

19



OFICINA ESPAÑOLA DE
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA



11 Número de publicación: **2 975 958**

51 Int. Cl.:

C07D 403/12 (2006.01)

12

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

86 Fecha de presentación y número de la solicitud internacional: **19.12.2018** **PCT/US2018/066595**

87 Fecha y número de publicación internacional: **27.06.2019** **WO19126383**

96 Fecha de presentación y número de la solicitud europea: **19.12.2018** **E 18892459 (1)**

97 Fecha y número de publicación de la concesión europea: **31.01.2024** **EP 3727377**

54 Título: **Procedimiento para la preparación de compuestos de pirimidinil-4-aminopirazol**

30 Prioridad:

20.12.2017 US 201762608398 P

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

18.07.2024

73 Titular/es:

DENALI THERAPEUTICS INC. (100.0%)
161 Oyster Point Boulevard
South San Francisco, California 94080, US

72 Inventor/es:

REMARCHUK, TRAVIS y
SUDHAKAR, ANANTHA

74 Agente/Representante:

IZQUIERDO BLANCO, María Alicia

Observaciones:

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

ES 2 975 958 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

Procedimiento para la preparación de compuestos de pirimidinil-4-aminopirazol

- 5 Esta solicitud reivindica prioridad sobre la solicitud provisional de Estados Unidos número 62/608,398 presentada el 20 de diciembre de 2017.

CAMPO

- 10 La presente descripción se refiere a métodos para preparar compuestos de pirimidinil-4-aminopirazol y compuestos intermedios de los mismos. Los compuestos son inhibidores de la quinasa LRRK2 y tienen uso para el tratamiento de enfermedades mediadas por LRRK2, tales como la enfermedad de Parkinson.

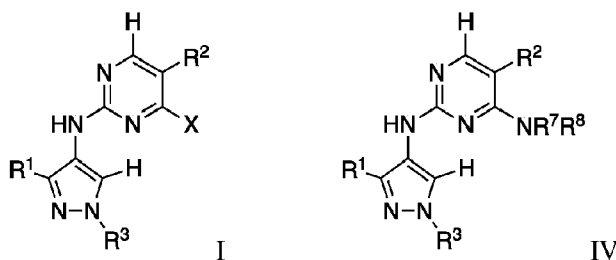
ANTECEDENTES

- 15 La quinasa rica en repeticiones de leucina 2 (LRRK2) es una proteína de señalización compleja que es un objetivo terapéutico clave, particularmente en la enfermedad de Parkinson (EP). La evidencia genética y bioquímica combinadas respaldan una hipótesis en la que la función de la quinasa LRRK2 está causalmente implicada en la patogénesis de las formas esporádicas y familiares de la EP y, por lo tanto, que los inhibidores de la quinasa LRRK2 podrían ser útiles para el tratamiento (Christensen, K.V. (2017) *Progress in medicinal chemistry* 56:37-80). La inhibición de la actividad de quinasa de LRRK2 se está investigando como posible tratamiento para la enfermedad de Parkinson (Fuji, R.N. et al. (2015) *Science Translational Medicine* 7(273):ra15; Taymans, J.M. et al. (2016) *Current Neuroparmacology* 14(3):214-225). Se ha estudiado un grupo de inhibidores de la quinasa LRRK2 (Estrada, A.A. et al. (2015) *Jour. Med. Chem.* 58(17): 6733-6746; Estrada, A.A. et al (2013) *Jour. Med. Chem.* 57:921-936; Chen, H. et al. (2012) *Jour. Med. Chem.* 55:5536-5545; Estrada, A.A. et al. (2015) *Jour. Med. Chem.* 58:6733-6746; US 8354420; US 8569281; US8791130; US 8796296; US 8802674; US 8809331; US 8815882; US 9145402; US 9212173; US 9212186; WO 2011/151360; WO 2012/062783; y WO 2013/079493. La publicación internacional WO2012/062783 se refiere a métodos para preparar y utilizar derivados de pirazol-aminopirimidina para el tratamiento de enfermedades asociadas con el receptor de LRRK2.

- 30 La publicación internacional WO2017/087905 se refiere a métodos asociados con la preparación, usos y composiciones farmacéuticas de compuestos que tienen actividad como inhibidores de LRRK2.
La publicación internacional WO2017/019804 se refiere a compuestos y métodos para la modulación de quinasas.
La publicación internacional WO2017/218843 se refiere a inhibidores de LRRK2 y métodos para fabricarlos y usarlos.
35 La publicación internacional WO2014/026243 se refiere a inhibidores de VEGFR3, procedimientos para su preparación, métodos de uso y composiciones farmacéuticas.

DESCRIPCIÓN

- 40 La presente invención se refiere a métodos para preparar compuestos de pirimidinil-4-aminopirazol de fórmulas I y IV:



- 45 con los sustituyentes X, R¹, R², R³, R⁷ y R⁸ definidos por las reivindicaciones.

DEFINICIONES

- 50 El término "alquilo" como se usa en el presente documento se refiere a un radical hidrocarbonado monovalente de cadena lineal o ramificada, saturado, de uno a doce átomos de carbono (C₁-C₁₂). En otra realización, un radical alquilo es de uno a ocho átomos de carbono (C₁-C₈), o de uno a seis átomos de carbono (C₁-C₆). Los ejemplos de grupos alquilo incluyen, pero no se limitan a, metilo (Me, -CH₃), etilo (Et, -CH₂CH₃), 1-propilo (n-Pr, n-propilo, -CH₂CH₂CH₃), 2-propilo (i-Pr, i-propilo, -CH(CH₃)₂), 1-butilo (n-Bu, n-butilo, -CH₂CH₂CH₂CH₃), 2-metil-1-propilo (i-Bu, i-butilo, -CH₂CH(CH₃)₂), 2-butilo (s-Bu, s-butilo, -CH(CH₃)CH₂CH₃), 2-metil-2-propilo (t-Bu, t-butilo, -C(CH₃)₃), 1-pentilo (n-pentilo, -CH₂CH₂CH₂CH₂CH₃), 2-pentilo (-CH(CH₃)CH₂CH₂CH₃), 3-pentilo (-CH(CH₂CH₃)₂), 2-metil-2-butilo (-C(CH₃)₂CH₂CH₃), 3-metil-2-butilo (-CH(CH₃)CH(CH₃)₂), 3-metil-1-butilo (-CH₂CH₂CH(CH₃)₂), 2-metil-1-butilo (-CH₂CH(CH₃)CH₂CH₃), 1-hexilo (-CH₂CH₂CH₂CH₂CH₂CH₃), 2-hexilo (-CH(CH₃)CH₂CH₂CH₂CH₃), 3-hexilo (-CH(CH₂CH₃)(CH₂CH₂CH₃)), 2-metil-2-pentilo (-C(CH₃)₂CH₂CH₂CH₃), 3-metil-2-pentilo (-CH(CH₃)CH(CH₃)CH₂CH₃), 4-metil-2-pentilo (-CH(CH₃)CH₂CH(CH₃)₂), 3-metil-

3-pentilo ($-\text{C}(\text{CH}_3)(\text{CH}_2\text{CH}_3)_2$), 2-metil-3-pentilo ($-\text{CH}(\text{CH}_2\text{CH}_3)\text{CH}(\text{CH}_3)_2$), 2,3-dimetil-2-butilo ($-\text{C}(\text{CH}_3)_2\text{CH}(\text{CH}_3)_2$), 3,3-dimetil-2-butilo ($-\text{CH}(\text{CH}_3)\text{C}(\text{CH}_3)_3$), 1-heptilo y 1-octilo.

