>T. cruzi</i> inhibición de crecimiento EC_{50} (μM)	<i>T. b. brucei</i> inhibición de crecimiento 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
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

Compuesto No.	<i>L. donovani</i> amastogotos EC50 (μM)	<i>L. donovani</i> Macrofago EC50 (μM)	<i>T. cruzi</i> inhibición de crecimiento EC50 (μM)	<i>T. b. brucei</i> inhibición de crecimiento EC50 (μM)
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
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.
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

Compuesto No.	<i>L. donovani</i> amastogotos EC50 (μM)	<i>L. donovani</i> Macrofago EC50 (μM)	<i>T. cruzi</i> inhibición de crecimiento EC50 (μM)	<i>T. b. brucei</i> inhibición de crecimiento EC50 (μM)
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
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
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

Compuesto No.	<i>L. donovani</i> amastogotos EC50 (μM)	<i>L. donovani</i> Macrofago EC50 (μM)	<i>T. cruzi</i> inhibición de crecimiento EC50 (μM)	<i>T. b. brucei</i> inhibición de crecimiento EC50 (μM)
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
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
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 se determinó.

Identificación de la Diana

Para identificar el mecanismo por el cual los compuestos de la invención inhiben el crecimiento
5 de parásitos kinetoplástidos, se seleccionó una población de epimastigotes de *T. cruzi*
resistentes a fármacos a través de un cultivo de parásitos a largo plazo en presencia de los
compuestos de la invención. A medida que la tolerancia para los compuestos de invención
aumentó gradualmente con el tiempo, la presión de selección se escaló periódicamente
mediante la elevación de la concentración del inhibidor. En el transcurso de nueve meses, el
10 EC_{50} del cultivo de *T. cruzi* varió > 250 veces de 0,07 μ M a > 25 μ M.

Las mutaciones asociadas con la resistencia de parásitos a los compuestos de las invenciones
se identificaron a través de la secuenciación del genoma completo de parásitos resistentes y se
encontró que se localizaba en la subunidad beta 4 de proteasoma de *Trypanosoma cruzi*. En
15 conjunto, dos mutaciones diferentes (F24L y I29M) que se colocan en una región de la
subunidad beta 4 que es distinta de los sitios activos de proteasa predichos (Figura 1).

Efecto de los Compuestos de la Invención sobre las Actividades Proteolíticas de Proteasomas

Los proteasomas son enzimas proteolíticos que se caracterizan previamente en gran detalle y
20 se encontraron que albergan tres actividades proteolíticas diferentes - tipo quimotripsina, tipo
tripsina y actividad tipo caspasa. El efecto de los compuestos de invención en las tres
actividades proteolíticas fueron evaluados en proteasomas de *T. cruzi* tipo silvestre, dos cepas
resistentes de *T. cruzi* (F24L y I29M), *Leishmania tarentolae* y humanos en ensayos
bioquímicos. Los compuestos de prueba fueron N-(4-fluoro-3-(6-(3-metilpiridin-2-il)-
25 [1,2,4]triazolo[1,5-a]pirimidin-2-il)fenil)-2,4-dimetiloxazol-5-carboxamida (Compuesto 61), N-(4-
fluoro-3-(6-isopropilimidazo[1,2-a]pirimidin-2-il)fenil)-2,4-dimetiloxazol-5-carboxamida
(Compuesto 412 de WO 2014/151784), y N-(4-fluoro-3-(6-(2,2,2-trifluoroetil)imidazo[1,2-
a]pirimidin-2-il)fenil)-2,4-dimetiloxazol-5-carboxamida (Compuesto 575 de WO 2014/151784).

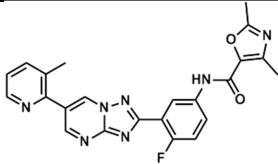
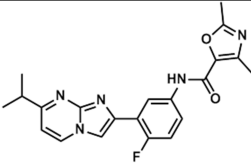
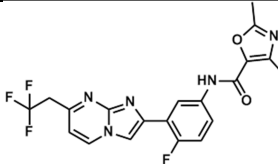
30 El resultado muestran que todos los compuestos inhiben la actividad tipo quimotripsina de los
proteasomas tanto de *Trypanosoma cruzi* y *Leishmania tarentolae*, y que no tuvieron ningún

efecto sobre las actividades tipo caspasa- y tipo tripsina (Tabla 2). Este resultado coincide con la observación de que los mutantes que confieren la resistencia están en las proximidades al sitio activo de la subunidad beta 5, que es conocida por albergar la actividad tipo quimotripsina del proteasoma. Al comparar con el resultado en la inhibición del crecimiento de los parásitos indicados por los compuestos ensayados, el resultado también indica fuertemente que la inhibición de la actividad tipo quimotripsina del proteasoma parasitario es responsable de la inhibición del crecimiento observada en parásitos vivos.

En contraste, el resultado muestra que la actividad tipo quimotripsina del proteasoma a partir de las dos cepas de *Trypanosoma cruzi* que albergan las mutaciones de resistencia de la subunidad beta 4 (F24L o I29M) es totalmente refractaria a la inhibición por los compuestos ensayados hasta una concentración de 25 μ M (Tabla 2). Por lo tanto, las mutaciones que confieren resistencia a compuestos de las invenciones en células intactas en ensayos de crecimiento también confieren resistencia al proteasoma mutado aislado en ensayos bioquímicos. Tal correlación es de nuevo una fuerte indicación de que los compuestos de la invención inhiben el crecimiento de células parasitarias a través de la inhibición del proteasoma parasitario.

Además, para la inhibición de los dos proteasoma- constitutivo y immunoproteasoma humano, ninguno de los compuestos evaluados mostró alguna inhibición de cualquier actividad del proteasoma humano hasta una concentración de 25 mM. El resultado demuestra que los compuestos ensayados son selectivos en la inhibición del proteasoma parasitario sobre los proteasomas humanos.

Tabla 2. Inhibición de la actividad tipo quimotripsina de proteasomas indicados y/o parásitos por los compuestos ensayados.

			
	Compuesto 61	Compuesto 412 WO 2014/151784	Compuesto 575 WO 2014/151784
<i>T. cruzi</i> tipo silvestre			

quimotripsina IC ₅₀ [μM]	0.026	0.052	0.022
amastigote EC ₅₀ [μM]	0.016	0.048	0.029
epimastigote EC ₅₀ [μM]	0.32	0.44	0.28
<i>T. cruzi</i> con mutación F24L en la sudunidad beta 4 del proteasoma			
quimotripsina IC ₅₀ [μM]	> 25	> 25	> 25
epimastigote EC ₅₀ [μM]	> 25	> 25	> 25
<i>T. cruzi</i> con mutación F24L en la sudunidad beta 4 del proteasoma			
quimotripsina IC ₅₀ [μM]	> 25	> 25	> 25
epimastigote EC ₅₀ [μM]	> 25	> 25	> 25
<i>Leishmania</i> tipo silvestre			
quimotripsina IC ₅₀ [μM] (<i>L. tarentolae</i>)	0.035	0.040	0.024
amastigote 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] (immuno- proteasoma)	> 25	> 25	> 25

Efecto de la inhibición del proteasoma en el recambio proteico celular

Se etiquetaron primero los Tripomastigotes durante 2 horas con metionina ^{35}S , que se incorporaron de manera indiscriminada en las proteínas recién sintetizadas. Posteriormente, los tripomastigotes se lavaron y suspendieron de nuevo en un medio de crecimiento que contiene exceso de metionina no radiactivo para prevenir cualquier incorporación adicional de la metionina ^{35}S en las proteínas recién sintetizadas. Los tripomastigotes etiquetados se incubaron en presencia de DMSO, N-(4-fluoro-3-(6-(piridin-2-il)imidazo[1,2-a]pirimidin-2-il)fenil)-2,4-dimetiloxazol-5-carboxamida (Compuesto 18) o bortezomib, un prototipo de inhibidor de proteosoma durante hasta 48 horas. Las proteínas etiquetadas celulares totales se analizaron por PAGE durante 0, 24 y 48 horas.

Durante este período de incubación, las proteínas etiquetadas radiactivamente se degradaron gradualmente a través de la acción del proteasoma; se observó una disminución general en la cantidad de las proteínas radiactivas presentes en los tripomastigotes etiquetados en el control DMSO (Figura 2 - DMSO). Cuando los tripomastigotes etiquetados se incubaron en la presencia de 10 μM de bortezomib o 2 μM del Compuesto 18, la degradación de proteínas etiquetadas se bloqueó o se redujo drásticamente (Figura 2). Este resultado sugiere que el Compuesto 18 inhibe el proteasoma de *Trypanosoma cruzi* no sólo en un ensayo bioquímico, sino también en el contexto de tripomastigotes de *cruzi* *Trypanosoma* vivos.

Efecto de la Inhibición del proteasoma de crecimiento de epimastigotes de T. cruzi tipo silvestre

Los epimastigotes de *T. cruzi* se cultivaron en presencia de diversas concentraciones del Compuesto 18, bortezomib y MG132 (otro inhibidor de proteasoma prototípico), y los parásitos se cuantificaron después de 7 días de tratamiento con el compuesto. Las concentraciones efectivas de inhibidores que eliminaron el 50% de los parásitos (EC_{50}) se calcularon y se enumeran en la Tabla 3.

Los datos muestran que los tres compuestos inhiben el crecimiento de epimastigotes de *cruzi* *T. tipo silvestre*, y potentemente por los prototipos de inhibidor de proteosoma. Como bortezomib y MG132 son estructuralmente distintos del Compuesto 18 y entre si, los datos de inhibición de crecimiento sugieren fuertemente que la inhibición del proteasoma parasitario independientemente de un modo particular de la interacción inhibidora con el proteasoma

parásitario resultará en la eliminación de *T. cruzi*. Por extensión, se esperaría que cualquier inhibidor de la actividad tipo quimotripsina del proteasoma de *T. cruzi* realice la eliminación de *T. cruzi* y así mismo que dicho inhibidor se utilice en el descubrimiento de un fármaco para la enfermedad de Chagas

5

Tabla 3. Inhibición del crecimiento de epimastigotos *T. cruzi* tipo silvestre por el Compuesto 18, bortezomib y MG132.

	Compuesto 18	Bortezomib	MG132
Epimastigotes <i>T. cruzi</i> EC₅₀ [$\square$M]	1.8	0.19	0.56

EJEMPLOS

La presente invención se ejemplifica adicionalmente, pero no se limita, por los siguientes ejemplos e intermedios que ilustran la preparación de los compuestos de la invención. Se entiende que si parece que hay una discrepancia entre el nombre y la estructura de un compuesto particular, la estructura debe ser considerada correcta como los nombres de los compuestos se generaron a partir de las estructuras.

Las temperaturas son dadas en grados centígrados. Si no se menciona lo contrario, todas las evaporaciones son realizadas bajo presión reducida, preferiblemente entre 15 mm Hg y 100 mm Hg aproximadamente (=20- 133 mbar). La estructura de los productos finales, intermedios y materiales de inicio es confirmada por métodos analíticos estándar, ej., microanálisis y características espectroscópicas, ej., MS, IR, RMN. Las abreviaturas utilizadas son las convencionales en la técnica.

Todos los materiales de inicio, precursores de síntesis, reactivos, ácidos, bases, agentes deshidratantes, solventes y catalizadores utilizados para sintetizar los compuestos de la presente invención están comercialmente disponibles o pueden ser producidos por métodos de síntesis orgánica conocidos por los expertos en el estado de la técnica. (Houben-Weyl Cuarta Ed. 1952, Methods of Organic Synthesis, Thieme, Volume 21). Además, los compuestos de la

presente invención pueden producirse mediante métodos de síntesis orgánica conocidos por un experto en el estado de la técnica como se muestra en los siguientes ejemplos.

Método de Análisis:

5 Método 1:

El sistema consta de:

- Automuestreador LEAP PAL
- Administrador de Disolvente Waters Acquity Binary (UPB)
- Detector PDA Waters Acquity (UPD)
- 10 - Detector ELS Acquity (UPE)
- Espectrometro de masas Waters ZQ
- Software MassLynx Waters

El sistema fluye a 1 ml/min con cada muestra tamizada a través de una columna C18 Waters Acquity BEH de 1.7um 2.1x30mm. La fase móvil A es Agua + ácido fórmico al 0.05% y la fase
15 móvil B es Acetonitrilo + ácido fórmico al 0.05%.

Tiempo (min):	Tasa 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 nm y 400 nm a 2.5 Hz; 214 nm y 254 nm se extraen durante el procesamiento de datos. El ZQ adquiere normalmente entre 180 amu y 800 amu. Si la masa de la muestra se encuentra fuera del rango de 180 amu se utiliza otro método MS que barre sobre un rango más amplio.

20 Método 2:

El análisis QC cuantitativo se lleva a cabo en el sistema "Pacer" LC/MS/CLND, que consta de:

- Mejador de Muestreador Waters Acquity

- Bomba Binaria Waters Acquity
- Foto Detector de Arreglo de Diodos Waters Acquity (PDA)
- Detector de Nitrógeno Quimioluminiscente Antek 8060-R (CLND)
- Detector de Masas Waters 3100
- 5 - Automuestreador HTC PAL Leap Technologies

Método de Bomba UPLC:

Tiempo (min):	Tasa 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:

- A. 95% H₂O/5% MeOH/IPA (75/25) + ácido fórmico al 0.05%
- 10 B. MeOH/IPA (75/25) + Ácido fórmico al 0.035%

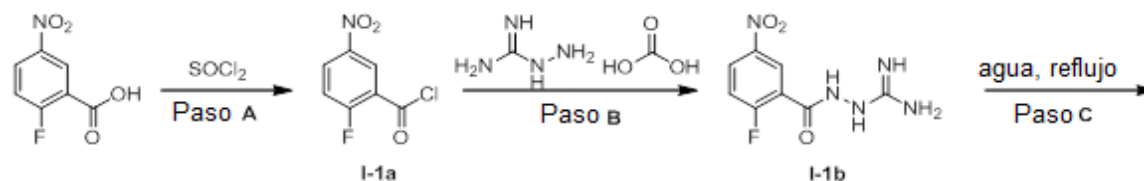
Columna: Thermo Synchronis 2.1x30mm, 1.7u partícula C18

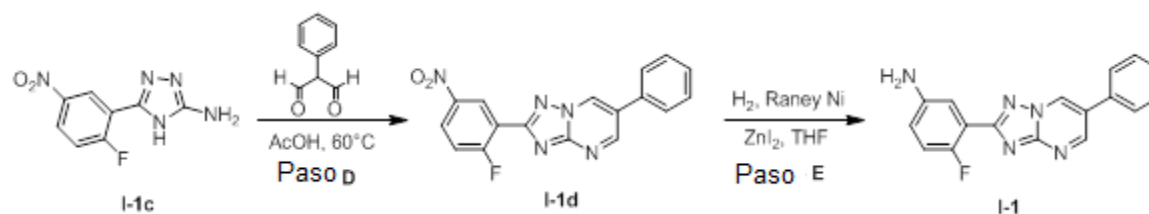
Método MS "rango de análisis de 150-1000 a.m.u

Barrido UV: 200-400 nm

15 Síntesis de los Intermedios

Intermedio 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-nitrobenzoico (50 g, 270 mmol) en cloruro de tionilo (100 mL) se calentó a 80° C y se agitó durante 4 horas. La mezcla se dejó enfriar a temperatura ambiente y el disolvente se eliminó para proporcionar el compuesto **I-1a** (54 g, rendimiento 98%).

Paso B: A una solución de carbonato de aminoguanidina (36.2 g, 266 mmol) en tolueno seco (300 ml) se enfrió a 0° C se añadió el compuesto **I-1a** (54 g, 0.266 mol) durante 30 minutos. La mezcla resultante se agitó a temperatura ambiente durante 12 horas. El precipitado formado se eliminó por filtración, y el residuo se trató con H₂O (400 ml) y se alcalinizó con carbonato de sodio. El sólido se recolectó y se recrystalizó en agua para obtener el compuesto **I-1b** (62 g, rendimiento 97%). M/Z 241.1 (M+1)

Paso C: Una solución del compuesto **I-1b** (62 g, 0.257 mol) en H₂O (800 ml) se agitó durante 8 horas a 100° C. Después de enfriar, el sólido obtenido se filtró, y la torta se lavó con H₂O (100 ml), THF (100 ml), y se secó para proporcionar **I-1c** (34 g, rendimiento 51%). 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).

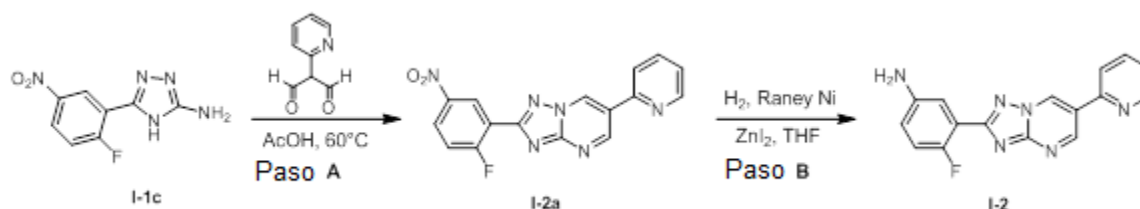
Paso D: A una solución del compuesto **I-1c** (0. g, 2.24 mmol) en AcOH (5 ml) se añadió 2-fenilmalonaldehído (0.39 g, 2.7 mmol) a temperatura ambiente. La mezcla se calentó a 100°C y se agitó durante 4 horas. La mezcla se dejó enfriar a temperatura ambiente, se añadió agua (10 ml), se filtró, y la torta del filtro se lavó con THF y se secó al vacío para proporcionar el compuesto **I-1d** (0.36 g, rendimiento 48%). ¹H RMN (400 MHz, DMSO) 9.93 (d, *J* = 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 **1-1d** (2.5 g, 7.4 mmol) en THF (200 ml) se añadió ZnI₂ (1.2 g, 3.7 mmol) y níquel Raney (3.5 g). Esta mezcla se agitó a temperatura ambiente durante

4 horas bajo H₂ a 50 psi, luego la mezcla se filtró y se lavó con MeOH (20 ml) para proporcionar el compuesto **I-1** (2.0 g, rendimiento 87%). 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).

5

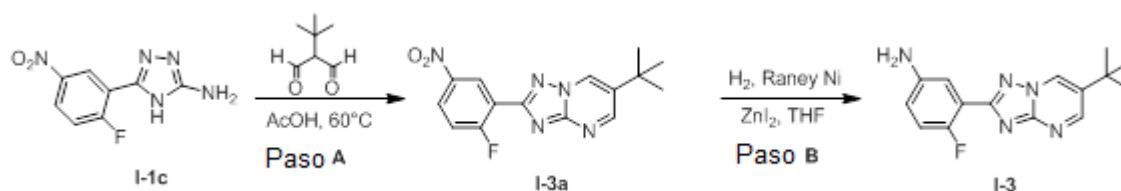
Intermedio 2: 4-fluoro-3-(6-(piridin-2-il)-[1,2,4]triazolo[1,5-a]pirimidin-2-il)anilina (I-2**)**



Paso A: A una solución del compuesto **I-1c** (1 g, 4.48 mmol) en AcOH (20 ml) se añadió 2-(piridin-2-il) malonaldehído (0.8 g, 5.376 mmol) 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 añadir agua (50 ml), se filtró, y la torta del filtro se lavó con solución de bicarbonato de sodio saturada (100 ml), H₂O (100 ml) y THF (100 ml) y se secó al vacío para proporcionar el compuesto **I-2a** (0.9 g, rendimiento 60%). ¹H RMN (400 MHz, DMSO) 10.13 (d, *J* = 2.01, 1H), 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 g, 0.443 mmol) en THF (5 ml) se añadió níquel Raney (0.2 g) y ZnI₂ (71 mg) a temperatura ambiente. La mezcla se agitó bajo H₂ (50 psi) a 25° C durante 2.5 horas. La mezcla se diluyó con MeOH (10 ml) y se filtró. El disolvente se eliminó y el producto crudo se lavó con MeOH (5 ml x 2) y se secó al vacío para proporcionar el compuesto **I-2** (90 mg, rendimiento 66%). 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).

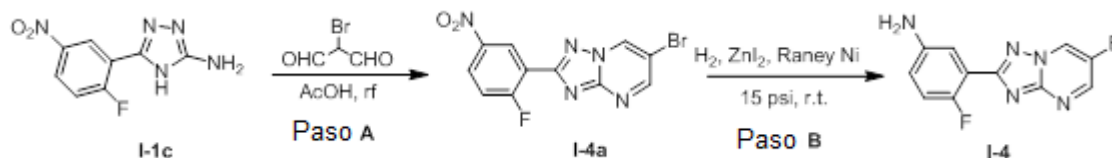
Intermedio 3: 3-(6-(terc-butil)-[1,2,4]triazolo[1,5-a]pirimidin-2-il)-4-fluoroanilina (I-3**)**



Paso A: A una solución del compuesto **I-1c** (0.5 g, 2.24 mmol) en AcOH (10 ml) se añadió 2-(terc-butil) malonaldehído (0.286 g, 2.24 mmol) 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 añadir agua (20 ml), se filtró, y la torta del filtro se lavó con MeOH (5 ml), se secó al vacío para proporcionar el compuesto **I-3a** (0.7 g, crudo). M/Z 316.1 (M+1)

Paso B: A una solución del compuesto **I-3a** (0.3 g, 0.96 mmol) en THF (30 mL) se añadió ZnI₂ (123 mg, 0.39 mmol) y níquel Raney (300 mg). Esta mezcla se agitó a temperatura ambiente bajo 15 psi de H₂ durante 8 horas, después el sólido se filtró y se concentró para proporcionar el compuesto **I-3** (0.27 g, 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).

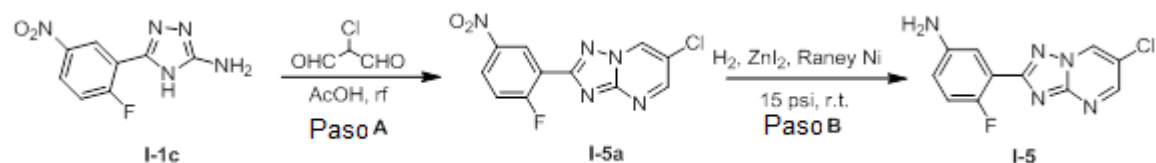
Intermedio 4: 3-(6-bromo-[1,2,4]triazolo[1,5-a]pirimidin-2-il)-4-fluoroanilina (I-4**)**



Paso A: A una solución del compuesto **I-1c** (10. g, 44.8 mmol) en AcOH (50 mL) se añadió 2-fenilmalonaldehído (8.12 g, 53.8 mmol) 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 añadir agua (100 mL), se filtró, y la torta del filtro se lavó con THF, se secó al vacío para proporcionar el compuesto **I-4a** (6.5 g, rendimiento 43%). 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-4a** (6 g, 17.7 mmol) en THF (150 ml) se añadió níquel Raney (7 g) y ZnI₂ (2.26 g, 7.1 mmol), la suspensión se desgasificó al vacío y la mezcla se agitó bajo H₂ (50 psi) a 25° C durante 2 horas. La mezcla se filtró y los solventes se eliminaron para proporcionar el producto crudo. El producto crudo se lavó con MeOH (50 ml x 2) y se secó al vacío para proporcionar el compuesto **I-4** (4.2 g, rendimiento 77%) RMN ¹H (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).

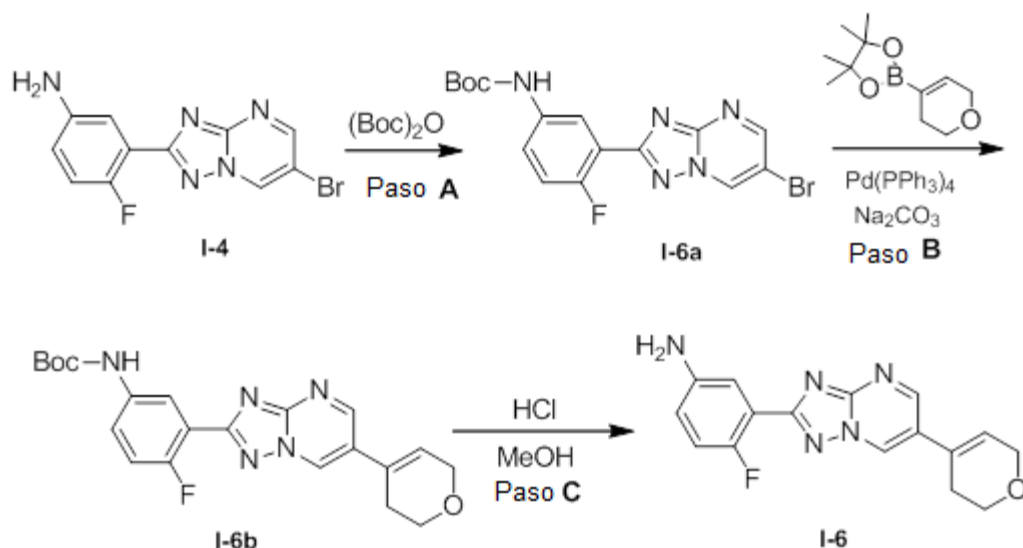
Intermedio 5: 3-(6-cloro-[1,2,4]triazolo[1,5-a]pirimidin-2-il)-4-fluoroanilina (I-5)



Paso A: A una solución del compuesto **I-1c** (10. g, 8.97 mmol) en AcOH (20 mL) se añadió 2-cloromalonaldehído (1.46 g, 9.86 mmol) 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 añadir agua (100 mL), se filtró, y la torta del filtro se lavó con THF, se secó al vacío para proporcionar el compuesto **I-5a** (2.3 g, rendimiento 87.7%). 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-4a** (2 g, 6.83mmol) en THF (150 ml) se añadió níquel Raney (4 g) y ZnI₂ (0.8 g, 2.7 mmol), la suspensión se desgasificó al vacío y la mezcla se agito bajo H₂ (50 psi) a 25° C Durante 2 horas. La mezcla se agitó bajo H₂ a 25° C durante 2 horas. La mezcla se filtró, el solvente se retiró, y el producto crudo se lavó con MeOH (50 ml x 2) y se secó al vacío para proporcionar el compuesto **I-5** (1 g, rendimiento 55%) 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).

Intermedio 6: 3-(6-(3,6-dihidro-2H-piran-4-il)-[1,2,4]triazolo[1,5-a]pirimidin-2-il)-4-fluoroanilina (I-6)



Paso A: Una solución del compuesto **I-4** se calentó (3.0 g, 10 mmol) en $(\text{Boc})_2\text{O}$ (20 ml) a 100 ° C durante 12 horas. Luego la mezcla se filtró y se lavó con PE (40 mL) para proporcionar el compuesto **I-6a** (2.5 g, crudo) que se usó directamente en la siguiente etapa.

5

Paso B: A una solución del compuesto **I-6a** (2.5 g, 8.1 mmol) en dioxano (150 mL) y se añadió agua (15 mL) 2- (3,6-dihidro-2H-piran-4-il) -4,4 , 5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolano (2.0 g, 9.72 mmol), tetrakis(trifenilfosfina)paladio (936 mg, 0.81 mmol) y carbonato de sodio (1.72 g, 16.2 mmol). La mezcla se desgasificó y se calentó a 100° C durante 12 horas bajo nitrógeno. Luego se añadió agua (100 mL) y la mezcla se extrajo con acetato de etilo/THF (150 ml/200 ml). La capa orgánica se concentró y se lavó con MeOH (50 ml) para proporcionar el compuesto **I-6b** (1.0 g, rendimiento 30%).

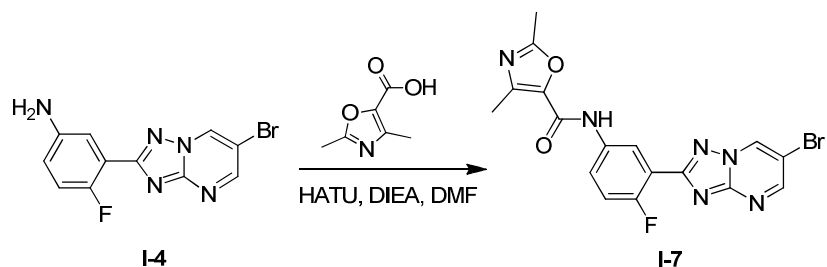
10

Paso C: A una solución del compuesto **I-6b** (1.0 g, 2.4 mmol) en MeOH (20 mL) se añadió HCl/MeOH (10 mL). Esta mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 4 horas. Luego el solvente se eliminó para proporcionar el compuesto **I-6** (0.8 g, rendimiento 93%). ^1H RMN (400MHz, 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, 1 H), 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).

15

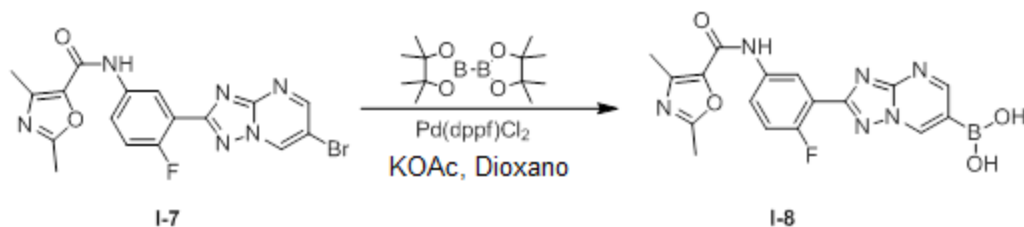
20

Intermedio 7: N-(3-(6-bromo-[1,2,4]triazolo[1,5-a]pirimidin-2-il)-4-fluorofenil)-2,4-dimetiloxazol-5-carboxamida (**I-7**)



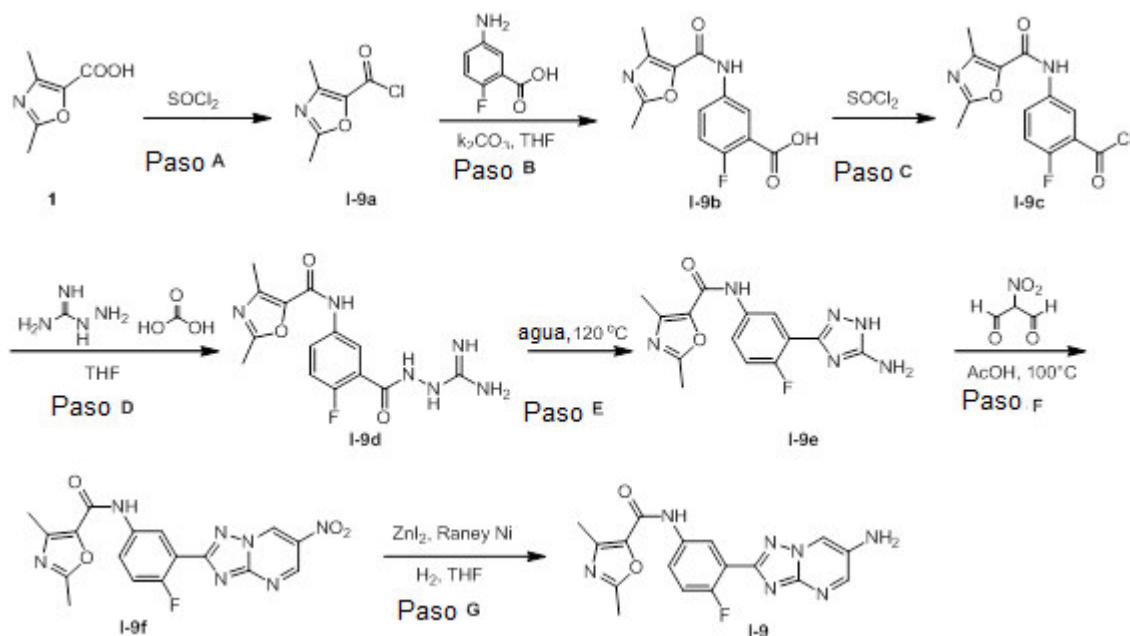
A una solución de ácido 2,4-dimetiloxazol-5-carboxílico (1.92 g, 13.6 mmol) en DMF(50 ml) se añadió HATU (6.2 g, 16.32 mmol) y DIEA (3.5 g, 27.2 mmol) a temperatura ambiente. La mezcla se agitó durante 30 minutos, y se añadió el compuesto **I-4** (4.2 g, 13.6 mmol). La mezcla se agitó durante 3 horas, se añadió agua (100 mL). La mezcla se filtró, la torta del filtro se lavó con H₂O (50 mL x 2), THF (50 ml x 2) y se secó para proporcionar **I-7** (3.1 g, 53%). ¹H RMN (400 MHz, DMSO) 10.41 (s, 1 H), 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).

Intermedio 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-dimetiloxazol-5-carboxamida (**I-8**)



A una solución del compuesto **I-17**(3.0 g, 7.0 mmol) en 1,4-dioxano (300 ml) se añadió 4,4,4',4',5,5,5',5'-octametil-2,2'-bi (1,3,2-dioxaborolano) (7.1 g, 28 mmol), Pd(dppf)Cl₂ (0.5 g, 0.7 mmol) y KOAc (2.0 g, 21 mmol) bajo nitrógeno. Esta mezcla se calentó a 100° C durante 16 horas. El solvente se concentró y se trituro con MTBE para proporcionar el compuesto **I-8** (0.67 g, rendimiento 24%). ¹H RMN (400MHz, 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).

Intermedio 9: N-(3-(6-amino-[1,2,4]triazolo[1,5-a]pirimidin-2-il)-4-fluorofenil)-2,4-dimetiloxazol-5-carboxamida (**I-9**)



Paso A: Una mezcla de ácido 2,4-dimetiloxazol-5 carboxílico (10 g, 71 mmol) en cloruro de tionilo (100 mL) se agitó a 80° C durante 4 horas. La mezcla de reacción se concentró al vacío, y el residuo **I-9a** se usó directamente en la siguiente etapa.

Paso B: Una mezcla del compuesto **I-9a** (71 mmol), carbonato de potasio (18 g, 129 mmol) y ácido 5-amino-2-fluorobenzoico (10 g, 64.5 mmol) en THF (200 mL) se agitó a temperatura ambiente en atmósfera de nitrógeno durante la noche. La mezcla de reacción se concentró al vacío, se acidificó con HCl 2 N a pH = 6, y se añadió acetato de etilo (100 mL). La mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante 30 min, y se filtró. El sólido se lavó con agua (3 x 100 mL) y acetona (3 x 20 mL). El sólido se secó al vacío para proporcionar el compuesto **I-9b** (10 g, rendimiento 50%) 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 de compuesto **I-9b** (11 g, 39.6 mmol) en cloruro de tionilo (200 mL) se calentó a reflujo durante 2 horas. El cloruro de tionilo se eliminó al vacío, se añadió cloruro de tionilo adicional (150 mL), 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 usó para la siguiente etapa directamente.

