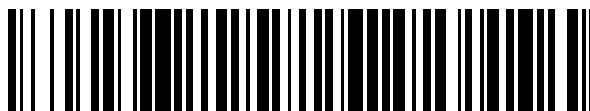


19



OFICINA ESPAÑOLA DE  
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA



11 Número de publicación: **2 727 015**

51 Int. Cl.:

**C07D 239/48** (2006.01)

**C07D 401/04** (2006.01)

**C07D 401/12** (2006.01)

**A61K 31/495** (2006.01)

**A61K 31/496** (2006.01)

12

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

86 Fecha de presentación y número de la solicitud internacional: **08.10.2008 PCT/US2008/079210**

87 Fecha y número de publicación internacional: **16.04.2009 WO09048957**

96 Fecha de presentación y número de la solicitud europea: **08.10.2008 E 08837766 (8)**

97 Fecha y número de publicación de la concesión europea: **20.02.2019 EP 2194985**

54 Título: **Compuestos antimaláricos con cadenas laterales flexibles**

30 Prioridad:

**08.10.2007 US 978375 P**

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

**11.10.2019**

73 Titular/es:

**MMV MEDICINES FOR MALARIA VENTURE  
(100.0%)  
20 route de Pré-Bois, ICC  
1215 Geneva, CH**

72 Inventor/es:

**YUTHAVONG, YONGYUTH;  
VILAIVAN, TIRAYUT;  
KAMCHONWONGPAISAN, SUMALEE;  
TARNCHOMPOO, BONGKOCH;  
THONGPANCHANG, CHAWANEE;  
CHITNUMSUB, PENCHIT;  
YUVANIYAMA, JIRUNDON;  
MATTHEWS, DAVID;  
CHARMAN, SUSAN;  
CHARMAN, WILLIAM;  
VIVAS, LIVIA y  
KATIYAR, SANJAY, BABU**

74 Agente/Representante:

**LÓPEZ CAMBA, María Emilia**

**Observaciones:**

**Véase nota informativa (Remarks, Remarques o Bemerkungen) en el folleto original publicado por la Oficina Europea de Patentes**

ES 2 727 015 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 antimaláricos con cadenas laterales flexibles

## 5 REFERENCIA CRUZADA A SOLICITUDES RELACIONADAS

Esta solicitud reivindica el beneficio de la solicitud provisional de EE. UU. n.º 60/978.375, presentada el 8 de octubre de 2007.

## 10 CAMPO DE LA INVENCION

La presente invención se refiere a compuestos antimaláricos o antifolatos para uso en el tratamiento de malaria y a procedimientos de elaboración de los compuestos.

## 15 ANTECEDENTES DE LA INVENCION

La malaria es una enfermedad portada por mosquitos que causa más de 2,7 millones de muertes al año según estimaciones de la Organización Mundial de la Salud (OMS). La malaria es una enfermedad sanguínea potencialmente mortal causada por un parásito que se transmite a hospedadores humanos y animales por el mosquito *Anopheles*. Hay cuatro parásitos humanos incluyendo *Plasmodium falciparum* (*P. falciparum*), *Plasmodium vivax* (*P. vivax*), *Plasmodium malariae* (*P. malariae*) y *Plasmodium ovale* (*P. ovale*) de los cuales *P. falciparum* es responsable de la mayoría de la mortalidad en seres humanos. *P. falciparum* es peligroso no solo porque digiere la hemoglobina de los glóbulos rojos, sino también porque cambia las propiedades adhesivas de la célula que ocupa, lo que causa que la célula se pegue a las paredes de los vasos sanguíneos. Esto se vuelve peligroso cuando las células sanguíneas se pegan a los vasos sanguíneos, obstruyendo el flujo sanguíneo.

El ciclo vital del parásito de la malaria en un ser humano o animal empieza cuando un mosquito infectado inyecta esporozoítos de malaria en un nuevo hospedador durante una ingestión de sangre. Los esporozoítos viajan al hígado, donde invaden los hepatocitos (células hepáticas) y experimentan un ciclo de replicación que conduce a la liberación de miles de merozoítos en la corriente sanguínea, lo que sucede aproximadamente dos semanas después. Los merozoítos liberados invaden entonces los glóbulos rojos y experimentan un ciclo de desarrollo intraeritrocítico. Durante las primeras 48 horas después de infectar un glóbulo rojo, el parásito atraviesa varias fases de desarrollo. La primera fase es el estado de anillo, en que el parásito empieza a metabolizar hemoglobina. La siguiente fase es el estado de trofozoíto, durante el cual el parásito metaboliza la mayoría de la hemoglobina, se hace más grande y se prepara para producir más parásitos. Finalmente, el parásito se divide asexualmente formando un esquizonte multinucleado. Al final del ciclo, el glóbulo rojo estalla y los merozoítos liberados invaden nuevos glóbulos rojos (véase la revista electrónica de ciencia MicroWorlds™; Lawrence Berkeley National Laboratory, Universidad de California). A medida que el parásito madura dentro del glóbulo rojo, modifica las propiedades adhesivas de la célula que ocupa que se vuelve especialmente peligrosa, ya que estas células sanguíneas infectadas se pegan a los capilares del cerebro obstruyendo el flujo sanguíneo, una afección llamada malaria cerebral. Además, la ruptura continua de glóbulos rojos infectados y no infectados, esto último como resultado de un mecanismo inmunomediado, acoplado con la reducción de la producción de nuevos glóbulos rojos a partir de la médula ósea (diseritropoyesis) conduce inevitablemente a anemia.

La malaria farmacorresistente se ha vuelto uno de los problemas más importantes en el control de la malaria. Se ha reseñado resistencia clínica *in vivo* a todos los fármacos antimaláricos excepto artemisinina y sus derivados. Las recomendaciones de la OMS para el tratamiento de infecciones farmacorresistentes incluyen el uso de artemisininas en combinación con otras clases de antimaláricos. Sin embargo, el alto coste de estos fármacos limita su accesibilidad en los países pobres. En algunas partes del mundo, los fármacos de artemisinina constituyen la primera línea de tratamiento, y se usan indiscriminadamente como monoterapia para autotratamiento de sospecha de malaria sin complicaciones, lo que a su vez aumenta el riesgo de desarrollar farmacorresistencia. El problema de la farmacorresistencia puede atribuirse principalmente a las presiones de selección aumentadas sobre *P. falciparum* en particular, debido a un uso farmacológico indiscriminado e incompleto para autotratamiento. La resistencia a cloroquina en *P. falciparum*, reseñada por primera vez en Tailandia en 1961, está ahora ampliamente extendida en la mayoría de países endémicos de malaria. La resistencia a los antifolatos pirimetamina y cicloguanil surgió poco después de su implantación como antimaláricos. La adición de compuestos de sulfamida creaba combinaciones farmacológicas que en muchos casos se probaron efectivas contra parásitos resistentes, sin embargo, surgía resistencia debido a estas combinaciones también. Varios mecanismos pueden dar cuenta de los cambios en la susceptibilidad farmacológica en los parásitos de malaria, por ejemplo, adaptaciones fisiológicas debidas a cambios no genéticos, selección de parásitos farmacorresistentes anteriormente existentes de una población mixta bajo presión farmacológica, mutación espontánea, mutación de genes extranucleares o la existencia de factores de tipo plásmido.

La selección de mutantes por los fármacos mismos parece ser un mecanismo importante. En un entorno donde están presentes niveles subterapéuticos de los fármacos antimaláricos, aquellos parásitos que tienen resistencia mediante su variación natural o mediante mutaciones tienen claramente una importante ventaja biológica. Esto

significa que, aunque las cepas resistentes estaban inicialmente en minoría, la eliminación continua mediada por fármacos de la competición intraespecífica de las cepas no resistentes ha permitido a las cepas resistentes alcanzar la superioridad numérica, de hecho, la resistencia a fármacos antimaláricos convencionales tales como cloroquina y sulfadoxina-pirimetamina (SP) está ampliamente extendida. La malaria por *P. falciparum* multifarmacorresistente es altamente prevalente en el sudeste de Asia, Sudamérica y África. África, que es el continente con la mayor carga de la enfermedad, está también afectada por una mortalidad aumentada como resultado (Roll Back Malaria, Facts on ACTs, OMS, enero de 2006). La mayoría de estudios indican que la selección por presión farmacológica es la culpable de la emergencia de malaria resistente. En la resistencia determinada genéticamente, se transmitirán los gametocitos de poblaciones de parásitos resistentes, promoviendo la difusión de cepas farmacorresistentes. Los parásitos de *Plasmodium* tienen genomas extremadamente complejos, y la facilidad con que pueden cambiar entre los microentornos en diferentes hospedadores y los cambios metabólicos requeridos ilustra la dificultad de estudiar los modos exactos de acción de los fármacos antimaláricos sobre el metabolismo del parásito (The Biology of Malaria Parasites: Report of a WHO Scientific Group. WHO Technical Report Series, 1987). Los ejemplos de antimaláricos que están asociados con farmacorresistencia son el antibiótico doxiciclina, ciertos antifolatos tales como proguanil, pirimetamina y sulfonamidas, quinolinas tales como cloroquina, mefloquina y quinina, y naftoquinonas tales como atovacuona.

Ciertos compuestos tales como 1,2-dihidrotriazinas, 2,4-diaminopirimidinas y 2,4-diaminoquinazolininas se han estudiado extensamente como inhibidores de dihidrofolato reductasa (DHFR), una enzima clave para mantener conjuntos de folatos reducidos. En los parásitos de malaria, la DHFR existe como parte de la enzima bifuncional dihidrofolato reductasa-timidilato sintasa (DHFR-TS) y actúa reduciendo dihidrofolato a tetrahidrofolato, que se convierte posteriormente en 5,10-metilentetrahidrofolato. Este cofactor se utiliza por la timidilato sintasa (TS) para producir desoxitimidilato, un componente del ADN que es esencial para la síntesis de ADN y el crecimiento celular. La inhibición de DHFR da como resultado la inhibición de la síntesis de ADN y la muerte del parásito. Estos inhibidores, también conocidos como antifolatos, son por lo tanto fármacos potencialmente útiles contra agentes infecciosos, a condición de que puedan inhibir selectivamente DHFR de los parásitos diana sin afectar sustancialmente las células del hospedador.

Los inhibidores de DHFR, conocidos generalmente como antifolatos o antifoles, que se ha mostrado que son antimaláricos efectivos, incluyen cicloguanil (Cyc), una 1,2-dihidrotriazina y pirimetamina (Pir), una 2,4-diaminopirimidina y derivados de los mismos, con diferentes sustituyentes en posiciones 1 y 2 de la dihidrotriazina y en posiciones 5 y 6 de la diaminopirimidina. Algunos compuestos en estas clases son también buenos inhibidores de la DHFR bacteriana y tienen actividad antibacteriana. Aunque cicloguanil, pirimetamina y otros derivados de 1,2-dihidrotriazina, 2,4-diaminopirimidina y 2,4-diaminoquinazolinina descritos son efectivos contra parásitos de malaria de tipo silvestre, no son efectivos *in vivo* después de la administración oral contra parásitos resistentes a antifolato, que se ha mostrado que portan mutaciones en DHFR y dihidropteroato sintasa (DHPS). El grado de resistencia aumenta generalmente con el número de mutaciones de DHFR, provocando la necesidad de fármacos novedosos que sean efectivos tanto contra cepas no resistentes como resistentes de parásitos de malaria. Puesto que el hospedador humano también tiene DHFR, estos fármacos deben tener selectividad por la DHFR del parásito frente a la correspondiente enzima del hospedador, o inhibirla en mucho menor grado, ya que de otro modo pueden tener toxicidad para el hospedador. Otras características de los fármacos no deben conducir tampoco a toxicidad del hospedador. Es también preferible que estos fármacos no tengan actividad antibacteriana significativa, puesto que tendrán que administrarse frecuentemente en áreas endémicas de malaria para tratar reinfecciones de malaria, con el peligro añadido de desarrollar cepas resistentes de bacterias coexistentes durante el tratamiento antimalárico.

Los derivados de 1,2-dihidrotriazina específicos tales como WR99210 y su profármaco PS-15 son conocidos por ser inhibidores efectivos para algunas cepas farmacorresistentes de malaria *in vitro*, aunque muestran también toxicidad en modelos animales (véase Knight y col., Ann. Trop. Med. Parasitol. (1982) 76: 1-7) y su fabricación implica la producción de un subproducto altamente tóxico, TCDD, que debe controlarse estrictamente a nivel de ppb. Se han sintetizado varios compuestos relacionados con PS-15 y algunos han estado bajo ensayo clínico (Jensen y col., J. Med. Chem. (2001) 44: 3925-31; patente de EE. UU. n.º 5.322.858 (1994) y Shearer y col., J. Med. Chem. (2005) 48: 2805-2813). Se especuló que WR99210 se une a DHFR, pero los detalles reales de la unión eran desconocidos hasta que se reseñó una estructura cristalina del complejo enzima-inhibidor que revela interacciones moleculares entre WR99210 y DHFR de *Plasmodium falciparum* (Yuvaniyama y col., Nat. Struct. Biol. (2003) 10: 357-65). A pesar de su potente actividad *in vitro* anti-*P. falciparum* contra cepas no resistentes y resistentes a antifolato, no está claro si tales compuestos se desarrollarán alguna vez como un tratamiento efectivo contra la malaria como consecuencia de su mala biodisponibilidad oral.

Bowden y col., 1989, Biochemical Journal, 258(2), pág. 335-342 y Bowden y col., 1991, Journal of Chemical Research, 7, pág. 184-185 se refieren a inhibidores de ácido dihidrofólico reductasa (DHFR) de *E. coli*. El documento GB 2086386 se refiere a derivados de pirimidina como agentes antimaláricos. El documento US 4.179.562 se refiere a derivados de pirimidina como agentes antimaláricos y antibacterianos. Hill y col., 1987, Parasitology, 95(1), pág. 17-23 se refiere a derivados de pirimidina específicos para uso como combinaciones farmacológicas como tratamientos antimaláricos.

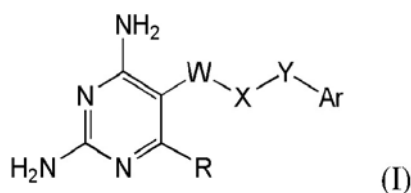
Debido a la mortalidad aumentada asociada a la malaria, existe la necesidad de procedimientos mejores y más

efectivos de control de la enfermedad. En particular, existe la necesidad de un tratamiento y profilaxis más efectivos contra malaria farmacorresistente, es decir, en forma de inhibidores efectivos de dihidrofolato reductasa mutante múltiple de *Plasmodium falciparum*. La presente invención satisface esta y otras necesidades.

## 5 BREVE RESUMEN DE LA INVENCION

La presente invención se refiere a compuestos antimaláricos o antifolatos para el tratamiento y la profilaxis de la malaria y a procedimientos de elaboración y uso de los compuestos. Los antifolatos actúan como inhibidores novedosos de dihidrofolato reductasa (DHFR) de *Plasmodium falciparum* en el tratamiento de la malaria, incluyendo malaria no resistente y farmacorresistente.

La presente invención proporciona un compuesto de Fórmula I como se muestra a continuación:



15 donde

R es hidrógeno o alquilo C<sub>1-4</sub>; W-X-Y es O(CH<sub>2</sub>)<sub>2-4</sub>O; Ar es un anillo aromático seleccionado de entre fenilo sustituido y naftilo sustituido, donde el término "sustituido" hace referencia a grupos sustituidos con al menos un grupo seleccionado de entre el grupo consistente en acilo, carboxilo, carboxialquilo C(1-3), carboxialquil C(1-3)-oxi, alquil C(1-3)-oxicarbonilalquilo C(1-3) y alquil C(1-3)-oxicarbonilalquil C(1-3)-oxi; y donde Ar está opcionalmente sustituido con sustituyentes adicionales seleccionado de entre el grupo consistente en alquilo, trifluorometilo, arilo, arilo sustituido, halógeno, amino, amino sustituido, alcoxi, ariloxi e hidroxilo, donde alquilo hace referencia a un radical hidrocarbilo monovalente de cadena lineal o cadena ramificada;

25 o una sal farmacéuticamente aceptable de los mismos,

con la condición de que el compuesto de Fórmula (I) no sea un compuesto seleccionado de entre el grupo consistente en ácido 4-[3-(2,4-diamino-6-metilpirimidin-5-iloxi)propoxi]benzoico; ácido 3-[3-(2,4-diamino-6-metilpirimidin-5-ilox)propoxi]benzoico; ácido 2-[3-(2,4-diamino-6-metilpirimidin-5-iloxi)propoxi]benzoico; 4-[3-(2,4-diamino-6-metilpirimidin-5-iloxi)propoxi]benzoato de metilo; 3-[3-(2,4-diamino-6-metilpirimidin-5-iloxi)propoxi]benzoato de metilo y 2-[3-(2,4-diamino-6-metilpirimidin-5-iloxi)propoxi]benzoato de metilo.

En una realización Ar es un anillo aromático seleccionado de entre un fenilo sustituido o un naftilo sustituido. Cuando Ar es un anillo aromático, está sustituido con al menos un grupo seleccionado de entre acilo, carboxilo, carboxialquilo C(1-3), carboxialquil C(1-3)-oxi, alquil C(1-3)-oxicarbonilalquilo C(1-3) y alquil C(1-3)-oxicarbonilalquil C(1-3)-oxi. Ar está opcionalmente sustituido con sustituyentes adicionales. En otra realización, Ar está sustituido en una o más posiciones disponibles con al menos un grupo seleccionado de entre alquilo, trifluorometilo, arilo, arilo sustituido, halógeno, amino, amino sustituido, alcoxi, ariloxi e hidroxilo.

En una realización, R es alquilo C<sub>1-4</sub>. En otra realización, R es etilo.

La presente invención contempla además sustancias útiles para tratar un sujeto necesitado de tratamiento por malaria, cuyo procedimiento incluye administrar al sujeto una cantidad efectiva de compuesto I o derivados del mismo. En una realización, el sujeto está necesitado de tratamiento para una cepa farmacorresistente o no resistente de malaria. En otra realización, la cepa farmacorresistente (p. ej., cepa resistente a antifolato) de malaria es una cepa que es resistente a al menos un fármaco (p. ej., fármaco anti-DHFR). Tales fármacos antifolato incluyen, pero sin limitación, cicloguanil, clorcicloguanil y pirimetamina. En una realización preferida, la cepa resistente a antifolato de malaria tiene al menos una mutación en su secuencia de proteína DHFR, incluyendo 16(Ala→Val), 51(Asn→Ile), 59(Cys→Arg), 108(Ser→Asn), 108(Ser→Thr) y 164(Ile→Leu). En otra realización preferida, la cepa resistente a antifolato de malaria es una cepa de malaria que tiene al menos dos mutaciones en su secuencia de proteína DHFR, incluyendo 16(Ala→Val), 51(Asn→Ile), 59(Cys→Arg), 108(Ser→Asn), 108(Ser→Thr) y 164(Ile→Leu). En otra realización preferida, la cepa resistente a antifolato de malaria es una cepa de malaria que tiene al menos dos mutaciones en la secuencia de proteína DHFR, incluyendo 16(Ala→Val) y 108(Ser→Thr). El tratamiento de malaria sin complicaciones, incluyendo el tratamiento intermitente y/o preventivo, es preferiblemente por vía oral. El tratamiento para malaria con complicaciones o grave es preferiblemente por vía parenteral. Sin embargo, se contemplan también otras formas de administración.

**BREVE DESCRIPCIÓN DE LOS DIBUJOS**

La presente invención se entiende mejor cuando se lee junto con las figuras adjuntas, que sirven para ilustrar las realizaciones preferidas. Se entiende, sin embargo, que la invención no está limitada a las realizaciones específicas divulgadas en la Figuras. Las estructuras químicas mostradas en las Figuras se discuten adicionalmente en el Ejemplo 1 de la memoria descriptiva.

La Figura 1 ilustra la estructura química de P113.

La Figura 2 ilustra la estructura química de P149.

La Figura 3 ilustra la estructura química de P153.

La Figura 4 ilustra la estructura química de P154.

La Figura 5 ilustra la estructura química de P157.

La Figura 6 ilustra la estructura química de P135 (R = H) y P217 (R = Et).

La Figura 7 ilustra la estructura química de P195 (R = Et) y P218 (R = H).

