

19



OFICINA ESPAÑOLA DE  
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA



11 Número de publicación: **2 696 350**

51 Int. Cl.:

**C07D 401/14** (2006.01)

**C07D 403/14** (2006.01)

**A61K 31/506** (2006.01)

**A61P 33/06** (2006.01)

12

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

86 Fecha de presentación y número de la solicitud internacional: **26.03.2015 PCT/EP2015/056496**

87 Fecha y número de publicación internacional: **05.11.2015 WO15165660**

96 Fecha de presentación y número de la solicitud europea: **26.03.2015 E 15713170 (7)**

97 Fecha y número de publicación de la concesión europea: **15.08.2018 EP 3137455**

54 Título: **Compuestos de triaminopirimidina útiles para evitar o tratar la malaria**

30 Prioridad:

**28.04.2014 IN 2142CH2014**

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

**15.01.2019**

73 Titular/es:

**MMV MEDICINES FOR MALARIA VENTURE  
(100.0%)**

**20 route de Pré-Bois, ICC  
1215 Geneva, CH**

72 Inventor/es:

**HAMEED PEER MOHAMED, SHAHUL;**

**PATIL, VIKAS;**

**MURUGAN, KANNAN;**

**VITHALRAO BELLALE, EKNATH;**

**RAICHURKAR, ANANDKUMAR;**

**LANDGE, SUDHIR;**

**PUTTUR, JAYASHREE;**

**ROY CHOUDHURY, NILANJANA;**

**SHANBHAG, GAJANAN;**

**KOUSHIK, KRISHNA;**

**IYER, PRAVIN;**

**KIRTHIKA SAMBANDAMURTHY, VASAN;**

**SOLAPURE, SURESH y**

**NARAYANAN, SHRIDHAR**

74 Agente/Representante:

**LÓPEZ CAMBA, María Emilia**

ES 2 696 350 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

Compuestos de triaminopirimidina útiles para evitar o tratar la malaria

5 **Campo de la invención**

La presente invención se refiere a compuestos de triaminopirimidina, a composiciones farmacéuticas de los mismos, y a dichos compuestos o composiciones para su uso en métodos terapéuticos para el tratamiento de infecciones parasitarias causadas por especies de Plasmodium.

10

**Antecedentes de la invención**

La malaria es causada por parásitos protozoarios del género *Plasmodium* que infectan y destruyen los glóbulos rojos, causando fiebre, 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 aproximadamente 600 000 muertes cada año. La carga de la enfermedad es más pesada en niños africanos menores de 5 años de edad y en mujeres embarazadas. *Plasmodium vivax* causa el 25-40 % de la carga mundial de malaria, particularmente en el sur y sudeste de Asia, y América Central y del Sur. Las otras tres especies principales que se sabe que infectan a seres humanos son *Plasmodium ovale*, *Plasmodium knowlesi* y *Plasmodium malariae*. Las especies de Plasmodium, por ejemplo, *P. falciparum* y *P. vivax* que se sabe que causan malaria son particularmente importantes debido al desarrollo de cepas resistentes que son tanto difíciles de tratar como difíciles de erradicar del entorno hospitalario y comunitario una vez que han establecido la infección. Los ejemplos de dichas cepas son cepas de *Plasmodium falciparum* resistentes a la cloroquina, resistentes a la pirimetamina y resistentes a la artemisinina.

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

\*Deng et al., 2010, Chemistry Letters, 20(14), 4027-4031 han investigado el uso de 1H-imidazol-2-il-pirimidin-4,6 diaminas frente a Plasmodium falciparum para el tratamiento de la malaria.

30

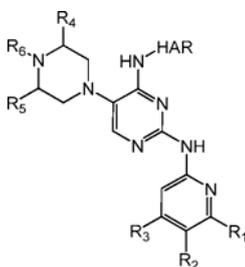
En consecuencia, con el fin de superar la amenaza de la presencia generalizada de parásitos resistentes a múltiples fármacos, existe la necesidad urgente de desarrollar nuevos agentes antipalúdicos, particularmente aquellos con un nuevo mecanismo de acción y/o que contengan nuevos grupos farmacofóricos.

35 La presente invención tiene como objetivo abordar dichos inconvenientes en la técnica asociados con el manejo y tratamiento de la malaria.

**Resumen de la invención**

40 De acuerdo con la presente invención, se ha descubierto, por la presente, compuestos que poseen la capacidad de actuar como agentes antipalúdicos.

La presente invención proporciona compuestos de Fórmula (I):



45

(I)

y sales farmacéuticamente aceptables de los mismos, en la que HAR, R<sup>1</sup>, R<sup>2</sup>, R<sup>3</sup>, R<sup>4</sup>, R<sup>5</sup> y R<sup>6</sup> se definen a continuación.

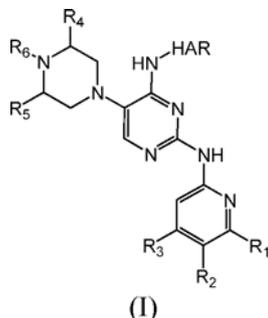
50 La presente invención también proporciona procesos para la preparación de compuestos de Fórmula (I), composiciones farmacéuticas que las contienen como principio activo, su uso como medicamentos, métodos para usar dichos compuestos y su uso en la fabricación de medicamentos para la prevención y el tratamiento de la malaria en animales de sangre caliente, como el ser humano.

55 Se espera que los compuestos típicos de Fórmula (I) posean propiedades beneficiosas, metabólicas, toxicológicas y/o farmacodinámicas beneficiosas.

**Descripción detallada de la invención**

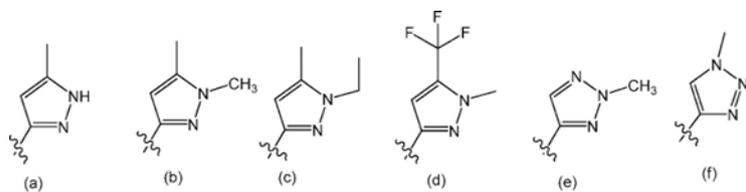
La presente invención proporciona compuestos de Fórmula (I):

5



así como complejos, hidratos, solvatos o polimorfos, tautómeros, isómeros geométricos, formas ópticamente activas y sales farmacéuticamente aceptables de los mismos, en la que: HAR es un sistema anular heteroarilo de 5 miembros seleccionados del siguiente grupo:

10



**R<sup>1</sup>** en cada caso se selecciona independientemente de H, alquilo C<sub>1-6</sub>, CF<sub>3</sub> y cicloalquilo C<sub>3-5</sub>;  
**R<sup>2</sup>** en cada caso se selecciona independientemente de halo, -CN y alquilo C<sub>1-6</sub>;  
**R<sup>3</sup>** en cada caso se selecciona de H, alquilo C<sub>1-6</sub>, cicloalquilo C<sub>3-5</sub> y CF<sub>3</sub>;  
**R<sup>4</sup>** en cada caso se selecciona independientemente de H y alquilo C<sub>1-6</sub>;  
**R<sup>5</sup>** en cada caso se selecciona independientemente de H y alquilo C<sub>1-6</sub>; y  
**R<sup>6</sup>** en cada caso se selecciona independientemente de H y alquilo C<sub>1-6</sub>.

20

En algunas realizaciones, R<sup>1</sup> es metilo.

De acuerdo con otra realización, R<sup>2</sup> es halógeno.

25

En algunas realizaciones, R<sup>2</sup> se selecciona de flúor, cloro y CN.

De acuerdo con una realización adicional, R<sup>2</sup> es F o Cl.

30

De acuerdo con otra realización, R<sup>3</sup> es cicloalquilo C<sub>3-5</sub> tal como ciclobutilo o ciclopropilo.

De acuerdo con otra realización, R<sup>3</sup> es ciclopropilo.

De acuerdo con otra realización, R<sup>3</sup> es alquilo C<sub>1-6</sub> tal como etilo.

35

En algunas realizaciones, R<sup>3</sup> se selecciona de ciclobutilo, etilo y ciclopropilo.

De acuerdo con otra realización, R<sup>4</sup> es H.

De acuerdo con otra realización, R<sup>4</sup> es alquilo C<sub>1-6</sub> tal como metilo.

40

En algunas realizaciones, R<sup>4</sup> se selecciona de hidrógeno y metilo.

En algunas realizaciones, R<sup>5</sup> es hidrógeno.

45

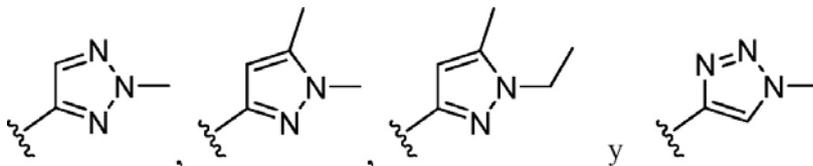
De acuerdo con otra realización, R<sup>6</sup> es H.

De acuerdo con otra realización, R<sup>6</sup> es alquilo C<sub>1-6</sub> tal como metilo.

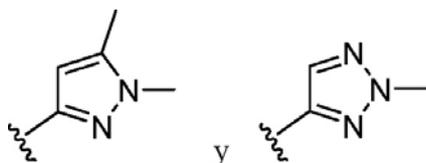
50

En algunas realizaciones, R<sup>6</sup> se selecciona de hidrógeno y metilo.

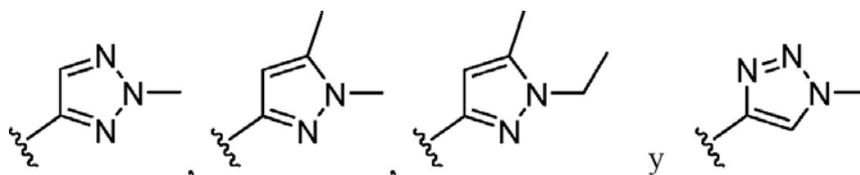
En algunas realizaciones, HAR se selecciona del siguiente grupo:



5 De acuerdo con otra realización, HAR se selecciona de



10 De acuerdo con otra realización particular, se proporciona un compuesto de Fórmula (I), en la que R<sup>1</sup> es metilo; R<sup>2</sup> se selecciona de flúor, cloro y CN; R<sup>3</sup> se selecciona de ciclobutilo, etilo y ciclopropilo; R<sup>4</sup> se selecciona de hidrógeno y metilo; R<sup>5</sup> es hidrógeno; R<sup>6</sup> se selecciona de hidrógeno y metilo; y HAR se selecciona del siguiente grupo:



15 En esta memoria descriptiva, el afijo C<sub>x-y</sub> como se usa en términos tales como alquilo C<sub>x-y</sub> y similares (donde x e y son números enteros) indica el intervalo numérico de átomos de carbono que están presentes en el grupo; por ejemplo, alquilo C<sub>1-6</sub> incluye alquilo C<sub>1</sub> (metilo), alquilo C<sub>2</sub> (etilo), alquilo C<sub>3</sub> (propilo e isopropilo) y alquilo C<sub>4</sub> (butilo, 1-metilpropilo, 2-metilpropilo, y t-butilo).

20 A menos que se indique específicamente, el átomo de unión de un grupo puede ser cualquier átomo adecuado de ese grupo; por ejemplo, propilo incluye prop-1-ilo y prop-2-ilo.

Alquilo - Como se usa en el presente documento, el término "alquilo" se refiere a radicales de hidrocarburo saturados tanto de cadena lineal como ramificada que tienen el número especificado de átomos de carbono. Las referencias a 25 grupos alquilo individuales tales como "propilo" son específicas solo para la versión de cadena lineal y las referencias a los grupos alquilo de cadena ramificada individual tal como "isopropilo" son específicas solo para la versión de cadena ramificada. En un aspecto, un "alquilo de C<sub>1-6</sub>" puede ser metilo.

Cicloalquilo- Como se usa en el presente documento, el término "cicloalquilo" se refiere a un anillo de carbono mono 30 o bicíclico saturado, parcialmente saturado o insaturado que contiene de 3 a 12 átomos en el anillo, de los cuales uno o más grupos -CH<sub>2</sub>- se pueden reemplazar de forma opcional con un número correspondiente de grupos -C(O)-. Los ejemplos ilustrativos de "cicloalquilo" incluyen, pero sin limitación, adamantilo, ciclopropilo, ciclobutilo, ciclopentilo, ciclopentenilo, ciclohexilo, ciclohexenilo, indanilo, naftilo, oxociclopentilo, 1-oxoindanilo, fenilo y tetralinilo.

35 Cicloalquilo de 3 a 6- En un aspecto, "cicloalquilo" puede ser un "cicloalquilo de 3 a 6 miembros". Como se usa en el presente documento, el término "cicloalquilo de 3 a 6 miembros" se refiere a un anillo de carbono monocíclico saturado, parcialmente saturado o insaturado que contiene de 3 a 6 átomos en el anillo, de los cuales uno o más 40 grupos -CH<sub>2</sub>- se pueden reemplazar de forma opcional con un número correspondiente de grupos -C(O)-. Los ejemplos ilustrativos de "cicloalquilo de 3 a 6 miembros" incluyen ciclopropilo, ciclobutilo, ciclopentilo, oxociclopentilo, ciclopentenilo, ciclohexilo y fenilo.

Halo - Como se usa en el presente documento, el término "halo" incluye flúor, cloro, bromo y yodo. En un aspecto, el 45 término "halo" se puede referir a flúor, cloro y bromo. En otro aspecto, el término "halo" se puede referir a flúor y cloro. En otro aspecto, el término "halo" se puede referir a flúor.

Cantidad eficaz - Como se usa en el presente documento, la frase "cantidad eficaz" significa una cantidad de un 50 compuesto o composición que es suficiente para modificar de forma significativa y positiva los síntomas y/o afecciones a tratar (por ejemplo, proporcionar una respuesta clínica positiva). La cantidad eficaz de un principio activo para su uso en una composición farmacéutica variará con la afección particular que se trata, la gravedad de la afección, la duración del tratamiento, la naturaleza de terapia concurrente, el principio o principios activos

particulares que se empleen, el uno o más excipientes/vehículos farmacéuticamente aceptados usados, la vía de administración, y factores similares dentro del conocimiento y experiencia del especialista tratante.

- Farmacéuticamente aceptable - Como se usa en el presente documento, el término "farmacéuticamente aceptable" se refiere a aquellos compuestos, materiales, composiciones y/o formas de dosificación que sean, dentro del alcance del buen criterio médico, apropiados para su uso en contacto con los tejidos de seres humanos y animales sin toxicidad excesiva, irritación, respuesta alérgica u otro problema o complicación, acorde con una relación beneficio/riesgo razonable.
- 10 En el contexto de la presente invención se incluyen sales farmacéuticamente aceptables, complejas, hidratos, solvatos o polimorfos, tautómeros, isómeros geométricos, formas ópticamente activas y derivados farmacéuticamente activos de compuestos de la invención. A menos que se indique lo contrario, la presente invención incluye todos los posibles diastereoisómeros, así como sus mezclas racémicas, sus enantiómeros resueltos sustancialmente puros, todos los isómeros geométricos posibles y las sales farmacéuticamente aceptables de los mismos.
- 15 También se incluyen mezclas de estereoisómeros, así como estereoisómeros específicos aislados. Durante el transcurso de los procedimientos sintéticos usados para preparar dichos compuestos, o al usar procedimientos de racemización o epimerización conocidos por los expertos en la técnica, los productos de dichos procedimientos pueden ser una mezcla de estereoisómeros.
- 20 El término "malaria" incluye la enfermedad y afecciones relacionados con una infección por *Plasmodium*.
- Como se usa en el presente documento, "tratamiento" y "tratar" y similares generalmente significan obtener un efecto farmacológico y fisiológico deseado. El efecto puede ser profiláctico en términos de prevenir o prevenir parcialmente una enfermedad, síntoma o afección de la misma y/o puede ser terapéutico en términos de una cura parcial o completa de la enfermedad, afección, síntoma o efecto adverso atribuido a la enfermedad.
- 25 El término "tratamiento" como se usa en el presente documento, incluye cualquier tratamiento de una enfermedad en un mamífero, particularmente un ser humano, e incluye: (a) prevenir que se produzca la enfermedad en un sujeto que puede estar predispuesto a la enfermedad pero que aún no se ha diagnosticado que la tiene; (b) inhibir la enfermedad, es decir, detener su desarrollo; o aliviar la enfermedad, es decir, causar una regresión de la enfermedad y/o sus síntomas o afecciones.
- 30 El término "cantidad eficaz" incluye "cantidad eficaz para profilaxis", así como también "cantidad eficaz para tratamiento".
- 35 El término "cantidad eficaz para profilaxis" se refiere a una concentración del compuesto de esta invención que es eficaz para inhibir, disminuir la probabilidad de la enfermedad por parásitos de la malaria, o evitar la infección de la malaria o prevenir el inicio retardado de la enfermedad por parásitos de la malaria, cuando se administra después de la infección, es decir, antes, durante y/o ligeramente después del periodo de exposición a los parásitos de la malaria.
- 40 El término "profilaxis" incluye profilaxis causal, es decir, actividad antipalúdica que comprende prevenir el desarrollo preeritrocítico del parásito, profilaxis supresora, es decir, actividad antipalúdica que comprende suprimir el desarrollo de la infección en estadio de sangre y profilaxis terminal, es decir, actividad antipalúdica que comprende suprimir el desarrollo de la infección en estadio intrahepático. Este término incluye profilaxis primaria (es decir, prevenir la infección inicial) donde el compuesto antipalúdico se administra antes, durante y/o después del periodo de exposición a los parásitos de la malaria y profilaxis terminal (es decir, evitar recaídas o inicio retardado 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. Típicamente, se usa profilaxis supresora contra infecciones por *P. falciparum* mientras que contra *P. vivax* o una combinación de *P. falciparum* y *P. vivax*, se usa profilaxis terminal.
- 45 50 Asimismo, el término "cantidad eficaz para tratamiento" se refiere a una concentración de compuesto que es eficaz para tratar la infección por malaria, por ejemplo, que conduce a una reducción del número de parásitos en la sangre después de un examen microscópico cuando se administra después de que haya ocurrido la infección.
- 55 El término "sujeto" como se usa en el presente documento, se refiere a mamíferos. Por ejemplo, los mamíferos contemplados por la presente invención incluyen seres humanos y similares. Los compuestos que se analizan en el presente documento en muchos casos pueden haber sido nombrados y/o revisados con ACD/Name de ACD/Labs® y/o Electronic Lab Notebook de CambridgeSoft®.
- 60 Los compuestos de Fórmula (I) pueden formar sales de ácidos o bases estables farmacéuticamente aceptables y, en tales casos, puede ser apropiada la administración de un compuesto como una sal. Los ejemplos de sales de adición de ácidos incluyen acetato, adipato, ascorbato, benzoato, bencenosulfonato, bicarbonato, bisulfato, butirato, canforato, canforsulfonato, colina, citrato, ciclohexilsulfamato, dietilendiamina, etanosulfonato, fumarato, glutamato, glicolato, hemisulfato, 2-hidroxietilsulfonato, heptanoato, hexanoato, clorhidrato, bromhidrato, yodhidrato, hidroximaleato, lactato, malato, maleato, metanosulfonato, meglumina, 2-naftalenosulfonato, nitrato, oxalato, pamoato, persulfato, fenilacetato, fosfato, difosfato, picrato, pivalato, propionato, quinato, salicilato, estearato,
- 65

succinato, sulfamato, sulfanilato, sulfato, tartrato, tosilato (p-toluenosulfonato), trifluoroacetato y undecanoato. Los ejemplos de sales de bases incluyen sales de amonio; sales de metales alcalinos tales como sales de sodio, litio y potasio; sales de metales alcalinotérreos tales como sales de aluminio, calcio y magnesio; sales con bases orgánicas tales como sales de dicitohexilamina y *N*-metil-D-glucamina; y sales con aminoácidos tales como arginina, usina, ornitina, etc. Además, los grupos que contienen nitrógeno básico pueden cuaternizarse con dichos agentes como haluros de alquilo inferior, tales como metilo, etilo, propilo, y butilo; sulfatos dialquilo tales como dimetilo, dietilo, dibutilo; sulfatos de diamilo; haluros de cadena larga, tales como haluro de decilo, de laurilo, de miristilo y de estearilo; haluros de arilalquilo, tales como bromuro de bencilo y otros. Se prefieren las sales no tóxicas, fisiológicamente aceptables, aunque otras sales pueden ser útiles, tal como en el aislamiento o purificación del producto.

Las sales se pueden formar por medios convencionales, tal como haciendo reaccionar la forma de base libre del producto con uno o más equivalentes del ácido apropiado en un solvente o medio en el que la sal sea insoluble, o en un disolvente tal como agua, que se elimina al vacío o mediante liofilización o intercambio de los aniones de una sal existente por otro anión en una resina de intercambio iónico apropiada.

Los compuestos de Fórmula (I) tienen uno o más centros quirales y/o centros isoméricos geométricos, y se debe entender que la invención incluye todos estos isómeros ópticos, diastereoisómeros e isómeros geométricos. La invención además se refiere a cualquiera y todas las formas tautoméricas de los compuestos de Fórmula (I).

También se debe entender que ciertos compuestos de Fórmula (I) pueden existir en formas solvatadas, así como también en formas no solvatadas tales como, por ejemplo, formas hidratadas. Se debe entender que la invención incluye todas las formas solvatadas.

Las realizaciones adicionales de la invención son como se indica a continuación. Estas realizaciones adicionales se refieren a compuestos de Fórmula (I) y sales farmacéuticamente aceptables de los mismos. Se pueden usar dichos sustituyentes específicos, cuando sea apropiado, con cualquiera de las definiciones, reivindicaciones o realizaciones definidas en el presente documento anteriormente o en lo sucesivo en el presente documento.

De acuerdo con un aspecto particular, se proporciona un compuesto de la invención seleccionado del siguiente grupo:

En otro aspecto, la presente invención proporciona un compuesto seleccionado de:

N2-(4-ciclopropil-5-fluoro-6-metil-2-piridil)-5-(4-metilpiperazin-1-il)-N4-(1-metiltriazol-4-il)pirimidin-2,4-diamina;  
 N2-(4-ciclopropil-5-fluoro-6-metil-2-piridil)-N4-(1,5-dimetilpirazol-3-il)-5-[3-metilpiperazin-1-il]pirimidin-2,4-diamina;  
 N2-(4-ciclopropil-5-fluoro-6-metil-2-piridil)-N4-(1-etil-5-metil-pirazol-3-il)-5-[3-metilpiperazin-1-il]pirimidin-2,4-diamina;  
 N2-(4-ciclopropil-5-fluoro-6-metil-2-piridil)-5-[3-metilpiperazin-1-il]-N4-(1-metiltriazol-4-il)pirimidin-2,4-diamina;  
 N2-(5-cloro-4-ciclopropil-6-metil-2-piridil)-N4-(1,5-dimetilpirazol-3-il)-5-[3-metilpiperazin-1-il]pirimidin-2,4-diamina;  
 4-ciclopropil-6-[[4-[(1,5-dimetilpirazol-3-il)amino]-5-[3-metilpiperazin-1-il] pirimidin-2-il]amino]-2-metil-piridin-3-carbonitrilo;  
 N4-(1,5-dimetilpirazol-3-il)-N2-(4-etil-5-fluoro-6-metil-2-piridil)-5-[3-metilpiperazin-1-il]pirimidin-2,4-diamina;  
 N4-(1,5-dimetilpirazol-3-il)-N2-(4-etil-5-fluoro-6-metil-2-piridil)-5-[(3S)-3-metilpiperazin-1-il]pirimidin-2,4-diamina;  
 N2-(4-ciclopropil-5-fluoro-6-metil-2-piridil)-N4-(1,5-dimetilpirazol-3-il)-5-[3-metilpiperazin-1-il]pirimidin-2,4-diamina;  
 N2-(5-cloro-4-ciclopropil-6-metil-2-piridil)-5-[3-metilpiperazin-1-il]-N4-(2-metiltriazol-4-il)pirimidin-2,4-diamina;  
 N2-(5-cloro-4-ciclopropil-6-metil-2-piridil)-5-[3-metilpiperazin-1-il]-N4-(1-metiltriazol-4-il)pirimidin-2,4-diamina;  
 N2-(5-cloro-4-ciclopropil-6-metil-2-piridil)-5-[(3-metilpiperazin-1-il)-N4-(2-metiltriazol-4-il)pirimidin-2,4-diamina];  
 N2-(4-ciclopropil-5-fluoro-6-metil-2-piridil)-5-[3,4-dimetilpiperazin-1-il]-N4-(1,5-dimetilpirazol-3-il)pirimidin-2,4-diamina;  
 N2-(4-ciclopropil-5-fluoro-6-metil-2-piridil)-5-[3,4-dimetilpiperazin-1-il]-N4-(1-metiltriazol-4-il)pirimidin-2,4-diamina; y  
 N2-(4-ciclopropil-5-fluoro-6-metil-2-piridil)-5-[3,4-dimetilpiperazin-1-il]-N4-(2-metiltriazol-4-il)pirimidin-2,4-diamina; así como sales farmacéuticamente aceptables, complejos, hidratos, solvatos, tautómeros, polimorfos, mezclas, formas ópticamente activas y derivados farmacéuticamente activos de los mismos.

De acuerdo con un aspecto particular, los compuestos de la invención se proporcionan como enantiómeros R.