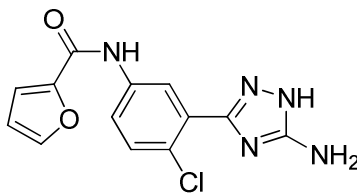
Paso D: La mezcla de compuesto **I-9c** (39.6 mmol) y carbonato de hidrazinocarboximidoamida (16 g, 119 mmol) en THF (150 ml) se agitó a temperatura ambiente durante 48 horas. La mezcla de reacción se concentró al vacío. El residuo se trituro con solución de NaOH 1N (200 mL) durante 30 minutos. El sólido se recolectó mediante filtración, se lavó con agua (3 x 50 ml), acetato de etilo (2 x 50 ml), acetona (20 ml) y se secó al vacío para proporcionar el compuesto **I-9d** (4 g, rendimiento 31%) 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 g, 3.65 mmol) en agua (60 ml) se agitó a reflujo durante 24 horas. La mezcla de reacción se enfrió, y se filtró. El sólido se lavó con agua (3 x 10 mL), etanol (20 ml), y se secó al vacío para proporcionar el compuesto **I-9e** (3 g, rendimiento 90%) 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 g, 4.9 mmol) y nitromalonaldehído (0.9 g, 5.9 mmol) en AcOH (30 ml) se agitó a 100° C durante 3 horas. La mezcla de reacción se enfrió, se diluyó con agua (100 mL) y se filtró. El sólido se lavó con solución de bicarbonato de sodio saturado (20 mL), agua (20 mL) y se trituro con MeOH (10 mL) para proporcionar el compuesto **I-9f** (1.2 g, 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 g, 2.9 mmol), ZnI₂ (0.4 g, 1 mmol) y níquel Raney (2 g) en THF (100 mL) se agitó bajo un globo de hidrógeno durante 5 horas. La mezcla de reacción se filtró, y la torta se lavó con 50% MeOH/THF (3 x 100 ml). El filtrado se concentró al vacío, y el residuo se purificó mediante HPLC para proporcionar el compuesto **I-11** (250 mg, rendimiento 30%) como un sólido marrón. 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).

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

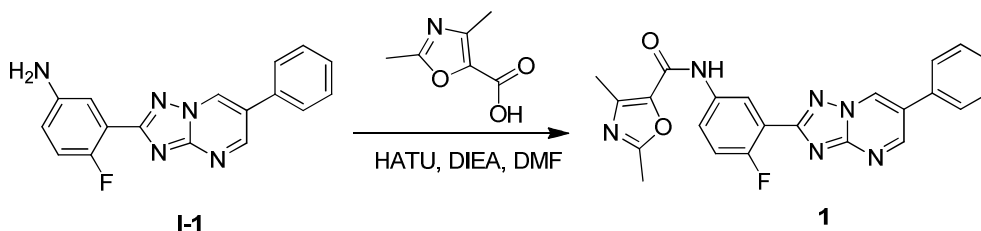


I-10

El intermedio **I-10** se preparó siguiendo la misma ruta que el intermedio **I-9e** usando ácido furan-2-carboxílico y ácido 5-amino-2-clorobenzoico como materiales de partida.

Síntesis de productos

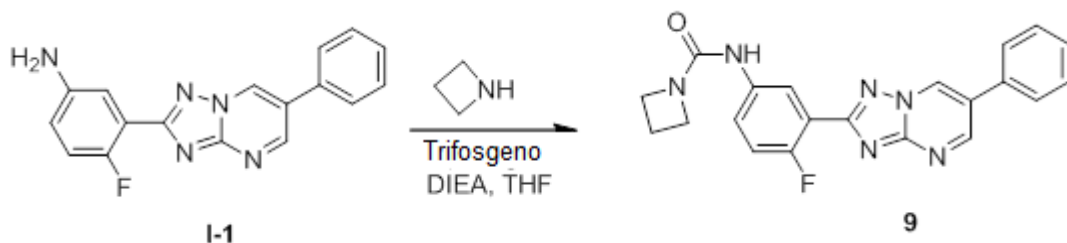
5 **Ejemplo 1: Síntesis de N-(4-fluoro-3-(6-fenil-[1,2,4]triazolo[1,5-a]pirimidin-2-il)fenil)-2,4-dimetiloxazol-5-carboxamida (Compuesto 1)**



A una solución de ácido 2,4-dimetiloxazol-5-carboxílico (0.56 g, 31.3 mmoles) en DMF (30 mL) se añadió DIEA (0.85 g, 6.66 mmol) y HATU (1.5 g, 3.9 mmol). Esta mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 30 minutos, luego se añadió el compuesto **I-1** (1.0 g, 3.28 mmol). Luego la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 4 horas, se diluyó con agua (50 mL) y se extrajo con THF/acetato de etilo (100 mL/50 mL), la capa orgánica se secó sobre sulfato de sodio y se concentró para proporcionar el producto crudo. Se purificó mediante HPLC para proporcionar el producto **1** (0.91 g, rendimiento, 65%) 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 min, Método 1.

Los **compuestos 2, 3 y 4** se sintetizaron según el protocolo descrito anteriormente usando ácido 2-metiloxazol-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)

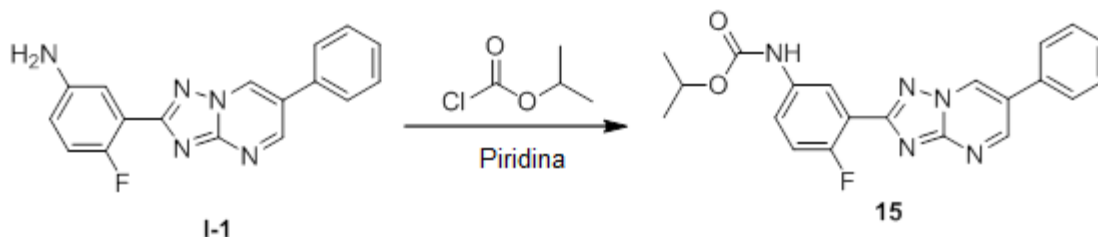


A una solución de trifosgeno (6.4 mg, 0.022 mmol) en THF (0.3 ml) se añadió lentamente el
intermedio **I-1** (20 mg, 0.066 mmol) en THF (1.5 ml) a -5° C - 0° C. La reacción se agitó a
temperatura ambiente durante 5 minutos, luego se añadió una solución de clorhidrato de
azetidina (7.2 mg, 0.13 mmol) y DIEA (34 µl, 0.20 mmol) en THF (1 ml) en una porción. La
mezcla de reacción se agitó 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 (400MHz, 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.

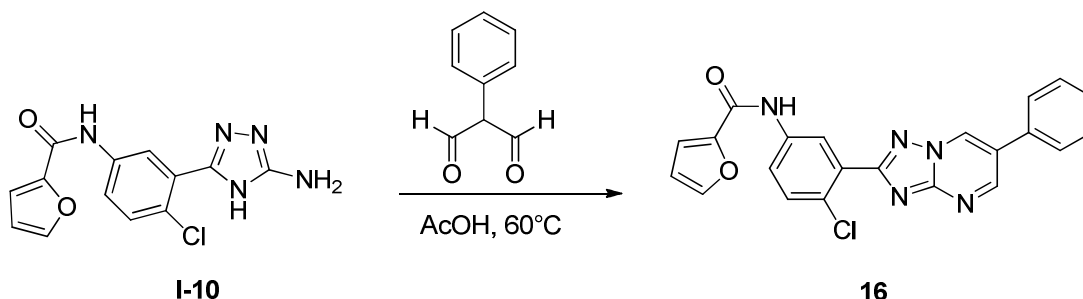
Ejemplo 3: Síntesis de (4-fluoro-3-(6-fenil-[1,2,4]triazolo[1,5-a]pirimidin-2-il)fenil)carbamato de isopropilo (Compuesto 15)



A una solución de 4-fluoro-3-(6-fenil-[1,2,4] triazolo[1,5-a] pirimidin-2-il)anilina (20 mg, 0.066
mmol) en piridina (2 mL) se añadió cloroformiato de isopropilo (25 mg, 0.2 mmol). 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 (400MHz, 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 ($M+1$).

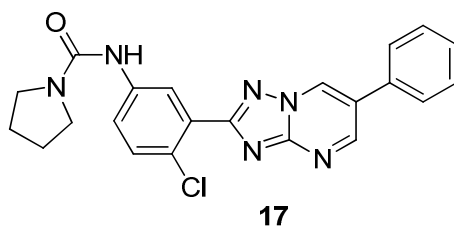
Ejemplo 4: Síntesis de N-(4-cloro-3-(6-fenil-[1,2,4]triazolo[1,5-a]pirimidin-2-il)fenil)furan-2-carboxamida (Compuesto 16)



El intermedio **I-10** (50 mg, 0.165 mmol) se disolvió en ácido acético y se añadió 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** usando bromomalonaldehído como material de partida.

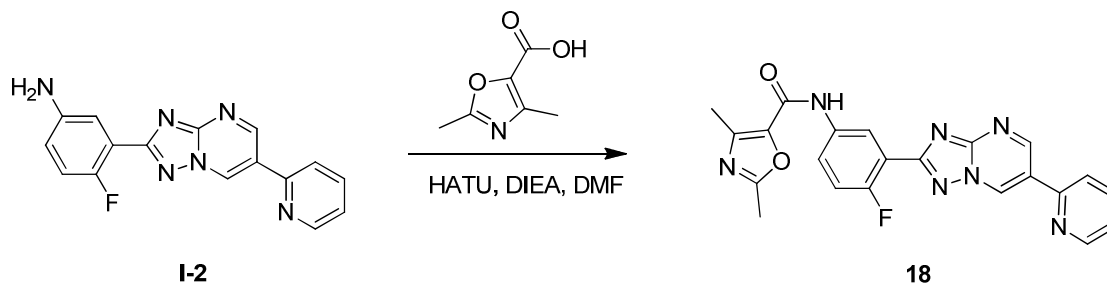
Ejemplo 5: Síntesis de N-(4-cloro-3-(6-fenil-[1,2,4]triazolo[1,5-a]pirimidin-2-il)fenil)porrolidina-1-carboxamida (Compuesto 17)



El **compuesto 17** se preparó siguiendo la misma ruta que el compuesto **9** usando ácido 2-cloro-5-nitrobenzoico como material de partida y pirrolidina para la formación de urea.

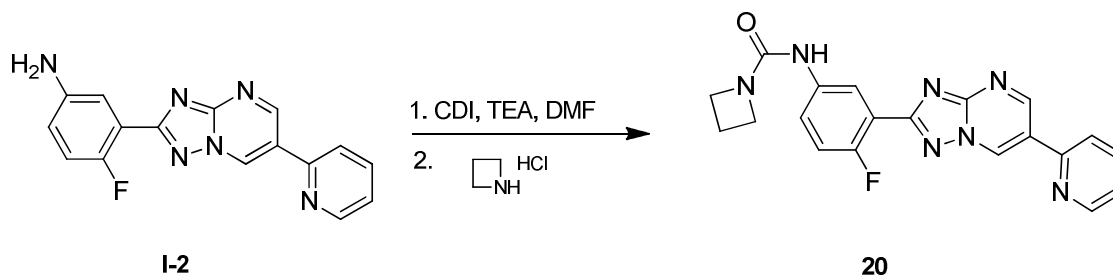
^1H RMN (400 MHz, DMSO) 9.78 (d, $J = 2.5, 1H$), 9.25 (d, $J = 2.4, 1H$), 8.45 (s, 1H), 8.29 (d, $J = 2.7, 1H$), 7.90-7.79 (m, 2H), 7.72 (dd, $J = 2.7, 8.8, 1H$), 7.56-7.46 (m, 2H), 7.47-7.37 (m, 2H), 3.32 (t, $J = 6.7, 4H$), 1.79 (t, $J = 6.6, 4H$). $M/Z = 419.1$ ($M+1$).

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-dimetiloxazol-5-carboxamida (Compuesto 18)



- 5 A una solución de ácido 2,4-dimetiloxazol-5-carboxílico (40.6 mg, 0.28 mmol) en DMF(5 ml) se añadió HATU (118.6 mg, 0.31mmol) y DIEA (72.4 mg, 0.56 mmol) a temperatura ambiente. La mezcla se agitó durante 30 min, se añadió el intermedio **I-2** (80 mg, 0.26 mmol) a temperatura ambiente. La mezcla se agitó durante 3 horas, se añadió agua (10 mL), la mezcla se filtró, y la torta del filtro se lavó con H₂O (2 x 5 mL), THF (2 x 5 ml) y se purificó mediante HPLC para
- 10 proporcionar el producto **18** (33 mg, rendimiento 31%). 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).
- 15 El **compuesto 19** se preparó usando el mismo protocolo como se describió anteriormente usando ácido 2-metiloxazol-5-carboxílico como material de partida.

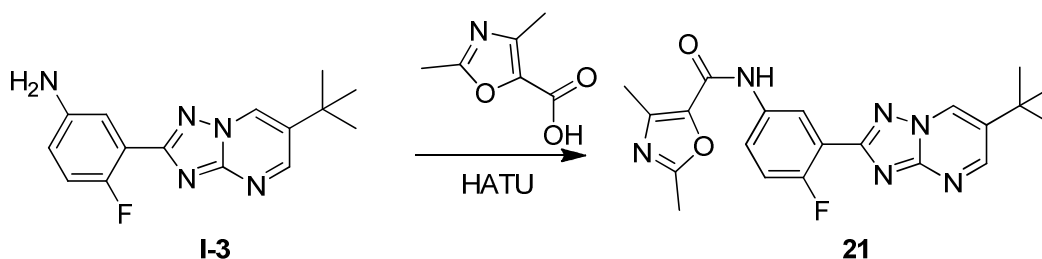
Ejemplo 7: Síntesis de N-(4-fluoro-3-(6-(piridin-2-il)-[1,2,4]triazolo[1,5-a]pirimidin-2-il)fenil)azetidina-1-carboxamida (Compuesto 20)



20 A una solución de CDI (84 mg, 0.52 mmol) y TEA (105 mg, 1.04 mmol) en DMF anhidro (1 mL) se añadió el compuesto **I-2** (100 mg, 0.26 mmol) en porciones a 0 °C. Esta mezcla de reacción se agitó a esta temperatura durante 1 hora, luego se calentó hasta temperatura ambiente. Se

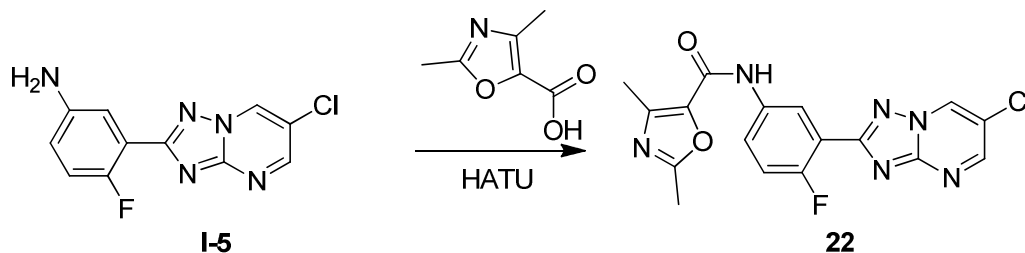
añadió azetidina (49 mg, 0.52 mmol) una hora más tarde. La mezcla de reacción resultante se agitó a temperatura ambiente durante otra hora y el residuo se purificó mediante HPLC para proporcionar el producto **20** (18 mg, rendimiento 18%) como un sólido amarillo. ¹H RMN (400 MHz, DMSO) 10.08 (s, 1H), 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-(terc-butil)-[1,2,4]triazolo[1,5-a]pirimidin-2-il)-4-fluorofenil)-2,4-dimetiloxazol-5-carboxamida (Compuesto 21)



A una solución de ácido 2,4-dimetiloxazol-5-carboxílico (64 mg, 0.46 mmol) en DMF (1 mL) se añadió DIEA (90 mg, 0.70 mmol) y HATU (172 mg, 0.46 mmol). Esta mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 30 minutos, luego se añadió el compuesto **I-3** (100 mg, 0.35 mmol). Esta mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 4 horas, luego se añadió agua (10 mL) y se extrajo con acetato de etilo/THF (30 mL/60 mL). La capa orgánica se concentró y se purificó mediante HPLC para proporcionar el producto **21** (28 mg, rendimiento 20%). 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).

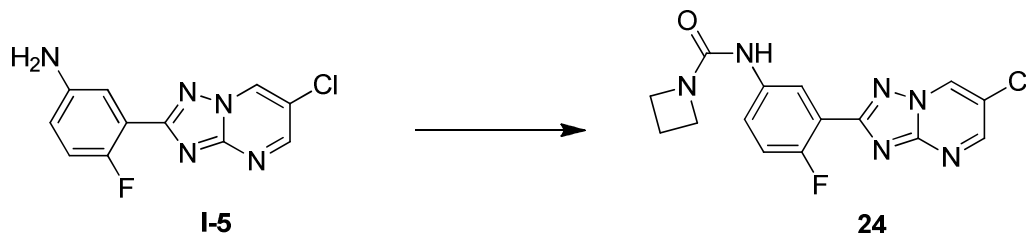
Ejemplo 9: Síntesis de N-(3-(6-cloro-[1,2,4]triazolo[1,5-a]pirimidin-2-il)-4-fluorofenil)-2,4-dimetiloxazol-5-carboxamida (Compuesto 22)



A una solución de ácido 2,4-dimetiloxazol-5-carboxílico (47 mg, 0.334 mmol) en DMF (5 mL) se añadió DIEA (78.4 mg, 0.608 mmol) y HATU (127 mg, 0.334 mmol). Esta mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 30 minutos, luego se añadió el compuesto **I-5** (80 mg, 0.304 mmol). Esta mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 4 horas, luego se añadió agua (30 mL) y se extrajo con acetato de etilo/THF (100 mL/50 mL). La capa orgánica se concentró y se purificó mediante HPLC para proporcionar el compuesto **22** (31 mg, rendimiento 26%). 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 usando el mismo protocolo como se describió anteriormente usando ácido 2-metiloxazol-5-carboxílico como material de partida.

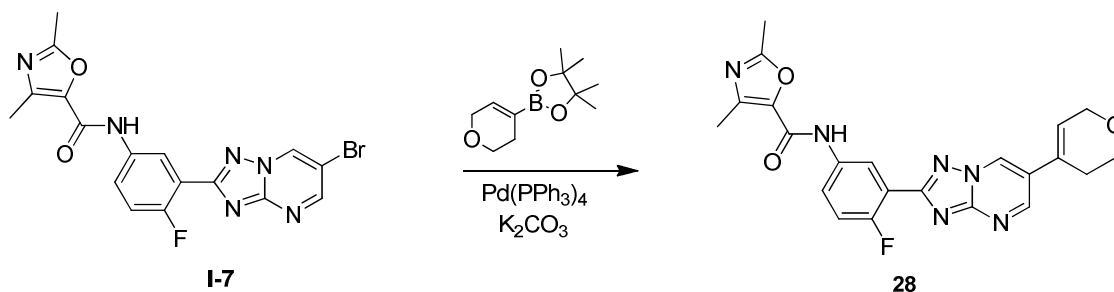
Ejemplo 10: Síntesis de N-(3-(6-cloro-[1,2,4]triazol[1,5-a]pirimidin-2-il)-4-fluorofenil)pirrolidina-1-carboxamida (Compuesto 24)



El compuesto **24** se preparó usando el protocolo descrito para el compuesto **9** utilizando el compuesto **I-5** como el intermedio. 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).

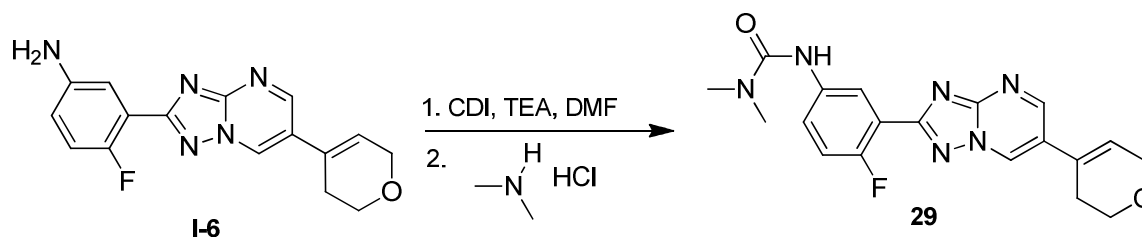
Los **compuestos 25, 26 y 27** se prepararon siguiendo el mismo protocolo utilizando 3-fluoroazetidina, 3,3-difluoroazetidina y (R) -3-metoxipirrolidina respectivamente en lugar de la azetidina.

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-fluorofenil)-2,4-dimetiloxazol-5-carboxamida (Compuesto 28)



A una solución del compuesto **I-7** (150 mg, 0.348 mmol) y 2-(3,6-dihidro-2H-piran-4-il) 4,4,5,5-tetrametil-1,3,2- dioxaborolano (87.7 mg, 0.417 mmol) en DMF (5 ml) y H₂O (0.5 ml) se añadió tetrakis(trifenilfosfina)paladio (80 mg, 0.0696 mmol) y carbonato de potasio (96 mg, 0.696 mmol) a temperatura ambiente bajo N₂. Esta mezcla se calentó a 100° C durante 4 horas, se enfrió, y se extrajo con THF (50 mL) y acetato de etilo (50 mL). Las capas orgánicas combinadas se secaron sobre sulfato de sodio y se concentraron. El residuo se purificó mediante HPLC para proporcionar el compuesto **28** (30 mg, rendimiento 22%). 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).

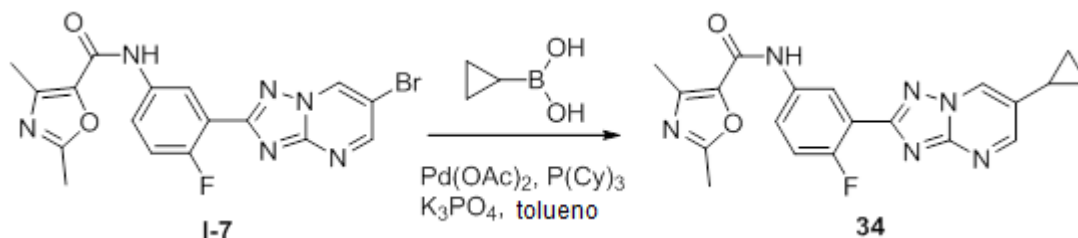
Ejemplo 12: Síntesis de 3-(3-(6-(3,6-dihidro-2H-piran-4-il)-[1,2,4]triazolo[1,5-a]pirimidin-2-il)-4-fluorofenil)-1,1-dimetilurea(Compuesto 29)



A una solución de CDI (83 mg, 0.52 mmol) y TEA (104 mg, 1.0 mmol) en DMF anhidro (1 mL) se añadió el compuesto **I-6** (80 mg, 0.26 mmol) en porciones a 0 °C. Esta mezcla de reacción se agitó a esta temperatura durante 1 hora, luego se calentó a temperatura ambiente. Se añadió hidrocloreuro de dimetilamina (43 mg, 0.52 mmol) una hora más tarde. La mezcla de reacción resultado se agitó a temperatura ambiente durante otra hora. La mezcla se purificó mediante HPLC para proporcionar el producto **29** (22 mg, rendimiento 22%) 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).

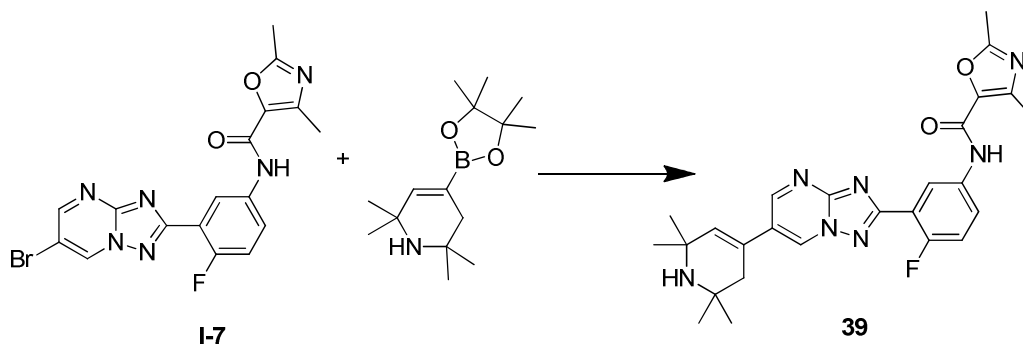
Los **compuestos 30, 31 y 32** se prepararon siguiendo el mismo protocolo utilizando 3-fluoroazetidina, azetidina y (R) -3-fluoropirrolidina respectivamente en lugar de la dimetilamina.

5 **Ejemplo 13: Síntesis de N-(3-(6-ciclopropil-[1,2,4]triazolo[1,5-a]pirimidin-2-il)-4-fluorofenil)-2,4-dimetiloxazol-5-carboxamida (Compuesto 34)**



A una solución del intermedio **I-7** (300 mg, 0.698 mmol) en tolueno (15 mL) y agua (1 mL) se añadió ácido ciclopropilborónico (120 mg, 1.4 mmol), Pd(OAc)₂ (15.6 mg, 0.0698 mmol), P(Cy)₃ (40 mg, 0.14 mmol) y K₃PO₄ (297 mg, 1.4 mmol) 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 mL), y se extrajo con acetato de etilo (50 ml) y THF (50 ml). Las capas orgánicas combinadas se lavaron con salmuera (50 mL), se secaron sobre Na₂SO₄ y se concentraron. El residuo se purificó mediante HPLC para proporcionar el compuesto **34** (81.1 mg, rendimiento del 32%). 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).

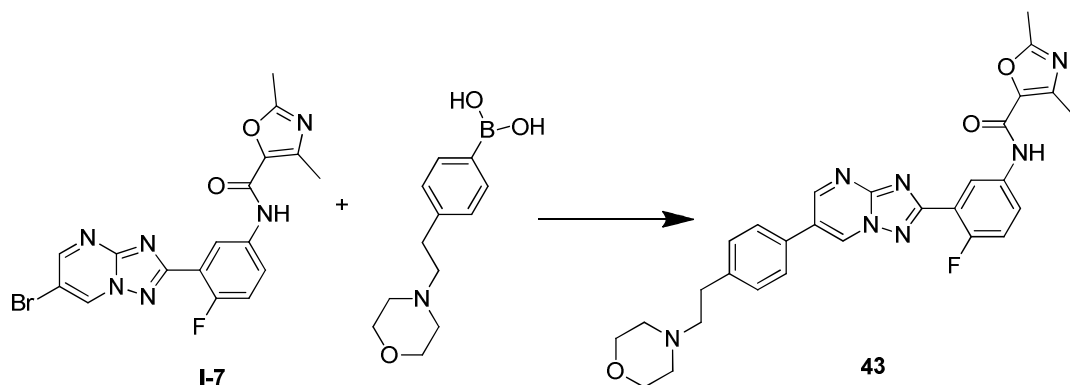
20 **Ejemplo 13: Síntesis de N-(4-fluoro-3-(6-(2,2,6,6-tetrametil-1,2,3,6-tetrahidropiridin-4-il)-[1,2,4]triazol[1,5-a]pirimidin-2-il)fenil)-2,4-dimetiloxazol-5-carboxamida (Compuesto 39)**



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-tetrahidropiridina (29.4 mg, 0.111 mmol), fosfato de potasio (59.2 mg, 0.279 mmol) y el compuesto **I-7** (40 mg, 0.093 mmol) en THF: H₂O (4: 1) se añadió SilicaCat®DPP-Pd (37 mg, 0.0093 mmol). El vial 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, 6H), 1.08 (s, 6H).

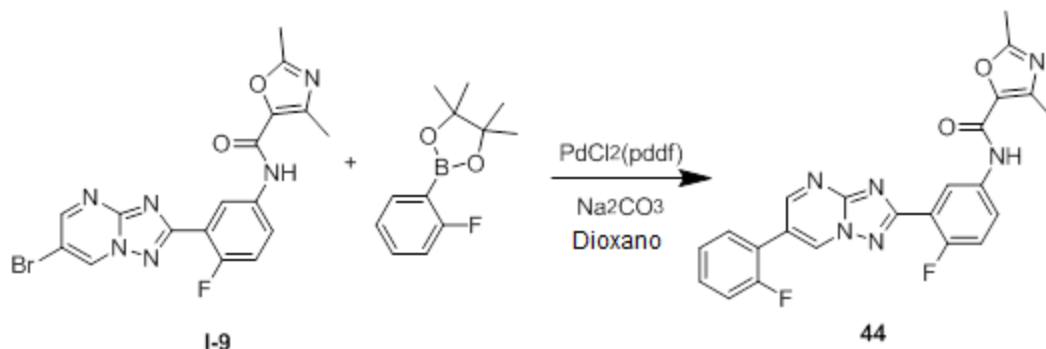
Los **compuestos 35, 36, 37, 38, 40, 41 y 42** se prepararon siguiendo el mismo protocolo descrito anteriormente utilizando el éster borónico apropiado.

Ejemplo 14: Síntesis de N-(4-fluoro-3-(6-(4-(2-morfolinoetil)fenil)-[1,2,4]triazol[1,5-a]pirimidin-2-il)fenil)-2,4-dimetiloxazol-5-carboxamida (Compuesto 43)



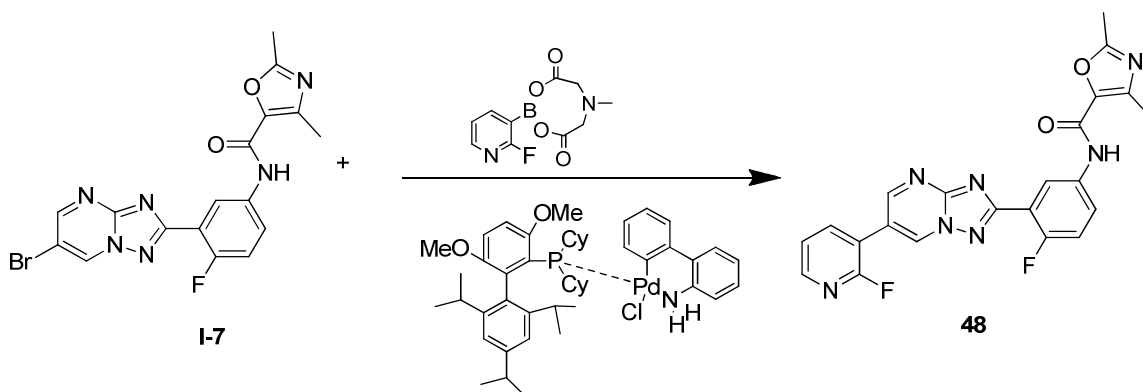
En un vial, se recolectó el compuesto **I-7** (100 mg, 0,232 mmol), ácido 4- (2-morfolinoetil)fenilborónico (60.0 mg, 0.255 mmol), carbonato de sodio (73.7 mg, 0.696 mmol) y PdCl₂(dppf) (9.47 mg, 0.012 mmol) en dioxano (3 ml) y agua (0.200 ml). La suspensión resultante se roció con argón, y posteriormente se calentó a 100° C. El material crudo se evaporó sobre gel de sílice y se purificó mediante cromatografía en columna ultrarrápida para proporcionar el producto **43** como un sólido blancuzco. 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-fluorofenil)-[1,2,4]triazolo[1,5-a]pirimidin-2-
i)fenil)-2,4-dimetiloxazol-5-carboxamida (Compuesto 44)**



- 5 A una solución del compuesto **I-7** (20 mg, 0.046 mmol) y 2- (2-fluorofenil) 4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolano (10.3 mg, 0.046 mmol) en 1,4-dioxano (2 mL) se añadió carbonato de sodio 1 N (0.23 ml, 0.23 mmol) y [1,1'-bis (difenilfosfino)ferroceno] dicloropaladio(II), complejo con diclorometano (1.9 mg, 0.0023 mmol) 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
- 10 purificó mediante HPLC para proporcionar el producto **44** como un sólido blanco. ¹H RMN (400MHz, 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).
- 15 Los **compuestos 44, 45, 46 y 47** se prepararon siguiendo el mismo protocolo descrito anteriormente utilizando el éster borónico apropiado.

**Ejemplo 16: Síntesis de N-(4-fluoro-3-(6-(2-fluorofenil)-[1,2,4]triazolo[1,5-a]pirimidin-2-
i)fenil)-2,4-dimetiloxazol-5-carboxamida (Compuesto 48)**

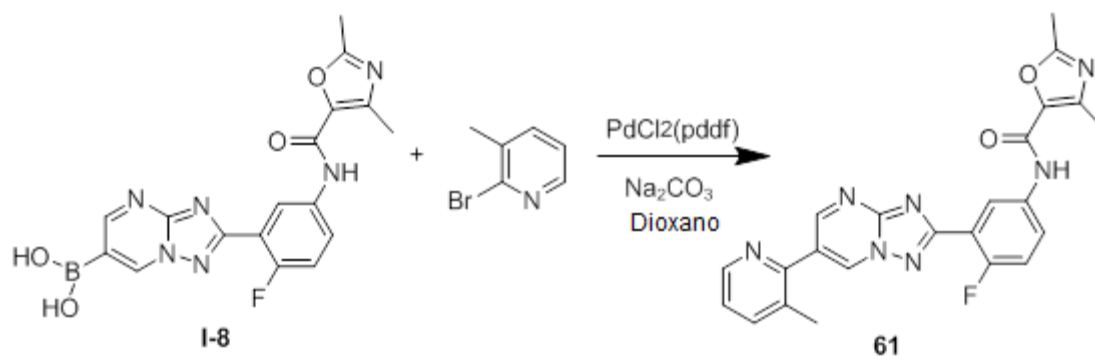


Bajo atmósfera ambiente, a un vial de 15 ml equipado con una barra de agitación se añadió el compuesto I-7 (0.1 g, 0.23 mmol), boronato MIDA de 2-fluoropiridin-3-ilo (0.088 g, 0.35 mmol), K₂CO₃ (0.16 g, 1.16 mmol) y Cu(OAc)₂ (0.023 g, 0.116 mmol) en 8 ml de DMF. La mezcla se
 5 desgasificó con una corriente de nitrógeno. Posteriormente, se añadió pre-catalizador Buchwald (9.8 mg, 0.012 mmol).

La mezcla de reacción se agitó a 100° C durante 4 h. La mezcla se enfrió a temperatura ambiente y después se transfirió a un embudo de separación de 60 mL y se diluyó con NaOH
 10 acuoso (1.0 M, 10 mL). La mezcla se extrajo con EtOAc (3 × 10 mL). Los 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 min, Método 1

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

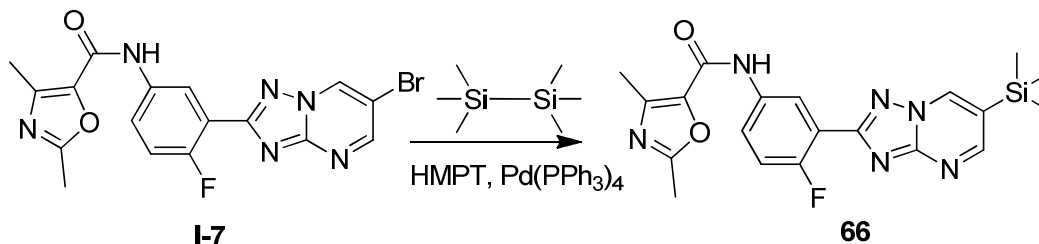
Ejemplo 17: Síntesis de N-(4-fluoro-3-(6-(3-metilpiridin-2-il)-[1,2,4]triazolo[1,5-a]pirimidin-
 20 2-il)fenil)-2,4-dimetiloxazol-5-carboxamida (Compuesto 61)



A una solución del compuesto **I-8** (100 mg, 0.21 mmol) y 2- bromo-3-metilpiridina (54 mg, 0.31 mmol) en 1 ,4-dioxano (10 mL) se añadió carbonato de sodio 1 N (1.1 ml, 1.1 mmol) y [1,1'-bis (difenilfosfino)ferroceno]dicloropaladio(II), complejo con diclorometano (8.5 mg, 0.011 mmol) 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 mg) como un sólido blanco. ¹H RMN (400MHz, MeOD) 9.57 (d, *J* = 2.4 Hz, 1H), 9.14 (d, *J* = 2.3 Hz, 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 descrito anteriormente utilizando el bromuro apropiado.