El término "alqueniilo" se refiere a un radical hidrocarbonado monovalente de cadena lineal o ramificada, de dos a doce átomos de carbono ($\text{C}_2\text{-C}_{12}$) con al menos un sitio de insaturación, es decir, un doble enlace carbono-carbono, sp^2 , e incluye radicales que tienen orientaciones "cis" y "trans", o alternativamente, orientaciones "E" y "Z". Los ejemplos incluyen, pero no se limitan a, etilenilo o vinilo ($-\text{CH}=\text{CH}_2$), alilo ($-\text{CH}_2\text{CH}=\text{CH}_2$), y similares.

El término "alquiniilo" se refiere a un radical hidrocarbonado monovalente lineal o ramificado, de dos a doce átomos de carbono ($\text{C}_2\text{-C}_{12}$) con al menos un sitio de insaturación, es decir, un triple enlace carbono-carbono sp . Los ejemplos incluyen, pero no se limitan a, etinilo ($-\text{C}\equiv\text{CH}$) y propinilo (propargilo, $-\text{CH}_2\text{C}\equiv\text{CH}$).

Los términos "cicloalquilo", "carbocicliilo", "anillo carbocíclico" y "carbociclo" se refieren a un anillo saturado, no aromático, monovalente, que tiene de 3 a 10 átomos de carbono ($\text{C}_3\text{-C}_{10}$) como anillo monocíclico o de 7 a 12 átomos de carbono como anillo bicíclico. Los cicloalquilos bicíclicos que tienen de 7 a 12 átomos se pueden disponer, por ejemplo, como un sistema biciclo [4,5], [5,5], [5,6] o [6,6], y los cicloalquilos bicíclicos que tienen 9 o 10 átomos del anillo se pueden disponer como un sistema biciclo [5,6] o [6,6] o como sistemas con puente tales como biciclo[2.2.1]heptano, biciclo[2.2.2]octano y biciclo[3.2.2]nonano. Los restos espirocicloalquilo también están incluidos dentro del alcance de esta definición. Ejemplos de restos espirocicloalquilo incluyen [2.2]pentanilo, [2.3]hexanilo y [2.4]heptanilo. Ejemplos de cicloalquilos monocíclicos incluyen, pero no se limitan a, ciclopropilo, ciclobutilo, ciclopentilo, 1-ciclopent-1-enilo, 1-ciclopent-2-enilo, 1-ciclopent-3-enilo, ciclohexilo, 1-ciclohex-1-enilo, 1-ciclohex-2-enilo, 1-ciclohex-3-enilo, ciclohexadienilo, cicloheptilo, ciclooctilo, ciclónonilo, ciclodecilo, cicloundecilo y ciclododecilo.

Los términos "heterociclo", "heterocicliilo" y "anillo heterocíclico" se usan indistintamente en el presente documento y se refieren a un radical carbocíclico saturado o parcialmente insaturado (es decir, que tiene uno o más enlaces dobles y/o triples dentro del anillo) de 3 a aproximadamente 20 átomos del anillo en el que al menos un átomo del anillo es un heteroátomo seleccionado de nitrógeno, oxígeno, fósforo y azufre, siendo los átomos del anillo restantes C, donde uno o más átomos del anillo están opcionalmente sustituidos independientemente con uno o más sustituyentes descritos a continuación. Un heterociclo puede ser un monociclo que tiene de 3 a 7 miembros del anillo (de 2 a 6 átomos de carbono y de 1 a 4 heteroátomos seleccionados de N, O, P y S) o un biciclo que tiene de 7 a 10 miembros del anillo (de 4 a 9 átomos de carbono y de 1 a 6 heteroátomos seleccionados de N, O, P y S), por ejemplo: un sistema biciclo [4,5], [5,5], [5,6] o [6,6]. Se describen heterociclos en Paquette, Leo A.; "Principles of Modern Heterocyclic Chemistry" (W.A. Benjamin, New York, 1968), en particular Capítulos 1, 3, 4, 6, 7 y 9; "The Chemistry of Heterocyclic Compounds, A series of Monographs" (John Wiley & Sons, New York, 1950 hasta la actualidad), en particular Volúmenes 13, 14, 16, 19 y 28; y *J. Am. Chem. Soc.* (1960) 82:5566. "Heterocicliilo" también incluye radicales donde los radicales heterociclo están condensados con un anillo carbocíclico o heterocíclico saturado, parcialmente insaturado o aromático. Los ejemplos de anillos heterocíclicos incluyen, pero no se limitan a, morfolin-4-ilo, piperidin-1-ilo, piperazinilo, piperazin-4-il-2-ona, piperazin-4-il-3-ona, pirrolidin-1-ilo, tiomorfolin-4-ilo, S-dioxotiomorfolin-4-ilo, azocan-1-ilo, azetidín-1-ilo, octahidropirido[1,2-a]pirazin-2-ilo, [1,4]diazepan-1-ilo, pirrolidinilo, tetrahidrofuranilo, dihidrofuranilo, tetrahidrotienilo, tetrahidropiranilo, dihidropiranilo, tetrahidrotiopiranilo, piperidino, morfolino, tiomorfolino, tiofanilo, piperazinilo, homopiperazinilo, azetidínilo, oxetanilo, tietanilo, homopiperidinilo, oxepanilo, tiepanilo, oxazepínilo, diazepínilo, tiazepínilo, 2-pirrolínilo, 3-pirrolínilo, indolinilo, 2H-piranilo, 4H-piranilo, dioxanilo, 1,3-dioxolanilo, pirazolinilo, ditanilo, ditiolanilo, dihidropiranilo, dihidrotienilo, dihidrofuranilo, pirazolidinilimidazolinilo, imidazolidinilo, 3-azabíciclo[3.1.0]hexanilo, 3-azabíciclo[4.1.0]heptanilo, azabíciclo[2.2.2]hexanilo, 3H-indolil-quinolizínilo y N-piridil-ureas. Los restos espiroheterocicliilo también están incluidos dentro del alcance de esta definición. Ejemplos de restos espiroheterocicliilo incluyen azaespiro[2.5]octanilo y azaespiro[2.4]heptanilo. Ejemplos de un grupo heterocíclico en donde 2 átomos del anillo están sustituidos con restos oxo ($=\text{O}$) son pirimidinonilo y 1,1-dioxo-tiomorfolinilo.

"Ariilo" significa un radical hidrocarbonado aromático monovalente de 6-20 átomos de carbono ($\text{C}_6\text{-C}_{20}$) derivado de la eliminación de un átomo de hidrógeno de un único átomo de carbono de un sistema de anillo aromático original. Algunos grupos ariilo se representan en las estructuras de ejemplo como "Ar". Ariilo incluye radicales bicíclicos que comprenden un anillo aromático condensado con un anillo carbocíclico saturado, parcialmente insaturado o anillo aromático. Los grupos ariilo típicos incluyen, pero no se limitan a, radicales derivados de benceno (fenilo), bencenos sustituidos, naftaleno, antraceno, bifenilo, indenilo, indanilo, 1,2-dihidronaftaleno y 1,2,3,4-tetrahidronaftilo.

El término "heteroarilo" se refiere a un radical aromático monovalente de anillos de 5, 6 o 7 miembros, e incluye sistemas de anillos condensados (al menos uno de los cuales es aromático) de 5-20 átomos, que contienen uno o más heteroátomos seleccionados independientemente de nitrógeno, oxígeno y azufre. Ejemplos de grupos heteroarilo son piridinilo (incluyendo, por ejemplo, 2-hidroxipiridinilo), imidazolilo, imidazopiridinilo, pirimidinilo (incluyendo, por ejemplo, 4-hidroxipirimidinilo), pirazolilo, triazolilo, pirazinilo, tetrazolilo, furilo, tienilo, isoxazolilo, tiazolilo, oxadiazolilo, oxazolilo, isotiazolilo, pirrolilo, quinolinilo, isoquinolinilo, tetrahidroisoquinolinilo, indolilo, bencimidazolilo, benzofuranilo, cinolinilo, indazolilo, indolizínilo, ftalazinilo, piridazinilo, triazinilo, isoindolilo, pteridinilo, purinilo, oxadiazolilo, triazolilo, tiadiazolilo, tiadiazolilo, furazanilo, benzofurazanilo, benzotiofenilo, benzotiazolilo, benzoxazolilo, quinazolinilo, quinoxalinilo, naftiridinilo y furopiridinilo.

