DERIVADOS DE IMIDAZO[1,2-B][1,2,4]TRIAZINA COMO AGENTES ANTIPARASITARIOS

Compuestos

Campo técnico de la invención

Esta invención proporciona compuestos de imidazotriazina, sus sales, composiciones que los comprenden, procedimientos para su preparación y su uso en terapia, por ejemplo, en el tratamiento o prevención de enfermedades parasitarias tales como enfermedad de Chagas, tripanosomiasis africana humana (HAT) y leishmaniasis, particularmente leishmaniasis visceral (VL).

Antecedentes de la invención

Leishmaniasis

La leishmaniasis es causada en seres humanos y animales por parásitos protozoarios de varias especies de Leishmania que se transmiten a los anfitriones por las picaduras de flebótomos hembra infectados.

Hay tres principales formas humanas de la leishmaniasis - visceral (a menudo conocida como kala-azar y la forma más grave de la enfermedad), cutánea (la más común) y mucocutánea (la más desfigurante) La mayoría de las leishmaniasis son zoonosis (enfermedades que se pueden transmitir de animales a seres humanos) y los anfitriones reservorio incluyen muchas especies de mamíferos. Los perros son reservorios importantes de L. infantum responsables de la leishmaniasis visceral.

Los animales pueden padecer también formas viscerales, cutáneas y mucocutáneas de la enfermedad.

Se estima que 350 millones de personas están en riesgo de la enfermedad (la mayoría de ellos son niños), con 1,3 millones de nuevos casos y de 20.000 a 30.000 muertes al año. (Leishmaniasis Worldwide and Global Estimates of Its Incidence. Alvar J. et al. (2012) PLoS ONE 7 (5):.e35671.doi:10.1371/journal.pone.0035671)

Los tratamientos actuales tienen serios inconvenientes en cuanto a eficacia, seguridad, resistencia a los fármacos, estabilidad, coste y la mayoría carecen de una opción de dosificación oral (Structures, Targets and Recent Approaches in Anti-Leishmanial Drug Discovery and Development. Seifert K., Open Med Chem J. 2011; 5: 31-39. doi:10.2174/1874104501105010031). Se ha comenzado a observar variación geográfica en la eficacia de los tratamientos actuales - por ejemplo, la eficacia de la anfotericina B

liposomal en el este de África está por debajo de lo que se ve en el subcontinente indio para la misma dosis ((a) Berman JD, Badaró R, Thakur CP, Wasunna KM, Behbehani K, et al. (1998). Efficacy and safety of liposomal amphotericin B (AmBisome) for visceral leishmaniasis in developing countries. Bull World Health Organ 76: 25-32 (b) Eltahir AG Khalil, Teklu Weldegebreal, Brima M. Younis et al. Safety and Efficacy of Single Dose versus Multiple Doses of AmBisome® for Treatment of Visceral Leishmaniasis in Eastern Africa: A randomised Trial. PLOS Neglected Tropical Diseases: publicado el 16 de enero de 2014 (info:doi/10.1371/journal.pntd.0002613). También se encuentra que las tasas de eficacia varían dentro de África (Hailu A, Musa A, Wasunna M, Balasegaram M, Yifru S, et al. (2010). Geographical Variation in the Response of Visceral Leishmaniasis to Paromomycin in East Africa: A Multicentre, Open-Label, Randomized Trial. PLoS Negl Trop Dis 4(10):e709.doi:10.1371/journal.pntd.0000709).

Como tal hay una verdadera necesidad médica no cubierta de nuevos fármacos orales y terapia de combinación para el tratamiento y potencial eliminación de la leishmaniasis en ciertas áreas geográficas, lo que requiere el desarrollo de múltiples nuevos agentes orales.

Enfermedad de Chagas

La enfermedad de Chagas es una antropozoonosis debida al parásito protozoario flagelado Trypanosoma cruzi. Se transmite a los seres humanos y otros mamíferos por heces infectadas de un insecto triatomino chupador de sangre por medio de la picadura del insecto, otra rotura de la piel o a través de las membranas mucosas, incluyendo la mucosa conjuntiva u oral/digestiva, ocasionalmente provocando brotes por alimentos contaminados. La transmisión por transfusión de sangre, el embarazo y el parto también son posibles, y menos frecuentemente, por un trasplante de órganos o accidente de laboratorio.

La enfermedad de Chagas es endémica en gran parte de México, América Central y América del Sur, donde se estima que están infectadas 7-8 millones de personas. El insecto triatomino prolifera en malas condiciones de vivienda (por ejemplo, paredes de barro, techos de paja), por lo que en los países endémicos, las personas que viven en las zonas rurales tienen el máximo riesgo de adquirir la infección. La reciente migración de poblaciones de países endémicos de la enfermedad ha aumentado la distribución geográfica de la enfermedad de Chagas, por lo que se está convirtiendo en un problema de salud importante en los EE.UU. y Canadá, y en muchas partes de Europa y el Pacífico occidental. El destino más común de los emigrantes de América Latina son los EE.UU.,

donde más de trescientas mil personas están infectadas con T. cruzi. España tiene el segundo mayor número de inmigrantes infectados, se estima que sesenta y siete mil pacientes. Aproximadamente trece mil mueren cada año por las complicaciones de la enfermedad cardíaca inducida por Chagas – un resultado de la infección crónica.

La enfermedad de Chagas se presenta en 2 fases. La fase inicial aguda dura alrededor de 2 meses después de la infección. Durante la fase aguda, un alto número de parásitos circulan en la sangre. En la mayoría de los casos, los síntomas están ausentes o son leves, pero pueden incluir fiebre, dolor de cabeza, inflamación de los ganglios linfáticos, palidez, dolor muscular, dificultad para respirar, hinchazón y dolor abdominal o torácico. Las manifestaciones de la enfermedad aguda se resuelven espontáneamente en alrededor del 90% de los individuos infectados, incluso si la infección no se trata con fármacos tripanocidas. Alrededor de 60-70% de estos pacientes nunca desarrollará enfermedad clínicamente evidente. Estos pacientes tienen la forma indeterminada de la enfermedad crónica de Chagas, que se caracteriza por la positividad para anticuerpos contra T. cruzi en suero, un electrocardiograma (ECG) de 12 derivaciones normal, y examen radiológico normal de pecho, esófago y colon. El 30-40% restante de los pacientes desarrollará subsecuentemente una forma determinada de enfermedad crónica.

Hasta el 30% de los pacientes con la forma determinada pueden padecer trastornos cardíacos y hasta el 10% alteraciones o trastornos digestivos (típicamente alargamiento del esófago o colon), neurológicos o mixtos. La infección puede conducir a la muerte súbita o fallo cardíaco causado por la destrucción progresiva del músculo cardíaco.

Actualmente no existe una vacuna para la enfermedad de Chagas. Las opciones de quimioterapia son limitadas: benznidazol y nifurtimox son los únicos medicamentos tripanocidas disponibles con eficacia probada contra la enfermedad de Chagas. Ambos medicamentos son casi 100% efectivos para curar la enfermedad si se administran poco después de la infección en el inicio de la fase aguda. Sin embargo, la eficacia de ambos disminuye cuanto más tiempo una persona ha estado infectada. Además, benznidazol y nifurtimox no se utilizan consistentemente en parte debido a sus efectos secundarios sustanciales (neurotoxicidad periférica, irritación del sistema digestivo y graves afecciones dermatológicas).

Se necesitan urgentemente tratamientos más nuevos, más seguros y más eficaces para la enfermedad de Chagas.

Tripanosomiasis africana humana (HAT)

La Tripanosomiasis Africana Humana (HAT), también llamada enfermedad del sueño africana, es una enfermedad parasitaria causada por el protozoo Trypanosoma brucei y transmitida por moscas tse-tsé infectadas (Glossina spp.), de madre a hijo durante el embarazo y transmitida mecánicamente por productos sanguíneos.

Existen dos formas de la enfermedad dependiendo de la subespecie de parásito:

- Trypanosoma brucei gambiense (Tb gambiense) que se da en África occidental y central, representa aproximadamente el 95% de los casos citados de la enfermedad del sueño y causa una infección crónica. Una persona puede estar infectada durante meses o incluso años sin mayores signos o síntomas de la enfermedad. Cuando los síntomas aparecen, el paciente está a menudo ya en la fase 2 de la enfermedad.

- Trypanosoma brucei rhodesiense (Tb rhodesiense) se encuentra en el África oriental y meridional y representa aproximadamente el 5% de los casos citados. Esta subespecie del parásito causa una infección aguda. Los primeros signos y síntomas de la fase 2 de la enfermedad se observan unos pocos meses o semanas después de la infección.

La enfermedad progresa a través de dos etapas distintas. La etapa 1 es la fase hemolinfática inicial de la infección y se presenta con síntomas no específicos que incluyen fiebre, erupción cutánea, y fatiga. La HAT de la etapa 1 sin tratar da como resultado la etapa 2 de la enfermedad o fase neurológica, en la que los parásitos invaden el sistema nervioso central provocando síntomas neurológicos graves y finalmente la muerte. La perturbación del ciclo del sueño, que da a la enfermedad su nombre, es una característica importante de esta segunda etapa.

Actualmente están registrados cuatro fármacos para el tratamiento de la enfermedad del sueño. Ellos mostraron diferentes perfiles de eficacia en función de la subespecie de T. brucei y la etapa de la enfermedad. El tratamiento estándar actual para la etapa 1 es pentamidina intravenosa o intramuscular (para T. b. gambiense) o suramina intravenosa (para T. b. rhodesiense). Para la etapa 2, el tratamiento de primera línea es melarsoprol intravenoso o melarsoprol intravenoso en combinación con nifurtimox oral, eflornitina sola o eflornitina intravenosa en combinación con nifurtimox. Todos los fármacos tienen indeseables y en algunos casos graves efectos adversos

Se necesitan con urgencia tratamientos más seguros y más eficaces para HAT.

Los documentos WO 2014/151784 y US 2014/0275119 describen ciertos compuestos de

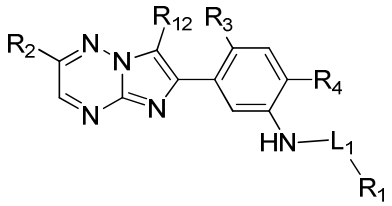
imidazopirimidina útiles para tratar, prevenir, inhibir, mejorar, o erradicar la patología y/o sintomatología de una enfermedad causada por un parásito, como leishmaniasis, tripanosomiasis africana humana y la enfermedad de Chagas.

Los documentos WO 2014/151630 y US2014/0275013 describen ciertos compuestos útiles para tratar, prevenir, inhibir, mejorar, o erradicar la patología y/o sintomatología de una enfermedad causada por un parásito, tal como leishmaniasis, tripanosomiasis africana humana y enfermedad de Chagas.

Los documentos WO 2015/095477 y US 2015/175613A1 describen ciertos compuestos de triazolopirimidina útiles para tratar, prevenir, inhibir, mejorar, o erradicar la patología y/o sintomatología de una enfermedad causada por un parásito, tal como leishmaniasis, tripanosomiasis africana humana y enfermedad de Chagas.

Sumario de la invención

La presente invención proporciona un compuesto de Fórmula (I), o una de sus sales,



(I)

en la que

R1 se selecciona de alquilo de C1-C6, cicloalquilo de C3-C7, heterocicloalquilo de C4-C7, fenilo, heteroarilo de C5-C6, alcoxi de C1-C6, -O-cicloalquilo de C3-C7 y NR10aR10b; en la que cicloalquilo de C3-C7, heterocicloalquilo de C4-C7, fenilo, heteroarilo de C5-C6, y -O-cicloalquilo de C3-C7 están opcionalmente substituidos con uno a tres grupos independientemente seleccionados de hidroxi, metoxi, alquilo de C1-C3 y halo;

L1 es un grupo conector seleccionado de –C(O)- y –S(O)n-; en la que n representa de 1 a 2;

R3 se selecciona de hidrógeno, halo, metilo, metoxi y ciano;

R4 se selecciona de hidrógeno, halo, metilo, metoxi y ciano;

R12 se selecciona de hidrógeno, halo y metilo;

R2 se selecciona de hidrógeno, halo, Ar, Cy, X, NR5aR5b y –C(O)-R15;

Ar se selecciona de fenilo y heteroarilo de C5-C6, cada uno de los cuales está opcionalmente substituido con uno a tres grupos independientemente seleccionados de halo y –L2-R7;

L2 es un grupo conector seleccionado de un enlace, -(CH2)m-, -O(CH2)m-, -alquenilo de C2-C4-, –O-alquenilo de C2-C4-; -(CH2)p-NH-(CH2)q-, y –(CH2)pC(O)-(CH2)q-; en las que m representa de 1 a 4 y p y q independientemente representan de 0 a 4;

R7 se selecciona de hidrógeno; hidroxi; NR8aR8b; heterocicloalquilo de C4-C7 opcionalmente substituido con uno o dos grupos alquilo de C1-C3; cicloalquilo de C3-C7; alcoxi de C1-C6 opcionalmente substituido con un grupo NR14aR14b; fenilo opcionalmente substituido con uno a tres grupos independientemente seleccionado de halo, metoxi y metilo;

Cy se selecciona de cicloalquilo de C3-C7, heterocicloalquilo de C4-C7, cicloalquenilo de C5-C7, y heterocicloalquenilo de C5-C7, cada uno de los cuales está opcionalmente substituido con uno a tres grupos independientemente seleccionados de alquilo de C1-C3, heterocicloalquilo de C4-C7 y NR11aR11b;

X se selecciona de alquilo de C1-C6, alquenilo de C2-C6, alcoxi de C1-C6, cada uno de los cuales está opcionalmente substituido con uno a tres grupos independientemente seleccionados de hidroxi, metoxi, halo; NR13aR13b y heterocicloalquilo de C4-C7, en el que el heterocicloalquilo de C4-C7 está opcionalmente substituido con uno a tres grupos alquilo de C1-C3;

R5a se selecciona de hidrógeno; alquilo de C1-C6 opcionalmente substituido con un grupo seleccionado de Ar y Cy; -C(O)-R9; -C(O)-OR9 y –SO2-R9;

R5b se selecciona de hidrógeno y alquilo de C1-C3;

R8a y R8b se seleccionan independientemente de hidrógeno y alquilo de C1-C3;

R9 se selecciona de alquilo de C1-C6, cicloalquilo de C3-C7, heterocicloalquilo de C4-C7, fenilo y heteroarilo de C5-C6;

R10a y R10b se seleccionan independientemente de hidrógeno y alquilo de C1-C3;

R11a y R11b se seleccionan independientemente de hidrógeno y alquilo de C1-C3;

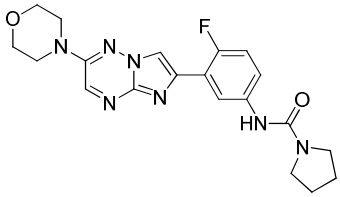
R13a y R13b se seleccionan independientemente de hidrógeno y alquilo de C1-C3;

R14a y R14b se seleccionan independientemente de hidrógeno y alquilo de C1-C3; y

R15 se selecciona de alquilo de C1-C6, Ar y Cy.

La presente invención se refiere también a un compuesto de Fórmula (I), o una de sus sales farmacéuticamente aceptable.

La presente invención se refiere también a un compuesto de Fórmula (I) que es



La presente invención se refiere adicionalmente a una composición farmacéutica que comprende (a) un compuesto de Fórmula (I), o una de sus sales farmacéuticamente aceptable, y (b) un excipiente farmacéuticamente aceptable.

La presente invención se refiere también a una combinación que comprende (a) un compuesto de Fórmula (I), o una de sus sales farmacéuticamente aceptable, y (b) por lo menos un agente terapéutico adicional.

La presente invención se refiere adicionalmente a un compuesto de Fórmula (I), o una de sus sales farmacéuticamente aceptable, para uso en terapia.

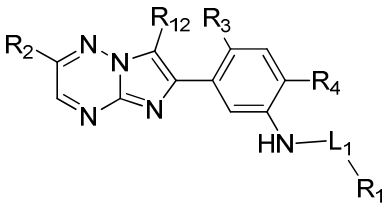
La presente invención se refiere también a un compuesto de Fórmula (I), o una de sus sales farmacéuticamente aceptable, para uso en el tratamiento o prevención de una enfermedad parasitaria seleccionada de enfermedad de Chagas, tripanosomiasis africana humana y leishmaniasis. En una realización, la leishmaniasis es leishmaniasis visceral. En otra realización, la enfermedad parasitaria es la enfermedad de Chagas.

La presente invención se refiere adicionalmente al uso de un compuesto de Fórmula (I), o una de sus sales farmacéuticamente aceptable, en la fabricación de un medicamento para el tratamiento o prevención de una enfermedad parasitaria seleccionada de enfermedad de Chagas, tripanosomiasis africana humana y leishmaniasis. En una realización la leishmaniasis es leismaniasis visceral. En otra realización, la enfermedad parasitaria es la enfermedad de Chagas.

Se proporciona adicionalmente un método de tratamiento o prevención de una enfermedad parasitaria seleccionada de enfermedad de Chagas, tripanosomiasis africana humana y leishmaniasis, método que comprende administrar a un mamífero que lo

necesite, una cantidad terapéuticamente efectiva de un compuesto de Fórmula (I), o una de sus sales farmacéuticamente efectiva. En una realización, el mamífero es un ser humano. En otra realización, la leishmaniasis es leismaniasis visceral. En una realización adicional, la enfermedad parasitaria es la enfermedad de Chagas.

La presente invención proporciona también un compuesto de Fórmula (IA), o una de sus sales,



(IA)

en la que

R1 se selecciona de alquilo de C1-C6, cicloalquilo de C3-C7, heterocicloalquilo de C4-C7, fenilo, heteroarilo de C5-C6, alcoxi de C1-C6, -O-cicloalquilo de C3-C7 y NR10aR10b; en la que cicloalquilo de C3-C7, heterocicloalquilo de C4-C7, fenilo, heteroarilo de C5-C6, y -O-cicloalquilo de C3-C7 están opcionalmente substituidos con uno a tres grupos seleccionados de hidroxi, metoxi, alquilo de C1-C3 y halo;

L1 es un grupo conector seleccionado de –C(O)- y –S(O)n-; en la que n representa de 1 a 2;

R3 se selecciona de hidrógeno, halo, metilo, metoxi y ciano;

R4 se selecciona de hidrógeno, halo, metilo, metoxi y ciano;

R12 se selecciona de hidrógeno, halo y metilo;

R2 se selecciona de hidrógeno, halo, Ar, Cy, X, NR5aR5b;

Ar se selecciona de fenilo y heteroarilo de C5-C6, cada uno de los cuales está opcionalmente substituido con uno a tres grupos independientemente seleccionados de R6aR6b y –L2-R7;

L2 es un grupo conector seleccionado de un enlace, -(CH2)m-, -O(CH2)m-, -alquenilo de C2-C4- y –O-alquenilo de C2-C4-; en las que m representa de 1 a 4;

R7 se selecciona de hidrógeno, heterocicloalquilo de C4-C7, cicloalquilo de C3-C7; alcoxi

de C1-C6, hidroxi y NR8aR8b;

Cy se selecciona de cicloalquilo de C3-C7, heterocicloalquilo de C4-C7, cicloalquenilo de C5-C7, y heterocicloalquenilo de C5-C7, cada uno de los cuales está opcionalmente substituido con uno a tres grupos independientemente seleccionados de alquilo de C1-C3, heterocicloalquilo de C4-C7 y NR11aR11b;

X se selecciona de alquilo de C1-C6, alquenilo de C2-C6, alcoxi de C1-C6, cada uno de los cuales está opcionalmente substituido con uno a tres grupos seleccionados de hidroxi, metoxi, halo;

R5a se selecciona de hidrógeno, alquilo de C1-C6, -C(O)-R9, -C(O)-OR9 y –SO2-R9;

R5b se selecciona de hidrógeno y alquilo de C1-C3;

R6a y R6b se seleccionan independientemente de hidrógeno y alquilo de C1-C3;

R8a y R8b se seleccionan independientemente de hidrógeno y alquilo de C1-C6;

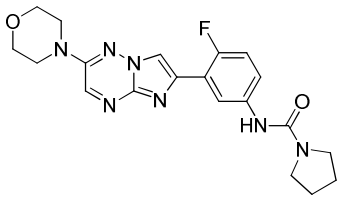
R9 se selecciona de alquilo de C1-C6, cicloalquilo de C3-C7, heterocicloalquilo de C4-C7, fenilo y heteroarilo de C5-C6;

R10a y R10b se seleccionan independientemente de hidrógeno y alquilo de C1-C3; y

R11a y R11b se seleccionan independientemente de hidrógeno y alquilo de C1-C3;

La presente invención se refiere también a un compuesto de Fórmula (IA), o una de sus sales farmacéuticamente aceptable.

La presente invención se refiere también a un compuesto de Fórmula (IA) que es



La presente invención se refiere también a composiciones farmacéuticas que comprenden un compuesto de Fórmula (IA), o una de sus sales farmacéuticamente aceptable. Por consiguiente, la presente invención se refiere adicionalmente a una composición farmacéutica que comprende un compuesto de Fórmula (IA), o una de sus sales farmacéuticamente aceptable

La presente invención se refiere también a una combinación que comprende (a) un

compuesto de Fórmula (IA), o una de sus sales farmacéuticamente aceptable, y (b) por lo menos un agente terapéutico adicional.

La presente invención se refiere adicionalmente a un compuesto de Fórmula (IA), o una de sus sales farmacéuticamente aceptable, para uso en terapia. Según otro aspecto, la invención se refiere a un compuesto de Fórmula (IA), o una de sus sales farmacéuticamente aceptable, para uso en terapia, terapia que es humana o veterinaria.

En otro aspecto, la invención se refiere a un compuesto de Fórmula (IA), o una de sus sales farmacéuticamente aceptable, para uso en el tratamiento de una enfermedad parasitaria, por ejemplo, enfermedad de Chagas, tripanosomiasis africana humana o leishmaniasis, particularmente leishmaniasis visceral. Por consiguiente, la presente invención se refiere también a un compuesto de Fórmula (IA), o una de sus sales farmacéuticamente aceptable, para su uso en el tratamiento o prevención de una enfermedad parasitaria seleccionada de enfermedad de Chagas, tripanosomiasis africana humana y leishmaniasis. En una realización, la leishmaniasis es leishmaniasis visceral. En otra realización, la enfermedad parasitaria es la enfermedad de Chagas.

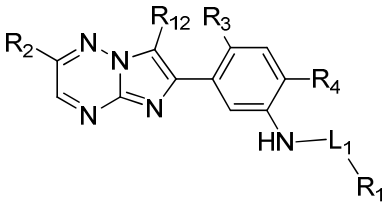
En otro aspecto, la invención se refiere al uso de un compuesto de Fórmula (IA), o una de sus sales farmacéuticamente aceptable, para la fabricación de un medicamento para el tratamiento o prevención de una enfermedad parasitaria, por ejemplo, enfermedad de Chagas, tripanosomiasis africana humana o leishmaniasis, particularmente leishmaniasis visceral. Por consiguiente, la presente invención se refiere adicionalmente al uso de un compuesto de Fórmula (IA), o una de sus sales farmacéuticamente aceptable, para la fabricación de un medicamento para el tratamiento o prevención de una enfermedad parasitaria seleccionada de enfermedad de Chagas, Tripanosomiasis africana humana y leishmaniasis. En una realización, la leishmaniasis es leishmaniasis visceral. En otra realización, la enfermedad parasitaria es la enfermedad de Chagas.

Además, la presente invención se refiere también a un método de tratamiento o prevención de una enfermedad parasitaria, por ejemplo, enfermedad de Chagas, tripanosomiasis africana humana o leishmaniasis, particularmente leishmaniasis visceral, método que comprende administrar a un mamífero que lo necesite, una cantidad terapéuticamente efectiva de un compuesto de Fórmula (IA), o una de sus sales farmacéuticamente aceptable. En un aspecto, el mamífero es un ser humano. Por consiguiente, se proporciona un método de tratamiento o prevención de una enfermedad seleccionada de la enfermedad de Chagas, tripanosomiasis africana humana y leishmaniasis, método que comprende administrar a un mamífero que lo necesite, una

cantidad terapéuticamente efectiva de un compuesto de Fórmula (IA), o una de sus sales farmacéuticamente aceptable. En una realización, el mamífero es un ser humano. En otra realización, la leishmaniasis es leishmaniasis visceral. En una realización adicional, la enfermedad parasitaria es la enfermedad de Chagas.

Descripción detallada de la invención

En un primer aspecto, la presente invención se refiere a un compuesto de Fórmula (I), o una de sus sales.



(I)

En un segundo aspecto, la presente invención se refiere a un compuesto de Fórmula (I), o una de sus sales farmacéuticamente aceptable.

Se debe entender que la referencia aquí a “un compuesto de la invención” quiere decir un compuesto de Fórmula (I).

Dado que un compuesto de la invención se desea para uso en composiciones farmacéuticas se entenderá fácilmente que se proporciona en forma sustancialmente pura, por ejemplo, por lo menos 60% puro, más apropiadamente por lo menos 75% puro y preferentemente por lo menos 85%, especialmente por lo menos 98% puro (los % son en base a peso en peso). Las preparaciones impuras del compuesto de la invención se pueden usar para preparar las formas más puras usadas en las composiciones farmacéuticas; estas preparaciones menos puras de los compuestos deben contener por lo menos 1%, más apropiadamente por lo menos 5% y preferentemente de 10 a 59% de un compuesto de la invención o una de sus sales farmacéuticamente aceptable.

En un aspecto, la invención se refiere a un compuesto de Fórmula (I) que está en la forma de una base libre. En un aspecto adicional, la invención se refiere a una sal farmacéuticamente aceptable de un compuesto de Fórmula (I).

Las sales de los compuestos de Fórmula (I) incluyen sales farmacéuticamente aceptables y sales que pueden no ser farmacéuticamente aceptables pero pueden ser útiles en la preparación de compuestos de Fórmula (I) y sus sales farmacéuticamente aceptables.

Las sales se pueden derivar de ciertos ácidos y bases orgánicas o inorgánicas.

Los ejemplos de sales son sales farmacéuticamente aceptables. Las sales farmacéuticamente aceptables incluyen sales de adición de ácido. Para una revisión de sales apropiadas véase Berge et al. J. Pharm. Sci., 66:1-19 (1977).

Los ejemplos de sales de adición de ácido farmacéuticamente aceptable de un compuestos de Fórmula (I) incluyen ácidos inorgánicos tales como, por ejemplo, ácido clorhídrico, ácido bromhídrico, ácido ortofosfórico, ácido nítrico, ácido fosfórico, o ácido sulfúrico, o con ácidos orgánicos tales como, por ejemplo, ácido metanosulfónico, ácido etanosulfónico, ácido p-toluenosulfónico, ácido acético, ácido propiónico, ácido láctico, ácido cítrico, ácido fumárico, ácido málico, ácido succínico, ácido salicílico, ácido maleico, ácido glicerofosfórico, ácido tartárico, benzoico, glutámico, aspártico, bencenosulfónico, naftalenosulfónico tal como 2-naftalenosulfónico, ácido hexanoico o ácido acetilsalicílico.

En un aspecto de la invención, un compuesto de Fórmula (I) está en la forma de una sal de ácido clorhídrico, ácido bromhídrico, ácido ortofosfórico, ácido nítrico, ácido fosfórico, o ácido sulfúrico.

Los ejemplos de sales de adición de base inorgánica farmacéuticamente aceptable de un compuesto de Fórmula (I) incluyen sales de amonio, calcio, cobre, férricas, ferrosas, de litio, magnesio, mangánicas, manganosas, de potasio, sodio, cinc y similares.

Una sal de un compuestos de Fórmula (I) puede existir en todas las forma estequiométricas y no estequiométricas posibles.

Las sales se pueden formar usando técnicas bien conocidas en la técnica, por ejemplo, por precipitación en disolución seguida de filtración, o por evaporación del disolvente.

Las sales se pueden preparar in situ durante el aislamiento y purificación final del compuesto, o haciendo reaccionar separadamente el compuesto purificado en su forma de base libre con un ácido o base apropiado, respectivamente. La sal puede precipitar en disolución y ser recogida por filtración o se puede recuperar por evaporación del disolvente.

Típicamente, una sal de adición de ácido farmacéuticamente aceptable se puede formar por reacción de un compuesto de Fórmula (I) con un ácido adecuado (tal como ácido bromhídrico, clorhídrico, sulfúrico, maleico, p-toluenosulfónico, metanosulfónico, naftalenosulfónico o succínico), opcionalmente en un disolvente apropiado tal como un disolvente orgánico, para dar la sal que normalmente se aísla, por ejemplo, por

cristalización y filtración.

El compuesto de Fórmula (I) también se puede preparar como el N-óxido.

Se apreciará que muchos compuestos orgánicos pueden formar complejos con disolventes en los que se hacen reaccionar o en los que precipitan o cristalizan. Estos complejos se conocen como "solvatos". Por ejemplo, un complejo con agua se conoce como "hidrato". Los disolventes con altos puntos de ebullición y/o disolventes con una alta propensión a formar enlaces de hidrógeno tales como agua, etanol, alcohol isopropílico, y N-metilpirrolidinona se pueden usar para formar solvatos. Los métodos para la identificación de solvatos incluyen, pero no se limitan a, NMR y microanálisis. En consecuencia, pueden existir compuestos de Fórmula (I) en forma de solvatos. Tal como se utiliza aquí, el término solvato incluye tanto solvatos de un compuesto de base libre, como una cualquiera de sus sales.

Ciertos compuestos de la invención contienen átomos quirales y por consiguiente pueden existir en una o más (por lo menos una) formas estereoisómeras. La presente invención incluye todos los estereoisómeros de los compuestos de la invención, incluyendo isómeros ópticos, ya sea como estereoisómeros individuales o como mezclas de los mismos incluyendo las modificaciones racémicas. Cualquier estereoisómero puede contener menos de 10% en peso, por ejemplo, menos de 5% en peso, o menos de 0,5% en peso, de cualquier otro estereoisómero. Por ejemplo, cualquier isómero óptico puede contener menos de 10% en peso, por ejemplo, menos de 5% en peso, o menos de 0,5% en peso, de su antípoda. A menos que se especifique lo contrario (por ejemplo, cuando se muestra la estereoquímica absoluta), para compuestos de la invención que poseen por lo menos un estereocentro, y que por lo tanto pueden formar enantiómeros, el compuesto puede contener una mezcla de enantiómeros, por ejemplo una mezcla 1:1 de enantiómeros, es decir, una mezcla racémica de enantiómeros. Esta mezcla de enantiómeros se pueden separar usando técnicas convencionales tales como HPLC quiral. Para un isómero del compuesto de la invención para el que se indica la estereoquímica absoluta o que se describe de otro modo como un solo enantiómero, dicho isómero de un compuesto de la invención tiene, en una realización, por lo menos 80% e.e. En otra realización, dicho isómero de un compuesto de la invención tiene por lo menos 90% e.e, por ejemplo, por lo menos 95% e.e En otra realización, dicho isómero del compuesto de la invención corresponde a por lo menos 98% e.e, por ejemplo, por lo menos 99% e.e

Los compuestos de la invención pueden estar en forma cristalina o amorfa. Además,

algunas de las formas cristalinas de los compuestos de la invención pueden existir como polimorfos, todos los cuales se incluyen dentro del alcance de la presente invención. La forma o formas polimórficas de los compuestos de la invención más termodinámicamente estables son de particular interés. En un aspecto de la invención, un compuesto de Fórmula (I) es cristalino.

