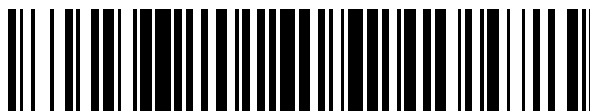


19



OFICINA ESPAÑOLA DE
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA



11 Número de publicación: **2 589 283**

51 Int. Cl.:

C07D 401/04	(2006.01)
C07D 401/10	(2006.01)
C07D 401/14	(2006.01)
C07D 413/10	(2006.01)
C07D 241/26	(2006.01)
A61K 31/444	(2006.01)
A61K 31/497	(2006.01)
A61P 33/06	(2006.01)

12

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

- 86 Fecha de presentación y número de la solicitud internacional: **15.02.2013 PCT/IB2013/051235**
- 87 Fecha y número de publicación internacional: **22.08.2013 WO13121387**
- 96 Fecha de presentación y número de la solicitud europea: **15.02.2013 E 13712926 (8)**
- 97 Fecha y número de publicación de la concesión europea: **20.07.2016 EP 2814820**

54 Título: **Agentes anti-malaria**

30 Prioridad:

17.02.2012 US 201261600324 P

45 Fecha de publicación y mención en BOPI de la traducción de la patente:
11.11.2016

73 Titular/es:

**UNIVERSITY OF CAPE TOWN (50.0%)
Bremner Building Lovers, Walk Private Bag X3
7701 Rondebosch, ZA y
MMV MEDICINES FOR MALARIA VENTURE
(50.0%)**

72 Inventor/es:

**YOUNIS, YASSIR;
CHIBALE, KELLY;
WITTY, MICHAEL, JOHN y
WATERSON, DAVID**

74 Agente/Representante:

LÓPEZ CAMBA, María Emilia

ES 2 589 283 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.

5 **Campo de la invención**

La presente invención se refiere a nuevos agentes anti-malaria. Específicamente, la presente invención se refiere a agentes útiles para la preparación de una formulación farmacéutica para la prevención o el tratamiento de la malaria y a métodos para su uso y elaboración.

10

Antecedentes de la invención

La malaria está causada por parásitos protozoarios del género *Plasmodium* que infectan y destruyen los glóbulos rojos sanguíneos, produciendo fiebre, una anemia grave, malaria cerebral y, si no se trata, la muerte. *Plasmodium falciparum* es la especie dominante en el África subsahariana y es responsable de las casi 1 millón de muertes cada año. La carga patológica es mayor en los niños africanos menores de 5 años de edad y en las mujeres embarazadas. *Plasmodium vivax* causa el 25-40 % de la carga global de malaria, particularmente en el sur y sureste de Asia, y en Suramérica y América central. Las otras dos principales especies que se sabe que infectan a seres humanos son *Plasmodium ovale* y *Plasmodium malariae*.

15

20

La malaria es una enfermedad que prevalece en muchos países en desarrollo. Aproximadamente el 40 % de la población mundial vive en países en los que la enfermedad es endémica; aproximadamente 247 millones de personas padecen la enfermedad cada año.

25

Actualmente se usan varias medicinas para el tratamiento de la malaria. Sin embargo, muchas de estas medicinas son caras y algunas muestran una toxicidad significativa y efectos secundarios indeseables en seres humanos. Algunos de los fármacos usados para el tratamiento de la malaria incluyen artemisinina y sus derivados, cloroquina, quinina, mefloquina, amodiaquina, atovaquona/proguanilo, doxiciclina, hidroxiclороquina, halofantrina, pirimetamina-sulfadoxina y primaquina.

30

Sin embargo, la amplia aparición de resistencias farmacológicas de los parásitos de la malaria en muchos países tropicales ha comprometido muchas de las quimioterapias actuales, y existe una necesidad continua de nuevas metodologías quimioterapéuticas. Consecuentemente, esta invención proporciona nuevos y potentes agentes anti-malaria y una metodología para el tratamiento de la malaria mediante el uso de nuevos y potentes agentes anti-malaria.

35

Resumen de la invención

La presente invención se dirige a nuevos derivados de aminopirazina que son útiles en el tratamiento y/o en la profilaxis de la malaria, a una formulación farmacéutica, al uso y a la elaboración de la misma.

40

Un primer aspecto de la invención proporciona un derivado de aminopirazina de acuerdo con la invención o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo.

45

Un segundo aspecto de la invención se refiere a un derivado de aminopirazina o a una sal farmacéuticamente aceptable del mismo de acuerdo con la invención para su uso como un medicamento.

50

Un tercer aspecto de la invención se refiere al uso de un derivado de aminopirazina de acuerdo con la invención o de una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, para la preparación de una composición farmacéutica para la prevención y/o el tratamiento de la malaria.

55

Un cuarto aspecto de la invención reside en una formulación farmacéutica que comprende al menos un derivado de aminopirazina de acuerdo con la invención o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, y un portador, un diluyente o un excipiente de los mismos farmacéuticamente aceptable.

60

Un quinto aspecto de la invención se refiere a un derivado de aminopirazina de acuerdo con la invención o a una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, para su uso en la prevención y/o el tratamiento de la malaria.

65

Un aspecto de la invención proporciona un proceso para la preparación de un derivado de aminopirazina de acuerdo con la invención o de una sal farmacéuticamente aceptable del mismo o de un derivado farmacéuticamente activo de los mismos de acuerdo con la invención, y los intermedios de los mismos.

Un aspecto de la invención proporciona un intermedio de fórmula (v) de acuerdo con la invención.

65

Un proporciona un intermedio de fórmula (viii) de acuerdo con la invención.

Un aspecto proporciona un proceso para la preparación de un compuesto de Fórmula (I) que comprende una etapa de reacción de un intermedio de fórmula (viii).

5 Un aspecto proporciona un proceso para la preparación de un compuesto de Fórmula (I) que comprende una etapa de reacción de un intermedio de fórmula (xix).

Un aspecto proporciona intermedios útiles en la preparación de un compuesto de Fórmula (I) y procesos para la preparación del mismo.

10 Otras características y ventajas de la invención serán evidentes a partir de la siguiente descripción detallada.

Descripción detallada de la invención

15 Los siguientes párrafos proporcionan definiciones de las diversas fracciones químicas que forman los compuestos de acuerdo con la invención y están destinadas a ser aplicadas uniformemente a lo largo de la memoria descriptiva y de las reivindicaciones, salvo que una definición expresamente establecida de otro modo proporcione una definición más amplia.

20 El término "alquilo C₁-C₆" cuando se usa solo o junto con otros términos, comprende un alquilo C₁-C₆ de cadena lineal o ramificada que se refiere a grupos alquilo monovalentes que tienen entre 1 y 6 átomos de carbono. Este término está ejemplificado por grupos tales como metilo, etilo, n-propilo, i-propilo, n-butilo, s-butilo, i-butilo, t-butilo, n-pentilo, 1-etilpropilo, 2-metilbutilo, 3-metilbutilo, 2,2-dimetilpropilo, n-hexilo, 2-metilpentilo, 3-metilpentilo, 4-metilpentilo, y similares.

25 El término "alqueno C₂-C₆" cuando se usa solo o junto con otros términos, comprende un alqueno C₂-C₆ de cadena lineal o ramificada. Particularmente, se refiere a grupos que tienen entre 2 y 6 átomos de carbono y que tienen al menos 1 o 2 sitios de saturación alquénica. Pueden tener cualquier número disponible de dobles enlaces en cualquier posición disponible, y la configuración del doble enlace puede ser la configuración (E) o (Z). Este término está ejemplificado por grupos tales como vinilo, alilo, isopropenilo, 1-propenilo, 2-metil-1-propenilo, 1-butenilo, 2-butenilo, 3-butenilo, 2-etil-1-butenilo, 3-metil-2-butenilo, 1-pentenilo, 2-pentenilo, 3-pentenilo, 4-pentenilo, 4-metil-3-pentenilo, 1-hexenilo, 2-hexenilo, 3-hexenilo, 4-hexenilo, 5-hexenilo, y similares. Entre otros, están vinilo o etenilo (-CH=CH₂), n-2-propenilo (alilo, -CH₂CH=CH₂), isopropenilo, 1-propenilo, 2-metil-1-propenilo, 1-butenilo, 2-butenilo y 3-metil-2-butenilo, y similares.

35 El término "alquino C₂-C₆" cuando se usa solo o junto con otros términos, comprende un alquino C₂-C₆ de cadena lineal o ramificada. Puede tener cualquier número disponible de triples enlaces en cualquier posición disponible. Este término está ejemplificado por grupos tales como grupos alquino que pueden tener un número de carbonos de 2 - 6 y opcionalmente un doble enlace, tales como etinilo (-C≡CH), 1-propinilo, 2-propinilo (propargilo: -CH₂C≡CH), 2-butinilo, 2-penten-4-inilo, y similares.

40 El término "heteroalquilo" se refiere a alquilo C₁-C₁₂, preferentemente a alquilo C₁-C₆, en el que al menos un carbono ha sido sustituido por un heteroátomo elegido de entre O, N o S, incluyendo 2-metoxi etilo y similares.

45 El término "arilo" se refiere a un grupo carbocíclico aromático insaturado de entre 6 y 14 átomos de carbono que tiene un único anillo (por ejemplo, fenilo) o múltiples anillos condensados (por ejemplo, indenilo, naftilo). Arilo incluye fenilo, naftilo, antrilo, fenantrenilo y similares. El término "alquilarilo C₁-C₆" se refiere a grupos arilo que tienen un sustituyente alquilo C₁-C₆, incluyendo metil fenilo, etil fenilo y similares.

50 El término "arilalquilo C₁-C₆" se refiere a grupos alquilo C₁-C₆ que tienen un sustituyente arilo, incluyendo 3-fenilpropanilo, bencilo y similares.

55 El término "heteroarilo" se refiere a un grupo heteroaromático monocíclico, o a un anillo heteroaromático condensado bicíclico o tricíclico. Algunos ejemplos en particular de grupos heteroaromáticos incluyen piridilo, pirrolilo, pirimidinilo, furilo, tienilo, imidazolilo, oxazolilo, isoxazolilo, tiazolilo, isotiazolilo, pirazolilo, 1,2,3-triazolilo, 1,2,4-triazolilo, 1,2,3-oxadiazolilo, 1,2,4-oxadiazolilo, 1,2,5-oxadiazolilo, 1,3,4-oxadiazolilo, 1,3,4-triazinilo, 1,2,3-triazinilo, benzofurilo, [2,3-dihidro]benzofurilo, isobenzofurilo, benzotienilo, benzotriazolilo, isobenzotienilo, indolilo, isoindolilo, isoquinolinilo, 3H-indolilo, benzoimidazolilo, imidazo[1,2-a]piridilo, benzotiazolilo, benzoxazolilo, quinolizínilo, quinazolinilo, ftalazinilo, quinoxalinilo, cinolinilo, naftiridinilo, pirido[3,4-b]piridilo, pirido[3,2-b]piridilo, pirido[4,3-b]piridilo, quinolilo, isoquinolilo, tetrazolilo, 5,6,7,8-tetrahidroquinolilo, 5,6,7,8-tetrahidroisoquinolilo, purinilo, pteridinilo, carbazolilo, xantenilo o benzoquinolilo opcionalmente sustituidos.

60 El término "alquilheteroarilo C₁-C₆" se refiere a grupos heteroarilo que tienen un sustituyente alquilo C₁-C₆, incluyendo metil furilo y similares.

65 El término "heteroarilalquilo C₁-C₆" se refiere a grupos alquilo C₁-C₆ que tienen un sustituyente heteroarilo, incluyendo furil metilo y similares.

El término "alquenilarilo C₂-C₆" se refiere a grupos arilo que tienen un sustituyente alqueno C₂-C₆, incluyendo vinil fenilo y similares.

5 El término "arilalqueno C₂-C₆" se refiere a grupos alqueno C₂-C₆ que tienen un sustituyente arilo, incluyendo fenil vinilo y similares.

El término "alquenheteroarilo C₂-C₆" se refiere a grupos heteroarilo que tienen un sustituyente alqueno C₂-C₆, incluyendo vinil piridinilo y similares.

10 El término "heteroarilalqueno C₂-C₆" se refiere a grupos alqueno C₂-C₆ que tienen un sustituyente heteroarilo, incluyendo piridinil vinilo y similares.

15 El término "cicloalquilo C₃-C₈" se refiere a un grupo carbocíclico saturado de entre 3 y 8 átomos de carbono que tiene un único anillo (por ejemplo, ciclohexilo) o múltiples anillos condensados (por ejemplo, norbornilo). Cicloalquilo C₃-C₈ incluye ciclopentilo, ciclohexilo, norbornilo y similares.

20 El término "heterocicloalquilo" se refiere a un grupo cicloalquilo C₃-C₈ de acuerdo con la definición anterior, en el que hasta 3 átomos de carbono están sustituidos por heteroátomos elegidos entre el grupo que consiste en O, S, NR, R que se definen como hidrógeno o metilo. Algunos heterocicloalquilo incluyen pirrolidinilo, piperidinilo, piperazinilo, morfolinilo, tetrahidrofuranilo y similares.

25 El término "alquilo C₁-C₆ cicloalquilo C₃-C₈" se refiere a grupos cicloalquilo C₃-C₈ que tienen un sustituyente alquilo C₁-C₆, incluyendo metil ciclopentilo y similares.

El término "cicloalquilo C₃-C₈ alquilo C₁-C₆" se refiere a grupos alquilo C₁-C₆ que tienen un sustituyente cicloalquilo C₃-C₈, incluyendo 3-ciclopentil propilo y similares.

30 El término "alquilheterocicloalquilo C₁-C₆" se refiere a grupos heterocicloalquilo que tienen un sustituyente alquilo C₁-C₆, incluyendo 4-metilpiperidinilo y similares.

El término "heterocicloalquilalquilo C₁-C₆" se refiere a grupos alquilo C₁-C₆ que tienen un sustituyente heterocicloalquilo, incluyendo (1-metilpiperidin-4-il) metilo y similares.

35 El término "carboxi" se refiere al grupo -C(O)OH.

El término "carboxialquilo C₁-C₆" se refiere a grupos alquilo C₁-C₆ que tienen un sustituyente carboxi, incluyendo 2-carboxietilo y similares.

40 El término "acilo" se refiere al grupo -C(O)R en el que R incluye H, "alquilo C₁-C₆", "arilo", "heteroarilo", "cicloalquilo C₃-C₈", "heterocicloalquilo", "arilalquilo C₁-C₆", "heteroarilalquilo C₁-C₆", "cicloalquilo C₃-C₈ alquilo C₁-C₆" o "heterocicloalquilalquilo C₁-C₆", incluyendo acetilo y similares.

45 El término "acilalquilo C₁-C₆" a grupos alquilo C₁-C₆ que tienen un sustituyente acilo, incluyendo 2-acetiletilo y similares.

El término "acilarilo" se refiere a grupos arilo que tienen un sustituyente acilo, incluyendo 2-acetilfenilo y similares.

50 El término "aciloxi" se refiere al grupo -OC(O)R en el que R incluye H, "alquilo C₁-C₆", "alqueno C₂-C₆", "alquinilo C₂-C₆", "cicloalquilo C₃-C₈", "heterocicloalquilo", "arilo", "heteroarilo", "arilalquilo C₁-C₆", "heteroarilalquilo C₁-C₆", "arilalqueno C₂-C₆", "heteroarilalqueno C₂-C₆", "arilalquinilo C₂-C₆", "heteroarilalquinilo C₂-C₆", "cicloalquilo C₃-C₈ alquilo C₁-C₆" o "heterocicloalquilalquilo C₁-C₆", incluyendo acetiloxi y similares.

55 El término "aciloxialquilo C₁-C₆" se refiere a grupos alquilo que tienen un sustituyente aciloxi, incluyendo 2-(etilcarboniloxi)etilo y similares.

El término "alcoxi" se refiere al grupo -O-R en el que R incluye "alquilo C₁-C₆" opcionalmente sustituido, "arilo" opcionalmente sustituido, "heteroarilo" opcionalmente sustituido, "arilalquilo C₁-C₆" opcionalmente sustituido o "heteroarilalquilo C₁-C₆" opcionalmente sustituido.

60 El término "alcoxialquilo C₁-C₆" se refiere a grupos alquilo C₁-C₆ que tienen un sustituyente alcoxi, incluyendo metoxietilo y similares.

65 El término "alcoxicarbonilo" se refiere al grupo -C(O)OR en el que R incluye "alquilo C₁-C₆", "arilo", "heteroarilo", "arilalquilo C₁-C₆", "heteroarilalquilo C₁-C₆" o "heteroalquilo".

El término "alcoxicarbonilalquilo C₁-C₆" se refiere a grupos alquilo C₁-C₆ que tienen un sustituyente alcoxicarbonilo, incluyendo 2-(benciloxicarbonil)etilo y similares.

5 El término "aminocarbonilo" se refiere al grupo -C(O)NRR' en el que R y R' son independientemente H, alquilo C₁-C₆, arilo, heteroarilo, "arilalquilo C₁-C₆" o "heteroarilalquilo C₁-C₆", incluyendo N-fenilcarbonilo y similares.

El término "aminocarbonilalquilo C₁-C₆" se refiere a grupos alquilo C₁-C₆ que tienen un sustituyente aminocarbonilo, incluyendo 2-(dimetilaminocarbonil)etilo, N-etil acetamidilo, N,N-dietil-acetamidilo y similares.

10 El término "acilamino" se refiere al grupo -NRC(O)R' en el que R y R' son independientemente H, "alquilo C₁-C₆", "alquenilo C₂-C₆", "alquinilo C₂-C₆", "cicloalquilo C₃-C₈", "heterocicloalquilo", "arilo", "heteroarilo", "arilalquilo C₁-C₆", "heteroarilalquilo C₁-C₆", "arilalquenilo C₂-C₆", "heteroarilalquenilo C₂-C₆", "arilalquinilo C₂-C₆", "heteroarilalquinilo C₂-C₆", "cicloalquilo C₃-C₈ alquilo C₁-C₆" o "heterocicloalquilalquilo C₁-C₆", incluyendo acetilamino y similares.

15 El término "acilaminoalquilo C₁-C₆" se refiere a grupos alquilo C₁-C₆ que tienen un sustituyente acilamino, incluyendo 2-(propionilamino)etilo y similares.

20 El término "ureido" se refiere al grupo -NRC(O)NR'R" en el que R, R y R" son independientemente H, "alquilo C₁-C₆", "alquenilo C₂-C₆", "alquinilo C₂-C₆", "cicloalquilo C₃-C₈", "heterocicloalquilo", "arilo", "heteroarilo", "arilalquilo C₁-C₆", "heteroarilalquilo C₁-C₆", "arilalquenilo C₂-C₆", "heteroarilalquenilo C₂-C₆", "arilalquinilo C₂-C₆", "heteroarilalquinilo C₂-C₆", "cicloalquilo C₃-C₈ alquilo C₂-C₆" o "heterocicloalquilalquilo C₁-C₆", y en el que R' y R", junto con el átomo de nitrógeno al que están unidos, pueden formar opcionalmente un anillo heterocicloalquilo de 3 - 8 miembros.

