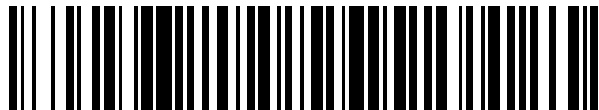


19



OFICINA ESPAÑOLA DE
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA



11 Número de publicación: **2 625 160**

51 Int. Cl.:

C07D 403/12 (2006.01)

C07D 231/40 (2006.01)

A61K 31/415 (2006.01)

A61K 31/4184 (2006.01)

A61P 33/06 (2006.01)

12

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

86 Fecha de presentación y número de la solicitud internacional: **17.07.2014 PCT/IB2014/063180**

87 Fecha y número de publicación internacional: **22.01.2015 WO15008246**

96 Fecha de presentación y número de la solicitud europea: **17.07.2014 E 14759317 (2)**

97 Fecha y número de publicación de la concesión europea: **01.03.2017 EP 3022200**

54 Título: **Nuevos agentes anti-malaria**

30 Prioridad:

17.07.2013 US 201361847185 P

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

18.07.2017

73 Titular/es:

**MMV MEDICINES FOR MALARIA VENTURE (33.3%)
20 route de Pré-Bois, ICC
1215 Geneva, CH;
DREXEL UNIVERSITY (33.3%) y
University of Washington (33.3%)**

72 Inventor/es:

**BURROWS, JEREMY;
WYVRATT, MATTHEW;
VAIDYA, AKHIL;
KORTAGERE, SANDHYA;
FAN, ERKANG;
CHATTERJEE, ARNAB KUMAR;
NAGLE, ADVAIT SURESH y
KATO, TOMOYO**

74 Agente/Representante:

LÓPEZ CAMBA, María Emilia

ES 2 625 160 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

Nuevos agentes anti-malaria

5 **Campo de la invención**

La presente invención se refiere a nuevos agentes antipalúdicos. 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 tres principales especies que se sabe que infectan a seres humanos son *Plasmodium ovale*, *Plasmodium knowlesi* 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 (tales como artemeter o dihidroartemisinina, cloroquina, quinina, mefloquina, amodiaquina, atovaquona/proguanilo, doxiciclina, lumefantrina, piperarquina, pironaridina, halofantrina, pirimetamina-sulfadoxina, primaquina, quinacrina, doxiciclina, atovaquona, clorhidrato de proguanilo, piperarquina, ferroquina, tafenoquina, arterolano, espiro[3H-indol-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), morfolino 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)

30

35

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.

40

Se ha dicho que algunos derivados de pirazol son capaces de inducir una cierta inhibición en el crecimiento de la cepa de *P. falciparum* 3D7 y en los parásitos Dd2 (documento WO 2009/065096). Sin embargo, estas moléculas no poseen la suficiente potencia, propiedades físicas y farmacocinéticas como para mostrar una eficacia oral significativa en modelos murinos de la enfermedad de la malaria. Consecuentemente, esta invención proporciona nuevos y potentes agentes antipalúdicos y una metodología para el tratamiento de la malaria mediante el uso de nuevos y potentes agentes antipalúdicos.

45

Resumen de la invención

La presente invención se dirige a nuevos derivados de pirazol 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.

50

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

55

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

60

Un tercer aspecto de la invención se refiere al uso de un derivado de pirazol 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.

65

Un cuarto aspecto de la invención reside en una formulación farmacéutica que comprende al menos un derivado de pirazol 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.

Un quinto aspecto de la invención se refiere a un derivado de pirazol de acuerdo con la invención o a una sal

farmacéuticamente aceptable del mismo, para su uso en la prevención y/o en el tratamiento de la malaria.

Un sexto aspecto de la invención reside en un derivado de pirazol de acuerdo con la invención para su uso en un método para la prevención y/o el tratamiento de la malaria en un paciente. El método comprende la administración de un pirazol de acuerdo con la invención o de una sal farmacéuticamente aceptable a un paciente en necesidad de los mismos.

También se divulga un proceso para la preparación de un derivado de pirazol de acuerdo con la invención o de una sal farmacéuticamente aceptable del mismo de acuerdo con la invención, y de los intermedios de los mismos.

Un séptimo aspecto proporciona un método *ex vivo* para la inactivación de una infección parásita en una célula que comprende la etapa de poner en contacto la célula con una cantidad eficaz de al menos un compuesto de acuerdo con la invención.

15 Descripción detallada de la invención

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.

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 pirazol 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).

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 bencensulfónico, ácido metansulfónico, ácido tánico, ácido palmoico, ácido algínico, ácido poliglutámico, ácido naftalensulfónico, ácido naftalendisulfónico y ácido poli-galacturónico.

"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.

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",

y puede referirse a la cantidad usada como parte de una combinación.

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.

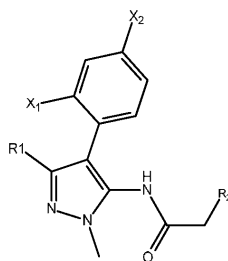
Normalmente, frente a infecciones por *P. falciparum* se usa una profilaxis supresora, mientras que para *P. vivax* o una combinación de *P. falciparum* y *P. vivax*, se usa una profilaxis terminal. De acuerdo con una forma de realización, los parásitos de la malaria son *P. falciparum* y *P. vivax*.

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.

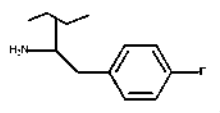
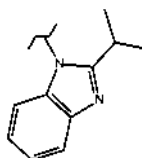
Compuestos

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



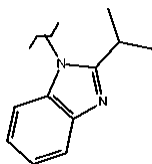
(I)

en la que X_1 se selecciona entre F y H; X_2 se selecciona entre Cl y F; R^1 se selecciona entre metilo y trifluorometilo; R^2 se selecciona entre los siguientes grupos:

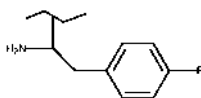


así como cualquier sal, hidrato, solvato, polimorfo, tautómeros, isómeros geométricos o isómeros ópticamente activos de los mismos farmacéuticamente aceptables.