El término "quiral" se refiere a moléculas que tienen la propiedad de no ser superponibles con la pareja imagen

especular, mientras que el término "aquira" se refiere a moléculas que son superponibles con su pareja imagen especular.

El término "estereoisómeros" se refiere a compuestos que tienen una constitución química idéntica, pero difieren con respecto a la disposición de los átomos o grupos en el espacio.

El término "Diastereómero" se refiere a un estereoisómero con dos o más centros de quiralidad y cuyas moléculas no son imágenes especulares entre sí. Los diastereómeros tienen propiedades físicas diferentes, p. ej., puntos de fusión, puntos de ebullición, propiedades espectrales y reactividades. Las mezclas de diastereómeros pueden separarse en procedimientos analíticos de alta resolución tales como electroforesis y cromatografía.

El término "Enantiómeros" se refiere a dos estereoisómeros de un compuesto que son imágenes especulares no superponibles entre sí.

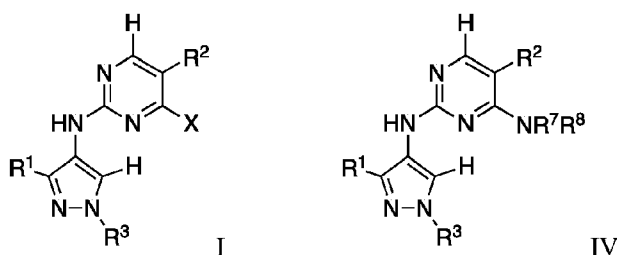
Las convenciones y definiciones estereoquímicas que se utilizan en el presente documento en general siguen a S. P. Parker, Ed., McGraw-Hill Dictionary of Chemical Terms (1984) McGraw-Hill Book Company, New York; y Eliel, E. y Wilen, S., "Stereochemistry of Organic Compounds", John Wiley & Sons, Inc., New York, 1994. Los compuestos de la presente descripción pueden contener centros asimétricos o quirales (estereocentros) y, por lo tanto, existen en diferentes formas estereoisoméricas. Se pretende que todas las formas estereoisoméricas de los compuestos de la presente descripción, incluyendo, pero no limitados a, diastereómeros, enantiómeros y atropisómeros, así como mezclas de los mismos, tales como mezclas racémicas, formen parte de la presente descripción. Muchos compuestos orgánicos existen en formas ópticamente activas, es decir, tienen la capacidad de rotar el plano de luz polarizada plana. En la descripción de un compuesto ópticamente activo, los prefijos D y L, o R y S, se utilizan para indicar la configuración absoluta de la molécula alrededor de su centro o centros quirales. Los prefijos d y l o (+) y (-) se emplean para designar el signo de rotación de la luz polarizada plana por el compuesto, donde (-) o l significa que el compuesto es levorrotatorio. Un compuesto con el prefijo (+) o d es dextrorrotatorio. Para una estructura química dada, estos estereoisómeros son idénticos salvo que son imágenes especulares entre sí. También se puede hacer referencia a un estereoisómero específico como un enantiómero y una mezcla de tales isómeros a menudo se denomina una mezcla enantiomérica. Una mezcla 50:50 de enantiómeros se denomina una mezcla racémica o un racemato, que puede producirse donde no ha habido estereoselección o estereoespecificidad en una reacción o procedimiento químico. Las expresiones "mezcla racémica" y "racemato" se refieren a una mezcla equimolar de dos especies enantioméricas, que carece de actividad óptica.

La expresión "grupo saliente" se refiere a grupos atractores de electrones que pueden ser desplazados tras la reacción con un nucleófilo. Los ejemplos de grupos salientes incluyen halógeno, nitro (NO₂), sulfonas y sulfatos (p. ej., triflatos o sulfona o sulfato sustituido con alquilo, arilo o heteroarilo, en donde cada alquilo, arilo o heteroarilo está opcionalmente sustituido con uno o más grupos seleccionados de halógeno, hidroxilo, amino, nitro, ciano y alcoxi (C₁-C₆). Los ejemplos de grupos salientes también incluyen arilo (-OAr) tal como fenoxi, y alcoxi (-O-alquilo) tal como -O-alquilo (C₁-C₆) donde cada arilo y alquilo está opcionalmente sustituido con uno o más grupos seleccionados de halógeno, hidroxilo, amino, nitro, ciano y alcoxi (C₁-C₆).

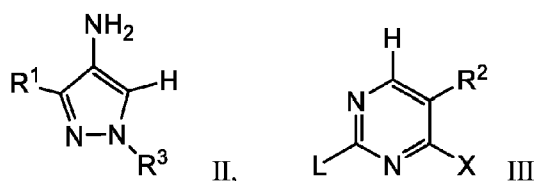
El término "tautómero" o "forma tautomérica" se refiere a isómeros estructurales de distintas energías que son interconvertibles a través de una barrera de baja energía. Por ejemplo, los tautómeros por transferencia de protones (también conocidos como tautómeros prototrópicos) incluyen interconversiones a través de la migración de un protón, tal como isomerizaciones ceto-enol e imina-enamina. Los tautómeros de valencia incluyen interconversiones por reorganización de algunos de los electrones de unión.

PREPARACIÓN DE COMPUESTOS DE PIRIMIDINIL-4-AMINOPIRAZOL

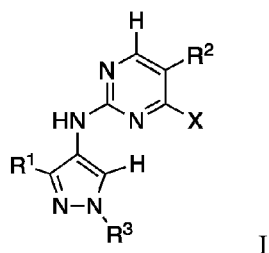
La presente invención incluye procedimientos y métodos para la síntesis de compuestos de pirimidinil-4-aminopirazol de fórmulas I y IV:



Los compuestos de fórmula I se preparan a partir de compuestos de fórmula II y III y dan como resultado la formación regioselectiva de la fórmula I. El acoplamiento entre las fórmulas II y III favorece el desplazamiento del grupo L sobre el del grupo X de la fórmula III.



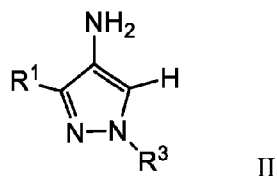
Un aspecto de la presente invención es un procedimiento para la preparación de un compuesto de fórmula I:



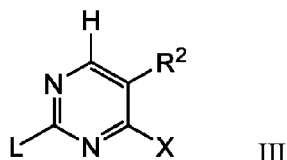
o una sal del mismo, en donde:

X es cloro;
 R^1 es CH_3 ;
 R^2 es CF_3 ;
 R^3 es $-\text{C}(\text{CH}_3)_2\text{C}(\text{O})\text{NH}_2$;
 comprendiendo el procedimiento:

poner en contacto un compuesto de fórmula II:



o una sal del mismo, con un compuesto de fórmula III:



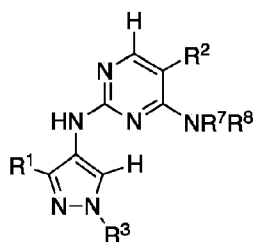
o una sal del mismo, en donde L es cloro;
 en condiciones suficientes para formar un compuesto de fórmula I o una sal del mismo; y opcionalmente
 purificar el compuesto de fórmula I o sal del mismo.

El procedimiento puede comprender además poner en contacto un compuesto de fórmula II y un compuesto de fórmula III con un ácido de Lewis seleccionado de ZnCl_2 , CuI /eterato- BF_3 , trifluorometanosulfonato de trimetilsililo (TMSOTf), TiCl_4 , BiCl_3 , InCl_3 , BCl_3 , Et_2Zn , y ZnBr_2 .

