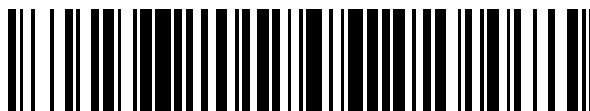


19



OFICINA ESPAÑOLA DE
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA



11 Número de publicación: **2 527 835**

51 Int. Cl.:

C07D 487/04 (2006.01)

A61K 31/519 (2006.01)

A61P 33/06 (2006.01)

12

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

96 Fecha de presentación y número de la solicitud europea: **28.09.2010** **E 10821105 (3)**

97 Fecha y número de publicación de la concesión europea: **29.10.2014** **EP 2483274**

54 Título: **Agentes anti malaria que son inhibidores de dihidroorotato deshidrogenasa**

30 Prioridad:

29.09.2009 US 246863 P

45 Fecha de publicación y mención en BOPI de la traducción de la patente:
30.01.2015

73 Titular/es:

**BOARD OF REGENTS, THE UNIVERSITY OF TEXAS SYSTEM (20.0%)
201 West Seventh Street
Austin, TX 78701, US;
MONASH UNIVERSITY (20.0%);
MMV MEDICINES FOR MALARIA VENTURE (20.0%);
UNIVERSITY OF WASHINGTON (20.0%) y
GLAXOSMITHKLINE INVESTIGACIÓN Y DESARROLLO, S.L. (20.0%)**

72 Inventor/es:

**RATHOD, PRADIPSINH K.;
FLOYD, DAVID;
BURROWS, JEREMY;
MARWAHA, ALKA;
GUJJAR, RAMESH;
COTERON-LOPEZ, JOSE;
PHILLIPS, MARGARET;
CHARMAN, SUSAN A. y
MATTHEWS, DAVID**

74 Agente/Representante:

LÓPEZ CAMBA, María Emilia

ES 2 527 835 T3

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

DESCRIPCIÓN

Agentes anti malaria que son inhibidores de dihidroorotato deshidrogenasa.

5 REFERENCIA CRUZADA CON LAS SOLICITUDES DE PATENTES RELACIONADAS

Esta solicitud reivindica prioridad a la solicitud Provisional US nº 61/246.863 presentada el 29 de septiembre de 2009, la cual está incorporada en el presente documento.

10 DERECHOS DEL GOBIERNO

Esta invención fue financiada mediante los NIH R01 AI053680 y NIH UO1 AI075594. El Gobierno de los Estados Unidos tiene ciertos derechos en esta invención.

15 ANTECEDENTES DE LA INVENCION

La presente invención se refiere a nuevos agentes contra la malaria y los inhibidores de la dihidroorotato deshidrogenasa.

20 La malaria es una enfermedad que es frecuente en muchos países en desarrollo. Cerca del 40% de la población mundial está en riesgo de contraer esta enfermedad, que ha sido una causa importante de mortalidad a lo largo de la historia. Los viajeros de los Estados Unidos a estas regiones endémicas están en riesgo de contraer la enfermedad. La aparición generalizada de resistencia a los medicamentos en muchos países tropicales ha comprometido muchas de las actuales quimioterapias y existe una necesidad continua de nuevos enfoques
25 quimioterapéuticos.

La malaria es una enfermedad causada por un parásito transmitido por la picadura de un mosquito Anopheles hembra infectado. Cuando un parásito esporozoito infectante entra en el torrente sanguíneo infecta rápidamente tanto las células del hígado como las rojas de la sangre y se diferencia en merozoitos. La reproducción asexual del merozoito dentro de los eritrocitos da como resultado la ruptura y la subsecuente infección de otros glóbulos rojos de la sangre. Este proceso cíclico da como resultado los síntomas clínicos, que incluyen los dolores de cabeza, la sudoración, los vómitos, el malestar general, el delirio y la fiebre aguda y puede ser fatal si no se trata. La malaria en humanos es causada por protozoos parásitos de 4 especies pertenecientes al género Plasmodium. De éstos, *P. falciparum* es el más mortal y la mayor amenaza a los viajeros en el extranjero mientras que *P. malariae*, *P. vivax* y *P. ovale*, aunque
35 infrecuentemente fatales en adultos sanos, pueden causar morbilidad en las áreas endémicas.

En la actualidad se utilizan diversos fármacos para el tratamiento de la malaria. Sin embargo, muchos de estos medicamentos son costosos y algunos muestran toxicidad significativa y efectos secundarios indeseables en los seres humanos. El medicamento más común para el tratamiento de la malaria es la cloroquina. Otros medicamentos
40 incluyen la quinina, la mefloquina, la atovacuona/proguanil, la doxiciclina, el artesunato, la hidroxicloroquina, la halofantrina, la sulfadoxina-pirimetamina y la primaquina. La elección del fármaco depende a menudo de uno de los cuatro tipos de parásitos de la malaria.

Los parásitos de la malaria dependen de la biosíntesis de novo pirimidina que proporcionan los precursores para la síntesis de ADN y ARN y por lo tanto, para la proliferación. El parásito no tiene nucleósido pirimidínico o caminos base de rescate, por lo que las enzimas en la vía de novo, son esenciales para la supervivencia del parásito. En cambio, las células mamíferas tienen vías de rescate que proporcionan una ruta alternativa a estos metabolitos
45 esenciales.

La dihidroorotato deshidrogenasa (DHODH) es una enzima esencial del camino del rescate de pirimidina y un número de líneas de evidencia sugieren que es un objetivo importante para el desarrollo de nueva quimioterapia contra la malaria. La DHODH es una enzima mitocondrial dependiente de flavin que cataliza la cuarta reacción en el camino del rescate; la coenzima Q es utilizada como el oxidante. La enzima tiene un número de propiedades que le hacen un candidato particularmente fuerte como un nuevo objetivo farmacológico en el parásito. Los inhibidores de la DHODH humana han demostrado eficacia para el tratamiento de la artritis reumatoide demostrando que la ruta de destino puede ser bloqueada in vivo. Las estructuras de rayos X de la DHODH revelan que la capacidad de vinculación del inhibidor de la enzima es muy variable entre especies, proporcionando una base estructural para el diseño de inhibidores específicos. Gujjar et al., 2009 Journal of Medicinal Chemistry; Phillips et al., 2008, Journal of Medicinal Chemistry; y los documentos de patente WO 2007/14211 y WO 2009/082691 divulgan los inhibidores de DHODH que son estructuralmente diferentes.
60

Existe una necesidad de un método de tratamiento de la malaria. También hay una necesidad de un agente contra la malaria para sobrepasar los actuales problemas de resistencia de medicamentos con la terapia existente. Además, se necesitan agentes contra la malaria que selectivamente inhiban la DHODH de la malaria pero sin mostrar ninguna toxicidad substancial contra los mamíferos, especialmente la DHODH humana.
65

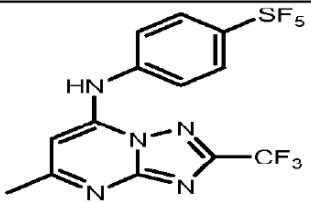
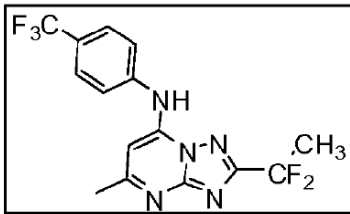
En consecuencia, esta invención proporciona nuevos agentes potentes contra la malaria y la metodología de tratamiento de la malaria utilizando agentes noveles potentes contra la malaria. La invención también proporciona los agentes potentes contra la malaria que son inhibidores selectivos de la dihidroorotato deshidrogenasa de *P. falciparum* y activos contra las cepas sensibles a la cloroquina y resistentes a la malaria.

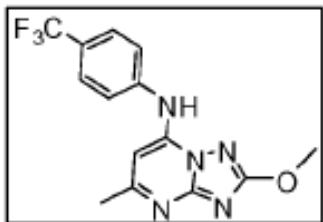
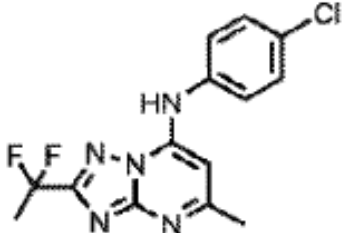
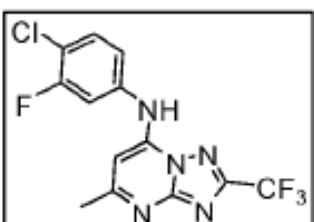
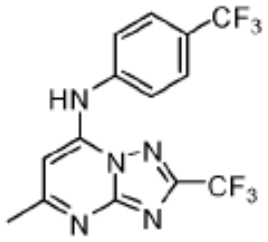
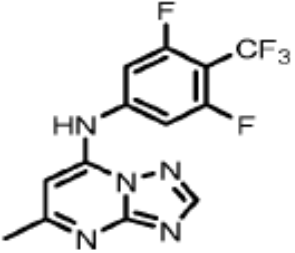
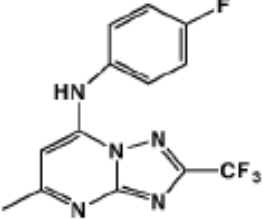
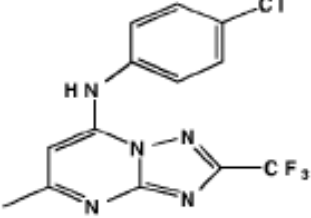
RESUMEN DE LA INVENCION

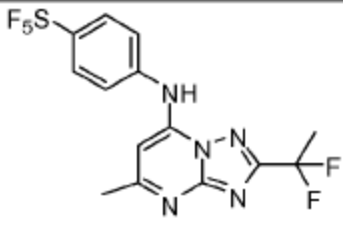
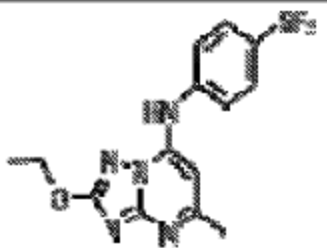
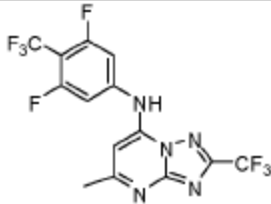
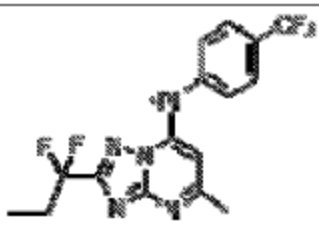
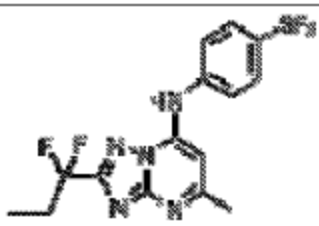
La presente invención se refiere a los compuestos noveles para inhibir la actividad de la dihidroorotato deshidrogenasa de *Plasmodium falciparum*. Los compuestos muestran inhibición selectiva de la dihidroorotato deshidrogenasa de *Plasmodium falciparum* sobre la dihidroorotato deshidrogenasa humana.

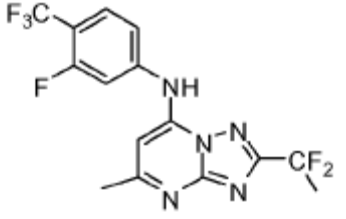
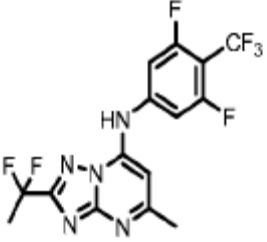
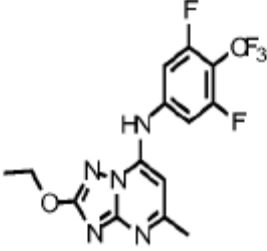
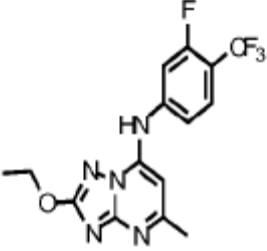
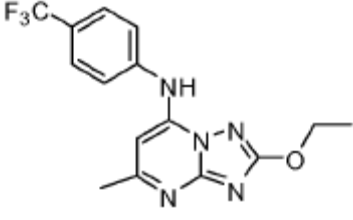
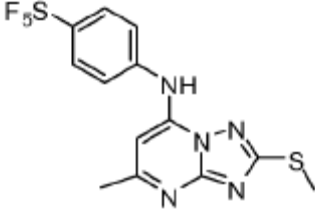
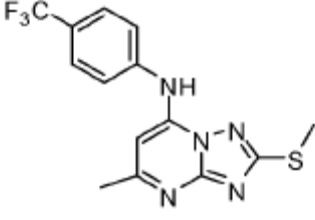
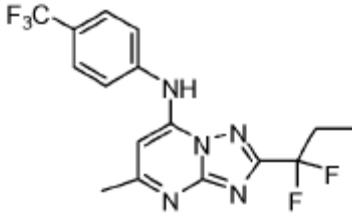
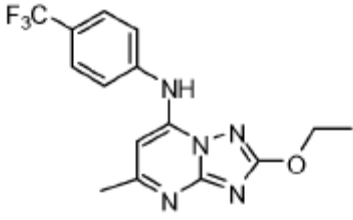
La presente invención se refiere también a la utilización de esos métodos de compuestos para prevenir o tratar las enfermedades asociadas con la acción de la dihidroorotato deshidrogenasa de *Plasmodium falciparum*, tales como la malaria.

Una realización de la invención proporciona un compuesto que está seleccionado de la tabla siguiente:

		
---	--	--

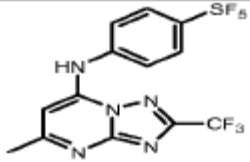
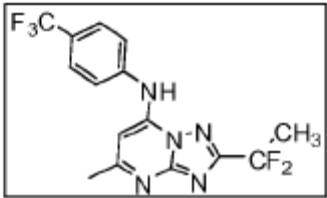
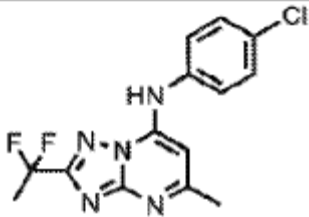
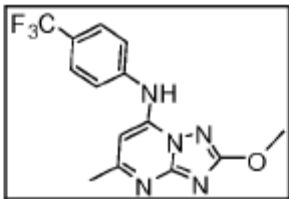
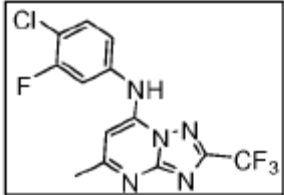
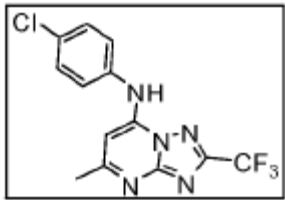
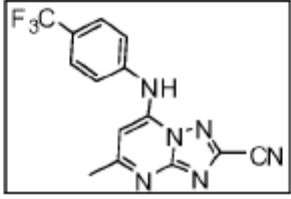
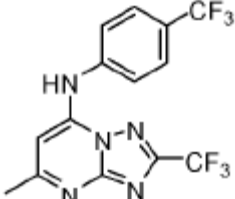
		
		
		
		

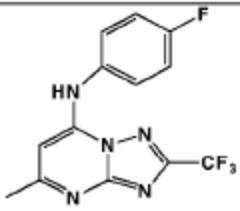
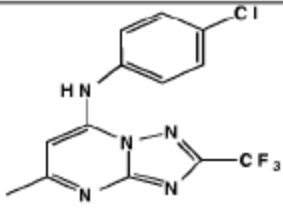
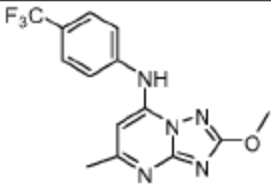
		
		
		

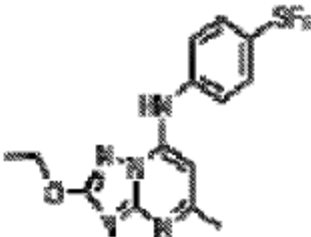
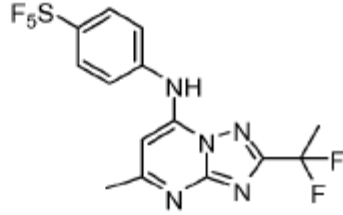
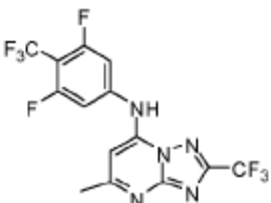
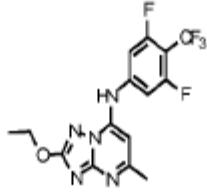
		
		
		
		
		

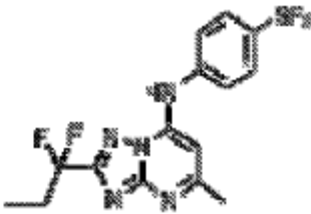
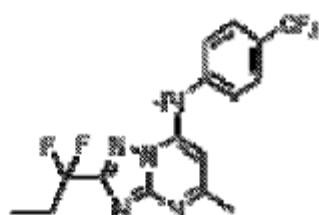
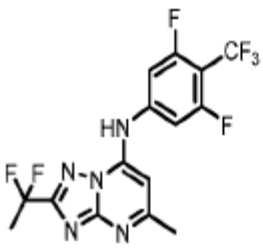
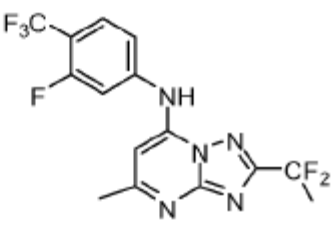
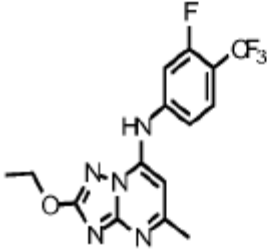
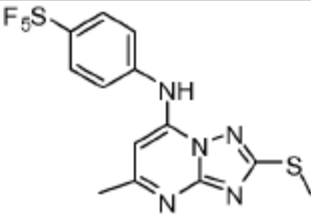
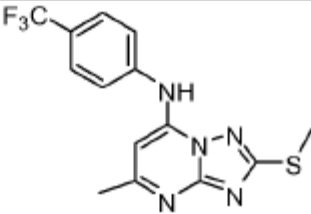
La invención abarca también las sales farmacéuticamente aceptables, los solvatos, los estereoisómeros, los tautómeros de tales compuestos.

- 5 En otra realización la invención proporciona una composición farmacéutica que comprende un compuesto que es seleccionado de la siguiente tabla:

y los estereoisómeros, los tautómeros, los solvatos y las sales farmacéuticamente aceptables de estos compuestos y un portador farmacéuticamente aceptable.

- 5 En otra realización, la invención proporciona una composición farmacéutica de un compuesto tal y como se define en este documento o una sal farmacéuticamente aceptable, un solvato, un estereoisómero, un tautómero del mismo y un portador farmacéuticamente aceptable.

