

19



OFICINA ESPAÑOLA DE
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA



11 Número de publicación: **2 587 683**

51 Int. Cl.:

C07D 215/52 (2006.01)

A61K 31/4725 (2006.01)

A61P 33/06 (2006.01)

12

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

86 Fecha de presentación y número de la solicitud internacional: **14.03.2013 PCT/GB2013/050633**

87 Fecha y número de publicación internacional: **17.10.2013 WO13153357**

96 Fecha de presentación y número de la solicitud europea: **14.03.2013 E 13711110 (0)**

97 Fecha y número de publicación de la concesión europea: **27.07.2016 EP 2836483**

54 Título: **Agentes contra la malaria**

30 Prioridad:

10.04.2012 GB 201206280

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

26.10.2016

73 Titular/es:

**MERCK PATENT GMBH (100.0%)
Frankfurter Strasse 250
64293 Darmstadt, DE**

72 Inventor/es:

**GILBERT, IAN HUGH;
NORCROSS, NEIL;
BARAGANA RUIBAL, BEATRIZ y
PORZELLE, ACHIM**

74 Agente/Representante:

LAZCANO GAINZA, Jesús

ES 2 587 683 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

Agentes contra la malaria

Campo de la invención

5 La presente invención se relaciona con una nueva clase de compuestos de quinolin-4-carboxamida, con su uso en medicina, con composiciones que los contienen, con procesos para su preparación y con intermediarios usados en tales procesos. En particular la presente invención suministra quinolin-4-carboxamida para uso en el tratamiento de la malaria.

Fundamento

10 En el mundo en desarrollo, más de 350 millones de personas están en riesgo de enfermedades tropicales desatendidas, tales como malaria, enfermedad africana del sueño, enfermedad de Chagas y *Leishmaniasis*. Las terapias existentes para tratar tales enfermedades tropicales desatendidas son crecientemente inefectivas debido al desarrollo de resistencia por parte de los parásitos que apuntalan estas condiciones, frente a medicamentos usados tanto en la prevención como el tratamiento de la enfermedad.

15 A nivel mundial cada año ocurre un estimado de 200 a 300 millones de infecciones de malaria. Aproximadamente 1 millón de personas muere cada año por malaria y la enfermedad es uno de los asesinos más grandes del mundo. La malaria es causada por una infección de las células rojas de la sangre con un minúsculo organismo o parásito llamado protozoo. Se sabe que cinco especies del protozoo *Plasmodium* causan infección en humanos: *Plasmodium falciparum* (Pf); *Plasmodium vivax* (Pv); *Plasmodium ovale*; *Plasmodium malariae*; y *Plasmodium knowlesi*. La inyección de protozoo de *Plasmodium falciparum*, *Plasmodium vivax*, *Plasmodium ovale*, o
20 *Plasmodium malariae* dentro de la corriente sanguínea es realizada por una fuente individual, la mordedura del mosquito *Anopheles* hembra. Así, existe una necesidad por agentes que sean efectivos contra infecciones por *Plasmodium falciparum*, *Plasmodium vivax*, *Plasmodium ovale*, *Plasmodium malariae* y *Plasmodium knowlesi*.

25 La forma de malaria más amenazante para la vida es atribuible a células de la sangre infectadas con el parásito *Plasmodium falciparum*, y puede causar falla del riñón o del hígado, coma y muerte. Aproximadamente 2% de las personas infectadas con *falciparum malaria* mueren y con un estimado de un niño muriendo cada 45 segundos por infecciones de malaria de *falciparum malaria*, la necesidad por un tratamiento efectivo no podría ser mayor. Así, existe una necesidad por agentes que sean: efectivos contra las infecciones por *Plasmodium falciparum*; efectivos contra las infecciones por *Plasmodium falciparum* y *Plasmodium vivax*; efectivos contra infecciones por *Plasmodium falciparum*, *Plasmodium vivax*, *Plasmodium malariae*, *Plasmodium ovale* y *Plasmodium knowlesi*.

30 Las especies de *Plasmodium* requieren dos anfitriones, humano y mosquito, para completar su ciclo de vida. En humanos la infección es iniciada por la inoculación de esporozoitos en la saliva de un mosquito infectado. Una vez dentro del cuerpo, los esporozoitos migran al hígado y allí infectan los hepatocitos donde ellos se diferencian, vía la etapa exoeritrocítica intracelular, a la etapa de merozoito el cual infecta las células rojas de la sangre para iniciar la replicación cíclica en la etapa asexual en sangre. El ciclo de vida se completa por la diferenciación de varios
35 merozoitos en las células rojas de la sangre hasta gametocitos en etapa sexual los cuales son ingeridos por el mosquito, donde ellos se desarrollan a través de una serie de etapas en el intestino medio para producir esporozoitos que migran a la glándula salival.

40 Muchos países han estado experimentado el resurgimiento de casos de malaria causados por *Plasmodium falciparum*, debido a la difusión de parásitos que son resistentes de manera creciente tanto a cloroquina, el medicamento usado más ampliamente para la prevención y tratamiento, como también a tratamientos nuevos, alternativos tales como artesunate. Véase, Wellem et al, JID 2001; 184 (15 de septiembre) y Noedl et al, N Engl J Med 2008; 359:2619-2620 (11 de diciembre). El desarrollo de los tratamientos contra la malaria es de gran importancia, particularmente dada la rápida difusión de la resistencia de parásitos incluso con las más recientes terapias a base de artemisinina.

45 En la batalla contra la propagación continua de la infección de malaria y la resistencia del parásito de la malaria, serían altamente deseables compuestos que tengan el potencial de combatir la infección y también impactar en el ciclo de crecimiento del parásito, particularmente contra el desarrollo de gametocitos, y con ello impactar en la subsiguiente transmisión potencial.

50 Una base adicional para ayudar al efectivo tratamiento de infecciones de malaria es la necesidad por terapias que puedan ser dosificadas de manera eficiente en condiciones difíciles. Como tal, serían de valor terapias de dosificación, oral, rectal o parenteral, particularmente terapias de liberación sostenida o modificada.

Así, existe una necesidad por nuevos y efectivos agentes contra la malaria. En particular existe una necesidad por nuevos agentes contra la malaria que: sean efectivos contra parásitos resistentes a los medicamentos; sean

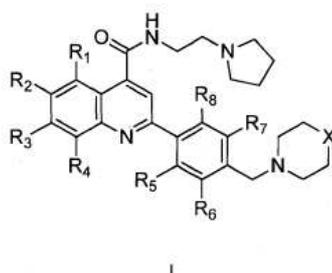
efectivos contra infecciones por *Plasmodium falciparum* resistente a los medicamentos tales como por ejemplo infecciones por *Plasmodium falciparum* resistente a cloroquina; que sean activos contra gametocitos; tengan potencial para bloquear la transmisión; que sean activos contra la etapa en el hígado; que puedan ser usados para tratamiento en dosificación individual; y/o que puedan ser usados para tratamiento profiláctico.

5 La presente invención suministra una clase novedosa de clase de compuestos de quinolon-4-carboxamida, inhibidores de *Plasmodium falciparum* 3D7 que tienen potencial como agentes contra la malaria. La clase novedosa de compuestos de quinolon-4-carboxamida de acuerdo con la presente invención tiene potencial para el tratamiento de infecciones por *Plasmodium falciparum*, *Plasmodium vivax*, *Plasmodium ovale*, *Plasmodium malariae* y *Plasmodium knowlesi*. En particular, la clase novedosa de clase de compuestos de quinolon-4-carboxamida de
10 acuerdo con la presente invención, tiene potencial para el tratamiento de infecciones por *Plasmodium falciparum*, *Plasmodium falciparum* y *Plasmodium vivax*; infecciones por *Plasmodium falciparum*, *Plasmodium vivax*, *Plasmodium ovale*, *Plasmodium malariae* y *Plasmodium knowlesi*.

Las propiedades deseables de compuestos de la fórmula (I) de acuerdo con la presente invención incluyen: potencia contra *Plasmodium falciparum* 3D7; baja toxicidad en células MRC-5 o HepG2; tanto deseable potencia
15 contra *Plasmodium falciparum* (Pf) 3D7 como baja toxicidad en MRC-5 o HepG2; deseable actividad de *Plasmodium falciparum* y *Plasmodium vivax* (Pv) contra aislados clínicos; deseable actividad de bloqueo de transmisión; potencial inhibidor de gametocito; actividad contra formas latentes en la etapa de hígado; buenas propiedades biofarmacéuticas tales como estabilidad física; buenos perfiles de solubilidad; apropiada estabilidad metabólica; deseables propiedades ADME (adsorción, distribución, metabolismo, excreción).

20 Resumen de la invención

De acuerdo con un primer aspecto, la presente invención suministra compuestos de la fórmula (I)



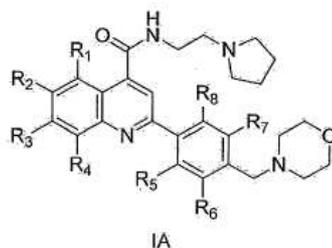
en la que R¹, R², R³, R⁴, R⁵, R⁶, R⁷ y R⁸ son independientemente uno de otro seleccionados de: H, Cl o F; en la que
25 los grupos heterocíclicos pirrolidinilo, morfolinilo o dióxido de tiomorfolinilo están sustituidos opcionalmente por uno o más grupos Cl, F o alquilo -(C₁-C₃); y

en la que X es -O- o -SO₂-;

o una sal, hidrato o polimorfo de ellos farmacéuticamente aceptable.

La presente invención suministra adicionalmente compuestos de la fórmula (I) en la que R¹, R², R³, R⁴, R⁵, R⁶, R⁷ y
30 R⁸ son independientemente uno de otro seleccionados de: H, Cl o F; en la que los grupos heterocíclicos pirrolidinilo, morfolinilo o dióxido de tiomorfolinilo, independientemente uno de otro están sustituidos opcionalmente por uno o más grupos Cl, F o alquil -(C₁-C₃); y en la que X es -O- o -SO₂-; o una sal, hidrato o polimorfo de ellos farmacéuticamente aceptable.

De acuerdo con un aspecto adicional, la presente invención suministra compuestos de la fórmula (I) en la que X es -
O-, compuestos de la fórmula (IA):

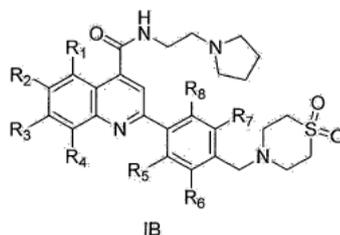


35

o una sal, hidrato o polimorfo de ellos, farmacéuticamente aceptable

en la que R¹, R², R³, R⁴, R⁵, R⁶, R⁷ y R⁸ son seleccionados independientemente uno de otro de: H, Cl o F; y en la que los grupos pirrolidinilo o morfolinilo independientemente están sustituidos opcionalmente por uno o más grupos Cl, F o alquil -(C₁-C₃).

5 En un aspecto aún adicional, la presente invención suministra compuestos de la fórmula (I) en la que X es -SO₂-, compuestos de la fórmula (IB):



o una sal, hidrato o polimorfo de ellos, farmacéuticamente aceptable

10 en la que R¹, R², R³, R⁴, R⁵, R⁶, R⁷ y R⁸ son seleccionados independientemente uno de otro de: H, Cl o F; y en la que los grupos pirrolidinilo o dióxido de tiomorfolinilo están sustituidos opcionalmente de manera independiente por uno o más grupos Cl, F o alquil -(C₁-C₃).

Descripción

Para evitar la duda, todas las definiciones suministradas aquí son válidas por igual para las fórmulas generales (I), (IA) y (IB) como se detalló aquí anteriormente. Como tal, la referencia a compuestos de la fórmula (I) incluye compuestos de las fórmulas (IA) y (IB).

15 Los términos científicos y técnicos usados aquí tienen los significados con los cuales ellos son entendidos comúnmente en la técnica, a menos que se defina específicamente de manera alternativa aquí.

Quando se describan dos o más fragmentos como que son seleccionados "cada uno independientemente" de una lista de átomos o grupos; eso significa que los fragmentos pueden ser iguales o diferentes. Por ello la identidad de cada fragmento es independiente de las identidades de los uno o más otros fragmentos.

20 En las definiciones de arriba, a menos que se indique de otro modo, los grupos alquilo que tienen dos o más átomos de carbono pueden ser saturados o insaturados, y preferiblemente son saturados; los grupos alquilo que tienen tres o más átomos de carbono, pueden ser de cadena recta o cadena ramificada. Por ejemplo, un sustituyente alquilo C₃ puede estar en la forma de propilo normal (n-propilo), o isopropilo (i-propilo). Para evitar la duda, donde el grupo pirrolidina o morfolina esté opcionalmente sustituido por un grupo alquilo, dicho(s) grupo(s)
25 alquilo no pueden estar sustituidos adicionalmente por un grupo alquilo (no sustituido) adicional.

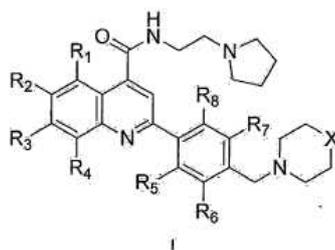
El término opcionalmente sustituido, como se usa aquí, indica que el grupo o grupos particulares pueden tener uno o más sustituyentes que no son hidrógeno. El número total de tales sustituyentes que pueden estar presentes es igual al número de átomos de H presentes en la forma no sustituida del grupo particular. Por ejemplo, los grupos pirrolidinilo, morfolinilo y/o dióxido de tiomorfolinilo en compuestos de la fórmula (I) pueden tener uno o dos
30 sustituyentes. Preferiblemente los grupos pirrolidinilo, morfolinilo y dióxido de tiomorfolinilo en compuestos de compuestos de la fórmula (I) son no sustituidos.

Para evitar la duda, termino dióxido de tiomorfolinilo como se usa aquí incluye los términos alternativos 1,1-dioxotiomorfolinilo, 1,1-dioxo-tiomorfolinilo, óxido de 1,1 tiomorfolinilo, dióxido de 1,1 tiomorfolinilo, dióxido 1,1 de 4-tiomorfolinilo; y 4-tiomorfolinil-1,1-diona.

35 El término "farmacéuticamente aceptable" como es usado aquí, incluye referencia a aquellos compuestos, materiales, composiciones, y/o formas de dosificación que son, dentro del alcance del juicio médico sensato, adecuados para el uso en contacto con los tejidos del ser humano o animales, sin excesiva toxicidad, irritación respuesta alérgica u otro problema o complicación, conmensurado con una razonable relación beneficio/riesgo. Este término incluye aceptabilidad tanto para propósitos humanos como veterinarios.

40 Compuestos

La presente invención suministra compuestos de la fórmula (I):



o una sal, hidrato o polimorfo de ellos, farmacéuticamente aceptable

en la que R^1 , R^2 , R^3 , R^4 , R^5 , R^6 , R^7 , R^8 y X son como se definió aquí anteriormente.

5 Abajo se describen diferentes realizaciones de la invención, compuestos de la fórmula (I). Las características especificadas en cada realización pueden ser combinadas con otros rasgos especificados, de una o más otras realizaciones, para suministrar realizaciones adicionales. Para evitar la duda, tales realizaciones combinadas adicionales son realizaciones de la presente invención.

En una realización, R^1 es H o F. En una realización R^1 es H.

En una realización, R^2 es H o F. En una realización R^2 es F.

10 En una realización adicional R^1 y R^2 son seleccionados independientemente de H o F. En una realización adicional, R^1 es H y R^2 es F.

En una realización, R^2 es H o Cl. En una realización R^2 es Cl. En una realización adicional R^1 es H y R^2 es Cl.

15 En una realización, R^3 y R^4 son seleccionados cada uno independientemente de H o F. En una realización, R^3 y R^4 son ambos H. En una realización R^1 y R^2 son seleccionados independientemente de H o F, o de H o Cl, y R^3 y R^4 son seleccionados cada uno independientemente de H o F.

En una realización, el anillo quinolina es mono- o di-sustituido con F o Cl o una mezcla de ellos. En una realización, el anillo quinolina es mono-sustituido con un grupo F o un Cl.

En una realización R^1 , R^2 , R^3 , y R^4 son seleccionados cada uno independientemente de H o F. En una realización R^1 , R^3 , y R^4 son H y R^2 es F.

20 En una realización, R^5 , R^6 , R^7 , y R^8 , son seleccionados cada uno independientemente de H o F.

En una realización, el anillo fenilo es mono-, di- o tri-sustituido con F o Cl o una mezcla de ellos. En una realización, el anillo fenilo es mono-, di- o tri-sustituido con F.

En una realización, el anillo fenilo es mono-, di- o tri-sustituido con Cl y R^2 es F o Cl.

En una realización, el anillo fenilo es mono-, di- o tri-sustituido con F y R^2 es F o Cl.

25 En una realización, R^5 y/o R^8 son seleccionados cada uno independientemente de H o F. En una realización, uno de R^5 o R^8 es H y uno de R^5 o R^8 es F.

En una realización, R^6 y/o R^7 son seleccionados cada uno independientemente de H o F. En una realización, uno de R^6 o R^7 es H y uno de R^6 o R^7 es F.

30 En una realización, R^5 y/o R^6 son seleccionados cada uno independientemente de H o F. En una realización, uno de R^5 o R^6 es F.

En una realización, el anillo fenilo es mono-sustituido y en la que R^5 y/o R^8 son seleccionados cada uno independientemente de H o F.

