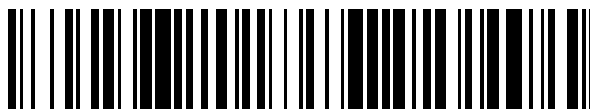


19



OFICINA ESPAÑOLA DE
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA



11 Número de publicación: **2 539 365**

51 Int. Cl.:

C07D 209/40	(2006.01)	C07D 403/06	(2006.01)
C07D 401/04	(2006.01)	C07D 405/06	(2006.01)
C07D 403/10	(2006.01)	C07D 405/12	(2006.01)
C07D 405/04	(2006.01)	C07D 409/06	(2006.01)
C07D 417/04	(2006.01)	A61K 31/404	(2006.01)
C07D 471/04	(2006.01)		
C07D 409/04	(2006.01)		
C07D 491/056	(2006.01)		
C07D 401/10	(2006.01)		
C07D 403/04	(2006.01)		

12

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

96 Fecha de presentación y número de la solicitud europea: **28.10.2010** **E 10827467 (1)**

97 Fecha y número de publicación de la concesión europea: **25.03.2015** **EP 2493305**

54 Título: **Compuestos de 2-aminoindol y métodos para el tratamiento de la malaria**

30 Prioridad:

30.10.2009 US 256879 P

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

30.06.2015

73 Titular/es:

**PRESIDENT AND FELLOWS OF HARVARD
COLLEGE (33.3%)
17 Quincy Street
Cambridge, MA 02138, US;
MASSACHUSETTS INSTITUTE OF TECHNOLOGY
(33.3%) y
GENZYME CORPORATION (33.3%)**

72 Inventor/es:

**CORTESE, JOSEPH;
MAZITSCHK, RALPH;
CLARDY, JON, C.;
WIRTH, DYANN;
WIEGAND, ROGER;
URGAONKAR, SAMEER;
BANIECKI, MARY, LYNN;
CELATKA, CASSANDRA;
XIANG, YIBIN;
SKERLJ, RENATO y
BOURQUE, ELYSE, M.J.**

74 Agente/Representante:

LEHMANN NOVO, María Isabel

ES 2 539 365 T3

Aviso: En el plazo de nueve meses a contar desde la fecha de publicación en el Boletín europeo de patentes, de la mención de concesión de la patente europea, cualquier persona podrá oponerse ante la Oficina Europea de Patentes a la patente concedida. La oposición deberá formularse por escrito y estar motivada; sólo se considerará como formulada una vez que se haya realizado el pago de la tasa de oposición (art. 99.1 del Convenio sobre concesión de Patentes Europeas).

DESCRIPCIÓN

Compuestos de 2-aminoindol y métodos para el tratamiento de la malaria

5 **Antecedentes de la invención**

La malaria es una enfermedad infecciosa transmitida por vectores producida por parásitos protozoarios y está extendida en regiones tropicales y subtropicales, que incluyen partes de las Américas, Asia y África. De las cinco especies de parásitos de *Plasmodium* que pueden infectar a los seres humanos (*P. falciparum*, *P. vivax*, *P. ovale*, *P. malariae* y *P. knowlesi*), las formas más graves de la enfermedad se producen por *P. falciparum* y *P. vivax*. De los aproximadamente 515 millones de personas infectadas anualmente, entre uno y tres millones de personas, la mayoría de ellas son niños pequeños en el África subsahariana, mueren de la enfermedad. El armamento actual de fármacos antipalúdicos aprobados, tales como cloroquina, atovacuona, pirimetamina y sulfadoxina, está limitado a solo algunas dianas dentro del parásito de la malaria humana, y la creciente resistencia extendida a los fármacos actuales está motivando el desarrollo de nuevos agentes antipalúdicos que tienen nuevas dianas biológicas.

La solicitud de patente francesa FR 2 921 061 desvela el uso de derivados de indolona y sus sales farmacéuticamente aceptables para el tratamiento de la malaria. El documento FR 2 921 061 también desvela composiciones farmacéuticas que comprenden derivados de indolona.

20 **Resumen de la invención**

Ahora se ha encontrado que una novedosa clase de compuestos basada en un andamiaje de 2-aminoindol (denominada en el presente documento "2-aminoindoles") tiene eficacia en el tratamiento de la malaria. Compuestos representativos desvelados en el presente documento presentan potente actividad antipalúdica *in vitro* e *in vivo* y probablemente actúan mediante un mecanismo que no se ha utilizado en el desarrollo de fármacos para la malaria. Se ha mostrado que algunos representantes de la clase curan la malaria en un modelo de roedor.

Por consiguiente, en una realización, la presente invención se refiere a compuestos para su uso en el tratamiento de un sujeto con malaria, administrando al sujeto una cantidad eficaz de un compuesto de 2-aminoindol de la invención.

En otra realización, la invención se refiere a compuestos de 2-aminoindol descritos en el presente documento.

En otra realización, la invención se refiere a composiciones (por ejemplo, composiciones farmacéuticas) que comprenden un compuesto de 2-aminoindol descrito en el presente documento.

En una realización adicional, la invención se refiere a métodos de preparación de compuestos de 2-aminoindol descritos en el presente documento.

40 **Breve descripción de los dibujos**

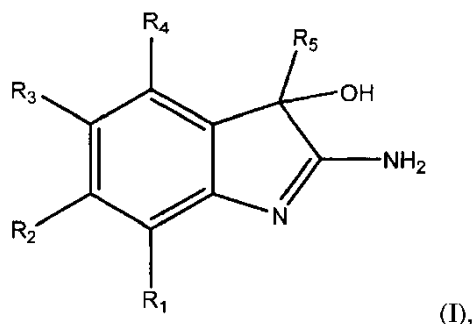
La FIG. 1 es una gráfica que representa la eficacia *in vivo* del compuesto 1 tras la administración IP durante cuatro días a diversas dosis en un modelo animal (roedor) de malaria. Se observó una relación de dosis-respuesta. Una dosis de 50 mg/kg trató eficazmente la malaria en el modelo animal.

Las FIGS. 2A y 2B son gráficos que representan la eficacia *in vivo* de los enantiómeros del compuesto 1 (es decir, compuestos 2 y 3). Aunque ambos compuestos fueron eficaces en reducir la parasitemia a una dosis de 50 mg/kg, una dosis de 50 mg/kg del compuesto 3 trató eficazmente la malaria en el modelo animal.

Las FIGS. 3A-D son gráficos que muestran los datos de eficacia *in vivo* (parasitemia y recrudescencia) en un modelo de malaria de ratón para los compuestos 155 (FIGS. 3A y 3B) y 142 (FIGS. 3C y 3D). FIG. 3D: En el día 5, el 0 % del grupo de control estuvo sin parásitos mientras que 100/mg/kg/día de tratamiento con el compuesto 142 produjo el 20 % sin parásitos y 200/mg/kg/día de tratamiento con el compuesto 142 produjo el 80 % sin parásitos. En el día 30, el 60 % del grupo tratado con 200/mg/kg/día de compuesto 142 estuvo sin parásitos.

55 **Descripción detallada de la invención**

En una primera realización, la presente invención es un compuesto para su uso en el tratamiento de un sujeto con malaria, administrando al sujeto una cantidad eficaz de un compuesto de fórmula I:



o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo,
en la que

5

R_1 , R_2 , R_3 y R_4 son independientemente hidrógeno, halógeno (por ejemplo, flúor, cloro, bromo, yodo), nitro, ciano, hidroxilo, alquilo (C_1 - C_6), alqueno (C_1 - C_6), alquino (C_1 - C_6), alcoxi (C_1 - C_6), arilo, heteroarilo, cicloalquilo, heterociclilo, arilalquilo (C_1 - C_3), heteroarilalquilo (C_1 - C_3), cicloalquilalquilo (C_1 - C_3), heterociclicilalquilo (C_1 - C_3), hidroxialquilo (C_1 - C_3), $N(R_7)_2$, $C(=NOH)NH_2$, $NR_7CON(R_7)_2$, $CON(R_7)_2$, CO_2R_7 , COR_8 , $OC(O)R_7$, $SO_2N(R_7)_2$, SO_2R_8 , NR_7COR_8 , $NR_7CO_2R_8$, $NR_7SO_2R_8$ y $OC(=O)N(R_7)_2$, cada uno opcionalmente sustituido con uno o más grupos representados por R_6 ;

10

en la que R_2 y R_3 , junto con los carbonos a los que están unidos, pueden formar un heterociclilo o heteroarilo, en la que el heterociclilo o heteroarilo formado está opcionalmente sustituido con uno o más grupos representados por R_6 ;

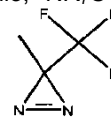
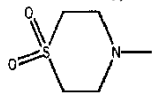
15

R_5 es arilo, heteroarilo, cicloalquilo, heterociclilo, arilalquilo (C_1 - C_3), arilheterociclilo (C_3 - C_{10}), arilalcoxi (C_1 - C_3), heteroarilalquilo (C_1 - C_3), cicloalquilalquilo (C_1 - C_3), heterociclicilalquilo (C_1 - C_3), alquilheteroarilo, alquilo (C_1 - C_6), alcoxi (C_1 - C_4), cada uno opcionalmente sustituido con de uno a tres grupos representados por R_6 ;

20

cada R_6 está seleccionado independientemente de halógeno (por ejemplo, flúor, cloro, bromo, yodo), nitro, ciano, hidroxilo, alquilo (C_1 - C_4), haloalquilo (C_1 - C_3), hidroxialquilo (C_1 - C_4), alcoxi (C_1 - C_4), haloalcoxi (C_1 - C_4), arilo, haloarilo, cicloalquilo, arilalquilo (C_1 - C_3), arilalcoxi (C_1 - C_4), heterociclilo, $N(R_7)_2$, $C(=NOH)NH_2$, $NR_7CON(R_7)_2$, $CON(R_7)_2$, CO_2R_7 , COR_8 , $OC(O)R_8$, S, $SO_2N(R_8)_2$, SO_2R_8 , SR_8 , S-alquil (C_1 - C_3)-cicloalquilo, NR_7COR_8 ,

$NR_7CO_2R_8$, $NR_8SO_2R_8$, $S(=O)R_8$, -O-cicloalquilo, -O-heterociclilo, adamantilo, $OC(=O)N(R_7)_2$,



y

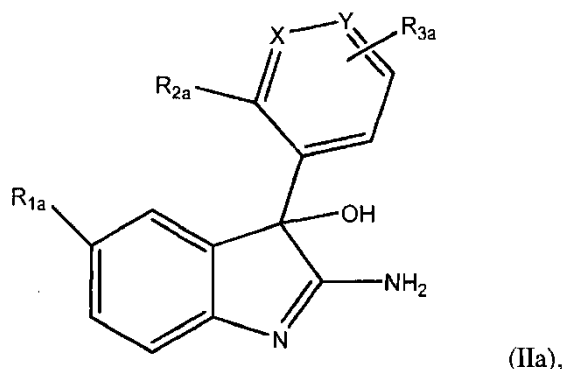
25

cada R_7 está seleccionado independientemente de hidrógeno, alquilo (C_1 - C_{10}), arilo o arilalquilo (C_1 - C_3), cada uno opcionalmente sustituido con halógeno (por ejemplo, flúor, cloro, bromo, yodo), alcoxi (C_1 - C_3), alquilo (C_1 - C_3), haloalquilo (C_1 - C_3), haloalcoxi (C_1 - C_3), ciano o nitro; y

30

cada R_8 está seleccionado independientemente de hidrógeno, halógeno (por ejemplo, flúor, cloro, bromo, yodo), alquilo (C_1 - C_{10}), alcoxi (C_1 - C_{10}), arilo, arilalquilo (C_1 - C_3), cicloalquilo o arilalcoxi (C_1 - C_3), cada uno opcionalmente sustituido con halógeno (por ejemplo, flúor, cloro, bromo, yodo), alcoxi (C_1 - C_3), alquilo (C_1 - C_3), haloalquilo (C_1 - C_3), haloalcoxi (C_1 - C_3), ciano o nitro.

En una segunda realización, la presente invención es un compuesto de fórmula IIa:



35

o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo,
en la que

X es carbono o nitrógeno;

Y es carbono o nitrógeno;

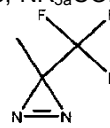
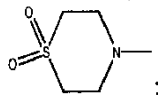
R_{1a} es hidrógeno, halógeno (por ejemplo, flúor, cloro, bromo, yodo), nitro, ciano, hidroxilo, alquilo (C₁-C₆), alqueno (C₁-C₆), alquino (C₁-C₆), alcoxi (C₁-C₆), arilo, heteroarilo, cicloalquilo, heterociclilo, arilalquilo (C₁-C₃), heteroarilalquilo (C₁-C₃), cicloalquilalquilo (C₁-C₃), heterocicilalquilo (C₁-C₃), hidroxialquilo (C₁-C₃), N(R_{5a})₂, C(=NOH)NH₂, NR_{5a}CON(R_{5a})₂, CON(R_{5a})₂, CO₂R_{5a}, COR_{6a}, OC(O)R_{5a}, SO₂N(R_{5a})₂, SO₂R_{6a}, NR_{5a}COR_{6a}, NR_{5a}CO₂R_{6a}, NR_{5a}SO₂R_{6a} y OC(=O)N(R_{5a})₂, cada uno opcionalmente sustituido con uno o más grupos representados por R_{4a};

R_{2a} es alquilo (C₁-C₆), alcoxi (C₁-C₆), S-alquilo (C₁-C₆), SO-alquilo (C₁-C₆) o SO₂-alquilo (C₁-C₆) u opcionalmente sustituido con uno o más grupos representados por R_{4a};

R_{3a} es halógeno (por ejemplo, flúor, cloro, bromo, yodo), alquilo (C₁-C₆) o alcoxi (C₁-C₆), cada uno opcionalmente sustituido con uno o más grupos representados por R_{4a};

cada R_{4a} está seleccionado independientemente de halógeno (por ejemplo, flúor, cloro, bromo, yodo), nitro, ciano, hidroxilo, alquilo (C₁-C₄), haloalquilo (C₁-C₃), hidroxialquilo (C₁-C₄), alcoxi (C₁-C₄), haloalcoxi (C₁-C₄), arilo, haloarilo, cicloalquilo, arilalquilo (C₁-C₃), arilalcoxi (C₁-C₄), heterociclilo, N(R_{5a})₂, C(=NOH)NH₂, NR_{5a}CON(R_{5a})₂, CON(R_{5a})₂, CO₂R_{5a}, COR_{6a}, OC(O)R_{5a}, S, SO₂N(R_{5a})₂, SO₂R_{6a}, SR_{6a}, S-alquil (C₁-C₃)-cicloalquilo, NR_{5a}COR_{6a},

NR_{5a}CO₂R_{6a}, NR_{5a}SO₂R_{6a}, S(=O)R_{6a}, -O-cicloalquilo, -O-heterociclilo, adamantilo, OC(=O)N(R_{5a})₂,



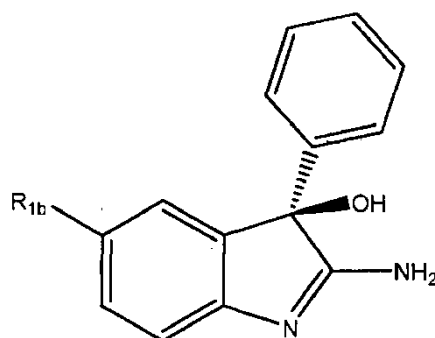
, y

cada R_{5a} está seleccionado independientemente de hidrógeno, alquilo (C₁-C₁₀), arilo o arilalquilo (C₁-C₆), cada uno opcionalmente sustituido con halógeno (por ejemplo, flúor, cloro, bromo, yodo), alcoxi (C₁-C₃), alquilo (C₁-C₃), haloalquilo (C₁-C₃), haloalcoxi (C₁-C₃), ciano o nitro; y

cada R_{6a} está seleccionado independientemente de hidrógeno, halógeno (por ejemplo, flúor, cloro, bromo, yodo), alquilo (C₁-C₁₀), alcoxi (C₁-C₁₀), arilalquilo (C₁-C₃), cicloalquilo o arilalcoxi (C₁-C₃), cada uno opcionalmente sustituido con halógeno (por ejemplo, flúor, cloro, bromo, yodo), alcoxi (C₁-C₃), alquilo (C₁-C₃), haloalquilo (C₁-C₃), haloalcoxi (C₁-C₃), ciano o nitro.

En una tercera realización, la presente invención es una composición farmacéutica que comprende el compuesto de fórmula IIa, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, y un vehículo farmacéuticamente aceptable.

En una cuarta realización, la presente invención es un compuesto de fórmula VI:

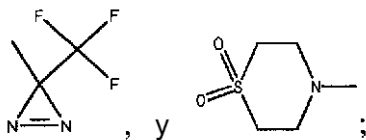


(VI),

o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, en la que

R_{1b} es hidrógeno, halógeno (por ejemplo, flúor, cloro, bromo, yodo), nitro, ciano, hidroxilo, alquilo (C₁-C₆), alqueno (C₁-C₆), alquino (C₁-C₆), alcoxi (C₁-C₆), arilo, heteroarilo, cicloalquilo, heterociclilo, arilalquilo (C₁-C₃), heteroarilalquilo (C₁-C₃), cicloalquilalquilo (C₁-C₃), heterocicilalquilo (C₁-C₃), hidroxialquilo (C₁-C₃), N(R_{3b})₂, C(=NOH)NH₂, NR_{3b}CON(R_{3b})₂, CON(R_{3b})₂, CO₂R_{3b}, COR_{4b}, OC(O)R_{3b}, SO₂N(R_{3b})₂, SO₂R_{4b}, NR_{3b}COR_{4b}, NR_{3b}CO₂R_{4b}, NR_{3b}SO₂R_{4b} y OC(=O)N(R_{3b})₂, cada uno opcionalmente sustituido con uno o más grupos representados por R_{2b};

cada R_{2b} está seleccionado independientemente de halógeno (por ejemplo, flúor, cloro, bromo, yodo), nitro, ciano, hidroxilo, alquilo (C₁-C₄), haloalquilo (C₁-C₃), hidroxialquilo (C₁-C₄), alcoxi (C₁-C₄), haloalcoxi (C₁-C₄), arilo, haloarilo, cicloalquilo, arilalquilo (C₁-C₃), arilalcoxi (C₁-C₄), heterociclilo, N(R_{3a})₂, C(=NOH)NH₂, NR_{3b}CON(R_{3b})₂, CON(R_{3b})₂, CO₂R_{3b}, COR_{4b}, OC(O)R_{3b}, S, SO₂N(R_{3b})₂, SO₂R_{4b}, SR_{4b}, S-alquil (C₁-C₃)-cicloalquilo, NR_{3b}COR_{4b}, NR_{3b}CO₂R_{4b}, NR_{3b}SO₂R_{4b}, S(=O)R_{3b}, -O-cicloalquilo, -O-heterociclilo, adamantilo, OC(=O)N(R_{3b})₂,



cada R_{3b} está seleccionado independientemente de hidrógeno, alquilo (C_1-C_{10}), arilo o arilalquilo (C_1-C_3), cada uno opcionalmente sustituido con halógeno (por ejemplo, flúor, cloro, bromo, yodo), alcoxi (C_1-C_3), alquilo (C_1-C_3), haloalquilo (C_1-C_3), haloalcoxi (C_1-C_3), ciano o nitro; y

cada R_{4b} está seleccionado independientemente de hidrógeno, halógeno (por ejemplo, flúor, cloro, bromo, yodo), alquilo (C_1-C_{10}), alcoxi (C_1-C_{10}), arilo, arilalquilo (C_1-C_3), cicloalquilo o arilalcoxi (C_1-C_3), cada uno opcionalmente sustituido con halógeno (por ejemplo, flúor, cloro, bromo, yodo), alcoxi (C_1-C_3), alquilo (C_1-C_3), haloalquilo (C_1-C_3), haloalcoxi (C_1-C_3), ciano o nitro.

Valores y valores alternativos para las variables en la fórmula estructural I se proporcionan en los siguientes párrafos:

R_1 es hidrógeno, halógeno (por ejemplo, flúor, cloro, bromo, yodo), nitro, ciano, hidroxilo, alquilo (C_1-C_6), alqueno (C_1-C_6), alquino (C_1-C_6), alcoxi (C_1-C_6), arilo, heteroarilo, cicloalquilo, heterociclilo, arilalquilo (C_1-C_3), heteroarilalquilo (C_1-C_3), cicloalquilalquilo (C_1-C_3), heterociclicilalquilo (C_1-C_3), hidroxialquilo (C_1-C_3), $N(R_7)_2$, $C(=NOH)NH_2$, $NR_7CON(R_7)_2$, $CON(R_7)_2$, CO_2R_7 , COR_8 , $OC(O)R_7$, $SO_2N(R_7)_2$, SO_2R_8 , NR_7COR_8 , $NR_7CO_2R_8$, $NR_7SO_2R_8$ y $OC(=O)N(R_7)_2$, cada uno opcionalmente sustituido con uno o más grupos representados por R_6 . Alternativamente, R_1 es hidrógeno, halógeno (por ejemplo, flúor, cloro, bromo, yodo), alquilo (C_1-C_4) o alcoxi (C_1-C_4). Alternativamente, R_1 es cloro.

R_2 es hidrógeno, halógeno (por ejemplo, flúor, cloro, bromo, yodo), nitro, ciano, hidroxilo, alquilo (C_1-C_6), alqueno (C_1-C_6), alquino (C_1-C_6), alcoxi (C_1-C_6), arilo, heteroarilo, cicloalquilo, heterociclilo, arilalquilo (C_1-C_3), heteroarilalquilo (C_1-C_3), cicloalquilalquilo (C_1-C_3), heterociclicilalquilo (C_1-C_3), hidroxialquilo (C_1-C_3), $N(R_7)_2$, $C(=NOH)NH_2$, $NR_7CON(R_7)_2$, $CON(R_7)_2$, CO_2R_7 , COR_8 , $OC(O)R_7$, $SO_2N(R_7)_2$, SO_2R_8 , NR_7COR_8 , $NR_7CO_2R_8$, $NR_7SO_2R_8$ y $OC(=O)N(R_7)_2$, cada uno opcionalmente sustituido con uno o más grupos representados por R_6 . Alternativamente, R_2 es hidrógeno, halógeno (por ejemplo, flúor, cloro, bromo, yodo), alquilo (C_1-C_4) o alcoxi (C_1-C_4). Alternativamente, R_2 es etoxi. Alternativamente, R_2 es metoxi. Alternativamente, R_2 es hidroxilo.

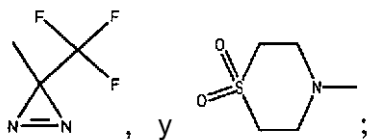
R_3 es hidrógeno, halógeno (por ejemplo, flúor, cloro, bromo, yodo), nitro, ciano, hidroxilo, alquilo (C_1-C_6), alqueno (C_1-C_6), alquino (C_1-C_6), alcoxi (C_1-C_6), arilo, heteroarilo, cicloalquilo, heterociclilo, arilalquilo (C_1-C_3), heteroarilalquilo (C_1-C_3), cicloalquilalquilo (C_1-C_3), heterociclicilalquilo (C_1-C_3), hidroxialquilo (C_1-C_3), $N(R_7)_2$, $C(=NOH)NH_2$, $NR_7CON(R_7)_2$, $CON(R_7)_2$, CO_2R_7 , COR_8 , $OC(O)R_7$, $SO_2N(R_7)_2$, SO_2R_8 , NR_7COR_8 , $NR_7CO_2R_8$, $NR_7SO_2R_8$ y $OC(=O)N(R_7)_2$, cada uno opcionalmente sustituido con uno o más grupos representados por R_6 . Alternativamente, R_3 es hidrógeno, halógeno (por ejemplo, flúor, cloro, bromo, yodo), alquilo (C_1-C_4) o alcoxi (C_1-C_4). Alternativamente, R_3 es cloro. Alternativamente, R_3 es flúor. Alternativamente, R_3 es metoxi.

Alternativamente, R_2 y R_3 , junto con los carbonos a los que están unidos, forman un heterociclilo o heteroarilo, en el que el heterociclilo o heteroarilo formado está opcionalmente sustituido con uno o más grupos representados por R_6 .

R_4 es hidrógeno, halógeno (por ejemplo, flúor, cloro, bromo, yodo), nitro, ciano, hidroxilo, alquilo (C_1-C_6), alqueno (C_1-C_6), alquino (C_1-C_6), alcoxi (C_1-C_6), arilo, heteroarilo, cicloalquilo, heterociclilo, arilalquilo (C_1-C_3), heteroarilalquilo (C_1-C_3), cicloalquilalquilo (C_1-C_3), heterociclicilalquilo (C_1-C_3), hidroxialquilo (C_1-C_3), $N(R_7)_2$, $C(=NOH)NH_2$, $NR_7CON(R_7)_2$, $CON(R_7)_2$, CO_2R_7 , COR_8 , $OC(O)R_7$, $SO_2N(R_7)_2$, SO_2R_8 , NR_7COR_8 , $NR_7CO_2R_8$, $NR_7SO_2R_8$ y $OC(=O)N(R_7)_2$, cada uno opcionalmente sustituido con uno o más grupos representados por R_6 . Alternativamente, R_4 es hidrógeno, halógeno (por ejemplo, flúor, cloro, bromo, yodo), alquilo (C_1-C_4) o alcoxi (C_1-C_4).

R_5 es arilo, heteroarilo, cicloalquilo, heterociclilo, arilalquilo (C_1-C_3), arilheterociclilo (C_3-C_{10}), arilalcoxi (C_1-C_3), heteroarilalquilo (C_1-C_3), cicloalquilalquilo (C_1-C_3), heterociclicilalquilo (C_1-C_3), alquilheteroarilo, alquilo (C_1-C_6), alcoxi (C_1-C_4), cada uno opcionalmente sustituido con de uno a tres grupos representados por R_6 .

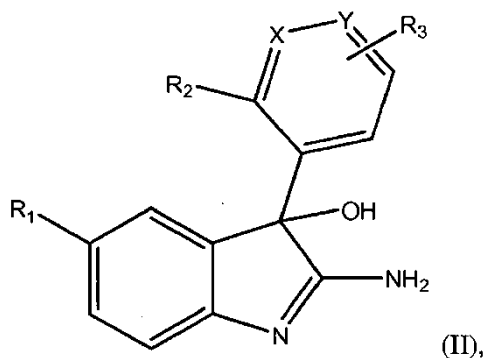
cada R_6 está seleccionado independientemente de halógeno (por ejemplo, flúor, cloro, bromo, yodo), nitro, ciano, hidroxilo, alquilo (C_1-C_4), haloalquilo (C_1-C_3), hidroxialquilo (C_1-C_4), alcoxi (C_1-C_4), haloalcoxi (C_1-C_4), arilo, haloarilo, cicloalquilo, arilalquilo (C_1-C_3), arilalcoxi (C_1-C_4), heterociclilo, $N(R_7)_2$, $C(=NOH)NH_2$, $NR_7CON(R_7)_2$, $CON(R_7)_2$, CO_2R_7 , COR_8 , $OC(O)R_8$, S , $SO_2N(R_8)_2$, SO_2R_8 , SR_8 , S -alquil (C_1-C_3)-cicloalquilo, NR_7COR_8 , $NR_7CO_2R_8$, $NR_8SO_2R_8$, $S(=O)R_8$, $-O$ -cicloalquilo, $-O$ -heterociclilo, adamantilo, $OC(=O)N(R_7)_2$,



cada R_7 está seleccionado independientemente de hidrógeno, alquilo (C_1-C_{10}), arilo o arilalquilo (C_1-C_3), cada uno opcionalmente sustituido con halógeno (por ejemplo, flúor, cloro, bromo, yodo), alcoxi (C_1-C_3), alquilo (C_1-C_3), haloalquilo (C_1-C_3), haloalcoxi (C_1-C_3), ciano o nitro; y

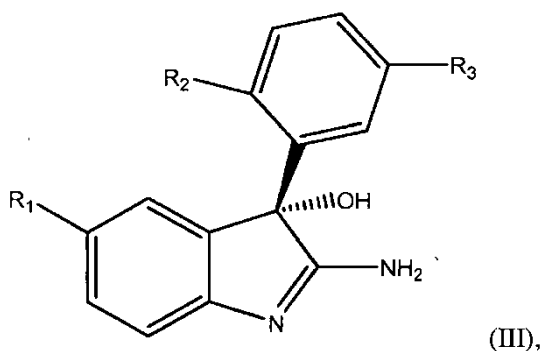
cada R_8 está seleccionado independientemente de hidrógeno, halógeno (por ejemplo, flúor, cloro, bromo, yodo), alquilo (C_1-C_{10}), alcoxi (C_1-C_{10}), arilo, arilalquilo (C_1-C_3), cicloalquilo o arilalcoxi (C_1-C_3), cada uno opcionalmente sustituido con halógeno (por ejemplo, flúor, cloro, bromo, yodo), alcoxi (C_1-C_3), alquilo (C_1-C_3), haloalquilo (C_1-C_3), haloalcoxi (C_1-C_3), ciano o nitro.

En otra realización, la presente invención es un compuesto para su uso en el tratamiento de un sujeto con malaria, administrando al sujeto una cantidad eficaz de un compuesto de fórmula II:



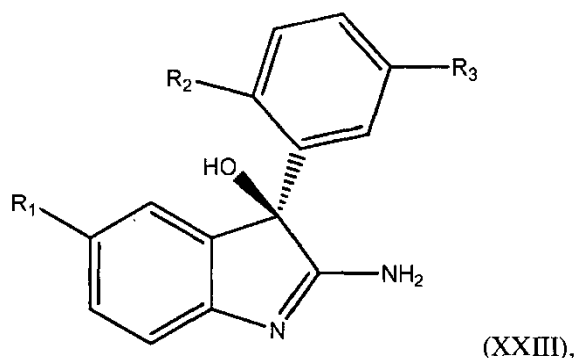
o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, en el que valores y valores alternativos para R_1 , R_2 y R_3 son como se han definido anteriormente para la fórmula estructural I, X es carbono o nitrógeno e Y es carbono o nitrógeno. Alternativamente, X es carbono e Y es carbono. Alternativamente, X es nitrógeno e Y es carbono.

En otra realización, la presente invención es un compuesto para su uso en el tratamiento de un sujeto con malaria, administrando al sujeto en necesidad del mismo una cantidad eficaz de un compuesto de fórmula III:



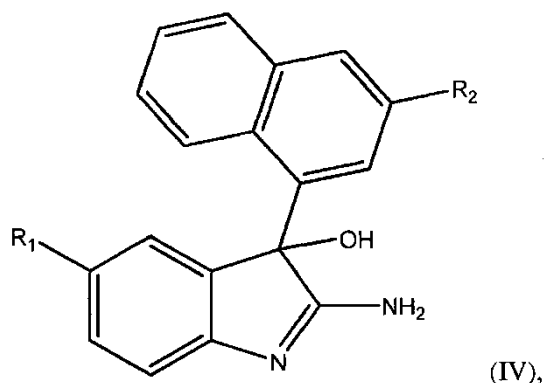
o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, en el que valores y valores alternativos para R_1 , R_2 y R_3 son como se han definido anteriormente para la fórmula estructural I.

En otra realización, la presente invención es un compuesto para su uso en el tratamiento de un sujeto con malaria, administrando al sujeto una cantidad eficaz de un compuesto de fórmula (XXIII)



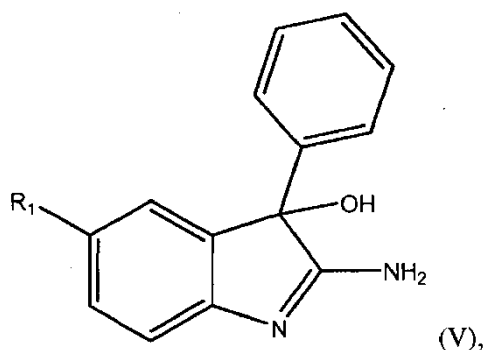
o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, en el que valores y valores alternativos para R_1 , R_2 y R_3 son como se han definido anteriormente para la fórmula estructural I.

En otra realización, la presente invención es un compuesto para su uso en el tratamiento de un sujeto con malaria, administrando al sujeto en necesidad del mismo una cantidad eficaz de un compuesto de fórmula IV:



o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, en el que valores y valores alternativos para R_1 y R_2 son como se han definido anteriormente para la fórmula estructural I.

En otra realización, la presente invención es un compuesto para su uso en el tratamiento de un sujeto con malaria, administrando al sujeto una cantidad eficaz de un compuesto de fórmula V:



o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, en el que valores y valores alternativos para R_1 son como se han definido anteriormente para la fórmula estructural I.

Valores y valores alternativos para las variables en la fórmula estructural IIa se proporcionan en los siguientes párrafos:

X es carbono o nitrógeno. Alternativamente, X es carbono.

Y es carbono o nitrógeno. Alternativamente, Y es carbono.

R_{1a} es hidrógeno, halógeno (por ejemplo, flúor, cloro, bromo, yodo), nitro, ciano, hidroxilo, alquilo (C_1-C_6), alqueno (C_1-C_6), alquino (C_1-C_6), alcoxi (C_1-C_6), arilo, heteroarilo, cicloalquilo, heterociclilo, arilalquilo (C_1-C_3),

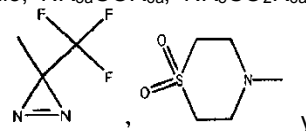
heteroarilalquilo (C₁-C₃), cicloalquilalquilo (C₁-C₃), heterocicilalquilo (C₁-C₃), hidroxialquilo (C₁-C₃), N(R_{5a})₂, C(=NOH)NH₂, NR_{5a}CON(R_{5a})₂, CON(R_{5a})₂, CO₂R_{5a}, COR_{6a}, OC(O)R_{5a}, SO₂N(R_{5a})₂, SO₂R_{6a}, NR_{5a}COR_{6a}, NR_{5a}CO₂R_{6a}, NR_{5a}SO₂R_{6a} y OC(=O)N(R_{5a})₂, cada uno opcionalmente sustituido con uno o más grupos representados por R_{4a}. Alternativamente, R_{1a} es halógeno (por ejemplo, flúor, cloro, bromo, yodo), alquilo (C₁-C₄) o alcoxi (C₁-C₄). Alternativamente, R_{1a} es cloro.

R_{2a} es alquilo (C₁-C₆), alcoxi (C₁-C₆), S-alquilo (C₁-C₆), SO-alquilo (C₁-C₆), SO₂-alquilo (C₁-C₆), opcionalmente sustituido con uno o más grupos representados por R_{4a}. Alternativamente, R_{2a} es alcoxi (C₁-C₆). Alternativamente, R_{2a} es etoxi.

R_{3a} es halógeno (por ejemplo, flúor, cloro, bromo, yodo), alquilo (C₁-C₆) o alcoxi (C₁-C₆), cada uno opcionalmente sustituido con uno o más grupos representados por R_{4a}. Alternativamente R_{3a} es halógeno. Alternativamente, R_{3a} es flúor.

Cada R_{4a} está seleccionado independientemente de halógeno (por ejemplo, flúor, cloro, bromo, yodo), nitro, ciano, hidroxilo, alquilo (C₁-C₄), haloalquilo (C₁-C₃), hidroxialquilo (C₁-C₄), alcoxi (C₁-C₄), haloalcoxi (C₁-C₄), arilo, haloarilo, cicloalquilo, arilalquilo (C₁-C₃), arilalcoxi (C₁-C₄), heterocicilo, N(R_{5a})₂, C(=NOH)NH₂, NR_{5a}CON(R_{5a})₂, CON(R_{5a})₂, CO₂R_{5a}, COR_{6a}, OC(O)R_{5a}, S, SO₂N(R_{5a})₂, SO₂R_{6a}, SR_{6a}, S-alquil (C₁-C₃)-cicloalquilo, NR_{5a}COR_{6a}, NR₅CO₂R_{6a},

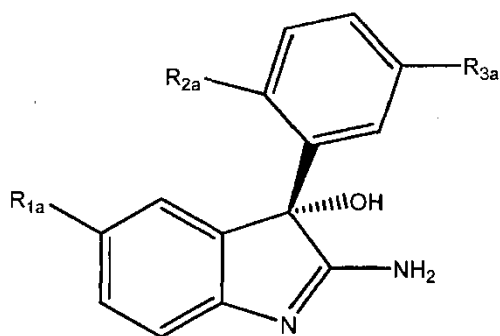
NR_{5a}SO₂R_{6a}, S(=O)R_{6a}, -O-cicloalquilo, -O-heterocicilo, adamantilo, OC(=O)N(R_{5a})₂, alquil (C₁-C₃)-C(=O)NH-alquil (C₁-C₃)-O-alquil (C₁-C₃)-O-alquil (C₁-C₃)-NHR_{7a}.



Cada R_{5a} está seleccionado independientemente de hidrógeno, alquilo (C₁-C₁₀), arilo o arilalquilo (C₁-C₆), cada uno opcionalmente sustituido con halógeno (por ejemplo, flúor, cloro, bromo, yodo), alcoxi (C₁-C₃), alquilo (C₁-C₃), haloalquilo (C₁-C₃), haloalcoxi (C₁-C₃), ciano o nitro.

Cada R_{6a} está seleccionado independientemente de hidrógeno, halógeno (por ejemplo, flúor, cloro, bromo, yodo), alquilo (C₁-C₁₀), alcoxi (C₁-C₁₀), arilalquilo (C₁-C₃), cicloalquilo o arilalcoxi (C₁-C₃), cada uno opcionalmente sustituido con halógeno (por ejemplo, flúor, cloro, bromo, yodo), alcoxi (C₁-C₃), alquilo (C₁-C₃), haloalquilo (C₁-C₃), haloalcoxi (C₁-C₃), ciano o nitro.

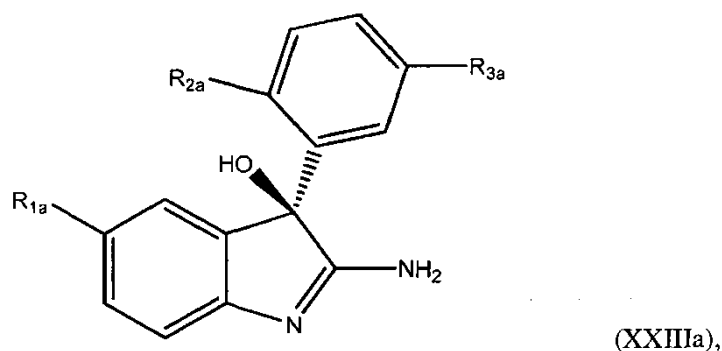
En otra realización, la presente invención es un compuesto de fórmula IIIa:



(IIIa),

o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, en el que valores y valores alternativos para R_{1a}, R_{2a} y R_{3a} y son como se han definido anteriormente para la fórmula IIa.

En otra realización, la presente invención es un compuesto de fórmula XXIIIa:



o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, en el que valores y valores alternativos para R_{1a} , R_{2a} y R_{3a} y son como se han definido anteriormente para la fórmula IIa.

En otra realización, R_1 , R_2 , R_3 y R_4 son independientemente hidrógeno, halógeno (por ejemplo, flúor, cloro, bromo, yodo), alquilo (C_1 - C_4) o alcoxi (C_1 - C_4) y el resto de variables son como se han definido anteriormente para la fórmula I.

En otra realización, R_3 es cloro y el resto de variables son como se han definido anteriormente para la fórmula I.

En otra realización, R_1 es cloro, R_2 es etoxi, R_3 es flúor, X es carbono, Y es carbono y el resto de variables son como se han definido anteriormente para la fórmula II.

En otra realización, R_1 es cloro, R_2 y R_3 son metoxi, X es nitrógeno, Y es carbono y el resto de variables son como se han definido anteriormente para la fórmula II.

En otra realización, R_1 es cloro, R_2 es hidroxilo, R_3 es flúor y el resto de variables son como se han definido anteriormente para la fórmula II.

En otra realización, R_1 es cloro, R_2 es hidroxilo, R_3 es flúor, X es carbono, Y es carbono y el resto de variables son como se han definido anteriormente para la fórmula II.

En otra realización, R_1 es cloro, R_2 etoxi y R_3 es flúor y el resto de variables son como se han definido anteriormente para la fórmula III.

En otra realización, R_1 es cloro y el resto de variables son como se han definido anteriormente para la fórmula V.

En otra realización, R_{1a} es halógeno (por ejemplo, flúor, cloro, bromo, yodo), alquilo (C_1 - C_4) o alcoxi (C_1 - C_4) y el resto de variables son como se han definido anteriormente para la fórmula IIa.

En otra realización, R_{1a} es alcoxi (C_1 - C_4) y el resto de variables son como se han definido anteriormente para la fórmula IIa.

En otra realización, R_{1a} es halógeno y el resto de variables son como se han definido anteriormente para la fórmula IIa.

En otra realización, R_{1a} es cloro, R_{2a} y R_{3a} son metoxi, X es nitrógeno, Y es carbono y el resto de variables son como se han definido anteriormente para la fórmula IIa.

En otra realización, R_{1b} es halógeno, alquilo (C_1 - C_6) o alcoxi (C_1 - C_6) y el resto de variables son como se han definido anteriormente para la fórmula VI.

En otra realización, R_{1b} es halógeno y el resto de variables son como se han definido anteriormente para la fórmula VI.

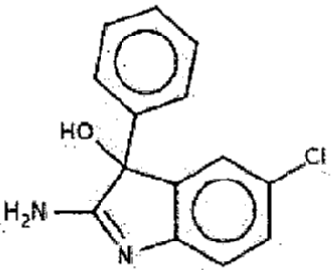
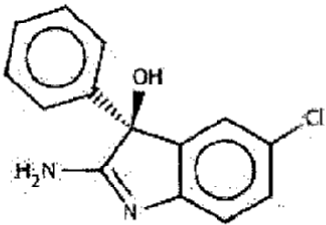
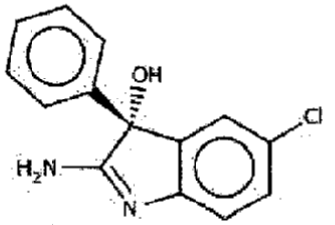
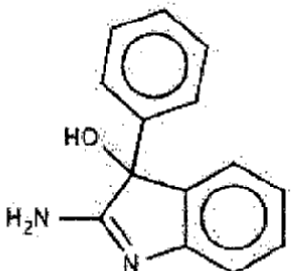
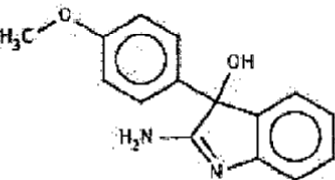
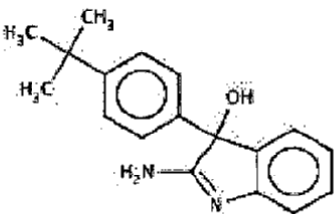
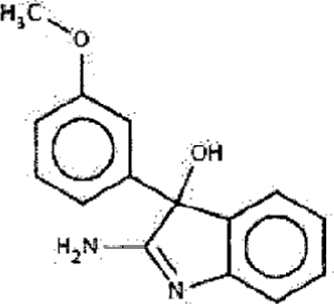
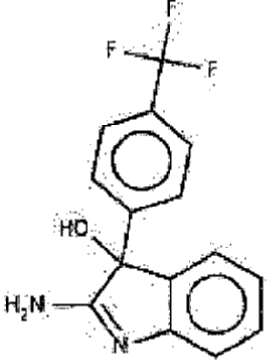
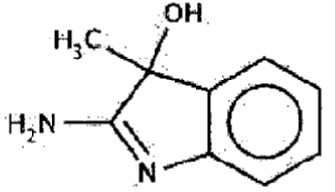
En otra realización, R_{1b} es cloro y el resto de variables son como se han definido anteriormente para la fórmula VI.

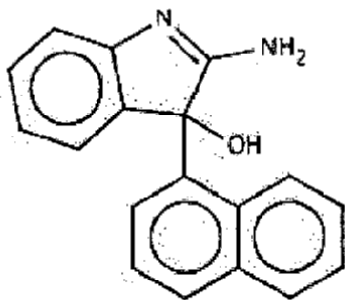
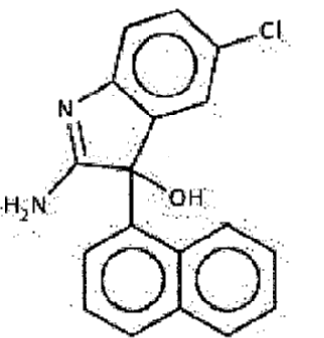
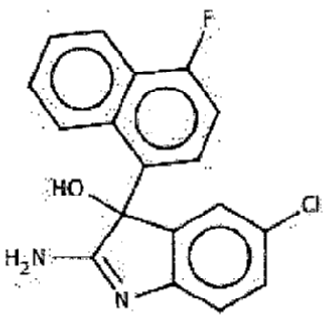
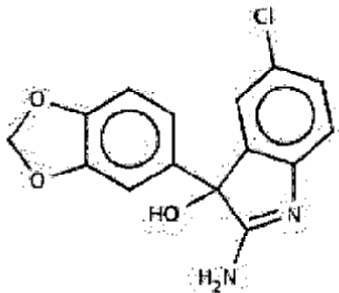
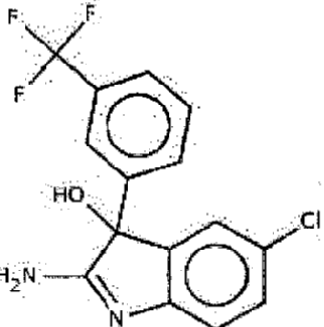
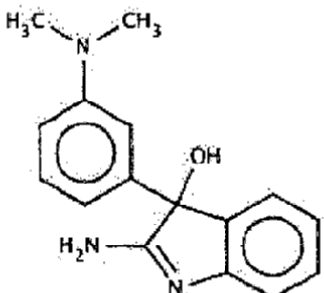
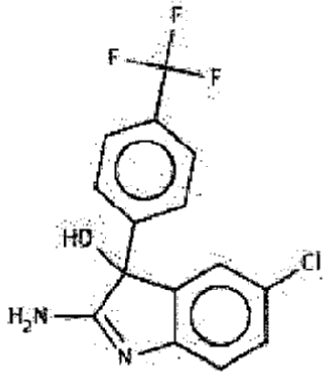
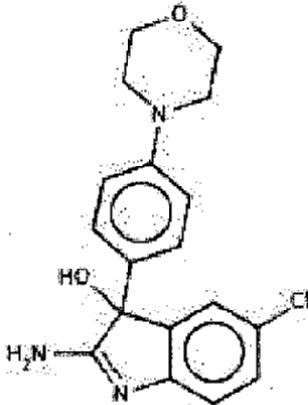
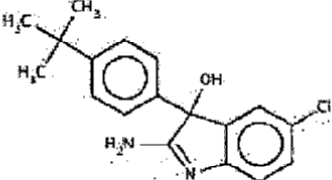
En otra realización, R_{1b} es metilo y el resto de variables son como se han definido anteriormente para la fórmula VI.