5 En una forma de realización en particular, la invención proporciona un derivado de pirazol de acuerdo con la invención en el que R² es:



10 En una forma de realización en particular, la invención proporciona un derivado de pirazol de acuerdo con la invención en el que R² es



15 En una forma de realización en particular se proporciona un derivado de pirazol seleccionado entre el siguiente grupo:

20 N-(4-(4-cloro-2-fluorofenil)-3-(trifluorometil)-1-metil-1H-pirazol-5-il)-2-(2-isopropil-1H-benzo[d]imidazol-1-il) acetamida;
 N-(4-(4-cloro-2-fluorofenil)-1,3-dimetil-1H-pirazol-5-il)-2-(2-isopropil-1H-benzo[d]imidazol-1-il) acetamida;
 3-amino-N-(3-(trifluorometil)-4-(4-fluorofenil)-1-metil-1H-pirazol-5-il)-4-(4-fluorofenil) butanamida;
 y
 3-amino-4-(4-fluorofenil)-N-(4-(4-fluorofenil)-1,3-dimetil-1H-pirazol-5-il) butanamida; así como una sal, un hidrato,
 un solvato, un polimorfo, los tautómeros, los isómeros geométricos o los isómeros ópticamente activos de los
 mismos farmacéuticamente aceptables.

25 En una forma de realización en particular adicional, se proporciona un derivado de pirazol seleccionado entre el siguiente grupo:

30 N-(4-(4-cloro-2-fluorofenil)-3-(trifluorometil)-1-metil-1H-pirazol-5-il)-2-(2-isopropil-1H-benzo[d]imidazol-1-il) acetamida;
 N-(4-(4-cloro-2-fluorofenil)-1,3-dimetil-1H-pirazol-5-il)-2-(2-isopropil-1H-benzo[d]imidazol-1-il) acetamida;
 (R)-3-amino-N-(3-(trifluorometil)-4-(4-fluorofenil)-1-metil-1H-pirazol-5-il)-4-(4-fluorofenil) butanamida;
 y
 (R)-3-amino-4-(4-fluorofenil)-N-(4-(4-fluorofenil)-1,3-dimetil-1 H-pirazol-5-il) butanamida; así como así como una
 35 sal, un hidrato, un solvato, un polimorfo, los tautómeros, farmacéuticamente aceptables.

Los derivados de pirazol 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 y/o de bloquear la transmisión.

40 *Composiciones*

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

45 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 del mismo farmacéuticamente aceptable.

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

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 The Science and Practice of Pharmacy (Remington: The Science & Practice of Pharmacy), 22^a Edición, 2012, Lloyd, Ed. Allen, Pharmaceutical Press.

Las composiciones sólidas de esta invención pueden estar en forma de comprimidos o de tabletas formuladas 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 tirta 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*

Las composiciones de esta invención pueden ser administradas de cualquier forma, incluyendo, pero no se limitan a, por vía oral, parenteral, rectal, o combinaciones de las mismas. La administración parenteral incluye, pero no se limita a, intravenosa, intraarterial, intraperitoneal, subcutánea, intramuscular, intratecal e intraarticular. Las 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 pirazol de acuerdo con la invención se administran por vía oral.

20 En una forma de realización en particular, los compuestos de la invención son administrados a una dosis a seres humanos de entre aproximadamente 1 mg y 1.500 mg, tal como, por ejemplo, a aproximadamente 50 mg. En una forma de realización en particular adicional, el compuesto de la invención es administrado a una dosis de menos de 500 mg.

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

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.

35 Las composiciones de esta invención pueden usarse en un método *ex vivo* para la inactivación de una infección parásita en una célula que comprende la etapa de poner en contacto la célula con una cantidad eficaz de al menos un compuesto de acuerdo con la invención. De acuerdo con un aspecto en particular, la célula es una célula de primate tal como un glóbulo rojo sanguíneo, por ejemplo, una célula humana.

Combinación

40 De acuerdo con la invención, los derivados de pirazol 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 una artemisinina y sus derivados (tales como artemeter o dihidroartemisinina), cloroquina, quinina, mefloquina, amodiaquina, atovaquona/proguanilo, doxiciclina, lumefantrina, piperaquina, pironaridina, halofantrina, pirimetamina-sulfadoxina, primaquina, quinacrina, doxiciclina, atovaquona, clorhidrato de proguanilo, piperaquina, ferroquina, tafenoquina, arterolano, espiro[3H-indol-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), morfolino y 4-[2-(4-cis-dispiro[ciclohexan-1,3'-[1,2,4]trioxolan-5',2"-tríciclo[3.3.1.1^{3,7}]decan]-4-ilfenoxi)etil-] (Número de Registro CAS: 1029939-86-3).

50 La invención engloba la administración de un derivado de pirazol de acuerdo con la invención o de una formulación farmacéutica del mismo, en la que los derivados de pirazol o la formulación farmacéutica del mismo 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 pirazol 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.

Pacientes

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

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

65 En otra forma de realización, los pacientes de acuerdo con la invención son pacientes con un elevado riesgo de

infección por *Plasmodium falciparum*.

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

5

Uso de acuerdo con la invención

En una forma de realización, la invención proporciona un uso de un derivado de pirazol según la Fórmula (I) según se describe en el presente documento, así como las sales, los hidratos, los solvatos, los polimorfos, los tautómeros, los isómeros geométricos o 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

10

En otra forma de realización, la invención proporciona un derivado de pirazol de acuerdo con la invención para su uso en un método para la prevención o el tratamiento de la malaria en un paciente. El método comprende la administración de una cantidad eficaz de un derivado de pirazol de acuerdo con la invención o de una sal farmacéuticamente aceptable o de un derivado farmacéuticamente aceptable del mismo o de una formulación farmacéutica de los mismos a un paciente en necesidad del mismo.

15

En otra forma de realización, la invención proporciona un derivado de pirazol de acuerdo con la invención, así como las sales farmacéuticamente aceptables del mismo o un derivado farmacéuticamente activo 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 pirazol para su uso de acuerdo con la invención en el que el derivado de pirazol 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 pirazol de acuerdo con la invención junto con un co-agente útil en el tratamiento de la malaria.