En una realización, el anillo fenilo es no sustituido, R^5 , R^6 , R^7 , y R^8 son todos H. En una realización, el anillo fenilo es no sustituido y R^2 es F o Cl.

35 En una realización, el anillo fenilo es no sustituido, o mono-sustituido por F y R^2 es F o Cl.

En una realización, R^2 es F y R^5 es H o F.

Las siguientes realizaciones se relacionan con compuestos de la presente invención, en los que X es -O-, teniendo

la fórmula general (IA) en la que R^1 , R^2 , R^3 , R^4 , R^5 , R^6 , R^7 y R^8 son seleccionados independientemente uno de otro de: H, Cl o F.

En una realización, R^1 es H o F. En una realización, R^1 es H.

En una realización, R^2 es H o F. En una realización, R^2 es F.

- 5 En una realización adicional, R^1 y R^2 son seleccionados independientemente de H o F. En una realización adicional, R^1 es H y R^2 es F.

En una realización, R^2 es H o Cl. En una realización, R^2 es Cl. En una realización adicional, R^1 es H y R^2 es Cl.

En una realización, R^3 y R^4 son seleccionados cada uno independientemente de H o F. En una realización, R^3 y R^4 son ambos H.

- 10 En una realización, el anillo quinolina es mono- o di-sustituido con F o Cl o una mezcla de ellos. En una realización, el anillo quinolina es mono-sustituido con un grupo F o a Cl.

En una realización, R^1 , R^2 , R^3 y R^4 son seleccionados cada uno independientemente de H o F. En una realización, R^1 , R^3 y R^4 son H y R^2 es F.

En una realización, R^5 , R^6 , R^7 y R^8 , son seleccionados cada uno independientemente de H o F.

- 15 En una realización, el anillo fenilo es mono-, di- o tri- sustituido con F o Cl o una mezcla de ellos. En una realización, el anillo fenilo es mono-, di- o tri- sustituido con F.

En una realización, el anillo fenilo es mono-, di- o tri- sustituido con F y R^2 es F o Cl.

En una realización, el anillo fenilo es mono-, di- o tri- sustituido con Cl y R^2 es F o Cl.

- 20 En una realización, R^5 y/o R^8 son seleccionados cada uno independientemente de H o F. En una realización, uno de R^5 o R^8 es H y uno de R^5 o R^8 es F.

En una realización, R^6 y/o R^7 son seleccionados cada uno independientemente de H o F. En una realización, uno de R^6 o R^7 es H y uno de R^6 o R^7 es F.

En una realización, R^5 y/o R^6 son seleccionados cada uno independientemente de H o F. En una realización, uno de R^5 o R^6 es F.

- 25 En una realización, el anillo fenilo es mono-sustituido y en la que R^5 y/o R^8 son seleccionados cada uno independientemente de H o F.

En una realización, el anillo fenilo es no sustituido, R^5 , R^6 , R^7 y R^8 son todos H. En una realización, el anillo fenilo es no sustituido y R^2 es F o Cl.

En una realización, el anillo fenilo es no sustituido, o mono-sustituido por F y R^2 es F o Cl.

- 30 En una realización, R^2 es F y R^5 es H o F.

En una realización, R^3 , R^4 , R^6 , R^7 , y R^8 son seleccionados cada uno independientemente de H o F.

Las siguientes realizaciones se relacionan con compuestos de la presente invención, en los que X es $-SO_2-$, teniendo la fórmula general (IB) en la que R^1 , R^2 , R^3 , R^4 , R^5 , R^6 , R^7 y R^8 son seleccionados independientemente uno de otro de: H, Cl o F.

- 35 En una realización, R^1 y R^2 son seleccionados independientemente de H o F. En una realización adicional, R^1 es H y R^2 es F.

En una realización, el anillo de quinolina es mono- o di-sustituido con F o Cl o una mezcla de ellos. En una realización, el anillo de quinolina es mono-sustituido con un grupo F o a Cl.

- 40 En una realización, R^1 , R^2 , R^3 y R^4 son seleccionados cada uno independientemente de H o F. En una realización, R^1 , R^3 , y R^4 son H y R^2 es F.

En una realización, R^5 , R^6 , R^7 y R^8 , son seleccionados cada uno independientemente de H o F.

En una realización, el anillo fenilo es no sustituido. En una realización, el anillo fenilo es no sustituido y R^2 es F o Cl.

En una realización, el anillo fenilo es no sustituido, o mono-sustituido por F y R² es F o Cl.

Compuestos preferidos de acuerdo con la presente invención en los que X es -O- o -SO-; R³, R⁴, R⁶ y R⁷ son H; R² es F; y R⁵ y R⁸ son seleccionados independientemente de H o F, incluyen los compuestos de los Ejemplos 1 a 11 y sales e hidratos de ellos farmacéuticamente aceptables.

5 Compuestos individuales particularmente preferidos de acuerdo con la presente invención incluyen:

6-fluoro-2-[4-(morfolinometil)fenil]-N-(2-pirrolidin-1-ilet)quinolin-4-carboxamida;

6-fluoro-2-[4-(morfolinometil)fenil]-N-(2-pirrolidin-1-ilet)quinolin-4-carboxamida sal del ácido fumárico;

6-cloro-2-[4-(morfolinometil)fenil]-N-(2-pirrolidin-1-ilet)quinolin-4-carboxamida;

10 2-[4-(morfolinometil)fenil]-N-(2-pirrolidin-1-ilet)quinolin-4-carboxamida; 6-fluoro-2-(3-fluoro-4-(morfolinometil) fenil)-N-(2-(pirrolidin-1-il)etil)quinolin-4-carboxamida;

2-[4-(morfolinometil)fenil]-N-(2-pirrolidin-1-ilet)quinolin-4-carboxamida sal del ácido fumárico;

6-fluoro-2-(2-fluoro-4-(morfolinometil)fenil)-N-(2-(pirrolidin-1-il)etil)quinolin-4-carboxamida;

2-(3,5-difluoro-4-(morfolinometil)fenil)-6-fluoro-N-(2-(pirrolidin-1-il)etil)quinolin-4-carboxamida;

2-(4-((1,1-dioxidotiomorfolino)metil)fenil)-6-fluoro-N-(2-(pirrolidin-1-il)etil)quinolin-4-carboxamida;

15 2-(2,6-difluoro-4-(morfolinometil)fenil)-6-fluoro-N-(2-(pirrolidin-1-il)etil)quinolin-4-carboxamida;

2-(2,3-difluoro-4-(morfolinometil)fenil)-6-fluoro-N-(2-(pirrolidin-1-il)etil)quinolin-4-carboxamida;

2-(2-cloro-4-(morfolinometil)fenil)-6-fluoro-N-(2-(pirrolidin-1-il)etil)quinolin-4-carboxamida;

2-(2-cloro-4-(morfolinometil)fenil)-6-fluoro-N-(2-(pirrolidin-1-il)etil)quinolin-4-carboxamida sal del ácido fumárico;

20 y sales, hidratos o polimorfos de ellos farmacéuticamente aceptables y para evitar la duda, donde dichos compuestos son listados como sales, entonces se considera incluir de manera alternativa sales ácidas, hidratos o polimorfos de ellos farmacéuticamente aceptables.

Son compuestos individuales altamente preferidos de acuerdo con la presente invención: 6-fluoro-2-[4-(morfolinometil)fenil]-N-(2-pirrolidin-1-ilet)quinolin-4-carboxamida;

6-fluoro-2-[4-(morfolinometil)fenil]-N-(2-pirrolidin-1-ilet)quinolin-4-carboxamida sal del ácido fumárico; y

25 6-fluoro-2-(2-fluoro-4-(morfolinometil)fenil)-N-(2-(pirrolidin-1-il)etil)quinolin-4-carboxamida. Se prefiere especialmente 6-fluoro-2-[4-(morfolinometil)fenil]-N-(2-pirrolidin-1-ilet)quinolin-4-carboxamida.

30 Pueden prepararse fácilmente sales de adición ácida farmacéuticamente aceptables de ciertos compuestos de la fórmula (I), de una manera convencional mediante la mezcla conjunta de soluciones de un compuesto de la fórmula (I) y la sal deseada, según sea apropiado. Por ejemplo, se trata una solución de la base libre con el ácido apropiado, bien sea puro o en un solvente adecuado, y se aísla la sal resultante bien sea por filtración o por evaporación bajo presión reducida del solvente de reacción. Para una revisión de sales adecuadas, véase "Handbook de Pharmaceutical Salts: Properties Selection, and Use" por Stahl y Wermuth (Wiley-VCH, Weinheim, Alemania, 2002). Las sales de adición ácida adecuadas para uso aquí incluyen: fumarato, acetato, adipato, aspartato, benzoato, besilato, bicarbonato/carbonato, bisulfato/sulfato, borato, camsilato, citrato, ciclamato, edisilato, esilato, formato, fumarato, gluceptato, gluconato, glucuronato, hexafluorofosfato, hibenzato, clorhidrato clorhidrato/cloruro, bromhidrato/bromuro, yodhidrato/yoduro, isotionato, lactato, malato, maleato, malonato, mesilato, metilsulfato, naftilato, 2-napsilato, nicotinato, nitrato, orotato, oxalato, palmitato, pamoato, fosfato/hidrogenofosfato/dihidrogenofosfato, piroglutamato, sacarato, estearato, succinato, tanato, tartrato, tosilato, y trifluoroacetato.

40 Los compuestos de la invención pueden existir en una continuidad de estados sólidos que varía desde completamente amorfo hasta completamente cristalino. Los compuestos de la invención pueden existir también formas no solvatada y solvatada. El término 'solvato', como se usa aquí, escribe un complejo molecular que comprende el compuesto de la invención y una o más moléculas de solvente farmacéuticamente aceptable, por ejemplo, etanol. El término "hidrato" es empleado cuando dicho solvente es agua. Los compuestos de la invención pueden existir en complejos de varios componentes (diferentes a sales y solvatos) en los que el medicamento y por lo menos otro componente están presentes en cantidades estequiométricas o no estequiométricas. Los complejos de este tipo incluyen clatratos (complejos de inclusión anfitrión-medicamento) y cocrisales. Para una revisión

general de complejos de varios componentes, véase J Pharm Sci, 64 (8), 1269-1288, por Haleblan (agosto de 1975). En lo sucesivo todas las referencias a compuestos de la fórmula (I) incluyen referencias a sales.

Los compuestos de la invención incluyen compuestos de la fórmula (I) como se definió aquí anteriormente, y polimorfos y hábitos de cristales de ellos.

5 Como se usan aquí, los isómeros de compuestos de la fórmula (I) incluyen isómeros ópticos, estereoisómeros tales como enantiómeros y diastereoisómeros, todos los isómeros geométricos y formas tautoméricas de los compuestos de la fórmula (I), incluyendo los compuestos que exhiben más de un tipo de isomerismo, y mezclas de uno o más de ellos. También se incluye sales de adición ácida en las que el ion contrario es ópticamente activo, por ejemplo, d-lactato, o l-lisina, o racémicos, por ejemplo, dl-tartrato o dl-arginina. Los isómeros geométricos pueden ser
10 separados por técnicas convencionales bien conocidas por aquellos expertos en la técnica, por ejemplo, por cromatografía y cristalización fraccionada. Los estereoisómeros pueden ser separados por técnicas conocidas por aquellos expertos en la técnica -véase, por ejemplo, "Stereochemistry of Organic Compounds" por E L Eliel (Wiley, Nueva York, 1994).

15 Ciertos derivados de compuestos de la fórmula (I), que pueden tener poca o no tener actividad farmacológica en sí mismos pueden, cuando son administrados sobre o dentro del cuerpo, ser convertidos en compuestos de la fórmula (I) que tiene la actividad deseada, por ejemplo, por escisión hidrolítica. Tales derivados son denominados "promedicamentos". Puede hallarse mayor información sobre el uso de promedicamentos en Pro-drugs as Novel Delivery Systems, Vol. 14, ACS Symposium Series (T Higuchi y W Stella) y Bioreversible Carriers in Drug Design, Pergamon Press, 1987 (Ed. E B Roche, American Pharmaceutical Association). Los promedicamentos pueden, por
20 ejemplo, ser producidos reemplazando grupos funcionales apropiados presentes en los compuestos de la fórmula (I) con ciertos fragmentos, conocidos por aquellos expertos en la técnica como "pro-fragmentos", como se describe por ejemplo en Design of Prodrugs por H Bundgaard (Elsevier, 1985). Ciertos compuestos de la fórmula (I) pueden actuar en sí mismos como promedicamentos de otros compuestos de la fórmula (I).

25 Los metabolitos de compuestos de la fórmula I son compuestos formados *in vivo* por administración del medicamento. Un ejemplo de un metabolito es un derivado de fenol de un compuesto de la fórmula I (-Ph -> -PhOH).

30 La presente invención incluye todos los compuestos marcados isotópicamente farmacéuticamente aceptables de la fórmula (I) en los que uno o más átomos son reemplazados por átomos que tienen el mismo número atómico, pero una masa atómica o número de masa diferente de la masa atómica o número de masa usualmente hallado en la naturaleza. Los compuestos marcados isotópicamente de la fórmula (I) pueden ser preparados en general por técnicas convencionales conocidas por aquellos expertos en la técnica o mediante procesos análogos a aquellos descritos en los Ejemplos y Preparaciones acompañantes, usando un reactivo apropiado marcado con isótopos en el lugar del reactivo no marcado, empleado previamente.

35 Es de apreciar que las referencias a tratamiento como se usan aquí incluyen profilaxis así como tratamiento paliativo a través del alivio de síntomas establecidos de una condición, es decir prevención o control. "Tratamiento" o "tratar" un estado, desorden o condición incluye: (1) prevención o retardo de la aparición de síntomas clínicos de estado, desorden o desarrollo de condición en un humano que puede estar afectado con o predispuesto al estado, desorden o condición pero que no experimenta o despliega aún síntomas clínicos o subclínicos del estado, desorden o condición, (2) inhibición del estado, desorden o condición, es decir detención, reducción o retardo del
40 desarrollo de la enfermedad o una reincidencia de la misma (en el caso de tratamiento de mantenimiento) o por lo menos un síntoma clínico o subclínico de ella, o (3) alivio o atenuación de la enfermedad, causando regresión del estado, desorden o condición, o de al menos uno de sus síntomas clínicos o subclínicos.

45 Como se define aquí, el tratamiento profiláctico de malaria incluye el tratamiento de un sujeto con una cantidad efectiva para profilaxis de un compuesto de la fórmula (I) en la que dicha cantidad efectiva para profilaxis es una cantidad de compuesto que es efectiva en la inhibición, reducción de la probabilidad de la enfermedad por parásitos de malaria, o prevención de la infección con malaria o prevención en el comienzo retrasado de la enfermedad por parásitos de malaria, cuando es administrada antes de la infección, es decir antes, durante y/o ligeramente después del periodo de exposición a los parásitos de malaria.

50 Como se define aquí, el tratamiento de malaria incluye: tratamiento de infecciones por *Plasmodium falciparum*, *Plasmodium vivax*, *Plasmodium ovale*, *Plasmodium malariae* y/o *Plasmodium knowlesi*; tratamiento de infecciones por *Plasmodium falciparum*; tratamiento de infecciones por *Plasmodium falciparum* y *Plasmodium vivax*; tratamiento de infecciones por *Plasmodium falciparum*, *Plasmodium vivax*, *Plasmodium ovale*, *Plasmodium malariae* y *Plasmodium knowlesi*; tratamiento de las formas latentes de vivax malaria.