Las formas polimórficas de los compuestos de la invención se pueden caracterizar y diferenciar usando varias técnicas analíticas convencionales, que incluyen, pero no están limitadas a, difracción de rayos X de polvo (XRPD), espectroscopía infrarroja (IR), espectroscopía Raman, calorimetría diferencial de barrido (DSC), análisis termogravimétrico (TGA) y resonancia magnética nuclear de estado sólido (ssNMR).

Pueden existir compuestos de fórmula (I) en forma de variaciones isotópicas. Una variación isotópica de un compuesto de Fórmula (I), o una de sus sales farmacéuticamente aceptable, se define como uno en el que por lo menos un átomo se sustituye por un átomo que tiene el mismo número atómico pero una masa atómica diferente de la masa atómica que normalmente se encuentran en naturaleza. Los ejemplos de isótopos que se pueden incorporar en los compuestos de la invención incluyen isótopos de hidrógeno, carbono, nitrógeno, oxígeno, flúor y cloro, tales como 2H, 3H, 13C, 14C, 15N, 17O, 18O, 18F y 36Cl, respectivamente. Ciertas variaciones isotópicas de un compuesto de Fórmula (I) o una de sus sales o solvatos, por ejemplo, aquellas en las que se incorpora un isótopo radiactivo tal como 3H o 14C, son útiles en estudios de distribución tisular de substrato y/o fármaco. Los isótopos de tritio, es decir, 3H, y carbono-14, es decir, 14C, son particularmente preferidos por su facilidad de preparación y detectabilidad. Además, la substitución con isótopos tales como deuterio, es decir, 2H, puede proporcionar ciertas ventajas terapéuticas que son el resultado de una mayor estabilidad metabólica, por ejemplo, semivida in vivo incrementada o reducidos requerimientos de dosificación y, por lo tanto, se pueden preferir en algunas circunstancias. Las variaciones isotópicas de un compuesto de Fórmula (I), o una de sus sales farmacéuticas, se pueden preparar generalmente por procedimientos convencionales tales como por los métodos ilustrativos o por las preparaciones descritas en los Ejemplos siguientes usando variaciones isotópicas apropiadas de reactivos apropiados.

Se apreciará de lo anterior, que pueden existir compuestos de Fórmula (I) y sus sales en forma de solvatos, hidratos, isómeros y formas polimórficas.

Se apreciará por los expertos en la técnica que ciertos derivados de los compuestos de

Fórmula (I), aunque no poseen necesariamente actividad farmacológica como tales, se pueden administrar y a después de eso metabolizar en el cuerpo para formar compuestos de Fórmula (I), compuestos que son farmacológicamente activos. Tales derivados se denominan aquí “profármacos". Por consiguiente, un compuesto de Fórmula (I) puede existir en la forma de un profármaco. Los ejemplos de derivados apropiados se describen en Drugs of Today, volumen 19, número 9, 1983, pp. 499-538 y en Topics in Chemistry, capítulo 31 pp. 306-316 y en “Design of Prodrugs” por H. Bundgaard, Elsevier, 1985, capítulo 1.

Términos y definiciones

Tal como se usa aquí, para la Fórmula (IA), el término “alquilo de C1-C6” quiere decir un grupo hidrocarbonado (alquilo) saturado de cadena lineal o ramificada que contiene por lo menos uno, y como mucho seis, átomos de carbono. Los ejemplos de alquilo de C1-C6 incluyen, pero no están limitados a, metilo, etilo, n-propilo, isopropilo, n-butilo, isobutilo, terc-butilo, pentilo, neopentilo, o hexilos.

Tal como se usa aquí, para la Fórmula (IA), el término “alquilo de C1-C3” quiere decir un alquilo lineal o ramificado que contiene por lo menos uno, y como mucho tres, átomos de carbono. Los ejemplos de alquilo de C1-C3 incluyen metilo, etilo, n-propilo e isopropilo.

Tal como se usa aquí, para la Fórmula (IA), el término “alquenilo de C2-C6” quiere decir un grupo hidrocarbonado insaturado de cadena lineal o ramificada, que contiene por lo menos dos, y como mucho seis, átomos de carbono, en el que el grupo hidrocarbonado tiene una o más posiciones de insaturación cada una de las cuales está presente en forma de un doble enlace. Los ejemplos de alquenilo de C2-C6 incluyen, pero no están limitados a, etenilo (-CH=CH-), propenilo (-CH2-CH=CH-), isopropenilo, butenilo, pentenilo, hexenilo, 1-propenilo, 2-butenilo y 2-metil-2-butenilo.

Tal como se usa aquí, para la Fórmula (IA), el término “-alquenilo de C2-C4-” quiere decir radical divalente (que actúa como un grupo conector) de alqueno de C2-C4, que es un grupo hidrocarbonado insaturado de cadena lineal o ramificada que contiene por lo menos dos, y como mucho cuatro, átomos de carbono en el que el grupo tiene una o más posiciones de insaturación cada una de las cuales está presente en forma de un doble enlace. Los ejemplos de –alquenilo de C2-C4- incluyen, pero no están limitados a, -etenilo-, -propenilo- e -isopropenilo-.

Tal como se usa aquí, para la Fórmula (IA), el término “-O-alquenilo de C2-C4” quiere decir un radical divalente (que actúa como grupo conector) de O-alqueno de C2-C4, en el

que el alqueno de C2-C4 es como se define aquí, y en el que uno de los radicales está sobre el átomo de oxígeno y el otro radical está sobre uno de los átomos de carbono. Los ejemplos de –O-alquenilo de C2-C4- incluyen, pero no están limitados a, -O-etenilo-, -O-propenilo- u –O-isopropenilo-.

Tal como se usa aquí, para la Fórmula (IA), el término “alcoxi de C1-C6” quiere decir un grupo O-alquilo de C1-C6 lineal o ramificado que contiene por lo menos uno, y como mucho seis, átomos de carbono. Los ejemplos de alcoxi de C1-C6 incluyen, pero no están limitados a, metoxi, etoxi, n-propoxi, isopropoxi, butoxi, isobutoxi, pentoxi y hexoxi.

Tal como se usa aquí, para la Fórmula (IA), el término “cicloalquilo de C3-C7” quiere decir un anillo carbocíclico saturado no aromático, anillo carbocíclico saturado que contiene por lo menos tres, y como mucho siete, átomos de carbono. Los ejemplos de grupos cicloalquilo de C3-C7 incluyen ciclopropilo, ciclobutilo, ciclopentilo, ciclohexilo y cicloheptilo.

Tal como se usa aquí, para la Fórmula (IA), el término “cicloalquenilo de C5-C7” quiere decir un anillo carbocíclico insaturado no aromático que contiene por lo menos cinco y como mucho siete átomos de carbono. Los ejemplos de cicloalquenilo de C5-C7 incluyen ciclopentenilo, ciclohexenilo y cicloheptenilo.

Tal como se usa aquí, para la Fórmula (IA), el término “-O-cicloalquilo de C3-C7” quiere decir un grupo cicloalquilo de C3-C7, como se define aquí, unido a un átomo de oxígeno, teniendo el átomo de oxígeno un radical que forma un punto de unión para el grupo –O-cicloalquilo de C3-C7. Los ejemplos de grupos –O-cicloalquilo de C3-C7 incluyen ciclopropiloxi, ciclobutiloxi, ciclopentiloxi, ciclohexiloxi y cicloheptiloxi.

Tal como se usa aquí, para la Fórmula (IA), el término “heterocicloalquilo de C4-C7” quiere decir un anillo saturado que contiene por lo menos cuatro y como mucho siete átomos, que incluye uno o más, por ejemplo dos, heteroátomos del anillo seleccionados de nitrógeno, oxígeno y azufre. Los ejemplos de grupos heterocicloalquilo de C4-C7 incluyen, pero no están limitados a, tetrahidrofuranilo, tetrahidropiranilo, tetrahidrotiopiranilo, pirrolidinilo, tetrahidrotiofenilo, piperidinilo, piperazinilo, morfolinilo, 1,4-dioxanilo, tiomorfolinilo, 1,4-oxatianilo, 1,4-ditianilo, dioxepanilo, azepanilo, oxepanilo y diazepanilo. El punto de unión al resto de la molécula puede ser por cualquier átomo de carbono o nitrógeno apropiado.

Tal como se usa aquí, para la Fórmula (IA), el término “heterocicloalquenilo de C5-C7” quiere decir un anillo insaturado no aromático que contiene por lo menos cinco y como

mucho siete átomos, que incluye uno o más, por ejemplo, dos, heteroátomos del anillo seleccionados de nitrógeno, oxígeno y azufre. Los ejemplos de grupos heterocicloalquenilo de C5-C7 incluyen, pero no están limitados a, dihidropiranilo, dihidrofuranilo, dihidrotiofenilo, pirrolinilo, azepinilo, oxepinilo, tiepinilo, dioxepinilo, dihidropirrolilo, dihidropirazolilo, dihidroimidazolilo, dihidrooxazolilo, dihidrotiazolilo y dihidrotiopiranilo.

Tal como se usa aquí, para la Fórmula (IA), el término “heteroarilo de C5-C6” se refiere a un anillo aromático que comprende cinco o seis heteroátomos seleccionados de N, O y S. Los ejemplos de grupos heteroarilo de C5-C6 incluyen, pero no están limitados a, furanilo, tiofenilo, pirrolilo, piridilo, pirimidilo, imidazolilo e isoxazolilo.

Tal como se usa aquí, para la Fórmula (IA), el término “halo” se refiere a fluoro, cloro, bromo o yodo.

Tal como se usa aquí para la Fórmula (I), el término “alquilo de C1-C6” quiere decir un grupo hidrocarbonado saturado de cadena lineal o ramificada (alquilo) que contiene por lo menos uno, y como mucho seis, átomos de carbono. Los ejemplos de alquilo de C1-C6 incluyen, pero no están limitados a, metilo, etilo, n-propilo, isopropilo, n-butilo, isobutilo, terc-butilo, pentilo, neopentilo, o hexilos.

Tal como se usa aquí para la Fórmula (I), el término “alquilo de C1-C3” quiere decir un alquilo lineal o ramificado que contiene por lo menos uno, y como mucho tres, átomos de carbono. Los ejemplos de alquilo de C1-C6 incluyen, pero no están limitados a, metilo, etilo, n-propilo e isopropilo.

Tal como se usa aquí para la Fórmula (I), el término “alquenilo de C2-C6” quiere decir un grupo hidrocarbonado insaturado de cadena lineal o ramificada, que contiene por lo menos dos, y como mucho seis, átomos de carbono, en el que el grupo hidrocarbonado tiene una o más (por lo menos una) posiciones de insaturación cada una de las cuales está presente como doble enlace. Los ejemplos de alquenilo de C2-C6 incluyen, pero no están limitados a, etenilo (CH=CH), propenilo (CH2-CH=CH), isopropenilo, butenilo, pentenilo, hexenilo, 1-propenilo, 2-butenilo y 2-metil-2-butenilo.

Tal como se usa aquí para la Fórmula (I), el término “-alquenilo de C2-C4-” quiere decir un radical divalente (que actúa como grupo conector) de alqueno de C2-C4, que es un grupo hidrocarbonado insaturado de cadena lineal o ramificada, que contiene por lo menos dos, y como mucho cuatro, átomos de carbono, en el que el grupo hidrocarbonado tiene una o más (por lo menos una) posiciones de insaturación cada una de las cuales

está presente como doble enlace. Los ejemplos de -alquenilo de C2-C6- incluyen, pero no están limitados a, -etenilo-, -propenilo-, e –isopropenilo-.

Tal como se usa aquí para la Fórmula (I), el término “-O-alquenilo de C2-C4-“ quiere decir un radical divalente (que actúa como grupo conector) de O-alqueno de C2-C4, en el que el alqueno de C2-C4 es como se define aquí, y en el que uno de los radicales está en el átomo de oxígeno y el otro radical está en uno de los átomos de carbono. Los ejemplos de –O-alquenilo de C4-C4- incluyen, pero no están limitados a, -O-etenilo-, -O-propenilo-, o –O-isopropenilo-.

Tal como se usa aquí para la Fórmula (I), el término “-alcoxi de C1-C6“ quiere decir un grupo O-alquilo de C1-C6, que contiene por lo menos uno, y como mucho seis, átomos de carbono. Los ejemplos de –O-alquilo de C1-C6- incluyen, pero no están limitados a, metoxi, etoxi, n-propoxi, isopropoxi, butoxi, isobutoxi, pentoxi y hexoxi.

Tal como se usa aquí para la Fórmula (I), el término “cicloalquilo de C3-C7” quiere decir un anillo carbocíclico saturado no aromático que contiene por lo menos tres y como mucho siete átomos de carbono. Los ejemplos de grupos cicloalquilo de C3-C7 incluyen ciclopropilo, ciclobutilo, ciclopentilo, ciclohexilo y cicloheptilo.

Tal como se usa aquí para la Fórmula (I), el término “cicloalquenilo de C5-C7” quiere decir un anillo carbocíclico insaturado no aromático que contiene por lo menos cinco y como mucho siete átomos de carbono. Los ejemplos de grupos cicloalquenilo de C5-C7 incluyen ciclopentenilo, ciclohexenilo y cicloheptenilo.

Tal como se usa aquí para la Fórmula (I), el término “O-cicloalquilo de C3-C7” quiere decir un grupo cicloalquilo de C3-C7, como se define aquí, unido a un átomo de oxígeno, teniendo el átomo de oxígeno un radical que forma un punto de unión para el grupo –O-cicloalquilo de C3-C7. Los ejemplos de grupos –O-cicloalquilo de C3-C7 incluyen ciclopropiloxi, ciclobutiloxi, ciclopentiloxi, ciclohexiloxi y cicloheptiloxi.

Tal como se usa aquí para la Fórmula (I), el término “heterocicloalquilo de C4-C7” quiere decir un anillo saturado que contiene por lo menos cuatro y como mucho siete átomos en el anillo, en el que por lo menos uno de los átomos del anillo es un heteroátomo seleccionado de nitrógeno, oxígeno y azufre. Los ejemplos de grupos heterocicloalquilo de C4-C7 incluye, pero no están limitados a, tetrahidrofuranilo, tetrahidropiranilo, tetrahidrotiopiranilo, pirrolidinilo, tetrahidrotiofenilo, piperidinilo, piperazinilo, morfolinilo, 1,4-dioxanilo, tiomorfolinilo, 1,4-oxatianilo, 1,4-ditianilo, dioxepanilo, azepanilo, oxepanilo y diazepanilo. El punto de unión al resto de la molécula puede ser cualquier átomo de

carbono o nitrógeno apropiado.

Tal como se usa aquí para la Fórmula (I), el término “heterocicloalquenilo de C5-C7” quiere decir un anillo insaturado no aromático que contiene por lo menos cinco y como mucho siete átomos en el anillo, en el que por lo menos uno de los átomos del anillo es un heteroátomo seleccionado de nitrógeno, oxígeno y azufre. Los ejemplos de grupos heterocicloalquenilo de C5-C7 incluyen, pero no están limitados a, dihidropiranilo, dihidrofuranilo, dihidrotiofenilo, pirrolinilo, azepinilo, oxepinilo, tiepinilo, dioxepinilo, dihidropirrolilo, dihidropirazolilo, dihidroimidazolilo, dihidrooxazolilo, dihidrotiazolilo y dihidrotiopiranilo.

Tal como se usa aquí para la Fórmula (I), el término “heteroarilo de C5-C6” se refiere a un anillo aromático que comprende cinco o seis átomos de carbono, en el que por lo menos uno de los átomos del anillo es un heteroátomo seleccionado de nitrógeno, oxígeno y azufre. Los ejemplos de grupos heteroarilo de C5-C6 incluyen, pero no están limitados a, furanilo, tiofenilo, pirrolilo, piridilo, pirimidilo, imidazolilo e isoxazolilo.

Tal como se usa aquí para la Fórmula (I), el término “halo” se refiere a fluoro, cloro, bromo o yodo.

Tal como se usa aquí, el término “insaturado” quiere decir que tiene uno o más (por lo menos uno) enlaces dobles.

Con respecto a la Fórmula (IA), en un aspecto de la invención, R1 es heterocicloalquilo de C4-C6. En otro aspecto, R1 es pirrolidinilo.

Con respecto a la Fórmula (IA), en un aspecto de la invención, L1 se selecciona de -C(O)- y –S(O)n-; en la que n representa 2. En otro aspecto, L1 es -C(O)-.

Con respecto a la Fórmula (IA), en un aspecto de la invención, R3 es hidrógeno o halo. En otro aspecto, R3 es halo. En otro aspecto, R3 es fluoro o cloro. En un aspecto adicional, R3 es fluoro.

Con respecto a la Fórmula (IA), en un aspecto de la invención, R4 es hidrógeno.

Con respecto a la Fórmula (IA), en un aspecto de la invención, R12 se selecciona de hidrógeno y metilo. En otro aspecto, R12 es hidrógeno.

Con respecto a la Fórmula (IA), en un aspecto de la invención, R2 es hidrógeno.

Con respecto a la Fórmula (IA), en un aspecto de la invención, R2 es halo. En otro aspecto, R2 es fluoro o cloro.

Con respecto a la Fórmula (IA), en un aspecto de la invención, R2 es NR5aR5b.

Con respecto a la Fórmula (IA), en un aspecto de la invención, R2 es Ar.

Con respecto a la Fórmula (IA), en un aspecto de la invención, Ar se selecciona de fenilo y heteroarilo de C5-C6, cada uno de los cuales está opcionalmente substituido con un grupo seleccionado de NR6aR6b y -L2-R7.

Con respecto a la Fórmula (IA), en un aspecto de la invención, Ar se selecciona de fenilo y heteroarilo de C5-C6, cada uno de los cuales está opcionalmente substituido con un grupo que es NR6aR6b.

Con respecto a la Fórmula (IA), en un aspecto de la invención, Ar se selecciona de fenilo y heteroarilo de C5-C6, cada uno de los cuales está opcionalmente substituido con un grupo que es -L2-R7.

Con respecto a la Fórmula (IA), en un aspecto de la invención, Ar es fenilo opcionalmente substituido. En otro aspecto, Ar es fenilo sin substituir.

Con respecto a la Fórmula (IA), en un aspecto de la invención, Ar es heteroarilo de C5-C6 opcionalmente substituido. In un aspecto, Ar es piridilo opcionalmente substituido. En otro aspecto, Ar es 2-piridilo opcionalmente substituido. En otro aspecto, Ar es 3-piridilo opcionalmente substituido. En otro aspecto, Ar es 4-piridilo opcionalmente substituido. En un aspecto de la invención, Ar es heteroarilo de C5-C6 sin substituir.

Con respecto a la Fórmula (IA), en un aspecto de la invención, L2 se selecciona de un enlace, -(CH2)n- y –O(CH2)n-, en las que n representa de 1 to 4. En otro aspecto, L2 es un enlace. En otro aspecto, L2 es -(CH2)n-. En un aspecto adicional, L2 es alquenilo de C2-C4-. En un aspecto, n representa de 1 to 3.

Con respecto a la Fórmula (IA), en un aspecto de la invención, R7 se selecciona de hidrógeno, heterocicloalquilo de C4-C7, y alcoxi de C1-C6. En otro aspecto, R7 es hidrógeno. En otro aspecto, R7 es heterocicloalquilo de C4-C7, por ejemplo, morfolinilo. En otro aspecto, R7 es alcoxi de C1-C6, por ejemplo, metoxi.

Con respecto a la Fórmula (IA), en un aspecto de la invención, R2 es Cy.

En un aspecto de la invención, Cy se selecciona de heterocicloalquilo de C4-C7 y heterocicloalquenilo de C5-C7, cada uno de los cuales está opcionalmente substituido con uno a tres grupos alquilo de C1-C3.

Con respecto a la Fórmula (IA), en un aspecto de la invención, Cy se selecciona de

heterocicloalquilo de C4-C7, y heterocicloalquenilo de C5-C7, cada uno de los cuales está opcionalmente substituido con uno o dos grupos alquilo de C1-C3, por ejemplo, con uno o dos grupos metilo.

Con respecto a la Fórmula (IA), en un aspecto de la invención, Cy es heterocicloalquilo de C4-C7 opcionalmente substituido. En otro aspecto, Cy es heterocicloalquilo de C4-C7 sin substituir. En un aspecto, Cy es morfolinilo.

Con respecto a la Fórmula (IA), en un aspecto de la invención, Cy es heterocicloalquenilo de C5-C7 opcionalmente substituido. En otro aspecto, Cy es heterocicloalquenilo de C4-C7 sin substituir.

Con respecto a la Fórmula (IA), en un aspecto de la invención, R2 es X.

Con respecto a la Fórmula (IA), en un aspecto de la invención, X se selecciona de alquilo de C1-C6 y alquenilo de C2-C6, cada uno de los cuales está opcionalmente substituido con uno a tres grupos seleccionados de hidroxi, metoxi y halo. En otro aspecto, X se selecciona de alquilo de C1-C6 y alquenilo de C2-C6, cada uno de los cuales está opcionalmente substituido con un grupo seleccionado de hidroxi, metoxi y halo.

Con respecto a la Fórmula (IA), en un aspecto de la invención, X es alquilo de C1-C6 opcionalmente substituido. En otro aspecto, X es alquilo de C1-C6 substituido con un grupo hidroxi. En otro aspecto, X es alquilo de C1-C6 sin substituir.

Con respecto a la Fórmula (IA), en un aspecto de la invención, X es alquenilo de C2-C6 opcionalmente substituido. En otro aspecto, X es alquenilo de C2-C6 substituido con un grupo hidroxi. En otro aspecto, X es alquenilo de C2-C6 sin substituir.

Con respecto a la Fórmula (IA), en un aspecto de la invención, R5a se selecciona de hidrógeno y alquilo de C1-C6.

Con respecto a la Fórmula (IA), en un aspecto de la invención, R5b es hidrógeno.

Con respecto a la Fórmula (IA), en un aspecto de la invención, R6a y R6b se seleccionan independientemente de alquilo de C1-C3. En otro aspecto, R6a y R6b son ambos metilo.

Con respecto a la Fórmula (IA), en un aspecto de la invención, R8a y R8b se seleccionan independientemente de alquilo de C1-C6.

Con respecto a la Fórmula (IA), en un aspecto de la invención, R9 es alquilo de C1-C6.

Con respecto a la Fórmula (IA), en un aspecto de la invención, R10a y R10b se

seleccionan independientemente de hidrógeno y metilo.

Con respecto a la Fórmula (IA), en un aspecto de la invención, R11a y R11b se seleccionan independientemente de hidrógeno y metilo.

Con respecto a la Fórmula (I), en una realización de la invención, R1 se selecciona de heterocicloalquilo de C4-C6, heteroarilo de C5-C6, y alcoxi de C1-C6, en la que el heterocicloalquilo de C4-C6 y heteroarilo de C5-C6 están opcionalmente substituidos con uno a tres grupos independientemente seleccionados de hidroxi, metoxi, alquilo de C1-C3 y halo.

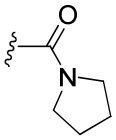
Con respecto a la Fórmula (I), en una realización de la invención, R1 es heterocicloalquilo de C4-C6 opcionalmente substituido con uno a tres grupos independientemente seleccionados de hidroxi, metoxi, alquilo de C1-C3 y halo. En otra realización, R1 se selecciona de pirrolidinilo, isoxazolilo, pirazolilo y azetidinilo, cada uno de los cuales está opcionalmente substituido con uno a tres grupos independientemente seleccionados de hidroxi, metoxi, alquilo de C1-C3 y halo. En otra realización, R1 se selecciona de pirrolidinilo, isoxazolilo, pirazolilo y azetidinilo. En otra realización, R1 es pirrolidinilo. En otra realización, R1 es heterocicloalquilo de C4-C6 opcionalmente substituido con dos grupos metilo.

Con respecto a la Fórmula (I), en una realización de la invención, R1 es heteroarilo de C5-C6, opcionalmente substituido con uno a tres grupos independientemente seleccionados de hidroxi, metoxi, alquilo de C1-C3 y halo. En otra realización, R1 es furanilo, opcionalmente substituido con uno a tres grupos independientemente seleccionados de hidroxi, metoxi, alquilo de C1-C3 y halo. En una realización adicional, R1 es furanilo.

Con respecto a la Fórmula (I), en una realización de la invención, R1 es alcoxi de C1-C6. En otra realización, R1 se selecciona de etoxi e isopropoxi.

Con respecto a la Fórmula (I), en una realización de la invención, L1 se selecciona de –C(O)- y –S(O)n-, en la que n representa 2. En otra realización, L1 es –C(O)-. En una realización adicional, L1 representa –S(O)n-, en la que n representa 2.

Con respecto a la Fórmula (I), en una realización de la invención, L1-R1 es



Con respecto a la Fórmula (I), en una realización de la invención, R3 es hidrógeno, halo o ciano. En otra realización de la invención, R3 es hidrógeno o halo. En otra realización, R3 es halo. En otra realización, R3 es fluoro o cloro. En una realización adicional, R3 es fluoro.

Con respecto a la Fórmula (I), en una realización de la invención, R4 es hidrógeno.

Con respecto a la Fórmula (I), en una realización de la invención, R12 se selecciona de hidrógeno, fluoro y metilo. En otra realización, R12 es hidrógeno. En otra realización R12 es fluoro.

Con respecto a la Fórmula (I), en una realización de la invención, R2 se selecciona de hidrógeno, Ar, Cy, X, NR5aR5b y –C(O)-R15.

Con respecto a la Fórmula (I), en una realización de la invención, R2 es hidrógeno.

Con respecto a la Fórmula (I), en una realización de la invención, R2 es halo. En otra realización, R2 es fluoro o cloro.

Con respecto a la Fórmula (I), en una realización de la invención, R2 es NR5aR5b.

Con respecto a la Fórmula (I), en una realización de la invención, R2 es Ar.

Con respecto a la Fórmula (I), en una realización de la invención, Ar se selecciona de fenilo y heteroarilo de C5-C6, cada uno de los cuales está opcionalmente substituido con un grupo que es –L2-R7.

Con respecto a la Fórmula (I), en una realización de la invención, Ar es fenilo opcionalmente substituido con uno a tres grupos seleccionados de halo y –L2-R7. En otra realización de la invención, Ar es fenilo opcionalmente substituido con un grupo que es –L2-R7. En otra realización, Ar es fenilo.

En una realización de la invención, Ar es heteroarilo de C5-C6 opcionalmente substituido con uno a tres grupos seleccionados de halo y –L2-R7. En otra realización de la invención, Ar es heteroarilo de C5-C6 opcionalmente substituido con un grupo que es –L2-R7. En una realización, Ar es piridilo opcionalmente substituido con uno a tres grupos seleccionados de halo y-L2-R7. En una realización, Ar es piridilo opcionalmente substituido con un grupo que es –L2-R7. En una realización, Ar es piridilo. En otra realización, Ar es 2-piridilo opcionalmente substituido. En otra realización, Ar es 3-piridilo opcionalmente substituido. En otra realización, Ar es 4-piridilo opcionalmente substituido.

En una realización de la invención, L2 se selecciona de un enlace, -(CH2)m-, -O(CH2)m-

y –(CH2)p-NH-(CH2)q-, en las que m representa de 1 a 4 y p y q independientemente representan de 0 a 4. En otra realización, L2 es un enlace. En otra realización, L2 es –(CH2)m-. En una realización adicional, L2 es –(CH2)m- y m representa 1 o 2. En una realización, L2 es –O(CH2)m-. En otra realización, L2 es –O(CH2)m- y m representa 2. En una realización adicional más, L2 es –(CH2)p-NH-(CH2)q-. En otra realización, L2 es –(CH2)p-NH-(CH2)q- y p y q son ambos 1.

Con respecto a la Fórmula (I), en una realización de la invención, R7 se selecciona de hidrógeno; hidroxi; NR8aR8b; heterocicloalquilo de C4-C7 opcionalmente substituido con un grupo alquilo de C1-C3; y alcoxi de C1-C6 opcionalmente substituido con un grupo NR14aR14b y fenilo opcionalmente substituido con uno a tres grupos seleccionados independientemente de halo, metoxi y metilo.

Con respecto a la Fórmula (I), en otra realización, R7 es hidrógeno.

En una realización de la invención, R7 es hidroxi.

Con respecto a la Fórmula (I), en una realización de la invención, R7 es NR8aR8b.

En otra realización, R7 es heterocicloalquilo de C4-C7, opcionalmente substituido con uno o dos grupos alquilo de C1-C3. En otra realización, R7 es morfolinilo o piperazinilo, opcionalmente substituido con uno o dos grupos alquilo de C1-C3. En otra realización, R7 es morfolinilo o piperazinilo, substituido con un grupo metilo. En una realización adicional, R7 es morfolinilo o piperazinilo.

Con respecto a la Fórmula (I), en otra realización, R7 es alcoxi de C1-C6, opcionalmente substituido con un grupo NR14aR14b. En otra realización, R7 es metoxi opcionalmente substituido con un grupo NR14aR14b. En otra realización, R7 es metoxi.

Con respecto a la Fórmula (I), en otra realización, R7 es fenilo opcionalmente substituido con uno a tres grupos seleccionados independientemente de halo, metoxi y metilo. En otra realización, R7 es fenilo opcionalmente substituido con un grupo que es metoxi.

Con respecto a la Fórmula (I), en una realización de la invención, R2 es Cy.

Con respecto a la Fórmula (I), en una realización de la invención, Cy se selecciona de heterocicloalquilo de C4-C7 y heterocicloalquenilo de C5-C7, cada uno de los cuales está opcionalmente substituido con uno a tres grupos seleccionados independientemente de alquilo de C1-C3, heterocicloalquilo de C4-C7 y NR11aR11b. En una realización de la invención, Cy se selecciona de heterocicloalquilo de C4-C7 y heterocicloalquenilo de C5-C7, cada uno de los cuales está opcionalmente substituido con uno a tres grupos alquilo

de C1-C3. En una realización de la invención, Cy se selecciona de heterocicloalquilo de C4-C7, y heterocicloalquenilo de C5-C7, cada uno de los cuales está opcionalmente substituido con uno o dos grupos alquilo de C1-C3, por ejemplo con uno o dos grupos metilo.