25 El término "ureidoalquilo C₁-C₆" se refiere a grupos alquilo C₁-C₆ que tienen un sustituyente ureido, incluyendo 2-(N'-metilureido)etilo y similares.

30 El término "carbamato" se refiere al grupo -NRC(O)OR' en el que R y R' son independientemente "alquilo C₁-C₆", "alquenilo C₂-C₆", "alquinilo C₂-C₆", "cicloalquilo C₃-C₈", "heterocicloalquilo", "arilo", "heteroarilo", "alquilarilo C₁-C₆", "heteroarilalquilo C₁-C₆", "arilalquenilo C₂-C₆", "heteroarilalquenilo C₂-C₆", "arilalquinilo C₂-C₆", "heteroarilalquinilo C₂-C₆", "cicloalquilo C₃-C₈ alquilo C₁-C₆" o "heterocicloalquilalquilo C₁-C₆" y opcionalmente R también puede ser hidrógeno.

El término "amino" se refiere al grupo -NRR' en el que R y R' son H.

35 El término "aminoalquilo C₁-C₆" se refiere a grupos alquilo que tienen un sustituyente amino, incluyendo 2-(1-pirrolidinil)etilo y similares.

40 El término "amonio" se refiere a un grupo -N⁺RR'R" cargado positivamente en el que R, R' y R" son independientemente "alquilo C₁-C₆", "alquilarilo C₁-C₆", "heteroarilalquilo C₁-C₆", "cicloalquilo C₃-C₈" o "heterocicloalquilo", y en el que R y R', junto con el átomo de nitrógeno al que están unidos, pueden formar opcionalmente un anillo heterocicloalquilo de 3 - 8 miembros.

45 El término "amonioalquilo C₁-C₆" se refiere a grupos alquilo que tienen un sustituyente amonio, incluyendo 1-etil-pirrolidinio y similares.

El término "halógeno" se refiere a átomos de flúor, de cloro, de bromo y de yodo.

50 El término "sulfoniloxi" se refiere a un grupo -OSO₂-R en el que R se selecciona entre "alquilo C₁-C₆", "alquilo C₁-C₆" sustituido con halógenos, por ejemplo, un grupo -OSO₂-CF₃, "alquenilo C₂-C₆", "C₂-C₆ alquinilo C₂-C₆", "cicloalquilo C₃-C₈", "heterocicloalquilo", "arilo", "heteroarilo", "arilalquilo C₁-C₆", "heteroarilalquilo C₁-C₆", "arilalquenilo C₂-C₆", "heteroarilalquenilo C₂-C₆", "arilalquinilo C₂-C₆", "heteroarilalquinilo C₂-C₆", "cicloalquilo C₃-C₈ alquilo C₁-C₆" o "heterocicloalquilalquilo C₁-C₆".

55 El término "sulfamato" se refiere a un grupo -OSO₂-NRR' en el que R y R' se eligen independientemente entre H, "alquilo C₁-C₆", "alquenilo C₂-C₆", "alquinilo C₂-C₆", "cicloalquilo C₃-C₈", "heterocicloalquilo", "arilo", "heteroarilo", "arilalquilo C₁-C₆", "heteroarilalquilo C₁-C₆", "arilalquenilo C₂-C₆", "heteroarilalquenilo C₂-C₆", "arilalquinilo C₂-C₆", "heteroarilalquinilo C₂-C₆", "cicloalquilo C₃-C₈ alquilo C₁-C₆" o "heterocicloalquilalquilo C₁-C₆" y similares.

60 El término "sulfoniloxialquilo C₁-C₆" se refiere a grupos alquilo que tienen un sustituyente sulfoniloxi, incluyendo 2-(metil-sulfoniloxi)etilo y similares.

65 El término "sulfonilo" se refiere un grupo "-SO₂-R" en el que R se selecciona entre "arilo", "heteroarilo", "alquilo C₁-C₆", "alquilo C₁-C₆" sustituido con halógenos, por ejemplo, un grupo -SO₂-CF₃, "alquenilo C₂-C₆", "alquinilo C₂-C₆", "cicloalquilo C₃-C₈", "heterocicloalquilo", "arilo", "heteroarilo", "arilalquilo C₁-C₆", "heteroarilalquilo C₁-C₆", "arilalquenilo C₂-C₆", "heteroarilalquenilo C₂-C₆", "arilalquinilo C₂-C₆", "heteroarilalquinilo C₂-C₆", "cicloalquilo C₃-C₈ alquilo C₁-C₆" o "heterocicloalquilalquilo C₁-C₆".

El término "sulfonilalquilo C₁-C₆" se refiere a grupos alquilo que tienen un sustituyente sulfonilo, incluyendo 2-(metilsulfonil)etilo y similares.

5 El término "sulfinilo" se refiere a un grupo "-S(O)-R" en el que R se selecciona entre "alquilo C₁-C₆", "alquilo C₁-C₆" sustituido con halógenos, por ejemplo, un grupo -SO-CF₃, "alquenilo C₂-C₆", "alquinilo C₂-C₆", "cicloalquilo C₃-C₈", "heterocicloalquilo", "arilo", "heteroarilo", "arilalquilo C₁-C₆", "heteroarilalquilo C₁-C₆", "arilalquenilo C₂-C₆", "heteroarilalquenilo C₂-C₆", "arilalquinilo C₂-C₆", "heteroarilalquinilo C₂-C₆", "cicloalquilo C₃-C₈ alquilo C₁-C₆" o "heterocicloalquilalquilo C₁-C₆".

10 El término "sulfinilalquilo C₁-C₆" se refiere a grupos alquilo que tienen un sustituyente sulfinilo, incluyendo 2-(metilsulfinil)etilo y similares.

15 El término "sulfanilo" se refiere a grupos -S-R en los que R incluye H, halógenos, por ejemplo, un grupo -SF₅, "alquilo C₁-C₆" opcionalmente sustituido, en particular "alquilo C₁-C₆" sustituido con halógenos, por ejemplo, un grupo -S-CF₃, "alquenilo C₂-C₆", "alquinilo C₂-C₆", "cicloalquilo C₃-C₈", "heterocicloalquilo", "arilo", "heteroarilo", "arilalquilo C₁-C₆", "heteroarilalquilo C₁-C₆", "arilalquenilo C₂-C₆", "heteroarilalquenilo C₂-C₆", "arilalquinilo C₂-C₆", "alquinilheteroarilo", "cicloalquilo C₃-C₈ alquilo C₁-C₆" o "heterocicloalquilalquilo C₁-C₆". El término "sulfanilalquilo C₁-C₆" se refiere a grupos alquilo C₁-C₅ que tienen un sustituyente sulfanilo, incluyendo 2-(etil-sulfanil)etilo y similares.

20 El término "sulfonilamino" se refiere a un grupo -NRSO₂-R' en el que R y R' son independientemente "alquilo C₁-C₆", "alquenilo C₂-C₆", "alquinilo C₂-C₆", "cicloalquilo C₃-C₈", "heterocicloalquilo", "arilo", "heteroarilo", "arilalquilo C₁-C₆", "heteroarilalquilo C₁-C₆", "arilalquenilo C₂-C₆", "heteroarilalquenilo C₂-C₆", "arilalquinilo C₂-C₆", "heteroarilalquinilo C₂-C₆", "cicloalquilo C₃-C₈ alquilo C₁-C₆" o "heterocicloalquilalquilo C₁-C₆".

25 El término "sulfonilaminoalquilo C₁-C₆" se refiere a grupos alquilo que tienen un sustituyente sulfonilamino, incluyendo 2-(etil-sulfonilamino)etilo y similares.

30 El término "aminosulfonilo" se refiere a un grupo -SO₂-NRR' en el que R y R' son independientemente H, "alquilo C₁-C₆", "alquenilo C₂-C₆", "alquinilo C₂-C₆", "cicloalquilo C₃-C₈", "heterocicloalquilo", "arilo", "heteroarilo", "arilalquilo C₁-C₆", "heteroarilalquilo C₁-C₆", "arilalquenilo C₂-C₆", "heteroarilalquenilo C₂-C₆", "arilalquinilo C₂-C₆", "heteroarilalquinilo C₂-C₆", "cicloalquilo C₃-C₈ alquilo C₁-C₆" o "heterocicloalquilalquilo C₁-C₆" y en los que R y R', junto con el átomo de nitrógeno al que están unidos, pueden formar opcionalmente un anillo heterocicloalquilo de 3 - 8 miembros. Algunos grupos aminosulfonilo incluyen ciclohexilaminosulfonilo, piperidinilsulfonilo y similares.

35 El término "aminosulfonilalquilo C₁-C₆" se refiere a grupos alquilo C₁-C₆ que tienen un sustituyente aminosulfonilo, incluyendo 2-(ciclohexilaminosulfonil)etilo y similares. Salvo que de otro modo esté restringido por la definición del sustituyente individual, el término "sustituido" se refiere a grupos sustituidos con entre 1 y 5 sustituyentes elegidos entre el grupo que consiste en "alquilo C₁-C₆", "cicloalquilo C₃-C₈", "amino", "halógeno", hidroxilo y nitrilo.

40 En una forma de realización en particular, el término "alquilo C₁-C₆" opcionalmente sustituido incluye "alquilo C₁-C₆" halogenado opcionalmente sustituido tal como "alquilo C₁-C₆" fluorado (por ejemplo, -CF₃, -CF₃CH₂ o -CF₃CF₂).

45 El término "sales o complejos farmacéuticamente aceptables" se refiere a sales o complejos de los compuestos de acuerdo con la invención. Algunos ejemplos de dichas sales incluyen, pero no se restringen a, sales de adición básica formadas mediante la reacción de los derivados de aminopirazina de la invención con bases orgánicas o inorgánicas tales como hidróxido, carbonato o bicarbonato de un catión metálico tales como los seleccionados entre el grupo que consiste en metales alcalinos (sodio, potasio o litio), metales alcalinotérreos (por ejemplo, calcio o magnesio).

50 También están comprendidas las sales que se forman a partir de sales de adición ácida formadas con ácidos inorgánicos (por ejemplo, ácido clorhídrico, ácido bromhídrico, ácido sulfúrico, ácido fosfórico, ácido nítrico, y similares), así como las sales formadas con ácidos orgánicos tales como ácido acético, ácido oxálico, ácido tartárico, ácido succínico, ácido málico, ácido fumárico, ácido maleico, ácido ascórbico, ácido benzoico, ácido tánico, ácido palmoico, ácido algínico, ácido poliglutámico, ácido naftalensulfónico, ácido naftalendisulfónico y ácido poligalacturónico.

55 "Derivado farmacéuticamente activo" se refiere a cualquier compuesto que, tras su administración al receptor, es capaz de proporcionar directa o indirectamente, la actividad divulgada en el presente documento. El término "indirectamente" también incluye profármacos que pueden ser convertidos en la forma activa del fármaco a través de enzimas endógenas o del metabolismo. El profármaco es un derivado de los compuestos de acuerdo con la invención y presenta una actividad antipalúdica que tiene un grupo descomponible química o metabólicamente, y un compuesto que puede ser convertido en un compuesto farmacéuticamente activo de acuerdo con la invención *in vivo* mediante una solvolisis en condiciones fisiológicas. El profármaco se convierte en un compuesto de acuerdo con la presente invención mediante una reacción con una enzima, con el ácido gástrico o similares, en una condición fisiológica en el cuerpo vivo, por ejemplo, mediante una oxidación, una reducción, una hidrólisis o similares, cada

una de las cuales se realiza enzimáticamente.

Estos compuestos pueden ser producidos a partir de los compuestos de la presente invención de acuerdo con métodos bien conocidos.

El término "indirectamente" también incluye los metabolitos de los compuestos de acuerdo con la invención.

El término "metabolito" se refiere a todas las moléculas derivadas de cualquiera de los compuestos de acuerdo con la presente invención en una célula o en un organismo, preferentemente en un mamífero.

En el contexto de la presente invención están englobados las sales, los complejos, los hidratos, los solvatos o los polimorfos, los tautómeros, los isómeros geométricos, las formas ópticamente activas y los derivados farmacéuticamente activos farmacéuticamente aceptables de los compuestos de la invención. Salvo que se establezca lo contrario, la presente invención incluye todos esos posibles diastereómeros, así como sus mezclas racémicas, sus enantiómeros resueltos sustancialmente puros, todos los posibles isómeros geométricos, y las sales farmacéuticamente aceptables de los mismos. También están incluidas las mezclas de estereoisómeros, así como los estereoisómeros específicos aislados. Durante el transcurso de los procedimientos sintéticos usados para la preparación de dichos compuestos, o mediante el uso de procedimientos de racemización o de epimerización conocidos por los expertos en la materia, los productos de dichos procedimientos pueden ser una mezcla de estereoisómeros.

Muchos compuestos orgánicos existen en formas ópticamente activas que tienen la capacidad de rotar del plano de la luz polarizada en un plano. En la descripción de un compuesto ópticamente activo se usan los prefijos D y L o R y S para indicar la configuración absoluta de la molécula alrededor de su(s) centro(s) quiral(es).

El término "malaria" incluye la enfermedad y las afecciones relacionadas con una infección por *Plasmodium*.

Según se usa en el presente documento, "tratamiento" y "tratar" y similares significan de forma general la obtención de un efecto farmacológico y fisiológico deseado. El efecto puede ser profiláctico en términos de prevenir, o de prevenir parcialmente, una enfermedad, un síntoma o una afección de los mismos y/o puede ser terapéutico en términos de una curación parcial o completa de una enfermedad, de una afección, de un síntoma o de un efecto adverso atribuido a la enfermedad. El término "tratamiento" según se usa en el presente documento cubre cualquier tratamiento de una enfermedad en un mamífero, particularmente en un ser humano, e incluye: (a) la prevención de la aparición de la enfermedad en un sujeto que puede estar predispuesto a la enfermedad pero al que todavía no se le ha diagnosticado; (b) la inhibición de la enfermedad, es decir, la detención de su desarrollo; o el alivio de la enfermedad, es decir, causar la regresión de la enfermedad y/o de sus síntomas o afecciones.

El término "cantidad eficaz" incluye "cantidad eficaz para la profilaxis" así como "cantidad eficaz para el tratamiento".

El término "cantidad eficaz para la profilaxis" se refiere a una concentración de un compuesto de esta invención que es eficaz en la inhibición, la reducción de la probabilidad de la enfermedad por parásitos de la malaria, o la prevención de la infección por malaria o la prevención de la aparición tardía de la enfermedad por parásitos de la malaria, cuando se administra antes de la infección, es decir, antes, durante y/o poco después del periodo de exposición a los parásitos de la malaria.

El término "profilaxis" incluye la profilaxis de la causa, es decir, una actividad antipalúdica que comprende la prevención del desarrollo preeritrocitario del parásito, una profilaxis supresora del parásito, es decir, una actividad antipalúdica que comprende la supresión del desarrollo de la fase de infección sanguínea, y una profilaxis terminal, es decir, una actividad antipalúdica que comprende la supresión del desarrollo de la fase de infección intrahepática. Este término incluye una profilaxis primaria (es decir, la prevención de la infección inicial) en la que el compuesto antipalúdico se administra antes, durante y/o después del periodo de exposición a los parásitos de la malaria, y una profilaxis terminal (es decir, para prevenir recaídas o para retrasar la aparición de los síntomas clínicos de la malaria) cuando el compuesto antipalúdico se administra hacia el final y/o ligeramente después del periodo de exposición a los parásitos de la malaria, pero antes de los síntomas clínicos.

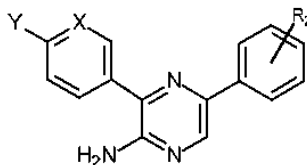
Normalmente, frente a infecciones por *P. falciparum* se usa una profilaxis supresora, mientras que para *P. vivax* o una combinación de *P. falciparum* y *P. vivax*, se usa una profilaxis terminal.

Asimismo, el término "cantidad eficaz para el tratamiento" se refiere a una concentración del compuesto que es eficaz en el tratamiento de una infección por malaria, por ejemplo, que da lugar a una reducción en las cifras de parásitos en sangre después de un análisis microscópico cuando se administra después de que se haya producido la infección.

El término "sujeto", según se usa en el presente documento, se refiere a mamíferos. Por ejemplo, algunos mamíferos contemplados por la presente invención incluyen seres humanos y similares.

Compuestos

De acuerdo con una realización, se proporciona un derivado de aminopirazina según la Fórmula (I):



(I)

5

en la que X es CR¹ o N; Y se selecciona entre CF₃, -C(O)-NR³R⁴; O-R⁶; SO₂-R⁶; R¹ se selecciona entre H y halógeno tal como F; R² se selecciona entre SO₂-R⁵ y -C(O)-R⁵; R³ y R⁴ se eligen independientemente entre H y alquilo C₁-C₆ opcionalmente sustituido, tal como metilo opcionalmente sustituido (por ejemplo, metilo); R⁵ se selecciona entre -NR⁷R⁸ y R⁹; R⁶ es alquilo C₁-C₆ opcionalmente sustituido, tal como metilo opcionalmente sustituido (por ejemplo, metilo); R⁷ y R⁸ se eligen independientemente entre H y alquilo C₁-C₆ opcionalmente sustituido, tal como metilo opcionalmente sustituido (por ejemplo, metilo); R⁹ es alquilo C₁-C₆ opcionalmente sustituido, tal como alquilo C₁-C₆ opcionalmente sustituido con alquilo C₁-C₆ o con cicloalquilo C₃-C₈, por ejemplo, ciclopropilo opcionalmente sustituido, metilo opcionalmente sustituido (por ejemplo, metilo, metilciclopropilo), etilo opcionalmente sustituido (por ejemplo, etilo), propilo opcionalmente sustituido (por ejemplo, isopropilo) o cicloalquilo C₃-C₈ opcionalmente sustituido; R¹⁰ es -NR¹¹R¹²; R¹¹ y R¹² se eligen independientemente entre H y alquilo C₁-C₆ opcionalmente sustituido, o NR¹¹R¹² forman conjuntamente un heterocicloalquilo opcionalmente sustituido tal como piperazina opcionalmente sustituida (por ejemplo, piperazina opcionalmente sustituida con alquilo C₁-C₆ como piperazin-1-ilo, 4-metilpiperazin-1-ilo o 4-t-butilpiperazin-1-ilo), morfolinilo opcionalmente sustituido (por ejemplo, morfolino), diazepan opcionalmente sustituido (por ejemplo, diazepan opcionalmente sustituido con alquilo C₁-C₆ como 1,4 diazepan o 4-metil 1,4 diazepan), pirrolidina opcionalmente sustituida (por ejemplo, pirrolidina opcionalmente sustituida con amino o hidroxilo como 3-hidroxilo pirrolidin-1-ilo o 3-amino pirrolidin-1-ilo), piperidina opcionalmente sustituida (por ejemplo, piperidina opcionalmente sustituida con hidroxilo o amino como 4-hidroxilo piperidin-1-ilo, 4-amino piperidin-1-ilo); así como las sales, los complejos, los hidratos, los solvatos o los polimorfos, los tautómeros, los isómeros geométricos, las formas ópticamente activas farmacéuticamente aceptables de los mismos.

En una forma de realización en particular, la invención proporciona un derivado de aminopirazina de acuerdo con la invención en el que X es N.