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

30

EJEMPLOS

Las siguientes abreviaturas se refieren respectivamente a las siguientes definiciones:

35

DCM (diclorometano), **DBU** (1,8-diazabicyclo[5.4.0]undec-7-eno), **HEPES** (ácido 4-(2-hidroxietil)-1-piperacinetansulfónico), **LHM** (medio con un bajo contenido en hipoxantina), **EM** (espectrometría de masas), **MHz** (megahercios), **RMN** (resonancia magnética nuclear), **MW** (microondas), **TEA** (triethyl amina), **TFA** (ácido trifluoroacético), **RBC** (glóbulo rojo sanguíneo), **THF** (tetrahidrofurano).

40

Los compuestos se han nombrado de acuerdo con los patrones de la IUPAC usados en el programa Chem-Draw® 7.0. Los datos de la EM y de la RMN proporcionados en los ejemplos descritos a continuación se han obtenido como sigue: los datos de EM se obtuvieron con un Agilent 1100 LC/MSD Trap; la RMN de protón se registró con un Bruker AV-500 a 500 MHz. Todos los reactivos e intermedios cuyas síntesis no se han descrito fueron adquiridos en las fuentes habituales disponibles comercialmente.

45

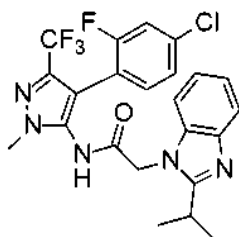
Ejemplo 1: síntesis de los compuestos de acuerdo con la invención:

Los derivados de pirazol 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.

55

N-(4-(4-cloro-2fluorofenil)-3-(trifluorometil)-1-metil-1H-pirazol-5-il)-2-(2-isopropil-1H-benzo[d]imidazol-1-il) acetamida (Compuesto (1))

60

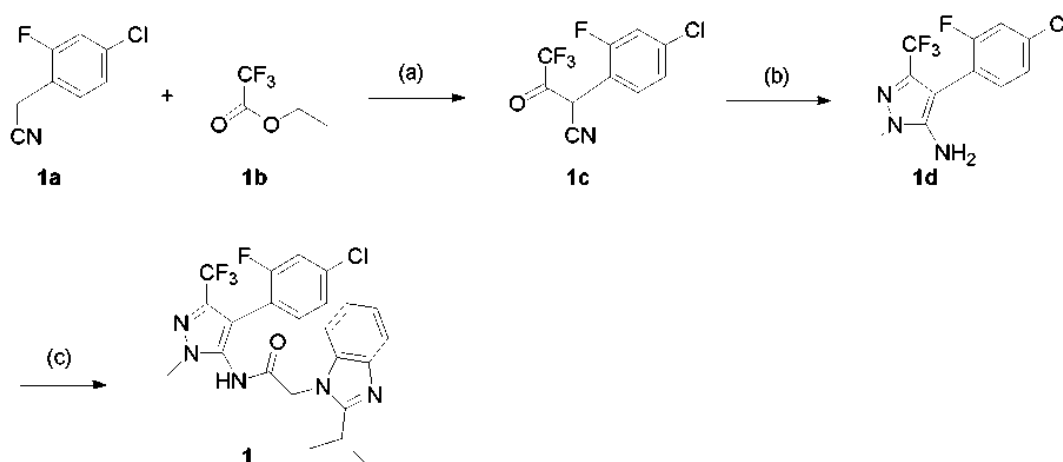


(1)

El compuesto del título de la invención se sintetizó según se describe en el siguiente Esquema 1.

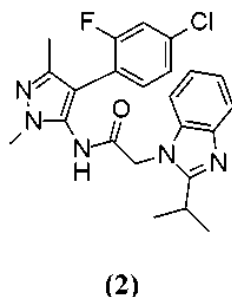
5

Esquema I



Reactivos y condiciones: (a) EtONa, EtOH, a reflujo; (b) CH_3NHNH_2 , HCl, EtOH, MW, 100 °C, 40 min; (c) ácido 2-(2-isopropil-1H-benzo[d]imidazol-1-il) acético, reactivo de Mukaiyama, TEA, DCM, THF, MW, 75 °C, 30 min. Se dejó caer gota a gota lentamente una mezcla de 1,8 ml (15 mmol) de 2,2,2-trifluoroacetato de etilo (**1b**) y 1,2 g (7,1 mmol) de 2-(4-cloro-2-fluorofenil) acetonitrilo (**1a**) en 10 ml de etanol en una solución caliente de 1,2 g de sodio en 20 ml de etanol. La mezcla se calentó a reflujo durante una noche. La solución se volvió de color rojo. Después de enfriar, la solución se vertió en 250 ml de agua fría acidificada con 10 ml de HCl concentrado. La mezcla se extrajo con acetato de etilo. La extracción con acetato de etilo se lavó con agua y salmuera y se secó sobre MgSO_4 . El acetato de etilo se retiró y se obtuvieron 1,2 g de un aceite residual de color rojizo de 2-(4-cloro-2-fluorofenil)-4,4,4-trifluoro-3-oxobutanonitrilo (**1c**). El material de partida se disolvió en 10 ml de etanol y se usó en la siguiente etapa sin purificación adicional. Se irradió una mezcla de 2 ml de la anterior solución en etanol y 72 μl de metilhidrazina con 0,14 ml de HCl concentrado en un horno de microondas a 100 °C durante 40 min. La solución se trató con NaHCO_3 saturado y se extrajo con acetato de etilo. La capa orgánica se lavó con agua y salmuera, se secó sobre MgSO_4 y se concentró. El residuo de color amarillo se sometió a una purificación mediante una cromatografía ultrarrápida con Me-OH/DCM para dar 120 mg de la 4-(4-cloro-2-fluorofenil)-3-(trifluorometil)-1-metil-1H-pirazol-5-amina (**1d**) en forma de un sólido de color amarillo claro. $M/Z = 294,6$ ($M + 1$). A una mezcla del ácido 2-(2-isopropil-1H-benzo[d]imidazol-1-il) acético (0,16 mmol, de ChemBridge) y reactivo de Mukaiyama (0,38 mmol) en 1,5 ml de DCM anhidro, se añadieron 4-(4-cloro-2-fluorofenil)-3-(trifluorometil)-1-metil-1H-pirazol-5-amina (**1d**, 0,12 mmol) obtenida como se ha descrito anteriormente, trietilamina (0,40 mmol) y 0,5 ml de THF anhidro. La mezcla se agitó vorticalmente y se sometió a una irradiación con microondas durante 30 min a 75 °C para dar una solución clara de color verde oscuro. Después se añadieron 80 ml de acetato de etilo y se lavó con 80 ml de NaHCO_3 saturado dos veces y salmuera, y se secó sobre MgSO_4 . Después de la eliminación del disolvente y de una purificación con una cromatografía ultrarrápida, se obtuvo un sólido de color ligeramente marrón. Después de una recrystalización en acetato de etilo/hexano, se proporcionaron 45 mg del Compuesto (1) en forma de un polvo sólido de color blanco. RMN ^1H (500 MHz, MeOD) δ 7,79 (d, $J = 7,7$ Hz, 1H), 7,62 (dt, $J = 15,8, 8,2$ Hz, 3H), 7,36 - 7,15 (m, 3H), 5,55 (s, 2H), 3,89 (s, 3H), 3,55 - 3,44 (m, 1H), 1,47 (d, $J = 6,9$ Hz, 6H); $M/Z = 494,9$ ($M + 1$).