La Figura 8 ilustra la estructura química de P169 (R = H) y P219 (R = Et).

La Figura 9 ilustra las concentraciones plasmáticas de P218 en ratones Swiss no consanguíneos macho después de la administración IV de P218 (ácido libre) y la administración oral de P195 (profármaco de éster).

**DESCRIPCIÓN DETALLADA DE LA INVENCION**

## i.) Visión general

La presente invención proporciona inhibidores novedosos que son efectivos contra la malaria, en particular malaria resistente a antifolato que surge por mutaciones en dihidrofolato reductasa (DHFR) de *Plasmodium falciparum* (*P. falciparum*). Las cepas de *P. falciparum* resistentes a antifolato conocidas tienen mutaciones en las posiciones 108 (serina a asparagina), 51 (asparagina a isoleucina), 59 (cisteína a arginina) y/o 164 (isoleucina a leucina). Otra cepa de *P. falciparum* resistente a antifolato porta mutaciones en las posiciones 16 (alanina a valina) y 108 (serina a treonina). Es posible que no actúen solo sobre la dihidrofolato reductasa, sino también sobre otras dianas en los parásitos de malaria o respuestas de hospedador conduciendo a una destrucción de parásitos efectiva. Los compuestos antimaláricos de la presente invención tienen una toxicidad relativamente baja para el hospedador mamífero y son potentes cuando se administran en composiciones farmacéuticas. Una ventaja importante de la invención es que los compuestos novedosos muestran poca o ninguna actividad antibacteriana y, por tanto, es altamente improbable que conduzcan a cepas resistentes de bacterias.

## ii.) Definiciones

Los términos "antifolatos", "antifoles" e "inhibidores de DHFR" se usan intercambiamente en la presente memoria y, con los fines de esta invención, hacen referencia a compuestos que pueden usarse en el tratamiento o la profilaxis de malaria. Estos compuestos son inhibidores efectivos de dihidrofolato reductasa (DHFR) mutante y de tipo silvestre de *Plasmodium falciparum* (*P. falciparum*).

Los términos "*Plasmodium falciparum*" y "*P. falciparum*" se usan intercambiamente en la presente memoria y hacen referencia al parásito que se transmite a hospedadores humano y animales, dando como resultado que el hospedador muestre uno o más síntomas de malaria. Más específicamente, *P. falciparum* es un protozoo que causa la malaria.

El término "acilo" como se usa en la presente memoria hace referencia a un grupo de forma R<sup>n</sup>C(=O)-, donde R<sup>n</sup> es por ejemplo H, alquilo C<sub>1-6</sub>, arilo, alcoxi C<sub>1-6</sub>, OH, NH<sub>2</sub>, NHR' o N(R')<sub>2</sub>, donde R' es alquilo o arilo C<sub>1-6</sub>.

Como se usa en la presente memoria, los términos "alquilo", "alqueno" y "alquino" incluyen radicales hidrocarbilo monovalentes de cadena lineal, cadena ramificada y cíclica y combinaciones de estos, que contienen solo C y H cuando están no sustituidos. Los ejemplos incluyen metilo, etilo, isobutilo, ciclohexilo, ciclopentiletilo, 2-propenilo, 3-butilo y similares. El número total de átomos de carbono en cada uno de tales grupos se describe a veces en la presente memoria, p. ej., cuando el grupo puede contener hasta 10 átomos de carbono, puede representarse como C1-10 o como C1-C10. Cuando se permite que heteroátomos (N, O y S típicamente) reemplacen átomos de carbono como en grupos heteroalquilo, por ejemplo, los números que describen el grupo, aunque aún escritos p. ej. como C1-C6, representan la suma del número de átomos de carbono en el grupo más el número de tales heteroátomos que se incluyen como reemplazos para átomos de carbono en el anillo o la cadena que se está describiendo.

Típicamente, los sustituyentes alquilo, alquenilo y alquinilo de la invención contienen alquilo C-10 o (alquenilo o alquinilo) C2-10. Preferiblemente, contienen alquilo C1-8 o (alquenilo o alquinilo) C2-8. A veces, contienen alquilo C1-4 o (alquenilo o alquinilo) C2-4. Un único grupo puede incluir más de un tipo de enlace múltiple, o más de un enlace múltiple; tales grupos se incluyen en la definición del término "alquenilo" cuando contienen al menos un doble enlace carbono-carbono, y se incluyen en el término "alquinilo" cuando contienen al menos un triple enlace carbono-carbono.

Los grupos alquilo, alquenilo y alquinilo están a menudo sustituidos en la medida en que tal sustitución tenga sentido químicamente. Los sustituyentes típicos incluyen, pero sin limitación, halógeno, =O, =N-CN, =N-OR, =NR, OR, NR<sub>2</sub>, SR, SO<sub>2</sub>R, SO<sub>2</sub>NR<sub>2</sub>, NRSO<sub>2</sub>R, NRCONR<sub>2</sub>, NRCOOR, NRCOR, CN, COOR, CONR<sub>2</sub>, OOCR, COR y NO<sub>2</sub>, donde cada R es independientemente H, alquilo C1-C8, heteroalquilo C2-C8, acilo C1-C8, heteroacilo C2-C8, alquenilo C2-C8, heteroalquenilo C2-C8, alquinilo C2-C8, heteroalquinilo C2-C8, arilo C6-C10 o heteroarilo C5-C10, y cada R se sustituye opcionalmente con halógeno, =O, =N-CN, =N-OR', =NR', OR', NR'<sub>2</sub>, SR', SO<sub>2</sub>R', SO<sub>2</sub>NR'<sub>2</sub>, NR'SO<sub>2</sub>R', NR'CONR'<sub>2</sub>, NR'COOR', NR'COR', CN, COOR', CONR'<sub>2</sub>, OOCR', COR' y NO<sub>2</sub>, donde cada R' es independientemente H, alquilo C1-C8, heteroalquilo C2-C8, acilo C1-C8, heteroacilo C2-C8, arilo C6-C10 o heteroarilo C5-C10. Los grupos alquilo, alquenilo y alquinilo pueden estar también sustituidos con acilo C1-C8, heteroacilo C2-C8, arilo C6-C10 o heteroarilo C5-C10, cada uno de los cuales puede estar sustituido con los sustituyentes que sean apropiados para el grupo particular.

Aunque "alquilo" como se usa en la presente memoria incluye los grupos cicloalquilo y cicloalquilalquilo, el término "cicloalquilo" puede usarse en la presente memoria para describir un grupo carbocíclico no aromático que está conectado a través de un átomo de carbono de anillo, y "cicloalquilalquilo" puede usarse para describir un grupo carbocíclico no aromático que está conectado con la molécula a través de un ligador de alquilo. De forma similar, "heterocíclico" puede usarse para describir un grupo cíclico no aromático que contiene al menos un heteroátomo como miembro de anillo y que está conectado con la molécula a través de un átomo de anillo, que puede ser C o N; y "heterociclalquilo" puede usarse para describir tal grupo que está conectado a otra molécula a través de un ligador. Los tamaños y sustituyentes que son adecuados para los grupos cicloalquilo, cicloalquilalquilo, heterocíclico y heterociclalquilo son los mismos que los descritos anteriormente para grupos alquilo. Como se usa en la presente memoria, estos términos incluyen también anillos que contienen un doble enlace o dos, a condición de que el anillo no sea aromático.

Un resto "aromático" o resto "arilo" hace referencia a un resto monocíclico o bicíclico fusionado que tiene las características bien conocidas de aromaticidad; los ejemplos incluyen fenilo y naftilo. De forma similar, "heteroaromático" y "heteroarilo" hacen referencia a tales sistemas de anillo monocíclicos o bicíclicos fusionados que contienen como miembros de anillo uno o más heteroátomos seleccionados de entre O, S y N. La inclusión de un heteroátomo permite aromaticidad en anillos de 5 miembros así como anillos de 6 miembros. Los sistemas heteroaromáticos típicos incluyen grupos aromáticos C5-C6 monocíclicos tales como piridilo, pirimidilo, pirazinilo, tienilo, furanilo, pirrolilo, pirazolilo, tiazolilo, oxazolilo e imidazolilo, y los restos bicíclicos fusionados formados fusionando uno de estos grupos monocíclicos con un anillo fenilo o con cualquiera de los grupos monocíclicos heteroaromáticos formando un grupo bicíclico C8-10 tal como indolilo, bencimidazolilo, indazolilo, benzotriazolilo, isoquinolilo, quinolilo, benzotiazolilo, benzofuranilo, pirazolopiridilo, quinazolinilo, quinoxalinilo, cinolinilo y similares. Cualquier sistema de anillo monocíclico o fusionado bicíclico que tenga las características de aromaticidad en términos de distribución de electrones por todo el sistema de anillo está incluido en esta definición. Incluye también grupos bicíclicos donde al menos el anillo que está enlazado directamente con el resto de la molécula tiene las características de aromaticidad. Típicamente, los sistemas de anillo contienen 5-12 átomos miembros de anillo. Preferiblemente, los heteroarilos monocíclicos contienen 5-6 miembros de anillo y los heteroarilos bicíclicos contienen 8-10 miembros de anillo.

Los restos arilo y heteroarilo pueden estar sustituidos con una variedad de sustituyentes incluyendo alquilo C1-C8, alquenilo C2-C8, alquinilo C2-C8, arilo C5-C12, acilo C1-C8 y heteroformas de estos, cada uno de los cuales puede estar sustituido adicionalmente en sí mismo; otros sustituyentes para los restos arilo y heteroarilo incluyen halógeno, OR, NR<sub>2</sub>, SR, SO<sub>2</sub>R, SO<sub>2</sub>NR<sub>2</sub>, NRSO<sub>2</sub>R, NRCONR<sub>2</sub>, NRCOOR, NRCOR, CN, COOR, CONR<sub>2</sub>, OOCR, COR y NO<sub>2</sub>, donde cada R es independientemente H, alquilo C1-C8, heteroalquilo C2-C8, alquenilo C2-C8, heteroalquenilo C2-C8, alquinilo C2-C8, heteroalquinilo C2-C8, arilo C6-C10, heteroarilo C5-C10, arilalquilo C7-C12 o heteroarilalquilo C6-C12, y cada R está opcionalmente sustituido como se describe anteriormente para grupos alquilo. Los grupos sustituyentes en un grupo arilo o heteroarilo pueden estar por supuesto adicionalmente sustituidos con los grupos descritos en la presente memoria como adecuados para cada tipo de tales sustituyentes o para cada componente del sustituyente. Por tanto, por ejemplo, un sustituyente arilalquilo puede estar sustituido en la porción arilo con sustituyentes descritos en la presente memoria como típicos para grupos arilo, y puede estar adicionalmente sustituido en la porción alquilo con sustituyentes descritos en la presente memoria como típicos o adecuados para grupos alquilo.

"Opcionalmente sustituido" como se usa en la presente memoria indica que el grupo o grupos particulares que se están describiendo pueden no tener sustituyentes no hidrógeno, o el grupo o grupos pueden tener uno o más sustituyentes no hidrógeno. Si no se especifica otra cosa, el número total de tales sustituyentes que puede estar

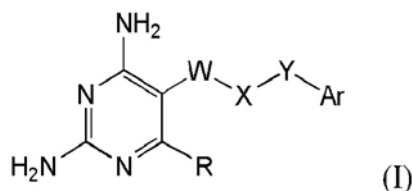
presente es igual al número de átomos de H presentes en la forma no sustituida del grupo que se está describiendo. Cuando un sustituyente opcional está enlazado a través de un doble enlace, tal como un oxígeno de carbonilo (=O), el grupo toma dos valencias disponibles, así que el número total de sustituyentes que pueden incluirse se reduce según el número de valencias disponibles.

5 El término "cepa" hace referencia a una variante genética específica de un organismo particular. En quimioterapia, los microorganismos pueden describirse como cepas farmacorresistentes o no resistentes según su susceptibilidad a un fármaco o terapia particular. A menudo, una cepa farmacorresistente tendrá una o más mutaciones genéticas. Una cepa no resistente es una cepa que normalmente es totalmente sensible a un fármaco o terapia particular. Tal  
10 cepa puede tener o no mutaciones genéticas. Una cepa resistente es una cepa que es menos sensible que una cepa no resistente al mismo fármaco o terapia.

Los términos "no resistente" y "de tipo silvestre" se usan intercambiamente en la presente memoria y hacen referencia a cepas del parásito que normalmente son totalmente sensibles a un fármaco o terapia particular.

15 iii.) Los compuestos antimaláricos

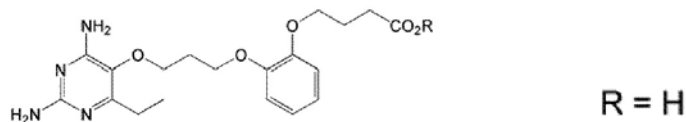
En un aspecto, la invención proporciona una serie de compuestos antimaláricos novedosos que son efectivos tanto  
20 contra malaria de tipo silvestre como farmacorresistente, incluyendo malaria resistente a antifolato causada por *Plasmodium falciparum* (*P. falciparum*). Estos compuestos pertenecen a la clase de los inhibidores de dihidrofolato reductasa. Los compuestos novedosos están basados en la Fórmula I mostrada a continuación:



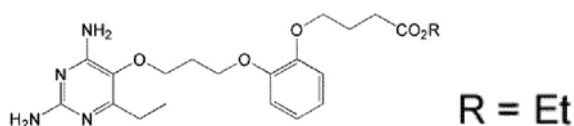
25 R en los compuestos de Fórmula (I) es H o alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>, y en algunas realizaciones es alquilo C<sub>1-4</sub>. En ciertas realizaciones, R es etilo o metilo etilo; a veces se prefiere etilo.

30 Cuando Ar es un anillo aromático seleccionado de entre fenilo sustituido y naftilo sustituido, debe estar sustituido con al menos un grupo seleccionado del grupo consistente en acilo, carboxilo, carboxialquilo C(1-3), carboxialquil C(1-3)-oxi, alquil C(1-3)oxicarbonilalquilo C(1-3) y alquil C(1-3)oxicarbonilalquil C(1-3)-oxi; y Ar está opcionalmente sustituido con sustituyentes adicionales como se definen anteriormente o una sal farmacéuticamente aceptable de los mismos. En algunas realizaciones, Ar está sustituido con al menos un grupo seleccionado de entre el grupo  
35 consistente en CO<sub>2</sub>R', (CH<sub>2</sub>)<sub>1-3</sub>COOR', O(CH<sub>2</sub>)<sub>1-3</sub>COOR', donde R' es H o alquilo C<sub>1-4</sub>. En otra realización, Ar puede estar adicionalmente sustituido en una o más posiciones disponibles con un sustituyente opcionalmente seleccionado de entre alquilo, trifluorometilo, arilo, arilo sustituido, halógeno, amino, amino sustituido, alcoxi, ariloxi e hidroxilo. Los sustituyentes opcionales preferidos para Ar incluyen halógeno, CF<sub>3</sub>, metoxi y metilo, y Ar contiene típicamente 0-2 y preferiblemente 0 o 1 de tales sustituyentes opcionales.

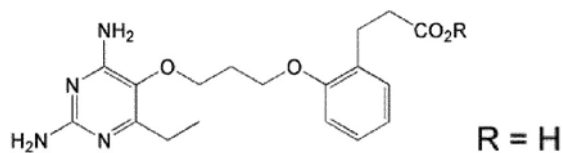
40 De acuerdo con una realización particular, se proporciona un compuesto de acuerdo con la reivindicación 1 donde dicho compuesto se selecciona de entre el grupo consistente en:



45 2,4-diamino-6-etil-5-(3-(2-(3-carboxypropoxi)fenoxi)propoxi)pirimidina (P135);

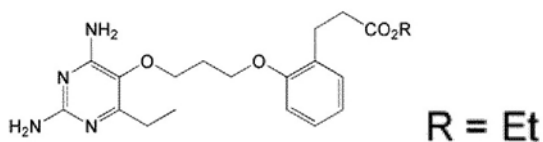


éster etílico de 2,4-diamino-6-etil-5-(3-(2-(3-carboxypropoxi)fenoxi)propoxi)pirimidina (P217);



2,4-diamino-6-etil-5-(3-(2-(2-carboxietil)fenoxi)propoxi)pirimidina (P218);

5



éster etílico de 2,4-diamino-6-etil-5-(3-(2-(2-carboxietil)fenoxi)propoxi)pirimidina (P195); o una sal farmacéuticamente aceptable de los mismos.

10

De acuerdo con otra realización particular, se proporciona un compuesto de la invención donde dicho compuesto es P195, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo.

15

De acuerdo con otra realización particular, se proporciona un compuesto de la invención donde dicho compuesto es P218, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo.

De acuerdo con otra realización particular, se proporciona un compuesto de la invención donde dicho compuesto es clorhidrato de 2,4-diamino-6-etil-5-(3-(2-(2-carboxietil)fenoxi)propoxi)pirimidina (sal de P218).

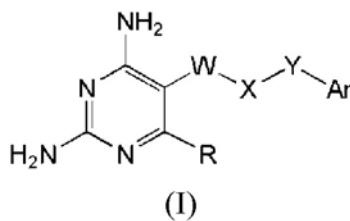
20

De acuerdo con otra realización particular, se proporciona un compuesto de la invención para uso como un medicamento.

De acuerdo con otra realización particular, se proporciona una composición farmacéutica que comprende al menos un compuesto de acuerdo con la invención mezclado con al menos un excipiente farmacéuticamente aceptable.

25

De acuerdo con otra realización particular, se proporciona de acuerdo con la Fórmula I:



30

donde R es hidrógeno o alquilo C<sub>1-4</sub>; W-X-Y es O(CH<sub>2</sub>)<sub>2-4</sub>O; Ar es un anillo aromático seleccionado de entre fenilo sustituido y naftilo sustituido donde el término "sustituido" hace referencia a grupos sustituidos con al menos un grupo seleccionado de entre el grupo consistente en acilo, carboxilo, carboxialquilo C(1-3), carboxialquil C(1-3)-oxi, alquil C(1-3)-oxicarbonilalquilo C(1-3) y alquil C(1-3)-oxicarbonilalquil C(1-3)-oxi; y donde Ar está opcionalmente sustituido con sustituyentes adicionales seleccionados de entre el grupo consistente en alquilo, trifluorometilo, arilo, arilo sustituido, halógeno, amino, amino sustituido, alcoxi, ariloxi e hidroxilo; o una sal farmacéuticamente aceptable de los mismos para uso en el tratamiento de malaria.

35

De acuerdo con otra realización particular, se proporciona un compuesto para uso en el tratamiento de malaria donde la cepa de malaria es resistente a al menos un fármaco antifolato.

40

De acuerdo con otra realización particular, se proporciona un compuesto para uso en el tratamiento de malaria donde la cepa de malaria es una cepa resistente a antifolato que tiene una o más mutaciones en su secuencia de DHFR.

45

Los compuestos antimaláricos de la presente invención incluyen sus tautómeros y sales farmacéuticamente aceptables. La invención incluye también composiciones farmacéuticas que contienen al menos un compuesto de Fórmula (I) mezclado con al menos un excipiente farmacéuticamente aceptable. En realizaciones preferidas, el



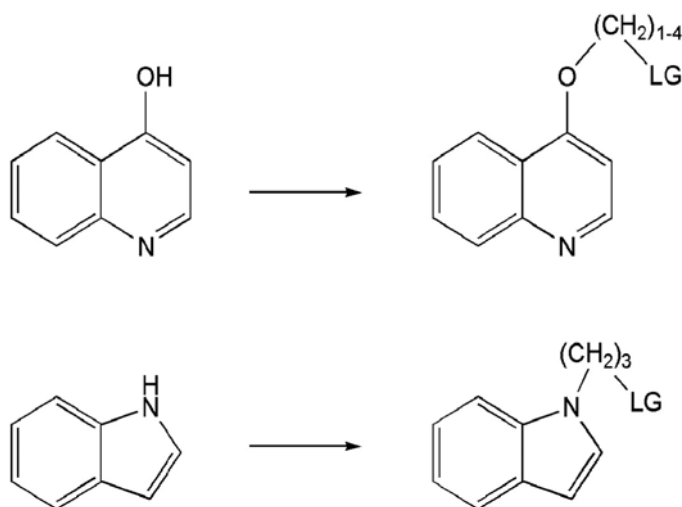
excipiente no es agua. Cuando está presente un centro quiral en un compuesto de Fórmula (I), la invención incluye cada enantiómero o diastereómero individual del compuesto así como mezclas de enantiómeros o diastereómeros, incluyendo mezclas racémicas.