30

En una forma de realización en particular, la invención proporciona un derivado de aminopirazina de acuerdo con la invención en el que X es N e Y se selecciona entre CF₃ y O-R⁶.

En otra forma de realización en particular, la invención proporciona un derivado de aminopirazina de acuerdo con la invención en el que X es CR¹.

35

En otra forma de realización en particular, la invención proporciona un derivado de aminopirazina de acuerdo con la invención en el que R¹ es H.

En otra forma de realización en particular, la invención proporciona un derivado de aminopirazina de acuerdo con la invención en el que R¹ es halógeno, en particular flúor.

40

En otra forma de realización en particular, la invención proporciona un derivado de aminopirazina de acuerdo con la invención en el que Y es CF₃.

45

En otra forma de realización en particular, la invención proporciona un derivado de aminopirazina de acuerdo con la invención en el que Y es -C(O)-NHR³.

En otra forma de realización en particular, la invención proporciona un derivado de aminopirazina de acuerdo con la invención en el que R³ es H.

50

En otra forma de realización en particular, la invención proporciona un derivado de aminopirazina de acuerdo con la invención en el que R⁴ es alquilo C₁-C₆ opcionalmente sustituido, tal como metilo opcionalmente sustituido (por ejemplo, metilo).

55

En otra forma de realización en particular, la invención proporciona un derivado de aminopirazina de acuerdo con la invención en el que Y es SO₂-R⁶.

En otra forma de realización en particular, la invención proporciona un derivado de aminopirazina de acuerdo con la invención en el que R^6 es metilo opcionalmente sustituido (por ejemplo, metilo).

5 En otra forma de realización en particular adicional, la invención proporciona un derivado de aminopirazina de acuerdo con la invención en el que X es CR^1 , R^1 es H e Y se selecciona entre $C(O)-NHR^3$ y SO_2-R^6 .

En otra forma de realización en particular adicional, la invención proporciona un derivado de aminopirazina de acuerdo con la invención en el que X es CR^1 , R^1 es H e Y es CF_3 .

10 En otra forma de realización en particular, la invención proporciona un derivado de aminopirazina de acuerdo con la invención en el que R^2 está en la posición *para* del anillo de fenilo.

15 En otra forma de realización en particular, la invención proporciona un derivado de aminopirazina de acuerdo con la invención en el que R^2 es SO_2-R^5 .

En otra forma de realización en particular adicional, la invención proporciona un derivado de aminopirazina de acuerdo con la invención en el que R^5 es $-NR^7R^8$.

20 En otra forma de realización en particular adicional, la invención proporciona un derivado de aminopirazina de acuerdo con la invención en el que R^7 es H.

En otra forma de realización en particular adicional, la invención proporciona un derivado de aminopirazina de acuerdo con la invención en el que R^8 es H.

25 En otra forma de realización en particular adicional, la invención proporciona un derivado de aminopirazina de acuerdo con la invención en el que R^8 es alquilo C_1-C_6 opcionalmente sustituido, tal como metilo opcionalmente sustituido (por ejemplo, metilo).

30 En otra forma de realización en particular adicional más, la invención proporciona un derivado de aminopirazina de acuerdo con la invención en el que R^5 es R^9 .

En otra forma de realización en particular adicional más, la invención proporciona un derivado de aminopirazina de acuerdo con la invención en el que R^9 es alquilo C_1-C_6 opcionalmente sustituido.

35 En otra forma de realización en particular adicional más, la invención proporciona un derivado de aminopirazina de acuerdo con la invención en el que R^9 es alquilo C_1-C_6 opcionalmente sustituido con alquilo C_1-C_6 o con cicloalquilo C_3-C_8 .

40 En otra forma de realización en particular adicional más, la invención proporciona un derivado de aminopirazina de acuerdo con la invención en el que R^9 es cicloalquilo C_3-C_8 opcionalmente sustituido.

En otra forma de realización en particular adicional más, la invención proporciona un derivado de aminopirazina de acuerdo con la invención en el que R^9 es metilo opcionalmente sustituido (por ejemplo, metilo), etilo opcionalmente sustituido (por ejemplo, etilo) y propilo opcionalmente sustituido (por ejemplo, isopropilo).

45 En otra forma de realización en particular, la invención proporciona un derivado de aminopirazina de acuerdo con la invención en el que R^2 es $-C(O)-R^{10}$.

50 En otra forma de realización en particular, la invención proporciona un derivado de aminopirazina de acuerdo con la invención en el que R^{11} y R^{12} se eligen independientemente entre H y alquilo C_1-C_6 opcionalmente sustituido.

En otra forma de realización en particular, la invención proporciona un derivado de aminopirazina de acuerdo con la invención en el que $NR^{11}R^{12}$ forman conjuntamente un heterocicloalquilo opcionalmente sustituido, tal como piperazina opcionalmente sustituida (por ejemplo, piperazina opcionalmente sustituida con alquilo C_1-C_6 como piperazin-1-ilo, 4-metil piperazin-1-ilo o 4-t-butil piperazin-1-ilo), morfolinilo opcionalmente sustituido (por ejemplo, morfolino), diazepam opcionalmente sustituido (por ejemplo, diazepam opcionalmente sustituido con alquilo C_1-C_6 como 1,4 diazepam o 4-metil 1,4 diazepam), pirrolidina opcionalmente sustituida (por ejemplo, pirrolidina opcionalmente sustituida con amino o hidroxilo como 3-hidroxilo pirrolidin-1-ilo, 3-amino pirrolidin-1-ilo), piperidina opcionalmente sustituida (por ejemplo, piperidina opcionalmente sustituida con hidroxilo o amino como 4-hidroxilo piperidin-1-ilo, 4-amino piperidin-1-ilo).

55 En otra forma de realización en particular, la invención proporciona un derivado de aminopirazina de acuerdo con la invención en el que R^2 es $-C(O)-NR^{11}R^{12}$ y $NR^{11}R^{12}$ forman conjuntamente una pirrolidina opcionalmente sustituida.

65 En una forma de realización en particular se proporciona un derivado de aminopirazina seleccionado entre el

siguiente grupo:

- 3-(6-metoxipiridin-3-il)-5-(4-(metilsulfonyl)fenil) pirazin-2-amina;
 5 5-(4-(metilsulfonyl)fenil)-3-(4-(trifluorometil)fenil) pirazin-2-amina
 5-(4-(metilsulfonyl)fenil)-3-(6-(trifluorometil)piridin-3-il) pirazin-2-amina;
 4-(5-amino-6-(4-(trifluorometil)fenil)pirazin-2-il) benzamida;
 4-(5-amino-6-(6-(trifluorometil)piridin-3-il)pirazin-2-il) benzamida;
 (4-(5-amino-6-(4-(trifluorometil)fenil)pirazin-2-il)fenil)(4-metilpiperazin-1-il) metanona;
 (4-(5-amino-6-(6-(trifluorometil)piridin-3-il)pirazin-2-il)fenil)(4-metilpiperazin-1-il) metanona;
 10 (4-(5-amino-6-(4-(trifluorometil)fenil)pirazin-2-il)fenil)(piperazin-1-il) metanona;
 (4-(5-amino-6-(6-(trifluorometil)piridin-3-il)pirazin-2-il)fenil)(piperazin-1-il) metanona;
 (4-(5-amino-6-(6-(trifluorometil)piridin-3-il)pirazin-2-il)fenil)(morfolin) metanona;
 (4-(5-amino-6-(4-(trifluorometil)fenil)pirazin-2-il)fenil)(morfolin) metanona;
 (4-(5-amino-6-(6-(trifluorometil)piridin-3-il)pirazin-2-il)fenil)(4-metil-1,4-diazepan-1-il) metanona;
 15 4-(5-amino-6-(3-fluoro-4-(trifluorometil)fenil)pirazin-2-il) benzamida;
 4-(5-amino-6-(4-(metilsulfonyl)fenil)pirazin-2-il) benzamida;
 4,4'-(3-aminopirazina-2,6-diil) dibenzamida;
 4-(3-amino-6-(4-carbamoyl)fenil)pirazin-2-il)-N-metilbenzamida;
 4-(5-amino-6-(6-(trifluorometil)piridin-3-il)pirazin-2-il)-N-metilbencen sulfonamida;
 20 5-(4-(etilsulfonyl)fenil)-3-(6-(trifluorometil)piridin-3-il) pirazin-2-amina;
 5-(4-(isopropilsulfonyl)fenil)-3-(6-(trifluorometil)piridin-3-il) pirazin-2-amina;
 (4-(5-amino-6-(4-(trifluorometil)fenil)pirazin-2-il)fenil)(4-(terc-butil)piperazin-1-il) metanona;
 (4-(5-amino-6-(4-(trifluorometil)fenil)pirazin-2-il)fenil)(3-hidroxi piperolidin-1-il) metanona;
 (4-(5-amino-6-(6-(trifluorometil)piridin-3-il)pirazin-2-il)fenil)(4-hidroxi piperidin-1-il) metanona;
 25 (4-(5-amino-6-(4-(trifluorometil)fenil)pirazin-2-il)fenil)(4-hidroxi piperidin-1-il) metanona;
 (4-(5-amino-6-(6-(trifluorometil)piridin-3-il)pirazin-2-il)fenil)(4-(terc-butil) piperazin-1-il) metanona;
 (4-(5-amino-6-(4-(trifluorometil)fenil)pirazin-2-il)fenil)(4-metil-1,4-diazepan-1-il) metanona;
 (4-(5-amino-6-(6-(trifluorometil)piridin-3-il)pirazin-2-il)fenil)(1,4-diazepan-1-il) metanona;
 (4-(5-amino-6-(4-(trifluorometil)fenil)pirazin-2-il)fenil)(1,4-diazepan-1-il) metanona;
 30 (4-(5-amino-6-(6-(trifluorometil)piridin-3-il)pirazin-2-il)fenil)(3-aminopirrolidin-1-il) metanona;
 (4-(5-amino-6-(4-(trifluorometil)fenil)pirazin-2-il)fenil)(3-aminopirrolidin-1-il) metanona;
 (4-(5-amino-6-(6-(trifluorometil)piridin-3-il)pirazin-2-il)fenil)(3-hidroxi pirrolidin-1-il) metanona;
 (4-(5-amino-6-(6-(trifluorometil)piridin-3-il)pirazin-2-il)fenil)(4-amino ciclohexil) metanona;
 (4-(5-amino-6-(4-(trifluorometil)fenil)pirazin-2-il)fenil)(4-aminociclohexil) metanona;
 35 5-(4-(ciclopropilmetilsulfonyl)fenil)-3-(6-(trifluorometil)piridin-3-il) pirazin-2-amina; y
 5-(4-(ciclopropilsulfonyl)fenil)-3-(6-(trifluorometil)piridin-3-il) pirazin-2-amina; así como las sales, los complejos, los
 hidratos, los solvatos, o los polimorfos, los tautómeros, los isómeros geométricos, las formas ópticamente activas
 y los derivados farmacéuticamente activos de los mismos farmacéuticamente aceptables.

40 En otra forma de realización en particular se proporciona el derivado de aminopirazina (4-(5-amino-6-(4-(trifluorometil)fenil)pirazin-2-il)fenil)(3-hidroxi piperolidin-1-il) metanona, en particular su enantiómero (S)-(4-(5-amino-6-(4-(trifluorometil)fenil)pirazin-2-il)fenil)(3-hidroxi piperolidin-1-il) metanona.

45 En otra forma de realización en particular se proporciona el derivado de aminopirazina (4-(5-amino-6-(4-(trifluorometil)fenil)pirazin-2-il)fenil)(3-hidroxi piperolidin-1-il) metanona, en particular su enantiómero (R)-(4-(5-amino-6-(4-(trifluorometil)fenil)pirazin-2-il)fenil)(3-hidroxi piperolidin-1-il) metanona.

Los derivados de aminopirazina usados en la preparación de un medicamento para la prevención o el tratamiento de la malaria, son capaces de destruir y/o de inhibir la replicación del parásito de la malaria.

50 *Composiciones*

La invención proporciona composiciones farmacéuticas útiles para la profilaxis o el tratamiento de la malaria. La invención también proporciona métodos para el tratamiento de un paciente mamífero, y lo más preferentemente de un paciente humano, que padece de malaria.

En otra forma de realización en particular, se proporciona una formulación farmacéutica que contiene al menos un derivado de acuerdo con la invención y un portador, un diluyente o un excipiente farmacéuticamente aceptable del mismo.

60 En otra forma de realización en particular, se proporciona una formulación farmacéutica que comprende una aminopirazina según la Fórmula (I) y un agente antipalúdico según se define en la descripción detallada.

65 Las composiciones farmacéuticas de la invención pueden contener uno o más compuestos de la invención en cualquier forma descrita en el presente documento. Las composiciones de esta invención pueden comprender además uno o más ingredientes adicionales farmacéuticamente aceptables, tales como alumbre, estabilizantes,

agentes antimicrobianos, tampones, agentes colorantes, agentes saborizantes, adyuvantes, y similares.

Los compuestos de la invención, junto con un adyuvante, un portador, un diluyente o un excipiente empleado convencionalmente, pueden colocarse en forma de composiciones farmacéuticas y dosis unitarias de las mismas, y en dicha forma pueden emplearse en forma de sólidos, tales como comprimidos o cápsulas rellenas, o de líquidos, tales como soluciones, suspensiones, emulsiones, elixires o cápsulas rellenas con las mismas, todos para uso oral, o en forma de soluciones inyectables estériles para uso parenteral (incluyendo subcutáneo). Dichas composiciones farmacéuticas y las formas de dosificación unitaria de las mismas pueden comprender ingredientes en las proporciones convencionales, con o sin compuestos o principios activos adicionales, y dichas formas de dosificación unitaria pueden contener cualquier cantidad eficaz adecuada del principio activo proporcionado con el intervalo de dosificación previsto que se va a emplear. Las composiciones de acuerdo con la invención son preferentemente orales.

Las composiciones de esta invención pueden ser formulaciones líquidas que incluyen, pero no se limitan a, suspensiones acuosas u oleosas, soluciones, emulsiones, jarabes y elixires. Algunas formas líquidas adecuadas para su administración oral pueden incluir un vehículo acuoso o no acuoso adecuado con tampones, agentes suspensores y de dispensación, colorantes, sabores y similares. Las composiciones también pueden formularse en forma de un producto para su reconstitución con agua o con otro vehículo adecuado antes de su uso. Dichas preparaciones líquidas pueden contener aditivos que incluyen, pero no se limitan a, agente suspensores, agentes emulsionantes, vehículos no acuosos y conservantes. Algunos agentes suspensores incluyen, pero no se limitan a, jarabe de sorbitol, metil celulosa, jarabe de glucosa / de azúcar, gelatina, hidroxietil celulosa, carboximetil celulosa, gel de estearato de aluminio y grasas hidrogenadas comestibles. Algunos agentes emulsionantes incluyen, pero no se limitan a, lecitina, monooleato de sorbitano y acacia. Algunos vehículos no acuosos incluyen, pero no se limitan a, aceites comestibles, aceite de almendras, aceite de coco fraccionado, ésteres oleosos, propilenglicol y alcohol etílico. Algunos conservantes incluyen, pero no se limitan a, p-hidroxibenzoato de metilo o de propilo y ácido sórbico. Algunos materiales adicionales, así como las técnicas de procesado y similares, se establecen en la Parte 5 de Remington's Pharmaceutical Sciences, 21ª Edición, 2005, University of the Sciences de Philadelphia, Lippincott Williams & Wilkins, que se incorpora al presente documento como referencia. Las composiciones sólidas de esta invención pueden estar en forma de comprimidos o de tabletas formulados de una manera convencional. Por ejemplo, los comprimidos y las cápsulas para su administración oral pueden contener excipientes convencionales que incluyen, pero no se limitan a, agentes ligantes, agentes de relleno, lubricantes, disgregantes y agentes humectantes. Algunos agentes ligantes incluyen, pero no se limitan a, jarabe, acacia, gelatina, sorbitol, tragacanto, mucílago de almidón y polivinilpirrolidona. Algunos agentes de relleno incluyen, pero no se limitan a, lactosa, azúcar, celulosa microcristalina, almidón de maíz, fosfato de calcio y sorbitol. Algunos lubricantes incluyen, pero no se limitan a, estearato de magnesio, ácido esteárico, talco, polietilenglicol y sílice. Algunos disgregantes incluyen, pero no se limitan a, almidón de patata y glicolato sódico de almidón. Algunos agentes humectantes incluyen, pero no se limitan a, lauril sulfato de sodio. Los comprimidos pueden ser recubiertos de acuerdo con los métodos bien conocidos en la materia.

Las composiciones inyectables se basan normalmente en una solución salina estéril inyectable o en una solución salina tamponada con fosfato o en otros portadores inyectables conocidos en la materia.

Las composiciones de esta invención también pueden formularse en forma de supositorios, que pueden contener bases para supositorios que incluyen, pero no se limitan a, manteca de cacao o glicéridos.

Las composiciones de esta invención también pueden formularse para inhalación, que pueden estar en una forma que incluye, pero no se limita a, una solución, una suspensión o una emulsión que puede ser administrada en forma de un polvo seco o en forma de un aerosol mediante el uso de un propelente, tal como diclorodifluorometano o triclorofluorometano. Las composiciones de esta invención también pueden formularse como formulaciones transdérmicas que comprenden vehículos acuosos o no acuosos, incluyendo, pero no se limitan a, cremas, ungüentos, lociones, pastas, una tira medicamentosa, un parche o una membrana.

Las composiciones de esta invención también pueden formularse para su administración parenteral, incluyendo, pero no se limita a, mediante una inyección o una infusión continua. Las formulaciones para inyección pueden estar en forma de suspensiones, de soluciones o de emulsiones en vehículos oleosos u acuosos, y pueden contener agentes de formulación que incluyen, pero no se limitan a, agentes suspensores, estabilizantes y dispersantes. La composición también puede proporcionarse en forma de un polvo para su reconstitución con un vehículo adecuado que incluye, pero no se limita a, agua estéril exenta de pirógenos.

Las composiciones de esta invención también pueden formularse en forma de una preparación *depot*, que puede ser administrada mediante una implantación o mediante una inyección intramuscular. Las composiciones pueden formularse con materiales poliméricos o hidrófobos adecuados (en forma de una emulsión en un aceite aceptable, por ejemplo), resinas de intercambio iónico o en forma de derivados poco solubles (en forma de una sal poco soluble, por ejemplo).

Las composiciones de esta invención también pueden formularse en forma de una preparación de liposomas. La preparación de liposomas puede comprender liposomas que penetran en las células de interés o en el estrato córneo y se funden con la membrana celular, dando como resultado la administración del contenido de los liposomas a la célula. Otras formulaciones adecuadas pueden emplear niosomas. Los niosomas son vesículas lipídicas

similares a los liposomas, con unas membranas que consisten en su mayor parte en lípidos no iónicos, algunas formas de los cuales son eficaces para el transporte de compuestos a través del estrato córneo.

5 Los compuestos de esta invención también pueden ser administrados en formas de liberación sostenida o desde sistemas de administración de fármacos de liberación sostenida. Pueden encontrarse una descripción de algunos materiales de liberación sostenida representativos en los materiales incorporados en *Remington's Pharmaceutical Sciences*.