En una realización de ejemplo, el ácido de Lewis es cloruro de zinc.

En una realización de ejemplo, el compuesto de fórmula II y el cloruro de zinc se mezclan en un disolvente y la mezcla se añade al compuesto de fórmula III.

El procedimiento puede comprender además poner en contacto un compuesto de fórmula I con un compuesto de fórmula NHR^7R^8 o una sal del mismo para formar un compuesto de fórmula IV:



IV

o una sal del mismo; en donde

- 5 R^1 , R^2 , y R^3 son como se han definido previamente para la fórmula I;
 R^7 es metilo o etilo, y R^8 es hidrógeno.

El procedimiento puede comprender además poner en contacto un compuesto de fórmula IV con un agente deshidratante para formar un compuesto de fórmula IV, en donde R^3 es $-C(CH_3)_2CN$, o una sal del mismo.

10

En una realización de ejemplo, el agente deshidratante es tricloruro de fosforilo ($POCl_3$), anhídrido del ácido propanofosfónico (T3P), pentóxido de fósforo (P_2O_5) o anhídrido trifluoroacético ($(CF_3CO)_2O$)

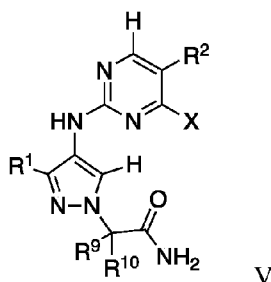
15

El procedimiento puede comprender además purificar el compuesto o sal del mismo formado.

El procedimiento puede comprender además poner en contacto el compuesto con un excipiente y procesar la composición resultante en una cápsula o comprimido.

20

Otro aspecto de la invención es un compuesto de fórmula V:



V

o una sal, estereoisómero, tautómero o análogo de deuterio del mismo, en donde:

- 25 X es cloro;
 R^1 es CH_3 ;
 R^2 es CF_3 ;
 y
 R^9 y R^{10} son CH_3 .

30

Los compuestos de fórmula V son útiles como un compuesto intermedio en la síntesis de inhibidores de LRRK2.

Los compuestos de la presente descripción pueden contener centros asimétricos o quirales y, por lo tanto, existir en diferentes formas estereoisoméricas. Se pretende que todas las formas estereoisoméricas de los compuestos de la presente descripción, incluyendo, pero no limitados a, diastereómeros, enantiómeros y atropisómeros, así como mezclas de los mismos, tales como mezclas racémicas, diastereoméricas o enantioméricamente enriquecidas, formen parte de la presente descripción. Además, la presente descripción abarca todos los isómeros geométricos y de posición. En las estructuras mostradas en el presente documento, donde no se especifica la estereoquímica de cualquier átomo quiral particular, entonces se contemplan e incluyen todos los estereoisómeros como compuestos de la presente descripción. Donde se especifica la estereoquímica con una cuña sólida o una línea de rayas que representa una configuración particular, entonces ese estereoisómero se especifica y define de esa manera.

35

Los compuestos de la presente descripción pueden existir en formas no solvatadas así como solvatadas con disolventes farmacéuticamente aceptables tales como agua, etanol y similares, y se pretende que la presente descripción abarque formas tanto solvatadas como no solvatadas.

45

Los compuestos de la presente descripción también pueden existir en diferentes formas tautómeras, y todas esas formas están incluidas dentro del alcance de la presente descripción. El término "tautómero" o "forma tautomérica" se refiere a isómeros estructurales de distintas energías que son interconvertibles a través de una barrera de baja energía.

Por ejemplo, los tautómeros por transferencia de protones (también conocidos como tautómeros prototrópicos) incluyen interconversiones a través de la migración de un protón, tal como isomerizaciones ceto-enol e imina-enamina. Los tautómeros de valencia incluyen interconversiones por reorganización de algunos de los electrones de unión.

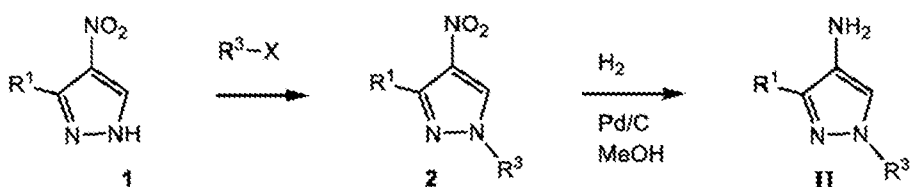
Los compuestos de la presente descripción también incluyen compuestos marcados isotópicamente que son idénticos a los mencionados en el presente documento, excepto por el hecho de que uno o más átomos se reemplazan por un átomo que tiene una masa atómica o un número másico diferente de la masa atómica o el número másico encontrado normalmente en la naturaleza. Todos los isótopos de cualquier átomo o elemento particular según se especifica están contemplados dentro del alcance de los compuestos de la presente descripción y sus usos. Los isótopos de ejemplo que se pueden incorporar en compuestos de la presente descripción incluyen isótopos de hidrógeno, carbono, nitrógeno, oxígeno, fósforo, azufre, flúor, cloro y yodo, tales como ^2H , ^3H , ^{11}C , ^{13}C , ^{14}C , ^{13}N , ^{15}N , ^{15}O , ^{17}O , ^{18}O , ^{32}P , ^{33}P , ^{35}S , ^{18}F , ^{36}Cl , ^{123}I y ^{125}I . Ciertos compuestos marcados isotópicamente de la presente descripción (p. ej., los marcados con ^3H y ^{14}C) son útiles en ensayos de distribución de compuestos y/o sustratos en tejidos. Los isótopos tritados (^3H) y de carbono 14 (^{14}C) son útiles por su facilidad de preparación y detección. Además, la sustitución con isótopos más pesados tales como deuterio (es decir, ^2H) podría proporcionar determinadas ventajas terapéuticas que resultan de una mayor estabilidad metabólica (p. ej., mayor semivida *in vivo* o menores requisitos de dosificación) y, por lo tanto, se pueden preferir en algunas circunstancias. Los isótopos que emiten positrones, tales como ^{15}O , ^{13}N , ^{11}C y ^{18}F , son útiles para estudios de tomografía por emisión de positrones (PET) para evaluar la ocupación del receptor por el sustrato. Los compuestos marcados isotópicamente de la presente descripción en general se pueden preparar siguiendo procedimientos análogos a los descritos en los siguientes ejemplos en el presente documento, sustituyendo un reactivo no marcado isotópicamente por un reactivo marcado isotópicamente.

Los compuestos que tienen actividad de LRKK2 se pueden determinar fácilmente según ensayos conocidos, tales como los descritos en las publicaciones internacionales WO 2011/151360, WO 2012/062783 y WO 2013/079493.

Los materiales de partida y reactivos para la preparación de compuestos de la presente descripción están generalmente disponibles de fuentes comerciales o se preparan fácilmente usando métodos bien conocidos por los expertos en la técnica (p. ej., preparados por métodos descritos en general en Louis F. Fieser y Mary Fieser, *Reagents for Organic Synthesis*, v. 1-19, Wiley, N.Y. (1967-1999 ed.), o Beilsteins Handbuch der organischen Chemie, 4, Aufl. ed. Springer-Verlag, Berlin, incluidos suplementos (también disponible en la base de datos en línea de Beilstein).