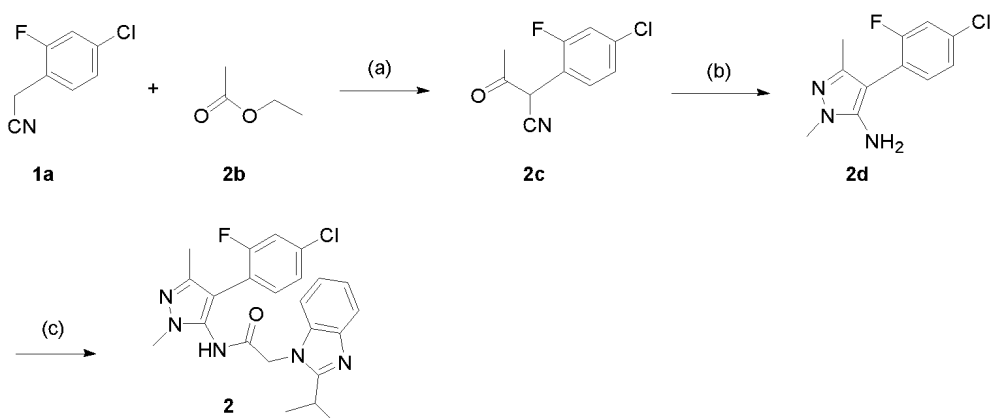
35 ***N*-(4-(4-cloro-2-fluorofenil)-1,3-dimetil-1H-pirazol-5-il)-2-(2-isopropil-1H-benzo[d]imidazol-1-il) acetamida (Compuesto (2))**



El compuesto del título de la invención se sintetizó según se describe en el siguiente Esquema 2.

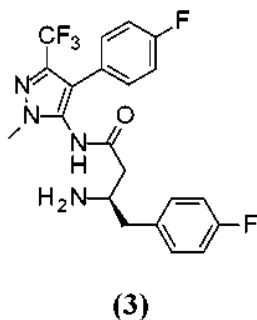
5

Esquema 2



10 Reactivos y condiciones: los mismos que en el Esquema 1. Se añadió lentamente gota a gota una mezcla de 1,47 ml (15 mmol) de acetato de etilo anhidro (**2b**) y 1,2 g (7,1 mmol) de 2-(4-cloro-2-fluorofenil) acetonitrilo (**1a**) en 10 ml de etanol en una solución caliente de 1,2 g de sodio en 20 ml de etanol. La mezcla se calentó a reflujo durante una noche. La solución se volvió de color rojo. Después de enfriar, la solución se vertió en 250 ml de agua fría acidificada con 10 ml de HCl concentrado. La mezcla se extrajo con acetato de etilo. La extracción con acetato de etilo se lavó con agua y salmuera y se secó sobre MgSO₄. El acetato de etilo se eliminó y se obtuvieron 1,1 g de un aceite residual de color rojo de 2-(4-cloro-2-fluorofenil)-3-oxobutanonitrilo (**2c**). El material de partida se disolvió en 10 ml de etanol y se usó en la siguiente etapa sin purificación adicional. Se irradió una mezcla de 2 ml de la anterior solución en etanol y 125 µl de metilhidrazina con 0,2 ml de HCl concentrado en un horno de microondas a 100 °C durante 40 min. La solución se trató con NaHCO₃ saturado y se extrajo con acetato de etilo. La capa orgánica se lavó con agua y salmuera, se secó sobre MgSO₄ y se concentró. El residuo amarillo se sometió a una purificación mediante una cromatografía ultrarrápida con MeOH/DCM para dar 105 mg de la 4-(4-cloro-2-fluorofenil)-1,3-dimetil-1H-pirazol-5-amina (**2d**) en forma de un sólido de color blanco. RMN ¹H (500 MHz, MeOD) δ 7,34 - 7,16 (m, 3H), 3,58 (s, 3H), 2,03 (s, 3H); M/Z = 240,7 (M + 1). A una mezcla del ácido 2-(2-isopropil-1H-benzo[d]imidazol-1-il) acético (0,16 mmol) y reactivo de Mukaiyama (0,38 mmol) en 1,5 ml de DCM anhidro, se añadieron 4-(4-cloro-2-fluorofenil)-1,3-dimetil-1H-pirazol-5-amina obtenida como se ha descrito anteriormente (0,12 mmol), trietilamina (0,40 mmol) y 0,5 ml de THF anhidro. La mezcla se agitó vorticialmente y se sometió a una irradiación de microondas durante 30 min a 75 °C para dar una solución clara de color verde oscuro. Después, se añadieron 80 ml de acetato de etilo y se lavó con 80 ml de NaHCO₃ saturado dos veces y salmuera y se secó sobre MgSO₄. Después de la eliminación del disolvente y de una purificación con una cromatografía ultrarrápida, se proporcionaron 42 mg del Compuesto (2) en forma de un polvo sólido de color blanco. RMN ¹H (500 MHz, MeOD) δ 7,60 (dd, J = 6,6 Hz, 1,9 Hz, 1H), 7,35 - 7,13 (m, 6H), 5,13 (s, 2H), 3,70 (s, 3H), 3,17 (dt, J = 13,7 Hz, 6,9 Hz, 1H), 2,14 (s, 3H), 1,36 (d, J = 6,8 Hz, 6H); M/Z = 440,9 (M + 1).

