

19



OFICINA ESPAÑOLA DE  
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA



11 Número de publicación: **2 754 803**

51 Int. Cl.:

**C07D 487/04** (2006.01)

**A61K 31/519** (2006.01)

**A61P 33/00** (2006.01)

12

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

86 Fecha de presentación y número de la solicitud internacional: **21.01.2016 PCT/EP2016/051240**

87 Fecha y número de publicación internacional: **28.07.2016 WO16116563**

96 Fecha de presentación y número de la solicitud europea: **21.01.2016 E 16701304 (4)**

97 Fecha y número de publicación de la concesión europea: **28.08.2019 EP 3247713**

54 Título: **Derivado de pirazolo[3,4-d]pirimidina y su uso para el tratamiento de leishmaniasis**

30 Prioridad:

**23.01.2015 EP 15382011**

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

**20.04.2020**

73 Titular/es:

**GLAXOSMITHKLINE INTELLECTUAL PROPERTY  
DEVELOPMENT LIMITED (50.0%)  
980 Great West Road, Brentford  
Middlesex TW8 9GS, GB y  
UNIVERSITY OF DUNDEE (50.0%)**

72 Inventor/es:

**MILES, TIMOTHY JAMES y  
THOMAS, MICHAEL GEORGE**

74 Agente/Representante:

**ELZABURU, S.L.P**

**ES 2 754 803 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**

Derivado de pirazolo[3,4-d]pirimidina y su uso para el tratamiento de leishmaniasis

**Campo técnico de la invención**

5 Esta invención proporciona un compuesto de pirazolo-pirimidina, su enantiómero opuesto, sales del mismo, composiciones que lo comprenden, y su uso en terapia, por ejemplo, en el tratamiento de la leishmaniasis, en particular, la leishmaniasis visceral (también conocida como VL).

**Antecedentes de la invención**

La leishmaniasis está causada en seres humanos y animales por protozoos parásitos de varias especies de *leishmania* que se transmiten a los hospedadores por las picaduras de mosquitos flebótomos hembra infectadas.

10 Existen tres formas humanas principales de leishmaniasis - visceral (frecuentemente conocida como kala-azar y la forma más grave de la enfermedad), cutánea (la más común), y mucocutánea (la más desfigurante). La mayoría de las leishmaniasis son zoonosis (enfermedades que pueden transmitirse de animales a seres humanos) y los reservorios hospedadores incluyen muchas especies de mamíferos. Los perros son importantes reservorios de *L. infantum* responsable de la leishmaniasis visceral.

15 Los animales también pueden padecer las formas visceral, cutánea y mucocutánea de la enfermedad.

Se estima que 350 millones de personas tienen riesgo de padecer la enfermedad (la mayoría de ellos niños), con 1,3 millones de nuevos casos y de 20.000 a 30.000 muertes cada año. (Leishmaniasis Worldwide and Global Estimates of Its Incidence. Alvar J. et al. (2012) PLoS ONE 7(5): e35671. doi:10.1371/journal.pone.0035671).

20 Los actuales tratamientos adolecen de graves inconvenientes en términos de eficacia, seguridad, resistencia al fármaco, estabilidad, coste, y la mayoría carecen de una opción de dosificación oral (Structures, Targets and Recent Approaches in Anti-Leishmanial Drug Discovery and Development. Seifert K., Open Med Chem J. 2011; 5:31-39. doi: 10.2174/1874104501105010031). Se ha empezado a observar una variación de la eficacia geográfica en los actuales tratamientos - por ejemplo, la eficacia de la anfotericina B liposomal en el África oriental es inferior a la que se observa en el subcontinente indio para la misma dosis ((a) Berman JD, Badaro R, Thakur CP, Wasunna KM, Behbehani K, et al. (1998) Efficacy and safety of liposomal amphotericin B (AmBisome) for visceral leishmaniasis in endemic developing countries (Eficacia y seguridad de anfotericina B liposomal (AmBisome) para leishmaniasis visceral en países en desarrollo endémicos). Bull World Health Organ 76: 25-32. (b) Eltahir A. G. Khalil, Teklu Weldegebreel, Brima M. Younis et al. Safety and Efficacy of Single Dose versus Multiple Doses of AmBisome® for Treatment of Visceral Leishmaniasis in Eastern Africa: A Randomised Trial (Seguridad y eficacia de una monodosis frente a multidosis de AmBisome® para el tratamiento de leishmaniasis visceral en África oriental: un Estudio aleatorizado). PLOS Neglected Tropical Diseases: publicado el 16 de enero de 2014 (info:doi/10.1371/journal.pntd.0002613). También se ha encontrado que las tasas de eficacia varían dentro de África (Hailu A, Musa A, Wasunna M, Balasegaram M, Yifru S, et al. (2010) Geographical Variation in the Response of Visceral Leishmaniasis to Paromomycin in East Africa: A Multicentre, Open-Label, Randomized Trial (Variación geográfica en la respuesta de la leishmaniasis visceral a paromicina en África oriental). PLoS Negl Trop Dis 4(10): e709. doi:10.1371/journal.pntd.0000709).

Como tal, existe una necesidad médica no cubierta real de nuevos fármacos y terapia de combinación para el tratamiento y eliminación potencial de esta enfermedad en ciertas áreas geográficas, lo que requiere el desarrollo de varios agentes orales novedosos.

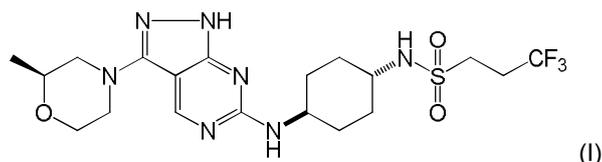
40 Los documentos WO 2005/121107 y US 2005/277655 describen ciertos compuestos de pirazolo-pirimidina como inhibidores de cinasa dependientes de ciclina útiles para el tratamiento de cáncer.

Los documentos WO 2008/09457, WO 2008/094602 y Bioorganic & Medicinal Chemistry Letters (2011), 21(18), 5633-5637 describen ciertos compuestos de pirazolo-pirimidina como inhibidores de proteína cinasa útiles para el tratamiento de cáncer.

45 Ram Vishnu J. y col., Indian Journal of Chemistry Section B, 1995, vol. 34 (6), 521 - 524 describen la síntesis de pirazoles funcionalizados y pirazolo[3,4-d]pirimidinas como posibles leishmanicidas. Radek Jorda y col. Bioorganic & Medicinal Chemistry Letters, 2011, vol. 21 (14), 4233-4237 describen la actividad anti-leishmania de purinas disustituidas y pirazolo[4,3-d]pirimidinas relacionadas.

**Sumario de la invención**

50 La presente invención proporciona el compuesto de pirazolo-pirimidina 3,3,3-trifluoro-N-((1,4-*trans*)-4-((3-((S)-2-metilmorfolino)-1*H*-pirazolo[3,4-d]pirimidin-6-il)amino) ciclohexil)propano-1-sulfonamida, que tiene la Fórmula (I):



o una sal del mismo.

La presente invención también proporciona composiciones farmacéuticas que comprenden el compuesto de Fórmula (I), o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo.

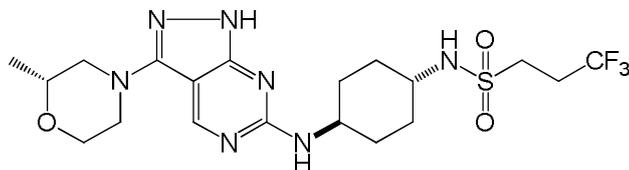
- 5 Se describe un procedimiento de tratamiento o prevención de leishmaniasis, en particular leishmaniasis visceral, comprendiendo el procedimiento administrar a un mamífero que lo necesita, una cantidad terapéuticamente eficaz de un compuesto de Fórmula (I), o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo. En un aspecto, el mamífero es un ser humano.

10 De acuerdo con otro aspecto, la invención proporciona el compuesto de Fórmula (I), o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, para su uso en terapia, siendo dicha terapia humana o veterinaria.

En otro aspecto, la invención proporciona el compuesto de Fórmula (I), o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, para su uso en el tratamiento de leishmaniasis, en particular, leishmaniasis visceral.

15 Se describe el uso del compuesto de Fórmula (I), o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, en la producción de un medicamento para el tratamiento o prevención de leishmaniasis, en particular, leishmaniasis visceral.

En otro aspecto más, la invención proporciona el enantiómero opuesto de un compuesto de Fórmula (I) que es 3,3,3-trifluoro-*N*-((1,4-*trans*)-4-((*R*)-2-metilmorfolino)-1*H*-pirazo[3,4-*d*]pirimidin-6-il)amino)ciclohexil)propano-1-sulfonamida:

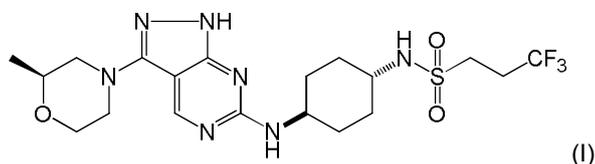


20 o una sal del mismo.

Aun en otro aspecto, la invención proporciona una mezcla que comprende i) un compuesto de Fórmula (I) o una sal del mismo, y ii) el enantiómero opuesto de un compuesto de Fórmula (I) que es 3,3,3-trifluoro-*N*-((1,4-*trans*)-4-((*R*)-2-metilmorfolino)-1*H*-pirazo[3,4-*d*]pirimidin-6-il)amino)ciclohexil)propano-1-sulfonamida o una sal del mismo.

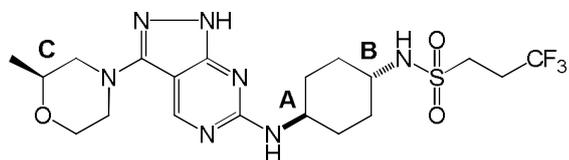
#### Descripción detallada de la invención

- 25 En un primer aspecto, la presente invención se refiere a 3,3,3-trifluoro-*N*-((1,4-*trans*)-4-((*S*)-2-metilmorfolino)-1*H*-pirazo[3,4-*d*]pirimidin-6-il)amino)ciclohexil)propano-1-sulfonamida, el compuesto de Fórmula (I):

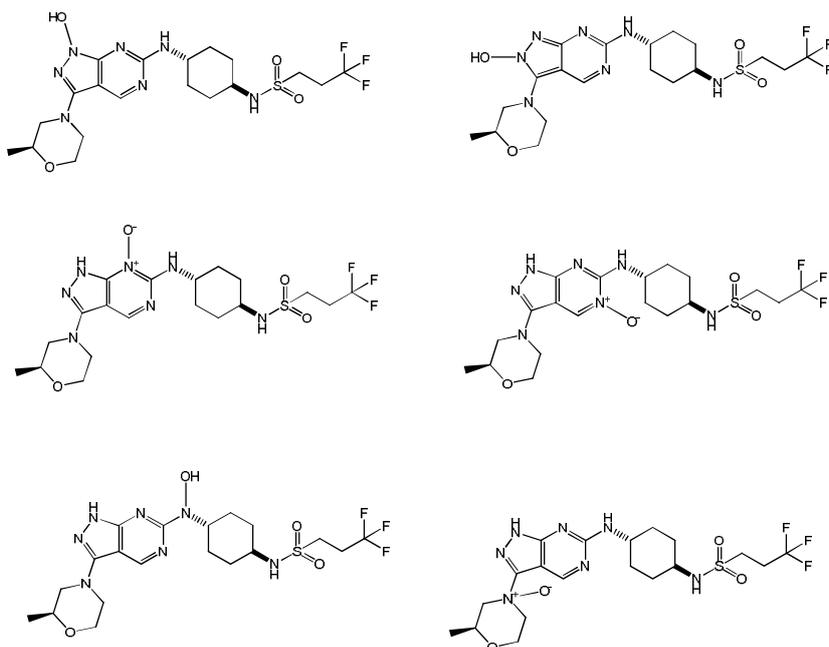


y sales del mismo.

- 30 Se entiende que para el compuesto de Fórmula (I), la estereoquímica mostrada en las posiciones indicadas como A y B siguientes es estereoquímica *relativa*, es decir, los sustituyentes en el anillo ciclohexilo en las posiciones A y B tienen una relación *trans* entre sí. Para evitar dudas, la estereoquímica mostrada en la posición C es estereoquímica *absoluta*.



- 5 Se entenderá por los expertos en la técnica que las afirmaciones anteriores relativas a la estereoquímica relativa y absoluta también son de aplicación al enantiómero opuesto del Compuesto de Fórmula (I) y también a los profármacos descritos más adelante. También se entiende que la descripción siguiente relativa a un compuesto de Fórmula (I) también es de aplicación a su enantiómero, o a una mezcla de un compuesto de Fórmula (I) y su enantiómero, o a una sal de cualquiera de estos, cambiando lo que deba cambiarse.
- 10 Se entiende que la referencia en el presente documento a “compuesto(s) de la invención” se refiere a un compuesto de Fórmula (I), su enantiómero, o una mezcla de un compuesto de Fórmula (I) y su enantiómero, o una sal de cualquiera de estos. Se entiende además que la siguiente discusión en el presente documento con respecto a un compuesto de Fórmula (I) es también de aplicación a su enantiómero, a una mezcla de un compuesto de Fórmula (I) y su enantiómero, o una sal de cualquiera de estos *mutatis mutandis*.
- 15 Puesto que un compuesto de la invención está destinado para su uso en composiciones farmacéuticas, se comprenderá fácilmente que se proporciona en forma sustancialmente pura, por ejemplo, al menos 60 % puro, más adecuadamente al menos 75 % puro y, preferiblemente al menos 85 %, en especial al menos 98 % puro (el % está en una base de peso en peso). Pueden usarse preparaciones impuras del compuesto de la invención para preparar las formas más puras usadas en las composiciones farmacéuticas; estas preparaciones menos puras de los compuestos contendrán al menos 1 %, más adecuadamente al menos 5 % y preferiblemente de 10 a 59 % de un compuesto de la invención o un derivado farmacéuticamente aceptable del mismo.
- 20 En un aspecto de la invención, un compuesto de Fórmula (I) está en la forma de una base libre. En otro aspecto más de la invención, un compuesto de Fórmula (I) está en la forma de una sal farmacéuticamente aceptable.
- 25 Sales de los compuestos de Fórmula (I) incluyen sales farmacéuticamente aceptables y sales que pueden no ser farmacéuticamente aceptables pero pueden ser útiles en la preparación de compuestos de Fórmula (I) y sales farmacéuticamente aceptables de los mismos. En un aspecto de la invención, un compuesto de Fórmula (I) está en la forma de una sal farmacéuticamente aceptable. Las sales pueden derivar de ciertos ácidos o bases inorgánicos u orgánicos.
- 30 Ejemplos de sales son sales farmacéuticamente aceptables. Sales farmacéuticamente aceptables incluyen sales de adición de ácidos. Para una revisión de sales adecuadas véase *Berge et al., J. Pharm. Sci., 66:1-19 (1977)*.
- Ejemplos de sales de adición de ácidos farmacéuticamente aceptables de un compuesto de Fórmula (I) incluyen ácidos inorgánicos tales como, por ejemplo, ácido clorhídrico, ácido bromhídrico, ácido ortofosfórico, ácido nítrico, ácido fosfórico o ácido sulfúrico, o con ácidos orgánicos tales como, por ejemplo, ácido metanosulfónico, ácido etanosulfónico, ácido p-toluenosulfónico, ácido acético, ácido propiónico, ácido láctico, ácido cítrico, ácido fumárico, ácido málico, ácido succínico, ácido salicílico, ácido maleico, ácido glicerofosfórico, ácido tartárico, ácido benzoico, ácido glutámico, ácido aspártico, ácido bencenosulfónico, ácido naftalenosulfónico tal como ácido 2-naftalenosulfónico, ácido hexanoico o ácido acetilsalicílico.
- 35 En un aspecto de la invención, un compuesto de Fórmula (I) está en la forma de una sal de ácido clorhídrico, ácido bromhídrico, ácido ortofosfórico, ácido nítrico, ácido fosfórico o ácido sulfúrico. En otro aspecto, un compuesto de Fórmula (I) está en la forma de una sal de ácido clorhídrico, ácido maleico, ácido p-toluenosulfónico o ácido sulfúrico.
- Ejemplos de sales de adición de bases inorgánicas farmacéuticamente aceptables de un compuesto de Fórmula (I) incluyen sales de amonio, de calcio, de cobre, férricas, ferrosas, de litio, de magnesio, mangánicas, manganosas, de potasio, de sodio, de cinc y similares.
- 40 La invención incluye dentro de su ámbito todas las posibles formas estequiométricas y no estequiométricas de la sales de los compuestos de Fórmula (I).
- Las sales pueden formarse usando técnicas bien conocidas en la técnica, por ejemplo, por precipitación en solución seguida de filtración, o por evaporación del disolvente.
- 45 De forma típica, una sal de adición de ácidos farmacéuticamente aceptable puede formarse por reacción de un compuesto de Fórmula (I) con un ácido adecuado (tal como ácidos bromhídrico, clorhídrico, sulfúrico, maleico, p-toluenosulfónico, metanosulfónico, naftalenosulfónico o succínico), opcionalmente en un disolvente adecuado tal como un disolvente orgánico, para dar la sal que normalmente se aísla, por ejemplo, por cristalización y filtración.
- El compuesto de Fórmula (I) también puede prepararse como el N-óxido. Ejemplos de las estructuras de tales N-óxidos son las siguientes:



Se apreciará que muchos compuestos orgánicos pueden formar complejos con disolventes en los que se hacen reaccionar o en los que precipitan o cristalizan. Estos complejos se conocen como “solvatos”. Por ejemplo, un complejo con agua se conoce como “hidrato”. Disolventes con elevadas temperaturas de ebullición y/o disolventes con una alta propensión a formar enlaces de hidrógeno tales como agua, etanol, alcohol *iso*-propílico y *N*-metil pirrolidinona pueden usarse para formar solvatos. Los procedimientos para la identificación de solvatos incluyen, aunque sin quedar limitados a los mismos, RMN y microanálisis. Por consiguiente, los compuestos de Fórmula (I) pueden existir como solvatos. Tal como se usa en el presente documento, el término solvato abarca solvatos tanto de un compuesto base libre, así como de cualquiera de las sales del mismo.

Los compuestos de la invención contienen átomos quirales y, por ello, pueden existir en una o más formas estereoisoméricas. La presente invención abarca todos los estereoisómeros de los compuestos de la invención, incluyendo los isómeros ópticos, ya sea como estereoisómeros individuales o como mezclas de los mismos, incluyendo las modificaciones racémicas. Cualquiera de los estereoisómeros puede contener menos de 10 % en peso, por ejemplo, menos de 5 % en peso, o menos de 0,5 % en peso, de cualquier otro estereoisómero. Por ejemplo, un isómero óptico puede contener menos de 10 % en peso, por ejemplo, menos de 5 % en peso, o menos de 0,5 % en peso, de su antípoda. A no ser que se indique de otro modo (por ejemplo, cuando se conoce la estereoquímica absoluta), para compuestos de la invención que poseen al menos un estero-centro y, por tanto, puede formar enantiómeros, el compuesto puede contener una mezcla de enantiómeros, por ejemplo, una mezcla 1:1 de enantiómeros, es decir, una mezcla racémica de enantiómeros. Esta mezcla de enantiómeros puede separarse usando técnicas convencionales tales como HPLC quiral. Para un isómero del compuesto de la invención para el cual se indica la estereoquímica absoluta, o que se describe de otro modo como un enantiómero individual, dicho isómero de un compuesto de la invención tiene, en una realización, al menos 80 % e.e. En otra realización, dicho isómero de un compuesto de la invención tiene al menos 90 % e.e., por ejemplo, al menos 95 % e.e. En otra realización, dicho isómero de un compuesto de la invención corresponde a al menos 98 % e.e, por ejemplo al menos 99 % e.e.

Por consiguiente, la invención también proporciona el enantiómero opuesto de un compuesto de Fórmula (I) que es, 3,3,3-trifluoro-*N*-((1,4-*trans*)-4-((3-((*R*)-2-metilmorfolino)-1*H*-pirazolo[3,4-*d*]pirimidin-6-il)amino)ciclohexil)propano-1-sulfonamida, o una sal del mismo.

La invención también proporciona una mezcla que comprende i) un compuesto de Fórmula (I) o una sal del mismo, y ii) el enantiómero opuesto de un compuesto de Fórmula (I) que es 3,3,3-trifluoro-*N*-((1,4-*trans*)-4-((3-((*R*)-2-metilmorfolino)-1*H*-pirazolo[3,4-*d*]pirimidin-6-il)amino)ciclohexil)propano-1-sulfonamida o una sal del mismo.

Los compuestos de la invención pueden estar en forma cristalina o amorfa. Además, algunas de las formas cristalinas de los compuestos de la invención pueden existir como polimorfos, los cuales están todos incluidos en el ámbito de la presente invención. La mayoría de formas polimórficas termodinámicamente estables de los compuestos de la invención son de particular interés. En un aspecto de la invención, el compuesto de Fórmula (I) es cristalino.

Las formas polimórficas de compuestos de la invención pueden caracterizarse y diferenciarse usando una serie de técnicas analíticas convencionales, incluyendo, aunque sin quedar limitadas a las mismas; difracción de rayos X de

polvo (PXRD), espectroscopía de infrarrojos (IR), espectroscopía Raman, calorimetría de barrido diferencial (DSC), análisis termogravimétrico (TGA) y resonancia magnética nuclear en estado sólido (RMN en estado sólido).

#### **Espectroscopía Raman por transformada de Fourier (FT-Raman)**

- 5 Los espectros de FT-Raman se obtuvieron con un espectrómetro Nicolet NXR9650 o NXR 960 (Thermo Electron) equipado con un láser de excitación de Nd:YVO<sub>4</sub> a 1064 nm, detectores de InGaAs y Ge refrigerado con N<sub>2</sub> líquido, y un MicroStage. Todos los espectros se adquirieron a una resolución de 4 cm<sup>-1</sup>, 64 - 128 barridos, usando la función de apodización de Happ-Genzel e interpolación de ceros de 2 niveles. Las posiciones de bandas se determinaron usando software Omnic y el margen de error en cada posición de banda es de aproximadamente ±1 cm<sup>-1</sup>.

#### **Difracción de rayos X de polvo (PXRD)**

- 10 Los difractogramas de PXRD se adquirieron usando el difractómetro PANalytical X'Pert Pro en obleas de Si que no generan ruido de fondo. Todos los difractogramas se obtuvieron usando una radiación K $\alpha$  de Cu (45 kV/40 mA) y un tamaño del paso de 0,02° 2 $\theta$  y detector X'celerator™ RTMS (Múltiples Franjas en Tiempo Real). Se usó un filtro de níquel para reducir la radiación no deseada, a no ser que se indique de otro modo. Configuración sobre el lado del haz incidente: rendija de divergencia fija (¼ grado), rendijas Soller de 0,04 rad. Las posiciones de los picos se determinaron usando software Highscore y el margen de error en cada posición de pico expresado en términos de ángulos 2 theta (2 $\theta$ ) es de aproximadamente ±0,1°2 $\theta$ .