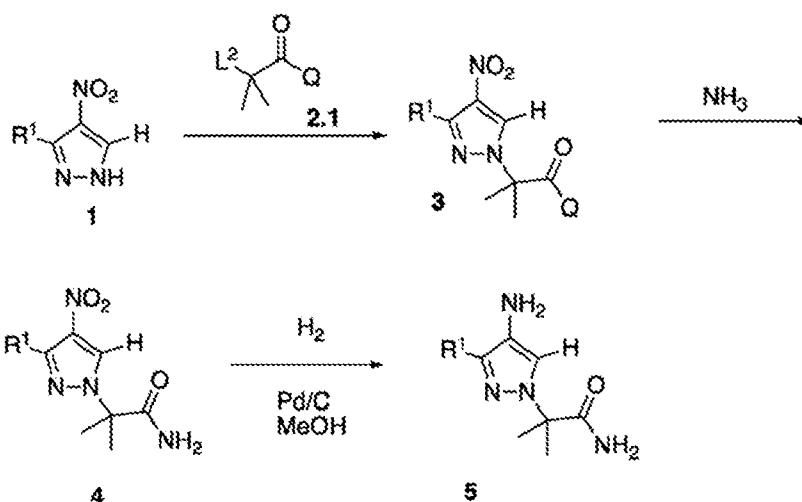
Los siguientes esquemas 1-4 ilustran las reacciones químicas, procedimientos y metodología para la síntesis de compuestos de la presente descripción, así como ciertos compuestos intermedios y reactivos.

Esquema 1:



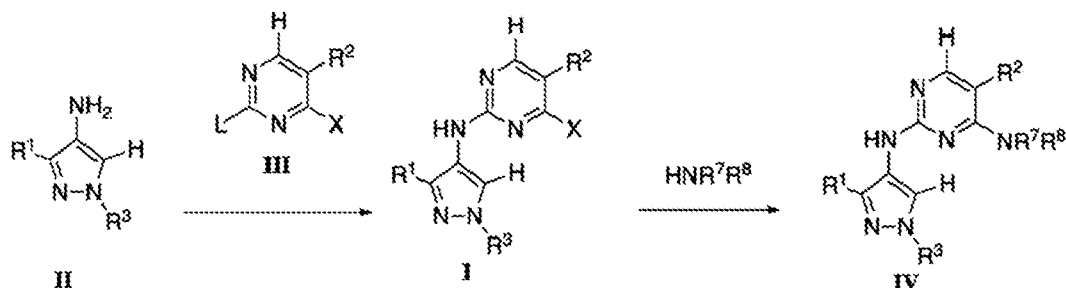
El esquema 1 muestra la sustitución en N-1 y la reducción de nitro de un compuesto **1** 3-sustituido-4-nitro-1H-pirazol. La alquilación o acilación de **1** da el producto **2** sustituido en N-1 junto con algo de regioisómero sustituido en N-2 dependiendo del grupo R^1 y el reactivo alquilante/acilante $\text{R}^3\text{-X}$. La hidrogenación del grupo nitro de **2** se puede llevar a cabo con hidrógeno gaseoso y un catalizador tal como paladio sobre carbono en un disolvente prótico para dar el compuesto **II** 1,3-disustituido-4-amino-1H-pirazol.

Esquema 2:



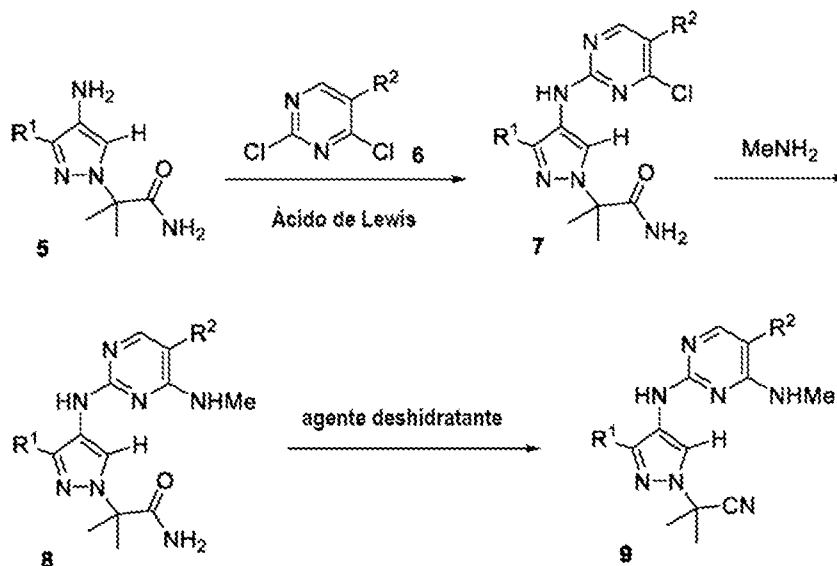
El esquema 2 muestra la alquilación de N-1 de un compuesto **1** 3-sustituido-4-nitro-1H-pirazol con un agente alquilante **2.1**, en donde L^2 es halógeno u OH, y Q es OH, NH_2 , NH (alquilo C_{1-6}), NH (alquilo C_{1-6})(alquilo C_{1-6}), o alcoxi C_{1-6} , en donde el alquilo C_{1-6} y el alcoxi C_{1-6} están opcionalmente sustituidos con uno o más halógenos. En una realización, el compuesto **2.1** es el 2-bromo-2-metilpropanoato de metilo ($L^2 = Br$, $Q = OCH_3$), y se hace reaccionar con el compuesto **1** en presencia de una base tal como carbonato de cesio o carbonato de potasio para dar el producto **3** sustituido en N-1 junto con algo de regioisómero sustituido en N-2 dependiendo del grupo R^1 . La amonólisis del éster metílico de **3** da la amida **4**. La amonólisis se puede llevar a cabo usando amoníaco tal como NH_3 gaseoso o en un disolvente prótico tal como metanol o agua o un disolvente aprótico. La hidrogenación del grupo nitró de **4** se puede llevar a cabo con hidrógeno gaseoso y un catalizador tal como paladio sobre carbono en un disolvente prótico para dar el compuesto **5** 1,3-disustituido-4-amino-1H-pirazol.

Esquema 3:



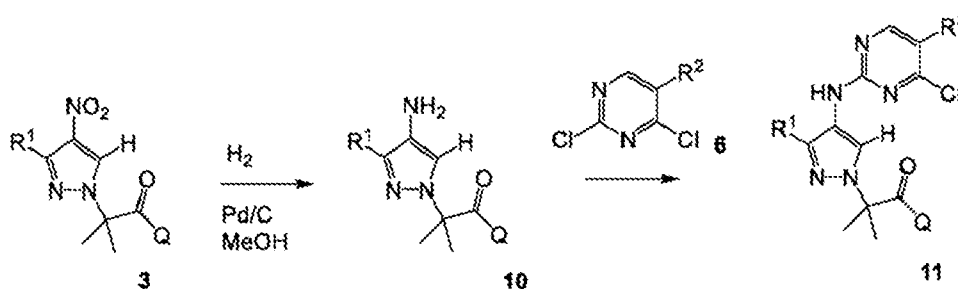
El esquema 3 muestra el acoplamiento de los compuestos intermedios II de 4-aminopirazol con los compuestos intermedios III de pirimidina 2,4-disustituida para dar I. Aunque no está limitada por ningún mecanismo particular, esta reacción puede proceder por un mecanismo de sustitución nucleófila aromática regioselectiva S_NAr (March's Advanced Organic Chemistry, 6ª Ed. (2007), John Wiley & Sons). El desplazamiento de X (halógeno) de I con una amina HNR^7R^8 da IV.