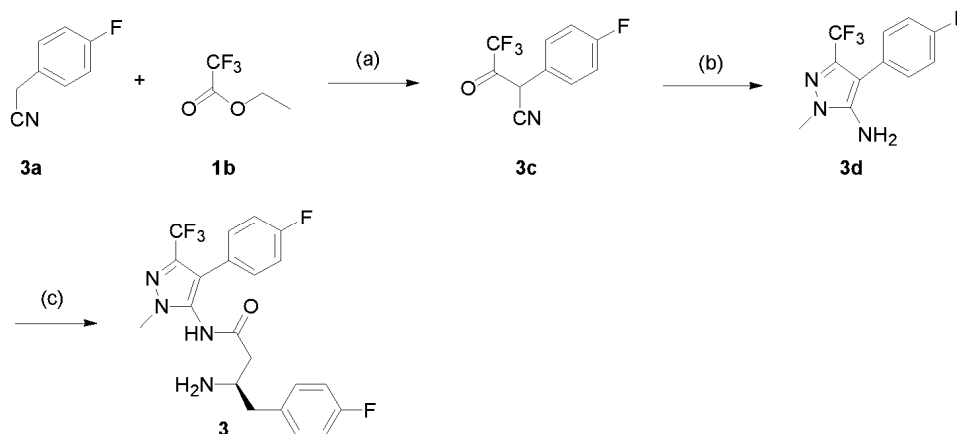
35 **(R)-3-amino-N-(3-(trifluorometil)-4-(4-fluorofenil)-1-metil-1H-pirazol-5-il)-4-(4-fluorofenil) butanamida (Compuesto (3))**



El compuesto del título de la invención se sintetizó según se describe en el siguiente Esquema 3.

5

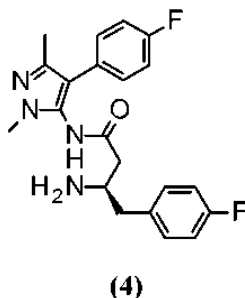
Esquema 3



Reactivos y condiciones: (a) EtONa, EtOH, a reflujo; (b) CH₃NHNH₂, HCl, EtOH, MW, 100 °C, 40 min; (c) cloruro de Fmoc-(R)-3-amino-4-(4-fluorofenil) butanoílo, DCM, después DBU. Se dejó caer gota a gota lentamente una mezcla de 1,8 ml (15 mmol) de 2,2,2-trifluoroacetato de etilo (**1b**) y 0,96 g (7,1 mmol) de 2-(4-cloro-2-fluorofenil) acetonitrilo (**3a**) en 10 ml de etanol en una solución caliente de 1,2 g de sodio en 20 ml de etanol. La mezcla se calentó a reflujo durante una noche. La solución se vuelve de color rojo. Después de enfriar, la solución se vertió en 250 ml de agua fría acidificada con 10 ml de HCl concentrado. La mezcla se extrajo con acetato de etilo. La extracción con acetato de etilo se lavó con agua y salmuera y se secó sobre MgSO₄. El acetato de etilo se eliminó y se obtuvieron 1,3 g del aceite residual de color rojizo de 4,4,4-trifluoro-2-(4-fluorofenil)-3-oxobutanonitrilo (**3c**). El material de partida se disolvió en 10 ml de etanol y se usó en la siguiente etapa sin purificación adicional. Se irradió una mezcla de 2,8 ml de la anterior solución en etanol y 125 µl de metilhidrazina con 0,2 ml de HCl concentrado en un horno de microondas a 100 °C durante 40 min. La solución se trató con NaHCO₃ saturado y se extrajo con acetato de etilo. La capa orgánica se lavó con agua y salmuera, se secó sobre MgSO₄ y se concentró. El residuo amarillo se sometió a una purificación mediante una cromatografía ultrarrápida con MeOH/DCM para dar 165 mg de la 3-(trifluorometil)-4-(4-fluorofenil)-1-metil-1H-pirazol-5-amina (**3d**) en forma de un sólido de color amarillo claro. RMN ¹H (500 MHz, CDC13) δ 7,32 (s, 2H), 7,14 (t, J = 8,0 Hz, 2H), 3,76 (d, J = 33,5 Hz, 3H), 3,65 (s, 2H), M/Z = 260,6 (M + 1). A una solución del cloruro de Fmoc-(R)-3-amino-4-(4-fluorofenil) butanoílo (43 mg, 0,20 mmol) producido a partir del ácido Fmoc-(R)-3-amino-4-(4-fluorofenil) butanoico (de Chem Impex International) y cloruro de tionilo en 10 ml de DCM anhidro se añadieron lentamente la 3-(trifluorometil)-4-(4-fluorofenil)-1-metil-1H-pirazol-5-amina obtenida como se ha descrito anteriormente (39 mg, 0,15 mmol) en 5 ml de DCM anhidro. La mezcla de reacción se agitó a la temperatura ambiente durante una noche. La mezcla de reacción se inactivó con metanol y se eliminaron los disolventes. El residuo se purificó a través de gel de sílice con MeOH/DCM para el producto obtenido protegido en Fmoc.