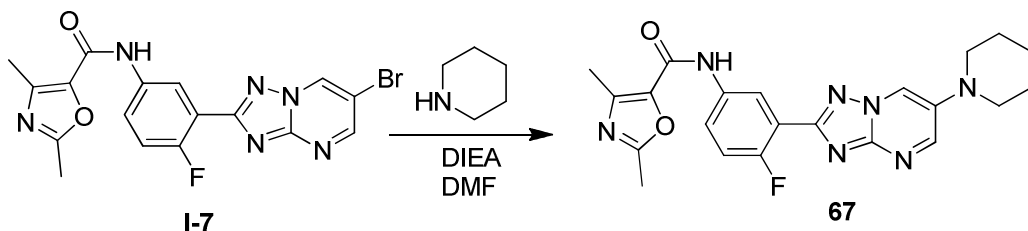
Ejemplo 18: Síntesis de N-(4-fluoro-3-(6-(trimetilsilil)-[1,2,4]triazolo[1,5-a]pirimidin-2-il)fenil)-2,4-dimetiloxazol-5-carboxamida (Compuesto 66)



La mezcla de **I-7** (180 mg, 0.42 mmol), 1,1,1,2,2,2-hexametildisilano (180 mg, 1.25 mmol) y tetraquis (trifenilfosfina)paladio (25 mg, 0.021 mmol) en HMPT (1 mL) se agitó a 120° C bajo nitrógeno durante 24 horas. La mezcla de reacción se enfrió, se diluyó con agua (20 mL) y se

extrajo con acetato de etilo al 50% /THF (2 x 20 mL). Las capas orgánicas combinadas se lavaron con salmuera (20 mL), se secaron con sulfato de sodio, y se concentraron. El residuo se purificó mediante HPLC para proporcionar el producto **66** (50 mg, rendimiento 30%) 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, 3 H), 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-dimetiloxazol-5-carboxamida (Compuesto 67)



A una solución del compuesto **I-7** (50 mg, 0.116 mmol) en DMF (1 ml), se añadió DIEA (0.405 ml, 2.31 mmol) y piperidina (1 mL). La mezcla se agitó a 80° C durante la noche. Los solventes se evaporaron a 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).

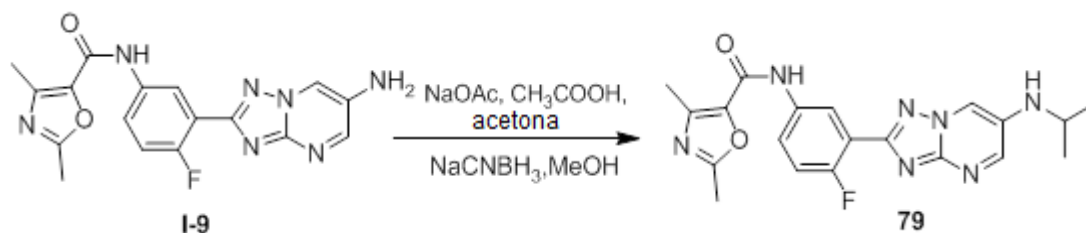
15

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

20

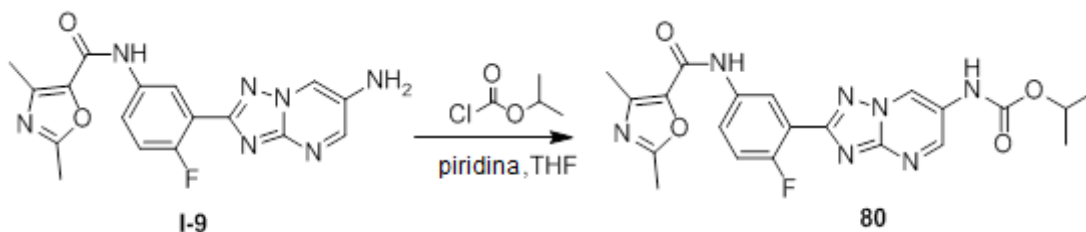
Ejemplo 20: Síntesis de N-(4-fluoro-3-(6-(isopropilamino)-[1,2,4]triazolo[1,5-a]pirimidin-2-il)fenil)-2,4-dimetiloxazol-5-carboxamida (Compuesto 79)

25



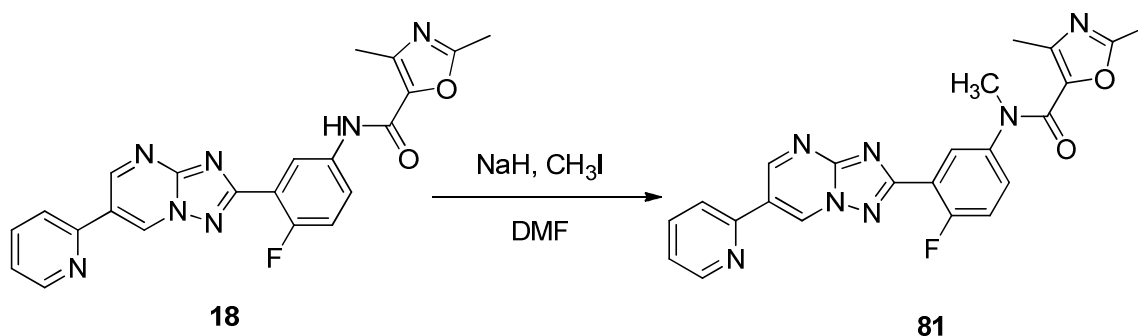
A una solución del compuesto **I-9** (100 mg, 0.273 mmol) en MeOH (5 mL) se añadió acetona (79 mg, 1.365 mmol), ácido acético (33 mg, 0.546 mmol), y acetato de sodio (23 mg, 0.273 mmol) a temperatura ambiente. Después de 30 minutos, se añadió el cianoborohidruro de sodio (34 mg, 0.546 mmol), y la mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante 3 días, la mezcla se concentró y se purificó mediante HPLC para proporcionar el producto **79** (30 mg, 27% 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-dimetiloxazol-5-carboxamido)-2-fluorofenil)-[1,2,4]triazolo[1,5-a]pirimidin-6-il)carbamato de isopropilo (Compuesto 80)



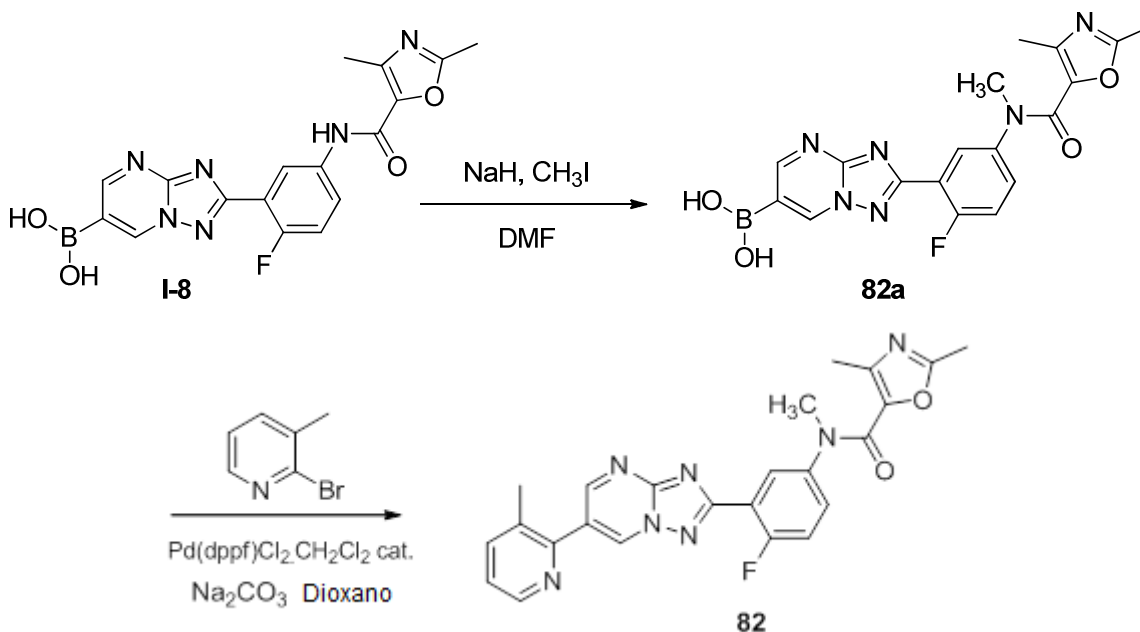
A una solución del compuesto **I-9** (45 mg, 0.273 mmol) en THF (2 ml) se añadió piridina (29 mg, 0.368 mmol) a temperatura ambiente. Después de 5 minutos, se añadió cloroformiato de isopropilo (22 mg, 0.184 mmol), y la mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante 20 minutos hasta que la reacción se completó. La mezcla se diluyó con agua (5 mL) y se filtró. El sólido se lavó con MeOH (2x5 ml) y se purificó mediante HPLC para proporcionar el compuesto **80** (17 mg, rendimiento 31%). ^1H RMN (400 MHz, DMSO) 10.66-10.13 (m, 2H), 9.41 (s, 1H), 8.86 (s, 1H), 8.69 (dd, $J = 6.53, 2.26$, 1H), 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, $J = 6.02$, 6H). M/Z 454.2 ($M+1$).

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-trimetiloxazol-5-carboxamida (Compuesto 81)



A una solución del compuesto **18** (200 mg, 0.466 mmol) en DMF (5 ml) se añadió dispersión de hidruro de sodio al 60% en aceite mineral (37 mg, 0.932 mmol) y yoduro de metilo (132 mg, 0.932 mmol). La mezcla se agitó durante la noche a temperatura ambiente bajo una atmósfera de nitrógeno. El precipitado se separó mediante filtración y el sólido crudo se recrystalizó en acetonitrilo para proporcionar el compuesto **81** (103 mg, rendimiento 47%). 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 NMR (376 MHz, DMSO) -112.83. M/Z 444.2 (M+1).

Ejemplo 23: Síntesis de 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 (Compuesto 82)

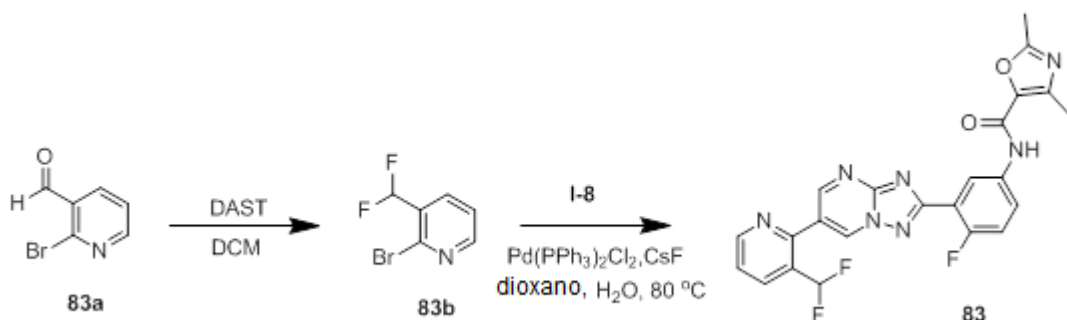


El compuesto **82a** se preparó por N-metilación del intermedio **I-8** siguiendo el mismo protocolo que el descrito para la metilación del compuesto **18** (Ejemplo 22). ¹H RMN (400 MHz, MeOD) 9.31

(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 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 NMR (376 MHz, MeOD) -113.76. M/Z 458.2 ($M+1$).

Ejemplo 24: Síntesis de 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 (Compuesto 83)

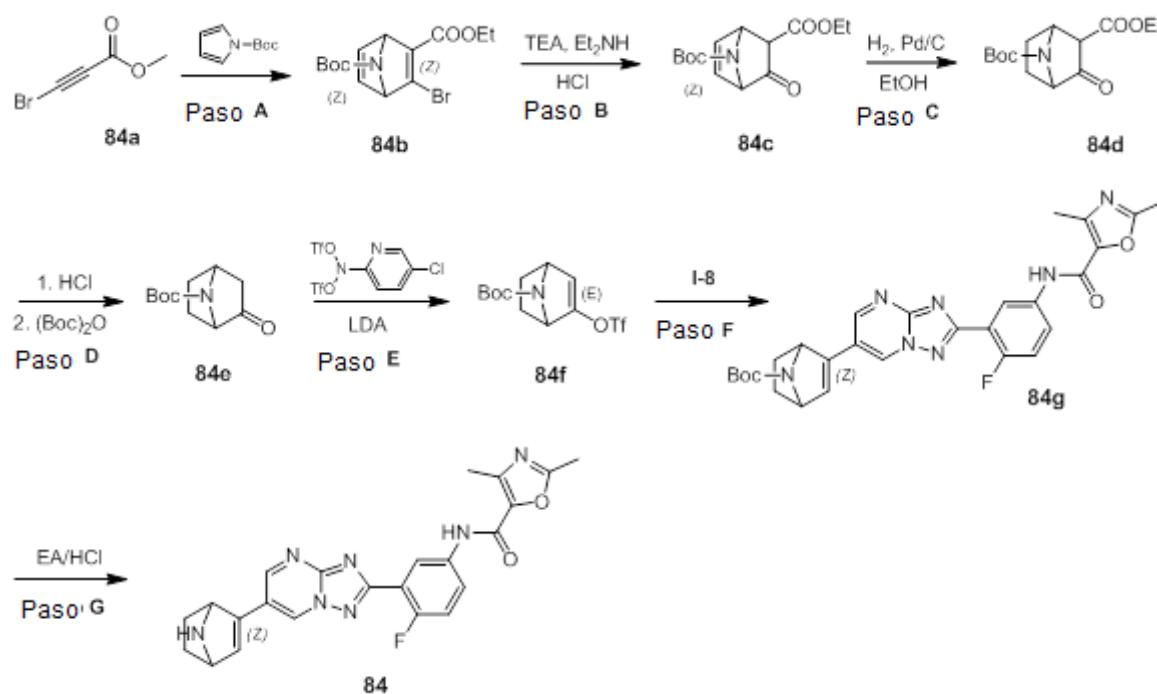


A una solución de 2-bromonicotinaldehído **83a** (25.0 g, 134 mmol) en DCM (200 mL) se añadió por goteo DAST (31.20 g, 201 mmol) a 0°C durante un período de 30 minutos bajo N_2 , durante lo cual la temperatura se mantuvo por debajo de 0°C . La mezcla de reacción se calentó hasta temperatura ambiente y se agitó durante 12 horas. LCMS mostró que el material de partida se consumió por completo. La reacción se inactivó mediante la adición lenta de una solución saturada de NaHCO_3 (200 mL), y después se extrajo con DCM (250 mL x 3). La fase orgánica combinada se lavó con salmuera (100 mL x 2), se secó sobre Na_2SO_4 anhidro, se filtró y se concentró al vacío. El residuo se purificó mediante cromatografía en columna ultrarrápida (EtOAc: PE = 1:50) para proporcionar el compuesto **83b** (9.00 g, rendimiento del 33.5%) como un aceite 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 de compuesto intermedio **I-8** (13.00 g, 27.18 mmol) y compuesto **83a** (11.31 g, 54.36 mmol) en dioxano (100 mL) y agua (25 mL) se añadió CsF (12.30 g, 81.46 mol),

Pd(PPh₃)₂Cl₂ (950 mg, 1.36 mmol) en una porción a 10° C bajo N₂. Luego la mezcla se calentó a 80° C y se agitó durante 6 horas. LCMS mostró que la reacción estaba completa. La mezcla resultante se disolvió en THF (1 L) y se filtró a través de una almohadilla de gel de sílice. La torta del filtro se lavó con THF (100 mL x 4). Los filtrados combinados se evaporaron en gel de sílice y se purificaron mediante cromatografía en columna ultrarrápida (EtOAc: PE = 6:1) y se recrystalizaron en MeOH (30 mL) para proporcionar el compuesto **83** (2.1 g, rendimiento 15%) 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, 3 H), 2.41 (s, 3H). ¹⁹F 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-fluorofenil)-2,4-dimetiloxazol-5-carboxamida (Compuesto 84)



Paso A: Una mezcla de compuesto **84a** (10 g, 56.5 mmol) y 1H- pirrol-1-carboxilato de terc-butilo (50 mL) se agitó a 110° C durante 12 horas. La mezcla de reacción se enfrió a temperatura ambiente y se purificó mediante cromatografía en columna (EtOAc/PE) para proporcionar el compuesto **84b** (7 g, rendimiento, rendimiento del 37%). ¹H RMN (400 MHz, CDCl₃) 7.13 (brs, 2 H), 5.48 (brs, 1 H), 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 **84b** (5.50 g, 15.98 mmol, 1.00 eq.) y TEA (8.09 g, 79.90 mmol, 5.00 eq.) en CH₃CN (50 ml) se añadió Et₂NH (1.65 ml, 17.58 mmol, 1.1 eq.) por goteo a temperatura ambiente, bajo N₂. La mezcla resultante se agitó a temperatura ambiente durante 5 horas. Luego se añadió por goteo HCl(25 ml, 10%), y la mezcla resultante se agitó a temperatura ambiente durante la noche. La mezcla se inactivó con agua (100 mL) y se extrajo con EtOAc (100 ml x 2). La fase orgánica combinada se lavó con salmuera saturada (200 mL x 2), se secó con Na₂SO₄ anhidro, se filtró y se concentró al vacío. El residuo se purificó por gel de sílice (PE/EtOAc) para proporcionar el compuesto **84c** (3.00 g, 8.53 mmol, rendimiento del 53%) como un aceite 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, 9H), 1.30 (t, *J* = 7.15, 3H).

Paso C: A una solución del compuesto **84c** (3.33 g, 10.66 mmol, 1.00 eq.) en EtOH (30 mL) se añadió Pd/C (10%, 0.3 g) bajo N₂. La suspensión se desgasificó al vacío y se purgó con H₂ varias veces. La mezcla se agitó bajo H₂ (15 psi) a 25° C durante 16 horas. Seguimiento por 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 proporcionar el compuesto **84d** (3.00 g, 9.53 mmol, rendimiento 89.4%) como un aceite 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).

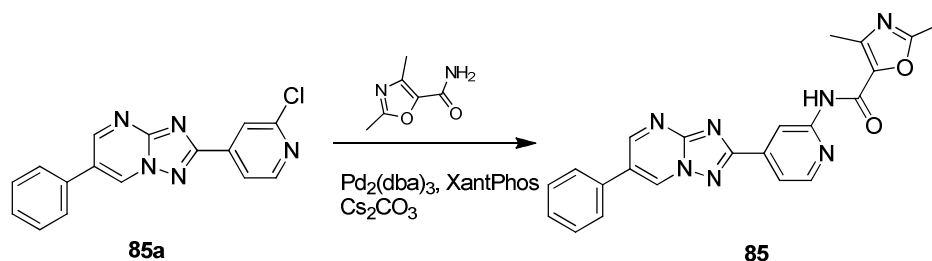
Paso D: Una mezcla del compuestos **84d** (2.80 g, 9.88 mmol, 1.00 eq.) en HCl al 10% (5 mL) se agitó a 10° C durante 6 horas, y se concentró bajo presión reducida a 60° C. El residuo se diluyó con DCM (50 mL) y se añadió TEA (5 g, 49.4 mmol) y (Boc)₂O (3.23 g, 14.82 mmol). La mezcla de reacción se agitó durante la noche a temperatura ambiente, después se inactivó con agua y se extrajo con DCM (50 ml x 3). La fase orgánica combinada se lavó con salmuera saturada (50 mL x 2), se secó con Na₂SO₄ anhidro, se filtró y se concentró al vacío. El residuo se purificó por gel de sílice (PE/EtOAc) para proporcionar el compuesto **84e** (1.50 g, 7.10 mmol, rendimiento del 71.8%) como un aceite 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), 1.90-2.09 (m, 3H), 1.53-1.71 (m, 2H), 1.45 (s, 9H).

Paso E: A una mezcla de compuesto **84e** (211 mg, 998.7 μ mol, 1.00 eq.) en THF (10 ml) se añadió por goteo LDA (160.48 mg, 1.50 mmol, 1.50 eq.) -78° C bajo N₂. La mezcla resultante se agitó a -78° C durante 3 horas, luego se añadió N- (5-cloropiridin-2-il) -O-((trifluorometil) sulfonil)-N - (((trifluorometil) sulfonil)oxi) (784.39 mg, 2.00 mmol, 2.00 eq.) en una porción y la mezcla se agitó a -78° C durante 3 horas. La mezcla de reacción se calentó lentamente hasta temperatura ambiente y se agitó durante 2 días, se inactivó con una solución saturada de NH₄Cl (20 mL) y se extrajo con EtOAc (20 ml x 2). Las capas orgánicas combinadas se lavaron con salmuera (20 mL), se secaron y se concentraron. El residuo se purificó mediante TLC (PE/ EtOAc: 10/1) para proporcionar el compuesto **84f** (100 mg, 279.8 μ mol, rendimiento 28%) como un aceite 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, 11H).

Paso F: Una mezcla del intermedio **I-8** (200 mg, 418.16 μ mol, 1.00 eq.), Compuesto **84f** (100 mg, 292 μ mol, 0.70 eq.) y Pd(PPh₃)₄ (24.16 mg, 20.91 μ mol, 0.05 eq.), DME (10 mL) y solución saturada de Na₂CO₃ (3 ml) se desgasificó y luego se calentó a 80° C durante la noche bajo N₂. LCMS mostró que el material de partida se consumió completamente. La mezcla de reacción se vertió en H₂O (20 mL). La mezcla se extrajo con EtOAc (3 x 50 mL). La fase orgánica se lavó con salmuera saturada (20 ml), se secó sobre MgSO₄ anhidro, se concentró al vacío para proporcionar un residuo, que se purificó mediante cromatografía en columna (EtOAc al 100%) para proporcionar el compuesto **84g** (60 mg, 21% de rendimiento) . M/Z 546.3 (M+1).

Paso G: Una mezcla de compuesto **84g** (6 mg, 1 mmol) en HCl 4N (10 ml) se agitó a temperatura ambiente durante 6 horas, se concentró al vacío y se purificó mediante HPLC (CH₃CN/NH₄OH) para proporcionar el compuesto **84** (1.5 mg, : Rendimiento 30%). 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).

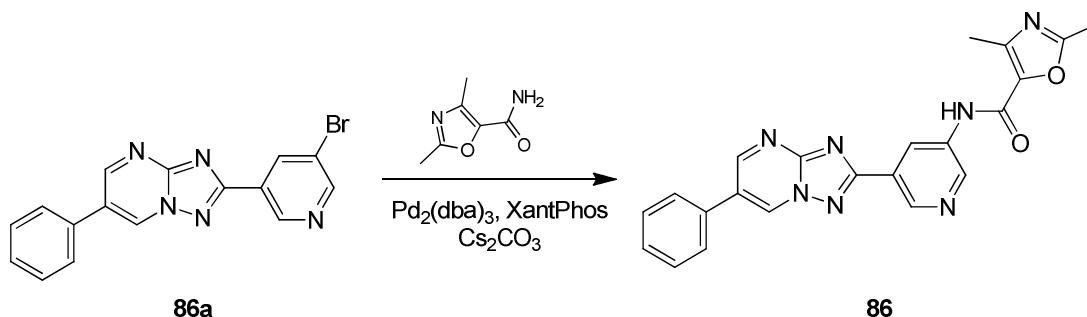
Ejemplo 26: Síntesis de 2,4-dimetil-N-(4-(6-fenil-[1,2,4]triazol[1,5-a]pirimidin-2-il)piridin-2-il)oxazol-5-carboxamida (Compuesto 85)



El compuesto **536** se sintetizó de una manera similar al intermedio **I-20** usando 2-amino-5-metoxipirimidina en lugar de 2-amino-5-bromopiridina como 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-dimetiloxazol-5-carboxamida (52 mg, 0.371 mmol), Pd₂(dba)₃ (17 mg, 0.019 mmol), fosfato de xanteno (21 mg, 0.037 mmol), Cs₂CO₃ (120 mg, 0.37 mmol) y el compuesto **85a** (57 mg, 0.185 mmol) en dioxano (2 mL) se agitó a 150° C durante 30 minutos (MW, 100W). La mezcla se concentró y el residuo resultante se disolvió en THF (50 mL). La capa orgánica se filtró a través de una almohadilla de gel de sílice y la almohadilla se lavó con THF (10 ml x 2) Los filtrados combinados se concentraron. El producto crudo se purificó mediante cromatografía en columna seguido de purificación mediante HPLC para proporcionar el compuesto **85** (4 mg, 6% 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, 1 H), 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)



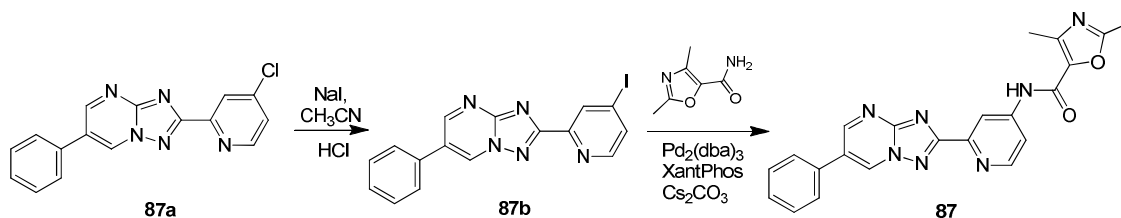
El compuesto **86a** se preparó de una manera similar al intermedio **I-1d** usando ácido 5-bromonicotínico como material de partida. ¹H RMN (400 MHz, DMSO) 9.36 (d, *J* = 4.52, 1H),

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).

El compuesto **86** se preparó a partir del compuesto **86a** siguiendo el mismo protocolo descrito 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)

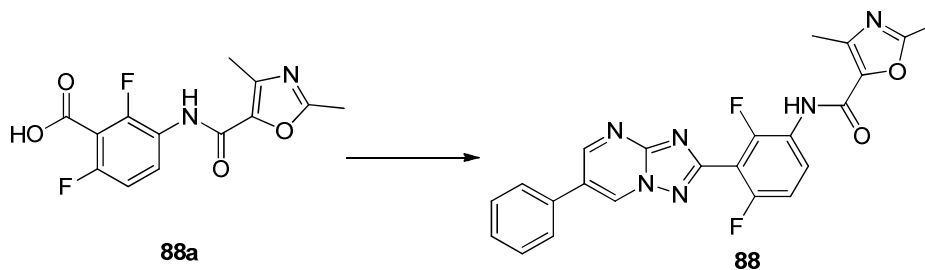
ácido 4-cloropicolínico



El compuesto **87a** se preparó de una manera similar al intermedio **I-1d** usando ácido 4-bromonicotínico como material de partida. Una mezcla del compuesto **87a** (200 mg, 0.65 mmol) se disolvió en THF (15 ml) y HCl concentrado (5 ml) para proporcionar una solución clara. Esta solución se concentró al vacío, y a este residuo se añadió CH_3CN (10 mL) y NaI (487 mg, 0.525 mmol). La mezcla se calentó a 100°C y se agitó durante 2 horas. La mezcla de reacción se enfrió a temperatura ambiente y se extrajo con EtOAc (50 mL x 2). La capa orgánica combinada se lavó con una solución de $\text{Na}_2\text{S}_2\text{O}_3$ (50 ml), salmuera (20 ml), se secó sobre Na_2SO_4 y se concentró para proporcionar el compuesto **87b** (70 mg, rendimiento 35%). M/Z 400.1 (M+1).

El compuesto **87** se preparó a partir del compuesto **87b** siguiendo el mismo protocolo descrito 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-dimetiloxazol-5-carboxamida (Compuesto 88)

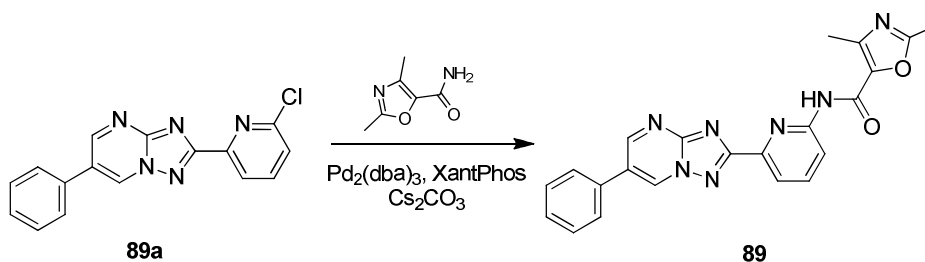


El compuesto **88a** se preparó de una manera similar al intermedio **I-9b** usando ácido 3-bromonicotínico como material de partida. ¹H RMN (400 MHz, DMSO) 10.08 (s, 1H), 7.53-7.81 (m, 1H), 7.10- 7.33 (m, 1H), 2.49 (s, 3H), 2.35 (s, 3H).

El compuesto **88** se preparó de una manera similar al intermedio **I-1d** utilizando el compuesto **88a** como 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 de la misma manera que el compuesto **88** usando ácido 5-amino-2,4-difluorobenzoico como 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).

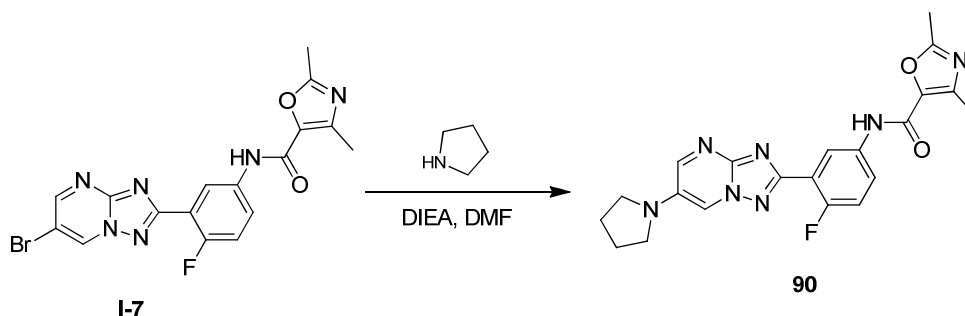
Ejemplo 29: Síntesis de 2,4-dimetil-N-(6-(6-fenil-[1,2,4]triazolo[1,5-a]pirimidin-2-il)piridin-2-il)oxazol-5-carboxamida (Compuesto 89)



El compuesto **89a** se preparó de una manera similar al intermedio **I-1d** usando ácido 6-bromonicotínico como 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).

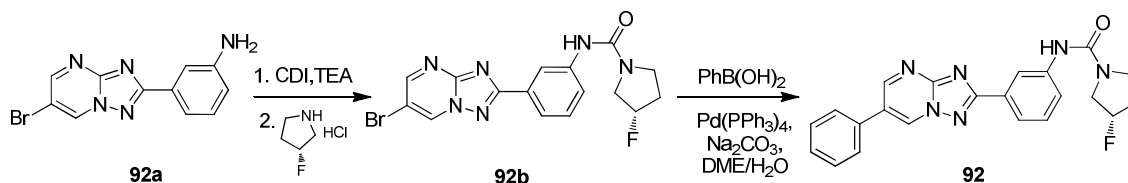
El compuesto **89** se preparó a partir del compuesto **89a** siguiendo el mismo protocolo descrito para el compuesto **85** (Ejemplo 25). ¹H RMN (400 MHz, DMSO) 10.27 (s, 1H), 9.79 (d, *J* = 2.26, 1H), 9.33 (d, *J* = 2.01, 1H), 8.26 (d, *J* = 7.78, 1H), 8.04-8.14 (m, 2H), 7.91 (d, *J* = 7.53, 2H), 7.55-7.64 (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-(isopropilamino)-[1,2,4]triazolo[1,5-a]pirimidin-2-il)fenil)-2,4-dimetiloxazol-5-carboxamida (Compuesto 90)



A una solución del compuesto intermedio **I-7** (6 g, 13.9 mmol) en DMF (100 ml) se añadió pirrolidina (5.93 g, 13.9 mmol) y DIEA (21.57 g, 166.8 mmol) 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 añadir agua (500 mL), y se filtró. La torta del filtro se purificó mediante columna de gel de sílice (DCM:MeOH = 10:1 a 8:1), se recristalizó con MeOH/DCM (1:1, 50 mL) y se secó al vacío para proporcionar el compuesto **90** (1.12 g, rendimiento del 19 %) como un sólido marrón. 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)pirrolidina-1-carboxamida (Compuesto 92)



El compuesto **92a** se preparó de la misma manera que el intermedio **I-1** usando ácido 3-nitrobenzoico como material de partida. ¹H RMN (400 MHz, DMSO) 9.79-9.91 (m, 1H), 8.85-

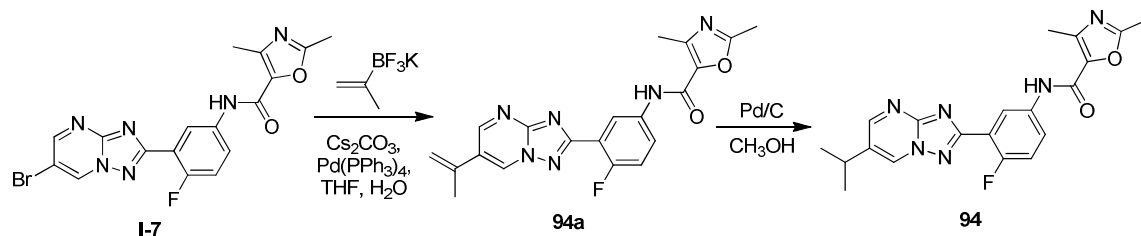
9.02 (m, 1H), 7.43-7.58 (m, 1H), 7.31-7.42 (m, 1H), 7.11-7.26 (m, 1H), 6.63-6.82 (m, 1H), 5.10-5.52 (m, 2H). M/Z 290.0 (M+1).

El compuesto **92b** se preparó usando el mismo protocolo descrito en el Ejemplo 7 usando
5 hidrocloreto de (R) -3-fluoropirrolidina como reactivo. M/Z 405.0 (M+1), 407.0 (M+3).

Una mezcla del compuesto **92b** (120 mg, 0.3 mmol), ácido fenilborónico (73 mg, 0.6 mmol),
carbonato de sodio (72 mg, 0.6 mmol), y tetraquis(trifenilfosfina)paladio (17 mg, 0.0015 mmol)
en DME (5 ml), H₂O (0.5 ml) se agitó a 90° C durante 6 horas. La mezcla de reacción se enfrió
y se inactivó con agua (10 mL) y se extrajo con EtOAc al 50% /THF (30 mL). La capa orgánica
10 se secó, se concentró, y el residuo se purificó mediante HPLC (NH₄OH/CH₃CN) para
proporcionar el compuesto **92** (30 mg, rendimiento del 25%). 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, 2 H), 5.26-5.52 (m, 1H), 3.61-3.84 (m,
2H), 3.42-3.60 (m, 2 H), 2.00-2.28 (m, 2H). M/Z 403.1 (M+1).