#### **Calorimetría de barrido diferencial (DSC)**

- 20 La DSC se llevó a cabo con un calorímetro de barrido diferencial TA Instruments Q100 equipado con un sistema de enfriamiento refrigerado bajo una purga de 40 ml/min de N<sub>2</sub>. Los termogramas de DSC se obtuvieron a 15 °C/min en cápsulas de Al remachadas.

#### **Análisis termogravimétrico (TGA)**

Los termogramas de TGA se obtuvieron con un analizador termogravimétrico TA Instruments Q500 bajo una purga de 40 ml/min de N<sub>2</sub> a 15 °C/min en cápsulas de Pt o Al.

#### **Forma polimórfica 1 del compuesto de Fórmula (I)**

- 25 En un aspecto, la presente invención proporciona un polimorfo del compuesto de Fórmula (I) designado "Forma 1".
- En un aspecto, la presente invención proporciona la Forma 1 del compuesto de Fórmula (I) caracterizada por un espectro de FT-Raman sustancialmente igual al de la Figura 1, obtenido bajo las condiciones descritas antes en el presente documento.
- 30 En otro aspecto, la presente invención proporciona la Forma 1 del compuesto de Fórmula (I) caracterizada por un espectro de FT-Raman obtenido bajo las condiciones descritas antes y que tienen los siguientes picos representativos:

<b>Posiciones de bandas Raman para la Forma 1</b>			
Posición / cm <sup>-1</sup>	Posición / cm <sup>-1</sup>	Posición / cm <sup>-1</sup>	Posición / cm <sup>-1</sup>
196 ±1	762 ±1	1306 ±1	2963 ±1
240 ±1	785 ±1	1328 ±1	2986 ±1
306 ±1	805 ±1	1356 ±1	3002 ±1
331 ±1	817 ±1	1370 ±1	3075 ±1
364 ±1	849 ±1	1391 ±1	3129 ±1
405 ±1	905 ±1	1421 ±1	3360 ±1
454 ±1	969 ±1	1444 ±1	
489 ±1	1031 ±1	1536 ±1	
524 ±1	1065 ±1	1608 ±1	
534 ±1	1114 ±1	2689 ±1	
554 ±1	1137 ±1	2742 ±1	
564 ±1	1217 ±1	2840 ±1	
604 ±1	1226 ±1	2864 ±1	
653 ±1	1258 ±1	2891 ±1	
736 ±1	1282 ±1	2942 ±1	

En otro aspecto, la presente invención proporciona la Forma 1 del compuesto de Fórmula (I) caracterizada por un espectro de FT-Raman obtenido bajo las condiciones descritas antes, que comprende picos a 785, 805, 1031, 1114, 1137, 1258, 1306, 1328, 1356, 1370, 1391, 1421, 1444, 1536, 1608, 2864, 2891, 2942, 2963, 2986 y 3360  $\text{cm}^{-1}$ , donde el margen de error en cada posición de banda es de aproximadamente  $\pm 1 \text{ cm}^{-1}$ .

- 5 En un aspecto, la presente invención proporciona la Forma 1 del compuesto de Fórmula (I) caracterizada por un patrón de difracción de rayos X de polvo (PXR) sustancialmente igual al de la Figura 2, obtenido bajo las condiciones descritas antes en el presente documento.

- 10 En otro aspecto, la presente invención proporciona la Forma 1 del compuesto de Fórmula (I) caracterizada por un patrón de difracción de rayos X de polvo (PXR) obtenido bajo las condiciones descritas antes y que tiene los siguientes picos representativos:

<b>Posiciones de picos de PXR para la Forma 1</b>			
Posición / $^{\circ}2\theta$	espaciado d [Å]	Posición / $^{\circ}2\theta$	espaciado d [Å]
6,8 $\pm$ 0,1	13,0	22,3 $\pm$ 0,1	4,0
10,4 $\pm$ 0,1	8,5	22,6 $\pm$ 0,1	3,9
10,6 $\pm$ 0,1	8,3	22,9 $\pm$ 0,1	3,9
13,2 $\pm$ 0,1	6,7	23,4 $\pm$ 0,1	3,8
13,4 $\pm$ 0,1	6,6	23,7 $\pm$ 0,1	3,8
13,6 $\pm$ 0,1	6,5	25,1 $\pm$ 0,1	3,5
14,2 $\pm$ 0,1	6,3	25,4 $\pm$ 0,1	3,5
15,5 $\pm$ 0,1	5,7	26,8 $\pm$ 0,1	3,3
15,9 $\pm$ 0,1	5,6	27,8 $\pm$ 0,1	3,2
16,8 $\pm$ 0,1	5,3	29,2 $\pm$ 0,1	3,1
17,5 $\pm$ 0,1	5,1	29,8 $\pm$ 0,1	3,0
19,4 $\pm$ 0,1	4,6	30,1 $\pm$ 0,1	3,0
19,7 $\pm$ 0,1	4,5	31,3 $\pm$ 0,1	2,9
20,5 $\pm$ 0,1	4,3	32,5 $\pm$ 0,1	2,8
20,8 $\pm$ 0,1	4,3	35,1 $\pm$ 0,1	2,6
21,5 $\pm$ 0,1	4,1	37,4 $\pm$ 0,1	2,4

- 15 En otro aspecto, la presente invención proporciona la Forma 1 del compuesto de Fórmula (I) caracterizado por un patrón de difracción de rayos X de polvo (PXR) obtenido bajo las condiciones descritas antes en el presente documento, que comprende ángulos  $2\theta$  a 6,8, 10,4, 15,5, 16,8, 17,5, 20,5, 20,8, 21,5 y 23,7 grados, siendo el margen de error en cada posición de pico de aproximadamente  $\pm 0,1^{\circ}2\theta$ .

En un aspecto, la presente invención proporciona la Forma 1 del compuesto de Fórmula (I) caracterizada por un termograma de calorimetría de barrido diferencial (DSC) sustancialmente igual al de la Figura 3, obtenido bajo las condiciones descritas antes en el presente documento.

- 20 En un aspecto, la presente invención proporciona la Forma 1 del compuesto de Fórmula (I) caracterizado por un análisis termogravimétrico (TGA) sustancialmente igual al de la Figura 4, obtenido bajo las condiciones descritas antes en el presente documento.

#### **Forma polimórfica 2 del compuesto de Fórmula (I)**

En un aspecto, la presente invención proporciona un polimorfo del compuesto de Fórmula (I) designado "Forma 2".

- 25 En un aspecto, la presente invención proporciona la Forma 2 del compuesto de Fórmula (I) caracterizada por un espectro de FT-Raman sustancialmente igual al de la Figura 5, obtenido bajo las condiciones descritas antes en el presente documento.

En otro aspecto, la presente invención proporciona la Forma 2 del compuesto de Fórmula (I) caracterizada por un espectro de FT-Raman obtenido bajo las condiciones descritas antes y que tienen los siguientes picos representativos:

Posiciones de bandas Raman para la Forma 2		
Posición / $\text{cm}^{-1}$	Posición / $\text{cm}^{-1}$	Posición / $\text{cm}^{-1}$
185 ±1	970 ±1	1443 ±1
279 ±1	1029 ±1	1537 ±1
310 ±1	1074 ±1	1609 ±1
400 ±1	1108 ±1	2744 ±1
440 ±1	1133 ±1	2867 ±1
489 ±1	1156 ±1	2905 ±1
530 ±1	1219 ±1	2945 ±1
553 ±1	1257 ±1	2980 ±1
599 ±1	1274 ±1	3069 ±1
652 ±1	1304 ±1	3133 ±1
784 ±1	1326 ±1	3349 ±1
803 ±1	1357 ±1	
814 ±1	1371 ±1	
851 ±1	1388 ±1	
900 ±1	1423 ±1	

5 En otro aspecto, la presente invención proporciona la Forma 2 del compuesto de Fórmula (I) caracterizada por un espectro de FT-Raman obtenido bajo las condiciones descritas antes, que comprende picos a 784, 804, 851, 1029, 1108, 1133, 1219, 1257, 1304, 1357, 1371, 1388, 1423, 1443, 1537, 1609, 2867, 2905, 2945, 2980 y 3349  $\text{cm}^{-1}$ , donde el margen de error en cada posición de banda es de aproximadamente  $\pm 1 \text{ cm}^{-1}$ .

En un aspecto, la presente invención proporciona la Forma 2 del compuesto de Fórmula (I) caracterizada por un patrón de difracción de rayos X de polvo (PXRD) sustancialmente igual al de la Figura 6, obtenido bajo las condiciones descritas antes en el presente documento.

10 En otro aspecto, la presente invención proporciona la Forma 2 del compuesto de Fórmula (I) caracterizada por un patrón de difracción de rayos X de polvo (PXRD) obtenido bajo las condiciones descritas antes y que tiene los siguientes picos representativos:

Posiciones de picos de PXRD para la Forma 2			
Posición / $^{\circ}2\theta$	espaciado d [Å]	Posición / $^{\circ}2\theta$	espaciado d [Å]
7,0 ± 0,1	12,6	21,9 ± 0,1	4,1
10,8 ± 0,1	8,2	22,4 ± 0,1	4,0
11,2 ± 0,1	7,9	23,2 ± 0,1	3,8
12,5 ± 0,1	7,1	23,7 ± 0,1	3,8
12,7 ± 0,1	7,0	24,0 ± 0,1	3,7
13,1 ± 0,1	6,8	24,6 ± 0,1	3,6
14,1 ± 0,1	6,3	25,2 ± 0,1	3,5
15,3 ± 0,1	5,8	26,4 ± 0,1	3,4
16,9 ± 0,1	5,2	27,5 ± 0,1	3,2
17,6 ± 0,1	5,0	28,7 ± 0,1	3,1
17,8 ± 0,1	5,0	30,4 ± 0,1	2,9
18,4 ± 0,1	4,8	31,9 ± 0,1	2,8
20,0 ± 0,1	4,4	34,7 ± 0,1	2,6
20,2 ± 0,1	4,4	35,2 ± 0,1	2,5
20,7 ± 0,1	4,3	36,5 ± 0,1	2,5
21,2 ± 0,1	4,2	38,0 ± 0,1	2,4
21,5 ± 0,1	4,1		

5 En otro aspecto, la presente invención proporciona la Forma 2 del compuesto de Fórmula (I) caracterizado por un patrón de difracción de rayos X de polvo (PXRD) obtenido bajo las condiciones descritas antes en el presente documento, que comprende ángulos  $2\theta$  a 7,0, 10,8, 11,2, 12,7, 13,1, 15,3, 17,6, 17,8, 18,4, 20,7, 21,5, 23,2 y 24,0 grados, siendo el margen de error en cada posición de pico de aproximadamente  $\pm 0,1^\circ 2\theta$ .

En un aspecto, la presente invención proporciona la Forma 2 del compuesto de Fórmula (I) caracterizada por un termograma de calorimetría de barrido diferencial (DSC) sustancialmente igual al de la Figura 7, obtenido bajo las condiciones descritas antes en el presente documento.

10 En un aspecto, la presente invención proporciona la Forma 2 del compuesto de Fórmula (I) caracterizado por un análisis termogravimétrico (TGA) sustancialmente igual al de la Figura 8, obtenido bajo las condiciones descritas antes en el presente documento.

### **Breve descripción de los dibujos**

15 **Figura 1.** Espectro FT-Raman de la Forma 1 del compuesto de Fórmula (I), obtenido bajo las condiciones descritas antes en el presente documento. El eje x es el número de ondas en  $\text{cm}^{-1}$  y el eje y es la intensidad en unidades arbitrarias.

**Figura 2.** Patrón de difracción de rayos x de polvo (PXRD) de la Forma 1 del compuesto de Fórmula (I), obtenido bajo las condiciones descritas antes en el presente documento. El eje x es el ángulo  $2\theta$  y el eje y es la intensidad en unidades arbitrarias.

20 **Figura 3.** Termograma de calorimetría de barrido diferencial (DSC) para la Forma 1 del compuesto de Fórmula (I), obtenido bajo las condiciones descritas antes en el presente documento. La curva de calentamiento DSC muestra una exotermia con una temperatura de inicio de  $197,67^\circ\text{C}$  seguida de una endotermia de fusión con una temperatura de inicio de  $263,88^\circ\text{C}$ .

25 **Figura 4.** Curva del análisis termogravimétrico (TGA) para la Forma 1 del compuesto de Fórmula (I), obtenida bajo las condiciones descritas antes en el presente documento. La curva de calentamiento TGA muestra una pérdida de peso insignificante hasta aproximadamente  $300^\circ\text{C}$ .

**Figura 5.** Espectro FT-Raman de la Forma 2 del compuesto de Fórmula (I), obtenido bajo las condiciones descritas antes en el presente documento. El eje x es el número de ondas en  $\text{cm}^{-1}$  y el eje y es la intensidad en unidades arbitrarias.

30 **Figura 6.** Patrón PXRD de la Forma 2 del compuesto de Fórmula (I), obtenido bajo las condiciones descritas antes en el presente documento. El eje x es el ángulo  $2\theta$  y el eje y es la intensidad en unidades arbitrarias.

**Figura 7.** Termograma de calorimetría de barrido diferencial (DSC) para la Forma 2 del compuesto de Fórmula (I), obtenido bajo las condiciones descritas antes en el presente documento. La curva de calentamiento DSC muestra una única endotermia de fusión con una temperatura de inicio de  $263,99^\circ\text{C}$ .

35 **Figura 8.** Curva del análisis termogravimétrico (TGA) para la Forma 2 del compuesto de Fórmula (I), obtenida bajo las condiciones descritas antes en el presente documento. La curva de calentamiento TGA muestra una pérdida de peso insignificante hasta aproximadamente  $300^\circ\text{C}$ .

40 Los compuestos de la invención también pueden prepararse como una dispersión molecular amorfa de sustancia farmacéutica en una matriz de polímero tal como HPMCAS (acetato succinato de hidroxipropilmetilcelulosa) usando un procedimiento tal como dispersión con secado por pulverización (SDD). Dicha técnica se emplea para mejorar propiedades tales como la estabilidad y la solubilidad.

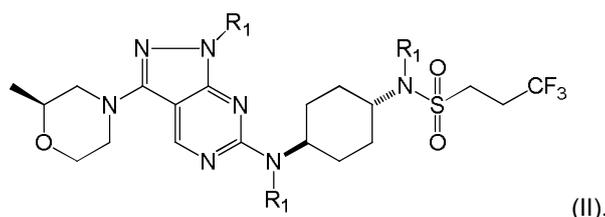
45 Los compuestos de Fórmula (I) pueden existir en la forma de variaciones isotópicas. Una variación isotópica de un compuesto de Fórmula (I), o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, se define como una en la que al menos un átomo está reemplazado por un átomo que tiene el mismo número atómico pero una masa atómica diferente de la masa atómica encontrada normalmente en la naturaleza. Ejemplos de isótopos que pueden incorporarse en los compuestos de la invención incluyen isótopos de hidrógeno, carbono, nitrógeno, oxígeno, flúor y cloro, tales como  $^2\text{H}$ ,  $^3\text{H}$ ,  $^{13}\text{C}$ ,  $^{14}\text{C}$ ,  $^{15}\text{N}$ ,  $^{17}\text{O}$ ,  $^{18}\text{O}$ ,  $^{18}\text{F}$  y  $^{36}\text{Cl}$ , respectivamente. Algunas variaciones isotópicas de un compuesto de Fórmula (I) o a una sal o solvato del mismo, por ejemplo, aquellas en las que se incorpora un isótopo radiactivo tal como  $^3\text{H}$  o  $^{14}\text{C}$ , son útiles en estudios de distribución de fármaco y/o tejido sustrato. Los isótopos tritio  $^3\text{H}$ , y carbono 14, es decir,  $^{14}\text{C}$ , son particularmente preferidos por su facilidad de preparación y de detección.

50 Además, la sustitución con isótopos tales como deuterio, es decir,  $^2\text{H}$ , puede proporcionar determinadas ventajas terapéuticas debidas a la mayor estabilidad metabólica, por ejemplo, mayor semivida *in vivo* o menores requerimientos de dosificación y, por tanto, pueden ser preferidos en algunas circunstancias. Las variaciones isotópicas de un compuesto de Fórmula (I), o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, pueden prepararse

en general por procedimientos convencionales tales como por procedimientos ilustrativos o por las preparaciones descritas en los Ejemplos siguientes usando variaciones isotópicas apropiadas de reaccionantes adecuados.

Se apreciará de lo anterior, que los compuestos de Fórmula (I) así como las sales de los mismos pueden existir como solvatos o hidratos.

- 5 Los expertos en la técnica apreciarán que determinados derivados de los compuestos de Fórmula (I), aunque no posean necesariamente actividad farmacológica como tal, pueden administrarse y, a continuación, metabolizarse en el cuerpo para formar compuestos de Fórmula (I) que son compuestos farmacológicamente activos. Tales derivados se denominan en el presente documento "profármacos". Ejemplos de derivados adecuados se describen en *Drugs of Today*, Volumen 19, Número 9, 1983, páginas 499 - 538 y en *Topics in Chemistry*, Capítulo 31, páginas 306 - 316 y en "Design of Prodrugs" de H. Bundgaard, Elsevier, 1985, Capítulo 1. Se describen profármacos de compuestos de Fórmula (I) representados por la Fórmula (II):



en la que

- 15 cada  $R_1$  está seleccionado independientemente de H,  $C(O)OL_1R_2$ ,  $CL_1R_3OL_1R_2$ ,  $C(O)L_1R_2$  o  $P(O)(OL_1R_2)(OL_1R_3)$ ; cada  $L_1$  está seleccionado independientemente de un enlace o X;

X es alquileo  $C_{1-6}$ , haloalquileo  $C_{1-6}$ , heterociclileno  $C_{4-6}$ , fenileno o heteroarileno  $C_{5-6}$ , cada uno de los cuales está opcionalmente sustituido con 1 a 4 sustituyentes seleccionados independientemente de Z;

- 20 Z es H, halo,  $C(O)L_1R_2$ ,  $C(O)OL_1R_2$ ,  $C(O)NHL_1R_2$ ,  $C(O)N(L_1R_2)(L_1R_3)$ ,  $NH_2$ ,  $OL_1R_2$ ,  $NH(L_1R_2)$ ,  $N(L_1R_2)(L_1R_3)$  o  $P(O)(OL_1R_2)(OL_1R_3)$ ;

o bien

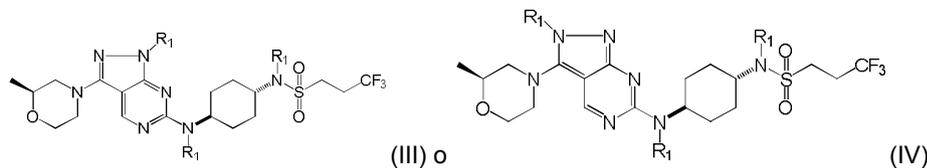
- a) cada  $R_2$  y  $R_3$  está seleccionado independientemente de H o Y;

Y es alquilo  $C_{1-6}$ , haloalquilo  $C_{1-6}$ , heterociclilo  $C_{4-6}$ , fenilo o heteroarilo  $C_{5-6}$ , cada uno de los cuales está opcionalmente sustituido con 1 a 4 sustituyentes seleccionados independientemente de Z;

- 25 o

- b)  $R_2$  y  $R_3$  están unidos juntos formando un grupo enlazador  $L_1$ , para formar, junto con los átomos a los que están unidos un grupo cicloalquilo  $C_{4-6}$  o heterociclilo  $C_{4-6}$ .