De acuerdo con un aspecto particular, los compuestos de la invención se proporcionan como enantiómeros S o como mezclas racémicas.

En otro aspecto, la presente invención proporciona un compuesto seleccionado de:

**Ejemplo 1:** N2-(4-ciclopropil-5-fluoro-6-metil-2-piridil)-5-(4-metilpiperazin-1-il)-N4-(1-metiltriazol-4-il)pirimidin-2,4-diamina;  
**Ejemplo 2:** N2-(4-ciclopropil-5-fluoro-6-metil-2-piridil)-N4-(1,5-dimetilpirazol-3-il)-5-[(3R)-3-metilpiperazin-1-il]pirimidin-2,4-diamina;  
**Ejemplo 3:** N2-(4-ciclopropil-5-fluoro-6-metil-2-piridil)-N4-(1-etil-5-metil-pirazol-3-il)-5-[(3R)-3-metilpiperazin-1-il]pirimidin-2,4-diamina;  
**Ejemplo 4:** N2-(4-ciclopropil-5-fluoro-6-metil-2-piridil)-5-[(3R)-3-metilpiperazin-1-il]- N4-(1-metiltriazol-4-il)pirimidin-

2,4-diamina;

**Ejemplo 5:** N2-(5-cloro-4-ciclopropil-6-metil-2-piridil)-N4-(1,5-dimetilpirazol-3-il)-5-[(3R)-3-metilpiperazin-1-il]pirimidin-2,4-diamina;

**Ejemplo 6:** 4-ciclopropil-6-[[4-[(1,5-dimetilpirazol-3-il)amino]-5-[(3R)-3-metilpiperazin-1-il]pirimidin-2-il]amino]-2-metilpiridin-3-carbonitrilo;

**Ejemplo 7:** N4-(1,5-dimetilpirazol-3-il)-N2-(4-etil-5-fluoro-6-metil-2-piridil)-5-[(3R)-3-metilpiperazin-1-il]pirimidin-2,4-diamina;

**Ejemplo 8:** N4-(1,5-dimetilpirazol-3-il)-N2-(4-etil-5-fluoro-6-metil-2-piridil)-5-[(3S)-3-metilpiperazin-1-il]pirimidin-2,4-diamina;

**Ejemplo 9:** N2-(4-ciclobutil-5-fluoro-6-metil-2-piridil)-N4-(1,5-dimetilpirazol-3-il)-5-[(3R)-3-metilpiperazin-1-il]pirimidin-2,4-diamina;

**Ejemplo 10:** N2-(5-cloro-4-ciclopropil-6-metil-2-piridil)-5-[(3R)-3-metilpiperazin-1-il]-N4-(2-metiltriazol-4-il)pirimidin-2,4-diamina;

**Ejemplo 11:** N2-(5-cloro-4-ciclopropil-6-metil-2-piridil)-5-[(3R)-3-metilpiperazin-1-il]-N4-(1-metiltriazol-4-il)pirimidin-2,4-diamina;

**Ejemplo 12:** N2-(5-cloro-4-ciclopropil-6-metil-2-piridil)-5-[(3R)-3-metilpiperazin-1-il]-N4-(2-metiltriazol-4-il)pirimidin-2,4-diamina;

**Ejemplo 13:** N2-(4-ciclopropil-5-fluoro-6-metil-2-piridil)-5-[(3R)-3,4-dimetilpiperazin-1-il]-N4-(1,5-dimetilpirazol-3-il)pirimidin-2,4-diamina;

**Ejemplo 14:** N2-(4-ciclopropil-5-fluoro-6-metil-2-piridil)-5-[(3R)-3,4-dimetilpiperazin-1-il]-N4-(1-metiltriazol-4-il)pirimidin-2,4-diamina; y

**Ejemplo 15:** N2-(4-ciclopropil-5-fluoro-6-metil-2-piridil)-5-[(3R)-3,4-dimetilpiperazin-1-il]-N4-(2-metiltriazol-4-il)pirimidin-2,4-diamina; así como sales farmacéuticamente aceptables, complejos, hidratos, solvatos, tautómeros, polimorfos, mezclas, formas ópticamente activas y derivados farmacéuticamente activos de los mismos.

De acuerdo con una realización particular adicional, la presente invención proporciona un compuesto seleccionado de N2-(4-ciclopropil-5-fluoro-6-metil-2-piridil)-5-[3,4-dimetilpiperazin-1-il]-N4-(1,5-dimetilpirazol-3-il)pirimidin-2,4-diamina y su metabolito activo N2-(4-ciclopropil-5-fluoro-6-metil-2-piridil)-N4-(1,5-dimetilpirazol-3-il)-5-[3-metilpiperazin-1-il]pirimidin-2,4-diamina.

De acuerdo con otra realización particular adicional, la presente invención proporciona un compuesto N4-(1,5-dimetilpirazol-3-il)-N2-(4-etil-5-fluoro-6-metil-2-piridil)-5-[3-metilpiperazin-1-il]pirimidin-2,4-diamina.

De acuerdo con otra realización particular adicional, la presente invención proporciona un compuesto N2-(5-cloro-4-ciclopropil-6-metil-2-piridil)-5-[3-metilpiperazin-1-il]-N4-(2-metiltriazol-4-il)pirimidin-2,4-diamina.

Por lo tanto, en un aspecto se proporciona un compuesto de Fórmula (I), o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, para su uso como un medicamento.

Por lo tanto, los compuestos de acuerdo con la invención pueden usarse para la preparación de medicamentos, en particular medicamentos para inhibir el crecimiento parasitario.

Por lo tanto, de acuerdo con otro de sus aspectos, un objeto de la invención son medicamentos que comprenden un compuesto de fórmula (I), o una sal de adición del compuesto de fórmula (I) con un ácido o base farmacéuticamente aceptable.

Estos medicamentos encuentran su uso en terapia, especialmente en el tratamiento de malaria causada por todas las especies de plasmodium, tales como *P. falciparum*, *P. vivax*, *P. malariae*, *P. ovale* y *P. knowlesi*.

Por consiguiente, en un aspecto, se proporciona el uso de un compuesto de Fórmula (I), o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, en la fabricación de un medicamento para el tratamiento de una infección parasitaria causada por especies de Plasmodium en un animal de sangre caliente tal como un ser humano.

En otro aspecto, se proporciona el uso de un compuesto de Fórmula (I), o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, en la fabricación de un medicamento para la producción de un efecto antipalúdico en un animal de sangre caliente tal como un ser humano.

En otro aspecto, se proporciona un compuesto de Fórmula (I), o una sal farmacéuticamente aceptables del mismo, para su uso en un método para tratar infecciones parasitarias causadas por especies de Plasmodium en un animal de sangre caliente tal como un ser humano, incluyendo dicho método administrar a dicho animal una cantidad eficaz de un compuesto de fórmula (I), o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo.

En otro aspecto, se proporciona un compuesto de Fórmula (I), o una sal farmacéuticamente aceptables del mismo, para su uso en un método para producir un efecto antipalúdico en un animal de sangre caliente tal como un ser humano, incluyendo dicho método administrar a dicho animal una cantidad eficaz de un compuesto de fórmula (I), o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo.

En otro aspecto, se proporciona un compuesto de fórmula (I), o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, para su uso en el tratamiento y/o profilaxis de la malaria en un animal de sangre caliente tal como un ser humano.

5 Un compuesto de Fórmula (I), o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, para el tratamiento terapéutico y profiláctico de mamíferos, incluyendo seres humanos, en particular para tratar la malaria causada por especies de Plasmodium, se formula normalmente de acuerdo con la práctica farmacéutica estándar como una composición farmacéutica.

10 Por consiguiente, en un aspecto, se proporciona una composición farmacéutica que incluye un compuesto de Fórmula (I), o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo y al menos un vehículo, diluyente o excipiente farmacéuticamente aceptable.

En otro aspecto, se proporciona el uso de una composición farmacéutica que incluye un compuesto de Fórmula (I), o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, en la fabricación de un medicamento para el tratamiento de una infección parasitaria causada por especies de plasmodium en un animal de sangre caliente tal como un ser humano.

15 En otro aspecto, se proporciona el uso de una composición farmacéutica que incluye un compuesto de Fórmula (I), o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, en la fabricación de un medicamento para la producción de un efecto antipalúdico en un animal de sangre caliente tal como un ser humano.

En otro aspecto, se proporciona un compuesto de Fórmula (I), o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, para su uso en un método para el tratamiento de malaria causada por especies de plasmodium en un animal de sangre caliente tal como un ser humano, incluyendo dicho método administrar a dicho animal una cantidad eficaz de una composición farmacéutica, incluyendo un compuesto de Fórmula (I), o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo.

25 En otro aspecto, se proporciona un compuesto de Fórmula (I), o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, para su uso en un método para producir un efecto antipalúdico en un animal de sangre caliente tal como un ser humano, incluyendo dicho método administrar a dicho animal una cantidad eficaz de una composición farmacéutica, incluyendo un compuesto de Fórmula (I), o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo.

30 En otro aspecto, se proporciona una composición farmacéutica que incluye un compuesto de Fórmula (I), o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, para su uso en el tratamiento de la malaria causada por especies de plasmodium en un animal de sangre caliente, tal como un ser humano.

En otro aspecto, se proporciona una composición farmacéutica que incluye un compuesto de Fórmula (I), o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, para su uso en la producción de un efecto antipalúdico en un animal de sangre caliente, tal como un ser humano.

40

### **Composiciones farmacéuticas**

En algunos aspectos, la invención proporciona una composición farmacéutica que comprende un compuesto de fórmula (I), o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, y un diluyente o vehículo farmacéuticamente aceptable.

45 La expresión "farmacéuticamente aceptable" incluye compuestos, materiales, composiciones y/o formas de dosificación que sean, dentro del alcance del buen criterio médico, apropiados para su uso en contacto con los tejidos de seres humanos y animales sin toxicidad excesiva, irritación, respuesta alérgica u otro problema o complicación, acorde con una relación beneficio/riesgo razonable.

50 Los compuestos de fórmula (I) pueden formar sales de ácidos o bases estables farmacéuticamente aceptables y, en tales casos, puede ser apropiada la administración de un compuesto como una sal. Los ejemplos de sales de adición de ácidos incluyen acetato, adipato, ascorbato, benzoato, bencenosulfonato, bicarbonato, bisulfato, butirato, canforato, canforsulfonato, colina, citrato, ciclohexilsulfamato, dietilendiamina, etanosulfonato, fumarato, glutamato, glicolato, hemisulfato, 2-hidroxiethylsulfonato, heptanoato, hexanoato, clorhidrato, bromhidrato, yodhidrato, hidroximaleato, lactato, malato, maleato, metanosulfonato, meglumina, 2-naftalenosulfonato, nitrato, oxalato, pamoato, persulfato, fenilacetato, fosfato, difosfato, picrato, pivalato, propionato, quinato, salicilato, estearato, succinato, sulfamato, sulfanilato, sulfato, tartrato, tosilato (p-toluenosulfonato), trifluoroacetato y undecanoato. Los ejemplos de sales de bases incluyen sales de amonio; sales de metales alcalinos tales como sales de sodio, litio y potasio; sales de metales alcalinotérreos tales como sales de aluminio, calcio y magnesio; sales con bases orgánicas tales como sales de dicitlohexilamina y N-metil-D-glucamina; y sales con aminoácidos tales como arginina, usina, ornitina, etc. Además, los grupos que contienen nitrógeno básico pueden cuaternizarse con dichos agentes como haluros de alquilo inferior, tales como metilo, etilo, propilo, y butilo; sulfatos dialquilo tales como dimetilo, dietilo, dibutilo; sulfatos de diamilo; haluros de cadena larga, tales como haluro de decilo, de laurilo, de miristilo y de estearilo; haluros de arilalquilo, tales como bromuro de bencilo y otros. Se prefieren las sales no

tóxicas, fisiológicamente aceptables, aunque otras sales pueden ser útiles, tal como en el aislamiento o purificación del producto.

Las sales se pueden formar por medios convencionales, tal como haciendo reaccionar la forma de base libre del producto con uno o más equivalentes del ácido apropiado en un solvente o medio en el que la sal sea insoluble, o en un disolvente tal como agua, que se elimina al vacío o mediante liofilización o intercambio de los aniones de una sal existente por otro anión en una resina de intercambio iónico apropiada.

Las composiciones de la invención pueden estar en una forma apropiada para su uso oral (por ejemplo, como comprimidos, grageas, cápsulas duras o blandas, suspensiones acuosas u oleosas, emulsiones, polvos o gránulos dispersables, jarabes o elixires), para su uso tópico (por ejemplo como cremas, ungüentos, geles o soluciones o suspensiones acuosas u oleosas), para la administración por inhalación (por ejemplo, como un polvo dividido finamente o un aerosol líquido), para administración por insuflación (por ejemplo, como un polvo dividido finamente), o para administración parenteral (por ejemplo, como una solución acuosa u oleosa estéril para dosificación intravenosa, subcutánea, intramuscular o una dosificación intramuscular o como un supositorio para dosificación rectal).

La composición de la invención se puede obtener mediante procedimientos convencionales usando excipientes farmacéuticos convencionales bien conocidos en la técnica. Por lo tanto, las composiciones pretendidas para su uso oral pueden contener, por ejemplo, uno o más agentes colorantes, edulcorantes, saporíferos y/o conservantes.

Los excipientes farmacéuticamente aceptables apropiados para una formulación de comprimido incluyen, por ejemplo, diluyentes inertes tales como lactosa, carbonato de sodio, fosfato de calcio o carbonato de calcio; agentes de granulación y desintegración tales como almidón de maíz o ácido algínico, almidón de patata o glicolato sódico de almidón; agentes de unión tal como almidón; agentes lubricantes tales como estearato de magnesio, ácido o talco esteárico, polietilenglicol y sílice; agentes conservadores tales como *p*-hidroxibenzoato de etilo o propilo, y antioxidantes, tal como ácido ascórbico. Las formulaciones de comprimido pueden estar sin recubrir o recubiertas ya sea para modificar su desintegración y la posterior absorción del principio activo dentro del tracto gastrointestinal, o para mejorar su estabilidad y/o apariencia, en cualquier caso, usando agentes y procedimientos de recubrimiento bien conocidos en la técnica.

Por ejemplo, los comprimidos y cápsulas para administración oral además pueden contener excipientes convencionales, incluyendo, pero sin limitación, cargas, disgregantes y agentes humectantes. Las cargas incluyen, pero sin limitación, lactosa, azúcar, celulosa microcristalina, almidón de maíz, fosfato de calcio y sorbitol.

Los agentes de unión incluyen, pero sin limitación, jarabe, goma arábiga, gelatina, sorbitol, tragacanto, mucílago de almidón y polivinilpirrolidona.

Los comprimidos se pueden recubrir de acuerdo con métodos bien conocidos en la técnica. Por ejemplo, los comprimidos y cápsulas para administración oral pueden contener excipientes convencionales, incluyendo pero sin limitación, agentes de unión, cargas, lubricantes, disgregantes y agentes humectantes.

Las composiciones para su uso oral pueden estar en forma de cápsulas de gelatina dura en las que el principio activo se mezcla con un diluyente sólido inerte, por ejemplo, carbonato de calcio, fosfato de calcio o caolín, o como cápsulas de gelatina blanda en las que el principio activo se mezcla con agua o un aceite tal como aceite de cacahuete, parafina líquida o aceite de oliva.

Las suspensiones acuosas generalmente contienen el principio activo en forma de polvo fino o en forma de partículas nano o micronizadas junto con uno o más agentes de suspensión, tal como carboximetilcelulosa sódica, metilcelulosa, hidroxipropilmetilcelulosa, alginato de sodio, polivinilpirrolidona, goma de tragacanto y goma arábiga; agentes dispersantes o humectantes tales como lecitina o productos de condensación de un óxido de alquileno con ácidos grasos (por ejemplo, estearato de polioxietileno), o productos de condensación de óxido de etileno con alcoholes alifáticos de cadena larga, por ejemplo, heptadecaetilenoxicetanol o productos de condensación de óxido de etileno con ésteres parciales derivados de ácidos grasos y un hexitol tal como monooleato de polioxietileno sorbitol, o productos de condensación de óxido de etileno con alcoholes alifáticos de cadena larga, por ejemplo heptadecaetilenoxicetanol, o productos de condensación de óxido de etileno con ésteres parciales derivados de ácidos grasos y hexitol tal como monooleato de polioxietileno sorbitol, o productos de condensación de óxido de etileno con ésteres parciales derivados de ácidos grasos y anhídridos de hexitol, por ejemplo, monooleato de polietileno sorbitán. Las suspensiones acuosas también pueden contener uno o más conservadores tal como *p*-hidrobenzoato de etilo o propilo; antioxidantes tal como ácido ascórbico; agentes colorantes; agentes saporíferos y/o agentes edulcorantes tales como sacarosa, sacarina o aspartamo.

Las suspensiones oleosas se pueden formular suspendiendo el principio activo en un aceite vegetal tal como aceite de maní, aceite de oliva, aceite de sésamo o aceite de coco o en un aceite mineral tal como parafina líquida. Las suspensiones oleosas también pueden contener un agente espesante tal como cera de abeja, parafina dura o alcohol cetílico. Se pueden añadir agentes edulcorantes tales como los expuestos anteriormente, agentes

saporíferos para proporcionar una preparación oral sabrosa. Estas composiciones pueden conservarse mediante la adición de un antioxidante, tal como ácido ascórbico. Los polvos dispersables y gránulos adecuados para la preparación de una suspensión acuosa mediante la adición de agua generalmente contienen el principio activo junto con un agente dispersante o humectante, el agente de suspensión y uno o más conservantes. Los agentes de dispersión o humectantes y los agentes de suspensión adecuados se ilustran por aquellos ya mencionados anteriormente. También pueden estar presentes excipientes adicionales tales como agentes edulcorantes, saporíferos y colorantes.

Las composiciones farmacéuticas de la invención también pueden estar en forma de emulsiones de aceite en agua. La fase oleosa puede ser un aceite vegetal, tal como aceite de oliva o aceite de maní, o un aceite mineral, tal como, por ejemplo, una parafina líquida o una mezcla de cualquiera de estos. Los agentes emulsionantes adecuados pueden ser, por ejemplo, gomas de origen natural, tal como goma arábiga o goma tragacanto, fosfátidos de origen natural tal como semilla de soja, lecitina, y ésteres o ésteres parciales derivados de ácidos grasos y anhídridos de hexitol (por ejemplo, monooleato de sorbitán) y productos de condensación de estos ésteres parciales con óxido de etileno tal como monooleato de polioxietilensorbitán. Las emulsiones también pueden contener agentes edulcorantes, saporíferos y conservantes.

Los jarabes y elixires se pueden formular con agentes edulcorantes tales como glicerol, propilenglicol, sorbitol, aspartamo o sacarosa, y también pueden contener un agente demulcente, conservante, saporífero y/o colorante.

Las composiciones farmacéuticas también pueden estar en la forma de una suspensión acuosa u oleosa estéril inyectable, que se puede formular de acuerdo con procedimientos conocidos usando uno o más de los agentes de dispersión o humectantes apropiados y agentes de suspensión, los cuales se han mencionado anteriormente. Una preparación inyectable estéril también puede ser una solución o suspensión inyectable estéril, en un diluyente o disolvente no tóxico, parenteralmente aceptable, por ejemplo, en 1,3-butanodiol.

Las composiciones para administración por inhalación pueden estar en forma de un aerosol presurizado convencional dispuesto para dispensar el principio activo ya sea como un aerosol que contiene un sólido finamente dividido o gotas de líquido. Se pueden usar propulsores de aerosol convencionales tales como hidrocarburos fluorados volátiles o hidrocarburos, y el dispositivo de aerosol convenientemente se dispone para dispensar una cantidad medida de principio activo. Las composiciones para administración también se pueden formular como una preparación de liposomas. La preparación de liposomas puede comprender liposomas que penetren en las células de interés o el estrato córneo, y se fusionen con la membrana celular, lo que da como resultado la administración del contenido del liposoma a la célula. Otras formulaciones apropiadas pueden emplear niosomas. Los niosomas son vesículas de lípido similares a liposomas, cuyas membranas consisten, en gran parte, en lípidos no iónicos, algunas formas de los cuales son eficaces para transportar compuestos a través del estrato córneo.

También se pueden formular composiciones para administración como preparaciones de depósito, que se pueden administrar mediante la implantación o inyección intramuscular. Las composiciones se pueden formular con material polimérico o hidrófobo apropiado (como una emulsión en aceite aceptable), resinas de intercambio iónico, o derivados escasamente solubles.

El compuesto de esta invención también se puede administrar en formas de liberación sostenida o de sistemas de administración de fármacos de liberación sostenida.

Para información adicional sobre la formulación, se le indica al lector la administración de fármaco, así como también técnicas de procesamiento en Remington's Pharmaceutical Sciences (21<sup>a</sup> Edición, 2005, University of the sciences in Philadelphia, Lippincott William & Wilkins o en The Science and Practice of Pharmacy (Remington: The Science & Practice of Pharmacy), 22<sup>a</sup> Edición, 2012, Lloyd, Ed. Allen, Pharmaceutical Press). La cantidad de principio activo que se combina con uno o más excipientes para producir una forma de una sola dosificación variará necesariamente dependiendo del huésped tratado y la vía de administración particular. Por ejemplo, una formulación diseñada para la administración oral a seres humanos generalmente contendrá, por ejemplo, de 0,5 mg a 4 g de agente activo compuesto con una cantidad apropiada y conveniente de excipientes los cuales pueden variar de aproximadamente el 5 a aproximadamente el 98 por ciento por peso de la composición total. Las formas de unidad de dosificación generalmente contendrán de aproximadamente 1 mg a aproximadamente 500 mg de un principio activo. Para más información sobre las Rutas de Administración y Regímenes de Dosificación, se refiere al lector al Capítulo 25.3 en el volumen 5 de Comprehensive Medicinal Chemistry (Corwin Hansch; Chairman of Editorial Board), Pergamon Press 1990 y *Remington's Pharmaceutical Sciences*, anteriormente).

Como se ha indicado anteriormente, el tamaño de la dosis requerida para el tratamiento terapéutico o profiláctico de una patología particular variará necesariamente dependiendo del huésped tratado, la vía de administración y la gravedad de la enfermedad que se esté tratando. Preferiblemente, se emplea una dosis diaria en el intervalo de 1-25 mg/kg. Por consiguiente, el especialista que esté tratando a cualquier paciente en particular puede determinar la dosis óptima.

En cualquiera de las composiciones farmacéuticas, procesos, métodos, usos, medicamentos y características de

fabricación que se mencionan en el presente documento, también se aplica cualquiera de los aspectos alternativos de los compuestos de la invención descritos en el presente documento.

### **Vía de administración**

5 Las composiciones de esta invención se pueden administrar de cualquier forma, incluyendo, pero sin limitación, de forma oral, parenteral, sublingual, transdérmica, vaginal, rectal, transmucosal, tópica, a través de inhalación, a través de administración bucal o intranasal, o combinaciones de las mismas. Las composiciones de esta invención también se pueden administrar en forma de un implante, el cual permite la liberación lenta de las composiciones, así como  
10 también la infusión i.v. lenta controlada. En una realización preferida, los derivados de triaminopirimidina de acuerdo con la invención se administran de forma oral.

En una realización particular, los compuestos de la invención se administran a una dosis para humanos de entre aproximadamente 1 mg y 1500 mg tal como, por ejemplo, de aproximadamente 200 a 700 mg. En una realización  
15 particular adicional, un compuesto de la invención se administra a una dosis de menos de 600 mg (por ejemplo, de aproximadamente 260 mg a aproximadamente 520 mg).

Esta invención además se ilustra mediante los siguientes ejemplos, que no están diseñados para limitar el alcance de la invención de ninguna manera.

20 La dosis administrada a un individuo, como una sola o múltiples dosis, variará dependiendo de una diversidad de factores, incluyendo las propiedades farmacocinéticas, afecciones y características del paciente (sexo, edad, cuerpo, peso, salud, tamaño), grado de los síntomas, tratamientos concurrentes, frecuencia de tratamiento y efecto deseado.

### **Combinaciones**

Los compuestos de la invención descritos en el presente documento se pueden aplicar como una terapia individual o pueden involucrar, además de un compuesto de la invención, una o más sustancias diferentes y/o tratamientos. Dicho cotratamiento se puede lograr por medio de la administración simultánea, secuencial o por separado de los  
30 componentes individuales del tratamiento. Cuando la administración sea secuencial o por separado, el retraso en la administración del segundo componente no debe ser tal que se pierda el efecto beneficioso de la combinación.

De acuerdo con una realización particular de la invención, los compuestos de la invención y formulaciones farmacéuticas del mismo se pueden administrar en combinación con un coagente útil en el tratamiento de la malaria.

35 Las clases y sustancias apropiadas incluyen uno o más agentes antipalúdicos útiles en el tratamiento y prevención de la malaria, tal como, por ejemplo, artemisinina o un derivado de artemisinina (tal como arteméter o dihidroartemisinina), cloroquinina, mefloquina, quinina, atovaquona/proguanilo, doxiciclina, hidroxiclороquina, halofantrina, pironaridina, lumefantrina, pirimetamin-sulfadoxina y piperaquina.