10 *Modo de administración*

10 Las composiciones de esta invención pueden ser administradas de cualquier forma, incluyendo, pero no se limitan a, por vía oral, parenteral, sublingual, transdérmica, vaginal, rectal, transmucosal, tópica, mediante inhalación, por vía bucal o por administración intranasal, o combinaciones de las mismas. La administración parenteral incluye, pero no se limita a, intravenosa, intraarterial, intraperitoneal, subcutánea, intramuscular, intratecal e intraarticular. Las 15 composiciones de esta invención también pueden ser administradas en forma de un implante, que permite la liberación lenta de las composiciones, así como en forma de una infusión i.v. lenta controlada. En una forma de realización preferida, los derivados de aminopirazina de acuerdo con la invención se administran por vía oral.

20 Esta invención se ilustra adicionalmente mediante los siguientes ejemplos que no pretenden limitar el ámbito de la invención en modo alguno.

25 La dosis administrada, en forma de dosis individuales o múltiples, a un individuo, variará dependiendo de diversos factores, que incluyen las propiedades farmacocinéticas, las condiciones y las características del paciente (sexo, edad, peso corporal, estado de salud, tamaño), la gravedad de los síntomas, los tratamientos simultáneos, la frecuencia del tratamiento y el efecto deseado.

30 *Combinación*

30 De acuerdo con la invención, los derivados de aminopirazina de la invención y las formulaciones farmacéuticas de los mismos puede ser administrados solos o junto con un co-agente útil en el tratamiento de la malaria, tal como sustancias útiles en el tratamiento y/o en la prevención de malaria, por ejemplo por ejemplo, un co-agente que incluye, pero no se limita a, artemisinina o un derivado de artemisinina (tal como artemeter o dihidroartemisinina), cloroquina, mefloquina, quinina, atovaquona/proguanilo, doxiciclina, hidroxiclороquina, halofantrina, pironaridina, lumefantrina, pirimetamina-sulfadoxina y piperaquina. 35

Algunos co-agentes adicionales útiles en el contexto de la invención se seleccionan entre quinacrina, cloroquina, primaquina, doxiciclina, atovaquona, clorhidrato de proguanilo, ferroquina, tafenoquina, arterolano, espiro[3H-indolo-3,1'-[1H]pirido[3,4-b]indol]-2(1H)-ona (Número de Registro CAS: 1193314-23-6), 5,7'-dicloro-6'-fluoro-2',3',4',9'-tetrahidro-3'-metil-,(1'R,3'S)-, azufre, [4-[[2-(1,1-difluoroetil)-5-metil[1,2,4]triazolo[1,5-a]pirimidin-7-il]amino]fenil] pentafluoro-] (Número de Registro CAS: 1282041-94-4), morfolina y 4-[2-(4-cis-dispiro[ciclohexan-1,3'-[1,2,4]trioxolan-5',2"-tríciclo [3.3.1.13,7]decan]-4-ilfenoxi)etil]-] (Número de Registro CAS: 1029939-86-3). 40

45 La invención engloba la administración de un derivado de aminopirazina de acuerdo con la invención o de una formulación farmacéutica del mismo, en la que los derivados de aminopirazina o la formulación farmacéutica de la misma se administran a un individuo antes de, simultáneamente o secuencialmente con otros regímenes terapéuticos o co-agentes útiles en el tratamiento de la malaria (por ejemplo, en regímenes farmacológicos múltiples), en una cantidad eficaz. Los derivados de aminopirazina o las formulaciones farmacéuticas de los mismos que se administran simultáneamente con dichos co-agentes pueden ser administrados en la misma composición o en composiciones diferentes y por la misma vía de administración o por vías diferentes. 50

Pacientes

En una forma de realización, los pacientes de acuerdo con la invención son pacientes que padecen malaria.

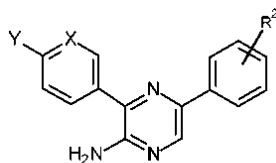
55 En otra forma de realización, los pacientes de acuerdo con la invención son pacientes con un elevado riesgo de infección por *Plasmodium*.

En otra forma de realización, los pacientes de acuerdo con la invención son pacientes con un elevado riesgo de infección por *Plasmodium falciparum*.

60 En otra forma de realización, los pacientes de acuerdo con la invención son pacientes con un elevado en riesgo de infección por *Plasmodium vivax*.

Uso de acuerdo con la invención

65 En una forma de realización, la invención proporciona un uso de un derivado de aminopirazina según la Fórmula (I):



(I)

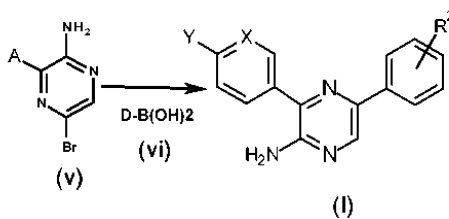
5 en la que X es CR¹ o N; Y se selecciona entre CF₃, -C(O)-NR³R⁴; O-R⁶; SO₂-R⁶; R¹ se selecciona entre H y halógeno; R² se selecciona entre SO₂-R⁵ y -C(O)-R¹⁰; R³ y R⁴ se seleccionan independientemente entre H y alquilo C₁-C₆ opcionalmente sustituido; R⁵ se selecciona entre -NR⁷R⁸ y R⁹; R⁶ es alquilo C₁-C₆ opcionalmente sustituido; R⁷ y R⁸ se seleccionan independientemente entre H y alquilo C₁-C₆ opcionalmente sustituido; R⁹ es alquilo C₁-C₆ opcionalmente sustituido y cicloalquilo C₃-C₈ opcionalmente sustituido; R¹⁰ es -NR¹¹R¹²; R¹¹ y R¹² se seleccionan independientemente entre H y alquilo C₁-C₆ opcionalmente sustituido o NR¹¹R¹² forman conjuntamente un heterocicloalquilo opcionalmente sustituido; así como las sales, los complejos, los hidratos, los solvatos o los polimorfos, los tautómeros, los isómeros geométricos, las formas ópticamente activas de los mismos farmacéuticamente aceptables para la preparación de una composición farmacéutica para el tratamiento o la profilaxis de la malaria.

15 En otra forma de realización, la invención proporciona un derivado de aminopirazina de acuerdo con la invención, así como las sales farmacéuticamente aceptables del mismo, o una formulación farmacéutica del mismo, para su uso en el tratamiento o en la profilaxis de la malaria.

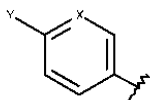
20 En otra forma de realización, la invención proporciona un uso de un derivado de aminopirazina o un método de acuerdo con la invención en el que el derivado de aminopirazina se va a administrar junto con un co-agente útil en el tratamiento de la malaria.

25 En otra forma de realización, la invención proporciona una composición farmacéutica que comprende un derivado de aminopirazina de acuerdo con la invención junto con un co-agente útil en el tratamiento de la malaria.

30 En otra forma de realización, la invención proporciona un proceso para la preparación de un derivado de aminopirazina de acuerdo con la invención que comprende la etapa de hacer reaccionar un derivado según la Fórmula (v) con un ácido borónico de Fórmula (vi) en las condiciones de reacción de Suzuki (Miyaura et al., 1995, Chem. Rev., 95 (7), págs. 2457 - 2483) para dar lugar a un compuesto de Fórmula (I):

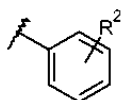


en la que A es



35

y D es:



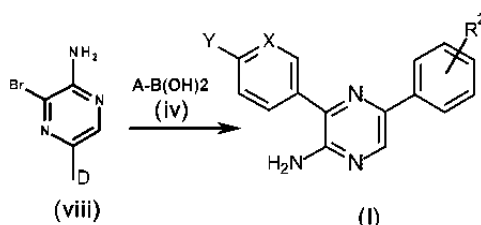
40

X, Y, R¹ y R² son según se describe en el presente documento.

En otra forma de realización, la invención proporciona un intermedio de Fórmula (v) en el que A es según se define en el presente documento.

En otra forma de realización adicional, la invención proporciona un intermedio de Fórmula (v), en el que el intermedio es 5-bromo-3-(6-metoxipiridin-3-il) pirazin-2-amina.

5 En otra forma de realización, la invención proporciona un proceso para la preparación de un derivado de aminopirazina de acuerdo con la invención que comprende la etapa de hacer reaccionar un derivado según la Fórmula (viii) con un ácido borónico de Fórmula (iv) en unas condiciones de reacción de Suzuki (Miyaura et al., 1995, *supra*) para dar lugar a un compuesto de Fórmula (I):



10

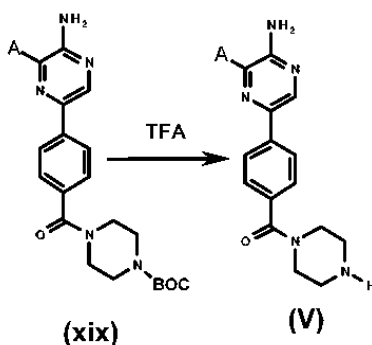
A, D, X, Y y R¹ según se describe en el presente documento.

15 En otra forma de realización, la invención proporciona un intermedio de Fórmula (viii) en el que D es según se define en el presente documento.

En otra forma de realización adicional, la invención proporciona un intermedio de Fórmula (viii), en el que el intermedio es 3-bromo-5-(4-(metilsulfonil)fenil) pirazin-2-amina.

20 En otra forma de realización adicional, la invención proporciona un intermedio de Fórmula (viii), en el que el intermedio es (4-(5-amino-6-bromopirazin-2-il)fenil)(3-hidroxipirrolidin-1-il) metanona.

25 En otra forma de realización, la invención proporciona un proceso para la preparación de un derivado de aminopirazina de acuerdo con la invención que comprende la etapa de hacer reaccionar un derivado según la Fórmula (xix) en TFA para dar lugar a un compuesto de Fórmula (V), es decir, un compuesto de Fórmula (I) en el que R² está en *para* del anillo de fenilo y es R² es -C(O)-R¹⁰, NR¹¹R¹² forman conjuntamente una piperazina:



30 en la que A, X, Y y R¹ según se describe en el presente documento.

En otra forma de realización, la invención proporciona un intermedio de Fórmula (xix) en la que A es según se define en el presente documento.

35 En otra forma de realización, la invención proporciona un intermedio de Fórmula (xix) seleccionado entre el siguiente grupo:

4-(4-(5-amino-6-(4-(trifluorometil)fenil)pirazin-2-il)benzoil)piperazin-1-carboxilato de terc-butilo y 4-(4-(5-amino-6-(6-(trifluorometil)piridin-3-il)pirazin-2-il)benzoil)piperazin-1-carboxilato de terc-butilo.

40

En otra forma de realización, la invención proporciona un proceso para la preparación de un intermedio de fórmula (xv) que comprende una etapa de hacer reaccionar un intermedio de fórmula (xiv) en presencia de N-metil piperazina (por ejemplo, según se describe en el Esquema 3).

45 En otra forma de realización, la invención proporciona un intermedio de Fórmula (xiv).

En otra forma de realización, la invención proporciona un intermedio de Fórmula (xv).

En otra forma de realización, la invención proporciona un proceso para la preparación de un intermedio de Fórmula (xviii) que comprende una etapa de hacer reaccionar un intermedio de fórmula (xvii) en presencia de N-bromosuccinimida (por ejemplo, según se describe en el Esquema 4).

En otra forma de realización, la invención proporciona un intermedio de Fórmula (xviii).

En otra forma de realización, la invención proporciona un intermedio de Fórmula (xvii).

En otra forma de realización, la invención proporciona un proceso para la preparación de un intermedio de Fórmula (xvii) que comprende una etapa de hacer reaccionar un intermedio de fórmula (xiv) en presencia de N-Boc piperazina (por ejemplo, según se describe en el Esquema 4).

En otra forma de realización, la invención proporciona un proceso para la preparación de un intermedio de Fórmula (xxiv) que comprende una etapa de hacer reaccionar un intermedio de fórmula (xxiii) en presencia de 1-metil homo piperazina (por ejemplo, según se describe en el Esquema 5).

En otra forma de realización, la invención proporciona un intermedio de Fórmula (xxiv).

En otra forma de realización, la invención proporciona un intermedio de Fórmula (xxiii).

En otra forma de realización, la invención proporciona un proceso para la preparación de un intermedio de Fórmula (xxiii) que comprende una etapa de hacer reaccionar un intermedio de fórmula (xxii) en presencia de óxido de litio (por ejemplo, según se describe en el Esquema 5).

En otra forma de realización, la invención proporciona un intermedio de Fórmula (xxii).

En otra forma de realización, la invención proporciona un proceso para la preparación de un intermedio de Fórmula (xxii) que comprende una etapa de hacer reaccionar un intermedio de fórmula (xiv) en presencia de N-bromosuccinimida (por ejemplo, según se describe en el Esquema 5).

Las referencias mencionadas en el presente documento se incorporan al presente documento como referencia en su totalidad. La presente invención no está limitada en su ámbito por las formas de realización específicas descritas en el presente documento, que pretenden ser simples ilustraciones de los aspectos individuales de la invención, y los métodos y los componentes funcionalmente equivalentes están en el ámbito de la invención. De hecho, para los expertos en la materia serán evidentes diversas modificaciones de la invención, además de las mostradas y descritas en el presente documento, a partir de la anterior descripción. Dichas modificaciones pretenden estar en el ámbito de las reivindicaciones anexas.

A continuación se ilustrará la presente invención mediante algunos ejemplos, que no deben contemplarse como limitantes del ámbito de la invención.

EJEMPLOS

Las siguientes abreviaturas se refieren respectivamente a las siguientes definiciones:

g (gramo), **h** (hora), **mmol** (milimol), **TA** (temperatura ambiente), **DCM** (diclorometano), **DMF** (N,N-dimetilformamida), **DMSO** (dimetilsulfóxido), **EDCI** (1-etil-3-(3-dimetilaminopropil) carbodiimida), **HOBt** (N-hidroxibenzotriazol), **CL** (cromatografía de líquidos), **EM** (espectrometría de masas), **MHz** (megahercios), **NBS** (N-bromosuccinimida), **RMN** (resonancia magnética nuclear), **TFA** (ácido trifluoroacético), **THF** (tetrahidrofurano), **TLC** (cromatografía en capa fina), **UV** (ultravioleta).

Los compuestos se han nombrado de acuerdo con los patrones de la IUPAC usados en el programa Chem-Draw Ultra (Versión 12.0).

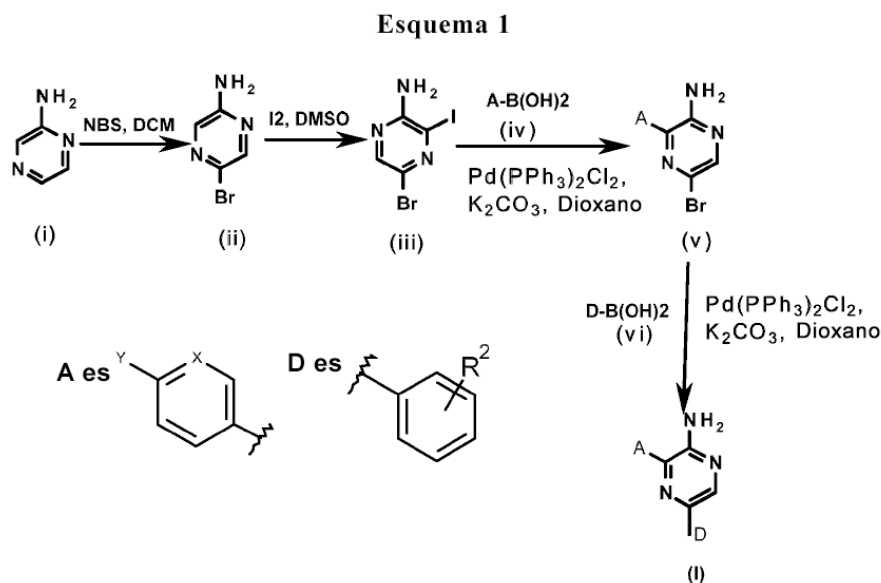
Los datos de EM, de RMN y de IR proporcionados en los ejemplos descritos a continuación se obtienen de la siguiente forma: los datos de EM, de RMN y de IR proporcionados en los ejemplos descritos a continuación se obtienen de la siguiente forma: espectros de masas: sistema Waters ZQ API MS + sistema binario de HPLC con un detector de ultravioleta de matriz de diodos; los espectros de RMN H^1 y de RMN C^{13} se registraron bien con un Varian Mercury-300 (a 300 MHz) o bien con un Bruker Advance III 400 (a 400 MHz) con un espectrómetro magnético Ultra Shield™ 400 Plus en una solución de $CDCl_3$ salvo que se indique de otro modo, y los desplazamientos químicos se indican como δ (ppm) campo abajo de la señal del disolvente como patrón interno para la RMN de H^1 y la de C^{13} . Los espectros de infrarrojos se registraron con un espectrómetro Perkin-Elmer Paragon 1000 FT-IR mediante el uso de DCM como disolvente. La TLC se llevó a cabo en placas de sílice Merck 60F₂₅₄ y se visualizaron mediante luz UV. Los compuestos se purificaron mediante una cromatografía ultrarrápida en húmedo mediante el

uso de sílice de Merck Kieselgel 60 (tamaño de partícula de 70-230 de malla) con gravedad. Los compuestos se purificaron mediante una HPLC mediante el uso de una columna Hypersil BDS C18, un volumen de inyección de 2 μ l, un flujo de 0,7 ml/min; gradiente: un 10 - 70 % de B en 20 min, 70 - B al 100 % en 10 min, (mantener 5 min), un 100 - 10 % en 3 min (mantener 7 min) (fase móvil A: 0,1 % de TFA en H₂O, y fase móvil B: metanol) con PDA - cromatograma máximo (210 - 400 nm).

Ejemplo 1: síntesis de los compuestos de acuerdo con la invención:

Los derivados de aminopirazina pueden ser preparados a partir de materiales de partida fácilmente disponibles mediante el uso de métodos y procedimientos conocidos por la persona experta. Se apreciará que cuando se proporcionan unas condiciones experimentales típicas o preferidas (es decir, temperaturas de reacción, tiempo, moles de reactivos, disolventes etc.), también pueden usarse otras condiciones experimentales, salvo que se indique de otro modo. Las condiciones de reacción óptimas pueden variar según los reactivos o disolventes en particular usados, pero dichas condiciones pueden ser determinadas por la persona experta en la materia, mediante el uso de unos procedimientos de optimización rutinarios.

Una metodología sintética general para la obtención de los compuestos de Fórmula (I) se representa en el siguiente Esquema 1. Los derivados de aminopirazina según la Fórmula (I), en los que los sustituyentes son como se han definido anteriormente, pueden ser preparados en cuatro etapas, a partir de aminopirazinas elaboradas o disponibles comercialmente de acuerdo con la fórmula (i), 5-bromo-pirazin-2-amina de acuerdo con la fórmula (ii), 5-bromo-3-yodopirazin-2-amina de fórmula (iii) o ácidos borónicos con las fórmulas (iv) o (vi) y derivados de 5-bromopirazin-2-amina sustituidos de acuerdo con la fórmula (v), de acuerdo con la fórmula (iv), siguiendo la ruta sintética según se representa en el siguiente Esquema 1.