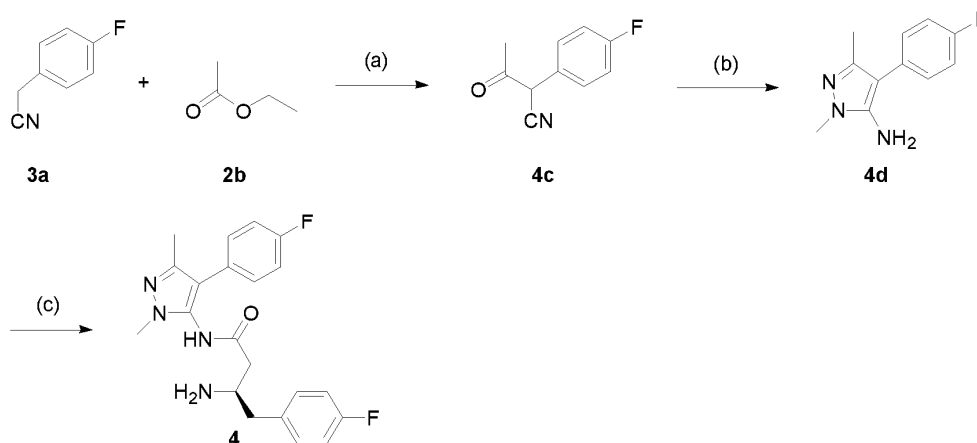
El producto protegido en Fmoc se disolvió en 10 ml de acetato de etilo y se añadieron 0,15 mmol de DBU. Después de 20 min, se añadieron 20 ml de acetato de etilo y la mezcla se lavó con 20 ml de agua. La capa orgánica se recogió y se eliminó el disolvente. El residuo se disolvió en MeOH y se acidificó con HCl 0,2 N. La solución se purificó a través de una HPLC preparativa en fase inversa, eluyendo con un gradiente de H₂O/CH₃CN (+ un 0,05 % de TFA). Las fracciones del producto se recogieron y se concentraron. El residuo se disolvió en una pequeña cantidad de HCl 2 M en metanol, y después de una concentración a vacío, se obtienen 50 mg del Compuesto (3) en forma de una sal de HCl. RMN ¹H (500 MHz, MeOD) δ 7,40 - 7,08 (m, 6H), 7,02 (t, J = 8,8 Hz, 2H), 3,77 (d, J = 15,4 Hz, 3H), 3,37 (dt, J = 7,9, 6,6 Hz, 1H), 2,64 (m, 2H), 2,42 (m, 2H), M/Z = 439,4 (M + 1).

35

(R)-3-amino-4-(4-fluorofenil)-N-(4-(4-fluorofenil)-1,3-dimetil-1H-pirazol-5-il) butanamida (Compuesto (4))

El compuesto del título de la invención se sintetizó según se describe en el siguiente Esquema 4.

5

Esquema 4

10 Reactivos y condiciones: los mismos que en el Esquema 3. Se dejó caer lentamente gota a gota mezcla de 1,47 ml (15 mmol) de acetato de etilo anhidro (**2b**) y 0,96 g (7,1 mmol) de 2-(4-cloro-2-fluorofenil) acetonitrilo (**3a**) en 10 ml de etanol en una solución caliente de 1,2 g de sodio en 20 ml de etanol. La mezcla se calentó a reflujo durante una noche. La solución se vuelve de color rojo. Después de enfriar, la solución se vertió en 250 ml de agua fría acidificada con 10 ml de HCl concentrado. La mezcla se extrajo con acetato de etilo. La extracción con acetato de etilo se lavó con agua y salmuera y se secó sobre MgSO₄. El acetato de etilo se eliminó y se obtuvieron 1,1 g del aceite residual de color rojizo de 2-(4-fluorofenil)-3-oxobutanonitrilo (**4c**). El material de partida se disolvió en 10 ml de etanol y se usó en la siguiente etapa sin purificación adicional. Se irradió una mezcla de 2,55 ml de la anterior solución en etanol y 125 µl de metilhidrazina con 0,2 ml de HCl concentrado en un horno de microondas a 100 °C durante 40 min. La solución se trató con NaHCO₃ saturado y se extrajo con acetato de etilo. La capa orgánica se lavó con agua y salmuera, se secó sobre MgSO₄ y se concentró. El residuo amarillo se sometió a una purificación mediante una cromatografía ultrarrápida con MeOH/DCM para dar 165 mg de la 4-(4-fluorofenil)-1,3-dimetil-1H-pirazol-5-amina (**4d**) en forma de un sólido de color amarillo claro; M/Z = 206,3 (M + 1). A una solución del cloruro de Fmoc-(R)-3-amino-4-(4-fluorofenil) butanoilo (43 mg, 0,20 mmol) producido a partir del ácido Fmoc-(R)-3-amino-4-(4-fluorofenil) butanoico y cloruro de tionilo en 10 ml de DCM anhidro se añadieron lentamente la 4-(4-fluorofenil)-1,3-dimetil-1H-pirazol-5-amina obtenida como se ha descrito anteriormente (31 mg, 0,15 mmol) en 5 ml de DCM anhidro. La mezcla de reacción se agitó a la temperatura ambiente durante una noche. La mezcla de reacción se inactivó con metanol y se eliminaron los disolventes. El residuo se purificó a través de gel de sílice con MeOH/DCM para el producto obtenido protegido en Fmoc. El producto protegido en Fmoc se disolvió en 10 ml de acetato de etilo y se añadieron 0,20 mmol de DBU. Después de 20 min, se añadieron 20 ml de acetato de etilo y la mezcla se lavó con 20 ml de agua. La capa orgánica se recogió y se eliminó el disolvente. El residuo se disolvió en MeOH y se acidificó con HCl 0,2 N. La solución se purificó a través de una HPLC preparativa en fase inversa, eluyendo con un gradiente de H₂O/CH₃CN (+ un 0,05 % de TFA). Las fracciones de producto se recogieron y se concentraron. El residuo se disuelve en una pequeña cantidad de HCl 2 M en metanol, y después de una concentración a vacío, se obtienen 48 mg del Compuesto (4) en forma de una sal de HCl. RMN ¹H (500 MHz, MeOD) δ 7,35 - 6,97 (m, 8H), 3,74 - 3,59 (m, 3H), 3,46 - 3,35 (m, 1H), 2,77 - 2,57 (m, 2H), 2,45 (m, 2H), 2,21 (d, J = 2,5 Hz, 3H); M/Z = 385,5 (M + 1).

35 Si los anteriores métodos sintéticos no son aplicables para la obtención de los derivados de pirazol 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, 4ª 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 pirazol 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 pirazol con una base adecuada. Ambos tipos de sales pueden formarse o interconvertirse mediante el uso de técnicas con resinas de intercambio iónico.