El compuesto **93** se preparó a partir del intermedio **I-5** usando el mismo protocolo que se
describe 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-dimetiloxazol-5-carboxamida (Compuesto 94)

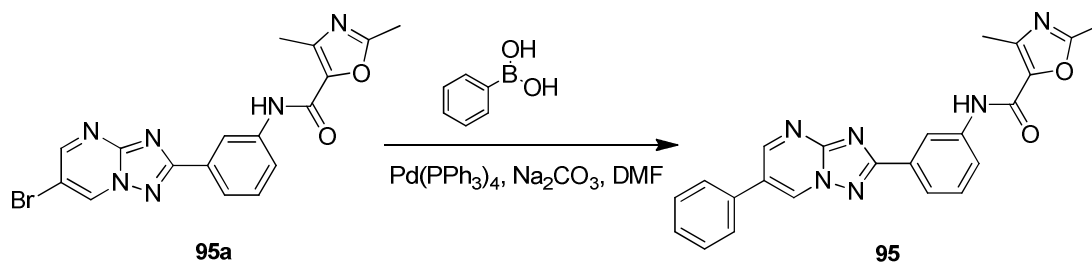


Una mezcla del intermedio **I-7** (400 mg, 0.93 mmol), carbonato de cesio (604 mg, 1.86 mmol),
trifluoruro de potasio(prop-1-en-2-il) borato (310 mg, 1.86 mmol) y dicloruro de
Bis(trifenilfosfina)paladio(II) (32.6 mg, 0.05 mmol) en THF (15 ml) y H₂O (1.5 ml) se agitó a 80°
25 C bajo N₂ durante 18 horas. La mezcla de reacción se enfrió, se inactivó con agua (20 mL), se
extrajo con 50% EtOAc/THF (20 ml x 3). Las capas orgánicas combinadas se lavaron, se
secaron y se concentraron. El residuo se trituroó con MeOH (10 mL) para proporcionar el
compuesto **94a** (200 mg, rendimiento del 65%) 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).

- 5 Una mezcla del compuesto **94a** (100 mg, 0.25 mmol) y Pd/C (10 mg) en MeOH (10 mL) 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 proporcionar el compuesto **94** (30 mg, rendimiento del 30%) 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 **92a** siguiendo el protocolo descrito para la preparación del intermedio **I-7**.

- A una solución de compuesto **95a** (150 mg, 0.237 mol) en DMF (3 ml) se añadió carbonato de sodio (77 mg, 0.711 mmol) y ácido fenilborónico (53 mg, 0.43 mol), la mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante 5 min bajo atmósfera de N₂, luego se añadió Pd(PPh₃)₄ (21 mg, 0.018 mmol) y la mezcla se agitó a 110° C durante 5 horas. La mezcla se filtró a través de una almohadilla 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 proporcionar el compuesto **95** (50 mg, rendimiento del 34%). 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).
- 20
- 25

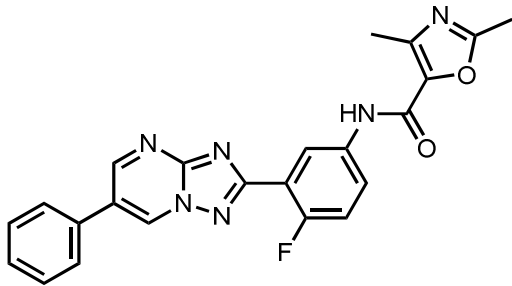
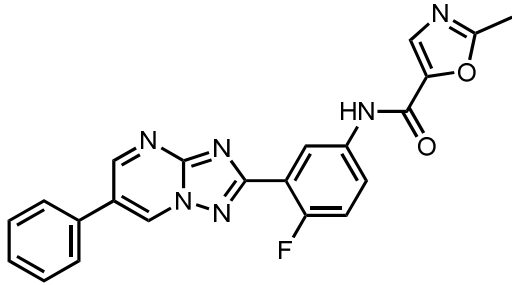
El **compuesto 96** se preparó siguiendo el protocolo descrito anteriormente usando ácido (3,6-dihidro-2H-piran-4-il) borónico como reactivo.

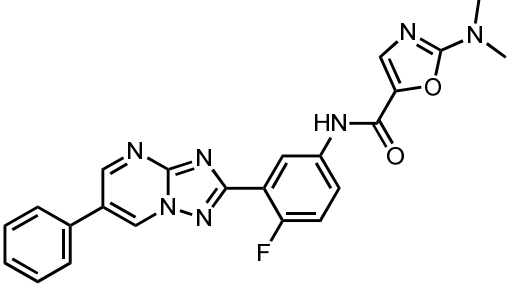
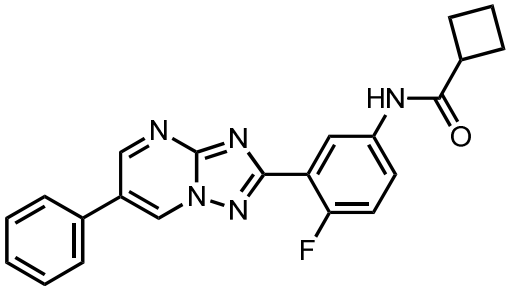
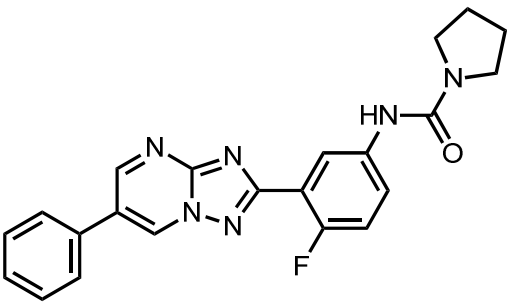
El **compuesto 97** se preparó a partir del intermedio **I-6** utilizando el protocolo descrito en el Ejemplo 12 usando clorhidrato de 3,3-difluoroazetidina como reactivo.

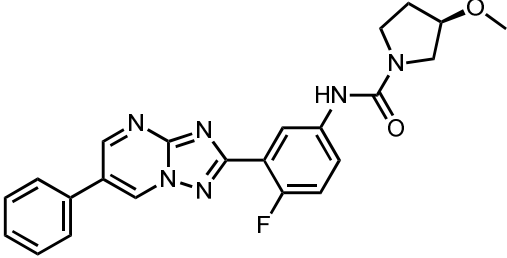
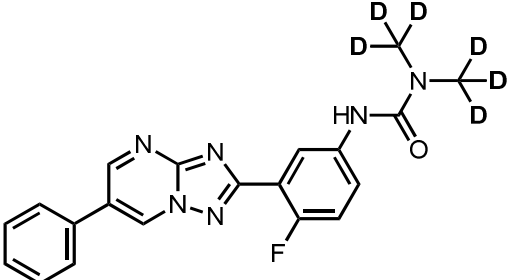
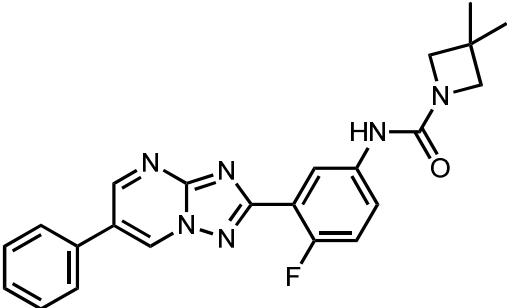
5

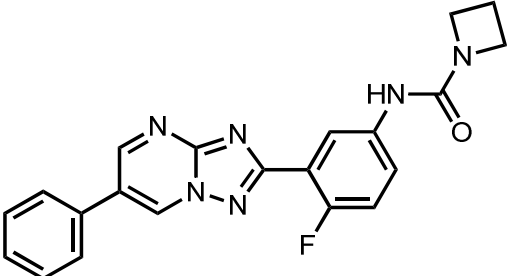
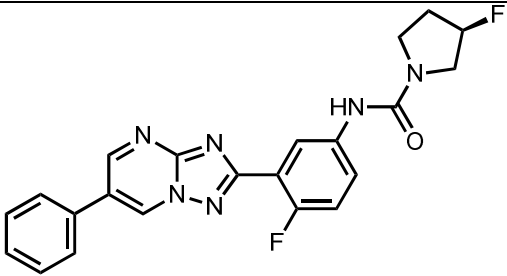
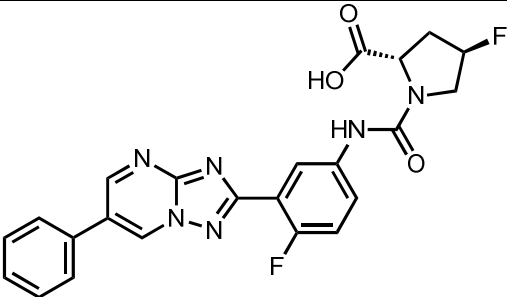
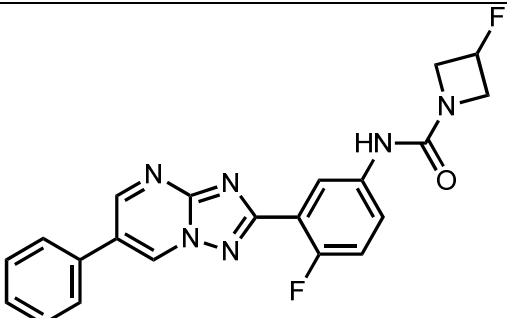
Los compuestos ejemplificados de la invención y sus datos de caracterización física se identifican en la Tabla 4.

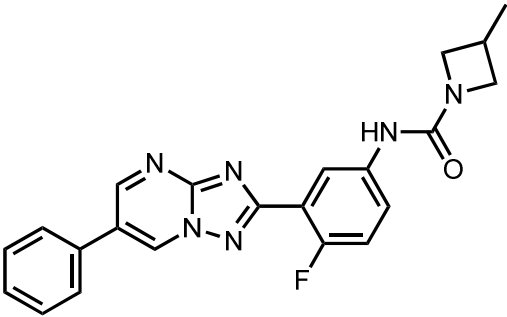
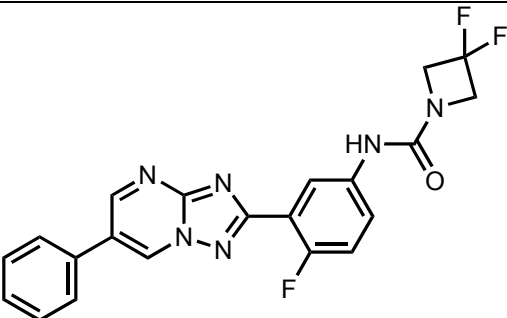
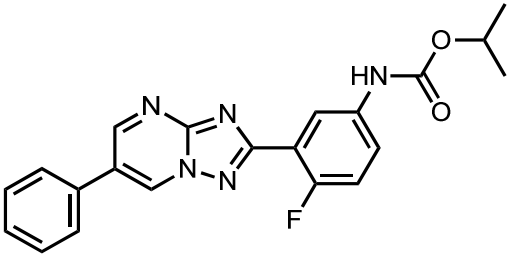
Tabla 4. Compuestos Ejemplificados de la Invención

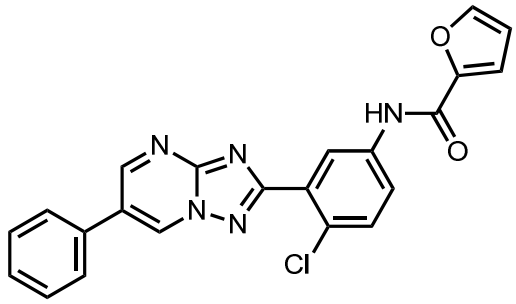
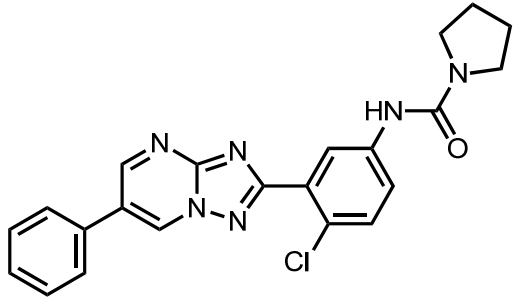
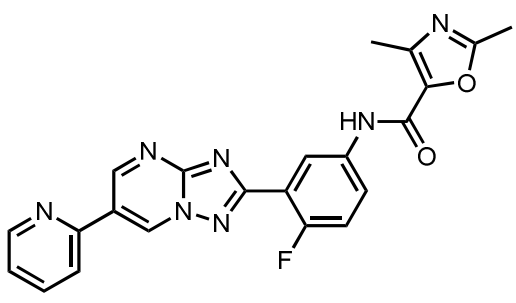
NO	Estructura	¹ H RMN y/o masa y o (tiempo de retención (minutos))
1		¹ H RMN (400 MHz, MeOD) 9.49 (d, <i>J</i> = 2.4, 1H), 9.22 (d, <i>J</i> = 2.4, 1H), 8.51 (dd, <i>J</i> = 6.4, 2.8, 1H), 7.90 (ddd, <i>J</i> = 8.9, 4.2, 2.8, 1H), 7.86-7.76 (m, 2H), 7.63-7.55 (m, 2H), 7.54-7.45 (m, 1H), 7.32 (dd, <i>J</i> = 10.4, 9.0, 1H), 2.56 (s, 3H), 2.47 (s, 3H). M/Z= 429.2 (M+1). RT= 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). M/Z= 415.2 (M+1). RT= 1.65 min, Método 1

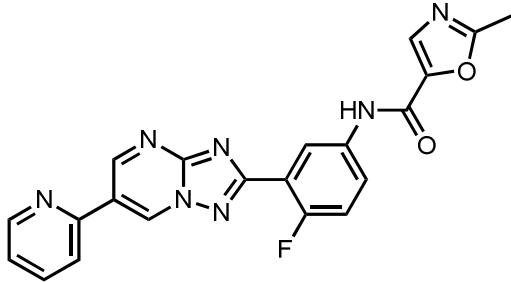
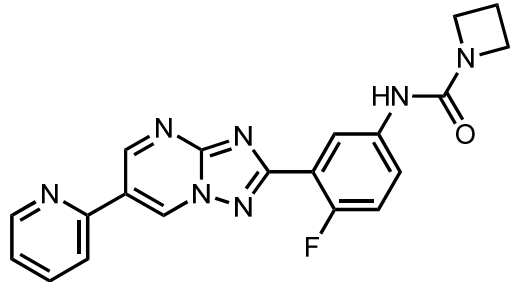
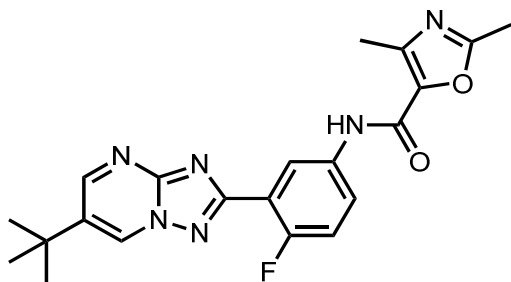
3		¹ H RMN (400 MHz, MeOD) 9.49 (d, <i>J</i> = 2.3, 1H), 9.23 (d, <i>J</i> = 2.4, 1H), 8.47 (dd, <i>J</i> = 6.2, 2.7, 1H), 7.92 (ddd, <i>J</i> = 8.9, 4.1, 2.8, 1H), 7.82 (dd, <i>J</i> = 7.2, 1.7, 2H), 7.75 (s, 1H), 7.65-7.44 (m, 3H), 7.32 (dd, <i>J</i> = 10.4, 9.0, 1H), 3.23 (s, 6H). M/Z= 444.0 (M+1). RT= 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). M/Z= 388.1 (M+1). RT= 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). M/Z= 403.1 (M+1). RT= 2.95 min, Método 2

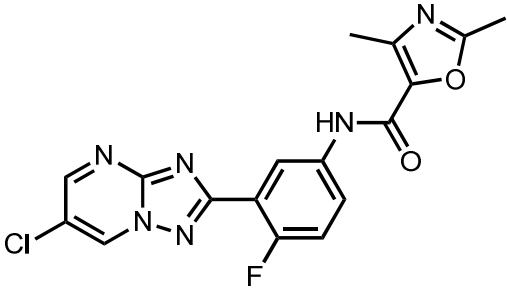
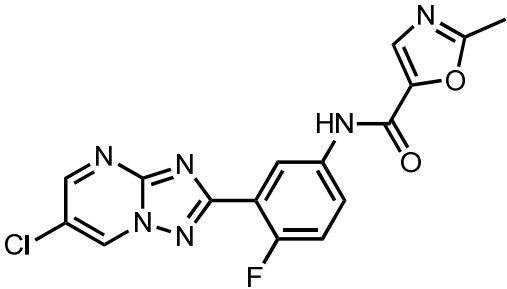
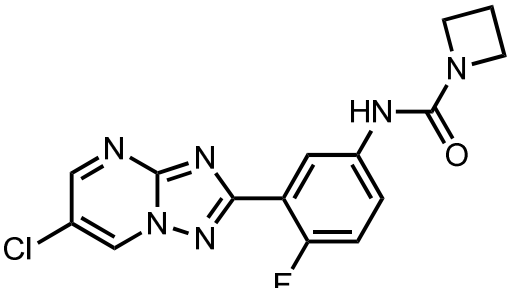
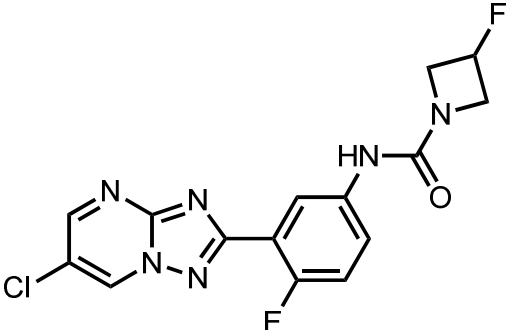
6		¹ H RMN (400 MHz, MeOD) 9.49 (d, <i>J</i> = 2.4, 1H), 9.23 (d, <i>J</i> = 2.4, 1H), 8.23 (dd, <i>J</i> = 6.3, 2.8, 1H), 7.82 (dd, <i>J</i> = 7.3, 1.9, 2H), 7.67 (ddd, <i>J</i> = 9.1, 4.2, 2.8, 1H), 7.62-7.46 (m, 3H), 7.24 (dd, <i>J</i> = 10.4, 9.0, 1H), 4.08 (dq, <i>J</i> = 4.8, 2.5, 1H), 3.65-3.47 (m, 4H), 3.38 (s, 3H), 2.20-2.00 (m, 2H). M/Z= 433.0 (M+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), M/Z= 383.1 (M+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). M/Z= 417.1 (M+1). RT= 0.95 min, Método 1

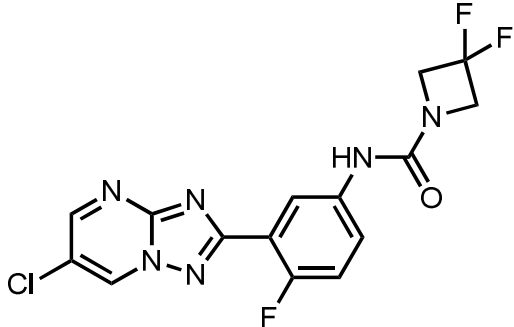
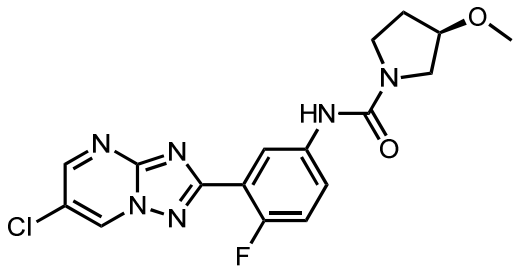
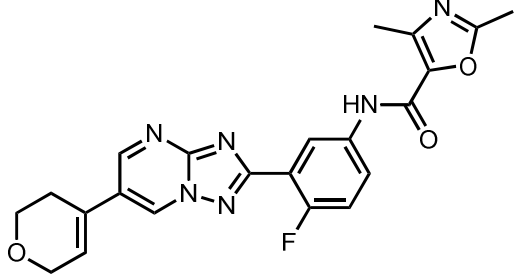
9		¹ H RMN (400 MHz, MeOD) 9.47 (d, <i>J</i> = 2.3, 1H), 9.21 (d, <i>J</i> = 2.4, 1H), 8.22 (dd, <i>J</i> = 6.4, 2.8, 1H), 7.85-7.76 (m, 2H), 7.73-7.62 (m, 1H), 7.61-7.46 (m, 3H), 7.26-7.11 (m, 1H), 4.11 (q, <i>J</i> = 8.8, 8.2, 4H), 2.33 (p, <i>J</i> = 7.6, 2H). M/Z = 389.0 (M+1). RT = 2.88 min, Método 2
10		M/Z = 421.0 (M+1). RT = 0.90 min, Método 1
11		M/Z = 465.3 (M+1). RT = 2.81 min, Método 2
12		M/Z = 407.2 (M+1). RT = 2.89 min, Método 2

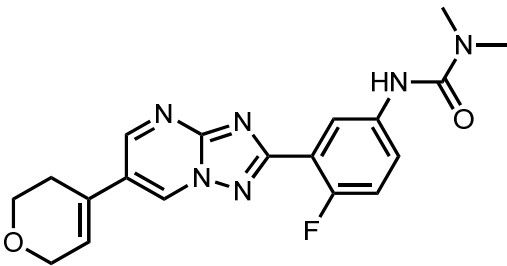
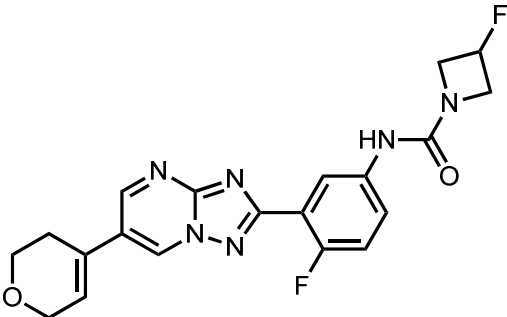
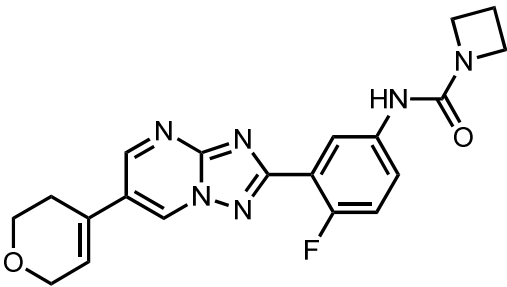
13		¹ H RMN (400 MHz, MeOD) 9.48 (d, <i>J</i> = 2.4, 1H), 9.22 (d, <i>J</i> = 2.5, 1H), 8.22 (dd, <i>J</i> = 6.4, 2.8, 1H), 7.88-7.76 (m, 2H), 7.68 (ddd, <i>J</i> = 8.9, 4.2, 2.8, 1H), 7.61-7.44 (m, 3H), 7.22 (dd, <i>J</i> = 10.4, 9.0, 1H), 4.21 (t, <i>J</i> = 8.2, 2H), 3.65 (dd, <i>J</i> = 8.2, 5.4, 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

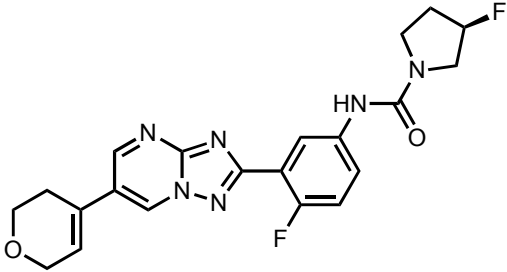
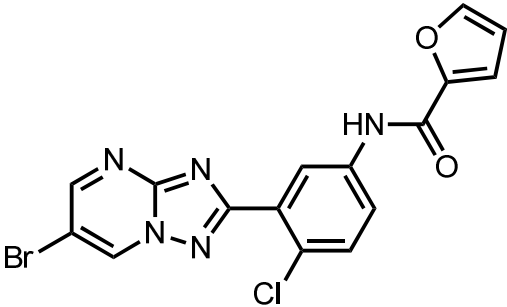
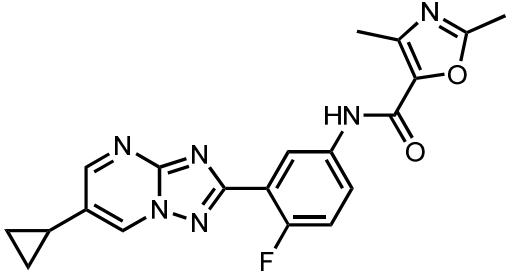
16		¹ H RMN (400 MHz, DMSO) 10.48 (s, 1H), 9.81 (d, <i>J</i> = 2.4, 1H), 9.27 (d, <i>J</i> = 2.4, 1H), 8.54 (d, <i>J</i> = 2.7, 1H), 7.96-7.89 (m, 2H), 7.89-7.81 (m, 2H), 7.56 (t, <i>J</i> = 10.4, 1H), 7.53 (s, 2H), 7.46-7.37 (m, 1H), 7.34 (d, <i>J</i> = 3.5, 1H), 6.66 (dd, <i>J</i> = 1.7, 3.5, 1H). 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). M/Z= 419.1 (M+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). M/Z= 430.0

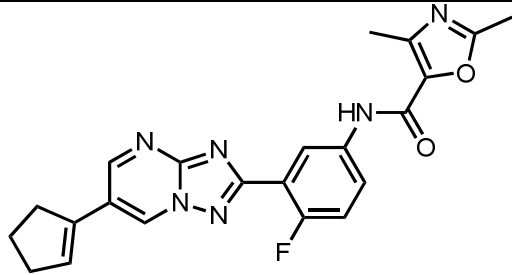
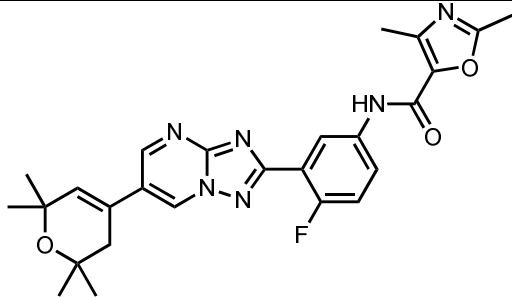
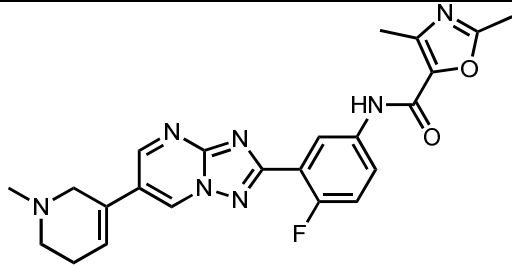
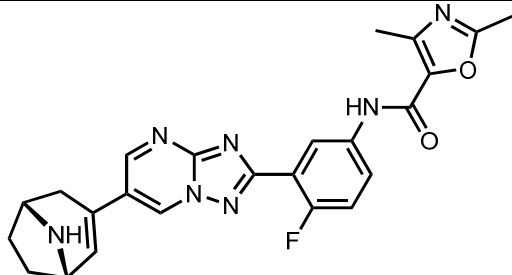
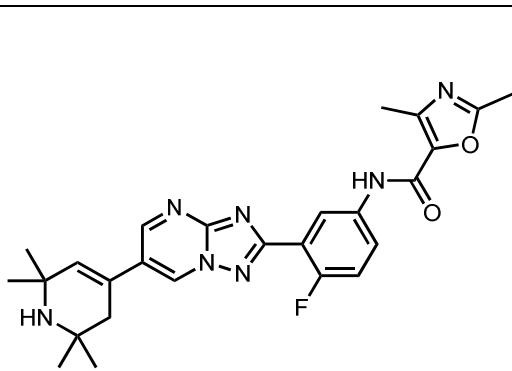
		(M+1). RT= 0.83 min, Método 1
19		¹ H RMN (400 MHz, DMSO) 10.58 (s, 1H), 10.09 (s, 1H), 8.77 (d, <i>J</i> = 4.4, 2H), 8.68 (m, 1H), 8.24 (d, <i>J</i> = 8, 1H), 7.9- 8.01 (m, 2H), 7.9 (s, 1H), 7.45-7.5 (m, 2H), 2.55 (s, 3H). M/Z= 416.3 (M+1). RT= 0.78 min, Método 1
20		¹ H RMN (400 MHz, DMSO) 10.08 (s, 1H), 9.64 (s, 1H), 8.78 (d, <i>J</i> = 4.27, 1H), 8.67 (s, 1 H), 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). M/Z= 390.0 (M+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). M/Z= 409.1 (M+1). RT= 3.39 min, Método 2

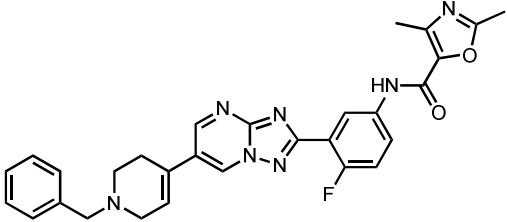
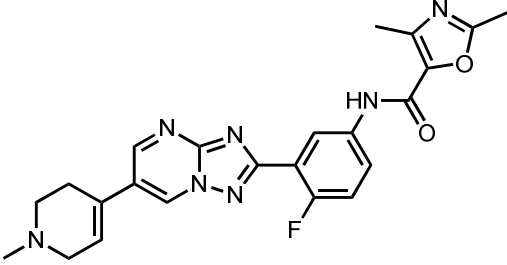
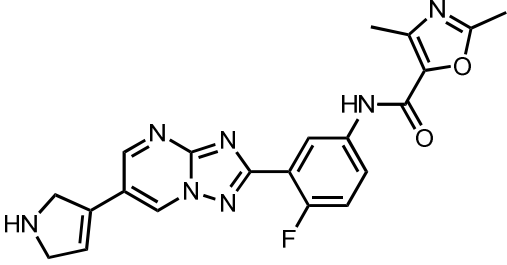
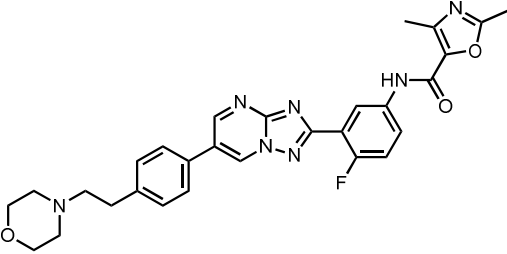
22		¹ H RMN (400 MHz, DMSO) 10.41 (s, 1H), 9.92 (s, 1H), 9.00 (s, 1H), 8.74 (dd, <i>J</i> =6.53, 2.76, 1H), 7.88-7.97 (m, 1H), 7.40 (t, <i>J</i> =9.79, 1H), 2.5 (s, 3H), 2.39 (s, 3H). <i>M/Z</i> = 386.9 (<i>M</i> +1). RT= 0.80 min, Método 1
23		¹ H RMN (400 MHz, DMSO) 10.58 (s, 1H), 9.94 (s, 1H), 9.00 (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,

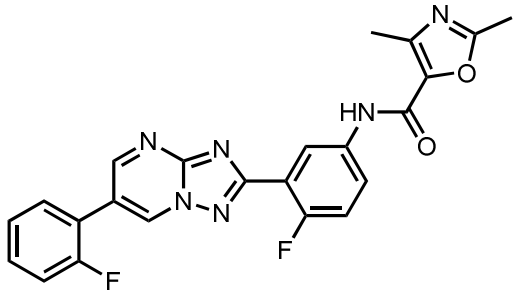
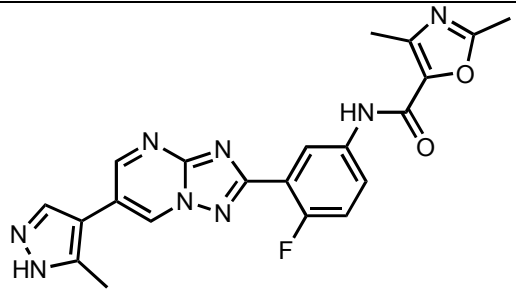
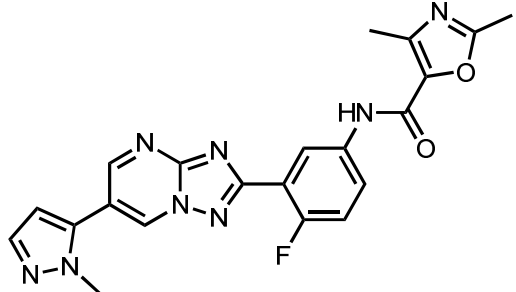
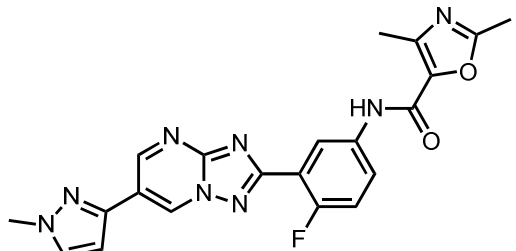
		10.4, 6.1, 1.3, 2H), 4.14 (dddd, $J = 24.3, 10.2, 3.1, 1.4, 2H$). $M/Z = 365.0 (M+1)$. $RT = 0.73$ min, Método 1
26		^1H RMN (400 MHz, MeOD) 9.51 (d, $J = 2.4, 1H$), 8.92 (d, $J = 2.4, 1H$), 8.25 (dd, $J = 6.4, 2.8, 1H$), 7.70 (ddd, $J = 8.8, 4.2, 2.8, 1H$), 7.24 (dd, $J = 10.4, 9.0, 1H$), 4.43 (t, $J = 12.3, 4H$). $M/Z = 382.9 (M+1)$. $RT = 0.80$ min, Método 1
27		^1H RMN (400 MHz, MeOD) 9.50 (d, $J = 2.4, 1H$), 8.91 (d, $J = 2.4, 1H$), 8.22 (dd, $J = 6.2, 2.8, 1H$), 7.66 (ddd, $J = 8.9, 4.3, 2.8, 1H$), 7.23 (dd, $J = 10.5, 9.0, 1H$), 4.08 (dp, $J = 4.6, 2.1, 1H$), 3.65-3.47 (m, 4H), 3.38 (s, 3H), 2.20-2.00 (m, 2H). $M/Z = 390.9 (M+1)$. $RT = 0.73$ min, Método 1
28		^1H RMN (400 MHz, DMSO) 10.41 (s, 1 H), 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,