- 5 Se divulgan también profármacos que se transforman fácilmente *in vivo* en un compuesto de Fórmula (I). Los ejemplos de estos profármacos incluyen derivados sustituidos donde el nitrógeno de amina está sustituido con un grupo acilo, típicamente un grupo acilo C1-C6 que puede estar sustituido, y compuestos donde un grupo carboxilo está esterificado en un grupo alcoxi C1-C6-carbonilo. Los profármacos sustituidos con un N-acilo, es decir un grupo acilo C1-C4 o un grupo acilo derivado de un aminoácido tal como glicina, alanina, serina, glutamina, valina, leucina, isoleucina, glutamato, aspartato y similares, o dipéptidos o tripéptidos de estos aminoácidos, se prefieren a menudo porque se desacilan fácilmente por amidasas y esterases endógenas.

En otro aspecto, la invención proporciona compuestos para uso en el tratamiento de malaria, incluyendo cepas no resistentes y farmacorresistentes de malaria. En una realización preferida, los compuestos divulgados son inhibidores efectivos tanto contra dihidrofolato reductasa de *Plasmodium falciparum* (DHFR pf) de tipo silvestre como resistente. Se contempla además el uso de los compuestos divulgados, o una composición farmacéutica o sal de los mismos, en el tratamiento de malaria resistente derivada de *Plasmodium falciparum* portador de dihidrofolato reductasa (DHFR pf) de tipo silvestre o mutante, tal como las cepas mutantes descritas en la presente memoria que tienen al menos una mutación en la secuencia de proteína de DHFR, u otras cepas que contienen al menos una de las mutaciones puntuales descritas en la presente memoria, y más preferiblemente cepas mutantes que contienen al menos dos de las mutaciones descritas en la presente memoria.

#### iv.) Síntesis de los compuestos antimaláricos

- 25 La parte de cadena lateral flexible de los compuestos donde Ar es un grupo heteroaromático se construye preferiblemente mediante una reacción de alquilación de Ar o ArOH con un agente alquilante como se ilustra en el Esquema 1 siguiente.



Esquema 1

- 30 Los agentes alquilantes adecuados que producen un compuesto alquilado útil en la síntesis de compuestos de Fórmula (I) son bien conocidos. Por ejemplo, pueden usarse 1,3-dibromopropano o 1-bromo-3-cloropropano en las reacciones ilustradas anteriormente para elaborar compuestos que tienen la fórmula Ar-(CH<sub>2</sub>)<sub>3</sub>-Br o Ar-O-(CH<sub>2</sub>)<sub>3</sub>-Br. Estos intermedios se usan fácilmente para alquilar un grupo 5-hidroxi en una 2,4-diaminopirimidina proporcionando compuestos de Fórmula (I). Los grupos salientes (LG) adecuados incluyen, pero sin limitación, productos químicos tales como cloruro, bromuro, yoduro, mesilato, bencenosulfonato, tosilato y triflato. Las variaciones de este tipo de reacción resultarían fácilmente evidentes para los especialistas en la materia. Los nucleófilos adecuados incluyen, pero sin limitación, fenoles, otros arilalcoholes y heteroarilalcoholes, ariltioles y heteroariltioles, tiofenol, arilaminas y heteroarilaminas y compuestos heteroaromáticos que se alquilan fácilmente en un átomo de anillo tales como indoles, triazoles, imidazoles y sus derivados sustituidos y bases conjugadas.

Quando es más difícil conseguir una monoalquilación selectiva, es también posible empezar por un alcohol ω-halogenado tal como 2-bromoetanol, 3-bromopropanol o 3-cloropropanol en lugar del biselectrófilo. En ese caso, el grupo OH del alcohol intermedio debería cambiarse por un grupo saliente más reactivo a condición de que sea

compatible con las estructuras de las demás partes de la molécula. Por ejemplo, puede efectuarse bromación por  $\text{PBr}_3$ ,  $\text{HBr}$  ac,  $\text{Ph}_3\text{PBr}_2$ ,  $\text{CBr}_4/\text{Ph}_3\text{P}$ ,  $\text{NBS}/\text{Ph}_3\text{P}$ , mientras que puede efectuarse mesilación por  $\text{MsCl}/\text{Et}_3\text{N}$ . Como alternativa, una reacción de Mitsunobu ( $\text{DEAD}/\text{Ph}_3\text{P}$  o  $\text{DIAD}/\text{Ph}_3\text{P}$ ) entre el alcohol halogenado y el nucleófilo ( $\text{ArYH}$ ) permite la síntesis directa del intermedio necesario que tiene una cadena lateral reactiva ligada con Ar.

Una vez se sintetiza la cadena lateral reactiva que contiene Ar, la alquilación adicional de la especie de  $\text{Ar}-(\text{CH}_2)_{1-4}$ -LG con 5-hidroxi-6-sustituido-2,4-diaminopirimidinas en presencia de una base procura los compuestos de la presente invención. Las 5-hidroxi-6-sustituido-2,4-diaminopirimidinas están fácilmente disponibles en fuentes comerciales. La base puede seleccionarse de entre LiH, LiOH, KOH, NaH y  $\text{K}_2\text{CO}_3$ , donde la base más preferida es LiOH. La base puede añadirse a 1-10 equivalentes respecto a las hidroxipirimidinas. La reacción se lleva a cabo preferiblemente en un disolvente inerte, donde la *N,N*-dimetilformamida es el disolvente preferido. La reacción puede llevarse a cabo a entre aproximadamente 25-80 °C, pero preferiblemente a 25-30 °C. Para una descripción más detallada de la reacción, véanse las siguientes patentes y publicaciones incorporadas a la presente memoria como referencia en su totalidad (es decir, las patentes de EE. UU. n.º 4.179.562 y 4.374.136; documento GB 2086386). Otros procedimientos para elaborar compuestos de esta estructura general son bien conocidos en la materia, y se adaptan fácilmente para la preparación de estos compuestos por el médico especialista.

Los productos finales pueden aislarse y purificarse por técnicas convencionales tales como evaporación, extracción, cristalización y/o cromatografía en columna. Se preparan fácilmente clorhidrato y otras sales farmacéuticamente aceptables de los compuestos de Fórmula (I) mezclando el compuesto con un ácido apropiado correspondiente a la sal deseada, como es bien conocido en la materia. El ácido se añade a menudo a una solución o suspensión del compuesto de Fórmula (I) en un disolvente que comprende agua, metanol y/o etanol, seguido de evaporación para retirar cualquier disolvente indeseado. Las diaminopirimidinas se convierten a menudo en una disal tal como una sal diclorhidrato.

v.) Composiciones farmacéuticas y formulaciones de compuestos antimaláricos

Los compuestos antimaláricos o antifolatos pueden formularse como productos farmacéuticos para usar en los procedimientos de la invención. Una composición o compuesto que puede estimular una respuesta biológica asociada con la unión del compuesto antimalárico con dihidrofolato reductasa (DHFR) de tipo silvestre y mutante (p. ej., mutante único, mutante múltiple) de *P. falciparum* en malaria farmacorresistente y no resistente puede usarse como producto farmacéutico en la invención. Los ejemplos de tales detalles generales sobre técnicas de formulación y administración están bien descritos en la bibliografía científica (véase Remington's Pharmaceutical Sciences, Maack Publishing Co., Easton Pa.). Pueden prepararse formulaciones farmacéuticas de antifolato de acuerdo con cualquier procedimiento conocido en la materia para la fabricación de productos farmacéuticos. Los antifolatos usados en los procedimientos de la invención pueden formularse para administración de cualquier modo convencionalmente aceptable incluyendo por administración oral y por vías parenterales. La administración oral se prefiere para el tratamiento de malaria sin complicaciones, mientras que la administración parenteral se prefiere para el tratamiento de malaria con complicaciones (grave). Se exponen ejemplos ilustrativos a continuación.

**Tabla 1: Actividad antimalárica y biodisponibilidad oral de triazinas en comparación con pirimidina.**

	Cl <sub>50</sub> contra <i>P. falciparum</i> in vitro (µM)		DE <sub>90</sub> de <i>P. chabaudi</i> AS (mg/kg)		BA oral en ratas (%)
	Tipo silvestre	Mutante resistente	s.c.	Oral	
WR99210	0,0006	0,018	1,1	74,2	<1
Cicloguanil	0,037	>100	3,7	6,2	59,3
Pirimetamina	0,079	>100	0,25	0,88	~100

La Tabla 1 anterior muestra la actividad antimalárica y biodisponibilidad oral de dihidrotriazinas convencionales en comparación con pirimidina convencional. Aunque WR99210 es activo contra cepas no resistentes y resistentes a pirimetamina de parásitos *P. falciparum* in vitro e in vivo después de administración subcutánea a ratones infectados con *P. chabaudi* AS, su eficacia se reduce sustancialmente si el compuesto se administra por vía oral (es decir, alto valor de DE<sub>90</sub>). Se ha encontrado que esta reducción es debida a la mala biodisponibilidad oral de WR99210 en comparación con cicloguanil y pirimetamina.

**Tabla 2: Actividades antibacterianas de los compuestos derivados de 2,4-diaminopirimidina novedosos en comparación con trimetoprim y pirimetamina.**

Compuestos	Concentración mínima inhibitoria (µM)	
	<i>S. aureus</i>	<i>E. coli</i>
Trimetoprim	1 < CMI < 10	1 < CMI < 10

Pirimetamina	> 50	> 50
P135	> 50	> 50
P149	1 < CMI < 10	10 < CMI < 50
P153	10 < CMI < 50	10 < CMI < 50
P154	> 50	10 < CMI < 50
P157	> 25	> 25
P171	> 50	> 50

En comparación, la Tabla 2 anterior muestra las actividades antibacterianas de los nuevos compuestos derivados de 2,4-diaminopirimidina de la presente invención. Estos compuestos seleccionados son inactivos contra *S. aureus* y *E. coli* y requieren concentraciones micromolares muy altas para inhibir completamente el crecimiento bacteriano sobre placas de agar, mientras que otros derivados de 2,4-diaminopirimidina tales como trimetoprim son antibióticos clínicamente eficaces.

Las formulaciones farmacéuticas y preparaciones para administración oral pueden prepararse usando portadores farmacéuticamente aceptables bien conocidos en la materia en dosificaciones adecuadas para administración oral. Tales portadores posibilitan formular las formulaciones farmacéuticas en formas de dosificación unitaria como comprimidos, píldoras, polvos, cápsulas, líquidos, pastillas masticables, geles, jarabes, suspensiones densas, suspensiones y similares, adecuadas para ingestión por el paciente. Las preparaciones farmacéuticas para uso oral pueden prepararse combinando compuestos antifolato con un excipiente sólido, opcionalmente moliendo la mezcla resultante y procesando la mezcla de gránulos, después de añadir compuestos adicionales adecuados, si se desea, para obtener comprimidos o píldoras. Los excipientes sólidos adecuados son cargas de carbohidrato o proteína que incluyen, pero sin limitación, azúcares, incluyendo lactosa, sacarosa, manitol o sorbitol; almidón de maíz, trigo, arroz, patata u otras plantas; celulosa tal como metilcelulosa, hidroxipropilmetilcelulosa o carboximetilcelulosa de sodio y gomas, incluyendo arábica y de tragacanto; así como proteínas tales como gelatina y colágeno. Si se desea, pueden añadirse agentes disgregantes o solubilizantes, tales como polivinilpirrolidona reticulada, agar, ácido algínico o una sal del mismo, tal como alginato de sodio.

Las preparaciones farmacéuticas de la invención que pueden usarse también por vía oral son, por ejemplo, cápsulas de ajuste a presión compuestas de gelatina, así como cápsulas blandas selladas compuestas por gelatina y un recubrimiento tal como glicerol o sorbitol. Las cápsulas de ajuste a presión pueden contener antifolato mezclado con una carga o aglutinantes tales como lactosa o almidones, lubricantes tales como talco o estearato de magnesio y, opcionalmente, estabilizantes. En cápsulas blandas, los compuestos antifolato pueden disolverse o suspenderse en líquidos adecuados, tales como aceites grasos, parafina líquida o polietilenglicol líquido con o sin estabilizantes.

Las suspensiones acuosas de la invención contienen un antifolato mezclado con excipientes adecuados para la fabricación de suspensiones acuosas. Tales excipientes incluyen un agente de suspensión, tal como carboximetilcelulosa de sodio, metilcelulosa, hidroxipropilmetilcelulosa, alginato de sodio, polivinilpirrolidona, goma de tragacanto y goma arábica, y agentes dispersantes o humectantes tales como fosfatida de origen natural (p. ej., lecitina), un producto de condensación de un óxido de alquileo con un ácido graso (p. ej., estearato de polioxietileno), un producto de condensación de óxido de etileno con un alcohol alifático de cadena larga (p. ej., heptadecaetilenoxicetanol), un producto de condensación de óxido de etileno con un éster parcial derivado de un ácido graso y un hexitol (p. ej., monooleato de polioxietilensorbitol) o un producto de condensación de óxido de etileno con un éster parcial derivado de ácido graso y un anhídrido de hexitol (p. ej., monooleato de polioxietilensorbitán). La suspensión acuosa puede contener también uno o más conservantes tales como p-hidroxibenzoato de etilo o n-propilo, uno o más agentes colorantes, uno o más agentes aromatizantes y uno o más agentes edulcorantes, tales como sacarosa, aspartamo o sacarina. Las formulaciones pueden ajustarse por osmolaridad.

Pueden formularse suspensiones oleosas suspendiendo un antifolato en un aceite vegetal, tal como aceite de cacahuete, aceite de sésamo o aceite de coco, o en un aceite mineral tal como parafina líquida. Las suspensiones oleosas pueden contener un agente espesante, tal como cera de abejas, parafina dura o alcohol cetílico. Pueden añadirse agentes edulcorantes para proporcionar una preparación oral sabrosa. Estas formulaciones pueden conservarse mediante la adición de un antioxidante tal como ácido ascórbico.

Los polvos y gránulos dispersables de la invención adecuados para la preparación de una suspensión acuosa mediante la adición de agua pueden formularse a partir de un antifolato en mezcla con un agente dispersante, de suspensión y/o humectante, y uno o más conservantes. Los agentes dispersantes o humectantes y agentes de suspensión adecuados se ejemplifican por los divulgados anteriormente. Pueden estar presentes también excipientes adicionales, por ejemplo agentes edulcorantes, aromatizantes y colorantes.

Las formulaciones farmacéuticas de la invención pueden estar también en forma de emulsiones de aceite en agua. La fase oleosa puede ser un aceite vegetal, tal como aceite de oliva o aceite de cacahuete, un aceite mineral, tal como parafina líquida, o una mezcla de estos. Los agentes emulsionantes adecuados incluyen gomas de origen natural, tales como goma arábiga y goma de tragacanto, fosfatidas de origen natural, tales como lecitina de soja, ésteres o ésteres parciales derivados de ácidos grasos y anhídridos de hexitol, tales como monooleato de sorbitán, y productos de condensación de estos ésteres parciales con óxido de etileno, tales como monooleato de polioxietilensorbitán. La emulsión puede contener también agentes edulcorantes y aromatizantes. Pueden formularse jarabes y elixires con agentes edulcorantes, tales como glicerol, sorbitol o sacarosa. Tales formulaciones pueden contener también un demulcente, un conservante, un agente aromatizante o colorante.

Cuando los fármacos se suministran por vías intravenosa u otra parenteral por inyección, las formulaciones farmacéuticas antifolato de la invención pueden estar en forma de una preparación inyectable estéril, tal como una solución acuosa inyectable estéril. La preparación inyectable estéril puede ser también una solución inyectable estéril en un diluyente o disolvente no tóxico parenteralmente aceptable. Además, pueden emplearse aceites no volátiles estériles convencionalmente como disolvente o medio de suspensión. Con este fin, puede emplearse cualquier aceite no volátil suave incluyendo monoglicéridos o diglicéridos sintéticos. Además, pueden usarse igualmente ácidos grasos tales como ácido oleico en la preparación de inyectables.

#### vi.) Ejemplos

Los ejemplos siguientes se proporcionan para ilustrar la invención, pero no limitar su alcance. Resultarán fácilmente evidentes otras variantes de la invención para un especialista en la materia y están englobadas por las reivindicaciones adjuntas. Todas las publicaciones, patentes y solicitudes de patente citadas en la presente memoria se incorporan a la presente como referencia en su totalidad.

*Ejemplo 1: 2,4-Diamino-6-etil-5-(3-(quinolin-4-iloxi)propoxi)pirimidina (P113) (véase la Figura 1).*

Se proporciona a continuación un procedimiento representativo para la preparación de diclorhidrato de 2,4-diamino-6-etil-5-(3-(quinolin-4-iloxi)propoxi)pirimidina:

#### a) 3-(Quinolin-4-iloxi)propan-1-ol:

Se agitó a 25 °C durante 30 minutos una suspensión de quinolin-4-ol (1,35 g, 9,30 mmol), carbonato de potasio anhidro (3,73 g, 26 mmol) y yoduro de potasio (4,23 g) en DMF anhidra (8 ml). Se añadió 3-cloropropanol (2,93 g, 31 mmol) y se agitó la reacción hasta que se consumió el material de partida. Se diluyó la reacción con diclorometano y se extrajo con agua. Se obtuvo el producto en forma de un sólido ligeramente amarillo (0,5298 g, 28 %) después de evaporación de la capa de diclorometano, y se usó para la siguiente etapa sin purificación adicional. RMN-<sup>1</sup>H (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>): 2,09 (2H, m), 3,93 (2H, t, J = 5,6 Hz), 4,10 (2H, t, J = 5,6 Hz), 4,51 (1H, s), 6,25 (1H, d, J = 5,5 Hz), 7,32 (1H, t, J = 7,4 Hz), 7,56 (1H, t, J = 8,2 Hz), 7,90 (1H, d, J = 8,4 Hz), 7,93 (1H, d, J = 8,4 Hz), 8,36 (1H, d, J = 5,3 Hz).

#### b) Mesilato de 3-(quinolin-4-iloxi)propilo:

Se trató una solución de 3-(quinolin-4-iloxi)propan-1-ol obtenido en la etapa a) (0,5298 g, 2,6 mmol) con trietilamina (0,60 ml) y cloruro de metanosufonilo (0,55 g, 4,8 mmol) en diclorometano (5 ml). Después de consumir el material de partida, se diluyó la reacción con diclorometano, se lavó con agua, NaHCO<sub>3</sub> ac. y se evaporó. Se purificó el residuo por cromatografía en columna de SiO<sub>2</sub> y se eluyó con acetato de etilo. Se obtuvo el producto en forma de un sólido amarillo claro (0,3868 g, 53 %). RMN-<sup>1</sup>H (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>): 2,43 (2H, m), 3,00 (3H, s), 4,38 (2H, t, J = 5,8 Hz), 4,55 (2H, t, J = 5,8 Hz), 6,80 (1H, d, J = 5,5 Hz), 7,55 (1H, t, J = 8,0 Hz), 7,75 (1H, ddd, J = 1,2, 7,0, 8,2 Hz), 8,20 (1H, d, J = 8,4 Hz), 8,13 (1H, d, J = 8,4 Hz), 8,77 (1H, d, J = 5,3 Hz).

#### c) 2,4-Diamino-6-etil-5-(3-(quinolin-4-iloxi)propoxi)pirimidina:

Se añadió 2,4-diamino-6-etil-5-hidroxipirimidina (0,3963 g, 2,6 mmol) a una solución agitada de hidróxido de litio monohidratado (497,2 mg, 11,8 mmol) en DMF (2 ml) y se agitó la mezcla de reacción durante 1 hora. Se añadió lentamente una solución de mesilato de 3-(quinolin-4-iloxi)propilo (0,3868 g, 1,37 mmol) en DMF (1 ml) y se dejó agitar la mezcla de reacción a 25 °C durante una noche. Se diluyó la reacción con diclorometano y se extrajo con agua. Se evaporó la capa de diclorometano seguido de cristalización del residuo con metanol acuoso. Se obtuvo el producto en forma de un sólido ligeramente amarillo (0,4677 g, 53 %). RMN-<sup>1</sup>H (400 MHz, DMSO-*d*<sub>6</sub>): 0,87 (3H, t, J = 7,0 Hz), 2,24 (2H, c, J = 7,0 Hz), 2,30 (2H, m), 3,85 (2H, t, J = 5,5 Hz), 4,43 (2H, t, J = 5,5 Hz), 5,53 (2H, s), 6,11 (2H, s), 7,06 (1H, d, J = 5,2 Hz), 7,54 (1H, t, J = 8,0 Hz), 7,72 (1H, ddd, J = 1,4, 6,9, 8,3 Hz), 7,93 (1H, d, J = 8,3 Hz), 8,15 (1H, d, J = 8,5 Hz), 8,72 (1H, d, J = 5,2 Hz).