10 DESCRIPCIÓN DETALLADA

Debido a que los compuestos de la presente invención pueden tener centros asimétricos pueden ocurrir, excepto cuando específicamente se haya señalado, como mezclas de enantiómeros, diastereoisómeros o como diastereoisómeros individuales y enantiómeros, con todas estas formas isoméricas estando contempladas por la presente invención. La presente invención también abarca mezclas racémicas. Los compuestos de la invención

15 presente abarcan todos los isómeros conformacionales, incluyendo, por Ejemplo, *cis*- y *trans*- conformaciones. La separación de los diastereoisómeros o enantiómeros puede lograrse mediante métodos analíticos conocidos, tales como cromatografía quiral, cristalización o mediante el empleo de agentes ópticamente activos que resuelven.

- 20 Salvo que se indique lo contrario, "estereoisómero" significa un estereoisómero de un compuesto que está sustancialmente libre de otros estereoisómeros de ese compuesto. Por lo tanto, un compuesto estereoméricamente puro que tiene un centro quiral estará sustancialmente libre del enantiómero opuesto del compuesto. Un compuesto

estereoméricamente puro que tiene dos centros quirales estará sustancialmente libre de otros diastereoisómeros del compuesto. Un compuesto estereoméricamente puro típico comprende más de cerca del 80% en peso de un estereoisómero del compuesto y menos del 20% por peso otros estereoisómeros del compuesto, por ejemplo, mayor que cerca del 90% en peso de uno estereoisómero de el compuesto y menos del 10% en peso de los otros estereoisómeros del compuesto o mayor que el 95% en peso de un estereoisómero del compuesto y menos del 5% en peso de los otros estereoisómeros del compuesto o mayor que alrededor del 97% en peso de un estereoisómero del compuesto y menos del 3% en peso de los otros estereoisómeros del compuesto.

Si existe una discrepancia entre una estructura representada y un nombre dado a esa estructura, entonces la estructura representada prevalece. Además, si no se indica la estereoquímica de una estructura o una parte de una estructura con, por ejemplo, líneas punteadas o en negrita, la estructura o parte de la estructura debe ser interpretada como que abarca todos los estereoisómeros ella.

En este documento, el término "sal farmacéuticamente aceptable" es una sal farmacéuticamente aceptable de un compuesto de la invención, de un ácido o base orgánico o inorgánico. Las sales farmacéuticamente aceptables representativas incluyen, *por ejemplo*, las sales alcalinas metálicas, las sales alcalino terreas, las sales de amonio, las sales solubles en agua y las insolubles en agua, tales como las sales acetato, amonato (4,4-diaminostilbeno-2,2-disulfonato), bencenosulfonato, benzonato, bicarbonato, bisulfato, bitartrato, borato, bromuro, butirato, calcio, calcio edetato, camsilato, carbonato, cloruro, citrato, clavulato, diclorhidrato, edetato, edisilato, estolato, esilato, fiunarato, gluceptato, gluconato, glutamato, glicilarsanilato, hexafluorofosfato, hexilresorcinato, hidrabamina, bromhidrato, clorhidrato, hidroxinaftoato, yoduro, isotionato, lactato, lactobionato, laurato, malato, maleato, mandelato, mesilato, metilbromuro, metilnitrato, metilsulfato, isometeptoeno, napsilato, nitrato, sal de amonio N-metil glucamina, 3-hidroxi-2-naftoato, oleato, oxalato, palmitato, pamoato (1,1-metano-bis-2-hidroxi-3-naftoato, einbonato), pantotenato, fosfato/difosfato, picrato, poligalacturonato, propionato, p-toluenosulfonato, salicilato, estearato, subacetato, succinato, sulfato, sulfosalicilato, suramato, tanato, tartrato, teoclarato, tosilato, galamina y valerato. Una sal farmacéuticamente aceptable puede tener más que un átomo cargado en su estructura. En este caso, la sal farmacéuticamente aceptable puede tener múltiples contra iones. De esta manera, una sal farmacéuticamente aceptable puede tener uno o más átomos cargados y/o uno o más contra iones.

Los términos "trato", "tratando" y "tratamiento" se refieren al mejoramiento o la erradicación de una enfermedad o a los síntomas asociados con una enfermedad. En ciertas realizaciones, tales términos se refieren a reducir al mínimo la propagación o el empeoramiento de la enfermedad como resultado de la administración de uno o más agentes profilácticos o terapéuticos a un paciente con tal enfermedad.

Los términos "prevenir", "previniendo" y "prevención" se refieren a la prevención de la aparición, recurrencia o propagación de la enfermedad en un paciente como resultado de la administración de un agente profiláctico o terapéutico.

El término "cantidad efectiva" se refiere a una cantidad de un compuesto de la invención u otros ingredientes activos suficiente para proporcionar un beneficio terapéutico o profiláctico en el tratamiento o prevención de una enfermedad o el retraso o minimización de los síntomas asociados con una enfermedad. Además, una cantidad terapéuticamente efectiva con respecto a un compuesto de la invención significa que esa cantidad de un agente terapéutico solo o en combinación con otras terapias, que proporciona un beneficio terapéutico en el tratamiento o prevención de una enfermedad. Utilizado en conexión con un compuesto de la invención, el término puede abarcar una cantidad que mejora la terapia completa, que reduce o evita los síntomas o causas de la enfermedad o que mejora la eficacia terapéutica de o de sinergias con otro agente terapéutico.

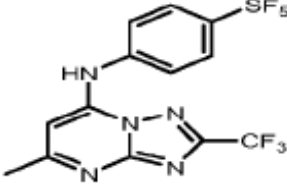
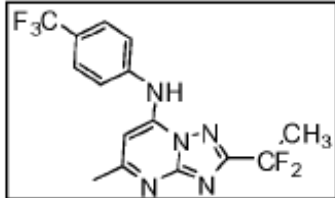
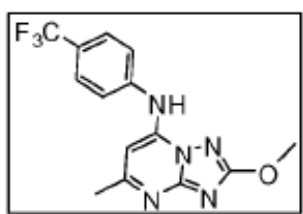
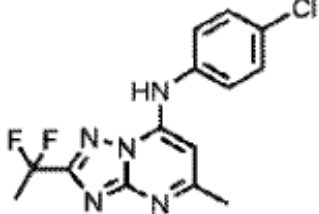
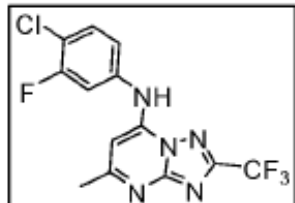
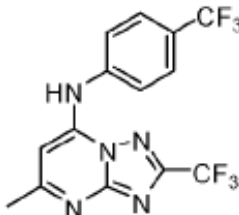
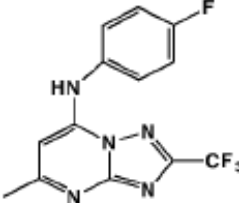
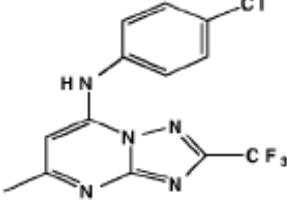
Los términos "modular", "modulación" y los similares se refieren a la capacidad de un compuesto para aumentar o disminuir la función o actividad de, por ejemplo, la DHODH. "Modulación", en sus diversas formas, se pretende que abarque la inhibición, el antagonismo, el antagonismo parcial, la activación, el agonismo o el agonismo parcial de la actividad asociada a la DHODH. Los inhibidores de la DHODH son compuestos que, *por ejemplo*, vinculan a, bloquean parcial o totalmente la estimulación, disminuyen, previenen, retrasan la activación, desactivan, desensibilizan o desregulan la señal de la transducción de. Los activadores de la DHODH son compuestos que, *por ejemplo*, vinculan a, estimulan, aumentan, abren, activan, facilitan, mejoran la activación, sensibilizan o regulan la señal de la transducción. La capacidad de un compuesto para modular la DHODH puede ser demostrada en un ensayo enzimático o en un ensayo basado en la célula.

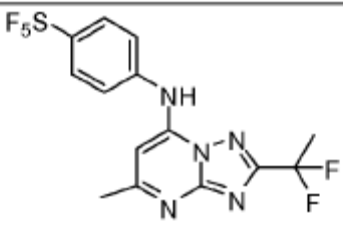
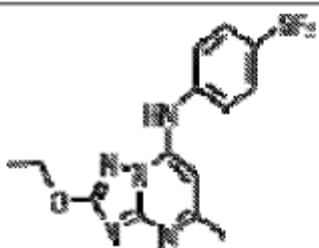
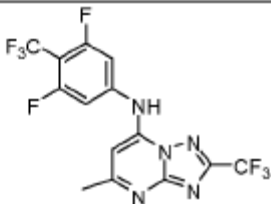
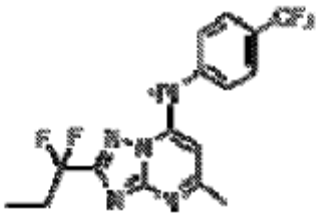
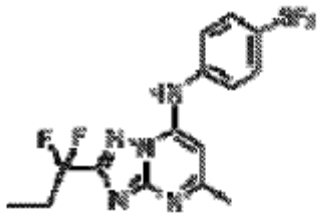
Un "paciente" incluye un animal (*por ejemplo*, vaca, caballo, oveja, cerdo, pollo, pavos, codornices, gato, perro, ratón, rata, conejo o cerdo de Guinea), en una realización un mamífero tal como un no primate y un primate (*por ejemplo*, mono y humano) y en otra realización un humano. En una realización, un paciente es un ser humano. En realizaciones específicas, el paciente es un infante humano, un niño, un adolescente o un adulto.

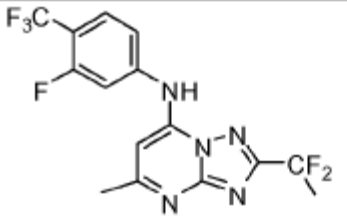
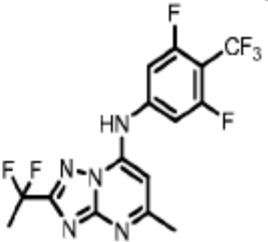
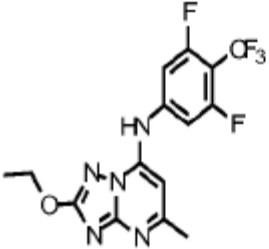
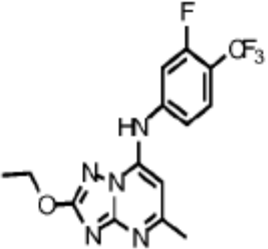
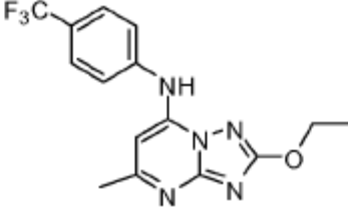
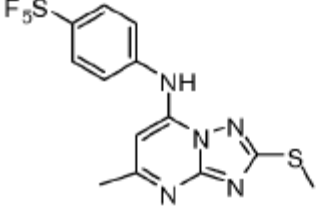
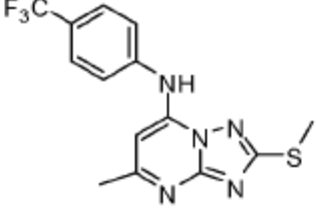
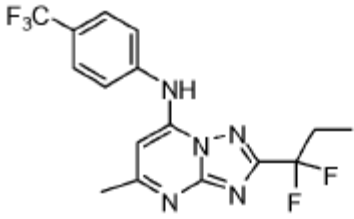
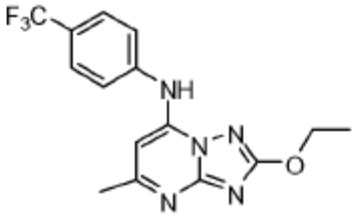
Los compuestos

La presente invención proporciona terapias de molécula pequeña que son inhibidores potentes de la enzima DHODH rescate de pirimidina. Los compuestos de acuerdo con esta invención se muestran en la Tabla 1 de más abajo.

Tabla 1

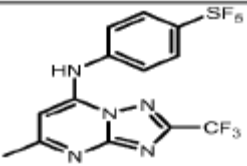
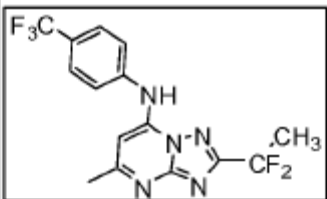
		
		
		
		
		

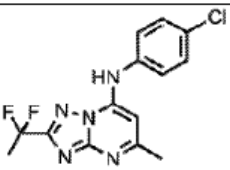
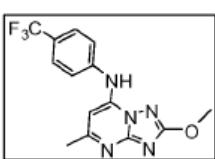
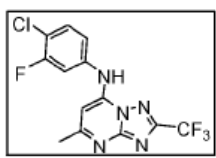
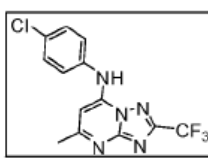
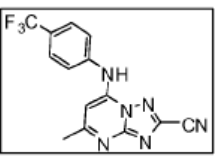
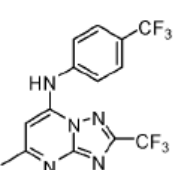
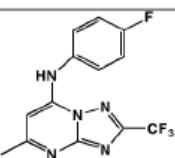
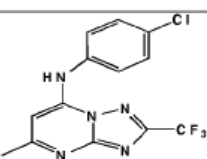
En otra realización, los inhibidores de la DHOD se basan en una estructura imidazo [1, 2a] pirimidina-5-il. En la Tabla 2 se muestran los compuestos ilustrativos de esta realización.

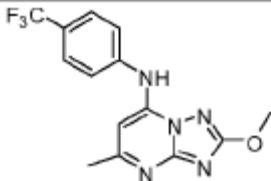
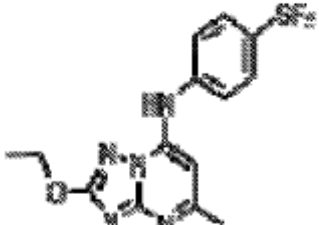
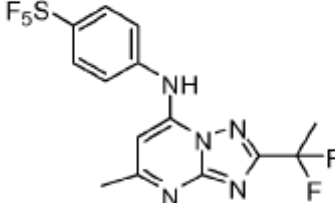
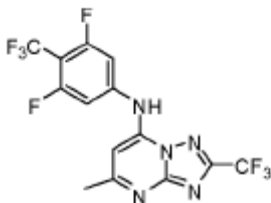
Las formulaciones farmacéuticas

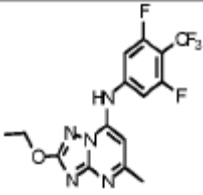
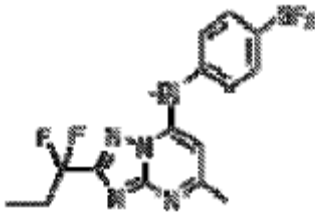
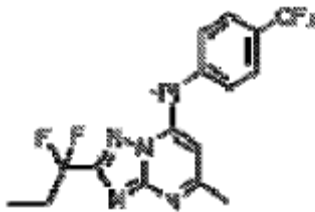
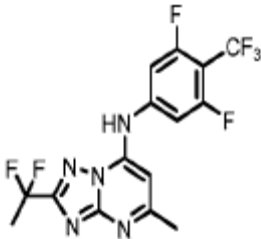
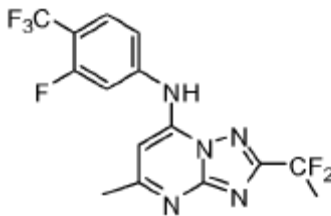
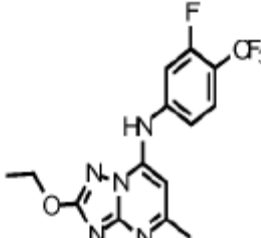
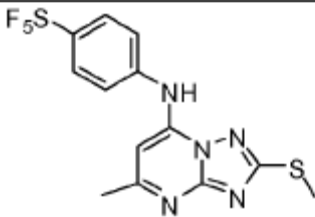
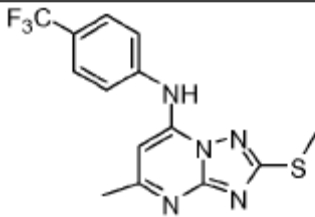
Los compuestos de acuerdo con la invención son inhibidores potentes de la enzima DHOD implicados para jugar un papel importante en la síntesis de novo de pirimidinas en parásitos de la malaria. De esta manera, los compuestos y las composiciones de los mismos son efectivos como terapéuticas para el tratamiento de la malaria. De acuerdo con ello, en una realización, la invención proporciona una composición farmacéutica que comprende un compuesto seleccionado de la Tabla 4 o una sal, un solvato, un estereoisómero, un tautómero del mismo y un portador farmacéuticamente aceptable.

Tabla 4

		
---	---	--

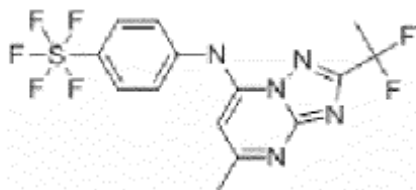
		
		
		
		
		

De acuerdo con esta invención, las composiciones farmacéuticamente aceptables de los compuestos o sus sales farmacéuticamente aceptables comprenden además un material portador farmacéuticamente aceptable. Puede utilizarse cualquier material portador convencional. Por Ejemplo, el material portador puede ser un material portador orgánico o inorgánico inerte, por Ejemplo, uno que es conveniente para la administración oral. Los portadores convenientes incluyen agua, gelatina, goma arábiga, lactosa, almidón, estearato de magnesio, talco, aceites vegetales, -poli alquilen-glicoles, vaselina y los similares. Además, las preparaciones farmacéuticas pueden también contener otros agentes farmacéuticamente activos. Pueden añadirse aditivos adicionales tales como aromatizantes, conservantes, estabilizantes, agentes emulsionantes, tampones y los similares de acuerdo con las prácticas aceptadas de composición farmacéutica.

De acuerdo con la una realización, se proporciona el siguiente compuesto :



5

Las preparaciones farmacéuticas pueden ser realizadas en cualquier forma convencional incluyendo una forma sólida para la administración oral tal como tabletas, cápsulas, píldoras, polvos, gránulos y las similares. Las preparaciones farmacéuticas pueden ser esterilizadas y/o pueden contener adyuvantes tales como conservantes, estabilizantes, agentes humectantes, emulsionantes, sales para variar la presión osmótica y/o tampones.

10

Los compuestos de la invención también pueden ser administrados a un paciente de acuerdo a la invención por rutas tópica (incluyendo transdérmica, oral o sublingual) o parenterales (incluyendo la inyección intraperitoneal, subcutánea, intravenosa, intradérmica o intramuscular). En una realización, los compuestos son administrados por vía oral. Una forma de dosificación oral incluye tabletas, cápsulas duras o blandas de metilcelulosa gelatina o de otro material adecuado fácilmente disuelto en el tracto digestivo. Las dosis orales previstas con arreglo a la presente invención variarán de acuerdo con las necesidades de cada paciente de acuerdo con la lo determinado por el médico tratante. Por Ejemplo, puede ser utilizada una dosis diaria de alrededor de 1 mg a alrededor de 50 mg / kg del peso corporal, así como de alrededor de 5 mg a alrededor 25 mg / kg de peso corporal del paciente.