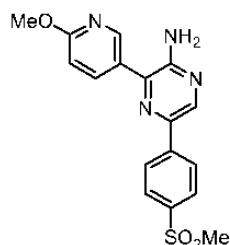


A una solución de 2-aminopirazina (i) (2 g, 21,02 mmol) en DCM seco (10 ml) se añadió NBS (3,78 g, 21,23 mmol) en porciones en frío, y la mezcla resultante se dejó en agitación a la TA durante 6 h. Se añadieron 5 ml de agua y se separaron las capas. La capa acuosa se extrajo con DCM (10 ml x 2). Las capas orgánicas combinadas se lavaron con una solución de salmuera (5 ml), se secaron sobre Na₂SO₄ anhidro y se concentraron a vacío. El material en bruto se purificó mediante una cromatografía en columna sobre gel de sílice de 230 - 400 de malla mediante el uso de un 18 % de acetato de etilo en éter de petróleo como eluyente para proporcionar el compuesto (ii) (1,98 g, 54,42 %) en forma de un sólido de color blanco.

A una solución del compuesto (ii) (1,98 g, 11,46 mmol) en DMSO (20 ml) se añadieron cristales de yodo (3,49 g, 13,75 mmol) a la TA y la mezcla resultante se calentó a 100 °C durante 4 h y después se agitó a la TA durante 12 h. Después se añadió agua (20 ml) y la mezcla de reacción se extrajo con acetato de etilo (60 ml x 4). Las capas orgánicas combinadas se lavaron con agua (10 ml x 3), una solución saturada de metabisulfito de sodio (5 ml x hasta que desaparece el color del yodo), una solución de salmuera (10 ml), se secaron sobre Na₂SO₄ anhidro y se concentraron a vacío. El material en bruto se purificó mediante una cromatografía en columna sobre gel de sílice de 230 - 400 de malla mediante el uso de acetato de etilo en éter de petróleo como eluyente para producir el compuesto (iii) (260 mg, 7,56 %) en forma de un sólido de color blanco.

A la solución del compuesto (iii) (355 mg, 1,18 mmol) en 1,4-dioxano (5 ml) se añadió un ácido borónico de fórmula (iv) tal como ácido 6-metoxipiridin-3-il borónico (CombiBlocks 190 mg, 1,24 mmol) a la TA, y la mezcla de reacción

se purgó con N₂ gaseoso durante 30 minutos. A la mezcla de reacción se añadieron cloruro de bis(trifenilfosfina) paladio (II) (58 mg, 0,08 mmol) y una solución acuosa 1 M de carbonato de potasio (1,42 ml, purgada previamente con N₂ gaseoso). La solución se calentó a reflujo durante 16 h y después se enfrió hasta la TA, se añadió una solución de salmuera (5 ml) y se extrajo con acetato de etilo (10 ml x 4). Las capas orgánicas combinadas se secaron sobre Na₂SO₄ anhidro y se concentraron. El material en bruto se purificó mediante una cromatografía en columna sobre gel de sílice de 230 - 400 de malla mediante el uso de un 1 - 2 % de MeOH en DCM como eluyente para producir el compuesto (v) (150 mg, 45,18 %) en forma de un sólido. A la solución del compuesto (v) (240 mg, 0,85 mmol) en 1,4-dioxano (3 ml) se añadió un ácido borónico de fórmula (vi) tal como ácido 4-metilsulfonifenilborónico (CombiBlocks) (187 mg, 0,93 mmol) a la TA en un tubo precintado y la solución se purgó con N₂ gaseoso durante 30 minutos, A la mezcla de reacción se añadieron cloruro de bis(trifenilfosfina) paladio (II) (41 mg, 0,059 mmol) y una solución acuosa 1 M de carbonato de potasio (1,02 ml, purgada previamente con N₂ gaseoso). La solución resultante se calentó a 110 °C durante 16 h, se enfrió hasta la TA, se añadió una solución de salmuera (3 ml) y se extrajo con acetato de etilo (7 ml x 4). Las capas orgánicas combinadas se secaron sobre Na₂SO₄ anhidro y se concentraron a vacío. El material en bruto se purificó mediante una cromatografía en columna sobre gel de sílice de 230 - 400 de malla mediante el uso de un 2 - 3 % de MeOH en DCM como eluyente para producir un compuesto de Fórmula (I) tal como el compuesto (1) (63,25 mg, 24,23 %) en forma de un sólido.

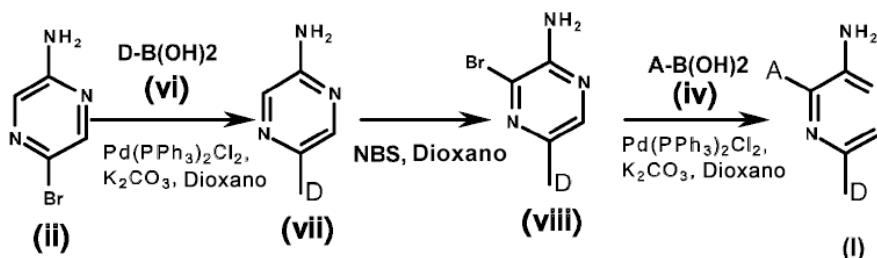


(I)

3-(6-metoxipiridin-3-il)-5-(4-(metilsulfonyl)fenil) pirazin-2-amina; EM m/z [M + H]⁺: 357,2; 400 MHz, DMSO-d₆: δ 8,70 (s, 1H), 8,60 (s, 1H), 8,26 (d, J = 8,20 Hz, 2H), 8,11 (d, J = 7,52 Hz, 1H), 7,97 (d, J = 8,12 Hz, 2H), 6,98 (d, J = 8,56 Hz, 1H), 6,71 (s, 1H), 3,94 (s, 3H), 3,24 (s, 3H).

Alternativamente, los compuestos de Fórmula (I) en los que R² es SO₂-R⁵ y -C(O)-R¹⁰; R³ y R⁴ se seleccionan independientemente entre H y alquilo C₁-C₆ opcionalmente sustituido; R⁵ se selecciona entre -NR⁷R⁸ y R⁹; R⁶ es alquilo C₁-C₆ opcionalmente sustituido; R⁷ y R⁸ se seleccionan independientemente entre H y alquilo C₁-C₆ opcionalmente sustituido; R⁹ es alquilo C₁-C₆ opcionalmente sustituido; R¹⁰ es -NR¹¹R¹²; R¹¹ y R¹² se seleccionan independientemente entre H y alquilo C₁-C₆ opcionalmente sustituido o NR¹¹R¹² forman conjuntamente un heterocicloalquilo opcionalmente sustituido que es un grupo morfolino opcionalmente sustituido que puede obtenerse según se representa en el siguiente Esquema 2:

Esquema 2

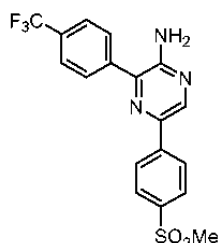


en el que A y D son según se define en el Esquema 1.

A una solución de 5-bromo-pirazin-2-amina de acuerdo con la fórmula (ii) (2,3 g, 13,21 mmol) en 1,4-dioxano (15 ml) se añadió un ácido borónico de fórmula (vi) tal como el ácido 4-metilsulfonifenilborónico (CombiBlocks) (2,77 g, 13,87 mmol) a la TA y la mezcla resultante se purgó con N₂ gaseoso durante 30 minutos, A la mezcla de reacción se añadieron cloruro de bis(trifenilfosfina) paladio (II) (463 mg, 0,66 mmol) y una solución acuosa 1 M de carbonato de potasio (15,84 ml, purgada previamente con N₂ gaseoso). La mezcla de reacción se calentó a reflujo durante 16 h, se enfrió hasta la TA y se concentró a vacío. Se añadieron 10 ml de agua a la mezcla de reacción y se extrajo con acetato de etilo (15 ml x 4). Las capas orgánicas combinadas se lavaron con una solución de salmuera (10 ml), se secaron sobre Na₂SO₄ anhidro y se concentraron a vacío. El material en bruto se purificó mediante una

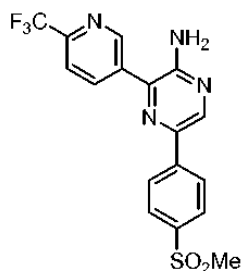
5 cromatografía en columna sobre gel de sílice de 230 - 400 de malla mediante el uso de un 2 - 3 % de MeOH en DCM como eluyente para producir una pirazin-2-amina sustituida en 5 de fórmula (vii) (2,5 g, 75,91 %) en forma de un sólido de color blanco. A una solución del compuesto de fórmula (vii) (1,5 g, 4,0 mmol) en THF seco (30 ml) se añadió N-bromosuccinimida (1,58 g, 6,01 mmol) en porciones a la TA y se calentó a reflujo durante 30 minutos. La mezcla de reacción se enfrió hasta la TA, se añadieron 10 ml de agua y se extrajo con acetato de etilo (30 ml x 3). Las capas orgánicas combinadas se lavaron con una solución de salmuera (20 ml), se secaron sobre Na₂SO₄ anhidro y se concentraron a vacío. El material en bruto se purificó mediante una cromatografía en columna sobre gel de sílice de 230 - 400 de malla mediante el uso de un 40 % de acetato de etilo en éter de petróleo como eluyente para producir una 3-bromopirazin-2-amina sustituida en 5 de fórmula (viii) (1,02 g, 67,10 %) en forma de un sólido de color blanco.

15 A una suspensión del compuesto (viii) (330 mg, 1,0 mmol) en 1,4-dioxano (5 ml) se añadió un ácido borónico de fórmula (iv) tal como el ácido 4-(trifluorometil)fenil borónico (CombiBlocks (200 mg, 1,05 mmol) a la TA, y la mezcla resultante se purgó con N₂ gaseoso durante 30 minutos. A la mezcla de reacción se añadieron cloruro de bis(trifenilfosfina) paladio (II) (49 mg, 0,07 mmol) y una solución acuosa 1 M de carbonato de potasio (1,2 ml, purgada previamente con N₂ gaseoso). La mezcla de reacción se calentó a reflujo durante 16 h, se enfrió hasta la TA y se concentró a vacío. Se añadieron 5 ml de agua a la mezcla de reacción y se extrajo con acetato de etilo (10 ml x 4). Las capas orgánicas combinadas se lavaron con una solución de salmuera (5 ml), se secaron sobre Na₂SO₄ anhidro y se concentraron a vacío. El material en bruto se purificó mediante una HPLC preparativa para producir el compuesto de Fórmula (I) tal como el compuesto (2) (95 mg, 22,90 %) en forma de un sólido de color blanco.



(2)

25 5-(4-(metilsulfonyl)fenil)-3-(4-(trifluorometil)fenil) pirazin-2-amina; EM m/z [M + H]⁺: 394,0; 400 MHz, DMSO-d₆: δ 8,76 (s, 1H), 8,25 (d, J = 8,48 Hz, 2H), 8,02 (d, J = 8,12 Hz, 2H), 7,97 (d, J = 8,48 Hz, 2H), 7,88 (d, J = 8,20 Hz, 2H), 6,76 (s, 2H), 3,24 (s, 3H). El compuesto (3), es decir, la 5-(4-(metilsulfonyl)fenil)-3-(6-(trifluorometil)piridin-3-il)pirazin-2-amina, se preparó mediante el uso del éster de pinacol del ácido 2-(trifluorometil)piridin-5-borónico de la etapa 3, que dio un rendimiento de 0,243 g (25,31 %) en forma de un sólido de color blanco.



(3)

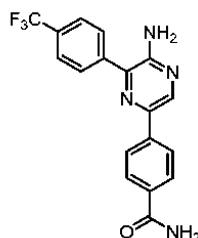
30 EM m/z [M + H]⁺: 395,0; 400 MHz, DMSO-d₆: δ 9,15 (d, J = 1,72 Hz, 1H), 8,83 (d, J = 9,56 Hz, 1H), 8,47 (dd, J = 1,80, 8,06 Hz, 1H), 8,28 (d, J = 8,64 Hz, 2H), 8,05 (d, J = 8,16 Hz, 1H), 7,97 - 8,00 (m, 2H), 6,94 (s, 2H), 3,25 (s, 3H).

35 Alternativamente, los compuestos de Fórmula (I) en los que R² es -C(O)NR¹¹R¹² y R¹¹ y R¹² se seleccionan independientemente entre H y alquilo C₁-C₆ opcionalmente sustituido, o cuando NR¹¹R¹² forman conjuntamente un heterocicloalquilo opcionalmente sustituido que es un grupo morfolino opcionalmente sustituido, pueden obtenerse según se representa en el Esquema 2 como se describe a continuación:

40 Los compuestos de Fórmula (I) en la que R² es -C(O)NR¹¹R¹² y R¹¹ y R¹² se seleccionan independientemente entre H y alquilo C₁-C₆ opcionalmente sustituido

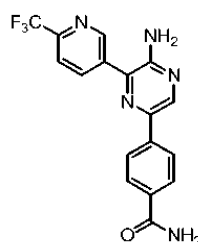
A una solución de una 5-bromo-pirazin-2-amina de acuerdo con la fórmula (ii) (2,3 g, 13,21 mmol) en 1,4-dioxano (15 ml) se añadió un ácido borónico de fórmula (vi) tal como el ácido 4-carbamoylfenilborónico (CombiBlocks) (2,29 g, 13,87 mmol) a la TA, y la mezcla resultante se purgó con N₂ gaseoso durante 30 minutos. A la mezcla de reacción

se añadieron cloruro de bis(trifenilfosfina) paladio (II) (462 mg, 0,66 mmol) y una solución acuosa 1 M de carbonato de potasio (15,84 ml, purgada previamente con N₂ gaseoso). La mezcla de reacción se calentó a reflujo durante 16 h, se enfrió hasta la TA y se concentró a vacío. Se añadieron 10 ml de agua a la mezcla de reacción. El sólido precipitado se filtró, se lavó con agua fría (2 ml x 3), DCM (3 ml x 3) y se secó para conseguir una pirazin-2-amina sustituida en 5 de fórmula (vii) (2,0 g, 70,82 %) en forma de un sólido de color blanco. A una solución del compuesto (vii) (1 g, 4,66 mmol) en 1,4-dioxano seco (100 ml) se añadió N-bromosuccinimida (0,83 g, 4,66 mmol) en porciones a la TA y la solución se calentó a 80 °C durante 4 h. La mezcla de reacción se concentró a vacío y se añadió agua (10 ml). El sólido precipitado se filtró y se secó. El sólido en bruto se purificó mediante una cromatografía en columna sobre gel de sílice de 230 - 400 de malla mediante el uso de un 2 - 3 % de MeOH en DCM como eluyente para producir la 3-bromopirazin-2-amina sustituida en 5 de fórmula (viii) (0,4 g, 29,23 %) en forma de un sólido de color blanco. A una suspensión del intermedio (viii) (300 mg, 1,02 mmol) en 1,4-dioxano (10 ml) se añadió un ácido borónico de fórmula (iv) tal como el ácido 4-(trifluorometil)fenil borónico (CombiBlocks) (204 mg, 1,07 mmol) a la TA, y la mezcla resultante se purgó con N₂ gaseoso durante 30 minutos. A la mezcla de reacción se añadieron cloruro de bis(trifenilfosfina) paladio (II) (50 mg, 0,07 mmol) y una solución acuosa 1 M de carbonato de potasio (1,22 ml, purgada previamente con N₂ gaseoso). La mezcla de reacción se calentó a reflujo durante 16 h, se enfrió hasta la TA y se concentró a vacío. Se añadieron 5 ml de agua a la mezcla de reacción y se extrajo con acetato de etilo (10 ml x 4). Las capas orgánicas combinadas se lavaron con una solución de salmuera (5 ml), se secaron sobre Na₂SO₄ anhidro y se concentraron a vacío. El sólido en bruto se purificó mediante una cromatografía en columna sobre gel de sílice de 230 - 400 de malla mediante el uso de un 1,2 - 1,5 % de MeOH en DCM como eluyente para producir un compuesto de Fórmula (I) tal como el compuesto (4) (180 mg, 48,18 %) en forma de un sólido de color amarillo pálido.



(4)

4-(5-amino-6-(4-(trifluorometil)fenil)pirazin-2-il) benzamida; EM m/z [M + H]⁺: 359,2; 400 MHz, DMSO-d₆: δ 8,71 (s, 1H), 8,01 - 8,08 (m, 5H), 7,94 (d, J = 8,40 Hz, 2H), 7,87 (d, J = 8,24 Hz, 2H), 7,37 (s, 1H), 6,62 (s, 2H). El compuesto (5), es decir, la 4-(5-amino-6-(6-(trifluorometil)piridin-3-il)pirazin-2-il) benzamida, se preparó mediante el uso del éster de pinacol del ácido 2-(trifluorometil)piridin-5-borónico de la Etapa 3, que dio un rendimiento de 0,450 g (61,22 %) en forma de un sólido de color amarillo pálido.



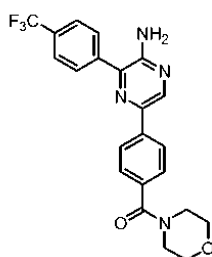
(5)

EM m/z [M + H]⁺: 360,0; 400 MHz, DMSO-d₆: δ 9,15 (d, J = 1,72 Hz, 1H), 8,75 (s, 1H), 8,47 (dd, J = 1,92, 8,06 Hz, 1H), 8,09 (d, J = 8,48 Hz, 2H), 8,01 - 8,04 (m, 2H), 7,95 (d, J = 8,52 Hz, 2H), 7,37 (s, 1H), 6,79 (s, 2H).