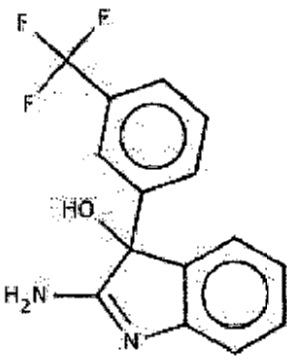
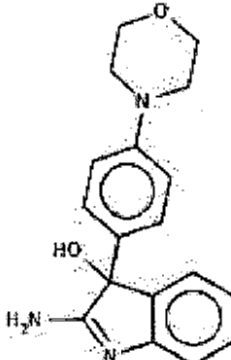
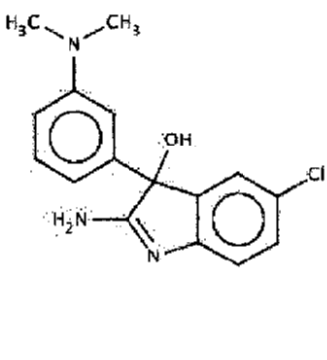
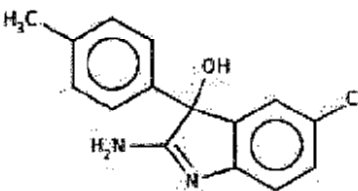
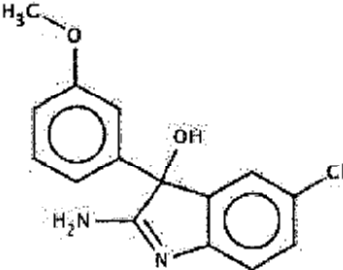
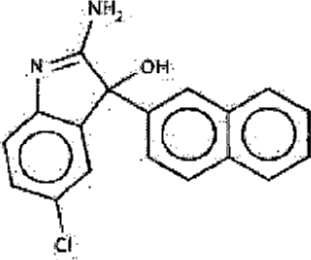
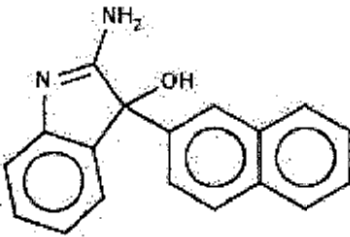
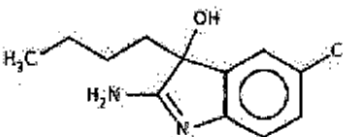
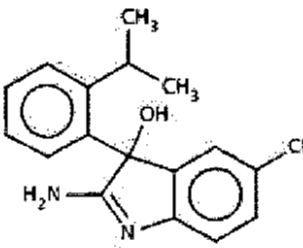
En otra realización, R_{1b} es metoxi y el resto de variables son como se han definido anteriormente para la fórmula VI.

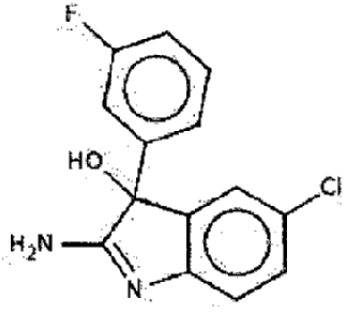
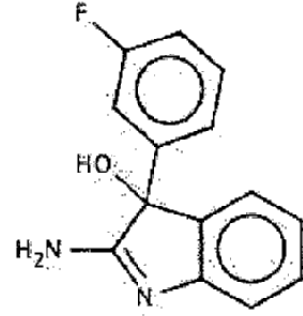
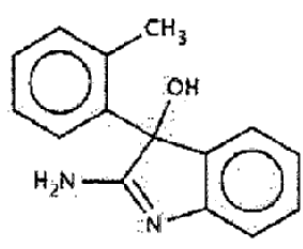
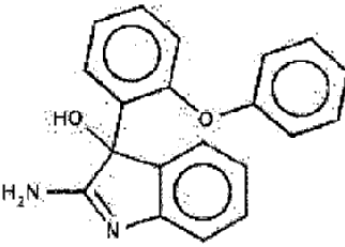
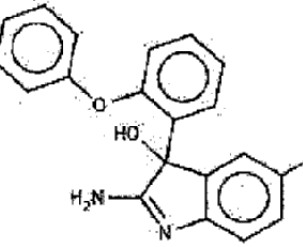
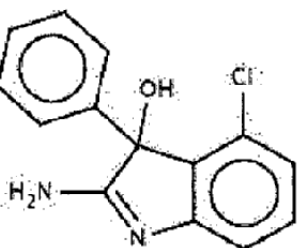
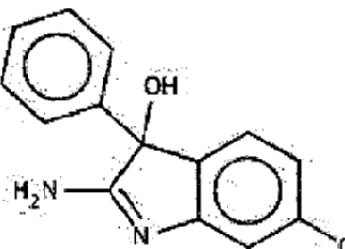
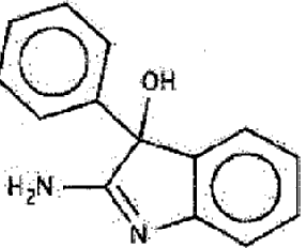
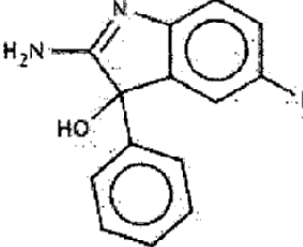
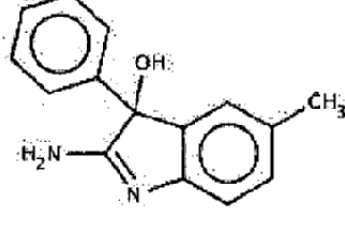
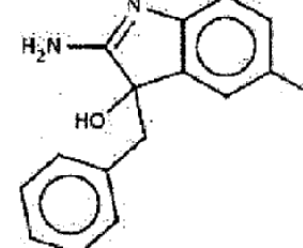
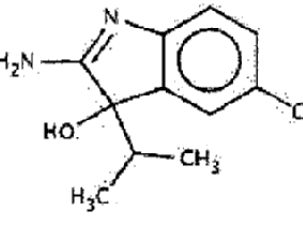
Ejemplos específicos de los compuestos de la invención, y sus valores de Cl_{50} respectivos, se presentan en la Tabla 1. Los compuestos desvelados en la Tabla 1 están englobados por el alcance de la invención.

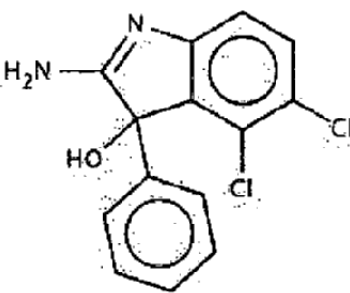
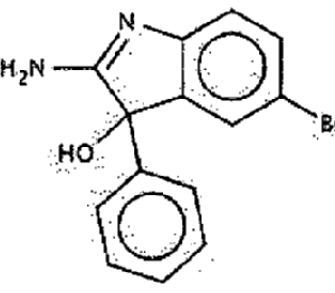
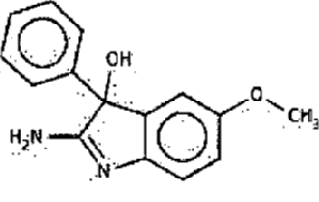
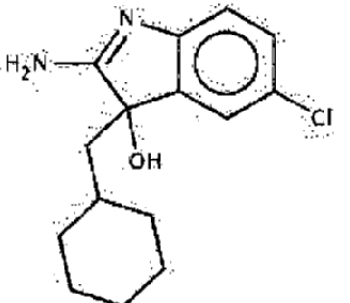
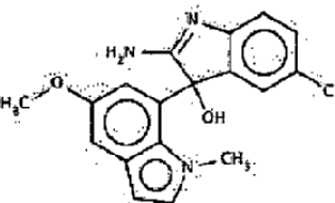
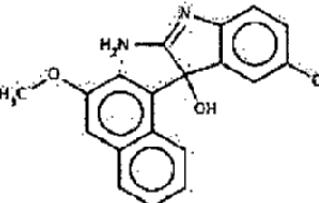
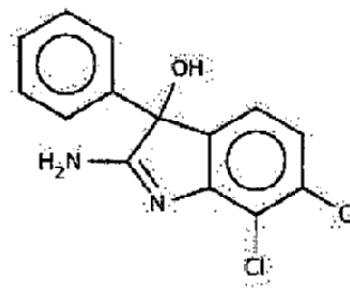
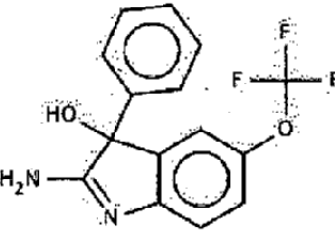
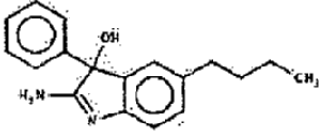
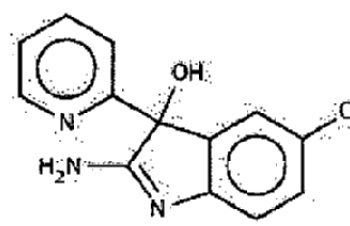
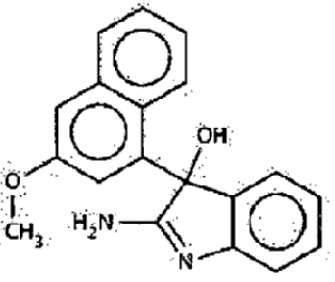
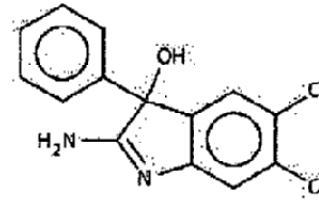
Tabla 1: Compuestos englobados por la invención con los valores de Cl_{50} indicados (véase la leyenda de la tabla)

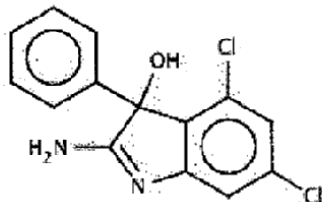
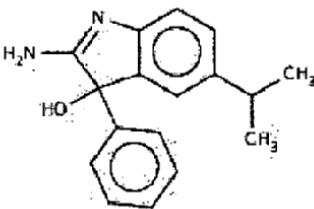
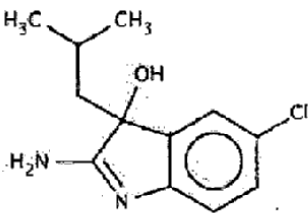
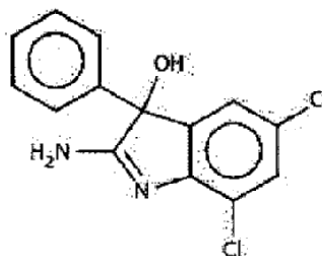
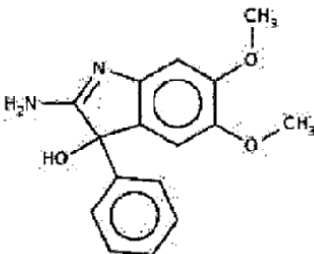
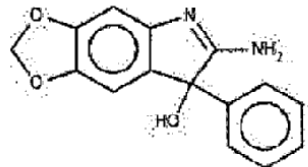
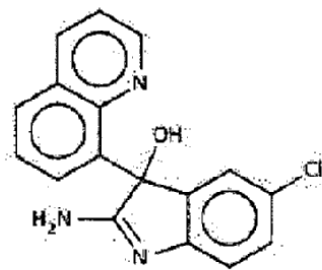
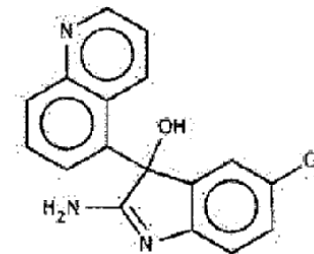
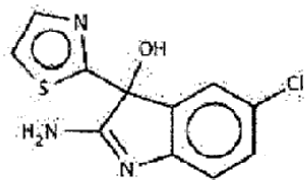
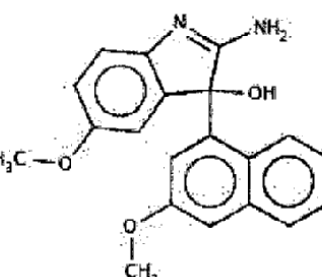
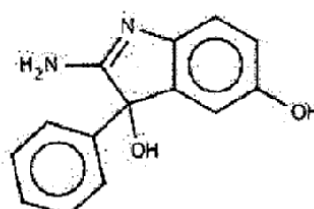
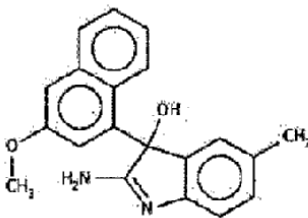
 Compuesto 1 ****	 Compuesto 2 ****	 Compuesto 3 ****
 Compuesto 4 ****	 Compuesto 5 ****	 Compuesto 6 ***
 Compuesto 7 ****	 Compuesto 8 ****	 Compuesto 9 **

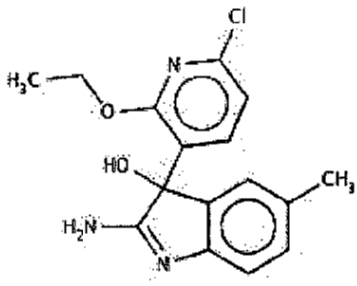
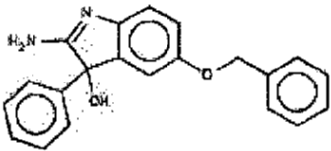
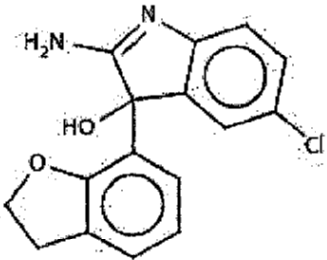
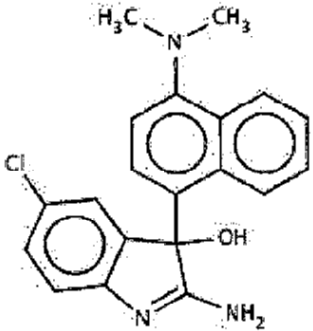
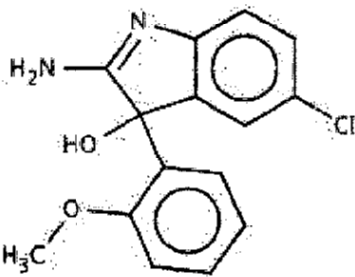
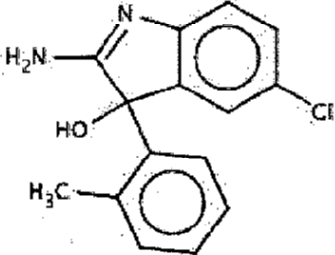
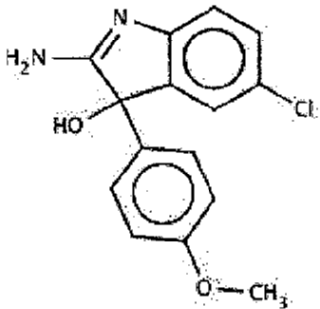
 Compuesto 10 *****	 Compuesto 11 *****	 Compuesto 12 *****
 Compuesto 13 ****	 Compuesto 14 *****	 Compuesto 15 ****
 Compuesto 16 ****	 Compuesto 17 ***	 Compuesto 18 *****

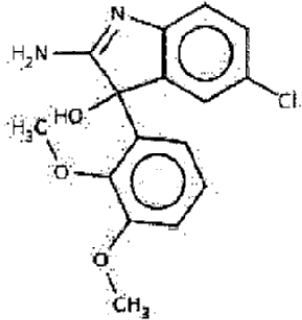
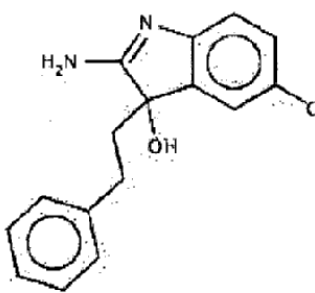
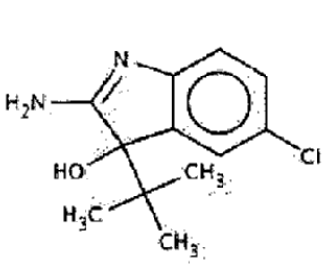
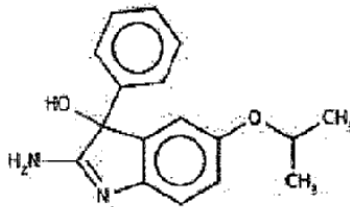
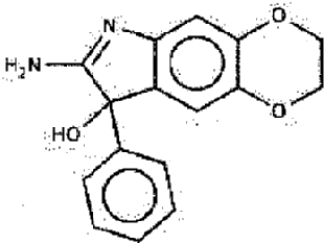
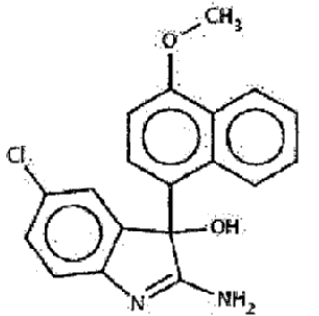
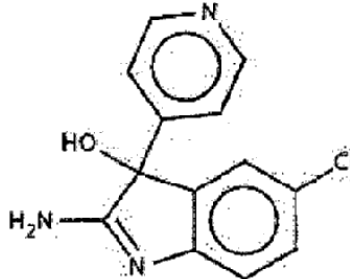
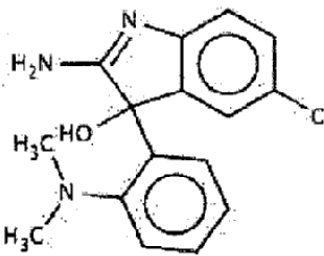
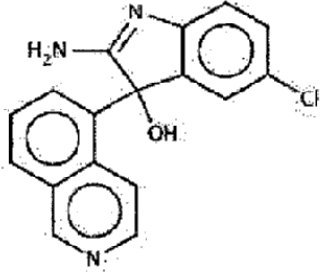
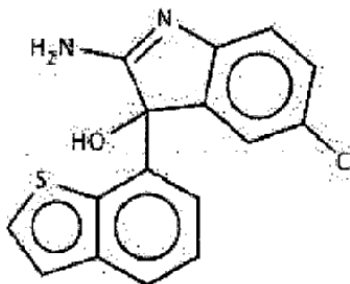
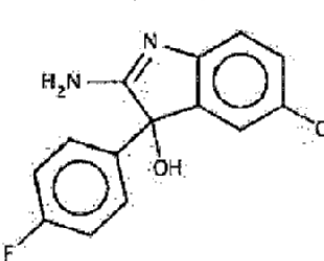
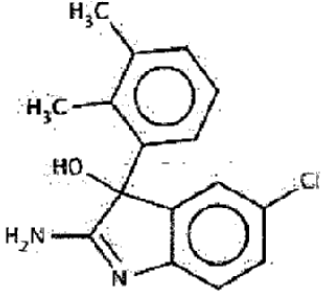
 Compuesto 19 ****	 Compuesto 20 ***	 Compuesto 21 ****
 Compuesto 22 ***	 Compuesto 23 ****	 Compuesto 24 ****
 Compuesto 25 ****	 Compuesto 26 ****	 Compuesto 27 *****

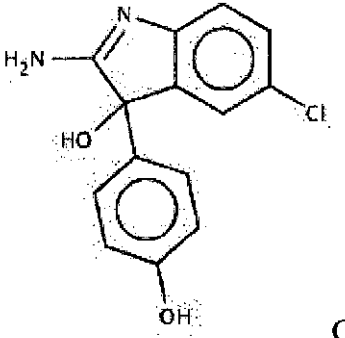
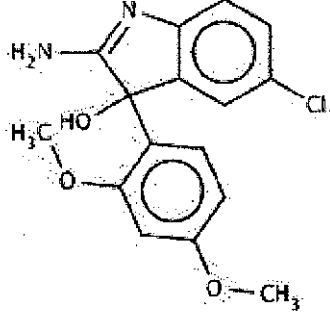
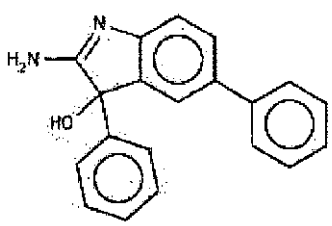
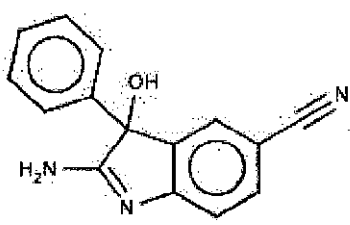
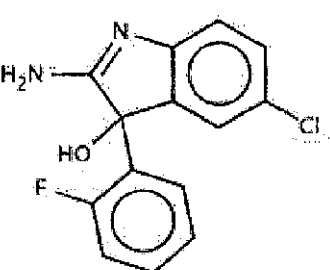
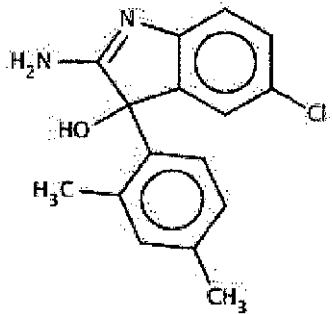
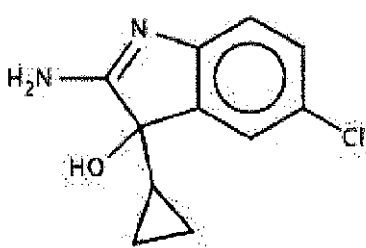
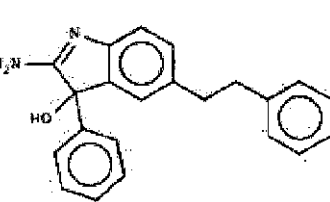
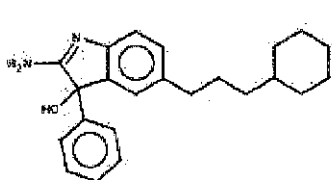
 Compuesto 28 ****	 Compuesto 29	 Compuesto 30 ****
 Compuesto 31	 Compuesto 32	 Compuesto 33 ****
 Compuesto 34 ***	 Compuesto 35 **	 Compuesto 36 ****
 Compuesto 37 *****	 Compuesto 38 *****	 Compuesto 39 ****

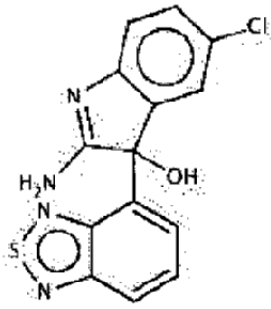
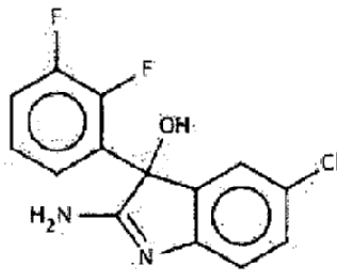
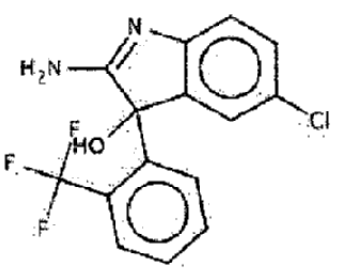
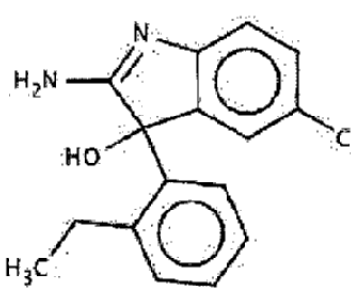
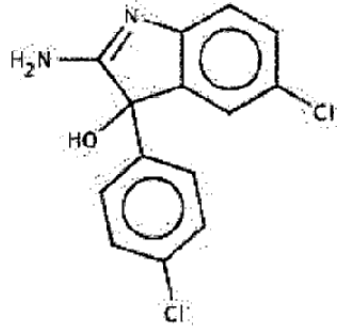
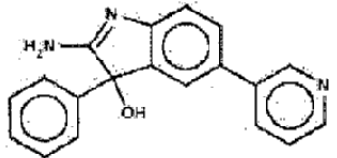
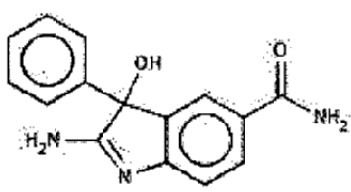
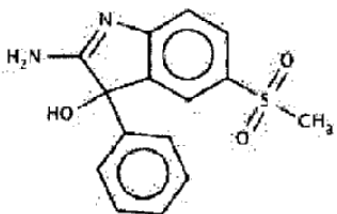
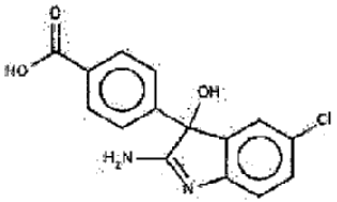
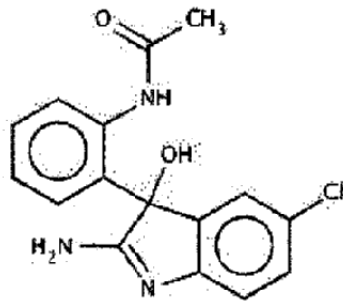
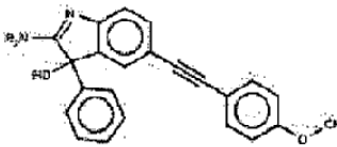
 Compuesto 40 ****	 Compuesto 41 *****	 Compuesto 42 ****
 Compuesto 43 *****	 Compuesto 44 *	 Compuesto 45 *
 Compuesto 46 **	 Compuesto 47 **	 Compuesto 48 ***
 Compuesto 49 **	 Compuesto 50	 Compuesto 51 ***

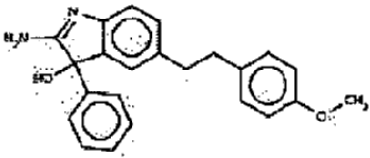
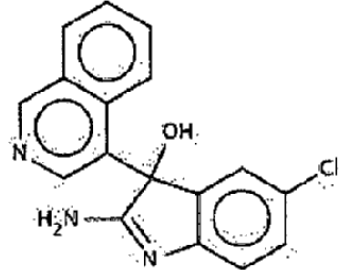
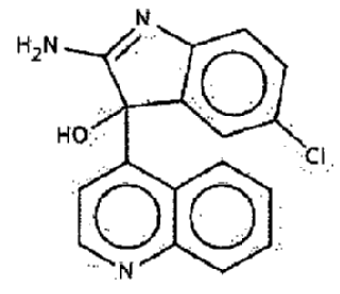
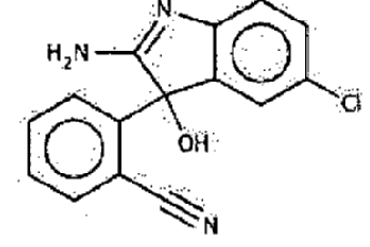
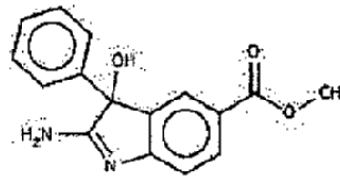
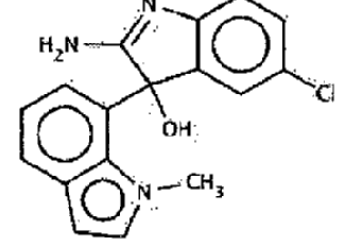
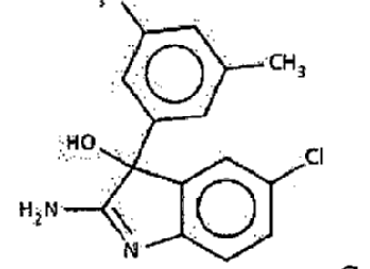
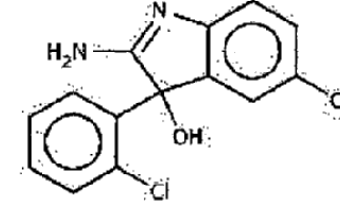
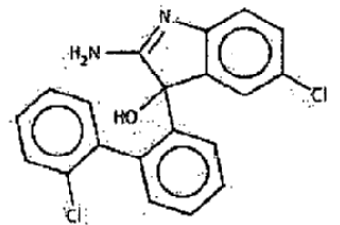
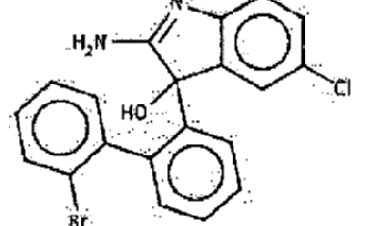
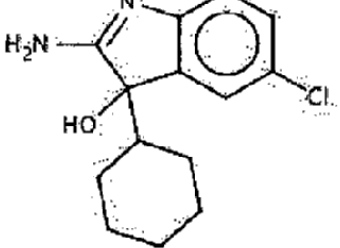
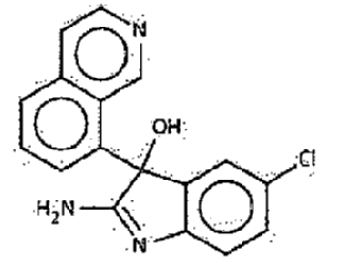
 Compuesto 52 **	 Compuesto 53 ***	 Compuesto 54 *****
 Compuesto 55 **	 Compuesto 56 *****	 Compuesto 57 *****
 Compuesto 58 *****	 Compuesto 59 *****	 Compuesto 60 **
 Compuesto 61 *	 Compuesto 62 *	 Compuesto 63 *

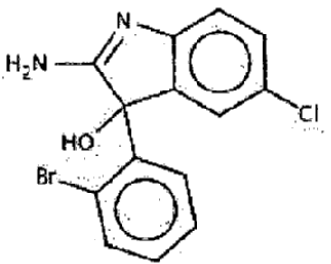
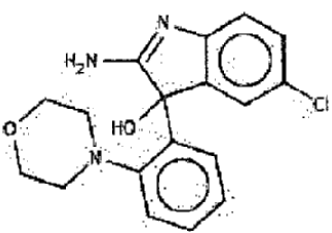
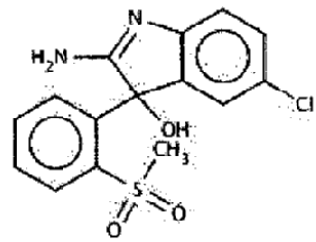
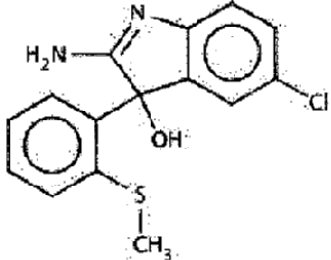
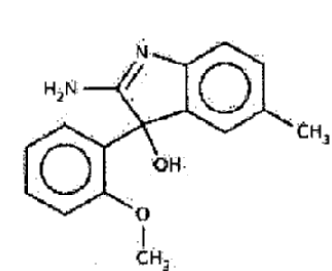
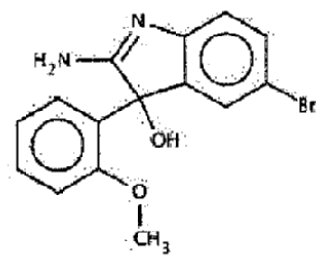
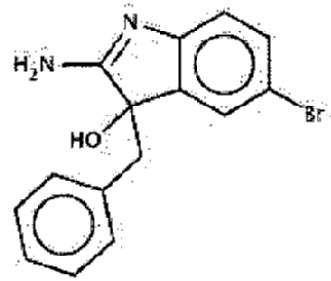
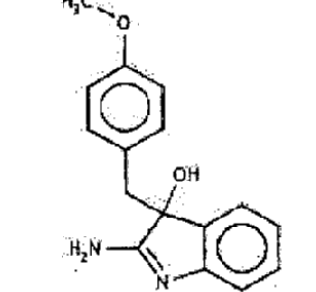
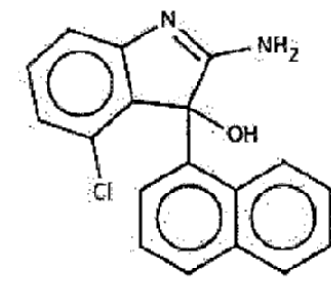
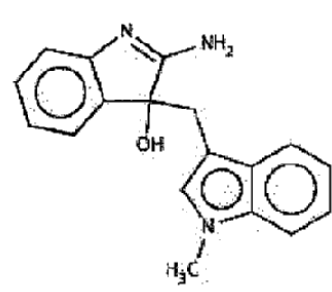
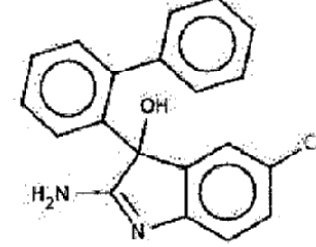
 Compuesto 64 *	 Compuesto 65 *	
 Compuesto 67 *****	 Compuesto 68 *****	
 Compuesto 70 *****	 Compuesto 71 *****	 Compuesto 72 ***

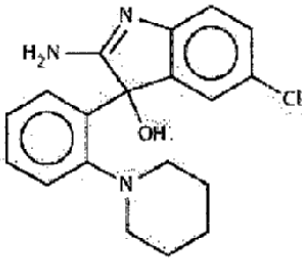
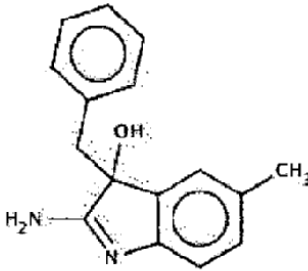
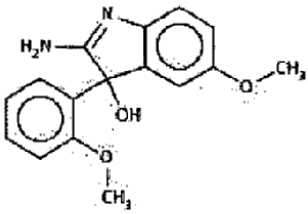
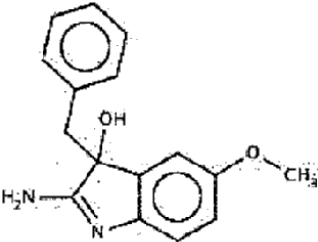
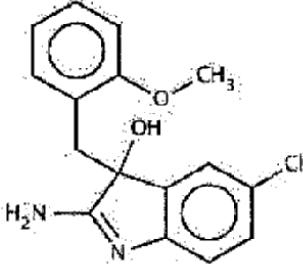
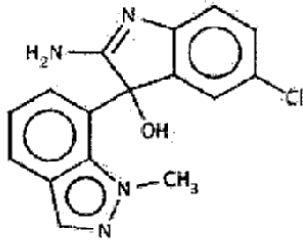
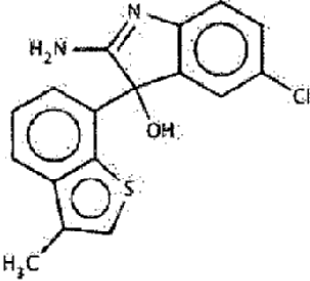
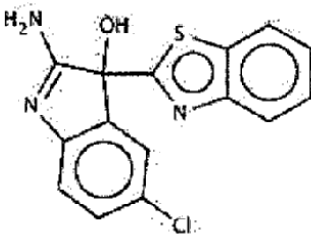
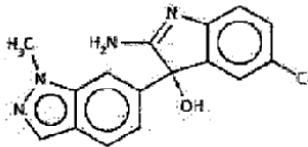
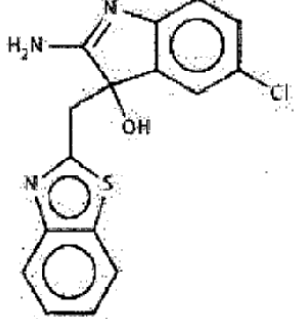
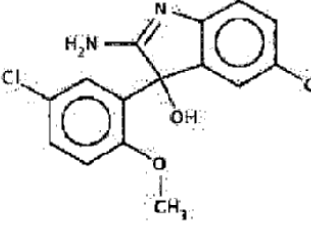
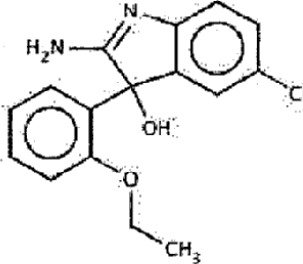
 Compuesto 73 *****	 Compuesto 74 *****	 Compuesto 75 *****
 Compuesto 76 *****	 Compuesto 77 *****	 Compuesto 78 *****
 Compuesto 79 **	 Compuesto 80 *****	 Compuesto 81 *****
 Compuesto 82 *****	 Compuesto 83 *****	 Compuesto 84 *****

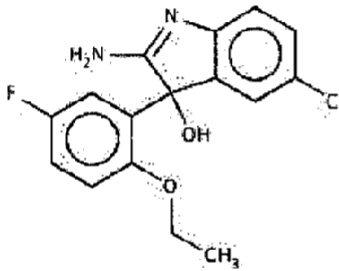
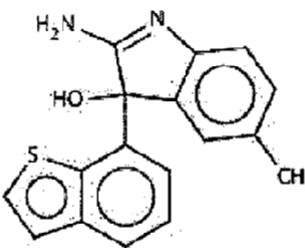
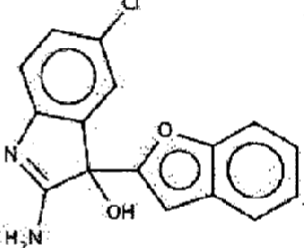
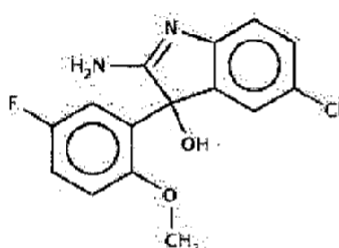
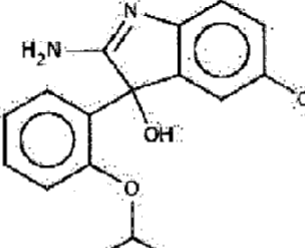
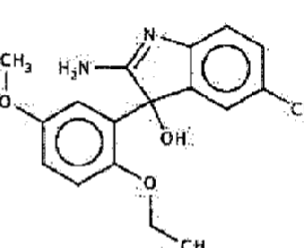
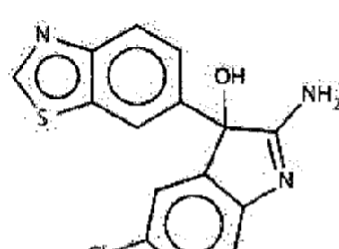
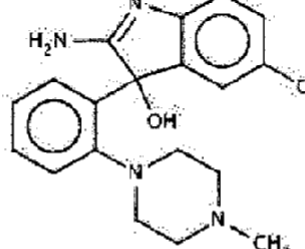
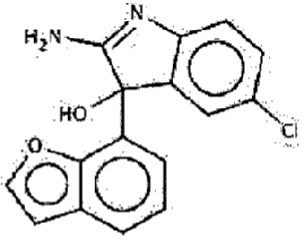
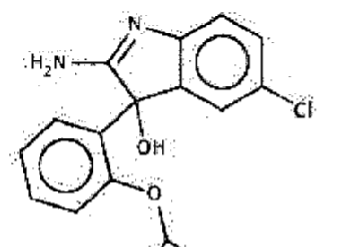
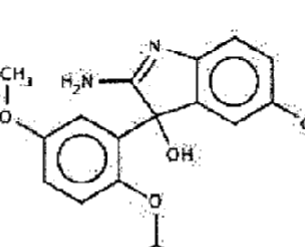
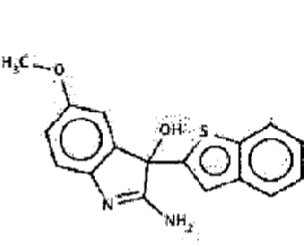
 Compuesto 85 *	 C Compuesto 86 *****	 Compuesto 87 *****
 Compuesto 88 **	 Compuesto 89 *****	 Compuesto 90 *****
 Compuesto 91 *****	 Compuesto 92 *****	 Compuesto 93 *****

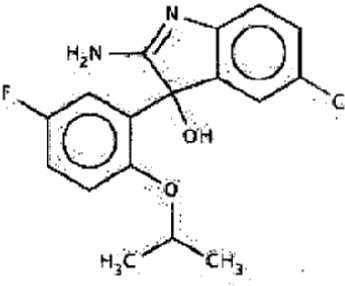
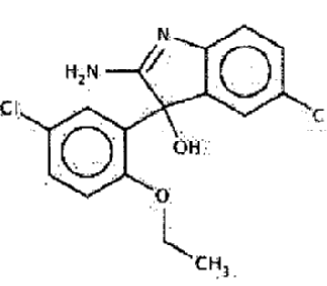
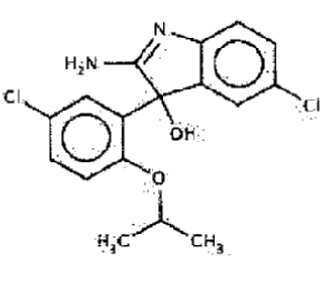
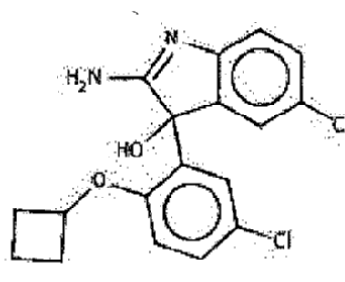
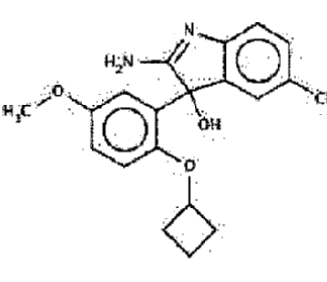
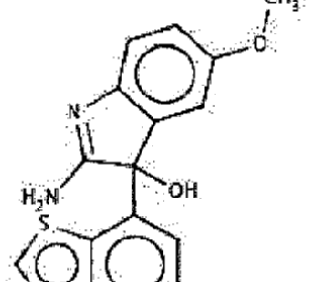
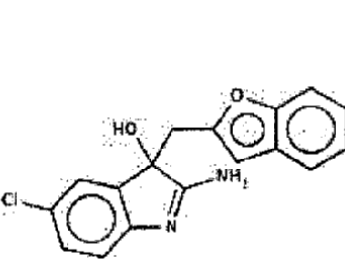
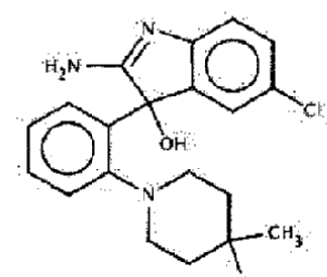
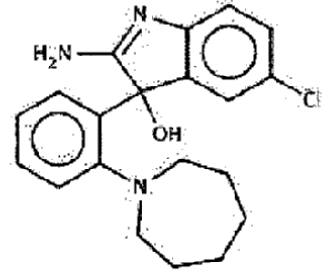
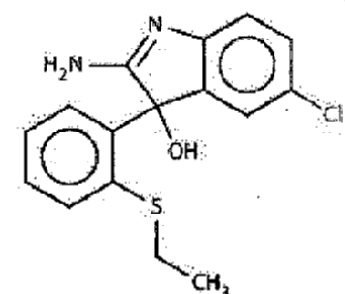
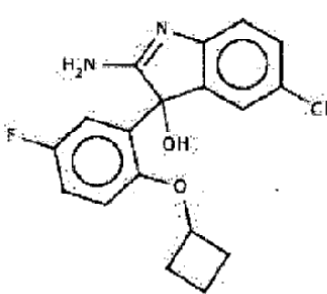
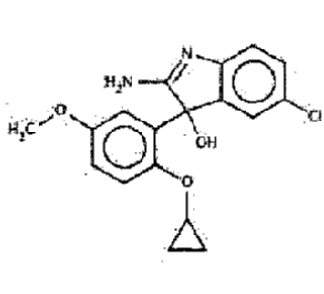
 Compuesto 94 **	 Compuesto 95 ****	 Compuesto 96 *****
 Compuesto 97 *****	 Compuesto 98 ****	 Compuesto 99 *
 Compuesto 100 *	 Compuesto 101 *	 Compuesto 102 *
 Compuesto 103 *	 Compuesto 104 ****	