15

20

En el ámbito de la presente invención esta incorporar la sustancia activa terapéuticamente enumerada en este documento en cualquier cantidad deseada para administración enteral dentro de una forma de dosificación oral de la unidad. Los comprimidos, grageas o cápsulas que tengan talco y/o carbohidrato vinculante del portador o los similares son particularmente convenientes para la administración oral o enteral, el portador puede ser lactosa y/o almidón de maíz o fécula de patata. Pueden utilizar un jarabe, elixir o similares donde es empleado un vehículo azucarado. Las composiciones de liberación prolongada también pueden ser formuladas incluyendo aquellas donde el componente activo está protegido con recubrimientos diferencialmente degradables, por Ejemplo, mediante la micro encapsulación, capas múltiples, etc.

25

30

Para la aplicación parenteral, son particularmente convenientes las soluciones, típicamente aceitosas o soluciones acuosas tales como suspensiones, emulsiones, o implantes, incluyendo supositorios. Los compuestos terapéuticos serán formulados en forma estéril en formatos de dosis múltiples o únicas tales como para ser dispersadas en un fluido portador tal como una solución salina fisiológica estéril o soluciones de dextrosa salina al 5%, comúnmente utilizadas con los inyectables.

35

Para aplicaciones tópicas, los compuestos de la invención pueden ser convenientemente mezclados en un portador tópico farmacológicamente inerte tal como un gel, un ungüento, una loción o una crema. Tal tipo de portadores tópicos incluyen agua, glicerina, alcohol, propilenglicol, alcoholes grasos, triglicéridos, ésteres de ácidos grasos o aceites minerales. Otros posibles portadores tópicos son petrolato líquido, isopropilpalmitato, polietilenglicol, etanol al 95%, polioxietilen monolauriato al 5% en agua, laurilsulfato de sodio al 5% en agua y los similares. Además, también pueden ser añadidos, si se desea, materiales tales como los antioxidantes, los humectantes, los estabilizadores de viscosidad.

40

45

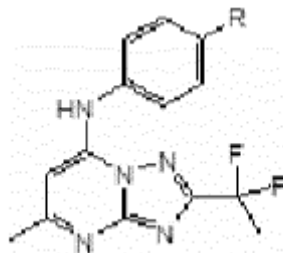
Dada la capacidad de los compuestos descritos para inhibir la DHOD, estos compuestos son eficaces para utilizarlos como terapéuticos. En consecuencia, los compuestos inventivos y las composiciones farmacéuticamente aceptables de los mismos son candidatos terapéuticos para el tratamiento de infecciones parasitarias en los seres humanos, tales como una infección por el *P. falciparum* que causa la enfermedad de la malaria. En algunas realizaciones, el parásito es un miembro del género *Plasmodium*. En otra realización, el parásito es *Plasmodium falciparum*.

50

La presente invención no debe tener un alcance limitado por las realizaciones específicas divulgadas en el presente documento, las cuales se intenta que sean ilustraciones de algunas realizaciones de la invención. Por el contrario, cualquier realización que sea funcionalmente equivalente está dentro del alcance de esta invención. En efecto, las diversas modificaciones de la invención además de esas mostradas y descritas en este documento se mostrarán aparentes a aquellos especializados en la Técnica y se pretende que caigan dentro del ámbito de las reivindicaciones adjuntas. En este sentido, cabe señalar que uno o más átomos de hidrógeno o grupos metilo pueden ser omitidos de las estructuras dibujadas de forma consistente con la notación abreviada aceptada de dichos compuestos orgánicos y que un experto en la Técnica de la química orgánica apreciaría fácilmente su presencia.

55

De acuerdo con la una realización, se proporciona un compuesto de acuerdo con la la siguiente fórmula:



En donde R es seleccionado de Cl, CF₃ y SF₅; y los estereoisómeros, los tautómeros, los solvatos y las sales farmacéuticamente aceptables del mismo.

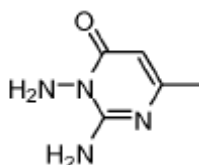
EJEMPLOS

LA SINTESIS Y LA CARACTERIZACIÓN DE LOS COMPUESTOS

1. La síntesis de los intermedios

Ejemplo 1: Síntesis de 2,3-diamino-6-metil-4(3H)-pirimidinona (Intermedio 1).

A una solución en agitación de NaOEt preparada a partir de sodio (FLUKA, 9,19 g, 400 mmol) y de etanol (350 mL) fue añadida hidrocloreto de aminoguanidina (ALDRICH, 44,2 g, 400 mmol). La mezcla de la reacción fue calentada a 50 ° C durante 30 min. Entonces, la mezcla fue filtrada para quitar el NaCl y fue añadido etil 3-oxobutanoato (ALDRICH, 25,3 mL, 200 mmol) al filtrado. La mezcla de la reacción fue calentada bajo reflujo durante 5 h y, entonces, agitada a temperatura ambiente durante la noche. El precipitado obtenido fue filtrado y secado bajo vacío con el fin de obtener el Intermedio 1 como un sólido de color rosa pálido.

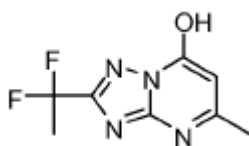


Intermedio 1

¹H RMN (400 MHz, DMSO-d₆) δ ppm: 7,02 (bs, 2H), 5,51 (s, 1H), 5,29 (s, 2H), 1,98 (s, 3H); [ES+MS] m/z 141 (MH)⁺.

Ejemplo 2: Síntesis de 2-(1,1-difluoroetil)-5-metil [1, 2,4] triazolo[1,5-a]pirimidin-7-ol (Intermedio 2).

El intermedio 1 fue añadido a una solución en agitación de NaOEt de sodio (FLUKA, 3,28 g, 143 mmol) y de etanol (150 ml) y la mezcla fue calentada a 80 ° C durante 30 minutos. La mezcla de la reacción fue enfriada a temperatura ambiente y fue añadido etil 2,2-difluoropropanoato (FLUOROCHEM, g 11,83, 86 mmol). La mezcla fue agitada a temperatura ambiente durante 30 minutos antes de ser calentada a 80 ° C durante 1,5 horas. La mezcla de la reacción fue concentrada hasta deshidratación y fue añadido agua (200 mL). Se ajustó el pH de la mezcla de la reacción a 4 mediante la adición de una solución de HCl 2N mientras precipitaba un sólido blanco. El sólido fue filtrado, lavado con agua y secado bajo vacío con el fin de obtener el Intermedio 2. Los licores madre fueron extraídos con DCM (5 x 35 mL) y las capas orgánicas combinadas fueron secadas sobre Na₂SO₄, filtradas y concentradas bajo vacío para conseguir más Intermedio 2 como un sólido blanco.

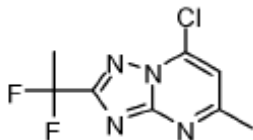


Intermedio 2

¹H RMN (400 MHz, DMSO-d₆) δ ppm: 13,39 (bs, 1H), 5,91 (s, 1H), 2,33 (s, 3H), 2,06 (t, 3H); [ES+ MS] m/z 215 (MH)⁺.

Ejemplo 3: Síntesis de 7-cloro-2-(1,1-difluoroetil)-5-metil[1,2,4]triazolo[1,5-a] pirimidina (Intermedio 3)

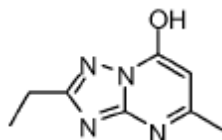
Este intermedio fue sintetizada mediante la suspensión de intermedio 2 en oxícloruro de fósforo (ALDRICH, 21,98 ml, 236 mmol) fue calentando la mezcla bajo reflujo durante 2 h, mientras tanto el material de partida fue disuelto. Una alícuota de la reacción fue repartida entre NaCO₃ 10% (1 mL) y DCM (1 mL) y la fase orgánica fue comprobada mediante CCF (Hexano/AcOEt 6/4) mostrando que la reacción fue completa. La mezcla de la reacción fue añadida lentamente a una mezcla de agua e hielo. La solución fue neutralizada con 10% ag.Na₂CO₃ (800 mL aprox.) y el producto fue extraído con DCM (250 mL). La capa acuosa fue aun más extraída con DCM (2 x 150mL) y las capas orgánicas combinadas fueron lavadas con agua (200 mL), luego con salmuera (200 mL) y secadas sobre MgSO₄. El solvente se retiró bajo presión reducida. El producto bruto fue purificado (columna de gel de sílice, elutiendo con mezclas de 100:0 a 50:50% de Hexano/AcOEt) fue obtenido el Intermedio 3 como un sólido blanco

**Intermedio 3**

¹H RMN (400 MHz, CDCl₃) δ ppm: 7,17 (s, 1H), 2,75 (s, 3H), 2,18 (t, 3H); [ES+MS] m/z 233 (MH)⁺.

Ejemplo 4: Síntesis de 2-etil-5-metil[1,2,4]triazolo[1,5-a]pirimidine-7-ol (Intermedio 4).

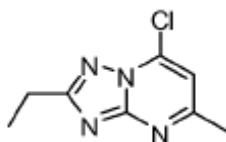
El intermedio 1 (0,4 g, 2,85 mmol) fue permitido para reaccionar con cloruro de propinil (ALDRICH, 0,372 mL, 4,28 mmol) en una mezcla de 1, 4-dioxano (8 mL) y N, N-dimetilformamida (2 mL) durante la noche bajo condiciones de reflujo. La reacción se concentró bajo vacío y fue purificado el residuo (columna de gel de sílice, elutiendo con mezclas de 100:0 a 90: 10% de DCM: MeOH) para obtener 7-hidroxi-2-etil-5-metil[1,2,4]triazolo[1,5-a]pirimidina (Intermedio 4) como un sólido blanco.

**Intermedio 4**

¹H RMN (400 MHz, CDCl₃) δ ppm: 5,89 (s, 1 H), 2,87 (q, 2 H), 2,50 (s, 3 H), 1,41 (t, 3 H); [ES+MS] m/z 179 (MH)⁺.

Ejemplo 5: Síntesis de 7-cloro-2-etil-5-metil[1,2,4]triazolo[1,5-a]pirimidina (Intermedio5).

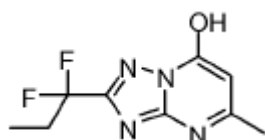
El compuesto titulado (Intermedio 5), fue obtenido mediante el reflujo de una suspensión del Intermedio 4 (0,3 g, 1,684 mmol) en oxícloruro de fósforo (ALDRICH, 1,88 mL, 20.2 mmol) durante 2 h y luego añadiendo lentamente la mezcla de la reacción a una mezcla de agua y hielo. La solución fue neutralizada con Na₂CO₃ sólido y extraída con DCM (25 mL). La capa acuosa adicional fue extraída además con DCM (2 x 5 mL) y las capas orgánicas combinadas fueron lavadas con agua (20 mL), luego con salmuera (20 mL) y luego secadas sobre MgSO₄. El solvente fue retirado bajo presión reducida y el producto crudo fue purificado (columna de gel de sílice, elutiendo con mezclas de Hexano/EtOAc de 100: 0 a 40: 60%) con el fin de obtener el Intermedio 5 como un sólido blanco.

**Intermedio 5**

¹H RMN (400 MHz, CDCl₃) δ ppm: 7,01 (s, 1 H), 2,98 (q, 2 H), 2,68 (s, 3 H), 1,43 (t, 3 H); [ES+MS] m/z 197 (MH)⁺.

Ejemplo 6: Síntesis de 2-(1,1-difluoropropil)-5-metil[1,2,4]triazolo[1,5-a]pirimidin-7-ol. (Intermedio 6).

A una solución de NaEtO preparada desde sodio (FLUKA, 0,152 g, 6,62 mmol) y etanol (25 mL), fue añadido el Intermedio 1 (0,773 g, 5,52 mmol) y la mezcla fue calentada a 80 ° C durante 30 min. Entonces, la reacción fue enfriada a temperatura ambiente y fue añadido etil 2,2-difluorobutanoato (FLUOROCHEM, 1007 mg, 6,62 mmol) y la mezcla de la reacción fue agitada a 80 ° C durante 3 h. Fue añadida una solución de HCl (1,655 mL, 6,62 mmol) en dioxano y se formó un sólido blanco. El residuo fue purificado (columna de gel de sílice, elutiendo con mezclas de DCM: MeOH de 100: 0 a 90: 10%) con el fin de obtener el Intermedio 6 como un sólido blanco.

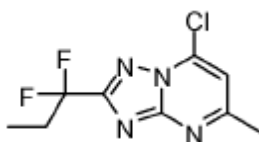


Intermedio 6

^1H RMN (400 MHz, DMSO- d_6) δ ppm: 13,36 (bs, 1H), 5,90 (s, 1H), 2,40-2,32 (m, 2H), 2,32 (s, 3H), 0,99 (t, 3H); [ES+MS] m/z 229 (MH) $^+$.

Ejemplo 7: Síntesis de 7-cloro-2-(1,1-difluoropropil)-5-metil[1,2,4]triazolo[1,5-a] pirimidina (Intermedio 7).

Una suspensión del Intermedio 6 (0,660 g, 2,89 mmol) en oxicloruro de fósforo (ALDRICH, 0,404 mL, 43,4 mmol) fue calentada bajo reflujo durante 2 h, disolviendo el material de partida durante el proceso. La mezcla fue añadida poco a poco a una mezcla de agua y hielo. La solución resultante fue neutralizada con Na_2CO_3 sólido y extraída con DCM (25 mL). La capa acuosa fue extraída además con DCM (2 x 5 mL) y las capas orgánicas combinadas se lavaron con agua (20 mL); luego con salmuera (20 mL) y fue secada sobre MgSO_4 . El solvente fue retirado bajo presión reducida y el producto crudo fue purificado (columna de gel de sílice, elutiendo con mezclas de Hexano/EtOAc de 100: 0 a 40: 60%) con el fin de obtener el Intermedio 7 como un sólido amarillo pálido.

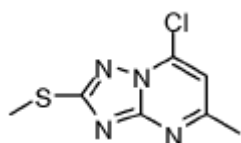


Intermedi0 7

^1H RMN (400 MHz, CDCl_3) δ ppm: 7,17 (s, 1 H), 2,75 (s, 3 H), 2,53-2,41 (m, 2 H), 1,13 (t, 3 H); [ES+MS] m/z 247 (MH) $^+$.

Ejemplo 8: Síntesis 7-cloro-5-metil-2-(metiltio) [1,2,4] triazolo [1, 5-a] pirimidina (Intermedio 8).

De esta manera, una suspensión en reflujo de 7-hidroxi-5-metil-2-metiltio-S-triazolo[1,5-a]pirimidina (TCI, 2 g, 10,19 mmol) en oxicloruro de fósforo (ALDRICH, 5 mL, 53,6 mmol) durante 10 h, dio como resultado la solubilización del material de partida y un cambio en el color de la mezcla de reacción a color naranja brillante. El análisis mediante CCF (Hexano/EtOAc 1:1) mostró una reacción muy confusa que no había llegado a terminar pero fue decidido pararla para evitar adicional degradación del producto. Por lo tanto, la mezcla de la reacción fue añadida gota a gota a agua helada. La solución fue neutralizada con 1N Na_2CO_3 ag. y el producto fue extraído con DCM. La capa acuosa fue aún más extraída con DCM y las capas orgánicas combinados fueron lavadas con salmuera y secadas sobre Na_2SO_4 anhidro. El solvente fue retirado bajo presión reducida proporcionando un sólido rojizo que fue purificado por cromatografía flash (Si, elutiendo con mezclas de Hexano/EtOAc de 95: 5 a 40: 60%). Después de la recogida de las fracciones apropiadas, el compuesto de título fue obtenido como un sólido blanco.

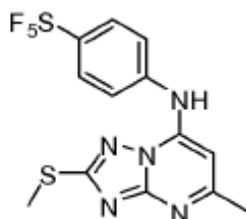


Intermedio 8

^1H RMN (300 MHz, CDCl_3) δ ppm: 6,99 (s, 1H), 2,74 (s, 3H), 2,68 (s, 3H); [ES+MS] m/z 215 (MH) $^+$.

Ejemplo 9: Síntesis de 5-metil-2-(metiltio)-N-[4-(pentafluoro- λ 6-sulfanil)fenil] [1,2,4] triazolo [1, 5-a] pirimidina-7-amina (Intermedio 9).

A una suspensión de 7-cloro-5-metil-2-(metiltio)[1,2,4]triazolo[1,5-a]pirimidina (Intermedio 8, 0,2 g, 0,932 mmol) en etanol (10 mL), fue añadido 4-aminofenilsulfur pentafluoruro (MANCHESTER, 0,204 g, 0,932 mmol) y la mezcla fue agitada a temperatura ambiente hasta conseguir que estuviera completa. Entonces fue añadido amoníaco anhidro (0,133 mL, 0,932 mmol) a la mezcla y el solvente fue retirado en vacío. La mezcla de crudo fue purificada por cromatografía flash (Si, elutiendo con mezclas de Hexano/EtOAc de 95: 5 a 40: 60%). Una vez recogidas las fracciones adecuadas, el se obtuvo el compuesto de título como un sólido amarillo claro.

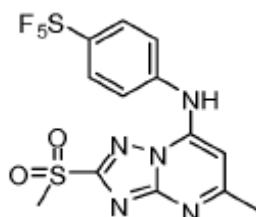


Intermedio 9

¹H RMN (300 MHz, DMSO-d₆) δ ppm: 10,39 (s, 1H), 7,98-7,96 (m, 2H) 7,67-7,65 (m, 2H), 6,70 (s, 1H), 2,68 (s, 3H), 2,44 (s, 3H); [ES+MS] m/z 398 (MH)⁺.

Ejemplo 10: Síntesis de 5-metil-2-(metilsulfonil)-N-[4-(pentafluoro-λ⁶-sulfanil)fenil] [1,2,4] triazolo [1, 5-a] pirimidin-7-amina (Intermedio 10).

A una mezcla de 5-metil-2-(metiltio)-N-[4-(pentafluoro-λ⁶-sulfanil)fenil] [1,2,4] triazolo [1, 5-a] pirimidin-7-amina (0,279 g, 0,702 mmol) y ácido acético (5 mL), fue añadido a temperatura ambiente tungstato de sodio dihidrato (ALDRICH, 7,87 mg, 0,024 mmol). La mezcla de la reacción fue agitada vigorosamente y fue añadido lentamente peróxido de hidrógeno (0,13 mL, 1,40 mmol) a 40 ° C. La mezcla resultante se calentó entonces a 50 ° C hasta llegar a la conclusión. El exceso de peróxido de hidrógeno fue destruido por la adición de una solución acuosa de sulfito de sodio, siendo el producto extraído varias veces con DCM. Las capas orgánicas combinadas fueron lavadas con salmuera y secadas sobre Na₂SO₄ anhidro. Una vez retirado el solvente *in vacuo*, fue obtenido un sólido blanco que fue purificado por cromatografía flash (Si, elutiendo con mezclas de Hexano/EtOAc de 95: 5% a 0:100%). Una vez recogidas las fracciones adecuadas, el compuesto de título fue obtenido como un sólido blanco.