#### d) Diclorhidrato de 2,4-diamino-6-etil-5-(3-(quinolin-4-iloxi)propoxi)pirimidina:

Se suspendió 2,4-diamino-6-etil-5-(3-(quinolin-4-iloxi)propoxi)pirimidina (0,1740 g, 0,51 mmol) en metanol (1 ml) y se

añadieron 2 equivalentes de HCl concentrado. Se obtuvo el compuesto del título, después de evaporación y trituración del residuo con acetonitrilo, en forma de un sólido cristalino blanquecino (0,2004 g, 95 %). RMN-<sup>1</sup>H (400 MHz, DMSO-*d*<sub>6</sub>): 1,04 (3H, t, *J* = 7,6 Hz), 2,42 (2H, m), 2,45 (2H, t, *J* = 7,0 Hz), 3,97 (2H, t, *J* = 5,9 Hz), 4,72 (2H, t, *J* = 5,9 Hz), 7,56 (2H, s a), 7,61 (1H, d, *J* = 6,7 Hz), 7,87 (1H, t, *J* = 7,8 Hz), 7,97 (1H, s), 8,11 (1H, ddd, *J* = 1,0, 7,3, 8,2 Hz), 8,35-8,40 (3H, m), 9,18 (1H, d, *J* = 6,6 Hz), 12,86 (1H, s).

Se muestran a continuación otros compuestos que exhiben actividades antibacterianas *in vitro* e *in vivo* incluyendo bases libres y sales clorhidrato, y se prepararon mediante un procedimiento como el mostrado en el Ejemplo 1 aquí para P113. Tales compuestos empiezan con los materiales de partida de 4-quinolinol apropiados, que son conocidos en la materia, y se convierten en compuestos de Fórmula (I) mediante adaptaciones de estos procedimientos que serían fácilmente evidentes para los especialistas en la materia. Se muestran a continuación compuestos ejemplares

*Ejemplo 2: 2,4-Diamino-6-etil-5-(3-(6-cloroquinolin-4-iloxi)propoxi)pirimidina (P149)* (véase la Figura 2).

a) 6-Cloroquinolin-4-ol:

Se calentó a reflujo suave una mezcla de 2,2-dimetil-1,3-dioxano-4,6-diona (ácido de Meldrum, 21,62 g, 0,15 mol) y ortoformiato de trimetilol (150 ml) bajo nitrógeno durante 1 hora. Se enfrió la solución roja resultante (80 °C) y se añadió en porciones 4-cloroanilina (19,14 g, 0,15 mol), dando como resultado la formación de un sólido amarillo. Se calentó a reflujo la mezcla de reacción, se agitó vigorosamente durante 1 hora adicional y se enfrió entonces a 25 °C (véanse Ryan y col. (2006) *Org. Lett.* 8: 2779-2782.; Madrid y col. (2005) *Bioorg. Med. Chem. Lett.* 15: 1015-1018). Se filtró el sólido resultante y se lavó con acetona fría, facilitando el compuesto de eneamina (29,58 g, 70 %, *pf.* 214-214,5 °C (*desc.*)) en forma de un sólido amarillo que se caracterizó por RMN-<sup>1</sup>H. Se añadió el compuesto de eneamina (5 g, 17,75 mmol) en porciones pequeñas a una solución de difeniléter (20 ml) a 240 °C, dando como resultado un desprendimiento vigoroso de gas y se llevó la reacción a reflujo durante 30 minutos bajo nitrógeno. Se dejó enfriar la mezcla de reacción a 80 °C y se aisló el precipitado por filtración y lavado con acetona y hexano hasta que el filtrado era incoloro. Se purificó el sólido marrón por digestión con éter seguido de destilación a presión reducida, dando 6-cloroquinolin-4-ol en forma de un sólido amarillo claro con 55 % de rendimiento (1,7533 g, *pf.* 281-282,5 °C (véase Riegel y col., (1946) *J. Am. Chem. Soc.* 68: 1264-1266, *pf.* 274-275 °C). RMN-<sup>1</sup>H (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>): 6,07 (1H, d, *J* = 7,4 Hz), 7,59 (1H, d, *J* = 8,8 Hz), 7,68 (1H, dd, *J* = 8,8, 2,5 Hz), 7,95 (1H, d, *J* = 7,4 Hz), 8,01 (1H, d, *J* = 2,4 Hz), 11,92 (1H, s a).

b) Bromuro de 3-(6-cloroquinolin-4-iloxi)propilo:

Se añadió azodicarboxilato de dietilo (2,51 g, 14,4 mmol, 1,2 eq.) a una solución en suspensión de 6-cloroquinolin-4-ol (2,16 g, 12 mmol), trifenilfosfina (3,78 g, 14,4 mmol, 1,2 eq.) y 3-bromo-1-propanol (1,30 ml, 14,4 mmol, 1,2 eq.) en tetrahidrofurano seco (40 ml) a 25 °C durante 20 minutos bajo nitrógeno y se dejó agitar la mezcla de reacción durante 1 hora adicional. Se añadió ácido bromhídrico (1,36 ml, 12 mmol, solución acuosa al 48 %, 1,0 eq), dando como resultado un sólido blanco en forma de la correspondiente sal bromhidrato. Se filtró la sal blanca y se digirió con el triple de dietiléter. Se neutralizó la sal blanca con solución acuosa de carbonato de potasio seguido de extracción con diclorometano. Tras la evaporación de las capas de diclorometano se dio el producto bruto, que se sometió a purificación por cromatografía en columna (gel de sílice, metanol al 2 % en CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> como eluyente), proporcionando el compuesto bromado en forma de un sólido blanco (2,52 g, 70 %, *pf.* 102-103,5 °C (*desc.*)). RMN-<sup>1</sup>H (500 MHz, CDCl<sub>3</sub>): 2,50 (2H, m), 3,70 (2H, t, *J* = 6,3 Hz), 4,36 (2H, t, *J* = 5,8 Hz), 6,79 (1H, d, *J* = 5,3 Hz), 7,64 (1H, dd, *J* = 9,0, 2,4 Hz), 7,99 (1H, d, *J* = 9,0 Hz), 8,14 (1H, d, *J* = 2,4 Hz), 8,75 (1H, d, *J* = 5,2 Hz).

c) 2,4-Diamino-6-etil-5-(3-(6-cloroquinolin-4-iloxi)propoxi)pirimidina:

Se añadió 2,4-diamino-6-etil-5-hidroxipirimidina (1,39 g, 9 mmol) a una solución agitada de hidróxido de litio monohidratado (1,32 g, 31,50 mmol) en DMF (5 ml) y se agitó la mezcla de reacción a 25 °C durante 1 hora. Se añadió una solución de bromuro de 3-(6-cloroquinolin-4-iloxi)propilo (2,71 g, 9 mmol) en DMF (3 ml) y se dejó agitar la mezcla de reacción a 25 °C durante una noche. Se retiró parcialmente la DMF a presión reducida dando el residuo. Se digirió el residuo con diclorometano y se filtró, dando un sólido blanco. La recrystalización con metanol acuoso y agua caliente facilitaron la daminopirimidina deseada en forma de un sólido blanco (1,85 g, 55 %, *pf.* 230-231 °C (*desc.*)). RMN-<sup>1</sup>H (500 MHz, DMSO-*d*<sub>6</sub>): 0,91 (3H, t, *J* = 7,6 Hz), 2,26 (2H, c, *J* = 7,6 Hz), 2,31 (2H, m), 3,86 (2H, t, *J* = 6 Hz), 4,45 (2H, t, *J* = 5,9 Hz), 5,59 (2H, s), 6,17 (2H, s), 7,15 (1H, d, *J* = 5,3 Hz), 7,76 (1H, dd, *J* = 9,0, 2,4 Hz), 7,98 (1H, d, *J* = 9,0 Hz), 8,14 (1H, d, *J* = 2,4 Hz), 8,77 (1H, d, *J* = 5,2 Hz).

d) Diclorhidrato de 2,4-diamino-6-etil-5-(3-(6-cloroquinolin-4-iloxi)propoxi)pirimidina:

Se añadieron dos equivalentes de HCl concentrado a una suspensión de 2,4-diamino-6-etil-5-(3-(6-cloroquinolin-4-iloxi)propoxi)pirimidina (0,5608 g, 1,5 mmol) en metanol (1 ml). Se obtuvo el compuesto del título, después de trituración de la mezcla de reacción con dietiléter, en forma de un sólido cristalino blanquecino (0,6366 g, 95 %). RMN-<sup>1</sup>H (500 MHz, DMSO-*d*<sub>6</sub>): 1,09 (3H, t, *J* = 7,7 Hz), 2,43 (2H, m), 2,48 (2H, m), 3,99 (2H, t, *J* = 6,2 Hz), 4,70 (2H, t, *J* = 5,9 Hz), 7,55 (2H, s a), 7,64 (1H, d, *J* = 6,6 Hz), 7,95 (1H, s), 8,15 (1H, dd, *J* = 9,1, 2,4 Hz), 8,37 (2H, m), 8,41 (1H, d, *J* = 9,1 Hz), 9,22 (1H, d, *J* = 6,5 Hz), 12,80 (1H, s).

*Ejemplo 3: 2,4-Diamino-6-etil-5-(3-(6-fluoroquinolin-4-iloxi)propoxi)pirimidina (P153)* (véase la Figura 3).

a) Bromhidrato de bromuro de 3-(6-fluoroquinolin-4-iloxi)propilo:

Se añadió azodicarboxilato de diisopropilo (4,9 ml, 25 mmol) a una solución en suspensión de 6-fluoroquinolin-4-ol (3,67 g, 22,5 mmol) (sintetizado con un rendimiento global de un 32 % a partir de 4-fluoroanilina y malonato de dietiletoximetileno de acuerdo con un procedimiento de la bibliografía (véase Price y col., Organic Syntheses, Coll. Vol. 3, pág. 272; Vol. 28, pág. 38), trifetilfosfina (6,56 g, 25 mmol) y 3-bromo-1-propanol (2,3 ml, 25 mmol) en tetrahidrofurano seco (30 ml) a 25 °C durante 30 minutos bajo nitrógeno y se dejó agitar la mezcla de reacción durante 1 hora. Se añadió ácido bromhídrico (2,8 ml de solución acuosa al 48 %, 25 mmol), dando como resultado la precipitación del compuesto del título. Se recogió el producto por filtración con succión y se lavó con THF, acetona y éter, dando un sólido cristalino amarillo claro (4,17 g, 51 %). RMN-<sup>1</sup>H (400 MHz, DMSO-*d*<sub>6</sub>): 2,45 (2H, m), 3,82 (2H, t, *J* = 6,5 Hz), 4,61 (2H, t, *J* = 5,7 Hz), 7,64 (1H, d, *J* = 6,6 Hz), 8,40 (1H, dt, *J* = 8,5, 2,7 Hz), 7,90 (m, 1H), 8,27 (1H, dd, *J* = 9,4, 4,8 Hz), 9,24 (1H, d, *J* = 6,6 Hz).

b) 2,4-Diamino-6-etil-5-(3-(6-fluoroquinolin-4-iloxi)propoxi)pirimidina:

Se añadió 2,4-diamino-6-etil-5-hidroxipirimidina (3,00 g, 19,5 mmol) a una solución agitada de hidróxido de litio monohidratado (1,74 g, 41,50 mmol) en DMF (5 ml) y se agitó la mezcla de reacción a 25 °C durante 1 hora. Se añadió una solución de bromuro de 3-(6-fluoroquinolin-4-iloxi)propilo [preparado con rendimiento cuantitativo por tratamiento de bromhidrato de bromuro de 3-(6-fluoroquinolin-4-iloxi)propilo (4,17 g, 11,4 mmol, etapa b) con exceso de solución acuosa saturada de NaHCO<sub>3</sub> seguido de extracción con diclorometano y evaporación] en DMF (5 ml) y se dejó agitar la mezcla de reacción a 25 °C durante una noche. La adición de agua causó la precipitación del producto, que se recogió por filtración. La recristalización con MeOH-H<sub>2</sub>O facilitó la base libre en forma de un sólido cristalino amarillo claro (3,23 g, 79 %). RMN-<sup>1</sup>H (400 MHz, DMSO-*d*<sub>6</sub>): 0,88 (3H, t, *J* = 7,6 Hz), 2,25 (2H, c, *J* = 7,6 Hz), 2,29 (2H, m), 3,84 (2H, t, *J* = 5,8 Hz), 4,43 (2H, t, *J* = 5,7 Hz), 5,54 (2H, s), 6,11 (2H, s), 7,10 (1H, d, *J* = 5,2 Hz), 7,63 (1H, dt, *J* = 8,7, 2,6 Hz), 7,78 (1H, dd, *J* = 9,6, 2,7 Hz), 8,01 (1H, dd, *J* = 9,2, 5,4 Hz), 8,71 (1H, d, *J* = 5,2 Hz).

c) Diclorhidrato de 2,4-diamino-6-etil-5-(3-(6-fluoroquinolin-4-iloxi)propoxi)pirimidina:

Se añadieron 5,3 ml de HCl concentrado a una suspensión de 2,4-diamino-6-etil-5-(3-(6-fluoroquinolin-4-iloxi)propoxi)pirimidina (10,02 g, 28 mmol) en metanol (40 ml). El compuesto del título precipitó casi inmediatamente y se obtuvo en forma de un sólido cristalino blanco después de filtración con succión seguida de lavado con acetona y secado al aire (11,81 g, 98 %, p.f. 212-214 °C). RMN-<sup>1</sup>H (400 MHz, DMSO-*d*<sub>6</sub>): 1,05 (3H, t, *J* = 7,4 Hz), 2,40 (2H, m), 2,48 (2H, m), 3,98 (2H, t, *J* = 5,8 Hz), 4,68 (2H, t, *J* = 5,5 Hz), 7,50 (s a, 2H), 7,60 (1H, d, *J* = 6,5 Hz), 7,90 (1H, s), 8,04 (1H, dt, *J* = 9,0, 2,6 Hz), 8,10 (1H, dd, *J* = 8,9, 2,3 Hz), 8,33 (1H, s), 8,43 (1H, dd, *J* = 9,3, 4,8 Hz), 9,17 (1H, d, *J* = 6,4 Hz), 12,70 (1H, s).

*Ejemplo 4: 2,4-Diamino-6-etil-5-(3-(2-metilquinolin-4-iloxi)propoxi)pirimidina (P154)* (véase la Figura 4).

a) Bromuro de 3-(2-metilquinolin-4-iloxi)propilo:

Se calentó a reflujo una mezcla de 2-metilquinolin-4-ol (1,59 g, 10 mmol) (sintetizado a partir de anilina y éster acetoacético de acuerdo con un procedimiento conocido en la materia: véase Leonard y col. (1946) J. Am. Chem. Soc. 68: 1279-1281), 1,3-dibromopropano (8,08 g, 40 mmol) y carbonato de potasio (1,659 g, 12 mmol) en acetona (50 ml) hasta que el material de partida desapareció. Se filtró la mezcla de reacción y, después de evaporación del disolvente, se purificó el residuo por cromatografía en columna de gel de sílice (1 % de MeOH: 99 % de CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> como eluyente). Se obtuvo el producto en forma de un sólido amarillo claro (1,793 g, 64 %). RMN-<sup>1</sup>H (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>): 2,48 (2H, m), 2,69 (3H, s), 3,69 (2H, t, *J* = 6,3 Hz), 4,33 (2H, t, *J* = 5,8 Hz), 6,6 (1H, s), 7,43 (1H, t, *J* = 7,5 Hz), 7,66 (1H, t, *J* = 7,8 Hz), 7,95 (1H, d, *J* = 8,5 Hz), 8,12 (1H, d, *J* = 8,3 Hz).

b) 2,4-Diamino-6-etil-5-(3-(2-metilquinolin-4-iloxi)propoxi)pirimidina:

Se agitó a 25 °C durante 1 hora una mezcla de 2,4-diamino-6-etil-5-hidroxipirimidina (0,539 g, 3,5 mmol) e hidróxido de litio monohidratado (0,294 g, 7,0 mmol) en DMF (10 ml), después de ello se añadió bromuro de 3-(2-metilquinolin-4-iloxi)propilo (0,980 g, 3,5 mmol) a la mezcla de reacción y se dejó agitar la mezcla de reacción a 25 °C durante una noche. Se evaporaron dos tercios de la DMF a vacío y se vertió la mezcla de reacción en agua, se separó el sólido por filtración y se secó en estufa a 80 °C. Se purificó el producto bruto por cromatografía en columna en gel de sílice (4 % de MeOH: 96 % de CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> como eluyente) obteniendo el compuesto del título en forma de un sólido amarillo claro (0,5814 g, 47 %). RMN-<sup>1</sup>H (400 MHz, DMSO-*d*<sub>6</sub>): 0,90 (3H, t, *J* = 7,6 Hz), 2,30 (4H, m), 2,60 (3H, s), 3,86 (2H, t, *J* = 5,9 Hz), 4,41 (2H, t, *J* = 5,9 Hz), 5,59 (2H, s), 6,16 (2H, s), 6,97 (1H, s), 7,46 (1H, t, *J* = 7,7 Hz), 7,67 (1H, t, *J* = 7,7 Hz), 7,84 (1H, d, *J* = 8,4 Hz), 8,09 (1H, d, *J* = 8,2 Hz).

c) Monoclorhidrato de 2,4-diamino-6-etil-5-(3-(2-metilquinolin-4-iloxi)propoxi)pirimidina:

Se añadió un equivalente de ácido clorhídrico a una suspensión agitada de 2,4-diamino-6-etil-5-(3-(2-metilquinolin-4-iloxi)propoxi)pirimidina (0,353 g, 1 mmol) en metanol (10 ml) a 25 °C. Después de la evaporación de disolvente y trituración con dietiléter, se obtuvo el producto en forma de un sólido amarillo claro (0,3587 g, 92 %). Pf: 194-196 °C (desc.). RMN-<sup>1</sup>H (400 MHz, DMSO-*d*<sub>6</sub>): 0,99 (3H, t, *J* = 7,5 Hz), 2,36 (2H, m), 2,44 (2H, c, *J* = 7,5 Hz), 2,65 (3H, s), 3,97 (2H, t, *J* = 6,0 Hz), 4,45 (2H, t, *J* = 5,6 Hz), 7,09 (1H, s), 7,40 (2H, s a), 7,54 (2H, t, *J* = 7,5 Hz), 7,75 (1H, t, *J* = 7,8 Hz), 7,93 (2H, m), 8,14 (2H, m), 12,55 (1H, s a).