40 También se incluyen amodiaquina, atovaquona, clorhidrato de proguanilo, Espiro[3H-indol-3,1'-[1H]pirido[3,4-b]indol]-2(1H)-ona (CAS Número de registro: 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-] (CAS Número de registro: 1282041-94-4), Morfolina, y 4-[2-(4-cis-diespiro[ciclohexano-1,3'-[1,2,4]trioxolano-5',2"-  
45 triciclo[3.3.1.13.7]decan]-4-il fenoxi)etil-] (CAS Número de registro: 1029939-86-3).

Otros coagentes útiles en el contexto de la invención se seleccionan de quinacrina, primaquina, tafenoquina, doxiciclina, ferroquina y arterolano.

50 La invención incluye la administración de al menos un compuesto de la invención de acuerdo con la invención o una formulación farmacéutica del mismo, en la que el compuesto de la invención o la formulación farmacéutica de la misma se administra a un individuo antes de, de forma simultánea o secuencial con otros regímenes terapéuticos o coagentes útiles en el tratamiento de malaria (por ejemplo, regímenes de múltiples fármacos), en una cantidad eficaz. El compuesto de la invención o las formulaciones farmacéuticas de la misma que se administran  
55 simultáneamente con tales coagentes que se pueden administrar en la misma o en diferente composición o composiciones mediante la misma o diferente vía o vías de administración.

### **Pacientes**

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

En otra realización, de acuerdo con la invención, los pacientes son pacientes que tienen un alto riesgo de infectarse con *Plasmodium*.

65 En otra realización, de acuerdo con la invención, los pacientes son pacientes que tienen un alto riesgo de infectarse con *Plasmodium falciparum*.

En otra realización, de acuerdo con la invención, los pacientes son pacientes que tienen un alto riesgo de infectarse con *Plasmodium vivax*.

## 5 Uso de acuerdo con la invención

En una realización, la invención proporciona un uso de un compuesto de acuerdo con la Fórmula (I) como se describe en el presente documento, así como una sal farmacéuticamente aceptable, hidrato, solvato, polimorfo, tautómeros, isómeros geométricos o formas ópticamente activas del mismo para la preparación de una composición farmacéutica para el tratamiento o profilaxis de la malaria. En otra realización, la invención proporciona un compuesto de acuerdo con la Fórmula (I) como se describe en el presente documento para su uso en un método para prevenir o tratar la malaria en un paciente. El método comprende administrar una cantidad eficaz de un compuesto de acuerdo con la invención, o una sal farmacéuticamente aceptable o un derivado farmacéuticamente activo del mismo o una formulación farmacéutica del mismo en un paciente que lo necesite.

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

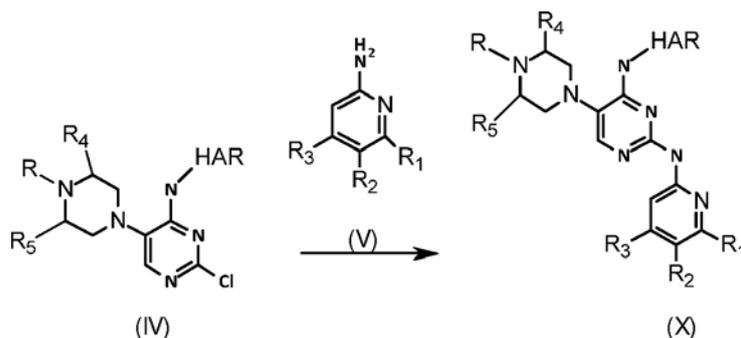
En otra realización, la invención proporciona un compuesto de acuerdo con la invención para su uso en la prevención o tratamiento de la malaria en un paciente en el que el compuesto de la invención se administrará junto con un coagente útil en el tratamiento de malaria.

En otra realización, la invención proporciona una composición farmacéutica que comprende un compuesto de la invención de acuerdo con la invención en combinación con un coagente útil en el tratamiento de la malaria.

Los compuestos y composiciones de esta invención se pueden usar en un método *ex vivo* para inactivar infecciones parasitarias 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 particular, la célula es una célula de primate tal como un glóbulo rojo de, por ejemplo, una célula humana.

## Proceso

En otra realización, la invención proporciona un proceso para la preparación de un compuesto de Fórmula (I) que comprende la etapa de hacer reaccionar un derivado de acuerdo con la Fórmula (IV) con un derivado de Fórmula (V) para conducir a un intermediario de Fórmula (X) en condiciones de aminación catalizada por paladio (por ejemplo, usando 9,9-dimetil-4,5-bis(difenilfosfino)xanteno y tris(dibencilidenacetona)dipaladio como catalizador) como se indica a continuación:

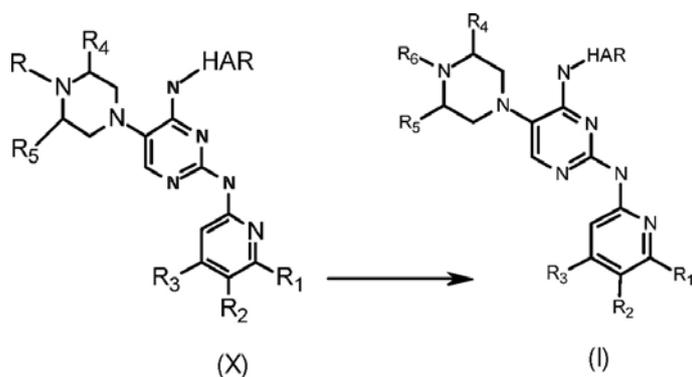


40

en donde R es un grupo protector (por ejemplo, Boc).

En otra realización, la invención proporciona un proceso para la preparación de un compuesto de Fórmula (I) que comprende la etapa de hacer reaccionar un derivado de acuerdo con la Fórmula (X) para conducir a un compuesto de Fórmula (I) en condiciones ácidas (por ejemplo, ácido clorhídrico 4 N o ácido trifluoroacético) como se indica a continuación.

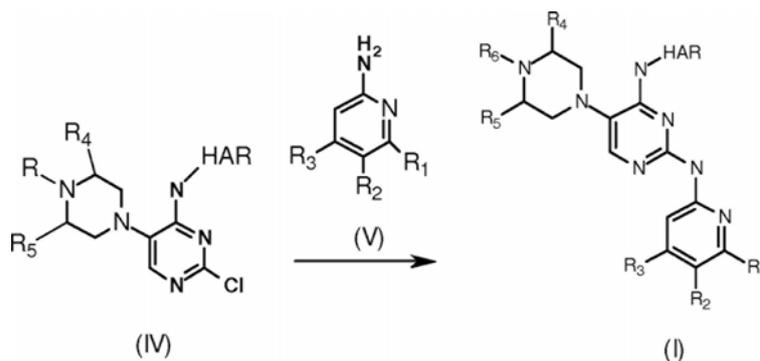
45



En donde R es un grupo protector (por ejemplo, Boc).

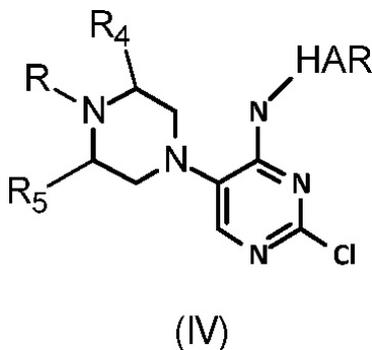
- 5 En una etapa opcional adicional, los compuestos de Fórmula (I), donde  $R^6 = H$  se convierten además en condiciones de aminación reductora en un compuesto adicional de Fórmula (I), en la que  $R^6 =$  alquilo.

En otra realización, la invención proporciona un proceso para la preparación de un compuesto de Fórmula (I) que comprende la etapa de hacer reaccionar un derivado de acuerdo con la Fórmula (IV) con un derivado de Fórmula (V) para conducir a un intermediario de Fórmula (X) en condiciones de aminación catalizada por paladio (por ejemplo, usando 9,9-dimetil-4,5-bis(difenilfosfino)xanteno y tris(dibencilidenacetona)dipaladio como catalizador) como se indica a continuación:



15 en donde R es  $R^6$  y  $R^6$  es alquilo.

En otra realización, la invención proporciona un intermediario de Fórmula (IV) en la que  $R^4$ ,  $R^5$  y HAR son como se definen en el presente documento y R se selecciona de un grupo protector (por ejemplo, Boc) y  $R^6$ :

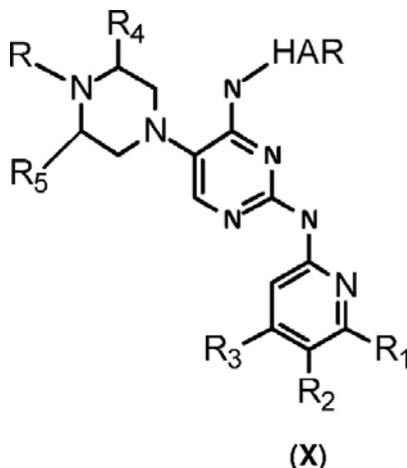


En otra realización, la invención proporciona un intermedio de Fórmula (IV) seleccionado del siguiente grupo:

- 25 4-(2-cloro-4-((1,5-dimetil-1H-pirazol-3-il)amino)pirimidin-5-il)-2-metilpiperazin-1-carboxilato de terc-butilo;  
 4-(2-cloro-4-((1-etil-5-metil-1H-pirazol-3-il)amino)pirimidin-5-il)-2-metilpiperazin-1-carboxilato de terc-butilo;  
 4-(2-cloro-4-((2-metil-2H-1,2,3-triazol-4-il)amino)pirimidin-5-il)-2-metilpiperazin-1-carboxilato de terc-butilo;  
 4-(2-cloro-4-((1-metil-1H-1,2,3-triazol-4-il)amino)pirimidin-5-il)-2-metilpiperazin-1-carboxilato de terc-butilo; y  
 2-cloro-N-(1-metil-1H-1,2,3-triazol-4-il)-5-(4-metilpiperazin-1-il)pirimidin-4-amina.

30

En otra realización, la invención proporciona un intermedio de Fórmula (X) en la que R<sup>1</sup>, R<sup>2</sup>, R<sup>3</sup>, R<sup>4</sup>, R<sup>5</sup> y HAR son como se definen en el presente documento, y R es un grupo protector (por ejemplo, Boc):



5

En otra realización, la invención proporciona un intermedio de Fórmula (X) seleccionado del siguiente grupo:

- 4-(2-((4-ciclopropil-5-fluoro-6-metilpiridin-2-il)amino)-4-((1,5-dimetil-1H-pirazol-3-il)amino)pirimidin-5-il)-2-metilpiperazin-1-carboxilato de terc-butilo;
- 10 4-(2-((4-ciclopropil-5-fluoro-6-metilpiridin-2-il)amino)-4-((1-etil-5-metil-1H-pirazol-3-il)amino)pirimidin-5-il)-2-metilpiperazin-1-carboxilato de terc-butilo;
- 4-(2-((4-ciclopropil-5-fluoro-6-metilpiridin-2-il)amino)-4-((1-metil-1H-1,2,3-triazol-4-il)amino)pirimidin-5-il)-2-metilpiperazin-1-carboxilato de terc-butilo;
- 15 4-(2-((5-cloro-4-ciclopropil-6-metilpiridin-2-il)amino)-4-((1,5-dimetil-1H-pirazol-3-il)amino)pirimidin-5-il)-2-metilpiperazin-1-carboxilato de terc-butilo;
- 4-(2-((5-ciano-4-ciclopropil-6-metilpiridin-2-il)amino)-4-((1,5-dimetil-1H-pirazol-3-il)amino)pirimidin-5-il)-2-metilpiperazin-1-carboxilato de terc-butilo;
- 4-(4-((1,5-dimetil-1H-pirazol-3-il)amino)-2-((4-etil-5-fluoro-6-metilpiridin-2-il)amino)pirimidin-5-il)-2-metilpiperazin-1-carboxilato de terc-butilo;
- 20 4-(4-((1,5-dimetil-1H-pirazol-3-il)amino)-2-((4-etil-5-fluoro-6-metilpiridin-2-il)amino)pirimidin-5-il)-2-metilpiperazin-1-carboxilato de terc-butilo;
- 4-(2-((4-ciclobutil-5-fluoro-6-metilpiridin-2-il)amino)-4-((1,5-dimetil-1H-pirazol-3-il)amino)pirimidin-5-il)-2-metilpiperazin-1-carboxilato de terc-butilo;
- 4-(2-((5-cloro-4-ciclopropil-6-metilpiridin-2-il)amino)-4-((2-metil-2H-1,2,3-triazol-4-il)amino)pirimidin-5-il)-2-metilpiperazin-1-carboxilato de terc-butilo;
- 25 4-(2-((5-cloro-4-ciclopropil-6-metilpiridin-2-il)amino)-4-((1-metil-1H-1,2,3-triazol-4-il)amino)pirimidin-5-il)-2-metilpiperazin-1-carboxilato de terc-butilo; y
- 4-(2-((3-ciclopropil-4-fluoro-5-metilfenil)amino)-4-((2-metil-2H-1,2,3-triazol-4-il)amino)pirimidin-5-il)-2-metilpiperazin-1-carboxilato de terc-butilo.

30

Si no están disponibles comercialmente, los materiales iniciales necesarios para los procedimientos, tales como los descritos en el presente documento, se pueden hacer mediante procedimientos que se seleccionan de técnicas estándares de química orgánica, técnicas que son análogas a la síntesis de compuestos conocidos, estructuralmente similares, o técnicas que son análogas al procedimiento descrito o los procedimientos descritos en los Ejemplos.

35

Se observa que muchos de los materiales iniciales para métodos sintéticos como se describen en el presente documento están disponibles comercialmente y/o se han indicado ampliamente en la bibliografía científica, o se pueden hacer a partir de compuestos disponibles comercialmente usando adaptaciones de procesos indicados en la bibliografía científica. Se remite al lector adicionalmente a *Advanced Organic Chemistry*, 5ª Edición, de Jerry March y Michael Smith, publicado por John Wiley & Sons 2001, para una guía general sobre las condiciones de reacción y reactivos.

40

También se apreciará que en algunas de las reacciones que se mencionan en el presente documento, puede ser necesario/deseable proteger cualquier grupo sensible en los compuestos. Los casos en los que la protección es necesaria o deseable son conocidos por los expertos en la técnica, ya que son métodos apropiados para dicha protección. Se pueden usar grupos protectores convencionales de acuerdo con práctica estándar (para ilustración, véase T.W. Greene, *Protective Groups in Organic Synthesis*, publicado por John Wiley and Sons, 1991) y como se ha descrito anteriormente en el presente documento.

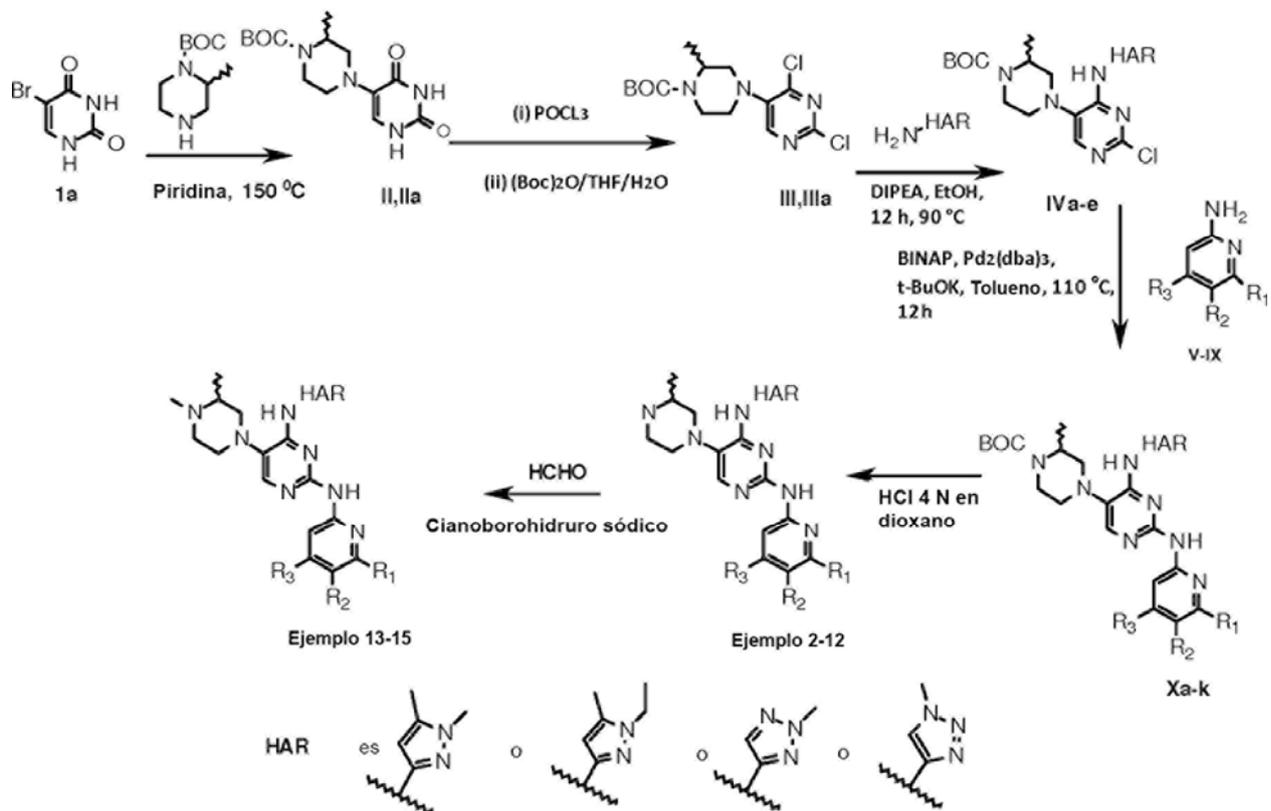
50

**Ejemplos**

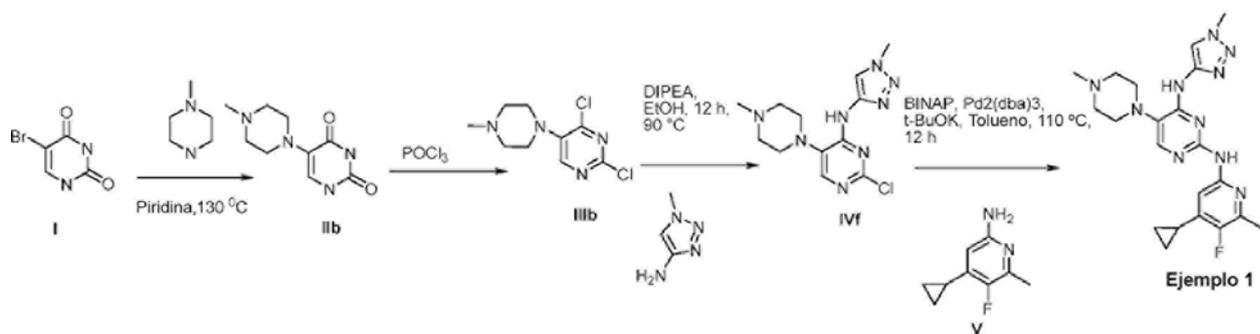
La invención se ilustra ahora por, pero sin limitación, los siguientes ejemplos, para los cuales, a menos que se indique otra cosa:

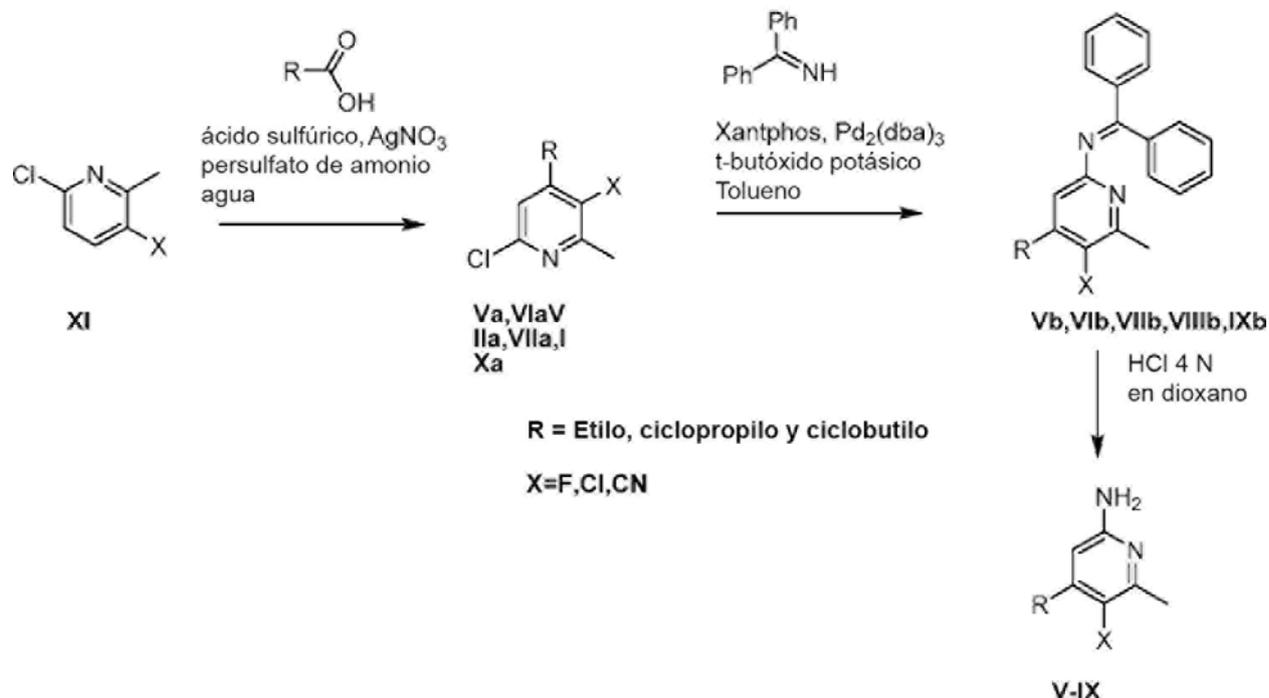
- 5
- (i) las evaporaciones se llevaron a cabo por evaporación giratoria al vacío y los procedimientos de preparación se llevaron a cabo después de la eliminación de los sólidos residuales por filtración;
- (ii) las temperaturas se citan en °C; las operaciones se realizaron a temperatura ambiente, es decir, típicamente en el intervalo de 18-26 °C y sin exclusión de aire a menos que se indique otra cosa, o a menos que un experto en la
- 10 técnica pueda trabajar de otro modo en una atmósfera inerte;
- (iii) se usó cromatografía en columna (mediante el procedimiento ultrarrápido) para purificar compuestos y se realizó en sílice Merck Kieselgel (Art. 9385) a menos que se indique otra cosa;
- (iv) en general, el transcurso de reacciones se siguió de TLC, HPLC o LC/MS y los tiempos de reacción se dieron solo con fines ilustrativos; los rendimientos se dan solo con fines ilustrativos y no son necesariamente los máximos
- 15 alcanzables;
- (v) la estructura de los productos finales de la invención se confirmó generalmente mediante técnicas de RMN y de espectro de masas. Los espectros de resonancia magnética de protón generalmente se determinaron en DMSO-d<sub>6</sub> a menos que se indique otra cosa, usando un espectrómetro Bruker DRX-300 o un espectrómetro Bruker DRX-400, operando a una intensidad de campo de 300 MHz o 400 MHz, respectivamente. En casos en los que el espectro de
- 20 RMN es complejo, solo se indicaron las señales de diagnóstico. Los desplazamientos químicos se indicaron en partes por millón campo abajo a partir de tetrametilsilano como un patrón externo (escala δ) y las multiplicidades de pico se muestran de este modo: s, singlete; d, doblete; dd, doblete de dobletes; dt, doblete de tripletes; dm, doblete de multipletes; t, triplete; m, multiplete; a, ancho. Los datos de espectros de masas por bombardeo por átomos rápidos (FAB) generalmente se obtuvieron usando un espectrómetro de plataforma (proporcionado por Micromass)
- 25 que se ejecutó en electronebulización y, cuando fue apropiado, se recopilaron datos sobre iones positivos o datos sobre iones negativos o se usó una Agilent 1100 serie LC/MS equipada con Sedex 75ELSD y, cuando fue apropiado, se recopilaron datos sobre iones positivos o datos sobre iones negativos. Se indica el ión principal con masa más baja para moléculas donde la división de isótopos da como resultado múltiples picos espectrales de masa (por ejemplo, cuando el cloro está presente). Se realizó HPLC de fase inversa usando un paquete YMC ODS-AQ
- 30 (100 x 20 mm de DI, tamaño de partícula S-5 μ, tamaño de poro 12 nm) en instrumentos Agilent;
- (vi) cada intermediario se purificó con el estándar requerido para la etapa posterior y se caracterizó con suficiente detalle para confirmar que la estructura asignada era correcta; la pureza se evaluó mediante HPLC, TLC o RMN y la identidad se determinó por espectroscopia infrarroja (IR), espectroscopia de masas o espectroscopia de RMN, según sea apropiado, y
- 35 (vii) se pueden usar las siguientes abreviaturas:
- ACN - acetonitrilo; TLC - cromatografía de capa fina; HPLC - cromatografía líquida de alto rendimiento; MPLC - cromatografía líquida de medio rendimiento; RMN - espectroscopia por resonancia magnética nuclear; DMA - dimetilacetamida - DMSO - dimetilsulfóxido; CDCl<sub>3</sub> - cloroformo deuterado; MeOD - metanol deuterado, es decir, D<sub>3</sub>CO; MS - espectroscopia de masas; ESP (o ES) - electronebulización; HBSS - solución de sal equilibrada de
- 40 Hank; EI - impacto de electrones; APCI - ionización química a presión atmosférica; THF - tetrahydrofurano; DCM - diclorometano; HPMC - hidroxipropilmetilcelulosa; MeOH metanol; DMF - dimetilformamida; EtOAc - acetato de etilo; LC/MS - cromatografía líquida-espectrometría de masas; h - hora(s); min es minuto(s); d - día(s); MTBD - N-metil-1,5,7-triazabicyclo[4.4.0]dec-5-eno; NADPH - Nicotinamida adenina dinucleótido fosfato - forma reducida; PEG - polietilenglicol; TA - temperatura ambiente; TEER - resistencia eléctrica transepitelial; TFA - ácido trifluoroacético; v/v
- 45 - relación de volumen/volumen; Boc representa t-butoxicarbonilo; Cbz representa benciloxicarbonilo; Bz representa benzoílo; atm representa presión atmosférica; ta representa temperatura ambiente; mg representa miligramo; g representa gramo; μl representa microlitro; ml representa mililitro; l representa litro; μM representa micromolar; mM representa milimolar; M representa molar; N representa normal; nm representa nanómetro.
- 50 De acuerdo con la invención, los compuestos de fórmula genérica (I) se pueden preparar de acuerdo con los siguientes procesos. La síntesis de los intermediarios (II-Xk) y compuestos de fórmula genérica (I) se describen en los Esquemas 1, 2 y 3.