Otros profármacos de compuestos de Fórmula (I) se muestran en los compuestos de Fórmula (III) o (IV), o una sal farmacéuticamente aceptable de los mismos:



- 30 en las que cada  $R_1$  está seleccionado independientemente de H,  $C(O)OL_1R_2$ ,  $CH(L_1R_3)OL_1R_2$ ,  $CH_2OL_1R_2$ ,  $C(L_1R_3)(L_1R_4)OL_1R_2$ ,  $C(O)L_1R_2$ ,  $C(O)C(L_1R_2)=C(L_1R_3)L_1R_4$ ,  $P(O)(OL_1R_2)(OL_1R_3)$ ,  $C(O)OL_1OP(O)(OL_1R_2)(OL_1R_3)$  o  $C(O)OL_1OC(O)L_1OP(O)(OL_1R_2)(OL_1R_3)$ ;

- 35 cada  $L_1$  está seleccionado independientemente de un enlace o X;

X es alquileo  $C_{1-6}$ , alquilenilo  $C_{2-6}$ , alquilileno  $C_{2-6}$ , cicloalquileo  $C_{4-7}$ , cicloalquilenilo  $C_{5-7}$ , heterocicloalquileo  $C_{4-7}$ , heterocicloalquilenilo  $C_{5-7}$ , fenileno o heteroarileno  $C_{5-6}$ ; cada uno de los cuales está opcionalmente sustituido con 1 a 6 sustituyentes seleccionados independientemente de Z;

cada Z está seleccionado independientemente de halo, C(O)L<sub>1</sub>R<sub>2</sub>, C(O)OL<sub>1</sub>R<sub>2</sub>, C(O)NHL<sub>1</sub>R<sub>2</sub>, C(O)N(L<sub>1</sub>R<sub>2</sub>)(L<sub>1</sub>R<sub>3</sub>), OL<sub>1</sub>R<sub>2</sub>, N(L<sub>1</sub>R<sub>2</sub>)(L<sub>1</sub>R<sub>3</sub>), CN, S(L<sub>1</sub>R<sub>2</sub>), S(O)(L<sub>1</sub>R<sub>2</sub>), SO<sub>2</sub>(L<sub>1</sub>R<sub>2</sub>) o P(O)(OL<sub>1</sub>R<sub>2</sub>)(OL<sub>1</sub>R<sub>3</sub>);

o bien

a) cada R<sub>2</sub>, R<sub>3</sub> y R<sub>4</sub> está seleccionado independientemente de H o Y;

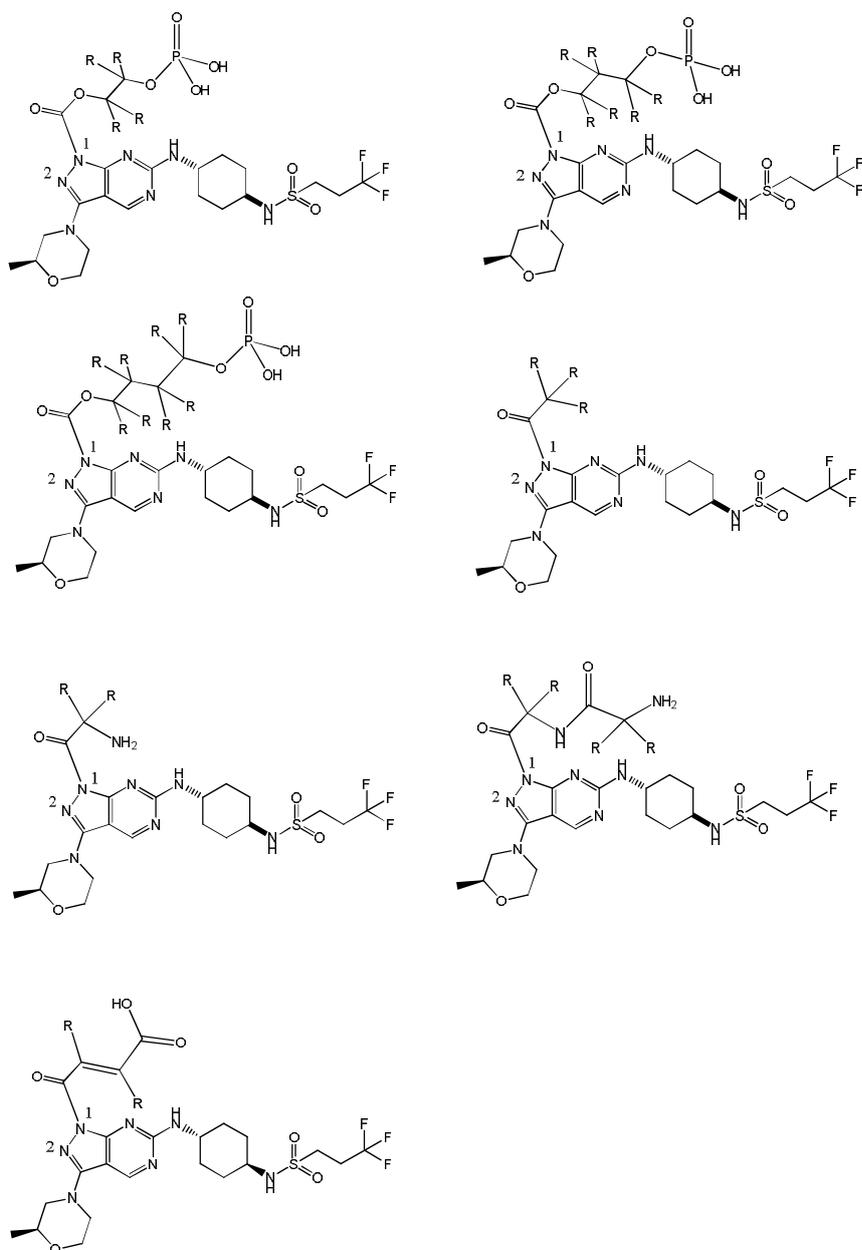
5 o

b) cada R<sub>2</sub>, R<sub>3</sub> y R<sub>4</sub> está seleccionado independientemente de Y, donde dos de dichos R<sub>2</sub>, R<sub>3</sub> y R<sub>4</sub> están unidos entre sí a través de un grupo L<sub>1</sub> adicional de modo que forman un grupo cíclico;

10 Y es Z o alquilo C<sub>1-6</sub>, alqueno C<sub>2-6</sub>, alquino C<sub>2-6</sub>, cicloalquilo C<sub>4-7</sub>, cicloalqueno C<sub>5-7</sub>, heterocicloalquilo C<sub>4-7</sub>, heterocicloalqueno C<sub>5-7</sub>, fenilo o heteroarilo C<sub>5-6</sub>, cada uno de los cuales está opcionalmente sustituido con 6 sustituyentes seleccionados independientemente de Z.

En la Fórmula (III) o la Fórmula (IV) descritas, cada R<sub>1</sub> está seleccionado independientemente de H, C(O)OL<sub>1</sub>R<sub>2</sub>, CH(L<sub>1</sub>R<sub>3</sub>)OL<sub>1</sub>R<sub>2</sub>, CH<sub>2</sub>OL<sub>1</sub>R<sub>2</sub>, C(L<sub>1</sub>R<sub>3</sub>)(L<sub>1</sub>R<sub>4</sub>)OL<sub>1</sub>R<sub>2</sub>, C(O)L<sub>1</sub>R<sub>2</sub>, P(O)(OL<sub>1</sub>R<sub>2</sub>)(OL<sub>1</sub>R<sub>3</sub>), C(O)OL<sub>1</sub>OP(O)(OL<sub>1</sub>R<sub>2</sub>)(OL<sub>1</sub>R<sub>3</sub>) o C(O)OL<sub>1</sub>OC(O)L<sub>1</sub>-L<sub>1</sub>OP(O)(OL<sub>1</sub>R<sub>2</sub>)(OL<sub>1</sub>R<sub>3</sub>).

15 Profármacos descritos de compuestos de Fórmula (I) son como sigue, en los que cada R está seleccionado independientemente de H, fluoro o metilo:



Se apreciará que para cada uno de los compuestos anteriores, el sustituyente mostrado en el átomo de nitrógeno marcado como "1" puede estar unido de forma alternativa al átomo de nitrógeno marcado como "2".

- 5 Tal como se usa en el presente documento, para la Fórmula (II) el término "alquilo C<sub>1-6</sub>" significa un alquilo lineal o ramificado que contiene al menos un, y como máximo seis, átomos de carbono. Ejemplos de alquilo C<sub>1-6</sub> incluyen, aunque sin quedar limitados a los mismos, metilo, etilo, propilo, isopropilo, n-butilo, isobutilo, *terc*-butilo, pentilo, neopentilo o hexilos.

Tal como se usa en el presente documento, para la Fórmula (II) el término "haloalquilo C<sub>1-6</sub>" significa alquilo C<sub>1-6</sub> en el que uno o más de los átomos de hidrógeno están reemplazados con halo.

- 10 Tal como se usa en el presente documento, para la Fórmula (II) el término "alquileno C<sub>1-6</sub>" significa un radical divalente de alquilo C<sub>1-6</sub>. Ejemplos de alquileno C<sub>1-6</sub> incluyen, aunque sin quedar limitados a los mismos, metileno, etileno, isopropileno, n-butileno, isobutileno, *terc*-butileno, pentileno, neopentileno o hexilenos.

Tal como se usa en el presente documento, para la Fórmula (II) el término "haloalquileno C<sub>1-6</sub>" significa un radical divalente de haloalquilo C<sub>1-6</sub> tal como se define en el presente documento.

- 15 Tal como se usa en el presente documento, para la Fórmula (II) el término "cicloalquilo C<sub>4-6</sub>" significa un anillo carbocíclico no aromático que contiene al menos cuatro y como máximo seis átomos de carbono. Ejemplos de

grupos cicloalquilo C<sub>4-6</sub> incluyen ciclobutilo, ciclopentilo y ciclohexilo.

- 5 Tal como se usa en el presente documento, para la Fórmula (II) el término “heterociclilo C<sub>4-6</sub>” significa un anillo saturado que contiene al menos cuatro y como máximo seis átomos, que incluye uno o más (por ejemplo, 2) heteroátomos de anillo seleccionados de nitrógeno, oxígeno y azufre. Ejemplos de grupos heterociclilo C<sub>4-6</sub> incluyen, aunque sin quedar limitados a los mismos, tetrahidropirranilo, tetrahidrofuranilo, tetrahidrotiofenilo, piperidinilo, piperazinilo, morfolinilo, 1,4-dioxanilo, tiomorfolinilo, 1,4-oxatiano y 1,4-ditanilo. El punto de unión al resto de la molécula puede ser cualquier átomo de carbono o nitrógeno adecuado.
- 10 Tal como se usa en el presente documento, para la Fórmula (II) el término “heteroarilo C<sub>5-6</sub>” se refiere a un anillo aromático opcionalmente sustituido que comprende cinco o seis heteroátomos seleccionados de N, O y S. Ejemplos de grupos heteroarilo C<sub>5-6</sub> incluyen, aunque sin quedar limitados a los mismos, furanilo, tiofenilo, pirrolilo, piridilo, pirimidilo, imidazolilo e isoxazolilo. Sustituyentes heteroarilo opcionales incluyen halo y alquilo.
- 15 Tal como se usa en el presente documento, para la Fórmula (II) el término “heteroarileno C<sub>5-6</sub>” significa un radical divalente de heteroarilo C<sub>5-6</sub> como se define en el presente documento.
- Tal como se usa en el presente documento, para la Fórmula (II) el término “fenileno” significa un radical divalente de fenilo.
- Tal como se usa en el presente documento, para la Fórmula (II) el término “halo” se refiere a fluoro, cloro, bromo o yodo.
- 20 Tal como se usa en la presente memoria para la Fórmula (III) o la Fórmula (IV), el término “alquilo C<sub>1-6</sub>” significa un grupo hidrocarbonado saturado lineal o ramificado que contiene al menos uno, y como máximo seis, átomos de carbono. Ejemplos de alquilo C<sub>1-6</sub> incluyen, aunque sin quedar limitados a los mismos, metilo, etilo, n-propilo, isopropilo, n-butilo, isobutilo, *terc*-butilo, pentilo, neopentilo o hexilos.
- 25 Tal como se usa en la presente memoria para la Fórmula (III) o la Fórmula (IV), el término “alquilenilo C<sub>1-6</sub>” significa un radical divalente de alquilo C<sub>1-6</sub> como se define en la presente memoria. Ejemplos de alquilenilo C<sub>1-6</sub> incluyen, aunque sin quedar limitados a los mismos, metileno, etileno, n-propileno, isopropileno, n-butileno, isobutileno, *terc*-butileno, pentileno, neopentileno o hexilenos.
- 30 Tal como se usa en la presente memoria para la Fórmula (III) o la Fórmula (IV), el término “alquenilo C<sub>2-6</sub>” significa un grupo hidrocarbonado insaturado lineal o ramificado que contiene al menos dos, y como máximo seis, átomos de carbono, en el que el grupo hidrocarbonado tiene una o más posiciones de insaturación cada una de las cuales está presente como un doble enlace. Ejemplos de alquenilo C<sub>2-6</sub> incluyen, aunque sin quedar limitados a los mismos, etenilo (-CH=CH-), propenilo (-CH<sub>2</sub>-CH=CH-), isopropenilo, butenilo, pentenilo, hexenilo, 1-propenilo, 2-butenilo y 2-metil-2-butenilo.
- 35 Tal como se usa en la presente memoria para la Fórmula (III) o la Fórmula (IV), el término “alquenileno C<sub>2-6</sub>” significa un radical divalente de alquenilo C<sub>2-6</sub> como se define en la presente memoria. Ejemplos de alquenileno C<sub>2-6</sub> incluyen, aunque sin quedar limitados a los mismos, etenileno, n-propenileno, isopropenileno, n-butenileno, isobutenileno, *terc*-butenileno, pentenileno, neopentenileno o hexenilenos.
- 40 Tal como se usa en la presente memoria para la Fórmula (III) o la Fórmula (IV), el término “alquinilo C<sub>2-6</sub>” significa un grupo hidrocarbonado insaturado lineal o ramificado que contiene al menos dos, y como máximo seis, átomos de carbono, en el que el grupo hidrocarbonado tiene una o más posiciones de insaturación cada una de las cuales está presente como un triple enlace. Ejemplos de alquinilo C<sub>2-6</sub> incluyen, aunque sin quedar limitados a los mismos, etinilo (-CH≡CH-), propinilo (-CH<sub>2</sub>-CH≡CH-), butinilo, pentinilo, hexinilo, 1-propinilo, 2-butinilo y 2-metil-2-butinilo.
- 45 Tal como se usa en la presente memoria para la Fórmula (III) o la Fórmula (IV), el término “alquinileno C<sub>2-6</sub>” significa un radical divalente de alquinilo C<sub>2-6</sub> como se define en la presente memoria. Ejemplos de alquinileno C<sub>2-6</sub> incluyen, aunque sin quedar limitados a los mismos, etinileno, n-propinileno, n-butinileno, isobutinileno, *terc*-butinileno, pentinileno, neopentinileno o hexinilenos.
- 50 Tal como se usa en la presente memoria para la Fórmula (III) o la Fórmula (IV), el término “cicloalquilo C<sub>4-7</sub>” significa un anillo saturado carbocíclico no aromático que contiene al menos cuatro y como máximo siete átomos de carbono. Ejemplos de grupos cicloalquilo C<sub>4-7</sub> incluyen, aunque sin quedar limitados a los mismos, ciclobutilo, ciclopentilo, ciclohexilo y cicloheptilo.
- Tal como se usa en la presente memoria para la Fórmula (III) o la Fórmula (IV), el término “cicloalquileno C<sub>4-7</sub>” significa un radical divalente de cicloalquilo C<sub>4-7</sub> como se define en la presente memoria.
- Tal como se usa en la presente memoria para la Fórmula (III) o la Fórmula (IV), el término “cicloalquenilo C<sub>5-7</sub>”

significa un anillo insaturado carbocíclico no aromático que contiene al menos cinco y como máximo siete átomos de carbono. Ejemplos de grupos cicloalquenilo C<sub>5-7</sub> incluyen, aunque sin quedar limitados a los mismos, ciclopentenilo, ciclohexenilo y cicloheptenilo.

5 Tal como se usa en la presente memoria para la Fórmula (III) o la Fórmula (IV), el término “cicloalquenileno C<sub>5-7</sub>” significa un radical divalente de cicloalquenilo C<sub>5-7</sub> como se define en la presente memoria.

10 Tal como se usa en la presente memoria para la Fórmula (III) o la Fórmula (IV), el término “heterocicloalquilo C<sub>4-7</sub>” significa un anillo saturado que contiene al menos cuatro y como máximo siete átomos, que incluye al menos un heteroátomo en el anillo seleccionado de nitrógeno, oxígeno y azufre. Ejemplos de grupos heterocicloalquilo C<sub>4-7</sub> incluyen, aunque sin quedar limitados a los mismos, tetrahidropiranilo, tetrahidrofuranilo, tetrahidrotiofenilo, tetrahidrotiopiranilo, pirrolidinilo, piperidinilo, piperazinilo, morfolinilo, 1,4-dioxanilo, tiomorfolinilo, 1,4-oxatiano, 1,4-ditanilo, dioxepanilo, azepanilo, oxepanilo y diazepanilo. El punto de unión al resto de la molécula puede ser por cualquier átomo de carbono o nitrógeno adecuado.

Tal como se usa en la presente memoria para la Fórmula (III) o la Fórmula (IV), el término “heterocicloalquileno C<sub>4-7</sub>” significa un radical divalente de un grupo heterocicloalquilo C<sub>4-7</sub> como se define en la presente memoria.

15 Tal como se usa en la presente memoria para la Fórmula (III) o la Fórmula (IV), el término “heterocicloalquenilo C<sub>5-7</sub>” significa un anillo insaturado no aromático que contiene al menos cinco y como máximo siete átomos, que incluye al menos un heteroátomo en el anillo seleccionado de nitrógeno, oxígeno y azufre. Ejemplos de grupos heterocicloalquenilo C<sub>5-7</sub> incluyen, aunque sin quedar limitados a los mismos, dihidropiranilo, dihidrofuranilo, dihidrotiofenilo, pirrolinilo, azepinilo, oxepinilo, tiepinilo, dioxepinilo, dihidropirrolilo, dihidropirazolilo, dihidroimidazolilo, dihidrooxazolilo, dihidrotiazolilo y dihidrotiopiranilo.

20 Tal como se usa en la presente memoria para la Fórmula (III) o la Fórmula (IV), el término “heterocicloalquenileno C<sub>5-7</sub>” significa un radical divalente de heterocicloalquenilo C<sub>5-7</sub> como se define en la presente memoria.

25 Tal como se usa en la presente memoria para la Fórmula (III) o la Fórmula (IV), el término “heteroarilo C<sub>5-6</sub>” significa un anillo aromático que contiene al menos cinco y como máximo seis átomos, y que comprende al menos un heteroátomo en el anillo seleccionado de nitrógeno, oxígeno y azufre. Ejemplos de grupos heteroarilo C<sub>5-6</sub> incluyen, aunque sin quedar limitados a los mismos, furanilo, tiofenilo, pirrolilo, piridilo, pirimidilo, imidazolilo e isoxazolilo. El punto de unión al resto de la molécula puede ser por cualquier átomo de carbono o nitrógeno adecuado.

Tal como se usa en la presente memoria para la Fórmula (III) o la Fórmula (IV), el término “heteroarileno C<sub>5-6</sub>” significa un radical divalente de heteroarilo C<sub>5-6</sub> como se define en la presente memoria.

30 Tal como se usa en la presente memoria para la Fórmula (III) o la Fórmula (IV), el término “fenileno” significa un radical divalente de fenilo.

Tal como se usa en la presente memoria para la Fórmula (III) o la Fórmula (IV), el término “halo” significa fluoro, cloro, bromo o yodo.

35 Por consiguiente, se describe un compuesto de Fórmula (II), (III) o (IV), o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo. En otro aspecto se describe un compuesto de Fórmula (III) o (IV), o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo. Se describe además un compuesto de Fórmula (III). También se describe un compuesto de Fórmula (IV).

Se describe una composición farmacéutica que comprende un compuesto de Fórmula (III) o (IV), o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, junto con al menos un vehículo farmacéuticamente aceptable.

40 Se describe además una combinación que comprende (a) un compuesto de Fórmula (III) o (IV), o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, y (b) al menos un agente terapéutico adicional.

Se describe un compuesto de Fórmula (III) o (IV), o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, para su uso en terapia.

Se describe un compuesto de Fórmula (III) o (IV), o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, para su uso en el tratamiento o prevención de leishmaniasis.

45 Se describe el uso de un compuesto de Fórmula (III) o (IV), o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, en la producción de un medicamento para el tratamiento o prevención de leishmaniasis.

Se describe un procedimiento de tratamiento o prevención de leishmaniasis, procedimiento que comprende administrar a un mamífero que lo necesita, una cantidad terapéuticamente eficaz de un compuesto de Fórmula (III) o (IV), o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo.

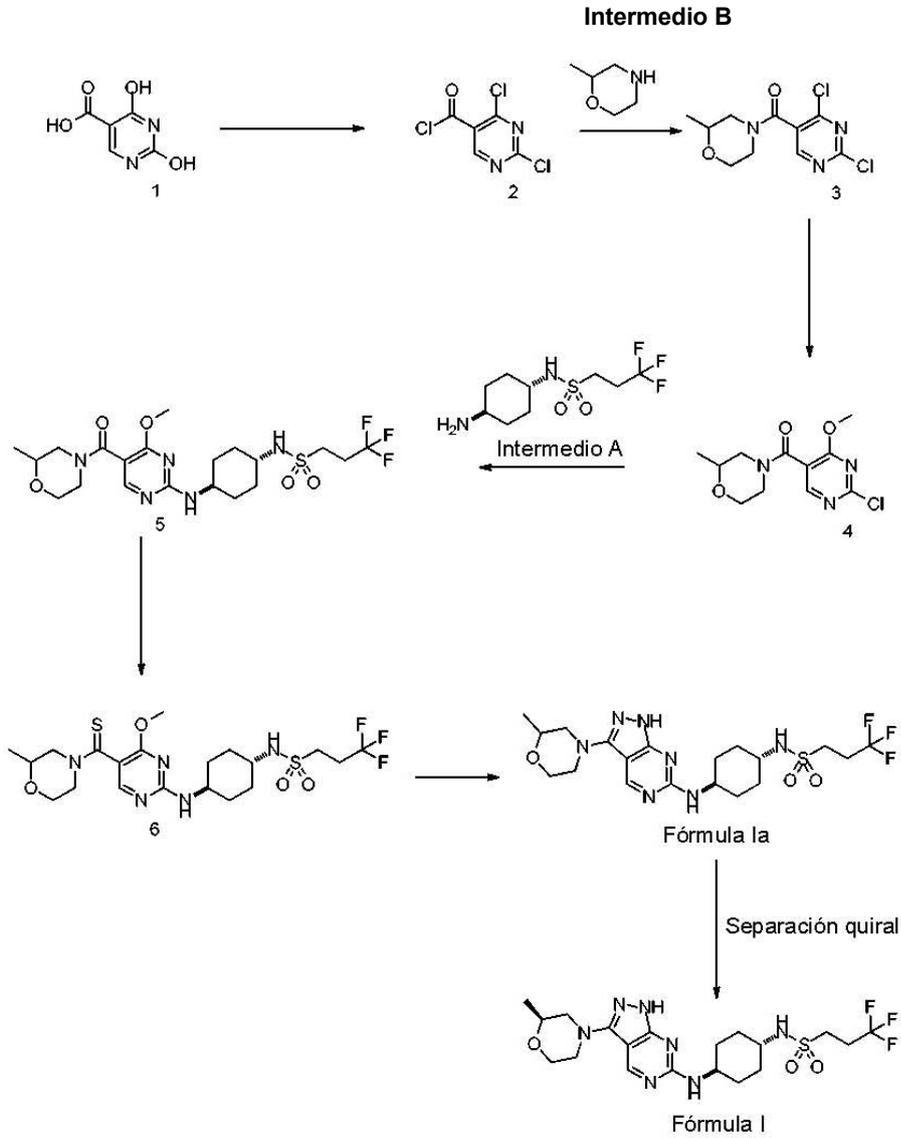
50

**Preparación de compuestos**

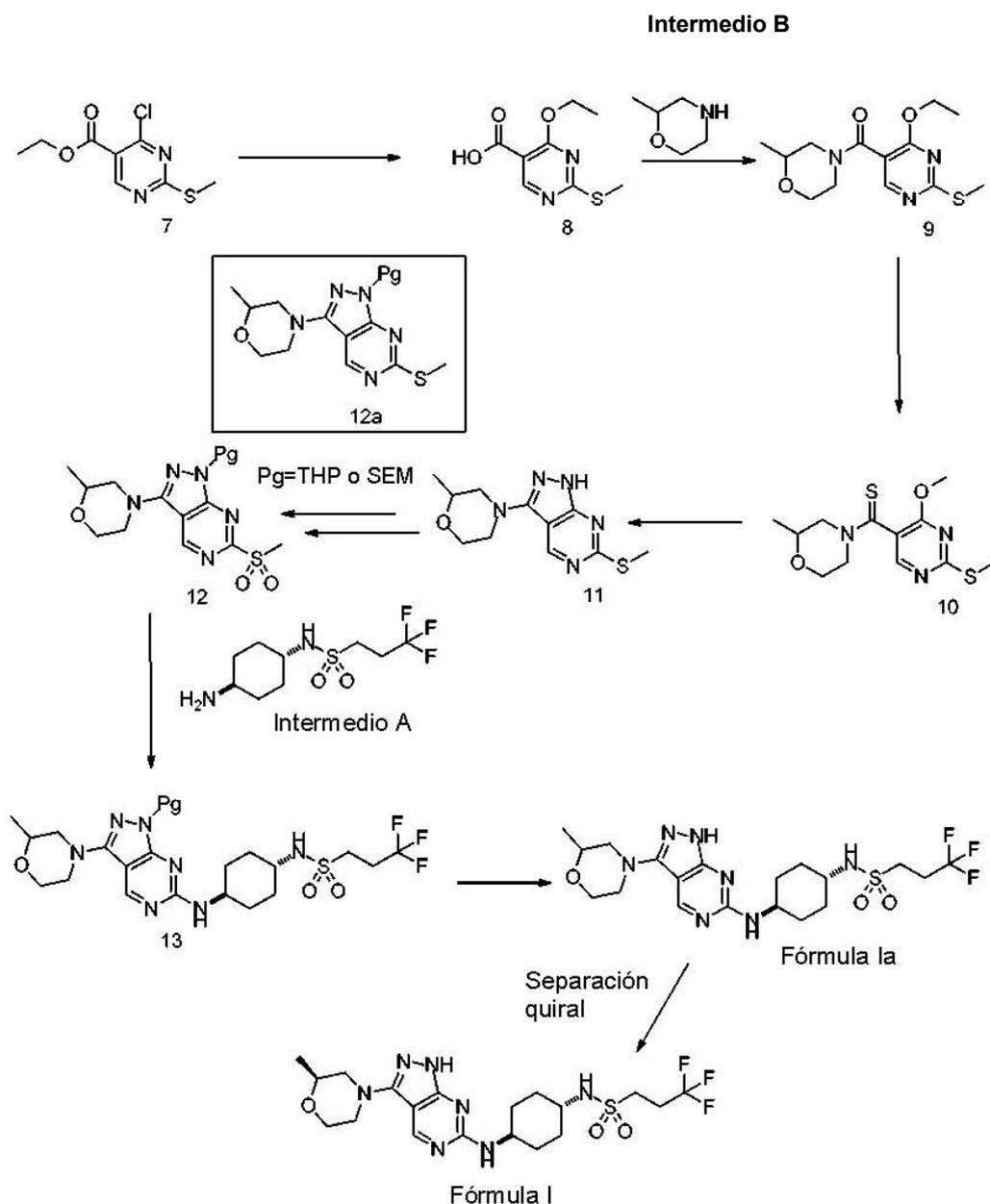
El compuesto de Fórmula (I) y sus sales pueden prepararse por la metodología descrita a continuación.