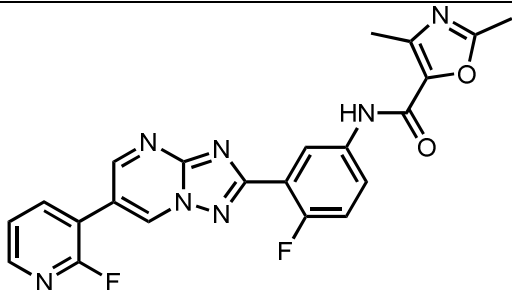
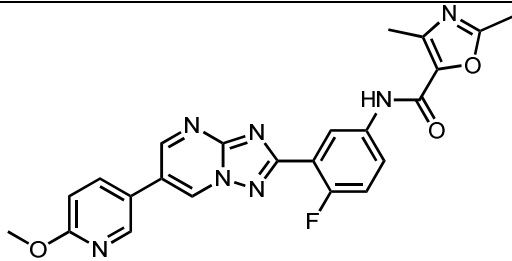
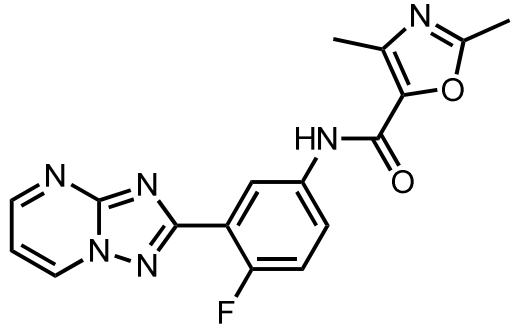
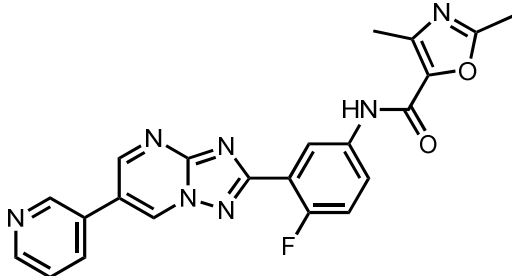
		$J = 5.52, 2\text{H}), 2.56 (\text{brs}, 2\text{H}), 2.47\text{-}2.49 (\text{m}, 3\text{H}), 2.40 (\text{s}, 3\text{H}). M/Z = 435.1 (M+1). RT = 2.73 \text{ min}, \text{Método 2}$
29		$^1\text{H RMN (400 MHz, DMSO)} 9.45 (\text{brs}, 1\text{H}), 9.17 (\text{brs}, 1\text{H}), 8.55 (\text{brs}, 1\text{H}), 8.40 (\text{brs}, 1\text{H}), 7.69 (\text{brs}, 1\text{H}), 7.27 (\text{brs}, 1\text{H}), 6.64 (\text{brs}, 1\text{H}), 4.28 (\text{brs}, 2\text{H}), 3.87 (\text{brs}, 2\text{H}), 2.95 (\text{brs}, 6\text{H}), 2.39 (\text{s}, 2\text{H}). M/Z = 383.0 (M+1). RT = 0.70 \text{ min}, \text{Método 1}$
30		$^1\text{H RMN (400 MHz, DMSO)} 9.45 (\text{brs}, 1\text{H}), 9.18 (\text{brs}, 1\text{H}), 8.89 (\text{brs}, 1\text{H}), 8.40 (\text{brs}, 1\text{H}), 7.73 (\text{brs}, 1\text{H}), 7.30 (\text{brs}, 1\text{H}), 6.65 (\text{brs}, 1\text{H}), 5.33\text{-}5.48 (\text{m}, 1\text{H}), 4.29 (\text{brs}, 4\text{H}), 3.87\text{-}4.01 (\text{m}, 4\text{H}), 2.28 (\text{s}, 2\text{H}). M/Z = 413.0 (M+1). RT = 0.74 \text{ min}, \text{Método 1}$
31		$^1\text{H RMN (400 MHz, DMSO)} 9.46 (\text{brs}, 1\text{H}), 9.18 (\text{brs}, 1\text{H}), 8.64 (\text{brs}, 1\text{H}), 8.41 (\text{brs}, 1\text{H}), 7.75 (\text{brs}, 1\text{H}), 7.28 (\text{brs}, 1\text{H}), 6.65 (\text{brs}, 1\text{H}), 4.29 (\text{brs}, 2\text{H}), 3.87\text{-}3.98 (\text{m}, 6\text{H}), 2.35 (\text{brs}, 2\text{H}), 2.20 (\text{brs}, 2\text{H}). M/Z = 395.0 (M+1). RT = 0.72 \text{ min}, \text{Método 1}$

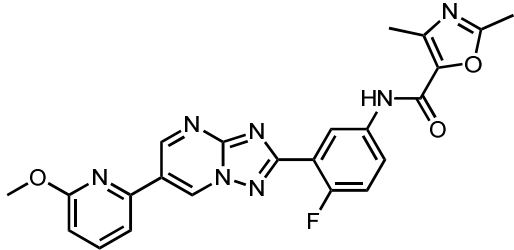
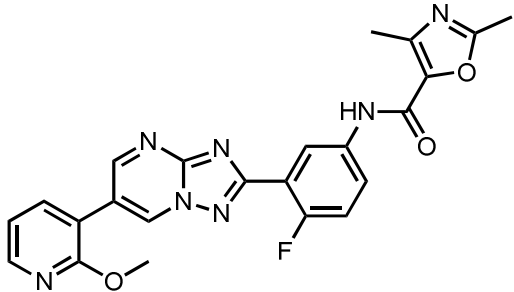
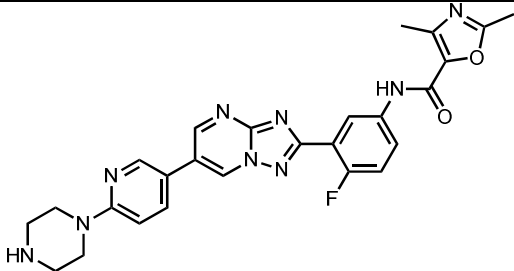
32		¹ H RMN (400 MHz, DMSO) 9.45 (brs, 1H), 9.18 (brs, 1H), 8.55 (brs, 1H), 8.43 (brs, 1H), 7.74 (brs, 1H), 7.29 (t, <i>J</i> = 9.41, 1H), 6.65 (brs, 1H), 5.31- 5.45 (m, 1H), 4.29 (brs, 2H), 3.67-3.87 (m, 6H), 2.52 (brs, 2H), 2.08-2.21 (m, 2H). M/Z= 427.0(M+1). RT= 0.75 min, Método 1
33		RMN (400 MHz, 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), M/Z= 417.7 (M+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). M/Z= 393.1 (M+1). RT= 3.22 min, Método 2

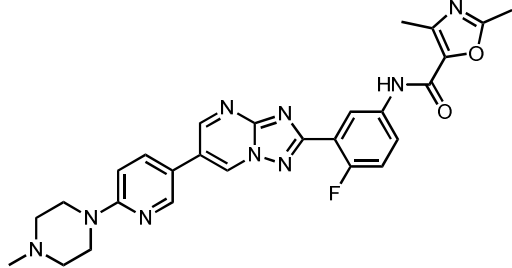
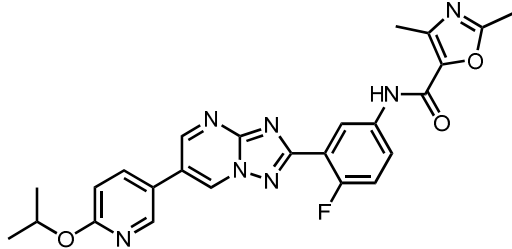
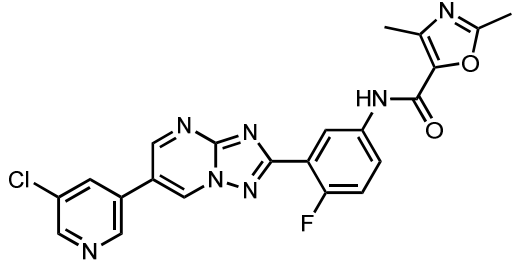
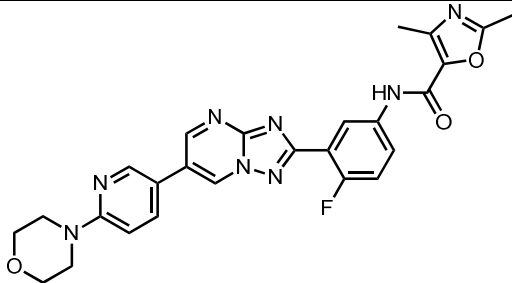
35		M/Z= 419.0 (M+1). RT= 1.00 min, Método 1
36		M/Z= 491.2 (M+1). RT= 1.03 min, Método 1
37		M/Z= 448.3 (M+1). RT= 1.24 min, Método 1
38		M/Z= 460.1 (M+1). RT= 0.56 min, Método 1
39		¹ H RMN (400 MHz, DMSO) 10.36 (s, 1H), 9.36 (d, <i>J</i> = 2.5, 1H), 9.10 (d, <i>J</i> = 2.4, 1H), 8.70 (dd, <i>J</i> = 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). M/Z= 490.1

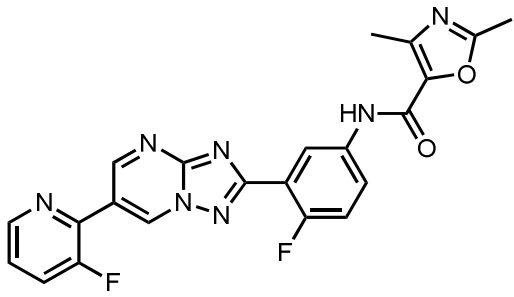
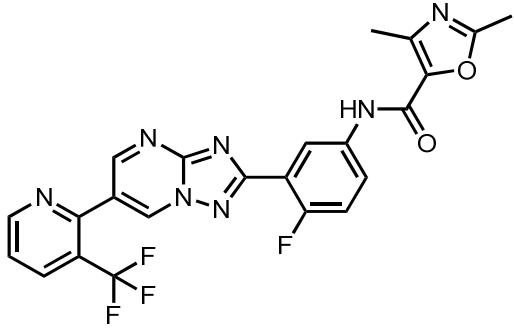
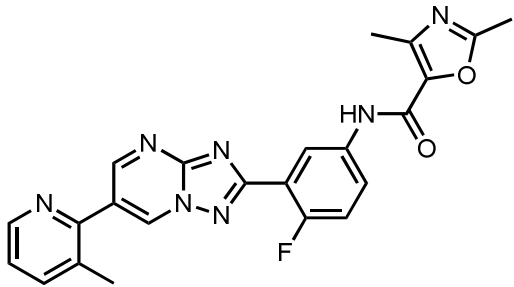
		(M+1). RT= 0.63 min, Método 1
40		M/Z= 524.1 (M+1). RT= 0.67 min, Método 1
41		M/Z= 448.1 (M+1). RT= 0.56 min, Método 1
42		M/Z= 420.0 (M+1). RT= 0.71 min, Método 1
43		¹ H RMN (400 MHz, DMSO) 10.43 (s, 1H), 9.84 (d, <i>J</i> = 2.4, 1H), 9.31 (d, <i>J</i> = 2.4, 1H), 8.81 (dd, <i>J</i> = 6.6, 2.7, 1H), 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

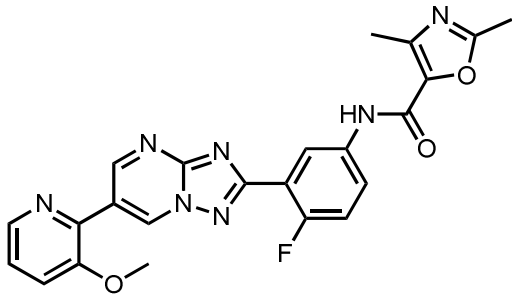
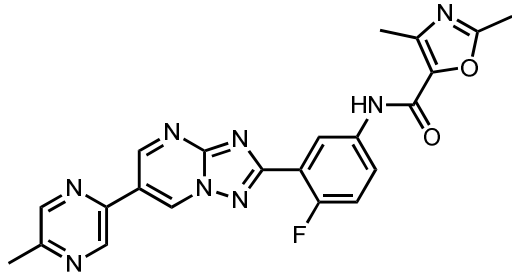
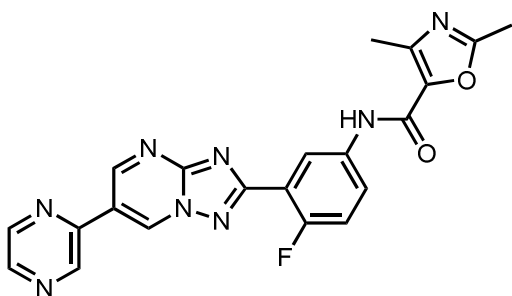
44		¹ H RMN (400 MHz, MeOD) 9.49 (d, <i>J</i> = 2.4, 1H), 9.15 (t, <i>J</i> = 2.0, 1H), 8.54 (dt, <i>J</i> = 6.0, 2.9, 1H), 7.92 (ddd, <i>J</i> = 8.9, 4.2, 2.7, 1H), 7.75 (td, <i>J</i> = 7.8, 1.7, 1H), 7.56 (tdd, <i>J</i> = 7.4, 5.0, 1.6, 1H), 7.46-7.26 (m, 3H), 2.56 (s, 3H), 2.48 (s, 3H). <i>M/Z</i> = 447.3 (<i>M</i> +1). <i>RT</i> = 3.08 min, Método 2
45		<i>M/Z</i> = 433.0 (<i>M</i> +1). <i>RT</i> = 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). <i>RT</i> = 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,

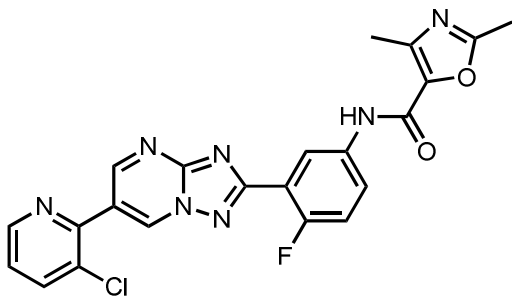
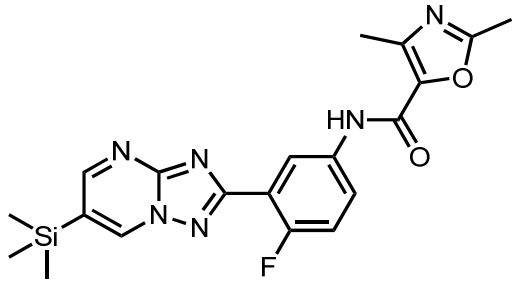
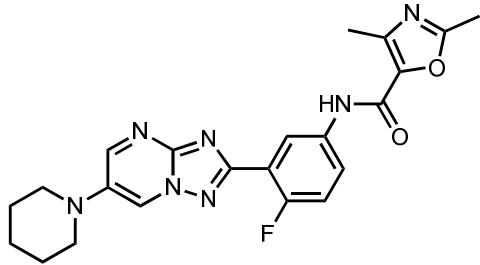
		1H), 6.88 (d, $J = 2.4$, 1H), 4.01 (s, 3H), 2.56 (s, 3H), 2.48 (s, 3H). M/Z= 433.2 (M+1). RT= 1.55 min, Método 1
48		M/Z= 448.0 (M+1). RT= 0.83 min, Método 1
49		M/Z= 460.3 (M+1). RT= 1.59 min, Método 1
50		^1H RMN (400 MHz, MeOD) 9.82 (q, $J = 2.2$, 1H), 8.75 (d, $J = 4.6$, 1H), 8.11 (d, $J = 7.9$, 1H), 7.99 (td, $J = 7.8$, 1.5, 1H), 7.48 (dd, $J = 7.5$, 4.8, 1H), 7.32 (ddd, $J = 10.4$, 9.0, 2.0, 1H), 2.55 (s, 3H), 2.47 (s, 3H). M/Z= 353.1 (M+1). RT= 0.69 min, Método 1
51		^1H RMN (400 MHz, MeOD) 9.73 (q, $J = 2.4$, 1H), 9.44-9.12 (m, 2H), 8.99-8.64 (m, 2H), 8.55 (dt, $J = 5.7$, 2.5, 1H), 8.01 (h, $J = 4.5$, 3.8, 1H), 7.94-7.86 (m, 1H), 7.85-7.75

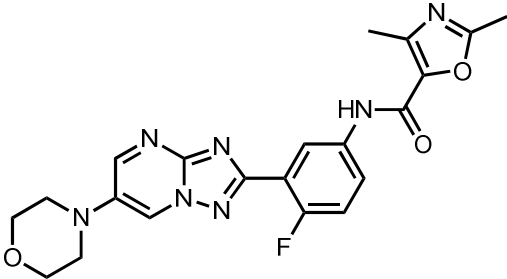
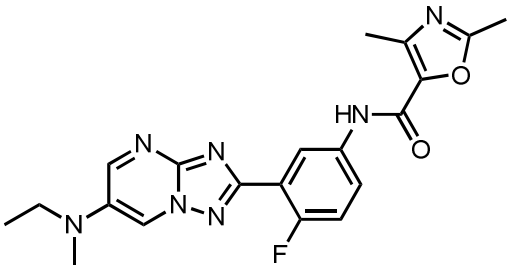
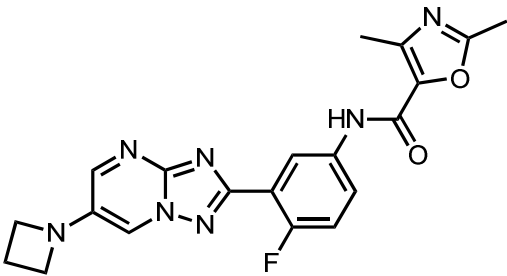
		(m, 1H), 7.31 (t, $J = 9.6$, 1H), 2.56 (s, 3H), 2.48 (s, 3H). M/Z= 430.0 (M+1). RT= 0.70 min, Método 1
52		^1H RMN (400 MHz, DMSO) 10.44 (s, 1H), 10.10 (d, $J = 2.3$, 1H), 9.67 (d, $J = 2.4$, 1H), 8.83 (dd, $J = 6.7$, 2.8, 1H), 8.02-7.70 (m, 3H), 7.59-7.25 (m, 2H), 4.04 (s, 3H), 2.56 (s, 3H), 2.48 (s, 3H). M/Z= 460.0 (M+1). RT= 0.98 min, Método 1
53		^1H RMN (400 MHz, DMSO) 10.44 (s, 1H), 9.73 (d, $J = 2.4$, 1H), 9.19 (d, $J = 2.4$, 1H), 8.81 (dd, $J = 6.6$, 2.8, 1H), 8.31 (dd, $J = 5.0$, 1.8, 1H), 8.08 (dd, $J = 7.4$, 1.9, 1H), 7.94 (ddd, $J = 8.9$, 6.7, 3.3, 1H), 7.54-7.28 (m, 1H), 7.22 (dd, $J = 7.4$, 5.0, 1H), 3.94 (s, 3H), 2.41 (s, 3H), 2.38 (s, 3H). M/Z= 460.0 (M+1). RT= 0.86 min, Método 1
54		^1H RMN (400 MHz, DMSO) 10.44 (s, 1H), 9.85 (d, $J = 2.4$, 1H), 9.49 (dd, $J = 6.7$, 1.9, 1H), 9.31 (d, $J = 2.5$, 1H), 9.11-8.57 (m, 1H), 8.18 (dd, J

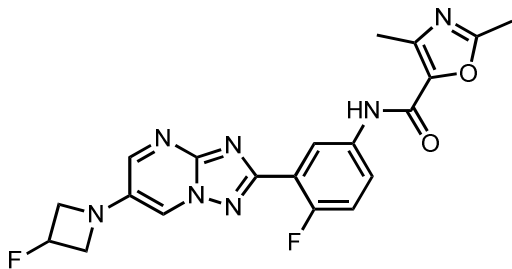
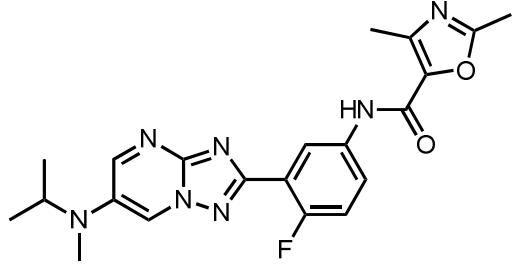
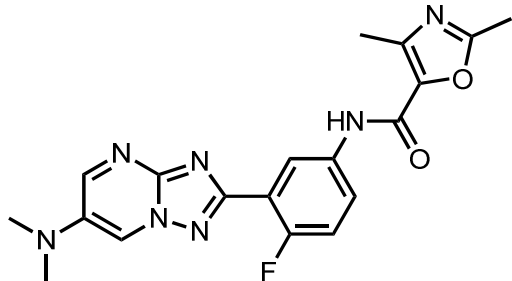
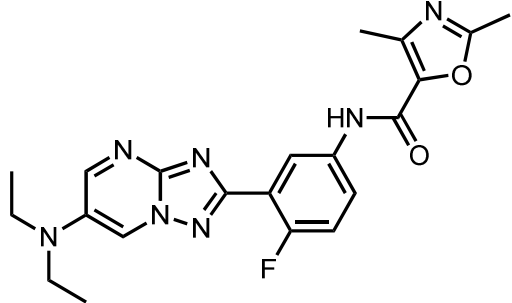
		= 9.1, 2.6, 1H), 7.90 (ddd, J = 9.1, 4.3, 2.6, 1H), 7.55-7.28 (m, 1H), 7.13 (d, J = 8.9, 1H), 3.83 (s, 4H), 3.23 (m, 4H), 2.50 (s, 3H). 2.40 (s, 3H). M/Z= 514.1 (M+1). RT= 0.58 min, Método 1
55		M/Z= 528.4 (M+1). RT= 2.15 min, Método 2
56		M/Z= 488.3 (M+1). RT= 3.20 min, Método 2
57		M/Z= 464.2 (M+1). RT= 2.86 min, Método 2
58		M/Z= 515.3 (M+1). RT= 2.77 min, Método 2

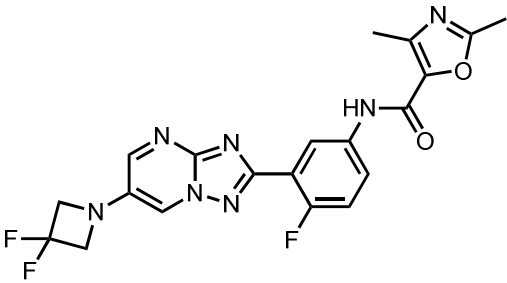
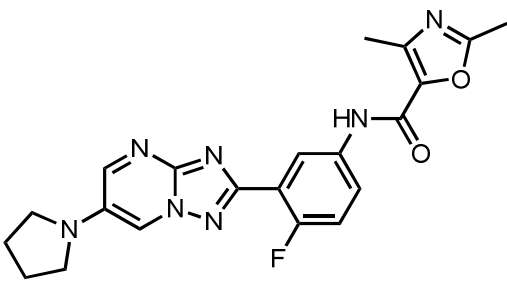
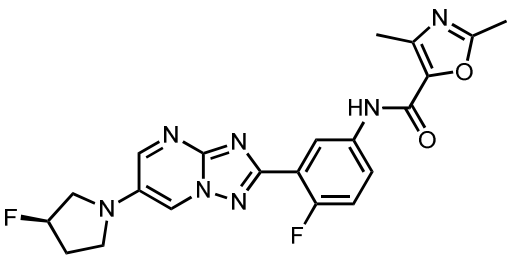
59		¹ H RMN (400 MHz, MeOD) 9.84-9.75 (m, 1H), 9.63-9.52 (m, 1H), 8.66-8.62 (m, 1H), 8.57-8.48 (m, 1H), 7.95-7.76 (m, 2H), 7.62-7.52 (m, 1H), 7.37-7.27 (m, 1H), 2.57 (s, 3H), 2.48 (s, 3H). M/Z= 448.0 (M+1). RT= 0.86 min, Método 1
60		¹ H RMN (400 MHz, MeOD) 9.50 (d, <i>J</i> = 2.3, 1H), 9.08 (d, <i>J</i> = 2.3, 1H), 9.00 (dd, <i>J</i> = 5.0, 1.6, 1H), 8.56 (dd, <i>J</i> = 6.4, 2.7, 1H), 8.41 (dd, <i>J</i> = 7.9, 1.6, 1H), 7.93 (ddd, <i>J</i> = 8.8, 4.2, 2.8, 1H), 7.78 (dd, <i>J</i> = 8.1, 4.9, 1H), 7.35 (dd, <i>J</i> = 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, <i>J</i> = 2.4, 1H), 9.14 (d, <i>J</i> = 2.3, 1H), 8.67 (dd, <i>J</i> = 5.1, 1.6, 1H), 8.58 (dd, <i>J</i> = 6.4, 2.7, 1H), 8.09 (dd, <i>J</i> = 7.8, 1.6, 1H), 7.91 (ddd, <i>J</i> = 8.9, 4.3, 2.8, 1H), 7.63 (dd, <i>J</i> = 7.9, 5.1, 1H), 7.34 (dd, <i>J</i> = 10.4, 9.0, 1H), 2.56 (s, 6H), 2.48 (s, 3H). M/Z= 444.0 (M+1). RT= 0.83 min, Método

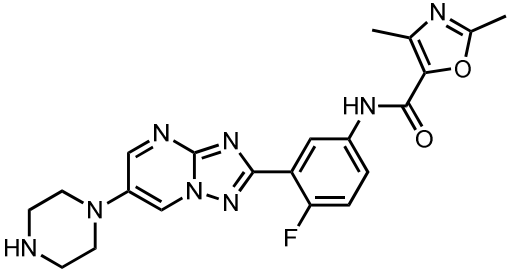
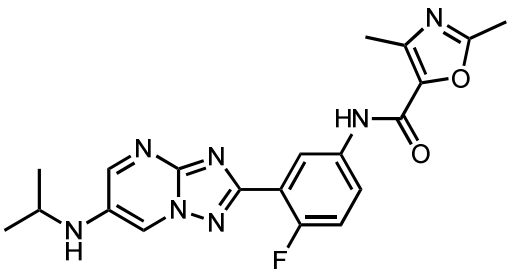
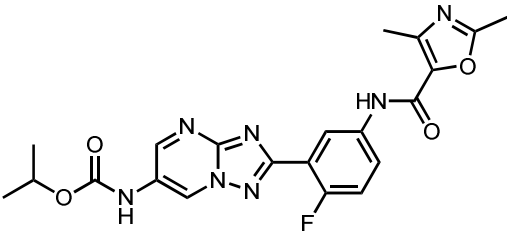
		1
62		¹ H RMN (400 MHz, MeOD) 9.82 (d, <i>J</i> = 2.3, 1H), 9.61 (d, <i>J</i> = 2.3, 1H), 8.54 (dd, <i>J</i> = 6.4, 2.7, 1H), 8.36 (dd, <i>J</i> = 4.6, 1.2, 1H), 7.92 (ddd, <i>J</i> = 9.0, 4.2, 2.8, 1H), 7.69 (dd, <i>J</i> = 8.5, 1.0, 1H), 7.50 (dd, <i>J</i> = 8.5, 4.7, 1H), 7.34 (dd, <i>J</i> = 10.3, 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, <i>J</i> = 2.3, 1H), 9.63 (d, <i>J</i> = 2.3, 1H), 9.22 (d, <i>J</i> = 1.5, 1H), 8.71 (s, 1H), 8.56 (dd, <i>J</i> = 6.3, 2.8, 1H), 7.93 (s, 1H), 7.44-7.19 (m, 1H), 2.66 (s, 3H), 2.56 (d, <i>J</i> = 4.1, 3H), 2.48 (d, <i>J</i> = 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). M/Z= 431.0 (M+1). RT= 0.76

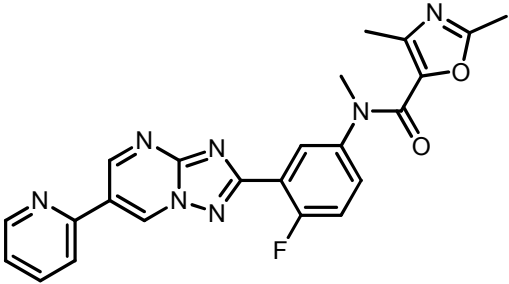
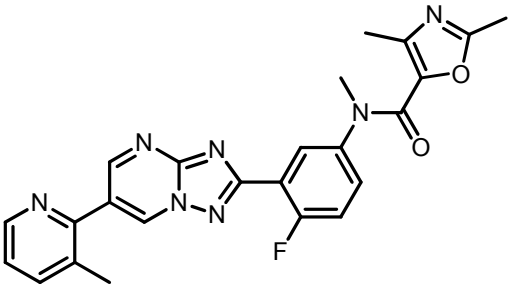
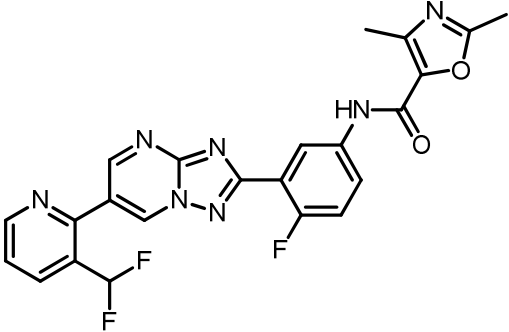
		min, Método 1
65		¹ H RMN (400 MHz, MeOD) 9.71 (d, <i>J</i> = 2.3, 1H), 9.33 (d, <i>J</i> = 2.3, 1H), 8.72 (dd, <i>J</i> = 4.7, 1.4, 1H), 8.56 (dd, <i>J</i> = 6.4, 2.7, 1H), 8.11 (dd, <i>J</i> = 8.2, 1.4, 1H), 7.93 (ddd, <i>J</i> = 8.9, 4.3, 2.8, 1H), 7.54 (dd, <i>J</i> = 8.2, 4.6, 1H), 7.34 (dd, <i>J</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> =

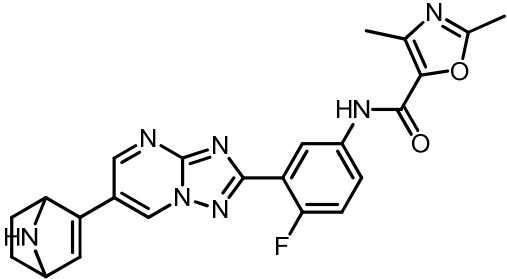
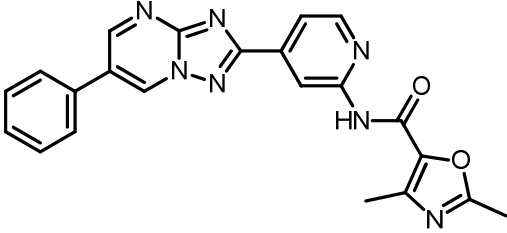
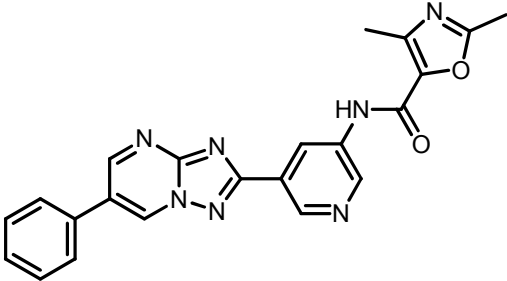
		436.4 (M+1). RT= 3.04 min, Método 2
68		¹ H RMN (400 MHz, DMSO) 10.41 (s, 1H), 9.03 (d, <i>J</i> = 2.8, 1H), 8.95 (d, <i>J</i> = 2.9, 1H), 8.73 (dd, <i>J</i> = 6.6, 2.8, 1H), 7.87 (ddd, <i>J</i> = 8.9, 4.1, 2.7, 1H), 7.37 (dd, <i>J</i> = 10.5, 9.0, 1H), 3.79 (dd, <i>J</i> = 5.9, 3.5, 4H), 3.26-3.17 (m, 4H), 2.51 (s, 3H), 2.40 (s, 3H). M/Z= 438.0 (M+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). M/Z= 410.1 (M+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). M/Z= 408.1 (M+1). RT= 0.80 min, Método 1

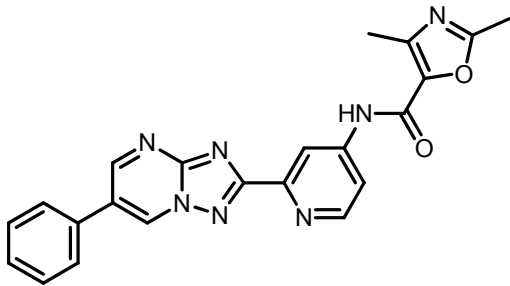
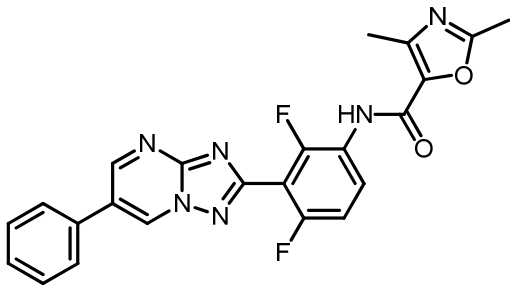
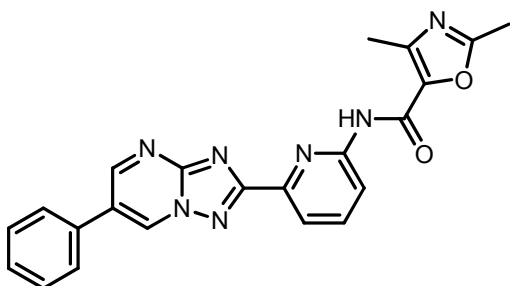
71		¹ H RMN (400 MHz, MeOD) 8.40 (d, <i>J</i> = 2.9, 1H), 8.38-8.26 (m, 2H), 7.80-7.71 (m, 1H), 7.22-7.15 (m, 1H), 5.53-5.27 (m, 1H), 4.38-3.90 (m, 4H), 2.45 (s, 3H), 2.36 (s, 3H). <i>M/Z</i> = 426.3 (<i>M</i> +1). RT= 2.68 min, Método 2
72		<i>M/Z</i> = 424.0 (<i>M</i> +1). RT= 0.91 min, Método 1
73		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

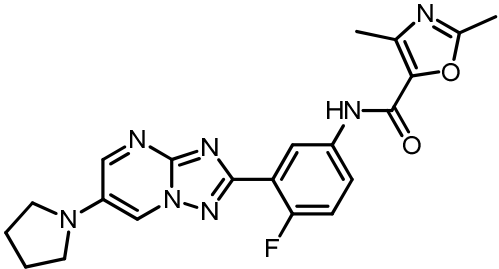
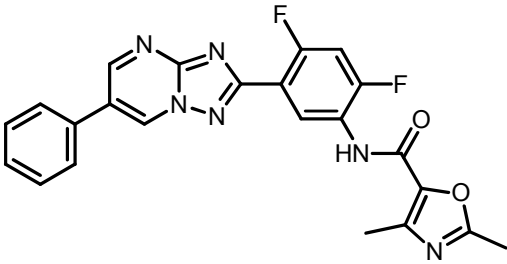
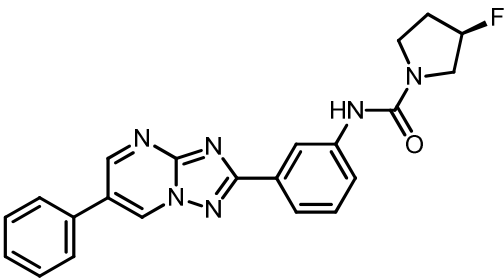
75		RMN (400 MHz, MeOD) 8.47 (s, 1H), 8.34-8.30 (m, 1H), 8.30 (s, 1H), 7.87-7.78 (m, 1H), 7.24-7.11 (m, 1H), 6.16 (d, $J = 5.6$, 1H), 4.95 (t, $J = 11.7$, 3H), 4.37 (t, $J = 11.8$, 1H), 2.45 (s, 3H), 2.37 (s, 3H). $M/Z = 444.0$ ($M+1$). RT = 0.86 min, Método 1
76		RMN (400 MHz, MeOD) 8.57 (d, $J = 2.9$, 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

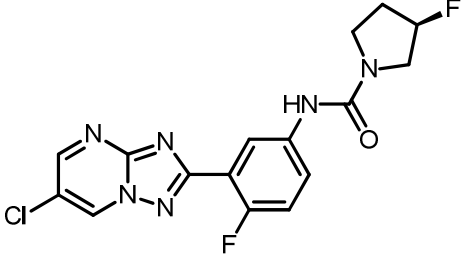
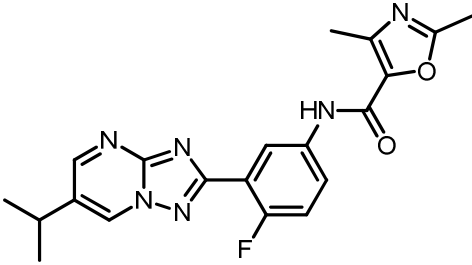
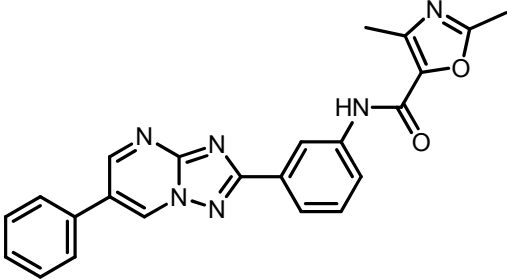
78		RMN (400 MHz, MeOD) 8.84 (d, $J = 2.8$, 1H), 8.55 (s, 1H), 8.32 (dd, $J = 2.7$, 6.4, 1H), 7.77 (dd, $J = 3.8$, 8.0, 1H), 7.19 (t, $J = 9.7$, 1H), 3.16-3.08 (m, 4H), 3.00-2.89 (m, 4H), 2.45 (s, 3H), 2.37 (s, 3H). $M/Z = 437.1$ ($M+1$). RT= 0.56 min, Método 1
79		^1H RMN (400 MHz, DMSO) 10.18-10.52 (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

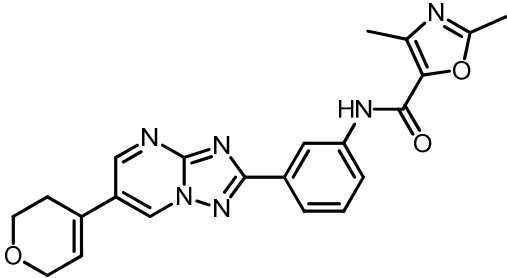
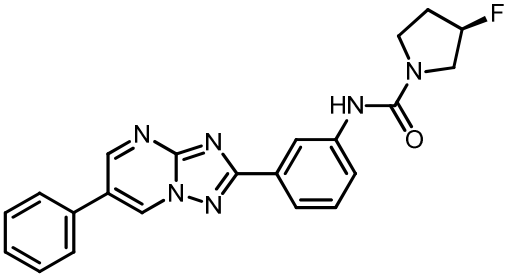
81		¹ H RMN (400 MHz, DMSO) 10.03 (d, <i>J</i> = 2.4, 1H), 9.57 (d, <i>J</i> = 2.4, 1H), 8.70 (ddd, <i>J</i> = 4.8, 1.8, 0.9, 1H), 8.17 (dt, <i>J</i> = 8.1, 1.0, 1H), 8.03 (dd, <i>J</i> = 6.5, 2.5, 1H), 7.94 (td, <i>J</i> = 7.8, 1.8, 1H), 7.50-7.34 (m, 3H), 3.34 (s, 3H), 2.13 (s, 3H), 2.03 (s, 3H). ¹⁹ F NMR (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 NMR (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, 3 H), 2.41 (s, 3H). ¹⁹ F NMR (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, 1 H), 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, $J = 7.28$, 1H), 2.46-2.48 (m, 3H), 2.44 (s, 3H). M/Z 412.2 (M+1). RT= 0.87 min, Método 1
87		^1H RMN (400 MHz, DMSO) 10.75 (s, 1H), 9.28 (d, $J = 2$, 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). RT= 0.81 min, Método 1
88		^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). RT= 0.94 min, Método 1
89		^1H RMN (400 MHz, DMSO) 2.34 (br s, 3H), 2.41 (s, 3H), 7.53 (d, $J = 7.28$, 1H), 7.55-7.64 (m, 2H), 7.91 (d, $J = 7.53$, 2H), 8.04-8.14 (m, 2H), 8.26 (d, $J = 7.78$, 1H), 9.33 (d, $J = 2.01$, 1H), 9.79 (d, $J = 2.26$, 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

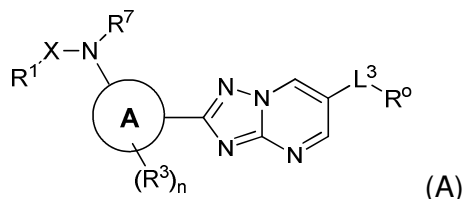
93		¹ H RMN (400 MHz, DMSO) 9.92 (d, <i>J</i> = 2.4, 1H), 8.99 (d, <i>J</i> = 2.4, 1H), 8.42 (dd, <i>J</i> = 6, 2.4, 1H), 7.77 (dd, <i>J</i> = 5.2, 3.2, 1H), 7.30 (dt, <i>J</i> = 10.4, 9.2, 1H), 5.44 (d, <i>J</i> = 53.2, 1H), 3.75-3.65 (m, 2H), 3.56-3.45 (m, 2H), 2.20-2.15 (m, 2H). M/Z 379.2 (M+1). RT= 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). <i>M/Z</i> 417.3 (<i>M</i> +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). <i>M/Z</i> 403.1 (<i>M</i> +1). RT= 0.94 min, Método 1

Se entiende que los ejemplos y modalidades descritos en este documento son únicamente para propósitos ilustrativos y que diversas modificaciones o cambios a la luz de los mismos se sugerirán a los expertos en la técnica y han de incluirse dentro del espíritu y ámbito de esta solicitud y el alcance de las reivindicaciones adjuntas. Todas las publicaciones, patentes y solicitudes de patentes citadas en este documento se incorporan como referencia para todos los propósitos.