*Ejemplo 5: 2,4-Diamino-6-etil-5-(3-(7-fluoro-2-metilquinolin-4-iloxi)propoxi)pirimidina (P157) (véase la Figura 5).*

10 a) 7-Fluoro-2-metilquinolin-4-ol:

Se añadió una cantidad catalítica (2 gotas) de ácido clorhídrico diluido a una solución agitada de 3-fluoroanilina (4,44 g, 40 mmol) y éster acetoacético (5,20 g, 40 mmol) a 25 °C, en menos de 10 minutos el agua empezó a separarse y se generó una pequeña cantidad de calor. Se dejó reposar la mezcla de reacción a 25 °C durante una noche; se diluyó la mezcla de reacción con diclorometano (150 ml), se lavó sucesivamente con HCl 0,5 N (2x50 ml), NaOH 0,5 N (2x50 ml) y agua y se secó sobre sulfato de sodio anhidro. Se evaporó el diclorometano y se añadió el residuo oleoso al difeniléter a reflujo (40 ml) durante un periodo de 5 minutos y se continuó el reflujo durante 1 hora, después de eso se enfrió la mezcla de reacción a 25 °C, se separó el sólido por filtración y se lavó con dietiléter para retirar algunas impurezas coloreadas. Se obtuvo el producto en forma de un sólido amarillo (2,3388 g, 33 %, basado en 3-fluoroanilina) en forma de una mezcla isomérica de 5- y 7-fluoro-2-metilquinolin-4-ol, usados en la siguiente etapa sin purificación.

b) Bromuro de 3-(7-fluoro-2-metilquinolin-4-iloxi)propilo:

25 Se calentó a reflujo una mezcla de 5- y 7-fluoro-2-metilquinolin-4-ol (2,12 g, 12 mmol), 1,3-dibromopropano (9,70 g, 48 mmol) y carbonato de potasio anhidro (1,99 g, 14,4 mmol) en acetona (60 ml) hasta que desapareció el material de partida. Se filtró la mezcla de reacción y, después de la evaporación de disolvente, se purificó el residuo por cromatografía en columna de gel de sílice (1 % de MeOH: 99 % de CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> como eluyente). Se separó bromuro de 3-(7-fluoro-2-metilquinolin-4-iloxi)propilo en forma de un sólido ligeramente amarillo (1,25 g, 35 %), el resto del compuesto se obtuvo en forma de una mezcla isomérica (0,89 g, 25 %). RMN-<sup>1</sup>H (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>): 2,47 (2H, m), 2,68 (3H, s), 3,67 (2H, t, *J* = 6,3 Hz), 4,33 (2H, t, *J* = 5,8 Hz), 6,62 (1H, s), 7,20 (1H, dt, *J* = 8,6, 2,4 Hz), 7,57 (1H, dd, *J* = 10,5, 2,4 Hz), 8,10 (1H, dd, *J* = 9,1, 6,2 Hz).

35 c) 2,4-Diamino-6-etil-5-(3-(7-fluoro-2-metilquinolin-4-iloxi)propoxi)pirimidina:

Se agitó una mezcla de 2,4-diamino-6-etil-5-hidroxipirimidina (0,5395 g, 3,5 mmol) e hidróxido de litio monohidratado (0,294 g, 7,0 mmol) en DMF (10 ml) a 25 °C durante 1 hora, después de eso se añadió bromuro de 3-(7-fluoro-2-metilquinolin-4-iloxi)propilo (1,043 g, 3,5 mmol) y se dejó agitar la mezcla de reacción a 25 °C durante una noche. Se evaporaron dos tercios de la DMF a vacío y se vertió la mezcla de reacción en agua, se separó el sólido por filtración y se secó en estufa a 80 °C. Se purificó el producto bruto por cromatografía en columna de gel de sílice (4 % de MeOH: 96 % de CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> como eluyente). Se obtuvo el producto en forma de un sólido cristalino blanco (0,6629 g, 51 %). RMN-<sup>1</sup>H (400 MHz, DMSO-*d*<sub>6</sub>): 0,89 (3H, t, *J* = 7,5 Hz), 2,28 (4H, m), 2,60 (3H, s), 3,85 (2H, t, *J* = 5,9 Hz), 4,42 (2H, t, *J* = 5,9 Hz), 5,57 (2H, s), 6,15 (2H, s), 6,99 (1H, s), 7,39 (1H, dt, *J* = 8,8, 2,5 Hz), 7,57 (1H, dd, *J* = 10,8, 2,5 Hz), 8,15 (1H, dd, *J* = 9,1, 6,4 Hz).

45 d) Monoclorhidrato de 2,4-diamino-6-etil-5-(3-(7-fluoro-2-metilquinolin-4-iloxi)propoxi)pirimidina:

Se añadió un equivalente de ácido clorhídrico a una suspensión agitada de 2,4-diamino-6-etil-5-(3-(7-fluoro-2-metilquinolin-4-iloxi)propoxi)pirimidina (0,3714 g, 1 mmol) en metanol (10 ml) a 25 °C. Después de la evaporación de disolvente y trituración con dietiléter, se obtuvo el producto en forma de un sólido cristalino blanco (0,3834 g, 94 %). P.f. > 200 °C, RMN-<sup>1</sup>H (400 MHz, DMSO-*d*<sub>6</sub>): 0,99 (3H, t, *J* = 7,6 Hz), 2,35 (2H, m), 2,44 (2H, c, *J* = 7,6 Hz), 2,64 (3H, s), 3,97 (2H, t, *J* = 5,8 Hz), 4,45 (2H, t, *J* = 5,5 Hz), 7,07 (1H, s), 7,45 (3H, m), 7,64 (1H, d, *J* = 10,5 Hz), 7,90 (1H, s a), 8,19 (1H, dd, *J* = 8,9, 6,3 Hz), 8,33 (1H, s a), 12,30 (1H, s a).

55 *Ejemplo 6: Monoclorhidrato de 2,4-diamino-6-etil-5-(3-(1-indolil)propoxi)pirimidina.*

Se proporciona a continuación un procedimiento representativo para la preparación de monoclorhidrato de 2,4-diamino-6-etil-5-(3-(1-indolil)propoxi)pirimidina:

60 a) 1-(3-Bromopropil)indol:

Se añadió una solución de indol (1,17 g, 10 mmol) en DMF anhidra (5 ml) a 0 °C a una suspensión de hidruro de sodio (0,48 g, 11 mmol, 55 %) en DMF anhidra (3 ml). Se agitó la mezcla de reacción a 25 °C durante 30 minutos. Se añadió 1,3-dibromopropano (2,04 ml, 20 mmol) a 0 °C y se agitó la reacción a 0 °C hasta que se consumió el material de partida. Se neutralizó la reacción con HCl diluido, se extrajo con acetato de etilo y se evaporó. Se purificó el producto bruto por cromatografía en columna de SiO<sub>2</sub> con acetato de etilo al 10 % en hexano como eluyente. Se

obtuvo el producto en forma de un aceite amarillo claro (0,9048 g, 38 %). RMN-<sup>1</sup>H (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>), 2,38 (2H, m), 3,34 (2H, t, *J* = 6,1 Hz), 4,37 (2H, t, *J* = 6,3 Hz), 6,57 (1H, d, *J* = 3,0 Hz), 7,19 (2H, m), 7,28 (1H, m), 7,43 (1H, d, *J* = 8,1 Hz), 7,69 (1H, d, *J* = 7,8 Hz).

5 b) 2,4-Diamino-6-etil-5-(3-(1-indolil)propoxi)pirimidina:

Se añadió 2,4-diamino-6-etil-5-hidroxipirimidina (0,4625 g, 3 mmol) a una solución agitada de hidróxido de litio monohidratado (0,3147 g, 7,5 mmol) en DMF (2 ml) y se agitó la mezcla de reacción durante 1 hora. Se añadió una solución de 1-(3-bromopropil)indol (0,7144 g, 3 mmol) en DMF (1 ml) y se dejó agitar la mezcla de reacción a 25 °C durante una noche. Se diluyó la reacción con diclorometano y se extrajo con agua. Se evaporó la capa de diclorometano y se recristalizó el residuo con metanol acuoso. Se obtuvo el producto en forma de un sólido ligeramente amarillo (0,4484 g, 48 %). RMN-<sup>1</sup>H (DMSO-*d*<sub>6</sub>): 1,02 (3H, t, *J* = 7,5 Hz), 2,20 (2H, m), 2,32 (2H, c, *J* = 7,5 Hz), 3,60 (2H, t, *J* = 6,3 Hz), 4,34 (2H, t, *J* = 7,2 Hz), 5,56 (2H, s), 6,07 (2H, s), 6,43 (1H, d, *J* = 3,1 Hz), 7,01 (1H, m), 7,13 (1H, m), 7,40 (1H, d, *J* = 3,1 Hz), 7,50 (1H, d, *J* = 8,3 Hz), 7,54 (1H, d, *J* = 7,8 Hz).

15 c) Monoclorhidrato de 2,4-diamino-6-etil-5-(3-(1-indolil)propoxi)pirimidina:

Se suspendió 2,4-diamino-6-etil-5-(3-(1-indolil)propoxi)pirimidina (0,1557 g, 0,5 mmol) en metanol (1 ml) y se añadió 1 equivalente de HCl concentrado. Se obtuvo el compuesto del título después de evaporación y trituración del residuo con acetonitrilo en forma de un sólido cristalino blanquecino (0,1670 g, 96 %). RMN-<sup>1</sup>H (DMSO-*d*<sub>6</sub>): 1,09 (3H, t, *J* = 7,5 Hz), 2,26 (2H, m), 2,44 (2H, c, *J* = 7,5 Hz), 3,71 (2H, t, *J* = 6,4 Hz), 4,33 (2H, t, *J* = 7,1 Hz), 6,45 (1H, d, *J* = 2,8 Hz), 7,02 (1H, m), 7,14 (1H, m), 7,40 (2H, m), 7,50 (1H, d, *J* = 8,1 Hz), 7,55 (1H, d, *J* = 7,8 Hz), 7,82 (1H, s), 8,32 (1H, s), 12,33 (1H, s).

25 *Ejemplo 7: 2,4-Diamino-6-etil-5-(3-(2-(3-carboxipropoxi)fenoxi)propoxi)pirimidina (P135) y su éster etílico (P217) (véase la Figura 6).*

a) 4-(2-Hidroxifenoxi)butanoato de etilo:

30 Se añadió lentamente hidruro de sodio (1,2 g, 50 mmol) a una solución de pirocatecol (5,51 g, 50 mmol) en DMF seca (30 ml) a 0 °C. Después de agitar a 25 °C durante 4 horas, se calentó la mezcla de reacción a 65-70 °C durante 1 hora seguido de la adición de 4-bromobutirato de etilo (10,7 ml, 75 mmol). Se dejó agitar entonces la mezcla de reacción a esta temperatura durante 6 horas. Tras inactivar con agua, la extracción con diclorometano y evaporación dieron el producto bruto, que se purificó por cromatografía en columna eluyendo con 87 % de hexano: 10 % de CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>: 3 % de EtOAc. La cristalización con hexano facilitó un sólido blanco con 55 % de rendimiento (6,17 g, p.f. 37,2-38,4 °C). RMN-<sup>1</sup>H (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>): 1,26 (3H, t, *J* = 7,1 Hz), 2,17 (2H, m), 2,52 (2H, t, *J* = 7,0 Hz), 4,09 (2H, t, *J* = 6,0 Hz), 4,16 (2H, c, *J* = 7,1 Hz), 6,81-6,89 (3H, m), 6,92-6,94 (1H, m).

40 b) 4-(2-(3-Bromopropoxi)fenoxi)butanoato de etilo:

Se añadió lentamente hidruro de sodio (0,6 g, 25 mmol) a una solución agitada de 4-(2-hidroxifenoxi)butanoato de etilo (5,61 g, 25 mmol) en DMF (25 ml) a 0 °C y se dejó agitar entonces la solución a 0 °C durante 4 horas. Se añadió 1,3-dibromopropano (3,80 ml, 37,5 mmol) a la solución agitada a 65-70 °C. Se continuó agitando la solución resultante a 65-70 °C durante 3 horas. El procesamiento y purificación normales por cromatografía en columna de gel de sílice dieron un compuesto bromado en forma de un sólido blanco con 60 % de rendimiento (5,18 g, p.f. 31-32,6 °C, CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>/hexano). RMN-<sup>1</sup>H (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>): 1,25 (3H, t, *J* = 7,1 Hz), 2,13 (2H, m), 2,34 (2H, m), 2,54 (2H, t, *J* = 7,3 Hz), 3,64 (2H, t, *J* = 6,4 Hz), 4,04 (2H, t, *J* = 6,2 Hz), 4,10-4,15 (4H, m), 6,99-6,93 (4H, m).

50 c) 2,4-Diamino-6-etil-5-(3-(2-(3-carboxipropoxi)fenoxi)propoxi)pirimidina:

Se añadió 2,4-diamino-6-etil-5-hidroxipirimidina (0,4625 g, 3 mmol) a una solución agitada de hidróxido de litio monohidratado (0,4406 g, 10,5 mmol) en DMF (4 ml) y se agitó la mezcla de reacción a 25 °C durante 1 hora. Se añadió una solución de 4-(2-(3-bromopropoxi)fenoxi)butanoato de etilo (1,0357 g, 3 mmol) en DMF (1 ml) y se dejó agitar la mezcla de reacción a 25 °C durante una noche. Se retiró parcialmente la DMF a presión reducida dando un residuo. Se diluyó el residuo con agua y se extrajo con diclorometano. Se neutralizó la capa acuosa con HCl diluido dando un sólido blanco. La recristalización con acetona facilitó la diaminopirimidina deseada en forma de un sólido blanco (0,6911 g, 59 %, p.f. 204-206 °C). RMN-<sup>1</sup>H (400 MHz, DMSO-*d*<sub>6</sub>): 1,10 (3H, t, *J* = 7,5 Hz), 1,91 (2H, m), 2,14 (2H, m), 2,31-2,39 (4H, m), 3,78 (2H, t, *J* = 6,1 Hz), 3,96 (2H, t, *J* = 6,4 Hz), 4,13 (2H, t, *J* = 6,1 Hz), 5,60 (2H, s), 6,09 (2H, s), 6,86-6,90 (2H, m), 6,95-7,01 (2H, m).

60 d) Clorhidrato de 2,4-diamino-6-etil-5-(3-(2-(3-carboxipropoxi)fenoxi)propoxi)pirimidina:

Se añadió un equivalente de HCl concentrado a una suspensión de 2,4-diamino-6-etil-5-(3-(2-(3-carboxipropoxi)fenoxi)propoxi)pirimidina (0,3904 g, 1 mmol) en agua (1 ml). Se obtuvo el compuesto del título, después de trituración de la mezcla de reacción con dietiléter, en forma de un sólido cristalino blanco (0,4055 g, 95 %). RMN-<sup>1</sup>H (400 MHz, DMSO-*d*<sub>6</sub>): 1,09 (3H, t, *J* = 7,5 Hz), 1,90 (2H, m), 2,18 (2H, m), 2,38 (2H, t, *J* = 7,3 Hz), 2,48



(2H, c,  $J = 7,5$  Hz), 3,89 (2H, t,  $J = 6,1$  Hz), 3,95 (2H, t,  $J = 6,4$  Hz), 4,12 (2H, t,  $J = 6,0$  Hz), 6,86-6,90 (2H, m), 6,95-7,02 (2H, m), 7,81 (1H, s a), 8,14 (1H, s a), 8,18 (1H, s a), 12,34 (1H, s a).

e) 2,4-Diamino-6-etil-5-(3-(2-(3-etoxicarbonilpropoxi)fenoxi)propoxi)pirimidina:

Se añadió ortoformiato de trietilo (2 ml) a una solución de 2,4-diamino-6-etil-5-(3-(2-(3-carboxipropoxi)fenoxi)propoxi)pirimidina (0,3904 g, 1 mmol) y una cantidad catalítica de  $H_2SO_4$  conc. en EtOH (4 ml) y se dejó agitar la solución a 25 °C durante 8 horas. Se neutralizó la mezcla de reacción con  $K_2CO_3$  y se evaporó hasta sequedad. Se diluyó el producto bruto con agua y se extrajo con  $CH_2Cl_2$ . La evaporación dio el éster deseado en forma de un semisólido blanco (0,2720 g, 65 %). RMN- $^1H$  (500 MHz,  $DMSO-d_6$ ): 0,99 (3H, t,  $J = 7,5$  Hz), 1,15 (3H, t,  $J = 7,1$  Hz), 1,93 (2H, m), 2,13 (2H, m), 2,33 (2H, c,  $J = 7,5$  Hz), 2,45 (2H, t,  $J = 7,3$  Hz), 3,78 (2H, t,  $J = 6,0$  Hz), 3,95 (2H, t,  $J = 6,3$  Hz), 4,03 (2H, c,  $J = 7,1$  Hz), 4,13 (2H, t,  $J = 6,0$  Hz), 5,54 (2H, s), 6,07 (2H, s), 6,87-6,90 (2H, m), 6,95-7,01 (2H, m).

f) Clorhidrato de 2,4-diamino-6-etil-5-(3-(2-(3-etoxicarbonilpropoxi)fenoxi)propoxi)pirimidina:

Se añadió un equivalente de HCl concentrado a una suspensión de 2,4-diamino-6-etil-5-(3-(2-(3-etoxicarbonilpropoxi)fenoxi)propoxi)pirimidina (0,4185 g, 1 mmol) en EtOH (1 ml). Se obtuvo el compuesto del título, después de trituración de la mezcla de reacción con dietiléter, en forma de un sólido cristalino blanco (0,4322 g, 95 %). RMN- $^1H$  (500 MHz,  $DMSO-d_6$ ): 1,09 (3H, t,  $J = 7,6$  Hz), 1,15 (3H, t,  $J = 7,1$  Hz), 1,93 (2H, m), 2,18 (2H, m), 2,44 (2H, t,  $J = 7,4$  Hz), 2,49 (2H, c,  $J = 7,7$  Hz), 3,89 (2H, t,  $J = 6,1$  Hz), 3,95 (2H, t,  $J = 6,3$  Hz), 4,04 (2H, c,  $J = 7,1$  Hz), 4,12 (2H, t,  $J = 5,7$  Hz), 6,87-6,90 (2H, m), 6,95-7,01 (2H, m), 7,43 (2H, s a), 7,83 (1H, s), 8,33 (1H, s), 12,39 (1H, s).

*Ejemplo 8: 2,4-Diamino-6-etil-5-(3-(2-(2-carboxietil)fenoxi)propoxi)pirimidina (P218) y su éster etílico (P195) (véase la Figura 7).*

a) 3-(2-Hidroxifenil)propanoato de metilo:

Se añadió una cantidad catalítica de  $H_2SO_4$  conc. en metanol seco (300 ml) a una solución agitada de dihidrocumarina (10 ml, 78,9 mmol) y se calentó entonces la mezcla a 55 °C durante 8 horas. Se evaporó el metanol hasta sequedad dando el producto bruto, que se sometió a neutralización con  $K_2CO_3$ . Se diluyó el residuo con agua y se extrajo con diclorometano. La purificación del producto bruto por cromatografía en columna (20 % de  $CH_2Cl_2$ : 3 % de EtOAc: 77 % de hexano como eluyente) dio el éster deseado en forma de un aceite incoloro (12,80 g, 90 %). RMN- $^1H$  (400 MHz,  $CDCl_3$ ): 2,71 (3H, t,  $J = 6,4$  Hz), 2,89 (2H, t,  $J = 6,4$  Hz), 3,67 (3H, s), 6,83-6,87 (2H, m), 7,06-7,12 (2H, m).

b) 3-(2-(3-Bromopropoxi)fenil)propanoato de metilo:

Se añadió azodicarboxilato de diisopropilo (2,4 ml, 12 mmol) a una solución de 3-(2-hidroxifenil)propanoato de metilo (1,80 g, 10 mmol), trifenilfosfina (3,15 g, 12 mmol) y 3-bromo-1-propanol (1,1 ml, 12 mmol) en tetrahidrofurano seco (30 ml) a 25 °C durante 20 minutos bajo nitrógeno y se dejó agitar la mezcla de reacción durante 2 horas adicionales. Tras la evaporación de la capa de tetrahidrofurano, se dio el producto bruto, que se sometió a purificación por cromatografía en columna de gel de sílice, eluyendo con una mezcla de hexano:  $CH_2Cl_2$ : EtOAc (8:1,7:0,3). Se obtuvo el compuesto bromado en forma de un aceite amarillo (2,26 g, 75 %). RMN- $^1H$  (400 MHz,  $CDCl_3$ ): 2,33 (2H, m), 2,58 (2H, t,  $J = 7,8$  Hz), 2,92 (2H, t,  $J = 7,8$  Hz), 3,61 (2H, t,  $J = 6,4$  Hz), 3,65 (3H, s), 4,10 (2H, t,  $J = 5,7$  Hz), 6,84 (1H, d,  $J = 8,4$  Hz), 6,88 (1H, d,  $J = 7,3$  Hz), 7,13-7,19 (2H, m).

c) 2,4-Diamino-6-etil-5-(3-(2-(2-carboxietil)fenoxi)propoxi)pirimidina:

Se añadió 2,4-diamino-6-etil-5-hidroxipirimidina (0,4625 g, 3 mmol) a una solución agitada de hidróxido de litio monohidratado (0,4406 g, 10,5 mmol) en DMF (4 ml) y se agitó la mezcla de reacción a 25 °C durante 1 hora. Se añadió una solución de 3-(2-(3-bromopropoxi)fenil)propanoato de metilo (0,9035 g, 3 mmol) en DMF (1 ml) y se dejó agitar la mezcla de reacción a 25 °C durante una noche. Se retiró parcialmente la DMF a presión reducida dando un residuo. Se diluyó el residuo con agua seguido de extracción con diclorometano. Se neutralizó la capa acuosa con HCl dil. dando un sólido blanco. La recrystalización con acetona facilitó la diaminopirimidina deseada en forma de un sólido blanco (0,6271 g, 58 %, p.f. 155,5-157,5 °C). RMN- $^1H$  (400 MHz,  $DMSO-d_6$ ): 1,04 (3H, t,  $J = 7,6$  Hz), 2,19 (2H, m), 2,39 (2H, c,  $J = 7,5$  Hz), 2,46 (2H, t,  $J = 7,5$  Hz), 2,78 (2H, t,  $J = 7,7$  Hz), 3,83 (2H, t,  $J = 6,1$  Hz), 4,15 (2H, t,  $J = 5,9$  Hz), 6,29 (2H, s a), 6,85 (1H, t,  $J = 7,4$  Hz), 6,96 (2H, s a), 6,98 (1H, d,  $J = 8,1$  Hz), 7,14-7,19 (2H, m).

d) Clorhidrato de 2,4-diamino-6-etil-5-(3-(2-(2-carboxietil)fenoxi)propoxi)pirimidina:

Se añadió un equivalente de HCl concentrado a una suspensión de 2,4-diamino-6-etil-5-(3-(2-(2-carboxietil)fenoxi)propoxi)pirimidina (0,3604 g, 1 mmol) en agua (1 ml). Se obtuvo el compuesto del título, después de trituración de la mezcla de reacción con dietiléter, en forma de un sólido cristalino blanco (0,3770 g, 95 %). RMN- $^1H$  (400 MHz,  $DMSO-d_6$ ): 1,12 (3H, t,  $J = 7,5$  Hz), 2,22 (2H, t,  $J = 5,8$  Hz), 2,44-2,52 (4H, m), 2,78 (2H, t,  $J = 7,5$  Hz), 3,89 (2H, t,  $J = 5,9$  Hz), 4,14 (2H, t,  $J = 5,5$  Hz), 6,85 (1H, t,  $J = 7,3$  Hz), 6,98 (1H, d,  $J = 8,1$  Hz), 7,14-7,19 (2H, m),

7,41 (2H, s), 7,85 (1H, s), 8,31 (1H, s), 12,11 (1H, s a), 12,54 (1H, s).

e) 2,4-Diamino-6-etil-5-(3-(2-(2-etoxicarboniletil)fenoxi)propoxi)pirimidina

5 Se añadió ortoformiato de trietilo (2 ml) a una solución de 2,4-diamino-6-etil-5-(3-(2-(2-carboxietil)fenoxi)propoxi)pirimidina (0,3604 g, 1 mmol) y una cantidad catalítica de H<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> conc. en EtOH (4 ml) y se dejó agitar la mezcla a 25 °C durante 8 horas. Se neutralizó la mezcla de reacción con K<sub>2</sub>CO<sub>3</sub> y se evaporó hasta sequedad. Se diluyó el producto bruto con agua y se extrajo con CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>. La evaporación hasta sequedad dio el éster deseado en forma de un sólido blanco (0,3496 g, 90 %, pf. 124,5-125,5 °C). RMN-<sup>1</sup>H (500 MHz, DMSO-*d*<sub>6</sub>): 1,24 (3H, t, *J* = 7,3 Hz), 1,26 (3H, t, *J* = 7,7 Hz), 2,26 (2H, m), 2,59 (2H, c, *J* = 7,7 Hz), 2,62 (2H, t, *J* = 7,7 Hz), 2,95 (2H, t, *J* = 7,7 Hz), 3,98 (2H, t, *J* = 6,0 Hz), 4,13 (2H, c, *J* = 7,1 Hz), 4,27 (2H, t, *J* = 5,7 Hz), 5,17 (2H, s a), 5,28 (2H, s a), 6,90 (1H, d, *J* = 8,2 Hz), 6,93 (1H, t, *J* = 7,5 Hz), 7,17 (1H, dd, *J* = 7,4, 1,4 Hz), 7,22 (1H, dt, *J* = 7,8, 1,5 Hz).

f) Clorhidrato de 2,4-diamino-6-etil-5-(3-(2-(2-etoxicarboniletil)fenoxi)propoxi)pirimidina:

15 Se añadió 1 equivalente de HCl concentrado a una suspensión de 2,4-diamino-6-etil-5-(3-(2-(2-etoxicarboniletil)fenoxi)propoxi)pirimidina (0,3885 g, 1 mmol) en EtOH (1 ml). Se obtuvo el compuesto del título, después de trituración de la mezcla de reacción con dietiléter, en forma de un sólido cristalino blanco (0,4037 g, 95 %). RMN-<sup>1</sup>H (400 MHz, DMSO-*d*<sub>6</sub>): 1,10 (3H, t, *J* = 7,8 Hz), 1,13 (3H, t, *J* = 7,1 Hz), 2,22 (2H, m), 2,47-2,55 (m, 4H), 2,81 (2H, t, *J* = 7,6 Hz), 3,89 (2H, t, *J* = 6,2 Hz), 4,02 (2H, c, *J* = 7,1 Hz), 4,15 (2H, t, *J* = 5,8 Hz), 6,85 (1H, t, *J* = 7,4 Hz), 6,99 (1H, d, *J* = 8,1 Hz), 7,14 (1H, d, *J* = 8,2 Hz), 7,18 (1H, t, *J* = 7,5 Hz), 7,38 (2H, s), 7,85 (1H, s a), 8,14 (1H, s), 12,32 (1H, s).

25 *Ejemplo 9: 2,4-Diamino-6-etil-5-(3-(6-(3-carboxipropoxi)-2-metilquinolin-4-iloxi)-propoxi)pirimidina (P169) y su éster etílico (P219) (véase la Figura 8).*

a) 6-(3-Etoxicarbonilpropoxi)-2-metilquinolin-4-ol:

30 Se añadió una cantidad catalítica de ácido clorhídrico a una mezcla agitada de 4-(4-aminofenoxi)butanoato de etilo (3,12 g, 14 mmol) y éster acetoacético (1,82 g, 14 mmol) y se cicló en difeniléter a reflujo como se describe en el Ejemplo 5a. Se obtuvo el producto en forma de un sólido amarillo claro (1,70 g, 42 %). RMN-<sup>1</sup>H (400 MHz, DMSO-*d*<sub>6</sub>): 1,32 (3H, t, *J* = 7,1 Hz), 2,15 (2H, m), 2,50 (3H, s), 2,62 (2H, t, *J* = 7,3 Hz), 4,21 (4H, m), 6,09 (1H, s), 7,42 (1H, dd, *J* = 9,0, 2,7 Hz), 7,58 (1H, d, *J* = 2,7 Hz), 7,65 (1H, d, *J* = 9,0 Hz), 11,8 (1H, s).

35 b) Bromuro de 3-(6-(3-etoxicarbonilpropoxi)-2-metilquinolin-4-iloxi)propilo:

40 Se realizó una reacción entre 6-(3-etoxicarbonilpropoxi)-2-metilquinolin-4-ol (1,157 g, 4 mmol), 1,3-dibromopropano (3,230 g, 16 mmol) y carbonato de potasio anhidro (0,663 g, 4,8 mmol) en acetona de forma similar a la descrita en el Ejemplo 5b. Se obtuvo el compuesto esperado en forma de un sólido blanco (0,903 g, 55 %). RMN-<sup>1</sup>H (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>): 1,25 (3H, t, *J* = 7,2 Hz), 2,18 (2H, m), 2,56 (4H, m), 2,65 (3H, s), 3,67 (2H, t, *J* = 6,3 Hz), 4,14 (4H, m), 4,31 (2H, t, *J* = 5,8 Hz), 6,61 (s, 1H), 7,29 (1H, dd, *J* = 9,1, 2,6 Hz), 7,36 (1H, d, *J* = 2,6 Hz), 7,85 (1H, d, *J* = 9,1 Hz).

c) 2,4-Diamino-6-etil-5-(3-(6-(3-etoxicarbonilpropoxi)-2-metilquinolin-4-iloxi)propoxi)pirimidina:

45 Se agitó una mezcla de 2,4-diamino-6-etil-5-hidroxipirimidina (0,308 g, 2,0 mmol), hidróxido de potasio (0,123 g, 2,2 mmol) y bromuro de 3-(6-(3-etoxicarbonilpropoxi)-2-metilquinolin-4-iloxi)propilo (0,821 g, 2,0 mmol) en DMF a 25 °C durante una noche. Se evaporó la DMF hasta sequedad y se purificó el residuo por cromatografía en columna sobre gel de sílice (4 % de MeOH: 96 % de CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> como eluyente). Se obtuvo el producto en forma de un sólido amarillo claro (0,3578 g, 37 %). RMN-<sup>1</sup>H (400 MHz, DMSO-*d*<sub>6</sub>): 0,90 (3H, t, *J* = 7,5 Hz), 1,16 (3H, t, *J* = 7,1 Hz), 2,08 (2H, m), 2,28 (4H, m), 2,48 (2H, t, *J* = 7,0 Hz), 2,56 (3H, s), 3,86 (2H, t, *J* = 5,8 Hz), 4,06 (4H, m), 4,41 (2H, t, *J* = 5,8 Hz), 5,53 (2H, s), 6,11 (2H, s), 6,93 (1H, s), 7,31 (1H, dd, *J* = 9,1, 2,6 Hz), 7,37 (1H, d, *J* = 2,6 Hz), 7,76 (1H, d, *J* = 9,1 Hz).

d) 2,4-Diamino-6-etil-5-(3-(6-(3-carboxipropoxi)-2-metilquinolin-4-iloxi)propoxi)pirimidina:

55 Se agitó una suspensión del éster etílico obtenido en la etapa (c) (0,314 g, 0,65 mmol) y solución acuosa de KOH (10 equiv) a 25 °C durante una noche. Se neutralizó la solución por la adición de HCl diluido. Se separó el precipitado formado por filtración y se secó en una estufa a 80 °C, dando un sólido amarillo claro (0,2487 g, 84 %). RMN-<sup>1</sup>H (400 MHz, DMSO-*d*<sub>6</sub>): 0,91 (3H, t, *J* = 7,5 Hz), 1,98 (2H, m), 2,29 (4H, m), 2,41 (2H, t, *J* = 7,2 Hz), 2,56 (3H, s), 3,86 (2H, t, *J* = 5,5 Hz), 4,05 (2H, t, *J* = 5,9 Hz), 4,40 (2H, t, *J* = 5,3 Hz), 5,67 (2H, s), 6,24 (2H, s), 6,94 (1H, s), 7,33 (2H, m), 7,75 (1H, d, *J* = 9,1 Hz).

e) Monoclorhidrato de 2,4-diamino-6-etil-5-(3-(6-(3-etoxicarbonilpropoxi)-2-metilquinolin-4-iloxi)propoxi)pirimidina:

65 Se añadió 1 equivalente de ácido clorhídrico a una suspensión agitada de 2,4-diamino-6-etil-5-(3-(6-(3-etoxicarbonilpropoxi)-2-metilquinolin-4-iloxi)propoxi)pirimidina obtenida en la etapa (c) (0,179 g, 0,37 mmol) en etanol (0,5 ml) a 25 °C. Después de la evaporación de disolvente y trituración con acetona, se obtuvo el producto en forma

de un sólido cristalino blanco (0,117 g, 61 %). RMN-<sup>1</sup>H (400 MHz, DMSO-*d*<sub>6</sub>): 0,90 (3H, t, *J* = 7,5 Hz), 1,15 (3H, t, *J* = 7,0 Hz), 2,00 (2H, m), 2,35 (4H, m), 2,40 (2H, m), 2,70 (3H, s), 3,85 (2H, t, *J* = 6,0 Hz), 4,02 (2H, c, *J* = 7,0 Hz), 4,10 (2H, t, *J* = 6,0 Hz), 4,52 (2H, m), 7,25 (s, 1H), 7,42 (3H, m), 7,90 (1H, s a), 8,00 (1H, d, *J* = 10 Hz), 8,30 (1H, s a).

5 f) Monoclorhidrato de 2,4-diamino-6-etil-5-(3-(6-(3-carboxipropoxi)-2-metilquinolin-4-iloxi)propoxi)pirimidina

Se sintetizó el compuesto de forma similar a (e). Después de la evaporación de disolvente y trituración con acetona, se obtuvo el producto en forma de un sólido cristalino blanco con rendimiento cuantitativo. RMN-<sup>1</sup>H (400 MHz, DMSO-*d*<sub>6</sub>): 1,00 (3H, t, *J* = 7,5 Hz), 1,99 (2H, m), 2,37 (2H, m), 2,41 (4H, m), 2,63 (3H, s), 3,97 (2H, t, *J* = 6,0 Hz), 4,02 (2H, c, *J* = 7,0 Hz), 4,08 (2H, t, *J* = 6,0 Hz), 4,45 (2H, t, *J* = 5,3 Hz), 7,07 (s, 1H), 7,40 (3H, m), 7,86 (1H, d, *J* = 9,0 Hz), 7,90 (1H, s a), 8,00 (1H, d, *J* = 10 Hz), 8,25 (1H, s a).

*Ejemplo 10: Principio de diseño de compuesto.*

15 Se diseñaron los compuestos mediante un procedimiento iterativo basado en la consideración de las siguientes propiedades de compuesto: interacción con la enzima diana (es decir, DHFR plasmoidal) modelizada usando estructuras cristalinas derivadas experimentalmente, actividades antimaláricas *in vitro* e *in vivo*, estabilidad metabólica, biodisponibilidad oral y propiedades farmacocinéticas. Las estructuras de compuestos específicos complejados con la enzima de tipo silvestre y mutante cuádruple se determinaron mediante difracción de rayos X por un procedimiento conocido (véase Yuvaniyama y col., (2003) Nat. Struct. Biol. 10: 357-365). Este proceso proporciona información espacial y electrónica sobre el sitio activo de DHFR que se usó en el diseño y optimización de compuestos químicos con alta afinidad y especificidad por DHFR de *P. falciparum* de tipo silvestre y mutante cuádruple. Usando ciclos iterativos, pudieron sintetizarse nuevos inhibidores diseñados, cocristalizarse con la enzima DHFR y estudiarse usando difracción de rayos X para proporcionar una determinación experimental de exactamente cómo cada compuesto se une al sitio activo de DHFR. Basándose en estos datos, pueden hacerse entonces modificaciones estructurales del inhibidor para potenciar adicionalmente la unión a la enzima diana. Esto conducía a la comprensión de los requisitos básicos que son necesarios para una unión efectiva de los compuestos al sitio activo de la enzima, es decir, la enzima de tipo silvestre y mutante resistente como se describen en el Ejemplo 11 siguiente. Se midieron las afinidades de los compuestos por las enzimas de tipo silvestre y mutante como valores de *K<sub>i</sub>* (véase el Ejemplo 12). Se midieron las actividades inhibitoras contra *Plasmodium falciparum* por un procedimiento *in vitro* (véase el Ejemplo 13). Además, se midió la citotoxicidad de los compuestos y se determinó que era mínima (véase el Ejemplo 14). Se midieron también las actividades *in vivo* de los compuestos contra *P. chabaudi* AS y ASP (es decir, cepas sensibles a pirimetamina y resistente a pirimetamina, respectivamente) después de la administración oral (véase el Ejemplo 15). Se midió la biodisponibilidad de los compuestos en ratas y ratones en el Ejemplo 16. Se consideraron entonces los resultados obtenidos conjuntamente para optimizar las propiedades de los compuestos: alta afinidad de unión por enzimas DHFR de tipo silvestre y mutante (bajo valor de *K<sub>i</sub>*), actividades antimaláricas efectivas tanto contra *P. falciparum in vitro*, especialmente los parásitos resistentes a antifolato (bajo valor de *Cl<sub>50</sub>*) como *P. chabaudi in vivo* (bajo valor de *DE<sub>90</sub>*), y buena biodisponibilidad oral de los compuestos.

40 *Ejemplo 11: Requisitos básicos de los compuestos efectivos.*

Se diseñaron los compuestos de tal modo que tengan la fórmula general Het-X-R (I), donde -X-R es una cadena lateral flexible de un anillo heterocíclico seleccionado de pirimidina, 1,3,5-triazina, quinazolina y análogos saturados o parcialmente saturados de las mismas. La flexibilidad era necesaria para poder evitar cualquier impedimento estérico entre la cadena lateral y el residuo mutado en la posición 108 (serina a asparagina) de la enzima mutante. Además, otras mutaciones causaban cambios adicionales en el sitio activo que requerían una optimización adicional de la cadena lateral. Se mostró que los compuestos con buenas afinidades por las dianas (véanse los Ejemplos 3 y 8) eran activos tanto *in vitro* como *in vivo* y mostraron además ser suficientemente biodisponibles.

50 *Ejemplo 12: Actividades inhibitorias enzimáticas*

La presente invención proporciona compuestos derivados de 2,4-diaminopirimidina, y sales farmacéuticamente aceptables de los mismos, para inhibir enzimas dihidrofolato reductasa (DHFR) de *P. falciparum* incluyendo de tipo silvestre (WT), mutantes dobles (C59R+S108N), mutantes triples (N51I+C59R+S108N, C59R+S108N+I164L) y mutantes cuádruples (N51I+C59R+S108N+I164L). Se prepararon WT, mutantes doble, triple y cuádruple con la ayuda de un sistema de expresión de *E. coli* (*E. coli* BL21(DE3)pLysS) que contiene los correspondientes genes. Se determinó espectrofotométricamente la actividad de las enzimas a 25 °C. La reacción (1 ml) contenía tampón 1xDHFR (TES 50 mM, pH 7,0, β-mercaptoetanol 75 mM, seroalbúmina bovina 1 mg/ml), 100 μM de cada uno de sustrato dihidrofolato y cofactor NADPH y una cantidad apropiada de enzima purificada por afinidad para iniciar la reacción (0,001-0,005 unidades en tampón fosfato que contiene KCl 50 mM).

Se investigó la inhibición de las diversas enzimas (p. ej., WT, mutante doble, triple y cuádruple, anteriores) por los compuestos en una placa de 96 pocillos con 200 μl de la mezcla anterior en presencia de antifolato. Se siguió la cinética a 340 nm. Se determinaron los valores de *K<sub>i</sub>* de los inhibidores para las enzimas de tipo silvestre y mutante usando la siguiente ecuación:

$CI_{50} = K_i (1 + ([S]/K_m))$ , donde  $CI_{50}$  es la concentración de inhibidor que inhibe un 50 % de la actividad enzimática en condiciones ensayo estándar y  $K_m$  es la constante de Michaelis para el sustrato dihidrofolato.

- 5 Las constantes de inhibición ( $K_i$ ) de los compuestos contra las enzimas de tipo silvestre y mutantes de dihidrofolato reductasa (DHFR) de *Plasmodium falciparum* (DHFR Pf) se resumen en la Tabla 3 siguiente. Los valores bajos de  $K_i$  indican una unión fuerte, consistentemente con estructuras cocrystalinas de rayos X que muestran interacciones óptimas entre los compuestos y los sitios activos enzimáticos, incluyendo interacciones hidrófobas, de van der Waals, polares y de carga-carga. Por ejemplo, la introducción de una cadena lateral carboxílica proporciona unión adicional a R122 en el sitio activo, dando por tanto un menor valor de  $K_i$  que su comparativa sin una cadena lateral carboxílica.