**Esquema sintético 1**

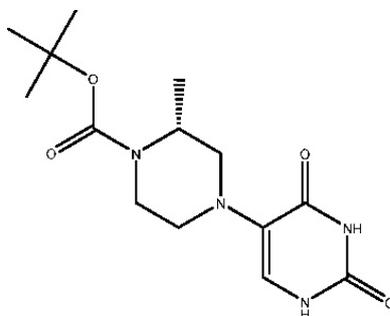


**Esquema sintético 2**



**Esquema sintético 3****Intermedio II**

5 4-(2,4-dioxo-1,2,3,4-tetrahidropirimidin-5-il)-2-metilpiperazin-1-carboxilato de (R)-terc-butilo

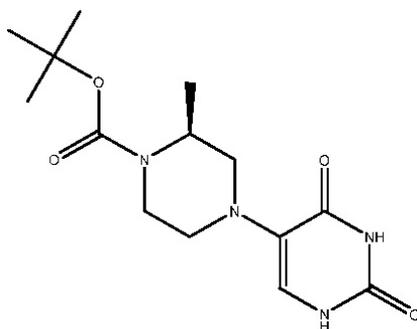


En un vial para microondas Biotage, se tomaron 5-bromopirimidin-2,4(1H,3H)-diona (Ia) (24 g, 125,67 mmol, Aldrich) 10 y 2-metilpiperazin-1-carboxilato de (R)-terc-butilo (37,8 g, 188,50 mmol, Activate Scientific) en piridina (12 ml) y se irradió a 150 °C durante 90 min. Se eliminó al vacío la piridina y el residuo se vertió en agua para obtener la suspensión, que se filtró y se secó al vacío para obtener un sólido de 4-(2,4-dioxo-1,2,3,4-tetrahidropirimidin-5-il)-2-metilpiperazin-1-carboxilato de (R)-terc-butilo (22,00 g, 56,4 %). Nota: La reacción se hizo en 12 lotes de 2 g cada uno. Todos se combinaron y se hizo el tratamiento. <sup>1</sup>H RMN (300 MHz, DMSO-*d*6) δ ppm 1,19 (d, *J* = 6,78 Hz, 3 H) 15 1,40 (s, 9 H) 2,30 (d, *J* = 2,83 Hz, 1 H) 2,42 (dd, *J* = 11,30, 3,58 Hz, 1 H) 2,93 - 3,22 (m, 3 H) 3,72 (d, *J* = 13,19 Hz, 1 H) 4,12 (s a, 1 H) 6,73 (d, *J* = 4,71 Hz, 1 H) 10,51 (s a, 1 H) 11,10 (s, 1 H) MS (ES<sup>+</sup>), (M+H)<sup>+</sup> = 310,09 para C<sub>4</sub>H<sub>22</sub>N<sub>4</sub>O<sub>4</sub>.

**Intermedio IIa**

20

4-(2,4-dioxo-1,2,3,4-tetrahidropirimidin-5-il)-2-metilpiperazin-1-carboxilato de (S)-terc-butilo

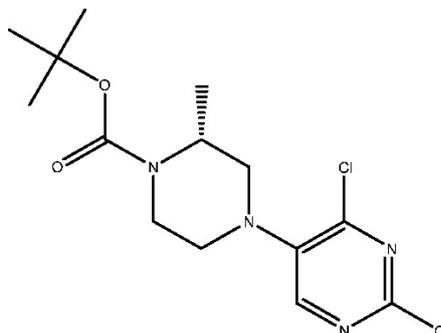


El **Intermedio IIa** se preparó a partir de 5-bromopirimidin-2,4(1H,3H)-diona (Aldrich) y 2-metilpiperazin-1-carboxilato de (S)-terc-butilo (Activate Scientific) usando un procedimiento análogo al **intermedio II**.  $^1\text{H}$  RMN (300 MHz, DMSO-*d*6)  $\delta$  ppm 1,19 (d,  $J = 6,78$  Hz, 3 H) 1,40 (s, 9 H) 2,30 (d,  $J = 2,83$  Hz, 1 H) 2,42 (dd,  $J = 11,30, 3,58$  Hz, 1 H) 2,93 - 3,22 (m, 3 H) 3,72 (d,  $J = 13,19$  Hz, 1 H) 4,12 (s a, 1 H) 6,73 (d,  $J = 4,71$  Hz, 1 H) 10,51 (s a, 1 H) 11,10 (s, 1 H) MS ( $\text{ES}^+$ ),  $(\text{M}+\text{H})^+ = 310,09$  para  $\text{C}_{14}\text{H}_{22}\text{N}_4\text{O}_4$ .

### Intermedio III

10

4-(2,4-dicloropirimidin-5-il)-2-metilpiperazin-1-carboxilato de (R)-terc-butilo

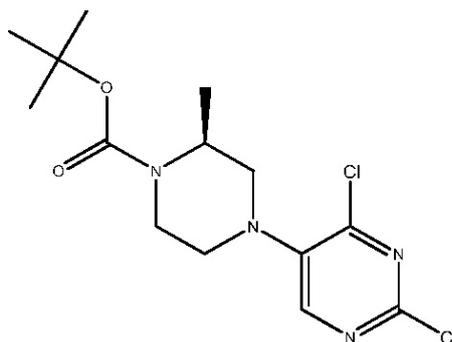


15 En un matraz de fondo redondo de 2 l, se recogió 4-(2,4-dioxo-1,2,3,4-tetrahydropirimidin-5-il)-2-metilpiperazin-1-carboxilato de (R)-terc-butilo (22 g, 70,89 mmol, **Intermedio II**) en oxiclورو de fósforo (793 ml, 8506,56 mmol) para dar una suspensión de color pardo. La mezcla de reacción se calentó a reflujo durante 5-6 h, la reacción se controló por LCMS y se identificó la masa requerida. Se eliminó pos destilación el oxiclورو de fósforo a presión reducida, el aceite restante se diluyó con THF (250 ml) y hielo picado 400 g), la mezcla de reacción se basificó a pH 8. A esto se  
20 le añadió dicarbonato de di-terc-butilo (22,17 ml, 96,41 mmol, Aldrich) y se añadió a la mezcla y se agitó durante 16 h a ta. La mezcla de reacción se diluyó con metanol y se eliminó por filtración para eliminar el exceso de sal. El disolvente se eliminó al vacío y el residuo se diluyó con agua (50 ml) y se extrajo con acetato de etilo (500 ml x 3). Las capas orgánicas se secaron sobre sulfato sódico y el disolvente se eliminó a presión reducida. El residuo se cargó sobre gel de sílice y se purificó para obtener un sólido de 4-(2,4-dicloropirimidin-5-il)-2-metilpiperazin-1-  
25 carboxilato de (R)-terc-butilo (23,00 g, 93 %).  $^1\text{H}$  RMN (300 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  ppm 1,31 (d,  $J = 6,78$  Hz, 3 H) 1,37 - 1,47 (m, 9 H) 2,70 - 2,93 (m, 2 H) 3,15 - 3,29 (m, 3 H) 3,94 (d,  $J = 13,94$  Hz, 1 H) 4,33 (s a, 1 H) 8,11 (s, 1 H) MS ( $\text{ES}^+$ ),  $(\text{M}+\text{H})^+ = 349$  para  $\text{C}_{14}\text{H}_{20}\text{Cl}_2\text{N}_4\text{O}_2$ .

### Intermedio IIIa

30

4-(2,4-dicloropirimidin-5-il)-2-metilpiperazin-1-carboxilato de (S)-terc-butilo

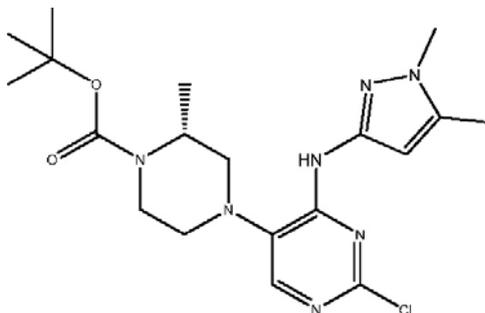


El **Intermedio IIIa** se preparó a partir de **Ila** usando un procedimiento análogo al intermedio **III**.  $^1\text{H}$  RMN (300 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  ppm 1,31 (d,  $J = 6,78$  Hz, 3 H) 1,37 - 1,47 (m, 9 H) 2,70 - 2,93 (m, 2 H) 3,15 - 3,29 (m, 3 H) 3,94 (d,  $J = 13,94$  Hz, 1 H) 4,33 (s a, 1 H) 8,11 (s, 1 H) MS ( $\text{ES}^+$ ),  $(\text{M}+\text{H})^+ = 349$  para  $\text{C}_{14}\text{H}_{20}\text{Cl}_2\text{N}_4\text{O}_2$ .

5

#### **Intermedio IVa**

4-(2-cloro-4-((1,5-dimetil-1H-pirazol-3-il)amino)pirimidin-5-il)-2-metilpiperazin-1-carboxilato de (R)-terc-butilo



10

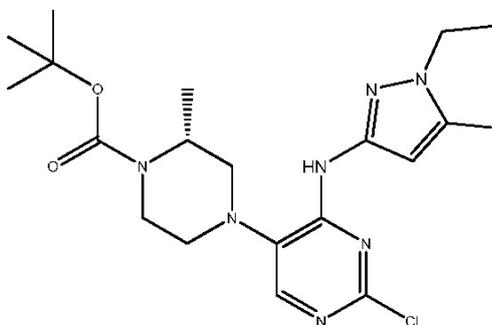
En un vial para microondas de 25 ml de Biotage se recogió 4-(2,4-dicloropirimidin-5-il)-2-metilpiperazin-1-carboxilato de (R)-terc-butilo (500 mg, 1,44 mmol, **Intermedio III**) y 1,5-dimetil-1H-pirazol-3-amina (160 mg, 1,44 mmol, Princeton Bio.) en etanol (10 ml). Se añadió N,N-diisopropiletilamina (0,754 ml, 4,32 mmol) y la masa de reacción se sometió a irradiación por microondas a 120 °C durante 4 horas. La reacción se controló por LCMS y se identificó la masa requerida. La masa de reacción se enfrió y se evaporó a sequedad, y después el residuo se sometió a cromatografía con EtoAc/Hexano sobre sílice para obtener un sólido puro de 4-(2-cloro-4-((1,5-dimetil-1H-pirazol-3-il)amino)pirimidin-5-il)-2-metilpiperazin-1-carboxilato de (R)-terc-butilo (300 mg, 49,4 %) MS ( $\text{ES}^+$ ),  $(\text{M}+\text{H})^+ = 422,20$  para  $\text{C}_{19}\text{H}_{28}\text{ClN}_7\text{O}_2$

15

20

#### **Intermedio IVb**

4-(2-cloro-4-((1-etil-5-metil-1H-pirazol-3-il)amino)pirimidin-5-il)-2-metilpiperazin-1-carboxilato de (R)-terc-butilo

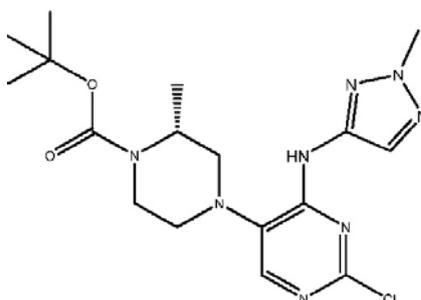


25

El **Intermedio IVb** se preparó a partir de 1-etil,5-metil-1H-pirazol-3-amina (ChemCollect) y el **Intermedio III** usando un procedimiento análogo al **intermedio IVa**. Rendimiento: 63,7 %, MS ( $\text{ES}^+$ ),  $(\text{M}+\text{H})^+ = 436,38$  para  $\text{C}_{20}\text{H}_{30}\text{ClN}_7\text{O}_2$ .

#### **Intermedio IVc**

4-(2-cloro-4-((2-metil-2H-1,2,3-triazol-4-il)amino)pirimidin-5-il)-2-metilpiperazin-1-carboxilato de (R)-terc-butilo



35

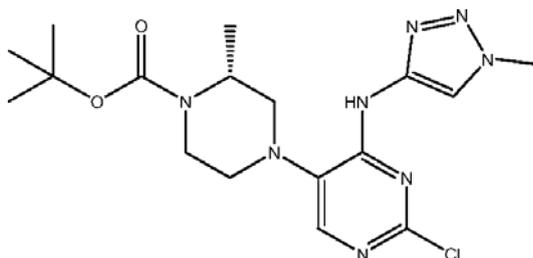
En un matraz de fondo redondo de 50 ml, se recogió clorhidrato de 2-metil-2H-1,2,3-triazol-4-amina (388 mg,

2,88 mmol, ChemBridge) en DCM (2 ml) y se añadió trietilamina (200 ml, 1,44 mmol) en refrigeración con hielo y se agitó durante 5 min. Esto se evaporó por completo a sequedad. El residuo se disolvió en DMF (10 ml) y se enfrió usando un baño de hielo. Se añadió hidruro sódico (173 mg, 4,32 mmol) y se agitó en frío durante 15 min y se añadió 4-(2,4-dicloropirimidin-5-il)-2-metilpiperazin-1-carboxilato de (R)-terc-butilo (500 mg, 1,44 mmol, **Intermedio III**). La mezcla de reacción resultante se agitó a TA durante una noche. La reacción se siguió de LCMS y se identificó la masa requerida. La DMF se evaporó, y la suspensión se repartió entonces entre agua y acetato de etilo. Las capas orgánicas se combinaron, se secaron sobre sulfato sódico, se concentraron a sequedad y se purificaron en combiflash para obtener 4-(2-cloro-4-((2-metil-2H-1,2,3-triazol-4-il)amino)pirimidin-5-il)-2-metilpiperazin-1-carboxilato de (R)-terc-butilo (180 mg, 30,6 %). MS (ES<sup>+</sup>), (M+H)<sup>+</sup>=409,36 para C<sub>17</sub>H<sub>25</sub>ClN<sub>8</sub>O<sub>2</sub>.

10

**Intermedio IVd**

4-(2-cloro-4-((1-metil-1H-1,2,3-triazol-4-il)amino)pirimidin-5-il)-2-metilpiperazin-1-carboxilato de (R)-terc-butilo



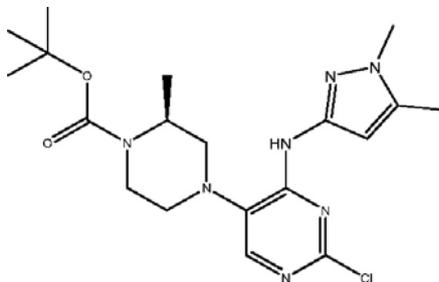
15

El **Intermedio IVd** se preparó a partir de clorhidrato de 1-metil-1H-1,2,3-triazol-4-amina (ChemBridge) y el **Intermedio III** usando un procedimiento análogo al **intermedio IVc**. Rendimiento: 51 %. MS (ES<sup>+</sup>), (M+H)<sup>+</sup>=409,32 para C<sub>17</sub>H<sub>25</sub>ClN<sub>8</sub>O<sub>2</sub>.

20

**Intermedio IVe**

4-(2-cloro-4-((1,5-dimetil-1H-pirazol-3-il)amino)pirimidin-5-il)-2-metilpiperazin-1-carboxilato de (S)-terc-butilo



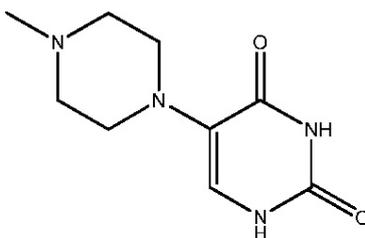
25

El **Intermedio IVe** se preparó a partir de 1,5-dimetil-1H-pirazol-3-amina (160 mg, 1,44 mmol, Princeton Bio.) y el **Intermedio IIIa** usando un procedimiento análogo al **intermedio IVa**. Rendimiento: 49 %, MS (ES<sup>+</sup>), (M+H)<sup>+</sup>=422,20 para C<sub>19</sub>H<sub>28</sub>ClN<sub>7</sub>O<sub>2</sub>.

30

**Intermedio IIb**

5-(4-metilpiperazin-1-il)pirimidin-2,4(1H,3H)-diona



35

En un vial para microondas de 20 ml Biotage se recogieron 5-Bromouracilo (3 g, 15,71 mmol, Aldrich) y N-metilpiperazina (2,61 ml, 23,56 mmol, Aldrich) en piridina (15 ml) para dar una suspensión de color blanco. Después, el vial se tapó y se sometió a irradiación por microondas durante 45 min a 150 °C. La reacción se controló por LCMS y se identificó la masa requerida. La piridina se eliminó al vacío y después, el residuo se trituró con acetato de etilo, y la suspensión se eliminó por filtración y se secó al vacío para obtener 5-(4-metilpiperazin-1-il) pirimidin-2,4(1H,3H)-

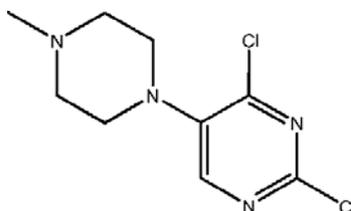
40

diona (3,30 g, 100 %) en forma de un sólido de color gris oscuro.  $^1\text{H}$  RMN (300 MHz, DMSO- $d_6$ )  $\delta$  ppm 2,07 (s, 3 H) 2,43 - 2,49 (m, 4 H) 2,98 - 3,09 (m, 4 H) 7,21 (s, 1H) 10,84 (s a, 1 H) MS ( $\text{ES}^+$ ),  $(\text{M}+\text{H})^+ = 211,09$  para  $\text{C}_9\text{H}_{14}\text{N}_4\text{O}_2$ .

### Intermedio IIIb

5

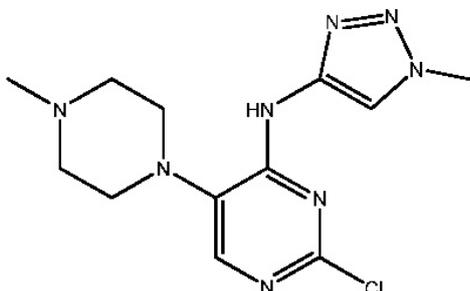
#### 2,4-dicloro-5-(4-metilpiperazin-1-il)pirimidina



- 10 En un matraz de fondo redondo de dos bocas de 250 ml se recogió 5-(4-metilpiperazin-1-il)pirimidin-2,4(1H,3H)-diona (3,30 g, 15,70 mmol, **Intermedio IIb**) en oxicluro de fósforo (200 ml, 2145,67 mmol) para dar una suspensión de color pardo. Después, la masa de reacción se calentó a 120 °C durante 4 h. La reacción se controló por LCMS y se identificó la masa requerida. Se evaporó el oxicluro de fósforo al vacío para obtener un residuo de color oscuro espeso. Se le añadió hielo y se neutralizó con bicarbonato sódico a pH 8 en refrigeración. Después, la suspensión
- 15 se extrajo con metanol al 10 % en diclorometano. La capa orgánica se secó sobre sulfato sódico y el disolvente se eliminó al vacío para obtener el residuo, que se purificó en combiflash con metanol y diclorometano para obtener el sólido de 2,4-dicloro-5-(4-metilpiperazin-1-il)pirimidina (1,100 g, 28,4 %).  $^1\text{H}$  RMN (300 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  ppm 2,34 - 2,38 (s, 3 H) 2,52 - 2,63 (m, 4 H) 3,13 (s a, 4 H) 8,64 (s, 1H) MS ( $\text{ES}^+$ ),  $(\text{M}+\text{H})^+ = 247$  para  $\text{C}_9\text{H}_{12}\text{Cl}_2\text{N}_4$ .

### Intermedio IVf

#### 2-cloro-N-(1-metil-1H-1,2,3-triazol-4-il)-5-(4-metilpiperazin-1-il)pirimidin-4-amina

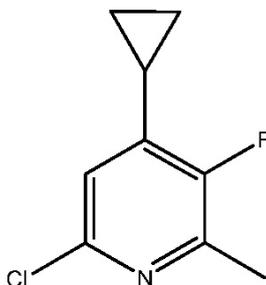


25

El **Intermedio IVf** se preparó a partir de clorhidrato de 1-metil-1H-1,2,3-triazol-4-amina (ChemBridge) y el **Intermedio IIIb** usando un procedimiento análogo al **intermedio IVc**. Rendimiento: 29,5 %. MS ( $\text{ES}^+$ ),  $(\text{M}+\text{H})^+ = 309,32$  para  $\text{C}_{12}\text{H}_{15}\text{ClN}_8$ .

### Intermedio Va

#### 6-cloro-4-ciclopropil-3-fluoro-2-metilpiridina



35

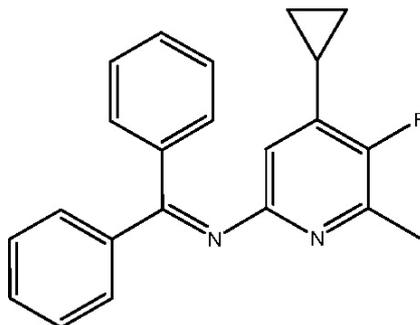
- En un matraz de fondo redondo de tres bocas de 100 ml equipado con un condensador y un termopar, se recogió una solución de ácido sulfúrico (1,318 ml, 24,73 mmol) en agua (45 ml) y a esta se le añadieron ácido ciclopropanocarboxílico (2,129 g, 24,73 mmol, Aldrich), nitrato de plata (1,260 g, 7,42 mmol). A la suspensión resultante se le añadió 6-cloro-3-fluoro-2-metilpiridina (1,8 g, 12,37 mmol, Matrix Scientific) para dar una suspensión
- 40 de color blanco. La mezcla se calentó a 70 °C y después se añadió gota a gota una solución de persulfato de amonio recién preparada (8,47 g, 37,10 mmol) en agua (35 ml) durante 20 min. Después de la finalización de la

adición, la fuente de calentamiento se eliminó y se mantuvo para el desprendimiento de dióxido de carbono. La reacción se controló por TLC. Después, la mezcla se enfrió y se trató con bicarbonato sódico a pH neutro, y el compuesto se extrajo en éter dietílico (3 x 50 ml). La capa orgánica se evaporó para obtener una muestra en bruto, 2,1 g. La muestra en bruto se purificó sobre gel de sílice usando DCM-Hexano para obtener 6-cloro-4-ciclopropil-3-fluoro-2-metilpiridina (0,540 g, 23,53 %)  $^1\text{H}$  RMN (300 MHz, DMSO- $d_6$ )  $\delta$  ppm 0,87 - 0,95 (m, 2 H) 1,05 - 1,15 (m, 2 H) 2,00 - 2,12 (m, 1 H) 2,38 (d,  $J$  = 3,20 Hz, 3 H) 6,96 (d,  $J$  = 4,71 Hz, 1 H) MS (ES $^+$ ), (M+H) $^+$  = 186,05 para C<sub>9</sub>H<sub>9</sub>ClFN.