Los procedimientos generales que pueden usarse para sintetizar el compuesto de Fórmula se resumen en los Esquemas de reacción 1, 2 y 3 y se ilustran en los Ejemplos.

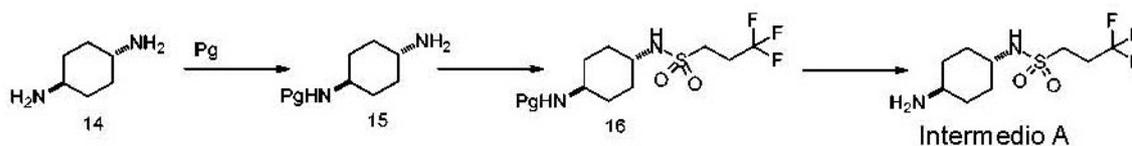
5



**Esquema 1**



5 Los procedimientos generales que pueden usarse para sintetizar el Intermedio A se resumen en el Esquema de reacción 3.



El compuesto de Fórmula (I) puede prepararse por dos rutas diferentes.

10 **Esquema 1:** Partiendo de ácido 2,4-dihidroxipirimidin-5-carboxílico (1) que puede someterse a cloración, formación de amida con 2-metilmorfolina y desplazamiento de cloropirimidina deseada con metóxido (OMe) seguido por reacción con Intermedio A para dar (5). Las dos etapas finales implican formación de una tiol amida y ciclación con hidrazina seguido de separación quiral para dar el compuesto de Fórmula (I).

Los expertos en la técnica apreciarán que, con el fin de obtener un enantiómero del compuesto de Fórmula (I), puede emplearse 2-metilmorfolina (Intermedio B) como una mezcla de enantiómeros como se muestra en el Esquema 1, en cuyo caso cualquiera de los compuestos siguientes con el resto morfolina mostrado en el Esquema 1 (incluyendo el propio de Fórmula (I) como se muestra en el Esquema 1) pueden someterse a separación quiral, para dar el enantiómero deseado de Fórmula (I) al final de la síntesis. De forma alternativa, puede emplearse 2-metil morfolina (Intermedio B) como un enantiómero individual (por ejemplo, el enantiómero S, (Intermedio B\*)) en la reacción en la que es introducido, para dar lugar a un enantiómero de Fórmula (I) al final de la síntesis.

**Esquema 2:** Partiendo de 4-cloro-2-(metiltio)pirimidin-5-carboxilato de metilo (7) este compuesto puede someterse a hidrólisis, a continuación desplazamiento con Etóxido (OEt) seguido de formación de amida con 2-metilmorfolina para dar (9). La amida (9) puede convertirse en la tiol amida (10) y seguidamente ciclarse con hidrazina para dar (11). El pirazol NH de (11) puede protegerse con un grupo protector adecuado tal como THP o SEM, seguido de oxidación del tiol a sulfóxido en presencia de un reaccionante adecuado tal como peróxido de hidrógeno (H<sub>2</sub>O<sub>2</sub>) para proporcionar el compuesto (12). El sulfóxido puede desplazarse con el intermedio A para dar (13) seguido de desprotección y separación quiral para proporcionar el compuesto de Fórmula (I).

Se apreciará igualmente que con el fin de obtener un enantiómero individual del compuesto de Fórmula (I), bien puede emplearse 2-morfolina (Intermedio B) como un enantiómero individual (por ejemplo, el enantiómero S, (Intermedio B\*)) en el Esquema 2 o puede llevarse a cabo una separación quiral de cualquiera de los intermedios siguientes o el compuesto final de Fórmula (I) (como se muestra en el Esquema 2).

**Esquema 3:** El Intermedio A en el Esquema 3 puede prepararse a partir de ciclohexano-1,4-diamina (14). El compuesto (14) puede protegerse con un grupo protector adecuado (Pg) (tal como Boc) para dar el compuesto (15) seguido de sulfonilación del resto libre NH<sub>2</sub> para dar (16). El compuesto (16) puede desprotegerse a continuación en condiciones adecuadas para dar el Intermedio A.

Los compuestos (1, Alfa Aesar), (7, Alfa Aesar) y (14, Aldrich Sigma) están disponibles de forma comercial.

Ejemplos de otros grupos protectores (Pg) que pueden emplearse en las rutas sintéticas descritas en el presente documento y medios para su retirada pueden encontrarse en *T. W. Greene 'Protective Groups in Organic Synthesis', 4ª Edición, J. Wiley and Sons, 2006*, incorporado en el presente documento por referencia cuando se refiere a tales procedimientos.

Para cualquiera de las reacciones y procedimientos descritos antes en el presente documento, pueden emplearse procedimientos convencionales de calentamiento y enfriamiento, por ejemplo, baños de aceite de temperatura regulada, bloques calientes de temperatura regulada y baños de hielo/sal o baños de hielo seco/acetona, respectivamente. Pueden usarse procedimientos convencionales de aislamiento, por ejemplo, extracción de, o en disolventes acuosos o no acuosos. Pueden emplearse procedimientos convencionales de secado de disolventes orgánicos, soluciones o extractos, tales como agitación con sulfato de magnesio anhidro, o sulfato de sodio anhidro, o hacer pasar a través de una frita hidrófoba. Pueden usarse si se requieren procedimientos convencionales de purificación, por ejemplo, cristalización y cromatografía, por ejemplo, cromatografía sobre gel de sílice o cromatografía de fase inversa. La cristalización puede realizarse usando disolventes convencionales tales como acetato de etilo, metanol, etanol o butanol, o mezclas acuosas de los mismos. Se apreciará que los tiempos y temperaturas de reacción específicas pueden determinarse de forma típica por técnicas de control de reacción, por ejemplo, cromatografía de capa fina y CL-EM (Cromatografía de Líquidos-Espectro de Masas).

Las formas isoméricas individuales de los compuestos de la invención pueden prepararse como isómeros individuales usando procedimientos convencionales tales como la cristalización fraccionada de derivados diastereoisoméricos o la cromatografía líquida de alta resolución quiral (HPLC quiral).

La estereoquímica absoluta de los compuestos puede determinarse usando procedimientos convencionales, tales como cristalografía de rayos X.

#### Procedimientos de uso

Los expertos en la técnica apreciarán que las referencias en el presente documento a tratamiento se refieren a tratamiento de estados patológicos establecidos. No obstante, los compuestos de Fórmula (I) y las sales farmacéuticamente aceptables de los mismos pueden, dependiendo del estado patológico, ser útiles también en la prevención (profilaxis) de determinadas enfermedades.

Tal como se usa en la presente memoria, a no ser que se indique de otro modo, "trato", "tratar" o "tratamiento" en referencia a una enfermedad significa: (1) mejorar la enfermedad o una o más de las manifestaciones biológicas de la enfermedad, (2) interferir con (a): uno o más puntos en la cascada biológica que conduce a, o es responsable de la enfermedad, o (b): una o más de las manifestaciones biológicas de la enfermedad, (3) aliviar uno o más de los síntomas o efectos asociados con la enfermedad, o (4) ralentizar la progresión de la enfermedad o una o más de las manifestaciones biológicas de la enfermedad, y/o (5) disminuir la posibilidad de gravedad de una enfermedad o de las manifestaciones biológicas de la enfermedad.

Tal como se usa en la presente memoria, a no ser que se indique de otro modo, “prevenirse”, “prevenir” o “prevención” significa la administración profiláctica de un fármaco para disminuir la posibilidad del inicio de, o retrasar el inicio de una enfermedad o las manifestaciones biológicas de la misma. El experto en la técnica apreciará que “prevención” no es un término absoluto. En medicina, “prevención” se entiende que se refiere a la administración profiláctica de un fármaco para disminuir de forma sustancial la posibilidad o gravedad de un trastorno o manifestaciones biológicas del mismo, o para retrasar el inicio de dicho trastorno o las manifestaciones biológicas del mismo.

Así, en una realización, se proporciona el tratamiento o prevención de una enfermedad. En otra realización, se proporciona el tratamiento de una enfermedad. En otra realización más, se proporciona la prevención de una enfermedad.

Así, en otro aspecto de la invención, se proporciona un compuesto de Fórmula (I), o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, para su uso en terapia.

Se apreciará que, cuando un compuesto de Fórmula (I) o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo se usa en terapia, este se usa como un agente terapéutico activo.

Por tanto, también se proporciona un compuesto de Fórmula (I), o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, para su uso en el tratamiento o prevención de leishmaniasis, en particular, leishmaniasis visceral.

Se describe adicionalmente el uso de un compuesto de Fórmula (I), o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, en la producción de un medicamento para el tratamiento o prevención de leishmaniasis, en particular, leishmaniasis visceral.

Se describe un procedimiento de tratamiento o prevención de leishmaniasis, en particular, leishmaniasis visceral, comprendiendo el procedimiento administrar a un sujeto humano que lo necesita, una cantidad terapéuticamente eficaz de un compuesto de Fórmula (I), o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo.

### Composiciones y formulaciones

Aunque es posible que, para su uso en los procedimientos descritos, el compuesto de Fórmula (I) o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, o un compuesto de Fórmula (II), (III) o (IV), o una sal farmacéuticamente del mismo pueda administrarse como la sustancia en bruto, normalmente es preferible presentar el ingrediente activo en una formulación farmacéutica, por ejemplo, en la que el agente esté mezclado con al menos un vehículo farmacéuticamente aceptable seleccionado con respecto a la vía deseada de administración y a la práctica farmacéutica convencional.

El término “vehículo” se refiere a un diluyente, excipiente y/o excipiente líquido con el cual se administra el compuesto activo. Las composiciones farmacéuticas de la invención pueden contener combinaciones de más de un vehículo. Tales vehículos farmacéuticos pueden ser líquidos estériles, tales como agua, soluciones salinas, soluciones acuosas de dextrosa, soluciones acuosas de glicerol, y aceites, incluyendo los de origen de petróleo, animal, vegetal o sintético, tales como aceite de cacahuete, aceite de soja, aceite mineral, aceite de sésamo y similares. Preferiblemente, como vehículos se emplean agua o soluciones salinas acuosas y soluciones acuosas de dextrosa y glicerol, en particular, para soluciones inyectables. Vehículos farmacéuticos adecuados se describen en “Remington’s Pharmaceutical Sciences” de E.W. Martin, 18ª Edición. La elección del vehículo farmacéutico puede seleccionarse con respecto a la vía deseada de administración y a la práctica farmacéutica convencional. Las composiciones farmacéuticas pueden comprender, además del vehículo, cualquier aglutinante(s), lubricante(s), agente(s) de suspensión, agente(s) de revestimiento y/o agente(s) de solubilización adecuados.

La expresión “farmacéuticamente aceptable”, tal como se usa en el presente documento, se refiere a sales, entidades moleculares y otros ingredientes de composiciones que, por lo general, son fisiológicamente tolerables y no producen típicamente reacciones no deseadas cuando se administran a un mamífero (por ejemplo, un ser humano). De forma adecuada, tal como se usa en el presente documento, la expresión “farmacéuticamente aceptable” significa aprobado por una agencia reguladora del Gobierno Federal o Estatal para su uso en animales, y más en particular, en seres humanos, o incluida en la Farmacopea de Estados Unidos u otros textos generalmente reconocidos, por ejemplo, Handbook of Pharmaceutical Salts (Manual de Sales Farmacéuticas), edición de 2011 de la Unión Internacional de Química Pura y Aplicada (IUPAC).

Un “excipiente farmacéuticamente aceptable” significa un excipiente que es útil en la preparación de una composición farmacéutica que es generalmente segura, no tóxica y no es indeseable ni biológicamente ni desde otro punto de vista para uso veterinario, así como para su uso humano. Un “excipiente farmacéuticamente aceptable” tal como se usa en la presente solicitud incluye tanto uno como más de uno de tales excipientes.

Los compuestos de la invención pueden formularse para administración por cualquier vía conveniente para su uso en medicina humana o veterinaria, por analogía con la formulación de antibacterianos, tales como agentes contra la tuberculosis, o formulación de agentes contra la malaria.

- Los compuestos de la invención, normalmente, aunque no necesariamente, se formularán en composiciones farmacéuticas antes de la administración a un paciente. En un aspecto, la invención se refiere a una composición farmacéutica que comprende un compuesto de Fórmula (I), o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo.
- 5 Además se describe una composición farmacéutica que comprende un compuesto de Fórmula (I), o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, junto con al menos un vehículo farmacéuticamente aceptable. En otro aspecto, la invención se refiere a una composición farmacéutica que comprende un compuesto de Fórmula (II), (III) o (IV), junto con al menos un vehículo farmacéuticamente aceptable. El vehículo debe ser "farmacéuticamente aceptable" en el sentido de que sea compatible con el resto de ingredientes de la formulación y no sea perjudicial para el receptor de la misma.
- 10 Una cantidad terapéuticamente eficaz del compuesto de la presente invención puede determinarse por procedimientos conocidos en la técnica. Las cantidades terapéuticamente eficaces dependerán de la edad y el estado fisiológico general del sujeto, la vía de administración y la formulación farmacéutica usada. Las dosis terapéuticas variarán en general de aproximadamente 1 a 2000 mg/día, por ejemplo, de aproximadamente 500 a 2000 mg/día. La dosis diaria empleada para el tratamiento humano variará de 1 a 2000 mg/kg, que pueden administrarse en una o dos dosis diarias, por ejemplo, dependiendo de la vía de administración y del estado del sujeto. Cuando la composición comprende monodosis, cada monodosis contendrá 1 mg a 2 g de ingrediente activo. Cuando la forma de dosificación sea un comprimido, el peso total del comprimido es adecuadamente igual o inferior a 1000 mg.
- 15 La presente invención se refiere además a una composición farmacéutica que comprende un compuesto de Fórmula (I), o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo.
- 20 La presente invención se refiere además a una composición farmacéutica para el tratamiento de leishmaniasis, en particular, leishmaniasis visceral (VL), que comprende el compuesto de Fórmula (I) o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo.
- 25 La presente invención se refiere además adicionalmente a una composición farmacéutica que comprende un compuesto de Fórmula (I), o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo junto con al menos un vehículo farmacéuticamente aceptable.
- La presente invención se refiere aun adicionalmente a una composición farmacéutica que comprende a) un compuesto de Fórmula (I) o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, y b) uno o más vehículos farmacéuticamente aceptables.
- 30 La presente invención se refiere aun adicionalmente a una composición farmacéutica que comprende a) 1 a 2000 mg del compuesto de Fórmula (I) o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, y b) 1 a 2000 mg de uno o más vehículos farmacéuticamente aceptables.
- Se describe una composición farmacéutica que comprende un compuesto de Fórmula (II), (III) o (IV) o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, junto con al menos un vehículo farmacéuticamente aceptable.
- 35 Se apreciará que las composiciones farmacéuticas para su uso de acuerdo con la presente invención pueden estar en forma de suspensiones, ser administradas por vía oral, parenteral, transdérmica, por inhalación, sublingual, tópica, por implante, nasal o enteral (o administradas por otra mucosa), cápsulas o comprimidos, que pueden formularse de forma convencional usando uno o más vehículos o excipientes farmacéuticamente aceptables. En un aspecto, la composición farmacéutica se formula para administración oral.
- 40 Las composiciones farmacéuticas de la invención incluyen aquellas en una forma adaptada para su uso oral en mamíferos, incluyendo seres humanos.
- Las composiciones farmacéuticas de la invención incluyen aquellas en una forma adaptada para su uso oral y pueden usarse para el tratamiento de leishmaniasis, en particular, leishmaniasis visceral, en mamíferos, incluyendo seres humanos.
- 45 El compuesto de la invención puede administrarse para aplicaciones de liberación inmediata, retardada, modificada, sostenida, pulsátil o controlada.
- La composición puede formularse para administración por cualquier vía conveniente. Para el tratamiento de leishmaniasis, en particular, leishmaniasis visceral (VL), las composiciones pueden estar en la forma de comprimidos, cápsulas, polvos, granulado, pastillas, aerosoles o preparaciones líquidas, para uso oral.
- 50 Los comprimidos y cápsulas para administración oral pueden estar en una forma de presentación de monodosis, y puede contener excipientes convencionales tales como aglutinantes, por ejemplo, sirope, goma arábiga, gelatina, sorbitol, tragacanto o polivinilpirrolidona; cargas, por ejemplo, lactosa, azúcar, almidón de maíz, fosfato de calcio, sorbitol o glicina; lubricantes de comprimidos, por ejemplo, estearato de magnesio, talco, polietilenglicol o sílice; disgregantes, por ejemplo, almidón de patata; o agentes humectantes aceptables tales como laurilsulfato de sodio.
- 55 Los comprimidos pueden revestirse de acuerdo con procedimientos bien conocidos en la práctica farmacéutica

- habitual. Las preparaciones líquidas orales pueden estar en la forma de, por ejemplo, suspensiones acuosas u oleosas, soluciones, emulsiones, jarabes o elixires, o pueden presentarse como un producto seco para reconstitución con agua u otro vehículo adecuado antes de usar. Tales preparaciones líquidas pueden contener aditivos convencionales, tales como agentes de suspensión, por ejemplo, sorbitol, metil celulosa, jarabe de glucosa, 5 gelatina, hidroxietil celulosa, carboximetil celulosa, estearato de aluminio o grasas comestibles hidrogenadas, agentes emulsionantes, por ejemplo, lecitina, monooleato de sorbitán, o goma arábica; vehículos no acuosos (que pueden incluir aceites comestibles) por ejemplo, aceite de almendras, ésteres oleosos tales como glicerina, propilenglicol o alcohol etílico; conservantes, por ejemplo, *p*-hidroxibenzoato de metilo o de propilo o ácido sórbico y, si desea, agentes saborizantes o colorantes convencionales.
- 10 El compuesto de Fórmula (I) o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, puede ser el único agente terapéutico en las composiciones de la invención, o puede estar presente en la formulación en combinación con uno o más agentes terapéuticos adicionales.
- Así, la invención proporciona en otro aspecto, una combinación que comprende (a) un compuesto de Fórmula (I), o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, y (b) al menos un agente terapéutico adicional. La combinación 15 comprende opcionalmente además al menos un vehículo farmacéuticamente aceptable. En un aspecto de la invención se proporciona una composición farmacéutica que comprende un compuesto de Fórmula (I), o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, junto con al menos un vehículo farmacéuticamente aceptable y uno o más agentes terapéuticos adicionales.
- 20 La invención describe adicionalmente una combinación que comprende (a) un compuesto de Fórmula (II), (III) o (IV), o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, y (b) al menos un agente terapéutico adicional. La combinación comprende adicionalmente de forma opcional al menos un vehículo farmacéuticamente aceptable. Se describe una composición farmacéutica que comprende un compuesto de Fórmula (II), (III) o (IV), o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, junto con al menos un vehículo farmacéuticamente aceptable y uno o más agentes terapéuticos adicionales.
- 25 Ejemplos de tales uno o más agentes terapéuticos adicionales son agentes contra la leishmaniasis, incluyendo, aunque sin quedar limitados a los mismos, miltefosina, paromomicina, estibugluconato de sodio, antimonio de meglumina, anfotericina B desoxicolato o anfotericina B liposomal. En un aspecto de la invención para el tratamiento oral, el agente terapéutico adicional es miltefosina. Dicha quimioterapia se determina a criterio del profesional encargado usando combinaciones de fármacos preferidos. Además de los citados antes, también pueden emplearse 30 como uno o más agentes terapéuticos adicionales en una combinación con un compuesto de Fórmula (I) futuros agentes contra la leishmaniasis que salgan de estudios clínicos.
- Se describe una combinación que comprende un compuesto de Fórmula (I) o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, junto con uno o más agentes terapéuticos adicionales, tales como un agente contra la leishmaniasis, un agente contra el SIDA o un agente contra el VIH, o un agente antituberculoso.
- 35 Aun en otro aspecto, la invención proporciona una combinación que comprende un compuesto de Fórmula (II), (III) o (IV), o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, junto con uno o más agentes terapéuticos adicionales, tales como agentes contra la leishmaniasis, un agente contra el SIDA o un agente contra el VIH, o un agente antituberculoso.
- 40 En un aspecto adicional, el uno o más agentes terapéuticos adicionales es, por ejemplo, un agente útil para el tratamiento de leishmaniasis en un mamífero, vacunas terapéuticas, agentes contra la leishmaniasis y/o agentes para el tratamiento de VIH / SIDA.
- Los compuestos de Fórmula (I), (II), (III) o (IV) o una sal farmacéuticamente aceptable de los mismos, y el agente o agentes terapéuticos adicionales pueden emplearse en combinación mediante la administración simultánea en una 45 composición farmacéutica unitaria que incluye ambos agentes. De forma alternativa, la combinación puede administrarse por separado en composiciones farmacéuticas separadas, incluyendo cada una uno de los agentes de una forma secuencial en la que, por ejemplo, el compuesto de Fórmula (I), (II), (III) o (IV) o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo se administra primero y el otro agente segundo, y *viceversa*. Dicha administración secuencial puede ser próxima en el tiempo (por ejemplo, de forma simultánea) o remota en el tiempo. Por ejemplo, están dentro del ámbito de la invención la administración del otro agente de varios minutos a varias 50 docenas de minutos después de la administración del primer agente, y la administración del otro agente de varias horas a varios días después de la administración del primer agente, donde el lapso de tiempo no está limitado. Por ejemplo, puede administrarse un agente una vez al día, y el otro agente puede administrarse 2 o 3 veces al día, o puede administrarse un agente una vez a la semana, y el otro agente puede administrarse una vez al día.
- 55 Cuando la administración es secuencial, puede administrarse primero bien el compuesto de la presente invención o bien uno o más agentes terapéuticos adicionales. Cuando la administración es simultánea, la combinación puede administrarse bien en la misma o en diferente composición farmacéutica. Cuando está combinada en la misma formulación, se apreciará que el compuesto y agentes deben ser estables y compatibles entre sí y con el resto de componentes de la formulación. Cuando están formulados por separado, estos deben proporcionarse en cualquier

formulación conveniente, de forma conveniente y de una forma tal como es conocido para tales compuestos en la técnica.