**Tabla 3: Constantes de inhibición ( $K_i$ ) de compuestos derivados de 2,4-diaminopirimidina para unión a DHFR Pf de tipo silvestre y mutantes.**

Ejemplos	$K_i$ -DHFR Pf (nM)				
	WT	C59R+S108N	N51I+C59R +S108N	C59R+S108N +I164L	N51I+C59R +S108N+I164L
Pirimetamina	0,6 ± 0,2	53,9 ± 6,5	67,1 ± 4,2	112,37 ± 17,49	385,0 ± 163,0
P65	0,49 ± 0,1	3,15 ± 0,13	2,61 ± 0,22	4,21 ± 0,23	5,59 ± 0,1
P111	0,92 ± 0,13	1,23 ± 0,12	1,20 ± 0,05	5,02 ± 0,44	4,07 ± 0,72
P112	$K_i$ -DHFR Pf (nM)				
	1,49 ± 0,13	2,22 ± 0,37	3,27 ± 0,21	2,86 ± 0,62	4,61 ± 0,38
P113	1,21 ± 0,17	1,86 ± 0,11	1,82 ± 0,17	3,06 ± 0,21	4,33 ± 0,28
P134	1,19 ± 0,12	nd	nd	nd	3,04 ± 0,27
P138	1,05 ± 0,07	1,45 ± 0,23	1,62 ± 0,13	1,96 ± 0,17	2,66 ± 0,46
P139	1,07 ± 0,14	1,61 ± 0,41	1,67 ± 0,17	1,59 ± 0,22	2,47 ± 0,33
P140	0,92 ± 0,11	1,74 ± 0,03	3,10 ± 0,38	4,12 ± 0,19	4,44 ± 0,66
P141	1,07 ± 0,07	1,31 ± 0,06	1,63 ± 0,06	2,46 ± 0,16	3,90 ± 0,22
P142	1,24 ± 0,10	2,50 ± 0,19	2,03 ± 0,10	3,86 ± 0,31	4,29 ± 0,48
P144	0,84 ± 0,05	3,22 ± 0,54	2,04 ± 0,21	2,44 ± 0,31	3,26 ± 0,58
P145	1,04 ± 0,03	2,30 ± 0,31	2,37 ± 0,19	3,52 ± 0,62	3,81 ± 0,03
P147	0,88 ± 0,10	2,19 ± 0,15	2,25 ± 0,22	3,16 ± 0,21	4,68 ± 0,33
P149	1,05 ± 0,18	2,37 ± 0,16	3,40 ± 0,15	3,66 ± 0,48	4,23 ± 1,06
P153	1,41 ± 0,13	nd	nd	nd	3,41 ± 0,27
P154	1,29 ± 0,14	nd	nd	nd	4,80 ± 0,36
P155	1,17 ± 0,08	nd	nd	nd	3,39 ± 0,08
P156	1,00 ± 0,15	nd	nd	nd	2,83 ± 0,16
P157	1,26 ± 0,24	nd	nd	nd	3,95 ± 0,06
P163	0,47 ± 0,06	nd	nd	nd	1,89 ± 0,35
P164	0,65 ± 0,09	nd	nd	nd	2,60 ± 0,43
P165	0,76 ± 0,03	nd	nd	nd	1,72 ± 0,11
P166	0,42 ± 0,06	nd	nd	nd	1,98 ± 0,09
P167	0,44 ± 0,04	nd	nd	nd	1,11 ± 0,12

P168	Ki-DHFR Pf (nM)				
	0,29 ± 0,02	nd	nd	nd	0,51 ± 0,06
P170	0,25 ± 0,07	nd	nd	nd	0,42 ± 0,04
P171	0,30 ± 0,07	nd	nd	nd	0,62 ± 0,11
P172	0,26 ± 0,03	nd	nd	nd	0,85 ± 0,03
P135	0,72 ± 0,03	0,98 ± 0,003	1,20 ± 0,05	2,54 ± 0,04	3,47 ± 0,09
P217	0,69 ± 0,10	nd	nd	nd	3,30 ± 0,52
P218	0,43 ± 0,07	nd	nd	nd	0,54 ± 0,12
P195	0,26 ± 0,02	nd	nd	nd	1,88 ± 0,13
P169	0,15 ± 0,04	nd	nd	nd	0,36 ± 0,01
P219	0,52 ± 0,08	nd	nd	nd	1,25 ± 0,22

nd= no determinado

*Ejemplo 13: Actividad in vitro contra P. falciparum.*

5 La invención proporciona compuestos derivados de 2,4-diaminopirimidina para el tratamiento de malaria, incluyendo malaria no resistente y farmacorresistente. Los compuestos pueden usarse solos o en combinación con sulfonamida, que actúan sobre la enzima DHPS en la ruta biosintética de folato, y/u otros agentes que pueden actuar mediante un mecanismo no antifolato. Se mantuvieron continuamente las cepas de *P. falciparum* en eritrocitos humanos a 37 °C bajo 3 % de CO<sub>2</sub> en medios de cultivo RPMI 1640 estándares suplementados con HEPES 25 mM, pH 7,4, 0,2 % de NaHCO<sub>3</sub>, gentamicina 40 µg/ml y 10 % de suero humano (Trager y col., (1976) Science 193: 673-675). Se determinó la actividad antimalárica *in vitro* usando el procedimiento de incorporación de [<sup>3</sup>H]-hipoxantina (Desjardins y col., (1979) Antimicrob. Agents Chemother. 16:710-718), que mide el crecimiento del parásito mediante la acumulación de un precursor metabólico, hipoxantina. Se disolvieron inicialmente los compuestos en DMSO y se diluyeron con los mismos medios de cultivo estándar. Se dispensaron alícuotas (25 µl) del fármaco de diferentes concentraciones en placas de 96 pocillos y se añadieron 200 µl de suspensión celular al 1,5 % de eritrocitos parasitados que contienen un 1-2 % de parasitemia. La concentración final de DMSO (0,1 %) no afectaba al crecimiento del parásito. Se incubaron las mezclas en una incubadora en 3 % de CO<sub>2</sub> a 37 °C. Después de 24 h de incubación, se añadieron 25 µl (0,25 µCi) de [<sup>3</sup>H]-hipoxantina a cada pocillo. Se incubaron adicionalmente los cultivos de parásito en las mismas condiciones durante 18-20 horas. Se recolectó el ADN de los parásitos sobre papel de filtro de vidrio. Se secaron al aire los filtros y se añadieron 20 µl de fluido de centelleo líquido. Se midió entonces la radiactividad sobre los filtros usando un contador de centelleo de microplaca. Se determinó la concentración de inhibidor que inhibía un 50 % del crecimiento del parásito (CI<sub>50</sub>) a partir de la curva sigmoidea obtenida representando los porcentajes de incorporación de [<sup>3</sup>H]-hipoxantina frente a las concentraciones de fármaco. Se muestran ejemplos de los compuestos de esta serie con actividad antimalárica activa contra DHFR de tipo silvestre y, en particular, contra parásitos portadores de enzimas DHFR mutantes simple, doble, triple y cuádruple en la Tabla 3 anterior.

15 La Tabla 4 siguiente muestra los resultados obtenidos con las siguientes cepas mutantes: K1CB1 (C59R+S108N), W2 (N511+C59R+S108N), Csl-2 (C59R+S108N+I164L) y V1/S (N511+C59R+S108N+I164L).

30 **Tabla 4: Actividades antiplasmódicas (CI<sub>50</sub>) de compuestos derivados de 2,4-diaminopirimidina contra *P. falciparum* portador de diversos tipos de DHFR: TM4/8.2 (tipo silvestre), K1CB1 (C59R+S108N), W2 (N511+C59R+S108N), Csl-2 (C59R+S108N+I164L) y V1/S (N511+C59R+S108N+I164L).**

Compuesto	CI <sub>50</sub> - <i>P.falciparum</i> (µM)				
	TM4/8.2 (WT)	K1CB1	W2	Csl-2	V1/S
Cloroquina	0,027	0,37	0,32	0,40	0,38
Dihidroartemisinina (nM)	1,69 ± 0,39	1,0 ± 0,57	0,59	1,1 ± 0,4	1,4
Pir	0,058 ± 0,03	> 50	39,88	nd	> 100
P065	0,35 ± 0,08	2,63 ± 0,98	1,43 ± 0,73	3,10	5,05 ± 0,47

ES 2 727 015 T3

Compuesto	CI <sub>50</sub> - <i>P.falciparum</i> (µM)				
	TM4/8.2 (WT)	K1CB1	W2	Csl-2	V1/S
P111	0,025 ± 0,018	0,4 ± 0,08	2,28 ± 0,9	nd	4,83 ± 0,18
P112	0,0013 ± 0,000	0,02 ± 0,01	0,021 ± 0,01	nd	0,07 ± 0,02
P113	0,004 ± 0,003	0,026 ± 0,01	0,013 ± 0,01	nd	0,050 ± 0,01
P134	0,0050 ± 0,001	0,038 ± 0,01	0,042 ± 0,01	0,23 ± 0,10	0,41 ± 0,43
P138	0,007 ± 0,003	0,018 ± 0,001	0,033 ± 0,02	0,028 ± 0,01	0,024 ± 0,002
P139	0,0022 ± 0,001	0,015 ± 0,003	0,011 ± 0,01	0,011 ± 0,01	0,0049 ± 0,003
P140	0,0027 ± 0,001	0,015 ± 0,01	0,024 ± 0,01	0,042 ± 0,005	0,055 ± 0,02
P141	0,0003 ± 0,000	0,00064 ± 0,0003	0,0042 ± 0,003	0,0037 ± 0,0016	0,0055 ± 0,004
P142	0,0023 ± 0,001	0,0040 ± 0,0003	0,005 ± 0,0036	0,0046 ± 0,003	0,0068 ± 0,003
P144	0,0017 ± 0,0008	0,039 ± 0,01	0,058 ± 0,02	0,31 ± 0,18	0,33 ± 0,14
P145	0,0051 ± 0,003	0,061 ± 0,02	0,18 ± 0,07	0,36 ± 0,12	0,23 ± 0,13
P147	0,0027 ± 0,002	0,0065 ± 0,003	0,011 ± 0,0004	0,01 ± 0,005	0,019 ± 0,008
P149	0,0032 ± 0,0007	0,0040 ± 0,0026	0,011 ± 0,01	0,028 ± 0,02	0,018 ± 0,007
P153	0,00025 ± 0,0001	0,00065 ± 0,0001	0,0012 ± 0,0003	0,0014 ± 0,0001	0,0046 ± 0,0005
P154	0,002 ± 0,0008	0,0057 ± 0,002	0,0069 ± 0,002	0,028 ± 0,02	0,023 ± 0,0045
P155	0,0037 ± 0,001	0,025 ± 0,01	0,016 ± 0,003	0,038 ± 0,01	0,057 ± 0,005
P156	0,0022 ± 0,001	0,0062 ± 0,002	0,0069 ± 0,003	0,021 ± 0,002	0,019 ± 0,009
P157	0,0024 ± 0,007	0,031 ± 0,01	0,007 ± 0,001	0,027 ± 0,01	0,036 ± 0,01
P163	0,0056 ± 0,001	0,040 ± 0,03	0,089 ± 0,06	0,11 ± 0,04	0,23 ± 0,11
P164	0,0030 ± 0,0008	0,024 ± 0,01	0,017 ± 0,01	0,026 ± 0,002	0,068 ± 0,03
P165	0,0017 ± 0,0004	0,033 ± 0,01	0,027 ± 0,0005	0,34 ± 0,26	0,16 ± 0,08
P166	0,0008 ± 0,00004	0,023 ± 0,02	0,034 ± 0,01	0,20 ± 0,12	0,14 ± 0,07
P167	0,0054 ± 0,001	0,0053 ± 0,002	0,0038 ± 0,002	0,0022 ± 0,001	0,005 ± 0,002
P168	0,022 ± 0,01	0,026 ± 0,03	0,033 ± 0,004	nd	0,032 ± 0,01
P169	0,00022 ± 0,00006	0,002 ± 0,0008	0,00085 ± 0,0002	nd	0,0031 ± 0,002
P170	0,043 ± 0,01	0,066 ± 0,02	0,042 ± 0,02	nd	0,056 ± 0,018

Compuesto	CI <sub>50</sub> - <i>P.falciparum</i> (µM)				
	TM4/8.2 (WT)	K1CB1	W2	Csl-2	V1/S
P171	<0,001	0,0033 ± 0,001	0,0022 ± 0,0005	nd	0,017 ± 0,005
P172	0,0043 ± 0,001	0,052 ± 0,01	0,021 ± 0,02	nd	0,275 ± 0,04
P135	0,0016 ± 0,0006	0,0034 ± 0,001	0,005 ± 0,001	0,024 ± 0,02	0,038 ± 0,02
P217	0,004	nd	nd	nd	nd
P218	0,006	nd	nd	nd	nd
P195	0,0025 ± 0,007	0,003 ± 0,0005	0,001 ± 0,0005	0,014 ± 0,007	0,068 ± 0,017
P169	0,0003 ± 0,0001	0,002 ± 0,0008	0,003 ± 0,001	0,002 ± 0,0005	0,003 ± 0,001
P219	< 0,01	nd	nd	nd	nd
Nd= no determinado					

La Tabla 4 anterior muestra diversos compuestos derivados de 2,4-diaminopirimidina. Especialmente, estos compuestos son muy activos contra cepas de parásitos resistentes a pirimetamina. Los valores de CI<sub>50</sub> de estos ejemplos eran mucho menores que los de pirimetamina contra las cepas mutantes.

5

*Ejemplo 14: Determinación de la citotoxicidad en células de mamífero (CI<sub>50</sub>).*

10

Se realizaron las pruebas de citotoxicidad en células de fibroblasto de riñón de mono verde africano (Vero) de acuerdo con el protocolo descrito por Skehan y col., (1990) J. Natl. Cancer Inst. 82: 1107-1112. Estos compuestos tienen selectividad contra parásitos de malaria con diferente efecto citotóxico sobre la línea celular de mamífero como resume en la Tabla 5. Los compuestos con ácido y éster tienen mejor selectividad contra células Vero que otro grupo funcional.

**Tabla 5: Citotoxicidad de compuestos derivados de 2,4-diaminopirimidina en células de mamífero.**

Ejemplo	Citotoxicidad en células Vero, CI <sub>50</sub> (µM)	Relación de CI <sub>50</sub>	
		Vero/TM4	Vero/V 1/S
Pir	32	549	< 0,3
P113	0,119	32	2
P153	0,037	149	8
P154	0,094	38	4
P157	0,100	42	3
P135	>10	>6000	>260
P217	5,33	1380	nd
P218	>10	>1620	nd
P195	1,25	500	18
P169	0,42	1405	134

ND= no determinado

*Ejemplo 15: Actividad in vivo en modelos de malaria en roedores.*

- 5 Se valoró la actividad antimalárica *in vivo* de los compuestos usando los modelos de *Plasmodium chabaudi* y *Plasmodium berghei* mediante la prueba de Peters estándar de 4 días, incluyendo pirimetamina como fármaco comparativo en cada experimento. Brevemente, se mantuvieron ratones CD1 macho de 20 g (Charles Rivers, RU) en condiciones libres de patógenos específicas y se alimentaron a voluntad. Para administración oral, se disolvieron los compuestos en fórmula de suspensión estándar (SSV) [0,5 % de carboximetilcelulosa de sodio, 0,5 % de alcohol bencílico, 0,4 % de Tween 80, 0,9 % de NaCl (todos Sigma)] y para administración intraperitoneal o subcutánea, se disolvieron los compuestos en 0,5 % p/v de hidroxipropilmetilcelulosa, 0,4 % v/v de Tween 80, 0,5 % v/v de alcohol bencílico en agua desionizada. Se infectaron los ratones por vía intravenosa con  $4 \times 10^6$  glóbulos rojos infectados y se trataron por vía oral (p.o.) con 0,2 ml de una solución de los compuestos de prueba 2 horas (día 0) y los días 1, 2 y 3 después de la infección. Se determinó la parasitemia por examen microscópico de películas de sangre teñidas con Giemsa tomadas el día 4. Se procesaron los recuentos microscópicos de películas de sangre de cada ratón usando GraphPad Prism 4 (GraphPad Software, Inc., CA, EE. UU.) y se expresaron como porcentajes de inhibición de la media aritmética de parasitemias de cada grupo con relación al grupo no tratado. Se ensayaron los compuestos en un cribado inicial a 30 mg/kg/día contra *P. chabaudi* AS (no resistente) durante el periodo descrito y se calcularon los porcentajes de inhibición con relación a los controles no tratados. Los compuestos que dan un 80 % de inhibición o superior se ensayaron entonces en el mismo modelo a un intervalo de dosis durante el periodo descrito para obtener curvas de dosis-respuesta y calcular sus valores de DE<sub>50</sub> y DE<sub>90</sub>. Los compuestos que dan una DE<sub>90</sub> inferior o igual al nivel de la comparativa (Tabla 6) se seleccionaron entonces para ensayo contra *P. chabaudi* ASP (cepa resistente a pirimetamina) y en *P. berghei* ANKA letal (cepa no resistente). Se resumen los resultados de las pruebas *in vivo* contra *P. chabaudi* AS en la Tabla 7. A partir de los valores de DE<sub>90</sub>, es evidente que una serie de compuestos tienen una actividad espléndida en este modelo y se ensayan también en *P. chabaudi* ASP y *P. berghei* ANKA.

Como se muestra en la Tabla 6, una serie de estos compuestos muestran valores de DE<sub>90</sub> 2-90 veces menores (DE<sub>90</sub> = 0,01-0,36 mg/kg) que el fármaco pirimetamina existente que exhibe valores de DE<sub>90</sub> de 0,88 mg/kg contra *P. chabaudi* AS. La Tabla 7 muestra la eficacia de algunos de estos compuestos en tres modelos diferentes de malaria de roedor incluyendo *P. chabaudi* ASP y *P. berghei* ANKA letal. En comparación con pirimetamina, que es 15 veces menos eficaz contra *P. chabaudi* ASP resistente a pirimetamina (DE<sub>90</sub>= 13,5 mg/kg), el compuesto P113 retiene su efectividad contra esta cepa (DE<sub>90</sub>= 0,01 mg/kg) y contra *P. berghei* ANKA letal (DE<sub>90</sub>= 0,03 mg/kg).

**Tabla 6: Actividad oral antimalárica de compuestos contra *P. chabaudi* AS en la prueba de Peters estándar de 4 días**

Número de compuesto	<i>P. chabaudi</i> AS (mg/kg)	
	DE <sub>50</sub> *	DE <sub>90</sub> *
P65	0,9	1,5
P111	0,03	7,3
P113	0,006	0,01
P112 (99,9 % de inhibición a 30 mg/kg)	nd	nd
P134	0,025	0,076
P135	2	5,2
P136	0,3	3,4
P138	0,7	1,3
P139	0,8	2,8
P140 (99,9 % de inhibición a 30 mg/kg)	nd	nd
P141	0,06	0,65
P142 (97,9% de inhibición a 30 mg/kg)	nd	nd
P144	0,54	3,08
P145	0,03	0,12



P146	3,8	28,8
P147	1,96	11,8
P148	2,21	14,1
P149	0,01	0,02
P153	0,006	0,013
P154	0,006	0,043
P155 (99,9 % de inhibición a 30 mg/kg)	nd	nd
P156	0,14	0,36
P157	0,008	0,012
P163	0,17	1,4
P164	0,03	0,08
P165	0,39	2,33
P166	1,78	9,57
P167 (48,3 % de inhibición a 30 mg/kg)	nd	nd
P168 (48,3 % de inhibición a 30 mg/kg)	nd	nd
P169	>29	>29
P170 (48,3 % de inhibición a 30 mg/kg)	Nd	Nd
P171	0,16	0,9
P172	0,22	1,74
P173	>10	>10
P195	0,21	0,69
P217	<0,63	<0,63
P218	<0,63	<0,63
P219	>5	>5
Pirimetamina	0,25	0,88

\*DE<sub>50/90</sub>: dosis requerida para producir una reducción de 50 %/90 % en la parasitemia. Nd: no determinado

**Tabla 7: Resumen de la actividad antimalárica oral de compuestos contra diferentes modelos de malaria de roedor.**

	P. chabaudi AS (mg/kg)		P. chabaudi ASP (mg/kg)		P. berghei ANKA (mg/kg)	
	DE <sub>50</sub> *	DE <sub>90</sub> *	DE <sub>50</sub>	DE <sub>90</sub>	DE <sub>50</sub>	DE <sub>90</sub>
P65	0,9	1,5	0,7	1,5	1,4	18
P113	0,006	0,01	0,003	0,01	0,01	0,03
P111	0,03	7,3	nt	nt	nt	nt
P135	2,0	5,2	nt	nt	nt	nt
P195	0,21	0,69	nt	nt	nt	nt
P217	<0,63	<0,63	nt	nt	nt	nt
P218	<0,63	<0,63	nt	nt	nt	nt
Pirimetamina	0,25	0,88	1,8	13,5	0,5	3,2

\*DE<sub>50/90</sub>: dosis requerida para producir una reducción de 50 %/90 % en la parasitemia. nt = no ensayado

5 *Ejemplos 16: Biodisponibilidad.*

Para valorar la biodisponibilidad oral y farmacocinética, se administraron los compuestos de prueba de ratas Sprague Dawley macho en ayunas de 270-300 g (véase la Tabla 8 siguiente). Las ratas tenían acceso libre al agua a lo largo del periodo de muestreo anterior y posterior a la dosis, y se reinstauró el acceso a comida 4 horas después de la dosificación. Se administraron los compuestos de prueba por vía intravenosa en forma de una infusión a tasa continua de 5 minutos (1,0 ml por rata) y por vía oral por sonda gástrica (1,0 ml por rata). Las formulaciones IV eran soluciones acuosas tamponadas típicamente que contenían un codisolvente si era requerido para solubilización. Se prepararon las formulaciones orales en forma de suspensiones en hidroxipropilmetilcelulosa o carboximetilcelulosa, cada una con la adición de Tween 80 y alcohol bencílico. Se recogieron muestras de sangre arterial y orina total hasta 24 horas después de la dosis. Se recogió la sangre arterial directamente en viales de borosilicato (a 4 °C) que contenían heparina, un cóctel inhibidor de proteasa, fluoruro de potasio y EDTA para minimizar el potencial de degradación *ex vivo* del compuesto de prueba en muestras de sangre/plasma. Una vez recogidas, se centrifugaron las muestras de sangre, se retiró el plasma del sobrenadante, se almacenó a -20 °C y se determinaron las concentraciones plasmáticas de compuesto de prueba por LCMS.