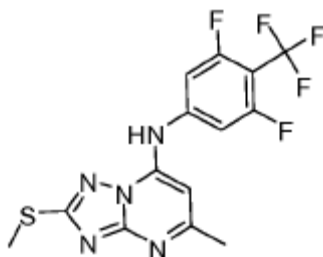


Intermedio 10

¹H RMN (300 MHz, CDCl₃) δ ppm: 8,23-8,10 (br s, 1H) 7,93-7,91 (m, 2H), 7,50-7,48 (m, 2H) 6,66 (s, 1H), 3,43 (s, 3H), 2,65 (s, 3H); [ES+MS] m/z 430 (MH)⁺.

Ejemplo 11: Síntesis de N-[3,5-difluoro-4-(trifluorometil)fenil]-5-metil-2-(metiltio) [1,2,4] triazolo [1, 5-a] pirimidin-7-amina (Intermedio 11).

A una suspensión de 7-cloro-5-metil-2-(metiltio)[1,2,4]triazolo[1,5-a]pirimidina (Intermedio 8 (0,286 g, 1,332 mmol)) en etanol (5 mL), fue añadido 4-amino-2, 6-difluorobenzotri fluoruro (FLUOROCHEM, g 0,263, 1,332 mmol) la mezcla fue agitada a temperatura ambiente hasta llegar a la conclusión. Fue añadido amoníaco anhidro (0,190 mL, 1,332 mmol) y el solvente fue retirado *in vacuo*. El residuo fue purificado por cromatografía flash (Si, elutiendo con mezclas de Hexano/EtOAc de 95: 5 a 40: 60%). Una vez recogidas las fracciones adecuadas, el compuesto de título fue obtenido como un sólido blanco.

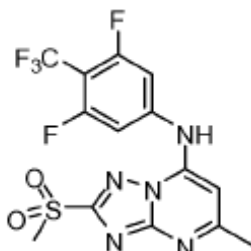


Intermedio 11

¹H RMN (300 MHz, CDCl₃) δ ppm: 8,01-7,85 (br, 1H), 7,04-7,02 (m, 2H), 6,59 (s, 1H), 2,73 (s, 3H), 2,63 (s, 3H); [ES+MS] m/z 376 (MH)⁺.

Ejemplo 12: Síntesis de N-[3,5-difluoro-4-(trifluorometil)fenil]-5-metil-2-(metilsulfonil) [1,2,4] triazolo [1, 5-a] pirimidin-7-amina (Intermedio 12).

A una suspensión de N-[3,5-difluoro-4-(trifluorometil)fenil]-5-metil-2-(metiltio) [1,2,4] triazolo [1, 5-a] pirimidin-7-amina (0,4 g, 1,066 mmol) en ácido acético (5 mL), fue añadido tungstato de sodio dihidrato (ALDRICH, 0,012 g, 0,036 mmol) a temperatura ambiente. La mezcla de la reacción fue agitada vigorosamente y fue añadido peróxido de hidrógeno (0,198 mL, 2,132 mmol) lentamente a 40 ° C. La mezcla resultante fue calentada entonces a 50 ° C durante 5 horas y luego a temperatura ambiente durante la noche. El exceso de peróxido de hidrógeno fue destruido mediante la adición de una solución acuosa de sulfito de sodio, siendo el producto extraído con DCM varias veces. Las capas orgánicas combinadas fueron lavadas con salmuera, secadas sobre Na₂SO₄ anhidro y el solvente fue evaporado bajo presión reducida. La mezcla cruda fue purificada por cromatografía flash (Si, elutiendo con mezclas de Hexano/EtOAc de 95: 5 a 0:100%). El compuesto de título fue obtenido un sólido blanco.

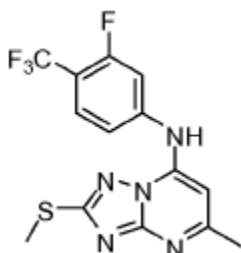


Intermedio 12

¹H RMN (300 MHz, CDCl₃) δ ppm: 8,66-8,40 (br s, 1H) 7,15-7,13 (m, 2H), 6,78 (s, 1H), 3,42 (s, 3H), 2,69 (s, 3H); [ES+MS] m/z 408 (MH)⁺.

Ejemplo 13: Síntesis de N-[3-fluoro-4-(trifluorometil)fenil]-5-metil-2-(metiltio) [1,2,4] triazolo [1, 5-a] pirimidin-7-amina (Intermedio 13)

A una suspensión de 7-cloro-5-metil-2-(metiltio)[1,2,4]triazolo[1,5-a]pirimidina (Intermedio 8 (0,3 g, 1,397 mmol)) en etanol (5 mL), fue añadido 4-amino-2-fluorobenzotri fluoruro (ALFAAESAR, 0,25 g, 1,397 mmol) y la mezcla fue agitada a temperatura ambiente durante 2 h. Fue añadido amoníaco anhidro (0,2 mL, 1,397 mmol) y el solvente fue retirado *in vacuo*. El residuo fue purificado mediante cromatografía flash (Si, elutiendo con mezclas de Hexano/EtOAc de 95:5 a 40: 60%) para conseguir el compuesto de título como un sólido blanco.

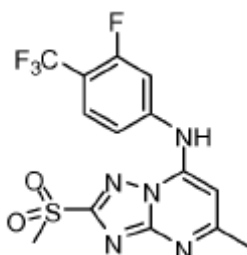


Intermedio 13

¹H RMN (300 MHz, CDCl₃) δ ppm: 8,05- 7,83 (br, 1H), 7,75- 7,71 (m, 1H), 7,27-7,21 (m, 2H), 6,53 (s, 1H), 2,73 (s, 3H), 2,60 (s, 3H); [ES+ MS] m/z 358 (MH)⁺.

Ejemplo 14: Síntesis de N-[3-fluoro-4-(trifluorometil)fenil]-5-metil-2-(metilsulfonil) [1,2,4] triazolo [1, 5-a] pirimidin-7-amina (Intermedio 14).

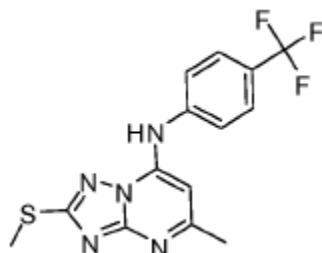
A una suspensión de N-[3-fluoro-4-(trifluorometil)fenil]-5-metil-2-(metiltio) [1,2,4] triazolo [1, 5-a] pirimidin-7-amina (0,35 g, 0,979 mmol) en ácido acético (5 mL), fue añadido tungstato de sodio dihidrato (10,99 mg, 0,033 mmol) a temperatura ambiente. La mezcla de la reacción fue agitada vigorosamente y fue añadido peróxido de hidrógeno (0,182 mL, 1,959 mmol) lentamente a 40 ° C. La mezcla resultante se calentó luego a 50 ° C durante 5 h y luego a temperatura ambiente durante la noche. El exceso de peróxido de hidrógeno fue destruido por la adición de una solución acuosa de sulfito de sodio, siendo extraído el producto con DCM varias veces. Las capas orgánicas combinadas fueron lavadas con salmuera, secadas sobre Na₂SO₄ anhidro y el solvente fue evaporado bajo presión reducida. La mezcla cruda fue purificada por cromatografía flash (Si, elutiendo con mezclas de Hexano/EtOAc de 95: 5 a 0:100%) con el fin de obtener el compuesto de título como un sólido blanco.

**Intermedio 14**

^1H RMN (300 MHz, CDCl_3) δ ppm: 8,37-8,18 (br s, 1H) 7,80-7,75 (m, 1H), 7,32-7,27 (m, 2 H) 6,72 (s, 1H), 3,44 (s, 3H), 2,67 (s, 3H); [ES+MS] m/z 390 (MH) $^+$.

Ejemplo 15: Síntesis de 5-metil-2-(metiltio)-N-[4-(trifluorometil)fenil][1,2,4] triazolo [1, 5-a] pirimidin-7-amina (Intermedio 15).

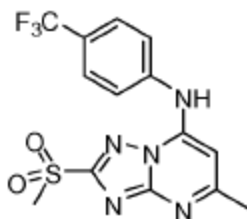
A una suspensión de 7-cloro-5-metil-2-(metiltio)[1,2,4]triazolo[1,5-a]pirimidina (Intermedio 8 (0,2 g, 0,932 mmol) en etanol (5 mL), fue añadido 4-(trifluorometil) anilina (ALDRICH, 0,117 mL, 0,932 mmol) y la mezcla fue agitada a temperatura ambiente durante 3 h. Fue añadido amoníaco anhidro (0,133 mL, 0,932 mmol) y el solvente fue retirado *in vacuo*. El residuo fue purificado por cromatografía flash (Si, elutiendo con mezclas de Hexano/EtOAc de 95: 5 a 40: 60%) con el fin de obtener el compuesto de título como un sólido blanco.

**Intermedio 15**

^1H RMN (300 MHz, DMSO-d_6) δ ppm: 10,33 (s, 1H) 7,81 (d, 2H) 7,67 (d, 2H), 6,62 (s, 1H), 2,68 (s, 3H), 2,42 (s, 3H); [ES+MS] m/z 340 (MH) $^+$.

Ejemplo 16: Síntesis de 5-metil-2-(metilsulfonil)-N-[4-(trifluorometil)fenil][1,2,4] triazolo [1, 5-a] pirimidin-7-amina (Intermedio 16).

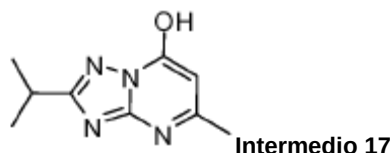
A una suspensión de 5-metil-2-(metiltio)-N-[4-(trifluorometil)fenil][1,2,4] triazolo [1, 5-a] pirimidin-7-amina (0,226 g, 0,666 mmol) en ácido acético (5 mL), fue añadido tungstato de sodio dihidrato (ALDRICH, 7,47 mg, 0,023 mmol) a temperatura ambiente. La mezcla de la reacción fue agitada vigorosamente y fue añadido peróxido de hidrógeno (0,124 mL, 1,332 mmol) lentamente a 40 ° C. Entonces, la mezcla resultante se calentó a 50 ° C durante 2 h. El exceso de peróxido de hidrógeno fue destruido mediante la adición de una solución acuosa de sulfito de sodio, siendo el producto extraído con DCM varias veces. Las capas orgánicas combinadas fueron lavadas con salmuera, secadas sobre Na_2SO_4 anhidro y el solvente se evaporó bajo presión reducida. La mezcla cruda fue purificada por cromatografía flash (Si, elutiendo con mezclas de Hexano/EtOAc de 95: 5 a 0:100%) con el fin de obtener el compuesto de título como un sólido blanco.

**Intermedio 16**

^1H RMN (300 MHz, CDCl_3) δ ppm: 8,18 (br s, 1H) 7,81-7,79 (m, 2H) 7,54-7,52 (m, 2H), 6,63 (s, 1H), 3,44 (s, 3H), 2,64 (s, 3H); [ES+MS] m/z 372 (MH) $^+$.

Ejemplo 17: Síntesis de 5-metil-2-(1-metiletil)[1,2,4]triazolo[1,5-a]pirimidin-7-ol (Intermedio 17)

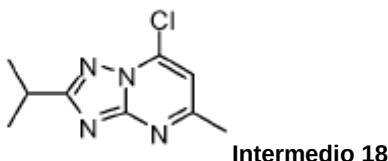
A una solución del Intermedio 1 (0,35 g, 2,497 mmol) e iso-butil cloruro (FLUKA, 0,262 mL, 2,497 mmol) en una mezcla de 1, 4-dioxano (4 mL) y N, N-dimetilformamida (1 mL) fue calentada bajo reflujo durante la noche. La reacción fue entonces concentrada bajo vacío y el residuo fue purificado por cromatografía flash (Si, elutiendo con mezclas de DCM: MeOH, gradiente de 100: 0 % a 90: 10 %) con el fin de obtener el compuesto de título como un sólido blanco.



^1H RMN (300 MHz, DMSO- d_6) δ ppm: 13,21-12,82 (br, 1H), 5,76 (s, 1H), 3,01 (hept, 1H), 2,28 (s, 3H), 1,28 (d, 6H); [ES+MS] m/z 193 (MH) $^+$.

Ejemplo 18: Síntesis de 7-cloro-5-metil-2-(1-metiletil)[1,2,4]triazolo[1,5-a] pirimidina. (Intermedio 18)

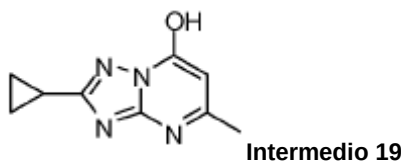
Una suspensión del Intermedio 17 (0,225 g, 1,171 mmol) en oxiclورو de fósforo (ALDRICH, 0,327 ml, 3,51mmol) fue calentada bajo reflujo durante 1 h. La mezcla de la reacción fue añadida gota a gota a agua helada, neutralizado con Na_2CO_3 sólido y el producto fue extraído con DCM. Las capas orgánicas combinadas fueron lavadas con salmuera y secadas sobre Na_2SO_4 anhidro. Fue obtenido, una vez que fue retirado el solvente *in vacuo*, un aceite marrón que fue purificado por cromatografía flash (Si, elutiendo con mezclas de Hexano: EtOAc de 100: 0 a 40: 60%) con el fin de obtener el compuesto de título como un sólido blanco.



^1H RMN (300 MHz, CDCl_3) δ ppm: 7,01 (s, 1H) 3,35-3,25 (m, 1H), 2,68 (s, 3H), 1,45 (d, 6H); [ES+MS] m/z 211 (MH) $^+$.

Ejemplo 19: Síntesis de 2-ciclopropil-5-metil[1,2,4]triazolo[1,5-a]pirimidin-7-ol. (Intermedio 19)

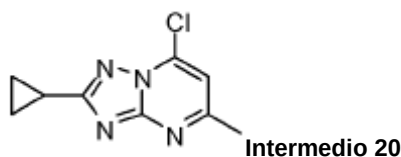
A una solución de intermedio 1 (0,5 g, 3,57 mmol) en una mezcla de 1, 4-dioxano (4 mL) y N, N-dimetilformamida (1 mL), fue añadido cloruro de ciclopropanocarbonil (ALDRICH, 0,49 mL, 5,35 mmol) y la mezcla resultante fue calentada bajo reflujo durante la noche. La reacción fue concentrada entonces en vacío produciendo un sólido amarillo pálido que fue purificado mediante cromatografía flash (Si, elutiendo con mezclas de DCM: MeOH, gradiente de 100: 0 % a 90: 10 %) con el fin de obtener un sólido de color beige que fue purificado por cromatografía flash (Si, elutiendo con mezclas de DCM: MeOH de 100: 0 85:15%). El compuesto de título fue obtenido como un sólido blanco.



^1H RMN (300 MHz, DMSO- d_6) δ ppm: 13,17-12,81 (br, 1H), 5,75 (s, 1H), 2,27 (s, 3H) 2,07-2,00 (m, 1H), 1,02-0,97 (m, 2H), 0,90-0,86 (m, 2H); [ES+MS] m/z 191 (MH) $^+$.

Ejemplo 20: Síntesis de 7-cloro-2-ciclopropil-5-metil [1,2,4]triazolo[1,5-a]pirimidina (Intermedio 20)

Una suspensión del Intermedio 19 (0,15 g, 0,789 mmol) en oxiclورو de fósforo (ALDRICH, 1 ml, 10,73mmol) fue calentada bajo reflujo durante 1 h. La mezcla de la reacción fue añadida gota a gota a agua helada, neutralizada con Na_2CO_3 sólido y el producto fue extraído con DCM. Las capas orgánicas combinadas fueron lavadas con salmuera y secadas sobre Na_2SO_4 anhidro. La mezcla cruda fue purificada por cromatografía flash (Si, elutiendo con mezclas de Hexano: EtOAc de 100: 0 a 40: 60%) con el fin de obtener el compuesto de título como un sólido blanco.

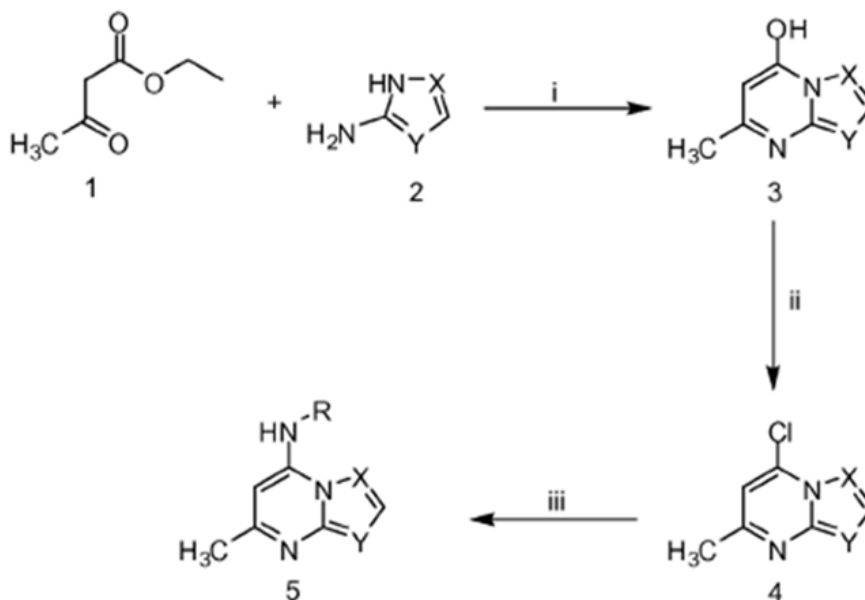


^1H RMN (300 MHz, CDCl_3) δ ppm: 6,97 (s, 1H), 2,66 (s, 3H), 2,28-2,22 (m, 1H), 1,26-1,22 (m, 2H), 1,15-1,10(m, 2H); [ES+MS] m/z 209 (MH) $^+$.

2. Análogos de la triazolopirimidina

El esquema I muestra un método representativo para sintetizar compuestos que pertenecen a la clase de la triazolopirimidina, en particular, la síntesis de 5-Metil-[1,2,4]triazolo[1,5-a]pirimidin-7-il)-(4-trifluorometil-fenil)-amina.