Los compuestos de Fórmula (I) en la que R² es -C(O)NR¹¹R¹² en la que NR¹¹R¹² forman conjuntamente un heterocicloalquilo opcionalmente sustituido es un grupo morfolino opcionalmente sustituido

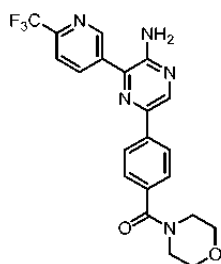
A la solución de una 5-bromo-pirazin-2-amina de acuerdo con la fórmula (1,5 g, 8,62 mmol) en 1,4-dioxano (20 ml) se añadió un ácido borónico de fórmula (vi) tal como el ácido 4-(morfolin-4-carbonil) fenilborónico (CombiBlocks) (2,046 g, 8,70 mmol) a la TA, y la mezcla resultante se purgó con N₂ gaseoso durante 30 minutos. A la mezcla de reacción se añadieron cloruro de bis(trifenilfosfina) paladio (II) (423 mg, 0,60 mmol) y una solución acuosa 1 M de carbonato de potasio (10,34 ml, purgada previamente con N₂ gaseoso). La mezcla de reacción se calentó a reflujo durante 16 h, se enfrió hasta la TA y se concentró a vacío. Se añadieron 5 ml de agua a la mezcla de reacción y se extrajo con acetato de etilo (20 ml x 4). Las capas orgánicas combinadas se lavaron con una solución de salmuera (5 ml), se secaron sobre Na₂SO₄ anhidro y se concentraron a vacío. El material en bruto se purificó mediante una

5 cromatografía en columna sobre gel de sílice de 230 - 400 de malla mediante el uso de un 2 % de MeOH en DCM como eluyente para producir una pirazin-2-amina sustituida en 5 de fórmula (vii) (1,1 g, 44,88 %) en forma de un sólido de color amarillo pálido. A una suspensión de un compuesto de fórmula (vii) (1,1 g, 3,86 mmol) en DCM seco (10 ml) se añadió N-bromosuccinimida (0,688 g, 3,86 mmol) en porciones en frío y la mezcla resultante se dejó en agitación a la TA durante 30 minutos. A la mezcla de reacción se añadieron 5 ml de agua y se separaron las capas. La capa acuosa se extrajo con DCM (10 ml x 3). Las capas orgánicas combinadas se lavaron con una solución de salmuera (5 ml), se secaron sobre Na₂SO₄ anhidro y se concentraron a vacío. El material en bruto se purificó mediante una cromatografía en columna sobre gel de sílice de 230 - 400 de malla mediante el uso de un 3 % de MeOH en DCM como eluyente para producir una 3-bromopirazin-2-amina sustituida en 5 de fórmula (viii) (0,85 g, 60,48 %) en forma de un sólido de color amarillo. A una suspensión del compuesto de fórmula (viii) (825 mg, 1,17 mmol) en 1,4-dioxano (10 ml) se añadió un ácido borónico de fórmula (iv) tal como el ácido 4-(trifluorometil)fenilborónico (CombiBlocks) (233 mg, 1,22 mmol) a la TA, y la mezcla resultante se purgó con N₂ gaseoso durante 30 minutos. A la mezcla de reacción se añadieron cloruro de bis(trifenilfosfina) paladio (II) (58 mg, 0,081 mmol) y una solución acuosa 1 M de carbonato de potasio (1,46 ml, purgada previamente con N₂ gaseoso). La mezcla de reacción se calentó a reflujo durante 16 h, se enfrió hasta la TA y se concentró a vacío. Se añadieron 5 ml de agua a la mezcla de reacción y se extrajo con acetato de etilo (10 ml x 4). Las capas orgánicas combinadas se lavaron con una solución de salmuera (5 ml), se secaron sobre Na₂SO₄ anhidro y se concentraron a vacío. El material en bruto se purificó mediante una cromatografía en columna sobre gel de sílice de 230 - 400 de malla mediante el uso de un 2 % de MeOH en DCM como eluyente para producir un compuesto de Fórmula (I) tal como el compuesto (11) (24 mg, 48,87 %) en forma de un sólido de color blanquecino.



(11)

25 (4-(5-amino-6-(4-(trifluorometil)fenil)pirazin-2-il)fenil)(morfolin) metanona; EM m/z [M + H]⁺: 429,1; 400 MHz, DMSO-d₆: δ 8,67 (s, 1H), 8,02 - 8,08 (m, 4H), 7,87 (d, J = 8,28 Hz, 2H), 7,48 (d, J = 8,20 Hz, 2H), 6,61 (s, 2H), 3,63 (a, 8H). El compuesto (10), es decir, la (4-(5-amino-6-(6-(trifluorometil)piridin-3-il)pirazin-2-il)fenil) (morfolin) metanona, se preparó mediante el uso del éster de pinacol del ácido 2-(trifluorometil)piridin-5-borónico de la etapa 4, que dio un rendimiento de 0,261 g (51,95 %) en forma de un sólido de color amarillo.

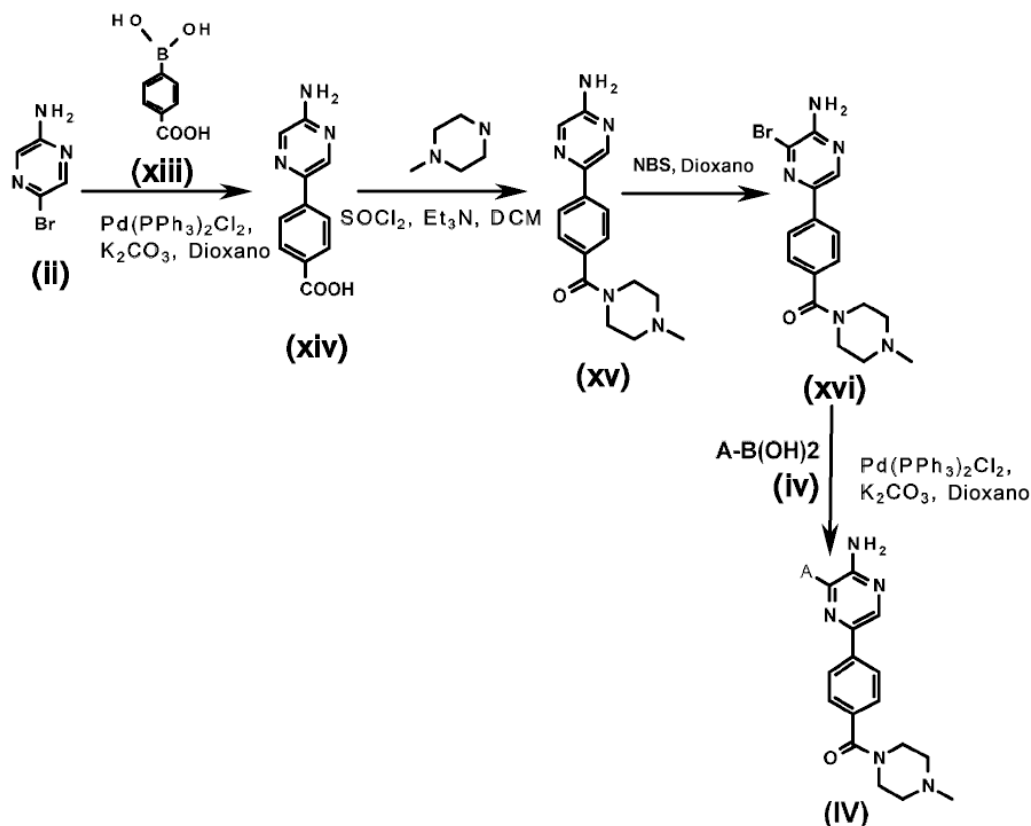


(10)

30 EM m/z [M + H]⁺: 430,2; 400 MHz, DMSO-d₆: δ 9,15 (d, J = 1,72 Hz, 1H), 8,73 (s, 1H), 8,47 (dd, J = 1,80, 8,10 Hz, 1H), 8,03 - 8,09 (m, 3H), 7,49 (d, J = 8,40 Hz, 2H), 6,79 (s, 2H), 3,61 (a, 8H).

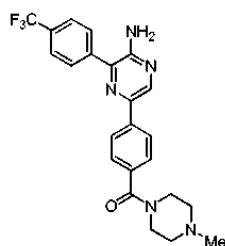
35 Alternativamente, los compuestos de Fórmula (I) en los que R² es -C(O)NR¹¹R¹² y R¹¹ y R¹² se seleccionan independientemente entre H y alquilo C₁-C₆ opcionalmente sustituido, o cuando NR¹¹R¹² forman conjuntamente un heterocicloalquilo opcionalmente sustituido que es un 4-metil piperazin-1-ilo opcionalmente sustituido, el 4-t-butil piperazin-1-ilo puede obtenerse según se representa en el siguiente Esquema 3:

Esquema 3



en el que A es según se define en el Esquema 1.

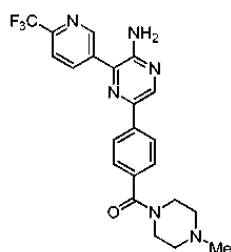
- 5 A la solución de a 5-bromo-pirazin-2-amina de acuerdo con la fórmula (ii) (8,5 g, 48,8 mmol) en 1,4-dioxano (75 ml) se añadió ácido 4-carboxifenilborónico (8,45 g, 51,2 mmol) a la TA, y la mezcla resultante se purgó con N_2 gaseoso durante 30 minutos. A la mezcla de reacción se añadieron cloruro de bis(trifenilfosfina) paladio (II) (1,71 g, 2,44 mmol) y una solución acuosa 1 M de carbonato de potasio (58,51 ml, purgada previamente con N_2 gaseoso). La mezcla de reacción se calentó a reflujo durante 16 h, se enfrió hasta la TA y se concentró a vacío. El material en bruto se purificó mediante una HPLC preparativa para producir un nuevo ácido carboxílico intermedio de fórmula (xiv) (5,37 g, 51,43 %) en forma de un sólido. A una suspensión de un ácido carboxílico intermedio de fórmula (xiv) (1 g, 4,67 mmol) en DCM seco (10 ml) se añadió cloruro de tionilo (1 ml) en frío y se puso a reflujo durante 2 h. La mezcla de reacción se concentró a vacío en una atmósfera de N_2 y se añadieron 10 ml de DCM seco. La mezcla de reacción se enfrió hasta 0 °C, se añadió trietilamina (1,287 g, 12,72 mmol) seguido de N-metil- piperazina (425 mg, 4,24 mmol) en DCM (3 ml) y se dejó en agitación a la TA durante 6 h. Se añadieron 5 ml de agua fría a la mezcla de reacción y se separaron las capas. La capa acuosa se extrajo con DCM (10 ml x 2). Las capas orgánicas combinadas se lavaron con una solución de salmuera (5 ml), se secaron sobre Na_2SO_4 anhidro y se concentraron a vacío. El material en bruto se purificó mediante una cromatografía en columna sobre gel de sílice de 230 - 400 de malla mediante el uso de un 2 - 3 % de MeOH en DCM como eluyente para producir una nueva cetona intermedia de fórmula (xv) (660 mg, 52,38 %) en forma de un sólido. A una solución de una amida intermedia de fórmula (xv) (1 g, 4,01 mmol) en 1,4-dioxano seco (10 ml) se añadió N-bromosuccinimida (1,07 g, 6,02 mmol) en porciones a la TA y la mezcla resultante se dejó en agitación durante 30 minutos. La mezcla de reacción se decantó y se secó para producir el intermedio en bruto de fórmula (xvi) (0,5 g) en forma de un sólido gomoso. A la suspensión del bruto (xvi) (250 mg, 0,66 mmol) en 1,4-dioxano (4 ml) se añadió un ácido borónico de fórmula (iv) tal como el ácido 4-(trifluorometil)fenil borónico (CombiBlocks) (0,69 mmol) a la TA, y se purgó con N_2 gaseoso durante 30 minutos. A la mezcla de reacción se añadieron cloruro de bis(trifenilfosfina) paladio (II) (32 mg, 0,46 mmol) y una solución acuosa 1 M de carbonato de potasio (0,79 ml, purgada previamente con N_2 gaseoso). La mezcla de reacción se calentó a reflujo durante 16 h, se enfrió hasta la TA y se concentró a vacío. Se añadieron 3 ml de agua a la mezcla de reacción y se extrajo con acetato de etilo (10 ml x 4). Las capas orgánicas combinadas se lavaron con una solución de salmuera (5 ml), se secaron sobre Na_2SO_4 anhidro y se concentraron a vacío. El sólido en bruto se purificó mediante una cromatografía en columna sobre gel de sílice de 230 - 400 de malla mediante el uso de un 2 - 3 % de MeOH en DCM como eluyente para producir un compuesto de Fórmula (I) tal como un compuesto de Fórmula (iv) como por ejemplo el compuesto (6) (20 mg, 6,87 %) en forma de un sólido.
- 10
- 15
- 20
- 25
- 30



(6)

5

(4-(5-amino-6-(4-(trifluorometil)fenil)pirazin-2-il)fenil)(4-metilpiperazin-1-il) metanona; EM m/z $[M + H]^+$: 442,2; 400 MHz, $CDCl_3$: δ 8,55 (s, 1H), 7,98 - 8,04 (m, 4H), 7,82 (d, $J = 8,00$ Hz, 2H), 7,53 (d, $J = 8,00$ Hz, 2H), 4,89 (s, 2H), 3,74 (d, $J = 125,20$ Hz, 4H), 2,60 (s, 4H), 2,41 (s, 3H). El compuesto (7), es decir, la (4-(5-amino-6-(6-(trifluorometil)piridin-3-il)pirazin-2-il)fenil)(4-metilpiperazin-1-il) metanona, se preparó mediante el uso del éster de pinacol del ácido 2-(trifluorometil)piridin-5-borónico (CombiBlocks) de la etapa 4, que dio un rendimiento de 17,9 mg (6,16 %) en forma de un sólido.



(7)

10

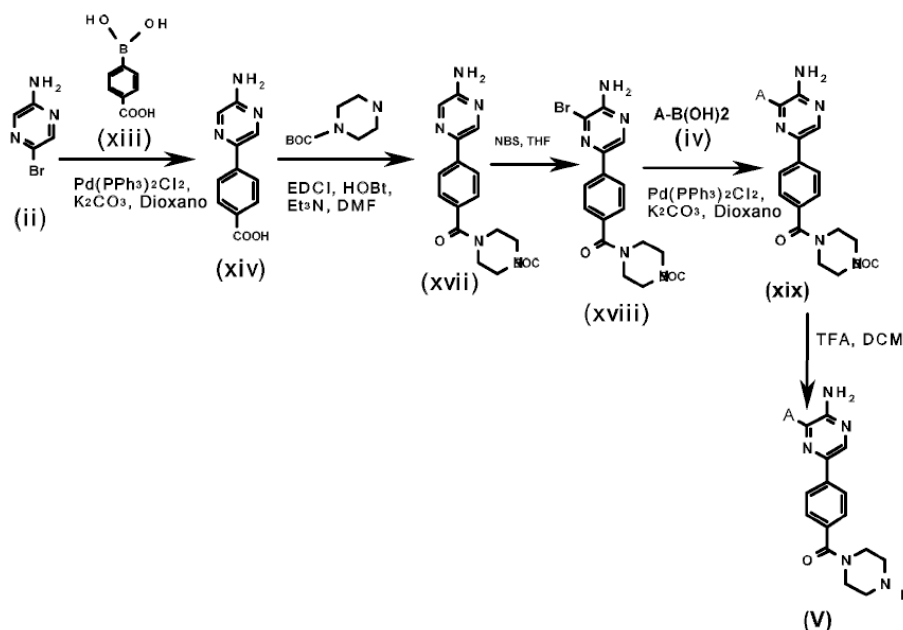
EM m/z $[M + H]^+$: 443,2; 400 MHz, $CDCl_3$: δ 9,26 (d, $J = 1,60$ Hz, 1H), 8,60 (s, 1H), 8,40 (dd, $J = 1,60, 8,00$ Hz, 1H), 8,03 (d, $J = 8,00$ Hz, 2H), 7,88 (d, $J = 8,00$ Hz, 1H), 7,53 (d, $J = 8,40$ Hz, 2H), 4,90 (s, 2H), 3,90 (s, 2H), 3,58 (s, 2H), 2,61 (s, 2H), 2,47 (s, 2H), 2,42 (s, 3H).

15

Alternativamente, los compuestos de Fórmula (I) en la que R^2 es $-C(O)NR^{11}R^{12}$ y R^{11} y R^{12} se seleccionan independientemente entre H y alquilo C_1 - C_6 opcionalmente sustituido, o cuando $NR^{11}R^{12}$ forman conjuntamente un heterocicloalquilo opcionalmente sustituido que es un piperazin-1-ilo opcionalmente sustituido, pueden obtenerse según se representa en el siguiente Esquema 4:

20

Esquema 4

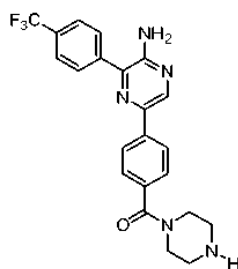


en el que A es según se define en el Esquema 1.

A la solución de una 5-bromo-pirazin-2-amina de acuerdo con la fórmula (ii) (8,5 g, 48,8 mmol) en 1,4-dioxano (75 ml) se añadió ácido 4-carboxifenilborónico (CombiBlocks) (8,45 g, 51,2 mmol) a la TA y la mezcla resultante se purgó con N₂ gaseoso durante 30 minutos. A la mezcla de reacción se añadieron cloruro de bis(trifenilfosfina) paladio (II) (1,71 g, 2,44 mmol) y una solución acuosa 1 M de carbonato de potasio (58,51 ml, purgada previamente con N₂ gaseoso). La mezcla de reacción se calentó a reflujo durante 16 h, se enfrió hasta la TA y se concentró a vacío. El material en bruto se purificó mediante una HPLC preparativa para producir un carboxílico ácido intermedio de fórmula (xiv) (5,37 g, 51,43 %) en forma de un sólido. A una solución de un ácido carboxílico intermedio de fórmula (xiv) (2,93 g, 13,60 mmol) en DMF seca (15 ml) se añadió EDCI (3,54 g, 18,54 mmol), HOBt (0,166 g, 1,23 mmol) y trietil amina (3,75 g, 37,09 mmol) a la TA, y la solución se dejó en agitación durante 30 minutos. A la mezcla de reacción se añadió N-Boc piperazina (Aldrich) (2,3 g, 12,36 mmol) a la TA y la mezcla se agitó durante 2 h. Se añadieron 25 ml de agua a la mezcla de reacción y se extrajo con acetato de etilo (25 ml x 4). Las capas orgánicas combinadas se concentraron a vacío. Al material en bruto se añadió DCM:éter de petróleo (100 ml, 95:5) y se filtró para producir una nueva amida intermedia de fórmula (xvii) (1,02 g, 21,51 %) en forma de un sólido de color amarillo. A la solución del intermedio de fórmula (xvii) (1 g, 2,60 mmol) en THF seco (25 ml) se añadió N-bromosuccinimida (0,696 g, 3,91 mmol) en porciones a la TA, y la mezcla se calentó a reflujo durante 30 minutos. La mezcla de reacción se enfrió hasta la TA, se añadió agua (25 ml) y se extrajo con acetato de etilo (50 ml x 3). Las capas orgánicas combinadas se lavaron con una solución de salmuera (20 ml), se secaron sobre Na₂SO₄ anhidro y se concentraron a vacío. Al sólido en bruto se añadió DCM:éter de petróleo (50 ml, 95:5) y se filtró para producir un nuevo intermedio (xviii) (1 g, 83,26 %) en forma de un sólido de color marrón. A la suspensión del intermedio (xviii) (400 mg, 0,86 mmol) en 1,4-dioxano (10 ml) se añadió un ácido borónico de fórmula (iv) tal como el ácido 4-(trifluorometil)fenil borónico (CombiBlocks) (0,90 mmol) a la TA y la solución se purgó con N₂ gaseoso durante 30 minutos. A la mezcla de reacción se añadieron cloruro de bis(trifenilfosfina) paladio (II) (42 mg, 0,06 mmol) y una solución acuosa 1 M de carbonato de potasio (1,03 ml, purgada previamente con N₂ gaseoso). La mezcla de reacción se calentó a reflujo durante 16 h, se enfrió hasta la TA y se concentró a vacío. Se añadieron 5 ml de agua a la mezcla de reacción y se extrajo con acetato de etilo (20 ml x 4). Las capas orgánicas combinadas se lavaron con una solución de salmuera (10 ml), se secaron sobre Na₂SO₄ anhidro y se concentraron a vacío. El sólido en bruto se purificó mediante una cromatografía en columna sobre gel de sílice de 230 - 400 de malla mediante el uso de un 50 % de acetato de etilo en éter de petróleo como eluyente, produciendo un intermedio (xix) en el que A es *para*-trifluorometil fenilo (205 mg, 44,95 %) en forma de un sólido de color amarillo.