Respecto al uso de los compuestos de la invención en humanos, se suministra:

una composición farmacéutica que comprende un compuesto de la fórmula (I), o una sal, hidrato o polimorfo de ellos farmacéuticamente aceptable, junto con uno o más vehículos, diluyentes y excipientes farmacéuticamente aceptables;

5 un compuesto de la fórmula (I), o una sal, hidrato o polimorfo de ellos farmacéuticamente aceptable, o una composición farmacéutica que contiene cualquiera de los anteriores, para uso como un medicamento;

un compuesto de la fórmula (I), o una sal, hidrato o polimorfo de ellos farmacéuticamente aceptable, o una composición farmacéutica que contiene cualquiera de los anteriores, para uso en el tratamiento profiláctico de malaria;

10 un compuesto de la fórmula (I), o una sal, hidrato o polimorfo de ellos farmacéuticamente aceptable, o una composición farmacéutica que contiene cualquiera de los anteriores, para uso en el tratamiento de malaria;

uso del compuesto de la fórmula (I), o una sal, hidrato o polimorfo de ellos farmacéuticamente aceptable para la preparación de una formulación farmacéutica para el tratamiento de malaria;

15 un compuesto de la fórmula (I), o una sal, hidrato o polimorfo de ellos farmacéuticamente aceptable, o una composición farmacéutica que contiene cualquiera de los anteriores, para uso en el tratamiento de malaria resistente a los medicamentos;

Respecto al uso de los compuestos de la invención en animales, se suministra:

una composición veterinaria que comprende un compuesto de la fórmula (I), o una sal, hidrato o polimorfo de ellos aceptable, junto con uno o más vehículos, diluyentes o excipientes aceptables;

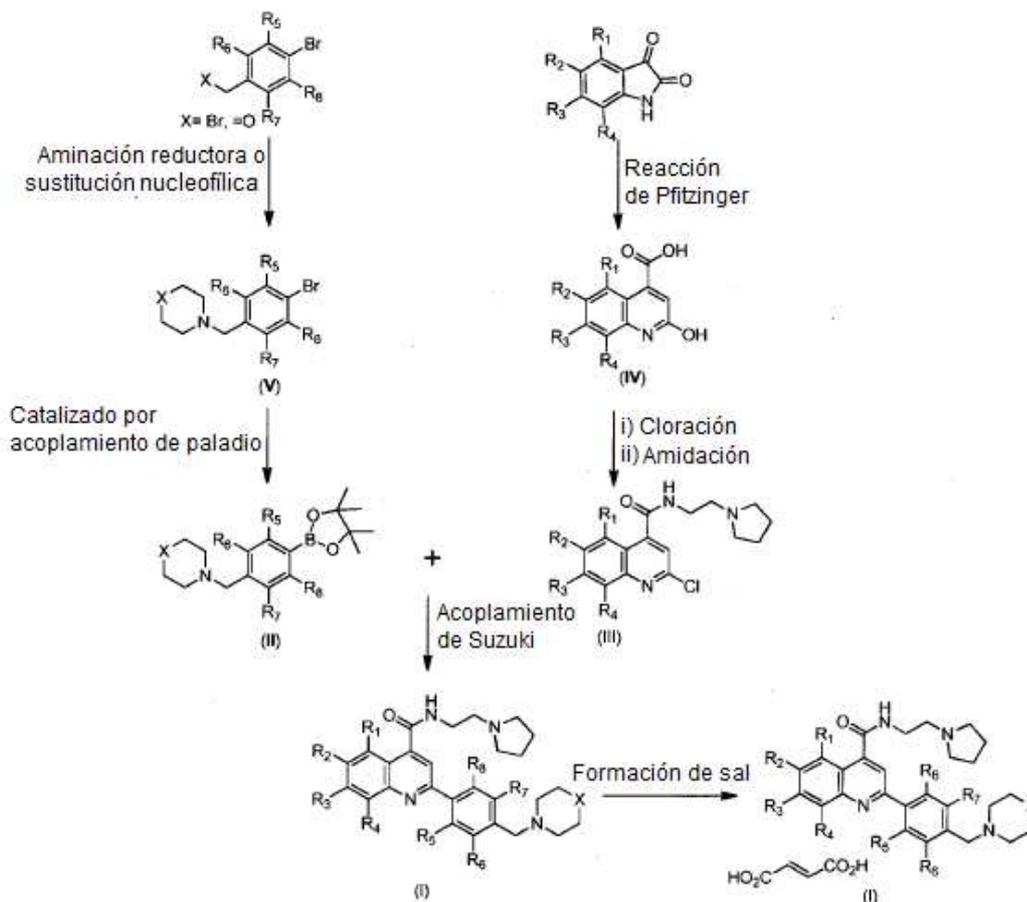
20 un compuesto de la fórmula (I), o una sal, hidrato o polimorfo de ellos aceptable, o una composición veterinaria que contiene cualquiera de los anteriores, para uso como una medicina veterinaria.

Otras enfermedades, desórdenes o condiciones que afectan a los humanos o animales que pueden ser tratados con los compuestos de la presente invención incluyen, pero no están limitados a: pneumocystis carinii; eimeria; y/o condiciones relacionadas con parásitos Apicomplexa que tienen apicoplasto que causan enfermedades tales como toxoplasmosis, coccidiosis, criptosporidiosis, babesiosis, teileriosis, ciclosporiasis, sarcocisticosis y isosporiasis; y/o neosporosis, causada por el parásito apicomplexa *Neospora caninum*.

25 Proceso para la preparación

Las siguientes rutas ilustran métodos de síntesis de compuestos de las fórmulas (I) y (IA). El esquema 1 ilustra una ruta general de la preparación de los compuestos de quinolon-4-carboxamida de la fórmula (I) vía acoplamiento de Suzuki de intermediarios (II) y (III). El intermediario (III) quinolinamida es preparado a partir del correspondiente ácido (IV) en una síntesis de dos etapas, primeramente una generación en recipiente de cloruro de ácido y adición de cloro al anillo de quinolona en C-2, seguido de conversión hasta la amida deseada vía tratamiento con 2-pirrolidin-1-iletanamina. El intermediario ácido (IV) es preparado a partir de una isatina adecuada vía tratamiento con ácido malónico y ácido acético. El intermediario (II) de éster borónico a partir del correspondiente compuesto (V) de 4-bromofenilo vía tratamiento con 4,4,5,5-tetrametil-2-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)-1,3,2-dioxaborolano en un acoplamiento catalizado por paladio. En la ruta mostrada, la eliminación de trazas de paladio vía un captor de metales es ejecutada antes de la conversión opcional de un compuesto de la fórmula (I) a su correspondiente sal de fumarato (I).

ESQUEMA 1



Respecto a los compuestos (I), (II), (III), (IV) y (V) en el esquema 1 las definiciones de $X, R^1, R^2, R^3, R^4, R^5, R^6, R^7$ y R^8 son como se definió aquí anteriormente para compuestos de la fórmula (I) a menos que se establezca de otro modo.

- 5 Así, de acuerdo con una realización adicional la presente invención suministra un proceso para la preparación de compuestos de quinolin-4-carboxamida de la fórmula general (I) que comprende acoplamiento de Suzuki de un éster borónico de la fórmula general (II) con una quinolin amida de la fórmula general (III).

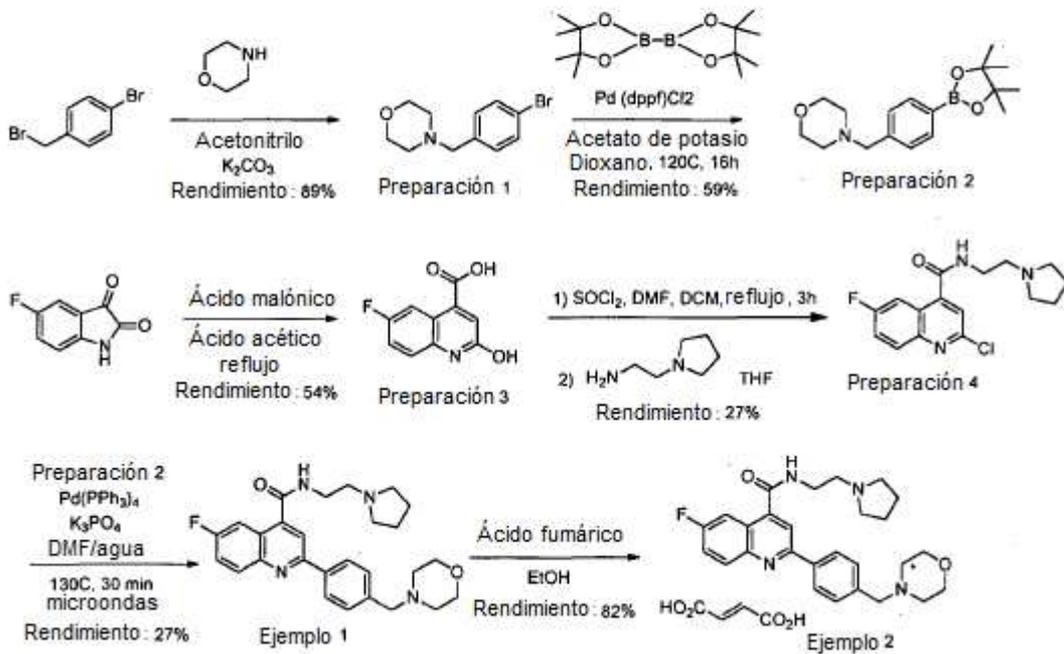
En un grupo preferido de compuestos de acuerdo con la presente invención X es $-O-$. Así, de acuerdo con una realización adicional la presente invención suministra un proceso general para la preparación de compuestos de quinolin-4-carboxamida en los que X es $-O-$ de la fórmula general (IA) que comprende acoplamiento de Suzuki de un éster borónico de la fórmula general (II) en la que X es $-O-$ con una quinolin amida de la fórmula general (III).

10

El esquema 2 ilustra reactivos y condiciones de reacción adecuados para la preparación del compuesto del Ejemplo 1, a continuación. Como será apreciado por un químico entrenado, los reactivos y condiciones empleados en las transformaciones en el esquema 2 pueden ser utilizados, modificados y/o sustituidos por alternos según sea necesario, con objeto de proveer diferentes compuestos alternativos a través de los procesos generales en el esquema 1.

15

ESQUEMA 2

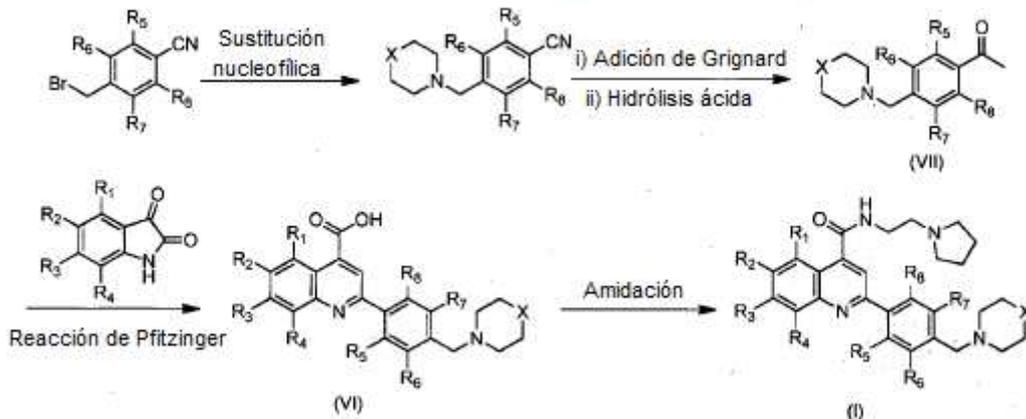


Así, de acuerdo con una realización adicional, la presente invención provee un proceso para la preparación del compuesto del Ejemplo 1 que comprende acoplamiento de Suzuki del compuesto relevante de éster borónico (preparación 2) y compuesto de quinolin amida (preparación 4).

- 5 De acuerdo con una realización aún adicional, la presente invención provee el compuesto intermediario de la preparación 4.

El esquema 3 ilustra una ruta alternativa para la preparación de los compuestos de la fórmula general (I).

ESQUEMA 3

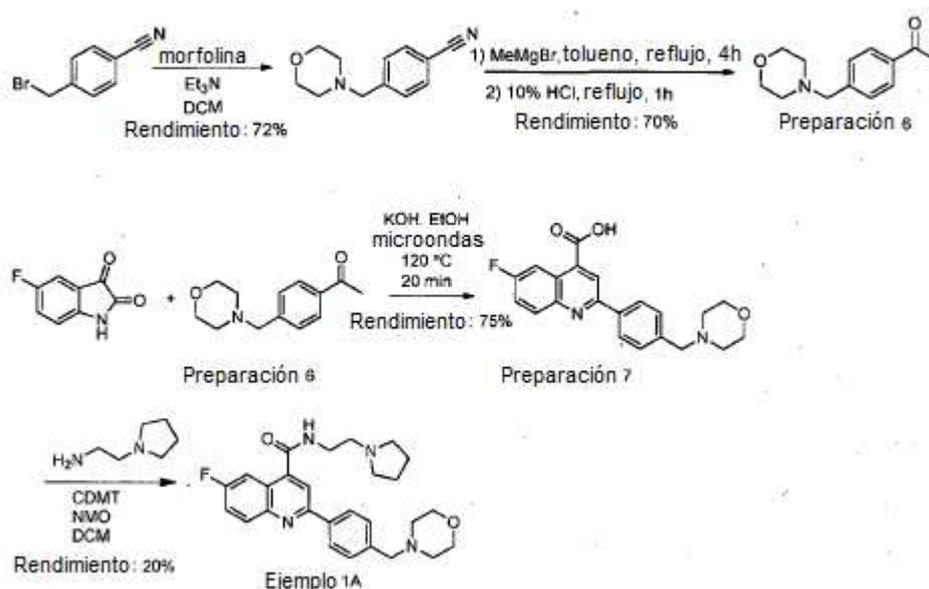


- 10 Respecto a los compuestos (I), (VI) y (VII) en el esquema 3 las definiciones de X, R¹, R², R³, R⁴, R⁵, R⁶, R⁷ y R⁸ son como se definió aquí anteriormente, para compuestos de la fórmula (I), a menos que se establezca de otro modo.

En el esquema 3 las quinolin-4-carboamidas de la fórmula (I) pueden ser suministrados bien sea vía acoplamiento directo de intermediario (VI) de ácido fenilquinolin-4-carboxílico con la correspondiente amina o alternativamente, vía formación inicial del correspondiente cloruro de ácido seguido por adición de amina. El intermediario (VI) ácido puede ser preparado por reacción de la correspondiente etanona (VII) con la isatina deseada bien sea usando irradiación de microondas o calentamiento convencional.

El esquema 4 ilustra reactivos y condiciones de reacción adecuados para una preparación alternativa del compuesto del Ejemplo 1, vía los procesos generales del esquema 3. Esta ruta es empleada en la síntesis del Ejemplo 1A a continuación. Como apreciará por el químico entrenado, los reactivos y condiciones empleados en la transformación en el esquema 4 pueden ser utilizados, modificados y/o sustituidos por alternativas según sea necesario, con objeto de proveer diferentes compuestos alternativos vía los procesos generales en el esquema 3.

ESQUEMA 4



Así, de acuerdo con una realización adicional la presente invención provee un proceso para la preparación del compuesto del Ejemplo 1A que comprende el acoplamiento del intermediario del ácido fenilquinolin-4-carboxílico de la preparación 7 con 2-(pirrolidin-1-il)etanamina.

De acuerdo con una realización aún adicional, la presente invención provee un proceso para la preparación del compuesto intermediario de la preparación 7 que comprende el acoplamiento del compuesto intermediario de 1-[4-(morfolinometil)fenil]etanona de la preparación 6 con isatina.

Los mecanismos generales de reacción descritos aquí anteriormente para la preparación de materiales de partida novedosos usados en los métodos precedentes son convencionales, y reactivos y condiciones de reacción apropiados para su ejecución o preparación así como procedimientos para el aislamiento de los productos deseados serán bien conocidos por aquellos expertos en la técnica, con referencia a precedentes de literatura y los Ejemplos y Preparaciones del presente.

Una persona experta en la técnica apreciará también que los compuestos de la invención podrían ser hechos por adaptación de los métodos descritos aquí y/o adaptación de métodos conocidos en la técnica, por ejemplo la técnica descrita aquí, o el uso de libros de texto estándar tales como "Comprehensive Organic Transformations - A Guide to Functional Group Transformations", RC Larock, Wiley- VCH (1999 o ediciones posteriores), "March's Advanced Organic Chemistry - Reactions, Mechanisms and Structure", MB Smith, J. March, Wiley, (5ª edición o posterior) "Advanced Organic Chemistry, Part B, Reactions and Synthesis", FA Carey, RJ Sundberg, Kluwer Academic/Plenum Publications, (2001 o ediciones posteriores), "Organic Synthesis - The Disconnection Approach", S Warren (Wiley), (1982 o ediciones posteriores), "Designing Organic Syntheses" S Warren (Wiley) (1983 o ediciones posteriores), "Guidebook To Organic Synthesis" RK Mackie y DM Smith (Longman) (1982 o ediciones posteriores), etc., y las referencias de allí como una guía.

También será evidente para una persona experta en la técnica, que los grupos funcionales sensibles pueden necesitar de protección y eliminación de esa protección durante la síntesis de un compuesto de la invención. Esto puede ser logrado por métodos convencionales, por ejemplo como se describe en "Protective Groups in Organic Synthesis" por TW Greene y PGM Wuts, John Wiley & Sons Inc (1999), y las referencias de allí.

5 De acuerdo con una realización, la presente invención provee procesos para la preparación de compuestos de la fórmula general (I) usando métodos análogos a aquellos suministrados para la preparación del compuesto del Ejemplo 1 vía preparaciones 1, 2, 3, y 4.

De acuerdo con una realización preferida, la presente invención provee procesos para la preparación de compuestos de la fórmula general (I) usando métodos análogos a aquellos suministrados para la preparación del compuesto del Ejemplo 1A vía preparaciones 6 y 7.

Los compuestos de la presente invención pueden ser entregados en combinación con uno o más agentes activos auxiliares para el tratamiento de la malaria. Los agentes activos auxiliares adecuados para el uso en las combinaciones de la presente invención incluyen: artemisinina y derivados de ella tales como por ejemplo artesunato; quinina y agentes relacionados; cloroquina; OZ439; NITD609; ferroquina; naptoquina; piperquina; pirimetamina; proguanilo; terapias a base de sulfonamida; mefloquina, incluyendo clorhidrato de mefloquina; atovaquona; primaquina; halofantrina; doxicilina; clindamicina; amodiaquina, comercializada como Camoquin, o flavoquina; y / o aerteméter, incluyendo la combinación con lumefantrina disponible de Novartis como Riamet y Coartem.

La adecuación de una combinación potencial de dos o más medicamentos contra la malaria puede ser evaluada sobre la base de sus interacciones de medicamento *in vitro*, en las que se investigan *in vitro* las interacciones de los dos medicamentos contra la malaria seleccionados, usando ensayos estándar de dosificación-respuesta sobre un intervalo de concentraciones individualizadas. La selección de condiciones y concentraciones adecuadas para llevar a cabo tales investigaciones estaría dentro del alcance del facultativo experto.