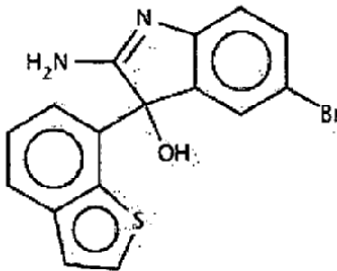
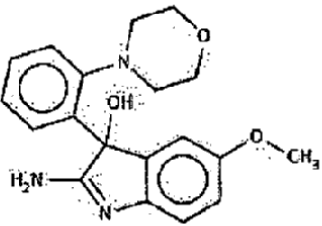
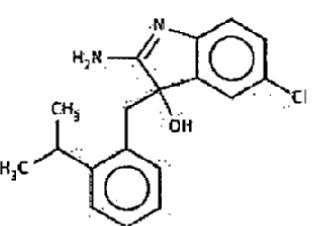
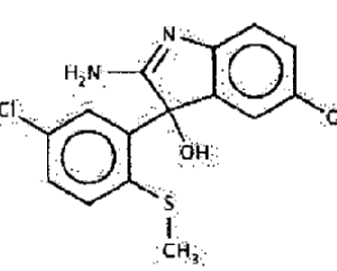
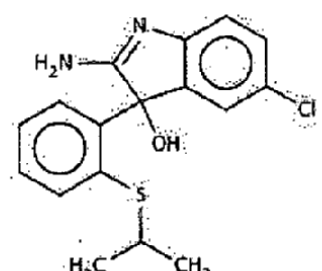
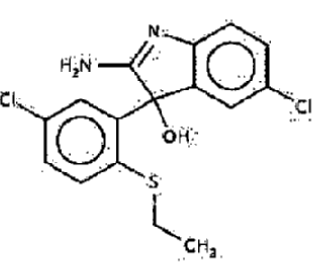
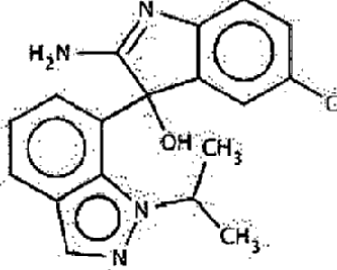
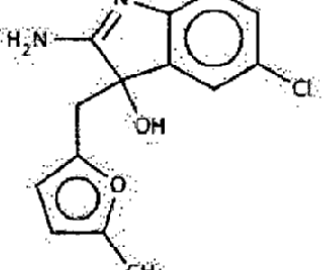
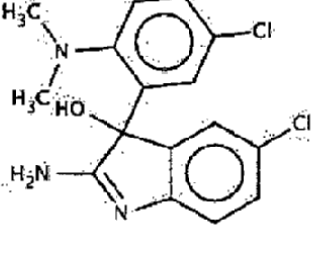
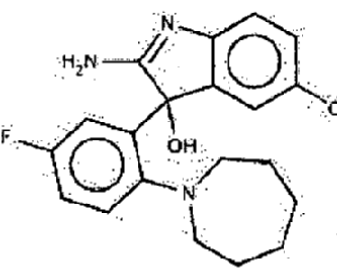
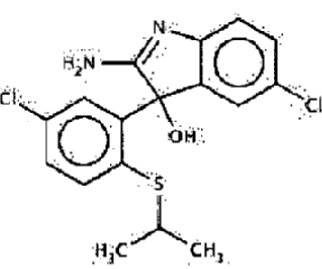
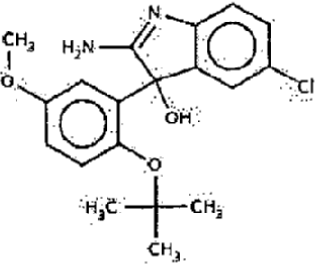
 Compuesto 106 ****	 Compuesto 107 ****	 Compuesto 108 ****
 Compuesto 109 *	 Compuesto 110 ***	 Compuesto 111 *****
 Compuesto 112 ****	 Compuesto 113 ****	 Compuesto 114 ****
 Compuesto 115 *****	 Compuesto 116 ****	 Compuesto 117 ****

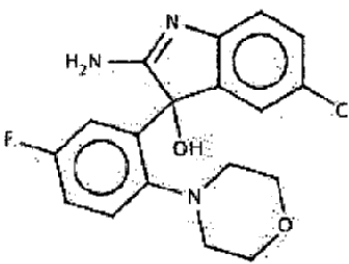
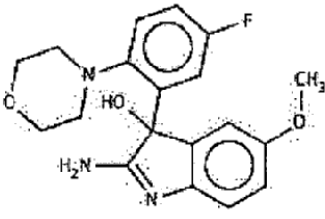
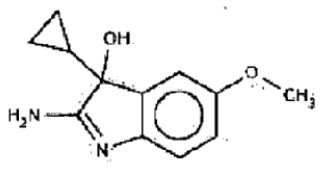
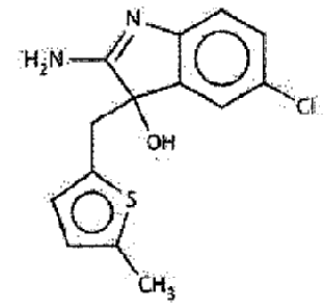
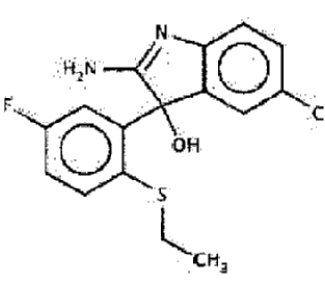
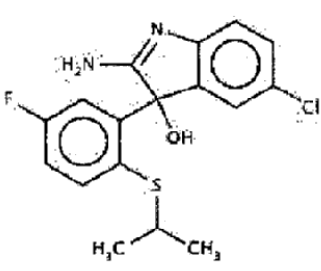
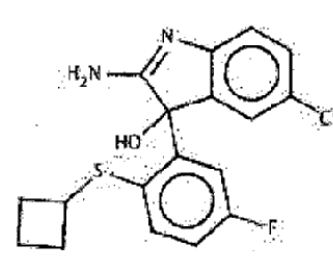
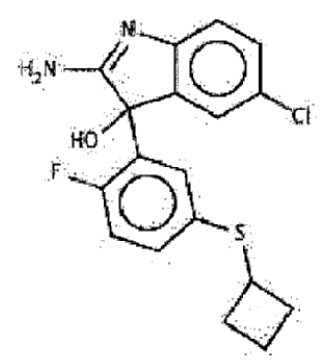
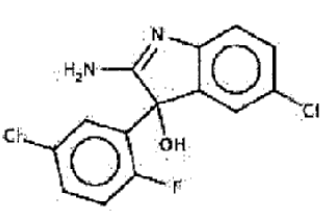
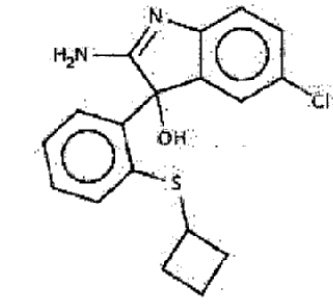
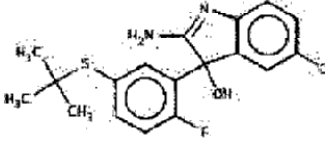
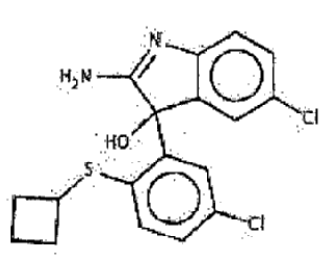
 Compuesto 118 ****	 Compuesto 119 *****	 Compuesto 120 ***
 Compuesto 121 *****	 Compuesto 122 ****	 Compuesto 123 *****
 Compuesto 124 ****		 Compuesto 126 ****
 Compuesto 127 ***	 Compuesto 128 *****	 Compuesto 129 ****

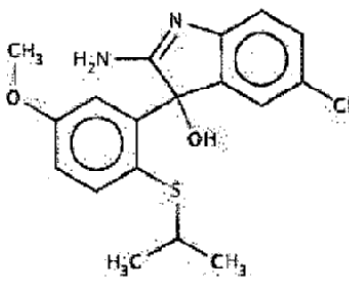
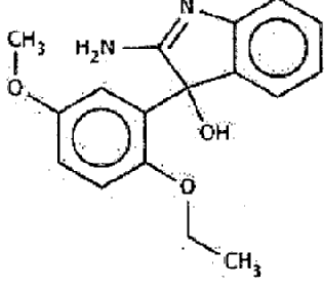
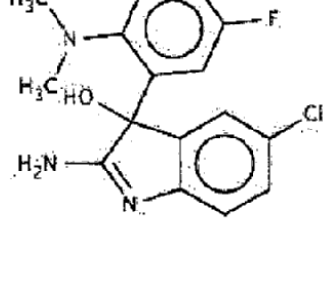
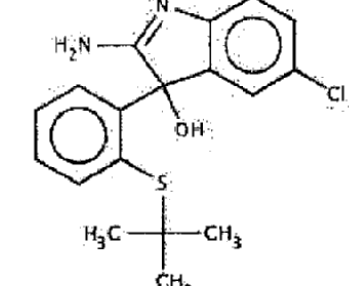
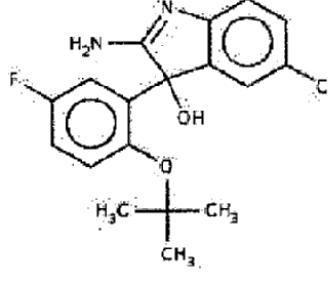
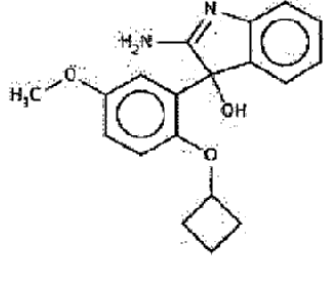
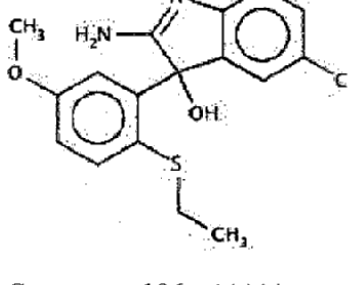
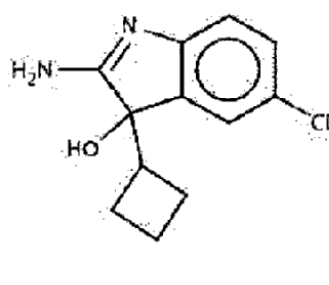
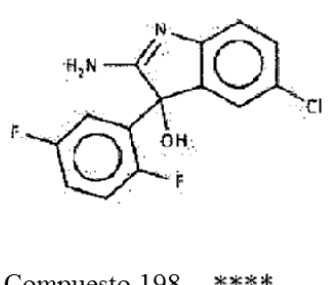
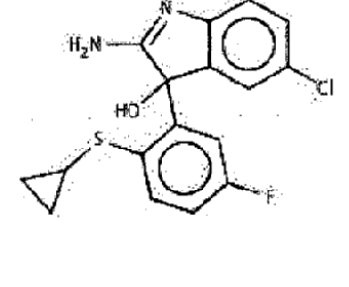
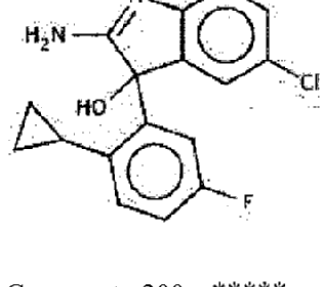
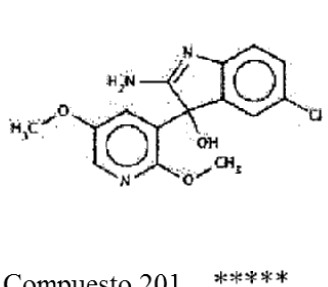
 Compuesto 130 ****	 Compuesto 131 *****	 Compuesto 132 *****
 Compuesto 133 *****	 Compuesto 134 *****	 Compuesto 135 *****
 Compuesto 136 *****	 Compuesto 137 ****	 Compuesto 138 ****
 Compuesto 139 *****	 Compuesto 140 *****	 Compuesto 141 *****

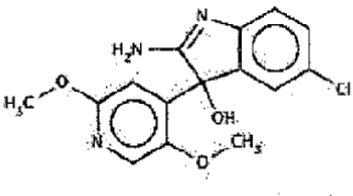
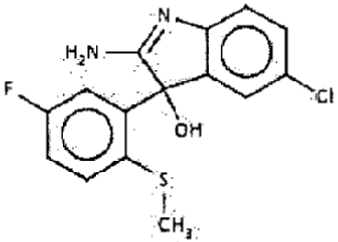
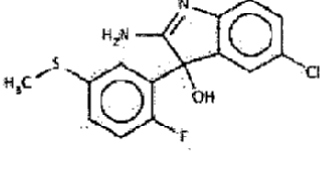
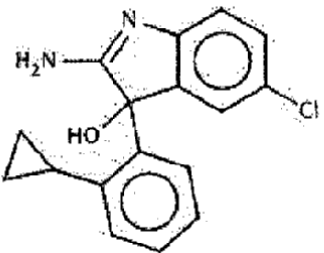
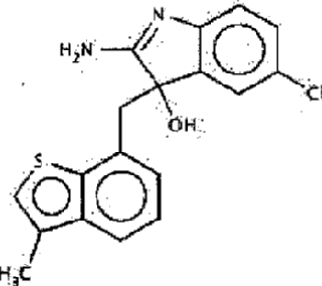
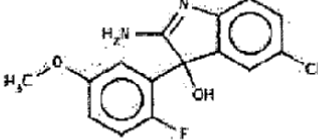
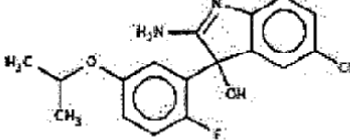
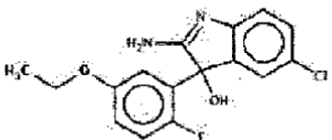
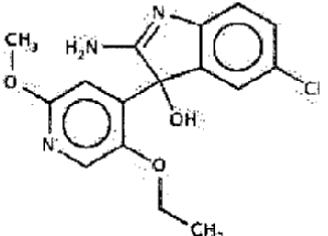
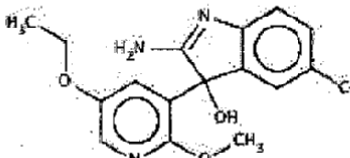
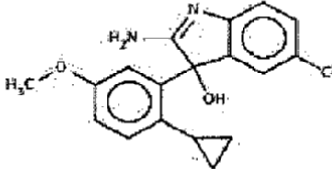
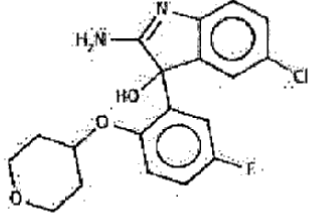
 Compuesto 142 *****	 Compuesto 143 *****	 Compuesto 144 *****
 Compuesto 145 *****	 Compuesto 146 *****	 Compuesto 147 *****
 Compuesto 148 *****	 Compuesto 149 ***	 Compuesto 150 *****
 Compuesto 151 *****	 Compuesto 152 *****	 Compuesto 153 *****

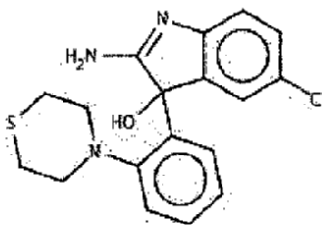
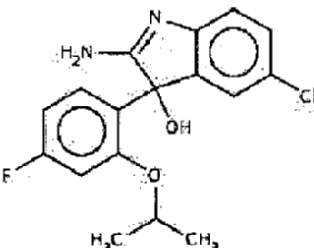
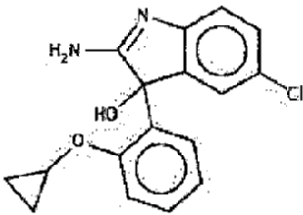
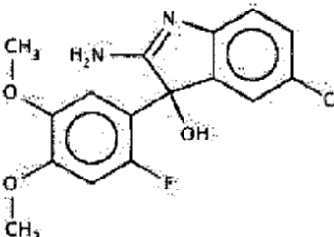
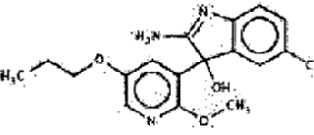
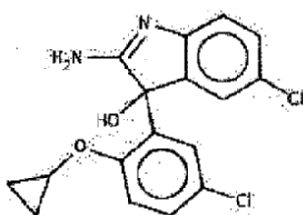
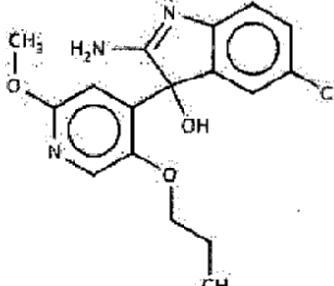
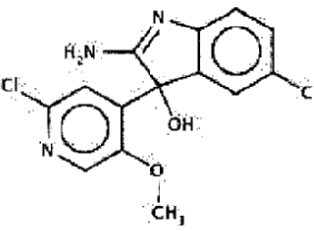
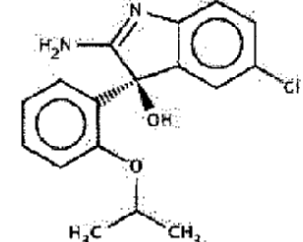
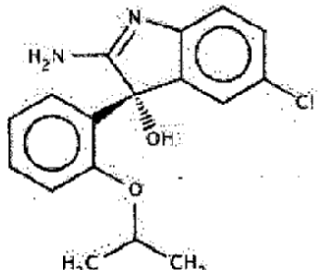
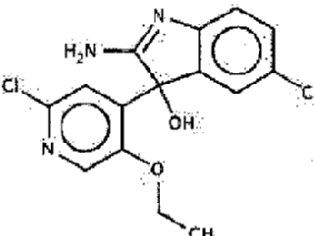
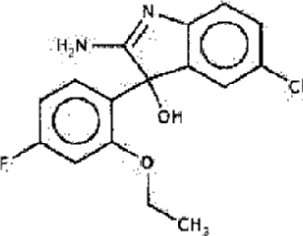
 Compuesto 154 *****	 Compuesto 155 *****	 Compuesto 156 *****
 Compuesto 157 *****	 Compuesto 158 *****	 Compuesto 159 *****
 Compuesto 160 *****	 Compuesto 161	 Compuesto 162 *****
 Compuesto 163 *****	 Compuesto 164 *****	 Compuesto 165 *****

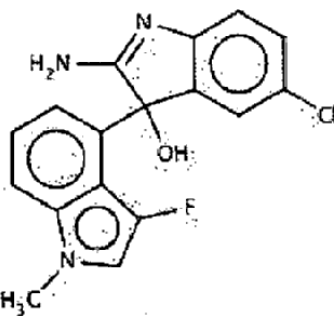
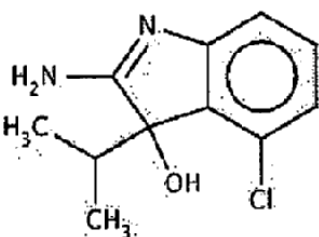
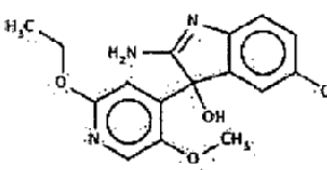
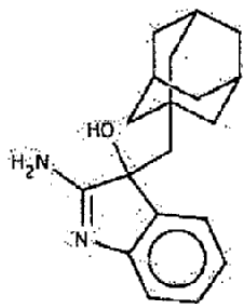
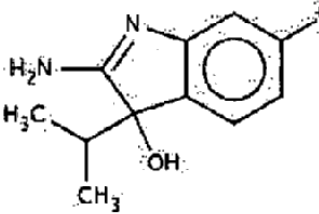
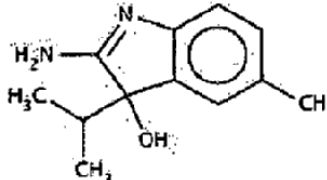
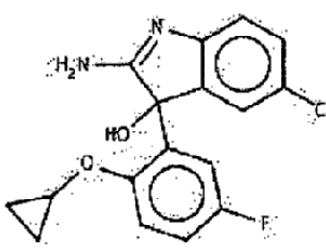
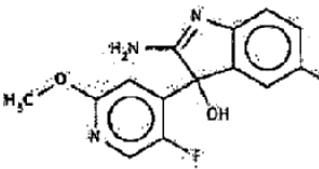
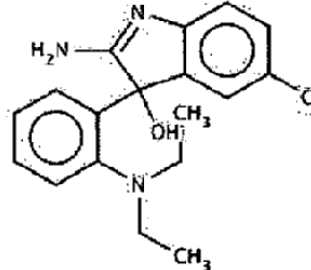
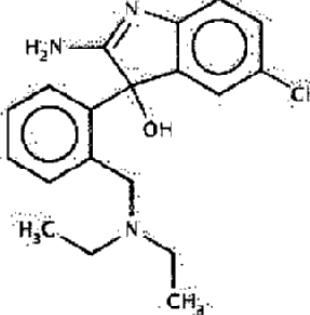
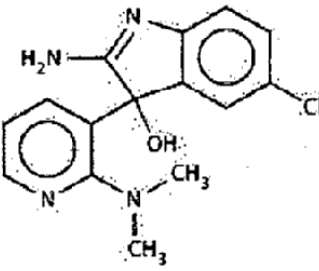
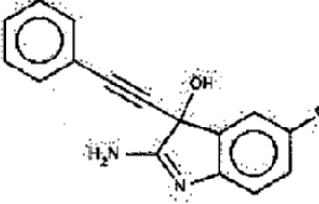
 Compuesto 166 *****	 Compuesto 167 *****	 Compuesto 168 *****
 Compuesto 169 *****	 Compuesto 170 *****	 Compuesto 171 *****
 Compuesto 172 ***	 Compuesto 173 *****	 Compuesto 174 *****
 Compuesto 175 *****	 Compuesto 176 *****	 Compuesto 177 *****

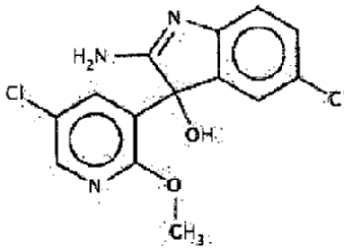
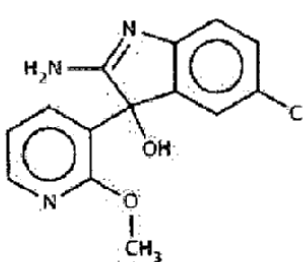
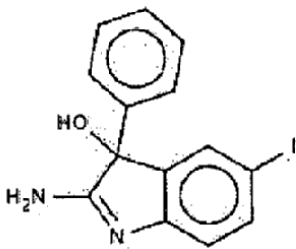
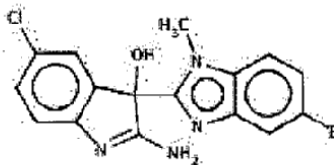
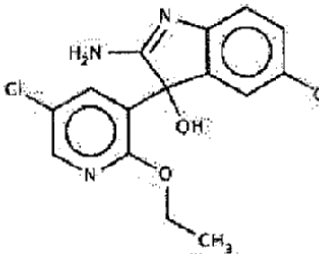
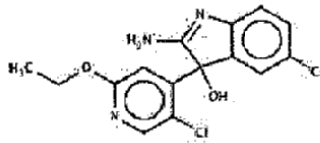
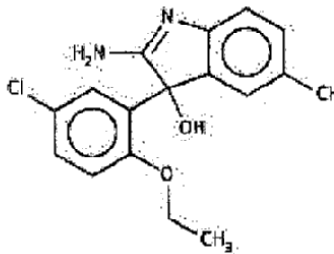
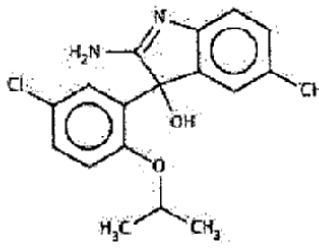
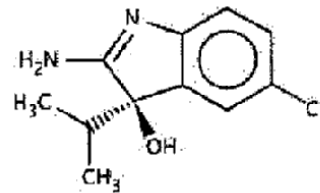
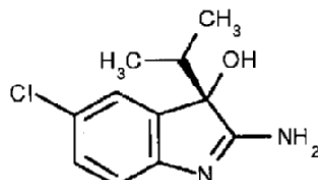
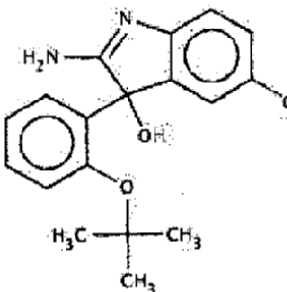
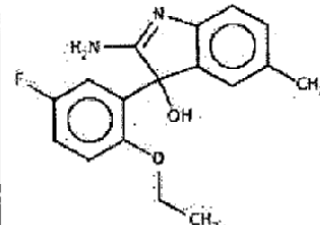
 Compuesto 178 *****	 Compuesto 179 ****	 Compuesto 180 ****
 Compuesto 181 *****	 Compuesto 182 *****	 Compuesto 183 *****
 Compuesto 184 *****	 Compuesto 185 *****	 Compuesto 186 *****
 Compuesto 187 *****	 Compuesto 188 ****	 Compuesto 189 *****

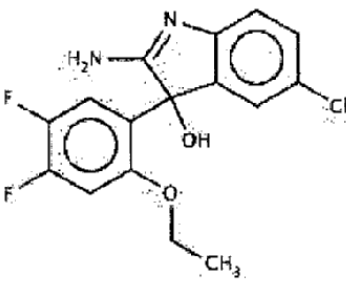
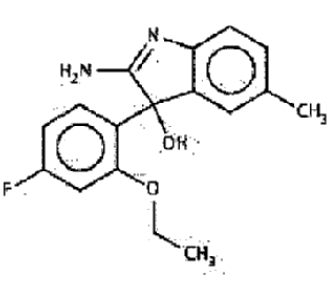
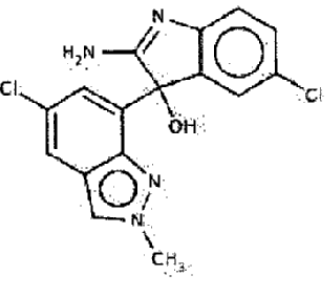
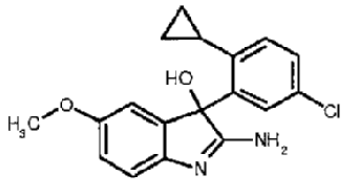
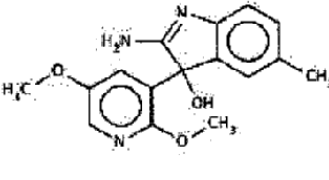
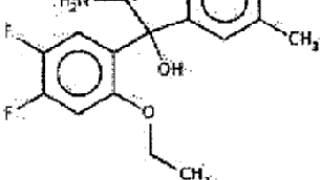
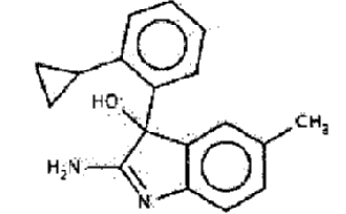
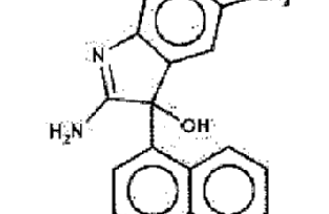
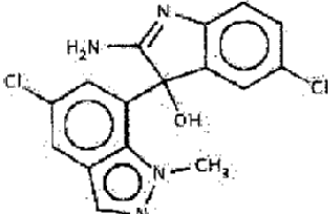
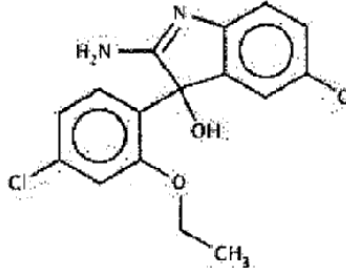
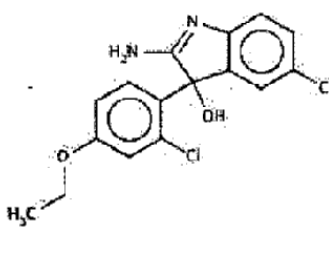
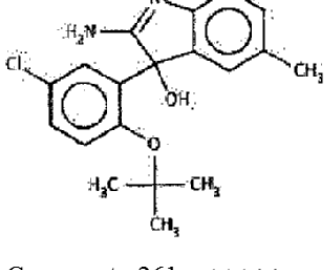
 Compuesto 190 *****	 Compuesto 191 *****	 Compuesto 192 *****
 Compuesto 193 *****	 Compuesto 194 *****	 Compuesto 195 *****
 Compuesto 196 *****	 Compuesto 197 *****	 Compuesto 198 *****
 Compuesto 199 *****	 Compuesto 200 *****	 Compuesto 201 *****

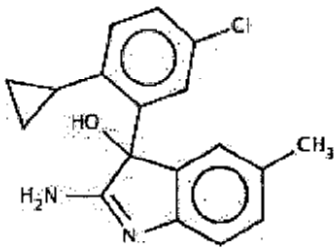
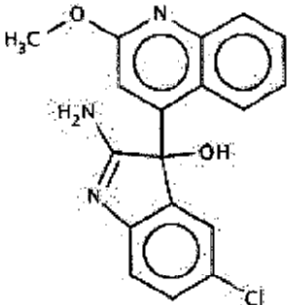
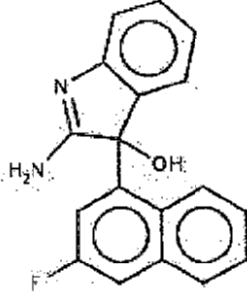
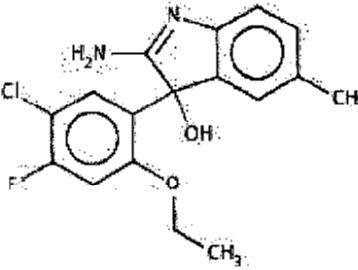
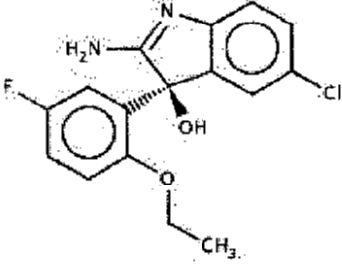
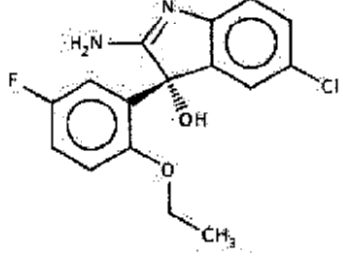
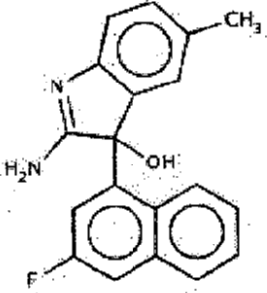
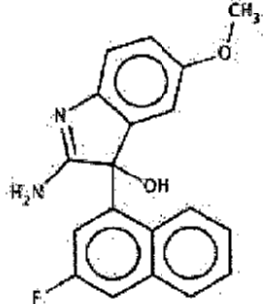
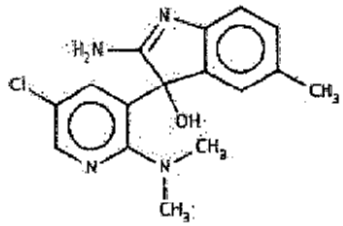
 Compuesto 202 *****	 Compuesto 203 *****	 Compuesto 204 *****
 Compuesto 205 *****	 Compuesto 206 *****	 Compuesto 207 *****
 Compuesto 208 *****	 Compuesto 209 *****	 Compuesto 210 *****
 Compuesto 211 *****	 Compuesto 212 *****	 Compuesto 213 *****

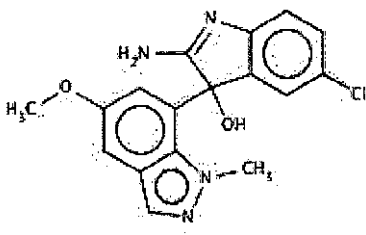
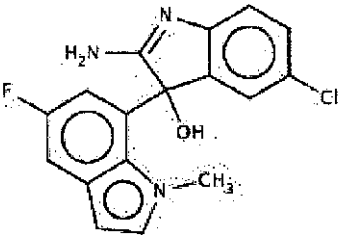
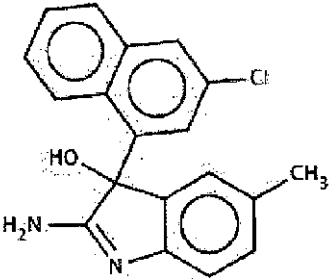
 Compuesto 214 *****	 Compuesto 215 *****	 Compuesto 216 *****
 Compuesto 217 *****	 Compuesto 218 *****	 Compuesto 219 *****
 Compuesto 220 *****	 Compuesto 221 *****	 Compuesto 222 *****
 Compuesto 223 *****	 Compuesto 224 *****	 Compuesto 225 *****

 Compuesto 226 ****	 Compuesto 227 ****	 Compuesto 228 *****
 Compuesto 229 ****	 Compuesto 230 ****	 Compuesto 231 ****
 Compuesto 232 *****	 Compuesto 233 ****	 Compuesto 234 *****
 Compuesto 235	 Compuesto 236 ****	 Compuesto 237 **

 Compuesto 238 *****	 Compuesto 239 *****	 Compuesto 240
 Compuesto 241 *****	 Compuesto 242 *****	 Compuesto 243 *****
 Compuesto 244 *****	 Compuesto 245 *****	 Compuesto 246 *****
 Compuesto 247 *****	 Compuesto 248 *****	 Compuesto 249 *****

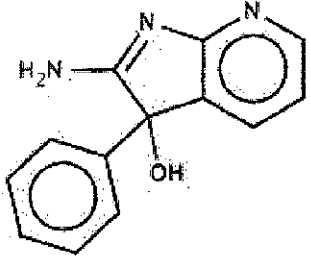
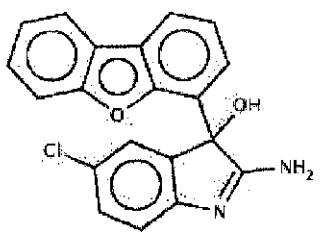
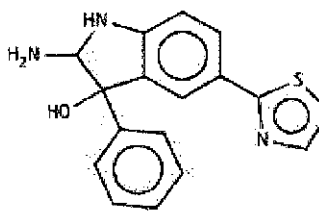
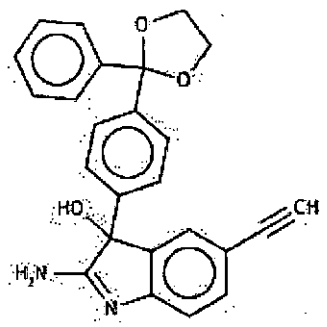
 Compuesto 250 *****	 Compuesto 251 *****	 Compuesto 252 *****
 Compuesto 253 *****	 Compuesto 254 *****	 Compuesto 255 *****
 Compuesto 256 *****	 Compuesto 257 *****	 Compuesto 258 *****
 Compuesto 259 *****	 Compuesto 260 ****	 Compuesto 261 *****

 Compuesto 262 *****	 Compuesto 263 *****	 Compuesto 264 *****
 Compuesto 265 *****	 Compuesto 266 *****	 Compuesto 267 *****
 Compuesto 268 *****	 Compuesto 269 *****	 Compuesto 270 *****

 Compuesto 271 ****	 Compuesto 272 ****	 Compuesto 273 *****
---	--	--

* representa Cl_{50} de menos de 15 μM a 5 μM ; ** representa Cl_{50} de menos de 5 μM a 1 μM ; *** representa Cl_{50} de menos de 1 μM a 500 nM; **** representa Cl_{50} de menos de 500 nM a 100 nM; ***** representa Cl_{50} de menos de 100 nM a 1 nM. Los valores de Cl_{50} indicados se determinaron con respecto a reducciones en la parasitemia observada para la cepa 3D7 de *P. falciparum*.

Tabla 1a: Compuestos desvelados en el presente documento, pero no englobados por la invención, con valores de Cl_{50} indicados (véase la leyenda de la tabla)

 Compuesto 66 *	 Compuesto 69 *****	 Compuesto 105 *****
 Compuesto 125 *****		

* representa Cl_{50} de menos de 15 μM a 5 μM ; ** representa Cl_{50} de menos de 5 μM a 1 μM ; *** representa Cl_{50} de menos de 1 μM a 500 nM; **** representa Cl_{50} de menos de 500 nM a 100 nM; ***** representa Cl_{50} de menos de 100 nM a 1 nM. Los valores de Cl_{50} indicados se determinaron con respecto a reducciones en la parasitemia

observada para la cepa 3D7 de *P. falciparum*.

Los compuestos de la invención pueden estar presentes en forma de sales farmacéuticamente aceptables. Para su uso en medicinas, las sales de los compuestos de la invención se refieren a “sales farmacéuticamente aceptables” no tóxicas. Las formas de sales farmacéuticamente aceptables incluyen sales ácidas/aniónicas o básicas/catiónicas farmacéuticamente aceptables.

Las sales ácidas/aniónicas farmacéuticamente aceptables incluyen las sales acetato, bencenosulfonato, benzoato, bicarbonato, bitartrato, bromuro, calcio edetato, camsilato, carbonato, cloruro, citrato, diclorhidrato, edetato, edisilato, estolato, esilato, fumarato, gluceptato, gluconato, glutamato, glicilarsanilato, hexilresorcinato, bromhidrato, clorhidrato, hidroxinaftoato, yoduro, isetionato, lactato, lactobionato, malato, maleato, malonato, mandelato, mesilato, metilsulfato, mucato, napsilato, nitrato, pamoato, pantotenato, fosfato/difosfato, poligalacturonato, salicilato, estearato, subacetato, succinato, sulfato, hidrogenosulfato, tannato, tartrato, teoclato, tosilato y triyoduro.

Las sales básicas/catiónicas farmacéuticamente aceptables incluyen las sales de sodio, potasio, calcio, magnesio, dietanolamina, N-metil-D-glucamina, L-lisina, L-arginina, amonio, etanolamina, piperazina y trietanolamina.

Los compuestos desvelados pueden usarse solos (es decir, como monoterapia) o en combinación con otro agente terapéutico eficaz para tratar malaria.

Alternativamente, una composición farmacéutica de la invención puede comprender un compuesto antipalúdico desvelado en el presente documento o una sal farmacéutica del mismo, como el único agente farmacéuticamente activo en la composición farmacéutica. Los compuestos antipalúdicos desvelados pueden usarse solos o en una terapia de combinación con uno o más agentes adicionales para el tratamiento de la malaria.

Una composición farmacéutica de la invención puede comprender, alternativamente o además de un compuesto antipalúdico desvelado en el presente documento, una sal farmacéuticamente aceptable de un compuesto antipalúdico desvelado en el presente documento o un profármaco o metabolito farmacéuticamente activo de un compuesto o sal tal y uno o más vehículos farmacéuticamente aceptables para el mismo. Alternativamente, una composición farmacéutica de la invención puede comprender un compuesto antipalúdico desvelado en el presente documento o una sal farmacéutica del mismo como el único agente farmacéuticamente activo en la composición farmacéutica.

La invención incluye el uso de compuestos en el tratamiento de la malaria en un sujeto en necesidad de los mismos administrando al sujeto una cantidad eficaz de un compuesto antipalúdico desvelado en el presente documento o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo o una composición del mismo (por ejemplo, una composición farmacéutica que comprende un compuesto antipalúdico y un vehículo farmacéuticamente aceptable). Los compuestos desvelados en el presente documento pueden usarse en el tratamiento de la malaria. Así, en una realización, la invención se refiere al uso de un compuesto desvelado en el presente documento para el tratamiento de la malaria en un sujeto en necesidad del mismo. En otras realizaciones, la invención se refiere al uso de un compuesto desvelado en el presente documento en el tratamiento de la malaria y el uso de un compuesto desvelado en el presente documento en la fabricación de un medicamento para el tratamiento de la malaria. Como se usa en el presente documento, “tratar” o “tratamiento” incluye tanto tratamiento terapéutico como profiláctico. El tratamiento terapéutico incluye reducir los síntomas asociados a una enfermedad o afección y/o aumentar la longevidad de un sujeto con la enfermedad o afección. El tratamiento profiláctico incluye retrasar la aparición de una enfermedad o afección en un sujeto en riesgo de desarrollar la enfermedad o afección o reducir la probabilidad de que un sujeto desarrolle entonces la enfermedad o afección en un sujeto que está en riesgo de desarrollar la enfermedad o afección.

Como se usa en el presente documento, una “cantidad eficaz” es una cantidad suficiente para lograr un efecto deseado en las condiciones de administración, *in vitro*, *in vivo* o *ex vivo*, tal como, por ejemplo, una cantidad suficiente para tratar malaria en un sujeto. La eficacia de un compuesto puede determinarse por métodos adecuados conocidos por aquellos expertos en la materia que incluyen aquellos descritos en el presente documento.

Como se define en el presente documento, una “cantidad terapéuticamente eficaz” es una cantidad suficiente para lograr un efecto terapéutico o profiláctico deseado en un sujeto en necesidad del mismo en las condiciones de administración, tales como, por ejemplo, una cantidad suficiente para tratar la malaria en un sujeto. La eficacia de una terapia puede determinarse por métodos adecuados conocidos por aquellos expertos en la materia.

Una realización de la invención incluye administrar un compuesto antipalúdico desvelado en el presente documento, o composición del mismo, en una terapia de combinación con uno o más agentes adicionales para el tratamiento de la malaria. Agentes para el tratamiento de la malaria incluyen quinina, atovacuona, cloroquina, cicloguanilo, hidroxiclороquina, amodiaquina, pirimetamina, sulfadoxina, proguanilo, mefloquina, halofantrina, pamaquina, primaquina, artemesinina, arteméter, artesunato, artenimol, lumefantrina, dihidroartemisinina, piperaquina, artéter, doxiciclina y clindamicina.

Los compuestos de la presente invención pueden prepararse y administrarse en una amplia variedad de formas de dosificación oral y parenteral. Así, los compuestos de la presente invención pueden administrarse mediante inyección, es decir, intravenosamente, intramuscularmente, intracutáneamente, subcutáneamente, intraduodenalmente o intraperitonealmente. Adicionalmente, los compuestos de la presente invención pueden administrarse intranasalmente o transdérmicamente. Será obvio para aquellos expertos en la materia que las siguientes formas de dosificación pueden comprender, como principio activo, tanto compuestos como una sal farmacéuticamente aceptable correspondiente de un compuesto de la presente invención.

Para preparar las composiciones farmacéuticas a partir de los compuestos de la presente invención, los vehículos farmacéuticamente aceptables pueden ser tanto sólidos como líquidos. Las preparaciones en forma sólida incluyen polvos, comprimidos, píldoras, cápsulas, sellos, supositorios y gránulos dispersables. Un vehículo sólido puede ser una o más sustancias que también pueden actuar de diluyentes, aromatizantes, solubilizantes, lubricantes, agentes de suspensión, aglutinantes, conservantes, agentes disgregantes de comprimidos o un material de encapsulamiento. En polvos, el vehículo es un sólido finamente dividido que está en una mezcla con el principio activo finamente dividido.

En comprimidos, el principio activo se mezcla con el vehículo que tiene las propiedades de unión necesarias en proporciones adecuadas y se compacta en la forma y tamaño deseado.

Los polvos y comprimidos contienen preferentemente de aproximadamente el uno a aproximadamente el setenta por ciento del principio activo. Vehículos adecuados son carbonato de magnesio, estearato de magnesio, talco, azúcar, lactosa, pectina, dextrina, almidón, gelatina, tragacanto, metilcelulosa, carboximetilcelulosa de sodio, una cera de bajo punto de fusión, manteca de cacao y similares. Pueden usarse comprimidos, polvos, sellos, pastillas para chupar, tiras de rápida fusión, cápsulas y píldoras como formas de dosificación sólidas que contienen el principio activo adecuado para administración por vía oral.

También son adecuados para administración enteral supositorios que consisten en una combinación del principio activo y una base de supositorio. Adecuadas como bases de supositorio son, por ejemplo, triglicéridos naturales o sintéticos, parafinas, polietilenglicoles o alcanoles superiores. También es posible usar cápsulas rectales de gelatina que contienen una combinación del principio activo y un material de base; materiales adecuados de base son, por ejemplo, triglicéridos líquidos, polietilenglicoles o hidrocarburos de parafina. Para preparar supositorios, una cera de bajo punto de fusión, tal como una mezcla de glicéridos de ácidos grasos o manteca de cacao, se funde primero y el principio activo se dispersa homogéneamente en su interior, como agitando. La mezcla homogénea fundida se vierte entonces en moldes de tamaño conveniente, se dejan enfriar, y así solidificar.

Las preparaciones en forma líquida incluyen disoluciones, suspensiones, enemas de retención y emulsiones, por ejemplo, agua o disoluciones de propilenglicol en agua. Para inyección parenteral, las preparaciones líquidas pueden formularse en disolución en disolución de polietilenglicol acuosa.

Las disoluciones acuosas adecuadas para administración por vía oral pueden prepararse disolviendo el principio activo en agua y añadiendo colorantes, aromas, estabilizantes y espesantes adecuados según se desee. Pueden prepararse suspensiones acuosas para administración por vía oral dispersando el principio activo finamente dividido en agua con material viscoso, tal como gomas naturales o sintéticas, resinas, metilcelulosa, carboximetilcelulosa de sodio y otros agentes de suspensión muy conocidos.