20

**Tabla 8. Parámetros farmacocinéticos para compuestos seleccionados determinados después de la dosificación i.v. y oral a ratas Sprague Dawley macho**

Compuesto	CL <sub>plasma</sub> i.v. (ml/min/kg)	t <sub>1/2</sub> i.v. (h)	V <sub>D</sub> (l/kg)	BA oral (% de dosis)
P111	51,4	1,7	7,4	18,5
P113	No definido	No definido	No definido	< 2,0
P134	No definido	No definido	No definido	14,6
P135	49,1	No definido	1,6	7,0

P149	66,3	24,3	51,2	10
P153	69,6	15,7	17,3	26
P154	84,1	3,2	8,8	9,3
P157	74,7	17,6	15,2	25,5
P164	218,3	0,6	11,6	1,0

Los datos de la Tabla 8 muestran los diferentes perfiles farmacocinéticos y propiedades de biodisponibilidad de los diversos compuestos. Hay un intervalo de valores en términos de biodisponibilidad oral, aclaramiento,  $t_{1/2}$  y  $V_D$  para los compuestos individuales.

5

En un estudio separado, se investigó la biodisponibilidad oral de P195, el profármaco éster de P218 que contiene una cadena lateral ácido carboxílico, en ratones. Se administró a ratones Swiss macho no consanguíneos P218 (el ácido libre) por vía intravenosa por inyección en la vena de cola en embolada a una dosis nominal de 5 g/kg y P195 (el profármaco éster) por vía oral por sonda gástrica a una dosis nominal de 20 mg/kg. Las formulaciones de dosificación eran comparables a las usadas en los estudios de rata descritos anteriormente. Se realizó el muestreo de sangre por punción cardiaca con una única muestra por ratón, y dos ratones por punto temporal durante 16 horas después de la dosificación. Se separaron las muestras de sangre y se analizó el plasma por LCMS como se describe anteriormente. Los perfiles de concentración plasmática frente al tiempo para P218 después de administración IV de P218 y después de administración oral del profármaco P195 se muestran en la Figura 9. Las concentraciones plasmáticas de P218 permanecían por encima del límite inferior de cuantificación (LIC= 0,0014  $\mu$ M) durante 7,5 h después de la administración IV. Después de la administración oral del profármaco éster, la concentración plasmática del ácido P218 permanecía por encima del LIC durante 16 horas después de la dosificación, y la biodisponibilidad de P218 era de aproximadamente un 50 % (determinada por comparación del valor de AUC normalizado a la dosis para P218 después de administración oral de P195 a AUC para P218 después de administración IV de P218). Se observó la concentración plasmática máxima ( $C_{m\acute{a}x}$ ) de P218 después de administración oral de P195 en el momento de la primera muestra de sangre (15 min) y las concentraciones plasmáticas del profármaco P195 estaban por debajo del límite inferior de cuantificación (0,0014  $\mu$ M) en todos los puntos temporales. Estos resultados sugieren una absorción y escisión rápidas del profármaco éster después de administración oral liberando el ácido P218.

25

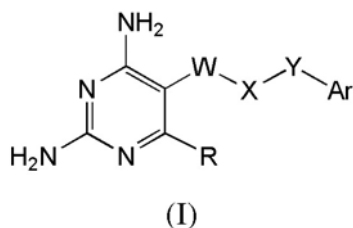
Aunque la invención se ha descrito con relación a realizaciones preferidas específicas, debería entenderse que la invención como se reivindica no debería limitarse indebidamente a tales realizaciones específicas. Es más, se pretende que estén dentro del alcance de las reivindicaciones diversas modificaciones de los modos de llevar a cabo la invención descritos entendidas por los especialistas en la materia.

30

REIVINDICACIONES

1. Un compuesto de Fórmula I:

5



donde R es hidrógeno o alquilo C<sub>1-4</sub>; W-X-Y es O(CH<sub>2</sub>)<sub>2-4</sub>O; Ar es un anillo aromático seleccionado de entre fenilo sustituido y naftilo sustituido, donde el término "sustituido" hace referencia a grupos sustituidos con al menos un grupo seleccionado de entre el grupo consistente en acilo, carboxilo, carboxialquilo C(1-3), carboxialquil C(1-3)-oxi, alquil C(1-3)-oxicarbonilalquilo C(1-3) y alquil C(1-3)-oxicarbonilalquil C(1-3)-oxi; y donde Ar está opcionalmente sustituido con sustituyentes adicionales seleccionados de entre el grupo consistente en alquilo, trifluorometilo, arilo, arilo sustituido, halógeno, amino, amino sustituido, alcoxi, ariloxi e hidroxilo, donde alquilo hace referencia a un radical hidrocarbilo monovalente de cadena lineal o cadena ramificada; o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, con la condición de que el compuesto de Fórmula (I) no sea un compuesto seleccionado de entre el grupo consistente en ácido 4-[3-(2,4-diamino-6-metilpirimidin-5-iloxi)propoxi]benzoico; ácido 3-[3-(2,4-diamino-6-metilpirimidin-5-iloxi)propoxi]benzoico; ácido 2-[3-(2,4-diamino-6-metilpirimidin-5-iloxi)propoxi]benzoico; 4-[3-(2,4-diamino-6-metilpirimidin-5-iloxi)propoxi]benzoato de metilo; 3-[3-(2,4-diamino-6-metilpirimidin-5-iloxi)propoxi]benzoato de metilo y 2-[3-(2,4-diamino-6-metilpirimidin-5-iloxi)propoxi]benzoato de metilo.

10

15

20

2. El compuesto de la reivindicación 1, donde R es alquilo C<sub>1-4</sub>.

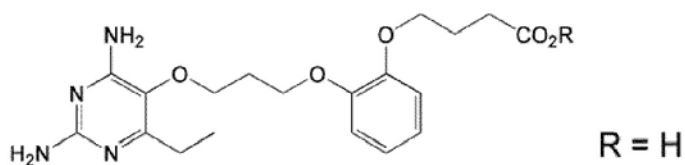
3. El compuesto de la reivindicación 1 o 2, donde R es etilo.

25

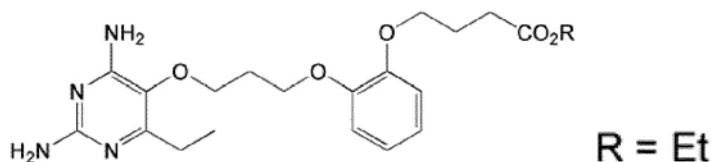
4. Un compuesto de cualquiera de las reivindicaciones anteriores, donde Ar no está sustituido adicionalmente con sustituyentes opcionales.

30

5. Un compuesto de la reivindicación 1, donde dicho compuesto se selecciona de entre el grupo consistente en:

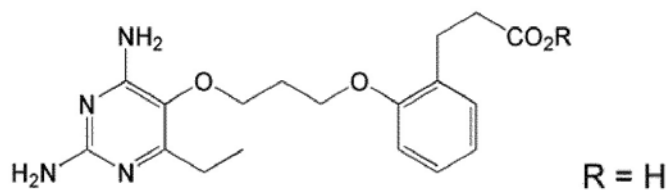


2,4-diamino-6-etil-5-(3-(2-(3-carboxipropoxi)fenoxi)propoxi)pirimidina (P135);

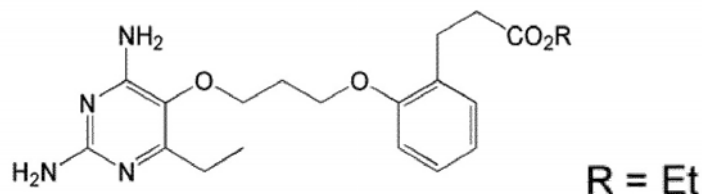


35

éster etílico de 2,4-diamino-6-etil-5-(3-(2-(3-carboxipropoxi)fenoxi)propoxi)pirimidina (P217);



2,4-diamino-6-etil-5-(3-(2-(2-carboxietil)fenoxi)propoxi)pirimidina (P218);



5  
éster etílico de 2,4-diamino-6-etil-5-(3-(2-(2-carboxietil)fenoxi)propoxi)pirimidina (P195); o una sal farmacéuticamente aceptable de los mismos.

10 6. Un compuesto de la reivindicación 5, donde dicho compuesto es P195, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo.

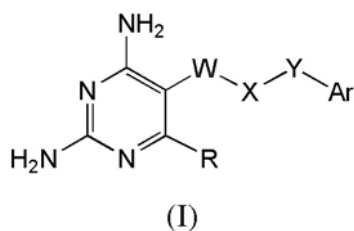
15 7. Un compuesto de la reivindicación 5, donde dicho compuesto es P218, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo.

8. Un compuesto de la reivindicación 7, donde dicho compuesto es clorhidrato de 2,4-diamino-6-etil-5-(3-(2-(2-carboxietil)fenoxi)propoxi)pirimidina (sal de P218).

20 9. Un compuesto de cualquiera de las reivindicaciones 1 a 8 para uso como medicamento.

10. Una composición farmacéutica que comprende al menos un compuesto de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones 1 a 8 mezclado con al menos un excipiente farmacéuticamente aceptable.

25 11. Un compuesto de acuerdo con la Fórmula I:



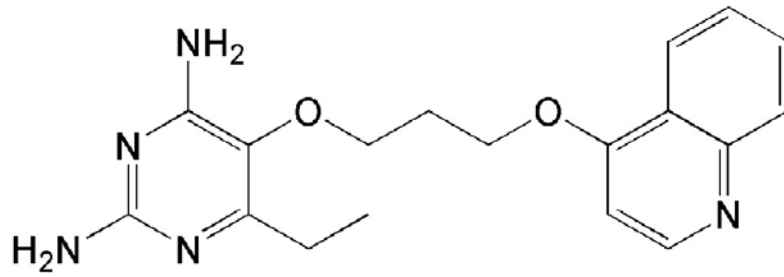
30 donde R es hidrógeno o alquilo C<sub>1-4</sub>; W-X-Y es O(CH<sub>2</sub>)<sub>2-4</sub>O; Ar es un anillo aromático seleccionado de entre fenilo sustituido y naftilo sustituido, donde el término "sustituido" hace referencia a grupos sustituidos con al menos un grupo seleccionado de entre el grupo consistente en acilo, carboxilo, carboxialquilo C(1-3), carboxialquil C(1-3)-oxi, alquil C(1-3)-oxicarbonilalquilo C(1-3) y alquil C(1-3)-oxicarbonilalquil C(1-3)-oxi; y donde Ar está opcionalmente sustituido con sustituyentes adicionales seleccionados de entre el grupo consistente en alquilo, trifluorometilo, arilo, arilo sustituido, halógeno, amino, amino sustituido, alcoxi, ariloxi e hidroxilo; o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo para uso en el tratamiento de malaria.

35 12. Un compuesto para uso de acuerdo con la reivindicación 11 seleccionado de entre un compuesto de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones 4 a 7.

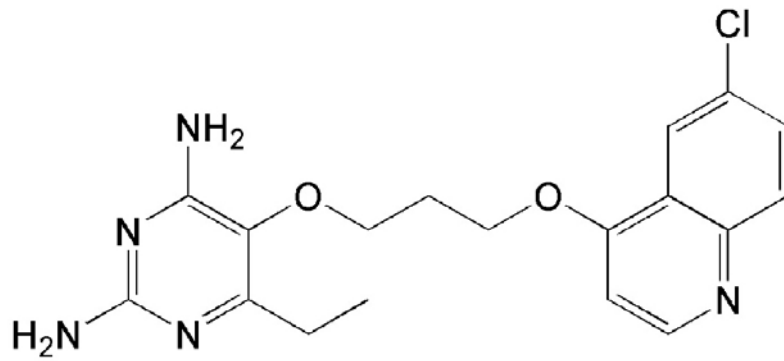
40 13. Un compuesto para uso de acuerdo con la reivindicación 11 o 12, donde la cepa de malaria es resistente a al menos un fármaco antifolato.

14. Un compuesto para uso de acuerdo con la reivindicación 13, donde la cepa de malaria es una cepa resistente a antifolato que tiene una o más mutaciones en su secuencia de DHFR.

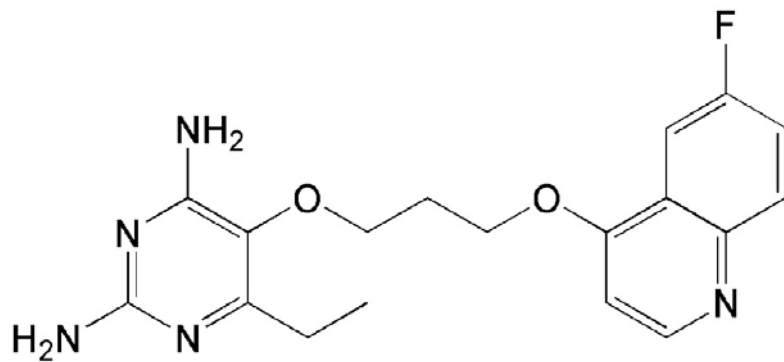
**FIGURA 1**



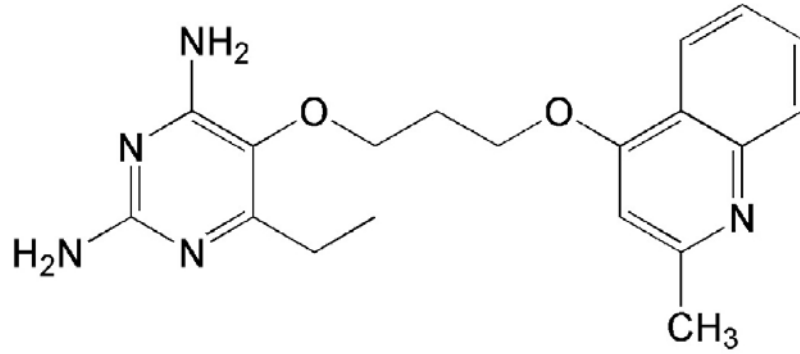
**FIGURA 2**



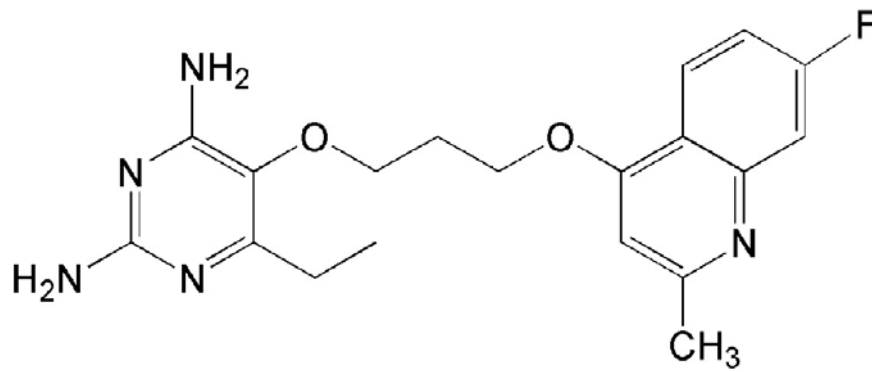
**FIGURA 3**



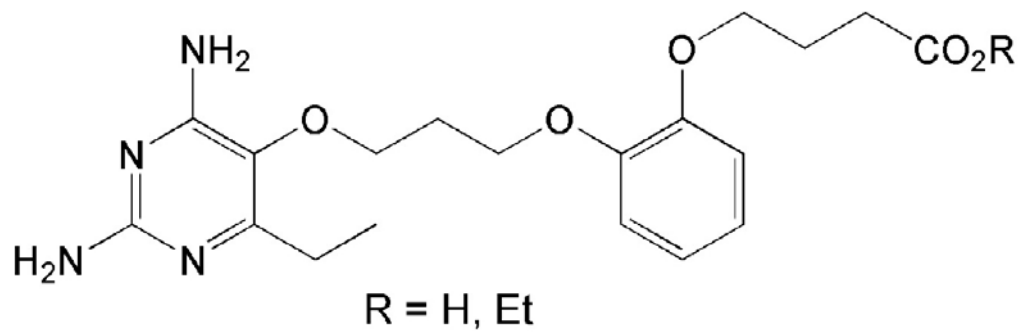
**FIGURA 4**



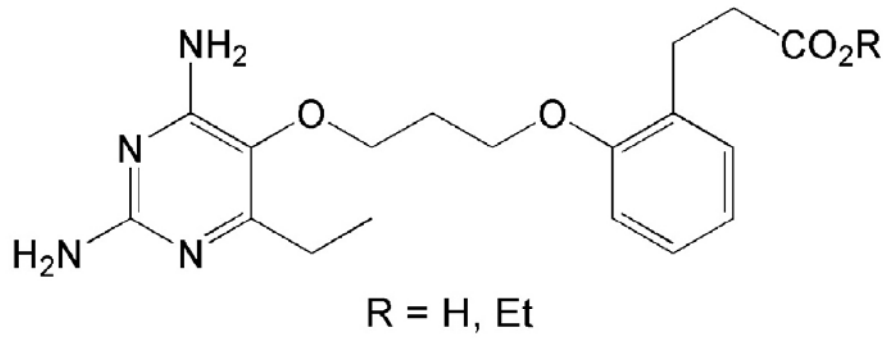
**FIGURA 5**



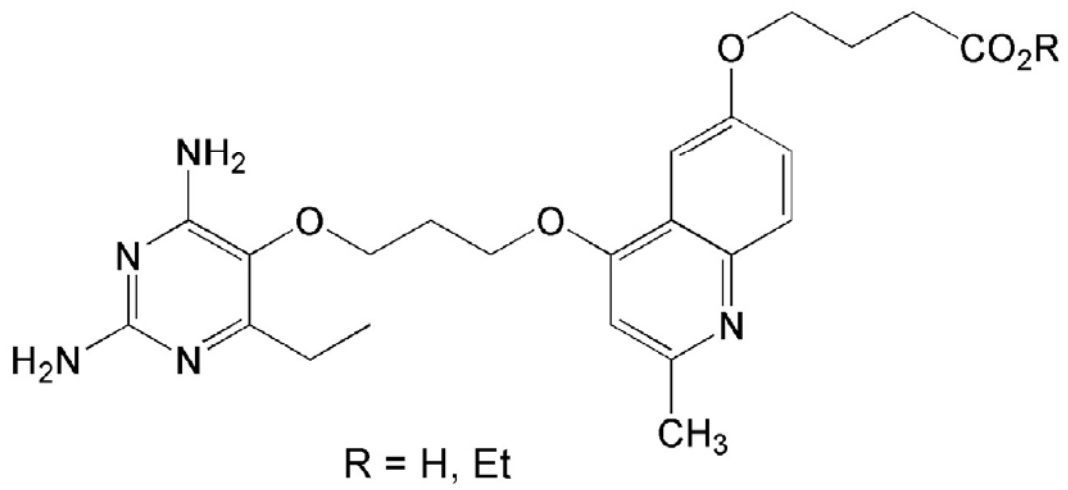
**FIGURA 6**



**FIGURA 7**



**FIGURA 8**



**FIGURA 9**