De acuerdo con un aspecto adicional, la presente invención provee una composición farmacéutica que comprende: un compuesto de la fórmula (I) o una sal, hidrato o polimorfo de él farmacéuticamente aceptable; uno o más agentes adicionales contra la malaria; y uno o más vehículos, diluyentes o excipientes farmacéuticamente aceptable.

Ejemplos de combinaciones adecuadas incluyen aquí un compuesto de la presente invención y uno o más agentes terapéuticos adicionales seleccionados de: artesunato; mefloquina; OZ439, piperquina y mezclas de ellos.

Si se administra una combinación de agentes activos, entonces la composición que comprende un compuesto de la fórmula (I) como se detalló aquí anteriormente, puede ser administrada a un individuo antes de, simultáneamente, separadamente o secuencialmente con otros regímenes terapéuticos o co-agentes útiles en el tratamiento de la malaria. Si se administra una combinación de agentes activos, entonces los diferentes principios activos pueden ser formulados para la misma o diferente entrega, por ejemplo un principio activo formulado para la liberación inmediata y otro para la liberación sostenida. Si se va a administrar una terapia combinada, los agentes activos pueden ser formulados para la misma o diferentes rutas de administración, por ejemplo en una terapia dual un principio activo puede ser formulado para administración oral y otro para administración parenteral.

Intervalos de administración y dosificación

Con objeto de seleccionar las formas de dosificación más apropiadas y rutas de administración consideradas apropiadas para el tratamiento de la indicación deseada, los compuestos de la fórmula (I) deberían ser evaluados en cuanto a sus propiedades biofarmacéuticas, tales como por ejemplo, solubilidad, estabilidad de solución (a través de un intervalo de pH), nivel de dosificación probable y permeabilidad. La prueba biofarmacéutica inicial para potencial como tratamiento contra la malaria, ha entregado resultados positivos.

Los compuestos de la invención destinados al uso farmacéutico pueden ser administrados como productos cristalinos o amorfos. Ellos pueden ser obtenidos, por ejemplo, como tapones sólidos, polvos, o películas por métodos tales como precipitación, cristalización, liofilización, secado por atomización o secado por evaporación. Para este propósito, puede usarse secado por microondas o por radiofrecuencia.

Ellos pueden ser administrados solos o en combinación con uno o más otros compuestos de la invención o en combinación con uno o más otros medicamentos (o como cualquier combinación de ellos). En general, ellos serán administrados como una formulación en asociación con uno o más excipientes farmacéuticamente aceptables. Como se usa aquí, el término "excipiente" es usado para describir cualquier ingrediente diferente al(los) compuesto(s) de la invención. La elección del excipiente dependerá en gran medida de factores tales como el modo particular de administración, el efecto del excipiente sobre la solubilidad y estabilidad, y la naturaleza de la forma de dosificación. Los excipientes farmacéuticamente aceptables incluyen uno o más de: lubricantes, agentes

aglutinantes, diluyentes, agentes con actividad superficial, anti-oxidantes, colorantes, agentes saborizantes, conservantes, mejoradores de sabor, conservantes, agentes para estimular la salivación, agentes refrigerantes, co-solventes (incluyendo aceites), emolientes, agentes de relleno, antiespumantes, surfactantes y agentes para enmascarar el sabor.

5 Las composiciones farmacéuticas adecuadas para la entrega de compuestos de la presente invención y métodos para su preparación, serán fácilmente evidentes para aquellos expertos en la técnica. Tales composiciones y métodos para su preparación pueden ser hallados, por ejemplo, en Remington's Pharmaceutical Sciences, 19^a edición (Mack Publishing Company, 1995).

10 Las formulaciones adecuadas para administración oral incluyen sólidos, semisólidos o líquidos, tales como comprimidos; cápsulas duras o blandas; bolos; polvos; pastillas (incluyendo llenas de líquido); masticables; multi y nano-particulados; geles; soluciones sólidas; formas de dosificación de rápida dispersión; formas de dosificación de rápida disolución; formas de dosificación de rápida desintegración; películas; óvulos; atomizados; parches bucales /mucoadhesivos; y formulaciones líquidas. Las formulaciones líquidas incluyen suspensiones, soluciones, elixires y jarabes. La administración oral puede involucrar de deglución, de modo que el compuesto entra al tracto gastrointestinal, y/o administración bucal, lingual o sublingual por la cual el compuesto entra directamente a la corriente sanguínea, desde la boca. Las formulaciones líquidas pueden ser empleadas como relleno en cápsulas duras o blandas, y comprenden típicamente un vehículo, por ejemplo, agua, etanol, polietilenglicol, propileno glicol, metilcelulosa, o un aceite adecuado, y uno o más agentes emulsificantes y/o agentes de suspensión. Las formulaciones líquidas pueden ser preparadas también por la reconstitución de un sólido, por ejemplo, de una
20 bolsa.

Las formulaciones para administración oral pueden ser formuladas para liberación de manera inmediata y/o modificada. Las formulaciones de liberación modificada incluyen liberación con retardo, sostenida, por pulsos, controlada, focalizada y programada. En "Pharmaceutical Dosage Forms: Tablets, Vol. 1", by H. Lieberman y L. Lachman, Marcel Dekker, N. Y., N.Y., 1980 (ISBN 0-8247-6918-X) se discute la formulación de comprimidos.

25 La presente invención provee una composición farmacéutica formulada para entrega oral que comprende un compuesto de la fórmula (I) o una sal o hidrato del mismo farmacéuticamente aceptable, de acuerdo con cualquier reivindicación precedente, junto con uno o más excipientes farmacéuticamente aceptables. La presente invención suministra además dicha composición farmacéutica, formulada para entrega oral como una liberación inmediata, o como una formulación de comprimido de liberación modificada.

30 Los compuestos de la invención pueden ser administrados también por vía parenteral, o por inyección directamente en la corriente sanguínea, dentro de un músculo, o dentro de un órgano interno. Los medios adecuados para la administración parenteral incluyen intravenosa, intraarterial, intraperitoneal, intratecal, intraventricular, intrauretral, intraesternal, intracraneal, intramuscular, intrasinovial y subcutánea. Dispositivos adecuados para administración parenteral incluyen agujas (incluyendo microagujas) inyectoras, inyectoras sin aguja y técnicas de infusión.

35 La presente invención suministra una composición farmacéutica formulada para entrega parenteral, que comprende un compuesto de la fórmula (I) o una sal o hidrato de él farmacéuticamente aceptable, de acuerdo con cualquier reivindicación precedente, junto con uno o más excipientes farmacéuticamente aceptables. La presente invención suministra además dicha composición farmacéutica para entrega parenteral como una formulación de comprimido para liberación inmediata, o como uno de liberación modificada, adecuados para administración intramuscular o
40 intravenosa.

Los compuestos de la invención pueden ser administrados por vía tópica, (intra)dérmica, o transdérmica a la piel o mucosa. Las formulaciones típicas para este propósito incluyen geles, hidrogeles, lociones, soluciones, cremas, ungüentos, polvos con material fino, aderezos, espumas, películas, parches para la piel, obleas, implantes, esponjas, fibras, vendajes y microemulsiones. Pueden usarse también liposomas.

45 Los compuestos de la invención pueden ser administrados por vía rectal o vaginal, por ejemplo, en la forma de un supositorio, tampón, o enema. La manteca de cacao es una tradicional base de supositorio, pero pueden usarse diferentes alternativas según sea apropiado.

Las formulaciones farmacéuticas que contienen compuestos de la invención pueden ser formuladas para que tengan liberación inmediata y/o modificada. Las formulaciones para liberación modificada incluyen liberación con
50 retardo, sostenida, con pulsos, controlada, focalizada y programada.

Dosificaciones

Típicamente, un médico determinará la dosificación real que será más adecuada para un sujeto individual. El nivel específico de dosificación y la frecuencia de dosificación para cualquier individuo particular pueden variar y dependerán de una diversidad de factores que incluyen la condición que es tratada, la actividad del compuesto

específico empleado, la estabilidad metabólica y tiempo de acción de aquel compuesto, la edad, peso corporal, salud general, sexo, dieta, modo y tiempo de administración, rata de excreción, combinación de medicamentos, la severidad de la condición particular y la terapia que soporta el individuo.

5 Sin embargo, en general una dosificación adecuada estará en el intervalo de aproximadamente 0.001 a aproximadamente 50 mg/kg de peso corporal por día, en una realización adicional, de aproximadamente 0.001 a aproximadamente 5 mg/kg de peso corporal por día; en una realización adicional de aproximadamente 0.001 a aproximadamente 0.5 mg/kg de peso corporal por día y en una realización aún adicional de aproximadamente 0.001 a aproximadamente 0.1 mg/kg de peso corporal por día. En realizaciones adicionales, los intervalos pueden ser de aproximadamente 0.001 a aproximadamente 750 mg/kg de peso corporal por día, en el intervalo de 0.5 a 60
10 mg/kg/día, y en el intervalo de 1 a 20 mg/kg/día.

La dosificación deseada puede ser presentada de manera conveniente en una dosificación individual o como dosificaciones divididas administradas a intervalos apropiados, por ejemplo una, dos, tres, cuatro o más dosificaciones por día. Si los compuestos son administrados dérmicamente o en forma de liberación extendida, los compuestos podrían ser dosificados una vez al día o menos.

15 El compuesto es administrado de manera conveniente en formas de dosificación unitaria; por ejemplo conteniendo 0.1 a 50 mg, de modo conveniente 0.1 a 10 mg, de modo más conveniente 0.1 a 5 mg de ingrediente activo por dosificación unitaria. En una realización aún adicional el compuesto puede ser administrado de manera conveniente en forma de dosificación unitaria; por ejemplo conteniendo 10 a 1500 mg, 20 a 1000 mg, o 50 a 700 mg de ingrediente activo por forma de dosificación unitaria.

20 Estas dosificaciones están basadas en un sujeto humano promedio que tiene un peso de aproximadamente 65 kg a 70 kg. El médico será capaz fácilmente de determinar dosificaciones para sujetos cuyo peso cae fuera de este intervalo, tales como niños y ancianos.

La presente invención suministra una composición farmacéutica formulada como un comprimido adecuado de dosificación individual para entrega oral, que comprende un compuesto de la fórmula (I) o una sal o hidrato del mismo farmacéuticamente aceptable, junto con uno o más excipientes farmacéuticamente aceptables. La presente
25 invención suministra además dicha composición farmacéutica formulada para entrega oral como una formulación para comprimido de dosificación individual de liberación inmediata, o como una de liberación modificada.

La presente invención suministra además una composición farmacéutica formulada como un comprimido de dosificación individual formulado para entrega oral como una formulación de comprimido de dosificación individual
30 de liberación inmediata, o como una de liberación modificada, que comprende de aproximadamente 0.1 a aproximadamente 3000 mg, preferiblemente de aproximadamente 0.5 a aproximadamente 1500 mg, más preferiblemente de aproximadamente 1 a aproximadamente 750 mg, de aproximadamente 1 a aproximadamente 750 mg, y especialmente de aproximadamente 5 a aproximadamente 250 mg de un compuesto de la fórmula (I) o una sal o hidrato del mismo farmacéuticamente aceptable, junto con uno o más excipientes farmacéuticamente
35 aceptables.

Para el tratamiento contra la malaria, es altamente deseable un tratamiento de dosificación individual, para incrementar los niveles de tratamiento efectivo; incrementar las ratas de cumplimiento así como reducir los costos de tratamiento.

40 Para el tratamiento contra la malaria, la presente invención suministra además una composición farmacéutica formulada como un comprimido de dosificación individual formulado para entrega oral, como una formulación de comprimido de dosificación individual de liberación inmediata, o como uno de liberación modificada, que comprende de 0.1 a 3000 mg, preferiblemente de aproximadamente 0.5 a aproximadamente 1500 mg, más preferiblemente de aproximadamente 1 a aproximadamente 750 mg y especialmente de aproximadamente 5 a aproximadamente 250
45 mg de un compuesto de la fórmula (I) o una sal o hidrato del mismo farmacéuticamente aceptable, junto con uno o más excipientes farmacéuticamente aceptables.

Donde se deba administrar terapia de tratamiento individual vía una gran dosis, por ejemplo un niño, la dosificación podría ser suministrada por más de un comprimido, tal como 2 x 1500mg, o 3 x 1000mg, mejor que un comprimido de dosificación individual de 3000 mg, donde los comprimidos pueden ser tomados bien sea uno después de otro, o conjuntamente de acuerdo a lo que sea adecuado.

50 Dado que puede ser deseable administrar una combinación de compuestos activos, como se detalló aquí anteriormente, por ejemplo, para el propósito de tratar una enfermedad o condición particular, está dentro del alcance de la presente invención que dos o más composiciones farmacéuticas, al menos una de las cuales contiene un compuesto de acuerdo con la invención, pueden ser combinadas de manera conveniente en la forma de un kit adecuado para la coadministración de las composiciones.

Así, el kit de la invención comprende dos o más composiciones farmacéuticas separadas, por lo menos una de las cuales contiene un compuesto de la fórmula (I) de acuerdo con la invención, y medios para retener separadamente dichas composiciones, tales como un contenedor, botellas divididas, o paquetes divididos de lámina. Un ejemplo de tal kit es el empaque de ampolla familiar usado para empacar comprimidos, cápsulas y similares.

- 5 Para evitar la duda, las referencias de aquí a "tratamiento" incluyen referencias a tratamiento curativo, paliativo y profiláctico.

Malaria

10 Los compuestos de la presente invención son útiles en el tratamiento de malaria. Los compuestos de acuerdo con la presente invención tienen potencial para el tratamiento de infecciones por *Plasmodium falciparum*, *Plasmodium vivax*, *Plasmodium ovale*, *Plasmodium malariae* y *Plasmodium knowlesi*. En particular la clase novedosa de clase de compuestos de quinolon-4-carboxamida de acuerdo con la presente invención, tiene potencial para el tratamiento de infecciones por *Plasmodium falciparum*, *Plasmodium falciparum* y *Plasmodium vivax*; infecciones por *Plasmodium falciparum*, *Plasmodium vivax*, *Plasmodium malariae*, *Plasmodium ovale* y *Plasmodium knowlesi*.

15 En particular la clase novedosa de clase de compuestos de quinolon-4-carboxamida de acuerdo con la presente invención tiene potencial para el tratamiento de malaria atribuible a infección de la forma de malaria peligrosa para la vida, atribuible a *Plasmodium falciparum*.

20 La malaria es causada por una infección de las células rojas de la sangre con un minúsculo organismo o parásito llamado protozoo. La infección con las cinco especies de los protozoos de la malaria, *Plasmodium falciparum*, *Plasmodium vivax*, *Plasmodium ovale*, *Plasmodium malariae* y *Plasmodium knowlesi* ocurren por la inyección de protozoos dentro de la corriente sanguínea, es efectuada por una fuente individual, la mordedura de la hembra del mosquito Anopheles.

25 Las especies de *Plasmodium* requieren dos anfitriones, humano y mosquito, para completar su ciclo de vida. En humanos la infección es iniciada por la inoculación de esporozoitos en la saliva de un mosquito infectado. Una vez dentro del cuerpo, los esporozoitos migran al hígado y allí infectan los hepatocitos donde ellos se diferencian, vía la etapa exoeritrocítica intracelular, a la etapa de merozoito el cual infecta las células rojas de la sangre para iniciar la replicación cíclica en la etapa asexual en sangre. El ciclo de vida se completa por la diferenciación de varios merozoitos en las células rojas de la sangre hasta gametocitos en etapa sexual los cuales son ingeridos por el mosquito, donde ellos se desarrollan a través de una serie de etapas en el intestino medio para producir esporozoitos que migran a la glándula salival. De acuerdo con un aspecto adicional la presente invención provee compuestos de la fórmula (I) para uso como medicamentos contra la malaria.

30 Se ha demostrado que los compuestos de la invención despliegan tanto potencia funcional *in vitro* contra una cepa de *Plasmodium* de malaria como potencia deseable *in vivo* en un modelo de *Plasmodium* en ratón.

Discriminación *in vivo* de *Plasmodium falciparum* y resultados

35 Se ha mostrado que compuestos de la fórmula general (I) de acuerdo con la presente invención tienen actividad inhibidora deseable, expresada como un EC₅₀, contra cepas 3D7, Pf 3D7 de *Plasmodium falciparum*. A continuación se suministran los métodos experimentales y algunos resultados.

40 Metodología de prueba de citotoxicidad y cultivos de parásitos para *Plasmodium falciparum*. Se mantuvieron cultivos de referencia de la cepa ampliamente usada de malaria, cepa *Plasmodium falciparum* 3D7 sensible a cloroquinina, en una suspensión al 5% de células rojas de sangre humana cultivadas en medio RPMI 1640 suplementado con Albumax II 0.5% (disponible de Gibco Life Technologies, San Diego, CA), bicarbonato de sodio 12 mM, hipoxantina 0.2 mM, (pH 7.3), y 20 mg/litro de gentamicina a 37°C, en una atmósfera de 1% de O₂, 3% de CO₂ con nitrógeno como gas de balance. Se cuantificó la inhibición de crecimiento de los cultivos de *Plasmodium falciparum* usando un ensayo de fluorescencia utilizando la unión de SYBRverde a ADN de doble cuerda, lo cual incrementó grandemente la señal fluorescente a 528 nm después de excitación a 485 nm. Se usó mefloquina como un medicamento de control para vigilar la calidad del ensayo (Z' = 0.6 a 0.8, donde Z' es una medida de la discriminación entre los controles positivo y negativo sobre una placa de criba). Se determinaron las curvas de dosificación-respuesta de un mínimo de 3 experimentos independientes. Se expresó la actividad biológica del compuesto como EC₅₀, la concentración efectiva de compuestos de causa 50% de muerte de los parásitos.