REIVINDICACIONES

1. Un compuesto de la Fórmula (A):



o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, 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 nitrógeno, alquilo C₁₋₄, alcoxilo C₁₋₆, amino, alquilamino C₁₋₆, di-alquilamino C₁₋₆, $-N(C_2H_5)_2$, cicloalquilo C₃₋₆, heterocicloalquilo C₄₋₆, heterocicloalquenilo C₄₋₈, y heteroarilo C₅₋₉, en donde el alcoxilo C₁₋₆, alquilamino C₁₋₆, cicloalquilo C₃₋₆, heterocicloalquilo C₄₋₆, heterocicloalquenilo C₄₋₈, o heteroarilo C₅₋₉ de R¹ es sustituido o no sustituido por 1 a 2 sustituyentes independientemente seleccionados a partir de halógeno, ciano, alquilo C₁₋₄, halo-alquilo C₁₋₄, alcoxilo C₁₋₄, amino, alquilamino C₁₋₄, di-alquilamino C₁₋₄, y hidroxicarbonilo, y alquilcarbonilo C₁₋₄;

R³ se selecciona a partir de hidrógeno, halógeno; ciano; alquilo C₁₋₄; y haloalquilo C₁₋₄; y n es 0, 1, o 2:

R⁷ se selecciona a partir de hidrógeno o alquilo C₁₋₄;

L³ es un enlace, fenileno o heteroarileno C₅₋₆;

R⁰ se selecciona a partir de hidrógeno, hidroxilo, halógeno, nitro, $-N=CHN(CH_3)_2$, alquilo C₁₋₄, heterocicloalquilo C₄₋₆, alquilo C₁₋₄, alcoxilo C₁₋₄, $-NR^{2a}R^{2b}$, $-NR^5C(O)R^6$, $-NR^5S(O)_2R^8$, $-Si(CH_3)_3$, cicloalquilo C₃₋₆, cicloalquenilo C₅₋₆, heterocicloalquilo C₄₋₆, heterocicloalquenilo C₅₋₈, arilo C₆₋₁₀, y heteroarilo C₅₋₆; en donde

el alquilo C₁₋₄ o alcoxilo C₁₋₄ del R⁰ es sustituido o no sustituido por 1-2 sustituyentes independientemente seleccionados a partir de alcoxilo C₁₋₄, amino, fenilo y heteroarilo C₅₋₆; en donde el sustituyente fenilo o heteroarilo C₅₋₆ es no sustituido o sustituido adicionalmente por halógeno o alquilo C₁₋₄;

el cicloalquilo C₃₋₆, cicloalquenilo C₅₋₆, heterocicloalquilo C₄₋₆, heterocicloalquenilo C₅₋₈, arilo C₆₋₁₀, y heteroarilo C₅₋₆ del R⁰ es no sustituido o sustituido por 1 a 4 sustituyentes independientemente seleccionados a partir de halógeno, oxo, alquilo C₁₋₄, hidroxialquilo C₁₋₄, haloalquilo C₁₋₄, - (CH₂)₁₋₄NR^aR^b, heterocicloalquilo C₄₋₆alquilo C₁₋₄, bencilo, alcoxilo C₁₋₄, amino, alquilamino C₁₋₄, dialquilamino C₁₋₄, heterocicloalquilo C₄₋₆ no sustituido y heterocicloalquilo C₄₋₆ sustituido por alquilo C₁₋₄ en donde R^a y R^b se seleccionan cada uno independientemente a partir de hidrógeno, alquilo C₁₋₄, y cicloalquilo C₃₋₆;

R^{2a} es hidrógeno o alquilo C₁₋₄;

R^{2b} se selecciona a partir de hidrógeno, alquilo C₁₋₄ y -C(O)OCH (CH₃)₂, en donde el alquilo C₁₋₄ de R^{2b} es no sustituido o sustituido por amino, heterocicloalquilo C₄₋₆, fenilo o heteroarilo C₅₋₆, en donde el sustituyente heterocicloalquilo C₄₋₆, fenilo o heteroarilo C₅₋₆ de R^{2b} es no sustituido o sustituido por hidroxilo, halo o alquilo C₁₋₄;

R⁵ es hidrógeno o alquilo C₁₋₄;

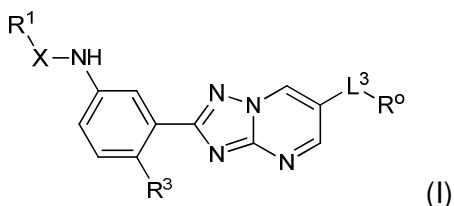
R⁶ se selecciona a partir de hidrógeno, alquilo C₁₋₄, alcoxilo C₁₋₄, cicloalquiloxilo C₃₋₆, amino, cicloalquilo C₃₋₆, heterocicloalquilo C₅₋₆, y heteroarilo C₅₋₆, en donde

el alquilo C₁₋₄, alcoxilo C₁₋₄, cicloalquiloxilo C₃₋₆, o amino de R⁶ es sustituido o no sustituido por 1 a 2 sustituyentes independientemente seleccionados a partir de halógeno, hidroxilo, alquilo C₁₋₄, halo-alquilo C₁₋₄, alcoxilo C₁₋₄, -NR^{9a}R^{9b}, cicloalquilo C₃₋₆, heterocicloalquilo C₅₋₆, y heteroarilo C₅₋₆, en donde R^{9a} es hidrógeno o alquilo C₁₋₄, R^{9b} se selecciona a partir de hidrógeno, alquilo C₁₋₄, alquilcarbonilo C₁₋₄ y alcoxicarbonilo C₁₋₄, y el sustituyente heterocicloalquilo C₅₋₆ o heteroarilo C₅₋₆ de R⁶ es cada uno no sustituido o sustituido por 1-2 sustituyentes independientemente seleccionados a partir de hidroxilo, alquil C₁₋₄ y alcoxicarbonilo C₁₋₄,

El cicloalquilo C₃₋₆ o heterocicloalquilo C₄₋₆ de R⁶ es sustituido o no sustituido por 1 a 2 sustituyentes independientemente seleccionados a partir de halógeno, ciano, hidroxilo, alquilo C₁₋₄, haloalquilo C₁₋₄, alcoxilo C₁₋₄alquilo C₁₋₄, alcoxilo C₁₋₄, amino, alquilamino C₁₋₄, di-alquilamino C₁₋₄, aminocarbonilo, alcoxicarbonilo C₁₋₄, y alcoxicarbonilamino C₁₋₄ alquilo C₁₋₄, y el heteroarilo C₅₋₆ de R⁶ es sustituido o no sustituido por 1 a 2 sustituyentes independientemente seleccionados a partir de hidroxilo, alquilo

C₁₋₄, alcoxilo C₁₋₄, amino, alquilamino C₁₋₄, di-alquilamino C₁₋₄, y alcoxycarbonilo C₁₋₄; y
R⁸ es alquilo C₁₋₄ o alquilamino C₁₋₄.

- 5 2. El compuesto de la reivindicación 1, en donde el compuesto es de la Fórmula (I):



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

R¹ se selecciona a partir de nitro, alquilo C₁₋₄, alcoxilo C₁₋₆, amino, alquilamino C₁₋₆,
10 di-alquilamino C₁₋₆, cicloalquilo C₃₋₆, heterocicloalquilo C₄₋₆, heterocicloalqueno C₄₋₈, y
heteroarilo C₅₋₉, en donde el alcoxilo C₁₋₆, alquilamino C₁₋₆, cicloalquilo C₃₋₆,
heterocicloalquilo C₄₋₆, heterocicloalqueno C₄₋₈, o heteroarilo C₅₋₉ de R¹ es sustituido o no
sustituido por 1-2 sustituyentes seleccionados independientemente a partir de halógeno,
ciano, alquilo C₁₋₄, haloalquilo C₁₋₄, alcoxilo C₁₋₄, amino, alquilamino C₁₋₄, dialquilamino C₁₋₄,
15 y hidroxycarbonilo, y alquilcarbonilo C₁₋₄;

R³ se selecciona a partir de hidrógeno, halógeno, ciano, alquilo C₁₋₄, y halo-alquilo
C₁₋₄;

L³ es un enlace, fenileno o heteroarileno C₅₋₆;

R⁰ se selecciona de hidrógeno, hidroxilo, halógeno, nitrógeno, -N = CHN (CH₃)₂,
20 alquilo C₁₋₄, heterocicloalquilo C₄₋₆, alquilo C₁₋₄, alcoxilo C₁₋₄, -NR^{2a}R^{2b}, -NR⁵C (O) R⁶, -NR⁵S
(O) ₂R₈, -Si(CH₃)₃, cicloalquilo C₃₋₆, cicloalqueno C₅₋₆, heterocicloalquilo C₄₋₆,
heterocicloalqueno C₅₋₆, arilo C₆₋₁₀, y heteroarilo C₅₋₆; en donde

el alquilo C₁₋₄ o alcoxilo C₁₋₄ de R⁰ es sustituido o no sustituido por 1-2
sustituyentes independientemente seleccionados a partir de C₁₋₄ alcoxilo, amino, fenil
25 y heteroarilo C₅₋₆; en donde el sustituyente fenilo o heteroarilo C₅₋₆ de R⁰ es no
sustituido o sustituido adicionalmente por halógeno o alquilo C₁₋₄;

el cicloalquilo C₃₋₆, cicloalqueno C₅₋₆, heterocicloalquilo C₄₋₆,
heterocicloalqueno C₅₋₆, arilo C₆₋₁₀, y heteroarilo C₅₋₆ de R⁰ es no sustituido o
sustituido por 1 a 4 sustituyentes independientemente seleccionados a partir de

halógeno, oxo, alquilo C₁₋₄, hidroxialquilo C₁₋₄, haloalquilo C₁₋₄, - (CH₂)₁₋₄NR^aR^b, heterocicloalquilo C₄₋₆alquilo C₁₋₄, bencilo, alcoxilo C₁₋₄, amino, alquilamino C₁₋₄, dialquilamino C₁₋₄, heterocicloalquilo C₄₋₆ no sustituido y heterocicloalquilo sustituido por alquilo C₁₋₄ C₄₋₆, en donde R^a y R^b se seleccionan cada uno independientemente a partir de hidrógeno, alquilo C₁₋₄, y cicloalquilo C₃₋₆;

R^{2a} es hidrógeno o alquilo C₁₋₄;

R^{2b} se selecciona a partir de hidrógeno, alquilo C₁₋₄ y -C(O)OCH(CH₃)₂, en donde el alquilo C₁₋₄ de R^{2b} es no sustituido o sustituido por amino, heterocicloalquilo C₄₋₆, fenilo o heteroarilo C₅₋₆, en donde el heterocicloalquilo C₄₋₆, fenilo o heteroarilo C₅₋₆ sustituyente de R^{2b} es no sustituido o sustituido por hidroxilo, halo o alquilo C₁₋₄;

R⁵ es hidrógeno o alquilo C₁₋₄;

R⁶ se selecciona a partir de hidrógeno, alquilo C₁₋₄, alcoxilo C₁₋₄, cicloalquilo C₃₋₆, amino, cicloalquilo C₃₋₆, heterocicloalquilo C₅₋₆, y heteroarilo C₅₋₆, en donde

el alquilo C₁₋₄, alcoxilo C₁₋₄, cicloalquilo C₃₋₆, o amino de R⁶ es sustituido o no sustituido por 1 a 2 sustituyentes independientemente seleccionados a partir de halógeno, hidroxilo, alquilo C₁₋₄, halo-alquilo C₁₋₄, alcoxilo C₁₋₄, -NR^{9a}R^{9b}, cicloalquilo C₃₋₆, heterocicloalquilo C₅₋₆, y heteroarilo C₅₋₆, en donde R^{9a} es hidrógeno o alquilo C₁₋₄, R^{9b} se selecciona a partir de hidrógeno, alquilo C₁₋₄, alquilcarbonilo C₁₋₄ y alcoxicarbonilo C₁₋₄, y el sustituyente heterocicloalquilo C₅₋₆ o heteroarilo C₅₋₆ de R⁶ es cada uno no sustituido o sustituido por 1-2 sustituyentes independientemente seleccionados a partir de hidroxilo, alquilo C₁₋₄ y alcoxicarbonilo C₁₋₄,

El cicloalquilo C₃₋₆ o heterocicloalquilo C₄₋₆ de R⁶ es sustituido o no sustituido por 1 a 2 sustituyentes independientemente seleccionados a partir de halógeno, ciano, hidroxilo, alquilo C₁₋₄, haloalquilo C₁₋₄, alcoxilo C₁₋₄, alquilo C₁₋₄, alcoxilo C₁₋₄, amino, alquilamino C₁₋₄, di-alquilamino C₁₋₄, aminocarbonilo, alcoxicarbonilo C₁₋₄, y alcoxicarbonilamino C₁₋₄ alquilo C₁₋₄, y

el heteroarilo C₅₋₆ de R⁶ es sustituido o no sustituido por 1 a 2 sustituyentes independientemente seleccionados a partir de hidroxilo, alquilo C₁₋₄, alcoxilo C₁₋₄, amino, alquilamino C₁₋₄, di-alquilamino C₁₋₄, y alcoxicarbonilo C₁₋₄; y

R⁸ es alquilo C₁₋₄ o alquilamino C₁₋₄.

3. El compuesto de la reivindicación 1 o la reivindicación 2, en donde X es $-C(O)-$.

4. El compuesto según cualquiera de las reivindicaciones 1 a 3, en donde R^1 se selecciona a partir de alquilo C_{1-4} , alcoxilo C_{1-4} , amino, alquilamino C_{1-4} , di-alquilamino C_{1-4} , cicloalquilo C_{3-6} , heterocicloalquilo C_{4-6} , y heteroarilo C_{5-6} , en donde

el alcoxilo C_{1-6} o alquilamino C_{1-6} de R^1 es sustituido o no sustituido por 1 a 2 sustituyentes independientemente seleccionados a partir de alquilo C_{1-4} y alcoxilo C_{1-4} ; y el cicloalquilo C_{3-6} , heterocicloalquilo C_{4-6} o heteroarilo C_{5-6} de R^1 es sustituido o no sustituido por 1 a 2 sustituyentes independientemente seleccionados a partir de halógeno, ciano, alquilo C_{1-4} , halo-alquilo, C_{1-4} alcoxilo, amino, alquilamino C_{1-6} , di-alquilamino C_{1-6} , y hidroxicarbonilo.

5. El compuesto según cualquiera de las reivindicaciones 1 a 3, en donde R^1 se selecciona a partir de alcoxilo C_{1-4} , di-alquilamino C_{1-4} , ciclobutilo, azetidino, pirrolidino, furano y oxazolilo, en donde el ciclobutilo, azetidino, pirrolidino, furano o oxazolilo es sustituido o no sustituido por 1 a 2 sustituyentes independientemente seleccionados a partir de halógeno, alquilo C_{1-4} , alcoxilo C_{1-4} , di-alquilamino C_{1-4} , y hidroxicarbonilo.

6. El compuesto según cualquiera de las reivindicaciones 1 a 5, en donde R_3 es halógeno.

7. El compuesto según cualquiera de las reivindicaciones 1 a 6, en donde L^3 es un enlace.

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

el cicloalquilo C_{3-6} , cicloalqueno C_{5-6} , heterocicloalquilo C_{4-6} , heterocicloalqueno C_{4-6} , fenilo, o heteroarilo C_{5-6} de R^0 es sustituido o no sustituido por 1 a 4 sustituyentes independientemente seleccionados a partir de halógeno, alquilo C_{1-4} , $-(CH_2)_{1-4}OH$, halo-alquilo C_{1-4} , $-(CH_2)_{1-4}NR^aR^b$, heterocicloalquilo C_{4-6} , alquilo C_{1-4} , bencilo, alcoxilo C_{1-4} , amino, alquilamino C_{1-4} , di-alquilamino C_{1-4} ,

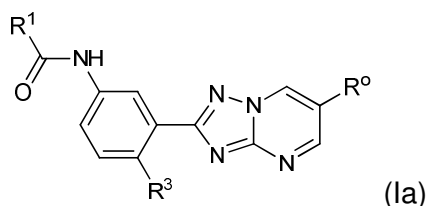
heterocicloalquilo C₆ no sustituido y heterocicloalquilo C₆ sustituido por alquilo C₁₋₄, en donde R^a y R^b son cada uno independientemente seleccionados a partir de hidrógeno, alquilo C₁₋₄ y cicloalquilo C₃₋₆;

R₅ es hidrógeno o alquilo C₁₋₄; y

R₆ se selecciona a partir de alquilo C₁₋₆, alcoxilo C₁₋₆, cicloalquilo C₃₋₆, heterocicloalquilo C₅₋₆, y heteroarilo C₅₋₆, cada uno de los cuales son sustituido o no sustituido por 1 a 2 sustituyentes independientemente seleccionados a partir de hidroxilo, alquilo C₁₋₆, alcoxilo C₁₋₄, amino, y alquilamino C₁₋₄.

9. El compuesto según cualquiera de las reivindicaciones 1 a 7, R⁰ se selecciona a partir de hidrógeno, cloro, bromo, terc-butilo, isopropilamino, isopropoxycarbonilamino, metiletilamino, metilisopropilamino, dimetilamino, dietilamino, -Si(CH₃)₃, ciclopropilo, ciclopentenilo, azetidino, pirrolidino, piperidino, piperazino, morfolino, 2,5-dihidro-1H-pirrolilo, 1,2,5,6-tetrahidropiridinilo, azabicyclo[3.2.1]oct-3-en-3-ilo, 3,6-dihidro-2H-pirano, pirazolilo, fenilo, piridinilo, y pirazinilo; en donde el ciclopropilo, ciclopentenilo, azetidino, pirrolidino, piperidino, azabicyclo[3.2.1]oct-3-en-3-ilo, piperazino, morfolino, 2,5-dihidro-1H-pirrolilo, 1,2,5,6-tetrahidropiridinilo, 3,6-dihidro-2H-pirano, pirazolilo, fenilo, piridinilo, o pirazinilo es sustituido o no sustituido por 1 a 4 sustituyentes independientemente seleccionados a partir de flúor, cloro, alquilo C₁₋₄, trifluorometilo, morfoliniletilo, bencilo, alcoxilo C₁₋₄, piperazino, N-metilpiperazino, y morfolino.

10. El compuesto según la reivindicación 2, en donde el compuesto se representa por la Fórmula Ia:



- o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, o estereoisómero del mismo; en donde R¹ se selecciona a partir de alcoxilo C₁₋₄, di-alquilamino C₁₋₄, cicloalquilo C₃₋₆, heterocicloalquilo C₄₋₆, y heteroarilo C₅₋₆, en donde el cicloalquilo C₃₋₆, heterocicloalquilo C₄₋₆, o heteroarilo C₅₋₆ es sustituido o no sustituido por 1 a 2 sustituyentes independientemente

seleccionados a partir de halógeno, alquilo C₁₋₄, alcoxilo C₁₋₄, di-alquilamino C₁₋₄, y hidroxicarbonilo;

R³ es halógeno;

R⁰ se selecciona a partir de hidrógeno, halógeno, alquilo C₁₋₄, -NR^{2a}R^{2b}, -Si(CH₃)₃, cicloalquilo C₃₋₆, cicloalquenilo C₅₋₆, heterocicloalquilo C₄₋₆, heterocicloalquenilo C₅₋₆, fenilo, y heteroarilo C₅₋₆; en donde

R^{2a} es hidrógeno o alquilo C₁₋₄;

R^{2b} se selecciona a partir de hidrógeno, alquilo C₁₋₄, y -C(O)OCH(CH₃)₂; y

el cicloalquilo C₃₋₆, cicloalquenilo C₅₋₆, heterocicloalquilo C₄₋₆,

heterocicloalquenilo C₅₋₆, fenilo, o heteroarilo C₅₋₆ de R⁰ es sustituido o no sustituido por 1 a 4 sustituyentes independientemente seleccionados a partir de halógeno, alquilo C₁₋₄, halo-alquilo C₁₋₄, heterocicloalquilo C₄₋₆ alquilo C₁₋₄, bencilo, alcoxilo C₁₋₄, heterocicloalquilo C₆ no sustituido, y heterocicloalquilo C₆ sustituido por alquilo C₁₋₄.

11. El compuesto según la reivindicación 10, en donde

R¹ es oxazolilo o pirrolidinilo, en donde el oxazolilo o pirrolidinilo es sustituido o no sustituido por 1 a 2 sustituyentes independientemente seleccionados a partir de halógeno, alquilo C₁₋₄, alcoxilo C₁₋₄, di-alquilamino C₁₋₄, e hidroxicarbonilo;

R³ es flúor o cloro;

R⁰ se selecciona a partir de alquilo C₁₋₄, pirrolidinilo, fenilo y piridinilo, en donde el pirrolidinilo, fenilo o piridinilo es sustituido o no sustituido por un sustituyente seleccionado a partir de halo, alquilo C₁₋₄, halo-alquilo C₁₋₄, alcoxilo C₁₋₄, heterocicloalquilo C₆ no sustituido, y alquilo C₁₋₄ heterocicloalquilo C₆ sustituido.

12. Un compuesto de acuerdo con la reivindicación 1, en donde el compuesto se selecciona de los compuestos 1 a 97 listados en la Tabla 4.

13. un compuesto de acuerdo con la reivindicación 2, en donde el compuesto se selecciona de los compuestos 1 a 80 listados en la Tabla 4.

14. Una composición farmacéutica que comprende un compuesto según cualquiera de las reivindicaciones 1 -13 como un ingrediente activo y al menos un excipiente.

15. Un método para tratar, prevenir, inhibir, mejorar, o erradicar la patología y/o sintomatología de una enfermedad causada por un parásito, que comprende administrar a un sujeto una cantidad terapéuticamente eficaz de un compuesto según cualquiera de las reivindicaciones 1-13 ó una composición de acuerdo con la reivindicación 14, en donde la enfermedad se selecciona a partir de leishmaniasis, tripanosomiasis africana humana y enfermedad de Chagas

16. El método de la reivindicación 15, en el que el compuesto es capaz de inhibir la actividad proteolítica del proteasoma de dicho parásito.

17. El método de la reivindicación 15, en el que el compuesto es capaz de inhibir la actividad proteolítica tipo quimotripsina de los proteasomas de dicho parásito.

18. El método de una cualquiera de las reivindicaciones 15 a 17 para tratar, prevenir, inhibir, mejorar, o erradicar la patología y/o sintomatología de la leishmaniasis, que comprende además la administración de un segundo agente seleccionado a partir de estibogluconato, antimonio de meglumina, anfotericina, miltefosina, y paromomicina.

19. El método de cualquiera de las reivindicaciones 15 a 17 para tratar, prevenir, inhibir, mejorar, o erradicar la patología y/o sintomatología de la tripanosomiasis africana humana, que comprende además la administración de un segundo agente seleccionado a partir de pentamidina, suramina, melarsoprol, eflornitina, y nifurtimox.

20. El método de cualquiera de las reivindicaciones 15 a 17 para tratar, prevenir, inhibir, mejorar, o erradicar la patología y/o sintomatología de la enfermedad de Chagas, que comprende además la administración de un segundo agente seleccionado a partir de benznidazol, nifurtimox y Anfotericina.

21. Un método para tratar, prevenir, inhibir, mejorar, o erradicar la patología y / o sintomatología de una enfermedad causada por un parásito, que comprende administrar a un sujeto en necesidad del mismo una cantidad terapéuticamente eficaz de un agente capaz de inhibir la actividad proteolítica de los proteasomas de dicho parásito, en donde la

enfermedad se selecciona a partir de la leishmaniasis, tripanosomiasis africana humana y la enfermedad de Chagas

- 5 22. El método de la reivindicación 21, en el que el agente es capaz de inhibir la actividad proteolítica de tipo quimotripsina de los proteasomas.
23. El método de la reivindicación 21 o 22, donde el agente es un compuesto de bajo peso molecular.
- 10 24. El método según la reivindicación 23, en el que el compuesto de bajo peso molecular es un compuesto de cualquiera de las reivindicaciones 1-13.

VIII-2-1	Declaration: Entitlement to apply for and be granted a patent Declaration as to the applicant's entitlement, as at the international filing date, to apply for and be granted a patent (Rules 4.17(ii) and 51bis.1(a)(ii)), in a case where the declaration under Rule 4.17(iv) is not appropriate: Name (LAST, First)	In relation to this international application IRM LLC is entitled to apply for and be granted a patent by virtue of the following:
VIII-2-1(i v)		an assignment from BIGGART, Agnes to Novartis Institute for Functional Genomics, Inc., dba Genomics Institute of the Novartis Research Foundation, dated 29 October 2014 (29.10.2014)
VIII-2-1(i v)		an assignment from LIANG, Fang to Novartis Institute for Functional Genomics, Inc., dba Genomics Institute of the Novartis Research Foundation, dated 29 October 2014 (29.10.2014)
VIII-2-1(i v)		an assignment from MATHISON, Casey Jacob Nelson to Novartis Institute for Functional Genomics, Inc., dba Genomics Institute of the Novartis Research Foundation, dated 04 November 2014 (04.11.2014)
VIII-2-1(i v)		an assignment from MOLTENI, Valentina to Novartis Institute for Functional Genomics, Inc., dba Genomics Institute of the Novartis Research Foundation, dated 29 October 2014 (29.10.2014)
VIII-2-1(i v)		an assignment from NAGLE, Advait Suresh to Novartis Institute for Functional Genomics, Inc., dba Genomics Institute of the Novartis Research Foundation, dated 29 October 2014 (29.10.2014)
VIII-2-1(i v)		an assignment from SUPEK, Frantisek to Novartis Institute for Functional Genomics, Inc., dba Genomics Institute of the Novartis Research Foundation, dated 29 October 2014 (29.10.2014)
VIII-2-1(i v)		an assignment from YEH, Vince to Novartis Institute for Functional Genomics, Inc., dba Genomics Institute of the Novartis Research Foundation, dated 29 October 2014 (29.10.2014)

VIII-2-1(i) v)		an assignment from Novartis Institute for Functional Genomics, Inc., dba Genomics Institute of the Novartis Research Foundation to IRM LLC, dated 05 November 2014 (05.11.2014)
-------------------	--	---

PATENT COOPERATION TREATY

PCT

INTERNATIONAL PRELIMINARY REPORT ON PATENTABILITY

(Chapter I of the Patent Cooperation Treaty)

(PCT Rule 44bis)

Applicant's or agent's file reference 55930WOPCT	FOR FURTHER ACTION	See item 4 below
International application No. PCT/US2014/071077	International filing date (<i>day/month/year</i>) 18 December 2014 (18.12.2014)	Priority date (<i>day/month/year</i>) 19 December 2013 (19.12.2013)
International Patent Classification (8th edition unless older edition indicated) See relevant information in Form PCT/ISA/237		
Applicant NOVARTIS AG		

1.	This international preliminary report on patentability (Chapter I) is issued by the International Bureau on behalf of the International Searching Authority under Rule 44 bis.1(a).																								
2.	This REPORT consists of a total of 11 sheets, including this cover sheet.																								
	In the attached sheets, any reference to the written opinion of the International Searching Authority should be read as a reference to the international preliminary report on patentability (Chapter I) instead.																								
3.	This report contains indications relating to the following items: <table style="width: 100%;"> <tr> <td style="width: 10%; text-align: center;">☒</td> <td style="width: 30%;">Box No. I</td> <td>Basis of the report</td> </tr> <tr> <td style="text-align: center;">☒</td> <td>Box No. II</td> <td>Priority</td> </tr> <tr> <td style="text-align: center;">☒</td> <td>Box No. III</td> <td>Non-establishment of opinion with regard to novelty, inventive step and industrial applicability</td> </tr> <tr> <td style="text-align: center;">☒</td> <td>Box No. IV</td> <td>Lack of unity of invention</td> </tr> <tr> <td style="text-align: center;">☒</td> <td>Box No. V</td> <td>Reasoned statement under Article 35(2) with regard to novelty, inventive step or industrial applicability; citations and explanations supporting such statement</td> </tr> <tr> <td style="text-align: center;">☒</td> <td>Box No. VI</td> <td>Certain documents cited</td> </tr> <tr> <td style="text-align: center;">☒</td> <td>Box No. VII</td> <td>Certain defects in the international application</td> </tr> <tr> <td style="text-align: center;">☒</td> <td>Box No. VIII</td> <td>Certain observations on the international application</td> </tr> </table>	☒	Box No. I	Basis of the report	☒	Box No. II	Priority	☒	Box No. III	Non-establishment of opinion with regard to novelty, inventive step and industrial applicability	☒	Box No. IV	Lack of unity of invention	☒	Box No. V	Reasoned statement under Article 35(2) with regard to novelty, inventive step or industrial applicability; citations and explanations supporting such statement	☒	Box No. VI	Certain documents cited	☒	Box No. VII	Certain defects in the international application	☒	Box No. VIII	Certain observations on the international application
☒	Box No. I	Basis of the report																							
☒	Box No. II	Priority																							
☒	Box No. III	Non-establishment of opinion with regard to novelty, inventive step and industrial applicability																							
☒	Box No. IV	Lack of unity of invention																							
☒	Box No. V	Reasoned statement under Article 35(2) with regard to novelty, inventive step or industrial applicability; citations and explanations supporting such statement																							
☒	Box No. VI	Certain documents cited																							
☒	Box No. VII	Certain defects in the international application																							
☒	Box No. VIII	Certain observations on the international application																							
4.	The International Bureau will communicate this report to designated Offices in accordance with Rules 44bis.3(c) and 93bis.1 but not, except where the applicant makes an express request under Article 23(2), before the expiration of 30 months from the priority date (Rule 44bis .2).																								