Esquema 1

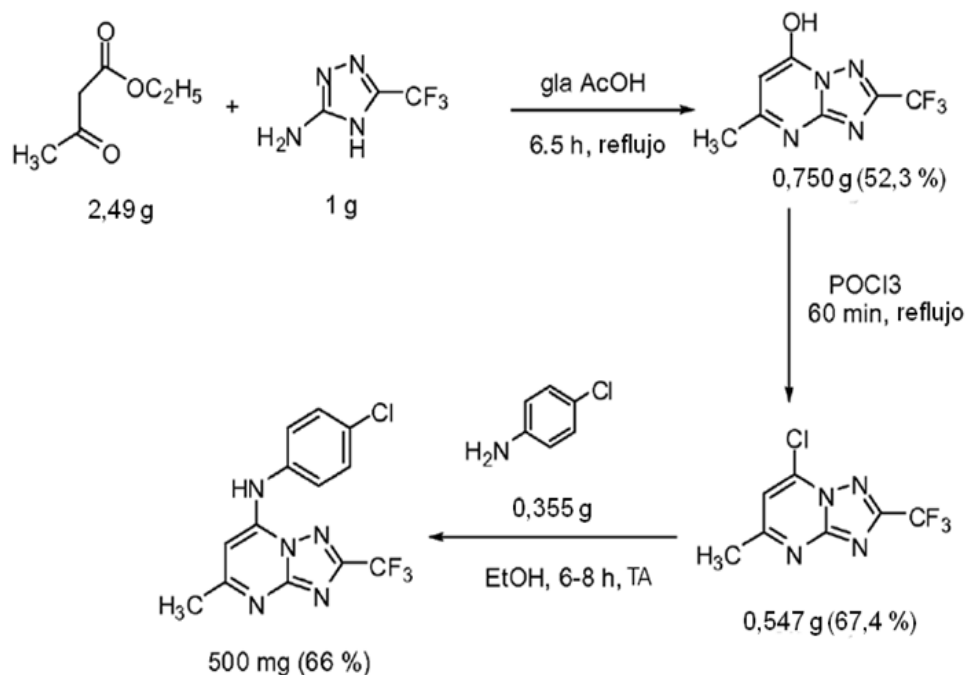


Reactivos y condiciones: (i) AcOH, 3,5-20 h, reflujo, 58-80%; (ii) POCl₃, 30-90 min., reflujo, 42-70%; (iii) RNH₂, EtOH, 3-15h, temperatura ambiente, 76-82%

Los compuestos del invento que tienen una estructura de triazolopirimidina fueron sintetizados generalmente de acuerdo con el esquema anterior. De esta manera, por Ejemplo, una mezcla de 3-amino-1,2,4-triazol (**2**) (20 mmol) y etil acetoacetato (**1**) (20 mmol) fue puesta en reflujo en ácido acético (10 ml) de 3,5-20 horas. La conversión del grupo 7-hidroxi a un grupo cloro seguida por la adición de una amina, tal como 4-trifluorometilfenilamina, dio el producto deseado. El producto crudo resultante fue enfriado a temperatura ambiente, filtrado, lavado con etanol/agua y secado bajo vacío para dar un sólido blanco. El rendimiento fue del 58-80%.

La síntesis de los compuestos con un sustituto trifluorometil en posición C-3 del anillo de triazolo procede de una manera similar. El esquema 2 ilustra gráficamente la síntesis de estos compuestos.

Esquema 2

**Ejemplo 21:** Síntesis de 5-Metil-2-(trifluorometil)-[1,2,4]triazolo[1,5-a]pirimidin-7-ol:

- 5 **Paso (A)** A una solución bien agitada de 5-(trifluorometil)-4H-1,2,4-triazol-3-amina (1 g, 6,58 mmol) en 15-20 mL de ácido acético glacial, fue añadido etil acetoacetato (2,57 g o 2,5 mL, 19,77 mmol) y la mezcla de la reacción fue puesta en reflujo durante 6-6.5 h. El progreso de la reacción fue monitoreado mediante CCF. Después de la terminación, la mezcla de la reacción fue llevada a temperatura ambiente y el exceso de ácido acético glacial fue evaporado *in vacuo*. El sólido blanco rosado, así obtenido, fue filtrado, lavado con diclorometano y secado para producir 0,750 g (52,3%) del compuesto titulado.

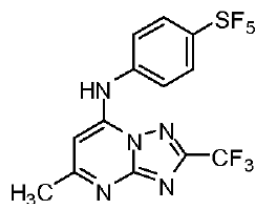
Paso (B) Síntesis de 7-cloro-5-metil-2-(trifluorometil)-[1,2,4]triazolo[1,5-a]pirimidina:

- 15 Una mezcla de 0,750 g (3,44 mmol) de 5-metil-2-(trifluorometil)-[1,2,4]triazolo[1,5-a]pirimidin-7-ol y 1,35 mL (14,46 mmol) de oxiclورو de fósforo fue calentada bajo reflujo durante 60 minutos, durante ese tiempo se disolvió el sólido rosado gradualmente con la evolución del gas clورو de hidrógeno. La solución roja oscura resultante fue destilada bajo presión reducir con el fin de eliminar el exceso de oxiclورو de fósforo y el residuo triturado con agua helada. La solución acuosa resultante fue extraída con clورو de metileno, la capa orgánica de esta manera obtenida fue secada y el solvente fue retirado para dar el producto deseado. Lavados adicionales de los residuos de crudo con clورو de metileno dieron 0,547 g de 7-cloro-5-metil-2-(trifluorometil)-[1,2,4]triazolo[1,5-a]pirimidina. El rendimiento fue del 67,4%. El crudo lavado fue utilizado sin purificación en el paso siguiente.

Paso (C) Síntesis de N-(4-clorofenil)-5-metil-2-(trifluorometil)-[1,2,4]triazolo[1,5-a]pirimidin-7-amina:

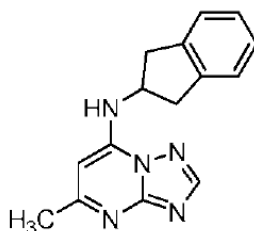
- 25 A una solución de etanol absoluto bien agitada de 7-cloro-5-metil-2-(trifluorometil)-[1,2,4]triazolo[1,5-a]pirimidina (0,547 g 2,32 mmol, 15-20 mL) fue añadido 4-cloroanilina (0,355 g, 2,78 mmol). Después de agitar durante 6-8 horas a temperatura ambiente, el producto deseado se cristalizó y entonces fue filtrado. La purificación subsecuente usando la columna de cromatografía dio del producto final con un 66% de rendimiento.
- 30 Los procedimientos de síntesis de más arriba fueron adaptados para sintetizar los siguientes compuestos de triazolopirimidina de la invención:

Ejemplo 22: Síntesis de 5-Metil-2-(trifluorometil)-N-(4-(pentafluorosulfur) fenil)-[1,2,4]triazolo[1,5-a]pirimidin-7-amina:



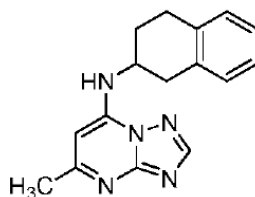
^1H RMN (300 MHz, MeOD- d_4): δ 7,70 (m, 5H), 2,70 (s, 3H). MS m/z 420,0.

5 **Ejemplo 23:** Síntesis de *N*-(2,3-Dihidro-1*H*-inden-2-il)-5-metil-[1,2,4]triazolo[1,5-*a*]pirimidin-7-amina.



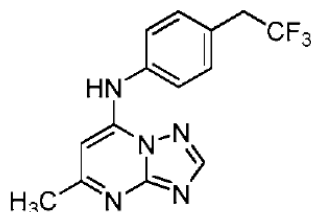
10 P.f. 192 ° C. ^1H RMN (300 MHz, CDCl_3): δ 8,25 (s, 1H), 7,30-7,24 (m, 4H), 6,14 (brs, NH, cambiabile), 6,13 (s, 1H), 4,38 (m, 1H), 3,56-3,47 (m, 2H), 3,14-3,07 (m, 2H), 2,62 (s, 3H). MS m/z 266,1 $[\text{M}+\text{H}]^+$.

Ejemplo 24: Síntesis de 5-Metil-*N*-(1,2,3,4-tetrahidronaftalen-2-il)-[1,2,4]triazolo[1,5-*a*]pirimidin-7-amina.



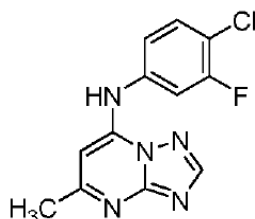
15 P.f. 57 ° C. ^1H RMN (300 MHz, CDCl_3): δ 8,28 (s, 1H), 7,24-7,08 (m, 4H), 6,17 (brs, NH, cambiabile), 6,12 (s, 1H), 4,04 (m, 1H), 3,39-3,25 (m, 1H), 3,08-2,87 (m, 3H), 2,62 (s, 3H), 2,38-2,24 (m, 1H), 2,10-1,92 (m, 1H). MS m/z 280,2 $[\text{M}+\text{H}]^+$.

20 **Ejemplo 25:** Síntesis de 5-Metil-*N*-(4-(2,2,2-trifluoroetil)fenil)-[1,2,4]triazolo[1,5-*a*]pirimidin-7-amina.



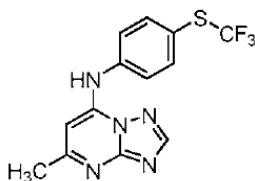
P.f. 204 ° C. ^1H RMN (300 MHz, DMSO- d_6): δ 10,24 (brs, NH, cambiabile), 8,51 (s, 1H), 7,50-7,43 (m, 4H), 6,44 (s, 1H), 3,76-3,64 (m, 1H), 2,43 (s, 3H). MS m/z 308,2 $[\text{M}+\text{H}]^+$.

25 **Ejemplo 26:** Síntesis de *N*-(4-Cloro-3-fluorofenil)-5-metil-[1,2,4]triazolo[1,5-*a*]pirimidin-7-amina.



P.f. 285 ° C. ^1H RMN (300 MHz, DMSO- d_6): δ 10,38 (brs, NH, cambiabile), 8,52 (s, 1H), 7,70-7,65 (m, 1H), 7,58-7,55 (m, 1H), 7,38-7,35 (m, 1H), 6,62 (s, 1H), 2,45 (s, 3H). MS m/z 278,2 $[\text{M}+\text{H}]^+$.

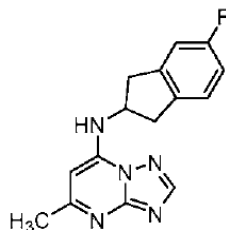
5 **Ejemplo 27:** Síntesis de 5-Metil-*N*-(4-(trifluorometilitio)fenil)-[1,2,4]triazolo[1,5-*a*]pirimidin-7-amina.



P.f. 236 ° C. ^1H RMN (300 MHz, DMSO- d_6): δ 10,45 (brs, NH, cambiabile), 8,52 (s, 1H), 7,85-7,79 (m, 2H), 7,65-7,57 (m, 2H), 6,64 (s, 1H), 2,48 (s, 3H). MS m/z 326,2 $[\text{M}+\text{H}]^+$.

10

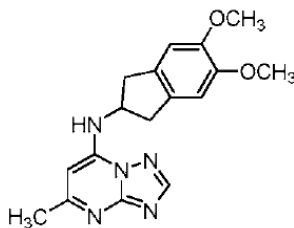
Ejemplo 28: Síntesis de *N*-(5-Fluoro-2,3-dihidro-1H-inden-2-il)-5-metil-[1,2,4]triazolo[1,5-*a*]pirimidin-7-amina.



15 P.f. 216 ° C. ^1H RMN (300 MHz, DMSO- d_6): δ 8,40 (brs, NH, cambiabile), 8,38 (s, 1H), 7,25-7,20 (m, 1H), 7,12-7,05 (m, 1H), 7,04-6,97 (m, 1H), 6,52 (s, 1H), 4,62-4,55 (m, 1H), 3,34-3,32 (m, 2H), 3,12-3,05 (m, 2H), 2,46 (s, 3H). MS m/z 284,2 $[\text{M}+\text{H}]^+$.

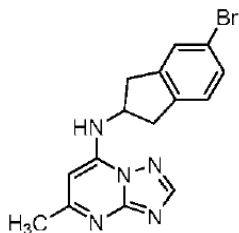
Ejemplo 29: Síntesis de *N*-(5,6-Dimetoxi-2,3-dihidro-1H-inden-2-il)-5-metil-[1,2,4]triazolo[1,5-*a*]pirimidin-7-amina.

20



P.f. 191 ° C. ^1H RMN (300 MHz, DMSO- d_6): δ 8,38 (s, 1H), 8,36 (brs, NH, cambiabile), 6,88-6,85 (m, 2H), 6,52 (s, 1H), 4,62-4,52 (m, 1H), 3,72 (s, 6H), 3,30-3,20 (m, 2H), 3,12-3,02 (m, 2H), 2,45 (s, 3H). MS m/z 326,3 $[\text{M}+\text{H}]^+$.

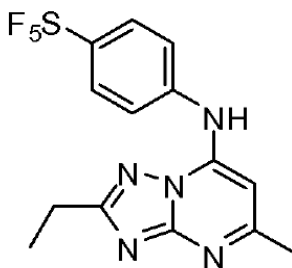
25 **Ejemplo 30:** Síntesis de *N*-(5-Bromo-2,3-dihidro-1H-inden-2-il)-5-metil-[1,2,4]triazolo[1,5-*a*]pirimidin-7-amina.



P.f. 164 ° C. ^1H RMN (300 MHz, CDCl_3) δ 8,25 (s, 1H), 7,43 (m, 1H), 7,39-7,36 (m, 1H), 7,17-7,14 (m, 1H), 6,28 (brs, NH, cambiante), 6,12 (s, 1H), 4,59-4,49 (m, 1H), 3,54-3,42 (m, 2H), 3,22-3,01 (m, 2H), 2,62 (s, 3H). MS m/z 346 $[\text{M}+2]^+$.

Ejemplo 31: Síntesis de 2-etil-5-metil-N-[4-(pentafluoro- λ^6 -sulfanil)fenil][1,2,4]triazolo [1, 5-a] pirimidin-7-amina.

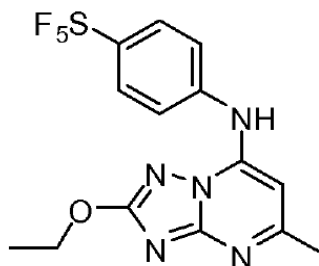
Una suspensión del Intermedio 5 (80 mg, 0,407 mmol) y de 4-aminofenilsulfur pentafluoruro (MANCHESTER, 89 mg, 0,407 mmol) en etanol (5 mL) fue calentada a 50 ° C durante 1 h, disolviéndose el material de partida durante el proceso. La mezcla de la reacción fue concentrada bajo vacío, redisoluelta en DCM (20 mL) y lavada con Na_2CO_3 ag. (2 x 15 mL). La capa orgánica fue secada sobre Na_2SO_4 anhidro, filtrada y concentrada bajo vacío para conseguir el compuesto de título como un sólido blanco.



^1H RMN (400 MHz, $\text{DMSO}-d_6$) δ ppm: 10,44 (bs, 1H), 7,95 (d, 2H), 7,66 (d, 2H), 6,68 (s, 1H), 2,83 (q, 2H), 2,43 (s, 3H), 1,32 (t, 3H); [ES+MS] m/z 380 (MH) $^+$.

Ejemplo 32: Síntesis de 2-(etiloxi)-5-metil-N-[4-(pentafluoro- λ^6 -sulfanil)fenil][1,2,4] triazolo [1, 5-a] pirimidin-7-amina.

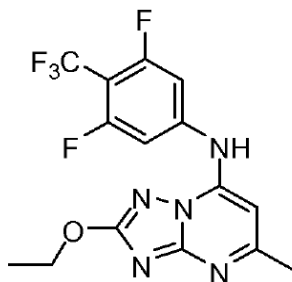
Fue añadido Intermedio 10 (0,15 g, 0,349 mmol) a etóxido de sodio (ALDRICH, 0,071 g, 1,048 mmol) en etanol (3 mL). La mezcla fue calentada bajo irradiación de microondas a 120 ° C durante 30 minutos. El solvente fue retirado bajo vacío y la mezcla cruda fue purificada por cromatografía flash (Si, elutiendo con mezclas de DCM: MeOH de 100:0 a 90: 10%). El compuesto de título se obtuvo un sólido blanco.



^1H RMN (300 MHz, CDCl_3) δ ppm: 7,91-7,85 (m, 2H), 7,82-7,76 (br, 1H), 7,43 (d, 2H), 6,51 (s, 1H), 4,56 (q, 2H), 2,56 (s, 3H), 1,49 (t, 3H); [ES+MS] m/z 396 (MH) $^+$.

Ejemplo 33: Síntesis de N-[3,5-difluoro-4-(trifluorometil)fenil]-2-(etiloxi)-5-metil[1,2,4] triazolo [1, 5-a] pirimidin-7-amina.

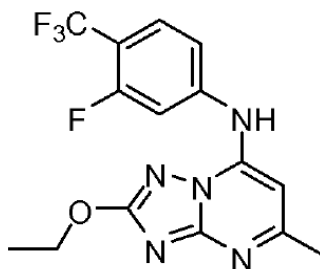
Fue añadido Intermedio 12 (0,29 g, 0,712 mmol) a etóxido de sodio (ALDRICH, 0,145 g, 2,136 mmol) en etanol (5 mL). La mezcla fue calentada bajo irradiación de microondas a 120 ° C durante 30 minutos. El solvente fue retirado bajo vacío y la mezcla de crudo fue purificado por cromatografía flash (Si, elutiendo con mezclas de Hexano/EtOAc de 90:10 a 0: 100%) con el fin de obtener el compuesto de título como un sólido blanco.



5 ^1H RMN (300 MHz, CDCl_3) δ ppm: 8,08-7,76 (br, 1 H) 7,02-7,00 (m, 2H), 6,60 (s, 1H), 4,55 (q, 2H), 2,61 (s, 3H), 1,49 (t, 3H); [ES+MS] m/z 374 (MH) $^+$.

Ejemplo 34: Síntesis de 2-(etiloxi)-N-[3-fluoro-4-(trifluorometil)fenil]-5-metil[1,2,4]triazolo[1,5-a]pirimidin-7-amina.

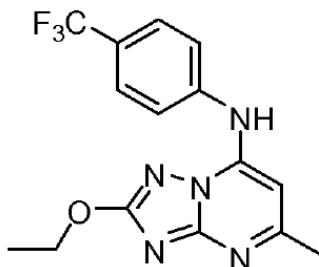
10 Fue añadido Intermedio 14 (0,19 g, 0,488 mmol) a etóxido de sodio (ALDRICH, 0,1 g, 1,464 mmol) en etanol (4 mL). La mezcla fue calentada bajo irradiación de microondas a 120 ° C durante 30 minutos y fue retirado el solvente bajo vacío para conseguir un residuo de color amarillento. La mezcla de crudo fue purificado por cromatografía flash (Si, elutiendo con mezclas de Hexano/EtOAc de 90: 10 a 0:100%) con el fin de obtener el compuesto de título como un sólido blanco.



15 ^1H RMN (300 MHz, CDCl_3) δ ppm: 8,01-7,75 (br, 1H) 7,75-7,69 (m, 1H), 7,25-7,18 (m, 2H), 6,54 (s, 1H), 4,55 (q, 2H), 2,58 (s, 3H), 1,48 (t, 3H); [ES+MS] m/z 356 (MH) $^+$.

Ejemplo 35: Síntesis de 2-(etiloxi)-5-metil-N-[4-(trifluorometil)fenil] triazolo [1,2,4] [1, 5-a] pirimidin-7-amina.

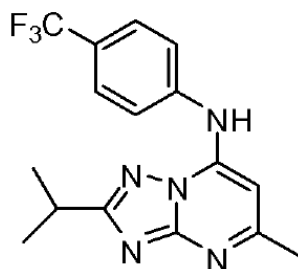
20 Fue añadido Intermedio 16 (0,14 g, 0,377 mmol) a etóxido de sodio (ALDRICH, 0,077 g, 1,131 mmol) en etanol (3 mL). La mezcla fue calentada bajo irradiación de microondas a 120 ° C durante 30 minutos. El solvente fue retirado bajo vacío para producir un residuo amarillento que fue purificado por cromatografía flash (Si, elutiendo con una mezcla de DCM: MeOH de 90: 10%) con el fin de obtener el compuesto de título como un sólido de color beige.