Durante la pauta de tratamiento, se apreciará que la administración de cada agente de la combinación puede repetirse una o más veces.

- 5 Además, los agentes pueden administrarse en las mismas o en diferentes formas de dosificación, por ejemplo, puede administrarse un agente por vía tópica y el otro compuesto puede administrarse por vía oral. De forma adecuada, ambos agentes se administran por vía oral.

10 Las combinaciones pueden presentarse como un kit de combinación. El término "kit de combinación" o "kit de partes" tal como se usa en el presente documento, significa la composición o composiciones farmacéuticas que se usan para administrar la combinación de acuerdo con la invención. Cuando los agentes de la combinación se administran de forma simultánea, el kit de combinación puede contener los agentes en una única composición farmacéutica, tal como un comprimido, o en composiciones farmacéuticas separadas. Cuando los agentes no se administran de forma simultánea, el kit de combinación contiene cada agente en composiciones farmacéuticas separadas bien en un único envase o en composiciones farmacéuticas separadas en envases separados. El kit de combinación también puede estar provisto de instrucciones, tales como instrucciones de dosificación y administración. Dichas instrucciones de dosificación y administración pueden ser del tipo de las que se proporcionan a un médico, por ejemplo, mediante una ficha técnica del medicamento, o pueden ser del tipo de las que se proporcionan por un médico, tal como instrucciones a un paciente.

20 En un aspecto, el uno o más agentes terapéuticos adicionales es una vacuna terapéutica. Un compuesto de Fórmula (I), o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, puede así administrarse en combinación con la vacunación contra la infección por leishmaniasis. Vacunas veterinarias existentes incluyen Canileish y Leishmune.

25 El compuesto de Fórmula (I), o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, puede bien i) administrarse a un individuo que previamente se ha vacunado contra infección por leishmaniasis; ii) administrarse a un individuo que posteriormente va a vacunarse contra infección por leishmaniasis; o iii) puede administrarse junto con una vacuna contra infección por leishmaniasis, bien administrando el compuesto de la invención y la vacuna juntos en la misma forma de dosificación o administrando conjuntamente el compuesto de la invención y la vacuna en formas de dosificación separadas.

30 Cuando un compuesto de Fórmula (I), o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo se usa en combinación con uno o más agentes terapéuticos adicionales, la dosis del compuesto o agente pueden diferir de cuando el compuesto o agente se usan solos. Dosis apropiadas se apreciarán fácilmente por los expertos en la técnica. Se apreciará que la cantidad de un compuesto de la invención y el uno o más agentes terapéuticos adicionales requerida para su uso en el tratamiento variará con la naturaleza del estado patológico que se esté tratando y la edad y estado del paciente y finalmente estará a discreción del criterio del médico o veterinario encargado.

### Abreviaturas

35 Al describir la invención, los elementos químicos se identifican de acuerdo con la Tabla Periódica de los Elementos. Las abreviaturas y símbolos utilizados en el presente documento están de acuerdo con el uso común de tales abreviaturas y símbolos por los expertos en la técnica química. En el presente documento se usan las siguientes abreviaturas:

ACN	Acetonitrilo
SIDA	Síndrome de Inmunodeficiencia Adquirida
Boc	terc-butiloxicarbonilo
ac.	Acuoso
CDCl <sub>3</sub>	Cloroformo deuterado
CD <sub>3</sub> OD	Metanol deuterado
CO <sub>2</sub>	Dióxido de carbono
Conc.	Concentrado
CuK $\alpha$	K-alfa de cobre
DAD	Detección de matriz de diodos
DAPI	4',6-Diamidino-2-fenilindol
DCM	Diclorometano
DIPEA	Diisopropiletilamina
DMF	N,N-Dimetilformamida
DMSO	Dimetil sulfóxido

DMSO-d <sub>6</sub>	Dimetil sulfóxido deuterado
DSC	Calorimetría de barrido diferencial
ee	exceso enantiomérico
Et <sub>2</sub> O	Éter dietílico
EtOAc	Acetato de etilo
EtOH	Etanol
FT	Transformada de Fourier
g	gramo
Ge	Germanio
h	horas
H <sub>2</sub>	Hidrógeno
H <sub>2</sub> O	Agua
HCl	Ácido clorhídrico
VIH	Virus de la Inmunodeficiencia Humana
HPLC	Cromatografía Líquida de Alta Resolución
HPMCAS	Acetato succinato de hidroxipropilmetil celulosa
InGaAs	Arseniuro de indio y galio
l	litros
reactivo de Lawesson	2,4-Bis(4-metoxifenil)-1,3,2,4-ditiazolidio-2,4-disulfuro
M	Molar
MeOH	Metanol
min	Minutos
ml	Mililitro
mmol	Milimolar
MOM	Éter metoximetílico
EM	Espectro de masas
Na <sub>2</sub> CO <sub>3</sub>	Bicarbonato de sodio
NaHCO <sub>3</sub>	Hidrógeno carbonato de sodio
NaHSO <sub>3</sub>	Bisulfito de sodio o hidrógeno sulfito de sodio
Na <sub>2</sub> SO <sub>4</sub>	Sulfato de sodio
NaOH	Hidróxido de sodio
Nd	Neodimio
NH <sub>4</sub> OH	Hidróxido de amonio
RMN	Espectroscopía de Resonancia Magnética Nuclear
PBS	Solución salina tamponada con fosfato
PBS-A	Albúmina sérica bovina
Pd/C	Paladio sobre carbón
Pg	Grupo protector
PMA	Forbol 12-miristato 13-acetato
PXRD	Difracción de rayos X de polvo
cuant.	Cuantitativo
TA	Temperatura ambiente
RTMS	Múltiples Franjas en Tiempo Real
sat.	Saturado
SEM	2-(Trimetilsilil)etoxi]metilo
SOCl <sub>2</sub>	cloruro de tionilo

sol.	Solución
RMNes	Resonancia Magnética Nuclear de estado sólido
TFA	Ácido trifluoroacético
TGA	Análisis Termogravimétrico
THF	Tetrahidrofurano
THP	Tetrahidropiraniolo
TLC	Cromatografía de Capa fina
% peso	Porcentaje en peso
YVO <sub>4</sub>	Ortovanadato de itrio
2θ	Ángulos 2θ

### Ejemplos

Los siguientes Ejemplos ilustran la invención, como guía para el experto para preparar y usar los compuestos, composiciones y procedimientos de la invención. Aunque se describen realizaciones particulares, el experto apreciará que pueden realizarse diversos cambios y modificaciones. Las referencias a preparaciones llevadas a cabo de una forma similar a, o por el procedimiento general de, otras preparaciones, pueden incluir variaciones en parámetros de rutina tales como tiempo, temperatura, condiciones de tratamiento, cambios menores en cantidades de reaccionantes, etc.

Se registraron los espectros de Resonancia Magnética Nuclear de protón (RMN de <sup>1</sup>H) y los desplazamientos químicos se expresan en partes por millón (ppm) de campo bajo el del patrón interno tetrametilsilano (TMS). Las abreviaturas para los datos de RMN son como sigue: s = singlete, d = doblete, t = triplete, q = cuadruplete, m = multiplete, dd = doblete de dobletes, dt = doblete de tripletes, ap = aparente, a = ancho. Los espectros de masas se obtuvieron usando técnicas de ionización por electropulverización (EP). Todas las temperaturas se expresan en grados centígrados.

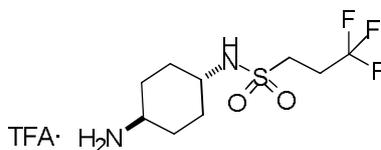
Las reacciones que implican hidruros metálicos (incluyendo hidruro de sodio) y reaccionantes organometálicos se llevan a cabo bajo argón o nitrógeno, a no ser que se indique lo contrario.

En los siguientes Intermedios y Ejemplos, cuando se ha identificado la estereoquímica relativa del compuesto, esta se indica tanto en el nombre como en la estructura del compuesto.

En algunos de los siguientes Intermedios y Ejemplos, los materiales de partida se identifican por referencia a otros números de Intermedio y Ejemplo. Esto no significa que se usó necesariamente el material real (o "lote") obtenido a partir de cualquier Intermedio o Ejemplo particular en una etapa posterior ejemplificada en el presente documento, sino que se usa como medio rápido de identificar el nombre del compuesto relevante.

### Intermedios

Intermedio A, sal TFA: *N*-((1,4-*trans*)-4-aminociclohexil)-3,3,3-trifluoropropano-1-sulfonamida, sal TFA



25 (a) ((1,4-*trans*)-4-aminociclohexil)carbamato de *tert*-butilo (compuesto 15, Esquema 3, en el que Pg es Boc)

En un reactor de 10 l, se enfrió una solución de (1,4-*trans*)-ciclohexano-1,4-diamina (compuesto 14, Esquema 3) (89 g, 779 mmol, Aldrich Sigma) en Et<sub>2</sub>O (2 l) hasta 5 °C, a continuación, se añadió gota a gota durante 2 horas una solución de dicarbonato de di-*tert*-butilo (170 g, 779 mmol) en Et<sub>2</sub>O (1 l). La mezcla de reacción se agitó a 5 °C durante 2 h y a TA durante una noche. A la mezcla de reacción, se añadió solución de ácido cítrico al 10 % (3 l) y se agitó durante 30 min. El sólido insoluble se separó por filtración, y se separaron las fases. La fase acuosa se lavó con Et<sub>2</sub>O (1 l). La fase acuosa se enfrió hasta 10 °C y se basificó con NaOH sólido (pH 14), luego se extrajo con DCM (2 x 2 l). Las fases orgánicas reunidas se secaron sobre Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> y se evaporó a presión reducida dando un sólido blanco (110 g, 66 % de rendimiento).

Este se combinó con otro lote (210 g) de este compuesto (compuesto 15), a continuación se volvió a purificar por cromatografía en columna ultrarrápida (MeOH al 2-5 %/ DCM) proporcionando un sólido blanco (compuesto 23) (297 g).

RMN de <sup>1</sup>H (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 4,48 - 4,28 (1H, m), 3,48-3,28 (1H, m), 2,68 - 2,57 (1H, m), 2,01 - 1,89 (2H, m), 1,89 - 1,69 (2H, m), 1,35 (9H, s) y 1,28 - 1,05 (4H, m).

(b) ((1,4-*trans*)-4-(3,3,3-trifluoropropilsulfonamido)-ciclohexil)carbamato de *tert*-butilo (compuesto 16)

Esta reacción se llevó a cabo en dos lotes. A una suspensión de ((1,4-*trans*)-4-aminociclohexil)carbamato de *tert*-butilo (compuesto 15, en el que Pg es *tert*-butilo) (30 g, 140 mmol) en THF (1,33 l), enfriada a -78 °C, se añadió gota a gota *n*-butil litio (56 ml, 140 mmol). La mezcla resultante se agitó a -78 °C durante 20 min y a -10 °C durante 10 min. Después de enfriar hasta -78 °C, se añadió cloruro de 3,3,3-trifluoropropano-1-sulfonilo (17,64 ml, 140 mmol, adquirido de Matrix). Después de agitar durante 1,5 h, se dejó calentar hasta TA y se agitó durante 20 min. La mezcla de reacción se diluyó con H<sub>2</sub>O (500 ml), seguido de adición de una solución de HCl 2M (20 ml) y se extrajo con EtOAc (400 ml). La fase orgánica se secó sobre Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>, se filtró y se concentró dando un sólido blanco (43,5 g, 83 % de rendimiento).

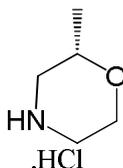
10 RMN de <sup>1</sup>H (400 MHz, DMSO-*d*<sub>6</sub>) δ 7,33 (1H, d), 6,77 - 6,70 (1H, m), 3,30 - 3,23 (2H, m), 3,17 - 3,01 (2H, m), 2,70 - 2,56 (2H, m), 1,87 - 1,67 (4H, m), 1,36 (9H, s) y 1,31 - 1,13 (4H, m).

(c) *N*-((1,4-*trans*)-4-aminociclohexil)-3,3,3-trifluoropropano-1-sulfonamida, sal TFA (Intermedio A, sal TFA)

15 Se añadió TFA (182 ml, 2377 mmol) a una solución de ((1,4-*trans*)-4-(3,3,3-trifluoropropilsulfonamido)-ciclohexil)carbamato de *tert*-butilo (compuesto 16) (89 g, 238 mmol) en DCM (732 ml), se enfrió hasta 0 °C. La mezcla de reacción se agitó a TA durante una noche. La mezcla se concentró hasta sequedad y se evaporó junto con EtO (100 ml) dando un sólido blanco (Intermedio A, sal TFA) (93,5 g, rendimiento cuantitativo).

RMN de <sup>1</sup>H (400 MHz, DMSO-*d*<sub>6</sub>) δ 7,89 (3H, s ancho), 7,43 (1H d), 3,34 - 3,24 (2H, m), 3,16 - 3,05 (1H, m), 2,99 - 2,86 (1H, m), 2,72 - 2,56 (2H, m), 1,95 - 1,84 (4H, m) y 1,43 - 1,21 (4H, m).

Intermedio B\* [Intermedio B enantiómero (S)], sal hidrocioruro: (2S)-2-metilmorfolina



20 El Intermedio B está disponible de forma comercial como la base libre o el hidrocioruro, ambos como una mezcla racémica y como cada enantiómero individual. De forma alternativa, puede prepararse el enantiómero S, (Intermedio B\*) en la forma de su sal hidrocioruro de acuerdo con el procedimiento siguiente.

(a) (S)-1-(bencil(2-hidroxietil)amino)propan-2-ol

25 Se mezclaron 2-(bencilamino)etan-1-ol (1,88 ml, 13,22 mmol, Aldrich) y (2S)-2-metiloxirano (1,4 ml, 19,84 mmol, Aldrich) y la mezcla resultante se calentó a 100 °C en un horno microondas durante 1 hora. Se eliminó el exceso de (2S)-2-metiloxirano a vacío proporcionando el (2S)-1-[bencil(2-hidroxietil)amino]propan-2-ol deseado como un aceite incoloro (2,77 g, rendimiento cuantitativo).

30 RMN de <sup>1</sup>H (400 MHz, DMSO-*d*<sub>6</sub>) δ 7,39 - 7,19 (5H, m), 4,42 - 4,35 (1H, m), 4,32 - 4,28 (1H, m), 3,77 - 3,65 (1H, m), 3,52 - 3,38 (2H, m), 2,60 - 2,46 (2H, m), 2,43 - 2,29 (2H, m) y 1,01 (3H, d).

(b) (S)-2-metil-4-(4-nitrobenzenosulfonil)morfolina

35 Se sometió a hidrogenación (S)-1-(bencil(2-hidroxietil)amino)propan-2-ol (10,62 g, 50,74 mmol) en MeOH (100 ml) en presencia de Pd/C (2,7 g). La reacción se agitó a TA a presión atmosférica bajo H<sub>2</sub> durante 3 h. La mezcla se filtró y se concentró hasta sequedad dando (S)-1-((2-hidroxietil)amino)propan-2-ol bruto que se usó en la etapa siguiente sin purificación posterior.

40 Se añadió cloruro de 4-nitrobenzenosulfonilo (22,32 g, 100,7 mmol) en varias porciones a una solución agitada del producto anterior (6 g) y trietilamina (17,5 ml, 126 mmol) en DCM (100 ml). La mezcla resultante se agitó a TA durante una noche y luego se lavó con HCl 0,5 M, H<sub>2</sub>O y salmuera. La fase orgánica se secó sobre Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>, se filtró y se concentró. El residuo que quedó se purificó por cromatografía (ciclohexano/EtOAc desde 80/20 hasta 50/50) proporcionando la (2S)-2-metil-4-(4-nitrobenzenosulfonil)morfolina deseada (8,2 g, 57 % de rendimiento).

Enantioselectividad determinada usando una columna quiral: Chiralpak AD-H 250 mm, 4,6 mm de D.i., *n*-Hexano/EtOH = 30/70, 0,8 ml/min, 298K, 220 nm. Primer enantiómero (mayoritario) *Tr* = 13,7 min, segundo enantiómero (minoritario) *Tr* = 19,1 min. ee medido: 96 %

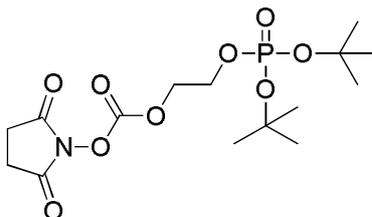
45 RMN de <sup>1</sup>H (400 MHz, DMSO-*d*<sub>6</sub>) δ 8,48 (2H, d), 8,02 (2H, d), 3,86 - 3,80 (1H, m), 3,61 - 3,47 (4H, m), 2,39 - 2,30 (1H, m), 2,07 - 1,98 (1H, m) y 1,06 (3H, d). (c)

(c) Hidrocioruro de (S)-2-metilmorfolina

5 A una solución de (S)-2-metil-4-(4-nitrobenzenosulfonyl)morfolina (1 g, 3,5 mmol) e hidróxido de litio monohidratado (0,586 g, 13,97 mmol) en ACN (35 ml) se añadió 1-propanol (1,26 ml, 13,97 mmol) a TA y la mezcla resultante se agitó durante una noche. Se añadió HCl 1,25M en MeOH (5 eq.). Los volátiles se eliminaron a vacío dando hidrocloreto de (S)-2-metilmorfolina bruto. Este residuo sólido se lavó repetidamente con ciclohexano para eliminar subproductos apolares, proporcionando hidrocloreto de (S)-2-metilmorfolina (Intermedio B\*) que se usó en la etapa siguiente sin purificación posterior.

EM (electropulverización iónica +ve):  $m/z$  102 [MH<sup>+</sup>]

Intermedio C, (2,5-dioxopirrolidin-1-il)carbonato de 2-((di-*tert*-butoxifosforil)oxi)etilo



10 (a) (2-hidroxietil)fosfato de di-*tert*-butilo

A una solución de hidrógeno fosfato de di-*tert*-butilo, sal potásica (15 g, 60,2 mmol, Aldrich) en DMF (100 ml), se añadió 2-bromoetanol (7,52 g, 60,2 mmol, Aldrich). La mezcla resultante se calentó a 80 °C durante la noche.

15 La reacción se vertió en agua (250 ml) y se extrajo con EtOAc (3 x 250 ml). La fase orgánica se secó sobre Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>, se filtró, se concentró bajo presión reducida y el residuo se purificó por cromatografía en columna ultrarrápida (MeOH al 0-5% /DCM) proporcionando el (2-hidroxietil) fosfato de di-*tert*-butilo deseado como un aceite incoloro (8 g, 52,3%).

RMN de <sup>1</sup>H (400 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) δ: 4,83 – 4,77 (1H, m), 3,86 – 3,80 (2H, m), 3,58 – 3,51 (2H, m), 1,42 (18H, s)

(b) (2,5-dioxopirrolidin-1-il)carbonato de 2-((di-*tert*-butoxifosforil)oxi)etilo

20 A una mezcla de (2-hidroxietil)fosfato de di-*tert*-butilo (8 g, 31,5 mmol) en acetonitrilo (160 ml), se añadieron trietilamina (13,16 ml, 94 mmol) y carbonato de bis(2,5-dioxopirrolidin-1-ilo) (12,09 g, 47,2 mmol, Acros). La solución amarilla resultante se agitó a TA durante 2 horas.

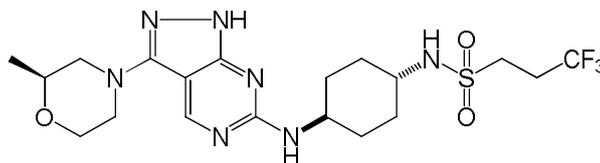
25 La mezcla de reacción se evaporó bajo presión reducida y el residuo se disolvió en DCM (300 ml) y se lavó con agua (2 x 150 ml). La fase orgánica se secó sobre Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>, se filtró y se concentró bajo presión reducida dando el (2,5-dioxopirrolidin-1-il)carbonato de 2-((di-*tert*-butoxifosforil)oxi)etilo deseado (Intermedio C) como un sólido marrón pálido (12 g, 96%).