Ejemplo 2: actividades antipalúdicas de los compuestos de la invención

La capacidad de los derivados de pirazol de acuerdo con la invención para destruir los parásitos de *P. falciparum* y/o para inhibir su proliferación se ensaya a través de su capacidad para inhibir el crecimiento de *Plasmodium falciparum* determinado mediante la incorporación de 3H-hipoxantina. El ensayo deriva del método descrito originalmente por Desjardin et al., 1979, Antimicrob. Agents Chemother, 16: 710-718, que se modificó. El método evalúa el crecimiento del parásito reflejado mediante la incorporación de hipoxantina radiomarcada por parte de los parásitos. Se expone *P. falciparum* en cultivo a diluciones sucesivas de los compuestos de ensayo durante 48 h, y la incorporación de 3H-hipoxantina a lo largo de las últimas 24 h en los ácidos nucleicos de los parásitos se determina mediante una espectroscopía con líquido de centelleo. El método específico se describe a continuación: los compuestos de ensayo se diluyen en diluciones sucesivas de tres veces, en pocillos por triplicado, mediante el uso de un medio con una cantidad reducida de hipoxantina (LHM) **RPMI** (medio del Roswell Park Memorial Institute), 1640, un 0,5 % de Albumax, un 0,2 % de bicarbonato de sodio, HEPES 0,025 M, glutamina 2 mM, 50 µg/ml de gentamicina, 2,5 µg/ml de hipoxantina, a pH 7,35) en placas estériles de fondo plano de 96 pocillos. El volumen final en cada pocillo es de 100 µl. Los pocillos de control por triplicado contienen 100 µl de LHM sin ningún inhibidor.

Los glóbulos rojos sanguíneos (RBC) parasitados en fase mixta, que contienen más de un 50 % de parásitos en fase anular, se diluyen hasta una parasitemia del 1 % mediante el uso de RBC no infectados, se lavan dos veces con LHM, y se diluyen hasta un hematocrito del 3 % con LHM. A cada pocillo se añaden 100 µl de los parásitos diluidos. Por lo tanto, el hematocrito final es del 1,5 % con una parasitemia del 0,5 % al comienzo del ensayo.

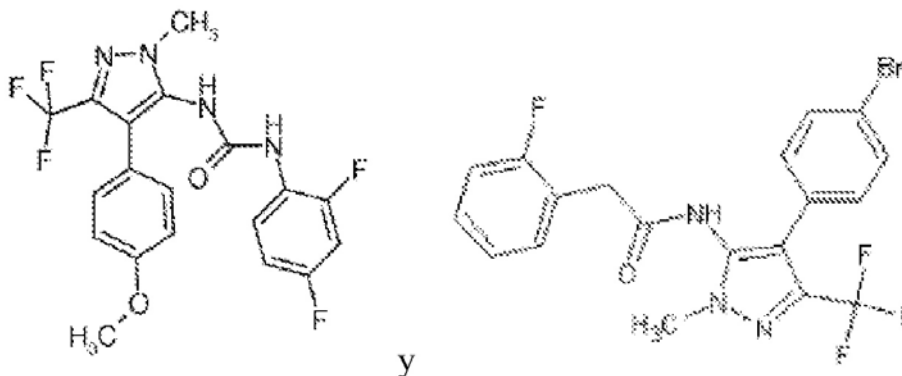
Las placas que comprenden los pocillos del ensayo se colocan en una cámara humidificada, se gasifican con un 5 % de CO₂, un 5 % de O₂, un 90 % de N₂, y se colocan en una estufa de incubación a 36,5 °C durante 24 h. Después de 24 h de incubación, se añaden a cada pocillo 0,25 µCi de 3H-hipoxantina en 20 µl de LHM. Las placas se devuelven a la cámara, se gasifican y se incuban durante 24 h adicionales. Al final de la segunda incubación de 24 h, las placas se transfieren a un congelador a -80 °C y se almacenan durante un mínimo de 2 h. Después las placas se descongelan y el material lisado es transferido a filtros de fibra de vidrio EasyTabC (Perkin Elmer; PE) mediante el uso de un cosechador celular Packard Filtermate 196. Los filtros se secan, se colocan en un Omnifilter Cassette (Perkin Elmer), y se añaden 30 µl de cóctel del líquido de centelleo de alta eficacia Microscint-O (PE) a cada 3 pocillos. Las placas se precintan con Top-Seal para las microplacas de 96 pocillos (Perkin Elmer) y se cuentan mediante el uso de un contador del líquido de centelleo en microplacas Packard TopCount-1. Los resultados se tabulan y se representan gráficamente mediante el uso del programa informático Prism GraphPad para determinar los valores eficaces de la CE₅₀ (concentración a la cual se produce la inhibición del crecimiento del 50 % de los parásitos). Las CE₅₀ (nM) para una línea de *P. falciparum* Dd2 con resistencia multifarmacológica están recogidas en la siguiente Tabla 1.

Tabla 1

Compuesto	CE ₅₀ (nM)
1	0,7
2	5,4
3	0,2
4	8
Referencia 1	150
Referencia 2	50
Atovaquona	1
Artemisinina	12

Las actividades antipalúdicas de los compuestos de la invención se han comparado con otros dos pirazoles de los que se ha dicho que muestran unas ciertas actividades inhibitoras frente a *Plasmodium falciparum* (documento WO 2009/065096) que tienen las siguientes estructuras:

5



Compuesto de referencia 1

Compuesto de referencia 2

10 Estos datos muestran que los derivados de pirazol de acuerdo con la invención son capaces de inhibir la proliferación de los parásitos en eritrocitos humanos infectados, y son más potentes que cualquiera de los compuestos de referencia.

15 El Compuesto 2 también se ha ensayado frente a cepas de campo de *Plasmodium falciparum* (15 cepas) y de *Plasmodium vivax* (15 cepas) mediante el uso de un ensayo de inhibición del crecimiento de los parásitos *ex vivo* según se describe en Marfurt et al., 2011, Antimicrob Agents Chemother., 55 (3): 961. Los valores medianos de la CE₅₀ frente a estas cepas fueron de 15 nM y de 10 nM para *P. falciparum* y *P. vivax*, respectivamente.