25 ^1H RMN (300 MHz, CDCl_3) δ ppm: 7,79-7,71 (br, 3H), 7,46 (d, 2H), 6,47 (s, 1H), 4,56 (q, 2H), 2,55 (s, 3H), 1,49 (t, 3H); [ES+MS] m/z 338 (MH) $^+$.

30 **Ejemplo 36:** Síntesis de 5-metil-2-(1-metiletil)-N-[4-(trifluorometil) fenil][1,2,4] triazolo [1, 5-a] pirimidin-7-amina.

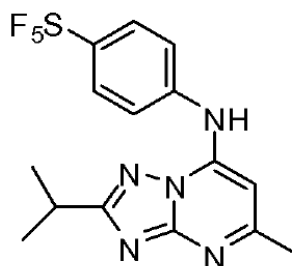
35 A una suspensión de Intermedio 18 (0,042 g, 0,199 mmol) en etanol (5 mL), fue añadida 4-(trifluorometil) anilina (ALDRICH, 0,025 mL, 0,199 mmol) y la mezcla fue agitada a temperatura ambiente durante la noche. El solvente fue retirado *in vacuo* y la mezcla de crudo fue purificada por cromatografía flash (Si, elutiendo con mezclas de Hexano/EtOAc de 75:25 a 25:75 %) con el fin de obtener el compuesto de título como un sólido blanco.



5 ^1H RMN (300 MHz, CDCl_3) δ ppm: 8,00-7,86 (br, 1H), 7,77 (d, 2H), 7,50 (d, 2H), 6,47 (s, 1 H), 3,32-3,22 (m, 1H), 2,58 (s, 3H), 1,46 (d, 6H); [ES+MS] m/z 336 (MH) $^+$.

Ejemplo 37: Síntesis de 5-metil-2-(1-metiletil)-N-[4-(pentafluoro- λ^6 -sulfanil) fenil][1,2,4] triazolo [1, 5-a] pirimidin-7-amina.

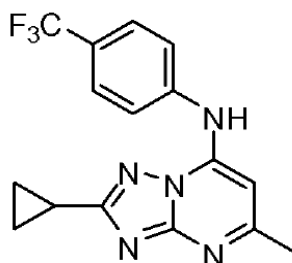
10 A una suspensión de Intermedio 18 (0,042 g, 0,199 mmol) en etanol (5 mL), fue añadido 4-aminofenilsulfur pentafluoruro (MANCHESTER, 0,044 g, 0,199 mmol) y la mezcla fue agitada a temperatura ambiente durante la noche. El solvente fue *retirado in vacuo* y la mezcla de crudo fue purificada por cromatografía flash (Si, elutiendo con mezclas de Hexano/EtOAc de 75:25 a 25:75 %) con el fin de obtener el compuesto de título como un sólido blanco.



15 ^1H RMN (300 MHz, CDCl_3) δ ppm: 7,96-7,83 (br, 3H), 7,47 (d, 2H), 6,50 (s, 1H), 3,25 (hept, 1H), 2,58 (s, 3H), 1,45 (d, 6H); [ES+MS] m/z 394 (MH) $^+$.

20 **Ejemplo 38:** Síntesis de 2-ciclopropil-5-metil-N-[4-(trifluorometil) fenil] triazolo [1,2,4] [1, 5-a] pirimidin-7-amina

A una suspensión de Intermedio 20 (0,04 g, 0,192 mmol) en etanol (2,5 mL), fue añadido 4-(trifluorometil) anilina (ALDRICH, 0,031 g, 0,192 mmol) y la mezcla fue agitada bajo reflujo durante 2 h. El solvente fue *retirado in vacuo* y la mezcla de crudo fue purificado por HPLC preparativa (SunFire 19 x 150 mm, H_2O 0,1% ATFA-ACN 0,1% gradiente ATFA de 10 a 100%) para producir un color beige sólido que fue purificado aun más por HPLC preparativa (SunFire 19 x 150 mm, H_2O 0,1% ATFA (TFA)-ACN 0,1% gradiente ATFA de 30 a 100%) para obtener el compuesto de título como un sólido blanco.

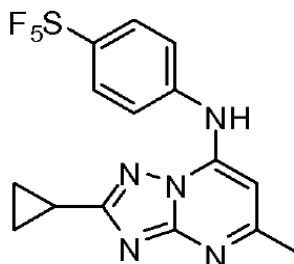


30 ^1H RMN (300 MHz, $\text{DMSO}-d_6$) δ ppm: 10,79-10,36 (br, 1H) 7,82 (d, 2H), 7,67 (d, 2H), 6,62 (s, 1H), 2,42 (s, 3H), 2,21-2,14 (m, 1H), 1,11-1,01 (m, 4H); [ES+MS] m/z 334 (MH) $^+$.

Ejemplo 39: Ejemplo 15: Síntesis de 2-ciclopropil-5-metil-N-[4-(pentafluoro- λ^6 -sulfanil) fenil][1,2,4] triazolo [1, 5-a] pirimidin-7-amina.

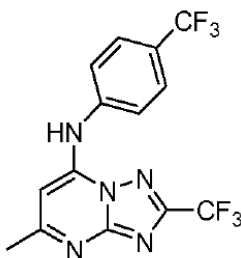
35 A una suspensión de Intermedio 20 (0,04 g, 0,192 mmol) en etanol (2,5 mL), fue añadido 4-aminofenilsulfur pentafluoruro (MANCHESTER, 0,042 g, 0,192 mmol) y la mezcla fue agitada bajo reflujo durante la noche. El

solvente fue *retirado in vacuo* y la mezcla de crudo fue purificada por HPLC preparativa (SunFire 19 x 150 mm, H₂O 0,1% ATFA-ACN 0,1% gradiente ATFA de 10 a 100%) para obtener el compuesto de título como un sólido de color beige.



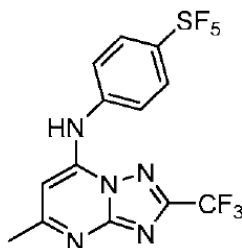
¹H RMN (300 MHz, DMSO-d₆) δ ppm: 10,89-10,35 (br, 1H), 8,01-7,95 (m, 2H), 7,69-7,63 (m, 2H), 6,69 (s, 1H), 2,43 (s, 3H), 2,20-2,14 (m, 1H), 1,10-1,01 (m, 4H); [ES+MS] m/z 392 (MH)⁺.

Ejemplo 40: Síntesis de 2-(trifluorometil)-N-(4-(trifluorometil) fenil)-5-metil-[1,2,4]triazolo[1,5-a]pirimidin-7-amina



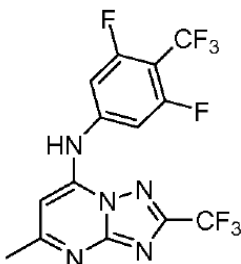
P.f.: 124-126 ° C; ¹H RMN (300 MHz, CDCl₃): δ 7,93 (brs, NH, cambiabile), 7,82 (d, J = 8,1 Hz, 2H), 7,54 (d, J = 8,7 Hz, 2H), 6,61 (s, 1H), 2,65 (s, 3H). MS m/z 362.3 [M+H]⁺.

Ejemplo 41: Síntesis de 2-(trifluorometil)-N-(4-(sulfurpentafluoro) fenil)-5-metil-[1,2,4]triazolo[1,5-a]pirimidin-7-amina



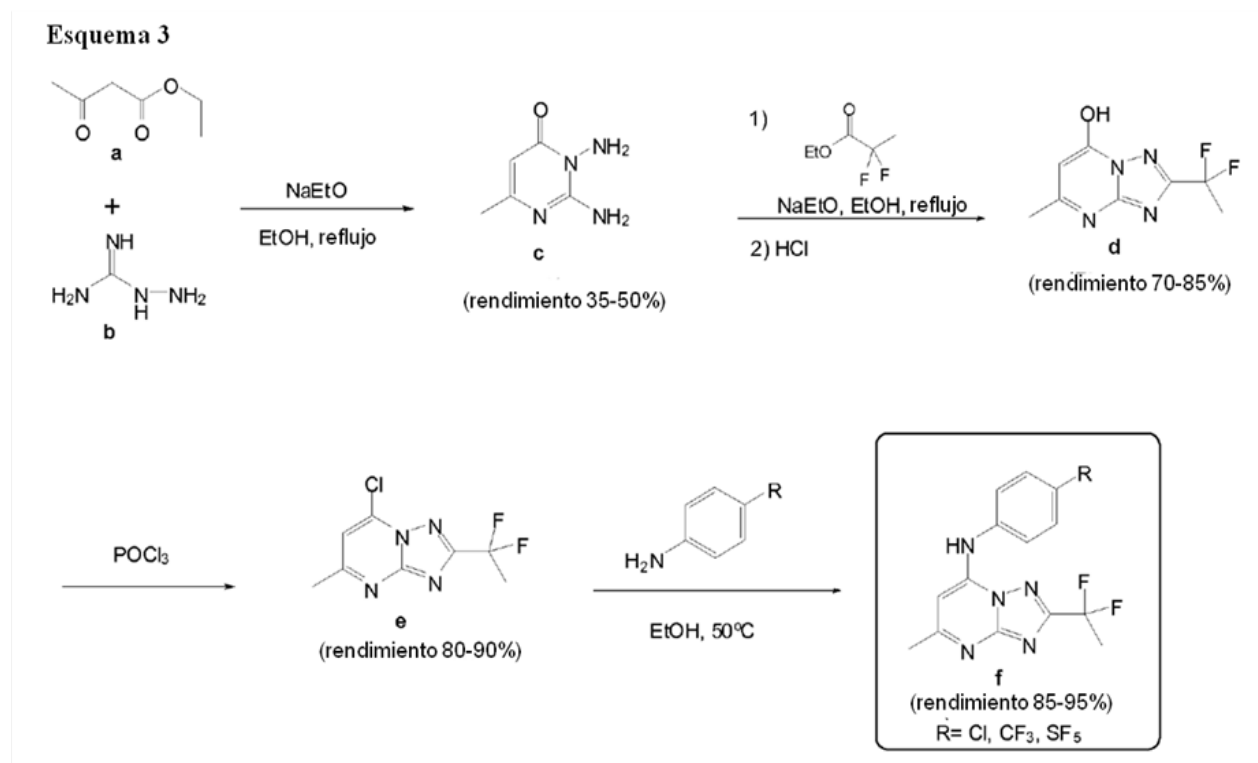
P.f.: 178-180 ° C. ¹H RMN (300 MHz, CDCl₃): δ 10,79 (brs, NH, cambiabile), 8,01 (d, J = 8,9 Hz, 2H), 7,70 (d, J = 9,2 Hz, 2H), 6,90 (s, 1H), 2,51 (s, 3H). MS m/z 420.3 [M+H]⁺.

Ejemplo 42: Síntesis de N-(3,5-difluoro-4-(trifluorometil) fenil)-2-(trifluorometil)-5-metil-[1,2,4]triazolo [1, 5-a] pirimidin-7-amina



P.f.: 86-88 ° C; ¹H RMN (300 MHz, CDCl₃): δ 8,29 (brs, NH, cambiabile), 7,14 (d, J = 9,7 Hz, 2H), 6,77 (s, 1H), 2,70 (s, 3H). MS m/z 398,2 [M + H]⁺.

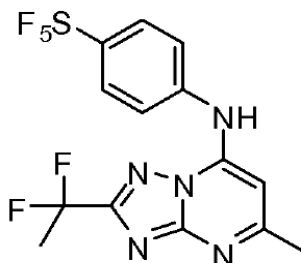
Ejemplo 43: Síntesis de compuestos 7-Amino sustituido 2-(difluoroetil)-5-metil-[1, 2,4] triazolo [1,5-a] pirimidina preparados tal como se ilustra en el Esquema 3



Esta metodología fue utilizada para sintetizar los compuestos inventivos que tienen un grupo difluoroetil en la posición C-3.

10 **Ejemplo 44:** Síntesis de 2-(1,1-difluoroetil)-5-metil-N-[4-(pentafluoro-λ⁶-sulfanil) fenil] triazolo [1,2,4] [1, 5-a] pirimidin-7-amina.

15 Una suspensión de Intermedio 3 (5,84 g, 25,09 mmol) y 4-aminofenilsulfur pentafluoruro (MANCHESTER, 5,5 g, 25,09 mmol) en etanol (150 mL) fue calentada a 50 ° C durante 1 h. El calentamiento dio lugar a la precipitación de un sólido. La mezcla de la reacción fue concentrada bajo vacío, re disuelta en DCM (300 mL) y lavada con Na₂CO₃ ag. (2 x 350 mL). La capa orgánica fue secada sobre Na₂SO₄ y filtrada. Entonces fueron añadidos 8 g de gel de sílice y la mezcla fue concentrada bajo vacío hasta la sequedad. El residuo fue purificado (columna de gel de sílice, elutiendo con mezclas de Hexano/EtOAc de 100: 0 a 50.50%) con el fin de conseguir el compuesto de título como un sólido blanco.

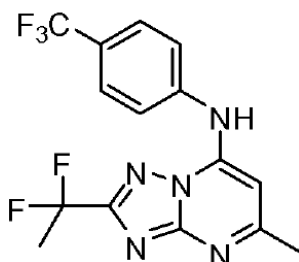


20 ¹H RMN (400 MHz, DMSO-d₆) δ ppm: 10,60 (bs, 1H), 7,97 (d, 2H), 7,67 (d, 2H), 6,79 (s, 1H), 2,47 (s, 3H), 2,13 (t, 3H); [ES+MS] m/z 416 (MH)⁺.

25 **Ejemplo 45:** Síntesis de 2-(1,1-difluoroetil)-5-metil-N-[4-(trifluorometil)fenil][1,2,4] triazolo [1, 5-a] pirimidin-7-amina.

A una suspensión de Intermedio 3 (10 g, 43 mmol) en etanol (150 mL), fue añadido 4-(trifluorometil) anilina (ALDRICH, 6,93 g, 43 mmol) y la mezcla fue agitada a temperatura ambiente durante 1 h. Fue añadido Amonio 7M en MeOH (6,14 mL, 43 mmol) para neutralizar la sal de hidrocloreuro y el solvente fue retirado *in vacuo*. La mezcla

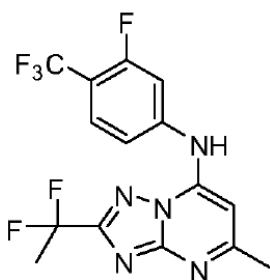
cruda fue purificada por cromatografía flash (Si, elutiendo con mezclas de Hexano/EtOAc de 95: 5 a 40: 60%) con el fin de obtener el compuesto de título como un sólido amarillo.



¹H RMN (300 MHz, DMSO-d₆) δ ppm: 10,58 (s, 1H) 7,83 (d, 2H), 7,70 (d, 2H), 6,73 (s, 1H), 2,47 (s, 3H), 2,14 (t, 3H); [ES+MS] m/z 358 (MH)⁺.

Ejemplo 46: Síntesis de 2-(1,1-difluoroetil)-N-[3-fluoro-4-(trifluorometil)fenil]-5-metil [1,2,4] triazolo [1, 5-a] pirimidin-7-amina.

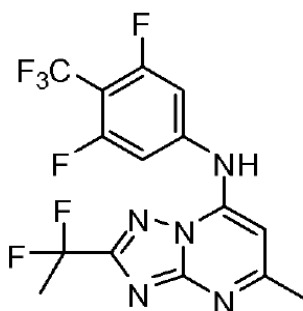
Una suspensión de Intermedio 3 (0,1 g, 0,43 mmol) y 3-fluoro-4-(trifluorometil) anilina (ALFAAESAR, 0,077 g, 0,43 mmol) en etanol (5 mL) fue calentada a 50 ° C durante 1 h. La mezcla de la reacción fue concentrada bajo vacío, re disuelta en DCM (20 mL) y lavada con Na₂CO₃ ag. (2 x 15 mL). La capa orgánica fue secada sobre Na₂SO₄ anhidro, filtrada y concentrada bajo vacío con el fin de obtener un sólido blanco.



¹H RMN (400 MHz, DMSO-d₆) δ ppm: 10,69 (bs, 1H), 7,84 (m, 1H) 7,63-7,45 (m, 2H), 6,91 (s, 1H), 2,50-2,48 (pr, 3H), 2,13 (t, J = 19,2 Hz, 3H); [ES+MS] m/z 376 (MH)⁺.

Ejemplo 47: Síntesis de 2-(1,1-difluoroetil)-N-[3,5-difluoro-4-(trifluorometil) fenil]-5-metil[1,2,4]triazolo[1,5-a]pirimidin-7-amina.

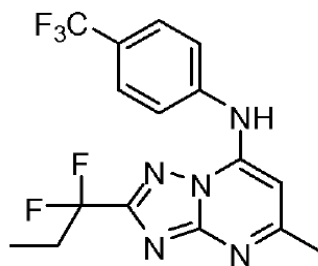
Una solución de Intermedio 3 (0,1 g, 0,43 mmol) y 4-amino-2, 6-difluorobenzotrifluoruro (FLUOROCHEM, 0,085 g, 0,43 mmol) en etanol (7 mL) fue agitada a temperatura ambiente durante la noche. El solvente fue retirado *in vacuo* y el residuo es tomado en DCM. La solución resultante fue lavada con Na₂CO₃ 1N, entonces con salmuera y secado sobre Na₂SO₄ anhidro, con el fin de producir un aceite amarillo que fue purificado por cromatografía flash (Si, elutiendo con mezclas de Hexano/EtOAc de 100: 0 a 50:50%) con el fin de obtener el compuesto de título como un sólido amarillo pálido.



¹H RMN (300 MHz, DMSO-d₆) δ ppm: 10,91-10,74 (br, 1H) 7,54-7,38 (br, 2H), 7,16-7,00 (br, 1H) 2,55-2,49 (br, 3H), 2,13 (t, 3H); ¹H RMN (300 MHz, CDCl₃) δ ppm: 8,33-8,04 (br, 1H), 7,08 (d, 2H), 6,71 (s, 1H), 2,68 (s, 3H), 2,17 (t, 3H); [ES+MS] m/z 394 (MH)⁺.

Ejemplo 48: Síntesis de 2-(1,1-difluoropropil)-5-metil-N-[4-(trifluorometil) fenil][1,2,4] triazolo [1, 5-a] pirimidin-7-amina.

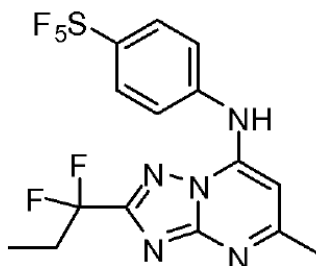
- 5 Una suspensión de Intermedio 7 (0,1 g, 0,405 mmol) y 4-(trifluorometil) anilina (ALDRICH, 0,051 mL, 0,405mmol) en etanol (5 mL) fue calentada a 50 ° C durante 1 h. La mezcla de la reacción fue concentrada bajo vacío, re disuelta en DCM (20 mL) y lavada con Na₂CO₃ ag. (2 x 15 mL). La capa orgánica fue secada sobre Na₂SO₄ anhidro, filtrada y concentrada bajo vacío con el fin de obtener un sólido blanco.