Con respecto a la Fórmula (I), en una realización de la invención, Cy es heterocicloalquilo de C4-C7 opcionalmente substituido con uno a tres grupos alquilo de C1-C3. En otra realización, Cy es heterocicloalquilo de C4-C7. En otra realización, Cy es morfolinilo, pirrolidinilo, piperidinilo, tetrahidrofuranilo, oxazapenilo y tetrahidropiranilo, cada uno de los cuales está opcionalmente substituido con uno o dos grupos alquilo de C1-C3. En otra realización, Cy es morfolinilo, pirrolidinilo, piperidinilo, tetrahidrofuranilo, oxazapenilo y tetrahidropiranilo, cada uno de los cuales está opcionalmente substituido con uno o dos grupos metilo. En otra realización, Cy es morfolinilo, pirrolidinilo, piperidinilo, tetrahidrofuranilo, oxazapenilo y tetrahidropiranilo. En una realización, Cy es morfolinilo.

Con respecto a la Fórmula (I), en una realización de la invención, Cy es heterocicloalquenilo de C5-C7 opcionalmente substituido con uno a tres grupos alquilo de C1-C3. En otra realización, Cy es heterocicloalquenilo de C4-C7. En otra realización, Cy es dihidropiranilo opcionalmente substituido con uno a tres grupos alquilo de C1-C3. En otra realización, Cy es dihidropiranilo opcionalmente substituido con uno o dos grupos alquilo de C1-C3. En otra realización, Cy es dihidropiranilo.

Con respecto a la Fórmula (I), en una realización de la invención, R2 es X.

Con respecto a la Fórmula (I), en una realización de la invención, X se selecciona de alquilo de C1-C6 y alquenilo de C2-C6, cada uno de los cuales está opcionalmente substituido con uno a tres grupos seleccionados independientemente de hidroxi, metoxi, halo, NR13aR13b y heterocicloalquilo de C4-C7, en el que el heterocicloalquilo de C4-C7 está opcionalmente substituido con uno a tres grupos alquilo de C1-C3. En otra realización, X se selecciona de alquilo de C1-C6 y alquenilo de C2-C6, cada uno de los cuales está opcionalmente substituido con un grupo seleccionado de hidroxi, metoxi y halo.

Con respecto a la Fórmula (I), en una realización de la invención, X es alquilo C1-C6 opcionalmente substituido con un grupo seleccionado de hidroxi, metoxi y halo. En otra realización, X es alquilo de C1-C6 substituido con un grupo hidroxi. En otra realización, X es alquilo de C1-C6. En una realización, X se selecciona de n-propoxi, isopropoxi e isobutoxi, cada uno de los cuales está opcionalmente substituido con un grupo

seleccionado de hidroxi, metoxi y halo. En otra realización, X se selecciona de n-propoxi, isopropoxi e isobutoxi, cada uno de los cuales está opcionalmente substituido con hidroxi. En una realización, X se selecciona de n-propoxi, isopropoxi e isobutoxi.

Con respecto a la Fórmula (I), en una realización de la invención, X es alquenilo de C2-C6 opcionalmente substituido con un grupo seleccionado de hidroxi, metoxi y halo. En otra realización, X es alquenilo de C2-C6 substituido con un grupo hidroxi. En otra realización, X es alquenilo de C2-C6. En otra realización, X es isopropenilo o isobutenilo, cada uno de los cuales está opcionalmente substituido con un grupo seleccionado de hidroxi, metoxi y halo. En otra realización, X es isopropenilo o isobutenilo, cada uno de los cuales está opcionalmente substituido con hidroxi. En una realización adicional, X es isopropenilo o isobutenilo.

Con respecto a la Fórmula (I), en una realización de la invención, R2 se selecciona de morfolinilo, fenilo, pirrolidin-1-ilo, piperidin-1-ilo, 2-metilmorfolinilo, (2S,6R)-2,6-dimetilmorfolinilo, isopropilamino, hidrógeno, 1,4-oxazepan-4-ilo, 3,6-dihidro-2H-piran-4-ilo, isopropilo, prop-1-en-2-ilo, tetrahidro-2H-piran-4-ilo, 4-(2-morfolinoetil)fenilo, (4-(morfolinometil)fenilo, 6-(dimetilamino)piridin-3-ilo, 3-(morfolinometil)fenilo, 2-(morfolinometil)fenilo, 4-(2-metoxietoxi)fenilo, 1-hidroxietilo, 3-hidroxipropilo, 2-morfolinopiridin-4-ilo, 2-(2-metoxietoxi)fenilo, 2-metoxifenilo, piridin-2-ilo, isobutilo, 4-((dimetilamino)metil)fenilo, 4-((metilamino)metil)fenilo, 3-((dimetilamino)metil)fenilo, 3-((metilamino)metil)fenilo, 3-(((4-metoxibencil)amino)metil)fenilo, acetilo, 2-metilprop-1-en-1-ilo, tetrahidrofuran-2-carboxamido, (4-metoxibencil)amino, 4-hidroxifenilo, carbamato de isopropilo, carbamato de metilo, piperazin-1-ilo, 4-metil-piperazin-1-ilo, ciclopropanocarboxamido, 4-((4-metilpiperazin-1-il)metil)fenilo y tetrahidrofuran-3-ilo.

Con respecto a la Fórmula (I), en una realización de la invención, R5a se selecciona de hidrógeno y alquilo de C1-C6. En otra realización, R5a es alquilo de C1-C6. En una realización adicional, R5a se selecciona de metilo e isopropilo.

Con respecto a la Fórmula (I), en una realización de la invención, R5b es hidrógeno.

Con respecto a la Fórmula (I), en una realización de la invención, R8a y R8b se seleccionan independientemente de hidrógeno y metilo. En una realización, R8a es metilo y R8b es hidrógeno. En otra realización, R8a y R8b son ambos metilo.

Con respecto a la Fórmula (I), en una realización de la invención, R9 se selecciona de alquilo de C1-C6 y cicloalquilo de C3-C7. En una realización, R9 es alquilo de C1-C6. En otra realización, R9 se selecciona de metilo e isopropilo. En una realización, R9 es

cicloalquilo de C3-C7. En una realización adicional, R9 es ciclopropilo.

Con respecto a la Fórmula (I), en una realización de la invención, R10a y R10b se seleccionan independientemente de hidrógeno y metilo. En una realización, R10a y R10b son ambos metilo.

Con respecto a la Fórmula (I), en una realización de la invención, R11a y R11b se seleccionan independientemente de hidrógeno y metilo.

Con respecto a la Fórmula (I), en una realización de la invención, R13a y R13b se seleccionan independientemente de hidrógeno y metilo.

Con respecto a la Fórmula (I), en una realización de la invención, R14a y R14b se seleccionan independientemente de hidrógeno y metilo.

Con respecto a la Fórmula (I), en una realización de la invención, R15a es alquilo de C1-C6. En otra realización, R15a es metilo

En un aspecto de la invención, el compuesto de Formula (I) se selecciona de:

N-(4-fluoro-3-(2-morfolinoimidazo[1,2-b][1,2,4]triazin-6-il)fenil)pirrolidina-1-carboxamida;

N-(4-fluoro-3-(2-fenilimidazo[1,2-b][1,2,4]triazin-6-il)fenil)pirrolidina-1-carboxamida;

N-(4-fluoro-3-(2-(pirrolidin-1-il)imidazo[1,2-b][1,2,4]triazin-6-il)fenil)pirrolidina-1-carboxamida;

N-(4-fluoro-3-(2-(piperidin-1-il)imidazo[1,2-b][1,2,4]triazin-6-il)fenil)pirrolidina-1-carboxamida;

(+,-)-N-(4-fluoro-3-(2-(2-metilomorfolino)imidazo[1,2-b][1,2,4]triazin-6-il)fenil)pirrolidina-1-carboxamida;

N-(3-(2-((2S,6R)-2,6-dimetilomorfolino)imidazo[1,2-b][1,2,4]triazin-6-il)-4-fluorofenil)pirrolidina-1-carboxamida;

N-(4-fluoro-3-(2-(isopropiloamino)imidazo[1,2-b][1,2,4]triazin-6-il)fenil)pirrolidina-1-carboxamida;

N-(4-fluoro-3-(imidazo[1,2-b][1,2,4]triazin-6-il)fenil)pirrolidina-1-carboxamida;

N-(4-fluoro-3-(2-morfolinoimidazo[1,2-b][1,2,4]triazin-6-il)fenil)pirrolidina-1-sulfonamida;

N-(3-(imidazo[1,2-b][1,2,4]triazin-6-il)fenil)furan-2-carboxamida;

N-(3-(2-(1,4-oxazepan-4-il)imidazo[1,2-b][1,2,4]triazin-6-il)-4-fluorofenil)pirrolidina-1-carboxamida;

N-(3-(2-(3,6-dihidro-2H-piran-4-il)imidazo[1,2-b][1,2,4]triazin-6-il)-4-fluorofenil)pirrolidina-1-carboxamida;

N-(4-fluoro-3-(2-isopropilimidazo[1,2-b][1,2,4]triazin-6-il)fenil)pirrolidina-1-carboxamida;

N-(4-fluoro-3-(2-(prop-1-en-2-il)imidazo[1,2-b][1,2,4]triazin-6-il)fenil)pirrolidina-1-carboxamida;

N-(4-fluoro-3-(2-(tetrahidro-2H-piran-4-il)imidazo[1,2-b][1,2,4]triazin-6-il)fenil)pirrolidina-1-carboxamida;

N-(3-(2-(6-(dimetiloamino)piridin-3-il)imidazo[1,2-b][1,2,4]triazin-6-il)-4-fluorofenil)pirrolidina-1-carboxamida;

N-(4-fluoro-3-(2-(4-(2-morfolinoetoxi)fenil)imidazo[1,2-b][1,2,4]triazin-6-il)fenil)pirrolidina-1-carboxamida;

N-(4-fluoro-3-(2-(4-(morfolinometil)fenil)imidazo[1,2-b][1,2,4]triazin-6-il)fenil)pirrolidina-1-carboxamida;

N-(4-fluoro-3-(2-(3-(morfolinometil)fenil)imidazo[1,2-b][1,2,4]triazin-6-il)fenil)pirrolidina-1-carboxamida;

N-(4-fluoro-3-(2-(2-(morfolinometil)fenil)imidazo[1,2-b][1,2,4]triazin-6-il)fenil)pirrolidina-1-carboxamida;

N-(4-fluoro-3-(2-(4-(2-metoxietoxi)fenil)imidazo[1,2-b][1,2,4]triazin-6-il)fenil)pirrolidina-1-carboxamida;

N-(4-fluoro-3-(2-(4-(2-morfolinoetil)fenil)imidazo[1,2-b][1,2,4]triazin-6-il)fenil)pirrolidina-1-carboxamida;

(+,-)-N-(4-fluoro-3-(2-(tetrahidrofuran-3-il)imidazo[1,2-b][1,2,4]triazin-6-il)fenil)pirrolidina-1-carboxamida;

(+,-)-N-(4-fluoro-3-(2-(1-hidroxietil)imidazo[1,2-b][1,2,4]triazin-6-il)fenil)pirrolidina-1-carboxamida;

N-(4-fluoro-3-(2-(3-hidroxipropil)imidazo[1,2-b][1,2,4]triazin-6-il)fenil)pirrolidina-1-carboxamida;

N-(4-fluoro-3-(2-(2-morfolinopiridin-4-il)imidazo[1,2-b][1,2,4]triazin-6-il)fenil)pirrolidina-1-carboxamida;

N-(4-fluoro-3-(3-metil-6-morfolinoimidazo[1,2-a]pirimidin-2-il)fenil)pirrolidina-1-carboxamida;

N-(3-(3-metil-6-morfolinoimidazo[1,2-a]pirimidin-2-il)fenil)pirrolidina-1-carboxamida;

N-(4-fluoro-3-(2-(2-(2-metoxietoxi)fenil)imidazo[1,2-b][1,2,4]triazin-6-il)fenil)pirrolidina-1-carboxamida;

N-(4-fluoro-3-(2-(2-metoxifenil)imidazo[1,2-b][1,2,4]triazin-6-il)fenil)pirrolidina-1-carboxamida;

N-(4-ciano-3-(2-morfolinoimidazo[1,2-b][1,2,4]triazin-6-il)fenil)pirrolidina-1-carboxamida;

N-(4-fluoro-3-(2-morfolinoimidazo[1,2-b][1,2,4]triazin-6-il)fenil)-N',N'-dimetilsulfamida;

N- (4-fluoro-3-(2-morfolinoimidazo[1,2-b][1,2,4]triazin-6-il)fenil)ciclopentanosulfonamida;

N-(4-fluoro-3-(2-morfolinoimidazo[1,2-b][1,2,4]triazin-6-il)fenil)-1,3-dimetil-1H-pirazol-4-sulfonamida;

N-(4-fluoro-3-(2-(piridin-2-il)imidazo[1,2-b][1,2,4]triazin-6-il)fenil)pirrolidina-1-carboxamida;

N-(4-fluoro-3-(2-isobutilimidazo[1,2-b][1,2,4]triazin-6-il)fenil)pirrolidina-1-carboxamida;

N-(3-(2-(4-((dimetilamino)metil)fenil)imidazo[1,2-b][1,2,4]triazin-6-il)-4-fluorofenil)pirrolidina-1-carboxamida;

N-(4-fluoro-3-(2-(4-((metilamino)metil)fenil)imidazo[1,2-b][1,2,4]triazin-6-il)fenil)pirrolidina-1-carboxamida;

N-(4-fluoro-3-(2-(4-(2-morfolinoetil)fenil)imidazo[1,2-b][1,2,4]triazin-6-il)fenil)pirrolidina-1-carboxamida;

N-(4-fluoro-3-(7-fluoro-2-morfolinoimidazo[1,2-b][1,2,4]triazin-6-il)fenil)pirrolidina-1-carboxamida;

N-(3-(2-(3-((dimetilamino)metil)fenil)imidazo[1,2-b][1,2,4]triazin-6-il)-4-fluorofenil)pirrolidina-1-carboxamida;

N-(4-fluoro-3-(2-morfolinoimidazo[1,2-b][1,2,4]triazin-6-il)fenil)azetidina-1-carboxamida;

N-(4-cloro-3-(2-morfolinoimidazo[1,2-b][1,2,4]triazin-6-il)fenil)pirrolidin-1-carboxamida;

N-(4-fluoro-3-(2-(3-((metilamino)metil)fenil)imidazo[1,2-b][1,2,4]triazin-6-il)fenil)pirrolidina-1-carboxamida;

N-(4-fluoro-3-(2-(3-(((4-metoxibencil)amino)metil)fenil)imidazo[1,2-b][1,2,4]triazin-6-il)fenil)pirrolidina-1-carboxamida;

N-(3-(2-acetilimidazo[1,2-b][1,2,4]triazin-6-il)-4-fluorofenil)pirrolidina-1-carboxamida;

N-(4-fluoro-3-(2-(2-metilprop-1-en-1-il)imidazo[1,2-b][1,2,4]triazin-6-il)fenil)pirrolidina-1-carboxamida;

(4-Fluoro-3-(2-morfolinoimidazo[1,2-b][1,2,4]triazin-6-il)fenil)carbamato de isopropilo;

N-(4-fluoro-3-(2-(tetrahidrofuran-2-carboxamido)imidazo[1,2-b][1,2,4]triazin-6-il)fenil)pirrolidina-1-carboxamida;

N-(4-fluoro-3-(2-((4-metoxibencil)amino)imidazo[1,2-b][1,2,4]triazin-6-il)fenil)pirrolidina-1-carboxamida;

N-(4-fluoro-3-(2-(4-hidroxifenil)imidazo[1,2-b][1,2,4]triazin-6-il)fenil)pirrolidina-1-carboxamida;

(4-fluoro-3-(2-morfolinoimidazo[1,2-b][1,2,4]triazin-6-il)fenil)carbamato de etilo

N-(4-fluoro-3-(2-morfolinoimidazo[1,2-b][1,2,4]triazin-6-il)fenil)-3,5-dimetilisoxazol-4-sulfonamide;

(6-(2-fluoro-5-(pirrolidina-1-carboxamido)fenil)imidazo[1,2-b][1,2,4]triazin-2-il)carbamato de isopropilo;

(6-(2-fluoro-5-(pirrolidina-1-carboxamido)fenil)imidazo[1,2-b][1,2,4]triazin-2-il)carbamato de metilo;

N-(4-fluoro-3-(2-(piperazin-1-il) imidazo[1,2-b][1,2,4]triazin-6-il)fenil)pirrolidin-1-carboxamida;

N-(4-fluoro-3-(2-(4-metilpiperazin-1-il)imidazo[1,2-b][1,2,4]triazin-6-il)fenil)pirrolidina-1-carboxamida;

N-(3-(2-(ciclopropanocarboxamido)imidazo[1,2-b][1,2,4]triazin-6-il)-4-fluorofenil)pirrolidina-1-carboxamida;

N-(4-fluoro-3-(2-(4-((4-metilpiperazin-1-il)metil)fenil)imidazo[1,2-b][1,2,4]triazin-6-il)fenil)pirrolidina-1-carboxamida;

o una de sus sales.

En otro aspecto de la invención, el compuesto de Fórmula (I) o fórmula (IA) se selecciona de:

N-(4-fluoro-3-(2-morfolinoimidazo[1,2-b][1,2,4]triazin-6-il)fenil)pirrolidina-1-carboxamida;

N-(4-fluoro-3-(2-fenilimidazo[1,2-b][1,2,4]triazin-6-il)fenil)pirrolidina-1-carboxamida;

N-(4-fluoro-3-(2-(pirrolidin-1-il)imidazo[1,2-b][1,2,4]triazin-6-il)fenil)pirrolidina-1-carboxamida;

N-(4-fluoro-3-(2-(piperidin-1-il)imidazo[1,2-b][1,2,4]triazin-6-il)fenil)pirrolidina-1-carboxamida;

(+,-)-N-(4-fluoro-3-(2-(2-metilmorfolino)imidazo[1,2-b][1,2,4]triazin-6-il)fenil)pirrolidina-1-carboxamida;

N-(3-(2-((2S,6R)-2,6-dimetilmorfolino)imidazo[1,2-b][1,2,4]triazin-6-il)-4-fluorofenil)pirrolidina-1-carboxamida;

N-(4-fluoro-3-(2-(isopropilamino)imidazo[1,2-b][1,2,4]triazin-6-il)fenil)pirrolidina-1-carboxamida;

N-(4-fluoro-3-(imidazo[1,2-b][1,2,4]triazin-6-il)fenil)pirrolidina-1-carboxamida;

N-(4-fluoro-3-(2-morfolinoimidazo[1,2-b][1,2,4]triazin-6-il)fenil)pirrolidina-1-sulfonamida;

N-(3-(imidazo[1,2-b][1,2,4]triazin-6-il)fenil)furan-2-carboxamida;

N-(3-(2-(1,4-oxazepan-4-il)imidazo[1,2-b][1,2,4]triazin-6-il)-4-fluorofenil)pirrolidina-1-carboxamida;

N-(3-(2-(3,6-dihidro-2H-piran-4-il)imidazo[1,2-b][1,2,4]triazin-6-il)-4-fluorofenil)pirrolidina-1-carboxamida;

N-(4-fluoro-3-(2-isopropilimidazo[1,2-b][1,2,4]triazin-6-il)fenil)pirrolidina-1-carboxamida;

N-(4-fluoro-3-(2-(prop-1-en-2-il)imidazo[1,2-b][1,2,4]triazin-6-il)fenil)pirrolidina-1-carboxamida;

N-(4-fluoro-3-(2-(tetrahidro-2H-piran-4-il)imidazo[1,2-b][1,2,4]triazin-6-il)fenil)pirrolidina-1-carboxamida;

N-(3-(2-(6-(dimetilamino)piridin-3-il)imidazo[1,2-b][1,2,4]triazin-6-il)-4-

fluorofenil)pirrolidina-1-carboxamida;

N-(4-fluoro-3-(2-(4-(2-morfolinoetoxi)fenil)imidazo[1,2-b][1,2,4]triazin-6-il)fenil)pirrolidina-1-carboxamida;

N-(4-fluoro-3-(2-(4-(morfolinometil)fenil)imidazo[1,2-b][1,2,4]triazin-6-il)fenil)pirrolidina-1-carboxamida;

N-(4-fluoro-3-(2-(3-(morfolinometil)fenil)imidazo[1,2-b][1,2,4]triazin-6-il)fenil)pirrolidina-1-carboxamida;

N-(4-fluoro-3-(2-(2-(morfolinometil)fenil)imidazo[1,2-b][1,2,4]triazin-6-il)fenil)pirrolidina-1-carboxamida;

N-(4-fluoro-3-(2-(4-(2-metoxietoxi)fenil)imidazo[1,2-b][1,2,4]triazin-6-il)fenil)pirrolidina-1-carboxamida;

N-(4-fluoro-3-(2-(4-(2-morfolinoetil)fenil)imidazo[1,2-b][1,2,4]triazin-6-il)fenil)pirrolidina-1-carboxamida;

N-(4-fluoro-3-(2-(tetrahidrofuran-3-il)imidazo[1,2-b][1,2,4]triazin-6-il)fenil)pirrolidina-1-carboxamida;

N-(4-fluoro-3-(2-(1-hidroxietil)imidazo[1,2-b][1,2,4]triazin-6-il)fenil)pirrolidina-1-carboxamida;

N-(4-fluoro-3-(2-(3-hidroxipropil)imidazo[1,2-b][1,2,4]triazin-6-il)fenil)pirrolidina-1-carboxamida;

N-(4-fluoro-3-(2-(2-morfolinopiridin-4-il)imidazo[1,2-b][1,2,4]triazin-6-il)fenil)pirrolidina-1-carboxamida;

N-(4-fluoro-3-(3-metil-6-morfolinoimidazo[1,2-a]pirimidin-2-il)fenil)pirrolidina-1-carboxamida;

N-(3-(3-metil-6-morfolinoimidazo[1,2-a]pirimidin-2-il)fenil)pirrolidina-1-carboxamida;

N-(4-fluoro-3-(2-(2-(2-metoxietoxi)fenil)imidazo[1,2-b][1,2,4]triazin-6-il)fenil)pirrolidina-1-carboxamida;

N-(4-fluoro-3-(2-(2-metoxifenil)imidazo[1,2-b][1,2,4]triazin-6-il)fenil)pirrolidina-1-carboxamida;

N-(4-ciano-3-(2-morfolinoimidazo[1,2-b][1,2,4]triazin-6-il)fenil)pirrolidina-1-carboxamida;

N-(4-fluoro-3-(2-morfolinoimidazo[1,2-b][1,2,4]triazin-6-il)fenil)-N',N'-dimetilosulfamide;

N-(4-fluoro-3-(2-morfolinoimidazo[1,2-b][1,2,4]triazin-6-il)fenil)ciclopentanosulfonamida;

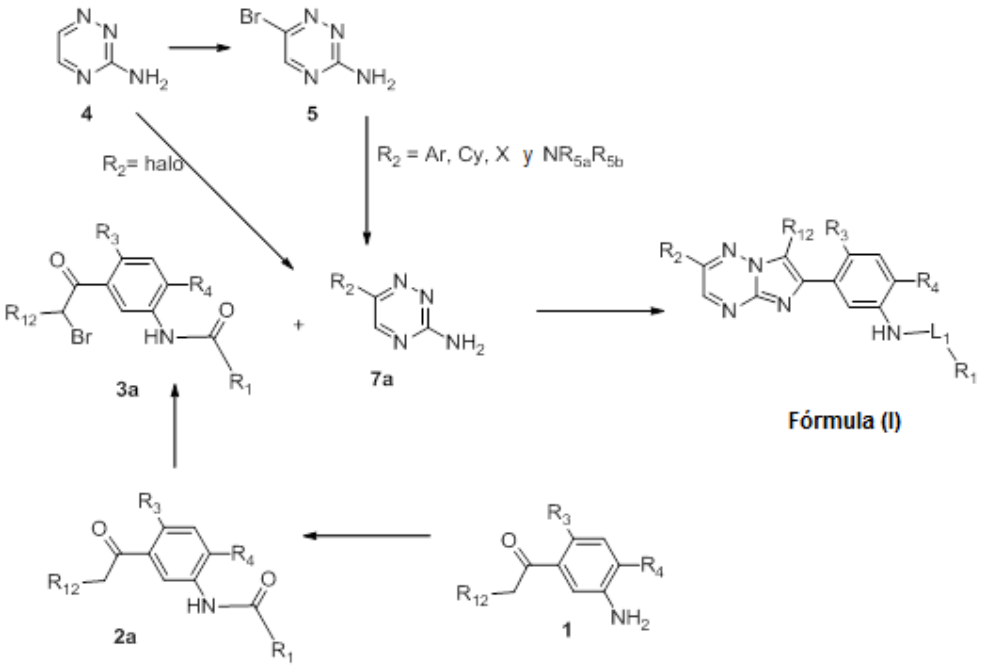
N-(4-fluoro-3-(2-morfolinoimidazo[1,2-b][1,2,4]triazin-6-il)fenil)-1,3-dimetil-1H-pirazol-4-sulfonamida;

o una de sus sales.

Preparación del compuesto

Un compuesto de Fórmula (I) y sus sales, se puede preparar por la metodología descrita aquí a continuación, que constituye aspectos adicionales de esta invención.

Los procedimientos generales que se pueden usar para sintetizar un compuesto de Fórmula (I) se resumen en los Esquemas de reacción 1 y 2 y se ilustran en los Ejemplos.



Esquema 1

Los compuestos de Fórmula (I), en la que L1 es –C(O)-, R12 halo y R3 y R4 son independientemente hidrógeno o halo, se pueden preparar a partir de los compuestos de Fórmula (I), en la que L1 es –C(O)-, R12 es hidrógeno y R3 y R4 son independientemente hidrógeno o halo, por una reacción de halogenación, por ejemplo, fluoración usando un reactivo apropiado tal como DAST.

Los compuestos de Fórmula (I), en la que L1 es –C(O)-, R12 es hidrógeno o metilo, y R3

y R4 son independientemente hidrógeno o halo, se pueden obtener haciendo reaccionar compuestos de Fórmula 3a, en la que R1 es como se define para la Fórmula (I), R12 es hidrógeno o metilo y R3 y R4 son independientemente hidrógeno o halo, con compuestos de fórmula 7a, en la que R2 es como se define para la Fórmula (I), en un disolvente apropiado, tal como etanol, a temperatura elevada, tal como 60ºC, por ejemplo, durante un periodo de 3-6 días.

Los compuestos de Fórmula 3a se pueden obtener por una reacción de bromación de compuestos de Fórmula 2a, en la que R1 es como se define para la Fórmula (I), R12 es hidrógeno o metilo y R3 y R4 son independientemente hidrógeno o halo. Los compuestos 2a se pueden tratar con un agente de bromación tal como tribromuro de trimetil(fenil)amonio en un disolvente apropiado tal como THF, por ejemplo, durante 24 h.

Los compuestos de Fórmula 2a se pueden obtener por reacción del compuesto 1, en el que R12 es hidrógeno o metilo y R3 y R4 son independientemente hidrógeno o halo, con R1C(O)Cl, en la que R1 es como se define para la Fórmula (I), en un disolvente apropiado tal como DCM:piridina, en el que la piridina es tanto un disolvente como una base, o usando una base tal como DMAP en un disolvente apropiado, tal como DCM o acetonitrilo, durante un periodo de varios días, por ejemplo, 3 días.

El compuesto de la Fórmula 1, en el que R3 es fluoro y R12 y R4 son hidrógeno, está disponible para la compra en APOLLO. Otros compuestos de Fórmula 1 están comercialmente disponibles o se preparan según procedimientos estándar.

El R1C(O)Cl puede estar comercialmente disponible o se puede preparar usando procedimientos estándar, por ejemplo, a partir de R1C(O)OH, que puede estar comercialmente disponible.

El compuesto de Fórmula 7a, en la que R2 es hidrógeno, es un compuesto de Fórmula 4, que está disponible para la compra en APOLLO.

Los compuestos de Fórmula 7a, en la que R2 es halo, están disponibles comercialmente o se pueden obtener por una reacción de halogenación del compuesto 4, por ejemplo: bromación usando un agente apropiado tal como N-bromosuccinimida; cloración usando un agente apropiado tal como N-clorosuccinimida; en un disolvente apropiado tal como dioxano.

Los compuestos de fórmula 7a, en la que R2 es Ar, heterocicloalquilo de C4-C7, heterocicloalquenilo de C5-C7, se pueden obtener por reacción del compuesto 7a, en el que halo es bromo (mostrado como compuesto 5 en el Esquema 1), con R2-Y, en el que

R2 es Ar, heterocicloalquilo de C4-C7, heterocicloalquenilo de C5-C7, e Y es hidrógeno o un ácido o éster borónico, por ejemplo tetrafluoroborato.

Por ejemplo, cuando R2-Y es morfolina, pirrolidina o piperidina (Y es hidrógeno), la reacción con el compuesto 5 se puede llevar a cabo por medio de sonicación.

Por ejemplo, cuando R2-Y es HNR5aR5b, la reacción con el compuesto 5 se puede llevar a cabo utilizando una reacción de copulación en presencia de un agente de paladio tal como tris(dibencilidenacetona)dipaladio (0) y una base adecuada, tal como bis(trimetilsilil)amida de litio y un ligando apropiado, por ejemplo, cloruro de fenetilaminapaladio (ii), en un disolvente tal como THF.

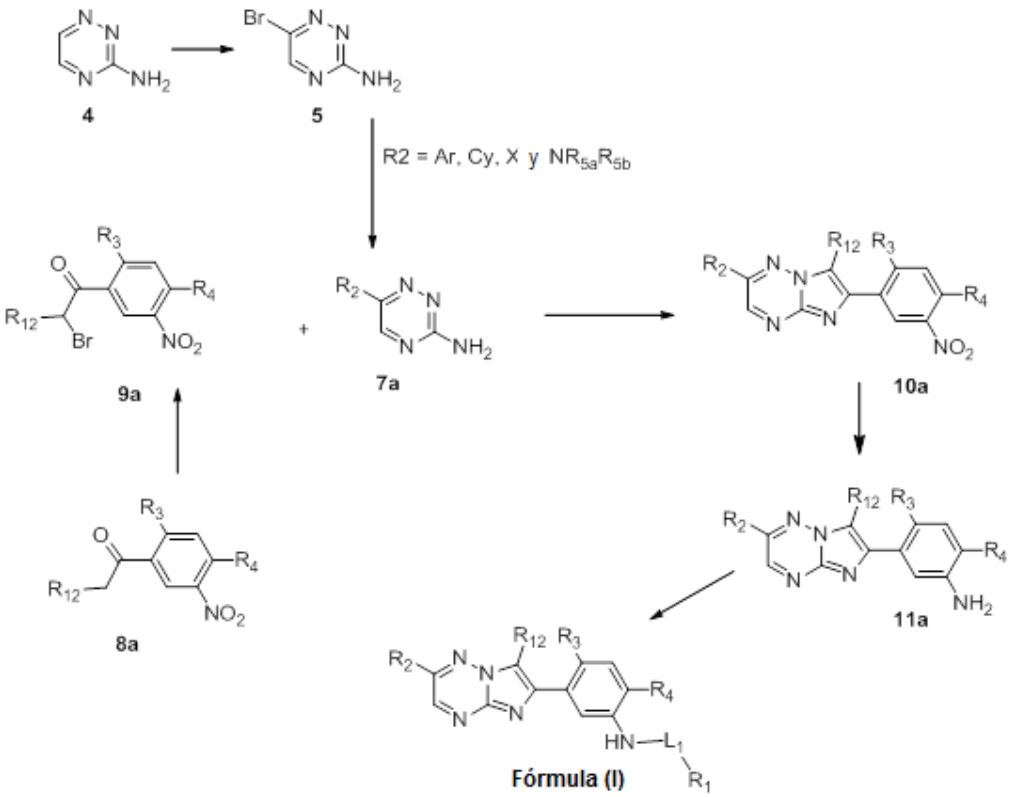
Por ejemplo, cuando R2-Y es XH, la reacción con el compuesto 5 se puede llevar a cabo por medio de una reacción de copulación, en presencia de un agente de paladio apropiado, tal como acetato de paladio.