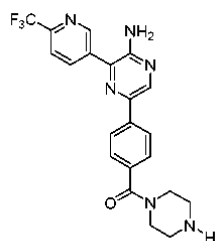
El intermedio (xix) en el que A es *para*-trifluorometil piridina se preparó mediante el uso del éster de pinacol del ácido 2-(trifluorometil)piridin-5-borónico de la etapa 4, que dio un rendimiento de 0,212 g (46,69 %) en forma de un sólido.

A la solución del intermedio (xix) (200 mg, 0,37 m ml) en DCM (4 ml) se añadió TFA (0,58 ml, 7,58 mmol) en frío, y la mezcla resultante se dejó en agitación a la TA durante 45 minutos. La mezcla de reacción se concentró a vacío y el bruto se lavó con éter dietílico (1,5 ml x 4) y se secó. La mezcla de reacción se disolvió en DCM seco:MeOH (10 ml, 9:1), se añadió Amberlyst A21 (0,157 mg, 0,75 mmol) a la TA y se dejó en agitación durante 30 minutos. La mezcla de reacción se filtró, se lavó con DCM:MeOH (3 ml x 3, 9:1) y el filtrado se concentró a vacío. El compuesto en bruto se trituró con éter dietílico (1,5 ml x 5) y se secó para producir un compuesto de Fórmula (I), tal como el compuesto (8) (90 mg, 55,55 %) en forma de un sólido de color amarillo.



(8)

(4-(5-amino-6-(4-(trifluorometil)fenil)pirazin-2-il)fenil)(piperazin-1-il) metanona; EM m/z [M + H]⁺: 428,2; 400 MHz, DMSO-d₆: δ 8,68 (s, 1H), 8,03 - 8,08 (m, 4H), 7,88 (d, J = 8,08 Hz, 2H), 7,47 (d, J = 8,16 Hz, 2H), 6,62 (s, 2H), 3,55 (d, J = 25,40 Hz, 4H), 2,79 (s, 4H). El compuesto (9), es decir, la (4-(5-amino-6-(6-(trifluorometil)piridin-3-il)pirazin-2-il)fenil)(piperazin-1-il) metanona, se preparó siguiendo el mismo protocolo pero mediante el uso del intermedio (xix) en el que A es *para*-trifluorometil piridina, que dio un rendimiento de 0,132 g (81,48 %) en forma de un sólido de color blanco.



(9)

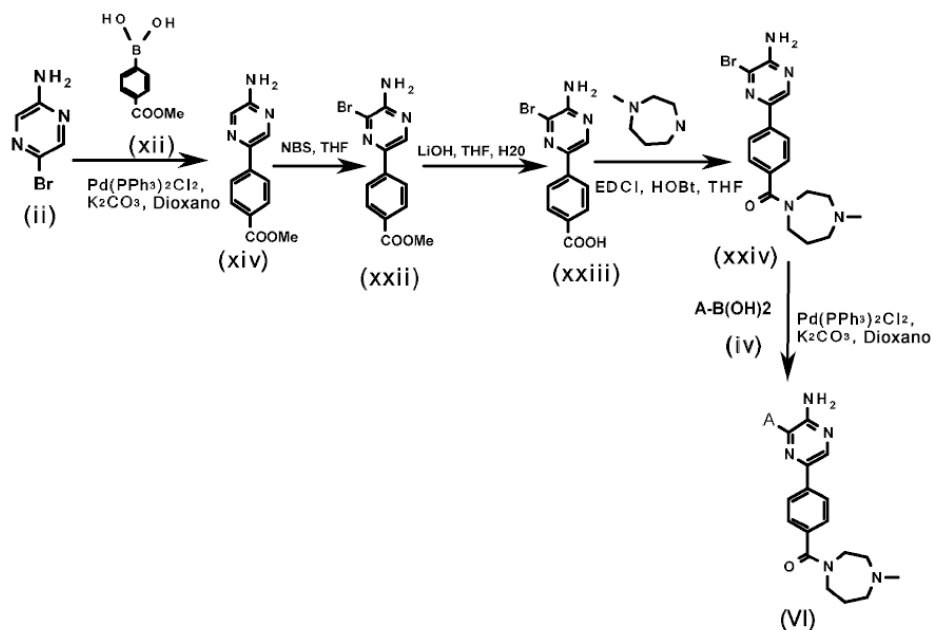
EM m/z $[M + H]^+$: 429,2; 400 MHz, DMSO-d₆: δ 9,15 (s, 1H), 8,74 (s, 1H), 8,47 (d, J = 8,16 Hz, 1H), 8,10 (d, J = 8,32 Hz, 2H), 8,05 (d, J = 8,16 Hz, 1H), 7,52 (d, J = 8,36 Hz, 2H), 6,81 (s, 2H), 3,59 (s a, 4H), 3,04 (s, 4H).

5

10

Alternativamente, los compuestos de Fórmula (I) en la que R² es -C(O)NR¹¹R¹² y R¹¹ y R¹² se seleccionan independientemente entre H y alquilo C₁-C₆ opcionalmente sustituido, o cuando NR¹¹R¹² forman conjuntamente un heterocicloalquilo opcionalmente sustituido que es un diazepan opcionalmente sustituido (por ejemplo, 1,4 diazepan, 4-metil 1,4 diazepan), una pirrolidina opcionalmente sustituida (por ejemplo, 3-hidroxi pirrolidin-1-ilo, 3-amino pirrolidin-1-ilo), una piperidina opcionalmente sustituida (por ejemplo, 4-hidroxi piperidin-1-ilo, 4-amino piperidin-1-ilo), pueden obtenerse según se representa en el siguiente Esquema 5:

Esquema 5



15

en el que A es según se define en el Esquema 1.

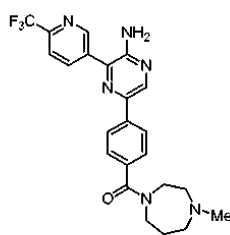
20

25

30

A la solución de una 5-bromo-pirazin-2-amina de acuerdo con la fórmula (ii) (10 g, 57,47 mmol) en 1,4-dioxano (100 ml) se añadió ácido 4-metoxicarbonilfenilborónico (11,377 g, 63,21 mmol) seguido de fosfato de potasio tribásico (14,638 g, 68,96 mmol) y 68,96 ml de agua a la TA. La mezcla de reacción se purgó con N₂ gaseoso durante 1 h. A la mezcla de reacción se añadió cloruro de bis(trifenilfosfina) paladio (II) (2,823 g, 4,02 mmol). La mezcla de reacción se calentó a reflujo durante 16 h, se enfrió hasta la TA y se concentró a vacío para eliminar el dioxano. El sólido se filtró, se lavó con agua (20 ml x 3), se secó y se lavó de nuevo con MeOH (10 ml x 4) y se secó para proporcionar el compuesto intermedio de un carboxilato de metilo de fórmula (xiv) (12,035 g, 91,36 %, 84 % de pureza) en forma de un sólido de color amarillo pálido. A una suspensión fría de un carboxilato de metilo intermedio de fórmula (xiv) (7,5 g, 32,71 mmol) en DCM seco (75 ml) se añadió N-bromosuccinimida (6,405 g, 35,99 mmol) en porciones y la mezcla resultante se agitó a la TA durante 1 h. A la mezcla de reacción se añadieron 20 ml de agua. La solución se extrajo con DCM:MeOH (100 ml x 5). Las capas orgánicas combinadas se lavaron con una solución de salmuera (50 ml), se secaron sobre Na₂SO₄ anhidro y se concentraron a vacío. El material en bruto se purificó mediante una cromatografía en columna sobre gel de sílice de 230 - 400 de malla mediante el uso de un 24 % de acetato de etilo y un 4 % de DCM en éter de petróleo como eluyente para proporcionar un nuevo intermedio de fórmula (xxii) 4,767 g, 47,28 %) en forma de un sólido de color amarillo pálido. A una solución del compuesto intermedio de fórmula (xxii) (4,76 g, 15,44 mmol) en THF (50 ml) se añadió hidróxido de litio [0,554 g, 23,17 mmol, en agua (5 ml)] a la TA. La

mezcla resultante se agitó durante 16 h y se concentró a vacío. Al residuo se añadieron 10 ml de agua y HCl concentrado hasta acidez. El sólido se filtró, se lavó con agua (10 ml x 3), se secó y se lavó de nuevo con DCM (10 ml x 3) y se secó para conseguir un nuevo compuesto intermedio de fórmula (xxiii) (4,102 g, 90,33 %) en forma de un sólido de color amarillo pálido. A una suspensión de un compuesto intermedio de fórmula (xxiii) (600 mg, 2,04 mmol) en THF seco (12 ml) se añadió EDCI-HCl (469 mg, 72,44 mmol), HOBt (28 mg, 0,20 mmol) y trietil amina (516 mg, 5,10 mmol) a la TA bajo un atmósfera de N₂ y la mezcla resultante se agitó durante 1 h. Después se añadió 1-metilhomopiperazina (256 mg, 2,24 mmol) a la TA y la solución se agitó durante 16 h. Se añadieron 20 ml de agua a la mezcla de reacción y la extracción se llevó a cabo con acetato de etilo (50 ml x 4). Las capas orgánicas combinadas se lavaron con una solución de salmuera (20 ml), se secaron sobre Na₂SO₄ anhidro y se concentraron a vacío. El material en bruto se purificó mediante una cromatografía en columna sobre alúmina neutra mediante el uso de un 12 % de MeOH en DCM como eluyente para producir un nuevo compuesto intermedio de fórmula (xxiv) (350 mg, 43,96 %) en forma de un sólido de color amarillo pálido. A una solución del compuesto intermedio de fórmula (xxiv) (350 mg, 0,89 mmol) en 1,4-dioxano (5 ml) se añadió un ácido borónico de fórmula (vi) tal como el éster de pinacol del ácido 2-(trifluorometil)piridin-5-borónico (CombiBlocks) (269 mg, 0,98 mmol) a la TA, y se purgó con N₂ gaseoso durante 30 minutos. A la mezcla de reacción se añadieron cloruro de bis(trifenilfosfina) paladio (II) (45 mg, 0,062 mmol) y una solución acuosa 1 M de carbonato de potasio (1,07 ml, 1,07 mmol, purgada previamente con N₂ gaseoso). La mezcla de reacción se calentó a reflujo durante 16 h, se enfrió hasta la TA y se concentró a vacío. Se añadieron 3 ml de una solución de salmuera a la mezcla de reacción y se extrajo con acetato de etilo (10 ml x 4). Las capas orgánicas combinadas se secaron sobre Na₂SO₄ anhidro y se concentraron a vacío. El material en bruto se purificó mediante una cromatografía en columna sobre gel de sílice de 230 - 400 de malla mediante el uso de un 5 - 6 % de MeOH en DCM como eluyente para proporcionar los compuestos de Fórmula (I), tales como el compuesto (12) (250 mg, 61,12 %) en forma de un sólido de color amarillo pálido.



(12)

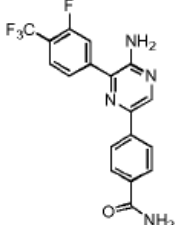
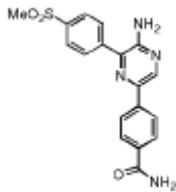
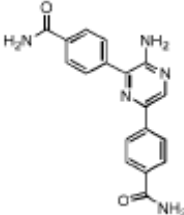
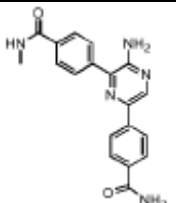
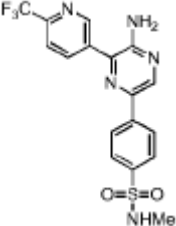
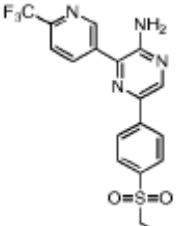
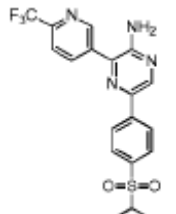
(4-(5-amino-6-(6-(trifluorometil)piridin-3-il)pirazin-2-il)fenil)(4-metil-1,4-diazepan-1-il) metanona; EM m/z [M + H]⁺: 457,2; 400 MHz, DMSO-d₆: δ 9,15 (s, 1H), 8,72 (s, 1H), 8,47 (d, J = 8,12 Hz, 1H), 8,03 - 8,08 (m, 3H), 7,45 - 7,47 (m, 2H), 6,77 (s, 2H), 3,61 - 3,67 (m, 2H), 3,40 - 3,43 (m, 2H), 2,70 (s a, 1H), 2,59 (s a, 2H), 2,27 - 2,35 (m, 3H), 1,88 (s a, 1H), 1,78 (s a, 1H).

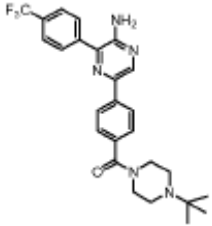
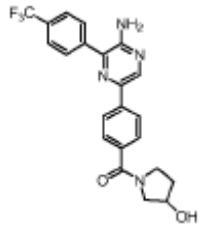
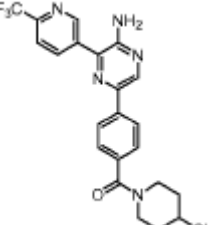
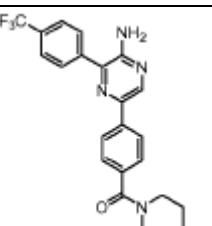
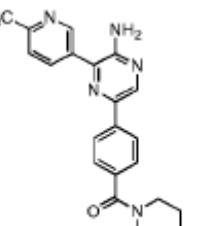
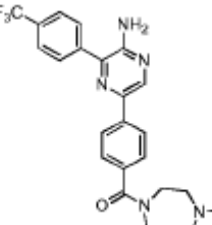
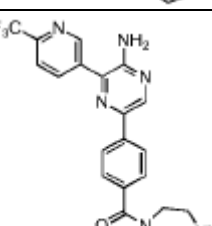
Si los anteriores métodos sintéticos no son aplicables para la obtención de los derivados de aminopirazina de acuerdo con la invención y/o de los intermedios necesarios, deberían usarse los métodos de preparación adecuados conocidos por la persona experta en la materia. En general, las rutas sintéticas de cualquier derivado individual dependerán de los sustituyentes específicos de cada molécula y de la fácil disponibilidad de los intermedios necesarios; de nuevo, dichos factores son evidentes para los expertos habituales en la materia. Para todos los métodos de protección y de desprotección, véase Philip J. Kocienski, en "Protecting Groups", Georg Thieme Verlag Stuttgart, 2005 y Theodora W. Greene y Peter G. M. Wuts en "Protective Groups in Organic Synthesis", Wiley Interscience, 4^a Edición 2006. Los compuestos de esta invención pueden aislarse en asociación con moléculas disolventes mediante una cristalización con la evaporación de un disolvente apropiado. Las sales de adición ácida farmacéuticamente aceptables de los derivados de aminopirazina pueden prepararse de una manera convencional. Por ejemplo, puede tratarse una solución de la base libre con un ácido adecuado, tanto puro como en una solución adecuada, y aislarse la sal resultante bien mediante una filtración o bien mediante una evaporación a vacío del disolvente de la reacción. Las sales de adición básica farmacéuticamente aceptables pueden obtenerse de una forma análoga mediante el tratamiento de una solución de un derivado de aminopirazina con una base adecuada. Ambos tipos de sales pueden formarse o interconvertirse mediante el uso de técnicas con resinas de intercambio iónico.

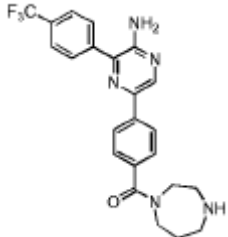
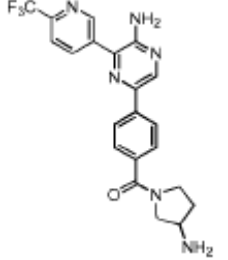
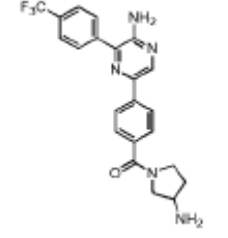
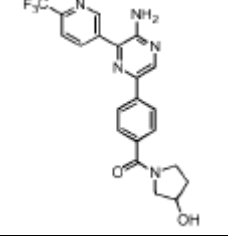
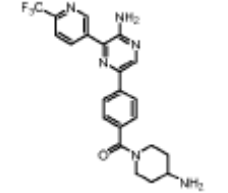
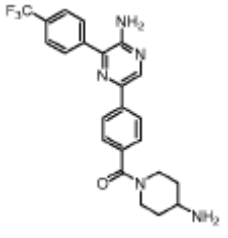
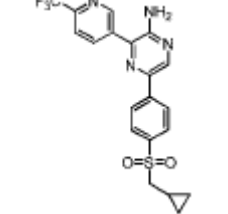
Ejemplo 2: síntesis de compuestos adicionales compuestos de la invención

Los siguientes compuestos recogidos en la siguiente Tabla 1 se prepararon mediante el uso de un procedimiento análogo al procedimiento descrito en el Ejemplo 1.