	Date of issuance of this report 21 June 2016 (21.06.2016)
The International Bureau of WIPO 34, chemin des Colombettes 1211 Geneva 20, Switzerland	Authorized officer El Mostafa Moussaid
Facsimile No. +41 22 338 82 70	e-mail: pt03.pct@wipo.int

PATENT COOPERATION TREATY

From the
INTERNATIONAL SEARCHING AUTHORITY

To:
see form PCT/ISA/220

PCT

WRITTEN OPINION OF THE INTERNATIONAL SEARCHING AUTHORITY (PCT Rule 43*bis*.1)

Date of mailing
(day/month/year) see form PCT/ISA/210 (second sheet)

Applicant's or agent's file reference
see form PCT/ISA/220

FOR FURTHER ACTION
See paragraph 2 below

International application No. PCT/US2014/071077	International filing date (day/month/year) 18.12.2014	Priority date (day/month/year) 19.12.2013
International Patent Classification (IPC) or both national classification and IPC INV. C07D487/04 A61K31/519 A61P33/02		
Applicant IRM LLC		

1. This opinion contains indications relating to the following items:

- ☒ Box No. I Basis of the opinion
- ☒ Box No. II Priority
- ☒ Box No. III Non-establishment of opinion with regard to novelty, inventive step and industrial applicability
- ☒ Box No. IV Lack of unity of invention
- ☒ Box No. V Reasoned statement under Rule 43*bis*.1(a)(i) with regard to novelty, inventive step and industrial applicability; citations and explanations supporting such statement
- ☒ Box No. VI Certain documents cited
- ☒ Box No. VII Certain defects in the international application
- ☒ Box No. VIII Certain observations on the international application

2. **FURTHER ACTION**

If a demand for international preliminary examination is made, this opinion will usually be considered to be a written opinion of the International Preliminary Examining Authority ("IPEA") except that this does not apply where the applicant chooses an Authority other than this one to be the IPEA and the chosen IPEA has notified the International Bureau under Rule 66.1*bis*(b) that written opinions of this International Searching Authority will not be so considered.

If this opinion is, as provided above, considered to be a written opinion of the IPEA, the applicant is invited to submit to the IPEA a written reply together, where appropriate, with amendments, before the expiration of 3 months from the date of mailing of Form PCT/ISA/220 or before the expiration of 22 months from the priority date, whichever expires later.

For further options, see Form PCT/ISA/220.

Name and mailing address of the ISA:  European Patent Office D-80298 Munich Tel. +49 89 2399 - 0 Fax: +49 89 2399 - 4465	Date of completion of this opinion see form PCT/ISA/210	Authorized Officer Telephone No. +49 89 2399-0 
--	--	--

Box No. I Basis of the opinion

1. With regard to the **language**, this opinion has been established on the basis of:
 - ☒ the international application in the language in which it was filed.
 - ☐ a translation of the international application into , which is the language of a translation furnished for the purposes of international search (Rules 12.3(a) and 23.1 (b)).
2. ☐ This opinion has been established taking into account the **rectification of an obvious mistake** authorized by or notified to this Authority under Rule 91 (Rule 43bis.1(a))
3. ☐ With regard to any **nucleotide and/or amino acid sequence** disclosed in the international application, this opinion has been established on the basis of a sequence listing:
 - a. ☐ forming part of the international application as filed:
 - ☐ in the form of an Annex C/ST.25 text file.
 - ☐ on paper or in the form of an image file.
 - b. ☐ furnished together with the international application under PCT Rule 13ter.1(a) for the purposes of international search only in the form of an Annex C/ST.25 text file.
 - c. ☐ furnished subsequent to the international filing date for the purposes of international search only:
 - ☐ in the form of an Annex C/ST.25 text file (Rule 13ter.1(a)).
 - ☐ on paper or in the form of an image file (Rule 13ter.1(b) and Administrative Instructions, Section 713).
4. ☐ In addition, in the case that more than one version or copy of a sequence listing has been filed or furnished, the required statements that the information in the subsequent or additional copies is identical to that forming part of the application as filed or does not go beyond the application as filed, as appropriate, were furnished.
5. Additional comments:

Box No. II Priority

1. ☒ The validity of the priority claim has not been considered because the International Searching Authority does not have in its possession a copy of the earlier application whose priority has been claimed or, where required, a translation of that earlier application. This opinion has nevertheless been established on the assumption that the relevant date (Rules 43bis.1 and 64.1) is the claimed priority date.
2. ☐ This opinion has been established as if no priority had been claimed due to the fact that the priority claim has been found invalid (Rules 43bis.1 and 64.1). Thus for the purposes of this opinion, the international filing date indicated above is considered to be the relevant date.
3. Additional observations, if necessary:

see separate sheet

Box No. III Non-establishment of opinion with regard to novelty, inventive step and industrial applicability

The questions whether the claimed invention appears to be novel, to involve an inventive step (to be non obvious), or to be industrially applicable have not been examined in respect of

☐ the entire international application

☒ claims Nos. 21-24

because:

☐ the said international application, or the said claims Nos. relate to the following subject matter which does not require an international search (*specify*):

☐ the description, claims or drawings (*indicate particular elements below*) or said claims Nos. are so unclear that no meaningful opinion could be formed (*specify*):

☐ the claims, or said claims Nos. are so inadequately supported by the description that no meaningful opinion could be formed (*specify*):

☒ no international search report has been established for the whole application or for said claims Nos. 21-24

☐ a meaningful opinion could not be formed without the sequence listing; the applicant did not, within the prescribed time limit:

☐ furnish a sequence listing in the form of an Annex C/ST.25 text file, and such listing was not available to the International Searching Authority in the form and manner acceptable to it; or the sequence listing furnished did not comply with the standard provided for in Annex C of the Administrative Instructions.

☐ furnish a sequence listing on paper or in the form of an image file complying with the standard provided for in Annex C of the Administrative Instructions, and such listing was not available to the International Searching Authority in the form and manner acceptable to it; or the sequence listing furnished did not comply with the standard provided for in Annex C of the Administrative Instructions.

☐ pay the required late furnishing fee for the furnishing of a sequence listing in response to an invitation under Rule 13*ter*.1(a) or (b).

☒ See Supplemental Box for further details

Box No. IV Lack of unity of invention

1. ☒ In response to the invitation (Form PCT/ISA/206) to pay additional fees, the applicant has, within the applicable time limit:
- ☐ paid additional fees
 - ☐ paid additional fees under protest and, where applicable, the protest fee
 - ☐ paid additional fees under protest but the applicable protest fee was not paid
 - ☒ not paid additional fees
2. ☐ This Authority found that the requirement of unity of invention is not complied with and chose not to invite the applicant to pay additional fees.
3. This Authority considers that the requirement of unity of invention in accordance with Rule 13.1, 13.2 and 13.3 is
- ☐ complied with
 - ☒ not complied with for the following reasons:
see separate sheet
4. Consequently, this report has been established in respect of the following parts of the international application:
- ☐ all parts.
 - ☒ the parts relating to claims Nos. 1-20

Box No. V Reasoned statement under Rule 43bis.1(a)(i) with regard to novelty, inventive step or industrial applicability; citations and explanations supporting such statement

1. Statement
- | | | |
|-------------------------------|-------------|-------------|
| Novelty (N) | Yes: Claims | <u>1-20</u> |
| | No: Claims | |
| Inventive step (IS) | Yes: Claims | <u>1-20</u> |
| | No: Claims | |
| Industrial applicability (IA) | Yes: Claims | <u>1-20</u> |
| | No: Claims | |
2. Citations and explanations
- see separate sheet**

Box No. VI Certain documents cited

1. Certain published documents (Rules 43*bis*.1 and 70.10)
and / or
2. Non-written disclosures (Rules 43*bis*.1 and 70.9)
see form 210

Box No. VII Certain defects in the international application

The following defects in the form or contents of the international application have been noted:

see separate sheet

Box No. VIII Certain observations on the international application

The following observations on the clarity of the claims, description, and drawings or on the question whether the claims are fully supported by the description, are made:

see separate sheet

Re Item II

Priority

The validity of the claimed priority date could not be checked, since the EPO is not in possession of a copy of the priority document.

This opinion has been established on the assumption that the claimed priority date is valid for the relevant parts of the application.

Re Item III

Non-establishment of opinion with regard to novelty, inventive step and industrial applicability

The subject matter of the present claims 21-24 (group of inventions 2; see item IV, lack of unity of invention) was searched and an opinion is given herein. Additional relevant documents for the group of inventions 2 could be cited later.

Re Item IV

Lack of unity of invention

The International Searching Authority found the following groups of inventions, which are not linked by a common inventive concept:

1. claims: 1-20
a compound of formula (A), pharmaceutical compositions and methods comprising a compound of formula (A)
2. claims: 21-24
a method comprising an inhibitor of the chymotrypsin-like proteolytic activity of the proteasomes of a parasite for the treatment of leishmaniasis, human African trypanosomiasis and Chagas' disease

WO9810779 (D1) discloses inhibitors of the chymotrypsin-like proteolytic activity of the proteasomes of a protozoan parasite for the treatment of leishmaniasis and Chagas' disease. D1 is the closest prior art for the present claim 21.

Novinson et al (D2) discloses [1,2,4]triazolo[1,5-a]pyrimidine derivatives for the treatment of Chagas' disease. D2 is the closest prior art for the present claim 1.

The problem of claim 1 was the provision of new compounds for the treatment of leishmaniasis, human African trypanosomiasis and Chagas' disease.

The problem of claim 21 was the provision of a new method for the treatment of leishmaniasis, human African trypanosomiasis and Chagas' disease.

The general concept of treating protozoan parasitic diseases such as e.g. leishmaniasis and Chagas' disease with a chymotrypsin-like proteasome inhibitor is already known from e.g. D1.

The present claims 1 and 21 may share this general concept, but since it is already known from e.g. D1, this concept is neither novel nor inventive and therefore no contribution to the prior art.

The present claims 1 and 21 do not share any common technical features and they lack a common inventive concept. Therefore they fall apart into two different groups of invention.

Re Item V

Reasoned statement under Rule 66.2(a)(ii) with regard to novelty, inventive step or industrial applicability; citations and explanations supporting such statement

The following documents have been cited in the International Search Report:

- D1 WO 98/10779 A1 (UNIV NEW YORK [US]) 19 March 1998 (1998-03-19)
- D2 NOVINSON T ET AL: "NOVEL HETEROCYCLIC NITROFURFURAL HYDRAZONES. IN VIVO ANTITRYPANOSOMAL ACTIVITY", JOURNAL OF MEDICINAL CHEMISTRY, AMERICAN CHEMICAL SOCIETY, US, vol. 19, no. 4, 1 January 1976 (1976-01-01), pages 512-516, XP002030876, ISSN: 0022-2623, DOI: 10.1021/JM00226A013
- D3 WO 2014/151784 A1 (IRM LLC [US]; NOVARTIS AG [CH]) 25 September 2014 (2014-09-25), cited in the application, P-document

The present claims 15 to 24 relates to methods of medical treatment, which is subject matter considered by this authority to be covered by the provisions of Rule 39.1(iv)/67.1(iv) PCT.

The patentability can be dependent upon the formulation of the claims. The EPO does not recognise as patentable claims directed to methods of medical treatment, but may allow claims to a product, in particular substances or compositions for use in a first or further medical treatment.

Novelty (Article 33(2) PCT)

The methods of the claims 21 to 24 are already known from D1 and are therefore not novel.

The compounds of the present claim 1 differ from the compounds in D1 in the [1,2,4] triazolo[1,5-a]pyrimidine generic structure and in the substituent -A-N-X-R1.

The compounds of the present claim 1 differ from the compounds in D2 in the present substituent -A-N-X-R1.

The matter of the claims 21 to 24 seems to differ from the matter in D2 in the mechanism of action, i.e. the inhibition of the chymotrypsin-like proteolytic activity of the parasites' proteasomes. D2 does not disclose any pharmacological mechanism of action.

Inventive Step (Article 33(3) PCT)

WO9810779 (D1) discloses inhibitors of the chymotrypsin-like proteolytic activity of the proteasomes of a protozoan parasite for the treatment of leishmaniasis and Chagas' disease. D1 is the closest prior art for the present group of inventions 2.

Novinson et al (D2) discloses [1,2,4]triazolo[1,5-a]pyrimidine derivatives for the treatment of Chagas' disease. D2 is the closest prior art for the present group of inventions 1.

The problem of the present group of inventions 1 was the provision of new compounds for the treatment of leishmaniasis, human African trypanosomiasis and Chagas' disease.

The present application discloses exemplary compounds (e.g. pages 89 to 135; examples 1 to 97) as well as biological assays and pharmacological data (pages 69 to 78; tables 1 to 3).

It is credible that the problem has been solved by the group of inventions 1 over the whole of the claimed scope.

D2 does not disclose or suggest any compounds with the present substituent -A-N-X-R1.

The matter of the present group of inventions 1 is based on an inventive step.

The problem of the present group of inventions 2 was the provision of new methods for the treatment of leishmaniasis, human African trypanosomiasis and Chagas' disease.

D1 already discloses the method of the present group of inventions 2 and the pharmacological mechanism of action underlying this method.

Therefore the present group of inventions 2 lacks an inventive step in view of D1.

Re Item VI

Certain documents cited

The present P-document D3 discloses the method of the present group of inventions 2. D3 will therefore be relevant for the assessment of novelty of the present group of inventions 2 in the regional phase before the EPO and could become relevant for the assessment of inventive step, if the claimed priority is found to be invalid.

The compounds of the present group of inventions 1 differ from the compounds in D3 in the [1,2,4]triazolo[1,5-a]pyrimidine generic structure. Compounds with this structure are neither disclosed nor suggested by D3. D3 will therefore not be considered as relevant in the regional phase before the EPO for the present group of inventions 1.

Re Item VII

Certain defects in the international application

Description

The relevant prior art D1 and D2 has not been cited in the description.

Some parts of the description refer to methods of medical treatment as part of the claimed invention (e.g. pages 7, 8, 39 to 41, 48 to 50 and 66).

The description contains irrelevant expressions, like e.g.:

- *"If methods described herein can be performed in any suitable order unless otherwise indicated herein or otherwise clearly contradicted by context. The use of any and all examples, or exemplary language (e.g. "such as") provided herein is intended merely to better illuminate the invention and does not pose a limitation on the scope of the invention otherwise claimed."*
- *"It is understood that the assays illustrate the invention without in any way limiting the scope of the invention."*
- *"It is understood that the examples and embodiments described herein are for illustrative purposes only and that various modifications or changes in light thereof will be suggested to persons skilled in the art and are to be included within the spirit and purview of this application and scope of the appended claims. All publications, patents, and patent applications cited herein are hereby incorporated by reference for all purposes"*

With entry into the regional phase before the EPO:

- When filing amended claims the description has to be brought in line with the amended claim set at the same time.
- Those parts of the application which then do not refer any more to the claimed invention must be deleted.
- The relevant prior art D1 and D2 cited in the search reports and in EPO's communications must be cited in the description.
- Those parts of the application referring to methods of medical treatment excluded from patentability as part of the claimed invention must be reformulated into an allowable form or deleted.
- Those parts of the application containing irrelevant or unnecessary expressions must be deleted.
- A hand-amended version wherein the amendments are visible as well as a readable, re-typed version as the print version must be filed at the same time, in order to avoid print errors (it is noted that hand-amended pages are no longer allowed as the print version).
- The basis for the amendments in the application as originally filed must be indicated.

Re Item VIII

Certain observations on the international application

Lack of Clarity (Article 6 PCT)

The present claims 21 to 24 are so-called "desiderata"-claims, i.e. claims wherein the essential feature is defined functionally by the result to be achieved ("*... an agent capable of inhibiting ...*"). In general, claims, wherein the essential feature is defined functionally by a pharmacological mechanism of action, are not allowable under Article 6 PCT.

PATENT COOPERATION TREATY

From the
INTERNATIONAL SEARCHING AUTHORITY

To:
see form PCT/ISA/220

PCT

WRITTEN OPINION OF THE INTERNATIONAL SEARCHING AUTHORITY (PCT Rule 43bis.1)

Date of mailing
(day/month/year) see form PCT/ISA/210 (second sheet)

Applicant's or agent's file reference
see form PCT/ISA/220

FOR FURTHER ACTION
See paragraph 2 below

International application No. PCT/US2014/071077	International filing date (day/month/year) 18.12.2014	Priority date (day/month/year) 19.12.2013
International Patent Classification (IPC) or both national classification and IPC INV. C07D487/04 A61K31/519 A61P33/02		
Applicant IRM LLC		

1. This opinion contains indications relating to the following items:

- ☒ Box No. I Basis of the opinion
- ☒ Box No. II Priority
- ☒ Box No. III Non-establishment of opinion with regard to novelty, inventive step and industrial applicability
- ☒ Box No. IV Lack of unity of invention
- ☒ Box No. V Reasoned statement under Rule 43bis.1(a)(i) with regard to novelty, inventive step and industrial applicability; citations and explanations supporting such statement
- ☒ Box No. VI Certain documents cited
- ☒ Box No. VII Certain defects in the international application
- ☒ Box No. VIII Certain observations on the international application

2. **FURTHER ACTION**

If a demand for international preliminary examination is made, this opinion will usually be considered to be a written opinion of the International Preliminary Examining Authority ("IPEA") except that this does not apply where the applicant chooses an Authority other than this one to be the IPEA and the chosen IPEA has notified the International Bureau under Rule 66.1bis(b) that written opinions of this International Searching Authority will not be so considered.

If this opinion is, as provided above, considered to be a written opinion of the IPEA, the applicant is invited to submit to the IPEA a written reply together, where appropriate, with amendments, before the expiration of 3 months from the date of mailing of Form PCT/ISA/220 or before the expiration of 22 months from the priority date, whichever expires later.

For further options, see Form PCT/ISA/220.

Name and mailing address of the ISA:  European Patent Office D-80298 Munich Tel. +49 89 2399 - 0 Fax: +49 89 2399 - 4465	Date of completion of this opinion see form PCT/ISA/210	Authorized Officer Telephone No. +49 89 2399-0 
--	--	--

Box No. I Basis of the opinion

1. With regard to the **language**, this opinion has been established on the basis of:
 - ☒ the international application in the language in which it was filed.
 - ☐ a translation of the international application into , which is the language of a translation furnished for the purposes of international search (Rules 12.3(a) and 23.1 (b)).
2. ☐ This opinion has been established taking into account the **rectification of an obvious mistake** authorized by or notified to this Authority under Rule 91 (Rule 43*bis*.1(a))
3. ☐ With regard to any **nucleotide and/or amino acid sequence** disclosed in the international application, this opinion has been established on the basis of a sequence listing:
 - a. ☐ forming part of the international application as filed:
 - ☐ in the form of an Annex C/ST.25 text file.
 - ☐ on paper or in the form of an image file.
 - b. ☐ furnished together with the international application under PCT Rule 13*ter*.1(a) for the purposes of international search only in the form of an Annex C/ST.25 text file.
 - c. ☐ furnished subsequent to the international filing date for the purposes of international search only:
 - ☐ in the form of an Annex C/ST.25 text file (Rule 13*ter*.1(a)).
 - ☐ on paper or in the form of an image file (Rule 13*ter*.1(b) and Administrative Instructions, Section 713).
4. ☐ In addition, in the case that more than one version or copy of a sequence listing has been filed or furnished, the required statements that the information in the subsequent or additional copies is identical to that forming part of the application as filed or does not go beyond the application as filed, as appropriate, were furnished.
5. Additional comments:

Box No. II Priority

1. ☒ The validity of the priority claim has not been considered because the International Searching Authority does not have in its possession a copy of the earlier application whose priority has been claimed or, where required, a translation of that earlier application. This opinion has nevertheless been established on the assumption that the relevant date (Rules 43*bis*.1 and 64.1) is the claimed priority date.
2. ☐ This opinion has been established as if no priority had been claimed due to the fact that the priority claim has been found invalid (Rules 43*bis*.1 and 64.1). Thus for the purposes of this opinion, the international filing date indicated above is considered to be the relevant date.
3. Additional observations, if necessary:

see separate sheet

Box No. III Non-establishment of opinion with regard to novelty, inventive step and industrial applicability

The questions whether the claimed invention appears to be novel, to involve an inventive step (to be non obvious), or to be industrially applicable have not been examined in respect of

☐ the entire international application

☒ claims Nos. 21-24

because:

☐ the said international application, or the said claims Nos. relate to the following subject matter which does not require an international search (*specify*):

☐ the description, claims or drawings (*indicate particular elements below*) or said claims Nos. are so unclear that no meaningful opinion could be formed (*specify*):

☐ the claims, or said claims Nos. are so inadequately supported by the description that no meaningful opinion could be formed (*specify*):

☒ no international search report has been established for the whole application or for said claims Nos. 21-24

☐ a meaningful opinion could not be formed without the sequence listing; the applicant did not, within the prescribed time limit:

☐ furnish a sequence listing in the form of an Annex C/ST.25 text file, and such listing was not available to the International Searching Authority in the form and manner acceptable to it; or the sequence listing furnished did not comply with the standard provided for in Annex C of the Administrative Instructions.

☐ furnish a sequence listing on paper or in the form of an image file complying with the standard provided for in Annex C of the Administrative Instructions, and such listing was not available to the International Searching Authority in the form and manner acceptable to it; or the sequence listing furnished did not comply with the standard provided for in Annex C of the Administrative Instructions.

☐ pay the required late furnishing fee for the furnishing of a sequence listing in response to an invitation under Rule 13*ter*.1(a) or (b).

☒ See Supplemental Box for further details

Box No. IV Lack of unity of invention

1. ☒ In response to the invitation (Form PCT/ISA/206) to pay additional fees, the applicant has, within the applicable time limit:
- ☐ paid additional fees
 - ☐ paid additional fees under protest and, where applicable, the protest fee
 - ☐ paid additional fees under protest but the applicable protest fee was not paid
 - ☒ not paid additional fees
2. ☐ This Authority found that the requirement of unity of invention is not complied with and chose not to invite the applicant to pay additional fees.
3. This Authority considers that the requirement of unity of invention in accordance with Rule 13.1, 13.2 and 13.3 is
- ☐ complied with
 - ☒ not complied with for the following reasons:
see separate sheet
4. Consequently, this report has been established in respect of the following parts of the international application:
- ☐ all parts.
 - ☒ the parts relating to claims Nos. 1-20

Box No. V Reasoned statement under Rule 43bis.1(a)(i) with regard to novelty, inventive step or industrial applicability; citations and explanations supporting such statement

1. Statement
- | | | |
|-------------------------------|-------------|-------------|
| Novelty (N) | Yes: Claims | <u>1-20</u> |
| | No: Claims | |
| Inventive step (IS) | Yes: Claims | <u>1-20</u> |
| | No: Claims | |
| Industrial applicability (IA) | Yes: Claims | <u>1-20</u> |
| | No: Claims | |
2. Citations and explanations
- see separate sheet**

Box No. VI Certain documents cited

1. Certain published documents (Rules 43*bis*.1 and 70.10)
and / or
2. Non-written disclosures (Rules 43*bis*.1 and 70.9)
see form 210

Box No. VII Certain defects in the international application

The following defects in the form or contents of the international application have been noted:

see separate sheet

Box No. VIII Certain observations on the international application

The following observations on the clarity of the claims, description, and drawings or on the question whether the claims are fully supported by the description, are made:

see separate sheet

Re Item II

Priority

The validity of the claimed priority date could not be checked, since the EPO is not in possession of a copy of the priority document.

This opinion has been established on the assumption that the claimed priority date is valid for the relevant parts of the application.

Re Item III

Non-establishment of opinion with regard to novelty, inventive step and industrial applicability

The subject matter of the present claims 21-24 (group of inventions 2; see item IV, lack of unity of invention) was searched and an opinion is given herein. Additional relevant documents for the group of inventions 2 could be cited later.

Re Item IV

Lack of unity of invention

The International Searching Authority found the following groups of inventions, which are not linked by a common inventive concept:

1. claims: 1-20
a compound of formula (A), pharmaceutical compositions and methods comprising a compound of formula (A)
2. claims: 21-24
a method comprising an inhibitor of the chymotrypsin-like proteolytic activity of the proteasomes of a parasite for the treatment of leishmaniasis, human African trypanosomiasis and Chagas' disease

WO9810779 (D1) discloses inhibitors of the chymotrypsin-like proteolytic activity of the proteasomes of a protozoan parasite for the treatment of leishmaniasis and Chagas' disease. D1 is the closest prior art for the present claim 21.

Novinson et al (D2) discloses [1,2,4]triazolo[1,5-a]pyrimidine derivatives for the treatment of Chagas' disease. D2 is the closest prior art for the present claim 1.

The problem of claim 1 was the provision of new compounds for the treatment of leishmaniasis, human African trypanosomiasis and Chagas' disease.

The problem of claim 21 was the provision of a new method for the treatment of leishmaniasis, human African trypanosomiasis and Chagas' disease.

The general concept of treating protozoan parasitic diseases such as e.g. leishmaniasis and Chagas' disease with a chymotrypsin-like proteasome inhibitor is already known from e.g. D1.

The present claims 1 and 21 may share this general concept, but since it is already known from e.g. D1, this concept is neither novel nor inventive and therefore no contribution to the prior art.

The present claims 1 and 21 do not share any common technical features and they lack a common inventive concept. Therefore they fall apart into two different groups of invention.

Re Item V

Reasoned statement under Rule 66.2(a)(ii) with regard to novelty, inventive step or industrial applicability; citations and explanations supporting such statement

The following documents have been cited in the International Search Report:

- D1 WO 98/10779 A1 (UNIV NEW YORK [US]) 19 March 1998 (1998-03-19)
- D2 NOVINSON T ET AL: "NOVEL HETEROCYCLIC NITROFURFURAL HYDRAZONES. IN VIVO ANTITRYPANOSOMAL ACTIVITY", JOURNAL OF MEDICINAL CHEMISTRY, AMERICAN CHEMICAL SOCIETY, US, vol. 19, no. 4, 1 January 1976 (1976-01-01), pages 512-516, XP002030876, ISSN: 0022-2623, DOI: 10.1021/JM00226A013
- D3 WO 2014/151784 A1 (IRM LLC [US]; NOVARTIS AG [CH]) 25 September 2014 (2014-09-25), cited in the application, P-document

The present claims 15 to 24 relates to methods of medical treatment, which is subject matter considered by this authority to be covered by the provisions of Rule 39.1(iv)/67.1(iv) PCT.

The patentability can be dependent upon the formulation of the claims. The EPO does not recognise as patentable claims directed to methods of medical treatment, but may allow claims to a product, in particular substances or compositions for use in a first or further medical treatment.

Novelty (Article 33(2) PCT)

The methods of the claims 21 to 24 are already known from D1 and are therefore not novel.

The compounds of the present claim 1 differ from the compounds in D1 in the [1,2,4] triazolo[1,5-a]pyrimidine generic structure and in the substituent -A-N-X-R1.

The compounds of the present claim 1 differ from the compounds in D2 in the present substituent -A-N-X-R1.

The matter of the claims 21 to 24 seems to differ from the matter in D2 in the mechanism of action, i.e. the inhibition of the chymotrypsin-like proteolytic activity of the parasites' proteasomes. D2 does not disclose any pharmacological mechanism of action.

Inventive Step (Article 33(3) PCT)

WO9810779 (D1) discloses inhibitors of the chymotrypsin-like proteolytic activity of the proteasomes of a protozoan parasite for the treatment of leishmaniasis and Chagas' disease. D1 is the closest prior art for the present group of inventions 2.

Novinson et al (D2) discloses [1,2,4]triazolo[1,5-a]pyrimidine derivatives for the treatment of Chagas' disease. D2 is the closest prior art for the present group of inventions 1.

The problem of the present group of inventions 1 was the provision of new compounds for the treatment of leishmaniasis, human African trypanosomiasis and Chagas' disease.

The present application discloses exemplary compounds (e.g. pages 89 to 135; examples 1 to 97) as well as biological assays and pharmacological data (pages 69 to 78; tables 1 to 3).

It is credible that the problem has been solved by the group of inventions 1 over the whole of the claimed scope.

D2 does not disclose or suggest any compounds with the present substituent -A-N-X-R1.

The matter of the present group of inventions 1 is based on an inventive step.

The problem of the present group of inventions 2 was the provision of new methods for the treatment of leishmaniasis, human African trypanosomiasis and Chagas' disease.

D1 already discloses the method of the present group of inventions 2 and the pharmacological mechanism of action underlying this method.

Therefore the present group of inventions 2 lacks an inventive step in view of D1.

Re Item VI

Certain documents cited

The present P-document D3 discloses the method of the present group of inventions 2. D3 will therefore be relevant for the assessment of novelty of the present group of inventions 2 in the regional phase before the EPO and could become relevant for the assessment of inventive step, if the claimed priority is found to be invalid.

The compounds of the present group of inventions 1 differ from the compounds in D3 in the [1,2,4]triazolo[1,5-a]pyrimidine generic structure. Compounds with this structure are neither disclosed nor suggested by D3. D3 will therefore not be considered as relevant in the regional phase before the EPO for the present group of inventions 1.

Re Item VII

Certain defects in the international application

Description

The relevant prior art D1 and D2 has not been cited in the description.

Some parts of the description refer to methods of medical treatment as part of the claimed invention (e.g. pages 7, 8, 39 to 41, 48 to 50 and 66).

The description contains irrelevant expressions, like e.g.:

- *"If methods described herein can be performed in any suitable order unless otherwise indicated herein or otherwise clearly contradicted by context. The use of any and all examples, or exemplary language (e.g. "such as") provided herein is intended merely to better illuminate the invention and does not pose a limitation on the scope of the invention otherwise claimed."*
- *"It is understood that the assays illustrate the invention without in any way limiting the scope of the invention."*
- *"It is understood that the examples and embodiments described herein are for illustrative purposes only and that various modifications or changes in light thereof will be suggested to persons skilled in the art and are to be included within the spirit and purview of this application and scope of the appended claims. All publications, patents, and patent applications cited herein are hereby incorporated by reference for all purposes"*

With entry into the regional phase before the EPO:

- When filing amended claims the description has to be brought in line with the amended claim set at the same time.
- Those parts of the application which then do not refer any more to the claimed invention must be deleted.
- The relevant prior art D1 and D2 cited in the search reports and in EPO's communications must be cited in the description.
- Those parts of the application referring to methods of medical treatment excluded from patentability as part of the claimed invention must be reformulated into an allowable form or deleted.
- Those parts of the application containing irrelevant or unnecessary expressions must be deleted.
- A hand-amended version wherein the amendments are visible as well as a readable, re-typed version as the print version must be filed at the same time, in order to avoid print errors (it is noted that hand-amended pages are no longer allowed as the print version).
- The basis for the amendments in the application as originally filed must be indicated.

Re Item VIII

Certain observations on the international application

Lack of Clarity (Article 6 PCT)

The present claims 21 to 24 are so-called "desiderata"-claims, i.e. claims wherein the essential feature is defined functionally by the result to be achieved ("*... an agent capable of inhibiting ...*"). In general, claims, wherein the essential feature is defined functionally by a pharmacological mechanism of action, are not allowable under Article 6 PCT.

PATENT COOPERATION TREATY

PCT

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

(PCT Article 18 and Rules 43 and 44)

Applicant's or agent's file reference 55930WOPCT	FOR FURTHER ACTION see Form PCT/ISA/220 as well as, where applicable, item 5 below.	
International application No. PCT/US2014/071077	International filing date (<i>day/month/year</i>) 18 December 2014 (18-12-2014)	(Earliest) Priority Date (<i>day/month/year</i>) 19 December 2013 (19-12-2013)
Applicant IRM LLC		

This international search report has been prepared by this International Searching Authority and is transmitted to the applicant according to Article 18. A copy is being transmitted to the International Bureau.

This international search report consists of a total of 6 sheets.

☐ It is also accompanied by a copy of each prior art document cited in this report.

1. Basis of the report

a. With regard to the **language**, the international search was carried out on the basis of:

- ☒ the international application in the language in which it was filed
☐ a translation of the international application into _____, which is the language of a translation furnished for the purposes of international search (Rules 12.3(a) and 23.1(b))

b. ☐ This international search report has been established taking into account the **rectification of an obvious mistake** authorized by or notified to this Authority under Rule 91 (Rule 43.6**bis**(a)).

c. ☐ With regard to any **nucleotide and/or amino acid sequence** disclosed in the international application, see Box No. I.

2. ☐ **Certain claims were found unsearchable** (See Box No. II)

3. ☒ **Unity of invention is lacking** (see Box No III)

4. With regard to the **title**,

- ☐ the text is approved as submitted by the applicant
☒ the text has been established by this Authority to read as follows:

[1,2,4]TRIAZOLO[1,5-A]PYRIMIDINE DERIVATIVES AS PROTOZOAN PROTEASOME INHIBITORS
FOR THE TREATMENT OF PARASITIC DISEASES SUCH AS LEISHMANIASIS

5. With regard to the **abstract**,

- ☒ the text is approved as submitted by the applicant
☐ the text has been established, according to Rule 38.2, by this Authority as it appears in Box No. IV. The applicant may, within one month from the date of mailing of this international search report, submit comments to this Authority

6. With regard to the **drawings**,

- a. the figure of the **drawings** to be published with the abstract is Figure No. _____
☐ as suggested by the applicant
☐ as selected by this Authority, because the applicant failed to suggest a figure
☐ as selected by this Authority, because this figure better characterizes the invention
b. ☒ none of the figures is to be published with the abstract

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No.
PCT/US2014/071077

Box No. II Observations where certain claims were found unsearchable (Continuation of item 2 of first sheet)

This international search report has not been established in respect of certain claims under Article 17(2)(a) for the following reasons:

1. ☐ Claims Nos.:
because they relate to subject matter not required to be searched by this Authority, namely:
2. ☐ Claims Nos.:
because they relate to parts of the international application that do not comply with the prescribed requirements to such an extent that no meaningful international search can be carried out, specifically:
3. ☐ Claims Nos.:
because they are dependent claims and are not drafted in accordance with the second and third sentences of Rule 6.4(a).

Box No. III Observations where unity of invention is lacking (Continuation of item 3 of first sheet)

This International Searching Authority found multiple inventions in this international application, as follows:

see additional sheet

1. ☐ As all required additional search fees were timely paid by the applicant, this international search report covers all searchable claims.
2. ☐ As all searchable claims could be searched without effort justifying an additional fees, this Authority did not invite payment of additional fees.
3. ☐ As only some of the required additional search fees were timely paid by the applicant, this international search report covers only those claims for which fees were paid, specifically claims Nos.:
4. ☒ No required additional search fees were timely paid by the applicant. Consequently, this international search report is restricted to the invention first mentioned in the claims; it is covered by claims Nos.:

1-20

Remark on Protest

- ☐ The additional search fees were accompanied by the applicant's protest and, where applicable, the payment of a protest fee.
- ☐ The additional search fees were accompanied by the applicant's protest but the applicable protest fee was not paid within the time limit specified in the invitation.
- ☐ No protest accompanied the payment of additional search fees.

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No
PCT/US2014/071077

A. CLASSIFICATION OF SUBJECT MATTER

INV. C07D487/04 A61K31/519 A61P33/02
ADD.

According to International Patent Classification (IPC) or to both national classification and IPC

B. FIELDS SEARCHED

Minimum documentation searched (classification system followed by classification symbols)
C07D

Documentation searched other than minimum documentation to the extent that such documents are included in the fields searched

Electronic data base consulted during the international search (name of data base and, where practicable, search terms used)

EPO-Internal, WPI Data, CHEM ABS Data

C. DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT

Category*	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
A	WO 98/10779 A1 (UNIV NEW YORK [US]) 19 March 1998 (1998-03-19) page 3, line 5 - line 12 claims 1-3 figures 2/9,4/9,8/9 ----- -/--	1-20



Further documents are listed in the continuation of Box C.



See patent family annex.