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

20 La capacidad de los derivados de pirazol de acuerdo con la invención para mostrar una eficacia antipalúdica *in vivo* puede ensayarse mediante el uso de los protocolos descritos por Jimenez-Diaz et al., 2009, Antimicrob. Agents Chemother., 53: 4533-4536. La eficacia terapéutica de los compuestos de la invención frente al crecimiento de *Plasmodium falciparum* Pf3D70087/N9 en la sangre periférica de ratones NOD-scidIL2R⁰ trasplantados con eritrocitos humanos. La eficacia se ensaya mediante la administración de cantidades variables de dosis orales individuales de los compuestos al día durante cuatro días consecutivos (ensayo de 4 días) y midiendo su efecto sobre la parasitemia en sangre mediante una citometría de flujo. Este ensayo proporciona las dosis eficaces de los compuestos capaces de inhibir el 50 % (DE₅₀) y el 90 % (DE₉₀) de los niveles de parasitemia. Los resultados para los compuestos de la invención se proporcionan en la siguiente Tabla 2.

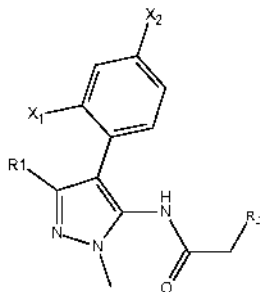
30

Tabla 2

Compuesto	DE ₅₀ (mg/kg al día)	DE ₉₀ (mg/kg al día)
1	0,53	0,94
2	1,7	2,5
3	1,8	3,0
4	3,0	4,1
Cloroquina	4,3	

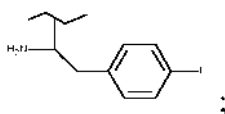
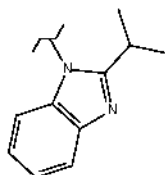
REIVINDICACIONES

1. Un derivado de pirazol según la Fórmula (I),



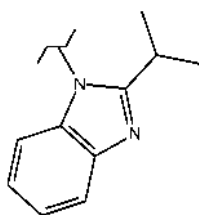
(I)

en la que X₁ se selecciona entre F y H; X₂ se selecciona entre Cl y F; R¹ se selecciona entre metilo y trifluorometilo; R² se selecciona entre los siguientes grupos:

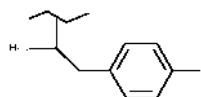


así como cualquier sal, hidrato, solvato, polimorfo, tautómeros, isómeros geométricos o isómeros ópticamente activos de los mismos farmacéuticamente aceptables.

2. Un derivado de pirazol de acuerdo con la reivindicación 1 en el que R² es:



3. Un derivado de pirazol de acuerdo con la reivindicación 1 en el que R² es:



4. Un derivado de pirazol de acuerdo con la reivindicación 1 o 2 seleccionado entre el siguiente grupo:

N-(4-(4-cloro-2-fluorofenil)-3-(trifluorometil)-1-metil-1H-pirazol-5-il)-2-(2-isopropil-1H-benzo[d]imidazol-1-il) acetamida;
 N-(4-(4-cloro-2-fluorofenil)-1,3-dimetil-1H-pirazol-5-il)-2-(2-isopropil-1H-benzo[d]imidazol-1-il) acetamida;
 (R)-3-amino-N-(3-(trifluorometil)-4-(4-fluorofenil)-1-metil-1H-pirazol-5-il)-4-(4-fluorofenil) butanamida; y
 (R)-3-amino-4-(4-fluorofenil)-N-(4-(4-fluorofenil)-1,3-dimetil-1H-pirazol-5-il) butanamida; así como cualquier sal, hidrato, solvato, polimorfo, tautómeros, isómeros geométricos o formas ópticamente activas de los mismos.

5. Un derivado de pirazol de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 4 para su uso como un medicamento.
6. Una composición farmacéutica que comprende al menos un derivado de pirazol de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones 1 a 4 o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, y un portador, un diluyente o un excipiente de los mismos farmacéuticamente aceptable .
7. Una composición farmacéutica de acuerdo con la reivindicación 6 que comprende adicionalmente un co-agente antipalúdico.
8. Una composición farmacéutica de acuerdo con la reivindicación 7 en la que el co-agente se selecciona entre artemisinina o un derivado de artemisinina, cloroquina, quinina, mefloquina, amodiaquina, atovaquona/proguanilo, doxiciclina, lumefantrina, piperaquina, pironaridina, halofantrina, pirimetamina-sulfadoxina, primaquina, quinacrina, doxiciclina, atovaquona, clorhidrato de proguanilo, piperaquina, ferroquina, tafenoquina, arterolano, espiro[3H-indolo-3,1'-[1 H]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), morfolino y 4-[2-(4-cis-dispiro[ciclohexan-1,3'-[1,2,4]trioxolan-5',2"-tricyclo[3.3.1.1^{3,7}]decan]-4-ilfenoxi)etil-] (Número de Registro CAS: 1029939-86-3).
9. Una composición farmacéutica de acuerdo con la reivindicación 7, en la que el derivado de artemisinina es artemeter o dihidroartemisinina.
10. Un derivado de pirazol según una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 4 para su uso en la prevención o en el tratamiento de la malaria.
11. Un derivado de pirazol para el uso según la reivindicación 10 en el que el derivado de pirazol va ser administrado junto con un co-agente útil en el tratamiento de la malaria.
12. Un derivado de pirazol para el uso según la reivindicación 10 u 11, en el que el derivado de pirazol es según la reivindicación 4.
13. Un derivado de pirazol para el uso según la reivindicación 10 u 11, en el que el derivado de pirazol es N-(4-(4-cloro-2-fluorofenil)-3-(trifluorometil)-1-metil-1H-pirazol-5-il)-2-(2-isopropil-1H-benzo[d]imidazol-1-il) acetamida.
14. Un método *ex vivo* para la inactivación de una infección parásita en una célula que comprende la etapa de poner en contacto *ex vivo* la célula con una cantidad eficaz de al menos un compuesto según una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 4.