Esquema 4:



El esquema 4 muestra un ejemplo más específico del procedimiento del esquema 3. El acoplamiento de la 2-(4-amino-3-sustituido-1H-pirazol-1-il)-2-metilpropanamida **5** con la 2,4-dicloro-5-sustituida-pirimidina **6** y un ácido de Lewis tal como cloruro de zinc da la 2-(4-((4-cloro-5-sustituida-pirimidin-2-il)amino)-3-sustituido-1H-pirazol-1-il)-2-metilpropanamida intermedia **7** en una reacción de S_NAr regioselectiva. El desplazamiento del cloruro con cloruro de metilamonio o la base libre de metilamina da la 2-(4-((5-sustituida-4-(metilamino)pirimidin-2-il)amino)-3-sustituido-1H-pirazol-1-il)-2-metilpropanamida **8**. Dicho desplazamiento se puede llevar a cabo usando metilamina en exceso o en presencia de una base orgánica o inorgánica. En algunas realizaciones, el desplazamiento se lleva a cabo con la base libre de metilamina en exceso en tetrahidrofurano. En otras realizaciones, el desplazamiento se lleva a cabo con hidrocloreto de metilamina en N-metil-2-pirrolidona (NMP) con una base amina orgánica tal como *N,N*-diisopropiletilamina. La deshidratación de la amida de **8** con un agente deshidratante tal como el tricloruro de fosforilo ($POCl_3$) o el anhídrido del ácido propanofosfónico (T3P) forma el compuesto de nitrilo **9**. Alternativamente, la deshidratación se puede llevar a cabo con anhídrido metanosulfónico y una base tal como piridina (*Org. Process Res. Dev.* 2016, 20, 140-177), o métodos alternativos como se describe en Larock, R. C. y Yao, T. "Interconversion of nitriles, carboxylic acids and derivatives" en una Guide to Functional Group Preparations, Comprehensive organic Transformations, Wiley-VCH Publishers, (2018).

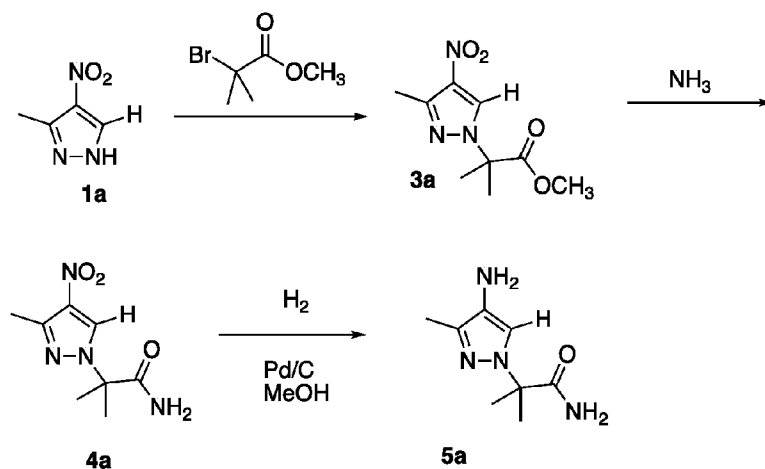
Esquema 5:



El esquema 5 muestra otro ejemplo específico del procedimiento del esquema 3. La reducción del grupo nitró de **3** donde Q es alcoxi C_{1-6} por hidrogenación catalítica forma **10**. El acoplamiento de **10** con la 2,4-dicloro-5-sustituida-pirimidina **6** da el éster **11** en una reacción de S_NAr regioselectiva. El acoplamiento se puede llevar a cabo en presencia de un ácido de Lewis tal como cloruro de zinc. El compuesto intermedio **11** se puede elaborar adicionalmente según los esquemas y ejemplos para formar compuestos de fórmula IV y V.

EJEMPLOS

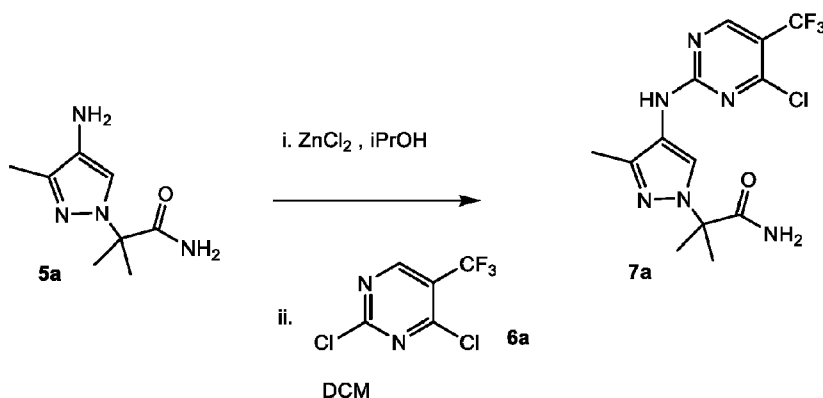
Los compuestos se caracterizaron y las estructuras se confirmaron por RMN. Las muestras para el análisis de RMN se prepararon mediante disolución completa de una cantidad adecuada de material en disolvente deuterado ($DMSO-d_6$, CD_3CN o $CDCl_3$). Los espectros de RMN 1H se registraron a 25 °C utilizando un espectrómetro de RMN Varian INOVA de 400 MHz equipado con una sonda Varian ATB o un espectrómetro de RMN Varian INOVA de 600 MHz equipado con una sonda fría de triple resonancia Varian de 5 mm 1H { $C^{13}N^{15}$ }.

Ejemplo 1 Preparación de 2-(4-amino-3-metil-1*H*-pirazol-1-il)-2-metilpropanamida **5a**

En un reactor de 20 L que contenía dimetilformamida (4,5 L) se cargó 5-metil-4-nitro-1*H*-pirazol **1a** (1,5 kg, 1,0 eq). La solución se enfrió a 0 °C y se cargó K₂CO₃ finamente molido (2,45 kg, 1,5 eq) en tres porciones a lo largo de ~1 h. Se añadió gota a gota a la mezcla 2-bromo-2-metilpropanoato de metilo (3,2 kg, 1,5 eq) y luego se dejó calentar a ~25 °C. La mezcla de reacción se mantuvo durante 16 h y luego se inactivó con agua (15 L) y el producto se extrajo con acetato de etilo. Las capas orgánicas combinadas se lavaron con agua y luego con salmuera. La capa orgánica se secó sobre Na₂SO₄ anhidro, se filtró y se concentró a presión reducida para dar un sólido amarillo claro. El producto bruto se purificó por cristalización con éter de petróleo (15 L), se filtró y se secó para dar el 2-metil-2-(3-metil-4-nitro-1*H*-pirazol-1-il)propanoato de metilo **3a** (2,25 kg, >99% de pureza por HPLC, 84% de rendimiento) en forma de un sólido blanquecino. RMN ¹H (400 MHz, CDCl₃) 8,28 (s, 1H), 3,74 (s, 3H), 2,53 (s, 3H), 1,85 (s, 6H).

Se cargaron metanol (23 L) y el 2-metil-2-(3-metil-4-nitro-1*H*-pirazol-1-il)propanoato **3a** (2,25 kg, 1,0 eq). en un reactor de 50 L y se enfrió a aproximadamente -20 °C. Se purgó con amoníaco gaseoso durante un periodo de 5 h y luego la mezcla de reacción se calentó a 25 °C. Después de 16 h, la mezcla de reacción se concentró a presión reducida (~50 °C) para dar el producto bruto. Se cargó acetato de etilo (23 L) y la solución se agitó en presencia de carbón (0,1 p/p) y Celite® (0,1 p/p) a 45 °C. La mezcla se filtró y se concentró a presión reducida, y después el sólido se suspendió en metil terc-butil éter (MTBE, 11,3 L) a TA durante 2 h. La filtración y el secado a ~45 °C dieron la 2-metil-2-(3-metil-4-nitro-1*H*-pirazol-1-il)propanamida **4a** (1,94 kg, >99% de pureza por HPLC, 92% de rendimiento).