Los compuestos de Fórmula 7a, en la que R2 es Ar o Cy, alternativamente se pueden obtener por una reacción de copulación del compuesto 5 con R2-Z, en la que R2 es Ar o Cy, y Z es un grupo saliente adecuado, por ejemplo, cuando R2 es Ar, Z puede ser el grupo saliente tetrametil-dioxaborolano, en presencia de un reactivo de copulación apropiado, por ejemplo Pd(dppf)Cl2.DCM o [1,1'-bis(difenilfosfino)ferroceno]dicloro-paladio (II) a temperatura elevada (por ejemplo, 80ºC).

Los compuestos R2-Y-Z y R2 se pueden comprar, por ejemplo en ALDRICH o se pueden preparar usando procedimientos estándar. Por ejemplo, cuando Z es un grupo saliente tal como un borolano, R2-Z se puede preparar vía R2-Li, que a su vez se puede preparar a partir de R2-Br o Cl-R2 que puede estar disponible comercialmente.

Como se señaló anteriormente, el compuesto 5 está disponible comercialmente (por ejemplo de ENAMINE) o se puede obtener por una reacción de bromación del compuesto 4 usando un agente de bromación apropiado, tal como N-bromosuccinimida en un disolvente apropiado tal como dioxano.

El compuesto 4 está disponible para la compra en APOLLO.



Esquema 2

Los compuestos de Fórmula (I), en la que R12 es halo, se puede preparar a partir de compuestos de Fórmula (I), en la que R12 es hidrógeno, por una reacción de halogenación, por ejemplo, fluoración usando un reactivo apropiado tal como DAST.

Los compuestos de Fórmula (I), en la que R12 es hidrógeno o metilo, se pueden obtener haciendo reaccionar compuestos de Fórmula 11a, en la que R12 es hidrógeno o metilo y R2, R3 y R4 son como se define para la Fórmula (I), con R1(L1)Cl, en la que L1 es como se define para la Fórmula (I), en un disolvente apropiado, tal como DCM:piridina, en la que la piridina es tanto un codisolvente como base, o usando una base tal como DMAP en un disolvente apropiado, tal como DCM o acetonitrilo, durante un periodo de varios días, por ejemplo 3 días.

El R1(L1)Cl puede estar comercialmente disponible o se puede preparar usando procedimientos estándar, por ejemplo, a partir de R1(C(O)OH, que a su vez está comercialmente disponible o se puede preparar usando procedimientos estándar.

Los compuestos de Fórmula 11a se pueden preparar por la hidrogenación de compuestos de Fórmula 10a, en la que R2 es distinto de halo, R12 es hidrógeno o metilo

y R2, R3 y R4 son como se define para la Fórmula (I). Para los compuestos de Fórmula 10a en la que R2 es distinto de halo (es decir, R2 se selecciona de hidrógeno, Ar, Cy, X y NR5aR5b), la hidrogenación se puede llevar a cabo con hidrógeno gaseoso a presión en presencia de un catalizador apropiado, por ejemplo, catalizador de níquel raney o catalizador de paladio tal como paladio sobre carbón activado. Para compuestos de Fórmula 10a en la que R2 es halo, la hidrogenación se puede llevar a cabo en presencia de hidrógeno gaseoso, en presencia de un catalizador apropiado tal como Fe/NH4Cl.

Los compuestos de Fórmula 10a se puede obtener haciendo reaccionar compuestos de Fórmula 9a, en la que R12 es hidrógeno o metilo y R3 y R4 son como se define para la Fórmula (I), con compuestos de Fórmula 7a, en la que R2 es distinto de halo, en un disolvente apropiado, tal como etanol o acetonitrilo, a elevada temperatura, tal como 60ºC, por ejemplo, durante un periodo de 3-6 días.

Los compuestos de Fórmula 9a se pueden obtener por una reacción de bromación de compuestos de Fórmula 8a, en la que R12 es hidrógeno o metilo y R3 y R4 son como se define para la Fórmula (I). Los compuestos de Fórmula 8a se pueden tratar con un agente de bromación tal como tribromuro de trimetil(fenil)amonio o N-bromosuccinimida en un disolvente apropiado tal como THF o acetonitrilo, por ejemplo, durante 24 h.

Los compuestos de Fórmula 8a pueden estar comercialmente disponibles o se pueden preparar usando procedimientos estándar. Por ejemplo, el compuesto de Fórmula 8a, en el que R3 es fluoro y R4 y R12 son hidrógeno, se puede comprar en ENAMINE.

Los ejemplos de grupos protectores que se pueden emplear en las rutas sintéticas descritas aquí y los medios para su retirada se pueden encontrar en T.W. Green “Protective Groups in Organic Synthesis” 4th Edition, J. Wiley and Sons, 2006, incorporado aquí como referencia cuando se refiere a tales procedimientos.

Para cualquiera de las reacciones o procedimientos anteriormente descritos, se pueden emplear métodos convencionales de calentamiento y enfriamiento, por ejemplo, baños de aceite de temperatura regulada o bloques calientes de temperatura regulada, y baños de hielo/sal o baños de hielo/acetona, respectivamente. Se pueden usar métodos convencionales de aislamiento, por ejemplo, extracción en disolventes acuosos o no acuosos. Se pueden emplear métodos convencionales de secar disolventes orgánicos, disoluciones, o extractos, tales como agitación con sulfato de magnesio anhidro, o sulfato de sodio anhidro, o hacer pasar a través de frita hidrófoba. Se pueden usar según se requiera métodos convencionales de purificación, por ejemplo, cristalización y

cromatografía, por ejemplo, cromatografía en sílice o cromatografía en fase inversa. La cristalización se puede realizar usando disolventes convencionales tales como acetato de etilo, metanol, etanol, o butanol, o sus mezclas acuosas. Se apreciará que los tiempos de reacción y temperaturas específicas se determinarán típicamente por técnicas de monitorización de la reacción, por ejemplo, cromatografía de capa fina y LC-MS.

Las formas isómeras individuales de los compuestos de la invención se pueden preparar en forma de isómeros individuales usando procedimientos convencionales tales como cristalización fraccionada de derivados diastereoisómeros o cromatografía de líquidos de alto rendimiento quiral (HPLC quiral).

La estequiometria absoluta de los compuestos se puede determinar usando métodos convencionales, tales como cristalografía de rayos X.

Métodos de uso

Se apreciará por los expertos en la técnica que las referencias en este documento al tratamiento se refieren al tratamiento de afecciones establecidas. Sin embargo, los compuestos de Fórmula (I) y sus sales farmacéuticamente aceptables pueden, dependiendo de la condición, también ser útiles en la prevención de ciertas enfermedades. De este modo, en una realización, se proporciona el tratamiento o prevención de una enfermedad. En otra realización, se proporciona el tratamiento de una enfermedad. En una realización adicional, se proporciona la prevención de una enfermedad.

Se proporciona de este modo como aspecto adicional de la invención un compuesto de Fórmula (I), o una de sus sales farmacéuticamente aceptable, para su uso en terapia.

Se apreciará que, cuando un compuesto de Fórmula (I) o una de sus sales farmacéuticamente aceptable se usa en terapia, se usa como un agente terapéutico activo.

También se proporciona por lo tanto un compuesto de Fórmula (I), o una de sus sales farmacéuticamente aceptable, para uso en el tratamiento o prevención de una enfermedad parasitaria, por ejemplo la enfermedad de Chagas, tripanosomiasis africana humana o leishmaniasis, particularmente leishmaniasis visceral. Se proporciona adicionalmente un compuesto de Fórmula (I), o una de sus sales farmacéuticamente aceptable, para uso en el tratamiento o prevención de la enfermedad de Chagas. También se proporciona un compuesto de Fórmula (I), o una de sus sales farmacéuticamente aceptable, para uso en el tratamiento o prevención de la

leishmaniosis visceral. Se proporciona adicionalmente un compuesto de Fórmula (I), o una de sus sales farmacéuticamente aceptable, para uso en el tratamiento o prevención de la enfermedad de Chagas. Se proporciona también un compuesto de Fórmula (I), o una de sus sales farmacéuticamente aceptable, para uso en el tratamiento o prevención de la tripanosomiasis africana humana. Se proporciona adicionalmente el uso de un compuesto de Fórmula (I), o una de sus sales farmacéuticamente aceptable, en la fabricación de un medicamento para el tratamiento o prevención de una enfermedad parasitaria, por ejemplo la enfermedad de Chagas, tripanosomiasis africana humana o leishmaniasis, particularmente leishmaniasis visceral. Se proporciona también el uso de un compuesto de Fórmula (I), o una de sus sales farmacéuticamente aceptable, en la fabricación de un medicamento para el tratamiento o prevención de la leishmaniasis. Se proporciona adicionalmente el uso de un compuesto de Fórmula (I), o una de sus sales farmacéuticamente aceptable, en la fabricación de un medicamento para el tratamiento o prevención de la leishmaniasis visceral. También se proporciona el uso de un compuesto de Fórmula (I), o una de sus sales farmacéuticamente aceptable, en la fabricación de un medicamento para el tratamiento o prevención de la enfermedad de Chagas. Se proporciona adicionalmente el uso de un compuesto de Fórmula (I), o una de sus sales farmacéuticamente aceptable, en la fabricación de un medicamento para el tratamiento o prevención de la tripanosomiasis africana humana. Se proporciona adicionalmente un método de tratamiento o prevención de una enfermedad parasitaria, por ejemplo la enfermedad de Chagas, tripanosomiasis africana humana o leishmaniasis, particularmente la leishmaniasis visceral, método que comprende administrar a un sujeto humano que lo necesite, una cantidad terapéuticamente efectiva de un compuesto de Fórmula (I), o una de sus sales farmacéuticamente aceptable. Se proporciona también un método de tratamiento o prevención de la leishmaniasis, método que comprende administrar a un sujeto humano que lo necesite, una cantidad terapéuticamente efectiva de un compuesto de Fórmula (I), o una de sus sales farmacéuticamente aceptable. Se proporciona también un método de tratamiento o prevención de la leishmaniasis visceral, método que comprende administrar a un sujeto humano que lo necesite, una cantidad terapéuticamente efectiva de un compuesto de Fórmula (I), o una de sus sales farmacéuticamente aceptable. Se proporciona también un método de tratamiento o prevención de la enfermedad de Chagas, método que comprende administrar a un sujeto humano que lo necesite, una cantidad terapéuticamente efectiva de un compuesto de Fórmula (I), o una de sus sales farmacéuticamente aceptable. Se proporciona también un método de tratamiento o prevención de una tripanosomiasis africana humana, método que comprende administrar a un sujeto humano que lo necesite, una cantidad

terapéuticamente efectiva de un compuesto de Fórmula (I), o una de sus sales farmacéuticamente aceptable.

Se proporciona también por lo tanto N-(4-fluoro-3-(2-morfolinoimidazo[1,2-b)[1,2,4]triazin-6-il)fenil)pirrolidina-1-carboxamida, o una de sus sales farmacéuticamente aceptable, para uso en el tratamiento o prevención de una enfermedad parasitaria, por ejemplo, enfermedad de Chagas, tripanosomiasis africana humana o leishmaniasis, particularmente leishmaniasis visceral.

Se proporciona adicionalmente el uso de N-(4-fluoro-3-(2-morfolinoimidazo[1,2-b)[1,2,4]triazin-6-il)fenil)pirrolidina-1-carboxamida, o una de sus sales farmacéuticamente aceptable, en la fabricación de un medicamento para el tratamiento o prevención de un enfermedad parasitaria, por ejemplo, enfermedad de Chagas, tripanosomiasis africana humana o leishmaniasis, particularmente leishmaniasis visceral.

Se proporciona adicionalmente un método de tratamiento o prevención de una enfermedad parasitaria, por ejemplo, enfermedad de Chagas, tripanosomiasis africana humana o leishmaniasis, particularmente leishmaniasis visceral, método que comprende administrar a un sujeto humano que lo necesite, una cantidad terapéuticamente efectiva de N-(4-fluoro-3-(2-morfolinoimidazo[1,2-b)[1,2,4]triazin-6-il)fenil)pirrolidina-1-carboxamida, o una de sus sales farmacéuticamente aceptable.

Composiciones y formulaciones

Aunque es posible que, para uso en los métodos de la invención, un compuesto de Fórmula (I) o una de sus sales farmacéuticamente aceptable se pueden administrar en forma de substancia a granel, por lo general es preferible presentar el ingrediente activo en una formulación farmacéutica, por ejemplo, en la que el agente está mezclado con por lo menos un vehículo farmacéuticamente aceptable seleccionado con respecto a la ruta de administración deseada y a la práctica farmacéutica estándar.

El término "vehículo" se refiere a un diluyente, excipiente, y/o vehículo con el que se administra un compuesto activo. Las composiciones farmacéuticas de la invención pueden contener combinaciones de más de un vehículo. Tales vehículos farmacéuticos pueden ser líquidos estériles, tales como agua, disoluciones salinas, disoluciones acuosas de dextrosa, disoluciones acuosas de glicerol, y aceites, incluyendo los de petróleo, animal, vegetal o de origen sintético, tales como aceite de cacahuete, aceite de soja, aceite mineral, aceite de sésamo y similares. Las disoluciones de agua o disoluciones acuosas, disoluciones salinas y disoluciones acuosas de dextrosa y glicerol

se emplean preferentemente como vehículos, particularmente para disoluciones inyectables. Los vehículos farmacéuticos adecuados se describen en "Remington Pharmaceutical Sciences" por E.W. Martin, 18th Edition. La elección del vehículo farmacéutico se puede seleccionar con respecto a la deseada ruta de administración y práctica farmacéutica estándar. Las composiciones farmacéuticas pueden comprender, además del vehículo, cualquier aglomerante(s), lubricante(s), agente(s) de suspensión, agente(s) de revestimiento, y/o agente(s) solubilizante.

La frase "farmacéuticamente aceptable", como se usa aquí, se refiere a sales, entidades moleculares y otros ingredientes de composiciones que son fisiológicamente tolerables y no producen típicamente reacciones inapropiadas cuando se administran a un mamífero (por ejemplo, ser humano). De forma adecuada, tal como se utiliza aquí, la expresión "farmacéuticamente aceptable" quiere decir aprobado por una agencia reguladora del gobierno federal o estatal para su uso en mamíferos, y más particularmente en los seres humanos, o listado en la farmacopea de EE.UU. u otros textos generalmente reconocidos, por ejemplo, the International Union of Pure and Applied Chemistry (IUPAC) Handbook of Pharmaceutical Salts, 2011 Edition.

Un "excipiente farmacéuticamente aceptable" quiere decir un excipiente que es útil en la preparación de una composición farmacéutica que es generalmente segura, no tóxica y ni biológicamente ni de otro modo indeseable, e incluye un excipiente que es aceptable para uso veterinario así como para uso farmacéutico humano. Un "excipiente farmacéuticamente aceptable" tal como se usa en la presente solicitud, incluye tanto uno como más de uno de estos excipientes.

Los compuestos de la invención se pueden formular para la administración de cualquier manera conveniente para uso en medicina humana o veterinaria, por analogía con la formulación de antibacterianos, tales como agentes antituberculosos, o la formulación de agentes antimalaria.

Los compuestos de la invención se formularán normalmente, pero no necesariamente, en forma de composiciones farmacéuticas antes de la administración a un paciente. En un aspecto, la invención se refiere a una composición farmacéutica que comprende un compuesto de Fórmula (I), o una de sus sales farmacéuticamente aceptable. En otro aspecto la invención se refiere a una composición farmacéutica que comprende un compuesto de Fórmula (I), o una de sus sales farmacéuticamente aceptable, junto con por lo menos un portador farmacéuticamente aceptable. El vehículo debe ser "aceptable" en el sentido de ser compatible con los otros ingredientes de la formulación y no

perjudicial para su receptor.

Una cantidad terapéuticamente efectiva del compuesto de la presente invención se puede determinar por métodos conocidos en la técnica. Las cantidades terapéuticamente efectivas dependerán de la edad y del estado fisiológico general del sujeto, de la vía de administración y de la formulación farmacéutica usada. Las dosis terapéuticas estarán generalmente entre alrededor de 1 y 2.000 mg/día, por ejemplo, entre alrededor de 500 y 2.000 mg/día. La dosis diaria empleada para el tratamiento humano estará en el intervalo de 1 a 2.000 mg, que pueden administrarse en una o dos dosis diarias, por ejemplo, dependiendo de la ruta de administración y el estado del sujeto. Cuando la composición comprende unidades de dosificación, cada unidad contendrá de 1 mg a 2 g de ingrediente activo. Cuando la forma de dosificación es un comprimido, el peso total del comprimido es apropiadamente 1.000 mg o más bajo.

La presente invención se refiere adicionalmente a una composición farmacéutica que comprende un compuesto de Fórmula (I), o una de sus sales farmacéuticamente aceptable.

La presente invención se refiere adicionalmente a una composición farmacéutica para el tratamiento de una enfermedad parasitaria, por ejemplo la enfermedad de Chagas, tripanosomiasis africana humana o leishmaniasis, particularmente la leishmaniasis visceral, que comprende un compuesto de Fórmula (I) o una de sus sales farmacéuticamente aceptable.

La presente invención se refiere más adicionalmente a una composición farmacéutica que comprende un compuesto de Fórmula (I), o una de sus sales farmacéuticamente aceptable junto con por lo menos un vehículo farmacéuticamente aceptable.

La presente invención se refiere incluso más adicionalmente a una composición farmacéutica que comprende a) un compuesto de Fórmula (I) o una de sus sales farmacéuticamente aceptable, y b) un excipiente o vehículo farmacéuticamente aceptable.

Se apreciará que las composiciones farmacéuticas para uso según la presente invención pueden estar en forma oral, parenteral, transdérmica, inhalación, sublingual, tópica, implante, nasal, o suspensiones entéricamente administradas (u otras mucosamente administradas), cápsulas o comprimidos, que se pueden formular de manera convencional usando uno o más (por lo menos uno) vehículos o excipientes farmacéuticamente aceptables. En un aspecto, la composición farmacéutica se formula

para administración oral.

Las composiciones farmacéuticas de la invención incluyen aquellas en una forma adaptada para uso oral en mamíferos incluyendo seres humanos.

Las composiciones farmacéuticas de la invención incluyen aquellas en una forma adaptada para uso oral y se pueden usar para el tratamiento de una enfermedad parasitaria, por ejemplo la enfermedad de Chagas, tripanosomiasis africana humana o leishmaniasis, particularmente la leishmaniasis visceral, en mamíferos incluyendo seres humanos.

El compuesto de la invención se puede administrar para aplicaciones inmediatas, retardadas, modificadas, sostenidas, por pulsos o de liberación controlada.

La composición se puede formular para administración por cualquier ruta conveniente. Para el tratamiento de una enfermedad parasitaria, por ejemplo la enfermedad de Chagas, tripanosomiasis africana humana o la leishmaniasis, particularmente leishmaniasis visceral, las composiciones pueden estar en la forma de comprimidos, cápsulas, polvos, gránulos, pastillas, aerosoles o preparaciones líquidas, para uso oral.

Los comprimidos y cápsulas para administración oral pueden estar en forma de presentación de dosis unitaria, y pueden contener excipientes convencionales tales como agentes aglomerantes, por ejemplo, jarabe, acacia, gelatina, sorbitol, tragacanto, o polivinilpirrolidona; cargas, por ejemplo lactosa, azúcar, almidón de maíz, fosfato de calcio, sorbitol o glicina; lubricantes de comprimidos, por ejemplo estearato de magnesio, talco, polietilenglicol o sílice; disgregantes, por ejemplo almidón de patata; o agentes humectantes aceptables tales como laurilsulfato de sodio. Los comprimidos se pueden revestir según métodos bien conocidos en la práctica farmacéutica normal. Las preparaciones líquidas orales pueden estar en la forma de, por ejemplo, suspensiones acuosas o aceitosas, disoluciones, emulsiones, jarabes o elixires, o se pueden presentar en forma de un producto seco para reconstitución con agua u otro vehículo adecuado antes de su uso. Tales preparaciones líquidas pueden contener aditivos convencionales, tales como agentes de suspensión, por ejemplo, sorbitol, metilcelulosa, jarabe de glucosa, gelatina, hidroxietilcelulosa, carboximetilcelulosa, gel de estearato de aluminio o grasas comestibles hidrogenadas, agentes emulsionantes, por ejemplo, lecitina, monooleato de sorbitán, o acacia; vehículos no acuosos (que pueden incluir aceites comestibles), por ejemplo, aceite de almendras, ésteres aceitosos tales como glicerina, propilenglicol, o alcohol etílico; conservantes, por ejemplo, p-hidroxibenzoato de metilo o

propilo o ácido sórbico, y, si se desea, agentes saborizantes o colorantes convencionales.

Un compuesto de Fórmula (I), o una de sus sales farmacéuticamente aceptable, puede ser el único agente terapéutico en las composiciones de la invención, o puede estar presente en la formulación en combinación con uno o más (por lo menos uno) agentes terapéuticos adicionales.

La invención proporciona de este modo, en un aspecto adicional, una combinación que comprende (a) un compuesto de Fórmula (I), o una de sus sales farmacéuticamente aceptable, y (b) por lo menos un agente terapéutico adicional. La combinación comprende además opcionalmente por lo menos un vehículo farmacéuticamente aceptable. En un aspecto de la invención, se proporciona una composición farmacéutica que comprende un compuesto de Fórmula (I), o una de sus sales farmacéuticamente aceptable, junto con por lo menos un vehículo farmacéuticamente aceptable y uno o más (por lo menos uno) agentes terapéuticos adicionales.

Los ejemplos de tales uno o más (por lo menos uno) agentes terapéuticos adicionales son agentes anti-leishmania, que incluyen, pero no están limitados a, miltefosina, paromomicina, estibugluconato de sodio, antimoniato de meglumina, desoxicolato de anfotericina B o anfotericina B liposomal. En un aspecto de la invención para el tratamiento oral el agente terapéutico adicional es miltefosina. Tal quimioterapia se determina a juicio del médico responsable usando las combinaciones de fármacos preferidas. Además de los anteriormente mencionados, se pueden emplear también futuros agentes terapéuticos anti-leishmania que surgen de estudios clínicos como uno o más (por lo menos uno) agentes terapéuticos adicionales en una combinación con un compuesto de Fórmula (I).

En otro aspecto, la invención proporciona una combinación que comprende un compuesto de Fórmula (I) o una de sus sales farmacéuticamente aceptable, junto con uno o más (por lo menos uno) agentes terapéuticos adicionales, tales como un agente antiparasitario, un agente anti-SIDA o anti-VIH, o un agente anti-TB.

En un aspecto adicional, el uno o más (por lo menos uno) agentes terapéuticos adicionales es, por ejemplo, un agente útil para el tratamiento de una enfermedad parasitaria en un mamífero, una vacuna terapéutica, un agente anti-TB o un agente para el tratamiento del VIH/SIDA.

Los compuestos de Fórmula (I), o una de sus sales farmacéuticamente aceptable, y agente(s) terapéutico(s) adicional(es) se pueden emplear en combinación por

administración simultánea en una composición farmacéutica unitaria que incluye ambos agentes. Alternativamente, la combinación se puede administrar por separado en composiciones farmacéuticas separadas, incluyendo cada una uno de los agentes de una manera secuencial en la que, por ejemplo, un compuesto de Fórmula (I) o una de sus sales farmacéuticamente aceptable se administra primero y el otro agente segundo y viceversa. Tal administración secuencial puede estar próxima en el tiempo (por ejemplo, simultáneamente) o remota en el tiempo. Por ejemplo, la administración del otro agente de varios minutos a varias decenas de minutos después de la administración del primer agente, y la administración del otro agente de varias horas a varios días después de la administración del primer agente está dentro del alcance de la invención, en la que el lapso de tiempo no está limitado. Por ejemplo, un agente se puede administrar una vez al día, y el otro agente se puede administrar 2 o 3 veces al día, o un agente se puede administrar una vez a la semana, y el otro agente se puede administrar una vez al día.

Cuando la administración es secuencial, o bien el compuesto de la presente invención o uno o más (por lo menos uno) agentes terapéuticos adicionales se puede administrar primero. Cuando la administración es simultánea, la combinación se puede administrar ya sea en la misma o en diferente composición farmacéutica. Cuando se combinan en la misma formulación se apreciará que el compuesto y los agentes deben ser estables y compatibles entre sí y con los otros componentes de la formulación. Cuando se formulan por separado se pueden proporcionar en cualquier formulación conveniente, convenientemente de tal manera como es conocido para tales compuestos en la técnica.

Durante un régimen de tratamiento, se apreciará que la administración de cada agente de la combinación se puede repetir una o más (por lo menos una) veces.

Además, los agentes se pueden administrar en las mismas o diferentes formas de dosificación, por ejemplo, un agente se puede administrar tópicamente y otro compuesto se puede administrar oralmente. Apropiadamente, ambos agentes se administran oralmente.

Las combinaciones se pueden presentar en forma de un kit de combinación. Por el término "kit de combinación" "o kit de partes" como se utiliza aquí, se entiende la composición o composiciones farmacéuticas que se utilizan para administrar la combinación según la invención. Cuando los agentes de la combinación se administran simultáneamente, el kit de combinación puede contener los agentes en una única composición farmacéutica, tal como un comprimido, o en composiciones farmacéuticas separadas. Cuando los agentes no se administran simultáneamente, el kit de

combinación contendrá cada agente en composiciones farmacéuticas separadas, ya sea en un solo paquete o en composiciones farmacéuticas separadas en paquetes separados. El kit de combinación también puede estar provisto de instrucciones, tal como instrucciones de dosificación y administración. Tales instrucciones de dosificación y administración pueden ser del tipo que se proporciona a un médico, por ejemplo, mediante una etiqueta de producto farmacéutico, o pueden ser del tipo que se proporcionan por un médico, tales como instrucciones para un paciente.

En un aspecto, el uno o más (por lo menos uno) agentes terapéuticos adicionales es una vacuna terapéutica. Un compuesto de Fórmula (I), o una de sus sales farmacéuticamente aceptable, de este modo se puede administrar en conjunción con la vacunación contra la infección parasitaria. Las vacunas veterinarias existentes para la leishmaniasis incluyen canieish y leishmune.

Un compuesto de Fórmula (I), o una de sus sales farmacéuticamente aceptable, se pueden i) administrar a un individuo que ha sido previamente vacunado contra la infección parasitaria; ii) administrar a un individuo que se vacuna subsecuentemente contra la infección parasitaria; o iii) se puede co-administrar con una vacuna contra la infección parasitaria, ya sea mediante la administración del compuesto de la invención y la vacuna conjuntamente en la misma forma de dosificación o co-administrar el compuesto de la invención y la vacuna en formas de dosificación separadas.

Cuando un compuesto de Fórmula (I), o una de sus sales farmacéuticamente aceptable se usa en combinación con uno o más (por lo menos uno) agentes terapéuticos adicionales, la dosis del compuesto o agente puede diferir de aquella cuando se usa el compuesto o agente solo. Las dosis apropiadas se apreciarán fácilmente por los expertos en la técnica. Se apreciará que la cantidad de un compuesto de la invención y uno o más (por lo menos uno) agentes terapéuticos adicionales requeridos para el uso en el tratamiento variará con la naturaleza de la afección a tratar y la edad y el estado del paciente y será en última instancia a discreción del médico o veterinario asistente.

Abreviaturas

Al describir la invención, los elementos químicos se identifican según la Tabla Periódica de los Elementos. Las abreviaturas y símbolos utilizados son según el uso común de tales abreviaturas y símbolos por los expertos en las técnicas químicas. Se usan aquí las siguientes abreviaturas:

AIDS Síndrome de Inmunodeficiencia Adquirida

approx.	aproximadamente
CDCl3	Cloroformo deuterado
CLND	Detección de nitrógeno quimiluminiscente
CO2	Dióxido de carbono
DAPI	4',6-diamidino-2-fenilindol
DAST	Trifluoruro de dietilaminoazufre
DCM	Diclorometano
DIPEA	Diisopropiletilamina
DMAP	4-Dimetilaminopiridina
DMEM	Medio Eagle modificado por Dulbecco
DMF	N,N-dimetilformamida
DMSO	Dimetilsulfóxido
DMSO-d6	Dimetilsulfóxido deuterado
Et2O	Éter dietílico
EtOAc	Acetato de etilo
EtOH	Etanol
FBS	Suero bovino fetal
g	gramos
GFP	Proteína fluorescente verde
h	horas
H2O	Agua
HCl	Ácido clorhídrico
HEPES	ácido 4-(2-hidroxietil)-1-piperazinaetanosulfónico
HIV	Virus de Inmunodeficiencia Humana
HPLC	Cromatografía de líquidos de alta resolución

Hz	Hertz
l	litros
LCMS	Cromatografía de líquidos/espectrometría de masas
M	Molar
MeCN	Acetonitrilo
MeOH	Metanol
min	minutos
ml	mililitros
mmol	milimoles
mM	Milimolar
µM	Micromolar
MEM	2-metoxietoximetilo
MS	Espectro de masas
N	Concentración normal
NaOH	Hidróxido de sodio
NMR	Espectroscopia de Resonancia Magnética Nuclear
PBS	Disolución salina tamponada con fosfato
PBS-A	Seroalbúmina bovina
Pd(dppf)Cl2.DCM	[1,1'-Bis(difenilfosfino)ferroceno]dicloropaladio (II), complejo con diclorometano
PMA	12-miristato-13-acetato de forbol
RB	De fondo redondo
RPMI	Roswell Park Memorial Institute
RT/rt	Temperatura Ambiente
THF	Tetrahidrofurano

THP	Tetrahidropiranilo
THP-1	Línea celular de leucemia monocítica aguda humana
TLC	Cromatografía en capa fina

Ejemplos

Los siguientes ejemplos ilustran la invención, como guía para el profesional experto para preparar y utilizar los compuestos, composiciones y métodos de la invención. Aunque se describen realizaciones particulares de la invención, el profesional experto apreciará que se pueden hacer varios cambios y modificaciones. Las referencias a las preparaciones llevadas a cabo en una manera similar a, o por el método general de, otras preparaciones, pueden incluir variaciones en parámetros de rutina tales como tiempo, temperatura, condiciones de preparación, cambios menores en las cantidades de reactivos, etc.