- 10 ¹H RMN (400 MHz, DMSO-d₆) δ ppm: 10,58 (br s, 1H) 7,82 (d, 2H), 7,67 (d, 2H), 6,69 (s, 1H), 2,45 (s, 3H), 2,43-2,37 (m, 2H), 1,02 (t, 3H); [ES+MS] m/z 372 (MH)⁺.

- 15 **Ejemplo 49:** Síntesis de 2-(1,1-difluoropropil)-5-metil-N-[4-(pentafluoro-λ⁶-sulfanil)fenil] triazolo [1,2,4] [1, 5-a] pirimidin-7-amina.

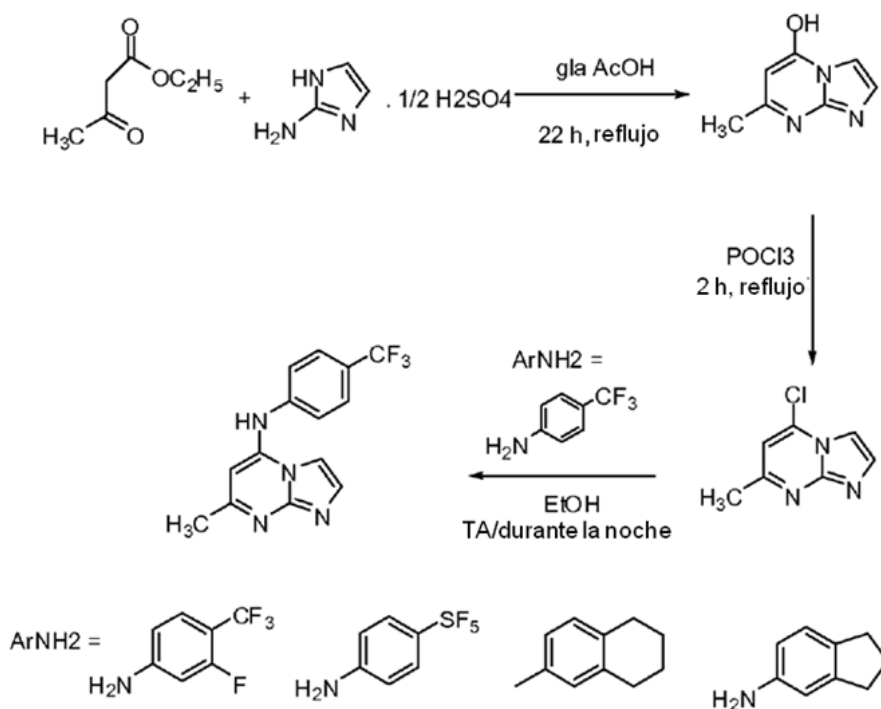
- Una suspensión de Intermedio 7 (0,1 g, 0,405 mmol) y 4-aminofenilsulfur pentafluoruro (MANCHESTER, 0,089 g, 0,405 mmol) en etanol (5 mL) fue calentada a 50 ° C durante 1 h. La mezcla de la reacción fue concentrada bajo vacío, re disuelta en DCM (20 mL) y lavada con Na₂CO₃ ag. (2 x 15 mL). La capa orgánica fue secada sobre Na₂SO₄ anhidro, filtrada y concentrada bajo vacío con el fin de obtener un sólido blanco.



- 25 ¹H RMN (400 MHz, DMSO-d₆) δ ppm: 10,63 (br s, 1H) 7,97 (d, 2H), 7,67 (d, 2H), 6,78 (s, 1H), 2,47 (s, 3H), 2,45-2,37 (m, 2H), 1,02 (t, 3H); [ES+MS] m/z 430 (MH)⁺.

3. Los compuestos de imidazo [1, 2-a] pirimidin-5-il

- 30 El Esquema 4 de más abajo ilustra un protocolo para sintetizar imidazo [1, 2-a] pirimidin-5-compuestos de la invención.

Esquema 4 :

La síntesis de los compuestos de imidazopirimidina fue mediante conseguida la reacción de un apropiadamente sustituido 2-aminoimidazol con etil acetoacetato, seguido por la clorinación y la reacción del compuesto resultante 5-cloro con una amina apropiada. Un ejemplo de síntesis se da más abajo para 7-metil-N-(4-(trifluorometil) fenil)imidazo [1, 2-a] pirimidin-5-amina.

Ejemplo 50: Síntesis de 7-metil-N-(4-(trifluorometil)fenil)imidazo[1,2-a]pirimidin-5-amina.

Paso (A) Síntesis de 7-Metilimidazo [1, 2-a] pirimidin-5-ol:

Una solución de 1 g (7,58 mmol) 2-aminoimidazol hemisulfato, 1,19 g (9,15 mmol) de etil acetoacetato y 15 mL de ácido acético glacial fue puesta bajo reflujo durante 20-22 horas. Una vez completada la reacción, la mezcla es enfriada y el solvente extraído en vacío para dar un sólido marrón. El residuo marrón fue filtrado, lavado con cloruro de metileno y secado bajo vacío para dar el producto titulado. El rendimiento fue de 79% (0,893 g).

Paso (B) Síntesis de 5-cloro-7-metilimidazo [1, 2-a] pirimidina:

Una mezcla de 0,893 g (5,99 mmol) de 7-Metilimidazo [1, 2-a] pirimidina-5-ol y 17 mL (182,1 mmol) de fósforoosicloruro fue puesta bajo reflujo durante dos horas. Al final del reflujo, es obtenida una solución roja clara, que es evaporada en evaporador rotativo para retirar el exceso de oxiclورو de fósforo. El residuo obtenido de esta manera fue triturado con cloruro de metileno seguido por filtración de la pasta con el fin de aislar el compuesto deseado como un sólido. Los lavados adicionales con cloruro de metileno seguidos del secado de sólido bajo presión reducida dieron como resultado el producto clorinado deseado. La producción fue de 522 mg (52% de rendimiento).

Paso (C) Síntesis de 7-metil-N-(4-(trifluorometil)fenil)imidazo[1,2-a]pirimidin-5-amina:

A la solución agitada de 5-cloro-7-metilimidazo [1, 2-a] pirimidina (522 mg, 3,12 mmol) fue añadido 4-(trifluorometil)anilina (602 mg, 3,74 mmol) en exceso de etanol absoluto. La mezcla de la reacción fue calentada intermitentemente con el fin de mantener la homogeneidad (clara) de la mezcla de la reacción. Después de agitar durante la noche a temperatura ambiente, fue extraído el exceso de etanol in vacuo y el crudo resultante fue purificado utilizando cromatografía de columna. La producción fue de 0,593 mg (65% de rendimiento).

Los siguientes compuestos fueron sintetizados de acuerdo con la un procedimiento análogo al que se muestra más arriba en el Esquema 4

Ejemplo 51: Síntesis de *N*-(3-fluoro-4-(trifluorometil) fenil)-7-metilimidazo[1,2-*a*]pirimidin-5-amina:

P.f.: 302-304 ° C. ^1H RMN (300 MHz, MeOD- d_4): δ 7,84 (s, 1H), 7,73 (m, 1H), 7,51 (s, 1H), 7,22 (m, 2H), 6,28 (s, 1H), 2,43 (s, 3H). MS m/z 311,2 ($M + H$) $^+$.

Ejemplo 52: 7-Metil-*N*-(4-(pentafluorosulfur) fenil) imidazo[1,2-*a*]pirimidin-5-amina:

P.f. 260-261 ° C. ^1H RMN (300 MHz, dmso- d_6): δ 7,85 (m, 2H), 7,75 (s, 1H), 7,39 (s, 1H), 7,25 (m, 2H), 2,09 (s, 3H). MS m/z 351,0 ($M + H$) $^+$.

Ejemplo 53: Síntesis de 7-Metil-*N*-(5,6,7,8-tetrahidronaftalen-2-il)imidazo[1,2-*a*]pirimidin-5-amina:

P.f. 264-266 ° C. ^1H RMN (300 MHz, MeOD- d_4): 7,85 (s, 1H), δ 7,55 (s, 1H), 7,14 (m, 3H), 6,96 (s, 1H), 2,82 (s, 4H), 2,41 (s, 3H), 1,86 (s, 4H). MS m/z 279,0.

Ejemplo 54: Síntesis de *N*-(2,3-dihidro-1*H*-inden-5-il)-7-metilimidazo[1,2-*a*]pirimidin-5-amina:

P.f. 255-257 ° C. ^1H RMN (300 MHz, dmso- d_6): δ 9,32 (brs, NH), 7,97 (s, 1 H), 7,53 (s, 1H), 7,24 (m, 3H), 6,00 (s, 1H), 2,90 (m, 4H), 2,31 (s, 3H), 2,01 (m, 2H). MS m/z 265,0.

EVALUACIÓN BIOLÓGICA

Tal como se ha explicado más arriba, la DHOD desempeña un papel importante en la malaria. Los ensayos aquí descritos son útiles para comprobar la inhibición de la DHOD por los compuestos de la presente invención.

I. Medición de la inhibición de la enzima.

Para el estudio de la inhibición de la enzima DHODH de Plasmodium o humana, están descritos dos ensayos que están en uso rutinario, por ejemplo, en Baldwin, et al (2002) J Biol Chem., 277, 41827-41834 y Baldwin, et al (2005) J. Biol.Chem., 280. 21847-21853.

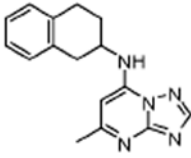
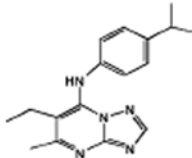
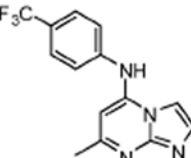
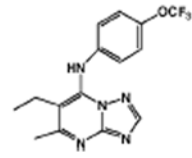
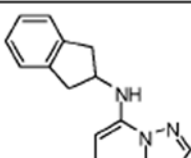
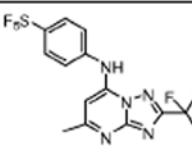
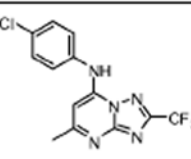
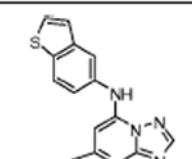
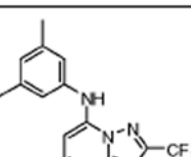
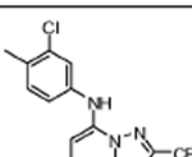
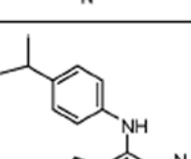
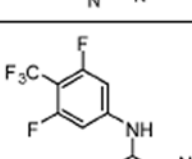
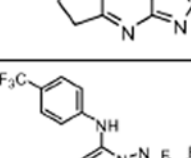
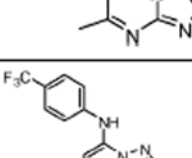
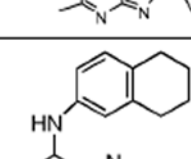
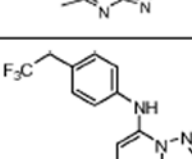
Brevemente, este ensayo colorimétrico monitorea la reducción de 2, 6-dicloroindofenol (DCIP) a 600 nm ($\epsilon = 18,8 \text{ mM}^{-1} \text{ cm}^{-1}$) para medir la inhibición de la DHOD. El ensayo se llevó a cabo utilizando una solución que contiene 100 mM HEPES, pH 8,0, 150 mM NaCl, glicerol al 10%, 0.1% Triton X-100, 20 micro CoQD molar (coenzima QD), 200 micro molar L-dihidroorotato y 120 micro molar DCIP. Las reacciones son iniciadas por la adición de la enzima a una concentración final en la gama de alrededor de 5 nM a alrededor de 50 nM mientras que se mantiene la temperatura de un baño de agua circulante a 25° C.

Alternativamente, para compuestos potentes, la actividad fue determinada midiendo directamente la producción de ácido orótico a 296 nm ($\epsilon = 4,3 \text{ mM}^{-1} \text{ cm}^{-1}$). Fueron preparadas soluciones de ensayo de acuerdo con la lo explicado más arriba, excepto que el DCIP no está presente y la solución se agota de oxígeno mediante la inclusión de un sistema de oxidasa/reductasa, por ejemplo, 0,1 mg/ml de glucosa oxidasa, 0,02 mg/ml de catalasa y 50 mM de glucosa. Los datos obtenidos se ajustaron a la ecuación 1, para determinar los valores IC_{50} de los compuestos representativos.

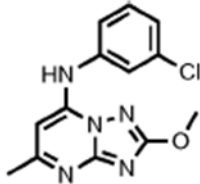
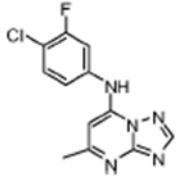
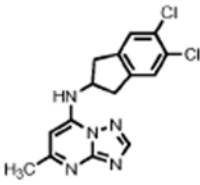
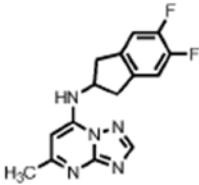
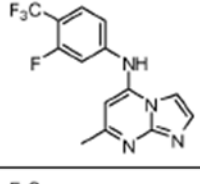
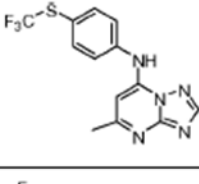
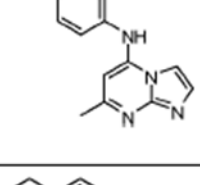
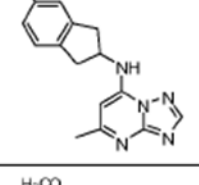
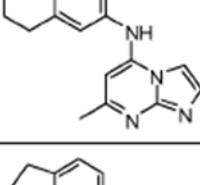
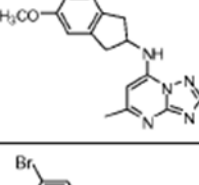
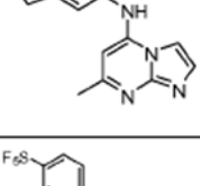
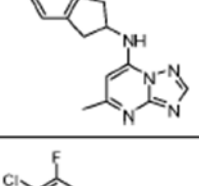
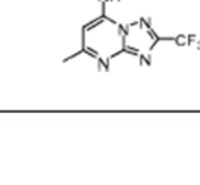
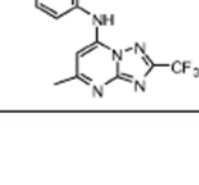
$$v_i = \frac{v_o}{1 + \frac{[I]}{IC_{50}}} \quad \text{Ecuación 1}$$

La Tabla 5 muestra los valores IC_{50} y EC_{50} para un conjunto ilustrativo de compuestos contra *Plasmodium falciparum*.

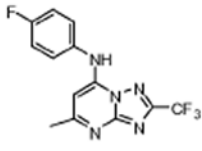
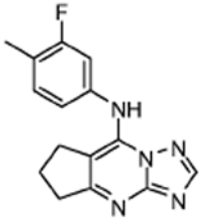
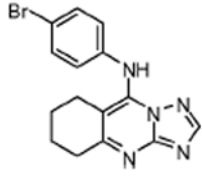
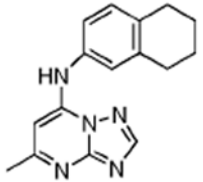
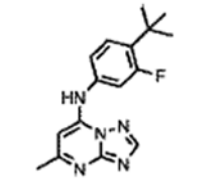
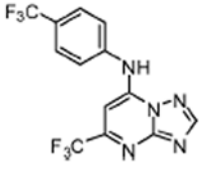
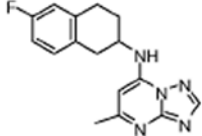
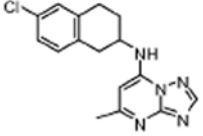
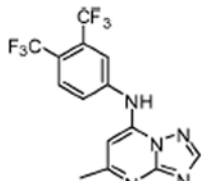
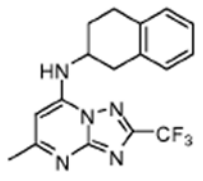
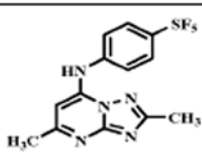
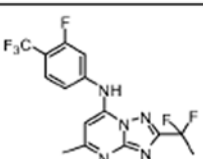
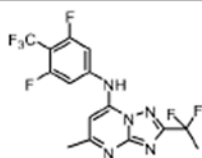
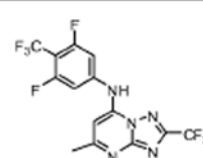
Tabla 5

Estructura	IC50 <i>pf</i> DHOD (μ M)	EC50 <i>Pfalciparum</i> 3D7 (μ M)	Estructura	IC50 <i>pf</i> DHOD (μ M)	EC50 <i>Pfalciparum</i> 3D7 (μ M)
	0.5	1.8		1.66	>10
	0.077	0.33		3.17	>10
	0.5	2.4		0.03	0.019
	0.09	0.26		0.09	0.07
	0.22	0.7		0.13	0.8
	0.25	1.8		0.19	0.24
	0.038	0.007		0.035	0.073
	0.043			2.47	11.0

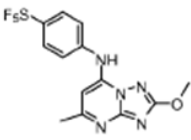
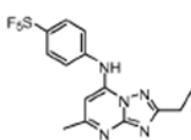
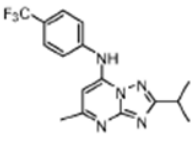
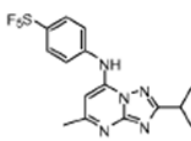
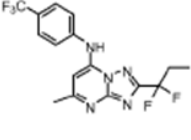
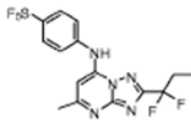
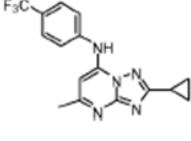
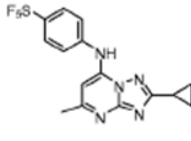
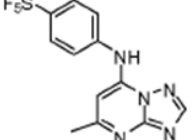
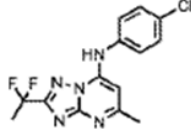
(continuación)

Estructura	IC50 <i>pfDHOD</i> (μ M)	EC50 <i>Pfalciparum</i> 3D7 (μ M)	Estructura	IC50 <i>pfDHOD</i> (μ M)	EC50 <i>Pfalciparum</i> 3D7 (μ M)
	0.5	1.0		0.51	3.5
	1.2	>5		1.0	1.5
	0.14	0.6		0.61	>4.0
	0.2	0.6		0.61	1.3
	0.1	0.3		4.62	7.7
	0.13	0.6		0.99	6.6
	0.03	0.14		0.52	0.25

(continuación)

Estructura	IC50 <i>pfDHOD</i> (μ M)	EC50 <i>Pfalciparum</i> 3D7 (μ M)	Estructura	IC50 <i>pfDHOD</i> (μ M)	EC50 <i>Pfalciparum</i> 3D7 (μ M)
	0.74	8.5		1.43	8.3
	2.12	9.9		0.032	0.2
	0.06	0.1		1.7	>10
	0.63	2.5		0.67	10
	0.54	2.3		1.2	
	0.51	0.42		0.035	0.0093
	0.020	0.030		0.022	0.0048

(continuación)

Estructura	IC ₅₀ pDHOD (μ M)	EC ₅₀ <i>Pfalciparum</i> 3D7 (μ M)	Estructura	IC ₅₀ pDHOD (μ M)	EC ₅₀ <i>Pfalciparum</i> 3D7 (μ M)
	0.042	0.064		0.15	0.1
	0.11	0.098		0.1	0.42
	0.019	0.045		0.075	0.55
	0.14	0.15		0.093	0.5
	0.16	0.18		0.028	0.033

Tal como se muestra en la tabla 5, los compuestos de la invención son inhibidores potentes de las enzimas DHOD del *Plasmodium falciparum*, con valores de IC₅₀ en el rango bajo a sub-micro molar.