RMN de <sup>1</sup>H (400 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) δ: 4,55 – 4,49 (2H, m), 4,16 – 4,09 (2H, m), 2,81 (4H, s), 1,41 (18H, s)

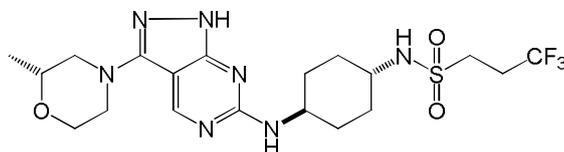
Compuestos finales

Ejemplo 1

30 Formas polimórficas 1 y 2 de 3,3,3-trifluoro-N-((1,4-*trans*)-4-((3-((S)-2-metilmorfolino)-1H-pirazolo[3,4-d]pirimidin-6-il)amino)ciclohexil)propano-1-sulfonamida (Fórmula (I));



y 3,3,3-trifluoro-N-((1,4-*trans*)-4-((3-((R)-2-metilmorfolino)-1H-pirazolo[3,4-d]pirimidin-6-il)amino)ciclohexil)propano-1-sulfonamida (enantiómero opuesto de Fórmula (I))



## Ejemplo 1 Procedimiento A

## (a) (2,4-dicloropirimidin-5-il)(2-metilmorfolino)metanona (compuesto 3)

Se añadió pentacloruro de fósforo (128,1 g, 0,615 mol) en varias porciones a una mezcla agitada de ácido 2,4-dihidroxipirimidin-5-carboxílico (compuesto 1) (26,7 g, 171 mmol, Alfa Aesar) en oxiclورو de fósforo (122,2 ml, 1,29 mol) a TA. La mezcla de reacción se calentó hasta 115 °C y se agitó durante una noche. La reacción se enfrió hasta TA y los volátiles se eliminaron a vacío. El residuo se diluyó con ciclohexano y se filtró. El filtrado se evaporó a presión reducida dando cloruro de 2,4-dicloropirimidin-5-carbonilo (compuesto 2) como un aceite amarillo (37,9 g). Este material se usó en la etapa siguiente sin purificación posterior.

Se añadió gota a gota durante 30 minutos una solución de 2-metilmorfolina (Intermedio B) (4,91 g, 48,6 mmol, Enamina) y DIPEA (8,5 ml, 48,8 mmol) en DCM (60 ml) a una solución agitada de cloruro de 2,4-dicloropirimidin-5-carbonilo (compuesto 2) (9,34 g, 44,2 mmol) en DCM (242 ml) a 0 °C. La mezcla de reacción se agitó durante 2 h a 0 °C y luego se inactivó con H<sub>2</sub>O. Las fases se separaron y la fase orgánica se lavó con HCl 0,5 M, H<sub>2</sub>O, se secó sobre Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> y luego se evaporó a presión reducida. El residuo se purificó por cromatografía en columna ultrarrápida (ciclohexano/EtOAc 6/4 hasta 4/6) dando la (2,4-dicloropirimidin-5-il)(2-metilmorfolino)metanona deseada (compuesto 3) como un aceite incoloro que solidificó en reposo (11,02 g, 90 % de rendimiento).

El experto en la técnica apreciará que la reacción anterior puede llevarse a cabo usando sal hidroc্লورو de 2-metilmorfolina (Intermedio B, sal hidroc্লورو), en cuyo caso puede usarse en la reacción un equivalente adicional de base (DIPEA). De forma alternativa, puede convertirse la sal hidroc্লورو de 2-metilmorfolina en 2-metilmorfolina base libre por tratamiento con una base adecuada (por ejemplo, DIPEA) antes de emplearse en la reacción.

EM (electropulverización iónica +ve): *m/z* 276 [MH<sup>+</sup>]

(b) 3,3,3-trifluoro-*N*-((1,4-*trans*)-4-((4-metoxi-5-(2-metilmorfolina-4-carbonil)pirimidin-2-il)amino)ciclohexil)propano-1-sulfonamida (compuesto 5)

Se añadió metóxido de sodio (3,1 g, 57,4 mmol) a una solución agitada de 4-(2,4-dicloropirimidin-5-carbonil)-2-metilmorfolina (compuesto 3) (13,72 g, 49,7 mmol) en THF seco (248 ml) a -40 °C. La mezcla de reacción se agitó durante 30 min a -40 °C y luego se dejó calentar lentamente hasta -10 °C. Se añadió más metóxido de sodio (300 mg, 5,55 mmol) a -10 °C y la mezcla de reacción se agitó durante 20 min a esta temperatura. La mezcla de reacción se inactivó con solución acuosa saturada de cloruro de amonio y se extrajo EtOAc (3 x). Las fases orgánicas reunidas se evaporaron a presión reducida. El material bruto resultante (15 g) se purificó por cromatografía en columna ultrarrápida (ciclohexano/EtOAc desde 6/4 hasta 3/7) dando (2-cloro-4-metoxipirimidin-5-il)(2-metilmorfolino)metanona (compuesto 4) (9,22 g, 68 % de rendimiento). Este material se usó en la etapa siguiente sin purificación posterior.

Se combinaron (2-cloro-4-metoxipirimidin-5-il)(2-metilmorfolino)metanona (compuesto 4) (9,22 g, 33,9 mmol) e Intermedio A, sal TFA (12,76 g, 32,9 mmol) y se disolvieron en dioxano seco (283 ml). Se añadió DIPEA (23,6 ml, 135,5 mmol) y la mezcla resultante se agitó a 100 °C durante 48 h. El disolvente se eliminó a vacío proporcionando material bruto que se purificó por cromatografía en columna ultrarrápida (DCM/EtOAc/MeOH 75/20/5) proporcionando 3,3,3-trifluoro-*N*-((1,4-*trans*)-4-((4-metoxi-5-(2-metilmorfolina-4-carbonil)pirimidin-2-il)amino)ciclohexil)propano-1-sulfonamida (compuesto 5) (6,89 g, 40 % de rendimiento).

EM (electropulverización iónica +ve): *m/z* 510 [MH<sup>+</sup>]

(c) 3,3,3-trifluoro-*N*-((1,4-*trans*)-4-((4-metoxi-5-(2-metilmorfolina-4-carbonotioil)pirimidin-2-il)amino)ciclohexil)propano-1-sulfonamida (compuesto 6)

Se disolvió 3,3,3-trifluoro-*N*-((1,4-*trans*)-4-((4-metoxi-5-(2-metilmorfolina-4-carbonil)pirimidin-2-il)amino)ciclohexil)propano-1-sulfonamida (compuesto 5) (6,81 g, 13,4 mmol) en THF seco (250 ml). Se añadió reactivo de Lawesson en una porción (9,47 g, 23,4 mmol) y la mezcla resultante se agitó durante 2 h a 45 °C. La mezcla de reacción se inactivó mediante adición de EtOAc y solución acuosa saturada de NaHCO<sub>3</sub>. Se separaron las fases y la acuosa se extrajo con EtOAc (2 x). Las fases orgánicas reunidas se lavaron con salmuera y se secaron sobre Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>. El disolvente se eliminó a vacío proporcionando un producto bruto que se purificó por cromatografía en columna ultrarrápida (DCM/ciclohexano/EtOAc/MeOH 37,5/37,5/20/5) proporcionando 3,3,3-trifluoro-*N*-((1,4-*trans*)-4-((4-metoxi-5-(2-metilmorfolina-4-carbonotioil)pirimidin-2-il)amino)ciclohexil)propano-1-sulfonamida (compuesto 6) (6,25 g, 89 % de rendimiento) como un sólido amarillento.

EM (electropulverización iónica +ve): *m/z* 526 [MH<sup>+</sup>]

(d) 3,3,3-trifluoro-*N*-((1,4-*trans*)-4-((3-((*S*)-2-metilmorfolino)-1*H*-pirazolo[3,4-*d*]pirimidin-6-il)amino)ciclohexil)propano-1-sulfonamida (Fórmula I)

Se disolvió 3,3,3-trifluoro-*N*-((1,4-*trans*)-4-((4-metoxi-5-(2-metilmorfolina-4-carbonotioil)pirimidin-2-il)amino)ciclohexil)propano-1-sulfonamida (compuesto 6) (6,25 g, 11,9 mmol) en dioxano (80 ml), luego se añadió hidrato de hidrazina

al 55 % (23 ml, 238 mmol) y la reacción se agitó a 90 °C durante 2 días. El disolvente se eliminó a vacío proporcionando un sólido bruto que se purificó por cromatografía en columna ultrarrápida (DCM/EtOAc/MeOH 75/20/5) obteniendo el compuesto de Fórmula Ia, que es una mezcla racémica del compuesto de Fórmula I y su enantiómero opuesto.

5 Caracterización de la Fórmula Ia (mezcla racémica):

EM (electropulverización iónica +ve):  $m/z$  492 [MH<sup>+</sup>]

Los enantiómeros individuales de la mezcla racémica de Fórmula Ia se obtuvieron por separación quiral usando HPLC quiral preparativa: Chiralpak IA (25 x 3 cm), 5 mm, EtOH/MeOH/DCM 45/45/10 + *iso*-Propanol 0,1 %, caudal 36 ml/min, detección DAD 220 nm, muestra disuelta en MeOH/DCM 1/1 (13 mg/ml), 57 mg de muestra en cada inyección. La separación condujo a estas cantidades: Enantiómero 1 (1,888 g, *ee* > 99 %, 32,2 % de rendimiento) y Enantiómero 2 (compuesto de Fórmula I) (2,015 g, *ee* = 98,6 %, producto deseado, 34,4 % de rendimiento). El exceso enantiomérico del material enriquecido se determinó por HPLC quiral de acuerdo con el siguiente procedimiento analítico: Chiralpak IA 250 mm, 5 mm de D.i., EtOH/MeOH/DCM = 45/45/10 + Isopropanol al 0,1 %, 1 ml/min, 220 nm. Enantiómero 1, *Tr* = 8,6 min; Enantiómero 2 *Tr* = 13,2 min.

15 i) Caracterización del Enantiómero 2 (compuesto de Fórmula (I))

RMN de <sup>1</sup>H (500 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 11,97 (1H, s ancho), 8,83 (1H, s ancho), 7,35 (1H, d), 7,19 (1H s ancho), 3,87 (1H, dd), 3,73 (1H, d), 3,71 - 3,54 (4H, m), 3,36 - 3,26 (2H, m), 3,14 (1H, s ancho), 2,88 - 2,80 (1H, m), 2,71 - 2,61 (2H, m), 2,56 - 2,46 (1H, m), 1,96 - 1,88 (4H, m), 1,41 - 1,26 (4H, m) y 1,15 (3H, d).

EM (electropulverización iónica +ve):  $m/z$  492 [MH<sup>+</sup>]

20 ii) Caracterización del Enantiómero 1 (enantiómero opuesto de Fórmula (I)):

EM (electropulverización iónica +ve):  $m/z$  492 [MH<sup>+</sup>]

Forma polimórfica 1 del compuesto de Fórmula (I)

El compuesto de Fórmula Formula (I) obtenido usando el procedimiento anterior (enantiómero 2) es la Forma polimórfica 1.

25 Forma polimórfica 2 del compuesto de Fórmula (I)

Se combinó 3,3,3-trifluoro-*N*-((1,4-*trans*)-4-((3-((*S*)-2-metilmorfolino)-1*H*-pirazolo[3,4-*d*]pirimidin-6-*il*)amino)ciclohexil)propano-1-sulfonamida, (Forma 1, 10 mg, 0,02 mmol) con agua (1 ml). La suspensión se agitó durante 72 h mientras se mantenían ciclos de temperatura entre 40 °C y 5 °C. La suspensión se equilibró (envejeció) a TA durante 1 hora. Los sólidos se aislaron por filtración a vacío y se secaron al aire durante 3 horas dando 3,3,3-trifluoro-*N*-((1,4-*trans*)-4-((3-((*S*)-2-metilmorfolino)-1*H*-pirazolo[3,4-*d*]pirimidin-6-*il*)amino)ciclohexil)propano-1-sulfonamida, Forma 2.

30 sulfonamida, Forma 2.

Ejemplo 1 Procedimiento B

(a) ácido 4-etoxi-2-(metiltio)pirimidin-5-carboxílico (compuesto 8)

35 Se añadió NaOH acuoso 1 M (215 ml, 215 mmol) a una suspensión agitada de 4-cloro-2-(metiltio)pirimidin-5-carboxilato de etilo (compuesto 7) (25 g, 107,5 mmol, Alfa Aesar en EtOH (512 ml). La mezcla de reacción se agitó a 50 °C durante 3h. Después de enfriar a 0 °C, se añadió HCl concentrado (25 ml). Se evaporó el EtOH a presión reducida y el residuo se filtró, se lavó con H<sub>2</sub>O (2 x 100 ml) y se secó a vacío a 45 °C durante una noche. De la fase acuosa se encontró un precipitado adicional que se filtró, se lavó con H<sub>2</sub>O (2 x 50 ml) y se secó en un horno de vacío a 40 °C durante una noche. Se reunieron ambos sólidos dando ácido 4-etoxi-2-(metiltio)pirimidin-5-carboxílico (compuesto 8) (19,7 g, 85 % de rendimiento).

40 (compuesto 8) (19,7 g, 85 % de rendimiento).

EM (electropulverización iónica +ve):  $m/z$  215 [MH<sup>+</sup>]

(b) (4-etoxi-2-(metiltio)pirimidin-5-*il*)(2-metilmorfolino)-metanona (compuesto 9)

45 Se añadió gota a gota SOCl<sub>2</sub> (8,34 ml, 115 mmol) a una solución agitada de ácido 4-etoxi-2-(metilsulfanil)pirimidin-5-carboxílico (compuesto 8) (5 g, 23 mmol) en DCM (46 ml) a TA. La mezcla de reacción se agitó a 40 °C durante una noche. La mezcla de reacción se evaporó a presión reducida, se añadió tolueno (35 ml) y el residuo se concentró a vacío varias veces (3 x). El residuo se diluyó en THF seco (45 ml), se añadió DIPEA (4,9 ml, 28 mmol) y la reacción se enfrió hasta 0 °C. Después de 5 minutos, se añadió 2-metilmorfolina (Intermedio B) (3,3 g, 32 mmol, disponible de forma comercial de Enamina). La mezcla de reacción se agitó a TA durante 3 h. La mezcla de reacción se diluyó en EtOAc (50 ml) y se lavó con H<sub>2</sub>O (100 ml). La fase acuosa se extrajo con EtOAc (3 x 40 ml) y las fases orgánicas reunidas se lavaron con salmuera, se secaron sobre Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> y se evaporaron dando 5,3 g de material bruto. Este se usó en la etapa siguiente sin purificación posterior.

50 (compuesto 8) (19,7 g, 85 % de rendimiento).

EM (electropulverización iónica +ve):  $m/z$  298 [MH<sup>+</sup>]

El experto en la técnica apreciará que la reacción anterior puede llevarse a cabo usando sal hidrocloreto de 2-metilmorfolina (Intermedio B, sal hidrocloreto), en cuyo caso puede usarse en la reacción un equivalente adicional de base (DIPEA). De forma alternativa, puede convertirse la sal hidrocloreto de 2-metilmorfolina en 2-metilmorfolina base libre por tratamiento con una base adecuada (por ejemplo, DIPEA) antes de emplearse en la reacción.

(c) (4-etoxi-2-(metiltio)pirimidin-5-il)(2-metilmorfolino)-metanotona (compuesto 10)

Se añadió reactivo de Lawesson (12,5 g, 31 mmol) a una suspensión agitada de (4-etoxi-2-(metiltio)pirimidin-5-il)(2-metilmorfolino)metanona (compuesto 9) (5,3 g, 18 mmol) en THF (125 ml). La mezcla de reacción se calentó a 45 °C y se agitó durante 1 h. La mezcla de reacción se diluyó con EtOAc (125 ml) y se lavó con solución acuosa saturada de Na<sub>2</sub>CO<sub>3</sub> (250 ml). La fase acuosa se extrajo de nuevo con EtOAc (3 x 100 ml). Las fases orgánicas reunidas se lavaron con salmuera, se secaron sobre Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> y se evaporaron a presión reducida. El residuo se purificó por cromatografía en columna ultrarrápida (Ciclohexano/EtOAc 7/3) proporcionando (4-etoxi-2-(metiltio)pirimidin-5-il)(2-metilmorfolino)metanotona (compuesto 10) (4,48 g, 80 % de rendimiento).

EM (electropulverización iónica +ve):  $m/z$  314 [MH<sup>+</sup>]

(d) 2-metil-4-(6-(metiltio)-1H-pirazolo[3,4-d]pirimidin-3-il)-morfolina (compuesto 11)

Se añadió hidrazina hidratada (55 % p/p, 8,1 ml, 143 mmol) a una solución agitada de (4-etoxi-2-(metiltio)pirimidin-5-il)(2-metilmorfolino)metanotona (compuesto 10) (4,48 g, 14,3 mmol) en 1,4-dioxano (95 ml). La mezcla resultante se agitó a 60 °C durante 24 h. Se añadió más hidrazina hidratada (55 % p/p, 4,1 ml, 72 mmol) y la reacción se agitó durante otras 24 horas a 60 °C. La reacción se inactivó con HCl acuoso al 10 % (39 ml) y H<sub>2</sub>O (408 ml), seguidamente se extrajo con DCM (400 ml, luego 3 x 300 ml). Las fases orgánicas reunidas se lavaron con salmuera (500 ml), se secaron sobre Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> y se evaporaron a presión reducida proporcionando 2-metil-4-(6-(metiltio)-1H-pirazolo[3,4-d]pirimidin-3-il)morfolina (compuesto 11) (2,58 g, 68 % de rendimiento) que se usó en la etapa siguiente sin purificación posterior.

EM (electropulverización iónica +ve):  $m/z$  266 [MH<sup>+</sup>]

(a) 2-metil-4-(6-(metilsulfonyl)-1-(tetrahydro-2H-piran-2-il)-1H-pirazolo[3,4-d]pirimidin-3-il)morfolina (compuesto 12, en el que Pg es THP)

Se disolvió 2-metil-4-(6-(metiltio)-1H-pirazolo[3,4-d]pirimidin-3-il)morfolina (compuesto 11) (2,58 g, 9,72 mmol) en THF (100 ml). Se añadió 3,4-dihidro-2H-pirano (3,55 ml, 38,9 mmol) seguido de ácido *p*-toluenosulfónico monohidratado (185 mg, 0,1 eq, 0,97 mmol). La mezcla resultante se agitó a 65 °C durante una noche. Se evaporó la mitad del disolvente a vacío, y la mezcla de reacción se repartió entre EtOAc y solución acuosa saturada de NaHCO<sub>3</sub>. La fase acuosa se extrajo con EtOAc (4 x). Las fases orgánicas reunidas se lavaron con salmuera, se secaron sobre Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> y el disolvente se eliminó a vacío proporcionando un residuo sólido que se trituró con Et<sub>2</sub>O dando 2-metil-4-(6-(metiltio)-1-(tetrahydro-2H-piran-2-il)-1H-pirazolo[3,4-d]pirimidin-3-il)morfolina (12a, en la que Pg es THP) como un sólido pálido (2,7 g, 79 % de rendimiento).

EM (electropulverización iónica +ve):  $m/z$  350 [MH<sup>+</sup>]

A una solución agitada de 2-metil-4-(6-(metiltio)-1-(tetrahydro-2H-piran-2-il)-1H-pirazolo[3,4-d]pirimidin-3-il)morfolina (12a, en la que Pg es THP) (2,55 g, 7,3 mmol) en EtOH/H<sub>2</sub>O (5/1, 80 ml), se añadieron molibdato de amonio (86 mg, 0,44 mmol) y peróxido de hidrógeno (1,24 ml, 50 % p/p). La reacción se agitó durante 6 h y se inactivó mediante la adición de solución acuosa saturada de NaHSO<sub>3</sub> (600 ml) y EtOAc (600 ml). Las fases acuosas se extrajeron con EtOAc (3 x 400 ml) y las fases orgánicas reunidas se secaron a vacío dando 2-metil-4-(6-(metilsulfonyl)-1-(tetrahydro-2H-piran-2-il)-1H-pirazolo[3,4-d]pirimidin-3-il)morfolina (compuesto 12, en el que Pg es THP) (2,86 g, rendimiento cuantitativo) que se usó en la etapa siguiente sin purificación.

EM (electropulverización iónica +ve):  $m/z$  382 [MH<sup>+</sup>]

(b) 3,3,3-trifluoro-*N*-((1,4-*trans*)-4-((3-(2-metilmorfolino)-1-(tetrahydro-2H-piran-2-il)-1H-pirazolo[3,4-d]pirimidin-6-il)-amino)ciclohexil)propano-1-sulfonamida (compuesto 13, en el que Pg es THP)

Se añadió DIPEA (4,33 ml, 24,85 mmol) a una solución agitada de 2-metil-4-(6-(metilsulfonyl)-1-(tetrahydro-2H-piran-2-il)-1H-pirazolo[3,4-d]pirimidin-3-il)morfolina (compuesto 12, en el que Pg es THP) (2,37 g, 6,21 mmol) e Intermedio A (3,14 g, 8,07 mmol) en DMSO (62 ml). La mezcla se calentó hasta 100 °C y se agitó durante 2 días, luego se repartió entre Et<sub>2</sub>O y H<sub>2</sub>O. La fase acuosa se lavó con Et<sub>2</sub>O (2 x). Los orgánicos reunidos se lavaron con salmuera, se secaron sobre Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> y se concentraron a vacío dando material bruto que se purificó por cromatografía en columna ultrarrápida (ciclohexano/EtOAc/MeOH 60/30/10) proporcionando 3,3,3-trifluoro-*N*-((1,4-*trans*)-4-((3-(2-metilmorfolino)-1-(tetrahydro-2H-piran-2-il)-1H-pirazolo[3,4-d]pirimidin-6-il)amino)ciclohexil)propano-1-sulfonamida (compuesto 13, en el que Pg es THP) (2,15 g, 60 % de rendimiento).

EM (electropulverización iónica +ve):  $m/z$  576 [MH<sup>+</sup>]

El experto en la técnica apreciará que la reacción anterior puede llevarse a cabo usando sal hidrocloreto de 2-metilmorfolina (Intermedio B, sal hidrocloreto), puesto que se emplea más de un equivalente de base (DIPEA).

5 (c) 3,3,3-trifluoro-*N*-((1,4-*trans*)-4-((*S*)-2-metilmorfolino)-1*H*-pirazolo[3,4-*d*]pirimidin-6-il)amino)ciclohexil)propano-1-sulfonamida (Formula I)

10 Se añadió 3,3,3-trifluoro-*N*-((1,4-*trans*)-4-((*S*)-2-metilmorfolino)-1-(tetrahydro-2*H*-piran-2-il)-1*H*-pirazolo[3,4-*d*]pirimidin-6-il)amino)ciclohexil)propano-1-sulfonamida (compuesto 13, en el que Pg es THP) (2,15 g, 3,73 mmol) a HCl 1,25 M en MeOH (15 ml) y la reacción se agitó a 65 °C durante 1 h. La mezcla se concentró a vacío y se repartió entre H<sub>2</sub>O y EtOAc. La fase orgánica se lavó con salmuera, se secó sobre Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> y se evaporó a vacío dando material bruto que se purificó por cromatografía en columna ultrarrápida (DCM/EtOAc/MeOH 75/20/5) proporcionando una mezcla racémica del compuesto de Fórmula I y su enantiómero opuesto (Formula Ia) (1,48 g, 81 % de rendimiento de racemato).