50 Los compuestos de quinolin-4-carboxamida de la fórmula (I) exhibieron perfiles de actividad deseable contra Pf 3D7. La tabla 1 ilustra la actividad biológica relativa de los compuestos de la fórmula (I) contra Pf 3D7.

Tabla 1

Ejemplo	EC ₅₀ (μM) para <i>Pf</i> 3D7
1	0,001
2	0,007
3	0,001
4	0,001
5	0,003
6	0,0007
7	0,0005
8	0,004
9	0,0006
11	0,003

Preferiblemente los compuestos presentes exhiben una potencia funcional contra *Pf* 3D7 expresada como un EC₅₀, menor a aproximadamente 0.1 micromolar (μM), más preferiblemente menor a aproximadamente 0.05 micromolar (μM), aún más preferiblemente menor a aproximadamente 0.01 micromolar (μM), más preferiblemente todavía menor a aproximadamente 0.005 micromolar (μM), y especialmente aproximadamente 0.001 micromolar (μM) o menos, en la que dicha medición de EC₅₀ de potencia funcional de *Pf* 3D7 puede ser llevada a cabo usando la metodología descrita aquí anteriormente. Se han probado los compuestos de acuerdo con la presente invención, incluyendo compuestos de los Ejemplos 1 a 11, y se halló que muestran potencias funcionales inferiores a aproximadamente 0.007 micromolar (μM).

Así, de acuerdo con una realización adicional, la presente invención provee compuestos de la fórmula (I) que tiene una potencia funcional contra *Pf* 3D7 de menos de aproximadamente 0.1 micromolar (μM), preferiblemente menos de aproximadamente 0.05, más preferiblemente menos de aproximadamente 0.01, y particularmente aproximadamente 0.001 micromolar (μM) o menos contra *Pf* 3D7.

15 Propiedades de bloqueo de transmisión

Adicionalmente a la necesidad actual por nuevos medicamentos con deseable actividad contra la malaria, compuestos que también inhiben o matan las etapas sexuales de especies de *Plasmodium*, es decir los gametocitos, tienen el potencial de bloquear la transmisión a los mosquitos. Los gametocitos representan un vínculo vital en la transmisión humano/vector de la malaria, en la medida en que ésta es la única etapa en el ciclo de vida del parásito de malaria, capaz de infectar mosquitos. Las rutas para bloquear la transmisión incluyen: inhibición de procesos metabólicos en la gametocitogénesis temprana; toxicidad contra gametocitos maduros; inhibición o interrupción de la gametogénesis y/o esporogonía. En el esfuerzo continuado para reducir/eliminar la propagación de malaria, los medicamentos que tienen tales propiedades gametocíticas y/o esporontocidas, suministrarían una nueva dimensión significativa a los tratamientos existentes, bien sea como un único medicamento que tiene tanto propiedades contra la malaria como de bloqueo a la transmisión, o como una terapia complementaria con medicamentos alternativos contra la malaria para una terapia de bloqueo de transmisión.

Las propiedades del bloqueo de transmisión están basadas en un efecto de compuestos sobre la etapa de gametocito del parásito y pueden ser evaluadas usando diferentes procedimientos de la literatura, tales por ejemplo *Malaria Journal*, 2012, 11, 34 cuyos contenidos son incorporados aquí por referencia. Adicionalmente existen ensayos biológicos publicados para una prueba *in vitro* contra etapas de mosquito del parásito de la malaria, como la producción de gametos masculinos (exflagelación) y desarrollo de ooquinato, por ejemplo el procedimiento descrito en *PLOS Medicin*, 2012, 9, e1001169, cuyos contenidos se incorporan como referencia.

La prueba inicial indica que los compuestos de la invención son efectivos bloqueadores de transmisión contra las etapas de gametocito IV y V del parásito *Plasmodium falciparum*, producción de gametos masculinos (exflagelación) en *Plasmodium falciparum* y desarrollo de ooquinetos en *Plasmodium berghei*.

Así, de acuerdo con un aspecto adicional la presente invención provee compuestos de la fórmula, (I) para uso como un medicamento de bloqueo de transmisión.

Actividad contra la etapa de hígado de *Plasmodium*

Una necesidad adicional por nuevos medicamentos con actividad contra la malaria, es por compuestos que puedan curar las etapas de parásito en la protección de hígado contra la infección y eliminación de forma de parásitos latentes (hipnozoitos) de *Plasmodium vivax* y *Plasmodium ovale*. Esta etapa permanece latente por un periodo de tiempo significativo (meses o incluso años) después de una infección inicial y puede ser reactivada sin una mordedura mosquito y da lugar a un nuevo episodio de malaria. Se necesitan urgentemente nuevos medicamentos que liberen completamente esta etapa latente de hígado. La actividad de compuestos de la invención contra la etapa de hígado de *Plasmodium yoelli* puede ser evaluada usando procedimientos de la literatura tales como por ejemplo, PLOS Medicin, 2012, 9, e1001169, página 4, cuyos contenidos son incorporados como referencia. Adicionalmente, las etapas latentes del hígado pueden ser evaluadas usando procedimientos de literatura tales como por ejemplo PLOS Uno, 2011, 6, e18162.

La prueba inicial indica que los compuestos de la invención son efectivos contra la etapa de hígado de *Plasmodium yoelli*. De acuerdo con un aspecto adicional, la presente invención provee compuestos de la fórmula (I) que tienen potencial para uso como medicamentos en etapa latente de hígado.

Una necesidad adicional por nuevos medicamentos con actividad contra la malaria, es por compuestos que pueden tratar la malaria con una administración individual del compuesto. Un objeto de la invención es proveer compuestos que tienen potencial para uso en tratamientos de dosis individual para malaria.

Una necesidad adicional por nuevos medicamentos con actividad contra la malaria, es por compuestos que son activos contra cepas de malaria resistentes a los medicamentos. La resistencia de la malaria a los medicamentos es un problema mayor. Existe una necesidad por nuevas clases de compuesto que sean activos contra cepas de malaria resistentes al medicamento, halladas en el campo. La prueba preliminar ha demostrado actividad de un compuesto de la fórmula (I) contra una cepa de malaria resistente a Cloroquina. De acuerdo con un aspecto adicional, la presente invención suministra compuestos de la fórmula (I) para uso en el tratamiento de malaria resistente al medicamento.

Datos *in vivo* contra la malaria

Las especies de *Plasmodium* que conducen a infección humana por malaria, son esencialmente incapaces de infectar modelos de animales no primates. Los modelos en roedores como modelos de eficacia de descubrimiento de medicamentos contra la malaria para la criba de compuestos, han sido extensamente usados y validados para uso a través de la identificación de varios medicamentos contra la malaria, tales como mefloquina, y derivados de artemisinina. Tales modelos en ratón, incluyendo el modelo en ratón de *Plasmodium berghei* son una parte integral del descubrimiento de medicamento y ruta de desarrollo. Los datos *in vivo* para la potencial eficacia de compuestos de la fórmula general (I) contra la malaria han sido demostrados usando el modelo de la enfermedad en ratón de *Plasmodium berghei*. En particular, los resultados experimentales han mostrado que un compuesto de la fórmula (I) tiene potencia mejorada, expresada como ED₉₀, la dosificación requerida para erradicar 90% de la infección objetivo [ED₉₀ de 0.3 - 0.1 mg/kg], versus los medicamentos existentes contra la malaria.

Metodología. Usando la prueba estándar de Peter en ratones NMRI hembra infectados, se usaron cepas de *Plasmodium berghei* ANKA transfectadas con GFP. Los compuestos de prueba fueron dosificados oralmente una vez al día por cuatro días en nueve niveles de dosificación (0.003, 0.001, 0.03, 0.1, 0.3, 1, 3, 10, 30 mg/kg) y se evaluó la parasitemia 24 horas después de la última dosificación, para determinar ED₉₀. El protocolo de prueba es descrito en detalle en Nature, 2004, 430, 900-904, los contenidos del cual son incluidos aquí por referencia.

Los compuestos de quinolin-4-carboxamida de la fórmula (I) exhibieron un comportamiento deseable *in vivo* en el modelo de ratón de *P. berghei*. Los resultados preliminares indican que los compuestos de la invención tienen niveles deseables de eficacia en este modelo versus las terapias actuales contra la malaria. Los compuestos de la fórmula (I) han demostrado tener potencia comparable o mejorada, frente a las terapias actuales contra la malaria.

Los resultados mostrados en la tabla 2 demuestran la eficacia oral de compuestos de la invención en este modelo de ratón.

Tabla 2

Ejemplo	Dosificación mg/kg 4x	% de reducción en parasitemia	Supervivencia promedio (días)
1	1	99,9	14
6	1	99,8	11
7	1	99,9	11

Ejemplo	Dosificación mg/kg 4x	% de reducción en parasitemia	Supervivencia promedio (días)
9	1	99,0	7

Los compuestos identificados como activos en tales ensayos de cuatro días pueden a continuación ser promovidos a través de varias pruebas secundarias como sigue. En los compuestos de “dosificación variable, prueba completa de cuatro días”, los compuestos son probados a un mínimo de cuatro dosificaciones diferentes, por rutas subcutánea y/u oral, para determinar los valores ED₅₀ y ED₉₀. Esta prueba suministra también información útil sobre la potencia relativa y biodisponibilidad oral. En la prueba de “inicio/recrudescimiento”, se administra a los ratones una dosis individual (por ruta subcutánea u oral) el día 3 después de la infección y se hace seguimiento diariamente para vigilar la parasitemia. Los resultados son expresados como la rapidez de inicio de actividad (desaparición de parasitemia), tiempo al inicio de recrudescimiento, incremento de parasitemia y supervivencia en número de días. Los compuestos pueden ser probados también respecto a actividad profiláctica, por administración del compuesto antes de la infección, seguida por examen diario de manchas.

Los compuestos pueden ser evaluados adicionalmente usando modelo de murina de malaria de *Plasmodium falciparum* (el denominado modelo de ratón *P. falciparum* SCID). Los modelos de murina de *Plasmodium falciparum* requieren la inserción de eritrocitos humanos en ratones. El uso de ratones NODscidIL2Ry^{nu1o} a los que se han insertado eritrocitos humanos y cepas competentes de *P. falciparum* han sido validados para la evaluación preclínica de agentes contra la malaria. El protocolo de prueba es descrito en detalle en *Antimicrobial Agents and Chemotherapy*, 2009, 53 4533-4536, los contenidos de agua son incluidos aquí por referencia.

Los compuestos de quinolin-4-carboxamida de la fórmula (I), y en particular los compuestos del Ejemplo IA, exhibieran comportamiento *in vivo* deseable en el modelo de ratón *P. falciparum* SCID. Los resultados preliminares indican que los compuestos de la invención tienen niveles deseables de eficacia en este modelo versus las terapias actuales contra la malaria. Los compuestos de la fórmula (I) han demostrado tener potencia comparable o mejorada frente a las terapias actuales contra la malaria.

La prueba estándar de alimentación de membrana (SMFA) es usada para probar los efectos potenciales de compuestos o medicamentos sobre el desarrollo esporogónico en el mosquito, y es usada para evaluar su potencial para bloqueo de transmisión de la malaria *in vivo*. El protocolo de prueba es descrito en detalle en *Antimicrobial Agents and Chemotherapy*, 2012, 56 3544-3548 y *PLoS ONE* 7(8): e42821, los contenidos del cual están incluidos aquí por referencia.

Los compuestos de quinolin-4-carboxamida de la fórmula (I), y en particular el compuesto del Ejemplo 1A, exhibieron deseable comportamiento *in vivo* en la prueba estándar de alimentación de membrana. Los resultados preliminares indican que los compuestos de la invención tienen niveles deseables de eficacia en este modelo, versus las terapias actuales contra la malaria. Los compuestos de la fórmula (I) han mostrado potencia mejorada comparada con las terapias actuales contra la malaria.

Los compuestos pueden ser probados también respecto a potencial de bloqueo de transmisión en un ensayo de bloqueo de transmisión ratón a ratón.

35 Estudios de citotoxicidad

Pueden llevarse a cabo estudios de citotoxicidad *in-vitro* usando bien sea MRC-5 (célula de pulmón humano diploide embrionaria, HPACC cat.no. 05090501) o Hep G2 (carcinoma de hepatocito humano caucásico, HPACC cat.no. 85011430) usados como indicadores de toxicidad celular en mamíferos.

Los resultados iniciales obtenidos usando la metodología de ensayo MRC5 *in-vitro* de citotoxicidad como se describe en *ChemMedChem* 2011, 6, 1832 - 1840, los contenidos de la cual son incorporados aquí por referencia, indican que los compuestos de la presente invención tienen citotoxicidad deseable para células MRC-5.

Los compuestos de quinolin-4-carboxamida de la fórmula (I) exhibieron comportamiento deseable de citotoxicidad para células MRC-5, cuando fueron discriminados a 10 concentraciones diferentes dentro de un intervalo de concentración desde 50 μ M hasta 2.5 nM. Los compuestos preferidos de la fórmula (I) tienen una selectividad relativa por Pf 3D7 de más de 100 veces comparada con células de mamíferos.

Así, de acuerdo con un aspecto adicional la presente invención suministra compuestos de la fórmula (I) que tienen deseable potencia contra Pf 3D7 y baja citotoxicidad en MRC-5, y en particular compuestos que tienen una potencia funcional contra Pf 3D7 de menos de aproximadamente 0.1 micromolar (μ M) y una citotoxicidad relativa por MRC-5 expresada como EC₅₀, de aproximadamente 22 μ M o más. De acuerdo con un aspecto aún adicional, la presente invención provee compuestos de la fórmula (I) que tienen deseable potencia contra Pf 3D7 y baja citotoxicidad en

MRC-5, y en particular compuestos que tienen una potencia funcional contra Pf 3D7 de menos de aproximadamente 0.007, preferiblemente menos de aproximadamente 0.005, y especialmente aproximadamente 0.001 micromolar (μM) o menos y una selectividad relativa comparada con células de mamíferos, mayor a 100 veces, preferiblemente mayor a 500 veces, más preferiblemente mayor a 1000 veces.

- 5 Puede evaluarse la citotoxicidad in-vitro de Hep G2 usando el procedimiento de ensayo como se describe en "Use of a humanderived liver cell line for the detection of cytoprotective, antigenotoxic and cogenotoxic agents", Voiker Mersch-Sundermann, Siegfried Knasmuller, Xin-jiang Wu, Firouz Darroudi, Fekadu Kassie. J. Tox 198 (2004) 329-340) los contenidos del cual son incorporados aquí por referencia.

Patrón de difracción en polvo de rayos X (XRPD)

- 10 Se han analizado por XRPD los compuestos de la invención, usando un PANanalytical Empirean XRPD sobre un retenedor de cristal individual de Si. Se calibró la posición 20 contra estándar de polvo de Si PANanalytical 640. Abajo se listan los detalles del método XRPD usado en los experimentos.

Tabla 3 parámetros típicos XRPD

	Modo de reflexión
Longitud de onda de rayos X	Cu, $K\alpha$, $K\alpha 1$ (Å): 1.540598, $K\alpha 2$ (Å): 1.544426
	$K\alpha 2 / K\alpha 1$ relación de intensidad: 0.50
Ajuste del tubo de rayos X	45 kV, 40 mA
Rendija de divergencia	Automática
Modo de barrido	Continuo
Intervalo de barrido ($^{\circ}2\theta$)	2° - 40°
Tamaño del paso ($^{\circ}2\theta$)	0,0170
Velocidad de barrido ($^{\circ}/\text{min}$)	Aproximadamente 10

- 15 Los patrones de XRPD de Ejemplo 1A y Ejemplo 2 son listados en las figuras 1 y 2 respectivamente, e indican que ambas muestras son altamente cristalinas, sin evidencia de contenido amorfo.

Así, la presente invención suministra adicionalmente una forma sólida de 6-fluoro-2-[4-(morfolinometil)fenil]-N-(2-pirrolidin-1-iletíl)quinolin-4-carboxamida que tiene un patrón de difracción en polvo de rayos X (XRPD) con picos sustancialmente principales como se ilustra en Figura 1 y en la que dicho patrón XRPD fue generado usando radiación $\text{CuK}\alpha 1$ y $\text{CuK}\alpha 2$, con longitudes de onda de 1.540598 Å y 1.544426 Å respectivamente, a una relación de intensidad $\text{K}\alpha 2/\text{K}\alpha 1$ de 0.5.

- 20 La presente invención también suministra adicionalmente una forma sólida de 6-fluoro-2-[4-(morfolinometil)fenil]-N-(2-pirrolidin-1-iletíl)quinolin-4-carboxamida sal de ácido fumárico que tiene un patrón de difracción en polvo de rayos X (XRPD) con picos sustancialmente principales, como se ilustra en Figura 2 en la que dicho patrón XRPD fue generado usando radiación $\text{CuK}\alpha 1$ y $\text{CuK}\alpha 2$, que tienen longitudes de onda de 1.540598 Å y 1.544426 Å respectivamente, a una relación de intensidad $\text{K}\alpha 2/\text{K}\alpha 1$ de 0.5".