Se registraron espectros de Resonancia Magnética Nuclear del protón (^{1}H NMR), y los desplazamientos químicos se expresan en partes por millón (ppm) campo abajo del patrón interno de tetrametilsilano (TMS). Las abreviaturas para los datos de NMR son las siguientes: s=singlete, d=doblete, t=triplete, q=cuadruplete, m=multiplete, dd= doblete de dobletes, dt=doblete de tripletes, app=aparente, br=ancho. Los espectros de masas se obtuvieron utilizando técnicas de ionización de electrospray (ES). Todas las temperaturas se indican en grados centígrados.

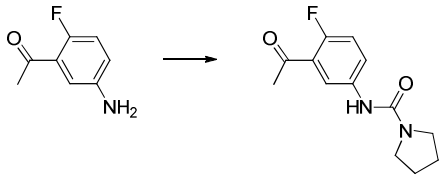
Las reacciones que implican hidruros metálicos (incluyendo hidruro de sodio) y reactivos organometálicos se llevan a cabo en atmósfera de argón o nitrógeno a menos que se especifique lo contrario.

En los siguientes Intermedios y Ejemplos, en los que se ha identificado la estereoquímica relativa del compuesto, esta se indica tanto en el nombre como en la estructura del compuesto.

En algunos de los siguientes Intermedios y Ejemplos, los materiales de partida se identifican por referencia a otros números de Intermedio o Ejemplo. Esto no significa que el material real (o “lote”) obtenido de cualquier Intermedio o Ejemplo particular se usó necesariamente en una etapa subsecuente ejemplificada aquí, sino que se usa como un medio abreviado de denotar el nombre del compuesto relevante.

Los nombres de los intermedios y ejemplos se han obtenido usando el programa de nomenclatura de compuestos en “ChemBioDraw Ultra v12” o “ACD Name Pro 6.02”.

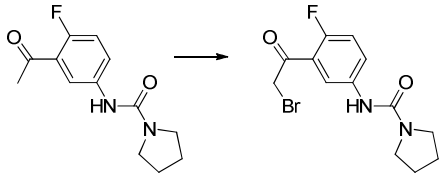
Intermedio 2. N-(3-acetil-4-fluorofenil)pirrolidina-1-carboxamida



Una disolución agitada de 1-(5-amino-2-fluoro-fenil)etanona (Intermedio 1, comprado, por ejemplo, en APOLLO) (10,0 g, 65,3 mmol) y DMAP (400 mg, 3,3 mmol) en piridina (100 ml) y DCM (400 ml) a rt se trató con cloruro de pirrolidina-1-carbonilo (comprado en ALDRICH) (13,08 g, 97,9 mmol). La reacción se agitó a 50ºC durante 16-72 horas hasta que la TLC (hexano/EtOAc 1:1) reveló que la reacción se había completado. La reacción se concentró a continuación a vacío a 60ºC, el jarabe oscuro residual se diluyó con DCM (400 ml), se lavó con salmuera (200 ml) y la fase orgánica se secó ($MgSO_4$), se concentró a vacío para dar un polvo que se trituró con 1:1 EtOAc:Et_2O, se agitó a rt durante 12 h a continuación se recogió por filtración y se secó para dar N-(3-acetil-4-fluoro-fenil)pirrolidina-1-carboxamida (13,55 g, 53,6 mmol, 82% de rendimiento) en forma de un polvo ligeramente lila.

^{1}H NMR (500 MHz, DMSO-d_6): δ 8,37 (1H, s), 7,94 (1H, dd, *J* = 6,7 Hz, 2,8 Hz), 7,85-7,81 (1H, m), 7,23 (1H, dd, *J* = 10,9 Hz, 9,0 Hz), 3,38-3,34 (4H, m), 2,56 (3H, d, *J* = 4,6 Hz), 1,88-1,83 (4H, m).

Intermedio 3. N-(3-(2-bromoacetil)-4-fluorofenil)pirrolidina-1-carboxamida.



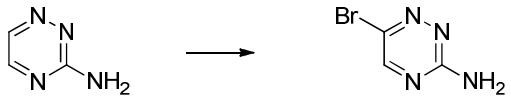
Se disolvió N-(3-acetil-4-fluoro-fenil)pirrolidina-1-carboxamida (Intermedio 2) (11,7 g, 46,8 mmol) en THF (400 ml), se enfrió a 0ºC y se trató porción a porción con tribromuro de trimetil(fenil)amonio (comprado en ALDRICH) (17,58 g, 46,8 mmol). La reacción se dejó calentar a rt, a continuación se agitó durante la noche previamente a la concentración a vacío. El sólido residual se disolvió en DCM (500 ml), se lavó con agua (2 x 200 ml), salmuera 200 ml y disolución acuosa saturada de hidrogenocarbonato de sodio (200 ml), a continuación se secó ($MgSO_4$), se filtró y concentró. El sólido residual se trituró a continuación con EtOAc/Et_2O (1:1) primero, a continuación con EtOAc (200 ml), se recogió por filtración y se secó a vacío para dar N-[3-(2-bromoacetil)-4-fluoro-

fenil]pirrolidina-1-carboxamida (12,47 g, 34,1 mmol, 73% de rendimiento) que contenía approx. 5% de N-(3-acetil-4-fluoro-fenil)pirrolidina-1-carboxamida y 5% de N-(3-(2,2-dibromoacetil)-4-fluorofenil)pirrolidina-1-carboxamida.

¹H NMR (500 MHz, DMSO-d_6): δ 8,40 (1H, s), 8,02 (1H, dd, *J* = 6,6 Hz, 2,9 Hz), 7,90-7,85 (1H, m), 7,27 (1H, dd, *J* = 10,9 Hz, 9,0 Hz), 4,78 (2H, d, *J* = 2,4 Hz), 3,39-3,33 (4H, m), 1,88-1,84 (4H, m),

Intermedio 5. 6-Bromo-1,2,4-triazin-3-amina.

Intermedio 5. Método A (modificado de U.S. Pat. Appl. Publ. 2011/0212967), 01 Sep 2011).



1,2,4-Triazin-3-amina (Intermedio 4, comprado en ALDRICH) (22,47 g, 233,8 mmol) se disolvió en dioxano (400 ml) a rt, a continuación se añadió agua (400 ml) para dar una disolución que se enfrió a 0ºC. A continuación la reacción se trató con 1-bromopirrolidina-2,5-diona (N-bromosuccinimida) (42,45 g, 238,5 mmol), se agitó a 0ºC durante 10 min y a continuación se dejó calentar a RT y se agitó durante 4 h hasta que la TLC indicó el consumo completo del material de partida TLC (hexano/EtOAc 1:1). La mezcla de reacción se enfrió a continuación a 0ºC, se diluyó con EtOAc (500 ml) y se añadió K_2CO_3 (33 g) en polvo. La bifase resultante se separó. La fase acuosa se apartó y la fase orgánica se lavó con salmuera (1 x 200 ml), se secó ($MgSO_4$) y concentró a vacío. La suspensión resultante se trituró en 250 ml de Et_2O con agitación durante la noche, para dar un polvo fluido que se recogió por filtración, se lavó con Et_2O enfriado con hielo y se secó a vacío para dar 6-bromo-1,2,4-triazin-3-amina (13,9 g, 77,5 mmol, 33% de rendimiento) en forma de polvo marrón. Se recuperó material adicional de la primera fase acuosa: A la primera capa acuosa de color oscuro inicial se añadió EtOAc (200 ml) dando como resultado una emulsión que se filtró a través de un sinterizado grueso y se separó la bifase resultante. La fase acuosa se extrajo con EtOAc exhaustivamente, se combinaron todos los extractos orgánicos, se lavaron con salmuera, se secaron ($MgSO_4$) y concentraron para dar 7,5 g adicionales de producto (90% puro por LCMS).

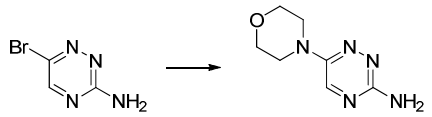
¹H NMR (500 MHz, DMSO-d_6): δ 8,41 (1H, s), 7,50 (2H, m br).

Intermedio 5 Método B.

Una disolución de 1,2,4-triazin-3-amina (Intermedio 4, comprado en ALDRICH) (3,0 g, 31,2 mmol) en agua (200+100 ml) se enfrió a 0-5ºC. Se añadió gota a gota bromo (4 ml, 78 mmol) durante 45 min, a continuación la mezcla de reacción se agitó durante la noche a temperatura ambiente. Cuando se había consumido todo el material de partida según la TLC (50% EtAcO:EtOH (3:1)/ciclohexano), se añadió una disolución acuosa saturada de Na_2SO_3 (100 ml) a la mezcla de reacción y a continuación la mezcla se basificó a pH 12 por adición de disolución acuosa de NaOH 2 N. La mezcla se extrajo con acetato de etilo (2 × 200 ml). Las capas orgánicas combinadas se secaron sobre sulfato de sodio, se filtraron y concentraron a presión reducida para dar 6-bromo-1,2,4-triazin-3-amina (sólido amarillo pálido, 2,51 g).

^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6): δ 8,40 (1H, s), 7,47 (2H, m br).

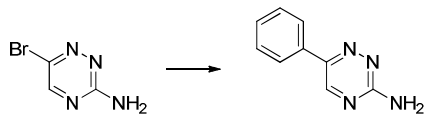
Intermedio 6. 6-Morfolino-1,2,4-triazin-3-amina.



6-Bromo-1,2,4-triazin-3-amina (Intermedio 5) (4,5 g, 25,7 mmol) se cargó en porciones iguales en tres viales de microondas de 20 ml provisto de barras de agitación, a continuación se añadió a cada uno morfolina (8,0 ml). Los viales sellados se sonicaron durante 5 min a 60ºC para asegurar que se obtenía una disolución completa antes de calentar a 120ºC durante 1 h tiempo después del cual la TLC (100% EtOAc) indicó el consumo completo del material de partida. Las reacciones se combinaron, se concentraron a vacío hasta una goma marrón que formó azeótropo con EtOAc (20 ml x 3), DCM (20 ml) a continuación MeOH (20 ml) hasta que se obtuvo una goma dura. Esta se diluyó a continuación con 10 ml of MeOH y la disolución se trató con amoniaco 7 N en MeOH (50 ml), se agitó durante 30 min y la disolución se concentró a vacío para dar una goma espesa. La purificación por cromatografía (100% EtOAc a 15% amoniaco metanólico 7 M en EtOAc) dio 6-morfolino-1,2,4-triazin-3-amina (1,75 g, 9,66 mmol, 38% de rendimiento) en forma de un polvo blancuzco.

^{1}H NMR (500 MHz, DMSO-d_6): δ 8,30 (1H, s), 6,39 (2H, m br), 3,72 (4H, m), 3,31 (4H, m).

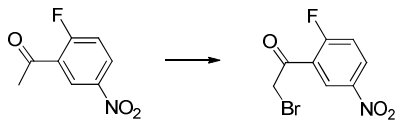
Intermedio 7. 6-Fenil-1,2,4-triazin-3-amina.



A una disolución de 6-bromo-1,2,4-triazin-3-amina (Intermedio 5) (3,0 g, 17,1 mmol) y 4,4,5,5-tetrametil-2-fenil-1,3,2-dioxaborolano (comprado en MAYBRIDGE) (5,25 g, 25,7 mmol) en 1,4-dioxano (100 ml) en un matraz de RB de 250 ml se añadió una disolución de carbonato de potasio (7,1 g, 51,4 mmol) en agua (20 ml). La disolución resultante se desoxigenó burbujeando a su través una corriente de nitrógeno durante 10 min antes de la adición de $Pd(dppf)Cl_2$.DCM (650 mg, 0,8 mmol). A la reacción se le acopló a continuación un condensador de reflujo en un globo de nitrógeno y se calentó a 90ºC. Después de 4 h la TLC (1:1 EtOAc/Hexanos) indicó la formación de producto limpio con el consumo completo del material de partida. La mezcla de reacción se enfrió, se diluyó con EtOAc (200 ml) y agua (200 ml), el precipitado interfacial se retiró por filtración a través de un embudo sinterizado y se separó la bifase. La capa acuosa se extrajo con EtOAc (3 x 50 ml) y se combinaron las capas orgánicas, se lavaron con salmuera y se secaron con $MgSO_4$ y se concentraron a vacío. La suspensión resultante se trituró con Et_2O:EtOAc 5:1 y se recogió por filtración, se lavó con EtOAc enfriado con hielo y se secó a vacío. El filtrado se enfrió a 0ºC, se trituró y se aisló por filtración un lote adicional de producto, que cuando se combinó con el lote inicial dio 6-fenil-1,2,4-triazin-3-amina en forma de un sólido marrón fluido (2,06 g, 11,3 mmol, 66% de rendimiento).

^{1}H NMR (500 MHz, DMSO-d_6): δ 8,81 (1H, s), 8,01-7,98 (2H, m), 7,53-7,48 (2H, m), 7,44 (1H, m), 7,34 (2H, s br).

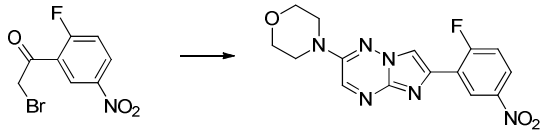
Intermedio 9. 2-Bromo-1-(2-fluoro-5-nitrofenil)etanona.



A 1-(2-fluoro-5-nitro-fenil)etanona (Intermedio 8, comprado en ENAMINA) (5,52 g, 30,1 mmol) en THF (100 ml) se añadió una disolución de tribromuro de trimetil(fenil)amonio (10,3 g, 27,4 mmol) en THF (50 ml) gota a gota, y se agitó durante la noche a rt. La mezcla de reacción se filtró para retirar sólido, el disolvente se retiró a vacío y el material en bruto se cromatografió (0-60% EtOAc/heptano). Las fracciones que contienen producto se combinaron y se retiró disolvente a vacío para dar 2-bromo-1-(2-fluoro-5-nitro-fenil)etanona (6,50 g, 22,3 mmol, 82% de rendimiento). Contenía algunas impurezas, con relación al material de partida/material sobrebromado pero se consideró suficientemente pura para su uso en las etapas subsecuentes.

^{1}H NMR (500 MHz, $CDCl_3$): δ 8,83 (1H, m), 8,48 (1H, m), 7,41 (1H, m), 4,52 (2H, d, *J* = 4,8 Hz)

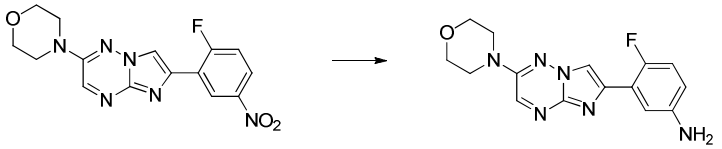
Intermedio 10. 4-(6-(2-Fluoro-5-nitrofenil)imidazo[1,2-b][1,2,4]triazin-2-il)morfolina.



6-Morfolino-1,2,4-triazin-3-amina (Intermedio 9) (260 mg,1,36 mmol) y 2-bromo-1-(2-fluoro-5-nitro-fenil)etanona (comprada en ENAMINA, 476 mg,1,64 mmol) en MeCN (10 ml) se agitaron a 60ºC durante la noche. La mezcla de reacción se enfrió, se repartió entre 2M NaOH/EtOAc, las capas orgánicas se separaron, se lavaron con agua, salmuera, se secaron y el disolvente se retiró a vacío. El material en bruto se cromatografió (10-100% EtOAc/heptano) para dar 4-[6-(2-fluoro-5-nitro-fenil)imidazo[1,2-b][1,2,4]triazin-2-il]morfolina (140 mg, 0,36 mmol, 27% de rendimiento)

^{1}H NMR (500 MHz, DMSO-d_6): δ 8,99 (1H, m), 8,35 (1H, d, *J* = 4,2 Hz), 8,27 (1H, m), 7,66 (1H, dd, *J* = 9,1, 10,3 Hz), 3,78 (4H, m), 3,59 (4H, m).

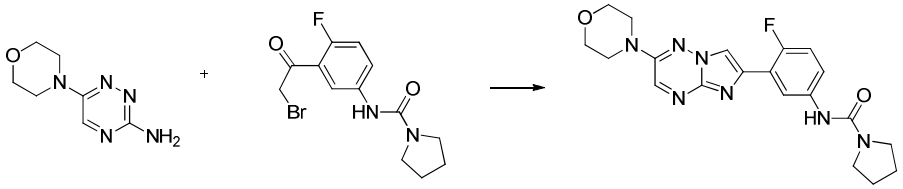
Intermedio 11. 4-Fluoro-3-(2-morfolinoimidazo[1,2-b][1,2,4]triazin-6-il)anilina.



A 4-[6-(2-fluoro-5-nitro-fenil)imidazo[1,2-b][1,2,4]triazin-2-il]morfolina (Intermedio 10) (140 mg, 0,40 mmol) en etanol (8 ml) se añadió hierro (182 mg, 3,25 mmol) a continuación cloruro de amonio (87 mg,1,63 mmol) en agua (2 ml) y la mezcla se agitó a 80ºC durante 3 horas. La mezcla de reacción se filtró en caliente a través celite, se lavó a su través con MeOH caliente. El disolvente se retiró a vacío, y el material en bruto se repartió entre agua/EtOAc. Las capas orgánicas se separaron, se lavaron con salmuera, se secaron y el disolvente se retiró a vacío. Se añadió MeCN y se recogió el sólido resultante, se lavó con MeCN se secó a vacío para dar 4-fluoro-3-(2-morfolinoimidazo[1,2-b][1,2,4]triazin-6-il)anilina (120 mg, 0,36 mmol, 89% de rendimiento).

^{1}H NMR (500 MHz, DMSO-d_6): δ 8,68 (1H, s), 8,04 (1H, d, *J* = 4,1 Hz), 7,43 (1H, m), 6,95 (1H, dd, *J* = 8,7, 11.1 Hz), 6,53 (1H, m), 5,09 (2H, s), 3,77 (4H, m), 3,55 (4H, m).

Ejemplo 1. N-(4-fluoro-3-(2-morfolinoimidazo[1,2-b][1,2,4]triazin-6-il)fenil)pirrolidina-1-carboxamida.



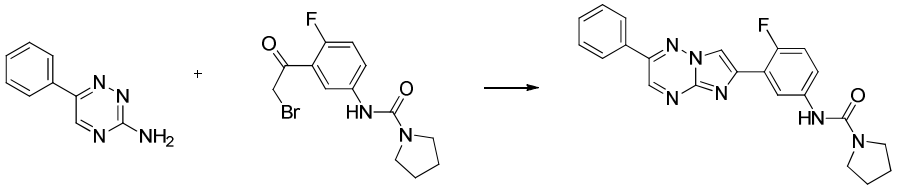
6-Morfolino-1,2,4-triazin-3-amina (Intermedio 6) (1,26 g, 6,9 mmol) en EtOH (80 ml) seco se calentó a 60ºC para dar una disolución, que se trató a continuación porción a porción con agitación con N-[3-(2-bromoacetil)-4-fluoro-fenil]pirrolidina-1-carboxamida (Intermedio 3) (90% de pureza que contiene impurezas no bromadas y dibromadas, 2,30 g, 6,9 mmol) para dar una disolución. La reacción se agitó a 60ºC durante 72 h, tiempo para el que se había consumido toda la bromocetona. La reacción se dejó enfriar a rt con agitación durante la noche dando como resultado la formación de un precipitado, que se recuperó por filtración sobre un embudo de adición sinterizado. El sólido blancuzco se lavó rápidamente con EtOH enfriado con hielo y se secó para dar N-[4-fluoro-3-(2-morfolinoimidazo[1,2-b][1,2,4]triazin-6-il)fenil]pirrolidina-1-carboxamida (1,28 g, 3,1 mmol, 44% de rendimiento) en forma de un sólido cristalino amarillo pálido.

El filtrado se concentró a vacío, a continuación se diluyó con DCM (100 ml), se lavó con hidrogenocarbonato de sodio acuoso saturado (100 ml) y salmuera (100 ml), se secó ($MgSO_4$) y se concentró. La cromatografía (de 100% de EtOAc a 10% de amoniaco metanólico 7M en EtOAc) y la recogida de las fracciones limpias dio un sólido que después de la trituración en EtOH enfriado con hielo la recogida por filtración dio unos 850 mg adicionales de producto (aproximadamente 90% de pureza). Este material se recristalizó en EtOH caliente y se aislaron cristales finos por filtración y se muestra que son >99% por LCMS de alta resolución.

Se combinaron ambas cosechas, se redisolvó en EtOH (100 ml) y se concentró lentamente a vacío. El precipitado se enfrió con agitación y se recogió por filtración para dar un peso total de 1,91 g (66% de rendimiento).

^{1}H NMR (500 MHz, DMSO-d_6): δ 8,70 (1H, s), 8,35 – 8,30 (2H, m), 8,12 (1H, d, *J* = 4,1 Hz), 7,62 (1H, ddd, *J* = 8,9 Hz, 4,5 Hz, 2,9 Hz), 7,18 (1H, dd, *J* = 10,9 Hz, 8,9 Hz), 3,77 (4H, m), 3,56 (4H, m), 3,39 (4H, m), 1,87 (4H, m).

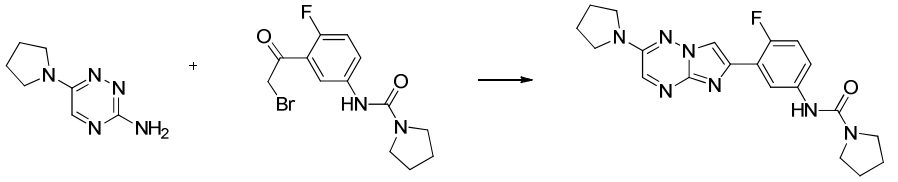
Ejemplo 2. N-(4-fluoro-3-(2-fenilimidazo[1,2-b][1,2,4]triazin-6-il)fenil)pirrolidina-1-carboxamida.



Una suspensión de 6-fenil-1,2,4-triazin-3-amina (Intermedio 7) (777 mg, 4,47 mmol) en EtOH (50,0 ml) se calentó a 50ºC para formar una disolución que se trató porción a porción con N-[3-(2-bromoacetil)-4-fluoro-fenil]pirrolidina-1-carboxamida (Intermedio 3) (1,44 g, 4,38 mmol). Después de calentar a 60ºC durante 3 d se formó un precipitado. La reacción enfriada se filtró a través de un embudo de adicción sinterizado, el residuo se lavó con EtOH enfriado en hielo (10 ml) y se secó a vacío para dar N-[4-fluoro-3-(2-fenilimidazo[1,2-b][1,2,4]triazin-6-il)fenil]pirrolidina-1-carboxamida (1,09 g, 2,68 mmol, 60% de rendimiento) en forma de un polvo amarillo.

¹H NMR (500 MHz, DMSO-d_6): δ 9,25 (1H, s), 8,60 (1H, d, *J* = 4,0 Hz), 8,47 (1H, dd, *J* = 6,8 Hz, 2,8 Hz), 8,40 (1H, s), 8,18 - 8,15 (2H, m), 7,71 (1H, ddd, *J* = 8,9 Hz, 4,5 Hz, 2,8 Hz), 7,64 - 7,61 (3H, m), 7,26 (1H, dd, *J* = 10,8 Hz, 9,0 Hz), 3,41 (4H, m), 1,88 (4H, m).

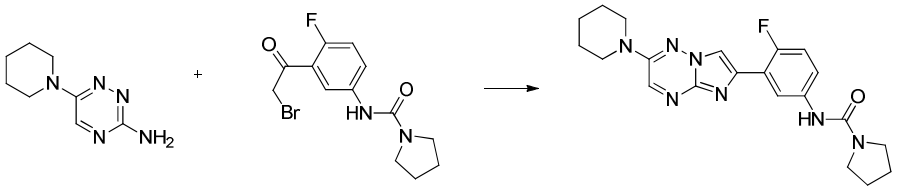
Ejemplo 3. N-(4-fluoro-3-(2-(pirrolidin-1-il)imidazo[1,2-b][1,2,4]triazin-6-il)fenil)pirrolidina-1-carboxamida.



El Ejemplo 3 se preparó según un procedimiento similar al del Ejemplo 1 a partir de 6-pirrolidin-1-il-1,2,4-triazin-3-amina (preparada a su vez según un procedimiento similar al del intermedio 6) (250 mg, 1,52 mmol) y N-[3-(2-bromoacetil)-4-fluoro-fenil]pirrolidina-1-carboxamida (Intermedio 3) (491 mg, 1,49 mmol) en EtOH (10 ml) para dar N-[4-fluoro-3-(2-pirrolidin-1-ilimidazo[1,2-b][1,2,4]triazin-6-il)fenil]pirrolidina-1-carboxamida (234 mg, 0,57 mmol, 37% de rendimiento) en forma de un polvo amarillo.

¹H NMR (500 MHz, DMSO-d_6): δ 8,38 (1H, s), 8,32 (1H, dd, *J* = 6,9 Hz, 2,9 Hz), 8,30 (1H, s), 8,05 (1H, d, *J* = 4,2 Hz), 7,62-7,57 (1H, m), 7,16 (1H, dd, *J* = 11,0 Hz, 9,1 Hz), 3,55-3,49 (4H, m), 3,42-3,37 (4H, m), 2,01-1,96 (4H, m), 1,89-1,84 (4H, m).

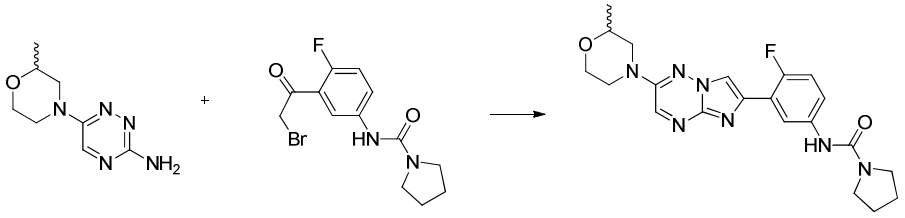
Ejemplo 4. N-(4-fluoro-3-(2-(piperidin-1-il)imidazo[1,2-b][1,2,4]triazin-6-il)fenil)pirrolidina-1-carboxamida.



El Ejemplo 4 se preparó según un procedimiento similar al del Ejemplo 1 a partir de 6-piperidin-1-il-1,2,4-triazin-3-amina (preparada a su vez según un procedimiento similar al del Intermedio 6) (150 mg, 0,84 mmol) y N-[3-(2-bromoacetil)-4-fluoro-fenil]pirrolidina-1-carboxamida (Intermedio 3) (270 mg, 0,82 mmol) en EtOH (10 ml) para dar N-[4-fluoro-3-(2-pirrolidin-1-ilimidazo[1,2-b][1,2,4]triazin-6-il)fenil]piperidine-1-carboxamida (56 mg, 0,12 mmol, 14% de rendimiento) en forma de un polvo blancuzco.

¹H NMR (500 MHz, DMSO-d_6): δ 8,71 (1H, s), 8,34-8,32 (2H, m), 8,08 (1H, d, *J* = 4,1 Hz), 7,63-7,59 (1H, m), 7,20-7,15 (1H, m), 3,58 (4H, m), 3,39 (4H, m), 1,87 (4H, m), 1,64 (6H, m).

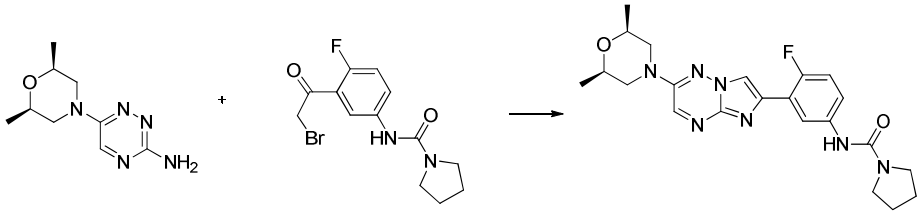
Ejemplo 5. (+,-)-N-(4-fluoro-3-(2-(2-metilmorfolino)imidazo[1,2-b][1,2,4]triazin-6-il)fenil)pirrolidina-1-carboxamida. (+,-) denota un racemato.



El Ejemplo 5 se preparó según un procedimiento similar al del Ejemplo 1 a partir de 6-(2-metilmorfolin-4-il)-1,2,4-triazin-3-amina (preparada a su vez según un procedimiento similar al del Intermedio 6) (240 mg, 1,23 mmol) y N-[3-(2-bromoacetil)-4-fluoro-fenil]pirrolidina-1-carboxamida (Intermedio 3) (350 mg, 1,06 mmol) en EtOH (10 ml) para dar N-(4-fluoro-3-(2-(2-metilmorfolino)imidazo[1,2-b][1,2,4]triazin-6-il)fenil)pirrolidina-1-carboxamida (203 mg, 0,47 mmol, 38% de rendimiento) en forma de un polvo amarillo.

¹H NMR (500 MHz, DMSO-d_6): δ 8,70 (1H, s), 8,34 (1H, dd, *J* = 6,9 Hz, 2,7 Hz), 8,31 (1H, s), 8,11 (1H, d, *J* = 4,1 Hz), 7,64-7,58 (1H, m), 7,17 (1H, dd, *J* = 10,8 Hz, 9,2 Hz), 4,1 (1H, d, *J* = 12,8 Hz), 4,03 (1H, d, *J* = 13,1 Hz), 3,96 (1H, dd, *J* = 3,5 Hz, 11,6 Hz), 3,71-3,60 (2H, m), 3,39 (4H, m), 3,02 (1H, td, *J* = 12,7 Hz, 3,5 Hz), 2,70 (1H, dd, *J* = 12,8 Hz, 10,6 Hz), 1,87 (4H, m), 1,18 (3H, d, *J* = 6,2 Hz).