15 Los enantiómeros individuales de la mezcla racémica de Fórmula Ia se obtuvieron por separación quiral usando HPLC quiral preparativa: Enantiómero 1 (439 mg, ee>99 %, 24 % de rendimiento) y Enantiómero 2 (414 mg, ee>99 %, 23 % de rendimiento, producto deseado). El exceso enantiomérico del material enantioenriquecido así obtenido se determinó por HPLC quiral de acuerdo con el siguiente procedimiento analítico: Chiralpak IA 250 mm, 5 mm de D.i., EtOH/MeOH/DCM = 45/45/10 + isopropanol al 0,1 %, 1 ml/min, 220 nm. Enantiómero 1, *Tr* = 7,7 min; Enantiómero 2, *Tr* = 11,7 min.

Caracterización del Enantiómero 2 (compuesto de Fórmula I)

20 RMN de <sup>1</sup>H (500 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 11,93 (1H, s ancho), 8,85 (1H, s ancho), 7,37 (1H, d), 7,18 (1H, s ancho), 3,88 (1H, dd), 3,78 - 3,56 (5H, m), 3,34 - 3,24 (2H, m), 3,18 (1H, s ancho), 2,91 - 2,82 (1H, m), 2,76 - 2,60 (2H, m), 2,59 - 2,49 (1H, m), 2,02 - 1,87 (4H, m), 1,42 - 1,28 (4H, m) y 1,17 (3H, d).

EM (electropulverización iónica +ve):  $m/z$  492 [MH<sup>+</sup>]

Ejemplo 1 Procedimiento C

25 (a) (2,4-dicloropirimidin-5-il)[(*S*)-2-metilmorfolino]metanona (compuesto 3\* [compuesto 3, enantiómero (*S*)])

30 Se añadió pentacloruro de fósforo (1190 g, 5,70 mol, Sinoreagent) en varias porciones a una suspensión de ácido 2,4-dihidroxipirimidin-5-carboxílico (compuesto 1) (254 g, 1,6 mol, Shanghai Bide) en oxicluro de fósforo (2 Kg, 13,02 mol, Qingxian Keruixi) a 25 °C. La mezcla de reacción se calentó hasta 115 °C y se agitó durante 16h. La reacción se enfrió hasta 27 °C y los volátiles se eliminaron a vacío proporcionando un semisólido amarillo. Se añadió éter de petróleo (700 ml) al producto bruto en el que se produjo precipitación. La mezcla se filtró y la torta del filtro se lavó con éter de petróleo (200 ml). El filtrado se evaporó bajo presión reducida dando cloruro de 2,4-dicloropirimidin-5-carbonilo (compuesto 2) como un aceite amarillo (268 g, 78 % de rendimiento). Este material se usó en la etapa siguiente sin purificación posterior.

35 Una solución de (*S*)-2-metilmorfolina (Intermedio B\*) (141 g, 1,39 mol, Shanghai Shuya) y TEA (141,1 g, 1,4 mol, Tianjin Fuchen) en DCM (1000 ml) se añadió gota a gota a una solución agitada de cloruro de 2,4-dicloropirimidin-5-carbonilo (compuesto 2) (268 g, 1,3 mol) en DCM seco (3000 ml) a 0 °C bajo N<sub>2</sub>. La mezcla de reacción se agitó durante 3 h a 0 °C y luego se inactivó con H<sub>2</sub>O (500 ml). Se separaron las fases y la fase acuosa se extrajo con DCM (2 x 300 ml). Las fases orgánicas reunidas se lavaron con HCl 0,5 M (1000 ml), salmuera (2000 ml), se secaron sobre Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> y seguidamente se evaporaron bajo presión reducida. El residuo se purificó por cromatografía en columna ultrarrápida (petróleo/EtOAc 20/1 hasta 1/1) dando la (2,4-dicloropirimidin-5-il)[(*S*)-2-metilmorfolino]metanona deseada (compuesto 3\*) como un aceite amarillo (188 g, 53 % de rendimiento).

40 RMN de <sup>1</sup>H (400 MHz, DMSO-*d*<sub>6</sub>) δ: 8,86 (1H, s), 4,33 - 4,25 (1H, m), 3,95 - 3,68 (1H, m), 3,58 - 3,37 (3H, m), 3,17 - 2,64 (2H, m), 1,20 - 0,98 (3H, m).

45 (b) 3,3,3-trifluoro-*N*-((1,4-*trans*)-4-((4-metoxi-5-[(*S*)-2-metilmorfolina-4-carbonil])pirimidin-2-il)amino)ciclohexil)propano-1-sulfonamida (compuesto 5\* [compuesto 5, enantiómero (*S*)])

50 Se añadió metóxido de sodio (40,5 g, 748,9 mmol, Beijing Feilongrui) en porciones a una solución agitada de (*S*)-(2,4-dicloropirimidin-5-il)(2-metilmorfolino)metanona (compuesto 3\*) (188 g, 680,9 mmol) en THF seco (2 l) a -40 °C bajo N<sub>2</sub>. La mezcla de reacción se agitó durante 1 h a -40 °C y se añadió más metóxido de sodio (9,2 g) en una porción. La mezcla de reacción se agitó a -40 °C durante 1 h y a continuación, de forma gradual se calentó hasta -10 °C durante 1 h. La mezcla de reacción se inactivó con solución acuosa saturada de cloruro de amonio (500 ml) a 5-10 °C y se extrajo con EtOAc (3 x 500 ml). Las fases orgánicas reunidas se lavaron con salmuera (1000 ml), se secaron sobre Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> y se evaporaron bajo presión reducida. El material bruto resultante se purificó por cromatografía en columna ultrarrápida (éter de petróleo /EtOAc desde 20/1 a 1/1) dando dos fracciones de (2-cloro-4-metoxipirimidin-5-il)[(*S*)-2-metilmorfolino]metanona (compuesto 4\* [compuesto 4, enantiómero (*S*)]) (75 g, 38 % de

rendimiento y 30 g, 14 % de rendimiento) como un aceite amarillo. Este material se usó en la etapa siguiente sin purificación posterior.

5 A una solución de (2-cloro-4-metoxipirimidin-5-il)[(S)-(2-metilmorfolino)]metanona (compuesto 4\*) (75 g, 276 mmol) en dioxano seco (1500 ml) se añadió DIPEA (178,4 g, 1,4 mol, Beijing Feilongrui) y *N*-((1,4-*trans*)-4-aminociclohexil)-3,3,3-trifluoropropano-1-sulfonamida, sal TFA (Intermedio A, sal TFA) (139,4 g, 358,8 mmol) en una porción a 27 °C. La mezcla resultante se agitó a 120 °C durante 16 h. La mezcla se enfrió hasta 20 °C, cuando se añadieron agua (800 ml) y EtOAc (500 ml). La mezcla de reacción se agitó durante 10 min; luego se separó la fase orgánica y la fase acuosa se extrajo con más EtOAc (2 x 500 ml). Las fases orgánicas reunidas se lavaron con salmuera (2000 ml), se secaron sobre Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> y se filtraron. El disolvente se eliminó a vacío proporcionando material bruto que se purificó por cromatografía en columna ultrarrápida (DCM/MeOH 50/1 hasta 20/1) proporcionando 3,3,3-trifluoro-*N*-((1,4-*trans*)-4-((4-metoxi-5-[(S)-(2-metilmorfolina-4-carbonil)]pirimidin-2-il)amino)ciclohexil)propano-1-sulfonamida (compuesto 5\*) (100 g, 71 % de rendimiento) como un sólido pálido.

RMN de <sup>1</sup>H (400 MHz, DMSO-d<sub>6</sub> δ: 8,03 (1H, s), 7,49 – 7,31 (2H, m), 3,91 – 3,60 (5H, m), 3,48-3,11 (9H, m), 2,68 – 2,62 (2H, m), 1,98 – 1,96 (4H, m), 1,43 – 1,29 (4H, m), 1,16 – 1,01 (3H, s).

15 (c) 3,3,3-trifluoro-*N*-((1,4-*trans*)-4-((4-metoxi-5-[(S)-(2-metilmorfolina-4-carbonotioil)]pirimidin-2-il)amino)ciclohexil)propano-1-sulfonamida (compuesto 6\* [compuesto 6, enantiómero (S)])

20 Se disolvió 3,3,3-trifluoro-*N*-((1,4-*trans*)-4-((4-metoxi-5-[(S)-(2-metilmorfolina-4-carbonil)]pirimidin-2-il)amino)ciclohexil)propano-1-sulfonamida (compuesto 5\*) (117 g, 229,6 mmol) en THF seco (1700 ml). Se añadió reactivo de Lawesson (162,5 g, 401,8 mmol, Qingxian Keruixi) en porciones y la mezcla resultante se agitó durante 2 h a 45 °C. La mezcla de reacción se enfrió hasta 25 °C y se inactivó mediante adición de solución acuosa saturada de NaHCO<sub>3</sub> (800 ml). La mezcla de reacción se agitó durante 10 min a TA y luego se extrajo con EtOAc (3 x 500 ml). Las fases orgánicas reunidas se lavaron con salmuera (1000 ml) y se secaron sobre Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>. El disolvente se eliminó a vacío proporcionando un producto bruto que se purificó por cromatografía en columna ultrarrápida (DCM/MeOH 100/1 hasta 20/1) proporcionando 3,3,3-trifluoro-*N*-((1,4-*trans*)-4-((4-metoxi-5-[(S)-(2-metilmorfolina-4-carbonotioil)]pirimidin-2-il)amino)ciclohexil)propano-1-sulfonamida (compuesto 6\*) (91 g, 74 % de rendimiento) como un sólido verde.

25 RMN de <sup>1</sup>H (400 MHz, DMSO-d<sub>6</sub> δ: 8,11 – 8,04 (1H, m), 7,48 – 7,31 (2H, m), 5,34 – 5,11 (1H, m), 3,96 – 2,84 (13H, m), 2,73 – 2,59 (2H, m), 2,00 – 1,78 (4H, m), 1,44 – 1,27 (4H, s), 1,21 – 1,02 (3H, m).

30 (d) 3,3,3-trifluoro-*N*-((1,4-*trans*)-4-((3-((S)-2-metilmorfolino)-1*H*-pirazolo[3,4-*d*]pirimidin-6-il)amino)ciclohexil)propano-1-sulfonamida (Formula I)

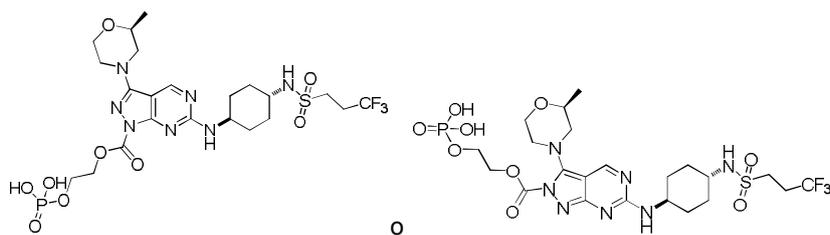
35 Se disolvió 3,3,3-trifluoro-*N*-((1,4-*trans*)-4-((4-metoxi-5-[(S)-(2-metilmorfolina-4-carbonotioil)]pirimidin-2-il)amino)ciclohexil)propano-1-sulfonamida (compuesto 6\*) (91 g, 173,1 mmol, Beijing Innochem) en dioxano (1200 ml), a continuación se añadió hidrato de hidrazina al 85% (173,2 g, 3,5 mol) y la reacción se agitó a 90 °C durante 18 horas. La mezcla se enfrió hasta 25 °C, momento en el que se añadieron H<sub>2</sub>O (800 ml) y EtOAc (800 ml) y la mezcla se agitó a 25 °C durante 20 min. La fase orgánica se separó y la fase acuosa se extrajo con EtOAc (3 x 1500 ml). Las fases orgánicas reunidas se lavaron con salmuera (2 x 2000 ml) y se secaron sobre Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>. El disolvente se eliminó a vacío y se añadió EtOAc (400 ml) al residuo y se agitó a 27 °C durante 1 hora. La mezcla resultante se filtró, se lavó la torta del filtro con EtOAc (100 ml) y el filtrado se secó a vacío proporcionando un sólido bruto. Este sólido se purificó seguidamente por recristalización en metanol (400 ml) dando 3,3,3-trifluoro-*N*-((1,4-*trans*)-4-((3-((S)-2-metilmorfolino)-1*H*-pirazolo[3,4-*d*]pirimidin-6-il)amino)ciclohexil)propano-1-sulfonamida (Formula I) (40 g, 47%) como un sólido verde claro.

40 RMN de <sup>1</sup>H (400 MHz, DMSO-d<sub>6</sub> δ: 11,93 (1H, s), 8,82 (1H, s), 7,33 (1H, d), 7,14 (1H, s), 3,86 (1H, dd), 3,73 – 3,55 (5H, m), 3,31-3,09 (3H, m), 2,90 – 2,81 (1H, m), 2,66 – 2,50 (3H, m), 1,92 (4H, s ancho), 1,39 – 1,29 (4H, m), 1,15 (3H, d)

45 Ejemplo de referencia 2

3-((S)-2-metilmorfolino)-6-(((1,4-*trans*)-4-(3,3,3-trifluoropropilsulfonamido)ciclohexil)amino)-1*H*-pirazolo[3,4-*d*]pirimidin-1-carboxilato de 2-(fosfonooxi)etilo, o

3-((S)-2-metilmorfolino)-6-(((1,4-*trans*)-4-(3,3,3-trifluoropropilsulfonamido)ciclohexil)amino)-2*H*-pirazolo[3,4-*d*]pirimidin-2-carboxilato de 2-(fosfonooxi)etilo



(a) 3-((S)-2-metilmorfolino)-6-(((1,4-*trans*)-4-(3,3,3-trifluoropropilsulfonamido)ciclohexil)amino)-1*H*-pirazolo[3,4-d]pirimidin-1-carboxilato de 2-((di-*terc*-butoxifosforil)oxi) etilo,

o 3-((S)-2-metilmorfolino)-6-(((1,4-*trans*)-4-(3,3,3-trifluoropropilsulfonamido)ciclohexil)amino)-2*H*-pirazolo[3,4-d]pirimidin-2-carboxilato de 2-((di-*terc*-butoxifosforil)oxi) etilo

i) Se añadió hidruro de sodio, dispersión al 60 % en aceite mineral (0,818 g, 20,45 mmol) a una mezcla de 3,3,3-trifluoro-*N*-((1,4-*trans*)-4-((3-((S)-2-metilmorfolino)-1*H*-pirazolo[3,4-d]pirimidin-6-il)amino)ciclohexil)propano-1-sulfonamida (Ejemplo 1) (6,7 g, 13,63 mmol) en DMF (160 ml). La mezcla de reacción se agitó a TA durante 20 min. Después de este tiempo se añadió (2,5-dioxipirrolidin-1-il)carbonato de 2-((di-*terc*-butoxifosforil)oxi)etilo (Intermedio C) (8,08 g, 20,45 mmol) a la mezcla y esta se calentó hasta 60 °C durante la noche.

Se combinó esta mezcla de reacción con otros lotes de material bruto obtenido usando el mismo procedimiento que en (i), partiendo cada procedimiento, respectivamente de 1 g, 1 g, 7,7 g y 6,7 g de 3,3,3-trifluoro-*N*-((1,4-*trans*)-4-((3-((S)-2-metilmorfolino)-1*H*-pirazolo[3,4-d]pirimidin-6-il)amino)ciclohexil)propano-1-sulfonamida (Ejemplo 1). La mezcla de lotes se vertió en agua (400 ml) y se extrajo con EtOAc (500 ml). La fase orgánica se lavó con agua (2 x 200 ml), se secó sobre Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>, se filtró y se evaporó bajo presión reducida. El residuo se purificó por cromatografía en columna ultrarrápida (EtOH al 0-50%:EtOAc (1:3)/ciclohexano) proporcionando un sólido amarillo pálido.

Este lote se volvió a purificar por cromatografía en columna ultrarrápida (MeOH al 0-3%/DCM) dando el 3-((S)-2-metilmorfolino)-6-(((1,4-*trans*)-4-(3,3,3-trifluoropropilsulfonamido)ciclohexil)amino)-1*H*-pirazolo[3,4-d]pirimidin-1-carboxilato de 2-((di-*terc*-butoxifosforil)oxi)etilo o 3-((S)-2-metilmorfolino)-6-(((1,4-*trans*)-4-(3,3,3-trifluoropropilsulfonamido)ciclohexil)amino)-2*H*-pirazolo[3,4-d]pirimidin-2-carboxilato de 2-((di-*terc*-butoxifosforil)oxi)etilo como un sólido blanco (15,2 g, 60 % de rendimiento total)

RMN de <sup>1</sup>H (400 MHz, DMSO-*d*<sub>6</sub>) δ: 9,09 – 8,94 (1H, m), 7,82 – 7,63 (1H, m), 7,36 (1H, d), 4,59 – 4,46 (2H, m), 4,23 – 4,11 (2H, m), 3,93 – 3,61 (6H, m), 3,34 – 3,25 (2H, m), 3,22 – 3,10 (1H, m), 3,03 – 2,91 (1H, m), 2,72 – 2,58 (3H, m), 2,02 – 1,87 (4H, m), 1,45 – 1,31 (22H, m) y 1,16 (3H, d)

(b) 3-((S)-2-metilmorfolino)-6-(((1,4-*trans*)-4-(3,3,3-trifluoropropilsulfonamido) ciclohexil)amino)-1*H*-pirazolo[3,4-d]pirimidin-1-carboxilato de 2-(fosfonooxi)etilo

o 3-((S)-2-metilmorfolino)-6-(((1,4-*trans*)-4-(3,3,3-trifluoropropilsulfonamido) ciclohexil)amino)-2*H*-pirazolo[3,4-d]pirimidin-2-carboxilato de 2-(fosfonooxi)etilo

(Ejemplo 2)

Se añadió HCl 2 N en Et<sub>2</sub>O (89 ml, 178 mmol) gota a gota (tiempo de adición = 20 min) a una mezcla enfriada a 0 °C de 3-((S)-2-metilmorfolino)-6-(((1,4-*trans*)-4-(3,3,3-trifluoropropilsulfonamido)ciclohexil)amino)-1*H*-pirazolo[3,4-d]pirimidin-1-carboxilato de 2-((di-*terc*-butoxifosforil)oxi)etilo (13,75 g, 17,82 mmol) en DCM (200 ml). La mezcla resultante se calentó de forma gradual hasta TA y se agitó durante la noche a TA.

La suspensión resultante se filtró y los sólidos se recogieron y lavaron con DCM (2 x 25 ml) dando un sólido amarillo pálido.

Este sólido se disolvió en MeOH (500 ml) y se concentró hasta aproximadamente ½ de su volumen y a continuación, se añadió acetona (150 ml) a la solución. Se obtuvo un precipitado y el sólido se recogió por filtración proporcionando un sólido amarillo pálido.

Este sólido se disolvió en MeOH (500 ml) y se concentró hasta aproximadamente ½ de su volumen y a continuación, se añadió EtOAc (150 ml) a la solución. Se obtuvo un precipitado y el sólido se recogió por filtración proporcionando 3-((S)-2-metilmorfolino)-6-(((1,4-*trans*)-4-(3,3,3-trifluoropropilsulfonamido)ciclohexil)amino)-1*H*-pirazolo[3,4-d]pirimidin-1-carboxilato de 2-(fosfonooxi)etilo o 3-((S)-2-metilmorfolino)-6-(((1,4-*trans*)-4-(3,3,3-trifluoropropilsulfonamido)ciclohexil)amino)-2*H*-pirazolo[3,4-d]pirimidin-2-carboxilato de 2-(fosfonooxi)etilo (Ejemplo 2) (5,45 g, 46%) como un sólido amarillo pálido.

RMN de <sup>1</sup>H (400 MHz, DMSO-*d*<sub>6</sub>) δ: 9,08 – 8,96 (1H, m), 7,88 – 7,62 (1H, m), 7,40 – 7,26 (1H, m), 7,02 – 5,95 (2H, s ancho), 4,55 – 4,42 (2H, m), 4,22 – 4,09 (2H, m), 3,95 – 3,60 (6H, m), 3,34 – 3,24 (2H, m), 3,22 – 3,09 (1H, m), 3,03 – 2,92 (1H, m), 2,73 – 2,58 (3H, m), 2,01 – 1,84 (4H, m), 1,49 – 1,27 (4H, m) y 1,17 (3H, d)

## Actividad biológica

Ensayo de intramacrófagos de *Leishmania donovani*

El ensayo de intramacrófagos de *Leishmania* se llevó a cabo exactamente como se describe en de Rycker *et al* (Antimicrob Agents Chemother. 2013 Jul;57(7):2913-22. doi: 10.1128/AAC.02398-12. Epub 2013 Abr 9. Comparison of a high-throughput high-content intracellular *Leishmania donovani* assay with an axenic amastigote assay (Comparación de un ensayo de alto contenido de *Leishmania donovani* intracelular de alto rendimiento con un ensayo de amastigotos axénicos). De Rycker M, Hallyburton I, Thomas J, Campbell I, Wyllie S, Joshi D, Cameron S, Gilbert IH, Wyatt PG, Frearson JA, Fairlamb AH, Gray DW.). De forma resumida, se dispensó con anterioridad 1 µl de compuesto en placas intermedias estériles de 384 pocillos. Para el cribado de punto único, se añadió anfotericina B a todos los pocillos de la columna 24 como controles positivos (concentración final 2 µM) y DMSO a la columna 23. Para las determinaciones de la potencia, se crearon curvas de dilución uno en tres, de diez puntos, siendo la concentración más elevada 50 µM y se incluyó en cada placa una curva control de anfotericina B. Los controles fueron como sigue: columnas 11 y 12: DMSO, columnas 23 y 24: anfotericina B (concentración final 2 µM). A las placas intermedias se añadieron 100 µl de medios THP-1 y se agitaron las placas durante >5 min para asegurar una mezcla completa. Se sembraron células THP-1 (8.000 por pocillo, 50 µl) en placas de 384 pocillos de fondo negro transparente (Corning) en presencia de PMA 10 nM. Después de 20 min a TA, se incubaron las placas a 37 °C bajo CO<sub>2</sub> al 5 % en un incubador humidificado durante 75 horas. Las células se lavaron entonces con 450 µl de solución salina tamponada con fosfato estéril (PBS) suplementada con CaCl<sub>2</sub> 1 mM, MgCl<sub>2</sub> 0,5 mM, albúmina sérica bovina al 0,1 % (p/v) (PBS-A) y se añadieron amastigotos a todos los pocillos a una multiplicidad de infección de 5 (40.000 amastigotos por pocillo). Después de 40 min a TA, se devolvieron las placas al incubador. Los amastigotos se incubaron en presencia de macrófagos durante 16 horas. A continuación se retiraron los amastigotos extracelulares que quedaban con un lavado externo de 1 ml de PBS-A por pocillo (siendo aspirado el tampón de lavado desde la parte superior del pocillo a medida que se dispensaba) seguido de adición de 25 µl de prediluciones de compuesto usando una estación de pipeteado Matrix Hydra DT. La dilución final de cada compuesto fue de 200 veces. Las placas se incubaron durante 72 horas y luego se lavaron (250 µl de PBS-A) y se fijaron (4 % (v/v) formaldehído-PBS, 30 min, TA). Después de fijar, se lavaron los pocillos con 250 µl de PBS, se tiñeron (10 µg/ml de DAPI, 0,4 µg ml<sup>-1</sup> de HCS Cellmask Deep Red en PBS + 0,1 % (v/v) Triton X-100, 30 min, TA) y se lavaron con 250 µl de PBS. Finalmente, se añadieron a los pocillos PBS + 0,05 % (v/v) de timerosal, se sellaron las placas y se visualizaron en un microscopio de alto contenido (GE IN Cell 1000 o GE IN Cell 2000) usando un objetivo de diez aumentos. El análisis de imagen se llevó a cabo con una estación de trabajo GE IN Cell Analyzer 1000 Workstation usando el módulo "Multi Target Analysis". Los ajustes para la segmentación fueron como sigue: núcleos: área mínima: 142,384 µm<sup>2</sup>, sensibilidad: 81, procedimiento: Top-Hat; células: área característica: 2500 µm<sup>2</sup>, sensibilidad: 60, procedimiento: Top-Hat multiescala; organelas (amastigotos): tamaño de gránulo 1 - 3, 3 escalas, sensibilidad: 90, detección en toda la célula. Para cada pocillo, se calcularon i) recuento celular THP-1 (lectura de la citotoxicidad) y ii) número medio de amastigotos por célula (lectura de la potencia), ambos en términos de valores de pEC<sub>50</sub>.