II. Evaluación in vitro de la eficacia del compuesto sobre el parásito humano de la malaria, *P. falciparum*.

Con el fin de estudiar la inhibición de la proliferación celular, es medida la absorción de ³H-hipoxantina en eritrocitos infectados tratados con fármacos de *P. falciparum* crecidos en cultivo, siguiendo la metodología de Desjardins, et al (1979) Antimicrobial Agents and Chemotherapy 16, 710-718 y Zhang y Rathod (2002) Science 296, 545-547.

III. Evaluación in vivo de la eficacia del compuesto

(A) El modelo de ratón estándar *P. berghei* para infección es utilizado para evaluar la eficacia de los compuestos candidatos, de acuerdo con la invención, contra los parásitos in vivo. Ver la revisión de Fidock, et al (2004) Nature Rev. Drug Discovery 3, 509-20. Los compuestos son dosificados bien oralmente o IP, con los regímenes exactos (es decir, la frecuencia de la dosificación, las concentraciones del fármaco en la dosificación) determinados basados en los perfiles farmacocinéticos de los análogos individuales. La inhibición del crecimiento del parásito está determinada microscópicamente por la tinción de un frotis delgado de sangre obtenida de la prueba animal utilizando una tinción de Wright-Giemsa. Se observa una mayor supresión del crecimiento del parásito si el fármaco se administra dos veces al día en lugar de una sola dosis. Estos resultados indican que los compuestos de la invención son inhibidores potentes de la enzima PfDHODH y son candidatos terapéuticos para el tratamiento de la malaria.

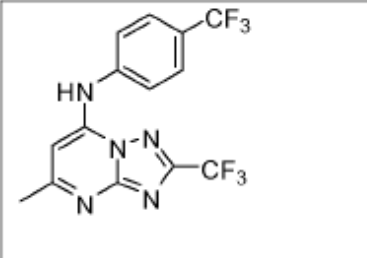
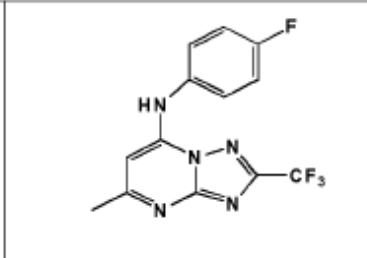
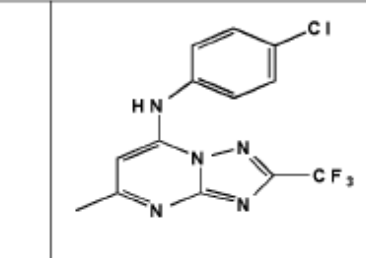
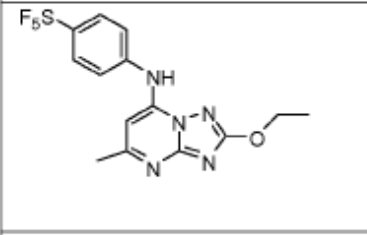
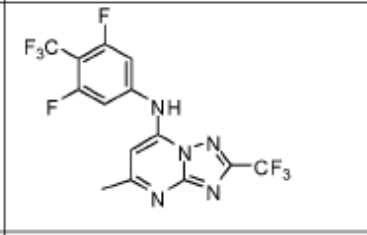
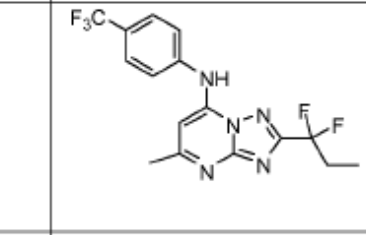
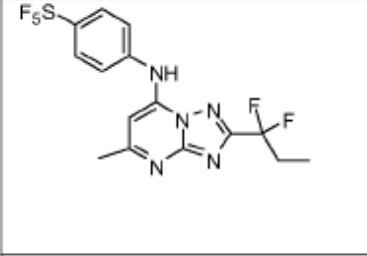
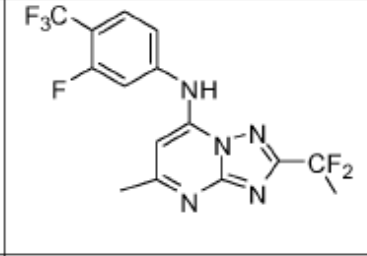
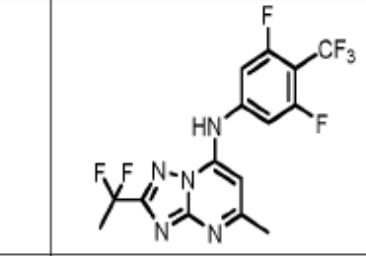
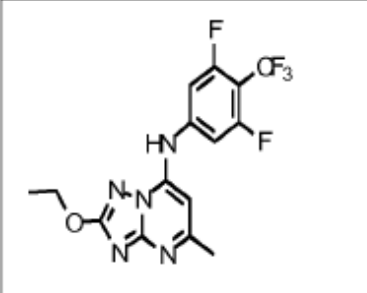
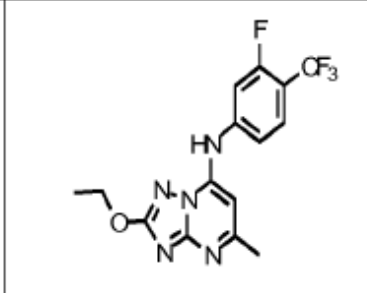
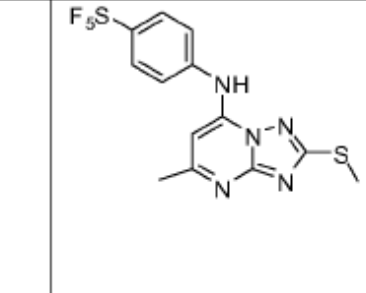
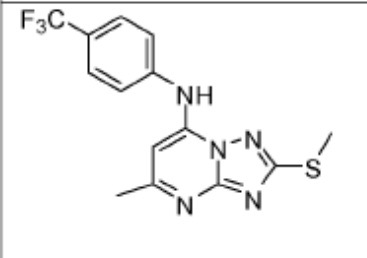
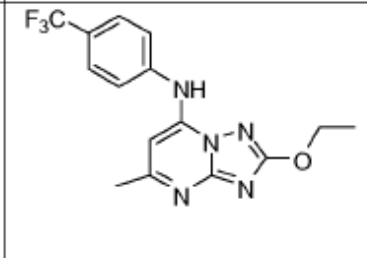
(B) En el caso de que el modelo de ratón no proporcione una indicación positiva para un compuesto candidato determinado, el modelo de ratón malarico humanizado es utilizado para la prueba, de acuerdo con la Morosan, et al (2006) J. Infect. Dis. 193, 996-1004. Estos resultados indican que los compuestos de la invención tienen una eficacia similar a los anti-maláricos comercializados (por ejemplo, cloroquina).

REIVINDICACIONES

1. Un compuesto que está seleccionado de la tabla siguiente:

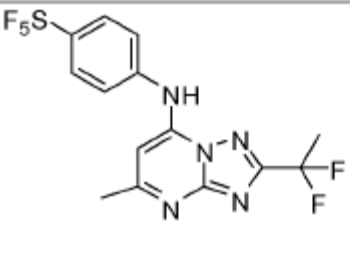
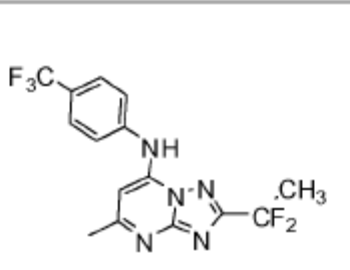
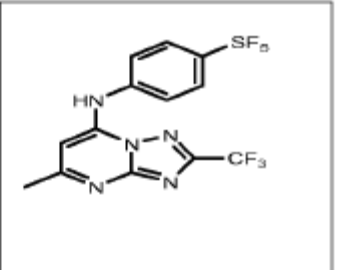
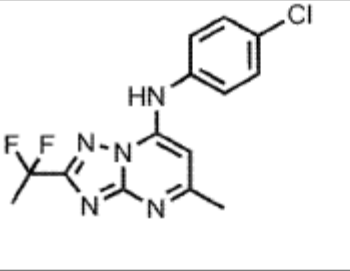
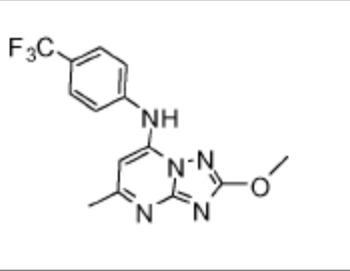
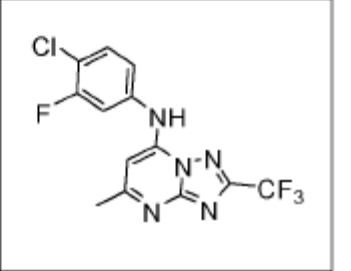
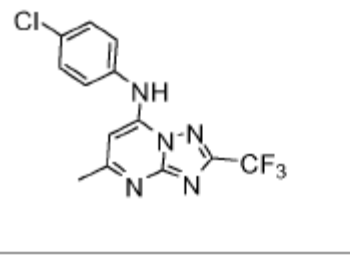
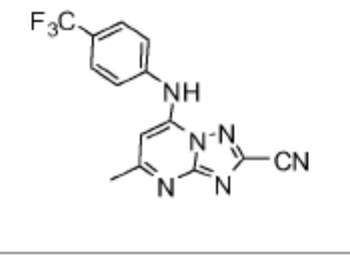
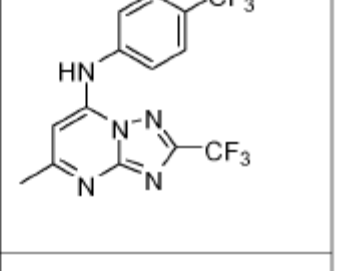
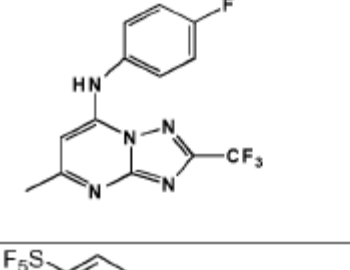
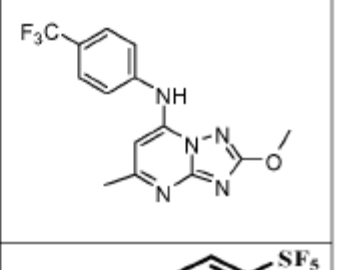
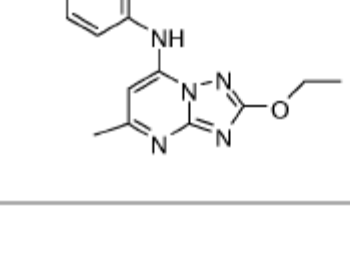
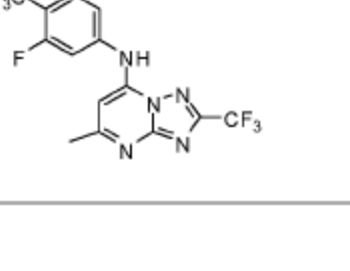
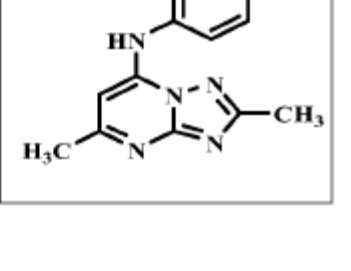
y los estereoisómeros, los tautómeros, los solvatos y las sales farmacéuticamente aceptables de los mismos.

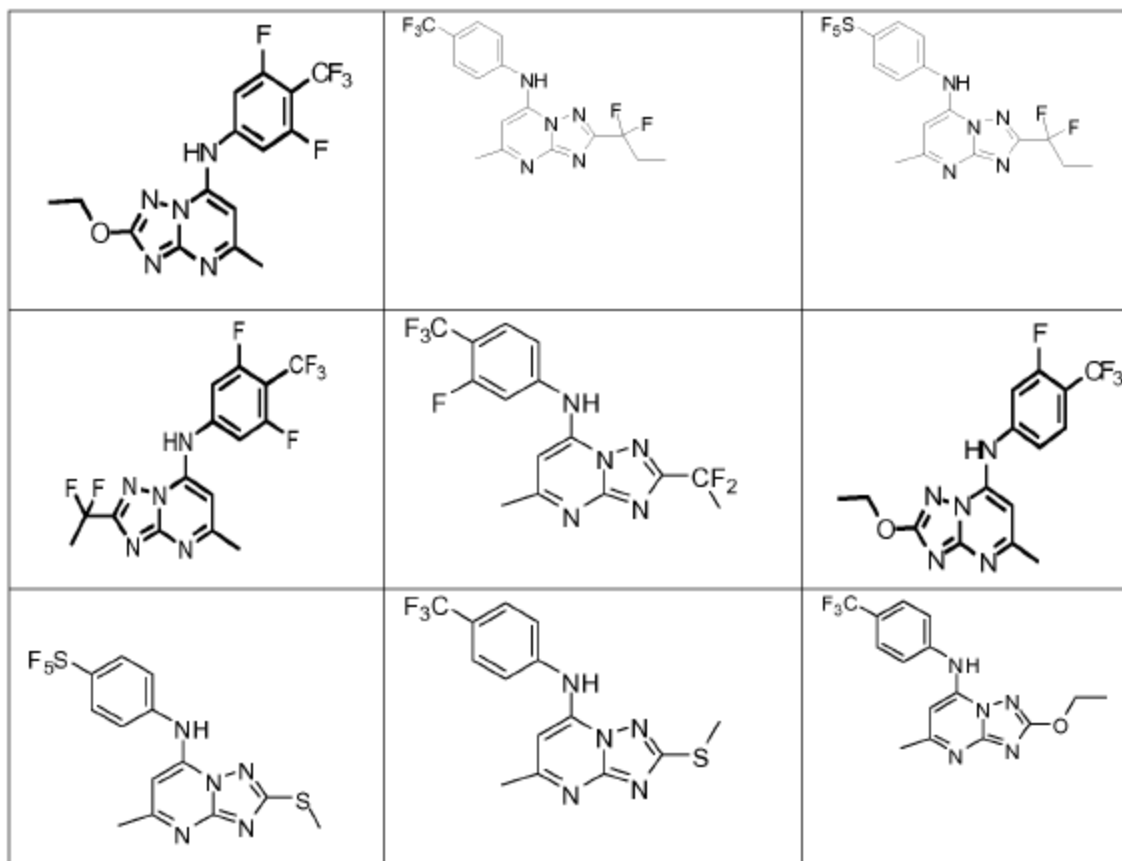
5 2. Un compuesto de acuerdo con la reivindicación 1 que está seleccionado en la tabla siguiente

y los estereoisómeros, los tautómeros, los solvatos y las sales farmacéuticamente aceptables de los mismos.

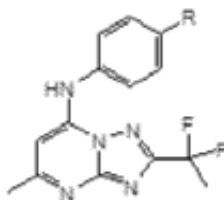
- 5 3. Un compuesto de acuerdo con la reivindicación 1 que está seleccionado en la tabla siguiente:



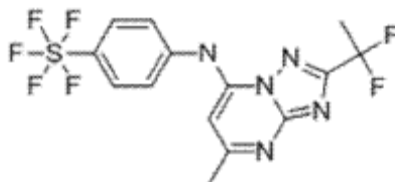
y los estereoisómeros, los tautómeros, los solvatos y las sales farmacéuticamente aceptables de los mismos.

- 5 4. Un compuesto de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones de 1 a 3 de la siguiente fórmula:



10 En donde R se selecciona de Cl, CF₃ y SF₅; y los estereoisómeros, los tautómeros, los solvatos y las sales farmacéuticamente aceptables de los mismos.

5. Un compuesto de acuerdo con alguna de las reivindicaciones 1 a 4 en la cual el compuesto es



- 15 6. Un compuesto de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones 1 a 5 en donde la sal farmacéuticamente aceptable es seleccionada de sales de acetato, amonato (4,4-diaminostilbene-2, 2 - disulfonato), benzenosulfonato, benzonato, bicarbonato, bisulfato, bitartrato, borato, bromuro, butirato, calcio edetato, camsilato, carbonato, cloruro, citrato, clavulato, diclorhidrato, edetato, edisilato, estolato, esilato, fiunarato, gluceptato, gluconato, glutamato, glicolilarsanilato, hexafluorofosfato, hexilresorcinato, hidrabamina, bromhidrato, clorhidrato, hidroxinaftoato, yoduro, isotionato, lactato, lactobionato, laurato, malato, maleato, mandelato, mesilato, metilbromuro,
- 20

metilnitrato, metilsulfato, isometepteno, napsilato, nitrato, sal de N-metil glucamina amonio, 3-hidroxi-2-naftoato, oleato, oxalato, palmitato, pamoato (1,1-metano-bis-2-hidroxi-3-naftoato, einbonato), pantotenato, fosfato/difosfato, picrato, poligalacturonato, propionato, p-toluenosulfonato, salicilato, estearato, subacetato, succinato, sulfato, sulfosaliculado, suramato, tanato, tartrato, teoclato, tosilato, trietiodido y valerato.

- 5 7. Una composición farmacéutica que comprende un compuesto de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones 1 a 6 y un portador farmacéuticamente aceptable
- 10 8. Una formulación farmacéutica de acuerdo con la reivindicación 7 en donde la formulación es una formulación oral
- 15 9. Un compuesto de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones 1 a 6 para el uso como un medicamento.
- 20 10. Un compuesto de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones 1 a 6 o una formulación de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones 6 a 7 para el uso en la prevención o en el tratamiento de una condición o un trastorno asociado con la dihidroorotato deshidrogenasa de Plasmodium.
- 25 11. Un compuesto de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones 1 a 6 o una formulación de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones 7 a 8 para el uso en la prevención o el tratamiento de la infección por parásitos en humanos.
- 30 12. Un compuesto para su uso de acuerdo con la reivindicación 11 en donde la infección por parásitos es malaria.
13. Un compuesto para su uso de acuerdo con la reivindicación 11 en donde la infección por parásitos es infección por *P-falciparum*.
14. Un compuesto para su uso de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones 10 a 13 en la cual el compuesto es para ser administrado en una dosis diaria de alrededor de 1 mg a alrededor de 50 mg por kilo de peso corporal.
15. Un compuesto para su uso de acuerdo con la reivindicación 14 en la que el compuesto es para ser administrado en una dosis diaria desde alrededor de 5 mg a alrededor de 25 mg por kilo de peso corporal.