Sorción dinámica de vapor (DVS)

- 30 Se midió la sorción de humedad de compuestos de la invención usando un SMS (Sistemas de Medición de Superficie) DVS Intrinsic. La humedad relativa a 25°C fue calibrada contra el punto de deliquesencia de LiCl , $\text{Mg}(\text{NO}_3)_2$ y KCl . Abajo se listan los parámetros para la prueba DVS.

Tabla 4 Parámetros para la prueba de DVS

	DVS
Temperatura	25°C
Tamaño de muestra	10-20 mg

	DVS
Gas y rata de flujo	N ₂ , 200 ml/min
dm/dt	0.002%/min
Min.dm/dt duración de estabilidad	10 min
Tiempo de equilibrio máximo	180 min
Intervalo HR	95%RH-0%RH-95%RH
Tamaño de paso HR	10%(90%RH-0%RH-90%RH) 5%(95%RH-90%RH and 90%RH-95%RH)

Los datos de DVS para el ejemplo 1A, como se despliega en la Figura 3 muestran una absorción de agua de 0.1% a 80% H.R./ 25°C, indicando que este compuesto es no higroscópico. No se observó cambio en la forma sólida después de la prueba DVS.

- 5 Los datos de DVS a 25°C para el ejemplo 2 desplegados en la Figura 4 sugieren que esta sal fumarato es ligeramente higroscópica con absorción de agua de ~1.2% a 80% H.R. No se observó cambio en la forma sólida después de la prueba DVS.

Análisis TGA y DSC

- 10 El análisis termogravimétrico (TGA) de los compuestos de la invención fue conducido con una rampa de 10°C/min desde temperatura ambiente hasta la temperatura deseada en un platillo abierto de platino usando un TA Instruments Q5000 TGA. La temperatura fue calibrada usando níquel y el peso usando pesos estándar suministrados por TA y verificado contra deshidratación y descomposición de monohidrato de oxalato de calcio. En la Tabla 5 se describen parámetros típicos para TGA.

- 15 Se realizó calorimetría de barrido diferencial (DSC) sobre compuestos de la invención con un instrumento TA Q2000 DSC en platillos rizados de aluminio. La temperatura y flujo de calor fueron calibrados contra fusión de indio. En la tabla 5 se listan parámetros típicos para DSC.

Tabla 5 parámetros de TGA y DCS

	TGA	DSC
Temperatura	25°C-300°C	25°C-300°C
Rata de rampa	10°C/min	10°C/min
Gas de purga	N ₂	N ₂
Tipo de platillo	Platino, abierto	Aluminio, rizado

- 20 Los datos de TGA para el ejemplo 1A desplegados en la Figura 5 muestran que se observó pérdida de peso despreciable (< 0.1% en peso) por calentamiento a ~120°C. La DSC (Figura 6) despliega una endoterma de fusión individual a 124.1°C (temperatura de inicio). No se evidenciaron eventos adicionales en la DSC sugiriendo que el Ejemplo 1A es fase individual sin evidencia de transiciones polimorfas por calentamiento.

- 25 Los datos de TGA para el ejemplo 2 desplegados en la Figura 7 muestran que se observó pérdida de peso despreciable por calentamiento a ~150°C. La DSC (Figura 8) despliega una endoterma de fusión aguda individual a ~213°C (temperatura de inicio).

Los siguientes Ejemplos ilustran la invención, en los cuales se usan las siguientes abreviaturas y definiciones:

Abreviaturas

- APCI espectro de masas de ionización química a presión atmosférica
- δ desplazamiento químico
- 30 d doblete

	dd	doble doblete
	DCM	diclorometano
	DMF	dimetilformamida
	ES	espectroscopía de masas por electro atomización de baja resolución
5	EtOAc	etil acetato
	HPLC	cromatografía líquida de alto desempeño
	HRMS	espectro de masas de alta resolución
	LCMS	cromatografía líquida con espectrometría de masas
	m	multiplete
10	min	minutos
	m/z	pico de espectro de masas
	RMN	resonancia magnética nuclear
	q	cuarteto
	ta	temperatura ambiente
15	S	singlete
	T	triplete
	THF	tetrahidrofurano
	TLC	cromatografía en capa delgada

Equipo

20 Se llevaron a cabo reacciones usando irradiación de microondas en un Iniciador Biotage de microondas. Las TLCs en fase normal fueron llevadas a cabo sobre placas de sílice recubiertas previamente (Kieselgel 60 F254, BDH) con visualización vía luz U.V. (UV254/365 nm) y/o solución de ninhidrina. Se ejecutó cromatografía instantánea usando Combiflash Companion Rf (Teledyne ISCO) y columnas empacadas de gel de sílice compradas a Grace Davison Discovery Science o SiliCycle. Se ejecutaron separaciones en HPLC preparativa dirigidas por masas usando un Waters HPLC (bombas de gradiente binario 2545, bomba de reposición 515 HPLC, manejador de muestra 2767) conectado a un arreglo de fotodiodos Waters 2998 y un detector de masas Waters 3100. Las separaciones preparativas por HPLC fueron ejecutadas con un Gilson HPLC (bombas 321, módulo de inyección 819, manejador/injector de líquido 215) conectado a un detector Gilson 155 UV/vis. En ambos instrumentos se llevaron a cabo separaciones cromatográficas HPLC usando Waters XBridge columnas C18, 19 x 100 mm, tamaño de partícula 5 μ m; usando amoníaco 0.1% en agua (solvente A) y acetonitrilo (solvente B) como fase móvil. Se realizaron espectros ^1H RMN, ^{19}F RMN sobre un espectrómetro Bruker Avance DPX 500 (^1H a 500.1 MHz, ^{13}C a 125 MHz ^{19}F a 470.5 MHz), o un Bruker Avance DPX 300 (^1H a 300 MHz). Los desplazamientos químicos (δ) están expresados en ppm, registrados usando el solvente residual como la referencia interna en todos los casos. Los patrones de división de señal son descritos como singlete (s), doblete (d), triplete (t), cuarteto (q), multiplete (m), amplio (br), o una combinación de ellos. Las constantes de acoplamiento (J) son citadas con aproximación a 0.5 Hz.

25 Se registraron espectros de masas (ES) de electroatomización de baja resolución en un espectrómetro de masas Bruker MicroTof, corrida en modo positivo. Se realizó espectroscopía de masas de alta resolución (HRMS) usando un espectrómetro de masas Bruker MicroTof. Se condujeron análisis LC-MS y separación cromatográfica con un espectrómetro de masas Bruker MicrOTof o un HPLC Agilent Technologies serie 1200 conectado a un Agilent Technologies 6130 cuádrupolo LC/MS, donde ambos instrumentos estaban conectados a un detector de arreglo de diodos Agilent. La columna usada era una columna Waters XBridge (50 mm X 2.1 mm, tamaño de partícula 3.5 μ m) y la elución de los compuestos fue realizada con un gradiente de 5 a 95 % acetonitrilo/agua + 0.1 % de amoníaco.

30

35

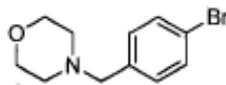
40

A menos que se establezca de otro modo aquí, las reacciones no han sido optimizadas. Los solventes y reactivos fueron comprados de proveedores comerciales y usados sin purificación adicional. Los solventes secos fueron comprados en botellas selladas con seguridad almacenadas sobre tamices moleculares.

45

Las preparaciones y compuestos han sido nombrados usando la aplicación de denominación ChemDraw Ultra 12.0.

Preparación 1: 4-[(4-bromofenil)metil]morfolina

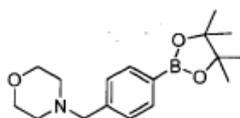


5 A una suspensión agitada de morfolina (8.37 g, 96 mmol) y 1-bromo-4-(bromometil)benceno (20.00 g, 80 mmol) en acetonitrilo; se añadió carbonato de potasio (27.65 g, 200 mmol) a temperatura ambiente y se agitó la mezcla a 60°C durante la noche. Después de permitir que alcanzara la temperatura ambiente, se filtró la suspensión y se absorbió el filtrado sobre gel de sílice. El filtrado crudo fue purificado por cromatografía en columna usando un cartucho de gel de sílice de 120 g. Solvente A: Hexano. Solvente B: Etil acetato (EtOAc). Gradiente: 2 min sostenido en 100% A seguido por una rampa de 27 min hasta 40% B y entonces 3 min sostenido en 40% B. Se juntaron las fracciones deseadas y se concentraron bajo presión reducida para obtener 1 como un sólido blanco (19.5 g, 76 mmol, rendimiento 89%).

¹H RMN (500 MHz; CDCl₃) δ 2.43-2.45 (m, 4H), 3.46 (s, 2H), 3.71-3.73 (m, 4H), 7.22-7.24 (m, 2H), 7.44-7.47 (m, 2H) ppm.

Pureza por LCMS (Cromatograma UV, 190-450nm) 94%, tr = 5.0 min, m/z 256 (M+H)⁺

Preparación 2: 4-[[4-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)fenil]metil]morfolina

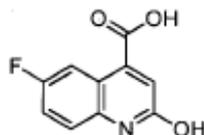


15 A una suspensión agitada de 4-[(4-bromofenil)metil]morfolina, preparación 1, (5.00 g, 19 mmol), 4,4,5,5-tetrametil-2-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)-1,3,2-dioxaborolano (5.95 g, 23 mmol) y acetato de potasio (4.21 g, 43 mmol) en 1,4-dioxano (60 ml) bajo argón, se añadió Pd(dppf)Cl₂ (0.43 g, 0.6 mmol) a temperatura ambiente. Se calentó la mezcla de reacción a 120°C por 16 h y entonces se filtró a través de Celite™. Se eliminó el solvente bajo presión reducida para obtener un residuo negro que fue recogido en DCM (250 ml) y lavado dos veces con agua (2 x 100ml). Se secó la fase orgánica sobre MgSO₄ y se eliminó el solvente bajo presión reducida para obtener un sólido negro. La mezcla cruda de reacción fue absorbido sobre gel de sílice y purificado por cromatografía en columna usando un cartucho de gel de sílice de 40 g. Solvente A: Hexano. Solvente B: EtOAc. Gradiente: 1 min sostenido en 100% de A seguido por una rampa de 14 min hasta 100% de B y luego durante 3 min sostenido en 40% de B. Se reunieron las fracciones que contenían el producto deseado y se eliminó el solvente bajo presión reducida para obtener el compuesto deseado como un sólido blanco (3.06 g, 10 mmol, rendimiento 51%).

¹H RMN (500 MHz; CDCl₃) δ 1.37 (s, 12H), 2.46 (brs, 4H), 3.54 (s, 2H), 3.71-3.73 (m, 4H), 7.37 (d, 2H, J = 8.0 Hz), 7.79 (d, 2H, J = 8.0 Hz) ppm.

Pureza por LCMS (Cromatograma UV, 190-450 nm) 88%, tr = 5.5 min, m/z 304 (M+H)⁺

30 Preparación 3: ácido 6-Fluoro-2-hidroxi-quinolin-4-carboxílico

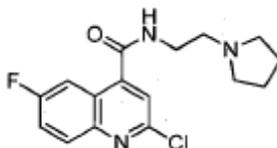


35 Se sometió a reflujo una suspensión agitada de 5-fluoroisatina, también conocida como 5-fluoro-2,3-indoleidona, disponible de Sigma-Aldrich (10.00 g, 61 mmol) y ácido malónico (18.91 g, 182 mmol) en ácido acético (400 ml), por 16 h. Se eliminó el ácido acético bajo presión reducida, se suspendió el residuo en agua (400 ml), se filtró y se lavó con agua (300 ml) para dar un sólido marrón. Se agitó el sólido en solución acuosa saturada de NaHCO₃ (800 ml) y se retiró por filtración el material insoluble. El filtrado fue acidificado hasta pH 1-2 con HCl concentrado y el precipitado resultante fue filtrado, lavado con agua (300 ml) y secado. El sólido amarillo claro resultante (10 g, rendimiento 54%) fue usado directamente para síntesis de preparación 4 sin purificación adicional. Se analizó la mezcla por ¹H RMN y LCMS: ¹H RMN (500 MHz; d₆-DMSO) δ 2.08 (s, 1.5 H), 7.01 (s, 1H), 7.35-7.37 (m, 0.5 H)*, 7.48-7.49 (m, 2H), 7.64-7.68 (m, 0.9H)*, 8.01-8.04 (m, 1H), 12.29 (brs, 1H), 13.38 (brs, 0.7H)* ppm.

* corresponde a la impureza

Pureza por LCMS (Cromatograma UV, 190-450 nm) 63%, tr = 1.0 min, m/z 208 (M+H)⁺

Preparación 4: 2-cloro-6-fluoro-N-(2-pirrolidin-1-ilet)quinolin-4-carboxamida

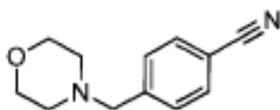


5 A una suspensión agitada de ácido 6-fluoro-2-hidroxi-quinolin-4-carboxílico (preparación 3) (10.00 g, 48 mmol) en DCM anhidro (350 ml), se añadió DMF anhidro (7 ml) y cloruro de tionilo (14 ml, 193 mmol) bajo argón a temperatura ambiente. Se sometió a reflujo la mezcla por 3 h y luego se dejó enfriar hasta temperatura ambiente. Se eliminó el solvente bajo presión reducida y se disolvió el residuo en THF anhidro (350 ml) bajo argón. Se añadió 2-pirrolidin-1-iletanamina, disponible de Alfa Aesar (18 ml, 145 mmol) y se agitó la reacción a temperatura ambiente por 16 h. Se eliminó el solvente bajo vacío y se repartió el residuo entre solución acuosa saturada de NaHCO₃ (250 ml) y DCM (2x 200 ml). Se combinaron las capas orgánicas, se secó sobre MgSO₄, se filtró y evaporó bajo presión reducida. El producto crudo fue purificado por cromatografía en columna usando un cartucho de gel de sílice de 120 g. Solvente A: DCM, Solvente B: 10% MeOH-NH₃ en DCM. Gradiente: 2 min sostenido en 100% A seguido por rampa de 18 min hasta 30% B y entonces 15 min sostenido en 30% B. Se combinaron las fracciones deseadas y se concentraron hasta sequedad bajo presión reducida para obtener el compuesto deseado como un sólido blancuzco (4.59 g, 14 mmol, 27%).

¹H RMN (500 MHz; CDCl₃) δ 1.83-1.85 (m, 4H), 2.64 (brs, 4H), 2.81 (t, 2H, J = 5.5 Hz), 3.65-3.69 (m, 2H), 6.88 (brs, 1H), 7.53(s, 1H), 7.56(ddd, 1 H, J = 2.8 Hz, J = 7.9 Hz, J = 9.2 Hz), 7.99 (dd, 1H, J = 2.8 Hz, J = 9.7 Hz), 8.07 (dd, 1 H, J = 5.4 Hz, J = 9.2 Hz) ppm. ¹⁹F RMN (407.5 MHz; CDCl₃) δ -110.03 ppm.

Pureza por LCMS (Cromatograma UV, 190-450 nm) 99%, tr = 4.8 min, m/z 322 (M+H)⁺

20 Preparación 5: 4-(morfolinometil)benzonitrilo

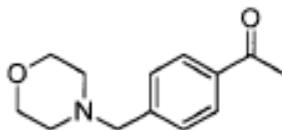


25 A una suspensión agitada de 4-(bromometil)benzonitrilo (4.00 g, 20 mmol) en DCM (50 ml), a temperatura ambiente, se añadieron trietilamina (4.12 g, 41 mmol) y morfolina (2.67 g, 31 mmol). Se agitó la mezcla de reacción durante la noche a temperatura ambiente. Se diluyó entonces la solución con DCM (100 ml) y se lavó con solución acuosa saturada de NaHCO₃ (50 ml), se separó la fase orgánica, se secó sobre sulfato de magnesio y se evaporó el solvente bajo presión reducida. El producto fue purificado por cromatografía en columna usando un cartucho de nona gel de sílice de 80 g y el siguiente gradiente: Solvente A: DCM, Solvente B: MeOH, 1 min sostenido en 100% A seguido por rampa de 12 min hasta 2.5% B y entonces 5 min sostenido en 2.5% B. Se combinaron las fracciones deseadas y se concentraron hasta sequedad bajo presión reducida para obtener el producto deseado como un sólido blanco (3 g, 14.8 mmol, rendimiento 72%).

¹H RMN (500 MHz; CDCl₃) δ 2.43-2.45 (m, 4H), 3.54 (s, 2H), 3.71 (t, 4H, J = 4.7 Hz), 7.46 (d, 2H, J = 8.4 Hz), 7.60-7.62 (m, 2H) ppm.