La composición farmacéutica está preferentemente en forma de dosificación unitaria. En tal forma, la composición se subdivide en dosis unitarias que contienen cantidades apropiadas del principio activo. La forma de dosificación unitaria puede ser una preparación envasada, conteniendo el envase cantidades discretas de, por ejemplo, comprimidos, polvos y cápsulas en viales o ampollas. La forma de dosificación unitaria también pueden ser un comprimido, sello, cápsula o pastilla para chupar, o puede ser la cantidad apropiada de cualquiera de estos en forma envasada.

Las dosificaciones pueden variarse dependiendo de los requisitos del paciente, la gravedad de la afección que está tratándose y el compuesto que se emplea. La determinación de la dosificación apropiada para una situación particular está dentro de la experiencia en la materia. La composición farmacéutica también puede contener, si se desea, otros agentes terapéuticos compatibles.

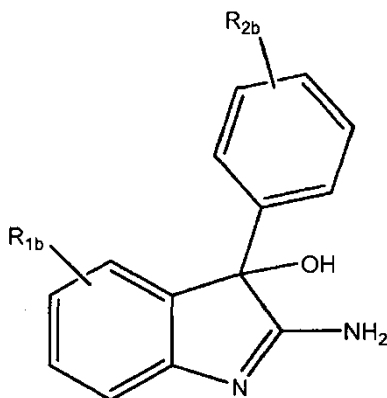
MÉTODOS SINTÉTICOS

Como se describe en el presente documento, se ha encontrado que los compuestos de 2-aminoindol de la invención pueden producirse aminando un compuesto de 2-oxindol con terc-butildimetilsililamina (TBDMSNH₂), por ejemplo, en presencia de SnCl₄ y un agente seleccionado de trietilamina, N-etildisopropilamina o N-metilmorfolina (NMM). También se ha descubierto que aminar los compuestos de 2-oxindol con TBDMSNH₂ preserva la estereoespecificidad. Así, en otra realización, la invención se refiere a métodos de aminación de un compuesto de 2-oxindol para producir un compuesto de 2-aminoindol usando terc-butildimetilsililamina (TBDMSNH₂) en presencia de SnCl₄ y un agente seleccionado de trietilamina, N-etildisopropilamina o N-metilmorfolina (NMM). Esquemas

representativos para un método tal se describen en el presente documento en los Ejemplos 8-10, Esquemas 20-22.

En una realización particular, TBDMSNH₂ se usa en un método enantioselectivo de preparación de un 2-aminoindol. Un esquema representativo para un método tal se describe en el presente documento en el Ejemplo 10, Esquema 22.

En una realización, la invención se refiere a un método de preparación de un compuesto representado por la fórmula VII:



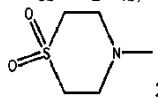
(VII),

o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, en la que

cada R_{1b} está seleccionado independientemente de hidrógeno, halógeno (por ejemplo, flúor, cloro, bromo, yodo), nitro, ciano, hidroxilo, alquilo (C₁-C₆), alqueno (C₁-C₆), alquino (C₁-C₆), alcoxi (C₁-C₆), arilo, heteroarilo, cicloalquilo, heterociclilo, arilalquilo (C₁-C₃), heteroarilalquilo (C₁-C₃), cicloalquilalquilo (C₁-C₃), heterociclicilalquilo (C₁-C₃), hidroxialquilo (C₁-C₃), N(R_{3b})₂, C(=NOH)NH₂, NR_{3b}CON(R_{3b})₂, CON(R_{3b})₂, CO₂R_{3b}, COR_{4b}, OC(O)R_{3b}, SO₂N(R_{3b})₂, SO₂R_{4b}, NR_{3b}COR_{4b}, NR_{3b}CO₂R_{4b}, NR_{3b}SO₂R_{4b} y OC(=O)N(R_{3b})₂, cada uno opcionalmente sustituido con uno o más grupos representados por R_{2b};

cada R_{2b} está seleccionado independientemente de halógeno (por ejemplo, flúor, cloro, bromo, yodo), nitro, ciano, hidroxilo, alquilo (C₁-C₄), haloalquilo (C₁-C₃), hidroxialquilo (C₁-C₄), alcoxi (C₁-C₄), haloalcoxi (C₁-C₄), arilo, haloarilo, cicloalquilo, arilalquilo (C₁-C₃), arilalcoxi (C₁-C₄), heterociclilo, N(R_{3b})₂, C(=NOH)NH₂, NR_{3b}CON(R_{3b})₂, CON(R_{3b})₂, CO₂R_{3b}, COR_{4b}, OC(O)R_{3b}, S, SO₂N(R_{3b})₂, SO₂R_{4b}, SR_{4b}, S-alquil (C₁-C₃)-cicloalquilo, NR_{3b}COR_{4b},

NR_{3b}CO₂R_{4b}, NR_{3b}SO₂R_{4b}, S(=O)R_{3b}, -O-cicloalquilo, -O-heterociclilo, adamantilo, OC(=O)N(R_{3b})₂, y



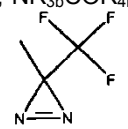
cada R_{3b} está seleccionado independientemente de hidrógeno, alquilo (C₁-C₁₀), arilo o arilalquilo (C₁-C₃), cada uno opcionalmente sustituido con halógeno (por ejemplo, flúor, cloro, bromo, yodo), alcoxi (C₁-C₃), alquilo (C₁-C₃), haloalquilo (C₁-C₃), haloalcoxi (C₁-C₃), ciano o nitro; y

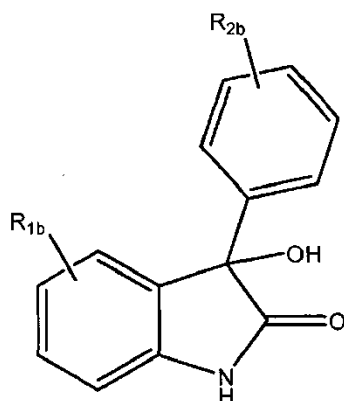
cada R_{4b} está seleccionado independientemente de hidrógeno, halógeno (por ejemplo, flúor, cloro, bromo, yodo), alquilo (C₁-C₁₀), alcoxi (C₁-C₁₀), arilo, arilalquilo (C₁-C₃), cicloalquilo o arilalcoxi (C₁-C₃), cada uno opcionalmente sustituido con halógeno (por ejemplo, flúor, cloro, bromo, yodo), alcoxi (C₁-C₃), alquilo (C₁-C₃), haloalquilo (C₁-C₃), haloalcoxi (C₁-C₃), ciano o nitro; y

R_{5b} es hidrógeno o C(=O)O-alquilo (C₁-C₃),

comprendiendo el método:

aminar un compuesto representado por la fórmula X:



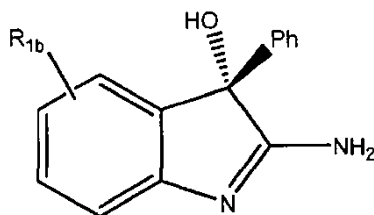


(X);

con terc-butildimetilsililamina (TBDMSN_H₂) en presencia de SnCl₄ y un agente seleccionado del grupo que comprende trietilamina, N-etildiisopropilamina o N-metilmorfolina (NMM), formando así el compuesto representado por la fórmula VII.

Un esquema representativo para un método tal se describe en el presente documento en el Ejemplo 8, Esquema 20.

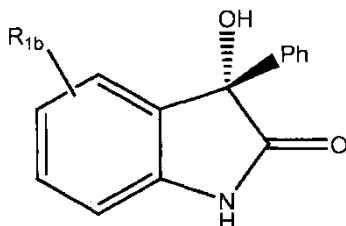
En una realización adicional, la invención se refiere a un método de preparación de un compuesto representado por la fórmula XVII:



(XVII),

en el que el método comprende:

aminar un compuesto representado por la fórmula XXI:



(XXI);

con terc-butildimetilsililamina (TBDMSN_H₂) en presencia de SnCl₄ y un agente seleccionado de trietilamina, N-etildiisopropilamina o N-metilmorfolina (NMM), formando así el compuesto representado por la fórmula XVII.

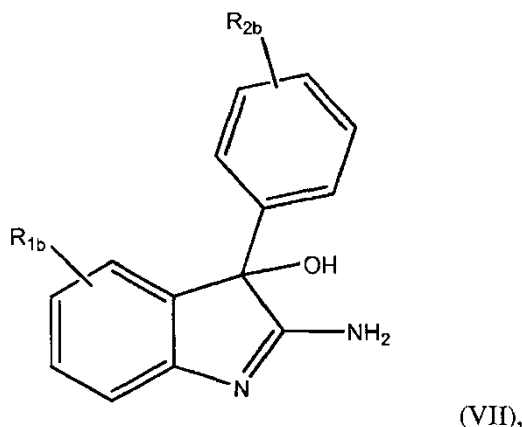
En una realización particular, la etapa de aminación en los métodos sintéticos descritos en el presente documento se realiza a una temperatura de aproximadamente 120 °C (por ejemplo, en un microondas) durante aproximadamente 40 a aproximadamente 60 minutos en presencia de tetrahidrofurano (THF).

Como una alternativa a la etapa de aminación enantioselectiva descrita en el presente documento, pueden emplearse técnicas y/o métodos de separación quiral para preparar enantiómeros de compuestos de 2-aminoindol. Técnicas y métodos de separación quiral adecuados incluyen, por ejemplo, diversas técnicas y métodos de separación por cromatografía muy conocidos. Una técnica y/o método apropiado de separación de enantiómeros de una mezcla racémica de un compuesto de 2-aminoindol desvelado en el presente documento puede determinarse fácilmente por aquellos expertos en la materia.

Un esquema representativo para un método tal se describe en el presente documento en el Ejemplo 10, Esquema 22.

Además de los métodos descritos anteriormente, pueden emplearse técnicas y/o métodos de cromatografía de fluidos supercríticos para preparar enantiómeros de compuestos de 2-aminoindol, como se describe en el Ejemplo 18.

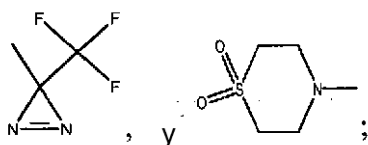
- 5 En otra realización, la presente invención es un método de preparación de un compuesto representado por la fórmula VII:



- 10 o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, en la que

cada R_{1b} está seleccionado independientemente de hidrógeno, halógeno (por ejemplo, flúor, cloro, bromo, yodo), nitro, ciano, hidroxilo, alquilo (C_1-C_6), alqueno (C_1-C_6), alquino (C_1-C_6), alcoxi (C_1-C_6), arilo, heteroarilo, cicloalquilo, heterociclico, arilalquilo (C_1-C_3), heteroarilalquilo (C_1-C_3), cicloalquilalquilo (C_1-C_3), heterociclilalquilo (C_1-C_3), hidroxialquilo (C_1-C_3), $N(R_{3b})_2$, $C(=NOH)NH_2$, $NR_3CON(R_{3b})_2$, $CON(R_{3b})_2$, CO_2R_{3b} , COR_{4b} , $OC(O)R_{3b}$, $SO_2N(R_{3b})_2$, SO_2R_{4b} , NR_3COR_{4b} , $NR_3CO_2R_{4b}$, $NR_3SO_2R_{4b}$ y $OC(=O)N(R_{3b})_2$, cada uno opcionalmente sustituido con uno o más grupos representados por R_{2b} ;

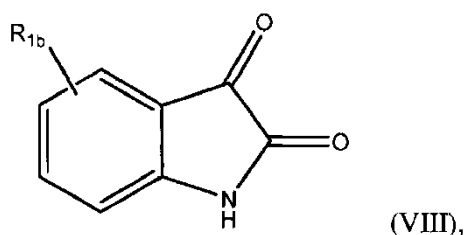
cada R_{2b} está seleccionado independientemente de halógeno (por ejemplo, flúor, cloro, bromo, yodo), nitro, ciano, hidroxilo, alquilo (C_1-C_4), haloalquilo (C_1-C_3), hidroxialquilo (C_1-C_4), alcoxi (C_1-C_4), haloalcoxi (C_1-C_4), arilo, haloarilo, cicloalquilo, arilalquilo (C_1-C_3), arilalcoxi (C_1-C_4), heterociclico, $N(R_{3b})_2$, $C(=NOH)NH_2$, $NR_3CON(R_{3b})_2$, $CON(R_{3b})_2$, CO_2R_{3b} , COR_{4b} , $OC(O)R_{3b}$, S , $SO_2N(R_{3b})_2$, SO_2R_{4b} , SR_{4b} , S -alquil (C_1-C_3)-cicloalquilo, NR_3COR_{4b} , $NR_3CO_2R_{4b}$, $NR_3SO_2R_{4b}$, $S(=O)R_{3b}$, $-O$ -cicloalquilo, $-O$ -heterociclico, adamantilo, $OC(=O)N(R_{3b})_2$,



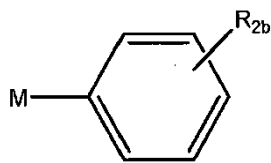
cada R_{3b} está seleccionado independientemente de hidrógeno, alquilo (C_1-C_{10}), arilo o arilalquilo (C_1-C_3), cada uno opcionalmente sustituido con halógeno (por ejemplo, flúor, cloro, bromo, yodo), alcoxi (C_1-C_3), alquilo (C_1-C_3), haloalquilo (C_1-C_3), haloalcoxi (C_1-C_3), ciano o nitro; y

cada R_{4b} está seleccionado independientemente de hidrógeno, halógeno (por ejemplo, flúor, cloro, bromo, yodo), alquilo (C_1-C_{10}), alcoxi (C_1-C_{10}), arilo, arilalquilo (C_1-C_3), cicloalquilo o arilalcoxi (C_1-C_3), cada uno opcionalmente sustituido con halógeno (por ejemplo, flúor, cloro, bromo, yodo), alcoxi (C_1-C_3), alquilo (C_1-C_3), haloalquilo (C_1-C_3), haloalcoxi (C_1-C_3), ciano o nitro, que comprende:

- a) hacer reaccionar un compuesto representado por la fórmula VIII:



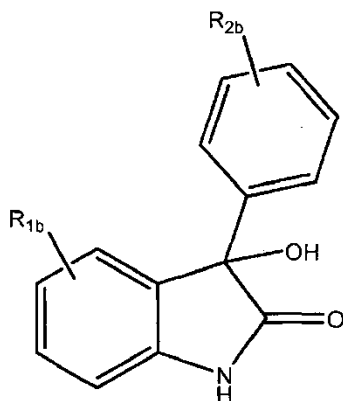
con un agente representado por la fórmula IX:



(IX),

en la que M es MgBr, Li o B(OH)₂,
formando así un compuesto representado por la fórmula X:

5



(X);

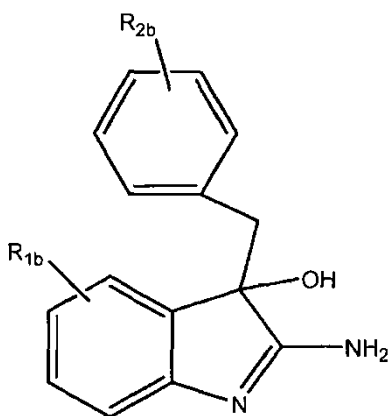
y
b) aminor el compuesto de fórmula X con terc-butildimetilsilamina (TBDMSNH₂) en presencia de SnCl₄ y
un agente seleccionado de trietilamina, N-etildisopropilamina o N-metilmorfolina (NMM), formando así el
compuesto representado por la fórmula VII.

10

Un esquema representativo para un método tal se describe en el presente documento en el Ejemplo 8, Esquema 20.

En otra realización, la presente invención es un método de preparación de un compuesto representado por la
fórmula XI:

15



(XI),

o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo,
en la que

20

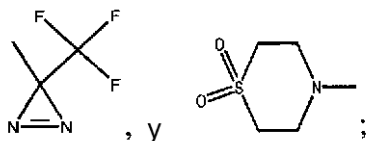
cada R_{1b} está seleccionado independientemente de hidrógeno, halógeno (por ejemplo, flúor, cloro, bromo,
yodo), nitro, ciano, hidroxilo, alquilo (C₁-C₆), alqueno (C₁-C₆), alquino (C₁-C₆), alcoxi (C₁-C₆), arilo, heteroarilo,
cicloalquilo, heterociclilo, arilalquilo (C₁-C₃), heteroarilalquilo (C₁-C₃), cicloalquilalquilo (C₁-C₃), heterociclicilalquilo
(C₁-C₃), hidroxialquilo (C₁-C₃), N(R_{3b})₂, C(=NOH)NH₂, NR_{3b}CON(R_{3b})₂, CON(R_{3b})₂, CO₂R_{3b}, COR_{4b}, OC(O)R_{3b},
SO₂N(R_{3b})₂, SO₂R_{4b}, NR_{3b}COR_{4b}, NR_{3b}CO₂R_{4b}, NR_{3b}SO₂R_{4b} y OC(=O)N(R_{3b})₂, cada uno opcionalmente
sustituido con uno o más grupos representados por R_{2b};

25

cada R_{2b} está seleccionado independientemente de halógeno (por ejemplo, flúor, cloro, bromo, yodo), nitro,
ciano, hidroxilo, alquilo (C₁-C₄), haloalquilo (C₁-C₃), hidroxialquilo (C₁-C₄), alcoxi (C₁-C₄), haloalcoxi (C₁-C₄), arilo,

30

haloarilo, cicloalquilo, arilalquilo (C_1-C_3), arilalcoxi (C_1-C_4), heterociclilo, $N(R_{3b})_2$, $C(=NOH)NH_2$, $NR_{3b}CON(R_{3b})_2$, $CON(R_{3b})_2$, CO_2R_{3b} , COR_{4b} , $OC(O)R_{3b}$, S, $SO_2N(R_{3b})_2$, SO_2R_{4b} , SR_{4b} , S-alquil (C_1-C_3)-cicloalquilo, $NR_{3b}COR_{4b}$, $NR_{3b}CO_2R_{4b}$, $NR_{3b}SO_2R_{4b}$, $S(=O)R_{3b}$, -O-cicloalquilo, -O-heterociclilo, adamantilo, $OC(=O)N(R_{3b})_2$,



5

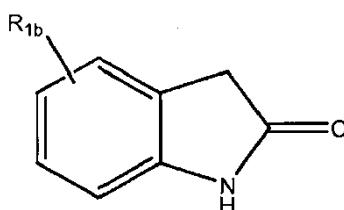
cada R_{3b} está seleccionado independientemente de hidrógeno, alquilo (C_1-C_{10}), arilo o arilalquilo (C_1-C_3), cada uno opcionalmente sustituido con halógeno (por ejemplo, flúor, cloro, bromo, yodo), alcoxi (C_1-C_3), alquilo (C_1-C_3), haloalquilo (C_1-C_3), haloalcoxi (C_1-C_3), ciano o nitro; y

10

cada R_{4b} está seleccionado independientemente de hidrógeno, halógeno (por ejemplo, flúor, cloro, bromo, yodo), alquilo (C_1-C_{10}), alcoxi (C_1-C_{10}), arilo, arilalquilo (C_1-C_3), cicloalquilo o arilalcoxi (C_1-C_3), cada uno opcionalmente sustituido con halógeno (por ejemplo, flúor, cloro, bromo, yodo), alcoxi (C_1-C_3), alquilo (C_1-C_3), haloalquilo (C_1-C_3), haloalcoxi (C_1-C_3), ciano o nitro, que comprende:

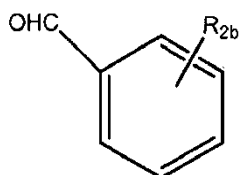
15

a) hacer reaccionar un compuesto representado por la fórmula XII:



(XII);

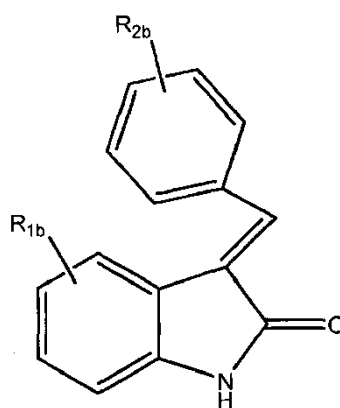
con un agente representado por la fórmula XIII:



20

(XIII);

formando así un compuesto representado por la fórmula XIV:

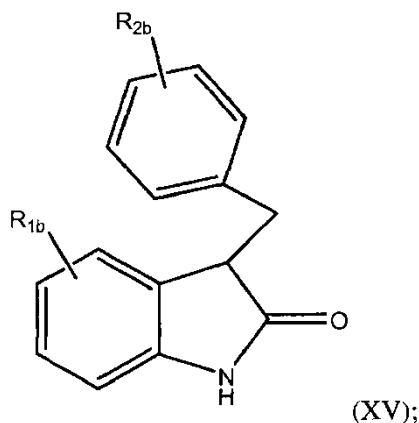


(XIV);

25

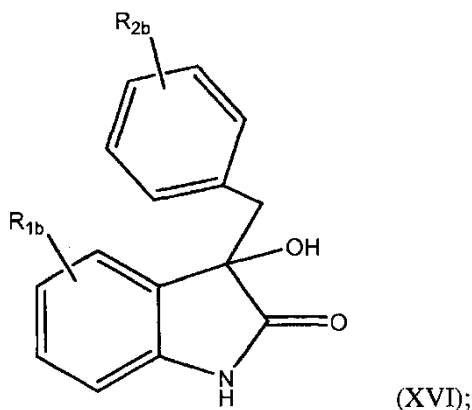
y

b) hacer reaccionar el compuesto de fórmula XIV con H_2 en presencia de Pd/C y, opcionalmente, Ph_2S , formando así el compuesto representado por la fórmula XV:



y

c) oxidar el compuesto de fórmula XV con peroximonosulfato de potasio (OXONE), formando así el compuesto representado por la fórmula XVI:

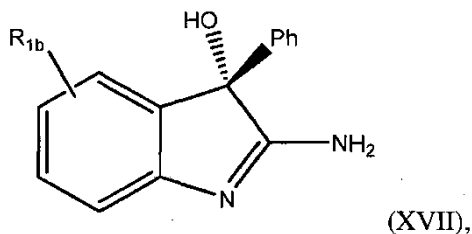


y

d) aminor el compuesto de fórmula XVI con terc-butildimetilsilamina (TBDMSNH₂) en presencia de SnCl₄ y un agente seleccionado de trietilamina, N-etildisopropilamina o N-metilmorfolina (NMM), formando así el compuesto representado por la fórmula XI.

Un esquema representativo para un método tal se describe en el presente documento en el Ejemplo 9, Esquema 21.

En otra realización, la presente invención es un método de preparación de un compuesto representado por la fórmula XVII:

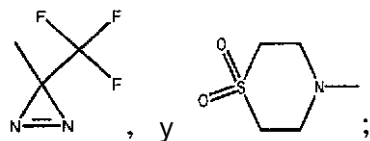


o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, en la que

cada R_{1b} está seleccionado independientemente de hidrógeno, halógeno (por ejemplo, flúor, cloro, bromo, yodo), nitro, ciano, hidroxilo, alquilo (C₁-C₆), alqueno (C₁-C₆), alquino (C₁-C₆), alcoxi (C₁-C₆), arilo, heteroarilo, cicloalquilo, heterociclilo, arilalquilo (C₁-C₃), heteroarilalquilo (C₁-C₃), cicloalquilalquilo (C₁-C₃), heterociclilalquilo (C₁-C₃), hidroxialquilo (C₁-C₃), N(R_{3b})₂, C(=NOH)NH₂, NR_{3b}CON(R_{3b})₂, CON(R_{3b})₂, CO₂R_{3b}, COR_{4b}, OC(O)R₃, SO₂N(R_{3b})₂, SO₂R_{4b}, NR₃COR₄, NR_{3b}CO₂R_{4b}, NR_{3b}SO₂R_{4b} y OC(=O)N(R_{3b})₂, cada uno opcionalmente sustituido con uno o más grupos representados por R_{2b};

cada R_{2b} está seleccionado independientemente de halógeno (por ejemplo, flúor, cloro, bromo, yodo), nitro, ciano, hidroxilo, alquilo (C₁-C₄), haloalquilo (C₁-C₃), hidroxialquilo (C₁-C₄), alcoxi (C₁-C₄), haloalcoxi (C₁-C₄), arilo,

haloarilo, cicloalquilo, arilalquilo (C_1-C_3), arilalcoxi (C_1-C_4), heterociclilo, $N(R_{3b})_2$, $C(=NOH)NH_2$, $NR_{3b}CON(R_{3b})_2$, $CON(R_{3b})_2$, CO_2R_{3b} , COR_{4b} , $OC(O)R_{3b}$, S, $SO_2N(R_{3b})_2$, SO_2R_{4b} , SR_{4b} , S-alquil (C_1-C_3)-cicloalquilo, $NR_{3b}COR_{4b}$, $NR_{3b}CO_2R_{4b}$, $NR_{3b}SO_2R_{4b}$, $S(=O)R_{3b}$, -O-cicloalquilo, -O-heterociclilo, adamantilo, $OC(=O)N(R_3)_2$,



5

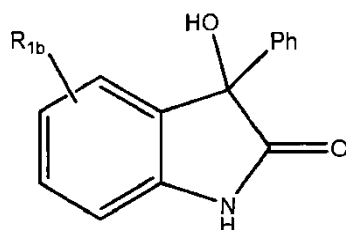
cada R_{3b} está seleccionado independientemente de hidrógeno, alquilo (C_1-C_{10}), arilo o arilalquilo (C_1-C_3), cada uno opcionalmente sustituido con halógeno (por ejemplo, flúor, cloro, bromo, yodo), alcoxi (C_1-C_3), alquilo (C_1-C_3), haloalquilo (C_1-C_3), haloalcoxi (C_1-C_3), ciano o nitro; y

10

cada R_{4b} está seleccionado independientemente de hidrógeno, halógeno (por ejemplo, flúor, cloro, bromo, yodo), alquilo (C_1-C_{10}), alcoxi (C_1-C_{10}), arilo, arilalquilo (C_1-C_3), cicloalquilo o arilalcoxi (C_1-C_3), cada uno opcionalmente sustituido con halógeno (por ejemplo, flúor, cloro, bromo, yodo), alcoxi (C_1-C_3), alquilo (C_1-C_3), haloalquilo (C_1-C_3), haloalcoxi (C_1-C_3), ciano o nitro, que comprende:

a) reducir un compuesto representado por la fórmula XVIII:

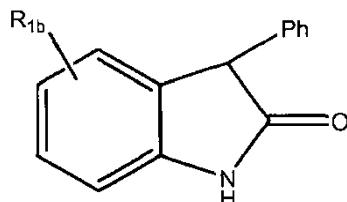
15



(XVIII)

con trietilsilano (Et_3SiH) y ácido trifluoroacético (TFA), formando así un compuesto representado por la fórmula XIX:

20

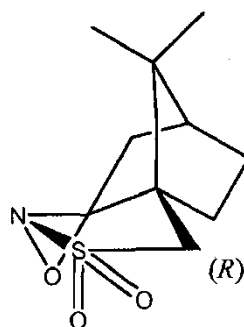


(XIX),

y

b) oxidar el compuesto de fórmula XIX con un agente representado por la fórmula XX:

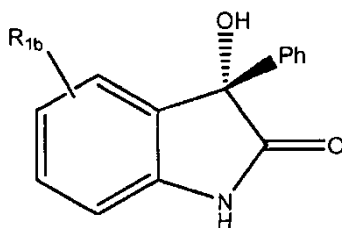
25



(XX),

en presencia de hexametildisilazano de potasio (KHMDS) y tetrahidrofurano (THF), formando así el compuesto representado por la fórmula XXI:

30



(XXI);

y

c) aminor el compuesto de fórmula XXI con terc-butildimetilsililamina (TBDMSNH₂) en presencia de SnCl₄ y un agente seleccionado del grupo que comprende trietilamina, N-etildiisopropilamina y un agente seleccionado del grupo que comprende trietilamina, N-etildiisopropilamina y N-metilmorfolina (NMM), formando así el compuesto representado por la fórmula (XVII).

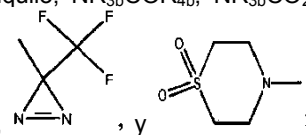
Un esquema representativo para un método tal se describe en el presente documento en el Ejemplo 10, Esquema 22.

Valores y valores alternativos para las variables en la fórmula estructural VI-XXI se proporcionan en los siguientes párrafos:

R_{1b} es hidrógeno, halógeno (por ejemplo, flúor, cloro, bromo, yodo), nitro, ciano, hidroxilo, alquilo (C₁-C₆), alqueno (C₁-C₆), alquino (C₁-C₆), alcoxi (C₁-C₆), arilo, heteroarilo, cicloalquilo, heterociclilo, arilalquilo (C₁-C₃), heteroarilalquilo (C₁-C₃), cicloalquilalquilo (C₁-C₃), heterocicilalquilo (C₁-C₃), hidroxialquilo (C₁-C₃), N(R_{3b})₂, C(=NOH)NH₂, NR₃CON(R_{3b})₂, CON(R_{3b})₂, CO₂R_{3b}, COR_{4b}, OC(O)R_{3b}, SO₂N(R_{3b})₂, SO₂R_{4b}, NR₃COR_{4b}, NR_{3b}CO₂R_{4b}, NR_{3b}SO₂R_{4b} y OC(=O)N(R_{3b})₂, cada uno opcionalmente sustituido con uno o más grupos representados por R_{2b}. Alternativamente, R_{1b} es halógeno (por ejemplo, flúor, cloro, bromo, yodo), alquilo (C₁-C₆) o alcoxi (C₁-C₆). Alternativamente, R_{1b} es halógeno. Alternativamente, R_{1b} es cloro. Alternativamente, R_{1b} es metilo. Alternativamente, R_{1b} es metoxi.

Cada R_{2b} está seleccionado independientemente de halógeno (por ejemplo, flúor, cloro, bromo, yodo), nitro, ciano, hidroxilo, alquilo (C₁-C₄), haloalquilo (C₁-C₃), hidroxialquilo (C₁-C₄), alcoxi (C₁-C₄), haloalcoxi (C₁-C₄), arilo, haloarilo, cicloalquilo, arilalquilo (C₁-C₃), arilalcoxi (C₁-C₄), heterociclilo, N(R_{3b})₂, C(=NOH)NH₂, NR_{3b}CON(R_{3b})₂, CON(R_{3b})₂, CO₂R_{3b}, COR_{4b}, OC(O)R_{3b}, S, SO₂N(R_{3b})₂, SO₂R_{4b}, SR_{4b}, S-alquil (C₁-C₃)-cicloalquilo, NR_{3b}COR_{4b}, NR_{3b}CO₂R_{4b},

NR_{3a}SO₂R_{4a}, S(=O)R_{3b}, -O-cicloalquilo, -O-heterociclilo, adamantilo, OC(=O)N(R_{3b})₂,



cada R_{3b} está seleccionado independientemente de hidrógeno, alquilo (C₁-C₁₀), arilo o arilalquilo (C₁-C₃), cada uno opcionalmente sustituido con halógeno (por ejemplo, flúor, cloro, bromo, yodo), alcoxi (C₁-C₃), alquilo (C₁-C₃), haloalquilo (C₁-C₃), haloalcoxi (C₁-C₃), ciano o nitro; y

cada R_{4b} está seleccionado independientemente de hidrógeno, halógeno (por ejemplo, flúor, cloro, bromo, yodo), alquilo (C₁-C₁₀), alcoxi (C₁-C₁₀), arilo, arilalquilo (C₁-C₃), cicloalquilo o arilalcoxi (C₁-C₃), cada uno opcionalmente sustituido con halógeno (por ejemplo, flúor, cloro, bromo, yodo), alcoxi (C₁-C₃), alquilo (C₁-C₃), haloalquilo (C₁-C₃), haloalcoxi (C₁-C₃), ciano o nitro.

DEFINICIONES

El término "alquilo", usado solo o como parte de un resto mayor tal como "arilalquilo" o "haloalquilo", significa un radical de hidrocarburo lineal o ramificado que tiene 1-10 átomos de carbono e incluye, por ejemplo, metilo, etilo, n-propilo, isopropilo, n-butilo, sec-butilo, isobutilo, terc-butilo, n-pentilo, i-pentilo, n-hexilo, n-heptilo, n-octilo, n-nonilo, n-decilo y similares.

Un "grupo alqueno" es un grupo alquilo en el que al menos un par de metilenos adyacentes están sustituidos con -CH=CH-.

Un "grupo alquino" es un grupo alquilo en el que al menos un par de metilenos adyacentes están sustituidos con -C≡C-.

El término "cicloalquilo", usado solo o como parte de un resto mayor, significa un anillo de hidrocarburo saturado monocíclico, bicíclico o tricíclico que tiene 3-10 átomos de carbono e incluye, por ejemplo, ciclopropilo, ciclobutilo, ciclopentilo, ciclohexilo, cicloheptilo, ciclooctilo, biciclo[2.2.2]octilo, biciclo[2.2.1]heptilo, espiro[4.4]nonano, adamantilo y similares. A menos que se describa de otro modo, sustituyentes a modo de ejemplo para un grupo

cicloalquilo sustituido incluyen grupos representados por R⁶.

“Arilo”, usado solo o como parte de un resto mayor como en “arilalquilo”, “arilalcoxi” o “ariloxialquilo”, significa un sistema de anillos monocíclicos o policíclicos aromáticos carbocíclicos de 6-14 miembros. Ejemplos incluyen fenilo, naftilo, antraceno, 1,2-dihidronaftilo, 1,2,3,4-tetrahidronaftilo, fluorenilo, indanilo, indenilo y similares. El término “arilo” también incluye anillos de fenilo condensados con un anillo carbocíclico no aromático, un grupo heterocíclico o con un grupo heteroarilo, en el que la conexión con un anillo de indol de la fórmula estructural (I) es mediante el anillo de fenilo del sistema de anillos condensado e incluye, por ejemplo, dibenzo[b,d]furilo, quinolina o similares. El término “arilo” puede usarse indistintamente con los términos “grupo aromático”, “anillo de arilo”, “anillo aromático”, “grupo arilo” y “grupo aromático”. A menos que se describa de otro modo, sustituyentes a modo de ejemplo para un grupo arilo sustituido incluyen grupos representados por R⁶.

“Hetero” se refiere a la sustitución de al menos un miembro de átomo de carbono en un sistema de anillos con al menos un heteroátomo seleccionado de N, S y O. Un heteroanillo puede tener 1, 2, 3 ó 4 miembros de átomo de carbono sustituidos con heteroátomo.

“Heteroarilo”, usado solo o como parte de un resto mayor como en “heteroarilalquilo” o “heteroarilalcoxi”, significa un radical de anillo monocíclico y policíclico heteroaromático monovalente de 5-10 miembros que contiene 1 a 4 heteroátomos independientemente seleccionados de N, O y S. El término “heteroarilo” también incluye anillo de heteroarilo monocíclico condensado con anillo carbocíclico no aromático, con un grupo heterocíclico o con un anillo de arilo, en el que la conexión con un anillo de indol de fórmula estructural (I) es mediante el anillo de heteroarilo monocíclico del sistema de anillos condensado. Grupos heteroarilo incluyen, pero no se limitan a, furilo, tienilo, tiofenilo, pirrolilo, oxazolilo, tiazolilo, imidazolilo, pirazolilo, isoxazolilo, isotiazolilo, oxadiazolilo, triazolilo, tiadiazolilo, piridinilo, piridinil-N-óxido, piridazinilo, pirimidinilo, pirazinilo, indolizínilo, indolilo, isoindolilo, imidazo[4,5-b]piridina, benzo[b]furilo, benzo[b]tienilo, indazolilo, bencimidazolilo, benzotiazolilo, purínilo, 4H-quinolizínilo, quinolinilo, isoquinolinilo, quinazolinilo, benzotienilo, benzofuranilo, 2,3-dihidrobenzofuranilo, benzodioxolilo, bencimidazolilo, indazolilo, bencisoxazolilo, benzoxazolilo, benzotiazolilo, cinolinilo, ftalzinilo, quinazolinilo, quinoxalinilo, 1,8-naftiridinilo, 1,2,3-triazolilo, 1,2,4-triazolilo, 1,3,4-oxadiazolilo, 1,2,5-tiadiazolilo, 1,2,5-tiadiazolil-1-óxido, 1,2,5-tiadiazolil-1,1-dióxido, 1,3,4-tiadiazolilo, 1,2,4-triazinilo, 1,3,5-triazinilo, tetrazolilo y pteridinilo. Los términos “heteroarilo”, “heteroaromático”, “anillo de heteroarilo”, “grupo heteroarilo” y “grupo heteroaromático” se usan indistintamente en el presente documento. “Heteroarilalquilo” significa alquilo sustituido con heteroarilo; y “heteroarilalcoxi” significa alcoxi sustituido con heteroarilo. A menos que se describa de otro modo, sustituyentes a modo de ejemplo para un grupo heteroarilo sustituido incluyen los grupos representados por R⁶.

El término “heterocíclico” significa un anillo heterocíclico saturado o parcialmente insaturado de 4, 5, 6 y 7 miembros que contiene 1 a 4 heteroátomos independientemente seleccionados de N, O y S. Heterocíclicos a modo de ejemplo incluyen azetidina, pirrolidina, pirrolidin-2-ona, 1-metilpirrolidin-2-ona, piperidina, piperidin-2-ona, 2-piridona, 4-piridona, piperazina, 1-(2,2,2-trifluoroetil)piperazina, piperazin-2-ona, 5,6-dihidropirimidin-4-ona, pirimidin-4-ona, tetrahydrofurano, tetrahidropirano, tetrahidrotiofeno, tetrahidrotiopirano, isoxazolidina, 1,3-dioxolano, 1,3-ditolano, 1,3-dioxano, 1,4-dioxano, 1,3-ditiano, 1,4-ditiano, oxazolidin-2-ona, imidazolidin-2-ona, imidazolidin-2,4-diona, tetrahidropirimidin-2(1H)-ona, morfolina, N-metilmorfolina, morfolin-3-ona, 1,3-oxazinan-2-ona, tiomorfolina, 1,1-dióxido de tiomorfolina, 1,1-dióxido de tetrahidro-1,2,5-tiaoxazol, 1,1-dióxido de tetrahidro-2H-1,2-tiazina, 1,1-dióxido de hexahidro-1,2,6-tiadiazina, 1,1-dióxido de tetrahidro-1,2,5-tiadiazol y 1,1-dióxido de isotiazolidina. A menos que se describa de otro modo, sustituyentes a modo de ejemplo para un grupo heterocíclico sustituido incluyen grupos representados por R⁶.

El término “alcoxi” significa un radical alquilo unido mediante un átomo de enlace de oxígeno. “Alcoxi (C₁-C₄)” incluye metoxi, etoxi, propoxi y butoxi.

El término “cicloalcoxi” significa un radical cicloalquilo unido mediante un átomo de enlace de oxígeno. “Cicloalcoxi (C₃-C₆)” incluye ciclopropoxi, ciclobutiloxi, ciclopentiloxi y ciclohexiloxi.

El término “ariloxi” significa un resto arilo unido mediante un átomo de enlace de oxígeno. Ariloxi incluye, pero no se limita a, fenoxi.

Los términos “halógeno” y “halo” se usan indistintamente en el presente documento y cada uno se refiere a flúor, cloro, bromo o yodo.

Como se usa en el presente documento, los términos “sujeto” y “paciente” pueden usarse indistintamente, y significa un mamífero en necesidad de tratamiento, por ejemplo, animales de compañía (por ejemplo, perros, gatos y similares), animales de granja (por ejemplo, vacas, cerdos, caballos, ovejas, cabras y similares) y animales de laboratorio (por ejemplo, ratas, ratones, cobayas y similares). Normalmente, el sujeto es un ser humano en necesidad de tratamiento.

La malaria es una infección parasítica de los glóbulos rojos producida por protistas eucariotas del género *Plasmodium* en el filo Apicomplexa. La malaria humana es conocida por producirse por cinco especies de

Plasmodium diferentes: *Plasmodium falciparum*, *Plasmodium vivax*, *Plasmodium ovale*, *Plasmodium malariae* o *Plasmodium knowlesi*. Los parásitos de la malaria se transmiten por mosquitos *Anopheles* hembra. Los parásitos se multiplican dentro de los glóbulos rojos, causando síntomas que incluyen síntomas de anemia (mareo leve, disnea, taquicardia), además de otros síntomas generales tales como un bazo agrandado, fatiga, fiebre, escalofríos, náuseas, enfermedad similar a la gripe y, en casos graves, coma y muerte. Los compuestos descritos en el presente documento son útiles en el tratamiento de malaria humana producida por una especie de *Plasmodium*, tal como *Plasmodium falciparum*, *Plasmodium vivax*, *Plasmodium ovale*, *Plasmodium malariae* o *Plasmodium knowlesi*. En una realización particular, la invención se refiere a un compuesto para su uso en el tratamiento de una malaria producida por *Plasmodium falciparum*. Tanto las cepas resistentes a fármacos como sensibles a fármacos de *Plasmodium* pretenden incluirse en el presente documento.

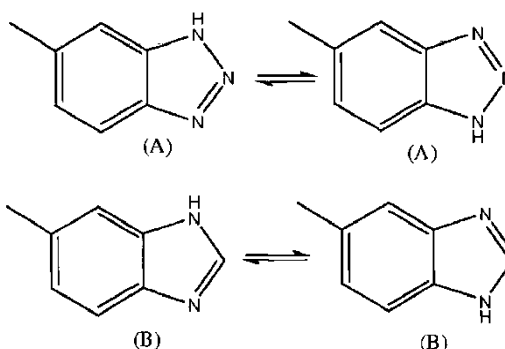
Ciertos de los compuestos desvelados pueden existir en diversas formas estereoisoméricas. Los estereoisómeros son compuestos que se diferencian solo en su disposición espacial. Los enantiómeros son pares de estereoisómeros cuyas imágenes especulares no son superponibles, lo más comúnmente debido a que contienen un átomo de carbono asimétricamente sustituido que actúa de centro quiral. "Enantiómero" significa uno de un par de moléculas que son imágenes especulares entre sí y no son superponibles. Los diaestereómeros son estereoisómeros que no están relacionados como imágenes especulares, lo más comúnmente debido a que contienen dos o más átomos de carbono asimétricamente sustituidos. El símbolo "*" en una fórmula estructural representa la presencia de un centro de carbono quiral. "R" y "S" representan la configuración de sustituyentes alrededor de uno o más átomos de carbono quirales. Así, "R*" y "S*" indican las configuraciones relativas de sustituyentes alrededor de uno o más átomos de carbono quirales. Los enantiómeros de un compuesto pueden prepararse, por ejemplo, separando un enantiómero de un racemato usando una o más técnicas muy conocidas y métodos, tales como, por ejemplo, cromatografía quiral y métodos de separación basados en ella. La técnica y/o método apropiado para separar un enantiómero de un compuesto descrito en el presente documento de una mezcla racémica puede determinarse fácilmente por aquellos expertos en la materia.

"Racemato" o "mezcla racémica" significa un compuesto que contiene dos enantiómeros, en el que tales mezclas no presentan actividad óptica; es decir, no giran el plano de la luz polarizada.

"Isómero geométrico" significa isómeros que se diferencian en la orientación de átomos sustituyentes en relación con un doble enlace carbono-carbono, con un anillo de cicloalquilo, o con un sistema bicíclico unido por puentes. Átomos (distintos de H) en cada lado de un doble enlace carbono-carbono puede estar en una configuración E (los sustituyentes están en lados opuestos del doble enlace carbono-carbono) o Z (los sustituyentes están orientados en el mismo lado).

"R", "S", "S*", "R*", "E", "Z", "cis" y "trans" indican configuraciones con respecto a la molécula central.

Ciertos de los compuestos desvelados pueden existir en diversas formas tautómeras. Existen formas tautómeras cuando un compuesto es una mezcla de dos o más compuestos estructuralmente distintos que están en rápido equilibrio. Ciertos compuestos de la invención existen como formas tautómeras. Por ejemplo, el siguiente compuesto representado por la fórmula estructural (A) y (B) incluye al menos las siguientes formas tautómeras:



Debe entenderse que cuando una forma tautómera de un compuesto se representa por nombre o estructura, están incluidas todas las formas tautómeras del compuesto.

Ciertos de los compuestos desvelados pueden existir en formas atropisoméricas. Los atropisómeros son estereoisómeros resultantes de la rotación impedida alrededor de enlaces sencillos en los que la barrera de deformación estérica a la rotación es suficientemente alta para permitir el aislamiento de los conformeros.

Los compuestos de la invención pueden prepararse como isómeros individuales por tanto síntesis específica de isómeros como resolverse a partir de una mezcla isomérica. Técnicas de resolución convencionales incluyen formar la sal de una base libre de cada isómero de un par isomérico usando un ácido ópticamente activo (seguido de

cristalización fraccionada y regeneración de la base libre), formar la forma de sal del ácido de cada isómero de un par isomérico usando una amina ópticamente activa (seguido de cristalización fraccionada y regeneración del ácido libre), formar un éster o amida de cada uno de los isómeros de un par isomérico usando un ácido ópticamente puro, amina o alcohol (seguido de separación cromatográfica y eliminación del auxiliar quiral), o resolver una mezcla isomérica de tanto un material de partida como un producto final usando diversos métodos cromatográficos muy conocidos.