#### Intermedio Vb

10

#### 4-ciclopropil-N-(difenilmetilen)-5-fluoro-6-metilpiridin-2-amina

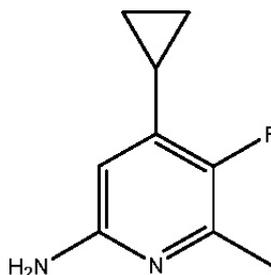


15 Se tomó 6-cloro-4-ciclopropil-3-fluoro-2-metilpiridina (**Intermedio Va**, 532 mg, 2,87 mmol) en un reactor térmico de 25 ml y se disolvió en tolueno (10 ml). Se añadieron bencenometanimina, alfa-fenil- (0,721 ml, 4,30 mmol, Aldrich), 2,2'-Bis(difenilfosfino)-1,1'-binaftilo racémico (71,4 mg, 0,11 mmol, Aldrich), acetato de paladio (II) (25,7 mg, 0,11 mmol, Aldrich) y carbonato de cesio (1401 mg, 4,30 mmol) a esto, y las mezclas resultantes se calentaron a reflujo a 120 °C en una atmósfera de nitrógeno durante una noche. La reacción se controló con LCMS y mostró la formación de producto. La masa resultante se concentró y se purificó sobre combiflash seguido de HPLC gilson para obtener una goma de color amarillo puro de 4-ciclopropil-N-(difenilmetilen)-5-fluoro-6-metilpiridin-2-amina (350 mg, 37,0 %)  $^1\text{H}$  RMN (300 MHz, DMSO- $d_6$ )  $\delta$  ppm 0,44 - 0,55 (m, 2 H) 0,82 - 1,02 (m, 2 H) 1,81 - 1,96 (m, 1 H) 2,25 (d,  $J$  = 3,20 Hz, 3 H) 5,98 (d,  $J$  = 4,90 Hz, 1 H) 7,10 (dd,  $J$  = 6,59, 2,83 Hz, 2 H) 7,28 - 7,37 (m, 3 H) 7,44 - 7,60 (m, 3 H) 7,62 - 7,71 (m, 2 H) MS (ES $^+$ ), (M+H) $^+$  = 331,40 para C<sub>22</sub>H<sub>19</sub>FN<sub>2</sub>.

25

#### Intermedio V

#### Clorhidrato de 4-ciclopropil-5-fluoro-6-metilpiridin-2-amina

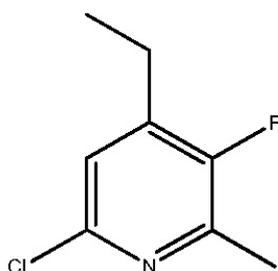


30

En un matraz de fondo redondo de 50 ml se recogió 4-ciclopropil-N-(difenilmetilen)-5-fluoro-6-metilpiridin-2-amina (350 mg, 1,06 mmol) en 1,4-dioxano (10 ml) en forma de una solución incolora. Se añadió lentamente HCl en dioxano (4 ml, 16,00 mmol) a ta. La masa de reacción se agitó a TA durante 2 h, que muestra la reacción completa que se confirmó por LCMS. La masa de reacción se concentró y se trituroó con acetonitrilo para obtener un sólido de color blanco de 4-ciclopropil-5-fluoro-6-metilpiridin-2-amina (200 mg, 93 %) en forma de una sal clorhidrato.  $^1\text{H}$  RMN (300 MHz, DMSO- $d_6$ )  $\delta$  ppm 0,77 - 0,92 (m, 2 H) 1,14 - 1,27 (m, 2 H) 1,97 - 2,18 (m, 1 H) 2,37 (d,  $J$  = 3,01 Hz, 3 H) 6,33 (d,  $J$  = 5,84 Hz, 1 H) 7,49 (s a, 2 H) 14,19 (s a, 1H) MS (ES $^+$ ), (M+H) $^+$  = 167,12 para C<sub>9</sub>H<sub>11</sub>FN<sub>2</sub>.

#### 40 Intermedio VIa

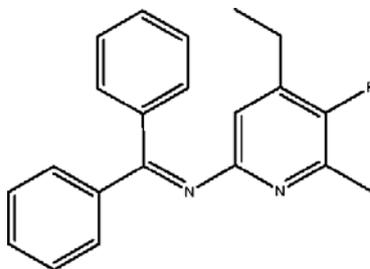
#### 6-cloro-4-etil-3-fluoro-2-metilpiridina



El **Intermedio VIa** se preparó a partir de 6-cloro-3-fluoro-2-metilpiridina (Matrix Scientific) y ácido propiónico usando un procedimiento análogo al **intermedio Va**. Rendimiento: 50,5 %  $^1\text{H}$  RMN (300 MHz,  $\text{DMSO}-d_6$ )  $\delta$  ppm 1,18 (t,  $J = 7,54$  Hz, 3 H) 2,26 (d,  $J = 1,13$  Hz, 3 H) 2,63 - 2,81 (m, 2 H) 7,36 (d,  $J = 4,71$  Hz, 1 H). MS ( $\text{ES}^+$ ),  $(\text{M}+\text{H})^+ = 174,12$  para  $\text{C}_8\text{H}_9\text{ClFN}$ .

#### Intermedio VI b

10 N-(difenilmetileno)-4-etil-5-fluoro-6-metilpiridin-2-amina

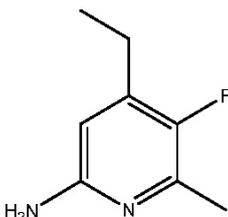


El **Intermedio VIb** se preparó a partir de **Intermedio VIa** usando un procedimiento análogo al **intermedio Vb**. Rendimiento: 28 %  $^1\text{H}$  RMN (300 MHz,  $\text{DMSO}-d_6$ )  $\delta$  ppm 1,18 (t,  $J = 7,54$  Hz, 3 H) 2,26 (d,  $J = 1,13$  Hz, 3 H) 2,63 - 2,81 (m, 2 H) 5,98 (d,  $J = 4,90$  Hz, 1 H) 7,10 (dd,  $J = 6,59, 2,83$  Hz, 2 H) 7,28 - 7,37 (m, 3 H) 7,44 - 7,60 (m, 3 H) 7,62 - 7,71 (m, 2 H) MS ( $\text{ES}^+$ ),  $(\text{M}+\text{H})^+ = 319,12$  para  $\text{C}_{21}\text{H}_{19}\text{FN}_2$ .

#### Intermedio VI

20

Clorhidrato de 4-etil-5-fluoro-6-metilpiridin-2-amina

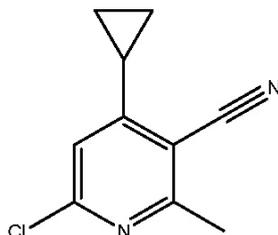


25 El **Intermedio VI** se preparó a partir de **Intermedio VIb** usando un procedimiento análogo al **intermedio V**. Rendimiento: 94 %,  $^1\text{H}$  RMN (300 MHz,  $\text{DMSO}-d_6$ )  $\delta$  ppm 1,18 (t,  $J = 7,54$  Hz, 3 H) 2,26 (d,  $J = 1,13$  Hz, 3 H) 2,63 - 2,81 (m, 2 H) 7,36 (d,  $J = 4,71$  Hz, 1 H). MS ( $\text{ES}^+$ ),  $(\text{M}+\text{H})^+ = 155,06$  para  $\text{C}_8\text{H}_{11}\text{FN}_2$ .

#### Intermedio VIIa

30

6-cloro-4-ciclopropil-2-metilnicotinonitrilo

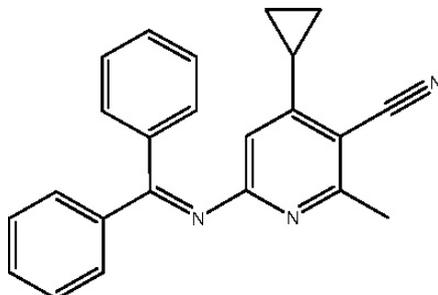


35 El **Intermedio VIIa** se preparó a partir de 6-cloro-2-metilnicotino nitrilo (Manchester organics) y ácido propiónico

usando un procedimiento análogo al **intermedio Va**. Rendimiento: 14 % MS ( $ES^+$ ),  $(M+H)^+ = 193,10$  para  $C_{10}H_9ClN_2$ .

**Intermedio VIIb**

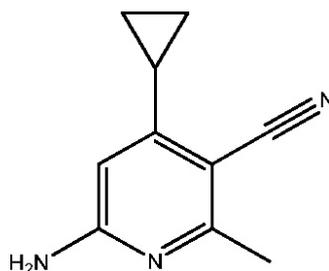
5 4-ciclopropil-6-((difenilmetileno)amino)-2-metilnicotinonitrilo



10 El **Intermedio VIIb** se preparó a partir de **Intermedio VIIa** usando un procedimiento análogo al **intermedio Vb**. Rendimiento: 81 % MS ( $ES^+$ ),  $(M+H)^+ = 338,40$  para  $C_{23}H_{19}N_3$ .

**Intermedio VII**

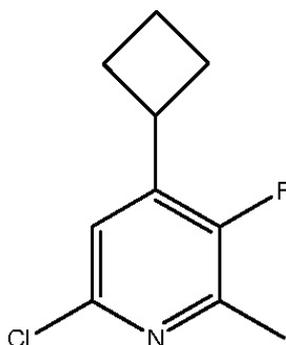
15 Clorhidrato de 6-amino-4-ciclopropil-2-metilnicotinonitrilo



20 El **Intermedio VII** se preparó a partir de **Intermedio VIIb** usando un procedimiento análogo al **intermedio V**. Rendimiento: 38,6 % MS ( $ES^+$ ),  $(M+H)^+ = 174,14$  para  $C_{10}H_{11}N_3$ .

**Intermedio VIIIa**

6-cloro-4-ciclobutil-3-fluoro-2-metilpiridina

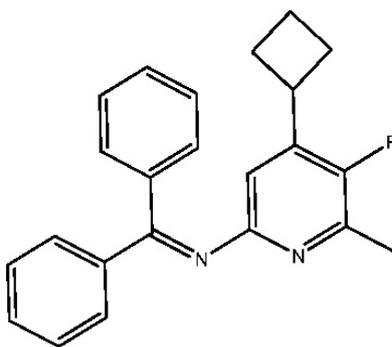


25 El **Intermedio VIIIa** se preparó a partir de 6-cloro-3-fluoro-2-metilpiridina (Matrix Scientific) y ácido ciclobutanocarboxílico usando un procedimiento análogo al **intermedio Va**. Rendimiento: 21 % MS ( $ES^+$ ),  $(M+H)^+ = 200$  para  $C_{10}H_{11}ClFN$ .

30

**Intermedio VIIIb**

4-ciclobutil-N-(difenilmetileno)-5-fluoro-6-metilpiridin-2-amina

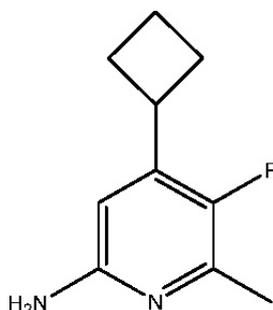


El **Intermedio VIIIb** se preparó a partir de **Intermedio VIIIa** usando un procedimiento análogo al **intermedio Vb**. Rendimiento: 40 % MS ( $ES^+$ ),  $(M+H)^+ = 346$  para  $C_{23}H_{21}FN_2$ .

5

### **Intermedio VIII**

Clorhidrato de 4-ciclobutil-5-fluoro-6-metilpiridin-2-amina



10

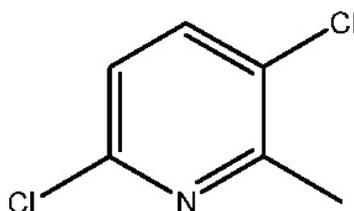
El **Intermedio VIII** se preparó a partir de **Intermedio VIIIb** usando un procedimiento análogo al **intermedio V**. Rendimiento: 88 %  $^1H$  RMN (300 MHz,  $DMSO-d_6$ )  $\delta$  ppm 1,73 - 1,92 (m, 1H) 1,98 - 2,17 (m, 3 H) 2,21 - 2,33 (m, 2 H) 2,33 - 2,38 (m, 3 H) 3,58 - 3,75 (m, 1 H) 6,72 (d,  $J = 5,65$  Hz, 1 H) 7,74 (s a, 1 H) MS ( $ES^+$ ),  $(M+H)^+ = 167,12$  para  $C_{10}H_{13}FN_2$ .

15

### **Intermedio IXc**

3,6-dicloro-2-metilpiridina

20



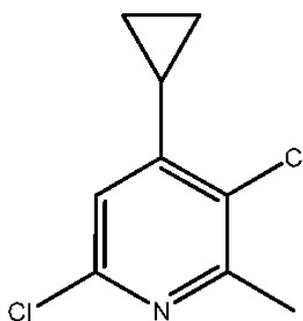
A una suspensión de 5-cloro-6-metilpiridin-2-amina (7,5 g, 52,60 mmol, Combi-Blocks) en DCM (200 ml) se le añadió cloruro de cobre (II) (9,19 g, 68,38 mmol) y se agitó durante 10 min. Se añadió nitrito de terc-butilo (12,50 ml, 105,20 mmol) y la agitación se continuó durante 30 min más a TA. El color cambió a azul oscuro. La reacción se controló por LCMS. El análisis por LCMS mostró la finalización de la reacción. La mezcla de reacción se lavó con agua, una solución de salmuera, y la capa orgánica se secó sobre sulfato sódico y se concentró al vacío para obtener el producto en bruto. El producto se purificó por cromatografía en columna usando una mezcla de acetato de etilo al 5 %:hexano para obtener 3,6-dicloro-2-metilpiridina (3,80 g, 44,6 %) en forma de un líquido de color amarillo.

30

### **Intermedio IXa**

3,6-dicloro-4-ciclopropil-2-metilpiridina

35

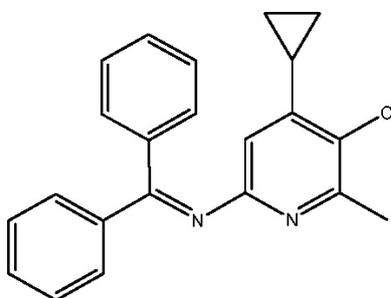


El **Intermedio IXa** se preparó a partir de **Intermedio IXc** usando un procedimiento análogo al **intermedio Va**. Rendimiento: 23 % MS (ES<sup>+</sup>), (M+H)<sup>+</sup> = 202,24 para C<sub>9</sub>H<sub>9</sub>Cl<sub>2</sub>N

5

### Intermedio IXb

#### 5-cloro-4-ciclopropil-N-(difenilmetilen)-6-metilpiridin-2-amina



10

En un MFR de 100 ml se recogieron 3,6-dicloro-4-ciclopropil-2-metilpiridina (250 mg, 1,24 mmol), bencenometanimina, alfa-fenil- (0,228 ml, 1,36 mmol) y 9,9-Dimetil-4,5-bis(difenilfosfina)xanteno (57,3 mg, 0,10 mmol) en tolueno (6 ml) y la mezcla de reacción se desgasificó durante 5 min. Después, se añadieron tris(dibencilidenoacetona)dipaladio (0) (45,3 mg, 0,05 mmol) y terc-butóxido sódico (357 mg, 3,71 mmol). Después, la RM se calentó a 110 °C durante 3 h en una atmósfera de nitrógeno. La reacción se controló por LCMS y se identificó la masa requerida. La RM se eliminó por filtración sobre un lecho de celite. Se añadió ácido acético (40 µl, 2 equiv.) al filtrado. Después, el filtrado se adsorbió sobre sílice y se sometió a cromatografía con acetato de etilo/hexano para obtener 5-cloro-4-ciclopropil-N-(difenilmetilen)-6-metilpiridin-2-amina (300 mg, 69,9 %) en forma de un sólido. MS (ES<sup>+</sup>), (M+H)<sup>+</sup> = 347,59 para C<sub>22</sub>H<sub>9</sub>ClN<sub>2</sub>.

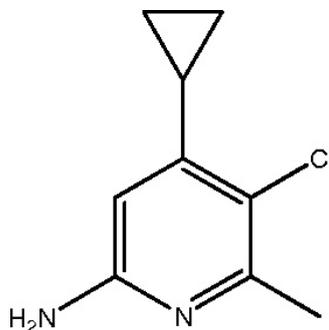
15

20

### Intermedio IX

#### Clorhidrato de 5-cloro-4-ciclopropil-6-metilpiridin-2-amina

25



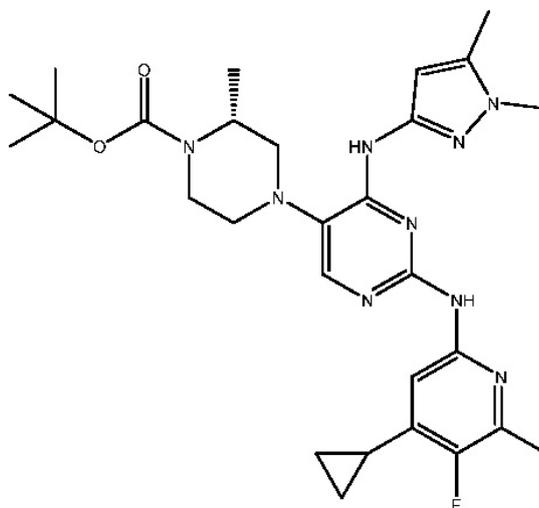
El **Intermedio IX** se preparó a partir de **Intermedio IXb** usando un procedimiento análogo al **intermedio V**. Rendimiento: 48 % MS (ES<sup>+</sup>), (M+H)<sup>+</sup> = 183,45 para C<sub>9</sub>H<sub>11</sub>ClN<sub>2</sub>.

30

### Intermedio Xa

#### 4-(2-((4-ciclopropil-5-fluoro-6-metilpiridin-2-il)amino)-4-((1,5-dimetil-1H-pirazol-3-il)amino)pirimidin-5-il)-2-metilpiperazin-1-carboxilato de (R)-terc-butilo

35

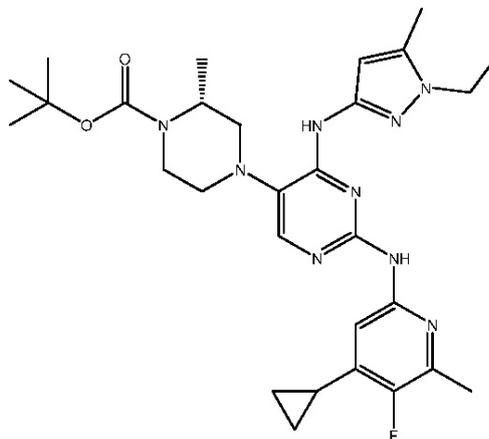


Se recogió 4-(2-cloro-4-((1,5-dimetil-1H-pirazol-3 -il)amino)pirimidin-5 -il)-2-metilpiperazin-1-carboxilato de (R)-terc-butilo (185 mg, 0,44 mmol, **Intermedio IVa**) en un reactor térmico de 50 ml y se disolvió en tolueno (10 ml). Se añadieron clorhidrato de 4-ciclopropil-5-fluoro-6-metilpiridin-2-amina (89 mg, 0,44 mmol, **Intermedio V**), 9,9-Dimetil-4,5-bis(difenilfosfino)xanteno (25,4 mg, 0,04 mmol), Tris(di bencidenoacetona)dipaladio (0) (20,08 mg, 0,02 mmol) y terc-butóxido sódico (84 mg, 0,88 mmol) a esto, y las mezclas resultantes se calentaron a reflujo a 120 °C en una atmósfera de nitrógeno durante una noche. La reacción se controló con LCMS y se identificó la masa requerida. La mezcla de reacción se enfrió y se diluyó con metanol, y se filtró a través de un lecho de Celite y el filtrado resultante se concentró y se purificó sobre combiflash seguido de HPLC preparativa Gilson para obtener un sólido de color blanco puro de 4-(2-((4-ciclopropil-5-fluoro-6-metilpiridin-2-il)amino)-4-((1,5-dimetil-1H-pirazol-3-il)amino)pirimidin-5-il)-2-metilpiperazin-1-carboxilato de (R)-terc-butilo (60,0 mg, 24,81 %) MS (ES<sup>+</sup>), (M+H)<sup>+</sup> = 552,37 para C<sub>28</sub>H<sub>38</sub>FN<sub>9</sub>O<sub>2</sub>.

#### **Intermedio Xb**

15

4-(2-((4-ciclopropil-5-fluoro-6-metilpiridin-2-il)amino)-4-((1-etil-5-metil-1H-pirazol-3-il)amino)pirimidin-5-il)-2-metilpiperazin-1-carboxilato de (R)-terc-butilo



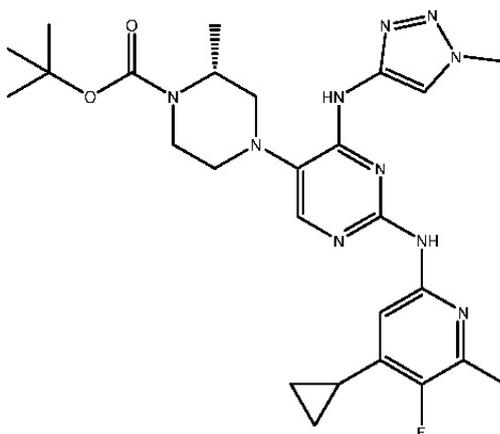
20

Se preparó como se ha descrito anteriormente para el **Intermedio Xa** a partir del **Intermedio IVb** y el **Intermedio V**. Rendimiento: 23,12 % MS (ES<sup>+</sup>), (M+H)<sup>+</sup> = 567,60 para C<sub>29</sub>H<sub>40</sub>FN<sub>9</sub>O<sub>2</sub>.

#### **Intermedio Xc**

25

4-(2-((4-ciclopropil-5-fluoro-6-metilpiridin-2-il)amino)-4-((1-metil-1H-1,2,3-triazol-4-il)amino)pirimidin-5-il)-2-metilpiperazin-1-carboxilato de (R)-terc-butilo



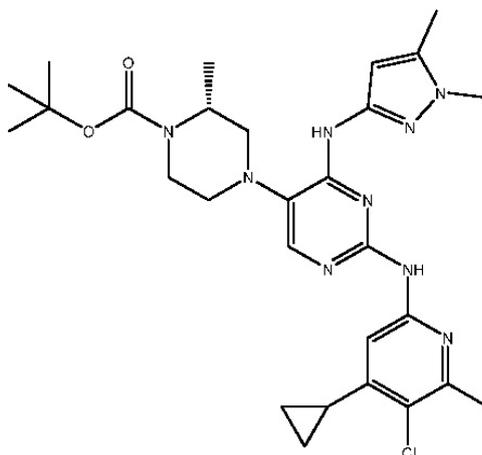
Se preparó como se ha descrito anteriormente para el **Intermedio Xa** a partir del **Intermedio IVd** y el **Intermedio V**.  
Rendimiento: 45,5 % MS ( $ES^+$ ),  $(M+H)^+$  = 539,44 para  $C_{26}H_{35}FN_{10}O_2$ .

5

**Intermedio Xd**

4-(2-((5-cloro-4-ciclopropil-6-metilpiridin-2-il)amino)-4-((1,5-dimetil-1H-pirazol-3-il)amino)pirimidin-5-il)-2-metilpiperazin-1-carboxilato de (R)-terc-butilo

10



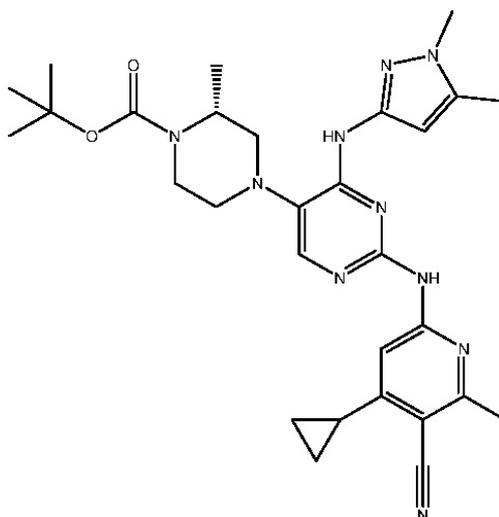
Se preparó como se ha descrito anteriormente para el **Intermedio Xa** a partir del **Intermedio IVa** y el **Intermedio IX**.  
Rendimiento: 44,6 % MS ( $ES^+$ ),  $(M+H)^+$  = 569,39 para  $C_{28}H_{38}ClN_9O_2$ .

15

**Intermedio Xe**

4-(2-((5-ciano-4-ciclopropil-6-metilpiridin-2-il)amino)-4-((1,5-dimetil-1H-pirazol-3-il)amino)pirimidin-5-il)-2-metilpiperazin-1-carboxilato de (R)-terc-butilo

20



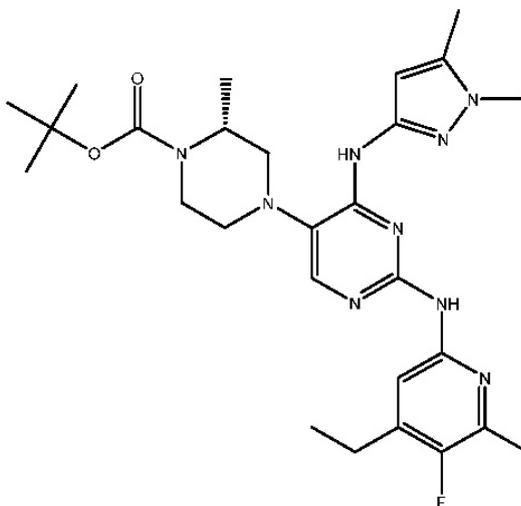
Se preparó como se ha descrito anteriormente para el **Intermedio Xa** a partir del **Intermedio IVa** y el **Intermedio VII**. Rendimiento: 35,5 % MS (ES<sup>+</sup>), (M+H)<sup>+</sup> = 559,35 para C<sub>29</sub>H<sub>38</sub>N<sub>10</sub>O<sub>2</sub>.