* Special categories of cited documents :

- "A" document defining the general state of the art which is not considered to be of particular relevance
- "E" earlier application or patent but published on or after the international filing date
- "L" document which may throw doubts on priority claim(s) or which is cited to establish the publication date of another citation or other special reason (as specified)
- "O" document referring to an oral disclosure, use, exhibition or other means
- "P" document published prior to the international filing date but later than the priority date claimed

"T" later document published after the international filing date or priority date and not in conflict with the application but cited to understand the principle or theory underlying the invention

"X" document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered novel or cannot be considered to involve an inventive step when the document is taken alone

"Y" document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered to involve an inventive step when the document is combined with one or more other such documents, such combination being obvious to a person skilled in the art

"&" document member of the same patent family

Date of the actual completion of the international search

13 February 2015

Date of mailing of the international search report

15/05/2015

Name and mailing address of the ISA/

European Patent Office, P.B. 5818 Patentlaan 2
NL - 2280 HV Rijswijk
Tel. (+31-70) 340-2040,
Fax: (+31-70) 340-3016

Authorized officer

Cortés, José

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No

PCT/US2014/071077

C(Continuation). DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT		
Category*	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
A	NOVINSON T ET AL: "NOVEL HETEROCYCLIC NITROFURFURAL HYDRAZONES. IN VIVO ANTITRYPANOSOMAL ACTIVITY", JOURNAL OF MEDICINAL CHEMISTRY, AMERICAN CHEMICAL SOCIETY, US, vol. 19, no. 4, 1 January 1976 (1976-01-01), pages 512-516, XP002030876, ISSN: 0022-2623, DOI: 10.1021/JM00226A013 page 512, left-hand column, lines 1-2 page 512, right-hand column; compounds 12a-12d page 513; table I; compound 12c page 513; table II; compound 12d page 515; table III; compound 12d -----	1-20
A,P	WO 2014/151784 A1 (IRM LLC [US]; NOVARTIS AG [CH]) 25 September 2014 (2014-09-25) cited in the application table 1 examples claims 1, 7, 15, 21, 22 -----	1-20

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

Information on patent family members

International application No

PCT/US2014/071077

Patent document cited in search report		Publication date		Patent family member(s)		Publication date
WO 9810779	A1	19-03-1998	AU	4499697 A		02-04-1998
			WO	9810779 A1		19-03-1998

WO 2014151784	A1	25-09-2014	UY	35400 A		31-10-2014
			WO	2014151784 A1		25-09-2014

FURTHER INFORMATION CONTINUED FROM PCT/ISA/ 210

This International Searching Authority found multiple (groups of) inventions in this international application, as follows:

1. claims: 1-20

a compound of formula (A), pharmaceutical compositions and methods comprising a compound of formula (A)

2. claims: 21-24

a method comprising an inhibitor of the chymotrypsin-like proteolytic activity of the proteasomes of a parasite for the treatment of leishmaniasis, human African trypanosomiasis and Chagas' disease

PCT

(PCT Rule 92*bis*.1 and
Administrative Instructions, Section 422)

SMITH, Chihang Amy
c/o Novartis Pharmaceuticals Corporation
IP Services Mail Data
One Health Plaza 101/2
East Hanover, New Jersey 07936
ÉTATS-UNIS D'AMÉRIQUE

Date of mailing (<i>day/month/year</i>) 11 February 2016 (11.02.2016)	
Applicant's or agent's file reference 55930WOPCT	IMPORTANT NOTIFICATION
International application No. PCT/US2014/071077	International filing date (<i>day/month/year</i>) 18 December 2014 (18.12.2014)

1. The following indications appeared on record concerning: ☒ the applicant ☐ the inventor ☐ the agent ☐ the common representative			
Name and Address IRM LLC 131 Front Street P.O. Box 2899 Hamilton, HM LX Bermuda	State of Nationality US	State of Residence US	
	Telephone No. 858-812-1589		
	Facsimile No. 858-658-8000		
	E-mail address pip_inbox.phchbs@novartis.com		
2. The International Bureau hereby notifies the applicant that the following change has been recorded concerning: ☒ the person ☐ the name ☐ the address ☐ the nationality ☐ the residence			
Name and Address NOVARTIS AG Lichtstrasse 35 4056 Basel Switzerland	State of Nationality CH	State of Residence CH	
	Telephone No.		
	Facsimile No.		
	E-mail address ☐ Notifications by e-mail authorized		
3. Further observations, if necessary:			
4. A copy of this notification has been sent to:			
☒ the receiving Office ☐ the International Searching Authority ☐ the Authority(ies) specified for supplementary search		☐ the International Preliminary Examining Authority ☒ the designated Offices concerned ☐ the elected Offices concerned ☐ other:	

The International Bureau of WIPO 34, chemin des Colombettes 1211 Geneva 20, Switzerland Facsimile No. +41 22 338 70 80	Authorized officer Zandrini Anita-Eva e-mail pt03.pct@wipo.int Telephone No. +41 22 338 74 03
--	--

LISTA DE INVENTORES

Agnes BIGGART

Novartis Institute for Functional Genomics, Inc.
dba Genomics Institute of the Novartis Research Foundation
10675 John Jay Hopkins Drive, San Diego,
California 92121
Estados Unidos
Nacionalidad: Francés

Fang LIANG

Novartis Institute for Functional Genomics Inc.
dba Genomics Institute of the Novartis Research Foundation
10675 John Jay Hopkins Drive, San Diego,
California 92121
Estados Unidos
Nacionalidad: Chino

Casey Jacob Nelson MATHISON

Novartis Institute for Functional Genomics, Inc.
dba Genomics Institute of the Novartis Research Foundation
10675 John Jay Hopkins Drive, San Diego,
California 92121
Estados Unidos
Nacionalidad: Estadounidense

Valentina MOLTENI

Novartis Institute for Functional Genomics, Inc.
dba Genomics Institute of the Novartis Research
10675 John Jay Hopkins Drive, San Diego,
California 92121
Estados Unidos
Nacionalidad: Estadounidense

Advait Suresh NAGLE

Novartis Institute for Functional Genomics, Inc.
dba Genomics Institute of the Novartis Research
10675 John Jay Hopkins Drive, San Diego,
California 92121
Estados Unidos
Nacionalidad: Indu

Frantisek SUPEK

Novartis Institute for Functional Genomics, Inc.
dba Genomics Institute of the Novartis Research
10675 John Jay Hopkins Drive, San Diego,
California 92121
Estados Unidos
Nacionalidad: Estadounidense

Vince YEH

Novartis Institute for Functional Genomics, Inc.
dba Genomics Institute of the Novartis Research
10675 John Jay Hopkins Drive, San Diego,
California 92121
Estados Unidos
Nacionalidad: Canadiense



ESCRITURA PÚBLICA NÚMERO: 82

OCHENTA Y DOS -----

FECHA DE OTORGAMIENTO: SEIS (06) DE

ENERO DE DOS MIL ONCE (2.011) -----

NOTARIA TREINTA Y OCHO (38) DEL CÍRCULO DE BOGOTÁ D.C.
SUPERINTENDENCIA DE NOTARIADO Y REGISTRO. -----

FORMULARIO DE CALIFICACIÓN. -----

CÓDIGO NOTARIAL: 1100100038. -----

CLASE DE ACTO O CONTRATO: PROTOCOLIZACIÓN. -----

OTORGANTE: CARLOS R. OLARTE. -----

En la ciudad de Bogotá, Distrito Capital, Departamento de Cundinamarca,
República de Colombia, a los SEIS (06) días del mes de ENERO -----
de dos mil once (2011), ante mí RODOLFO REY BERMUDEZ -----

NOTARIO TREINTA Y OCHO (38 E) DEL CÍRCULO DE BOGOTÁ D.C. -----

Compareció CARLOS R. OLARTE, mayor de edad, vecino de esta ciudad,
identificado con la cédula de ciudadanía número 79.049.554 de Bogotá, D.C. y
quien en el otorgamiento de la presente escritura pública obra en nombre propio y
manifestó: -----

PRIMERO: Que presenta para su guarda y protocolización en esta notaría en tres
(3) folios útiles original del Poder General otorgado al compareciente por BILJANA
COLOVIC y ELENA SONA BRUGNERA, de fecha catorce (14) de Diciembre de
Dos Mil Diez (2.010), debidamente apostillada en Suiza el quince (15) de Diciembre
de dos mil diez (2.010). -----

SEGUNDO. Que presenta dichos documentos para su protocolización a fin de que el
señor notario expida las respectivas copias. -----

-----HASTA AQUÍ LA MINUTA PRESENTADA-----

ADVERTENCIA PARA TODOS LOS COMPARECIENTES QUE EXTIENDAN Y
OTORGUEN INSTRUMENTOS, SEGÚN ART. 34 C.N, LEY 190 DE 1995, LEY
333 DE 1996 Y LEY 365 DE 1997. Los comparecientes bajo la gravedad del
juramento manifiestan clara y expresamente que todos los dineros, bienes
muebles e inmuebles contenidos en este instrumento fueron adquiridos por

medios y actividades lícitas. Así como el dinero con el que se efectúa el pago de los gastos notariales. -----

SE ADVIRTIÓ al (a los) otorgante (s) de esta escritura de la **obligación que tiene (n) de leer la totalidad de su texto**, a fin de verificar la exactitud de todos los datos en ella consignados con el fin de aclarar, modificar o corregir lo que le(s) pareciere; la firma de la misma demuestra su aprobación total del texto. -----

Se advierte igualmente la necesidad de diligenciar los espacios en blanco correspondientes a la información personal y de trabajos consignados en el espacio destinado para la firma de los suscriptores del instrumento público, con el objeto de confrontar la información solicitada con el contenido de la escritura previo a la autorización de la misma. -----

En consecuencia, la notaria no asume ninguna responsabilidad por error o inexactitudes establecidas con posterioridad a la firma del (los) otorgante (s) y del notario. -----

En tal caso, de la existencia de estos, deben ser corregidos mediante el otorgamiento de una nueva escritura, suscrita por el (los) que intervino (eron) en la inicial y sufragada por el (ellos) mismo (s). (Artículo 35 decreto ley 960 de 1.970).--

OTORGAMIENTO Y AUTORIZACIÓN. LEÍDO EL PRESENTE INSTRUMENTO POR EL OTORGANTE Y ADVERTIDO DE SU REGISTRO DENTRO DEL TÉRMINO DE LEY, ESTUVO DE ACUERDO CON ÉL LO ACEPTÓ EN LA FORMA COMO ESTÁ REDACTADO Y EN TESTIMONIO DE QUE LE DA SU ASENTIMIENTO Y APROBACIÓN LO FIRMA POR ANTE MÍ Y CONMIGO EL NOTARIO QUE DE TODO LO EXPUESTO DOY FE Y POR ELLO LO AUTORIZO.

CONSTANCIA: EL PRESENTE INSTRUMENTO SE EXTIENDE EN LAS SIGUIENTES HOJAS DE PAPEL NOTARIAL Nos. 7 700084, 261047, 261054. ←

RETENCIÓN EN LA FUENTE. ARTÍCULOS 20 y 64 LEY 0075 de 1986.

..... \$ EXENTO -----

DERECHOS NOTARIALES..... \$ 44.000.00 -----

SUPERINTENDENCIA..... \$ 3.700.00.-

FONDO NACIONAL DE NOTARIADO \$ 3.700.00.-

IVA..... \$ 12.096.00 -----

DECRETO 1681 DE SEPTIEMBRE 16 DE 1996 y RESOLUCION 11621 DE DICIEMBRE 22 DE 2010. -----

Traducción oficial de un documento que está originalmente en inglés

Apostilla:

APOSTILLA:
(Convention de La Haye du 5 octobre 1961)

1. País: Suiza
- El presente documento público
2. Ha sido firmado por: Doctor en Jurisprudencia. Matthias Staehelin
3. Actuando en calidad de: Notario Público
4. Lleva el sello/estampilla de: Anteriormente mencionado
- Certificado
5. En: Basilea.
6. El: 15 de diciembre de 2010
7. Por: Cancillería municipal del Cantón de Basilea, ciudad de Basilea.
8. Bajo el No.: ...046/16537
9. Sello / estampilla: Cancillería municipal de Basilea.
10. Firma: Dorothea Scherrer

FIN DE LA TRADUCCIÓN

Certificación:

Certifico que la presente es una traducción auténtica y completa del inglés al español del documento adjunto, la cual he elaborado según mi leal saber y entender.

Documento: "Apostilla Suiza"

Fecha: 22 de diciembre 2010.

Traductor: Jorge Enrique Sierra Reyes (Sello y firma digital debidamente registrados ante el Ministerio de Relaciones Exteriores de Colombia)

Licencia # 376 de 1993, expedida por el Ministerio de Justicia.

Dirección: Carrera 15 # 99-13 Of. 411, Bogotá, D.C.

Teléfonos: (571) 218 2308, (571) 623 2925.

E-mail: treseser1@yahoo.com

Traducción # 15-804

Traductor Oficial

JORGE E. SIERRA REYES

Licencia 376 - 1993 Minjusticia

MINISTERIO DE
RELACIONES EXTERIORES

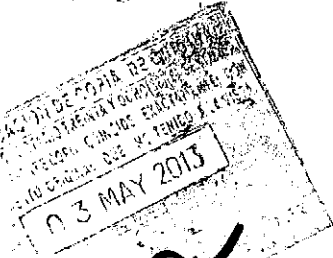
NO SE ASUME
RESPONSABILIDAD DEL TEXTO

2010 DIC 29 P 7 58

6302 H A

Jorge Sierra
CUYA FIRMA APARECE EN EL
DOCUMENTO DESEMPERAR
LAS FUNCIONES INDICADAS

Jefe de Negociaciones
BOGOTÁ D.C.



BLANCO

OlarteMoure

General Power of Attorney

Poder General

The undersigned,

domiciled in

Los suscritos,
NOVARTIS AG

domiciliados en

Lichtstrasse 35, CH-4056 Basel

hereby appoint to **Carlos R. Olarte** as legal representative with authority to appoint judicial or extrajudicial agents for matters related to Patents for Inventions and Industrial Designs in the Republics of Argentina, Belize, Bolivia, Chile, Colombia, Costa Rica, Cuba, Dominican Republic, Ecuador, El Salvador, Guatemala, Honduras, Nicaragua, Panama, Paraguay, Peru, Oriental Republic of Uruguay and the Bolivarian Republic of Venezuela, in order to initiate before any authorities all the necessary actions to accomplish these purposes and to intervene in all instances, steps and procedural levels; to file and prosecute applications, receive notifications, declarations, complaints, to claim, counterclaim, answer claims and counterclaims; to make amendments; oppositions and all types of objections and writings of any nature; cancellations and administrative injunction proceedings; to pay all instalments and effect all other payments prescribed by law; to receive documents and monies; act as complainants as well as defendants, before the competent judges, with full powers to request preliminary injunctions of any nature, settle, make arrangements, to submit to arbitrators, to desist from claims or procedures, to accept claims, to collect, to ratify legal proceedings subscribed before the appointment and/or presentation of this Power, substitute or delegate the legal representation and other acts prescribed by law, in short, with all such further powers as may be required; to comply with all other requirements and, to take all those measures which he may deem fit for the protection of our interests.

nombramos por el presente a **Carlos R. Olarte** como nuestro representante legal con facultades para nombrar apoderados judiciales o extrajudiciales para asuntos de Patentes de Invención y Diseños Industriales en las Repúblicas de Argentina, Belice, Bolivia, Chile, Colombia, Costa Rica, Cuba, República Dominicana, Ecuador, El Salvador, Guatemala, Honduras, Nicaragua, Panamá, Paraguay, Perú, República Oriental del Uruguay y la República Bolivariana de Venezuela, para iniciar ante cualquier autoridad todas las acciones necesarias para cumplir con el objeto indicado e intervenir en todas las instancias, grados o etapas procesales; elevar y tramitar solicitudes, recibir notificaciones, declaraciones y reclamos, para demandar, reconvenir, contestar demandas y reconvencciones; formular enmiendas, oposiciones y todo tipo de impugnaciones y escritos de cualquier naturaleza; instaurar cancelaciones y amparos administrativos; abonar todos los impuestos y cuotas y efectuar cualquier otro pago determinado por la ley; recibir todos los documentos y valores; intervenir como demandantes o demandados ante los jueces que sean competentes, pudiendo solicitar medidas cautelares de cualquier naturaleza, conciliar, transar, someter a árbitros, desistirse de la pretensión y/o el procedimiento, allanarse a la pretensión, percibir, ratificar los actos judiciales procesales suscritos con anterioridad, el otorgamiento y/o presentación del presente poder, sustituir o delegar la representación procesal y los demás actos que exprese la ley, con todas las demás facultades que resulten necesarias; llenar cualesquiera otros requisitos y tomar, en fin, todas las medidas que crea conducentes al resguardo de nuestros intereses.

Signature/Firma:

Billjana Colovic
Authorized signatory

Name/Nombre:

Date/Fecha: *December 10, 2010*

City, Country/Ciudad, País:

Basel

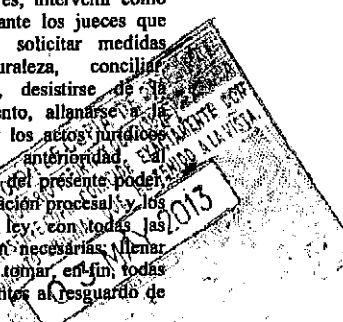
Signature/Firma:

Elena S. Brugnera
Authorized signatory

Name/Nombre:

Date/Fecha:

City, Country/Ciudad, País:



NOTARIAL CERTIFICATION

On this 14th (fourteenth) day of December 2010 (two thousand and ten), the undersigned Civil Law Notary, Dr. Matthias Staehelin,

CERTIFIES

1. That Ms. Biljana Colovic, Serbian citizen, residing in Basel, Switzerland, (a "grantor") and Ms. Elena Sona Bruguera, Indian citizen, residing in Regensdorf, Switzerland, (a "grantor"), both of legal age, set their hand on the foregoing document.

2. That the grantors' signatures have been verified by means of comparison and that the grantors have the legal capacity to execute the instrument.

3. That the grantors have executed the foregoing document as proxy holders ("Bevollmächtigte") of Novartis AG ("the corporate person"), both with joint signature.

4. That the corporate person, having its home office Basel, Switzerland, is duly organized, has present legal existence and that the purposes for which the power of attorney is granted are within the scope of its corporate purposes.

5. That the grantors have in fact the referred to authority and that their representation is legal.

6. That I have based the certifications 3 (three), 4 (four) and 5 (five) above on the following documents for such purpose exhibited to me and which I mention specifically, giving their dates and their origin of source:

- Power of Attorney dated 22nd (twenty-second) day of December 2009 (two thousand and nine) in favour of the grantors issued on behalf of Novartis AG and signed by Dr. Jörg Dietz, and by Susan Evans, both authorized signatories of Novartis AG with joint signature at two.

- Non-certified extract from the Register of Commerce of the Canton Basel-Stadt/Switzerland loaded down from the internet today.

BASEL, Switzerland, this 14th (fourteenth) day of December 2010 (two thousand and ten)
 BASILEA, Suiza, el 14 (catorce) de diciembre de 2010 (dos mil diez)

CERTIFICACIÓN NOTARIAL

A los 14 (catorce) días del mes de diciembre de 2010 (dos mil diez), el suscrito Notario Público, Dr. Matthias Staehelin,

DA FE

1. Que la Señora Biljana Colovic, de Serbia, domiciliada en Basilea, Suiza (un "otorgante") y la Señora Elena Sona Bruguera, de India, domiciliada en Regensdorf, Suiza (un "otorgante"), ambos mayor de edad, firmaron de su puño y letra el documento que antecede.

2. Que la autenticidad de las firmas de los otorgantes fue verificada por comparación y que los otorgantes tienen capacidad legal para el otorgamiento.

3. Que los otorgantes han suscrito el referido documento en su carácter de mandatarios ("Bevollmächtigte") de Novartis AG (la "persona jurídica"), ambas facultadas para hacer uso conjuntamente de la firma social.

4. Que la persona jurídica con sede en Basilea, Suiza, está legalmente constituida, que tiene existencia legal actual y que el acto para el cual se otorga el poder está comprendido entre los que constituyen su objeto social.

5. Que los otorgantes tienen efectivamente la representación que ostentan y que esa es legítima.

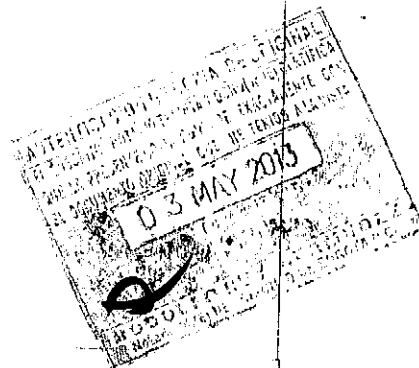
6. Que he basado las certificaciones 3 (tres), 4 (cuatro) y 5 (cinco) arriba mencionadas en los siguientes documentos que me exhibieron a ese fin y que menciono específicamente con expresión de sus fechas y de su origen o procedencia:

- Poder del 22 (veintidos) de diciembre de 2009 (dos mil nueve) a favor de los otorgantes, editado en nombre de Novartis AG y firmado de Dr. Jörg Dietz y Susan Evans, ambos facultados para hacer uso conjuntamente de la firma social en su calidad de autorizados de firmar.

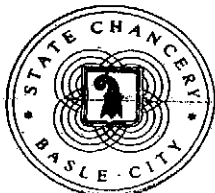
- Extracto non-certificado del registro mercantil de Basilea-Ciudad/Suiza descargado hoy por internet.

M. Staehelin, Notar

Dr. M. Staehelin
 Notar



Leg. Prot. Nr. 2729 /2010



APOSTILLE	
(Hague Convention of October 5th, 1961)	
1. Country: Switzerland (Schweiz / Suisse)	
This official document	
2. is signed by <u>Dr. M. Staehelin</u>	
3. in his/her function as <u>Notary public</u>	
4. and certified by the seal of the <u>above mentioned</u>	
Certified	
5. in Basel (Bâle)	6. on <u>15. Dez. 2010</u>
7. by the State Chancery of the Canton of Basel-Stadt	
8. no. <u>646/16532</u>	
9. Seal/stamp:	10. Signature:
	<u>[Signature]</u>
Dorothea Scharrer	



Pag. No 3

82



FOLIO ANTERIOR: 7 700084 261047

ESCRITURA PÚBLICA NÚMERO: 82

OCHENTA Y DOS

FECHA DE OTORGAMIENTO: SEIS (06) DE
ENERO DE DOS MIL ONCE (2.011)

NOTARIA TREINTA Y OCHO (38) DEL CÍRCULO DE BOGOTÁ D.C.

CARLOS R. OLARTE

C.C. No. 78'782.747 de Bogotá

DIRECCIÓN RESIDENCIA:

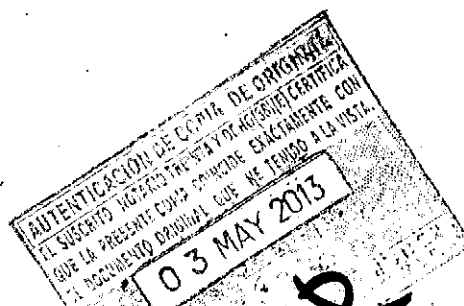
DIRECCIÓN OFICINA:

TELÉFONO RESIDENCIA:

TELEFONO OFICINA:

ESTADO CIVIL:

CELULAR:



EL (LA) NOTARIO(A) TREINTA Y OCHO (38E.)

DEL CÍRCULO DE BOGOTÁ D.C.

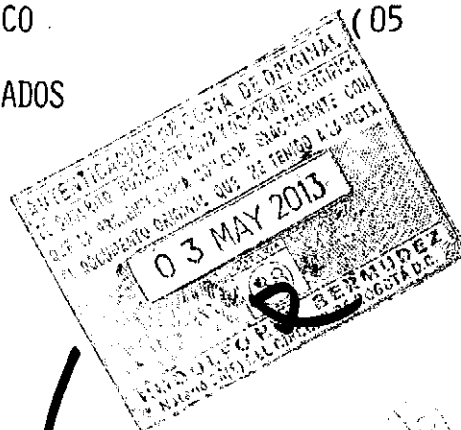
RODOLFO REY BERMÚDEZ



RAD.201012734-MCS,

ACNB

PRIMERA (1^a) COPIA (FOTOCOPIA) DE LA ESCRITURA
No. 82 DE FECHA SEIS (06) DEL MES DE ENERO
DE DOS MIL ONCE (2.011) TOMADA DE SU ORIGINAL CONFORME
AL ART. 41 DEL DECRETO 2148 DE 1983, QUE SE EXPIDE EN BOGOTÁ, D.C.,
A DOCE (12) DEL MES DE ENERO
DE DOS MIL ONCE (2011), EN CINCO (05) FOLIOS
UTILES CON DESTINO A: INTERESADOS



EDUARDO DURAN GOMEZ
NOTARIO TREINTA Y OCHO (38)



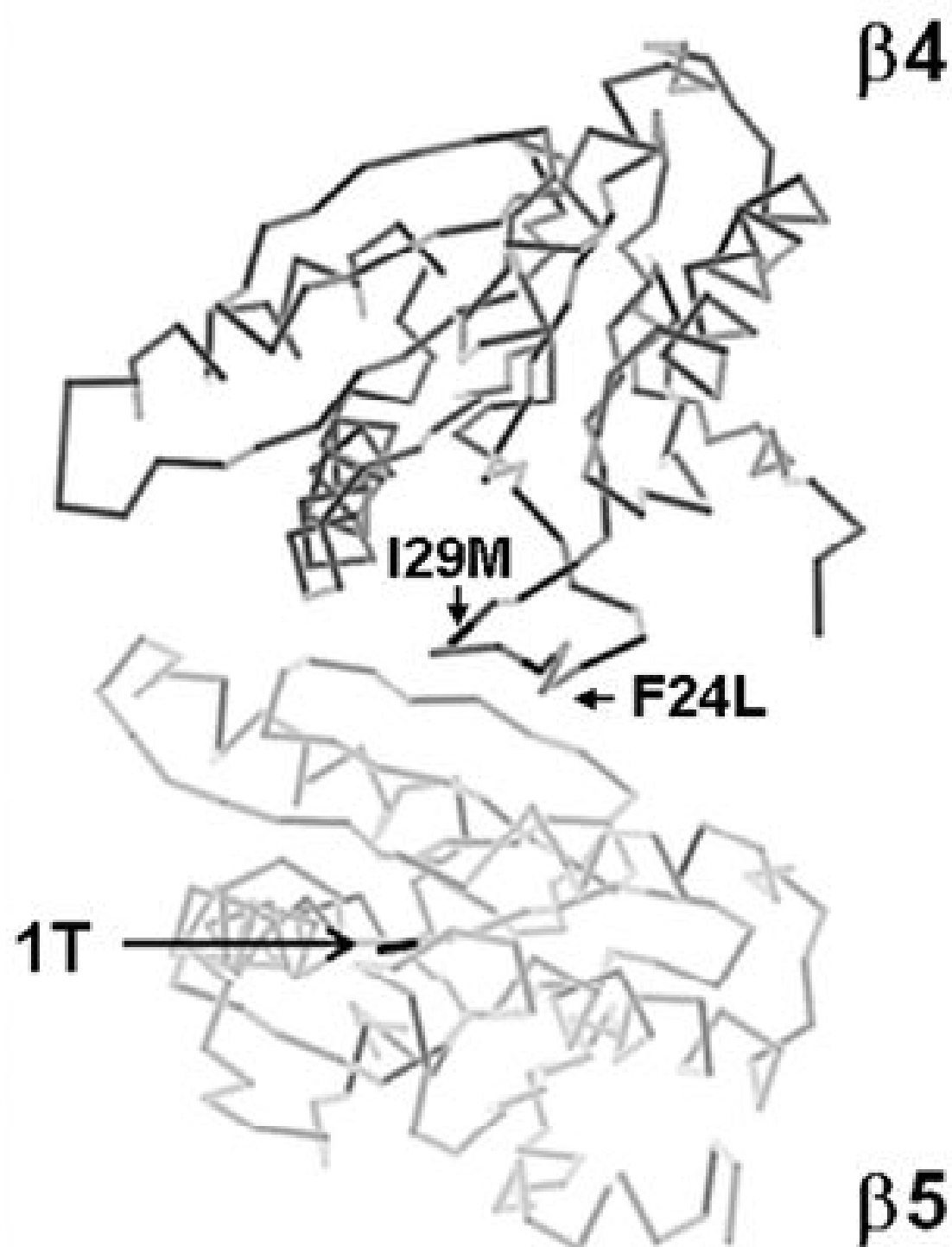
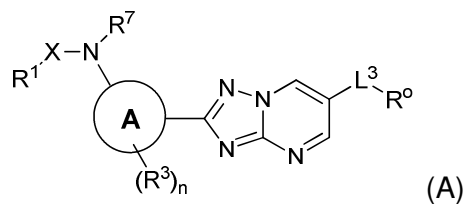


FIG. 1

RESUMEN DE LA DIVULGACIÓN

La presente invención proporciona compuestos de Fórmula A:



- 5 o una sal, tautómero, o estereoisómero farmacéuticamente aceptable del mismo, donde las variables son como se definen en este documento. La presente invención proporciona además composiciones farmacéuticas que comprenden tales compuestos y métodos de uso de tales compuestos para tratar, prevenir, inhibir, mejorar, o erradicar la patología y/o sintomatología de una enfermedad causada por un parásito, tal como leishmaniasis, tripanosomiasis africana
- 10 humana y enfermedad de Chagas.

15

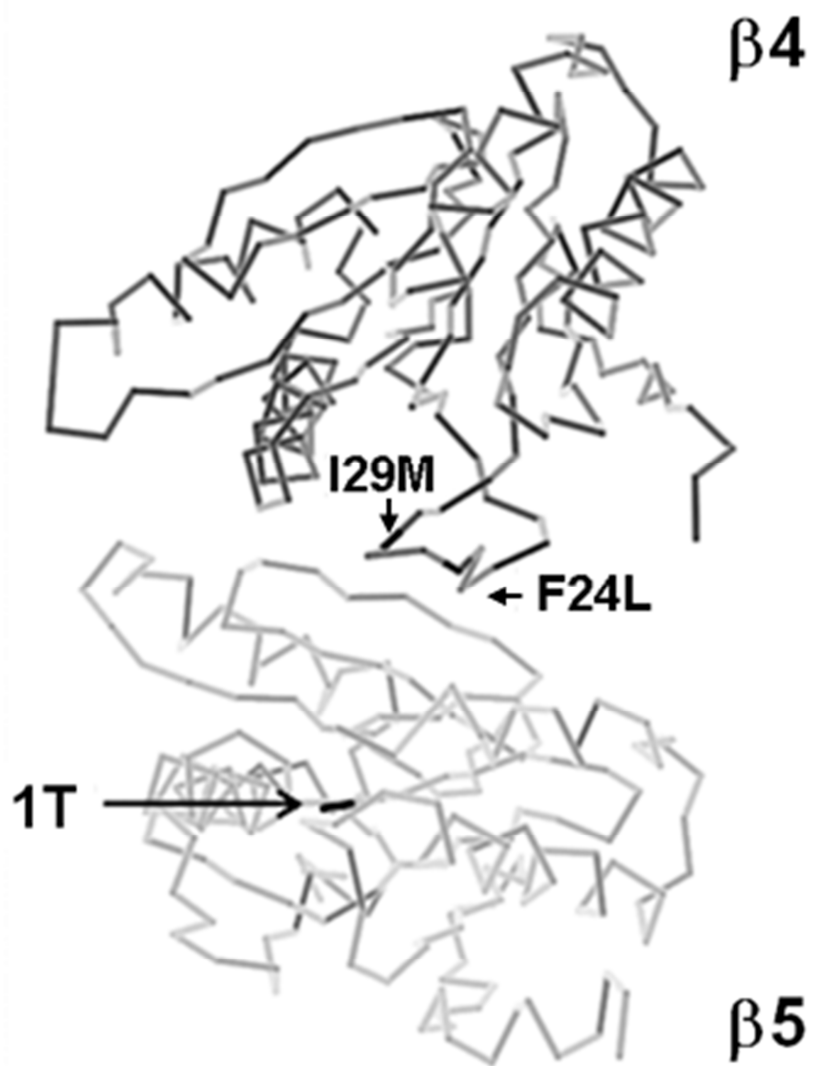
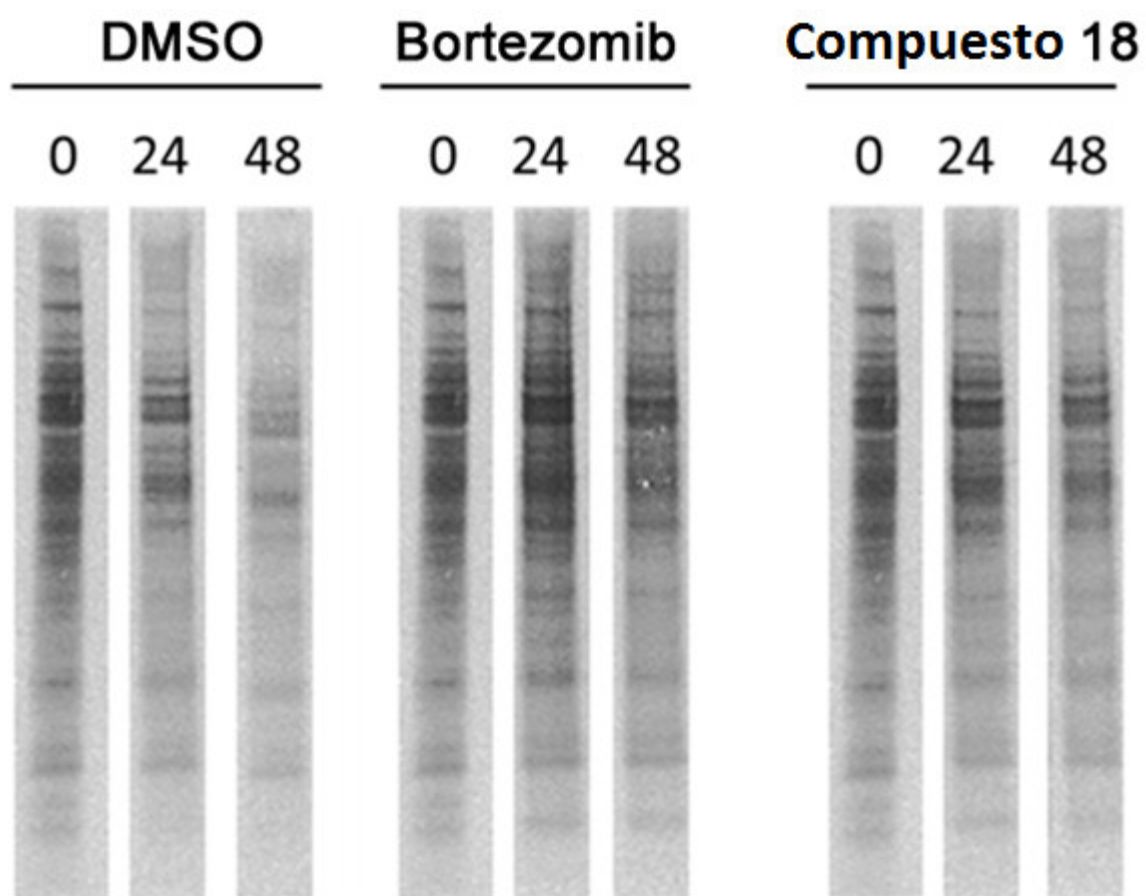


FIG. 1



5

FIG. 2