5
10 Cuando la estereoquímica de un compuesto desvelado se nombra o representa por estructura, el estereoisómero nombrado o representado es al menos el 60 %, 70 %, 80 %, 90 %, 99 % o el 99,9 % en peso con respecto a los otros estereoisómeros. Cuando un único enantiómero se nombra o representa por estructura, el enantiómero nombrado o representado es al menos el 60 %, 70 %, 80 %, 90 %, 99 % o el 99,9 % en peso ópticamente puro. El porcentaje de pureza óptica en peso es la relación del peso del enantiómero con respecto al peso del enantiómero más el peso de su isómero óptico.

15 Cuando un compuesto desvelado se nombra o representa por estructura sin indicar la estereoquímica, y el compuesto tiene al menos un centro quiral, debe entenderse que el nombre o estructura engloba tanto el enantiómero del compuesto libre del isómero óptico correspondiente, una mezcla racémica del compuesto, como mezclas enriquecidas de un enantiómero con respecto a su isómero óptico correspondiente.

20 Cuando un compuesto desvelado se nombra o representa por estructura sin indicar la estereoquímica y tiene al menos dos centros quirales, debe entenderse que el nombre o estructura engloba un diaestereómero libre de otros diaestereómeros, un par de diaestereómeros libre de otros pares diaestereoméricos, mezclas de diaestereómeros, mezclas de pares diaestereoméricos, mezclas de diaestereómeros en los que un diaestereómero está enriquecido con respecto al (a los) otro(s) diaestereómero(s) y mezclas de pares diaestereoméricos en los que un par
25 diaestereomérico está enriquecido con respecto al (a los) otro(s) par(es) diaestereomérico(s).

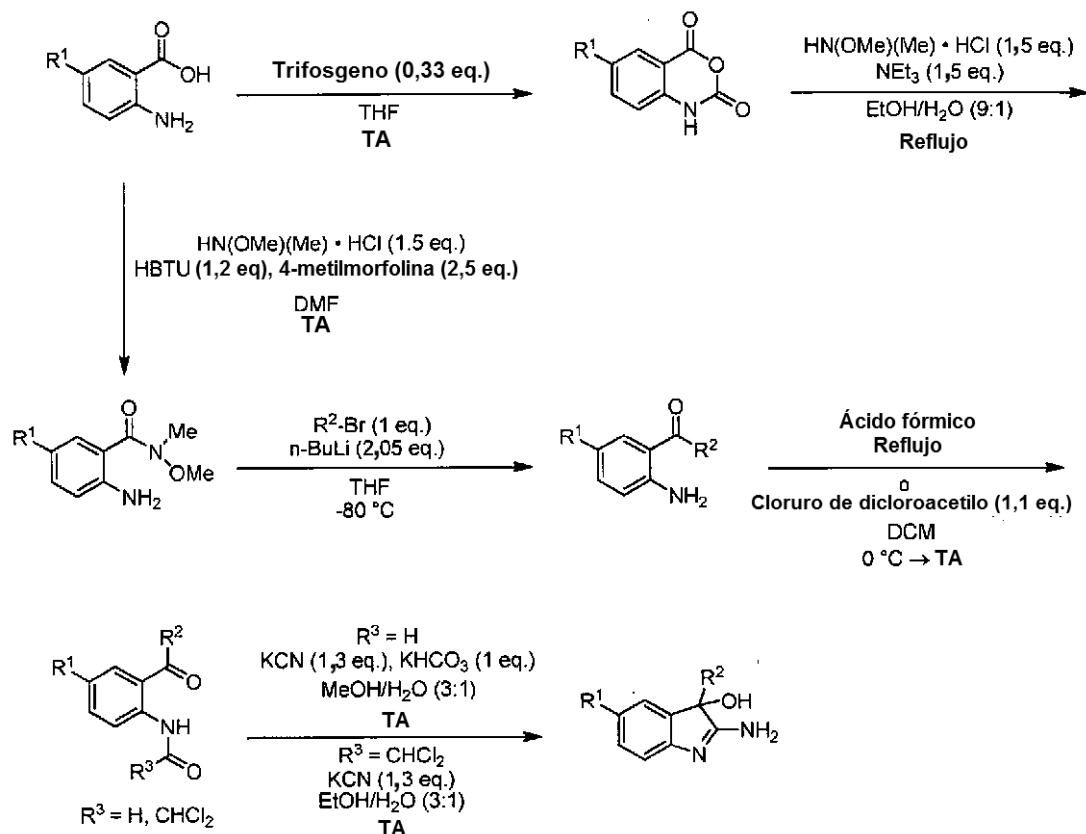
Como se usa en el presente documento, "sustancialmente puro" significa que el compuesto representado o nombrado es al menos aproximadamente el 60 % en peso. Por ejemplo, "sustancialmente puro" puede significar
30 aproximadamente el 60 %, 70 %, 72 %, 75 %, 77 %, 80 %, 82 %, 85 %, 86 %, 87 %, 88 %, 89 %, 90 %, 91 %, 92 %, 93 %, 94 %, 95 %, 96 %, 97 %, 98 %, 99 %, 99,5 %, 99,9 %, o un porcentaje entre el 70 % y el 100 %. En una realización, sustancialmente puro significa que el compuesto representado o nombrado es al menos aproximadamente el 75 %. En una realización específica, sustancialmente puro significa que el compuesto representado o nombrado es al menos aproximadamente el 90 % en peso.

35

Ejemplificación

Ejemplo 1: Síntesis de 2-aminoindoles mediante productos intermedios de 2-aminobenzofenona, mediante benzamida.

Esquema 1:



10 Todos los disolventes para las reacciones, extracciones y cromatografía fueron de calidad de analítica. Se pasaron diclorometano, *N,N*-dimetilformamida, metanol y tetrahidrofurano a través de una columna de alúmina (A-2) y catalizador rédox de cobre soportado (reactante Q-5). Todos los otros disolventes, excepto el etanol (Pharmco-Aaper), se obtuvieron de Aldrich. Los disolventes se usaron sin más purificación, excepto cuando se indique.

15 Los recipientes de reacción se secaron en estufa durante al menos 12 horas, y las reacciones tuvieron lugar en tanto atmósferas de argón como de nitrógeno. Todas las reacciones se agitaron magnéticamente.

Las reacciones se monitorizaron por cromatografía en capa fina (CCF) usando placas de gel de sílice 60, tratadas con colorante fluorescente a 254 nm (EMD) y por CL-EM (Waters 2690 Separations Module con Waters Micromass LCT o Waters 2795 Separations Module con Waters Micromass ZQ). Los datos de espectrometría de masas
20 puestos son del análisis de CL-EM.

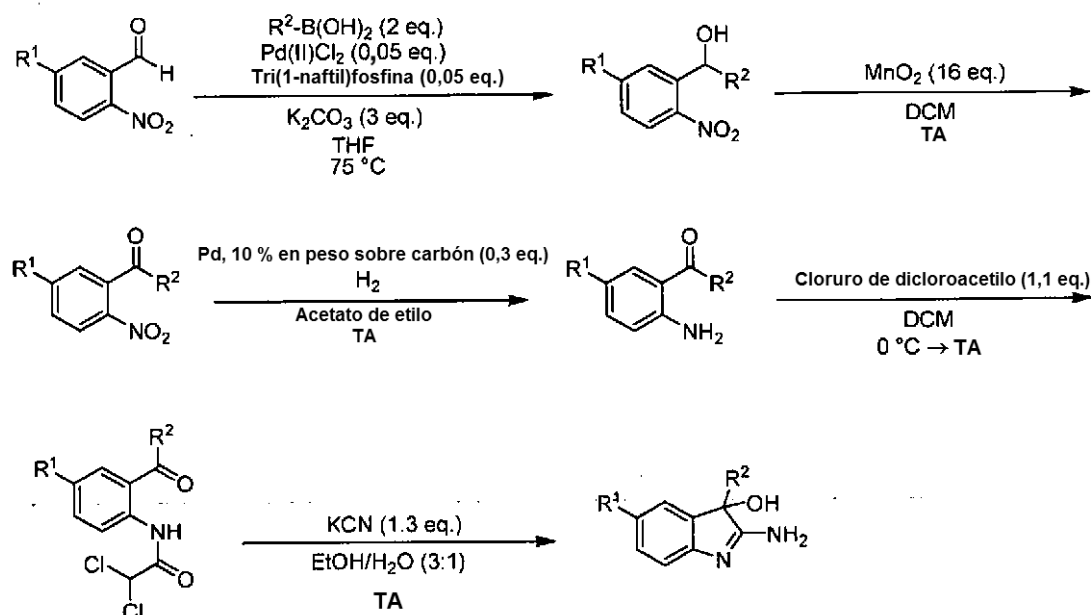
La evaporación del disolvente se realizó mediante evaporación rotatoria. Para la purificación por cromatografía en columna se usó gel de sílice 60, 230-400 de malla (EMD). También se usaron sistemas de purificación ultrarrápida
25 con columnas de sílice previamente cargadas asociadas (Biotage Isolera y Teledyne Isco Companion).

Los espectros de RMN ¹H se registraron a 300 ó 500 MHz en espectrómetros Bruker 300 y Varian I-500 NMR, respectivamente. Los espectros de RMN ¹³C se registraron a 126 MHz usando un espectrómetro Varian I-500 NMR. Los desplazamientos químicos en CDCl₃, CD₃OD, CD₃CN y (CD₃)₂O se informan en ppm, con respecto a CHCl₃
30 (RMN ¹H, δ = 7,24 ppm; RMN ¹³C, δ = 77,23 ppm), CH₃OH (RMN ¹H, δ = 4,87 ppm, 3,31 ppm; RMN ¹³C, δ = 49,15 ppm), CH₃CN (RMN ¹H, δ = 1,94) y (CH₃)₂O (RMN ¹H, δ = 2,05). Las constantes de acoplamiento se facilitan en hercio. Se hicieron intentos por ser coherentes con el disolvente de RMN; sin embargo, las solubilidades variables de los compuestos demandaron el uso de disolventes diferentes. Disolventes adecuados pueden determinarse por aquellos expertos en la materia.

35

Ejemplo 2: Síntesis de 2-aminoindoles acoplado materiales de partida de aldehído

Esquema 2:



5

Todos los disolventes para las reacciones, extracciones y cromatografía fueron de calidad analítica. Se pasaron diclorometano, *N,N*-dimetilformamida, metanol y tetrahidrofurano a través de una columna de alúmina (A-2) y catalizador rédox de cobre soportado (reactante Q-5). Todos los otros disolventes, excepto el etanol (Pharmco-Aaper), se obtuvieron de Aldrich. Los disolventes se usaron sin más purificación, excepto cuando se indique.

10

Los recipientes de reacción se secaron en estufa durante al menos 12 horas, y las reacciones tuvieron lugar en tanto atmósferas de argón como de nitrógeno. Todas las reacciones se agitaron magnéticamente.

15

Las reacciones se monitorizaron por cromatografía en capa fina (CCF) usando placas de gel de sílice 60, tratadas con colorante fluorescente a 254 nm (EMD) y por CL-EM (Waters 2690 Separations Module con Waters Micromass LCT o Waters 2795 Separations Module Micromass ZQ). Los datos de espectrometría de masas expuestos son del análisis de CL-EM.

20

La evaporación del disolvente se realizó mediante evaporación rotatoria. Para la purificación por cromatografía en columna se usó gel de sílice 60, 230-400 de malla (EMD). También se usaron sistemas de purificación ultrarrápida con columnas de sílice previamente cargadas asociadas (Biotage Isolera y Teledyne Isco Companion).

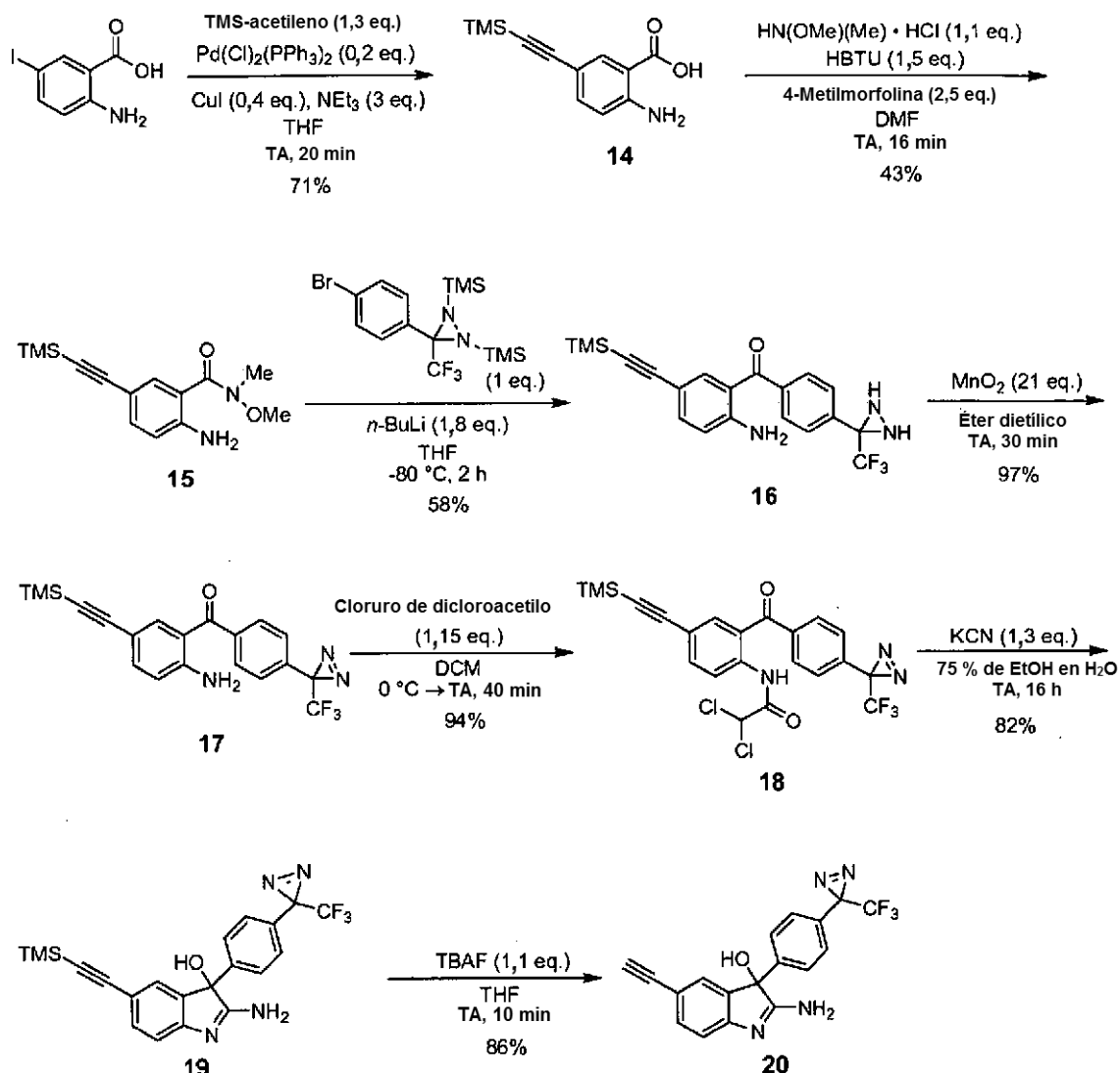
25

Los espectros de RMN 1H se registraron a 300 ó 500 MHz en espectrómetros Bruker 300 y Varian I-500 NMR, respectivamente. Los espectros de RMN ^{13}C se registraron a 126 MHz usando un espectrómetro Varian I-500 NMR. Los desplazamientos químicos en $CDCl_3$, CD_3OD , CD_3CN y $(CD_3)_2O$ se informan en ppm, con respecto a $CHCl_3$ (RMN 1H , δ = 7,24 ppm; RMN ^{13}C , δ = 77,23 ppm), CH_3OH (RMN 1H , δ = 4,87 ppm, 3,31 ppm; RMN ^{13}C , δ = 49,15 ppm), CH_3CN (RMN 1H , δ = 1,94) y $(CH_3)_2O$ (RMN 1H , δ = 2,05). Las constantes de acoplamiento se facilitan en hercio. Se hicieron intentos por ser coherentes con el disolvente de RMN; sin embargo, las solubilidades variables de los compuestos demandaron el uso de disolventes diferentes.

30

Ejemplo 3: Síntesis de la sonda de fotoafinidad bifuncionalizada 2-amino-5-etinil-3-{4-[3-(trifluorometil)diazirin-3-il]fenil}indol-3-ol

Esquema 3



5

Todos los disolventes para las reacciones, extracciones y cromatografía fueron de calidad analítica. Se pasaron diclorometano, *N,N*-dimetilformamida, metanol y tetrahydrofurano a través de una columna de alúmina (A-2) y catalizador rédox de cobre soportado (reactante Q-5). Todos los otros disolventes, excepto el etanol (Pharmco-Aaper), se obtuvieron de Aldrich. Los disolventes se usaron sin más purificación, excepto cuando se indique.

10

Los recipientes de reacción se secaron en estufa durante al menos 12 horas, y las reacciones tuvieron lugar en tanto atmósferas de argón como de nitrógeno. Todas las reacciones se agitaron magnéticamente.

15

Las reacciones se monitorizaron por cromatografía en capa fina (CCF) usando placas de gel de sílice 60, tratadas con colorante fluorescente a 254 nm (EMD) y por CL-EM (Waters 2690 Separations Module con Waters Micromass LCT o Waters 2795 Separations Module Micromass ZQ). Los datos de espectrometría de masas expuestos son del análisis de CL-EM.

20

La evaporación del disolvente se realizó mediante evaporación rotatoria. Para la purificación por cromatografía en columna se usó gel de sílice 60, 230-400 de malla (EMD). También se usaron sistemas de purificación ultrarrápida con columnas de sílice previamente cargadas asociadas (Biotage Isolera y Teledyne Isco Companion).

25

Los espectros de RMN ^1H se registraron a 300 ó 500 MHz en espectrómetros Bruker 300 y Varian I-500 NMR, respectivamente. Los espectros de RMN ^{13}C se registraron a 126 MHz usando un espectrómetro Varian I-500 NMR. Los desplazamientos químicos en CDCl_3 , CD_3OD , CD_3CN y $(\text{CD}_3)_2\text{O}$ se informan en ppm, con respecto a CHCl_3 .

(RMN ^1H , δ = 7,24 ppm; RMN ^{13}C , δ = 77,23 ppm), CH_3OH (RMN ^1H , δ = 4,87 ppm, 3,31 ppm; RMN ^{13}C , δ = 49,15 ppm), CH_3CN (RMN ^1H , δ = 1,94) y $(\text{CH}_3)_2\text{O}$ (RMN ^1H , δ = 2,05). Las constantes de acoplamiento se facilitan en hercio. Se hicieron intentos por ser coherentes con el disolvente de RMN; sin embargo, las solubilidades variables de los compuestos demandaron el uso de disolventes diferentes.

ácido 2-amino-5-[2-(trimetilsilil)etnil]benzoico (14). Se disolvió ácido 2-amino-5-yodobenzoico (500 mg, 1,9 mmoles, 1 eq.) en THF desgasificado con nitrógeno (10 ml) a temperatura ambiente. Se añadieron TMS-acetileno (0,34 ml, 2,5 mmoles, 1,3 eq.), trietilamina desgasificada con nitrógeno (0,8 ml, 5,7 mmoles, 3 eq.), diclorobis(trifenilfosfina)paladio (II) (267 mg, 0,4 mmoles, 0,2 eq.) y yoduro de cobre (145 mg, 0,8 mmoles, 0,4 eq.), en orden, a la reacción en la oscuridad. Entonces, la reacción se agitó a temperatura ambiente durante 20 minutos. El disolvente se evaporó, y el residuo se purificó sobre columna de sílice (DCM/MeOH, 39:1 $\rightarrow$ 19:1) para producir 315 mg (71 %) del compuesto del título como un sólido naranja oscuro. RMN ^1H (500 MHz, CDCl_3) δ 8,07 (d, J = 1,7, 1H, Ar-H), 7,37 (dd, J = 1,8, 8,6, 1H, Ar-H), 6,57 (d, J = 8,6, 1H, Ar-H), 0,22 (s, 9H, $\text{Si}(\text{CH}_3)_3$). RMN ^{13}C (126 MHz, CDCl_3) δ 173,11 (COOH), 151,15 (C-Ar), 138,41 (C-Ar), 136,64 (C-Ar), 116,94 (C-Ar), 111,06 (C-Ar), 109,23 (C-Ar), 104,98 ($\text{CSi}(\text{CH}_3)_3$), 92,02 ($\text{CCSi}(\text{CH}_3)_3$), 0,29 ($\text{Si}(\text{CH}_3)_3$). Masa exacta, 233,09. 231,7418 [M - H] $^-$, 233,7569 [M + H] $^+$.

2-amino-N-metoxi-N-metil-5-[2-(trimetilsilil)etnil]benzamida (15). Se añadieron ácido 2-amino-5-[2-(trimetilsilil)etnil]benzoico (630 mg, 2,7 mmoles, 1 eq.), HBTU (1,54 g, 4,0 mmoles, 1,5 eq.) y 4-metilmorfolina (0,74 ml, 6,7 mmoles, 2,5 eq.), en orden, a DMF (10 ml) y se agitaron a temperatura ambiente durante 10 minutos. A continuación se añadió clorhidrato de N,O-dimetilhidroxilamina (290 mg, 3,0 mmoles, 1,1 eq.) a la reacción, y la reacción se agitó a temperatura ambiente durante 16 horas. Entonces se añadió agua (20 ml), y la reacción se extrajo tres veces con acetato de etilo (50 ml cada vez). Para eliminar el agua residual, se añadió cloruro sódico saturado (20 ml) a la fase orgánica, y la fase orgánica se separó y se secó sobre sulfato de sodio. El disolvente se evaporó mediante evaporación rotatoria y el residuo se purificó sobre columna de sílice (hexanos/acetato de etilo, 3:1) para producir 320 mg (43 %) del compuesto del título como un sólido naranja. RMN ^1H (500 MHz, CDCl_3) δ 8,38 (d, J = 1,5, 1H, Ar-H), 7,82 (dd, J = 1,5, 7,5, 1H, Ar-H), 7,10 (d, J = 7,3, 1H, Ar-H), 5,61 (s, 2H, NH_2), 4,09 (s, 3H, OCH_3), 3,66 (s, 3H, NCH_3), 0,22 (s, 9H, $\text{Si}(\text{CH}_3)_3$). RMN ^{13}C (126 MHz, CDCl_3) δ 169,20 (CON), 147,35 (C-Ar), 135,24 (C-Ar), 133,50 (C-Ar), 116,65 (C-Ar), 116,55 (C-Ar), 111,21 (C-Ar), 105,40 ($\text{CSi}(\text{CH}_3)_3$), 91,90 ($\text{CCSi}(\text{CH}_3)_3$), 61,44 (NOCH_3), 34,53 (NCH_3), 0,29 ($\text{Si}(\text{CH}_3)_3$). Masa exacta, 276,13. 277,1046 [M + H] $^+$.

2-((4-[3-(trifluorometil)diaziridin-3-il]fenil)carbonil)-4-[2-(trimetilsilil)etnil]anilina (16). Se añadieron 2-amino-N-metoxi-N-metil-5-[2-(trimetilsilil)etnil]benzamida (403 mg, 1,5 mmoles, 1 eq.) y 3-(4-bromofenil)-3-(trifluorometil)-1,2-bis(trimetilsilil)diaziridina (sintetizada por un proceso de 5 etapas: Bender *et al.*, 2007, 599 mg, 1,5 mmoles, 1 eq.) juntos en un matraz redondo y se purgaron con nitrógeno. Se añadió THF, y la reacción se agitó a temperatura ambiente hasta que se disolvieron todos los sólidos. A continuación, la reacción se enfrió a -80 °C en un baño de éter dietílico/nieve carbónica, y se añadió *n*-butil-litio 2,5 M en hexanos (1,0 ml, 2,6 mmoles, 1,8 eq.), haciendo que la reacción virara a un color rojo oscuro. La reacción se agitó a -80 °C durante 2 horas y a continuación se extinguió con disolución saturada de cloruro de amonio (20 ml). La reacción extinguida se extrajo tres veces con acetato de etilo (50 ml cada vez). A continuación, la fase orgánica se secó sobre sulfato de sodio, y el disolvente se evaporó. La purificación sobre columna de sílice (hexanos/acetato de etilo, 3:1 $\rightarrow$ 1:1) produjo 342 mg (58 %) del compuesto del título como un sólido amarillo. RMN ^1H (500 MHz, CDCl_3) δ 7,69 (dd, J = 8,2, 37,0, 4H, Ar-H), 7,50 (d, J = 1,8, 1H, Ar-H), 7,37 (dd, J = 1,9, 8,6, 1H, Ar-H), 6,65 (d, J = 8,6, 1H, Ar-H), 6,32 (s, 2H, NH_2), 2,88 (d, J = 8,6, 1H, CNH), 2,32 (d, J = 8,8, 1H, CNH), 0,18 (s, 9H, $\text{Si}(\text{CH}_3)_3$). RMN ^{13}C (126 MHz, CDCl_3) δ 197,58 (CO), 151,25 (C-Ar), 141,43 (C-Ar), 138,23 (C-Ar), 138,06 (C-Ar), 134,66 (C-Ar), 129,57 (C-Ar), 128,37 (q, C-Ar, J = 0,57), 123,55 (q, J = 278,40, CF_3), 117,35 (C-Ar), 117,19 (C-Ar), 110,28 (C-Ar), 104,90 ($\text{CSi}(\text{CH}_3)_3$), 92,18 ($\text{CCSi}(\text{CH}_3)_3$), 58,05 (q, J = 36,3, C(NH) $_2$), 0,25 ($\text{Si}(\text{CH}_3)_3$). Masa exacta, 403,13. 402,1046 [M - H] $^-$, 404,1982 [M + H] $^+$.

2-((4-[3-(trifluorometil)diazirin-3-il]fenil)carbonil)-4-[2-(trimetilsilil)etnil]anilina (17). Se disolvió 2-((4-[3-(trifluorometil)diaziridin-3-il]fenil)carbonil)-4-[2-(trimetilsilil)etnil]anilina (66 mg, 0,16 mmoles, 1 eq.) en éter dietílico (10 ml) y se añadió óxido de manganeso (IV) (300 mg, 3,4 mmoles, 21 eq.) a la disolución. La reacción se agitó a temperatura ambiente durante 30 minutos y a continuación se filtró a través de Celite con DCM para eliminar el óxido de manganeso (IV). El disolvente se evaporó, y el residuo se purificó sobre columna de sílice (hexanos/acetato de etilo, 9:1 $\rightarrow$ 2:1), produciendo 64 mg (97 %) del compuesto del título como un sólido amarillo-naranja. RMN ^1H (500 MHz, CDCl_3) δ 7,63 (d, J = 8,4, 2H, Ar-H), 7,46 (d, J = 1,7, 1H, Ar-H), 7,37 (dd, J = 1,8, 8,6, 1H, Ar-H), 7,28 (d, J = 8,2, 2H, Ar-H), 6,64 (d, J = 8,6, 1H, Ar-H), 6,30 (s, 2H, NH_2), 0,18 (s, 9H, $\text{Si}(\text{CH}_3)_3$). RMN ^{13}C (126 MHz, CDCl_3) δ 197,20 (CO), 151,24 (C-Ar), 140,72 (C-Ar), 138,19 (C-Ar), 137,94 (C-Ar), 132,27 (C-Ar), 129,59 (C-Ar), 126,48 (q, C-Ar, J = 1,19), 122,13 (q, J = 274,80, CF_3), 117,35 (C-Ar), 117,10 (C-Ar), 110,28 (C-Ar), 104,86 ($\text{CSi}(\text{CH}_3)_3$), 92,21 ($\text{CCSi}(\text{CH}_3)_3$), 28,62 (q, J = 40,69, CN $_2$), 0,22 ($\text{Si}(\text{CH}_3)_3$). Masa exacta, 401,12. 399,7011 [M - H] $^-$, 401,7108 [M + H] $^+$.

2,2-dicloro-N-[2-((4-[3-(trifluorometil)diazirin-3-il]fenil)carbonil)-4-[2-(trimetilsilil)etnil]anilina]acetamida (18). Se disolvió 2-((4-[3-(trifluorometil)diazirin-3-il]fenil)carbonil)-4-[2-(trimetilsilil)etnil]anilina (47 mg, 0,12 mmoles, 1 eq.) en DCM (10 ml) y se enfrió a 0 °C. Entonces se añadió cloruro de dicloroacetilo (0,013 ml, 0,14 mmoles, 1,15 eq.), y la reacción se agitó a 0 °C durante 10 minutos. A continuación, la reacción se calentó hasta temperatura ambiente y se agitó durante 30 minutos. El disolvente se evaporó, y el residuo se purificó por columna de sílice (hexanos/acetato de etilo, 3:1), produciendo 57 mg (94 %) del compuesto del título como un aceite amarillo. RMN ^1H (500 MHz,

CDCl₃) δ 11,83 (s, 1H, CHCl₂), 8,56 (d, J = 8,7, 1H, Ar-H), 7,76 (d, J = 9,1, 2H, Ar-H), 7,69 (dd, J = 1,5, 8,8, 1H, Ar-H), 7,61 (d, J = 1,8, 1H, Ar-H), 7,32 (d, J = 8,2, 2H, Ar-H), 6,03 (s, 1H, NH), 0,19 (s, 9H, Si(CH₃)₃). RMN ¹³C (126 MHz, CDCl₃) δ 197,81 (Ar₂-CO), 163,13 (NCOC), 139,23 (C-Ar), 138,79 (C-Ar), 138,33 (C-Ar), 136,61 (C-Ar), 134,08 (C-Ar), 130,47 (C-Ar), 126,71 (q, J = 1,23, C-Ar), 123,41 (C-Ar), 122,03 (q, J = 274,68, CF₃), 121,60 (C-Ar), 120,94 (C-Ar), 103,04 (CSi(CH₃)₃), 96,22 (CCSi(CH₃)₃), 67,16 (CCl₂), 28,64 (q, J = 40,83, CN₂), 0,03 (Si(CH₃)₃). Masa exacta, 511,05.

509,4841 [M - H]⁻, 511,5478 [M + H]⁺.

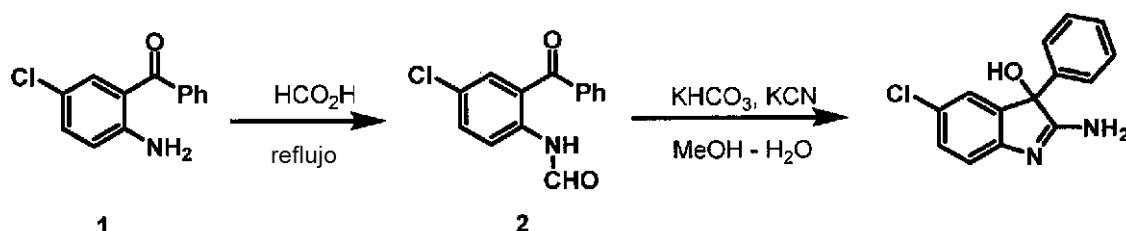
2-amino-3-{4-[3-(trifluorometil)diazirin-3-il]fenil}-5-[2-(trimetilsilil)etnil]indol-3-ol (19). Se disolvió 2,2-dicloro-*N*-[2-({4-[3-(trifluorometil)diazirin-3-il]fenil}carbonil)-4-[2-(trimetilsilil)etnil]fenil]acetamida (57 mg, 0,11 mmoles, 1 eq.) en EtOH (3 ml). Se añadió cianuro de potasio (9,4 mg, 0,14 mmoles, 1,3 eq.) en agua (1 ml) a la reacción, y la reacción se agitó a temperatura ambiente durante 16 horas. El EtOH se evaporó, y se añadió agua adicional (8 ml). A continuación, la reacción se extrajo tres veces con 5 % de isopropanol en DCM (20 ml cada vez), y la fase orgánica se secó sobre sulfato de sodio. El disolvente se evaporó, y el residuo se purificó sobre columna de sílice (DCM/MeOH, 39:1 $\rightarrow$ 19:1 $\rightarrow$ 9:1 $\rightarrow$ 4:1) para producir 39,2 mg (82 %) del compuesto del título como un sólido amarillo. RMN ¹H (500 MHz, CD₃OD) δ 7,44 (d, J = 8,5, 2H, Ar-H), 7,29 (dd, J = 1,8, 8,8, 1H, Ar-H), 7,22 (d, J = 8,3, 2H, Ar-H), 7,02 - 6,94 (m, 2H, Ar-H), 0,18 (s, 9H, SiC₃H₉). RMN ¹³C (126 MHz, CD₃OD) δ 180,56 (C-NH₂), 156,85 (C-Ar), 144,59 (C-Ar), 140,89 (C-Ar), 135,13 (C-Ar), 129,58 (C-Ar), 127,89 (d, J = 0,88, C-Ar), 127,66 (C-Ar), 126,99 (C-Ar), 123,70 (q, J = 273,80, CF₃), 117,82 (C-Ar), 116,69 (C-Ar), 107,08 (CSi(CH₃)₃), 92,94 (CCSi(CH₃)₃), 84,20 (Ar-COH), 29,55 (q, J = 40,25, CN₂), 0,23 (Si(CH₃)₃). Masa exacta, 428,13.

2-amino-5-etnil-3-{4-[3-(trifluorometil)diazirin-3-il]fenil}indol-3-ol (20). Se disolvió 2-amino-3-{4-[3-(trifluorometil)diazirin-3-il]fenil}-5-[2-(trimetilsilil)etnil]indol-3-ol (30,5 mg, 0,07 mmoles, 1 eq.) en THF (5 ml) y se añadió TBAF 1 M en THF (0,078 ml, 0,08 mmoles, 1,1 eq.). La reacción se agitó a temperatura ambiente durante 10 minutos. A continuación se evaporaron los disolventes, y el residuo se purificó por columna de sílice (DCM/MeOH, 39:1 $\rightarrow$ 19:1 $\rightarrow$ 9:1 $\rightarrow$ 4:1), produciendo 21,8 mg (86 %) del compuesto del título como un sólido amarillo. RMN ¹H (500 MHz, CD₃OD) δ 7,45 (d, J = 8,5, 2H, Ar-H), 7,33 (dd, J = 1,5, 8,0, 1H, Ar-H), 7,23 (d, J = 8,2, 2H, Ar-H), 7,10 - 6,94 (m, 2H, Ar-H), RMN ¹³C (126 MHz, CD₃OD) δ 180,61 (CNH₂), 156,96 (C-Ar), 144,65 (C-Ar), 140,97 (C-Ar), 135,30 (C-Ar), 129,59 (C-Ar), 127,92 (d, J = 0,90, C-Ar), 127,76 (C-Ar), 127,02 (C-Ar), 123,73 (q, J = 273,90, CF₃), 117,13 (C-Ar), 116,69 (C-Ar), 84,96 (CCH), 84,23 (Ar-COH), 77,31 (CCH), 29,56 (q, J = 40,35, CN₂). Masa exacta, 356,09.

354,7202 [M - H]⁻, 356,7268 [M + H]⁺.

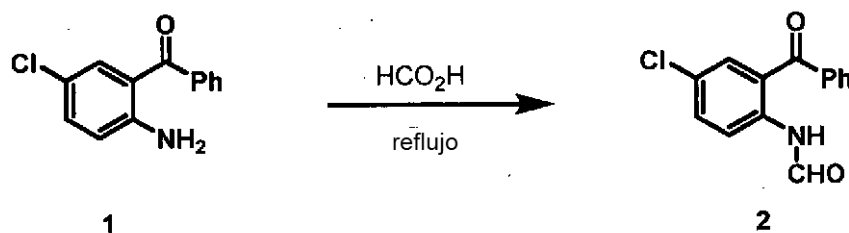
Ejemplo 4: Síntesis del compuesto 1

Esquema 4



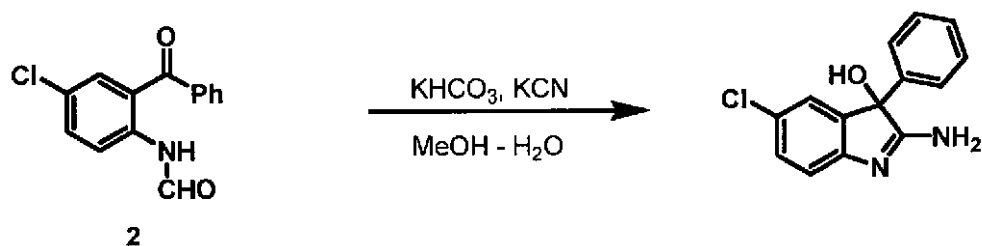
Procedimientos representativos:

Esquema 5



Se sometieron a refluxo 5-cloro-2-aminobenzofenona (**1**, 15,78 g, 68,1 mmoles) y ácido fórmico (200 ml) (117 °C) bajo argón durante 24 h. Después de evaporar el exceso de ácido fórmico, el residuo obtenido se cargó directamente sobre la columna de gel de sílice (0-30 % de EtOAc/Hexanos) que dio el compuesto **2** (16,0 g, 90 %) como un aceite viscoso amarillo.

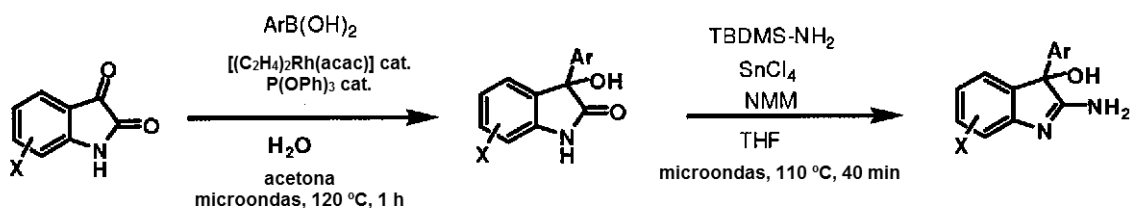
Esquema 6



- 5 Se disolvió una mezcla de **2** (10,0 g, 38,5 mmoles, 1,0 equiv) y KHCO_3 (3,86 g, 38,5 mmoles, 1,0 equiv) en $\text{MeOH-H}_2\text{O}$ (1:1, 100 ml) calentando a 90 °C (baño de aceite) durante 15-20 min. El matraz se sacó de un baño de aceite y a continuación se añadió KCN (3,26 g, 50,0 mmoles, 1,3 equiv). La mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente produciendo la formación de precipitado en el plazo de 1 h. La agitación continuó hasta que la CL/EM
- 10 mostró la desaparición completa de **2** (2-3 h). Se añadió agua a la mezcla de reacción y el sólido se recogió por filtración y se lavó minuciosamente con agua. La recrystalización en acetonitrilo (preferido) o etanol dio el compuesto como un sólido blanco (8,1 g, 81 %).

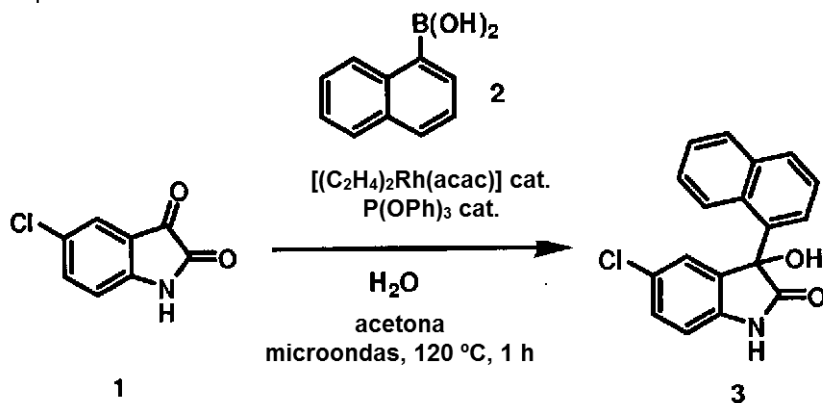
Ejemplo 5: Síntesis representativa para 2-aminoindoles

Esquema 7



Procedimientos representativos:

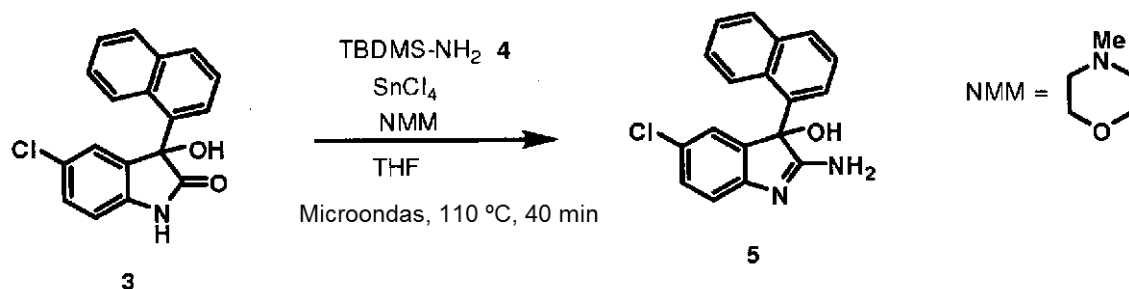
Esquema 8



20

- Se cargó un vial de microondas con 5-cloroisatina **1** (1 g, 1,0 equiv), ácido 1-naftilborónico **2** (1,895 g, 2,0 equiv), $[(\text{C}_2\text{H}_4)_2\text{Rh}(\text{acac})]$ (43 mg, 0,03 equiv, comprado de Strem), $\text{P}(\text{OPh})_3$ (0,11 ml, 0,07 equiv), agua (0,2 ml, 2,0 equiv) y 10 ml de acetona. A continuación, la mezcla de reacción se calentó en microondas a 120 °C durante 1 h después de
- 25 que el análisis de CL-EM mostrara la completitud de la reacción. Se añadió HCl 1 M a la reacción y se extrajo dos veces con CH_2Cl_2 . Los extractos orgánicos combinados se secaron sobre MgSO_4 , se filtraron y se concentraron a vacío dando un residuo que recrystalizó en acetona/hexanos dando **3** (1,490 g, 87 %) como un sólido gris. En lugar de hacer un procesamiento acuoso, la mezcla de reacción también puede pasarse directamente a través de una
- 30 almohadilla corta de gel de sílice eluyendo con acetona y a continuación concentración seguida de recrystalización como antes.

Esquema 9



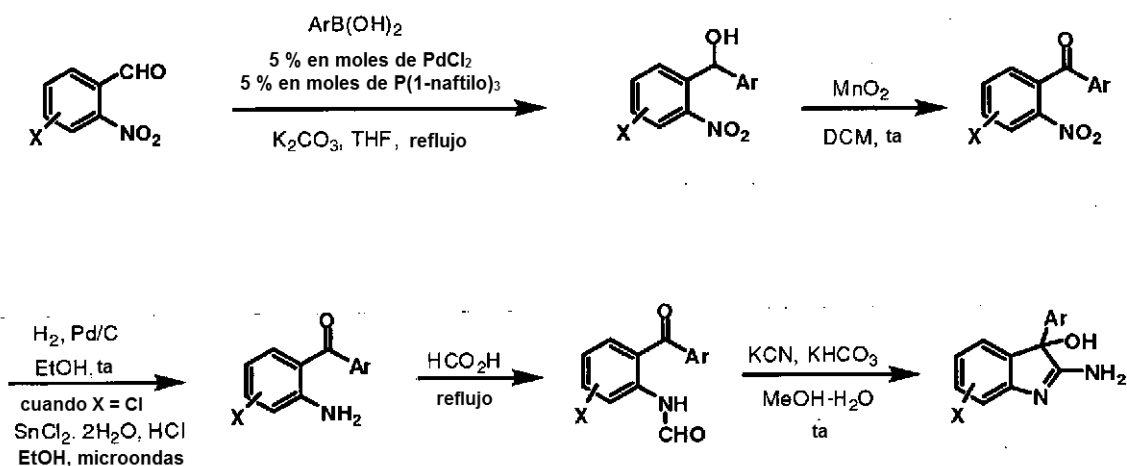
- 5 Se cargó un vial de microondas con **3** (300 mg, 1,0 equiv), TBDMS-NH₂ **4** (510 mg, 3,2 ml de la disolución madre preparada más adelante, 4,0 equiv), NMM (0,43 ml, 4,0 equiv) y 10 ml de THF seco bajo una atmósfera de argón. A esta mezcla se añadió cuidadosamente SnCl₄ (1 M en CH₂Cl₂, 2 ml, 2,0 equiv). La mezcla se calentó en microondas a 110 °C durante 40 min. Se añadió HCl ac. 1 M y la mezcla de reacción se extrajo con CH₂Cl₂ (1 x 40 ml) y dos veces con mezcla de CH₂Cl₂-i-PrOH (mientras que se saturaba la fase ac. con NaCl). A continuación, los extractos orgánicos se combinaron, se secaron sobre MgSO₄, se filtraron, se concentraron a vacío y el residuo obtenido se disolvió en cantidad mínima de CH₂Cl₂ y se cargó directamente sobre la columna ISCO (gel de sílice) (0-7 % de MeOH/ CH₂Cl₂ que contiene 2 % de Et₃N) y a continuación la recristalización con CH₂Cl₂/hexanos dio **5** (150 mg, rendimiento: 50 %) como un sólido blanquecino.

15 Preparación del reactivo TBDMS-NH₂ **4**

- Se burbujeó gas amoníaco (durante 2-3 minutos) a través de una disolución de TBDMSCl (5 g) en 20 ml de THF a 0 °C, que inmediatamente produjo la formación de precipitado de NH₄Cl. Se retiró el baño frío y la mezcla de reacción se purgó entonces a través de un gas argón durante 15-30 min para eliminar completamente el amoníaco sin reaccionar. La mezcla de reacción se filtró a través de un filtro sin jeringa y se lavó minuciosamente con THF de tal forma que el volumen final de la disolución que contiene TBDMS-NH₂ fuera 24 ml. Se supuso que el rendimiento de la reacción era del 90 % (3,9 g) y esta disolución se almacenó a temperatura ambiente bajo una atmósfera de argón y se usó en la reacción anterior sin más purificación.