5

**Intermedio Xf**

4-(4-((1,5-dimetil-1H-pirazol-3-il)amino)-2-((4-etil-5-fluoro-6-metilpiridin-2-il)amino)pirimidin-5-il)-2-metilpiperazin-1-carboxilato de (R)-terc-butilo

10



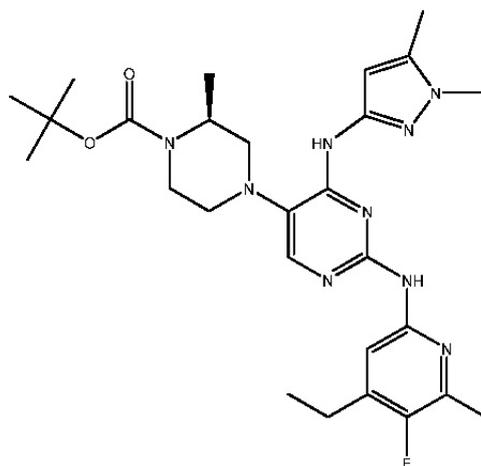
Se preparó como se ha descrito anteriormente para el **Intermedio Xa** a partir del **Intermedio IVa** y el **Intermedio VI**. Rendimiento: 57,9 % MS (ES<sup>+</sup>), (M+H)<sup>+</sup> = 540,21 para C<sub>27</sub>H<sub>38</sub>FN<sub>9</sub>O<sub>2</sub>.

15

**Intermedio Xg**

4-(4-((1,5-dimetil-1H-pirazol-3-il)amino)-2-((4-etil-5-fluoro-6-metilpiridin-2-il)amino)pirimidin-5-il)-2-metilpiperazin-1-carboxilato de (S)-terc-butilo

20



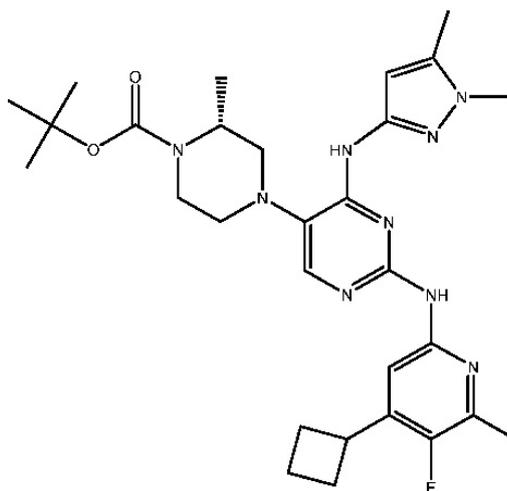
Se preparó como se ha descrito anteriormente para el **Intermedio Xa** a partir del **Intermedio IVe** y el **Intermedio VI**. Rendimiento: 57,9 % MS ( $ES^+$ ),  $(M+H)^+ = 540,21$  para  $C_{27}H_{38}FN_9O_2$ .

5

**Intermedio Xh**

4-(2-((4-ciclobutil-5-fluoro-6-metilpiridin-2-il)amino)-4-((1,5-dimetil-1H-pirazol-3-il)amino)pirimidin-5-il)-2-metilpiperazin-1-carboxilato de (R)-terc-butilo (72,0 mg, 25,6 %).

10



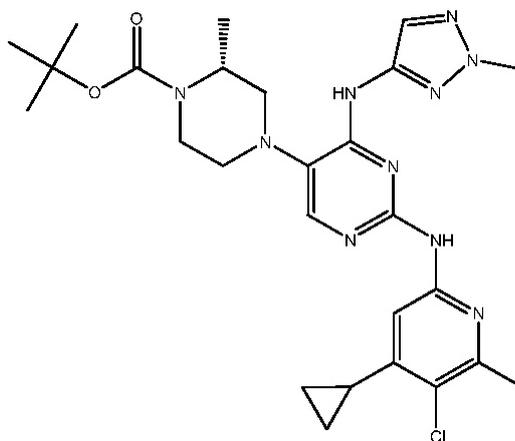
Se preparó como se ha descrito anteriormente para el **Intermedio Xa** a partir del **Intermedio IVa** y el **Intermedio VIII**. Rendimiento: 25,6 % MS ( $ES^+$ ),  $(M+H)^+ = 566,33$  para  $C_{29}H_{40}FN_9O_2$ .

15

**Intermedio Xi**

4-(2-((5-cloro-4-ciclopropil-6-metilpiridin-2-il)amino)-4-((2-metil-2H-1,2,3-triazol-4-il)amino)pirimidin-5-il)-2-metilpiperazin-1-carboxilato de (R)-terc-butilo

20



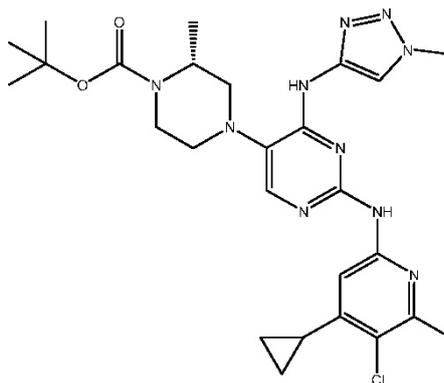
Se preparó como se ha descrito anteriormente para el **Intermedio Xa** a partir del **Intermedio IVc** y el **Intermedio IX**.  
Rendimiento: 46,0 % MS (ES<sup>+</sup>), (M+H)<sup>+</sup> = 555,26 para C<sub>26</sub>H<sub>35</sub>ClN<sub>10</sub>O<sub>2</sub>.

5

#### **Intermedio Xi**

4-(2-((5-cloro-4-ciclopropil-6-metilpiridin-2-il)amino)-4-((1-metil-1H-1,2,3-triazol-4-il)amino)pirimidin-5-il)-2-metilpiperazin-1-carboxilato de (R)-terc-butilo

10



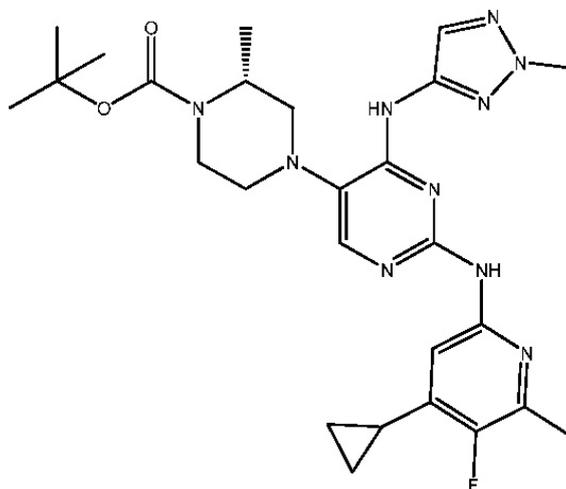
Se preparó como se ha descrito anteriormente para el **Intermedio Xa** a partir del **Intermedio IVd** y el **Intermedio IX**.  
Rendimiento: 14,75 % MS (ES<sup>+</sup>), (M+H)<sup>+</sup> = 555,26 para C<sub>26</sub>H<sub>35</sub>ClN<sub>10</sub>O<sub>2</sub>.

15

#### **Intermedio Xk**

4-(2-((3-ciclopropil-4-fluoro-5-metilfenil)amino)-4-((2-metil-2H-1,2,3-triazol-4-il)amino)pirimidin-5-il)-2-metilpiperazin-1-carboxilato de (R)-terc-butilo

20

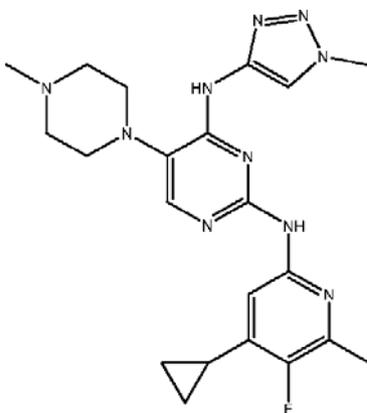


Se preparó como se ha descrito anteriormente para el **Intermedio Xa** a partir del **Intermedio IVc** y el **Intermedio V**. Rendimiento: 58,3 % MS (ES<sup>+</sup>), (M+H)<sup>+</sup> = 539,29 para C<sub>26</sub>H<sub>35</sub>FN<sub>10</sub>O<sub>2</sub>.

### Ejemplo 1

5

N2-(4-ciclopropil-5-fluoro-6-metilpiridin-2-il)-N4-(1-metil-1H-1,2,3-triazol-4-il)-5-(4-metilpiperazin-1-il)pirimidin-2,4-diamina



10

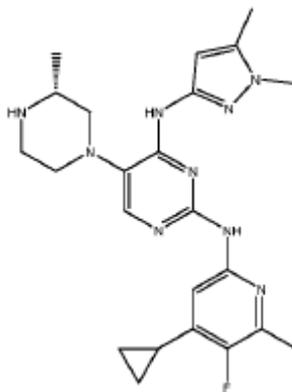
Se preparó como se ha descrito anteriormente para el **Intermedio Xa** a partir del **Intermedio IVf** y el **Intermedio V**. Rendimiento: 21,28 %, <sup>1</sup>H RMN (300 MHz, DMSO-*d*<sub>6</sub>) δ ppm 0,70 - 0,82 (m, 2H) 1,04 - 1,15 (m, 2 H) 1,99 - 2,14 (m, 1H) 2,26 (s, 3H) 2,36 (d, *J* = 3,01 Hz, 3 H) 2,87 (t, *J* = 4,43 Hz, 4 H) 4,05 (s, 3 H) 6,55 (s, 1 H) 7,85 (d, *J* = 5,09 Hz, 1 H) 8,07 (s, 1H) 8,51 (s, 1 H) 8,94 (s, 1 H) 9,62 (s, 1 H). MS (ES<sup>+</sup>), (M+H)<sup>+</sup> = 439 para C<sub>21</sub>H<sub>27</sub>FN<sub>10</sub>.

15

### Ejemplo 2

Diclorhidrato de (R)-N2-(4-ciclopropil-5-fluoro-6-metilpiridin-2-il)-N4-(1,5-dimetil-1H-pirazol-3-il)-5-(3-metilpiperazin-1-il)pirimidin-2,4-diamina

20

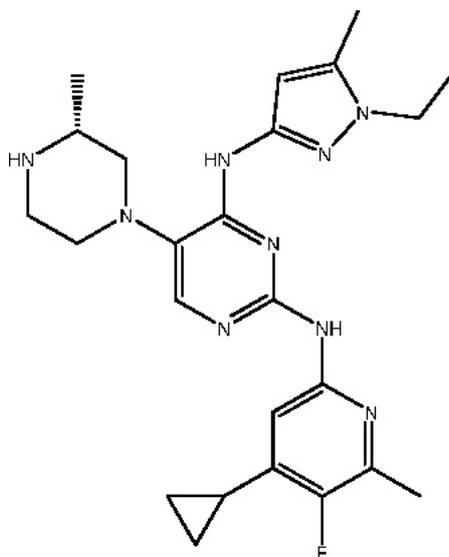


En un matraz de fondo redondo de 50 ml se recogió 4-(2-((4-ciclopropil-5-fluoro-6-metilpiridin-2-il)amino)-4-((1,5-dimetil-1H-pirazol-3-il)amino)pirimidin-5-il)-2-metilpiperazin-1-carboxilato de (R)-terc-butilo (55 mg, 0,10 mmol, **Intermedio Xa**) en 1,4-dioxano (10 ml) en forma de una solución incolora. Se añadió lentamente HCl 4 N en dioxano (4 ml, 16,00 mmol) a ta. La masa de reacción se agitó a TA durante 2 h, que muestra la reacción completa que se confirmó por LCMS. La masa de reacción concentró y se trituró con acetonitrilo para obtener un sólido de color blanco de (R)-N2-(4-ciclopropil-5-fluoro-6-metilpiridin-2-il)-N4-(1,5-dimetil-1H-pirazol-3-il)-5-(3-metilpiperazin-1-il)pirimidin-2,4-diamina (40,0 mg, 76 %) <sup>1</sup>H RMN (300 MHz, DMSO-*d*<sub>6</sub>) δ ppm 0,73 - 0,82 (m, 2 H) 1,15 - 1,22 (m, 2 H) 1,29 (d, *J* = 6,22 Hz, 3 H) 2,13 (t, *J* = 4,71 Hz, 1 H) 2,31 (s, 3 H) 2,54 (d, *J* = 3,20 Hz, 3 H) 2,76 - 2,89 (m, 1 H) 2,95 - 3,18 (m, 3 H) 3,25 - 3,38 (m, 1 H) 3,42 (s a, 1 H) 3,56 - 3,80 (m, 4 H) 6,64 - 6,89 (m, 2 H) 8,12 (s, 1 H) 9,38 (s a, 1 H) 9,81 (s a, 1 H) 10,29 (s, 1 H) 11,39 (s a, 1 H) 13,93 (s a, 1 H) MS (ES<sup>+</sup>), (M+H)<sup>+</sup> = 452,27 para C<sub>23</sub>H<sub>30</sub>FN<sub>9</sub>.

### Ejemplo 3

35

Diclorhidrato de (R)-N2-(4-ciclopropil-5-fluoro-6-metilpiridin-2-il)-N4-(1-etil-5-metil-1H-pirazol-3-il)-5-(3-metilpiperazin-1-il)pirimidin-2,4-diamina

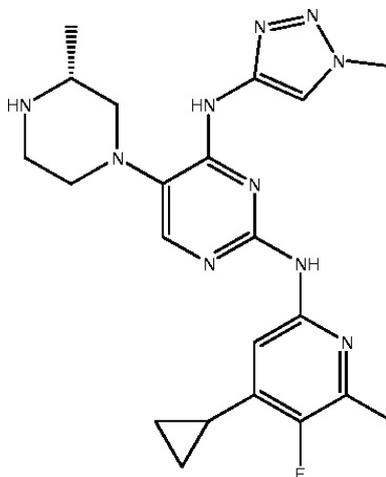


Se preparó como se ha descrito anteriormente para el **Ejemplo 2** a partir del **Intermedio Xb** Rendimiento: 96 %, <sup>1</sup>H RMN (300 MHz, DMSO-*d*<sub>6</sub>) δ ppm 0,67 - 0,84 (m, 2 H) 1,12 - 1,21 (m, 2 H) 1,22 - 1,36 (m, 6 H) 2,09 - 2,18 (m, 1 H) 5 2,32 (s, 3 H) 2,53 (d, *J* = 3,20 Hz, 3 H) 2,76 - 2,86 (m, 1 H) 3,00 (d, *J* = 5,09 Hz, 1 H) 3,05 - 3,19 (m, 2 H) 3,24 - 3,52 (m, 2 H) 3,66 (s a, 1 H) 4,05 (q, *J* = 7,03 Hz, 2 H) 6,68 (s a, 1 H) 6,76 (s a, 1 H) 8,09 (s, 1 H) 9,16 (s a, 1 H) 9,58 (s a, 1 H) 10,31 (s a, 1 H) 11,31 (s a, 1 H) 13,90 (s a, 1 H). MS (ES<sup>+</sup>), (M+H)<sup>+</sup> = 466,29 para C<sub>24</sub>H<sub>32</sub>FN<sub>9</sub>.

#### **Ejemplo 4**

10

Diclorhidrato de (R)-N2-(4-ciclopropil-5-fluoro-6-metilpiridin-2-il)-N4-(1-metil-1H-1,2,3-triazol-4-il)-5-(3-metilpiperazin-1-il)pirimidin-2,4-diamina



15

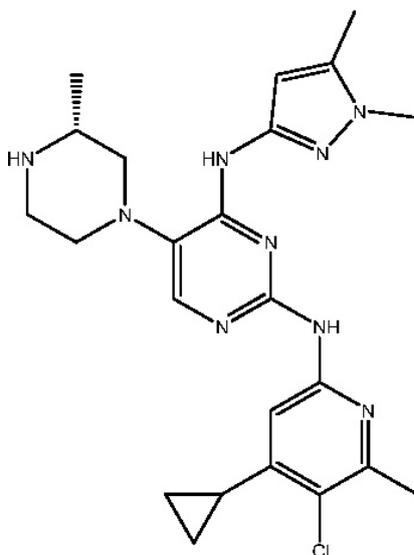
Se preparó como se ha descrito anteriormente para el **Ejemplo 2** a partir del **Intermedio Xc** Rendimiento: 92 %, <sup>1</sup>H RMN (300 MHz, DMSO-*d*<sub>6</sub>) δ ppm 13,61-14,09 (m, 1H), 12,20 (s a, 1H), 10,97 (s, 1H), 9,65 (s a, 1H), 8,91-9,29 (m, 2H), 8,13 (s, 1H), 6,97 (d, *J* = 4,90 Hz, 1H), 3,67 (s a, 1H), 3,27-3,56 (m, 3H), 2,98-3,27 (m, 3H), 2,68-2,94 (m, 1H), 2,03-2,28 (m, 2H), 1,07-1,38 (m, 6H), 0,69-0,84 (m, 2H). MS (ES<sup>+</sup>), (M+H)<sup>+</sup> = 439,37 para C<sub>21</sub>H<sub>27</sub>FN<sub>10</sub>.

20

#### **Ejemplo 5**

Diclorhidrato de (R)-N2-(5-cloro-4-ciclopropil-6-metilpiridin-2-il)-N4-(1,5-dimetil-1H-pirazol-3-il)-5-(3-metilpiperazin-1-il)pirimidin-2,4-diamina

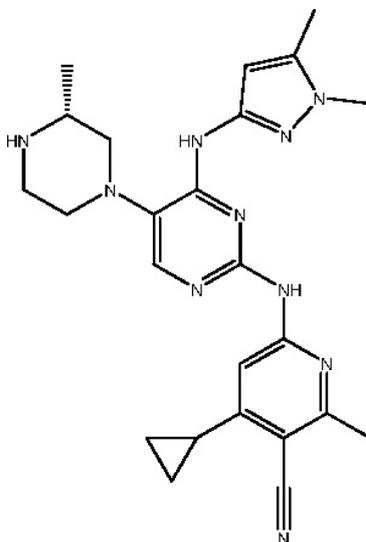
25



Se preparó como se ha descrito anteriormente para el **Ejemplo 2** a partir del **Intermedio Xd** Rendimiento: 92 %,  $^1\text{H}$  RMN (300 MHz, DMSO- $d_6$ )  $\delta$  9,39 (s, 1H), 8,05 (s, 1H), 7,92-8,01 (m, 1H), 7,77 (s, 1H), 6,87 (s, 1H), 3,63 (s, 3H), 5 3,36-3,42 (m, 1H), 2,63-3,00 (m, 7H), 2,04-2,40 (m, 7H), 0,91-1,18 (m, 8H), 0,56-0,78 (m, 2H).MS (ES $^+$ ), (M+H) $^+$  = 468,40 para C $_{23}$ H $_{30}$ ClN $_9$ .

### **Ejemplo 6**

- 10 Diclorhidrato de (R)-4-ciclopropil-6-((4-((1,5-dimetil-1H-pirazol-3-il)amino)-5-(3-metilpiperazin-1-il)pirimidin-2-il)amino)-2-metilnicotinonitrilo



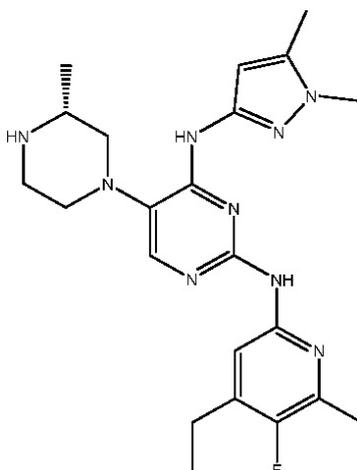
- 15 Se preparó como se ha descrito anteriormente para el **Ejemplo 2** a partir del **Intermedio Xe** Rendimiento: 91 %,  $^1\text{H}$  RMN (300 MHz, DMSO- $d_6$ )  $\delta$  ppm 1,19 (t,  $J$  = 7,54 Hz, 3 H) 1,28 (d,  $J$  = 6,22 Hz, 3 H) 2,31 (s, 3 H) 2,54 (d,  $J$  = 3,01 Hz, 3 H) 2,68 (d,  $J$  = 7,54 Hz, 2 H) 2,77 - 2,87 (m, 1 H) 3,12 (s a, 2 H) 3,27 - 3,39 (m, 1 H) 3,44 (s a, 1 H) 3,64 (s a, 1 H) 3,73 (s, 3 H) 6,72 (s, 1 H) 7,17 (d,  $J$  = 4,52 Hz, 1 H) 8,12 (s, 1 H) 9,28 (s a, 1 H) 9,71 (s a, 1H) 10,27 (s, 1 H) 11,48 (s, 1 H) MS (ES $^+$ ), (M+H) $^+$  = 459,26 para C $_{24}$ H $_{30}$ N $_{10}$ .

20

### **Ejemplo 7**

Diclorhidrato de (R)-N4-(1,5-dimetil-1H-pirazol-3-il)-N2-(4-etil-5-fluoro-6-metilpiridin-2-il)-5-(3-metilpiperazin-1-il)pirimidin-2,4-diamina

25

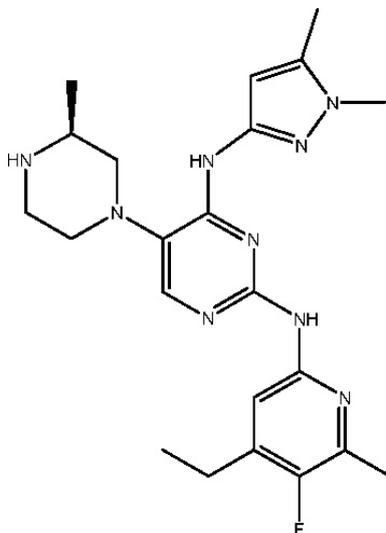


Se preparó como se ha descrito anteriormente para el **Ejemplo 2** a partir del **Intermedio Xf** Rendimiento: 75 %, <sup>1</sup>H RMN (300 MHz, DMSO-*d*<sub>6</sub>) δ ppm 1,15 - 1,24 (m, 3 H) 1,29 (d, *J* = 6,03 Hz, 3 H) 2,31 (s, 3 H) 2,54 (d, *J* = 3,01 Hz, 3 H) 2,67 (q, *J* = 7,66 Hz, 2 H) 2,85 (d, *J* = 11,49 Hz, 1 H) 2,96 - 3,22 (m, 3 H) 3,24 - 3,54 (m, 4 H) 3,60 - 3,76 (m, 4 H) 6,74 (s, 1 H) 7,18 (d, *J* = 4,33 Hz, 1 H) 8,13 (s, 1 H) 9,40 (s a, 1 H) 9,82 (s a, 1 H) 10,28 (s, 1 H) 11,52 (s a, 1 H) MS (ES<sup>+</sup>), (M+H)<sup>+</sup> = 440,28 para C<sub>22</sub>H<sub>30</sub>FN<sub>9</sub>.

### **Ejemplo 8**

10

Diclorhidrato de (R)-N4-(1,5-dimetil-1H-pirazol-3-il)-N2-(4-etil-5-fluoro-6-metilpiridin-2-il)-5-(3-metilpiperazin-1-il)pirimidin-2,4-diamina



15

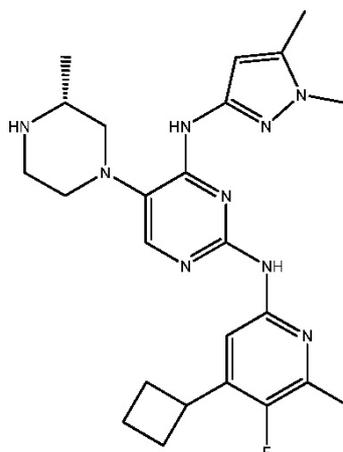
Se preparó como se ha descrito anteriormente para el **Ejemplo 2** a partir del **Intermedio Xg** Rendimiento: 75 %, <sup>1</sup>H RMN (300 MHz, DMSO-*d*<sub>6</sub>) δ ppm 1,15 - 1,24 (m, 3 H) 1,29 (d, *J* = 6,03 Hz, 3 H) 2,31 (s, 3 H) 2,54 (d, *J* = 3,01 Hz, 3 H) 2,67 (q, *J* = 7,66 Hz, 2 H) 2,85 (d, *J* = 11,49 Hz, 1 H) 2,96 - 3,22 (m, 3 H) 3,24 - 3,54 (m, 4 H) 3,60 - 3,76 (m, 4 H) 6,74 (s, 1 H) 7,18 (d, *J* = 4,33 Hz, 1 H) 8,13 (s, 1 H) 9,40 (s a, 1 H) 9,82 (s a, 1 H) 10,28 (s, 1 H) 11,52 (s a, 1 H) MS (ES<sup>+</sup>), (M+H)<sup>+</sup> = 440,28 para C<sub>22</sub>H<sub>30</sub>FN<sub>9</sub>.