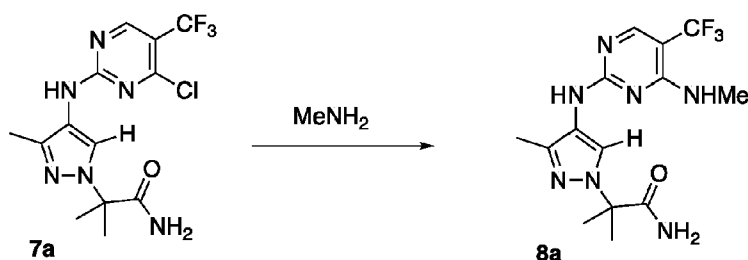
Se cargaron metanol (5 L) y 2-metil-2-(3-metil-4-nitro-1*H*-pirazol-1-il)propanamida **4a** (0,5 kg) en un autoclave de 10 L en atmósfera de nitrógeno, seguido de la adición lenta de Pd/C al 10% (50% húmedo) (50 g). Se cargó hidrógeno (8,0 kg de presión/113 psi) y la mezcla de reacción se agitó a 25 °C hasta que se completó. La mezcla se filtró, se concentró a presión reducida y luego se suspendió en MTBE (2,5 L) durante 2 h a 25 °C. La filtración y el secado a presión reducida (45 °C) dieron la 2-(4-amino-3-metil-1*H*-pirazol-1-il)-2-metilpropanamida **5a** (0,43 kg, >99% de pureza por HPLC, 99% de rendimiento).

Ejemplo 2 Preparación de 2-(4-((4-cloro-5-(trifluorometil)pirimidin-2-il)amino)-3-metil-1*H*-pirazol-1-il)-2-metilpropanamida **7a**

En un primer reactor se cargó t-BuOH (o alternativamente 2-propanol) (15,5 vol) y 2-(4-amino-3-metil-1*H*-pirazol-1-il)-2-metilpropanamida **5a** (15 kg), seguido de cloruro de zinc (13,5 kg, 1,2 eq) a temperatura ambiente y la suspensión se agitó ~2 h. En un segundo reactor se cargó diclorometano (DCM, 26,6 vol) y 2,4-dicloro-5-(trifluorometil)pirimidina **6a** (19,6 kg, 1,1 eq) y después se enfrió a 0°C. El contenido del primer reactor se añadió en porciones al segundo reactor.

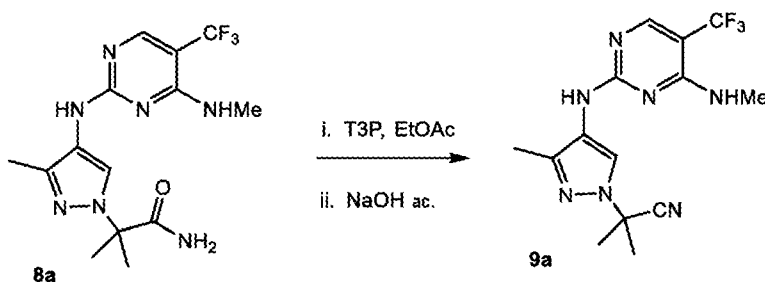
Después de la adición, la mezcla de reacción se agitó a 0 °C durante ~1 h y después se cargó lentamente Et₃N (9,2 kg, 1,1 eq). Después de agitar durante 1 h, se aumentó la temperatura a 25 °C y se vigiló el consumo de material de partida. La mezcla de reacción se inactivó con NaHCO₃ acuoso al 5% y luego se filtró sobre Celite®. Se separó la capa de DCM y la capa acuosa se volvió a extraer con DCM (3x). Los extractos orgánicos combinados se lavaron con agua, se secaron (Na₂SO₄) y se concentraron. Se cargó metanol (2,5 vol) y la solución se calentó a reflujo durante 1 h, y después se enfrió a 0 °C. Después de 1 h, los sólidos se filtraron y se secaron a presión reducida para dar la 2-(4-((4-cloro-5-(trifluorometil)pirimidin-2-il)amino)-3-metil-1H-pirazol-1-il)-2-metilpropanamida **7a** (31,2 kg (peso húmedo)). RMN ¹H (600 MHz, DMSO-d₆) 10,05 (br. s, 1H), 8,71 (d, *J* = 11 Hz, 1H), 7,95 (d ap., 1H), 7,18 (br. s, 1H), 6,78 (br. s, 1H), 2,14 (s, 3H), 1,67 (s, 6H).

Ejemplo 3 Preparación de 2-metil-2-(3-metil-4-((4-(metilamino)-5-(trifluorometil)pirimidin-2-il)amino)-1H-pirazol-1-il)propanamida **8a**

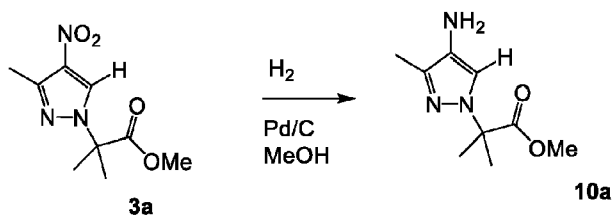


Se cargó un reactor con tetrahidrofurano anhidro (THF, 10 vol) y 2-(4-((4-cloro-5-(trifluorometil)pirimidin-2-il)amino)-3-metil-1H-pirazol-1-il)-2-metilpropanamida **7a** (21 kg) a temperatura ambiente con agitación. Se cargó lentamente en el reactor una solución de metilamina 2 M en THF (3,6 vol) a 25 °C y se mantuvo durante ~3 h. La mezcla de reacción se diluyó con solución acuosa de bicarbonato de sodio 0,5 p/p (10 p/p) y se extrajo con acetato de etilo (EtOAc, 4,5 p/p). La capa acuosa se extrajo con EtOAc (4x), los extractos orgánicos se combinaron y luego se lavaron con H₂O (7 p/p). La capa orgánica se secó sobre sulfato de sodio, se filtró y se concentró a presión reducida. Se añadió *n*-heptano (3 p/v) al residuo, se agitó, se filtró y se secó a presión reducida para dar la 2-metil-2-(3-metil-4-((4-(metilamino)-5-(trifluorometil)pirimidin-2-il)amino)-1H-pirazol-1-il)propanamida **8a** (19,15 kg, 93% de rendimiento). RMN ¹H (600 MHz, DMSO-d₆) 8,85 (m, 1H), 8,10 (s, 1H), 8,00 (m, 1H), 7,16 (br. s, 1H), 6,94 (m, 1H), 6,61 (br. s, 1H), 2,90 (d, *J* = 4,3 Hz, 3H), 2,18 (br. s, 3H), 1,65 (s, 6H).

Ejemplo 4 Preparación de 2-metil-2-(3-metil-4-((4-(metilamino)-5-(trifluorometil)pirimidin-2-il)amino)-1H-pirazol-1-il)propanonitrilo **9a**