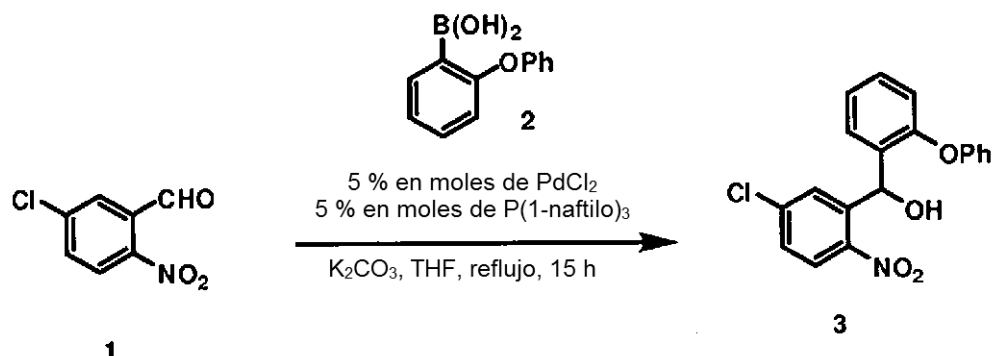
25 Ejemplo 6: Síntesis representativa de 2-aminoindoles

Esquema 10:



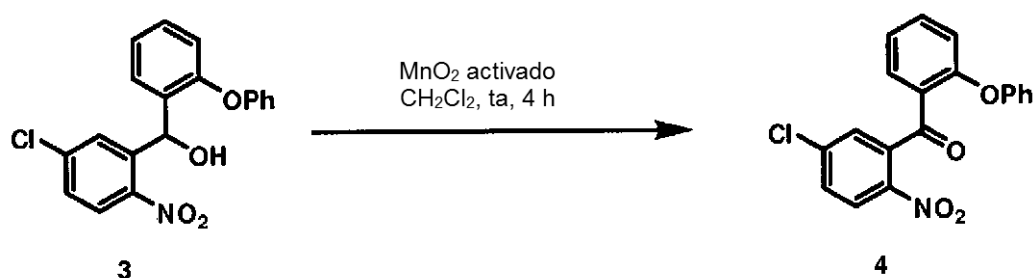
Procedimientos representativos:

Esquema 11:



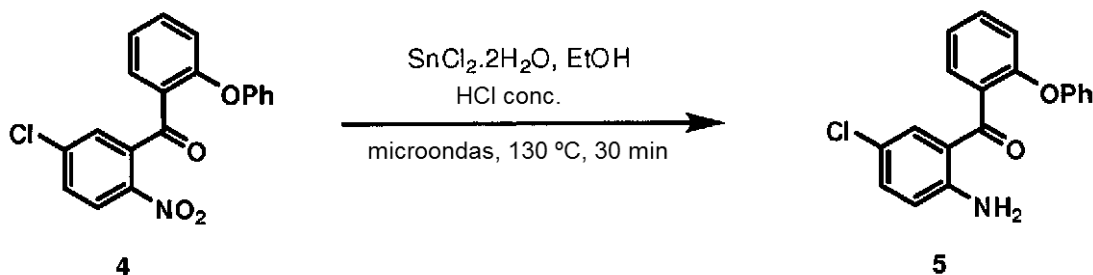
- 5 Se cargó un vial de microondas de 20 ml de capacidad con PdCl₂ (0,05 equiv, 24 mg), P(1-naftilo)₃ (0,05 equiv, 56 mg), ácido borónico **2** (2,0 equiv, 1,153 g), aldehído **1** (1,0 equiv, 500 mg), K₂CO₃ (3,0 equiv, 1,117 g) y THF seco (12 ml). El vial se cerró y se purgó con N₂ durante 5-10 min. La mezcla de reacción se calentó a 65 °C durante 15 h, se enfrió a temperatura ambiente. Se añadió agua y la mezcla de reacción se extrajo con EtOAc (3 x 40 ml). Los extractos de EtOAc combinados se secaron sobre MgSO₄, se filtraron, se concentraron a vacío y el residuo obtenido
- 10 se disolvió en cantidad mínima de CH₂Cl₂ y se cargó directamente sobre la columna ISCO (gel de sílice) (0-20 % de EtOAc/hexanos) que dio diarilmetanol **3** (500 mg, rendimiento: 52 %) como un aceite amarillo claro.

Esquema 12:



- 15 Se disolvió diarilmetanol **3** (1,0 equiv, 460 mg) en 20 ml de CH₂Cl₂ y a esta disolución se añadió MnO₂ activado (16,0 equiv, 1,80 g). La mezcla de reacción se agitó bajo una atmósfera de nitrógeno a temperatura ambiente durante 4 h, después de lo cual el análisis de CL-EM mostró la completitud de la reacción. La mezcla de reacción se filtró sobre Celite y se lavó minuciosamente con metanol y CH₂Cl₂. Los disolventes se evaporaron a vacío dando diarilcetona **4**
- 20 (392 mg, rendimiento: 86 %) como un aceite amarillo claro que se usó en la siguiente etapa sin más purificación.

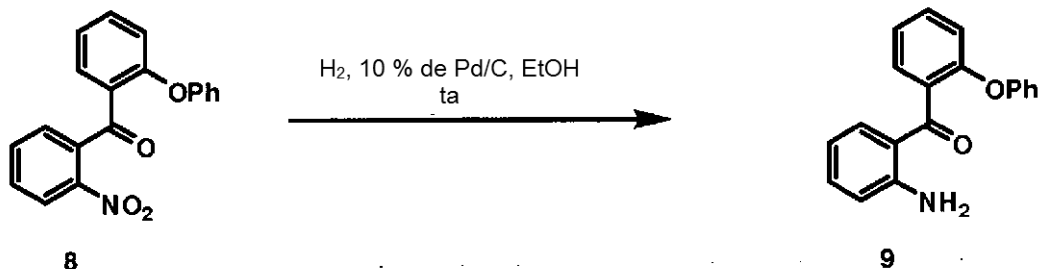
Esquema 13:



- 25 Se calentó en microondas una mezcla de **4** (390 mg, 1,0 equiv), SnCl₂·2H₂O (5,0 equiv, 1,244 g), algunas gotas de HCl conc. y 15 ml de EtOH a 130 °C durante 30 min. El análisis de CL-EM mostró la completitud de la reacción. Se encontró que la presencia de HCl lleva la reacción a completitud más rápido que sin él (la reacción también puede realizarse bajo calentamiento convencional, es decir, a la temperatura de reflujo del EtOH). El disolvente se evaporó a vacío y el residuo obtenido se disolvió en cantidad mínima de CH₂Cl₂ y se cargó directamente sobre la columna de gel ISCO (gel de sílice) (0-1 % de MeOH/CH₂Cl₂) que dio 2-aminobenzofenona **5** (321 mg, rendimiento: 90 %) como un aceite amarillo claro.
- 30

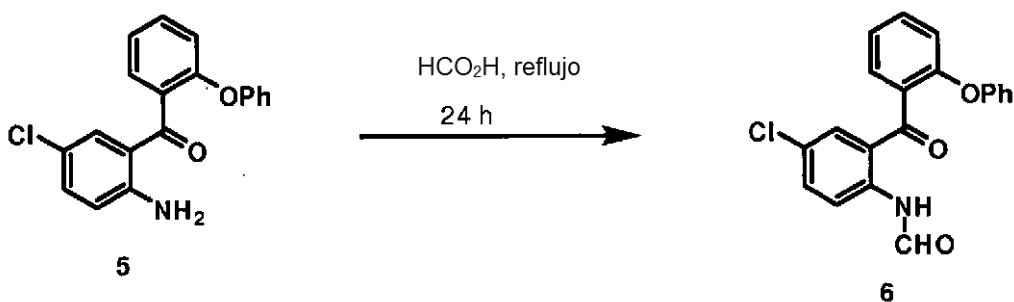
El grupo nitro también puede reducirse bajo condiciones de hidrogenación siempre que los grupos funcionales presentes en la molécula sean estables a las condiciones anteriormente mencionadas. Por ejemplo:

Esquema 14:



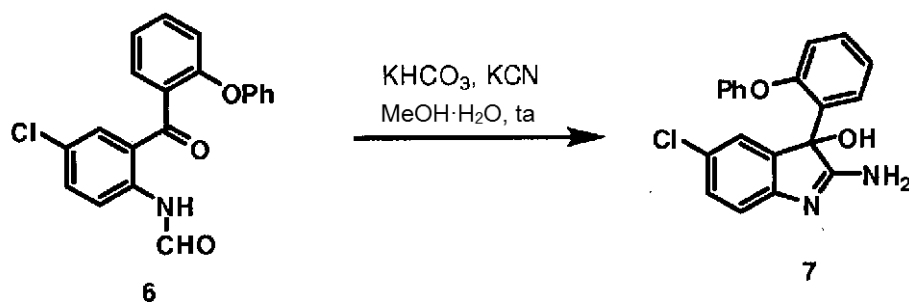
A una disolución de diarilcetona **8** (600 mg) en 20 ml de EtOH se añadieron 100 mg de 10 % de Pd/C. La mezcla de reacción se evacuó usando vacío doméstico y a continuación de introdujo un balón de H₂ en el matraz. La mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 2 h (o hasta que la CL-EM mostró la completitud de la reacción). Después de la completitud, la mezcla de reacción se filtró sobre Celite, se lavó con MeOH y se concentró a vacío proporcionando **9** (441 mg, 81 %) como un aceite viscoso amarillo que se usó en la siguiente etapa sin más purificación.

Esquema 15:



Se sometieron a refluxo 2-aminobenzofenona **5** (321 mg, 1,0 equiv) y ácido fórmico (20 ml) (117 °C) bajo argón durante 24 h. Después de evaporar el exceso de ácido fórmico, el residuo obtenido se disolvió en cantidad mínima de CH₂Cl₂ y se cargó directamente sobre la columna ISCO (gel de sílice) (0-30 % de EtOAc/hexanos) que dio **6** (310 mg, rendimiento: 89 %) como un aceite amarillo claro.

Esquema 16:



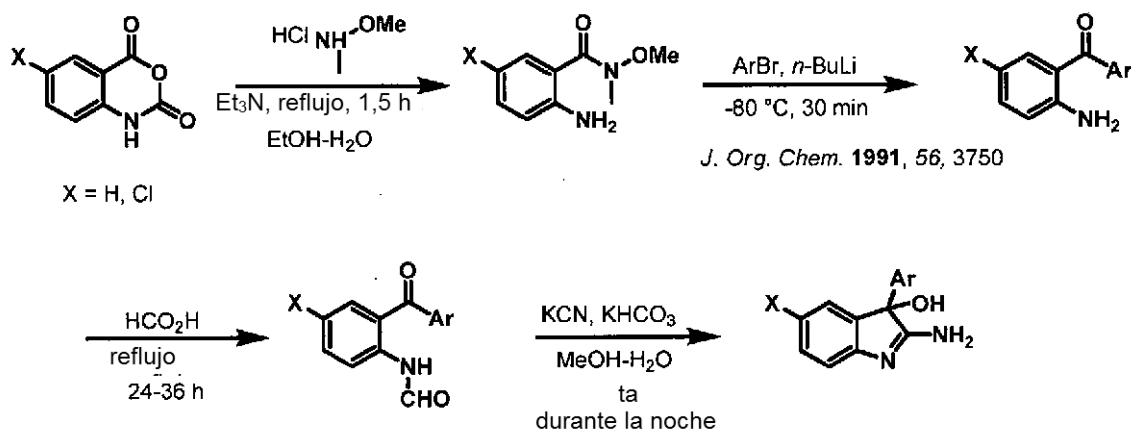
Se disolvió una mezcla de **6** (310 mg, 1,0 equiv) y KHCO₃ (89 mg, 1,0 equiv) en MeOH-H₂O (1:1, 6 ml) calentando a 70 °C (baño de aceite) durante 10-15 min. Se sacó el matraz de un baño de aceite y a continuación se añadió KCN (75 mg, 1,3 equiv). La mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante la noche. La agitación continuó hasta que la CL/EM mostró la desaparición completa de **6**. Se añadió agua a la mezcla de reacción produciendo la formación de sólido que se recogió por filtración, se lavó con agua y hexanos dando el aminoindol **7** (220 mg, rendimiento: 71 %) como un sólido blanco.

(Importante: Si la adición de agua no produce la formación de precipitado, entonces la mezcla puede extraerse con CH₂Cl₂ y una vez con mezcla de *i*-PrOH-CH₂Cl₂ (saturando la fase ac. con NaCl). A continuación, los extractos orgánicos se combinaron, se secaron sobre MgSO₄, se filtraron, se concentraron a vacío y a continuación la

recristalización con CH₂Cl₂/hexanos proporcionaría el aminoindol puro).

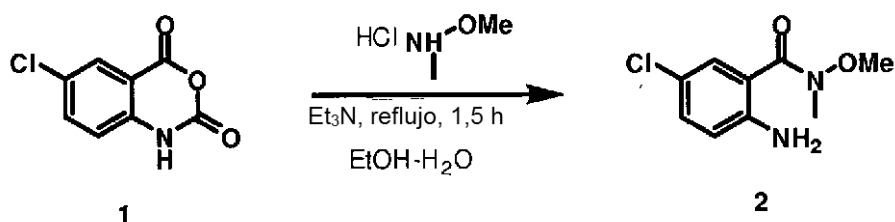
Ejemplo 7: Síntesis representativa de 2-aminoindoles

5 Esquema 17



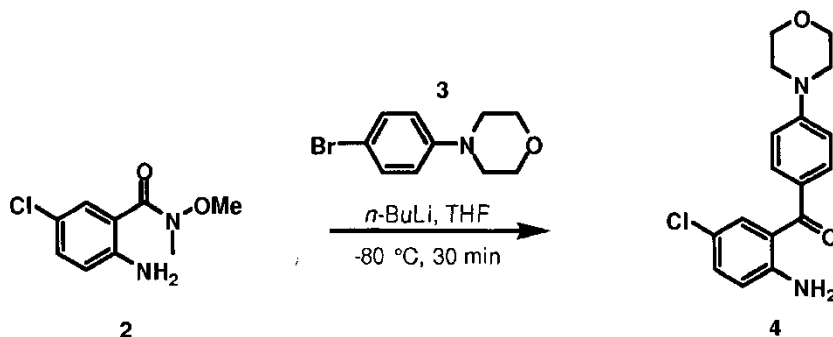
Procedimientos representativos:

10 Esquema 18:



A una disolución de clorhidrato de *N,O*-dimetilhidroxilamina (1,5 equiv, 2,962 g) en 90 % de EtOH ac. (45 ml de EtOH y 5 ml de H₂O) se añadió Et₃N (1,5 equiv, 4,23 ml), y después de 10 min de agitación a temperatura ambiente, se añadió anhídrido 5-cloroisatoico **1** (1,0 equiv, 4 g) en porciones. A continuación, la reacción se calentó a reflujo durante 90 min y se vertió en un volumen igual de hielo y NaHCO₃ ac. sat. y se extrajo con EtOAc (3 x 100 ml). Los extractos de EtOAc combinados se secaron sobre MgSO₄, se filtraron, se concentraron a vacío y el residuo obtenido se disolvió en cantidad mínima de CH₂Cl₂ y se cargó directamente sobre la columna de ISCO (gel de sílice) (0-2,5 % de MeOH/DCM) que dio **2** (2,6 g, rendimiento: 60 %) como un sólido marrón claro.

Esquema 19:

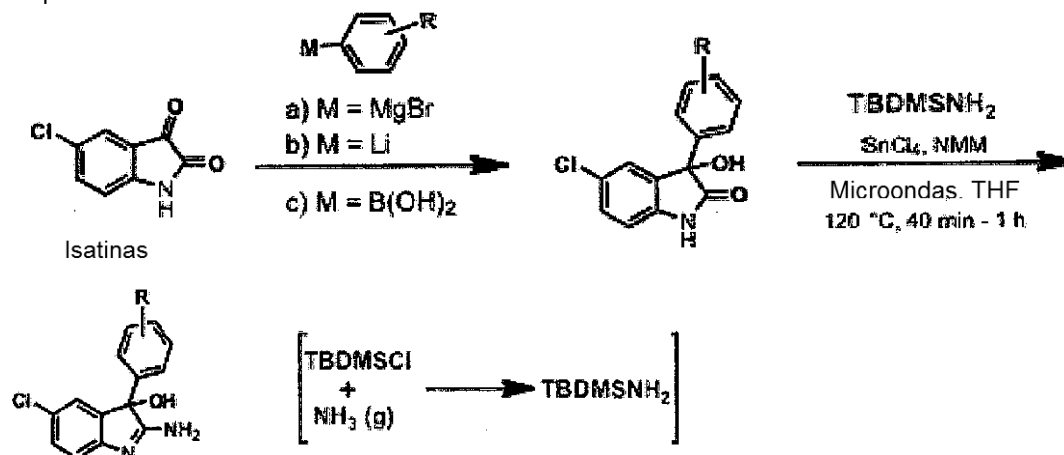


A una mezcla enfriada (-80 °C, nieve carbónica/Et₂O) de **2** (0,577 g, 1,0 equiv) y bromuro **3** (0,650 g, 1,0 equiv) en 30 ml de THF seco bajo una atmósfera de argón se añadió *n*-BuLi (2,5 M en hexanos, 2,2 ml, 2,05 equiv) gota a gota. La mezcla se agitó a la misma temperatura durante 30 min y se extinguió con HCl ac. 1 M y se extrajo con EtOAc (3 x 50 ml). Los extractos de EtOAc combinados se secaron sobre MgSO₄, se filtraron, se concentraron a vacío y el residuo obtenido se disolvió en cantidad mínima de CH₂Cl₂ y se cargó directamente sobre la columna ISCO (gel de sílice) (0-30 % de EtOAc/hexanos) que dio **4** (0,542 g, rendimiento: 64 %) como un sólido amarillo.

Véase el Ejemplo (Esquema) para los procedimientos de formilación y ciclación.

Ejemplo 8: Síntesis de 2-aminoindoles a partir de isatinas

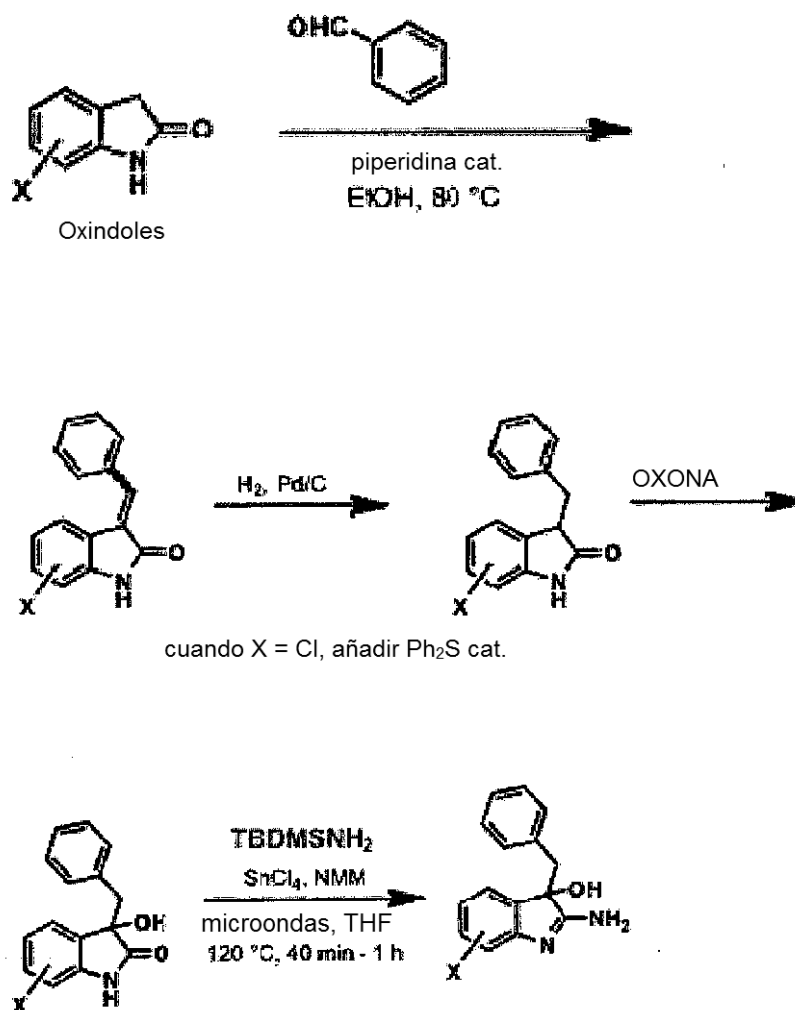
5 Esquema 20:



Ejemplo 9: Síntesis de 2-aminoindoles a partir de oxindoles

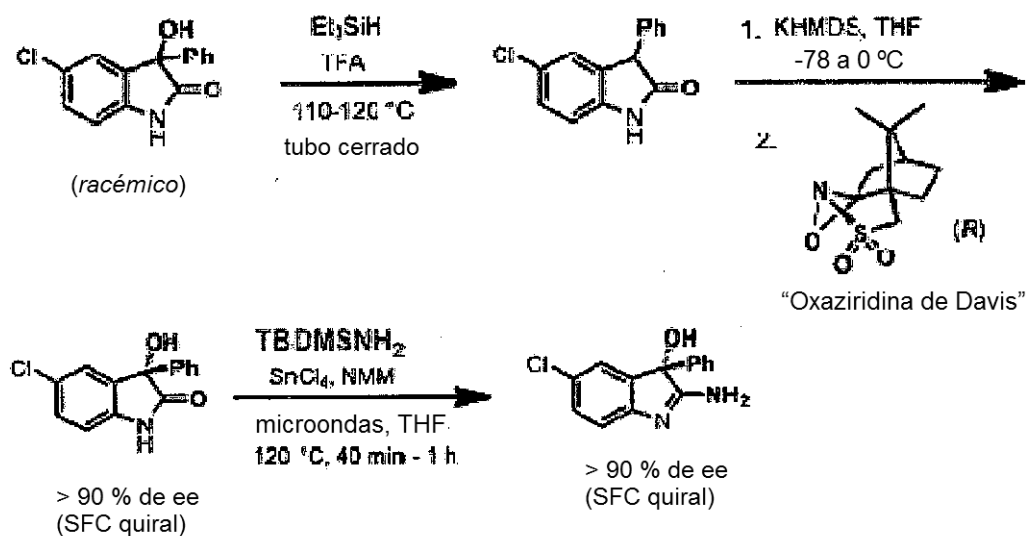
10

Esquema 21:



Ejemplo 10: Síntesis enantioselectiva de 2-aminoindoles

Esquema 22:

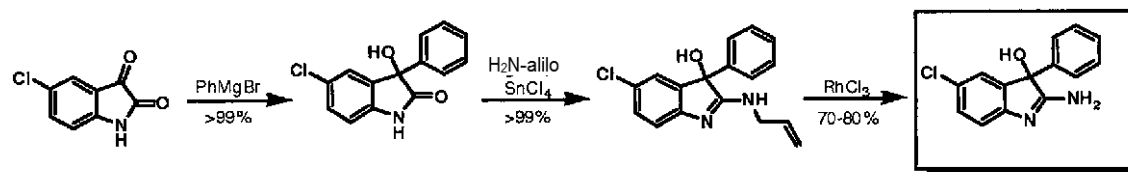


5

Ejemplo 11: Síntesis alternativa del compuesto 1

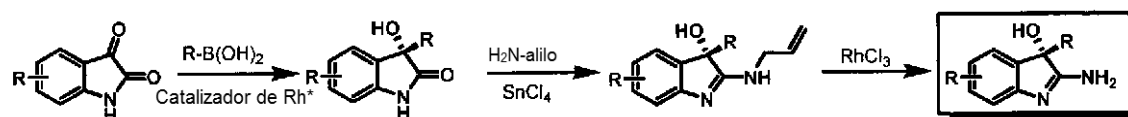
Esquema 23:

10

**Ejemplo 12: Síntesis enantioselectiva alternativa de 2-aminoindoles**

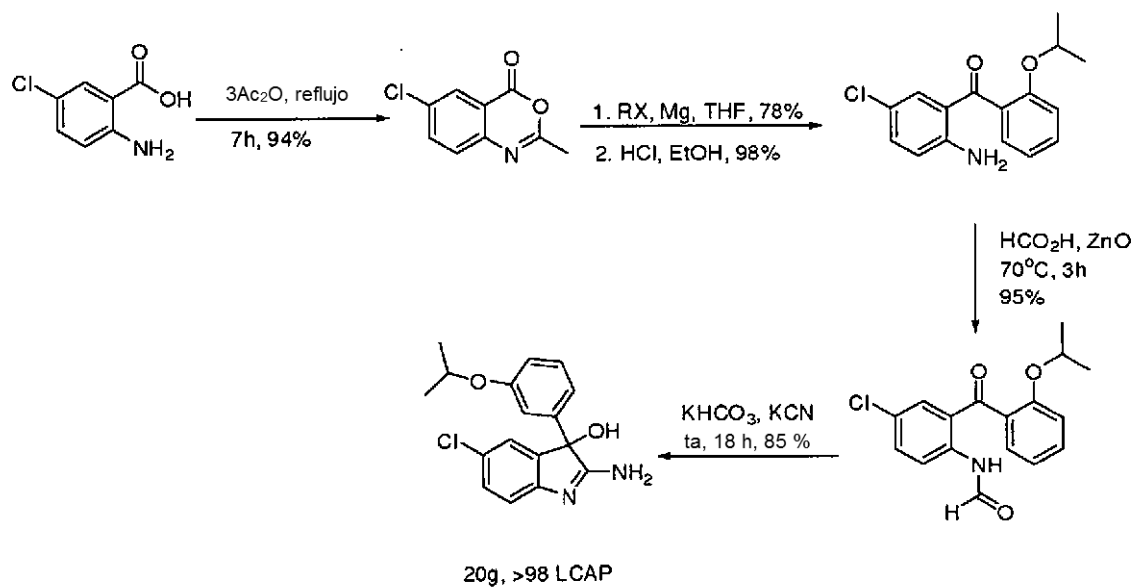
Esquema 24:

15



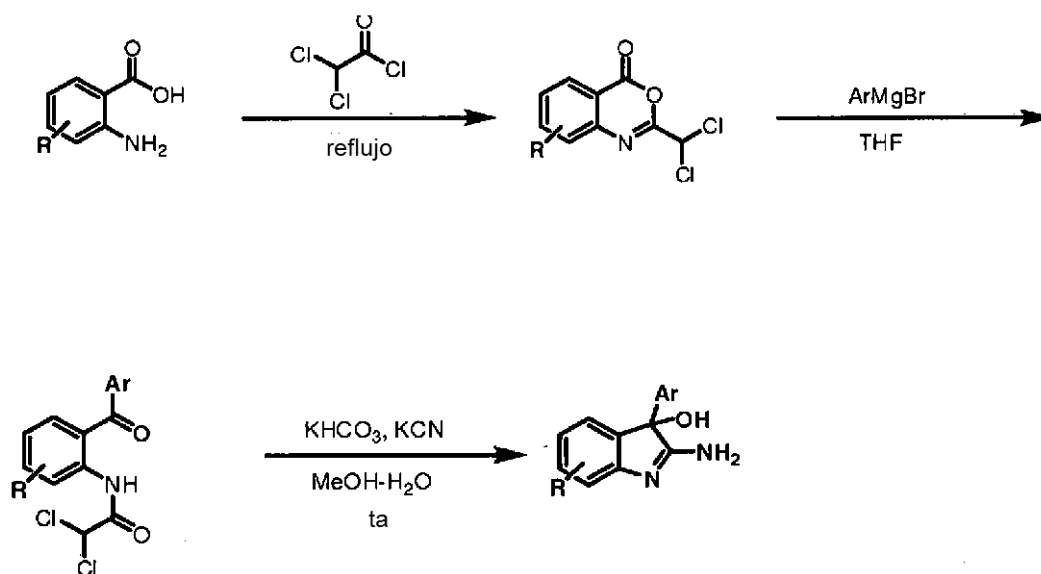
Ejemplo 13: Proceso de síntesis de 2-aminoindoles

Esquema 25:



5

Esquema 25b:

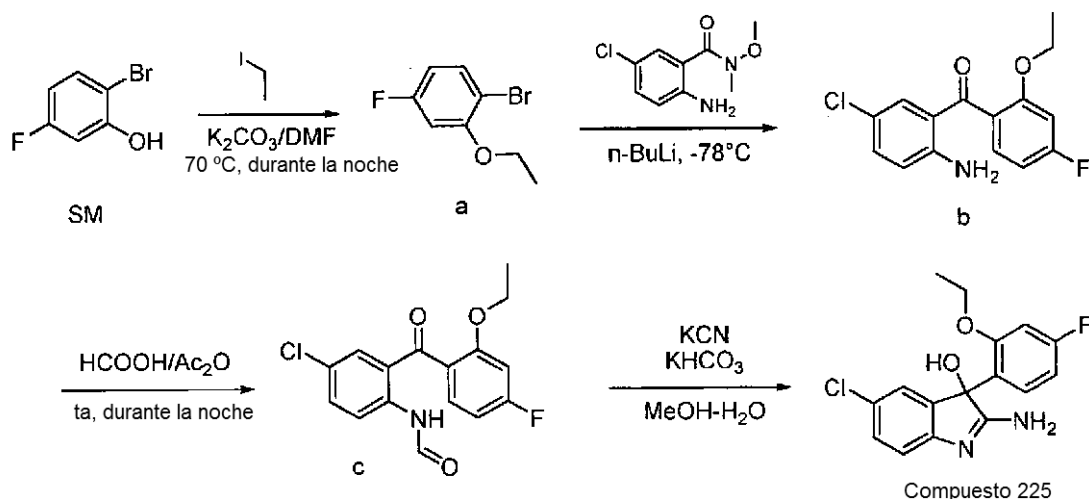


10

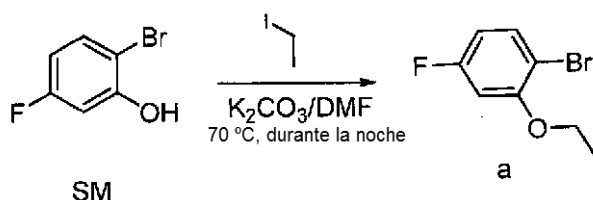
Ejemplo 14: Síntesis representativa del compuesto 225

El compuesto 225 se sintetizó después de cuatro etapas:

5 Esquema 26:

**Parte experimental****10 Etapa 1**

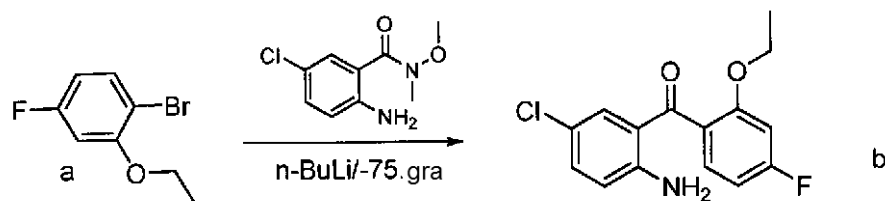
Esquema 27:



15 Se disolvió una mezcla de SM (1,6 g, 8 mmoles), yodoetano (1,37 g, 8,8 mmoles) y K_2CO_3 (1,21 g, 8,8 mmoles) en DMF (10 ml) y la mezcla se agitó a 70 °C bajo N_2 , durante la noche. La mezcla de reacción se diluyó con H_2O y se extrajo con EtOAc. La fase orgánica combinada se secó sobre Na_2SO_4 , se filtró, se concentró a vacío. El residuo se purificó por cromatografía en columna de gel de sílice (PE) dando (1,5 g, 87 %) como un líquido.

20 Etapa 2

Esquema 28:



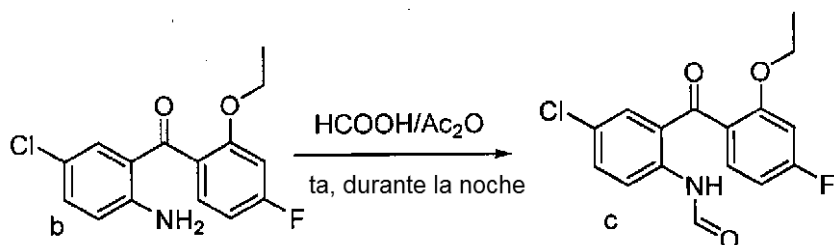
25 A una disolución de a (1,5 g, 6,88 mmoles) y 2-amino-5-cloro-N-metoxi-N-metilbenzamida (1,34 g, 6,26 mmoles) en THF anhidro (40 ml) a -78 °C bajo N_2 se añadió gota a gota n-BuLi (2,5 M en hexano, 7,0 ml, 17,5 mmoles). La disolución resultante se agitó durante 1 h a la misma temperatura, a continuación se extinguió con NH_4Cl ac. saturado y se extrajo con acetato de etilo (3 x 100 ml). Las fases orgánicas se separaron, se combinaron, se secaron (Na_2SO_4) y se concentraron dando un residuo, que se purificó por cromatografía ultrarrápida sobre gel de sílice

30

(PE:EA= 20: 1) dando **b** (1,1 g, 54 %).

Etapa 3

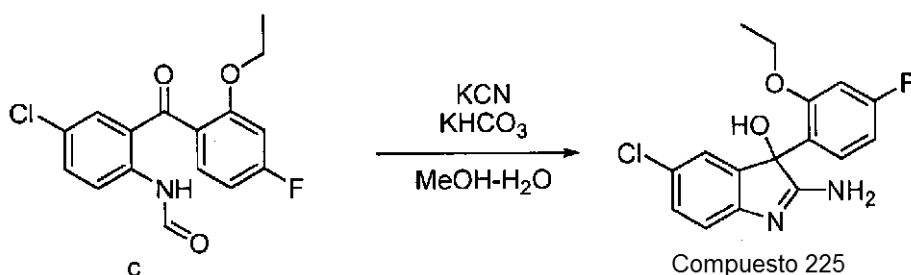
5 Esquema 29:



10 Se calentó una mezcla de anhídrido acético (6 ml) y ácido fórmico (3 ml) a 50°C con agitación durante 2 h, a continuación se enfrió a ta. La disolución resultante se añadió a una mezcla de **b** (1,1 g, 3,75 mmoles) en THF (4 ml). Después de agitarse la mezcla a ta durante la noche, la disolución se diluyó con H₂O. El sólido formado se filtró y se lavó con hexano dando **c** (1,05 g, 87 %), que se usó para la siguiente etapa sin más purificación.

Etapa 4

15 Esquema 30



20 Se agitó una mezcla de **c** (1,05 g, 3,27 mmoles), KHCO₃ (327 mg, 3,27 mmoles) y KCN (638 mg, 9,81 mmoles) en metanol/agua (15 ml/5 ml) durante 3 h a temperatura ambiente. Después del procesamiento clásico, el residuo se purificó por cromatografía en columna de gel de sílice (DCM/ metanol) y a continuación se recristalizó en hexano/ metanol dando el compuesto 225 (600 mg, 57 %).

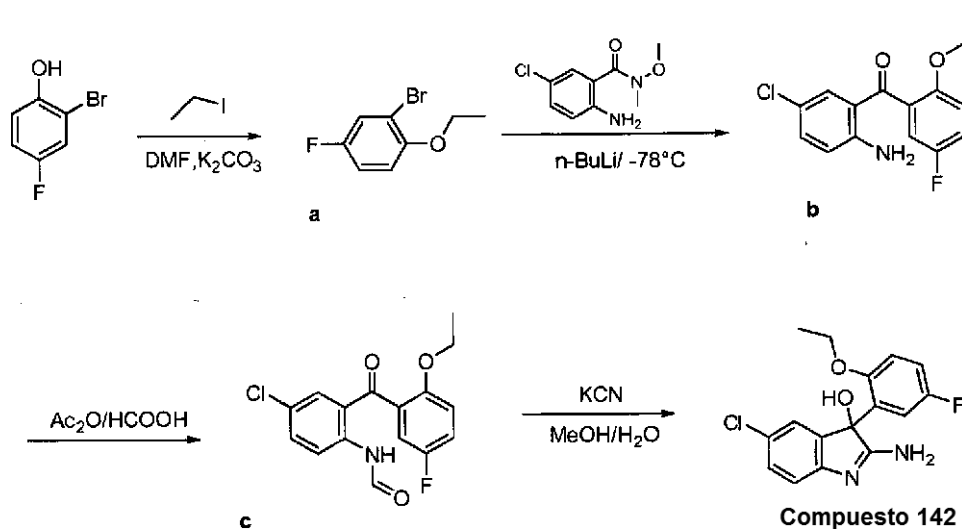
Ejemplo 15: Síntesis representativa del compuesto 142

25

Resumen

30 La síntesis del **compuesto 142** se mostró en el esquema de síntesis. Se sintetizó **a** mediante la reacción de 2-bromo-4-fluorofenol con yoduro de etilo. A continuación se hizo reaccionar **a** con 2-amino-5-cloro-N-metoxi-N-metilbenzamida dando **b**, que se hizo reaccionar con ácido fórmico para proporcionar **c**. Al fin, **c** se hizo reaccionar con cianuro de potasio proporcionando el **compuesto 142**.

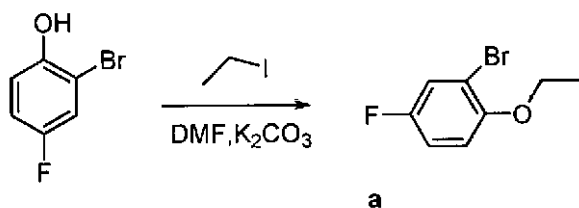
Esquema 31:



5 Parte experimental

Etapla 1

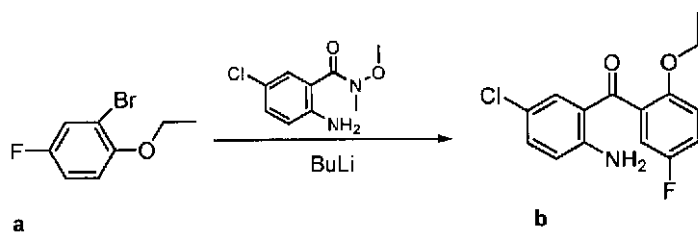
Esquema 32:



A una disolución de 2-bromo-4-fluorofenol (1,9 g, 10 mmoles) en DMF (10 ml) se añadió K_2CO_3 (1,52 g, 11 mmoles) y yoduro de etilo (1,72 g, 11 mmoles). La mezcla resultante se agitó durante 24 h a temperatura ambiente. La mezcla de reacción se diluyó con H_2O (40 ml) y se extrajo con hexano. La fase orgánica se lavó con agua, se secó, se filtró sobre un tapón de gel de sílice y se concentró dando **a** (1,85 g, 85 %) como un aceite incoloro.

Etapla 2

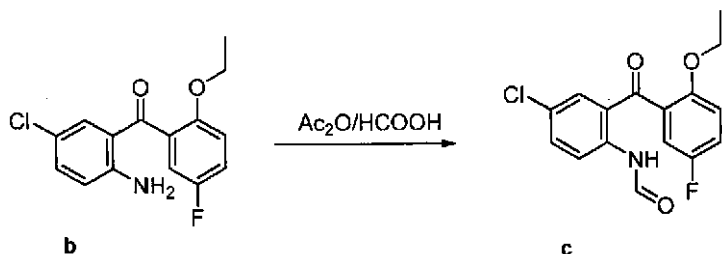
Esquema 33:



A una mezcla de **a** (1,85 g, 8,5 mmoles) y 2-amino-5-cloro-N-metoxi-N-metilbenzamida (1,82 g, 8,5 mmoles) en 30 ml de THF seco bajo una atmósfera de N_2 se añadió gota a gota n -BuLi (2,5 M en hexanos, 10,0 ml, 25 mmoles) a $-78^\circ C$. La mezcla resultante se agitó a la misma temperatura durante 1 h, se extinguió con cloruro de amonio acuoso y se extrajo con EtOAc (3 x 100 ml). La fase orgánica combinada se secó sobre $MgSO_4$, se filtró y se concentró a vacío dando un residuo, que se purificó por cromatografía en columna de gel de sílice (hexanos: EtOAc=10:1) dando **b** (1,0 g, 40 %) como un sólido amarillo.

Etapa 3

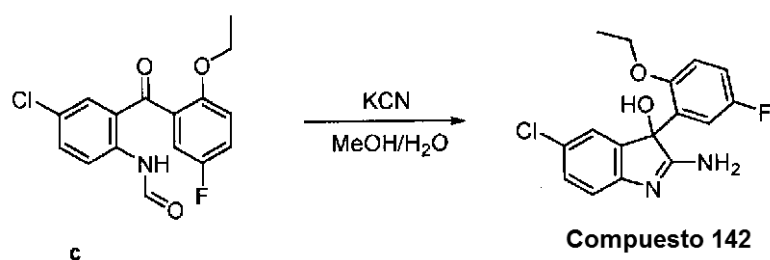
Esquema 34:



Se calentó una disolución de 2 ml de ácido fórmico y 4 ml de anhídrido acético a 50 °C durante 2 h dando el anhídrido de acético fórmico y a continuación se enfrió a temperatura ambiente. A una disolución de **b** (600 mg) en 10 ml de THF se añadió el anhídrido de acético fórmico (6 ml) preparado *in situ*. La mezcla resultante se agitó a temperatura ambiente durante 3 h. Después de completarse la reacción (monitorización por CCF), la disolución se diluyó con agua (50 ml) y se filtró a vacío dando **c** (900 mg, 90 %) como un sólido amarillo, que se usó para la siguiente etapa sin más purificación.

Etapa 4

Esquema 35:



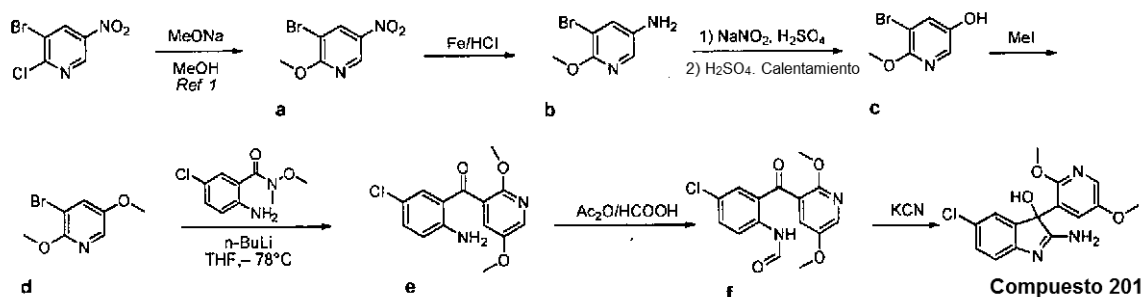
Se cargó un vial de microondas con **c** (500 mg, 1,6 mmoles), KCN (202 mg, 3,2 mmoles) y MeOH/H₂O (v/v=1/1, 10 ml). La mezcla resultante se calentó bajo microondas a 75 °C durante 30 min y se enfrió a temperatura ambiente. La disolución de reacción se filtró a vacío y el sólido obtenido se recrystalizó en metanol dando el **compuesto 142** (199 mg, 40 %).

Ejemplo 16: Síntesis representativa del compuesto 201

Resumen

El **compuesto 201** se sintetizó mediante una ruta de siete etapas representada a continuación.

Esquema 36

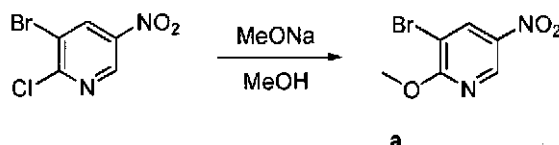


Ref: 1) *Justus Liebigs Annalen der Chemie*, **1937**, 529, 291

Parte experimental

Etapa 1

5 Esquema 37

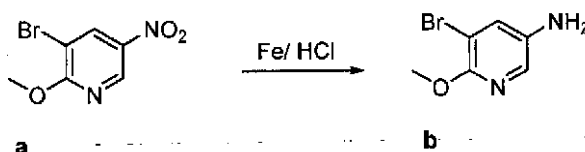


10 A una disolución de 3-bromo-2-cloro-5-nitropiridina (23,5 g, 100 mmoles) en 200 ml de CH₃OH se añadió CH₃ONa (54 g, 1,0 mol) con agitación en un baño de hielo. La disolución resultante se calentó a 80 °C durante 12 h y se enfrió a temperatura ambiente. La mezcla de reacción se diluyó con 200 ml de H₂O y se extrajo con acetato de etilo (3 x 250 ml). La fase orgánica se secó sobre sulfato de magnesio, se filtró y se concentró dando un residuo, que se purificó por cromatografía en columna sobre gel de sílice (50:1, éter de petróleo/ EtOAc) proporcionando **a** (6,8 g, 34 %)

15 como un aceite amarillo.

Etapa 2

20 Esquema 38

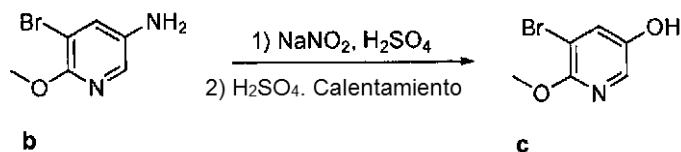


A una disolución de **a** (6,8 g, 29 mmoles) en 78 ml de EtOH y 10 ml de H₂O se añadieron 0,8 ml de HCl conc. y polvo de hierro (49 g, 174 mmoles) con agitación. La disolución resultante se calentó a 80 °C bajo una atmósfera de nitrógeno durante 3 h y se enfrió a temperatura ambiente. La mezcla de reacción se filtró y el filtrado se concentró proporcionando **b** (5,1 g, 86 %) como un residuo marrón-amarillo, que se usó directamente para la siguiente etapa.