20

### **Ejemplo 9**

Diclorhidrato de (R)-N2-(4-ciclobutil-5-fluoro-6-metilpiridin-2-il)-N4-(1,5-dimetil-1H-pirazol-3-il)-5-(3-metilpiperazin-1-il)pirimidin-2,4-diamina

25

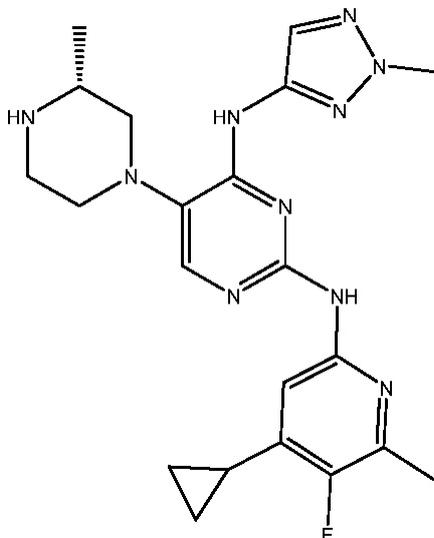


Se preparó como se ha descrito anteriormente para el **Ejemplo 2** a partir del **Intermedio Xh** Rendimiento: 99 %, <sup>1</sup>H RMN (300 MHz, DMSO-*d*<sub>6</sub>) δ ppm 1,29 (d, *J* = 6,40 Hz, 3 H) 1,77 - 1,95 (m, 1 H) 2,08 - 2,19 (m, 3 H) 2,24 - 2,44 (m, 5 H) 2,51 - 2,55 (m, 3 H) 2,78 - 2,93 (m, 1 H) 2,98 - 3,19 (m, 3 H) 3,31 (s a, 1 H) 3,40 (d, *J* = 10,74 Hz, 1 H) 3,57 - 3,80 (m, 5 H) 6,78 (s, 1H) 7,22 (d, *J* = 4,71 Hz, 1 H) 8,14 (s, 1 H) 9,47 (d, *J* = 9,23 Hz, 1 H) 9,92 (d, *J* = 8,85 Hz, 1 H) 10,31 (s, 1 H) 11,57 (s, 1 H) 13,96 (s a, 1 H). MS (ES<sup>+</sup>), (M+H)<sup>+</sup> = 466 para C<sub>24</sub>H<sub>32</sub>FN<sub>9</sub>.

#### **Ejemplo 10**

10

Diclorhidrato de (R)-N2-(5-cloro-4-ciclopropil-6-metilpiridin-2-il)-N4-(2-metil-2H-1,2,3-triazol-4-il)-5-(3-metilpiperazin-1-il)pirimidin-2,4-diamina



15

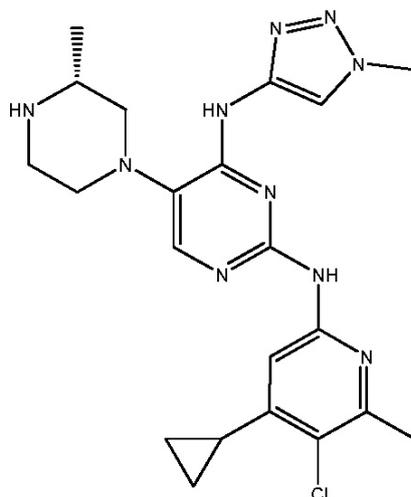
Se preparó como se ha descrito anteriormente para el **Ejemplo 2** a partir del **Intermedio Xi** Rendimiento: 99 %, <sup>1</sup>H RMN (300 MHz, DMSO-*d*<sub>6</sub>) δ 0,63-0,88 (m, 2H) 1,14-1,37 (m, 6H), 2,19-2,34 (m, 1H), 2,68 (s, 4H), 2,83 (t, *J* = 11,30 Hz, 1H), 2,95-3,25 (m, 4H), 3,29-3,59 (m, 3H), 4,17 (s, 4H), 6,82 (s, 1H), 8,21 (s, 1H), 8,46-8,63 (m, 1H), 9,33 (s a, 1H), 9,81 (s a, 1H), 10,90 (s a, 1H), 11,73 (s a, 1H), MS (ES<sup>+</sup>), (M+H)<sup>+</sup> = 455 para C<sub>21</sub>H<sub>27</sub>ClN<sub>10</sub>.

20

#### **Ejemplo 11**

Diclorhidrato de (R)-N2-(5-cloro-4-ciclopropil-6-metilpiridin-2-il)-N4-(1-metil-1H-1,2,3-triazol-4-il)-5-(3-metilpiperazin-1-il)pirimidin-2,4-diamina

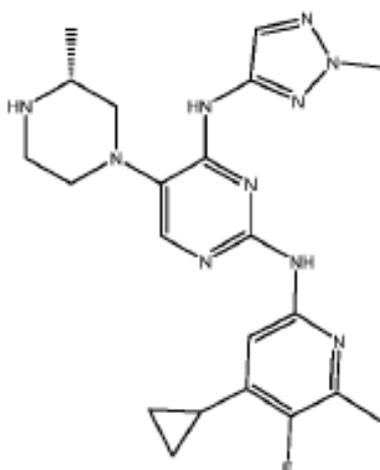
25



Se preparó como se ha descrito anteriormente para el **Ejemplo 2** del **Intermedio Xj** Rendimiento: 79 %,  $^1\text{H}$  RMN (300 MHz,  $\text{DMSO-}d_6$ )  $\delta$  12,25 (s a, 1H), 10,98 (s a, 1H), 9,62 (s a, 1H), 9,14 (s a, 2H), 8,16 (s, 1H), 7,02 (s a, 1H), 5,4,13 (s, 4H), 3,38 (s, 5H), 2,97-3,29 (m, 4H), 2,61-2,93 (m, 6H), 2,27 (s a, 2H), 1,06-1,40 (m, 7H), 0,77 (s a, 3H) MS ( $\text{ES}^+$ ),  $(\text{M}+\text{H})^+ = 455$  para  $\text{C}_{21}\text{H}_{27}\text{ClN}_{10}$ .

### **Ejemplo 12**

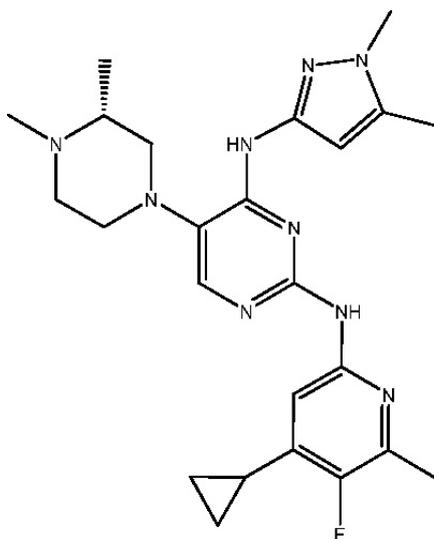
- 10 Diclorhidrato de (R)-N2-(5-Fluoro-4-ciclopropil-6-metilpiridin-2-il)-N4-(2-metil-2H-1,2,3-triazol-4-il)-5-(3-metilpiperazin-1-il)pirimidin-2,4-diamina



- 15 Se preparó como se ha descrito anteriormente para el **Ejemplo 2** a partir del **Intermedio Xk** Rendimiento: 92 % MS ( $\text{ES}^+$ ),  $(\text{M}+\text{H})^+ = 438,36$  para  $\text{C}_{22}\text{H}_{28}\text{FN}_9$ .

### **Ejemplo 13**

- 20 (R)-N2-(4-ciclopropil-5-fluoro-6-metilpiridin-2-il)-N4-(1,5-dimetil-1H-pirazol-3-il)-5-(3,4-dimetilpiperazin-1-il)pirimidin-2,4-diamina

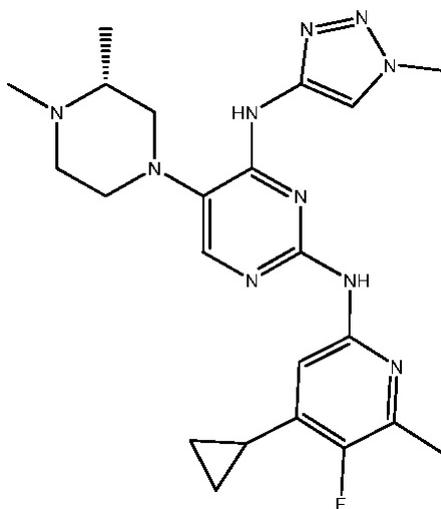


En un matraz de fondo redondo de 50 ml se recogió clorhidrato de (R)-N2-(4-ciclopropil-5-fluoro-6-metilpiridin-2-il)-N4-(1,5-dimetil-1H-pirazol-3-il)-5-(3-metilpiperazin-1-il)pirimidin-2,4-diamina (190 mg, 0,42 mmol, **Ejemplo 2**) en 5 DCM (2 ml) para dar una suspensión de color amarillo. A esta esto se le añadió base de Hunig (0,184 ml, 1,05 mmol) y la suspensión se volvió transparente. Después de 10 minutos, se convirtió en una suspensión de color blanco. Después de 10 minutos más, la mezcla se concentró a sequedad. El residuo resultante se disolvió en etanol (absoluto, 99,5 %) (3 ml), se añadió formaldehído (0,042 ml, 0,63 mmol) y se agitó durante 10 minutos. La suspensión de color blanco se aclaró lentamente hasta una solución de color amarillo. A esta solución transparente se le añadió en una porción cianoborohidruro sódico (26,4 mg, 0,42 mmol) para obtener una suspensión de color blanco. Después de 30 minutos, el análisis por LCMS mostró la finalización de la reacción. La mezcla de reacción se concentró y el producto en bruto se purificó a través de un instrumento de HPLC de fase inversa GILSON para obtener el sólido puro de (R)-N2-(4-ciclopropil-5-fluoro-6-metilpiridin-2-il)-N4-(1,5-dimetil-1H-pirazol-3-il)-5-(3,4-dimetilpiperazin-1-il)pirimidin-2,4-diamina (80 mg, 40,8 %). <sup>1</sup>H RMN (300 MHz, DMSO-*d*<sub>6</sub>) δ ppm 0,67 - 0,78 (m, 2 H) 1,00 (d, *J* = 6,22 Hz, 3 H) 1,02 - 1,08 (m, 2 H) 1,96 - 2,10 (m, 1 H) 2,23 (s, 7 H) 2,30 - 2,38 (m, 4 H) 2,73 - 2,96 (m, 4 H) 3,33 (s, 3 H) 6,83 (s, 1 H) 7,67 (d, *J* = 5,09 Hz, 1 H) 8,00 (s, 1 H) 8,03 (s, 1 H) 9,26 (s, 1 H) MS (ES<sup>+</sup>), (M+H)<sup>+</sup> = 466,45 para C<sub>21</sub>H<sub>32</sub>FN<sub>9</sub>.

#### Ejemplo 14

20

(R)-N2-(4-ciclopropil-5-fluoro-6-metilpiridin-2-il)-5-(3,4-dimetilpiperazin-1-il)-N4-(1-metil-1H-12,3-triazol-4-il)pirimidin-2,4-diamina



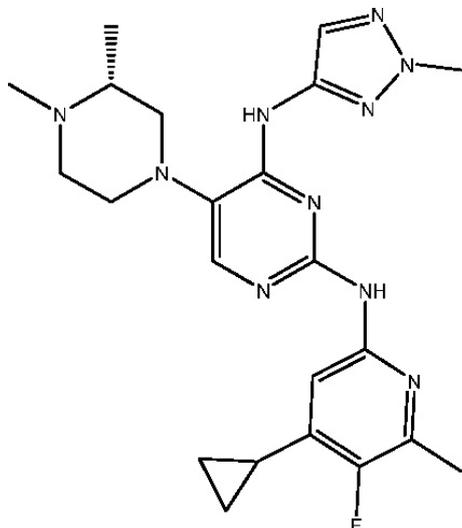
25

Se preparó como se ha descrito anteriormente para el **Ejemplo 13** a partir del **Ejemplo 4** Rendimiento: 12 %. <sup>1</sup>H RMN (300 MHz, DMSO-*d*<sub>6</sub>) δ ppm 0,71 - 0,81 (m, 2 H) 0,81 - 0,90 (m, 1 H) 1,01 (d, *J* = 6,03 Hz, 3 H) 1,05 - 1,16 (m, 2 H) 1,20 - 1,32 (m, 2 H) 1,99 - 2,13 (m, 1 H) 2,24 (s, 3 H) 2,36 (d, *J* = 3,01 Hz, 4 H) 2,69 - 2,98 (m, 5 H) 2,69 - 2,98 (m, 5 H) 4,05 (s, 3 H) 7,76 - 7,94 (m, 1 H) 8,05 (s, 1 H) 8,40 - 8,60 (m, 1 H) 8,92 (s, 1 H) 9,47 - 9,71 (m, 1 H). MS (ES<sup>+</sup>), (M+H)<sup>+</sup> = 453,25 para C<sub>22</sub>H<sub>29</sub>FN<sub>10</sub>.

30

**Ejemplo 15**

5 (R)-N2-(4-ciclopropil-5-fluoro-6-metilpiridin-2-il)-5-(3,4-dimetilpiperazin-1-il)-N4-(2-metil-2H-1,2,3-triazol-4-il)pirimidin-2,4-diamina



Se preparó como se ha descrito anteriormente para el **Ejemplo 13** a partir del **Ejemplo 11** Rendimiento: 28 %, <sup>1</sup>H  
 10 RMN (300 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) δ ppm 2,28 (s, 3 H) 3,78 - 4,09 (m, 5 H) 5,76 (s, 2 H) 5,97 - 6,51 (m, 1 H) 7,36 (t, J = 7,82  
 Hz, 1 H) 7,71 (d, J = 7,91 Hz, 1 H) 7,91 (d, J = 7,54 Hz, 1 H) 8,41 (s, 1 H) 8,57 (s, 1 H) 10,05 (t, J = 6,12 Hz, 1 H).  
 MS (ES<sup>+</sup>), (M+H)<sup>+</sup> = 453,34 para C<sub>22</sub>H<sub>29</sub>FN<sub>10</sub>.

**Ejemplo 16 Actividades biológicas**

15 Los compuestos de Fórmula (I) son de interés debido a sus potentes efectos antipalúdicos. La capacidad de los  
 compuestos de la invención descritos en el presente documento para lograr un efecto antipalúdico se puede evaluar  
 con respecto a su capacidad para inhibir el crecimiento de especies de Plasmodium como *P. falciparum* usando un  
 ensayo basado en el siguiente protocolo.

20 Además, los compuestos de la invención (Ejemplos 2 y 13) también se ensayaron frente a aislados de campo de  
 malaria *falciparum* y *vivax*, junto con tres antipalúdicos de control como se describe en el siguiente protocolo. Los  
 datos de la actividad se muestran en la Tabla 1.

25

Tabla 1

Compuestos	Aislados de campo de Plasmodium	
	Cl <sub>50</sub> de <i>P. falciparum</i> nM	Cl <sub>50</sub> de <i>P. vivax</i> nM
Cloroquina	60,8	40,2
Piperaquina	16,9	5,9
Artesunato	15,1	4,79
Ejemplo 13	74,6	85,6
Ejemplo 2	63,6	81,0

Estos datos respaldan el hecho de que los compuestos de la invención tienen actividades comparables hacia  
 malaria *falciparum* y *vivax*.

**30 Medición in vitro de la actividad antiplasmodial**

Las muestras de ensayo se sometieron a ensayo por duplicado en dos ocasiones separadas frente a cepas NF54  
 sensibles a cloroquina (MRA-1000, MR4, ATCC, Manassas, Virginia) y cepas K1 resistentes a cloroquina de *P.*  
*falciparum*. Se empleó un método modificado de Trager y Jensen para mantener cultivos *in vitro* continuos de  
 35 estadios de sangre asexuales de *P. Falciparum* (Trager et al., 1976, Science, 193, 673- 675). Se determinó la  
 evaluación cuantitativa de la actividad antiplasmodial *in vitro* usando el método SYBR I como se ha descrito  
 anteriormente (Johnson et al., 2007, Antimicrob. Agents Chemother., 51, 1926-1933).

Se representó en gráfico el porcentaje de inhibición con respecto al control libre de fármaco frente al logaritmo de la  
 40 concentración de fármaco. Las curvas de inhibición del crecimiento se ajustaron mediante regresión no lineal usando

la fórmula de respuesta a la dosis sigmoidea (pendiente variable) para producir las curvas de concentración-respuesta. Se definió el valor de  $CE_{50}$  del compuesto como la concentración más baja a la que se observó un 50 % de inhibición. Se usaron difosfato de cloroquina (CQ) (Sigma), artesunato (Sigma) y pirimetamina como fármacos de referencia en todos los experimentos.

5

Los compuestos de Fórmula (I) de acuerdo con la invención se evaluaron en un ensayo de actividad antipalúdica para determinar su actividad inhibidora contra *Plasmodium falciparum* (tanto la cepa NF54 como la cepa k1) y los resultados se indican en la Tabla 2 a continuación:

10

Tabla 2

Ejemplo	Pf $CI_{50}$ NF54 (nM)	Pf $CI_{50}$ K1 (nM)
1	15	24
2	14	19
3	17	14
4	33	51
5	23	48
6	31	45
7	27	45
8	35	44
9	25	48
10	13	19
11	30	50
12	39	82
13	9	15
14	33	69
15	17	37
Cloroquinina	11	>150
Pirimetamina	64	7900

#### Eficacia *in vivo* en el modelo de malaria de ratón

La eficacia *in vivo* contra estadios de sangre se midió en ratones infectados con *Plasmodium berghei* después de cuatro días de dosificación (una vez al día) por vía oral. Se describe un protocolo detallado para este ensayo supresivo de cuatro días en Fidock et al 2004, Nature Reviews Drug Discovery (3), pág. 509. El porcentaje de inhibición del crecimiento de parásitos en sangre de ratón se muestra en la Tabla 3 a continuación.

15

Tabla 3

Compuesto	Dosis (mg/kg)	% de inhibición
Ejemplo 7	3	6
	10	28
	30	100
Ejemplo 10	10	60
	15	75
	30	100
Ejemplo 13	3	0
	10	42
	30	100

20

#### Actividad *ex vivo* de los Ejemplos 2 y 13 contra aislados de campo resistentes a fármacos de *P. falciparum* y *P. vivax*

Se prepararon los fármacos antipalúdicos estándar cloroquina (CQ), amodiaquina (AQ), piperquina (PIP), mefloquina (MFQ) y artesunato (AS), y compuestos de la invención como soluciones madre de 1 mg/ml en  $H_2O$  o sulfóxido de dimetilo (DMSO) de acuerdo con las instrucciones de los fabricantes. Las placas de fármaco se predosificaron diluyendo los compuestos en metanol al 50 % seguido de liofilización y se almacenaron a 4 °C.

25

Los aislados de *Plasmodium* se recogieron de pacientes que acudieron a las clínicas para malaria en Timika (Papúa, Indonesia), una región endémica para cepas multirresistentes a fármacos de *P. vivax* y *P. falciparum*. Los pacientes con malaria sintomática que se presentaron a una instalación para pacientes ambulatorios se incluyeron en el estudio si se infectaron individualmente con *P. falciparum* o *P. vivax*, con una parasitemia de entre 2000  $\mu l^{-1}$  y 80 000  $\mu l^{-1}$ , y si la mayoría (>80 %) de los parásitos estaban en el estadio de anillo de desarrollo. Se recogió sangre venosa (5 ml) mediante venopunción y después de la eliminación de los glóbulos blancos del huésped mediante el uso de filtración de celulosa (Sigma-Aldrich, Australia), se usaron los glóbulos rojos infectados (iRBC) empaquetados para el ensayo de susceptibilidad a fármacos *ex vivo*.

35

Se midió la susceptibilidad a fármacos de aislados de *P. vivax* y *P. falciparum* usando un protocolo modificado de la microensayo de la OMS como se ha descrito previamente (Marfurt et al., 2011, Antimicrob Agents Chemother., 55(9):4461). Se añadieron doscientos µl de una mezcla de medio sanguíneo (BMM) de hematocrito al 2 %, que consistía en medio RPMI 1640 más suero humano AB+ al 10 % (*P. falciparum*) o medio de McCoy 5A más suero humano AB+ al 20 % (*P. vivax*) a cada pocillo de placas de fármaco predosificadas que contenían 11 concentraciones en serie (diluciones de dos veces) de los antipalúdicos (la concentración máxima se muestra entre paréntesis) CQ (2992 nM), AQ (158 nM), PIP (1029 nM), MFQ (338 nM), AS (49 nM), Compuesto de la invención (2146 nM). Se utilizó un frasco con vela para madurar a los parásitos a 37,0 °C durante 35-56 horas. La incubación se detuvo cuando >40 % de los parásitos en estadio de anillo alcanzaron el estadio de esquizonte maduro en los pocillos control libres de fármacos.

Se tiñeron frotis sanguíneos gruesos hechos a partir de cada pocillo con solución Giemsa al 5 % durante 30 minutos y se examinaron microscópicamente. Se determinó el número de esquizontes por 200 parásitos en estadio asexual para cada concentración de fármaco y se normalizó con respecto al pocillo de control. Los datos de respuesta a la dosis se analizaron usando análisis de regresión no lineal (WinNonLn 4.1, Pharsight Corporation) y el valor de  $CI_{50}$  se derivó usando un modelo sigmoideo inhibitorio  $E_{máx}$ . Los datos *ex vivo* de  $CI_{50}$  solo se usaron a partir de curvas predichas donde  $E_{máx}$  y  $E_0$  estuvieron dentro del 15 % de 100 y 1, respectivamente. La calidad de la placa de fármaco se aseguró ejecutando ensayos de maduración de esquizontes (dos experimentos independientes) con la cepa resistente a cloroquina K1 y la cepa sensible a cloroquina FC27.

Para el QC de la lectura de portaobjetos, un segundo microscopista leyó dos fármacos seleccionados al azar por aislado. Si los datos sin procesar derivados de los dos microscopistas conducían a un desfase drástico en los estimados de  $CI_{50}$  de los fármacos seleccionados, un segundo lector volvió a leer todo el ensayo (es decir, todos los fármacos estándar y compuestos experimentales) y se compararon los resultados. Si fue necesario, los resultados discrepantes se resolvieron por una tercera lectura de un microscopista experto.

#### **Ensayo de estabilidad metabólica (Clint en hepatocitos de rata/humanos)**

Se determinó la viabilidad de hepatocitos crioconservados usando azul de tripano y la concentración celular se ajustó a  $10^6$  células por ml con tampón Leibovitz L-15. Se incubó 1 µM de compuesto (en acetonitrilo; DMSO al 0,01 %) con 500 µl de hepatocitos (un millón de células por ml) en una placa NUNC. La reacción se detuvo en diferentes puntos de tiempo (0, 5, 15, 30, 60, 90 y 120 min) mediante la adición de 3 volúmenes de acetonitrilo frío a 100 µl de mezcla de reacción y se centrifugó a 4 °C durante 15 minutos. Se analizaron los sobrenadantes usando LC-MS/MS para reducción del sustrato.

#### **Determinación de la relación sangre:plasma (BP)**

La placa de incubación y la sangre/plasma de perro se precalentaron a 37 °C durante 10 minutos. Se añadieron 2 µl de solución de trabajo de cada compuesto a 398 µl de plasma o sangre de perro de referencia para alcanzar una concentración final de 10 µM. Las placas se incubaron a 37 °C con agitación durante 30 min. Después de la incubación, las muestras de sangre se centrifugaron durante 10 min a 4000 rpm (37 °C) y las muestras de plasma se almacenaron a 37 °C. Se separaron las alícuotas (100 µl) de plasma de las muestras de sangre completa centrifugadas y las muestras de plasma de referencia se transfirieron a placas de 96 pocillos. Se añadieron 400 µl de acetonitrilo frío para precipitar la proteína y liberar el compuesto. Después de la agitación vorticial durante 10 min, las placas se centrifugaron durante 30 minutos a 4000 rpm. Se transfirieron 250 µl del sobrenadante a nuevas placas de 96 pocillos y se centrifugaron de nuevo a 4000 rpm durante 30 min. Se usaron 100 µl del sobrenadante para análisis mediante LC-MS/MS.

#### **Ensayo de unión a proteínas plasmáticas**

La unión a proteínas se mide usando la técnica de diálisis en equilibrio. El compuesto se añade a plasma al 10 %, dando una concentración de 20 µM y se dializó con un tampón isotónico durante 18 horas a 37 °C. Las soluciones de plasma y tampón se analizaron usando LCUVMS genérica y la primera constante de unión aparente para el compuesto derivado. Después se usa la constante de unión para determinar el % libre en plasma al 100 %.

#### **Predicción de parámetros de farmacocinética (PK) en seres humanos**

Se utilizó un modelo bien agitado para predecir la CL humana usando Clint de hepatocitos humanos y fracción libre (fu) en plasma humano. Se usaron de forma rutinaria plantillas de caudales de hígado, pesos de hígado, hepatocelularidad y correlación/extrapolación *in vitro in vivo* (IVIVC/E) (Smith et al., Pharmacokinetics and Metabolism in Drug Design, Methods and Principles in Medicinal Chemistry Volumen 13, 2004, Wiley-VCH, Weinheim, Alemania) para la predicción.