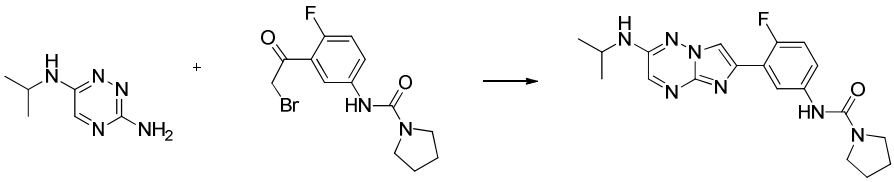
Ejemplo 6. N-(3-(2-((2S,6R)-2,6-dimetilmorfolino)imidazo[1,2-b][1,2,4]triazin-6-il)-4-fluorofenil)pirrolidina-1-carboxamida. (enantiómero individual).



El Ejemplo 6 se preparó según un procedimiento similar al del Ejemplo 1 a partir de 6-[(2S,6R)-2,6-dimetilmorfolin-4-il]-1,2,4-triazin-3-amina (preparada a su vez según un procedimiento similar al del Intermedio 6) (128 mg, 0,61 mmol) y N-[3-(2-bromoacetil)-4-fluoro-fenil]pirrolidina-1-carboxamida (Intermedio 3) (211 mg, 0,64 mmol) en EtOH (10 ml) para dar N-[3-[2-[(2S,6R)-2,6-dimetilmorfolin-4-il]imidazo[1,2-b][1,2,4]triazin-6-il]-4-fluoro-fenil]pirrolidina-1-carboxamida (130 mg, 0,29 mmol, 47% de rendimiento) en forma de un polvo amarillo.

^{1}H NMR (500 MHz, DMSO-d_6): δ 8,71 (1H, s), 8,33 (1H, dd, *J* = 6,9 Hz, 2,8 Hz), 8,31 (1H, s), 8,12 (1H, d, *J* = 4,1 Hz), 7,63-7,58 (1H, m), 7,17 (1H, dd, *J* = 11,0 Hz, 9,0 Hz), 4,14-4,09 (2H, m), 3,76-3,67 (2H, m), 3,40 (4H, m), 2,62 (2H, dd, *J* = 13,0 Hz, 10,7 Hz), 1,87 (4H, m), 1,18 (6H, d, *J* = 6,2 Hz).

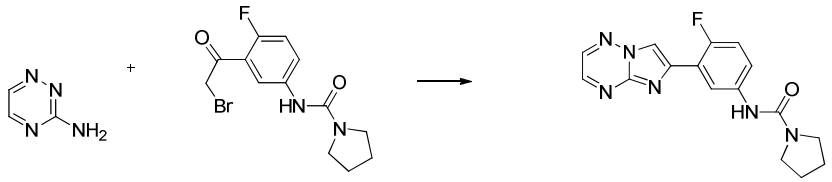
Ejemplo 7. N-(4-fluoro-3-(2-(isopropilamino)imidazo[1,2-b][1,2,4]triazin-6-il)fenil)pirrolidina-1-carboxamida.



El Ejemplo 7 se preparó según un procedimiento similar al del Ejemplo 1 a partir de N^6-isopropil-1,2,4-triazine-3,6-diamina (preparada a su vez según un procedimiento similar al del Intermedio 6) (200 mg, 1,31 mmol) y N-[3-(2-bromoacetil)-4-fluoro-fenil]pirrolidina-1-carboxamida (Intermedio 3) (408 mg, 1,24 mmol) en EtOH (10 ml) para dar N-(4-fluoro-3-(2-(isopropilamino)imidazo[1,2-b][1,2,4]triazin-6-il)fenil)pirrolidina-1-carboxamida (203 mg, 0,5 mmol, 38% de rendimiento) en forma de un polvo rosa.

^{1}H NMR (500 MHz, DMSO-d_6): δ 8,31 (1H, s), 8,28 (1H, dd, *J* = 6,8 Hz, 2,6 Hz), 8,08 (1H, s), 8,00 (1H, d, *J* = 4,1 Hz), 7,61-7,57 (1H, m), 7,52 (1H, d, *J* = 7,1 Hz), 7,18-7,12 (1H, m), 3,87 (1H, hp, *J* = 6,7 Hz), 3,40-3,36 (4H, m), 1,89-1,84 (4H, m), 1,23 (6H, d, *J* = 6,7 Hz).

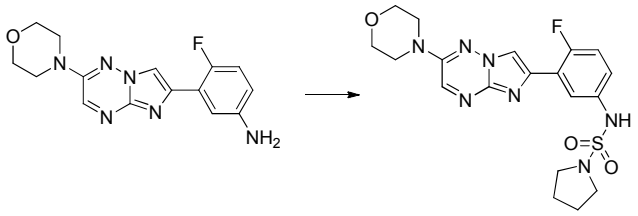
Ejemplo 8. N-(4-fluoro-3-(imidazo[1,2-b][1,2,4]triazin-6-il)fenil)pirrolidina-1-carboxamida.



El Ejemplo 8 se preparó según un procedimiento similar al del Ejemplo 1 a partir de 1,2,4-triazine-3,6-diamina (preparada a su vez según un procedimiento similar al del Intermedio 6) (58,3 mg, 0,61 mmol) y N-[3-(2-bromoacetil)-4-fluoro-fenil]pirrolidina-1-carboxamida (200 mg, 0,61 mmol) en DMF (2,0 ml) para dar N-(4-fluoro-3-(imidazo[1,2-b][1,2,4]triazin-6-il)fenil)pirrolidina-1-carboxamida (20,0 mg, 0,06 mmol, 10% de rendimiento) en forma de un polvo blanco.

^{1}H NMR (500 MHz, DMSO-d_6): δ 8,70 (1H, d, *J* = 2,0 Hz), 8,63 (1H, d, *J* = 2,0 Hz), 8,57 (1H, d, *J* = 4,0 Hz), 8,45 (1H, dd, *J* = 6,8 Hz, 2,8 Hz), 8,37 (1H, s), 7,72-7,68 (1H, m), 7,24 (1H, dd, *J* = 10,8 Hz, 9,0 Hz), 3,42-3,38 (4H, m), 1,89-1,86 (4H, m).

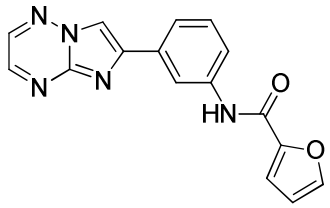
Ejemplo 10. N-(4-fluoro-3-(2-morfolinoimidazo[1,2-b][1,2,4]triazin-6-il)fenil)pirrolidina-1-sulfonamida.

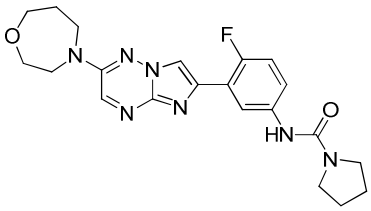
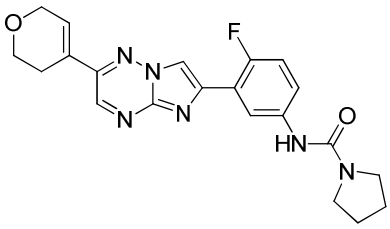


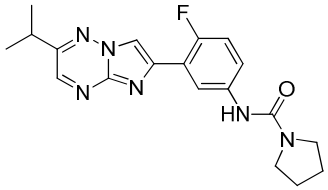
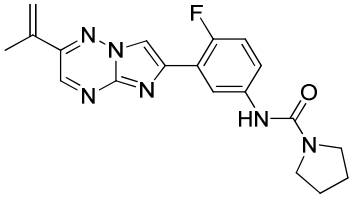
A 4-fluoro-3-(2-morfolinoimidazo[1,2-b][1,2,4]triazin-6-il)anilina (Intermedio 11) (40 mg, 0,127 mmol) en DCM (1ml)/piridina (1,5 ml) se añadió DMAP (1,5 mg, 0,013 mmol), se agitó durante 5 minutos y se añadió cloruro de pirrolidina-1-sulfonilo (26 mg, 0,153 mmol) en piridina (0,5 ml). La mezcla de reacción se calentó en un tubo sellado a 50ºC durante 4 horas. Adicionalmente se añadió cloruro de pirrolidina-1-sulfonilo (26 mg, 0,153 mmol) y continuó la agitación durante la noche. La mezcla de reacción se enfrió, se añadió DCM (5 ml) adicional y se lavó con agua, HCl 1M, y salmuera. La capa orgánica se recogió vía un separador de fases y el disolvente se retiró a vacío. El material en bruto se purificó por LCMS prep. (0-95% Ácido) para dar N-[4-fluoro-3-(2-morfolinoimidazo[1,2-b][1,2,4]triazin-6-il)fenil]pirrolidina-1-sulfonamida (10 mg, 0,021 mmol, 16% de rendimiento).

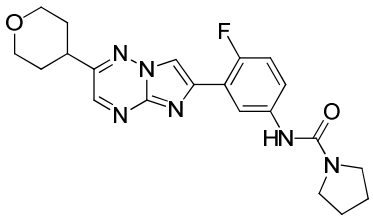
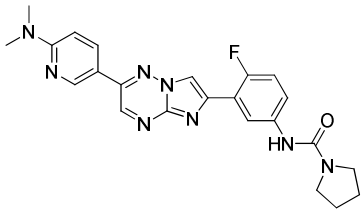
¹H NMR (500 MHz, DMSO-d_6): δ 9,91 (1H, s), 8,72 (1H, s), 8,14 (1H, d, *J* = 4,2 Hz), 8,10 (1H, dd, *J* = 2,8, 6,6 Hz), 7,30–7,19 (2H, m), 3,77 (4H, m), 3,57 (4H, m), 3,20 (4H, m), 1,74 (4H, m).

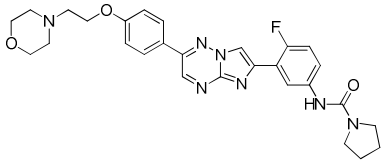
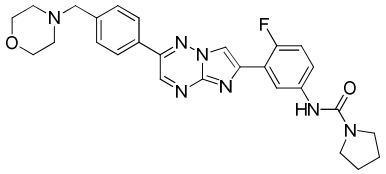
Los siguientes Ejemplos se prepararon según procedimientos análogos a los descritos anteriormente.

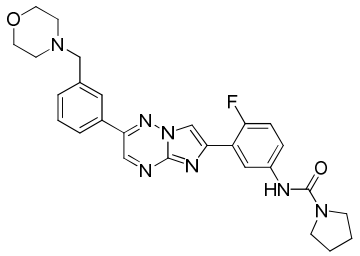
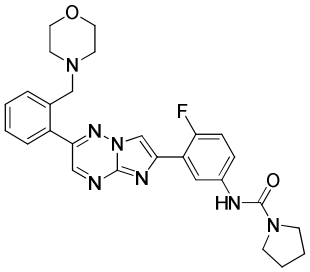
Ejemplo	**Estructura**	**Nombre químico**	**Datos físicos (^{1}H NMR, MS)**
Ejemplo 9		N-(3-(imidazo[1,2-b][1,2,4]triazin-6-il)fenil)furan-2-carboxamida	¹H NMR (500 MHz, DMSO-d_6): δ 10,31 (1H, s), 8,90 (1H, s), 8,67 (1H, d, *J* = 2,0 Hz), 8,58 (1H, d, *J* = 2,0 Hz), 8,51 (1H, m), 7,97 (1H, m), 7,86-7,81 (2H, m), 7,47 (1H, t, *J* = 8,0 Hz), 7,41 (1H, d, *J* = 3,5 Hz), 6,73 -6,71 (1H, m), MS: *m/z:* 306 [M+H]

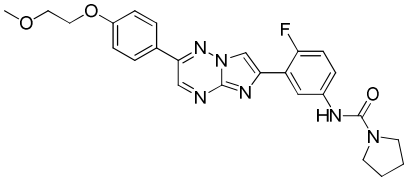
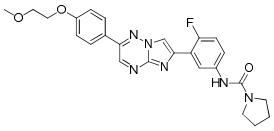
Ejemplo 11		N-(3-(2-(1,4-oxazepan-4-il)imidazo[1,2-b][1,2,4]triazin-6-il)-4-fluorofenil)pirrolidina-1-carboxamida	¹H NMR (500 MHz, DMSO-d_6): δ 8,62 (1H, s), 8,33 (1H, dd, *J* = 5,4 Hz), 8,30 (1H, s), 8,06 (1H, d, *J* = 3,4 Hz), 7,61 (1H, m), 7,14 (1H, t, *J* = 9,7 Hz), 3,85-3,76 (6H, m), 3,71-3,65 (2H, m), 3,42-3,35 (4H, m), 1,97-1,91 (2H, m), 1,89-1,83 (4H, m), MS: *m/z*: 426 [M+H]
Ejemplo 12		N-(3-(2-(3,6-dihidro-2H-piran-4-il)imidazo[1,2-b][1,2,4]triazin-6-il)-4-fluorofenil)pirrolidina-1-carboxamida	¹H NMR (400 MHz, DMSO-d_6): δ 9,06 (1H, s), 8,45 (1H, d, *J*= 4), 8,42 (1H, dd, *J*= 6,8; 2,8), 8,35 (1H, s), 7,67 (1H, m), 7,22 (1H, dd, *J*= 10,9; 9,1), 7,12 (1H, m), 4,36 (2H, m), 3,87 (2H, t, *J*= 5,4), 3,39 (4H, m), 2,58 (2H, m), 1,86 (4H, m) MS: m/z: 409 [M+H]

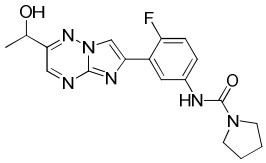
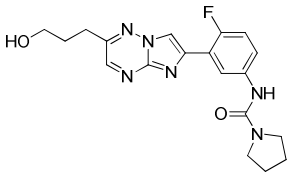
Ejemplo 13		N-(4-fluoro-3-(2-isopropilimidazo[1,2-b][1,2,4]triazin-6-il)fenil)pirrolidina-1-carboxamida	^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$): δ 8,39 (1H, s), 8,35 (1H, d, *J*= 4), 8,03 (1H, m), 7,98 (1H, d, *J*= 6,3), 7,13 (1H, dd, *J*=10,9; 9,0), 6,33 (1H, s br), 3,48 (4H, m), 3,48 (1H, m), 2,00 (4H, m), 1,43 (6H, d, *J*= 6,8) MS: m/z: 369 [M+H]
Ejemplo 14		N-(4-fluoro-3-(2-(prop-1-en-2-il)imidazo[1,2-b][1,2,4]triazin-6-il)fenil)pirrolidina-1-carboxamida	^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$): δ 9,12 (1H, s), 8,49 (1H, d, *J*= 4,0), 8,43 (1H, dd, *J*= 6,6, 2,9), 8,36 (1H, s br), 7,68 (1H, m), 7,23 (1H, dd, *J*= 10,8, 9,0), 6,25 (1H, s), 5,74 (1H, s), 3,40 (4H, m), 2,21 (3H, s), 1,87 (4H, m) MS: m/z: 367 [M+H]

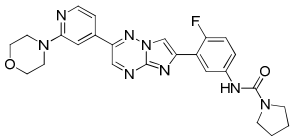
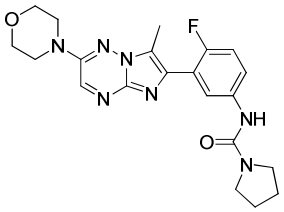
Ejemplo 15		N-(4-fluoro-3-(2-(tetrahidro-2H-piran-4-il)imidazo[1,2-b][1,2,4]triazin-6-il)fenil)pirrolidina-1-carboxamida	¹H NMR (400 MHz, $CDCl_3$): δ 8,39 (1H, s), 8,37 (1H, d, *J*= 4,0), 8,00 (2H, m), 7,14 (1H, dd, *J*= 10,9, 8,8), 6,33 (1H, s), 4,16 (2H, m), 3,61 (2H, dt, *J*= 11,4, 2,7), 3,48 (4H, m), 3,14 (1H, m), 2,09-1,91 (8H, m) MS: m/z: 411 [M+H]
Ejemplo 16		N-(3-(2-(6-(dimetilamino)piridin-3-il)imidazo[1,2-b][1,2,4]triazin-6-il)-4-fluorofenil)pirrolidina-1-carboxamida	^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$): δ 8,86 (1H, s), 8,83 (1H, d), 8,40 (1H, d), 8,14 (1H, dd), 8,02 (2H, m), 7,16 (1H, t), 6,68 (1H, d), 6,37 (1H, s), 3,51 (4H, m), 3,24 (6H, s), 2,03 (4H, m), MS: *m/z:* 447 [M+H]

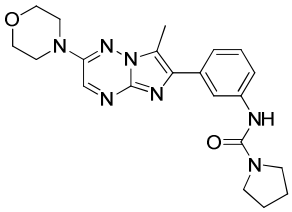
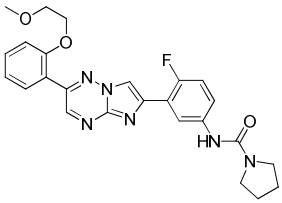
Ejemplo 17		N-(4-fluoro-3-(2-(4-(2-morfolinoetoxi)fenil) imidazo[1,2-b][1,2,4]triazin-6-il)fenil)pirrolidina-1-carboxamida	^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$): δ 8,88 (1H, s), 8,44 (1H,s), 8,03 (2H, m), 8,0 (2H, d), 7,16 (1H, t), 7,11 (2H, d), 6,38 (1H,s,b), 4,24 (2H, m), 3,78 (4H, m), 3,51 (4H, m), 2,88 (2H, m), 2,64 (4H, m), 2,03 (4H, m), MS: *m/z:* 532 [M+H]
Ejemplo 18		N-(4-fluoro-3-(2-(4-(morfolinometil)fenil)imidazo[1,2-b][1,2,4]triazin-6-il)fenil)pirrolidina-1-carboxamida	^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$): δ 8,92 (1H,s), 8,48 (1H, d), 8,05 (2H, m), 8,0 (2H, d), 7,59 (2H, d), 7,17 (1H, t), 6,37 (1H, s br), 3,77 (4H, m), 3,63 (2H, s), 3,51 (4H, m), 2,52 (4H, m), 2,03 (4H, m), MS: *m/z:* 502 [M+H]

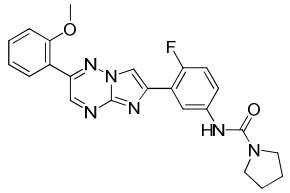
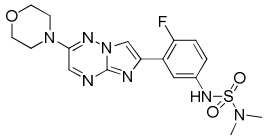
Ejemplo 19		N-(4-fluoro-3-(2-(3-(morfolinometil)fenil)imidazo[1,2-b][1,2,4]triazin-6-il)fenil)pirrolidina-1-carboxamida	^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$): δ 8,94 (1H,s), 8,49 (1H, d), 8,04 (3H, m), 7,92 (1H, m), 7,56 (2H, dd), 7,17 (1H, m), 6,37 (1H, s br), 3,77 (4H, m), 3,64 (2H, s, b), 3,50 (4H, m), 2,52 (4H, m), 2,02 (4H, m), MS: *m/z:* 502 [M+H]
Ejemplo 20		N-(4-fluoro-3-(2-(2-(morfolinometil)fenil)imidazo[1,2-b][1,2,4]triazin-6-il)fenil)pirrolidina-1-carboxamida	^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$): δ 8,65 (1H,s), 8,40 (1H, d), 8,03 (2H, m), 7,50 (4H, m), 7,15 (1H, m), 6,37 (1H, s br), 3,67 (2H, s, b) 3,50 (4H, m), 3,33 (4H, m), 2,28 (4H, m), 2,02 (4H, m), MS: *m/z:* 502 [M+H]

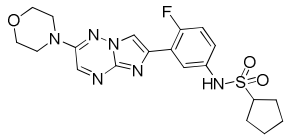
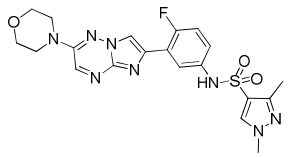
Ejemplo 21		N-(4-fluoro-3-(2-(4-(2-metoxietoxi)fenil)imidazo[1,2-b][1,2,4]triazin-6-il)fenil)pirrolidina-1-carboxamida	^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$): δ 8,89 (1H, s), 8,44 (1H, s), 8,03 (2H, m), 8,0 (2H, d), 7,15 (3H, m), 6,38 (1H, s, b), 4,26 (2H, m), 3,83 (2H, m), 3,51 (7H, m), 2,03 (4H, m), MS: *m/z:* 477 [M+H]
Ejemplo 22		N-(4-fluoro-3-(2-(4-(2-metoxietoxi)fenil)imidazo[1,2-b][1,2,4]triazin-6-il)fenil)pirrolidina-1-carboxamida	^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$): δ 8,89 (1H, s), 8,44 (1H, s), 8,03 (2H, m), 8,0 (2H, d), 7,15 (3H, m), 6,38 (1H, s br), 4,26 (2H, m), 3,83 (2H, m), 3,51 (7H, m), 2,03 (4H, m), MS: *m/z:* 477 [M+H]

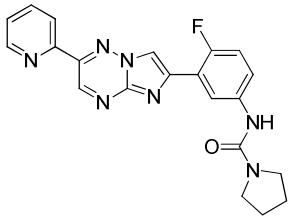
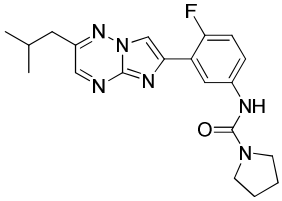
Ejemplo 24		(+,-)-N-(4-fluoro-3-(2-(1-hidroxietil)imidazo[1,2-b][1,2,4]triazin-6-il)fenil)pirrolidina-1-carboxamida	¹H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) 8,75 (1H, s), 8,49 (1H, d, *J*= 4,0), 8,41 (1H, dd, *J*= 6,8, 2,8), 8,36 (1H, s), 7,70-7,66 (1H, m), 7,25-7,20 (1H, m), 5,9 (1H, d, *J*= 4,8), 4,95-4,89 (1H, m), 3,42-3,36 (4H, m), 1,88-1,85 (4H, m), 1,51 (3H, d, *J*= 6,6) MS: m/z: 371 [M+H]
Ejemplo 25		N-(4-fluoro-3-(2-(3-hidroxipropil)imidazo[1,2-b][1,2,4]triazin-6-il)fenil)pirrolidina-1-carboxamida	¹H NMR (400 MHz, DMSO-d_6): δ 8,59 (1H, s), 8,44 (1H, d, *J*= 3,8), 8,41-8,39 (1H, m), 8,35 (1H, s), 7,69-7,65 (1H, m),7,24-7,19 (1H, m), 4,59 (1H, m br), 3,53-3,50 (2H, m br), 3,41-3,38 (4H, m br), 2,96-2,92 (2H, m), 1,93-1,86 (6H, m) MS: m/z: 385 [M+H]

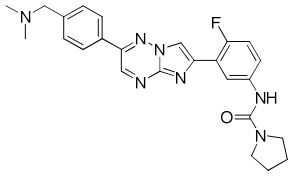
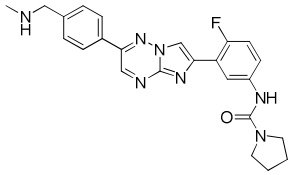
Ejemplo 26		N-(4-fluoro-3-(2-(2-morfolinopiridin-4-il)imidazo[1,2-b][1,2,4]triazin-6-il)fenil)pirrolidina-1-carboxamida	¹H NMR (400 MHz, $CDCl_3$): δ 8,87 (1H, s), 8,50 (1H, d, *J*= 3,5), 8,40 (1H, d, *J*= 5,3), 8,05-8,02 (2H, m), 7,25 (1H, s), 7,20-7,13 (2H, m), 6,36 (1H, s), 3,90-3,88 (4H, m), 3,67-3,65 (4H, m), 3,51-3,48 (4H, m), 2,03-2,00 (4H, m) MS: m/z: 489 [M+H]
Ejemplo 27		N-(4-fluoro-3-(7-metil-2-morfolinoimidazo[1,2-b][1,2,4]triazin-6-il)fenil)pirrolidina-1-carboxamida	¹H NMR (400 MHz, DMSO-d_6): δ 8,63 (1H, s), 8,26 (1H, s), 7,83 (1H, dd, *J*= 6,8, 2,8), 7,63-7,59 (1H, m), 7,18 (1H, dd, *J*=10,1, 9,1), 3,79-3,76 (4H, m), 3,60-3,57 (4H, m), 3,39-3,35 (4H, m), 2,42 (3H, d, *J*= 3,0), 1,87-1,84 (4H, m) MS: m/z: 426 [M+H]

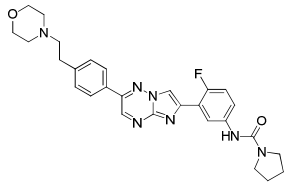
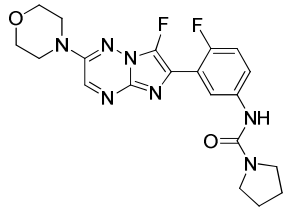
Ejemplo 28		N-(3-(7-metil-2-morfolinoimidazo[1,2-b][1,2,4]triazin-6-il)fenil)pirrolidina-1-carboxamida	¹H NMR (400 MHz, DMSO-d_6): δ 8,58 (1H, s), 8,23 (1H, s), 8,07 (1H, t, *J*= 1,8),7,55-7,53 (1H, m), 7,44-7,42 (1H, m), 7,31 (1H, t, *J*= 7,8), 3,79-3,77 (4H, m), 3,59-3,57 (4H, m), 3,41-3,36 (4H, s), 2,65 (3H, s), 1,88-1,85 (4H, m) MS: m/z: 408 [M+H]
Ejemplo 29		N-(4-fluoro-3-(2-(2-(2-metoxietoxi)fenil)imidazo[1,2-b][1,2,4]triazin-6-il)fenil)pirrolidina-1-carboxamida	¹H NMR (400 MHz, $CDCl_3$): δ 9,04 (1H, s), 8,41 (1H, d, *J*= 3,8), 8,03-7,99 (2H, m), 7,77-7,74 (1H, m), 7,53-7,49 (1H, m), 7,18-7,07 (3H, m), 6,38 (1H, s), 4,26 (2H, t, *J*= 4,5), 3,75 (2H, t, *J*= 4,5), 3,51-3,47 (4H, m), 3,43 (3H, s), 2,02-1,99 (4H, m) MS: m/z: 477 [M+H]

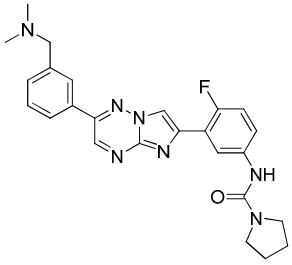
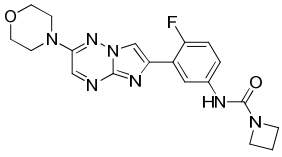
Ejemplo 30		N-(4-fluoro-3-(2-(2-metoxifenil)imidazo[1,2-b][1,2,4]triazin-6-il)fenil)pirrolidina-1-carboxamida	¹H NMR (400 MHz, $CDCl_3$): δ 9,92 (1H, s), 8,42 (1H, d, *J*= 4,0), 8,04-8,00 (2H, m), 7,75-7,72 (1H, m), 7,55-7,51 (1H, m), 7,18-7,08 (3H, m), 6,38 (1H, s), 3,94 (3H, s), 3,49 (4H, t, *J*= 6,5), 2,01 (4H, t, *J*= 6,5) MS: m/z: 433 [M+H]
Ejemplo 32		N-(4-fluoro-3-(2-morfolinoimidazo[1,2-b][1,2,4]triazin-6-il)fenil)-N'-dimetilsulfamida	¹H NMR (400 MHz, DMSO-d_6): δ 9,99 (1H, s), 8,71 (1H, s), 8,15 (1H, d, *J*=4,2 Hz), 8,09 (1H, dd, *J*= 3, 6,4 Hz), 7,31-7,19 (2H, m), 3,77 (4H, m), 3,58 (4H, m), 2,73 (6H, s) MS: m/z: 422 [M+H]

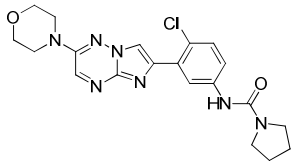
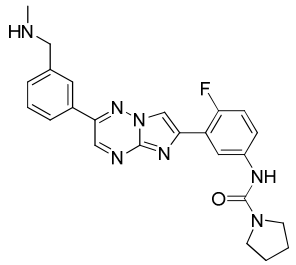
Ejemplo 33		N-(4-fluoro-3-(2-morfolinoimidazo[1,2-b][1,2,4]triazin-6-il)fenil)ciclopentano-sulfonamida	¹H NMR (400 MHz, CD3OD): δ 8,59 (1H, s), 8,12 (1H, d, *J*=4,2 Hz), 7,93 (1H, m), 7,34 (1H, m), 7,20 (1H, m), 3,87 (4H, m), 3,63 (4H, m), 2,05 (5H, m), 1,80 (2H, m), 1,64 (2H, m)) MS: m/z: 447 [M+H]
Ejemplo 34		N-(4-fluoro-3-(2-morfolinoimidazo[1,2-b][1,2,4]triazin-6-il)fenil)-1,3-dimetil-1H-pirazol-4-sulfonamida	¹H NMR (400 MHz, DMSO-d_6): δ 10,17 (1H, s), 8,73 (1H, s), 8,13 (2H, m), 7,99 (1H, m), 7,25 (1H, m), 7,13 (1H, m), 3,77 (4H, m), 3,73 (3H, s), 3,57 (4H, m), 2,19 (3H, s) MS: m/z: 473 [M+H]

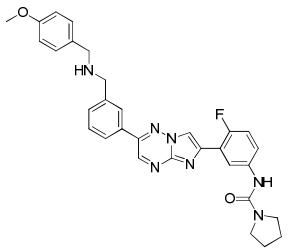
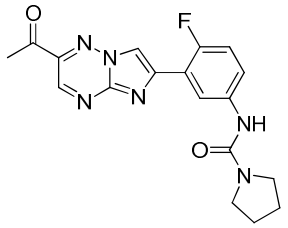
Ejemplo 35		N-(4-fluoro-3-(2-(piridin-2-il)imidazo[1,2-b][1,2,4]triazin-6-il)fenil)pirrolidina-1-carboxamida	¹H NMR (400 MHz, DMSO-d_6): δ 9,44 (1H, s), 8,82-8,81 (1H, m), 8,61 (1H, d, *J*= 3,8), 8,44 (1H, dd, *J*=6,8, 2,8), 8,40 (1H, s), 8,32-8,30 (1H, m), 8,11-8,06 (1H, m), 7,74-7,70 (1H, m), 7,64-7,61 (1H, m), 7,28-7,23 (1H, m), 3,42-3,38 (4H, m), 1,89-1,85 (4H, m) MS: m/z: 404 [M+H]
Ejemplo 36		N-(4-fluoro-3-(2-isobutilimidazo[1,2-b][1,2,4]triazin-6-il)fenil)pirrolidina-1-carboxamida	¹H NMR (400 MHz, DMSO-d_6): δ 8,59 (1H, s), 8,46 (1H, d, *J*= 4,0), 8,40 (1H, dd, *J*= 6,8, 2,8), 8,35 (1H, s), 7,69-7,65 (1H, m), 7,24-7,19 (1H, m), 3,41-3,36 (4H, m), 2,76 (2H, d, *J*= 7,1), 2,20-2,09 (1H, m), 1,88-1,85 (4H, m), 0,97 (6H, d, *J*= 6,6) MS: m/z: 383 [M+H]