Pureza por LCMS (Cromatograma UV, 190-450 nm) 99%, tr = 4.4 min, m/z 203 (M+H)⁺

Preparación 6: 1-[4-(morfolinometil)fenil]etanona



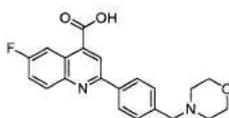
35 A una suspensión agitada de 4-(morfolinometil)benzonitrilo (preparación 5) (1.00 g, 5 mmol) en tolueno (19 ml), se añadió bromuro de metil magnesio 3M en etiléter (5 ml, 15 mmol) a temperatura ambiente bajo argón. Se sometió a reflujo la suspensión resultante por 4h, se dejó alcanzar temperatura ambiente y entonces se enfrió hasta 0°C, se acidificó con HCl 10% y luego se calentó a reflujo por 1 h. Se separaron las dos fases y se enjuagó la fase acuosa

con etil acetato, luego se llevó hasta pH 10 con NH₄OH y se realizó extracción con DCM. Se separaron las fases y se secó la fase orgánica sobre MgSO₄ y se concentró bajo presión reducida. Se purificó el producto crudo por cromatografía instantánea en columna usando un cartucho de gel de sílice de 80 g y haciendo elución con DCM (Solvente A) y MeOH (Solvente B) y el siguiente gradiente: 1 min sostenido en 100% A seguido por una rampa de 12 min hasta 2.5 % B y entonces 5 min sostenido en 2.5% B. Las fracciones deseadas fueron concentradas hasta sequedad bajo vacío para obtener el compuesto deseado como un sólido blanco (0.79 g, 3.6 mmol, rendimiento: 70%).

¹H RMN (500 MHz; CDCl₃) δ 2.46-2.49 (m, 4H), 2.62 (s, 3H), 3.57 (s, 2H), 3.73 (t, 4H, J = 4.7 Hz), 7.45 (d, 2H, J = 8.4 Hz), 7.92-7.95 (m, 2H).

10 Pureza por LCMS (Cromatograma UV, 190-450 nm) 96%, tr = 4.4 min, m/z 220 (M+H)⁺

Preparación 7: ácido 6-fluoro-2-[4-(morfolinometil)fenil]quinolin-4-carboxílico (VIA)

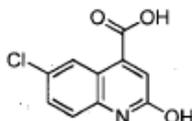


15 En un vial de microondas de 20 ml, se suspendió 5-fluoroisatina (650 mg, 4 mmol) en etanol (7ml), entonces se añadió 1-[4-(morfolinometil) fenil]etanona (preparación 6) (863 mg, 4 mmol) seguido por agua (7ml). A esta suspensión se añadió hidróxido de potasio (2.21 g, 39 mmol) a temperatura ambiente. Se selló el vial de microondas y se calentó la mezcla de reacción a 125°C por 20 min bajo irradiación de microondas. Se diluyó la solución resultante con agua (50 ml) y se ajustó a pH 7-8 con HCl 10%. El precipitado resultante fue filtrado y lavado con agua (50 ml) y etil acetato (100 ml) para obtener el producto deseado como un sólido blancuzco (1.1 g, rendimiento: 76%).

20 ¹H RMN (500 MHz; CDCl₃) δ 2.53 (brs, 4H), 3.64 (t, 4H, J = 4.4 Hz), 3.68 (s, 2H), 7.54 (d, 2H, J = 8.2 Hz), 7.74-7.78 (m, 1 H), 8.20 (dd, 1 H, J = 5.8 Hz, J = 9.2.Hz), 8.24 (d, 2H, J = 8.2 Hz), 8.47-8.50 (m, 2H) ppm.

Pureza por LCMS (Cromatograma UV, 190-450nm) 99% by UV, tr = 3.7 min, m/z 367 (M+H)⁺

Preparación 8: ácido 6-cloro-2-hidroxi-quinolin-4-carboxílico

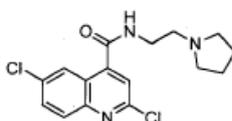


25 Se sometió a reflujo una suspensión agitada de 6-cloroisatina, también llamada 6-cloro-1H-indol-2,3-diona, disponible de Sigma-Aldrich, (10.00 g, 55 mmol) y ácido malónico (17.00 g, 165 mmol) en ácido acético (400 ml), por 16 h. Se eliminó el ácido acético bajo presión reducida, se suspendió el residuo en agua (400 ml), se filtró y lavó con agua (300 ml) para dar un sólido gris. Se agitó el sólido en solución acuosa saturada de NaHCO₃ (800 ml) y se separó por filtración el material insoluble. Se acidificó el filtrado hasta pH 1-2 con HCl concentrado y el precipitado fue filtrado, lavado con agua y secado. El sólido amarillo claro resultante (9.5 g, 42 mmol, rendimiento 54%) fue usado directamente en la síntesis de la preparación 9 sin purificación adicional. Se analizó la mezcla por ¹H RMN y LCMS: ¹H RMN (500 MHz; d₆-DMSO) δ 7.00 (s, 1H), 7.42 (d, 1H, J = 8.8 Hz), 7.58 (d, 0.3 H, J = 8.9 Hz)*, 7.60-7.62 (m, 1.3 H), 7.81 (dd, 0.3H, J = 2.3 Hz, J = 8.9 Hz)*, 8.29 (d, 1 H, J = 2.4 Hz), 12.28 (brs, 1 H), 13.22 (brs, 0.3 H)* ppm.

35 * corresponde a la impureza

Pureza por LCMS (Cromatograma UV, 190-450nm) 65%, tr = 3.9 min, m/z 224 (M+H)⁺

Preparación 9: 2,6-dicloro-N-(2-pirrolidin-1-iletíl)quinolin-4-carboxamida



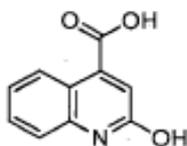
40 A una suspensión agitada de ácido 6-cloro-2-hidroxi-quinolin-4-carboxílico (preparación 8) (8.50 g, 38 mmol) en DCM anhidro (250 ml), se añadió DMF anhidro (2 ml) y cloruro de tionilo (11 ml, 152 mmol) a temperatura ambiente

bajo argón. Se sometió a reflujo la mezcla por 3 h y entonces se puede enfriar a temperatura ambiente. Se eliminó el solvente bajo presión reducida y se disolvió el residuo en THF anhidro (300 ml) bajo argón. Se añadió 2-pirrolidin-1-iletanamina (14 ml, 114 mmol) y se agitó la reacción temperatura ambiente por 16 h. Se eliminó el solvente bajo vacío y se dividió el residuo entre solución acuosa saturada de NaHCO₃ (250 ml) y DCM (2x 250 ml). Se combinaron las capas orgánicas, se secó sobre MgSO₄, se filtró y evaporó bajo presión reducida. La mezcla cruda fue purificada por cromatografía en columna usando un cartucho de gel de sílice de 120 g. Solvente A: DCM, Solvente B: 10% MeOH-NH₃ en DCM. Gradiente: 2 min sostenido en 100% A seguido por rampa de 18 min hasta 30% B y entonces 15 min sostenido en 30% B. se combinaron las fracciones relevantes y se concentraron hasta sequedad bajo presión reducida para obtener el producto deseado como un sólido blancuzco (5.6 g, 16.6 mmol, 43%).

¹H RMN (500 MHz; CDCl₃) δ 1.78-1.81 (m, 4H), 2.57-2.60 (m, 4H), 2.74-2.77 (m, 2H), 3.64 (dt, 2H, J = 5.2 Hz, J = 11.6 Hz), 6.83 (brs, 1 H), 7.48 (s, 1 H), 7.70 (dd, 1 H, J = 2.3 Hz, J = 9.0 Hz), 7.97 (d, 1 H, J = 9.0 Hz), 8.27 (d, 1 H, J = 2.3 Hz) ppm.

Pureza por LCMS (Cromatograma UV, 190-450nm) 99%, tr = 5.1 min, m/z 338 (M+H)⁺

15 Preparación 10: ácido 2-hidroxiquinolin-4-carboxílico

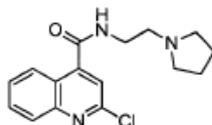


Se sometió a reflujo por 16 h una suspensión agitada de isatina, también denominada 1H-indole-2,3-diona, disponible de Sigma-Aldrich, (3.80 g, 25 mmol) y ácido malónico (8.06 g, 77 mmol) en ácido acético (150 ml). Se eliminó el ácido acético bajo presión reducida, se suspendió el residuo en agua (150 ml), se filtró y lavo con agua (100 ml) para dar un sólido marrón. El sólido fue agitado en solución acuosa saturada de NaHCO₃ (200 ml) y se separó por filtración el material insoluble. Se acidificó el filtrado hasta pH 1-2 con HCl concentrado y se filtró el precipitado, se lavó con agua y se secó para obtener el producto deseado como un sólido gris (2.2 g, 11.6 mmol, rendimiento 40%).

¹H RMN (500 MHz; d₆-DMSO) δ 6.87 (s, 1 H), 7.23 (ddd, 1 H, J = 1.2 Hz, J = 7.2 Hz, J = 8.3 Hz), 7.41 (dd, 1 H, J = 0.7 Hz, J = 8.3 Hz), 7.55 (ddd, 1 H, J = 1.4 Hz, J = 7.2 Hz, J = 8.4 Hz), 8.15 (dd, 1 H, J = 1.2 Hz, J = 8.3 Hz), 12.13 (brs, 1 H) ppm.

Pureza por LCMS (Cromatograma UV, 190-450nm) 90%, tr = 2.96 min, m/z 190 (M+H)⁺

Preparación 11: 2-cloro-N-(2-pirrolidin-1-iletil)quinolin-4-carboxamida

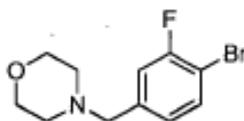


A una suspensión agitada de ácido 2-hidroxiquinolin-4-carboxílico (preparación 10) (2.20 g, 12 mmol) en DCM anhidro (60 ml), se añadió DMF anhidro (36 gotas) y cloruro de tionilo (3.3 ml, 46 mmol) bajo argón a temperatura ambiente. Se sometió a reflujo la mezcla por 3 h y entonces se dejó enfriar temperatura ambiente. Se eliminó el solvente bajo presión reducida y se disolvió el residuo en THF anhidro (37 ml) bajo argón. Se añadió 2-pirrolidin-1-iletanamina (4.4 ml, 35 mmol) y se agitó la reacción a temperatura ambiente por 16 h. Se eliminó el solvente bajo vacío y se dividió el residuo entre solución acuosa saturada de NaHCO₃ (100 ml) y DCM (2 x 100 ml). Se combinaron las capas orgánicas, se secó sobre MgSO₄, se filtró y evaporó bajo presión reducida. La mezcla cruda purificada por cromatografía en columna usando un cartucho de gel de sílice de 24 g. Solvente A: DCM, Solvente B: 10% MeOH-NH₃ en DCM. Gradiente: 2 min sostenido en 100% A seguido por rampa de 18 min hasta 40% B y entonces sostenido en 5 min a 40% B. Se combinaron las fracciones deseadas y se concentraron hasta sequedad bajo presión reducida para obtener el material deseado como un sólido blanco (2 g, 6.6 mmol, 56%).

¹H RMN (500 MHz; CDCl₃) δ 1.76-1.19 (m, 4H), 2.54-2.57 (m, 4H), 2.73-2.75 (m, 2H), 3.64 (dt, 2H, J = 5.2 Hz, J = 11.7 Hz), 6.78 (brs, 1 H), 7.45 (s, 1 H), 7.60 (ddd, 1 H, J = 1.2 Hz, J = 6.9 Hz, J = 8.3 Hz), 7.76 (ddd, 1 H, J = 1.4 Hz, J = 6.9 Hz, J = 8.4 Hz), 8.03 (d, 1H, J = 8.5 Hz), 8.22 (d, 1 H, J = 8.4 Hz) ppm.

Pureza por LCMS (Cromatograma UV, 190-450nm) 99%, tr = 4.5 min, m/z 304 (M+H)⁺

Preparación 12: 4-(4-bromo-3-fluorobencil)morfolina

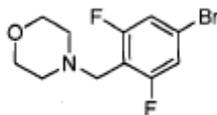


Se preparó una mezcla de morfolina (0.215 ml, 2.46 mmol) y 4-bromo-3-fluorobenzaldehído, disponible de Alfa Aesar, (500 mg, 2.46 mmol) en cloroformo (8 ml) a temperatura ambiente y se calentó a 58-60°C por 1 h en un tubo sellado. Se enfrió entonces la mezcla hasta temperatura ambiente y se añadió triacetoxiborohidruro de sodio (783 mg, 3.69 mmol) y se calentó nuevamente la mezcla hasta 58-60°C por 12 h en un tubo sellado. Se dejó entonces enfriar la mezcla a temperatura ambiente, se diluyó con agua (4 ml), se agitó vigorosamente y se filtró la mezcla a través de un separador de fases y se concentró el filtrado al vacío. La mezcla fue entonces purificada por cromatografía SCX-2 (Eluyente: diclorometano (2 x 10 ml), 10% metanol/diclorometano (2 x 10 ml), metanol (2 x 10 ml), NH₃ 7M en metanol/ diclorometano (2 x 10 ml) para proporcionar 4-(4-bromo-3-fluorobencil)morfolina como un aceite incoloro (447mg, 1.63 mmol, 66%).

¹H RMN (500 MHz; CDCl₃) δ 2.46 (brs, 4H), 3.47 (brs, 2H), 3.73 (brs, 4H), 7.03 (brs, 1H), 7.17 (brd, 1 H, J = 6.8 Hz), 7.48 (t, 1 H, J = 7.7 Hz) ppm.

Pureza por LCMS (Cromatograma UV, 190-450 nm) 95 %, tr = 5.2 min, m/z 274 (M+H)⁺

15 Preparación 13: 4-(4-bromo-2,6-difluorobencil)morfolina

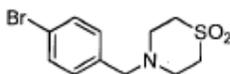


Se preparó una mezcla de 4-bromo-2,6-difluorobenzaldehído, disponible de Sigma-Aldrich, (500 mg, 2.26 mmol) y morfolina (0.198 ml, 2.26 mmol) en cloroformo (10 ml) a temperatura ambiente y se calentó a 58-60°C por 1 h en un tubo sellado. Se enfrió entonces la mezcla hasta temperatura ambiente y se añadió triacetoxiborohidruro de sodio (719 mg, 3.39 mmol) y se calentó nuevamente la mezcla hasta 58-60°C por 60 h en un tubo sellado. Se dejó enfriar la mezcla hasta temperatura ambiente y se lavó entonces con agua (5 ml), se filtró a través de un separador de fases y se concentró al vacío. El ¹HRMN (CDCl₃) del residuo crudo sugirió una mezcla 8:2 de la amina deseada al producto de imina. Después de la cromatografía inicial (1-5% metanol/diclorometano), la cual no separó productos, se purificó la mezcla mediante HPLC preparativa para proporcionar 4-(4-bromo-2,6-difluorobencil)morfolina como un aceite incoloro (247 mg, 0.85 mmol, 37 %).

¹H RMN (500 MHz; CDCl₃) δ 2.48 (t, 4H, J = 4.4 Hz), 3.62 (t, 2H, J = 1.6 Hz), 3.68 (t, 4H, J = 4.7 Hz), 7.09 (d, 2H, J = 6.8 Hz) ppm.

Pureza por LCMS (Cromatograma UV, 190-450nm) 95%, tr = 4.2 min, m/z 292 (M+H)⁺

Preparación 14: 1,1-dióxido de 4-(4-bromobencil)tiomorfolina

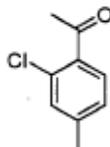


Se preparó una mezcla de 1,1 dióxido de tiomorfolina (270 mg, 2.0 mmol) en DMF (10 ml) a temperatura ambiente y se añadió en una porción hidruro de sodio (60 % en peso en aceite, 96 mg, 2.40 mmol) y se agitó la mezcla a temperatura ambiente por 1 h. Se añadió entonces 1-bromo-4-(bromometil)benzene en una porción y se agitó la mezcla durante la noche por 17.5 h bajo argón. Se detuvo la reacción en la mezcla con solución saturada acuosa de cloruro de amonio (10 ml) y se diluyó con etil acetato (30 ml). Se dividió la mezcla y se eliminó la capa acuosa. Se lavaron entonces las capas orgánicas con solución acuosa de cloruro de litio al 5% (2x 10 ml), salmuera (10 ml), se secó sobre sulfato de magnesio y se eliminó el solvente bajo presión reducida. Se purificó entonces el producto crudo por columna (metanol/diclorometano 0-5%) para proporcionar 1,1 dióxido de 4-(4-bromobencil)tiomorfolina como un sólido incoloro (283 mg, 0.93 mmol, 47%).

¹H RMN (500 MHz; CDCl₃) δ 2.98 (brs, 4H), 3.06 (brs, 4H), 3.60 (s, 2H), 7.20 (d, 2H, J= 8.1 Hz), 7.47 (d, 2H, J = 8.3 Hz) ppm.

Pureza por LCMS (Cromatograma UV, 190-450nm) 95%, tr = 5.0 min, m/z 306 (M+H)⁺

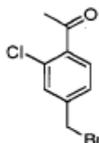
Preparación 15: 1-(2-cloro-4-metilfenil)etanona



5 Se preparó una mezcla de 2-cloro-4-metilbenzocitrilo (2.00 g, 13.19 mmol) en tolueno (25 ml), a temperatura ambiente y se añadió gota a gota bromo metil magnesio 3M (13.2 ml, 39.68 mmol) en dietiléter, y se calentó entonces la mezcla a reflujo (100-110°C) por 16 h. Se enfrió entonces la mezcla hasta 0°C y se ajustó a pH 2 con HCl acuoso 2M. Se calentó la mezcla después a reflujo como arriba por 2 h. Se llevó luego la mezcla a pH básico con NaOH 2M a pH 11, se realizó extracción con EtOAc (100 ml), se secó la fase orgánica sobre MgSO₄ y luego se concentró bajo presión reducida. Se purificó luego el producto crudo por cromatografía en columna (0-10% EtOAc/Hexanos) para proporcionar 1-(2-cloro-4-metilfenil)etanona como un aceite amarillo claro (1.60 g, 9.50 mmol, 72 %).