Resultados del ensayo de intramacrófagos de *Leishmania donovani*

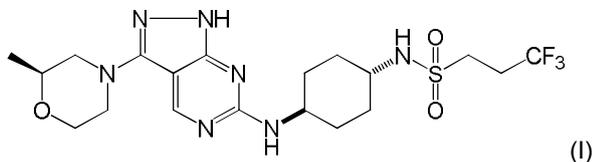
El compuesto de Fórmula (I), su enantiómero opuesto y la mezcla racémica de ambos se ensayaron cada uno en el ensayo de intramacrófagos de *Leishmania donovani*.

Se encuentra que el compuesto de Fórmula (I), su enantiómero opuesto y la mezcla racémica de ambos (Fórmula 1a) tienen un valor de pEC<sub>50</sub> de 5,3 o más contra amastigotos y un valor de pEC<sub>50</sub> de 4,4 o menos contra células THP-1 en el ensayo de intramacrófagos de *Leishmania donovani*. Por ejemplo, se encuentra que el compuesto de Fórmula (I) tiene un valor de pEC<sub>50</sub> de 6,0 contra amastigotos y un valor de pEC<sub>50</sub> de 4,3 contra células THP-1 en el ensayo de intramacrófagos de *Leishmania donovani*.

45

## REIVINDICACIONES

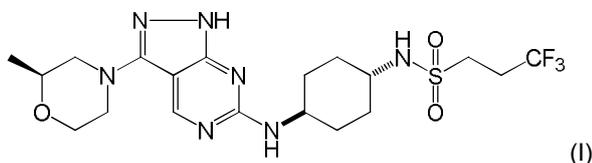
1. El compuesto 3,3,3-trifluoro-*N*-((1,4-*trans*)-4-((3-((*S*)-2-metilmorfolino)-1*H*-pirazolo[3,4-*d*]pirimidin-6-il)amino)-ciclohexil)propano-1-sulfonamida, que tiene la Fórmula (I):



5 o una sal del mismo.

2. El compuesto de Fórmula (I) según la reivindicación 1, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo.

3. El compuesto de Fórmula (I) según la reivindicación 1, que tiene la Fórmula (I):



10 4. Una composición farmacéutica que comprende un compuesto según cualquiera de las reivindicaciones 1 a 3, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, junto con al menos un vehículo farmacéuticamente aceptable.

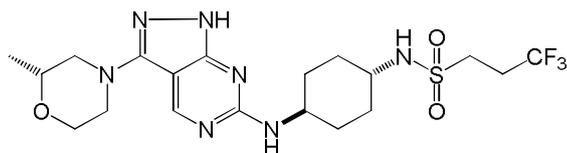
5. Una combinación que comprende (a) un compuesto de Fórmula (I) según una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 3, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, y (b) al menos un agente terapéutico adicional.

6. Un compuesto según una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 3, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, para su uso en terapia.

15 7. Un compuesto según una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 3, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, para su uso en el tratamiento o prevención de leishmaniasis.

8. Un compuesto para uso según la reivindicación 7, en el que la leishmaniasis es leishmaniasis visceral.

9. El compuesto que es 3,3,3-trifluoro-*N*-((1,4-*trans*)-4-((3-((*R*)-2-metilmorfolino)-1*H*-pirazolo[3,4-*d*]pirimidin-6-il)amino)ciclohexil)propano-1-sulfonamida:



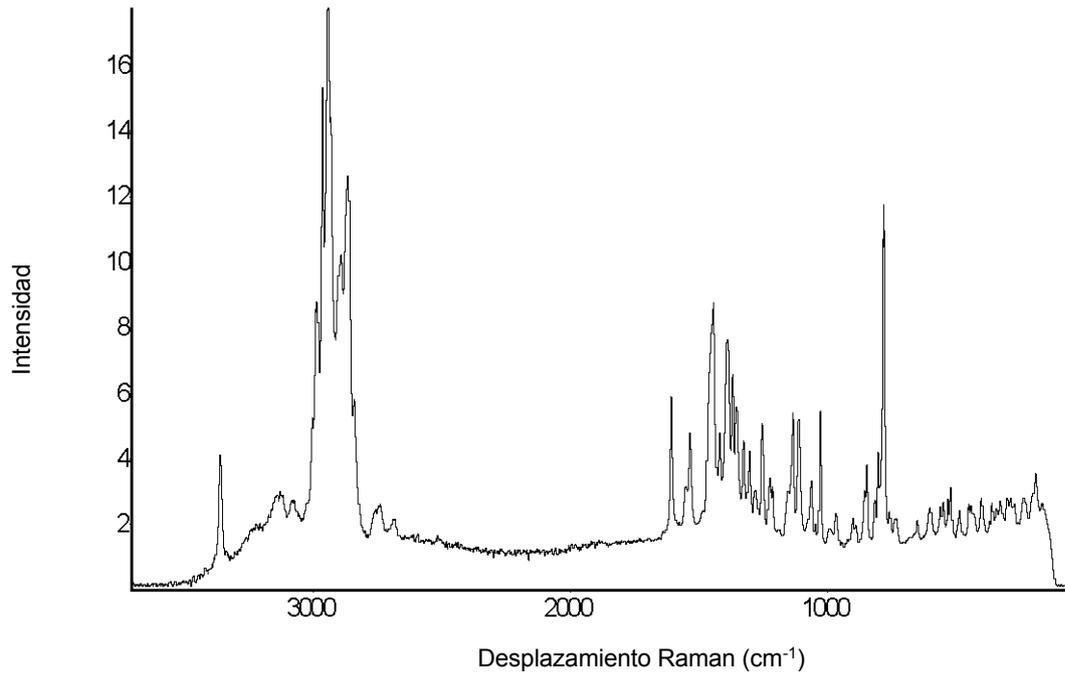
20

o una sal del mismo.

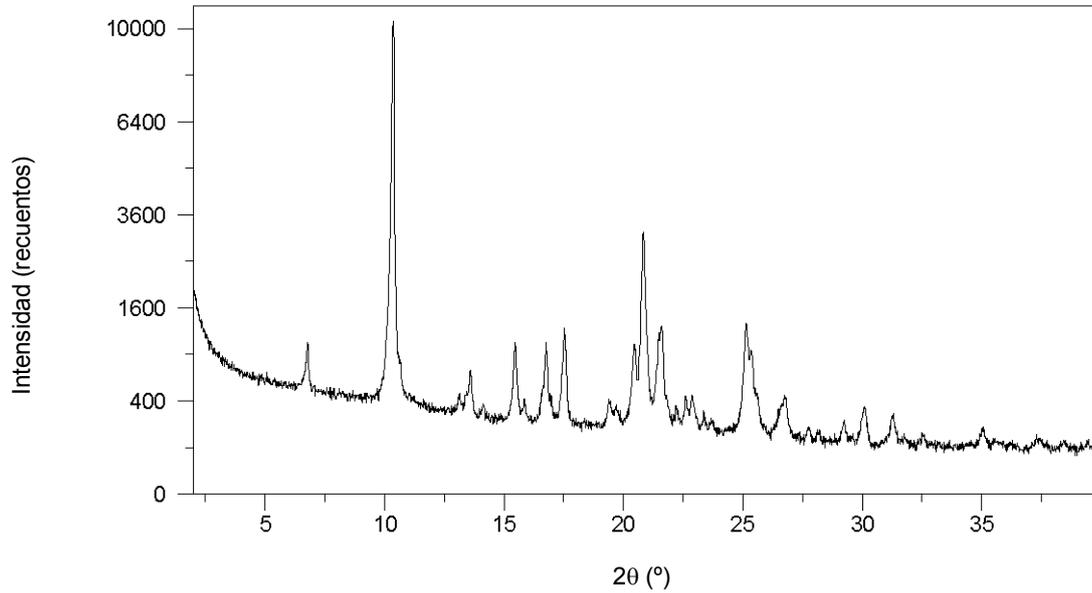
10. Una mezcla que comprende (a) un compuesto de Fórmula (I) según la reivindicación 1, o una sal del mismo, y (b) el enantiómero opuesto de un compuesto de Fórmula (I) que es 3,3,3-trifluoro-*N*-((1,4-*trans*)-4-((3-((*R*)-2-metilmorfolino)-1*H*-pirazolo[3,4-*d*]pirimidin-6-il)amino)ciclohexil)propano-1-sulfonamida, o una sal del mismo.

25

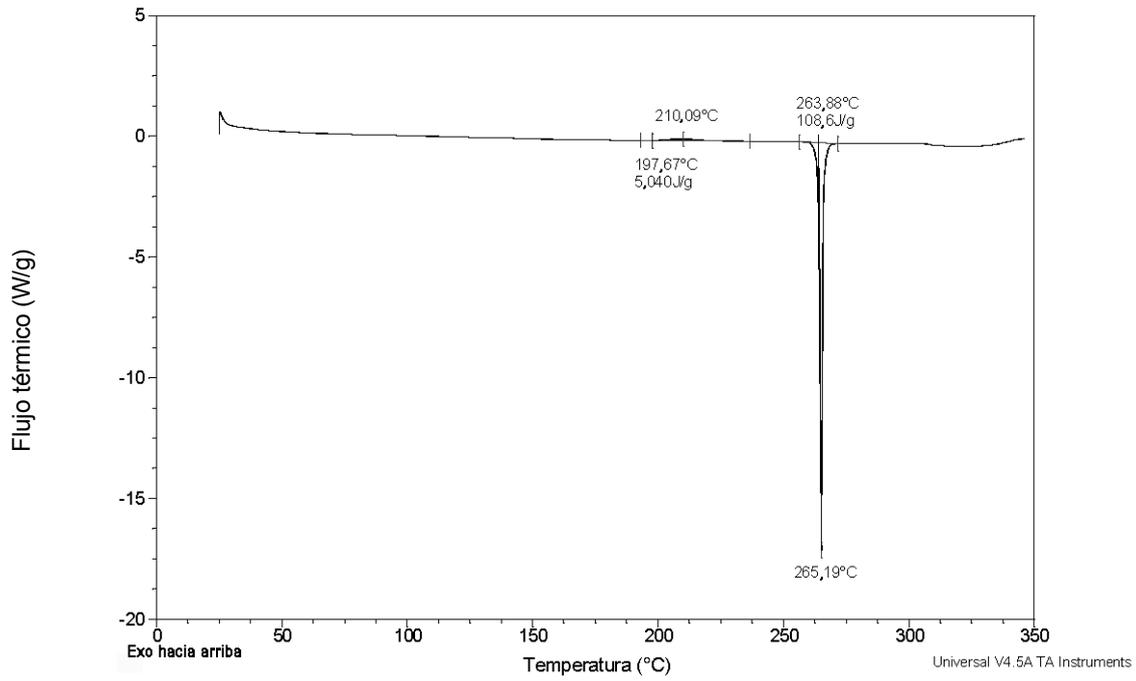
**Figura 1.** Espectro FT-Raman de la Forma 1 del compuesto de Fórmula (I)



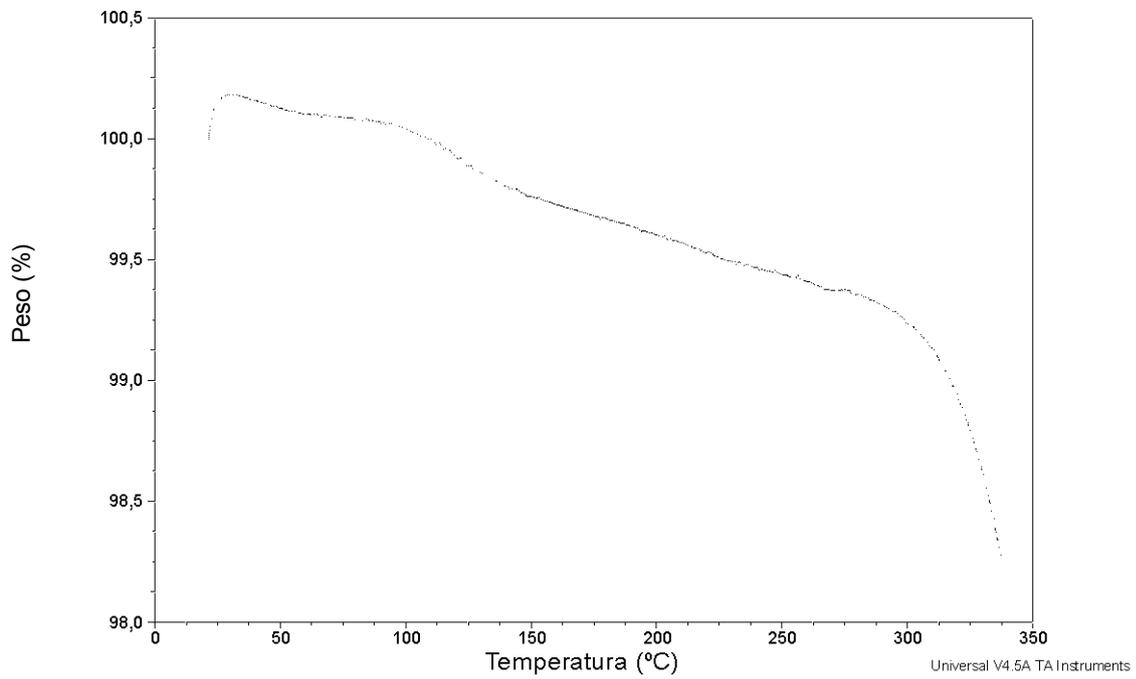
**Figura 2.** Patrón de difracción de rayos x de polvo (PXRD) de la Forma 1 del compuesto de Fórmula (I)



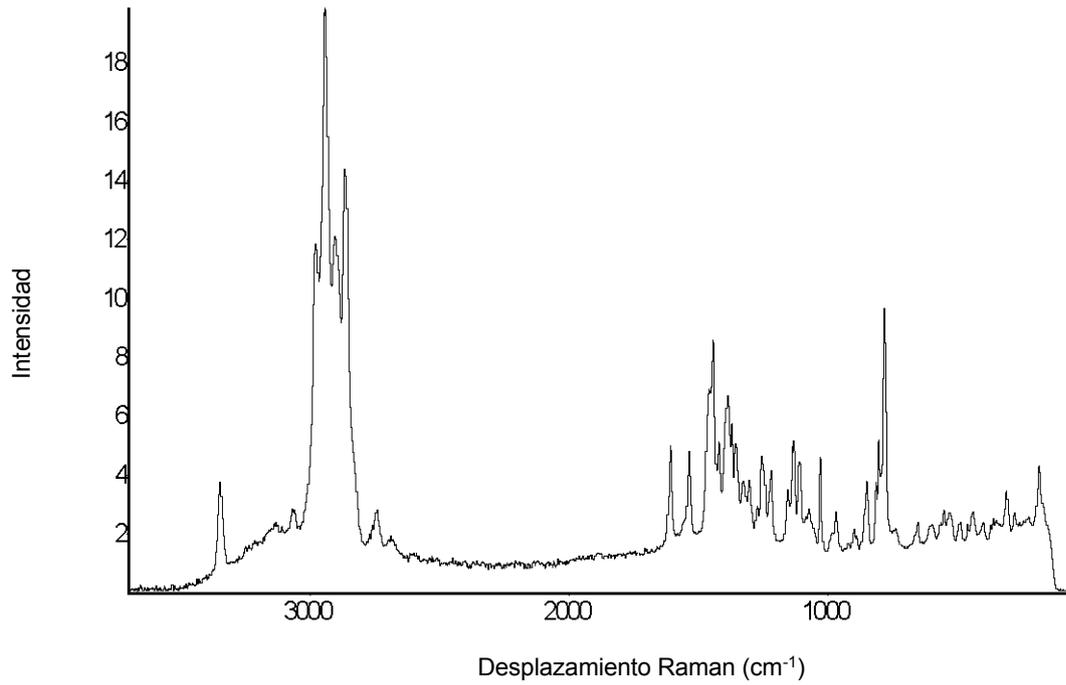
**Figura 3.** Termograma de calorimetría de barrido diferencial (DSC) para la Forma 1 del compuesto de Fórmula (I)



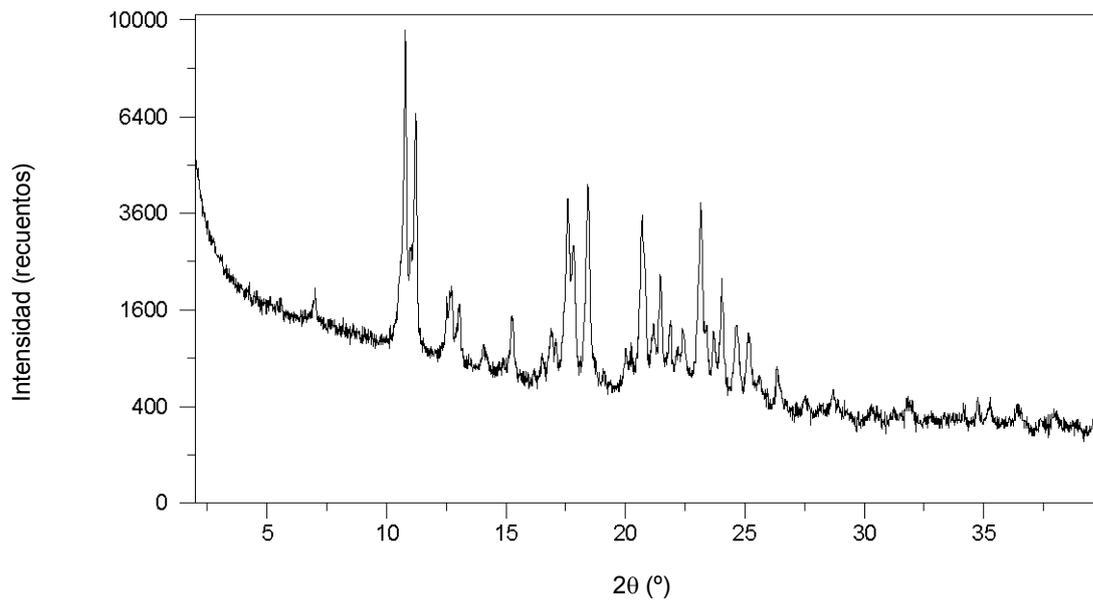
**Figura 4.** Curva del análisis termogravimétrico (TGA) para la Forma 1 del compuesto de Fórmula (I)



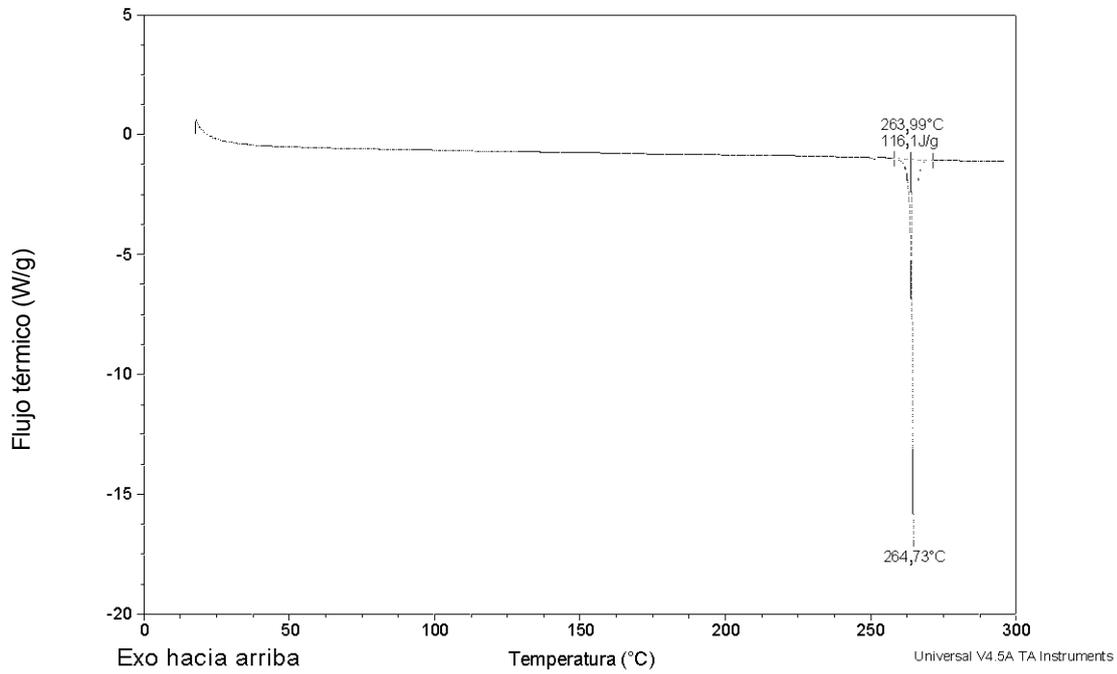
**Figura 5.** Espectro FT-Raman de la Forma 2 del compuesto de Fórmula (I)



**Figura 6.** Patrón PXRD de la Forma 2 del compuesto de Fórmula (I)



**Figura 7.** Termograma de calorimetría de barrido diferencial (DSC) para la Forma 2 del compuesto de Fórmula (I)



**Figura 8.** Curva del análisis termogravimétrico (TGA) para la Forma 2 del compuesto de Fórmula (I)