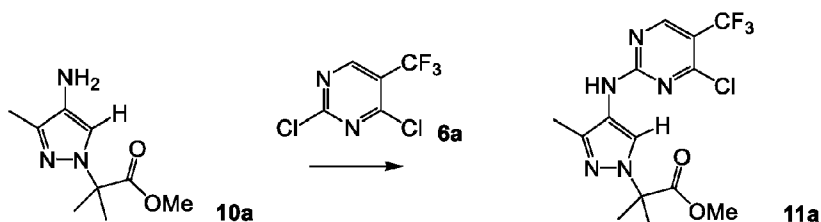


En un reactor se cargó 2-metil-2-(3-metil-4-((4-(metilamino)-5-(trifluorometil)pirimidin-2-il)amino)-1H-pirazol-1-il)propanamida **8a** (15 kg, 1 eq) a temperatura ambiente seguido de EtOAc (2 vol) y 6,7 vol de T3P (50% p/p en EtOAc). La mezcla de reacción se calentó a 75 °C a lo largo de 1 h y luego se agitó durante 16 h hasta el consumo del material de partida. La mezcla de reacción se enfrió entre -10 y -15 °C y luego se añadió gota a gota NaOH acuoso 5 N (7 vol), dando como resultado un pH de 8-9. Las capas se separaron y la capa acuosa se extrajo de nuevo con EtOAc (2 x 4 vol). Los extractos orgánicos combinados se lavaron con solución acuosa de NaHCO₃ al 5% y luego se destilaron para eliminar azeotrópicamente el agua. Los extractos orgánicos se concentraron más, se cargó *n*-heptano (2 vol) y se agitaron durante 1 h a temperatura ambiente. Los sólidos se filtraron, se enjuagaron con *n*-heptano (0,5 vol) y después se secaron al vacío (<50 °C). Los sólidos secos se disolvieron en EtOAc (1,5 vol) a 55 °C, y después se añadió lentamente *n*-heptano (3 vol) seguido de 5-10% de semillas de **9a**. A la mezcla se añadió lentamente *n*-heptano (7 vol) a 55 °C, se agitó durante 1 h, se enfrió a temperatura ambiente y después se mantuvo durante 16 h. La suspensión se enfrió adicionalmente entre 0-5 °C, se agitó durante 1 hora, se filtró y luego se enjuagó el filtro con EtOAc/*n*-heptano enfriado 1:6,5 (1 vol). El producto se secó a vacío a 50 °C para dar el 2-metil-2-(3-metil-4-((4-(metilamino)-5-(trifluorometil)pirimidin-2-il)amino)-1H-pirazol-1-il)propanonitrilo **9a** (9,5 kg, primera cosecha), rendimiento del 67%). RMN ¹H (600 MHz, DMSO-d₆) 8,14 (s, 1H), 8,13 (br. s, 1H), 7,12 (br. s, 1H), 5,72 (br. s, 1H), 3,00 (d, *J* = 4,6 Hz, 3H), 2,23 (s, 3H), 1,96 (s, 3H).

Ejemplo 5 Preparación de 2-(4-amino-3-metil-1H-pirazol-1-il)-2-metilpropanoato de metilo **10a**

5 Siguiendo el procedimiento del Ejemplo 1, se cargó una mezcla de metanol y 2-metil-2-(3-metil-4-nitro-1H-pirazol-1-il)propanoato de metilo **3a** (0,5 kg) en un autoclave en atmósfera de nitrógeno, seguido de la adición lenta de Pd/C al 10% (50% húmedo). Se cargó hidrógeno a presión y la mezcla de reacción se agitó a 25 °C hasta que se completó. La mezcla se filtró, se concentró a presión reducida y luego se suspendió en MTBE durante 2 h a 25 °C. La filtración y el secado a presión reducida dieron el 2-(4-amino-3-metil-1H-pirazol-1-il)-2-metilpropanoato de metilo **10a** (LC-MS, $M+1=198$).

10 **Ejemplo 6** Preparación de 2-(4-((4-cloro-5-(trifluorometil)pirimidin-2-il)amino)-3-metil-1H-pirazol-1-il)-2-metilpropanoato de metilo **11a**

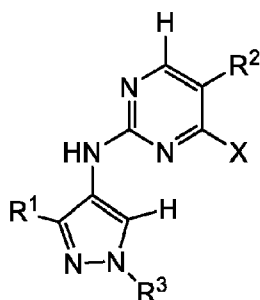


15 Siguiendo el procedimiento del Ejemplo 2, una mezcla de 2-(4-amino-3-metil-1H-pirazol-1-il)-2-metilpropanoato de metilo **10a** y DIPEA (1,2 eq) en *t*-BuOH se calentó a 80 °C. Después, se añadió lentamente gota a gota una solución de 2,4-dicloro-5-trifluorometil-pirimidina **6a** en *t*-BuOH a 80 °C. Después de 15 minutos, la LCMS mostró que la reacción se había completado, que incluía la elución posterior de 59,9% del producto éster **11a**, la elución anterior de 31,8% del regioisómero (éster) no deseado y ningún material de partida **10a**. Después de completarse la reacción, la mezcla se
 20 enfrió a temperatura ambiente y precipitó un sólido. El precipitado sólido se filtró y se secó para dar el 2-(4-((4-cloro-5-(trifluorometil)pirimidin-2-il)amino)-3-metil-1H-pirazol-1-il)-2-metilpropanoato de metilo **11a** (LC-MS, $M+1=378$).

Aunque lo anterior se ha descrito con algún detalle a modo ilustrativo y de ejemplo con fines de claridad de
 25 entendimiento, las descripciones y ejemplos no deberían interpretarse como limitativos del alcance de la presente descripción.

REIVINDICACIONES

1. Un procedimiento para la preparación de un compuesto de fórmula I:

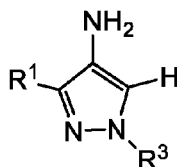


I

o una sal del mismo, en donde:

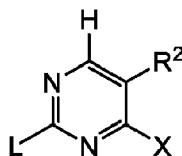
X es cloro;
 R¹ es CH₃;
 R² es CF₃;
 R³ es -C(CH₃)₂C(O)NH₂;
 comprendiendo el procedimiento:

poner en contacto un compuesto de fórmula II:



II

o una sal del mismo, con un compuesto de fórmula III:



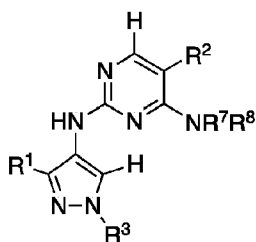
III

o una sal del mismo, en donde L es cloro;
 en condiciones suficientes para formar un compuesto de fórmula I o una sal del mismo; y opcionalmente purificar el compuesto de fórmula I o sal del mismo.

2. El procedimiento de la reivindicación 1, que comprende además poner en contacto un compuesto de fórmula II y un compuesto de fórmula III con un ácido de Lewis seleccionado de ZnCl₂, CuI/eterato-BF₃, trifluorometanosulfonato de trimetilsililo (TMSOTf), TiCl₄, BiCl₃, InCl₃, BCl₃, Et₂Zn y ZnBr₂, opcionalmente en donde:

- (i) el ácido de Lewis es cloruro de zinc; o
- (ii) el compuesto de fórmula II y el cloruro de zinc se mezclan en un disolvente y la mezcla se añade al compuesto de fórmula III.

3. El procedimiento de la reivindicación 1 o reivindicación 2, que comprende además poner en contacto un compuesto de fórmula I con un compuesto de fórmula NHR⁷R⁸ o una sal del mismo para formar un compuesto de fórmula IV:



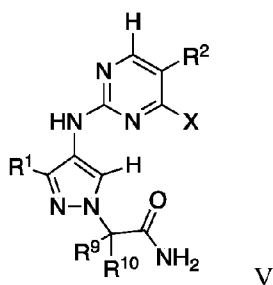
IV

o una sal del mismo; en donde R^7 es metilo o etilo, y R^8 es hidrógeno.

4. El procedimiento de la reivindicación 3, que comprende además poner en contacto un compuesto de fórmula IV, con un agente deshidratante para formar un compuesto de fórmula IV, en donde R^3 es $-C(CH_3)_2CN$, o una sal del mismo, opcionalmente en donde el agente deshidratante es tricloruro de fosforilo ($POCl_3$), anhídrido del ácido propanofosfónico (T3P), pentóxido de fósforo (P_2O_5) o anhídrido trifluoroacético ($(CF_3CO)_2O$).

5. El procedimiento de una cualquiera de las reivindicaciones 1-4, que comprende además purificar el compuesto o sal del mismo formado y/o que comprende además poner en contacto el compuesto con un excipiente y procesar la composición resultante en una cápsula o comprimido.

6. Un compuesto de fórmula V:



o una sal, estereoisómero, tautómero o análogo de deuterio del mismo, en donde:

X es cloro;
 R^1 es CH_3 ;
 R^2 es CF_3 ;
y
 R^9 y R^{10} son CH_3 .