25

Etapa 3

30 Esquema 39:



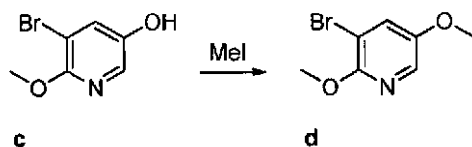
A una disolución de **b** (5,1 g, 25 mmoles) en 22 ml de H₂SO₄ conc. y 28 ml de H₂O se añadió gota a gota una disolución de NaNO₂ (1,75 g, 25 mmoles) en 5 ml de H₂O a 0 °C con agitación. La mezcla resultante se agitó a 0 °C durante 1 h, y a continuación se añadió gota a gota a 34 ml de disolución acuosa al 50 % de H₂SO₄ a reflujo. La mezcla de reacción se agitó a reflujo durante 2 h, se enfrió a temperatura ambiente, se neutralizó con disolución acuosa 3 N de NaOH a pH = 6 bajo un baño de hielo y se extrajo con EtOAc (3 x 150 ml). La fase orgánica se secó, se filtró y se concentró dando un residuo, que se purificó por cromatografía en columna sobre gel de sílice (50:1, CH₂Cl₂ / MeOH) dando **c** (1,16 g, 23 %) como un sólido blanco.

35

40

Etapa 4

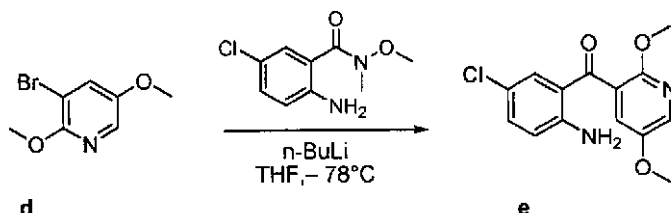
Esquema 40:



A una disolución de **c** (1,16 g, 5,68 mmoles) y K_2CO_3 (2,3 g, 17 mmoles) en 35 ml de DMF se añadió una porción de CH_3I (2,0 g, 14 mmoles) bajo una atmósfera de nitrógeno a 0 °C con agitación. La disolución resultante se calentó a 50 °C durante 1 h, se enfrió a temperatura ambiente, se diluyó con 100 ml de agua y se extrajo con DCM (3 x 70 ml). La fase orgánica se secó (Na_2SO_4), se filtró y se concentró dando un residuo, que se purificó por cromatografía en columna sobre gel de sílice (50:1, éter de petróleo/ EtOAc) proporcionando **d** (1,1 g, 89 %) como un líquido amarillo.

Etapa 5

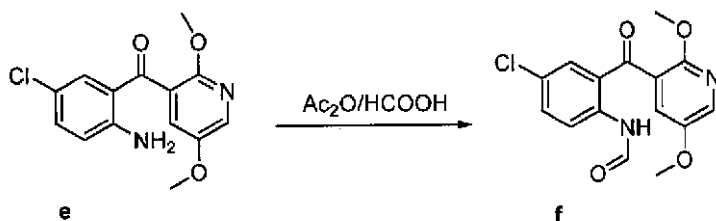
Esquema 41:



A una disolución de **d** (1,1 g, 5 mmoles) y 2-amino-5-cloro-N-metoxi-N-metilbenzamida (1,0 g, 5 mmoles) en THF anhidro (30 ml) se añadió $n-BuLi$ (1,6 M en hexano, 9,5 ml, 15 mmoles) gota a gota a -78 °C bajo una atmósfera de nitrógeno con agitación. La disolución resultante se agitó a -78 °C durante 3 h, se extinguió con 50 ml de disolución acuosa saturada de NH_4Cl y se extrajo con DCM (3 x 70 ml). La fase orgánica se secó (Na_2SO_4), se filtró y se concentró dando un residuo, que se purificó por cromatografía en columna sobre gel de sílice (20:1, éter de petróleo/ EtOAc) dando **e** como un sólido amarillo (530 mg, 36 %).

Etapa 6

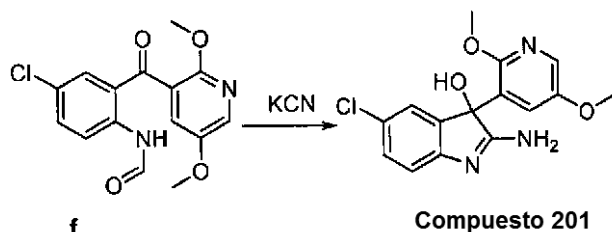
Esquema 42:



A una disolución de **e** (530 mg, 1,8 mmoles) en 5 ml de THF a temperatura ambiente se añadieron 6 ml de disolución de anhídrido de acético fórmico, que se preparó agitando una mezcla de anhídrido acético (4 ml) y ácido fórmico (2 ml) (obsérvese que la relación de volumen de anhídrido acético y volumen de ácido fórmico es 2:1) a 50 °C durante 2 h y se enfrió a temperatura ambiente. La disolución resultante se agitó a temperatura ambiente durante 2 h, se diluyó con 50 ml de H_2O y se filtró proporcionando un sólido amarillo, que se lavó con hexano y se secó a vacío proporcionando **f** (530 mg, 95 %), que se usó directamente para la siguiente etapa.

Etapa 7

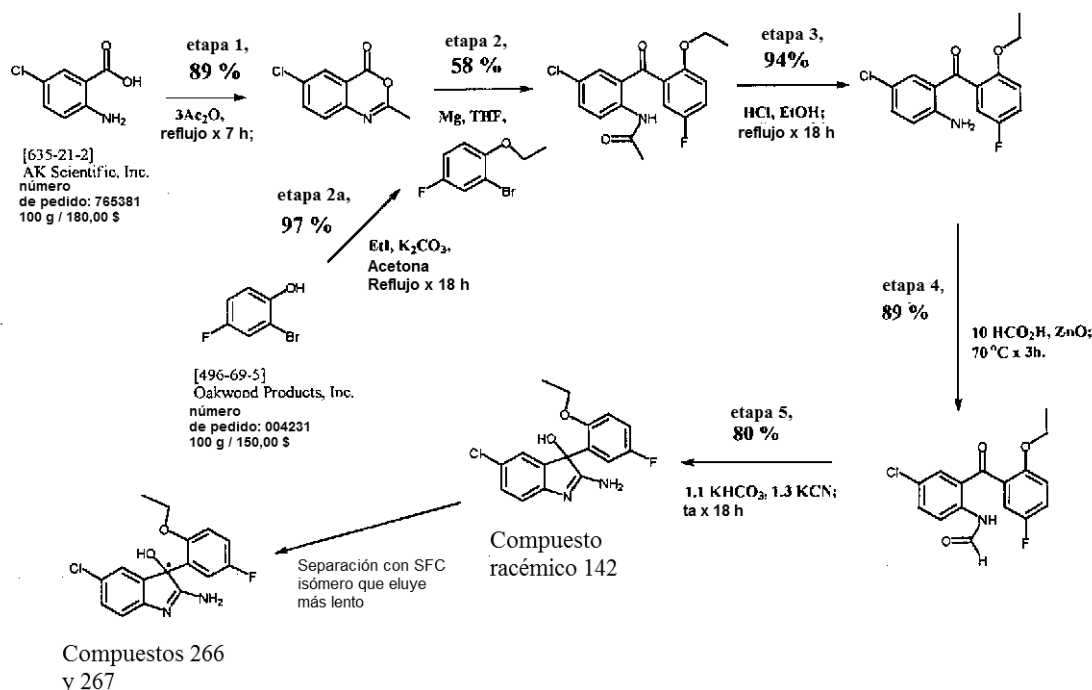
Esquema 43:



A una mezcla de **f** (530 mg, 1,65 mmoles) y KHCO_3 (404 mg, 4 mmoles) en $\text{MeOH-H}_2\text{O}$ (v/v=1/1, 15 ml) se añadió KCN (263 mg, 4 mmoles) de una porción con agitación. La disolución resultante se calentó a 80 °C durante 30 min, se enfrió a temperatura ambiente, se diluyó con 100 ml de agua y se extrajo con DCM (3 x 70 ml). La fase orgánica se secó (Na_2SO_4), se filtró y se concentró dando un residuo, que se purificó por cromatografía en columna sobre gel de sílice (30:1, DCM/metanol) proporcionando el **compuesto 201** (130 mg, 25 %) como un sólido blanco.

Ejemplo 17: Síntesis representativa del compuesto racémico 142

Esquema 43:



Parte experimental

Los materiales de partida, reactivos y disolventes se obtuvieron de proveedores comerciales y se usaron sin más purificación. Los espectros de RMN se obtuvieron usando un instrumento Bruker 400. Los espectros de ¹H se midieron con referencia a un patrón interno de tetrametilsilano a 0 ppm. El análisis de HPLC se realizó usando Agilent 1100 con columna Zorbax 3,5 μ Extend-C18 (4,6 x 50 mm). Fase móvil que consiste en disolvente A, 0,1 % de ácido trifluoroacético en agua, disolvente B, 0,1 % de ácido trifluoroacético en MeCN. El gradiente fue del 10 - 90 % de fase móvil B en 4 minutos. A = 210, 254 nm.

El ácido 2-amino-5-clorobenzoico [635-21-2] se pidió de AK Scientific, Inc, número de pedido: 765381.

El 2-bromo-4-fluorofenol [496-69-5] se pidió de Oakwood Products, Inc, número de pedido: 004231.

Etapas 1. Preparación de 6-cloro-2-metil-4H-benzo[d][1,3]oxazin-4-ona

Se calentó a reflujo una mezcla de ácido 2-amino-5-clorobenzoico (90 g, 524 mmoles) y anhídrido acético (160 ml) bajo nitrógeno durante 3 horas. La reacción se volvió una disolución durante el calentamiento. La reacción se enfrió a temperatura ambiente. Algo de sólido precipitó durante este periodo de tiempo. La mezcla de reacción se suspendió en 1 l de IPA y se filtró. El sólido se lavó con más IPA (50 ml) y se secó a vacío a temperatura ambiente durante 18 horas. El producto se recogió como un sólido (91 g, rendimiento: 89 %). RMN ¹H (CDCl₃): 8,14 (d, J = 6 Hz, 1H), 7,73 (dd, J = 21 Hz, 6 Hz, 1H), 7,50 (d, J = 21 Hz, 1H), 2,47 (s, 3H).

Etapas 2a. Preparación de bromuro de 2-etoxi-4-fluorofenilo

Se agitaron vigorosamente 2-bromo-4-fluorofenol (105 g, 550 mmoles), yoduro de etilo (110 ml, 1,37 moles) y carbonato de potasio (190 g) en acetona (400 ml) a 55 °C bajo nitrógeno durante 4 horas. La reacción se enfrió a temperatura ambiente y se filtró. El sólido se lavó con más acetona (50 ml). El filtrado se concentró en un evaporador rotatorio para eliminar la mayoría de la acetona (precipitó algo de sólido). Se añadió MTBE (600 ml). La mezcla se agitó durante 3 minutos y se filtró. El filtrado se concentró dando un aceite transparente (117 g, rendimiento: 97 %). RMN ¹H (CDCl₃): 7,28 (m, 1H), 6,96 (m, 1H), 6,83 (m, 1H), 4,05 (qt, J = 18 Hz, 2H), 1,45 (t, J = 18 Hz, 3H).

Etapas 2. Preparación de N-(4-cloro-2-(2-etoxi-5-fluorobenzoil)fenil)acetamida

Preparación del reactivo de Grignard: Se añadió gota a gota una disolución de bromuro de 2-etoxi-4-fluorofenilo (30 g, 138 mmoles) en THF (140 ml) a una mezcla con agitación de escama de magnesio y cantidad catalítica de yodo bajo nitrógeno. La mezcla resultante se calentó a reflujo durante 15 minutos y se enfrió a temperatura ambiente (reactivo de Grignard). En un matraz separado, se disolvió 6-cloro-2-metil-4H-benzo[d][1,3]oxazin-4-ona (25 g, 128 mmoles) en THF (200 ml) y se agitó bajo nitrógeno. El reactivo de Grignard se transfirió lentamente al matraz durante 30 minutos. La temperatura de reacción se mantuvo por debajo de 55 °C durante la adición. La mezcla resultante se agitó durante 2 horas adicionales bajo nitrógeno. La reacción se inactivó por la lenta adición de disolución acuosa de cloruro de amonio (30 g / 300 ml). La reacción se extrajo en MTBE (500 ml). La fase orgánica se lavó con salmuera, se secó (Na₂SO₄), se filtró y se concentró en un evaporador rotatorio dando un sólido. El sólido se sonicó durante 5 minutos en acetato de etilo (250 ml) y se filtró. El filtrado se concentró en un evaporador rotatorio a aproximadamente 70 ml y se enfrió a -20 °C durante 4 horas. Durante este tiempo, precipitó producto cristalizado y se recogió por filtración (25 g, rendimiento: 58 %). RMN ¹H (CDCl₃): 11,2 (a, 1H), 8,73 (d, J = 22 Hz, 1H), 7,49 (dd, J = 24 Hz, 7 Hz, 1H), 7,38 (d, J = 6 Hz, 1H), 7,2 (m, 1H), 7,07 (dd, J = 20 Hz, 8 Hz, 1H), 6,93 (m, 1H), 3,97 (q, J = 17 Hz, 2H), 2,27 (s, 1H), 1,13 (tr, J = 17 Hz, 3H).

Etapas 3. Preparación de (2-amino-5-clorofenil)(2-etoxi-5-fluorofenil)metanona

Se sometió a reflujo N-(4-cloro-2-(2-etoxi-5-fluorobenzoil)fenil)acetamida (25 g) en una disolución de HCl concentrado (6,5 ml) y etanol (200 ml) durante 3 horas. La mezcla resultante se basificó añadiendo carbonato sódico acuoso y se extrajo en MTBE (500 ml). La fase de MTBE se lavó con salmuera y se secó (Na₂SO₄), se filtró y se concentró dando un aceite (20,5 g, rendimiento: 94 %). RMN ¹H (CDCl₃): 7,20 (m, 2H), 7,11 (m, 1H), 7,00 (dd, J = 20 Hz, 8 Hz, 1H), 6,91 (dd, J = 23 Hz, 10 Hz, 1H), 6,65 (m, 1H), 6,34 (a, 1H), 3,39 (q, J = 18 Hz, 2H), 1,19 (tr, J = 18 Hz, 3H).

Etapas 4. Preparación de N-(4-cloro-2-(2-etoxi-5-fluorobenzoil)fenil)formamida

Se calentó una mezcla de (2-amino-5-clorofenil)(2-etoxi-5-fluorofenil)metanona (20,5 g, 70 mmoles), óxido de cinc (3 g, 37 mmoles) y ácido fórmico (28,5 ml, 740 mmoles) bajo nitrógeno a 55 °C durante 4 horas con agitación vigorosa. La mezcla resultante se enfrió a temperatura ambiente. Se añadió DCM (250 ml). La reacción se filtró. El filtrado se lavó con agua (200 ml x 2), NaHCO₃ sat. (200 ml), salmuera (100 ml), se secó (Na₂SO₄), se filtró y se concentró dando un sólido amarillo (20 g, rendimiento: 89 %). RMN ¹H (CDCl₃): 11,10 (a, 1H), 8,73 (a, J = 22 Hz, 1H), 8,53 (s, 1H), 7,51 (dd, J = 22 Hz, 6 Hz, 1H), 7,41 (d, J = 6 Hz, 1H), 7,20 (m, 1H), 7,10 (dd, J = 19 Hz, 7 Hz, 1H), 6,93 (dd, J = 22 Hz, 10 Hz, 1H), 3,96 (q, J = 18 Hz, 2H), 1,13 (tr, J = 18 Hz, 3H). RMN ¹H y HPLC de N-(4-cloro-2-(2-etoxi-5-fluorobenzoil)fenil)formamida.

Etapas 5. Preparación del compuesto 142, 2-amino-5-cloro-3-(2-etoxi-5-fluorofenil)-3H-indol-3-ol

Se disolvió N-(4-cloro-2-(2-etoxi-5-fluorobenzoil)fenil)formamida (20 g, 62,5 mmoles) en metanol caliente (300 ml). Se añadió agua (200 ml) (precipitado). La mezcla se agitó durante 2 minutos. Se añadió carbonato de potasio (6,8 g, 69 mmoles) a la mezcla con agitación y se agitó durante 2 minutos. Se añadió cianuro de potasio (4,6 g, 81 mmoles) a la reacción con agitación. La mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 18 horas y se agitó a 70 °C (baño) durante 4 horas. La reacción se enfrió a temperatura ambiente y se vertió en agua (400 ml), se agitó y se filtró. El sólido se secó en una estufa de vacío a temperatura ambiente. El sólido se suspendió en cloroformo caliente (200 ml, temperatura del baño: 55 °C) durante 10 minutos y se filtró. El sólido se recogió y se secó (16 g, rendimiento: 80 %). RMN ¹H (CDCl₃): 7,72 (dd, J = 24 Hz, 8 Hz, 1H), 7,13 (dd, J = 20 Hz, 6 Hz, 1H), 7,00 (m, 1H), 6,91 (d, J = 20 Hz,

1H), 6,80 (dd, J = 22 Hz, 10 Hz, 1H), 6,76 (d, J = 5 Hz, 1H), 4,85 (a, 3H), 3,78 (m, 1H), 3,58 (m, 1H), 3,31 (q, J = 17 Hz, 2H), 0,97 (tr, J = 17 Hz, 3H). RMN ¹H y HPLC del **compuesto 142**, 2-amino-5-cloro-3-(2-etoxi-5-fluorofenil)-3H-indol-3-ol

5 **Ejemplo 18: Separación quiral del compuesto racémico 142 usando cromatografía de fluidos supercríticos (SFC)**

Este ejemplo describe un procedimiento para resolver el compuesto racémico 142 en sus enantiómeros, los compuestos 266 y 267, por cromatografía de fluidos supercríticos (SFC). La síntesis racémica se llevó a cabo como se describe en el Ejemplo 17 por WuXi PharmaTech. El material amorfo aislado de la SFC se cristalizó dando un material cristalino que se caracterizó completamente.

1. Método de separación:

Se usaron SFC y HPLC para la separación analítica y SFC se usó para la separación quiral preparativa.

1.1 Método de separación analítica:

SFC-EM

Instrumento: SFC analítica Berger Analix con detector de DAD
 Columna: ChiralPak AD-3, 150 x 4,6 mm de DI
 Fase móvil: A para SFC CO₂ y B para 2-propanol (0,05 % de DEA)
 Gradiente: B 25 %
 Velocidad de flujo: 2,4 ml/min
 Longitud de onda: 220 nm

HPLC

Instrumento: Shimadzu LC-20A con detector de DAD
 Columna: Shim-pack XR-ODS 30 mm x 3 mm de DI
 Fase móvil: A para H₂O (0,1 % de TFA) y B para acetonitrilo
 Gradiente: B 10-80 %
 Velocidad de flujo: 1,2 ml/min
 Longitud de onda: 210 nm y 254 nm

1.2 Método de separación preparativa

Instrumento: SFC preparativa Berger MGIII
 Columna: ChiralPak AD-H, 250 x 30mm de DI
 Fase móvil: A para SFC CO₂ y B para 2-propanol
 Gradiente: A: B 70:30
 Velocidad de flujo: 80 ml/min
 Preparación de muestras: disueltas en etanol, 50 mg/ml
 Inyección: 4 ml por inyección.
 Después de la separación, las fracciones se secaron mediante evaporador rotatorio a temperatura del baño 40 °C.

2. Cristalización:

Al enantiómero A y B separados se añadió éter etílico en la cantidad de 50 ml/g, respectivamente. Agitar en baño a 30 °C para asegurar que se disolvió el sólido. La disolución se transfirió a botellas de boca ancha. Poner las botellas en la campana ventilada para dejar que se evapore el éter etílico a velocidad controlada. Con el disolvente evaporado lentamente, pueden verse cristales separados de las aguas de cristalización. Filtrar y lavar el sólido con éter etílico durante tres veces dando el enantiómero A y B (cristal), respectivamente. Las aguas de cristalización se concentraron mediante el evaporador rotatorio para conseguir el enantiómero A y B (aguas de cristalización) respectivamente.

Se molieron el enantiómero A y B (cristal) y se secaron respectivamente en estufa de vacío a 30 °C durante 24 h para eliminar el éter etílico residual.

3. Control de calidad:

3.1 Prueba de e.e. mediante SFC-EM

La prueba se llevó a cabo bajo las mismas condiciones que se muestran en 1.1

3.2 Prueba de pureza mediante HPLC y RMN

La prueba se llevó a cabo bajo las mismas condiciones que se muestran en 1.1

3.3 Análisis de X-RPD y DSC

4. Nota:

Durante el proceso completo, solo se usaron etanol, 2-propanol y éter etílico.

Tabla 2: Resultados de la separación quiral del compuesto 142

Descripción	Peso (g)	e.e. (%)	Pureza (%)
Enantiómero A, isómero que eluye más rápido por SFC en columna AD-H (cristal)	29,6	99,3	99,16 (210 nm) 98,77 (254 nm)
Enantiómero A, isómero que eluye más rápido por SFC en columna AD-H (aguas de cristalización)	14,6	97,9	96,12 (210 nm) 90,78 (254 nm)
Enantiómero B, isómero que eluye más lento por SFC en columna AD-H (cristal)	24,5	98,9	100,0 (210 nm) 100,0 (254 nm)
Enantiómero B, isómero que eluye más lento por SFC en columna AD-H (aguas de cristalización)	20,5	95,5	96,44 (210 nm) 97,86 (254 nm)

Ejemplo 19: Los compuestos de aminoindol seleccionados de la invención demuestran potencia *in vitro* contra diferentes especies de *Plasmodium*

Potencia *in vitro* contra *P. falciparum*:

Se evaluó la potencia *in vitro* contra *P. falciparum* usando una versión modificada del método de Plouffe y colaboradores (Plouffe, D., A. Brinker, C. McNamara, K. Henson, N. Kato, K. Kuhen, A. Nagle, F. Adrian, J. T. Matzen, P. Anderson, T. G. Nam, N. S. Gray, A. Chatterjee, J. Janes, S. F. Yan, R. Trager, J. S. Caldwell, P. G. Schultz, Y. Zhou y E. A. Winzeler. 2008. In silico activity profiling reveals the mechanism of action of antimalarials discovered in a highthroughput screen. Proc Natl Acad Sci U S A 105:9059-64). Los parásitos se cultivaron en presencia de fármaco en RPMI (Sigma) que contenía 4,16 mg/ml de Albumax en un volumen total de 50 µl a un 2,5 % de hematocrito y una parasitemia inicial del 0,3 % en placas negras de fondo claro Greiner GNF. Los cultivos se incubaron 72 h a 37 °C bajo 95 % de N₂, 4 % de CO₂ y 3 % de O₂. Al final de la incubación, se añadió SYBR Green a una dilución de 1:10.000 y las placas se almacenaron durante la noche (o hasta que estuvieron listas para ser leídas) a -80 °C. Justo antes de la lectura, las placas se centrifugaron a 700 rpm y la fluorescencia se leyó usando 480 nm de frecuencia de excitación y 530 nm de emisión. Las concentraciones de compuesto que inhiben la replicación de parásitos reducen la intensidad de fluorescencia de SYBR Green unido al ADN del parásito.

Los resultados muestran que muchos aminoindoles tienen potentes valores de CI₅₀ (concentración inhibidora que reduce la parasitemia el 50 %) en el intervalo nanomolar de doble dígito bajo con respecto a las cepas de *P. falciparum* 3D7, Dd2 y HB3 (no mostradas). Los valores de CI₅₀ se determinaron tiñendo los parásitos con tinción para ácidos nucleicos DAPI y/o SYBR Green. Los intervalos de valores de CI₅₀ con respecto a la cepa 3D7 de *P. falciparum* para varios compuestos de la invención se indican en la Tabla 1 usando asteriscos (véase la leyenda de la Tabla 1).

Potencia *in vitro* contra *P. knowlesi*:

Se probaron compuestos seleccionados contra los parásitos de la cepa H1 de *P. knowlesi* cultivados en glóbulos sanguíneos *Rhesus* como sustituto para infecciones por *P. vivax* usando el método de Kocken y colaboradores (Kocken, C. H., H. Ozwara, A. van der Wel, A. L. Beetsma, J. M. Mwenda, and A. W. Thomas. 2002. Plasmodium knowlesi provides a rapid in vitro and in vivo transfection system that enables double-crossover gene knockout studies. Infect Immun 70:655-660). Brevemente, se cultivaron *P. knowlesi* en 2 % de eritrocitos de macaco *Rhesus* (New England Primate Research Center) en medio de cultivo RPMI que contenía 10 % de suero O+ humano (Interstate Blood Bank). Se purificaron parásitos en la etapa de esquizonte por flotación en 60 % de Percoll (GE life sciences) y se dejó que reinvasieran para generar una población simultánea de parásitos en la etapa de anillo. Se realizaron ensayos con fármacos sembrando parásitos en la etapa de anillo al 0,5 % de parasitemia por triplicado, en RPMI que contenía 2,5 µg/ml de hipoxantina. Los parásitos se incubaron durante 24 horas con compuestos de prueba diluidos sucesivamente. Después de 24 horas, se hicieron extensiones finas para confirmar que la reinvasión se había producido, se añadieron 0,5 µCi de hipoxantina marcada con ³H (Perkin Elmer) a cada pocillo, y se dejó que los parásitos avanzaran a través de la fase S a esquizontes tempranos. A continuación, las células se recogieron mediante placas de filtro de vidrio y se midió la incorporación de ³H por recuento por centelleo. Los valores se normalizaron a porcentajes de control que no contienen fármaco, y se generaron valores de CI₅₀ (GraphPad Prism®). Los resultados se muestran en la Tabla 3.

Tabla 3. Potencia y selectividad *in vitro*

Compuesto nº	Potencia (CI ₅₀ ; nM)				Selectividad			
	<i>Plasmodium spp.</i>				Citotoxicidad de mamífero (CI ₅₀ ; µM)			hERG (µM)
	Pf Dd2	Pf 3D7	Pk H1	Pb ANKA	Fibroblasto dérmico	Riñón epitelial	Lisis eritr.	CHO
1	285	200	336	1560	>242	>242	>155	>25
2	1,460	665	ND	1363	>242	>242	>155	ND
3	675	313	ND	1689	>242	>242	>155	ND
11	37	30	ND	ND	24	24	>129	ND
37	455	183	318	ND	>62,5	>62,5	>168	ND
38	110	38	ND	ND	>62,5	>62,5	>147	ND
39	347	108	190	2987	>62,5	>62,5	>178	ND
146	37	22	90	ND	>188	>188	>120	19
202	81	21	ND	ND	>195	>195	>125	ND
142	49	23	38	ND	>195	>195	>125	21
266	58	18	ND	342	>195	>195	>125	ND
267	65	28	26	331	>195	>195	>125	36,6

Leyenda de la Tabla 3: *Pf Dd2*: *Plasmodium falciparum* cepa Dd2; *PF 3D7*: *P. falciparum* cepa 3D7; *Pk H1*: *P. knowlesi* cepa H1; *Pb ANKA*: *P. berghei* cepa ANKA; *Fibroblasto dérmico*: fibroblastos dérmicos humanos normales (Clonetics nº CC-2509); *Riñón epitelial*: células de los túbulos proximales renales humanos normales (Clonetics nº CC-2553); *Lisis eritr.*: lisis de eritrocitos; *CHO*: células de ovario de hámster chino.

Ejemplo 20: Los compuestos de aminoindol seleccionados de la invención demuestran eficacia *in vivo* contra *P. berghei* y *P. falciparum* en ratones

Eficacia *in vivo* contra *P. berghei* en ratones:

Especies de *Plasmodium* que infectan seres humanos (tales como *P. falciparum*, *P. vivax*, *P. knowlesi*) no infectan o producen enfermedad en roedores y solo pueden evaluarse directamente en modelos de primate de infección. Debido a cuestiones éticas y costes, el modelo de *P. berghei* agudo en roedores se considera el “estándar de oro” para evaluar la eficacia antipalúdica en modelos animales. Este modelo está adaptado de la “prueba supresora de 4 días” de Peters (Peters, W. 1987. Chemotherapy and Drug Resistance in Malaria, p. 102-115, 2 ed, vol. 1. Academic Press, Orlando, FL.; Peters, W. 1975. The chemotherapy of rodent malaria, XXII. The value of drug-resistant strains of *P. berghei* in screening for blood schizontocidal activity. Ann Trop Med Parasitol 69:155-171). Todos los estudios se realizaron según la Guide for the Care and Use of Laboratory Animals (National-Research-Council. 1996. Guide for the Care and Use of Laboratory Animals. National Academy Press, Washington, DC) y las pautas de la PHS. Los animales se mantuvieron según las pautas de la NIH y se dejó que se aclimataran durante 1 semana antes del comienzo de los estudios. En el día 0, grupos de ratones albinos Swiss hembra de 4-6 semanas de edad (n=5) se infectaron por inyección en la vena de la cola con 0,2 ml de sangre heparinizada diluida para contener 1×10^7 parásitos N-clone. Los análogos de aminoindol se formularon en 1,6 % de sal de sodio mezclada con ácido láctico, 1 % de Tween 80, 9 % de etanol y 20 % de Cerestar (hidroxipropil-β-ciclodextrina; Wacker Chimie) y se administraron por sonda nasogástrica oral. En el día 0, se administró una dosis única 6 h después de la infección inicial, y durante los 3 días posteriores la dosis se fraccionó y se administró dos veces al día, con 6 horas entre dosis. Los animales en el grupo de control recibieron vehículo solo. La concentración de dosis y frecuencia de dosificación se basó en estudios preliminares de tolerabilidad/exposición. En el día 4 después de la infección (5º día de ensayo), se recogió la sangre por incisión en la cola y se prepararon portaobjetos de microscopio de gota fina y se tiñeron usando Diff Quick®. Se contaron los eritrocitos parasitados y se compararon con el número total de eritrocitos por campo microscópico para determinar el porcentaje de parasitemia. Se contó un mínimo de 350 eritrocitos. Los animales que muestran parásitos no detectables en el día 4 se examinaron cada 2-3 días para determinar si la cura era estéril. Los animales con parásitos no detectables 28 días después del cese de la dosificación (día 33 del estudio) se consideraron curados.

Los resultados (Tabla 4) muestran que los aminoindoles seleccionados son altamente activos contra *P. berghei*, suprimiendo la parasitemia en el día del estudio 5 el 81-100 %. El compuesto 3, compuesto 37, compuesto 142 y compuesto 267 fueron todos capaces de afectar las curas a dosis de 100-200 mg/kg/día.

Tabla 4: Eficacia de aminoindoles contra *P. berghei*

Compuesto	Dosis (mg/kg/día) d.v.d. p.o.	% de supresión Día 5	Día promedio de recrudescencia (n° de animales/total)	N° de curados
1	50	100 %	D13 (5/5)	0/5
2	50	80 %	NA	0/5
3	50	100 %	D12 (3/5)	2/5
	100	100 %	NA	5/5
37	100	100 %	D17 (2/5)	3/5
	200	100 %	NA	5/5
39	50	98 %	D10 (3/5)	0/5
	100	99 %	D13 (3/5)	0/5
146	100	99 %	D6 (1/5)	0/5
202	100	95 %	NA	0/5
	200	98 %	D17 (2/5)	0/5
142	100	99 %	D11 (1/5)	0/5
	200	99 %	D13 (1/5)	3/5
266	100	81 %	NA	0/5
267	100	95 %	D14 (2/4)	0/5
	200	100 %	D12 (2/5)	3/5

Leyenda de la Tabla 4: *Dosis (mg/kg/día) d.v.d. p.o.*: total dosis diaria en miligramos/kilogramo administrada por vía oral en 2 dosis fraccionadas/día; *% de supresión Día 5*: porcentaje de reducción en la parasitemia en comparación con la media de controles no tratados en el día del estudio 5, aproximadamente 17 h después de la dosis final. Valores del 100 % de supresión indican que no se detectaron parásitos tras el examen microscópico; los animales todavía pueden contener parásitos por debajo del límite de detección. *Día promedio de recrudescencia*: animales que tienen parásitos no detectables en el día 5 tuvieron extensiones de sangre examinadas cada 2-3 días después hasta que los parásitos se observaron de nuevo; se registra el promedio del día del estudio en el que los parásitos se detectaron de nuevo, precedido por la letra "D". El número total de animales con parásitos no detectables en el día 5, pero que posteriormente remitieron, se facilita como una proporción del número total de animales en el grupo de dosificación (entre paréntesis). NA: no aplicable. Tanto todos los animales fueron parasitémicos en el día 5 como incluso todos los animales se curaron. *N° de curados*: número de animales curados, como una proporción de todos los animales en el grupo de dosificación, definido como los animales sin parásitos detectables en cualquier momento hasta al menos 30 días después del cese de la dosificación.

Eficacia *in vivo* contra *P. falciparum* en ratones:

Debido a que las especies de malaria de roedor (es como *P. berghei*) no son necesariamente idénticas a las especies humanas (tales como *P. falciparum*) con respecto a la sensibilidad a compuestos antipalúdicos, se ha desarrollado un modelo de "ratón humanizado" que soporta el ciclo eritrocítico de *P. falciparum*. El compuesto 267 se probó para eficacia contra Pf3D7^{0087/N9} de *P. falciparum* que crece en ratones NOD-*scid* IL-2R γ ^{nulo} injertados con eritrocitos humanos (Angulo-Barquero, I., et al. 2008. PLoS ONE 3:e2252). Brevemente, se infectaron grupos de 3 animales en el día 0 con 2×10^7 parásitos de *P. falciparum* y se trataron por vía oral una vez al día durante 4 días con 5, 25 y 100 mg/kg/día formulados como se ha descrito anteriormente empezando en el día 3 después de la infección. En paralelo, se infectaron grupos de 3 animales en el día 0 con 1×10^7 parásitos en el día 0 y recibieron las mismas dosis empezando 1 h después de la infección. La parasitemia se evaluó por FACS como se ha descrito previamente (Jiménez-Díaz, M.-B., et al. 2009. Cytometry Part A 75:225-235). En el mismo sistema murino humanizado, la eficacia también se probó contra *P. berghei*, con animales infectados en el día 0 (Jiménez-Díaz, M. B., et al. 2005. Cytometry A 67:27-36). Los resultados se muestran en la Tabla 5.

Tabla 5. Eficacia del compuesto 267 en diferentes modelos de roedor

Compuesto n°	N-clone de <i>P. berghei</i>		<i>P. berghei</i> ANKA cepa GFP MRA-865		<i>P. falciparum</i> Pf3D7 ^{0087/N9}	
	DE ₅₀	DE ₉₀	DE ₅₀	DE ₉₀	DE ₅₀	DE ₉₀
267 d.v.d..	32	68	19	30	40	74
267 t.v.d.	35	58	ND	ND	ND	ND

Leyenda de la Tabla 5: Las especies y cepas de parásitos se enumeran arriba. *DE₅₀*: Dosis eficaz a la que se suprime el 50 % de la parasitemia. Los valores se calcularon por análisis de regresión no lineal usando GraphPad

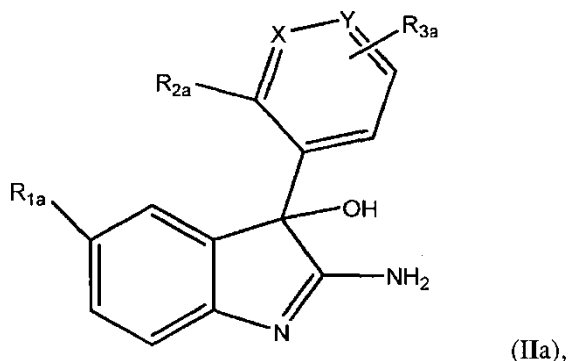
Prism y las unidades son en mg/kg/día. *d.v.d.*: los animales se dosificaron dos veces al día; *t.v.d.*: los animales se dosificaron tres veces al día. El compuesto 267 fue ligeramente más activo contra *P. berghei* que contra *P. falciparum*, pero la eficacia fue muy similar contra ambas especies de parásitos.

- 5 Las enseñanzas de todas las patentes, solicitudes publicadas y referencias citadas en el presente documento se incorporan por referencia en su totalidad.

- 10 Aunque la presente invención se ha mostrado y descrito particularmente con referencias a realizaciones de ejemplo de la misma, se entenderá por aquellos expertos en la materia que pueden hacerse diversos cambios en la forma y detalles en su interior sin apartarse del alcance de la invención englobada por las reivindicaciones adjuntas.

REIVINDICACIONES

1. Un compuesto de fórmula IIa:



o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, en la que:

X es carbono o nitrógeno;

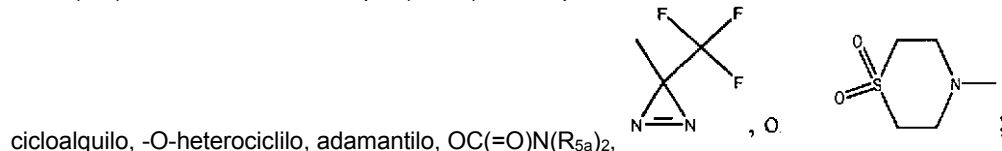
Y es carbono o nitrógeno;

R_{1a} es hidrógeno, halógeno, nitro, ciano, hidroxilo, alquilo (C₁-C₆), alqueno (C₁-C₆), alquino (C₁-C₆), alcoxi (C₁-C₆), arilo, heteroarilo, cicloalquilo, heterociclilo, arilalquilo (C₁-C₃), heteroarilalquilo (C₁-C₃), cicloalquilalquilo (C₁-C₃), heterocicilalquilo (C₁-C₃), hidroxialquilo (C₁-C₃), N(R_{5a})₂, C(=NOH)NH₂, NR_{5a}CON(R_{5a})₂, CON(R_{5a})₂, CO₂R_{5a}, COR_{6a}, OC(O)R_{5a}, SO₂N(R_{5a})₂, SO₂R_{6a}, NR_{5a}COR_{6a}, NR_{5a}CO₂R_{6a}, NR_{5a}SO₂R_{6a} o OC(=O)N(R_{5a})₂, cada uno opcionalmente sustituido con uno o más grupos representados por R_{4a};

R_{2a} es alquilo (C₁-C₆), alcoxi (C₁-C₆), S-alquilo (C₁-C₆), SO-alquilo (C₁-C₆) o SO₂-alquilo (C₁-C₆), opcionalmente sustituido con uno o más grupos representados por R_{4a};

R_{3a} es halógeno, alquilo (C₁-C₆) o alcoxi (C₁-C₆), cada uno opcionalmente sustituido con uno o más grupos representados por R_{4a};

cada R_{4a} es independientemente halógeno, nitro, ciano, hidroxilo, alquilo (C₁-C₄), haloalquilo (C₁-C₃), hidroxialquilo (C₁-C₄), alcoxi (C₁-C₄), haloalcoxi (C₁-C₄), arilo, haloarilo, cicloalquilo, arilalquilo (C₁-C₃), arilalcoxi (C₁-C₄), heterociclilo, N(R_{5a})₂, C(=NOH)NH₂, NR_{5a}CON(R_{5a})₂, CON(R_{5a})₂, CO₂R_{5a}, COR_{6a}, OC(O)R_{5a}, SO₂N(R_{5a})₂, SO₂R_{6a}, SR_{6a}, S-alquil (C₁-C₃)-cicloalquilo, NR_{5a}COR_{6a}, NR_{5a}CO₂R_{6a}, NR_{5a}SO₂R_{6a}, S(=O)R_{6a}, -O-



cada R_{5a} es independientemente hidrógeno, alquilo (C₁-C₁₀), arilo o arilalquilo (C₁-C₆), cada uno opcionalmente sustituido con halógeno, alcoxi (C₁-C₃), alquilo (C₁-C₃), haloalquilo (C₁-C₃), haloalcoxi (C₁-C₃), ciano o nitro; y

cada R_{6a} es independientemente hidrógeno, halógeno, alquilo (C₁-C₁₀), alcoxi (C₁-C₁₀), arilalquilo (C₁-C₃), cicloalquilo o arilalcoxi (C₁-C₃), cada uno opcionalmente sustituido con halógeno, alcoxi (C₁-C₃), alquilo (C₁-C₃), haloalquilo (C₁-C₃), haloalcoxi (C₁-C₃), ciano o nitro.

2. El compuesto de la reivindicación 1, en el que:

1) R_{1a} es halógeno, alquilo (C₁-C₄) o alcoxi (C₁-C₄); o

2) R_{1a} es halógeno, alquilo (C₁-C₄) o alcoxi (C₁-C₄) y R_{2a} es alcoxi (C₁-C₆); o

3) R_{2a} es alcoxi (C₁-C₆); o

4) R_{1a} es halógeno, alcoxi (C₁-C₄) o alcoxi (C₁-C₄) y R_{2a} es alcoxi (C₁-C₆) y R_{3a} es halógeno; o

5) R_{1a} es halógeno, alquilo (C₁-C₄) o alcoxi (C₁-C₄) y R_{3a} es halógeno, o

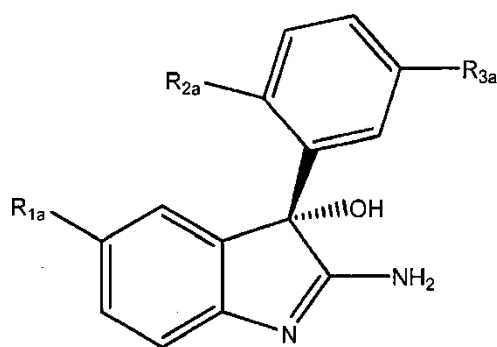
6) R_{3a} es halógeno.

3. El compuesto de la reivindicación 2, en el que:

1) R_{1a} es cloro, R_{2a} es etoxi, R_{3a} es flúor y X es carbono, o

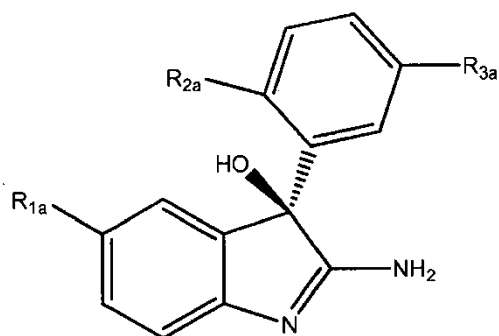
2) R_{1a} es cloro, R_{2a} y R_{3a} son metoxi y X es nitrógeno.

4. El compuesto de una cualquiera de las reivindicaciones 1-3, representado por la fórmula IIIa:



(IIIa),

o fórmula XXIIIa:

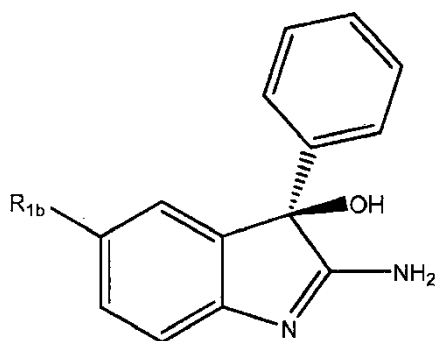


(XXIIIa),

5

o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo.

5. Un compuesto de fórmula VI:



(VI),

10

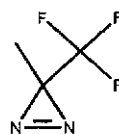
o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, en la que:

15

R_{1b} es hidrógeno, halógeno, nitro, ciano, hidroxilo, alquilo (C₁-C₆), alqueno (C₁-C₆), alquino (C₁-C₆), alcoxi (C₁-C₆), arilo, heteroarilo, cicloalquilo, heterociclilo, arilalquilo (C₁-C₃), heteroarilalquilo (C₁-C₃), cicloalquilalquilo (C₁-C₃), heterocicilalquilo (C₁-C₃), hidroxialquilo (C₁-C₃), N(R_{3b})₂, C(=NOH)NH₂, NR_{3b}CON(R_{3b})₂, CON(R_{3b})₂, CO₂R_{3b}, COR_{4b}, OC(O)R_{3b}, SO₂N(R_{3b})₂, SO₂R_{4b}, NR_{3b}COR_{4b}, NR_{3b}CO₂R_{4b}, NR_{3b}SO₂R_{4b} o OC(=O)N(R_{3b})₂, cada uno opcionalmente sustituido con uno o más grupos representados por R_{2b};

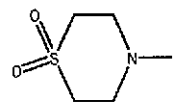
20

cada R_{2b} es independientemente halógeno, nitro, ciano, hidroxilo, alquilo (C₁-C₄), haloalquilo (C₁-C₃), hidroxialquilo (C₁-C₄), alcoxi (C₁-C₄), haloalcoxi (C₁-C₄), arilo, haloarilo, cicloalquilo, arilalquilo (C₁-C₃), arilalcoxi (C₁-C₄), heterociclilo, N(R_{3b})₂, C(=NOH)NH₂, NR_{3b}CON(R_{3b})₂, CON(R_{3b})₂, CO₂R_{3b}, COR_{4b}, OC(O)R_{3b}, SO₂N(R_{3b})₂, SO₂R_{4b}, SR_{4b}, S-alquil (C₁-C₃)-cicloalquilo, NR_{3b}COR_{4b}, NR_{3b}CO₂R_{4b}, NR_{3b}SO₂R_{4b}, S(=O)R_{3b}, -O-



,

o



;

cicloalquilo, -O-heterociclilo, adamantilo, OC(=O)N(R_{3b})₂,

25

cada R_{3b} es independientemente hidrógeno, alquilo (C₁-C₁₀), arilo o arilalquilo (C₁-C₃), cada uno opcionalmente

sustituido con halógeno, alcoxi (C₁-C₃), alquilo (C₁-C₃), haloalquilo (C₁-C₃), haloalcoxi (C₁-C₃), ciano o nitro; y cada R_{4b} es independientemente hidrógeno, halógeno, alquilo (C₁-C₁₀), alcoxi (C₁-C₁₀), arilo, arilalquilo (C₁-C₃), cicloalquilo o arilalcoxi (C₁-C₃), cada uno opcionalmente sustituido con halógeno, alcoxi (C₁-C₃), alquilo (C₁-C₃), haloalquilo (C₁-C₃), haloalcoxi (C₁-C₃), ciano o nitro.