Tabla 1

Compuesto	Nombre químico	Estructura	EM m/z [M + H] ⁺
13	4-(5-amino-6-(3-fluoro-4-(trifluorometil)fenil)pirazin-2-il) benzamida		376,1
14	4-(5-amino-6-(4-(metilsulfonil)fenil)pirazin-2-il) benzamida		367,9
15	4,4'-(3-aminopirazin-2,6-diil) dibenzamida		332,9
16	4-(3-amino-6-(4-carbamoil fenil)pirazin-2-il)-N-metil benzamida		347,1
17	4-(5-amino-6-(6-(trifluorometil)piridin-3-il)pirazin-2-il)-N-metilbencensulfonamida		409,1
18	5-(4-(etilsulfonil)fenil)-3-(6-(trifluorometil)piridin-3-il) pirazin-2-amina		408,1
19	5-(4-(isopropilsulfonil)fenil)-3-(6-(trifluorometil)piridin-3-il) pirazin-2-amina		422,0

20	(4-(5-amino-6-(4-(trifluorometil) fenil)pirazin-2-il)fenil)(4-terc-butilpiperazin-1-il) metanona		484,4
21	(4-(5-amino-6-(4-(trifluorometil) fenil)pirazin-2-il)fenil)(3-hidroxi-pirrolidin-1-il) metanona		429,2
22	(4-(5-amino-6-(6-(trifluorometil)piridin-3-il)pirazin-2-il)fenil)(4-hidroxi-piperidin-1-il) metanona		444,2
23	(4-(5-amino-6-(4-(trifluorometil)fenil)pirazin-2-il)fenil) (4-hidroxi-piperidin-1-il) metanona		443,2
24	(4-(5-amino-6-(6-(trifluorometil) piridin-3-il)pirazin-2-il)fenil) (4-(terc-butil)piperazin-1-il) metanona		485,5
25	(4-(5-amino-6-(4-(trifluorometil) fenil)pirazin-2- il)fenil) (4- metil-1,4-diazepan-1-il) metanona		456,2
26	(4-(5-amino-6-(6-(trifluorometil) piridin-3-il)pirazin-2-il)fenil) (1,4-diazepan-1-il) metanona		443,0

27	(4-(5-amino-6-(4-(trifluorometil) fenil)pirazin-2-il)fenil) (1,4-diazepan-1-il) metanona		442,2
28	(4-(5-amino-6-(6-(trifluorometil) piridin-3-il)pirazin-2-il)fenil) (3-aminopirrolidin-1-il) metanona		429,0
29	(4-(5-amino-6-(4-(trifluorometil) fenil)pirazin-2-il)fenil) (3-aminopirrolidin-1-il) metanona		428,0
30	(4-(5-amino-6-(6-(trifluorometil) piridin-3-il)pirazin-2-il)fenil) (3-hidroxipirrolidin-1-il) metanona		430,2
31	(4-(5-amino-6-(6-(trifluorometil) piridin-3-il)pirazin-2-il)fenil) (4-aminopiperidinil) metanona		443,2
32	(4-(5-amino-6-(4-(trifluorometil) fenil)pirazin-2-il)fenil) (4-aminopiperidinil) metanona		442,2
33	5-(4-(ciclopropilmetilsulfonyl) fenil)-3-(6-(trifluorometil) piridin-3-il) pirazin-2-amina		435,0

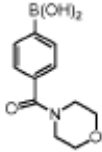
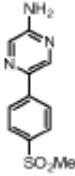
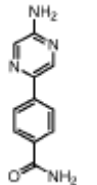
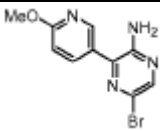
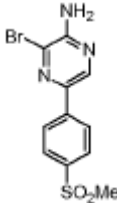
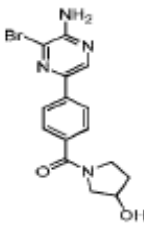
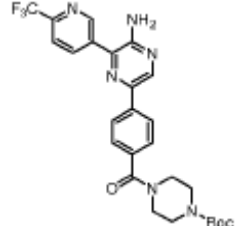
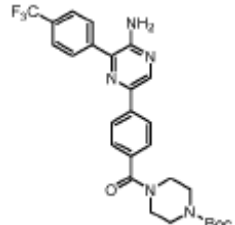
34	5-(4-(ciclopropilsulfonil)fenil)-3-(6-(trifluorometil)piridin-3-il) pirazin-2-amina		421,2
35	(R)-(4-(5-amino-6-(4-(trifluorometil)fenil)pirazin-2-il) fenil) (3-hidroxipirrolidin-1-il) metanona		429,0
36	(S)-(4-(5-amino-6-(4-(trifluorometil)fenil)pirazin-2-il)fenil) (3-hidroxipirrolidin-1-il) metanona		429,0

Los compuestos 13 a 19 y 20 a 32 se sintetizaron de acuerdo con los esquemas 1 y 5, respectivamente. Los compuestos 33 y 34 se sintetizaron de acuerdo con el esquema 1. Los compuestos enantioméricos individuales 35 y 36 se obtuvieron después de una separación mediante una HPLC quiral [mediante el uso de una Chiral Pak IA (de 250 x 4,6) mm 5u; fase móvil de un 0,1 % de DEA en hexano:etanol (40:60) a un caudal de 1,0 ml/min] de la mezcla, el compuesto 21 que se sintetizó de acuerdo con el esquema 3.

Los materiales de partida descritos de forma genérica en los esquemas de reacción que se usaron para la síntesis de los compuestos de los Ejemplos se recogen en la siguiente Tabla 2:

Tabla 2

Fórmula del intermedio	Nombre químico	Estructura
(iv)	ácido 6-metoxipiridin-3-ilborónico	
(iv)	ácido 6-(trifluorometil)piridin-3-ilborónico	
(vi)	ácido 4-(metilsulfonil) fenil borónico	
(vi)	ácido 4-(trifluorometil) fenil borónico	
(vi)	ácido 4-carbamoilfenilborónico	

(vi)	ácido 4-(morfolin-4-carbonil) fenil borónico	
(vii)	5-(4-(metilsulfonil)fenil) pirazin-2-amina	
(vii)	4-(5-aminopirazin-2-il) benzamida	
(v)	5-bromo-3-(6-metoxipiridin-3-il) pirazin-2-amina	
(viii)	3-bromo-5-(4-(metilsulfonil) fenil) pirazin-2-amina	
(viii)	(4-(5-amino-6-bromopirazin-2-il)fenil) (3-hidroxi pirrolidin-1-il) metanona	
(xix)	4-(4-(5-amino-6-(6-(trifluorometil)piridin-3-il) pirazin-2-il)benzoi) piperazin-1-carboxilato de terc-butilo	
(xix)	4-(4-(5-amino-6-(4-(trifluorometil)fenil)pirazin-2-il)benzoi) piperazin-1-carboxilato de terc-butilo	

Ejemplo 3: eficacia antipalúdica *in vitro* de los compuestos de acuerdo con la invención

5 La capacidad de los derivados de aminopirazina de acuerdo con la invención para destruir los parásitos de *P. falciparum* y/o para inhibir su proliferación se ensaya de la siguiente forma:

Ensayo 1: el protocolo usado era según se describe en el material complementario de Fiddock et al., 2004,

Nature Reviews Drug Discovery, (3), pág. 509.

Ensayo 2: los compuestos se incuban en presencia de un 2 o un 3 % de parásito en fase anular (*P. falciparum* 3D7 o Dd2) y un 0,3 % de hematocrito en un volumen de ensayo total de 50 μ l, durante 72 horas en una atmósfera humidificada a 37 $^{\circ}$ C, un 5 % de O₂ y un 5 % de CO₂, en placas Cell Carrier Imaging recubiertas con poli-D-lisina (Perkin Elmer). Después, las placas de incubación se tiñen con DAPI (4',6-diamidino-2-fenilindol, Invitrogen) en presencia de saponina y Triton X-100 (Sigma-Aldrich) y se incuban durante 5 horas adicionales a la TA en la oscuridad antes de obtener las imágenes con el sistema de imagen confocal OPERA™ HTS (Perkin Elmer). Las imágenes digitales obtenidas se analizan después mediante el uso del programa informático de detección de puntos PerkinElmer Acapella en el que se cuentan los puntos que cumplen los criterios establecidos para un parásito teñido. Se calcula el % de inhibición de la replicación del parásito mediante el uso de los datos del control de DMSO y artemisinina 2 μ M.

Las CE₅₀ (ng/ml) se indican en la siguiente Tabla 3 con respecto a las diferentes cepas de *P. falciparum* K1, NF54 (ensayo 1).

Tabla 3

Compuesto	<i>P. falciparum</i> (K1)	<i>P. falciparum</i> (NF54)
	CE ₅₀ ng/ml	CE ₅₀ ng/ml
1	17	16,5
2	4,0	4,1
3	4,8	6,0
4	4,9	5,7
5	5,8	7,8
6	3,0	3,5
7	4,4	4,4
8	2,1	2,3
9	4,0	4,6
10	4,1	3,8
11	3,1	2,7
12	4,5	6,9
13	18	18
15	7,1	8,5
17	8,7	9,3
18	4,5	5
19	7	8,3
20	5,5	8,2
21	2,9	4,1
22	4,0	4,5
23	2,2	2,4
24	3,1	4,3
25	2,6	3,1
26	4,3	5,9
27	2,2	3,2
28	10	17
29	4,8	8,8
30	5,2	8,6
31	7,6	8,5
32	2,9	4,3
33	5,6	8,2
34	4,0	4,7
35		3,2
36		2,6

Estos datos demuestran que los derivados de aminopirazina de acuerdo con la invención son capaces de inhibir la proliferación del parásito en los eritrocitos humanos infectados. Las actividades de los compuestos de la invención frente a las diferentes cepas de *P. falciparum* medidas mediante la CE₅₀ en los ensayos anteriores son ≤ 20 ng/ml.

5

Ejemplo 4: eficacia antipalúdica *in vivo* de los compuestos de acuerdo con la invención

10

La capacidad de los derivados de aminopirazina de acuerdo con la invención de mostrar una eficacia antipalúdica *in vivo* puede ensayarse mediante el uso de los protocolos descritos en el material complementario de Fidock et al., 2004, Nature Reviews Drug Discovery, (3), pág. 509.

La siguiente Tabla 4 muestra los porcentajes de inhibición de la parasitemia después de 4 dosis orales al día.

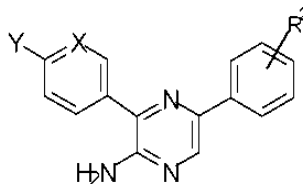
15

Tabla 4

Compuesto	3 mg/kg po	10 mg/kg po
2	94,0	99,9
3	99,9	99,9
4	99,9	99,9
5	99,4	99,9
6	99,9	99,9
7	81,0	99,8
8	99,9	99,9
11	99,9	99,9
12	99,9	
13	99,9	99,9
17	99,6	
21	99,6	
23	98,7	
24	87,6	
25	90	
27	88	
35	99,9	99,9
36	99,9	99,9

REIVINDICACIONES

1. Una aminopirazina según la Fórmula (I),

**(I)**

en la que X es CR¹ o N; Y se selecciona entre CF₃, -C(O)-NR³R⁴; O-R⁶; SO₂-R⁶; R¹ se selecciona entre H y halógeno; R² se selecciona entre SO₂-R⁵ y -C(O)-R¹⁰; R³ y R⁴ se seleccionan independientemente entre H y alquilo C₁-C₆ opcionalmente sustituido; R⁵ se selecciona entre -NR⁷R⁸ y R⁹; R⁶ es alquilo C₁-C₆ opcionalmente sustituido; R⁷ y R⁸ se seleccionan independientemente entre H y alquilo C₁-C₆ opcionalmente sustituido; R⁹ es alquilo C₁-C₆ opcionalmente sustituido o cicloalquilo C₃-C₈ opcionalmente sustituido; R¹⁰ es -NR¹¹R¹²; R¹¹ y R¹² se seleccionan independientemente entre H y alquilo C₁-C₆ opcionalmente sustituido o NR¹¹R¹² forman conjuntamente un heterocicloalquilo opcionalmente sustituido; así como las sales, los complejos, los hidratos, los solvatos o los polimorfos, los tautómeros, los isómeros geométricos, las formas ópticamente activas de los mismos farmacéuticamente aceptables, en la que opcionalmente sustituido se refiere a grupos sustituidos con entre 1 y 5 sustituyentes elegidos entre el grupo que consiste en "alquilo C₁-C₆, cicloalquilo C₃-C₈", "amino", "halógeno", hidroxilo y nitro.

2. Una aminopirazina de acuerdo con la reivindicación 1 en la que X es N.
3. Una aminopirazina de acuerdo con la reivindicación 1 en la que X es CR¹.
4. Una aminopirazina de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 3 en la que Y es CF₃.
5. Una aminopirazina de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 3 en la que Y es -C(O)-NHR³.
6. Una aminopirazina de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 3 en la que Y es SO₂-R⁶.
7. Una aminopirazina de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 6 en la que R² es SO₂-R⁵.
8. Una aminopirazina de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 6 en la que R² es SO₂-R⁹.
9. Una aminopirazina de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 6 en la que R² es SO₂-R⁹ y R⁹ es alquilo C₁-C₆ opcionalmente sustituido.
10. Una aminopirazina de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 6 en la que R² es -C(O)-R¹⁰.
11. Una aminopirazina de acuerdo con la reivindicación 10 en la que NR¹¹R¹² forman conjuntamente un heterocicloalquilo opcionalmente sustituido.
12. Una aminopirazina de acuerdo con la reivindicación 10 en la que R¹¹ y R¹² se seleccionan independientemente entre H y alquilo C₁-C₆ opcionalmente sustituido.
13. Una aminopirazina de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 12 en la que la aminopirazina se selecciona entre el siguiente grupo:

3-(6-metoxipiridin-3-il)-5-(4-(metilsulfonyl)fenil) pirazin-2-amina;
 5-(4-(metilsulfonyl)fenil)-3-(4-(trifluorometil)fenil) pirazin-2-amina
 5-(4-(metilsulfonyl)fenil)-3-(6-(trifluorometil)piridin-3-il) pirazin-2-amina;
 4-(5-amino-6-(4-(trifluorometil)fenil)pirazin-2-il) benzamida;
 4-(5-amino-6-(6-(trifluorometil)piridin-3-il)pirazin-2-il) benzamida;
 (4-(5-amino-6-(4-(trifluorometil)fenil)pirazin-2-il)fenil)(4-metilpiperazin-1-il) metanona;
 (4-(5-amino-6-(6-(trifluorometil)piridin-3-il)pirazin-2-il)fenil)(4-metil piperazina-1-il) metanona;
 (4-(5-amino-6-(4-(trifluorometil)fenil)pirazin-2-il)fenil)(piperazin-1-il) metanona;

(4-(5-amino-6-(6-(trifluorometil)piridin-3-il)pirazin-2-il)fenil)(piperazin-1-il) metanona;
 (4-(5-amino-6-(6-(trifluorometil)piridin-3-il)pirazin-2-il)fenil) (morfolin) metanona;
 (4-(5-amino-6-(4-(trifluorometil)fenil)pirazin-2-il)fenil)(morfolin) metanona;
 (4-(5-amino-6-(6-(trifluorometil)piridin-3-il)pirazin-2-il)fenil)(4-metil-1,4-diazepan-1-il) metanona;
 4-(5-amino-6-(3-fluoro-4-(trifluorometil)fenil)pirazin-2-il) benzamida;
 4-(5-amino-6-(4-(metilsulfonyl)fenil)pirazin-2-il) benzamida;
 4,4'-(3-aminopirazina-2,6-diil) dibenzamida;
 4-(3-amino-6-(4-carbamoyl)fenil)pirazin-2-il)-N-metilbenzamida;
 4-(5-amino-6-(6-(trifluorometil)piridin-3-il)pirazin-2-il)-N-metilbencen sulfonamida;
 5-(4-(etilsulfonyl)fenil)-3-(6-(trifluorometil)piridin-3-il) pirazin-2-amina;
 5-(4-(isopropilsulfonyl)fenil)-3-(6-(trifluorometil)piridin-3-il) pirazin-2-amina;
 (4-(5-amino-6-(4-(trifluorometil)fenil)pirazin-2-il)fenil)(4-(terc-butil) piperazina-1-il) metanona;
 (4-(5-amino-6-(4-(trifluorometil)fenil)pirazin-2-il)fenil)(3-hidroxi pirrolidin-1-il) metanona;
 (4-(5-amino-6-(6-(trifluorometil)piridin-3-il)pirazin-2-il)fenil)(4-hidroxi piperidin-1-il) metanona;
 (4-(5-amino-6-(4-(trifluorometil)fenil)pirazin-2-il)fenil)(4-hidroxi piperidin-1-il) metanona;
 (4-(5-amino-6-(6-(trifluorometil)piridin-3-il)pirazin-2-il)fenil)(4-(terc-butil)piperazin-1-il) metanona;
 (4-(5-amino-6-(4-(trifluorometil)fenil)pirazin-2-il)fenil)(4-metil-1,4-diazepan-1-il) metanona;
 (4-(5-amino-6-(6-(trifluorometil)piridin-3-il)pirazin-2-il)fenil)(1,4-diazepan-1-il) metanona;
 (4-(5-amino-6-(4-(trifluorometil)fenil)pirazin-2-il)fenil)(1,4-diazepan-1-il) metanona;
 (4-(5-amino-6-(6-(trifluorometil)piridin-3-il)pirazin-2-il)fenil)(3-amino pirrolidin-1-il) metanona;
 (4-(5-amino-6-(4-(trifluorometil)fenil)pirazin-2-il)fenil)(3-amino pirrolidin-1-il) metanona;
 (4-(5-amino-6-(6-(trifluorometil)piridin-3-il)pirazin-2-il)fenil)(3-hidroxi pirrolidin-1-il) metanona;
 (4-(5-amino-6-(6-(trifluorometil)piridin-3-il)pirazin-2-il)fenil)(4-amino ciclohexil) metanona;
 (4-(5-amino-6-(4-(trifluorometil)fenil)pirazin-2-il)fenil)(4-amino ciclohexil) metanona;
 5-(4-(ciclopropilmetilsulfonyl)fenil)-3-(6-(trifluorometil)piridin-3-il) pirazin-2-amina; y
 5-(4-(ciclopropilsulfonyl)fenil)-3-(6-(trifluorometil)piridin-3-il) pirazin-2-amina; así como las sales, los complejos, los hidratos, los solvatos, o los polimorfos, los tautómeros, los isómeros geométricos, las formas ópticamente activas y los derivados farmacéuticamente activos de los mismos farmacéuticamente aceptables.

14. Una aminopirazina de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 13 para su uso como un medicamento.

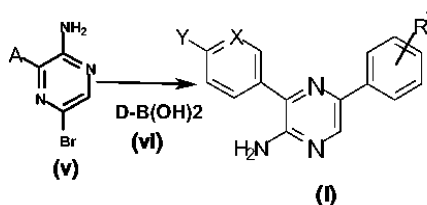
15. Una formulación farmacéutica que contiene al menos una aminopirazina de acuerdo con una cualquiera de la reivindicación 1 a 13 y un portador, un diluyente o un excipiente de la misma farmacéuticamente aceptable.

16. Una formulación farmacéutica de acuerdo con la reivindicación 15 que comprende adicionalmente un agente antipalúdico.

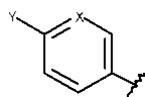
17. Una aminopirazina de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 13 para su uso en la prevención y/o el tratamiento de la malaria.

18. Un proceso para la preparación de un derivado de aminopirazina según la Fórmula (I) que comprende la etapa de hacer reaccionar un intermedio de Fórmula (v) con un ácido borónico de Fórmula (vi) en unas condiciones de reacción de Suzuki para dar lugar a un compuesto de Fórmula (I):

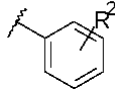
Enmiendas con fecha del 20 de enero de 2016



en la que X, Y, R¹ y R² son según se define en una cualquiera de las reivindicaciones precedentes, y A es

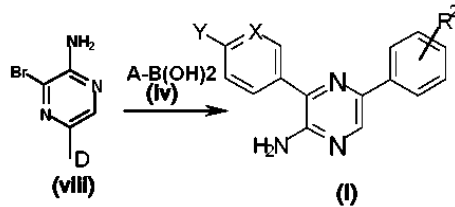


y D es:



19. Un proceso para la preparación de un derivado de aminopirazina según la Fórmula (I) que comprende la etapa de hacer reaccionar un derivado según la Fórmula (viii) con un ácido borónico de Fórmula (iv) en unas condiciones de reacción de Suzuki para dar lugar a un compuesto de Fórmula (I):

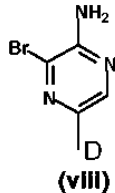
5



en la que A, D, X, Y, R¹ y R² son según se define en una cualquiera de las reivindicaciones precedentes.

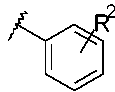
10

20. Un intermedio de fórmula (viii)



15

en la que D es



20

y R² es según se define en una cualquiera de las reivindicaciones precedentes.

21. Un intermedio de acuerdo con la reivindicación 20 en el que el intermedio es la 3-bromo-5-(4-(metilsulfonyl) fenil) pirazin-2-amina o la (4-(5-amino-6-bromopirazin-2-il)fenil)(3-hidroxipirrolidin-1-il) metanona.