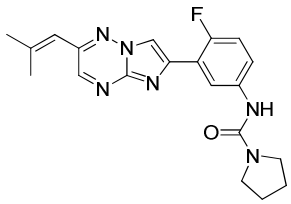
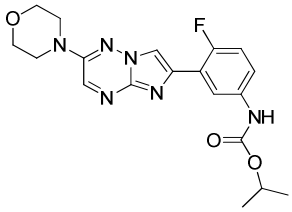
Ejemplo 37		N-(3-(2-(4-((dimetilamino)metil)fenil)imidazo[1,2-b][1,2,4]triazin-6-il)-4-fluorofenil)pirrolidina-1-carboxamida	¹H NMR (400 MHz, DMSO-d_6): δ 9,22 (1H, s), 8,56 (1H, d, *J*= 4,0), 8,44 (1H, dd, *J*= 6,8, 2,8), 8,37 (1H, s), 8,12-8,10 (2H, m), 7,72-7,68 (1H, m), 7,53 (2H, d, *J*=8,3), 7,27-7,22 (1H, m), 3,49 (2H, s), 3,42-3,38 (4H, m), 2,19 (6H, s), 1,89-1,85 (4H, m) MS: m/z: 460 [M+H]
Ejemplo 38		N-(4-fluoro-3-(2-(4-((metilamino)metil)fenil)imidazo[1,2-b][1,2,4]triazin-6-il)fenil)pirrolidina-1-carboxamida	¹H NMR (400 MHz, DMSO-d_6): δ 9,24 (1H, s), 8,57 (1H, d, *J*= 4,0), 8,46 (1H, dd, *J*= 6,8, 2,8), 8,37 (1H, s), 8,20 (1H, s br), 8,15-8,13 (2H, m), 7,71-7,67 (1H, m), 7,59 (2H, d, *J*=8,3), 7,24 (1H, dd, *J*= 10,9, 9,1), 3,88 (2H, s), 3,42-3,39 (4H, m), 2,38 (3H, s), 1,89-1,85 (4H, m) MS: m/z: 446 [M+H]

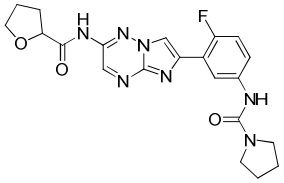
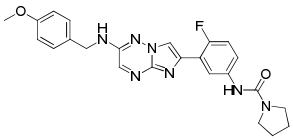
Ejemplo 39		N-(4-fluoro-3-(2-(4-(2-morfolinoetil)fenil)imidazo[1,2-b][1,2,4]triazin-6-il)fenil)pirrolidina-1-carboxamida	¹H NMR (400 MHz, $CDCl_3$): δ 8,89 (1H, s), 8,44 (1H, d, *J*= 3,8), 8,05-8,01 (2H, m), 7,94 (2H, d, *J*= 8,3), 7,43 (2H, d, *J*= 8,3), 7,17-7,12 (1H, m), 6,36 (1H, s), 3,78-3,75 (4H, m), 3,49 (4H, t, *J*= 6,5), 2,93-2,90 (2H, m), 2,69-2,65 (2H, m), 2,57-2,55 (4H, m), 2,02-1,99 (4H, m) MS: m/z: 516 [M+H]
Ejemplo 40		N-(4-fluoro-3-(7-fluoro-2-morfolinoimidazo[1,2-b][1,2,4]triazin-6-il)fenil)pirrolidina-1-carboxamida	¹H NMR (400 MHz, DMSO-d_6): δ 8,71 (1H, s), 8,32 (1H, s), 8,08 (1H, dd, *J*= 6,6, 2,8), 7,66-7,62 (1H, m), 7,19 (1H, dd, *J*=10,1, 9,1), 3,78-3,75 (4H, m), 3,61-3,58 (4H, m), 3,39-3,36 (4H, m), 1,87-1,84 (4H, m) MS: m/z: 430 [M+H]

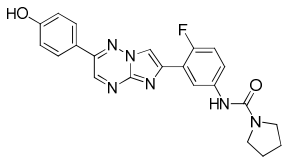
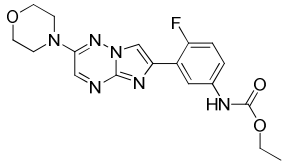
Ejemplo 41		N-(3-(2-(3-((dimetilamino)metil)fenil)imidazo[1,2-b][1,2,4]triazin-6-il)-4-fluorofenil)pirrolidina-1-carboxamida	¹H NMR (400 MHz, DMSO-d_6): δ 9,22 (1H, s), 8,61 (1H, d, *J*= 3,8), 8,45 (1H, dd, *J*= 6,8, 2,8), 8,37 (1H, m), 8,08 (1H, s), 8,05 (1H, d, *J*= 7,8), 7,71-7,67 (1H, m), 7,57 (1H, t, *J*= 7,6), 7,51 (1H, d, *J*= 7,6), 7,24 (1H, dd, *J*= 10,9, 9,1), 3,51 (2H, s), 3,42-3,39 (4H, m), 2,20 (6H, s), 1,89-1,86 (4H, m) MS: m/z: 460 [M+H]
Ejemplo 42		N-(4-fluoro-3-(2-morfolinoimidazo[1,2-b][1,2,4]triazin-6-il)fenil)azetidina-1-carboxamida	¹H NMR (400 MHz, DMSO-d_6): δ 8,7 (1H, s), 8,55 (1H, s), 8,3 (1H, s), 8,15 (1H, s), 7,6 (1H, s), 7,25-7,1 (1H, m), 4,1-3,9 (4H, m), 3,8-3,7 (4H, m br), 3,65-3,45 (4H, m br), 2,25-2,1 (2H, m) MS: m/z: 398 [M+H]

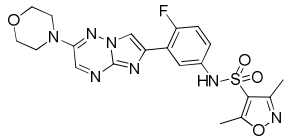
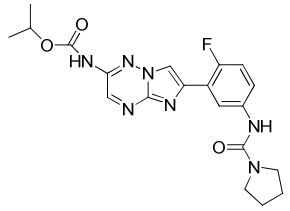
Ejemplo 43		N-(4-chloro-3-(2-morfolinoimidazo[1,2-b][1,2,4]triazin-6-il)fenil)pirrolidina-1-carboxamida	¹H NMR (400 MHz, MeOD): δ 8,60 (1H, s), 8,33 (1H, s), 7,96 (1H, d, *J*= 2,6), 7,59 (1H, dd, *J*= 8,8, 2,7), 7,42 (1H, d, *J*= 8,7), 3,96-3,81 (4H, m), 3,72-3,57 (4H, m), 3,50 (4H, t, *J*= 6,7), 2,00 (4H, s) MS: m/z: 428 [M+H]
Ejemplo 44		N-(4-fluoro-3-(2-(3-((metilamino)metil)fenil)imidazo[1,2-b][1,2,4]triazin-6-il)fenil)pirrolidina-1-carboxamida	¹H NMR (400 MHz, DMSO-d_6): δ 9,22 (1H, s), 8,58 (1H, d, *J*= 4,0), 8,45 (1H, dd, *J*= 6,8, 2,8), 8,37 (1H, s), 8,13 (1H, s), 8,05-8,02 (1H, m), 7,71-7,67 (1H, m), 7,59-7,55 (2H, m), 7,27-7,22 (1H, m), 3,81 (2H, s), 3,42-3,39 (5H, m), 2,34 (3H, s), 1,91-1,86 (4H, m) MS: m/z: 446 [M+H]

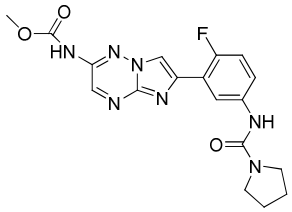
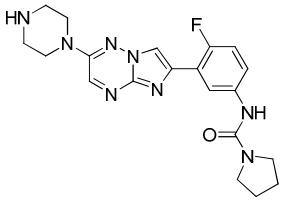
Ejemplo 45		N-(4-fluoro-3-(2-(3-(((4-metoxibencil)amino)metil)fenil)imidazo[1,2-b][1,2,4]triazin-6-il)fenil)pirrolidina-1-carboxamida	^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6): δ 9,22 (1H, s), 8,59 (1H, d, *J*= 3,8), 8,45 (1H, dd, *J*= 6,8, 2,8), 8,37 (1H, s), 8,12 (1H, s), 8,03-8,00 (1H, m), 7,71-7,67 (1H, m), 7,57-7,55 (2H, m), 7,29-7,22 (3H, m), 6,90-6,87 (2H, m), 3,79 (2H, s), 3,73 (3H,s), 3,66 (2H, s), 3,42-3,36 (5H, m), 1,89-1,85 (4H, m) MS: m/z: 552 [M+H]
Ejemplo 46		N-(3-(2-acetilimidazo[1,2-b][1,2,4]triazin-6-il)-4-fluorofenil)pirrolidina-1-carboxamida	^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6): δ 9,00 (1H, s), 8,72 (1H, d, *J*= 3,8), 8,46 (1H, dd, *J*= 6,6, 2,8), 8,40 (1H, s), 7,75-7,71 (1H, m), 7,29-7,24 (1H, m), 3,41-3,38 (4H, m), 2,69 (3H,s), 1,88-1,85 (4H, m) MS: m/z: 369 [M+H]

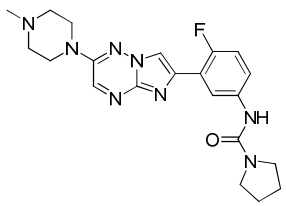
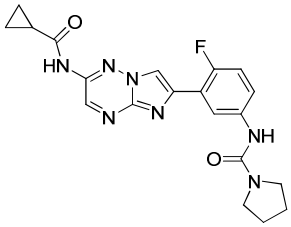
Ejemplo 47		N-(4-fluoro-3-(2-(2-metilprop-1-en-1-il)imidazo[1,2-b][1,2,4]triazin-6-il)fenil)pirrolidina-1-carboxamida	¹H NMR (400 MHz, DMSO-d_6): δ 8,54 (1H, s), 8,43-8,40 (2H, m), 8,35 (1H, s), 7,69-7,65 (1H, m), 7,22 (1H, dd, *J*= 10,9, 8,8), 6,42 (1H, s), 3,41-3,37 (4H, m), 2,17 (3H, s), 2,03 (3H, s), 1,88-1,85 (4H, m) MS: m/z: 381 [M+H]
Ejemplo 48		(4-fluoro-3-(2-morfolinoimidazo[1,2-b][1,2,4]triazin-6-il)fenil)carbamato de isopropilo	¹H NMR (400 MHz, DMSO-d_6): δ 9,69 (1H, s), 8,71 (1H, s), 8,35 (1H, dd, *J*= 6,6, 2,5), 8,12 (1H, d, *J*= 4,3), 7,45-7,41 (1H, m), 7,22 (1H, dd, *J*= 10,9, 9,1), 4,94-4,88 (1H, m), 3,77-3,75 (4H, m), 3,57-3,55 (4H, m), 1,26 (6H, d, *J*= 6,3) MS: m/z: 401 [M+H]

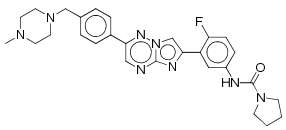
Ejemplo 49		N-(4-fluoro-3-(2-(tetrahidrofuran-2-carboxamido)imidazo[1,2-b][1,2,4]triazin-6-il)fenil)pirrolidina-1-carboxamida	¹H NMR (400 MHz, DMSO-d_6): δ 10,87 (1H, s br), 9,07 (1H, s), 8,40-8,36 (3H, m), 7,70-7,66 (1H, m), 7,22 (1H, dd, *J*= 10,9, 9,1), 4,57-4,53 (1H, m), 4,03-3,97 (1H, m), 3,88-3,83 (1H, m), 3,41-3,36 (4H, m), 2,27-2,20 (1H, m), 2,08-2,00 (1H, m), 1,96-1,85 (6H, m) MS: m/z: 440 [M+H]
Ejemplo 50		N-(4-fluoro-3-(2-((4-metoxibencil)amino)imidazo[1,2-b][1,2,4]triazin-6-il)fenil)pirrolidina-1-carboxamida	¹H NMR (400 MHz, DMSO-d_6): δ 8,29-8,27 (2H, m), 8,18 (1H, s), 8,01-7,98 (2H, m), 7,61-7,57 (1H, m), 7,34 (2H, d, *J*= 8,6), 7,17-7,12 (1H, m), 6,92 (2H, d, *J*= 8,6), 4,37 (2H, d, *J*= 5,3), 3,74 (3H, s), 3,40-3,36 (4H, m), 1,87-1,84 (4H, m) MS: m/z: 462 [M+H]

Ejemplo 51		N-(4-fluoro-3-(2-(4-hidroxifenil)imidazo[1,2-b][1,2,4]triazin-6-il)fenil)pirrolidina-1-carboxamida	¹H NMR (400 MHz, DMSO-d_6): δ 10,14 (1H, s), 9,16 (1H, s), 8,50 (1H, d, J = 3,8 Hz), 8,44 (1H, d, J = 6,7 Hz), 8,37 (1H, s), 8,02 (2H, d, J = 8,3 Hz), 7,69 (1H, t, J = 4,4 Hz), 7,24 (1H, t, J = 9,8 Hz), 6,98 (2H, d, J = 8,3 Hz), 3,42 - 3,35 (4H, m), 1,87 (4H, s) MS: m/z: 419 [M+H]
Ejemplo 52		(4-fluoro-3-(2-morfolinoimidazo[1,2-b][1,2,4]triazin-6-il)fenil)carbamato de etilo	¹H NMR (400 MHz, DMSO-d_6): δ 9,74 (1H, bs), 8,72 (1H, s), 8,35, (1H, m), 8,13 (1H, d, *J*= 4,1 Hz), 7,46 (1H, m), 7,24 (1H, m), 4,16 (2H, q, *J*= 7,1 Hz), 3,77 (4H, m), 3,56 (4H, m), 1,27 (3H, t, *J*= 7,1 Hz) MS: m/z: 387 [M+H]

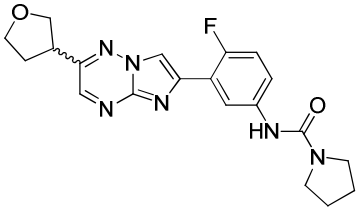
Ejemplo 53		N-(4-fluoro-3-(2-morfolinoimidazo[1,2-b][1,2,4]triazin-6-il)fenil)-3,5-dimetilisoxazol-4-sulfonamida	¹H NMR (400 MHz, DMSO-d_6): δ 10,60 (1H, bs), 8,73 (1H, s), 8,15 (1H, d, *J*= 4,2 Hz), 7,99 (1H, dd, *J*= 6,6, 2,8 Hz), 7,30 (1H, dd, *J*= 10,8, 8,8 Hz), 7,10 (1H, m), 3,77 (4H, m), 3,57 (4H, m), 2,53 (3H, s), 2,27 (3H, s) MS: m/z: 474 [M+H]
Ejemplo 54		(6-(2-fluoro-5-(pirrolidina-1-carboxamido)fenil)imidazo[1,2-b][1,2,4]triazin-2-il)carbamato de isopropilo	¹H NMR (400 MHz, DMSO-d_6): δ 10,87 (1H, s), 8,94-8,95 (1H, m), 8,38-8,28 (3H, m), 7,70-7,64 (1H, m), 7,23-7,18 (1H, m), 5,01-4,92 (1H, m), 3,42-3,35 (4H, m), 1,90-1,79 (4H, m), 1,31-1,28 (6H, m) MS: m/z: 428 [M+H]

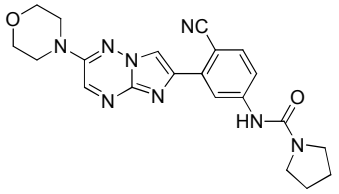
Ejemplo 55		(6-(2-fluoro-5-(pirrolidina-1-carboxamido)fenil)imidazo[1,2-b][1,2,4]triazin-2-il)carbamato de metilo	¹H NMR (400 MHz, DMSO-d_6): δ 11,01 (1H, s), 8,98 (1H, m), 8,38-8,30 (3H, m), 7,68-7,65 (1H, m), 7,23-7,18 (1H, m), 3,76 (3H, s), 3,44-3,35 (4H, m), 1,93-1,80 (4H, m) MS: m/z: 400 [M+H]
Ejemplo 56		N-(4-fluoro-3-(2-(piperazin-1-il)imidazo[1,2-b][1,2,4]triazin-6-il)fenil)pirrolidina-1-carboxamida	¹H NMR (400 MHz, DMSO-d_6): δ 8,72 (1H, s), 8,35 (1H, dd, *J*= 6,8, 2,8), 8,31 (1H, s), 8,13 (1H, d, *J*= 4,0), 7,62-7,58 (1H, m), 7,18 (1H, dd, *J*= 10,9, 8,8) 3,76-3,73 (4H, m), 3,40-3,37 (5H, m), 3,22-3,19 (4H, m), 1,88-1,84 (4H, m) MS: m/z: 411 [M+H]

Ejemplo 57		N-(4-fluoro-3-(2-(4-metilpiperazin-1-il)imidazo[1,2-b][1,2,4]triazin-6-il)fenil)pirrolidina-1-carboxamida	¹H NMR (400 MHz, DMSO-d_6): δ 8,70 (1H, s), 8,34-8,30 (2H, m), 8,09 (1H, d, *J*= 8,11), 7,63-7,59 (1H, m), 7,16 (1H, dd, *J*= 10,9, 9,1), 3,61-3,52 (4H, m), 3,43-3,22 (8H, m), 2,24 (3H, s), 1,87-1,84 (4H, m) MS: m/z: 425 [M+H]
Ejemplo 58		N-(3-(2-(ciclopropanocarboxamido)imidazo[1,2-b][1,2,4]triazin-6-il)-4-fluorofenil)pirrolidina-1-carboxamida	¹H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) 11,50 (1H, s), 9,18 (1H, s), 8,39-8,34 (3H, m), 7,70-7,66 (1H, m), 7,24-7,19 (1H, m), 3,41-3,34 (4H, m), 2,05-1,99 (1H, m), 1,89-1,81 (4H, m), 0,94-0,89 (4H, m) MS: m/z: 410 [M+H]

Ejemplo 59		N-(4-fluoro-3-(2-(4-((4-metilpiperazin-1-il)metil)fenil)imidazo[1,2-b][1,2,4]triazin-6-il)fenil)pirrolidina-1-carboxamida	^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) 9,22 (1H, s), 8,56 (1H, d, *J*= 3,5), 8,46-8,44 (1H, m), 8,37 (1H, s), 8,09 (2H, d, *J*= 8,1), 7,74-,7.64 (1H, m), 7,52 (2H, d, *J*= 8,1), 7,27-7,22 (1H, m), 3,55 (2H, s br), 3,44-3,36 (4H, m), 2,46-2,26 (8H, m), 2,16 (3H, s), 1,93-1,80 (4H, m) MS: m/z: 515 [M+H]

Los siguientes ejemplos se pueden preparar según procedimientos análogos a los descritos anteriormente.

Ejemplo	Estructura	Nombre químico
Ejemplo 23		(+,-)-N-(4-fluoro-3-(2-(tetrahidrofuran-3-il)imidazo[1,2-b][1,2,4]triazin-6-il)fenil)pirrolidina-1-carboxamida

Ejemplo 31		N-(4-ciano-3-(2-morfolinoimidazo[1,2-b][1,2,4]triazin-6-il)fenil)pirrolidina-1-carboxamida

Actividad biológica

Ensayo 1. Ensayo de Leishmania donovani intramacrófago

El ensayo de leishmania intramacrófago se realizó usando una versión modificada del método descrito en De Rycher et al. (Antimicrob Agents Chemother. 2013 Jul; 57(7).2913-22. Comparison of a high-throughput high-content intracellular Leishmania donovani assay with an axenic amastigote assay. De Rycker M, Hallyburton I, Thomas J, Campbell L, Wyllie S, Joshi D, Cameron S, Gilbert IH, Wyatt PG, Frearson JA, Fairlamb AH, Gray DW.). Procedimiento: se predispensaron 350 nl de compuesto en placas intermedias estériles de 384 pocillos. Para el chequeo de un solo punto, se añadió anfotericina B a todos los pocillos de la columna 24 como control positivo (concentración final 2 µM) y DMSO a la columna 23. Para las determinaciones de potencia, se crearon curvas de dilución de uno a tres, de diez puntos, siendo la más alta concentración 50 µM y sobre cada placa se incluyó una curva de control de anfotericina B. Los controles fueron los siguientes: columnas 11 y 12: DMSO, columnas 23 y 24: anfotericina B (concentración final 2 µM). A las placas intermedias, se añadieron 35 µl de medio de THP-1 y las placas se agitaron durante >5 minutos para asegurar la mezcla completa. Las células THP-1 (8.000 por pocillo, 50 µl) se depositaron en placas negras de 384 pocillos de fondo transparente (Corning) en presencia de PMA 20 nM. Después de 20 min a RT, las placas se incubaron a 37ºC en 5% de CO2 en una incubadora humidificada durante 75 h. Las células se lavaron a continuación con 450 µl de disolución salina tamponada con fosfato (PBS) estéril suplementada con CaCl2 1 mM, MgCl2 0,5 mM, 0,1% (peso/v) de seroalbúmina bovina (PBS-A) y se añadieron amastigotes a todos los pocillos a una multiplicidad de infección de 5 (40.000 amastigotes por pocillo). Después de 40 min a RT, las placas se devolvieron a la incubadora. Los amastigotes se incubaron en presencia de macrófagos THP-1 durante 16 h. Cualquier amastigote extracelular restante se retiró posteriormente con un lavado por inundación de 1 ml de PBS-A por pocillo (el tampón de lavado está siendo aspirado desde la parte superior del pocillo a medida que se está dispensando) seguido de la adición de 25 µl de compuesto pre-diluciones usando una

estación de pipeteo Fluidx Ipette-pro. La dilución final de cada compuesto fue de 200 veces. Las placas se incubaron durante 96 h y a continuación se lavaron (250 µl de PBS-A) y fijaron (4% (v/v) de formaldehído-PBS, 30 min, RT). Después de la fijación, los pocillos se lavaron con 250 µl de PBS, se tiñeron (10 µg/ml DAPI, 0,4 µg/ml HCS Cellmask Deep Red en PBS + 0,1% (v/v) de Triton X-100, 30 min, RT) y se lavaron con 250 µl de PBS. Finalmente, se añadió PBS + 0,05% (v/v) de timerosal a los pocillos, las placas se sellaron y se generaron imágenes en un microscopio de alto contenido (GE IN Cell 2000) usando un objetivo 10x. El análisis de imágenes se llevó a cabo con el GE IN Cell Analyzer 1000 Workstation usando el módulo "Multi Target Analysis". La configuración para la segmentación era la siguiente: núcleos: área mínima: 142.384 µm2, sensibilidad: 81, método: sombrero de copa; células: área característica: 2500 µm2, sensibilidad: 60, método: sombrero de copa multiescala; orgánulos (amastigotes): tamaño de gránulo 1-3, 3 escalas, sensibilidad: 90, de detección en toda la célula. Para cada pocillo se calculó, i) recuento de células THP-1 (lectura de citotoxicidad) y ii) número promedio de amastigotes por célula (lectura de potencia), ambos en cuanto a valores de pCE50.

Resultados del ensayo de leishmania donovani intramacrófago (Ensayo 1)

Todos los Ejemplos (aparte de los Ejemplos 23 y 31) se analizaron en el ensayo de Leishmania donovani intramacrófago.

Se encontró que todos los ejemplos analizados tienen un valor de pCE50 de 4,6 a 6,7 contra Leishmania donovani, excepto los Ejemplos 16, 32, 33, 34, 39, 52 y 53 que se encontró que tienen un valor de pCE50 de menos de 4,3 (el umbral mínimo del ensayo). Se encontró que el Ejemplo 1 tiene un valor de pCE50 de 6,2 contra Leishmania donovani.

Se encontró que todos los Ejemplos analizados muestran citotoxicidad contra las células THP-1 con un valor de pCE50 de 4,4 o inferior, excepto los Ejemplos 18, 19, 38, 45, 50, 51 y 59 que mostraron valores de pCE50 de 5,4 a 4,8. El Ejemplo 1 mostró citotoxicidad contra células THP-1 con un valor de pCE50 de menos de 4,3 (el umbral mínimo del ensayo)

Ensayo 2. Ensayo de Trypanosoma cruzi intracelular

Se dispensaron compuestos en placas de ensayo negras de 384 pocillos (Corning) por dispensación acústica (LabCyte ECHO). Para determinaciones de potencia, se generaron curvas de dilución de uno a tres, de diez puntos, con una concentración superior de 50

μM. Se infectaron células vero durante la noche con tripomastigotes T. cruzi en matraces de cultivo de tejido T225 con una multiplicidad de infección de 5. A continuación, cualquier tripomastigote libre restante se separó por lavado con medio MEM libre de suero y las células Vero infectadas se recolectaron por tripsinización. Las células Vero infectadas se depositaron a continuación en placas de 384 pocillos que contienen los compuestos que se van a ensayar, a 4.000 células por pocillo en medio MEM con FCS al 1%. Después de 72 h de incubación a 37ºC en presencia de CO2 al 5%, las placas se fijaron con formaldehído al 4% durante 20 minutos a temperatura ambiente y se tiñeron con 5 μg/ml de Hoechst 33342. Se generaron imágenes de las placas en un sistema de generación de imágenes de alto contenido Perkin Elmer Operetta usando un objetivo x20. Las imágenes se analizaron usando el sistema Columbus (Perkin Elmer). El algoritmo de análisis de imágenes identificó primero los núcleos de Vero seguido de la demarcación del citoplasma y la identificación de los amastigotes intracelulares. Este algoritmo dio el número medio de parásitos por célula Vero y el número total de células Vero.

Resultados del ensayo de Trypanosoma cruzi intracelular (Ensayo 2)

Los Ejemplos 1-6, 8, 10 y 34 se analizaron en el ensayo de Trypanosoma cruzi intracelular.

Se encontró que los Ejemplos 1-6, y 8 tienen un valor de pCE50 de 6,6 a 7,7; se encontró que el Ejemplo 10 tiene un valor de pCE50 de 4,7 y se encontró que el Ejemplo 34 tiene un valor de pCE50 de 4,6 contra Trypanosoma cruzi. Se encontró que el Ejemplo 1 tiene un valor de pCE50 de 7,0 contra Trypanosoma cruzi. Todos los Ejemplos analizados mostraron citotoxicidad contra células Vero con un pCE50 de 4,5 o inferior. El Ejemplo 1 mostró citotoxicidad contra células VERO con un pCE50 de menos de 4,3 (el umbral mínimo del ensayo)

Ensayo 3. Ensayo de inhibición del crecimiento celular de Trypanosoma brucei

La medida de la capacidad de los compuestos para inhibir el crecimiento celular de tripanosoma (T. b. brucei, BSF427, VSG118) se realizó usando una modificación del ensayo de viabilidad celular previamente descrito por Raz et al. (Raz B.; Iten M.; Grether-Buhler Y., Kaminski R.; Brun R. The Alamar Blue assay to determine drug sensitivity of African trypanosomes (T.b. rhodesiense and T.b. gambiense) in vitro. Acta Trop. 1997, 68, 139-147). Los compuestos se disolvieron en DMSO a una concentración máxima de 10 mM y se diluyó en serie en etapas semilogarítmicas para conseguir un intervalo de concentraciones del ensayo final de 50 μM a 0,5 nM. Se añadió compuesto a cada

concentración (200 veces la final) a placas de cultivo de tejidos de 96 pocillos en un volumen de 1 µl. A continuación 2.000 células por pocillo en medio de cultivo relevante (HMI-9T para T. brucei, una modificación de HMI-9 como se describe por Hurumi et al. (Hirumi K. Continuous cultivation of Trypanosoma brucei blood stream forms in a medium containing a low concentration of serum-protein without feeder cell-layers. J. Parasitol. 1989, 75, 985-989) en el que 2-mercaptoetanol 0,2 mM se reemplazó con tioglicerol 0,056 mM, y MEM con FBS al 10% para MRC5) se añadieron a continuación a las columnas 1-11 de las placas en un volumen de 199 µl. A la columna 12, se añadieron 200 µl de medio para proporcionar un control sin células. Las placas se incubaron a continuación a 37ºC en una atmósfera de CO_2 al 5% durante 69 h, antes de la adición de 20 µl de disolución de rezasurin 500 µM, y un periodo adicional de incubación de 4 h. Las placas se leyeron a continuación en un lector de placas fluorescentes Biotek flx800, y el porcentaje de inhibición se comparó con los controles de ensayo máximos y mínimos. Las curvas del efecto de la concentración se ajustaron usando regresión no lineal usando XLFit 4.2 y se determinaron los valores de EC_{50}.

Resultados del ensayo de inhibición del crecimiento celular de Trypanosoma brucei (Ensayo 3)

Los Ejemplos 1-4, 8-18, 20-22, 26-32, 39, 42, 48, 52 y 53 se analizaron en el ensayo de inhibición del crecimiento celular de Trypanosoma brucei.

Se encontró que todos los Ejemplos analizados tienen un valor de pCE_{50} de 6,2 o mayor contra Trypanosoma brucei, excepto los Ejemplos 10, 16, 32, 39, 53, que se encontró que tienen un valor de pCE_{50} de 4,7 o inferior. Se encontró que el Ejemplo 1 tiene un valor de pCE_{50} de más de 8,0 contra Trypanosoma brucei (el umbral máximo del ensayo).

Ensayo 4. Ensayo de solubilidad - detección de nitrógeno quimiluminiscente (CLND)

I. Compuestos

Se preparó una disolución patrón de DMSO 10 mM del compuesto.

Disolventes y tampones

Se usaron disolventes orgánicos de grado HPLC. Se usó agua ultra pura (grado milli-Q). Se prepararon tampones con agua ultra pura y se filtraron usando filtros cameo de 0,45 µ.

Disolución acuosa tampón:

Se preparó disolución salina tamponada con fosfato (PBS) a pH 7,4 a partir de envases

de polvo seco Sigma, P-3813. Se diluyó cada uno a 1 litro con agua desionizada. Se comprobó el pH antes de usar la disolución.