5

6. El compuesto de la reivindicación 5, en el que:

1) R_{1b} es halógeno, alquilo (C₁-C₆) o alcoxi (C₁-C₆); o

2) R_{1b} es halógeno; o

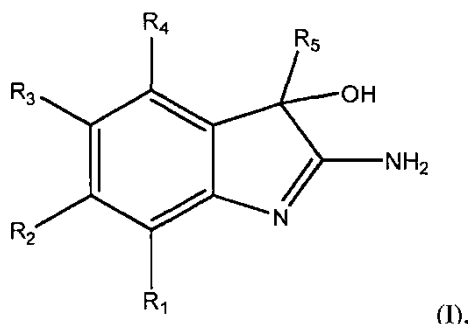
10

3) R_{1b} es cloro, metilo o metoxi.

7. Una composición farmacéutica que comprende el compuesto de una cualquiera de las reivindicaciones 1 - 6, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, y un vehículo farmacéuticamente aceptable.

15

8. Un compuesto de fórmula I:



o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, en la que:

20

R₁, R₂, R₃ y R₄ son independientemente hidrógeno, halógeno, nitro, ciano, hidroxilo, alquilo (C₁-C₆), alqueno (C₁-C₆), alquino (C₁-C₆), alcoxi (C₁-C₆), arilo, heteroarilo, cicloalquilo, heterociclilo, arilalquilo (C₁-C₃), heteroarilalquilo (C₁-C₃), cicloalquilalquilo (C₁-C₃), heterocicilalquilo (C₁-C₃), hidroxialquilo (C₁-C₃), -N(R₇)₂, -C(=NOH)NH₂, -NR₇CON(R₇)₂, -CON(R₇)₂, -CO₂R₇, -COR₈, -OC(O)R₇, -SO₂N(R₇)₂, -SO₂R₈, -NR₇COR₈, -NR₇CO₂R₈, -NR₇SO₂R₈ o -OC(=O)N(R₇)₂, cada uno opcionalmente sustituido con uno o más grupos representados por R₆;

25

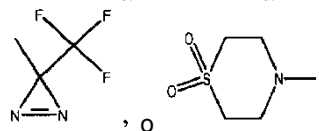
en la que R₂ y R₃, junto con los carbonos a los que están unidos, pueden formar un heterociclilo o heteroarilo, en la que el heterociclilo o heteroarilo formado está opcionalmente sustituido con uno o más grupos representados por R₆;

30

R₅ es arilo, heteroarilo, cicloalquilo, heterociclilo, arilalquilo (C₁-C₃), arilheterociclilo (C₃-C₁₀), arilalcoxi (C₁-C₃), heteroarilalquilo (C₁-C₃), cicloalquilalquilo (C₁-C₃), heterocicilalquilo (C₁-C₃), alquilheteroarilo, alquilo (C₁-C₆), o alcoxi (C₁-C₄), cada uno opcionalmente sustituido con de uno a tres grupos representados por R₆;

cada R₆ es independientemente halógeno, nitro, ciano, hidroxilo, alquilo (C₁-C₄), haloalquilo (C₁-C₃), hidroxialquilo (C₁-C₄), alcoxi (C₁-C₄), haloalcoxi (C₁-C₄), arilo, haloarilo, cicloalquilo, arilalquilo (C₁-C₃), arilalcoxi (C₁-C₄), heterociclilo, -N(R₇)₂, -C(=NOH)NH₂, -NR₇CON(R₇)₂, -CON(R₇)₂, -CO₂R₇, -COR₈, -OC(O)R₈, -SO₂N(R₈)₂, -SO₂R₈, -SR₈, -S-alquil (C₁-C₃)-cicloalquilo, -NR₇COR₈, -NR₇CO₂R₈, -NR₈SO₂R₈, -S(=O)R₈, -O-

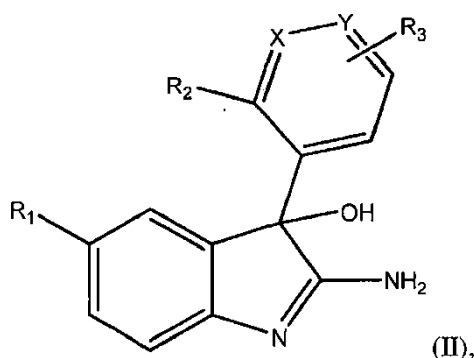
35



cicloalquilo, -O-heterociclilo, adamantilo, -OC(=O)N(R₇)₂,

cada R₇ es independientemente hidrógeno, alquilo (C₁-C₁₀), arilo o arilalquilo (C₁-C₃), cada uno opcionalmente sustituido con halógeno, alcoxi (C₁-C₃), alquilo (C₁-C₃), haloalquilo (C₁-C₃), haloalcoxi (C₁-C₃), ciano o nitro; y cada R₈ es independientemente hidrógeno, halógeno, alquilo (C₁-C₁₀), alcoxi (C₁-C₁₀), arilo, arilalquilo (C₁-C₃), cicloalquilo o arilalcoxi (C₁-C₃), cada uno opcionalmente sustituido con halógeno, alcoxi (C₁-C₃), alquilo (C₁-C₃), haloalquilo (C₁-C₃), haloalcoxi (C₁-C₃), ciano o nitro; o un compuesto de fórmula II:

40



o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, en la que:

X es carbono o nitrógeno;

Y es carbono o nitrógeno;

R₁, R₂ y R₃ son independientemente hidrógeno, halógeno, nitro, ciano, hidroxilo, alquilo (C₁-C₆), alqueno (C₁-C₆), alquino (C₁-C₆), alcoxi (C₁-C₆), arilo, heteroarilo, cicloalquilo, heterociclilo, arilalquilo (C₁-C₃), heteroarilalquilo (C₁-C₃), cicloalquilalquilo (C₁-C₃), heterocicilalquilo (C₁-C₃), hidroxialquilo (C₁-C₃), -N(R₇)₂, -C(=NOH)NH₂, -NR₇CON(R₇)₂, -CON(R₇)₂, -CO₂R₇, -COR₈, -OC(O)R₇, -SO₂N(R₇)₂, -SO₂R₈, -NR₇COR₈, -NR₇CO₂R₈, -NR₇SO₂R₈ o -OC(=O)N(R₇)₂, cada uno opcionalmente sustituido con uno o más grupos representados por R₆;

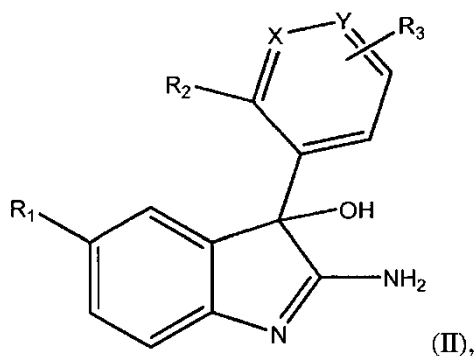
cada R₆ es independientemente halógeno, nitro, ciano, hidroxilo, alquilo (C₁-C₄), haloalquilo (C₁-C₃), hidroxialquilo (C₁-C₄), alcoxi (C₁-C₄), haloalcoxi (C₁-C₄), arilo, haloarilo, cicloalquilo, arilalquilo (C₁-C₃), arilalcoxi (C₁-C₄), heterociclilo, -N(R₇)₂, -C(=NOH)NH₂, -NR₇CON(R₇)₂, -CON(R₇)₂, -CO₂R₇, -CO R₈, -OC(O)R₈, -SO₂N(R₈)₂, -SO₂R₈, -SR₈, -S-alquil (C₁-C₃)-cicloalquilo, -NR₇COR₈, -NR₇CO₂R₈, -NR₈SO₂R₈, -S(=O)R₈, -O-

cicloalquilo, -O-heterociclilo, adamantilo, -OC(=O)N(R₇)₂, cada R₇ es independientemente hidrógeno, alquilo (C₁-C₁₀), arilo o arilalquilo (C₁-C₃), cada uno opcionalmente sustituido con halógeno, alcoxi (C₁-C₃), alquilo (C₁-C₃), haloalquilo (C₁-C₃), haloalcoxi (C₁-C₃), ciano o nitro; y cada R₈ es independientemente hidrógeno, halógeno, alquilo (C₁-C₁₀), alcoxi (C₁-C₁₀), arilo, arilalquilo (C₁-C₃), cicloalquilo o arilalcoxi (C₁-C₃), cada uno opcionalmente sustituido con halógeno, alcoxi (C₁-C₃), alquilo (C₁-C₃), haloalquilo (C₁-C₃), haloalcoxi (C₁-C₃), ciano o nitro para su uso en el tratamiento de la malaria.

9. El compuesto de la reivindicación 8, en el que el compuesto es un compuesto de fórmula I, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, y:

- 1) R₁, R₂, R₃ y R₄ son independientemente hidrógeno, halógeno, alquilo (C₁-C₄) o alcoxi (C₁-C₄), o
- 2) R₁, R₂ y R₄ son independientemente hidrógeno, halógeno, alquilo (C₁-C₄) o alcoxi (C₁-C₄), y R₃ es cloro, o
- 3) R₃ es cloro.

10. El compuesto de la reivindicación 8, en el que el compuesto es un compuesto de fórmula II:



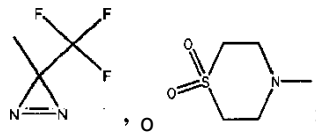
o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, en la que:

X es carbono o nitrógeno;

Y es carbono o nitrógeno;

R₁, R₂ y R₃ son independientemente hidrógeno, halógeno, nitro, ciano, hidroxilo, alquilo (C₁-C₆), alqueno (C₁-C₆), alquino (C₁-C₆), alcoxi (C₁-C₆), arilo, heteroarilo, cicloalquilo, heterociclilo, arilalquilo (C₁-C₃), heteroarilalquilo (C₁-C₃), cicloalquilalquilo (C₁-C₃), heterociclilalquilo (C₁-C₃), hidroxialquilo (C₁-C₃), -N(R₇)₂, -C(=NOH)NH₂, -NR₇CON(R₇)₂, -CON(R₇)₂, -CO₂R₇, -COR₈, -OC(O)R₇, -SO₂N(R₇)₂, -SO₂R₈, -NR₇COR₈, -NR₇CO₂R₈, -NR₇SO₂R₈ o -OC(=O)N(R₇)₂, cada uno opcionalmente sustituido con uno o más grupos representados por R₆;

cada R₆ es independientemente halógeno, nitro, ciano, hidroxilo, alquilo (C₁-C₄), haloalquilo (C₁-C₃), hidroxialquilo (C₁-C₄), alcoxi (C₁-C₄), haloalcoxi (C₁-C₄), arilo, haloarilo, cicloalquilo, arilalquilo (C₁-C₃), arilalcoxi (C₁-C₄), heterociclilo, -N(R₇)₂, -C(=NOH)NH₂, -NR₇CON(R₇)₂, -CON(R₇)₂, -CO₂R₇, -COR₈, -OC(O)R₈, -SO₂N(R₈)₂, -SO₂R₈, -SR₈, -S-alquil (C₁-C₃)-cicloalquilo, -NR₇COR₈, -NR₇CO₂R₈, -NR₈SO₂R₈, -S(=O)R₈, -O-



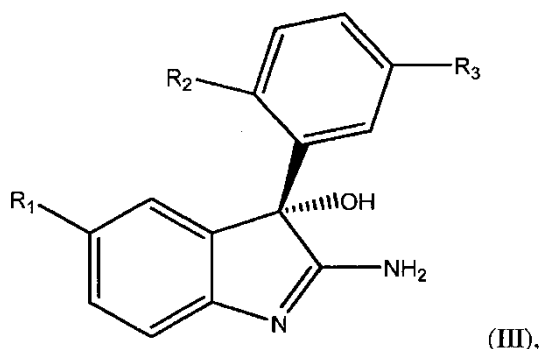
cicloalquilo; -O-heterociclilo, adamantilo, -OC(=O)N(R₇)₂,

cada R₇ es independientemente hidrógeno, alquilo (C₁-C₁₀), arilo o arilalquilo (C₁-C₃), cada uno opcionalmente sustituido con halógeno, alcoxi (C₁-C₃), alquilo (C₁-C₃), haloalquilo (C₁-C₃), haloalcoxi (C₁-C₃), ciano o nitro; y cada R₈ es independientemente hidrógeno, halógeno, alquilo (C₁-C₁₀), alcoxi (C₁-C₁₀), arilo, arilalquilo (C₁-C₃), cicloalquilo o arilalcoxi (C₁-C₃), cada uno opcionalmente sustituido con halógeno, alcoxi (C₁-C₃), alquilo (C₁-C₃), haloalquilo (C₁-C₃), haloalcoxi (C₁-C₃), ciano o nitro.

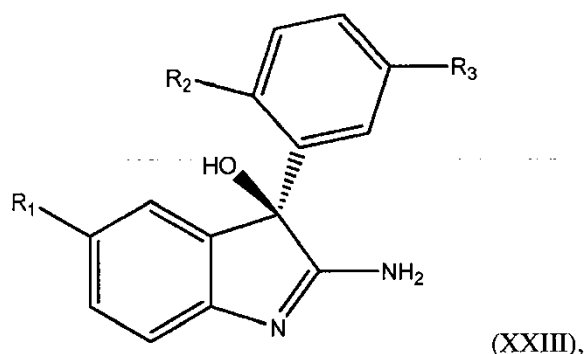
11. El compuesto de la reivindicación 10, en el que:

- 1) R₁ es cloro, R₂ es etoxi, R₃ es flúor, X es carbono e Y es carbono; o
- 2) R₁ es cloro, R₂ y R₃ son metoxi, X es nitrógeno e Y es carbono; o
- 3) R₁ es cloro, R₂ es hidroxilo y R₃ es flúor; o
- 4) R₁ es cloro, R₂ es hidroxilo, R₃ es flúor, X es carbono e Y es carbono.

12. El compuesto de la reivindicación 10, en el que el compuesto es un compuesto de fórmula III:



o fórmula XXIII:

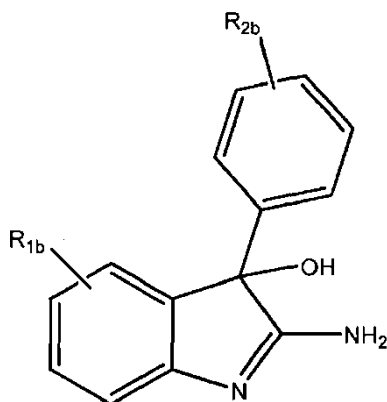


o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, en las que:

- 1) R₁, R₂ y R₃ son como se exponen en la reivindicación 10, o
- 2) R₁ es cloro, R₂ es etoxi, R₃ es flúor, X es carbono e Y es carbono; o
- 3) R₁ es cloro, R₂ es hidroxilo y R₃ es flúor; o

4) R_1 es cloro, R_2 es hidroxilo y R_3 es flúor.

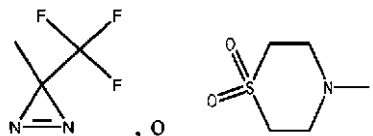
13. Un método de preparación de un compuesto representado por la fórmula VII:



(VII),

o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, en la que:

cada R_{1b} es independientemente hidrógeno, halógeno, nitro, ciano, hidroxilo, alquilo (C_1-C_6), alqueno (C_1-C_6), alquino (C_1-C_6), alcoxi (C_1-C_6), arilo, heteroarilo, cicloalquilo, heterociclilo, arilalquilo (C_1-C_3), heteroarilalquilo (C_1-C_3), cicloalquilalquilo (C_1-C_3), heterociclilalquilo (C_1-C_3), hidroxialquilo (C_1-C_3), $N(R_{3b})_2$, $C(=NOH)NH_2$, $NR_3CON(R_{3b})_2$, $CON(R_{3b})_2$, CO_2R_{3b} , COR_{4b} , $OC(O)R_{3b}$, $SO_2N(R_{3b})_2$, SO_2R_{4b} , NR_3COR_{4b} , $NR_3CO_2R_{4b}$, $NR_3SO_2R_{4b}$ o $OC(=O)N(R_3)_2$, cada uno opcionalmente sustituido con uno o más grupos representados por R_{2b} ; cada R_{2b} es independientemente halógeno, nitro, ciano, hidroxilo, alquilo (C_1-C_4), haloalquilo (C_1-C_3), hidroxialquilo (C_1-C_4), alcoxi (C_1-C_4), haloalcoxi (C_1-C_4), arilo, haloarilo, cicloalquilo, arilalquilo (C_1-C_3), arilalcoxi (C_1-C_4), heterociclilo, $N(R_{3b})_2$, $C(=NOH)NH_2$, $NR_3CON(R_{3b})_2$, $CON(R_{3b})_2$, CO_2R_{3b} , COR_{4b} , $OC(O)R_{3b}$, $SO_2N(R_{3b})_2$, SO_2R_{4b} , SR_{4b} , S-alquil (C_1-C_3)-cicloalquilo, NR_3COR_{4b} , $NR_3CO_2R_{4b}$, $NR_3SO_2R_{4b}$, $S(=O)R_{3b}$, -O-

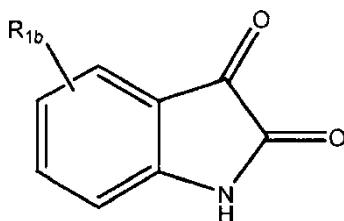


cicloalquilo, -O-heterociclilo, adamantilo, $OC(=O)N(R_{3b})_2$,

cada R_{3b} es independientemente hidrógeno, alquilo (C_1-C_{10}), arilo o arilalquilo (C_1-C_3), cada uno opcionalmente sustituido con halógeno, alcoxi (C_1-C_3), alquilo (C_1-C_3), haloalquilo (C_1-C_3), haloalcoxi (C_1-C_3), ciano o nitro; y cada R_{4b} es independientemente hidrógeno, halógeno, alquilo (C_1-C_{10}), alcoxi (C_1-C_{10}), arilo, arilalquilo (C_1-C_3), cicloalquilo o arilalcoxi (C_1-C_3), cada uno opcionalmente sustituido con halógeno, alcoxi (C_1-C_3), alquilo (C_1-C_3), haloalquilo (C_1-C_3), haloalcoxi (C_1-C_3), ciano o nitro,

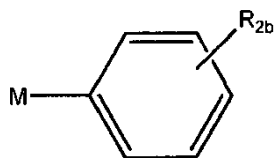
comprendiendo el método:

a) hacer reaccionar un compuesto representado por la fórmula VIII:



(VIII),

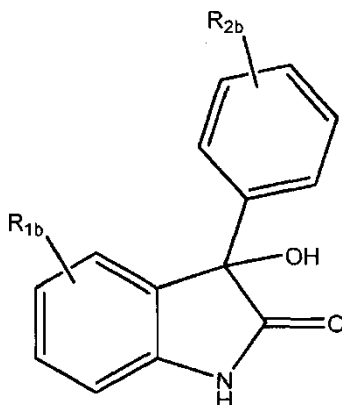
en la que R_{1b} se define como antes,
con un agente representado por la fórmula IX:



(IX),

en la que R_{2b} se define como antes y M es -MgBr, -Li o -B(OH)₂, formando así un compuesto representado por la fórmula X:

5



(X),

en la que R_{1b} y R_{2b} se definen como antes; y

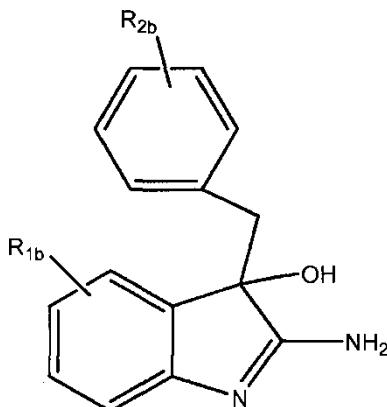
10

b) aminor el compuesto de fórmula X con terc-butildimetilsilamina en presencia de SnCl_4 y un agente seleccionado del grupo que consiste en trietilamina, N-etildisopropilamina y N-metilmorfolina,

formando así el compuesto representado por la fórmula VII, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo.

14. Un método de preparación de un compuesto representado por la fórmula XI:

15



(XI),

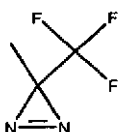
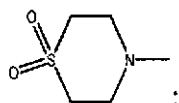
o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, en la que:

20

cada R_{1b} es independientemente hidrógeno, halógeno, nitro, ciano, hidroxilo, alquilo (C_1-C_6), alqueno (C_1-C_6), alquino (C_1-C_6), alcoxi (C_1-C_6), arilo, heteroarilo, cicloalquilo, heterociclilo, arilalquilo (C_1-C_3), heteroarilalquilo (C_1-C_3), cicloalquilalquilo (C_1-C_3), heterociclilalquilo (C_1-C_3), hidroxialquilo (C_1-C_3), $N(R_{3b})_2$, $C(=NOH)NH_2$, $NR_{3b}CON(R_{3b})_2$, $CON(R_{3b})_2$, CO_2R_{3b} , COR_{4b} , $OC(O)R_{3b}$, $SO_2N(R_{3b})_2$, SO_2R_{4b} , $NR_{3b}COR_{4b}$, $NR_{3b}CO_2R_{4b}$, $NR_3SO_2R_{4b}$ o $OC(=O)N(R_{3b})_2$, cada uno opcionalmente sustituido con uno o más grupos representados por R_{2b} ;

25

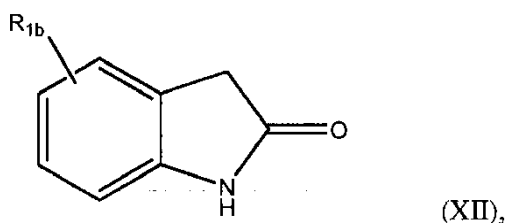
cada R_{2b} es independientemente halógeno, nitro, ciano, hidroxilo, alquilo (C_1-C_4), haloalquilo (C_1-C_3), hidroxialquilo (C_1-C_4), alcoxi (C_1-C_4), haloalcoxi (C_1-C_4), arilo, haloarilo, cicloalquilo, arilalquilo (C_1-C_3), arilalcoxi (C_1-C_4), heterociclilo, $N(R_{3b})_2$, $C(=NOH)NH_2$, $NR_{3b}CON(R_{3b})_2$, $CON(R_{3b})_2$, CO_2R_{3b} , COR_{4b} , $OC(O)R_{3b}$, $SO_2N(R_{3b})_2$, SO_2R_{4b} , SR_{4b} , S-alquil (C_1-C_3)-cicloalquilo, $NR_{3b}COR_{4b}$, $NR_{3b}CO_2R_{4b}$, $NR_{3b}SO_2R_{4b}$, $S(=O)R_{3b}$, -O-

cicloalquilo, -O-heterociclilo, adamantilo, $\text{OC}(=\text{O})\text{N}(\text{R}_{3b})_2$, , O,  ;

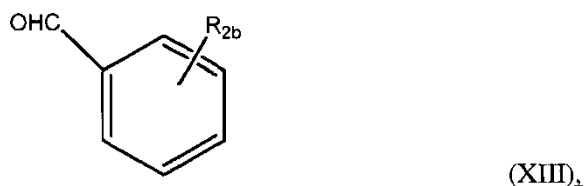
cada R_{3b} es independientemente hidrógeno, alquilo ($\text{C}_1\text{-C}_{10}$), arilo o arilalquilo ($\text{C}_1\text{-C}_3$), cada uno opcionalmente sustituido con halógeno, alcoxi ($\text{C}_1\text{-C}_3$), alquilo ($\text{C}_1\text{-C}_3$), haloalquilo ($\text{C}_1\text{-C}_3$), haloalcoxi ($\text{C}_1\text{-C}_3$), ciano o nitro; y cada R_{4b} es independientemente hidrógeno, halógeno, alquilo ($\text{C}_1\text{-C}_{10}$), alcoxi ($\text{C}_1\text{-C}_{10}$), arilo, arilalquilo ($\text{C}_1\text{-C}_3$), cicloalquilo o arilalcoxi ($\text{C}_1\text{-C}_3$), cada uno opcionalmente sustituido con halógeno, alcoxi ($\text{C}_1\text{-C}_3$), alquilo ($\text{C}_1\text{-C}_3$), haloalquilo ($\text{C}_1\text{-C}_3$), haloalcoxi ($\text{C}_1\text{-C}_3$), ciano o nitro,

comprendiendo el método:

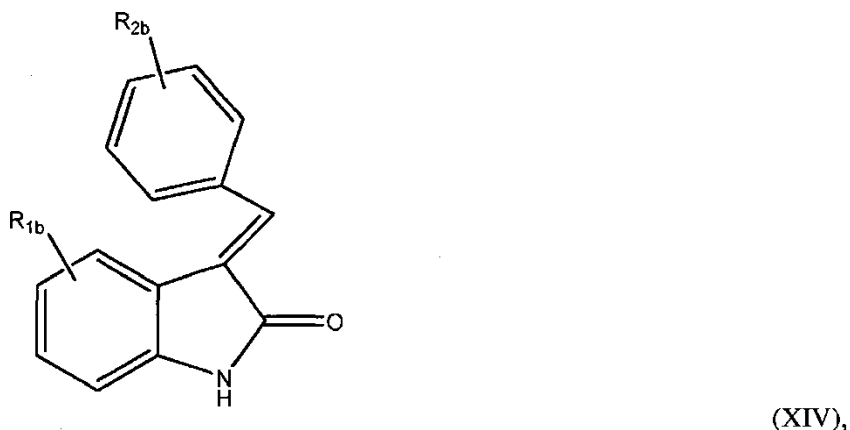
a) hacer reaccionar un compuesto representado por la fórmula XII:



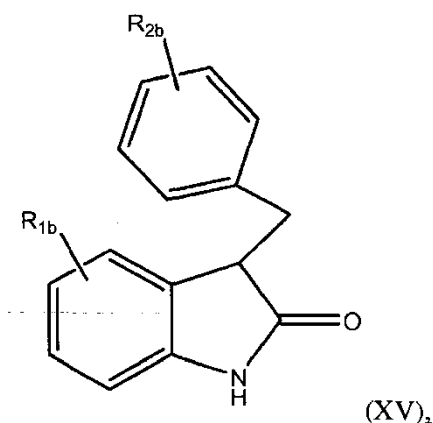
en la que R_{1b} se define como antes; con un agente representado por la fórmula XIII:



en la que R_{2b} se define como antes; formando así un compuesto representado por la fórmula XIV:

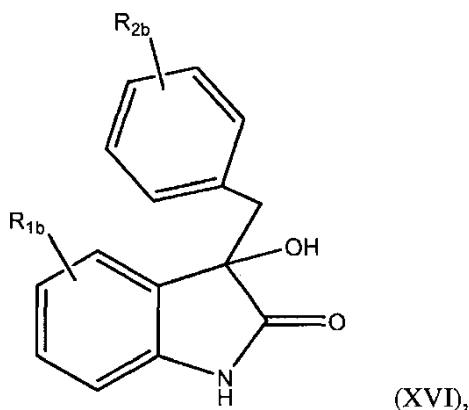


en la que R_{1b} y R_{2b} se definen como antes; y b) hacer reaccionar el compuesto de fórmula XIV con H_2 en presencia de Pd/C y, opcionalmente, sulfuro de difenilo, formando así el compuesto representado por la fórmula XV:



en la que R_{1b} y R_{2b} se definen como antes; y

c) oxidar el compuesto de fórmula XV con peroximonosulfato de potasio, formando así un compuesto representado por la fórmula XVI:

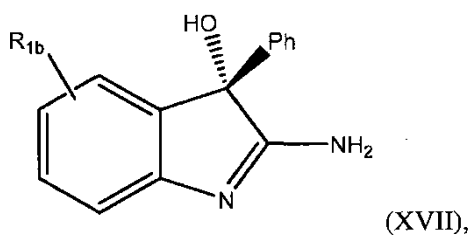


en la que R_{1b} y R_{2b} se definen como antes; y

d) aminor el compuesto de fórmula XVI con terc-butildimetilsililamina en presencia de SnCl₄ y un agente seleccionado del grupo que consiste en trietilamina, N-etildisopropilamina y N-metilmorfolina,

formando así el compuesto representado por la fórmula XI, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo.

15. Un método de preparación de un compuesto representado por la fórmula XVII:



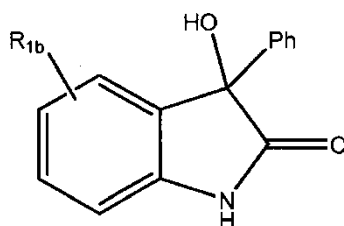
o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, en la que:

cada R_{1b} es independientemente hidrógeno, halógeno, nitro, ciano, hidroxilo, alquilo (C₁-C₆), alqueno (C₁-C₆), alquino (C₁-C₆), alcoxi (C₁-C₆), arilo, heteroarilo, cicloalquilo, heterociclilo, arilalquilo (C₁-C₃), heteroarilalquilo (C₁-C₃), cicloalquilalquilo (C₁-C₃), heterocicilalquilo (C₁-C₃), hidroxialquilo (C₁-C₃), N(R_{3b})₂, C(=NOH)NH₂, NR_{3b}CON(R_{3b})₂, CON(R_{3b})₂, CO₂R_{3b}, COR_{4b}, OC(O)R₃, SO₂N(R_{3b})₂, SO₂R_{4b}, NR₃COR₄, NR_{3b}CO₂R_{4b}, NR_{3b}SO₂R_{4b} o OC(=O)N(R_{3b})₂, cada uno opcionalmente sustituido con uno o más grupos representados por R_{2b};

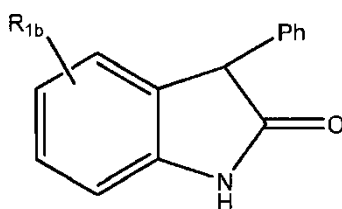
cada R_{2b} es independientemente halógeno, nitro, ciano, hidroxilo, alquilo (C₁-C₄), haloalquilo (C₁-C₃), hidroxialquilo (C₁-C₄), alcoxi (C₁-C₄), haloalcoxi (C₁-C₄), arilo, haloarilo, cicloalquilo, arilalquilo (C₁-C₃), arilalcoxi (C₁-C₄), heterociclilo, N(R_{3b})₂, C(=NOH)NH₂, NR_{3b}CON(R_{3b})₂, CON(R_{3b})₂, CO₂R_{3b}, COR_{4b}, OC(O)R_{3b}, S, SO₂N(R_{3b})₂, SO₂R_{4b}, SR_{4b}, S-alquil (C₁-C₃)-cicloalquilo, NR_{3b}COR_{4b}, NR_{3b}CO₂R_{4b}, NR_{3b}SO₂R_{4b}, S(=O)R_{3b}, -O-

cada R_{3b} es independientemente hidrógeno, alquilo (C₁-C₁₀), arilo o arilalquilo (C₁-C₃), cada uno opcionalmente sustituido con halógeno, alcoxi (C₁-C₃), alquilo (C₁-C₃), haloalquilo (C₁-C₃), haloalcoxi (C₁-C₃), ciano o nitro; y cada R_{4b} es independientemente hidrógeno, halógeno, alquilo (C₁-C₁₀), alcoxi (C₁-C₁₀), arilo, arilalquilo (C₁-C₃), cicloalquilo o arilalcoxi (C₁-C₃), cada uno opcionalmente sustituido con halógeno, alcoxi (C₁-C₃), alquilo (C₁-C₃), haloalquilo (C₁-C₃), haloalcoxi (C₁-C₃), ciano o nitro,

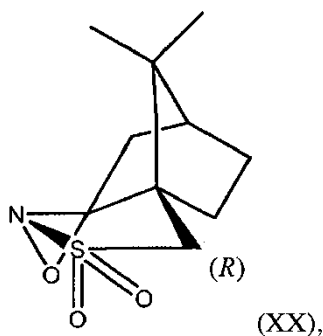
a) reducir un compuesto representado por la fórmula XVIII:



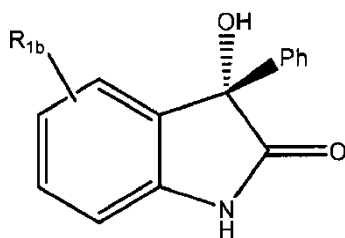
en la que R_{1b} se define como antes,
con trietilsilano y ácido trifluoroacético, formando así un compuesto representado por la fórmula XIX:



b) oxidar el compuesto de fórmula XIX con un agente representado por la fórmula XX:



83

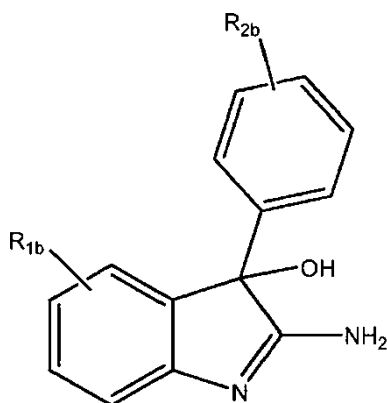
(XXI)₁

en la que R_{1b} se define como antes; y

c) aminor el compuesto de fórmula XXI con terc-butildimetilsililamina en presencia de SnCl₄ y un agente seleccionado de trietilamina, N-etildiisopropilamina y N-metilmorfolina,

formando así el compuesto representado por la fórmula (XVII), o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo.

16. Un método de preparación de un compuesto representado por la fórmula VII:



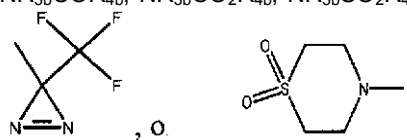
(VII),

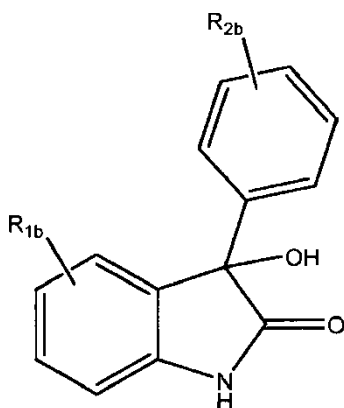
o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, en la que:

cada R_{1b} es independientemente hidrógeno, halógeno, nitro, ciano, hidroxilo, alquilo (C₁-C₆), alqueno (C₁-C₆), alquino (C₁-C₆), alcoxi (C₁-C₆), arilo, heteroarilo, cicloalquilo, heterociclilo, arilalquilo (C₁-C₃), heteroarilalquilo (C₁-C₃), cicloalquilalquilo (C₁-C₃), heterocicilalquilo (C₁-C₃), hidroxialquilo (C₁-C₃), N(R_{3b})₂, C(=NOH)NH₂, NR_{3b}CON(R_{3b})₂, CON(R_{3b})₂, CO₂R_{3b}, COR_{4b}, OC(O)R₃, SO₂N(R_{3b})₂, SO₂R_{4b}, NR₃COR₄, NR_{3b}CO₂R_{4b}, NR_{3b}SO₂R_{4b} o OC(=O)N(R_{3b})₂, cada uno opcionalmente sustituido con uno o más grupos representados por R_{2b};

cada R_{2b} es independientemente halógeno, nitro, ciano, hidroxilo, alquilo (C₁-C₄), haloalquilo (C₁-C₃), hidroxialquilo (C₁-C₄), alcoxi (C₁-C₄), haloalcoxi (C₁-C₄), arilo, haloarilo, cicloalquilo, arilalquilo (C₁-C₃), arilalcoxi (C₁-C₄), heterociclilo, N(R_{3b})₂, C(=NOH)NH₂, NR_{3b}CON(R_{3b})₂, CON(R_{3b})₂, CO₂R_{3b}, COR_{4b}, OC(O)R_{3b}, S, SO₂N(R_{3b})₂, SO₂R_{4b}, SR_{4b}, S-alquil (C₁-C₃)-cicloalquilo, NR_{3b}COR_{4b}, NR_{3b}CO₂R_{4b}, NR_{3b}SO₂R_{4b}, S(=O)R_{3b}, -O-

cicloalquilo, -O-heterociclilo, adamantilo, OC(=O)N(R_{3b})₂,



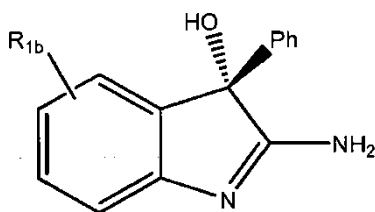


(X)₁

en la que R_{1b} y R_{2b} se definen como antes;
con terc-butildimetilsililamina en presencia de SnCl₄ y un agente seleccionado del grupo que consiste en
5 trietilamina, N-etildiisopropilamina y N-metilmorfolina,

formando así el compuesto representado por la fórmula VII, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo.

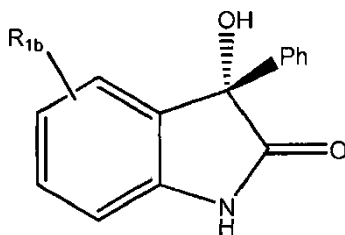
17. El método de la reivindicación 16, en el que el compuesto representado por la fórmula VII tiene la estructura de
10 fórmula XVII:



(XVII),

o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo; y
15 el método comprende:

aminar un compuesto representado por la fórmula XXI:

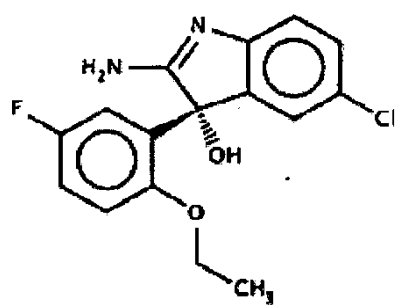


(XXI);

20 con terc-butildimetilsililamina en presencia de SnCl₄ y un agente seleccionado del grupo que consiste en
triethylamina, N-etildiisopropilamina y N-metilmorfolina,

formando así el compuesto representado por la fórmula XVII, o una sal farmacéuticamente aceptable del
25 mismo.

18. El compuesto de la reivindicación 8, en la que el compuesto se representa por la siguiente fórmula estructural:



o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo.

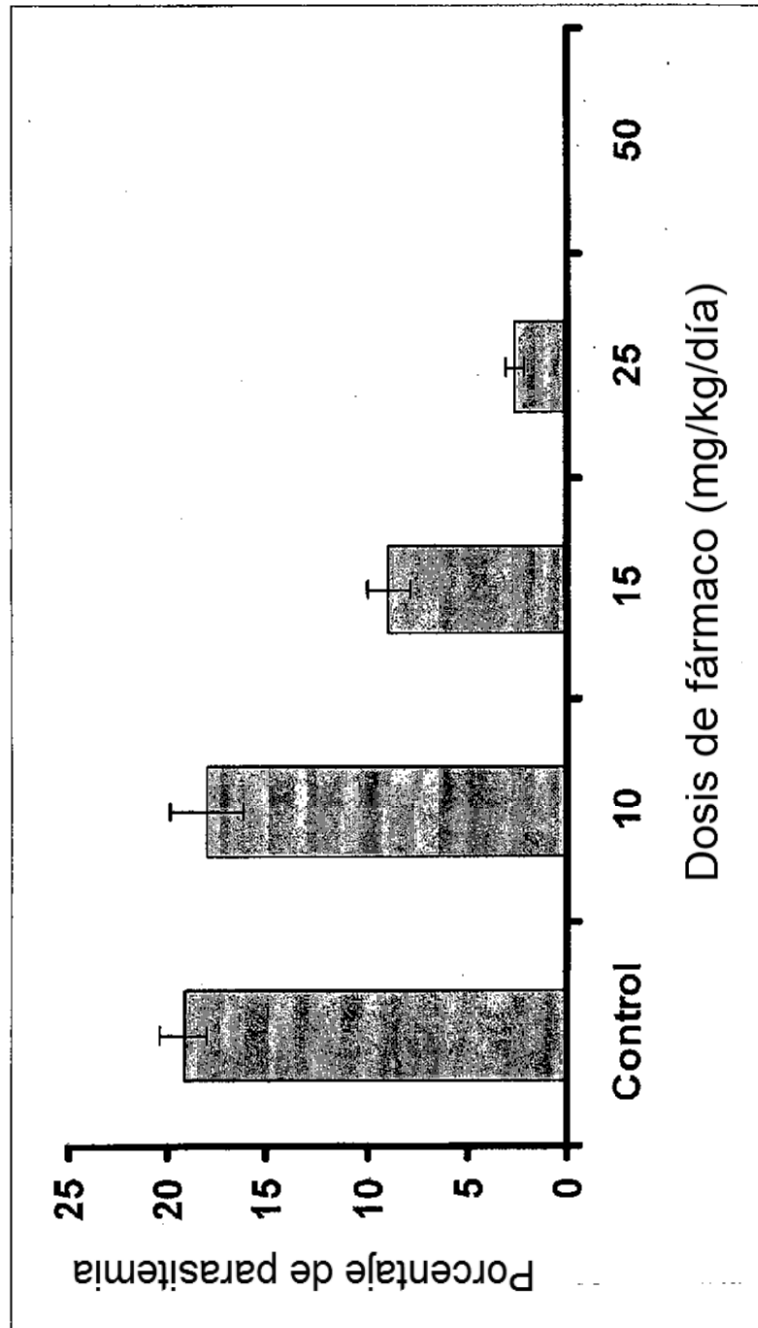


FIG. 1

P. berghei, 4 días
Dosificación cada día

FIG. 2A

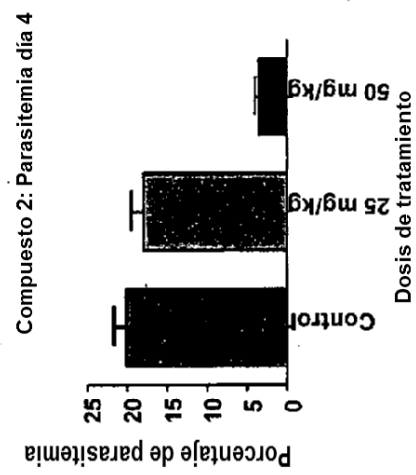


FIG. 2B

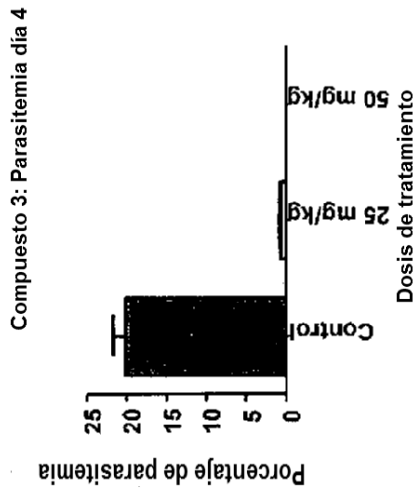


FIG. 3A

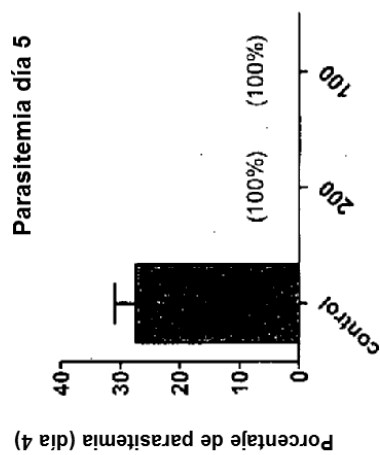


FIG. 3B

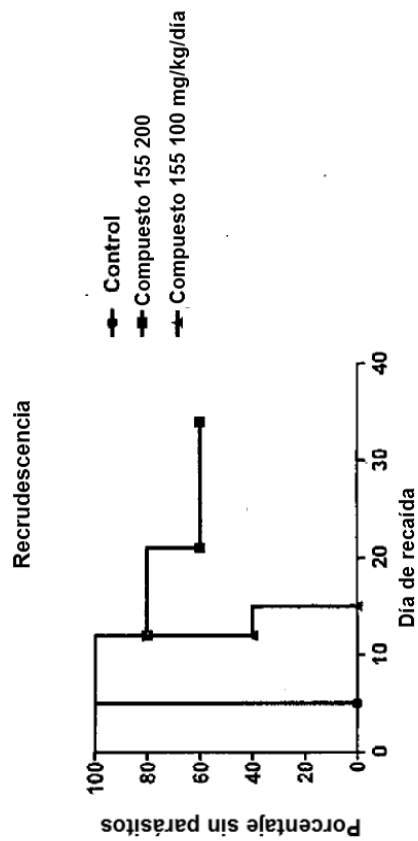


FIG. 3C

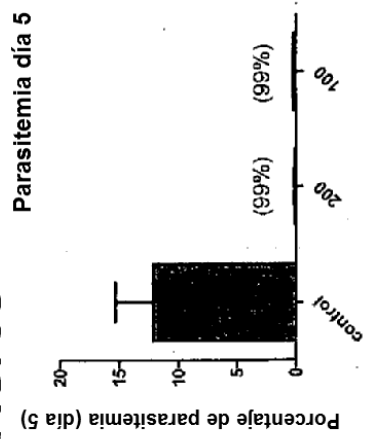


FIG. 3D