#### **Estudios farmacocinéticos**

Todos los estudios *in vivo* se aprobaron por el comité institucional de ética animal. La farmacocinética después del bolo IV (IVPK) o administración oral (POPK) de los compuestos se determinó en ratas wistar macho o perros beagle macho. Para IVPK en ratas, se administraron el ejemplo 7 y el ejemplo 10 como soluciones en DMA al 20 %, solución salina tamponada con fosfato al 80 % y el ejemplo 13 se administró como una solución en NMP al 10 % v/v, DMA al 20 % v/v en solución salina. Para POPK se administraron el ejemplo 7 y el ejemplo 10 como suspensiones en DMA al 20 %, una solución salina tamponada con fosfato al 80 % y el ejemplo 13 se administró en forma de una suspensión de HPMC al 0,5 % y Tween 80 al 0,1 % a través de una sonda para administración oral. El ejemplo 13 se administró en perros en forma de una solución en etanol al 10 %, PEG 400 al 30 %, solución salina al 60 % para IVPK y en forma de una suspensión en HPMC al 0,5 %, y Tween 80 al 0,1 % para POPK. La dosis usada para la PK de rata y perro fue 0,5 mg/kg para el ejemplo 7, y 10 o 2 mg/kg para el ejemplo 13 (IVPK). La dosis de 5 mg/kg para los ejemplos 7 y 10 se usó durante la PK PO. La dosis de 10 mg/kg se utilizó para el ejemplo 13 durante los estudios de PK PO. Las muestras de sangre se recogieron en los puntos temporales 8 a 13 (0, 0,0833, 0,25, 0,283, 0,333, 0,417, 0,75, 1,25, 3,25, 6,25, 12,25, 24,25 h para IVPK de perro; 0, 0,25,0,5,1,1,5,2,3,4,8,12,24,32,48 h para POPK de perro; 0,083, 0,25, 0,5,1, 2, 4, 7, 24 h para IVPK de rata; 0,25,1, 3, 6, 12, 24, 36, 48 h para POPK de rata) después de la dosificación. Las muestras de sangre (ratas) o plasma (perros) se analizaron mediante LC-MS/MS. Los parámetros de PK se estimaron mediante análisis no compartimental en Phoenix®.

**Farmacocinética en la sangre de ratones P/SCID infectados:** Las muestras de sangre periférica (25 µl) se tomaron en diferentes tiempos (0,25, 0,5, 1, 2, 4, 6, 8 y 23 horas), se mezclaron con 25 µl de H<sub>2</sub>O mili Q y se congelaron inmediatamente en hielo seco. Las muestras congeladas se almacenaron a -80 °C hasta el análisis. Los ratones tratados con el vehículo experimentalaron el mismo régimen de muestreo de sangre. Las muestras de sangre se procesaron mediante extracción líquido/líquido mezclando 10 µl de sangre diluida con 180 µl de mezcla AcN:MeOH (80:20; v:v). Se realizó un análisis cuantitativo mediante LC/MSMS usando UPLC (Waters) y Sciex API4000. El límite inferior de cuantificación (LLOQ) en este ensayo fue de 0,005 µg/ml.

#### 25 **Ensayo de inhibición de CYP**

Este estudio se realizó usando sustratos específicos para 5 principales isoenzimas CYP humanas. Estos sustratos se usaron como un cóctel (fenacetina, diclofenaco, S-mefenitofina, bufuralol y midazolam los cuales son metabolizados predominantemente por CYP 1A2, 2C9, 2C19, 2D6 y 3A4/5, respectivamente) a concentraciones equivalentes a sus respectivos valores de Km. Se utilizó LC-MS-MS (modo MRM) para seguir la formación de los metabolitos específicos de CYP. Se usó una disminución en la formación de metabolitos en el área pico del vehículo de control para calcular el valor de CI<sub>50</sub>. Además, como un control positivo, se incubó un cóctel de cinco inhibidores estándar específicos para un CYP individual (a-naftaflavona, sulfafenazol, N-3-bencilnirvanol, quinidina y cetoconazol, que inhiben específicamente CYP 1A2, 2C9, 2C19, 2D6 y 3A4/5, respectivamente). El compuesto de ensayo se usó en 6 concentraciones diferentes (30, 10, 3, 1, 0,3, 0,1 µM) para estimar el CI<sub>50</sub>.

La incubación se realizó en placas de 96 pocillos profundos. La mezcla de 180 µl de 20 mg/ml de HLM y 90 µl de solución de cóctel de sustratos se añadió a 15 840 µl de tampón de fosfato y 179 µl de esta mezcla se mezclaron con 1 µl del compuesto de ensayo, una solución de cóctel inhibidor o vehículo en cada pocillo. La concentración final de DMSO: ACN en la mezcla de ensayo fue del 0,3:0,7 % v/v. La placa de incubación se puso en el baño de agua y se calentó previamente a 37 °C durante 5 min antes de que comenzaran las reacciones por la adición de 20 µl de 10 mmol/l de solución de NADPH en tampón fosfato. Después de la adición de NADPH, la placa de incubación se incubó a 37 °C durante 5 min más. La reacción se interrumpió mediante la adición de 1 volumen (200 µl) de ACN frío que contenía ácido fórmico al 3 % y 40 nmol/l de verapamilo. Las placas se mantuvieron en hielo durante 20 min y después se centrifugaron a 4000 rpm durante 30 min para precipitar proteína. Se transfirieron 180 µl del sobrenadante a la placa de análisis para análisis por LC/MS/MS.

#### 50 **Ensayo de permeabilidad de Caco2**

Se determinó la permeabilidad en una monocapa Caco2 a 10 µM. Las monocapas de células Caco-2 se lavaron una vez con HBSS. Se midió TEER tanto antes como después de realizar todos los experimentos de transporte. Se midió Papp en la dirección apical A a basolateral B. El tampón de transporte, 800 µl, (HBSS, pH 7,4) se dispensó primero al lado basal de la monocapa. Después el ensayo se inició añadiendo 200 µl de solución de compuesto al lado apical (todos los compuestos de ensayo se diluyeron en HBSS, pH 6,5 con DMSO al 1 % como codisolvente). Se recogieron dos µl y 200 µl de muestras antes y a los 45 y 120 min después de la adición del compuesto de ensayo, desde el compartimento donante apical al compartimento receptor basolateral, respectivamente. Las placas Transwell se incubaron a 37 °C en un agitador a 480 rpm dentro de la incubadora. Todas las muestras se analizaron inmediatamente mediante LC-MS/MS. Se determinó una permeabilidad pasiva mediante inhibición química completa de los tres principales transportadores de eflujo ABCB1 (P-gp), ABCG2 (BCRP) y ABCC2 (MRP2) en células Caco-2 usando un cóctel de inhibidores químicos; quinidina (P-gp), sulfasalazina (BCRP) y benzbromarona (MRP2)).

El coeficiente de permeabilidad aparente ( $P_{app}$ ) se calculó de acuerdo con la siguiente ecuación:

$$65 \quad P_{app} = (\Delta Q / \Delta t) / (A \times C_D) \text{ [cm/s]} \quad (1)$$

donde  $(\Delta Q/\Delta t)$  [cm/s] es la cantidad acumulativa de compuesto de ensayo que se transporta con el tiempo al lado basolateral (receptor), A es el área de superficie de la membrana de la monocapa (cm<sup>2</sup>), y C<sub>D</sub> es la concentración promedio de fármaco en la cámara donante durante el periodo de tiempo en que  $(\Delta Q/\Delta t)$  se determinó. Hep Clint, 5 PPB, la relación BP y las propiedades farmacocinéticas previstas/observadas se presentan en la Tabla 4 a continuación:

Tabla 4

Compuesto	Especie	Hep. Clint ( $\mu\text{l}/\text{min}/1\text{E}6$ )	Relación BP	Fup	Sangre CLh prevista (ml/min/kg)	Sangre CL (ml/min/kg)	Sangre Vss (l/kg)	"F" oral (%)	Semivida (PK PO) (h)
Ej. 10	Rata	8,3	1,7	0,04	16,10	22,5	9,7	17	30
Ej. 13		11,3	1,06	0,04	18,80	9,8	7,9	80	10
Ej. 7		5,6	2,2	0,06	24,20	26,6	12	31	10
Ej. 10	Perro	5,1	1,7	0,04	12,70	ND	ND	ND	ND
Ej. 13		9,3	1,35	0,04	20,80	19,0	16,0	82	9
Ej. 7		ND	ND	ND	ND	ND	ND	ND	ND
Ej. 10	Ser humano	1,8	1,8	0,04	3,10	ND	ND	ND	ND
Ej. 13		3,1	1,1	0,03	4,80	ND	ND	ND	ND
Ej. 7		2,7	1,3	0,03	3,30	ND	ND	ND	ND

ND- no determinado.

10 Ya que una reducción más rápida en la carga parasitaria de la sangre es esencial para proporcionar un alivio rápido de los síntomas clínicos y para minimizar el riesgo de que surja resistencia al fármaco, los compuestos de la invención se evaluaron adicionalmente para sus propiedades de PK/farmacodinámica *in vitro*:

Cuando se ensayó en un ensayo de relación de reducción de parásitos (PRR) *in vitro* (Le Manach, et al., 2013, Malar J., 16, 424-430), el Ejemplo 13 produjo una muerte >4 log después de 48 horas de exposición, un efecto similar al de la cloroquina en el mismo ensayo.

En el modelo de *Pf*/SCID<sup>1</sup> como se ha descrito anteriormente, el **Ejemplo 13** eliminó los parásitos de *Pf* hasta por debajo del límite de detección después de 4 días de tratamiento diario con una dosis de 20 mg/kg administrada a través de la vía oral. Se observó una tasa de muerte máxima a 40 mg/kg. La C<sub>min</sub> (0,04  $\mu\text{M}$ ) de sangre observada a esta dosis se consideró la concentración mínima parasiticida (MPC) para la predicción de la dosis humana.

#### Inhibición de CYP

El ejemplo 7, 10 y 13 no inhibieron CYP 3A4, 2D6, 2C9, 2C19, o 1A2 humano. Las CI<sub>50</sub> fueron >30  $\mu\text{M}$ . Las CI<sub>50</sub> en los ensayos de inhibición dependientes fueron >56  $\mu\text{M}$ .

#### Permeabilidad de Caco2 (pH 6,5/7,4)

Los datos se presentan en la Tabla 5 a continuación:

30

Tabla 5

Compuesto	Papp A con respecto a B (1E-6 cm/s)	Papp A con respecto a B (pasivo) (1E-6 cm/s)
Ejemplo 10	3,8	15,6
Ejemplo 13	19,5	36,0
Ejemplo 7	5,0	19,9

#### Identificación de metabolitos *in vivo*

35 Los metabolitos del Ejemplo 13 se identificaron tanto *in vitro* como *in vivo* usando los siguientes modelos:

- *In vitro*: El compuesto del Ejemplo 13 se incubó con microsomas de hígado humano (HLM) o de rata (RLM) (1 mg/ml de concentración de proteína en 100 mM de tampón fosfato, pH 7,4) a una concentración final de 10  $\mu\text{M}$  en presencia de NADPH 2 mM. Los intermediarios reactivos se atraparon incluyendo glutatión 2 mM (GSH) o N-acetilcisteína (NAC) en la mezcla de reacción.

- *In vivo* en ratas con conductos biliares canulados: El Ejemplo 13 se administró por vía intravenosa (IV) como un bolo a través de la vena yugular a una dosis de 2 mg/kg o 4 mg/kg de peso corporal para el control (n = 3) o ratas BDC (n = 2), respectivamente. Las muestras de sangre se recogieron en 0,083, 0,25, 0,5, 1, 2, 4, 6, 8 y 24 h a través de la arteria carótida, se recogieron muestras de bilis a intervalos de 0-2 h, 2-4 h, 4-6 h, 6-8 h y 8-24 h y se recogieron muestras de orina a intervalos de 8-24 h. Las muestras de bilis y orina se analizaron para determinar la presencia de precursores y metabolitos, y la muestra de sangre se analizó para determinar la presencia de

45

precursores. Los datos se presentan en la Tabla 6 a continuación.

**Tabla 6**

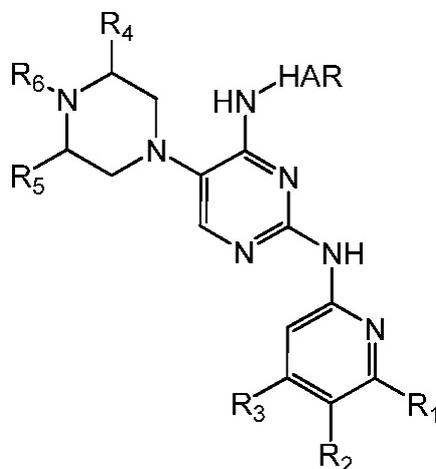
<b>Presencia de</b>	<b>Pico</b>	<b>Tr (min)</b>	<b>Metabolito propuesto (m/z)</b>	<b>Rata</b>	<b>Ser humano</b>	<b>Ratón</b>
Microsommas de hígado o hepatocitos	Ej. 2	22,7	N-desmetilación (452)	√	√	√

5 Estos estudios respaldan el hecho de que el compuesto del Ejemplo 2 es un metabolito activo del compuesto del Ejemplo 13 y se forma tanto *in vitro* como *in vivo*. El porcentaje de conversión del metabolito activo fue mayor en los microsomas de hígado de ratones, seguido por los de rata y después por los de humanos.

De forma importante, no se identificó ningún metabolito único en presencia de HLM o hepatocitos Hu. No hubo formación de aductos de GSH o NAC. Por consiguiente, no se formaron metabolitos reactivos *in vitro*.

REIVINDICACIONES

1. Un compuesto de Fórmula (I):



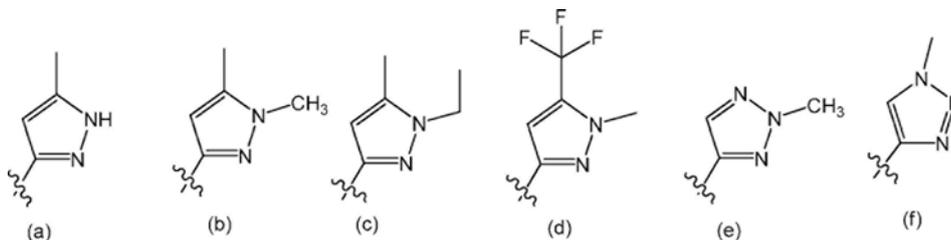
(I)

5

o un complejo, hidrato, solvato, o polimorfo, tautómero, isómero geométrico, forma ópticamente activa, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, en la que:

**HAR** es un sistema anular heteroarilo de 5 miembros seleccionados de

10



**R<sup>1</sup>** en cada caso se selecciona independientemente de H, alquilo C<sub>1-6</sub>, CF<sub>3</sub> y cicloalquilo C<sub>3-5</sub>;

**R<sup>2</sup>** en cada caso se selecciona independientemente de halo, -CN y alquilo C<sub>1-6</sub>;

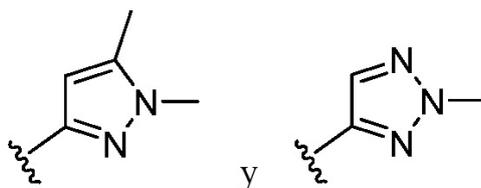
- 15 **R<sup>3</sup>** en cada caso se selecciona de H, alquilo C<sub>1-6</sub>, cicloalquilo C<sub>3-5</sub> y CF<sub>3</sub>;

**R<sup>4</sup>** en cada caso se selecciona independientemente de H y alquilo C<sub>1-6</sub>;

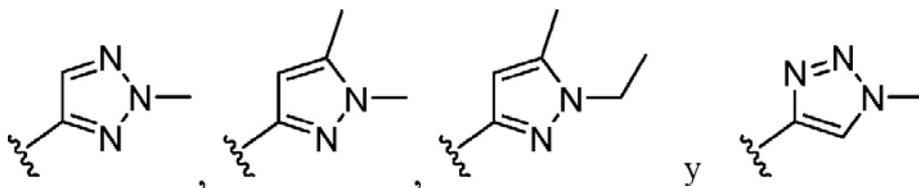
**R<sup>5</sup>** en cada caso se selecciona independientemente de H y alquilo C<sub>1-6</sub>; y

**R<sup>6</sup>** en cada caso se selecciona independientemente de H y alquilo C<sub>1-6</sub>.

- 20 2. El compuesto de la reivindicación 1, en el que alquilo C<sub>1-6</sub>, tal como metilo.
3. El compuesto de la reivindicación 1 o 2, en el que R<sup>2</sup> es halógeno.
4. El compuesto de cualquiera de las reivindicaciones 1 a 3, en el que R<sup>3</sup> es cicloalquilo C<sub>3-5</sub>, tal como  
25 ciclobutilo o ciclopropilo.
5. El compuesto de cualquiera de las reivindicaciones 1 a 3, en el que R<sup>3</sup> es alquilo C<sub>1-6</sub>, tal como etilo.
6. El compuesto de cualquiera de las reivindicaciones 1 a 5, R<sup>4</sup> es alquilo C<sub>1-6</sub> tal como metilo.
- 30 7. El compuesto de cualquiera de las reivindicaciones 1 a 6, en el que R<sup>5</sup> es hidrógeno.
8. El compuesto de cualquiera de las reivindicaciones 1 a 7, en el que R<sup>6</sup> es H.
- 35 9. El compuesto de cualquiera de las reivindicaciones 1 a 7, en el que R<sup>6</sup> es alquilo C<sub>1-6</sub> tal como metilo.
10. El compuesto de cualquiera de las reivindicaciones 1 a 9, en el que HAR se selecciona del siguiente grupo:



11. El compuesto de la reivindicación 1, en el que R<sup>1</sup> es metilo; R<sup>2</sup> se selecciona de flúor, cloro y CN; R<sup>3</sup> se selecciona de ciclobutilo, etilo y ciclopropilo; R<sup>4</sup> se selecciona de hidrógeno y metilo; R<sup>5</sup> es hidrógeno; R<sup>6</sup> se selecciona de hidrógeno y metilo; y HAR se selecciona de



12. El compuesto de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 11, en el que el compuesto se selecciona del siguiente grupo:

N2-(4-ciclopropil-5-fluoro-6-metil-2-piridil)-5-(4-metilpiperazin-1-il)-N4-(1-metiltriazol-4-il)pirimidin-2,4-diamina;  
 N2-(4-ciclopropil-5-fluoro-6-metil-2-piridil)-N4-(1,5-dimetilpirazol-3-il)-5-[3-metilpiperazin-1-il]pirimidin-2,4-diamina;  
 N2-(4-ciclopropil-5-fluoro-6-metil-2-piridil)-N4-(1-etil-5-metil-pirazol-3-il)-5-[3-metilpiperazin-1-il]pirimidin-2,4-diamina;  
 15 N2-(4-ciclopropil-5-fluoro-6-metil-2-piridil)-5-[(3R)-3-metilpiperazin-1-il]-N4-(1-metiltriazol-4-il)pirimidin-2,4-diamina;  
 N2-(5-cloro-4-ciclopropil-6-metil-2-piridil)-N4-(1,5-dimetilpirazol-3-il)-5-[3-metilpiperazin-1-il]pirimidin-2,4-diamina;  
 4-ciclopropil-6-[[4-[(1,5-dimetilpirazol-3-il)amino]-5-[3-metilpiperazin-1-il]pirimidin-2-il]amino]-2-metil-piridin-3-carbonitrilo;  
 N4-(1,5-dimetilpirazol-3-il)-N2-(4-etil-5-fluoro-6-metil-2-piridil)-5-[3-metilpiperazin-1-il]pirimidin-2,4-diamina;  
 20 N4-(1,5-dimetilpirazol-3-il)-N2-(4-etil-5-fluoro-6-metil-2-piridil)-5-[3-metilpiperazin-1-il]pirimidin-2,4-diamina;  
 N2-(4-ciclobutil-5-fluoro-6-metil-2-piridil)-N4-(1,5-dimetilpirazol-3-il)-5-[3-metilpiperazin-1-il]pirimidin-2,4-diamina;  
 N2-(5-cloro-4-ciclopropil-6-metil-2-piridil)-5-[3-metilpiperazin-1-il]-N4-(2-metiltriazol-4-il)pirimidin-2,4-diamina;  
 N2-(5-cloro-4-ciclopropil-6-metil-2-piridil)-5-[3-metilpiperazin-1-il]-N4-(1-metiltriazol-4-il)pirimidin-2,4-diamina;  
 N2-(5-cloro-4-ciclopropil-6-metil-2-piridil)-5-[3-metilpiperazin-1-il]-N4-(2-metiltriazol-4-il)pirimidin-2,4-diamina;  
 25 N2-(4-ciclopropil-5-fluoro-6-metil-2-piridil)-5-[3,4-dimetilpiperazin-1-il]-N4-(1,5-dimetilpirazol-3-il)pirimidin-2,4-diamina;  
 N2-(4-ciclopropil-5-fluoro-6-metil-2-piridil)-5-[3,4-dimetilpiperazin-1-il]-N4-(1-metiltriazol-4-il)pirimidin-2,4-diamina; y  
 N2-(4-ciclopropil-5-fluoro-6-metil-2-piridil)-5-[3,4-dimetilpiperazin-1-il]-N4-(2-metiltriazol-4-il)pirimidin-2,4-diamina; así como sales farmacéuticamente aceptables, complejos, hidratos, solvatos, tautómeros, polimorfos, mezclas, formas ópticamente activas y derivados farmacéuticamente activos de los mismos.

30 13. Un compuesto de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 12, en el que el compuesto se selecciona de N2-(4-ciclopropil-5-fluoro-6-metil-2-piridil)-5-[3,4-dimetilpiperazin-1-il]-N4-(1,5-dimetilpirazol-3-il)pirimidin-2,4-diamina y su metabolito activo N2-(4-ciclopropil-5-fluoro-6-metil-2-piridil)-N4-(1,5-dimetilpirazol-3-il)-5-[3-metilpiperazin-1-il]pirimidin-2,4-diamina.

35 14. Un compuesto de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 12, en el que el compuesto es N4-(1,5-dimetilpirazol-3-il)-N2-(4-etil-5-fluoro-6-metil-2-piridil)-5-[3-metilpiperazin-1-il]pirimidin-2,4-diamina.

40 15. Un compuesto de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 12, en el que el compuesto es N2-(5-cloro-4-ciclopropil-6-metil-2-piridil)-5-[3-metilpiperazin-1-il]-N4-(2-metiltriazol-4-il)pirimidin-2,4-diamina.

45 16. Una composición farmacéutica que comprende un compuesto de una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 15, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, y un diluyente, excipiente o vehículo farmacéuticamente aceptable.

17. Una composición farmacéutica de acuerdo con la reivindicación 16 que comprende además, al menos un agente antipalúdico adicional.

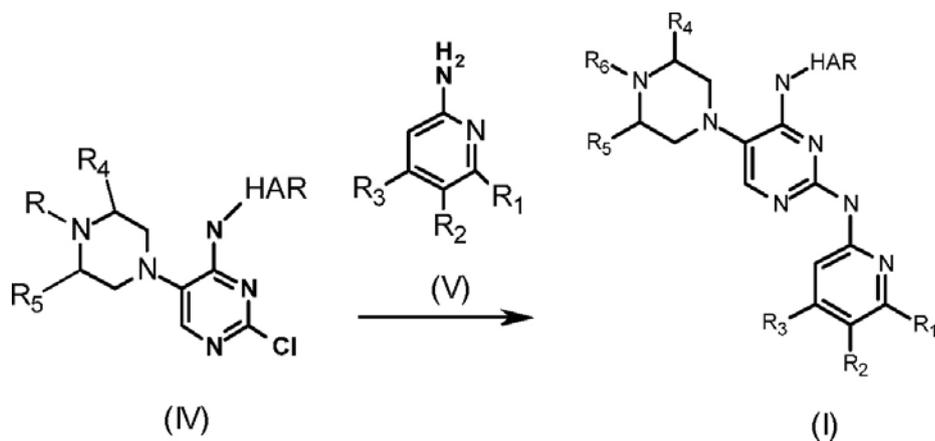
50 18. Una composición farmacéutica de acuerdo con la reivindicación 17, en la que el agente antipalúdico adicional se selecciona de artemisinina o un derivado de artemisinina (tal como arteméter o dihidroartemisinina), cloroquinina, mefloquina, quinina, atovaquona/proguanilo, doxiciclina, hidroxicloroquinina, halofantrina, pironaridina, lumefantrina, pirtetamina-sulfadoxina, piperquina, amodiaquina, atovaquona, clorhidrato de proguanilo, Espiro[3H-indol-3,1'-[1H]pirido[3,4-b]indol]-2(1H)-ona (CAS Número de registro: 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-] (CAS Número de registro: 1282041-94-4), Morfolina, 4-[2-(4-cis-diespiro[ciclohexano-1,3'-

[1,2,4]trioxolano-5',2"-tricyclo[3.3.1.1<sup>3,7</sup>]decan]-4-il fenoxi)etil]-] (CAS Número de registro: 1029939-86-3), quinacrina, primaquina, tafenaquina, doxiciclina, ferroquina, y arterolano.

19. Un compuesto de una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 15 o una composición farmacéutica del mismo, para tratar o prevenir la malaria o una infección parasitaria causada por especies de plasmodium.

20. Un proceso para la preparación de un compuesto de Fórmula (I) que comprende la etapa de hacer reaccionar un derivado de acuerdo con la Fórmula (IV) con un derivado de Fórmula (V) para conducir a un intermediario de Fórmula (X) en condiciones de aminación catalizada por paladio como se indica a continuación:

10



en donde R es R<sup>6</sup> y R<sup>6</sup> es alquilo.