II. Procedimientos

a) Se midió la concentración de DMSO. Se añadieron blancos de DMSO y estándares de ondansetron y cafeína a la placa (columna 12, A, B, C, y D para los blancos y E, F, G, y H para los estándares). Las placas se cubrieron con papel de aluminio. Cuando las líneas base de los detectores de UV y CLND parecían ser estables, se puso a cero la de CLND.

b) Una vez que se completaron las medidas de concentración de DMSO, se preparó una placa de filtración para cada placa padre diluyendo 5 µl de la disolución patrón de DMSO 10 mM a 100 l con pH 7,4 PBS.

c) Después de que se prepararon las placas, se cubrieron con un tapón de placa y se dejaron incubar durante 1 h a temperatura ambiente.

d) La muestra se filtró usando placas de filtración MILLIPORE MultiScreen Solubility (MSSLBPC10), para placas de pocillo NUNC V. La placa de filtro se retiró y la placa NUNC se selló con un sello de placa de abrazadera.

e) Los instrumentos de HPLC/CLND se pusieron a punto y se dejaron equilibrar. Fases móviles (MeOH:H_2O 1:1, caudal: 0,2 ml/min, sensibilidad z10, Alta ganancia). Se midieron las muestras.

f) El ajuste de la curva de ensayo se realizó por regresión lineal y se dieron los valores de solubilidad en µM.

Resultados del ensayo de solubilidad (CLND) (Ensayo 4)

Los Ejemplos 1-6, 12-25, 27-30, 35-38, 40-49 y 54-58 se analizaron en el ensayo de solubilidad (CLND)

Se encontró que los Ejemplos 1, 13, 15, 24, 25, 27, 28, 40-42, 44, 46, 56 y 57 tienen un valor medio de solubilidad de 416 µM a 100 µM en este ensayo. Se encontró que los Ejemplos 2-6, 12, 14, 20, 21, 29, 30, 35-38, 43, 45, 47-49, 54, 55 y 58 tienen un valor medio de solubilidad de 83 µM a 10 µM en este ensayo. Se encontró que los Ejemplos 16-19 y 22 tienen un valor medio de solubilidad de 6,0 µM a 1,0 µM en este ensayo. Se encontró que el Ejemplo 1 tiene un valor medio de solubilidad de 100,8 µM en este ensayo.

Ensayo 5. Ensayo de Leishmania donovani intracelular

Los compuestos se dispensaron en placas de ensayo negras de 384 pocillos (Greiner) por dispensación acústica (Labcyte ECHO). Para determinaciones de potencia, se generaron curvas de dilución de uno a tres, de once puntos, con una concentración superior de 50 µM. Se dispensaron células monocitos humanos THP-1 en matraces de cultivo de tejido T225 y se diferenciaron usando 30 nM de PMA, después de 24 horas se infectaron durante la noche usando Leishmania donovani que expresan amastigotes de proteína fluorescente verde (EGFP) en los mismos matraces de cultivo de tejido T225 con una multiplicidad de infección de 10. A continuación, cualquier amastigote libre restante se retiró por lavado con PBS y las células THP-1 infectadas se recogieron por tripsinización. Las células infectadas se depositaron en placas de 384 pocillos que contienen los compuestos a ensayar, a 3000 células por pocillo en medio RPMI con FBS al 2% y bicarbonato de sodio 25 mM. Después de 96 horas de incubación a 37ºC en presencia de 5% de CO2, las placas se fijaron con formaldehído al 4% durante 30 minutos, se lavaron con PBS y se tiñeron con 0,1 mg/ml de DAPI durante 30 minutos y se lavaron de nuevo con PBS. Se obtuvieron imágenes de las placas en un sistema de obtención de imágenes de alto contenido Perkin Elmer Opera usando un objetivo de aire 20x con dos exposiciones, una para la tinción DAPI y otra para eGFP. Las imágenes se analizaron usando el sistema de bloques de construcción Acapella (Perkin Elmer). El algoritmo de análisis de imágenes identifica primero los núcleos de THP-1 seguido de la demarcación del citoplasma y la identificación de amastigotes intracelulares. Este algoritmo dio el número medio de parásitos por célula THP-1, el porcentaje de células THP-1 infectadas y el número total de células THP-1.

Resultados del ensayo de Leishmania donovani intracelular (Ensayo 5)

Los Ejemplos 1-6, 12-25, 27-30, 35-49 y 58 se analizaron en el ensayo de Leishmania donovani intramacrófago.

Se encontró que todos los Ejemplos analizados tienen un valor de pCE_{50} de 5,8 a 7,2 contra Leishmania donovani. Se encontró que el Ejemplo 1 tiene un valor de pCE_{50} de 6,8 contra Leishmania donovani.

Se encontró que todos los Ejemplos analizados muestran citotoxicidad contra las células THP-1 con un valor de pCE_{50} de 4.7 o inferior, excepto los Ejemplos 37, 38, 41, 44, 45 y 48, que mostraron valores de pCE_{50} entre 5,6 y 5,0. El Ejemplo 1 mostró citotoxicidad contra células THP-1 con un valor de pCE_{50} de menos de 4,3 (el umbral mínimo del ensayo).

Ensayo 6. Ensayo de Trypanosoma cruzi intracelular

Los compuestos se dispensaron en placas de ensayo negras de 384 pocillos (Greiner) por dispensación acústica (LabCyte ECHO). Para determinaciones de potencia, se generaron curvas de dilución de uno a tres, de once puntos, con una concentración máxima de 50 µM. Se dispensaron células cardiomiocitos de rata H9C2 en matraces de cultivo de tejido T225 y después de 4 horas se infectaron durante 18 horas con tripomastigotes de T. cruzi en los mismos matraces de cultivo de tejido T225 con una multiplicidad de infección de 1. A continuación, cualquier tripomastigote libre restante se retiró por lavado con PBS y las células H9C2 infectadas se recogieron por tripsinización. Las células H9C2 infectadas se depositaron en placas de 384 pocillos que contienen los compuestos a ensayar, a 2500 células por pocillo en medio DMEM con 2% de FBS, 1% de penicilina/estreptomicina, L-glutamina 2 mM, piruvato de sodio 1 mM y HEPES 25 mM. Después de 72 horas de incubación a 37ºC en presencia de 5% de CO2, las placas se fijaron y tiñeron con 4% de formaldehído y Draq5 2 µM durante 3 horas a temperatura ambiente. Se obtuvieron imágenes de las placas en un sistema de obtención de imágenes de alto contenido Perkin Elmer Opera usando un objetivo de aire de 20x. Las imágenes se analizaron usando el sistema de bloques de construcción Acapella (Perkin Elmer). El algoritmo de análisis de imágenes identificó primero los núcleos de H9C2 seguido de la demarcación del citoplasma y la identificación de los amastigotes intracelulares. Este algoritmo dio el número medio de parásitos por célula H9C2, el porcentaje de células H9C2 infectadas y el número total de células H9C2.

Resultados del ensayo de Trypanosoma cruzi intracelular (Ensayo 6)

Los Ejemplos 1-6, 10-25 y 27-58 se analizaron en el ensayo de Trypanosoma cruzi intracelular.

Se encontró que los Ejemplos 1-6, 11-25, 27-30, 35-52 y 54-58 tienen un valor de pCE_{50} de 6,2 a 8,3 contra Trypanosoma cruzi. Se encontró que los Ejemplos 10, 32-34 y 53 tienen un valor pCE_{50} de 4,4 a 5,0 contra Trypanosoma cruzi. Se encontró que el Ejemplo 1 tiene un valor de pCE_{50} de 7,4 contra Trypanosoma cruzi.

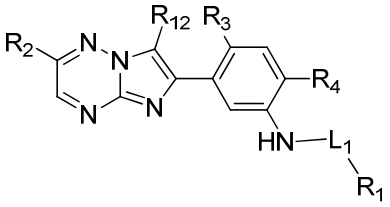
Todos los ejemplos analizados mostraron citotoxicidad contra células H9C2 con un pCE_{50} de 4,9 o menor, excepto los Ejemplos 33, 38 y 45, que mostraron citotoxicidad contra células H9C2 con un pCE_{50} de 6,1 a 5,5. El Ejemplo 1 mostró citotoxicidad contra células H9C2 con un pCE_{50} de menos de 4,3 (el umbral mínimo del ensayo).

La solicitud de la que esta descripción y reivindicaciones forman parte se puede usar

como base de prioridad con respecto a cualquier solicitud subsecuente. Las reivindicaciones de tal solicitud subsecuente se pueden referir a cualquier característica o combinación de características descritas aquí. Pueden tener la forma de producto, composición, procedimiento, o reivindicaciones de uso y pueden incluir, a modo de ejemplo y sin limitación, las siguientes reivindicaciones:

REIVINDICACIONES

1. Un compuesto de Fórmula (I), o una de sus sales,



(I)

en la que

R_1 se selecciona de alquilo de C_1-C_6, cicloalquilo de C_3-C_7, heterocicloalquilo de C_4-C_7, fenilo, heteroarilo de C_5-C_6, alcoxi de C_1-C_6, -O-cicloalquilo de C_3-C_7 y $NR_{10a}R_{10b;}$ en la que el cicloalquilo de C_3-C_7, heterocicloalquilo de $C_{4-}C_7$, fenilo, heteroarilo de C_5-C_6 y –O-cicloalquilo de C_3-C_7 están opcionalmente substituidos con uno a tres grupos independientemente seleccionados de hidroxi, metoxi, alquilo de C_1-C_3 y halo;

L_1 es un grupo conector seleccionado de –C(O)- y –$S(O)_n$-, en la que n representa de 1 a 2;

R_3 se selecciona de hidrógeno, halo, metilo, metoxi y ciano;

R_4 se selecciona de hidrógeno, halo, metilo, metoxi y ciano;

R_{12} se selecciona de hidrógeno, halo y metilo;

R_2 se selecciona de hidrógeno, halo, Ar, Cy, X, $NR_{5a}R_{5b}$ y –C(O)-R_{15};

Ar se selecciona de fenilo y heteroarilo de C_5-C_6, cada uno de los cuales está opcionalmente substituido con uno a tres grupos independientemente seleccionados de halo y -L_2-R_7;

L_2 es un grupo conector seleccionado de un enlace, -$(CH_2)_m$-, –$O(CH_2)_m$-, -alquenilo de C_2-C_4-, –O-alquenilo de C_2-C_4-; -$(CH_2)_p$-NH-$(CH_2)_q$-, y -$(CH_2)_p$C(O)-$(CH_2)_q$-; en las que m representa de 1 a 4; y p y q independientemente representan de 0 a 4;

R_7 se selecciona de hidrógeno; hidroxi, $NR_{8a}R_{8b}$, heterocicloalquilo de C_4-C_7, opcionalmente substituido con uno o dos grupos alquilo de C_1-C_3; cicloalquilo de C_3-C_7, alcoxi de C_1-C_6 opcionalmente substituido con un grupo $NR_{14a}R_{14b}$; fenilo opcionalmente

substituido con uno a tres grupos independientemente seleccionados de halo, metoxi y metilo;

Cy se selecciona de cicloalquilo de C_3-C_7, heterocicloalquilo de C_4-C_7, cicloalquenilo de C_5-C_7 y heterocicloalquenilo de C_5-C_7, cada uno de los cuales está opcionalmente substituido con uno a tres grupos independientemente seleccionados de alquilo de C_1-C_3, heterocicloalquilo de C_4-C_7 y $NR_{11a}R_{11b}$;

X se selecciona de alquilo de C_1-C_6, alquenilo de C_2-C_6, alcoxi de C_1-C_6, cada uno de los cuales está opcionalmente substituido con uno a tres grupos independientemente seleccionados de hidroxi, metoxi, halo, $NR_{13a}R_{13b}$ y heterocicloalquilo de C_4-C_7, en el que el heterocicloalquilo de C_4-C_7 está opcionalmente substituido con uno a tres grupos alquilo de C_1-C_3;

R_{5a} se selecciona de hidrógeno; alquilo de C_1-C_6 opcionalmente substituido con un grupo seleccionado de Ar y Cy; -C(O)-R_9; -C(O)-OR_9 y -SO_2-R_9;

R_{5b} se selecciona de hidrógeno y alquilo de C_1-C_3;

R_{8a} y R_{8b} se seleccionan independientemente de hidrógeno y alquilo de C_1-C_3;

R_9 se selecciona de alquilo de C_1-C_6, cicloalquilo de C_3-C_7, heterocicloalquilo de C_4-C_7, fenilo y heteroarilo de C_5-C_6;

R_{10a} y R_{10b} se seleccionan independientemente de hidrógeno y alquilo de C_1-C_3;

R_{11a} y R_{11b} se seleccionan independientemente de hidrógeno y alquilo de C_1-C_3;

R_{13a} y R_{13b} se seleccionan independientemente de hidrógeno y alquilo de C_1-C_3;

R_{14a} y R_{14b} se seleccionan independientemente de hidrógeno y alquilo de C_1-C_3; y

R_{15} se selecciona de alquilo de C_1-C_6, Ar y Cy.

2. Un compuesto de Fórmula (I) según la reivindicación 1, o una de sus sales farmacéuticamente aceptable.

3. Un compuesto según la reivindicación 1 o la reivindicación 2, en el que R_1 se selecciona de heterocicloalquilo de C_4-C_6, heteroarilo de C_5-C_6, y alcoxi de C_1-C_6, en el que el heterocicloalquilo de C_4-C_6 y heteroarilo de C_5-C_6 están opcionalmente substituidos con uno a tres grupos independientemente seleccionado de hidroxi, metoxi, alquilo de C_1-C_3 y halo.

4. Un compuesto según una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 3, en el que L_1 se selecciona de –C(O)- y -$S(O)_n$-, en la que n representa 2.

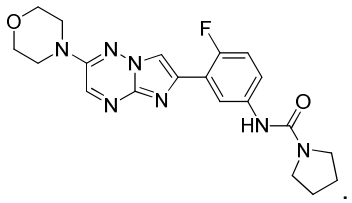
5. Un compuesto según una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 4, en el que R_3 es hidrógeno, halo o ciano.

6. Un compuesto según una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 5, en el que R_4 es hidrógeno.

7. Un compuesto según una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 6, en el que R_{12} se selecciona de hidrógeno, fluoro y metilo.

8. Un compuesto según una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 7, en el que R_2 se selecciona de hidrógeno, Ar, Cy, X, $NR_{5a}R_{5b}$ y –C(O)-R_{15}.

9. Un compuesto de Formula (I) según la reivindicación 1, que es



.

10. Una composición farmacéutica que comprende (a) un compuesto según una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 9, o una de sus sales farmacéuticamente aceptable, y (b) un excipiente farmacéuticamente aceptable.

11. Una combinación que comprende (a) un compuesto de Fórmula (I) según una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 9, o una de sus sales farmacéuticamente aceptable, y (b) por lo menos un agente terapéutico adicional.

12. Un compuesto según una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 9, o una de sus sales farmacéuticamente aceptable, para uso en terapia.

13. Un compuesto según una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 9, o una de sus sales farmacéuticamente aceptable, para uso en el tratamiento o prevención de una enfermedad parasitaria seleccionada de enfermedad de Chagas, tripanosomiasis africana humana y leishmaniasis.

14. El uso de un compuesto según una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 9, o una de sus sales farmacéuticamente aceptable, en la fabricación de un medicamento para el

tratamiento o prevención de una enfermedad parasitaria seleccionada de enfermedad de Chagas, tripanosomiasis africana humana y leishmaniasis.

15. Un método de tratamiento o prevención de una enfermedad parasitaria seleccionada de enfermedad de Chagas, tripanosomiasis africana humana y leishmaniasis, método que comprende administrar a un mamífero que lo necesite, una cantidad terapéuticamente efectiva de un compuesto según una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 9, o una de sus sales farmacéuticamente aceptable.

16 Un compuesto para su uso según la reivindicación 13, en el que la leishmaniasis es leishmaniasis visceral.

17. El uso de un compuesto según la reivindicación 14, en el que la leishmaniasis es leishmaniasis visceral.

18. Un método de tratamiento o prevención según la reivindicación 15, en el que el mamífero es un ser humano.

19. Un método de tratamiento o prevención según la reivindicación 15 o la reivindicación 18, en el que la leishmaniasis es leishmaniasis visceral.

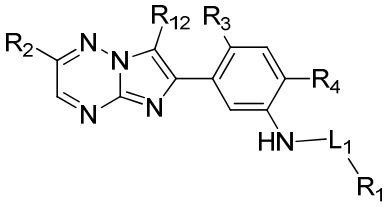
20. Un compuesto para su uso según la reivindicación 13, en el que la enfermedad parasitaria es la enfermedad de Chagas.

21. El uso de un compuesto según la reivindicación 14, en el que la enfermedad parasitaria es la enfermedad de Chagas.

22. Un método de tratamiento o prevención según la reivindicación 15 o la reivindicación 18, en el que la enfermedad parasitaria es la enfermedad de Chagas.

RESUMEN

Un compuesto de Formula (I), o una de sus sales,



(I)

composiciones que comprenden el compuesto, procedimientos para su preparación y su uso en terapia, por ejemplo, en el tratamiento de enfermedades parasitarias tales como enfermedad de Chagas, tripanosomiasis africana humana (HAT) y leishmaniasis, particularmente leishmaniasis visceral (VL).

(12) INTERNATIONAL APPLICATION PUBLISHED UNDER THE PATENT COOPERATION TREATY (PCT)

(19) World Intellectual Property Organization
International Bureau

(43) International Publication Date
8 December 2016 (08.12.2016)

WIPO | PCT

(10) International Publication Number
WO 2016/193111 A1

(51) International Patent Classification:
C07D 487/04 (2006.01) *A61K 31/553* (2006.01)
A61K 31/53 (2006.01) *A61P 33/02* (2006.01)
A61K 31/5377 (2006.01)

(21) International Application Number:
PCT/EP2016/061887

(22) International Filing Date:
26 May 2016 (26.05.2016)

(25) Filing Language: English

(26) Publication Language: English

(30) Priority Data:
15382283.8 29 May 2015 (29.05.2015) EP

(71) Applicants: **GLAXOSMITHKLINE INTELLECTUAL PROPERTY DEVELOPMENT LIMITED** [GB/GB]; 980 Great West Road, Brentford, Middlesex TW8 9GS (GB). **THE UNIVERSITY OF DUNDEE** [GB/GB]; 11 Perth Road, Dundee DD1 4HN (GB).

(72) Inventors: **BRAND, Stephen**; The University of Dundee, Drug Discovery Unit, Dundee, Tayside DD1 5EH (GB). **GAZA, Elisabet Viayna**; The University of Dundee, Drug Discovery Unit, Dundee, Tayside DD1 5EH (GB). **GILBERT, Ian**; The University of Dundee, Drug Discovery Unit, Dundee, Tayside DD1 5EH (GB). **KO, Eun Jung**; The University of Dundee, Drug Discovery Unit, Dundee, Tayside DD1 5EH (GB). **THOMAS, Michael George**; The University of Dundee, Drug Discovery Unit, Dundee, Tayside DD1 5EH (GB). **MARCO MARTIN, Maria**; GlaxoSmithKline, Tres Cantos, 28760 Madrid (ES). **MILES, Timothy James**; GlaxoSmithKline, Tres Cantos, 28760 Madrid (ES). **SANDBERG, Lars, Henrik**; University of Dundee, Drug Discovery Unit, Dundee, Tayside DD1 5EH (GB).

(74) Agent: **SARDHARWALA, Fatema**; GlaxoSmithKline, Global Patents (CN925.1), 980 Great West Road, Brentford, Middlesex TW8 9GS (GB).

(81) Designated States *(unless otherwise indicated, for every kind of national protection available)*: AE, AG, AL, AM, AO, AT, AU, AZ, BA, BB, BG, BH, BN, BR, BW, BY, BZ, CA, CH, CL, CN, CO, CR, CU, CZ, DE, DK, DM, DO, DZ, EC, EE, EG, ES, FI, GB, GD, GE, GH, GM, GT, HN, HR, HU, ID, IL, IN, IR, IS, JP, KE, KG, KN, KP, KR, KZ, LA, LC, LK, LR, LS, LU, LY, MA, MD, ME, MG, MK, MN, MW, MX, MY, MZ, NA, NG, NI, NO, NZ, OM, PA, PE, PG, PH, PL, PT, QA, RO, RS, RU, RW, SA, SC, SD, SE, SG, SK, SL, SM, ST, SV, SY, TH, TJ, TM, TN, TR, TT, TZ, UA, UG, US, UZ, VC, VN, ZA, ZM, ZW.

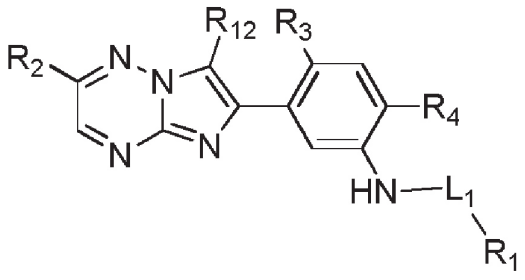
(84) Designated States *(unless otherwise indicated, for every kind of regional protection available)*: ARIPO (BW, GH, GM, KE, LR, LS, MW, MZ, NA, RW, SD, SL, ST, SZ, TZ, UG, ZM, ZW), Eurasian (AM, AZ, BY, KG, KZ, RU, TJ, TM), European (AL, AT, BE, BG, CH, CY, CZ, DE, DK, EE, ES, FI, FR, GB, GR, HR, HU, IE, IS, IT, LT, LU, LV, MC, MK, MT, NL, NO, PL, PT, RO, RS, SE, SI, SK, SM, TR), OAPI (BF, BJ, CF, CG, CI, CM, GA, GN, GQ, GW, KM, ML, MR, NE, SN, TD, TG).

Declarations under Rule 4.17:

— *as to applicant's entitlement to apply for and be granted a patent (Rule 4.17(ii))*

[Continued on next page]

(54) Title: IMIDAZO[1,2-B][1,2,4]TRIAZINE DERIVATIVES AS ANTIPARASITIC AGENTS



(I)

(57) Abstract: A compound of Formula (I), or a salt thereof, compositions comprising the compound, processes for its preparation and its use in therapy, for example in the treatment of parasitic diseases such as Chagas disease, Human African Trypanosomiasis (HAT) and leishmaniasis, particularly visceral leishmaniasis (VL).

WO 2016/193111 A1

— *as to the applicant's entitlement to claim the priority of the earlier application (Rule 4.17(iii))*

Published:

— *with international search report (Art. 21(3))*

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.	International filing date *(day/month/year)*	Priority date *(day/month/year)*
PCT/EP2016/061887	26.05.2016	29.05.2015

International Patent Classification (IPC) or both national classification and IPC
INV. C07D487/04 A61K31/53 A61K31/5377 A61K31/553 A61P33/02

Applicant
GLAXOSMITHKLINE INTELLECTUAL PROPERTY...

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 notifed 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:	Date of completion of this opinion	Authorized Officer
European Patent Office D-80298 Munich Tel. +49 89 2399 - 0 Fax: +49 89 2399 - 4465	see form PCT/ISA/210	Guspanová, Jana 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. V Reasoned statement under Rule 43*bis*.1(a)(i) with regard to novelty, inventive step or industrial applicability; citations and explanations supporting such statement

1. Statement

Novelty (N)	Yes:	Claims	1-22
	No:	Claims	
Inventive step (IS)	Yes:	Claims	1-22
	No:	Claims	
Industrial applicability (IA)	Yes:	Claims	1-22
	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. 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 V

Reasoned statement with regard to novelty, inventive step or industrial applicability; citations and explanations supporting such statement

Claims 15, 18, 19 and 22 and certain passages on pages 6, 9, 34 and 35 of the description relate to subject-matter considered by this Authority to be covered by the provisions of Rule 39.1(iv)/67.1(iv) PCT.

The patentability can also be dependent upon the formulation of the claims. The EPO, for example, does not recognize as patentable the subject-matter of claims relating to the use of a compound in medical treatment, but may allow claims relating to a product, in particular substance or compositions for a first or further use in medical treatment.

1. **Relevant prior art**

The following documents D1- D3 (all cited in the application) are referred to in this communication; the numbering will be adhered to in the rest of the procedure:

D1	US 2014/275119 A1 (LIANG FANG [US] ET AL) 18 September 2014 (2014-09-18)
D2	US 2014/275013 A1 (CHATTERJEE ARNAB KUMAR [US] ET AL) 18 September 2014 (2014-09-18)
D3	WO 2015/095477 A1 (IRM LLC [US]; BIGGART AGNES [US]; LIANG FANG [US]; MATHISON CASEY JACO) 25 June 2015 (2015-06-25)

2. **Novelty**

The present application relates to imidazo[1,2-b][1,2,4]triazine compound of formula (I) (claims 1-9), to a pharmaceutical composition thereof (claim 10), to a combination of said compound with an additional agent (claim 11), to said compound for use in therapy (claim 12), in the treatment of Chagas disease, Human African Trypanosomiasis and leishmaniasis (claims 13, 16 and 20) and to use of said compound in the manufacture of a medicament (claims 14, 17 and 21). Claims 15, 18, 19 and 22 relate to a method of treatment.

D1 discloses imidazo[1,2-a]pyrimidine derivatives of formula I which differ from the present compounds through the character of the bicyclic heteroaromatic moiety (one nitrogen atom in position 5 is missing).

D2 discloses various bicyclic heterocyclic compounds of formula I which differs from the present formula (I) through the character of the bicyclic heteroaromatic moiety (D2 does not suggest imidazo[1,2-b][1,2,4]triazine derivatives).

None of D1 and D2 discloses the present compounds and their medical use.

Therefore, the whole subject-matter claimed is considered novel in the sense of Article 33(2) PCT.

3. **Inventive step**

D1 is considered to be the closest prior art as it discloses structurally closest imidazo[1,2-a]pyrimidine derivatives of formula I given in claim 1 which differ from the present compounds through the character of the bicyclic heteroaromatic moiety (one nitrogen atom in position 5 is missing). D1 compounds are useful in the treatment of a disease selected from Leishmaniasis, Human African Trypanosomiasis and Chagas disease (claim 16).

The technical problem to be solved by the present invention may be defined as a provision of further compounds for use in the treatment of Chagas disease, Human African Trypanosomiasis and leishmaniasis.

The solution to that problem resides in the provision of the compounds of formula (I) defined in claim 1. Data showing the anti-parasitic activity of the synthesized compounds of formula (I) are given on pages 69-74. These data demonstrate that the technical problem underlying the present application has been solved.

Starting with the compounds of D1 the technical contribution of the present invention resides in the modification of the bicyclic heteroaromatic moiety by introducing an additional nitrogen atom into position 5 of imidazo[1,2-a]pyrimidine.

Such a kind of modification is neither disclosed nor suggested by D1.

Certain variation of hetero atoms within the bicyclic heteroaromatic moiety is known from D2. However, it appears that an introduction of an additional nitrogen atom into position 5 of imidazo[1,2-a]pyrimidine leading to imidazo[1,2-b][1,2,4]triazine derivatives has not been suggested yet for the compounds useful in the treatment of the above mentioned diseases.

Therefore, the solution to the given problem appears to be non obvious in the light of D1 and D2 rendering the presently claimed subject-matter inventive (Article 33(3) PCT).

Re Item VI

Certain documents cited

Application No Patent No	Publication date *(day/month/year)*	Filing date *(day/month/year)*	Priority date *(valid claim)* *(day/month/year)*
WO2015095477	25.06.2015	18.12.2014	19.12.2013

In view of the publication date of document D3, this document will not be taken into consideration for establishment of this opinion.

D3 discloses imidazo[1,2-a]pyrimidine derivatives of formula A instead of imidazo[1,2-b][1,2,4]triazine derivatives presently claimed. Since this document does not suggest an introduction of nitrogen atom into position 5 of imidazo[1,2-a]pyrimidine it will not affect the present considerations of novelty and an inventive step after entry into European phase.

Re Item VIII

The following inconsistency between the claims and the description has been found in the present application. Claims relate to formula (I) whereas there are two different indications given for the same generic formula in the description, formula (I) on page 4 and formula (IA) on page 7. Formula (IA) appears to relate to the preferred embodiments of formula (I) and therefore it should be indicated accordingly.

PATENT COOPERATION TREATY

PCT

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

(PCT Article 18 and Rules 43 and 44)

Applicant's or agent's file reference PB65900 WO	**FOR FURTHER ACTION**	see Form PCT/ISA/220 as well as, where applicable, item 5 below.
International application No. PCT/EP2016/061887	International filing date *(day/month/year)* 26 May 2016 (26-05-2016)	(Earliest) Priority Date *(day/month/year)* 29 May 2015 (29-05-2015)
Applicant GLAXOSMITHKLINE INTELLECTUAL PROPERTY...		

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 4 sheets.

[X] 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:
      [X] 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
   [X] the text has been established by this Authority to read as follows:

   IMIDAZO[1,2-B][1,2,4]TRIAZINE DERIVATIVES AS ANTIPARASITIC AGENTS

5. With regard to the **abstract,**
   [X] 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/EP2016/061887

A. CLASSIFICATION OF SUBJECT MATTER
INV. C07D487/04 A61K31/53 A61K31/5377 A61K31/553 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, CHEM ABS Data, WPI Data

C. DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT

Category*	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
A	US 2014/275119 A1 (LIANG FANG [US] ET AL) 18 September 2014 (2014-09-18) cited in the application compounds of the examples; page 1, paragraph 3; claims 1,15,16; table I	1-22

A	US 2014/275013 A1 (CHATTERJEE ARNAB KUMAR [US] ET AL) 18 September 2014 (2014-09-18) cited in the application compounds of the examples; page 1, paragraph 3; claims 1,18,19; table I	1-22

	-/--	

[X] Further documents are listed in the continuation of Box C.

[X] 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	Date of mailing of the international search report
5 July 2016	18/07/2016

Name and mailing address of the ISA/	Authorized officer
European Patent Office, P.B. 5818 Patentlaan 2 NL - 2280 HV Rijswijk Tel. (+31-70) 340-2040, Fax: (+31-70) 340-3016	Guspanová, Jana

1

Form PCT/ISA/210 (second sheet) (April 2005)

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No
PCT/EP2016/061887

C(Continuation). DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT

Category*	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
A,P	WO 2015/095477 A1 (IRM LLC [US]; BIGGART AGNES [US]; LIANG FANG [US]; MATHISON CASEY JACO) 25 June 2015 (2015-06-25) cited in the application compounds of the examples; page 1, paragraph 1; claims 1,14,15; table 1 -----	1-22

1

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

Information on patent family members

International application No
PCT/EP2016/061887

Patent document cited in search report	Publication date	Patent family member(s)	Publication date
US 2014275119 A1	18-09-2014	AR 095310 A1	07-10-2015
		US 2014275119 A1	18-09-2014
US 2014275013 A1	18-09-2014	US 2014275013 A1	18-09-2014
		WO 2014151630 A2	25-09-2014
WO 2015095477 A1	25-06-2015	CA 2932870 A1	25-06-2015
		TW 201609734 A	16-03-2016
		US 2015175613 A1	25-06-2015
		UY 35903 A	31-07-2015
		WO 2015095477 A1	25-06-2015