¹H RMN (500 MHz; CDCl₃) δ 2.37 (s, 3H), 2.64 (s, 3H), 7.12 (d, 1 H, J = 8.0 Hz), 7.24 (s, 1H), 7.51 (d, 1H, J = 7.9 Hz) ppm.

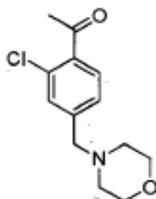
Preparación 16: 1-(4-(bromometil)-2-clorofenil)etanona



15 Se preparó una mezcla de 1-(2-cloro-4-metilfenil)etanona (1.6 g, 9.50 mmol) (preparación 15) y clorobenceno (60 ml) a temperatura ambiente y se añadió N-bromosuccinimida (NBS) (1.86 g, 10.44 mmol) seguido por una cantidad catalítica de peróxido de benzoilo (aproximadamente 1.5 mg, 0.005 mmol), y se calentó la mezcla resultante hasta 140-145°C por 16 h. Se dejó entonces enfriar la mezcla hasta temperatura ambiente, se diluyó con tolueno (50 ml) y se filtró a través de una paleta de celite. Se lavó la paleta con tolueno (2 x 50 ml) y se concentró el filtrado bajo presión reducida y se purificó por cromatografía en columna (0-10% EtOAc/Hexanos) para proporcionar 1-(4-(bromometil)-2-clorofenil)etanona (1.65 g, 6.65 mmol, 70%) como un aceite amarillo.

¹H RMN (500 MHz; CDCl₃) δ 2.65 (s, 3H), 4.43 (s, 2H), 7.34 (dd, 1H, J = 1.3, 8.0 Hz), 7.46 (s, 1 H), 7.54 (d, 1 H, J = 7.9 Hz) ppm.

25 Preparación 17: 1-(2-cloro-4-(morfolinometil)fenil)etanona

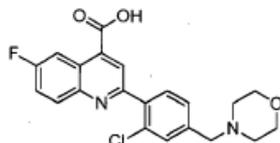


30 Se preparó una mezcla de 1-(4-(bromometil)-2-clorofenil)etanona (1.65 g, 6.65 mmol) (preparación 16) y acetonitrilo (25 ml) a temperatura ambiente y se agitó bajo nitrógeno. Se agregó después carbonato de potasio (1.10 g 7.98 mmol) seguido por morfolina (0.695 ml, 7.98 mmol) y se agitó la mezcla a temperatura ambiente. Después de 2 h, la TLC indicó la presencia tanto de producto como de material de partida. Se calentó entonces la mezcla bajo nitrógeno hasta 40°C por 16 h, se dejó entonces enfriar a temperatura ambiente, se filtró para remover el exceso de carbonato y se concentró el filtrado bajo presión reducida. Se diluyó entonces la mezcla en DCM (30 ml), se lavó con agua (2 x 10 ml), se filtró a través de un separador de fases y se concentró el filtrado bajo presión reducida. La mezcla cruda fue purificada por cromatografía en columna (40-100% EtOAc/hexano) para proporcionar 1-(2-cloro-4-(morfolinometil)fenil)etanona un aceite amarillo (1.08g, 4.25 mmol, 64 %).

¹H RMN (500 MHz; CDCl₃) δ 2.44 (brs, 4H), 2.65 (s, 3H), 3.49 (s, 2H), 3.72 (t, 4H, J = 4.6 Hz), 7.29 (dd, 1H, J = 1.5, 7.9 Hz), 7.43 (brs, 1H), 7.55 (d, 1H, J = 7.9 Hz) ppm. Pureza por LCMS (Cromatograma UV, 190-450nm) 95%, tr =

4.8 min, m/z 254 (M+H)⁺

Preparación 18: ácido 2-(2-cloro-4-(morfolinometil)fenil)-6-fluoroquinolin-4-carboxílico

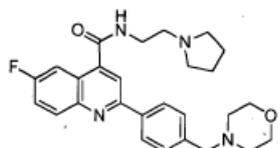


5 Se preparó una mezcla de 5-fluoroisatina (702 mg, 4.25 mmol) y 1-(2-cloro-4-(morfolinometil)fenil)etanonona (1.08 g, 4.25 mmol) (preparación 17) en EtOH/agua (1:1) (10 ml) y se añadió luego KOH (2.38 g, 42.49 mmol) y se calentó la mezcla resultante bajo irradiación microondas, 125°C por 20 min. Se diluyó después la mezcla con agua (10 ml) se acidificó a pH 3 con HCl 2M acuoso, se agitó por 16 h a temperatura ambiente y se filtró el precipitado resultante, se lavó con agua (2 x 10 ml) y se concentró bajo presión reducida para proporcionar ácido 2-(2-cloro-4-(morfolinometil) fenil)-6-fluoroquinolin-4-carboxílico como un sólido naranja (503 mg, 1.25 mmol, 30%).

10 ¹H RMN (500 MHz; d₆-DMSO) δ 2.54 (brs, 4H), 3.64 (s, 4H), 3.70 (brs, 2H), 7.50 (d, 1H, J = 8.1 Hz), 7.62 (s, 1 H), 7.73 (brd, 1H, J = 7.9 Hz), 7.84 (dt, 1H, J = 2.9, 8.2 Hz), 8.24 (dd, 1H, J = 5.8, 9.2 Hz), 8.29 (s, 1 H, J = 2.9, 11.0 Hz) ppm.

LCMS (Cromatograma UV, 190-450nm) 95%, tr = 1.3 min, m/z 399 (M-H)-

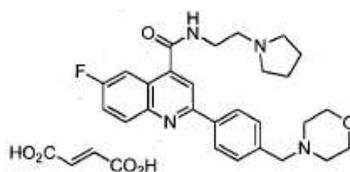
15 Ejemplo 1: 6-Fluoro-2-[4-(morfolinometil)fenil]-N-(2-pirrolidin-1-iletíl)quinolin-4-carboxamida, compuesto del Ejemplo 1 en esquema 2



20 En un tubo sellado para microondas, se calentó una suspensión de 2-cloro-6-fluoro-N-(2-pirrolidin-1-iletíl)quinolin-4-carboxamida (preparación 4) (2.00 g, 6 mmol), clorhidrato de ácido [4-(morfolinometil)fenil]borónico, disponible de UORSY, (3.20 g, 12 mmol), fosfato de potasio (2.63 g, 12 mmol) y tetrakis(trifenilfosfina)paladio (0) (0.21 g, 0.19 mmol) en DMF/agua 3/1 (40 ml) a 130°C bajo irradiación de microondas por 30 min. Se filtró la reacción a través de Celite™ y se eliminó el solvente bajo presión reducida. El residuo resultante fue recibido en DCM (150 ml) y lavado dos veces con solución acuosa saturada de NaHCO₃ (2 x 100 ml). Se separó la capa orgánica, se secó sobre MgSO₄ y se concentró hasta sequedad bajo presión reducida. La mezcla cruda de reacción fue purificada mediante cromatografía instantánea en columna usando cartucho de gel de sílice de 80 g y haciendo elución con DCM (Solvente A) y MeOH (Solvente B) y el siguiente gradiente: 1 min sostenido en 100% A, seguido por una rampa de 30 min hasta 10 % B, y entonces 15 min sostenido en 10% B. Se reunieron las fracciones que contenían producto y se concentraron hasta sequedad bajo vacío para obtener el producto deseado como un sólido blancuzco (1g). Se disolvió el producto en metanol (100 ml) y se añadió sulfuro de 3-mercaptopropil etilo Silica (Phosphonics, SPM-32, 60-200 uM). Se agitó la suspensión a temperatura ambiente por 2 días y luego a 50°C por 1 h. Después de enfriar hasta temperatura ambiente, el captor fue separado por filtración y lavado con metanol (30 ml). Se eliminó el solvente bajo presión reducida y se purificó adicionalmente el producto mediante HPLC preparativa. Se reunieron las fracciones que contenían producto y se liofilizaron para obtener el producto deseado como un sólido blanco (0.6 g, 1.3 mmol, rendimiento 20%).

35 ¹H RMN (500 MHz; CDCl₃) δ 1.81-1.84 (m, 4H), 2.50-2.52 (m, 4H), 2.63 (brs, 4H), 2.82 (t, 2H, J = 5.9 Hz), 3.61 (s, 2H), 3.71 (dd, 2H, J = 5.4 Hz, J = 11.4 Hz), 3.74-3.76 (m, 4H), 6.84 (brs, 1H), 7.52-7.57 (m, 3H), 7.97-8.00 (m, 2H), 8.13 (d, 2H, J = 8.2 Hz), 8.21 (dd, 1 H, J = 5.5 Hz, J = 9.2 Hz) ppm. ¹⁹F RMN (407.5 MHz; CDCl₃) δ -111.47 ppm. Pureza por LCMS (Cromatograma UV, 190-450nm) 99 %, tr = 5.7 min, m/z 463 (M+H)⁺ HRMS (ES+) hallado 463.2501 [M+H]⁺, C₂₇H₃₂F₁N₄O₂ requiere 463.2504.

40 Ejemplo 2: 6-fluoro-2-[4-(morfolinometil)fenil]-N-(2-pirrolidin-1-iletíl)quinolin-4-carboxamida: sal del ácido fumárico, compuesto (IB) en esquema 2

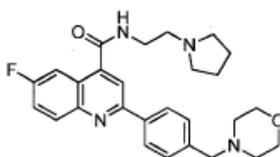


5 Se disolvió la base de partida libre (Ejemplo 1) (0.58 g, 1 mmol) en etanol seco (10 ml) y se añadió gota a gota a una solución agitada de ácido fumárico (0.15 g, 1 mmol) en etanol seco (9 ml). Se agitó la mezcla a temperatura ambiente por 1h. Se filtró el precipitado blanco, se lavó con etanol (20 ml) y entonces se disolvió en 10 ml de agua y se liofilizó para obtener la sal deseada como un sólido blanco (0.601 g, 1 mmol, rendimiento 82%).

^1H RMN (500 MHz; d_6 -DMSO) δ 1.83-1.86 (m, 4H), 2.41 (brs, 4H), 2.94 (brs, 4H), 3.03 (t, 2H, J = 6.2 Hz), 3.57 (s, 2H), 3.60-3.65 (m, 6H), 6.47 (s, 2H), 7.51 (d, 2H, J = 8.25), 7.74-7.78 (m, 1H), 8.06 (dd, 1 H, J = 2.9 Hz, J = 10.4 Hz), 8.17 (dd, 1 H, J = 5.7 Hz, J = 9.3 Hz), 8.24-8.26 (m, 3H), 9.24 (t, 1H, J = 5.5 Hz) ppm. ^{19}F RMN (407.5 MHz; d_6 -DMSO) δ -112.30 ppm.

10 Pureza por LCMS (Cromatograma UV, 190-450nm) 99 %, tr = 5.3 min, m/z 463 (M+H)⁺

Ejemplo 1A: síntesis alternativa de 6-fluoro-2-[4-(morfolinometil)fenil]-N-(2-pirrolidin-1-ilet)quinolin-4-carboxamida, compuesto del Ejemplo 1A en el esquema 4



15 A una suspensión agitada de ácido 6-fluoro-2-[4-(morfolinometil)fenil]quinolin-4-carboxílico (preparación 7) (2.20 g, 6 mmol) en DCM (100 ml) se añadieron a temperatura ambiente 2-cloro-4,6-dimetoxi-1,3,5-triazina (CDMT) (1.26 g, 7 mmol) y 4-metilmorfolina (NMO) (1.33 ml, 12 mmol). Se agitó la mezcla de reacción temperatura ambiente por 1h y entonces se agregó 2-pirrolidin-1-iletanamina (0.77 ml, 6 mmol) y se agitó a temperatura ambiente por otras 3 h. se lavó la mezcla de reacción con solución acuosa saturada de NaHCO_3 (2x 100 ml) y se separa la fase orgánica, se secó sobre MgSO_4 y se concentró bajo presión reducida. el residuo resultante fue absorbido sobre gel de sílice y fue purificado mediante cromatografía instantánea en columna usando un cartucho de gel de sílice de 80 g y haciendo elución con DCM (Solvente A) y MeOH (Solvente B) y el siguiente gradiente: 2 min sostenido en 100% A seguido por una rampa de 30 min hasta 10 %B y entonces 15 min sostenido en 10%B. las fracciones deseadas fueron concentradas hasta sequedad bajo vacío para obtener el producto crudo como un sólido amarillo (95% pureza por LCMS). Se purificó adicionalmente la muestra mediante una segunda cromatografía en columna usando un cartucho de gel de sílice 40 g, haciendo elución con DCM (Solvente A) y 10% NH_3 -MeOH en DCM (Solvente B) y el siguiente gradiente: 2 min sostenido en 100% A, seguido por una rampa de 10 min hasta 23 % B y entonces 15 min sostenido en 23% B. las fracciones deseadas fueron concentradas hasta sequedad bajo vacío para obtener producto como un sólido blanco (1g). La recristalización desde acetonitrilo (18 ml) dio como rendimiento el compuesto del título como un sólido blanco (625 mg, 1.24 mmol, 20%).

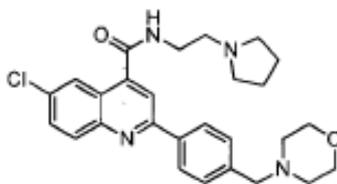
30 ^1H RMN (500 MHz; CDCl_3) δ 1.81-1.84 (m, 4H), 2.50-2.52 (m, 4H), 2.63 (brs, 4H), 2.82 (t, 2H, J = 5.9 Hz), 3.61 (s, 2H), 3.71 (dd, 2H, J = 5.4 Hz, J = 11.4 Hz), 3.74-3.76 (m, 4H), 6.84 (brs, 1H), 7.52-7.57 (m, 3H), 7.97-8.00 (m, 2H), 8.13 (d, 2H, J = 8.2 Hz), 8.21 (dd, 1H, J = 5.5 Hz, J = 9.2 Hz) ppm.

35 ^1H RMN (500 MHz; d_6 -DMSO) δ 1.72-1.75 (m, 4H), 2.41 (brs, 4H), 2.56 (brs, 4H), 2.67 (t, 2H, J = 6.6 Hz), 3.49-3.52 (m, 2H), 3.56 (s, 2H), 3.60-3.61 (m, 4H), 7.52 (d, 2H, J = 8.3 Hz), 7.73-7.77 (m, 1H), 8.07 (dd, 1H, J = 2.9 Hz, J = 10.4 Hz), 8.18-8.21 (m, 2H), 8.26 (d, 2H, J = 8.3 Hz), 8.85 (t, 1 H, J = 6.6 Hz) ppm.

^{13}C RMN (125 MHz; d_6 -DMSO₃) δ 23.2, 38.4, 53.2, 53.5, 54.5, 62.1, 66.2, 109.0, 109.1, 117.3, 120.1, 120.3, 124.1, 124.2, 127.1, 129.4, 132.2, 132.3, 136.8, 139.9, 142.8, 145.2, 155.3, 159.0, 161.0, 166.1 ppm. ^{19}F RMN (500 MHz; d_6 -DMSO) δ -112.47 ppm.

Pureza por LCMS (Cromatograma UV, 190-450nm) 99 %, tr = 5.0 min, m/z 463 (M+H)⁺

40 Ejemplo 3: 6-cloro-2-[4-(morfolinometil)fenil]-N-(2-pirrolidin-1-ilet)quinolin-4-carboxamida



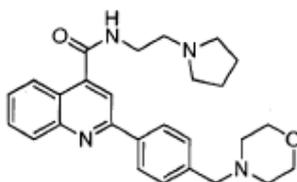
En un vial sellado para microondas de 5 ml, se calentó una suspensión de 2,6-dicloro-N-(2-pirrolidin-1-iletil)quinolin-4-carboxamida (preparación 9) (158 mg, 0.47 mmol), clorhidrato de ácido [4-(morfolinometil)fenil]borónico (240 mg, 0.93 mmol), fosfato de potasio (198 mg, 0.93 mmol) y tetrakis(trifenilfosfina)paladio (0) (16 mg, 0.01 mmol) en DMF/agua 3/1 (4 ml) a 130°C bajo y radiación de microondas por 30 minutos. Se filtró el producto de reacción a través de Celite™ y se eliminó el solvente bajo presión reducida. El residuo resultante fue recibido en DCM (50 ml) y lavado con solución acuosa saturada de NaHCO₃ (25 ml). Se separó la capa orgánica, se secó sobre MgSO₄ antes de la concentración hasta sequedad bajo presión reducida. Se purificó la mezcla cruda de reacción mediante cromatografía instantánea en columna usando un cartucho de gel de sílice de 12 g y haciendo elución con DCM (Solvente A) y MeOH (Solvente B) y el siguiente gradiente: 2 min sostenido en 100% A seguido por una rampa de 18 min hasta 10% B y entonces 5 min sostenido en 10% B. Se reunieron las fracciones deseadas y se las concentró hasta sequedad bajo vacío para obtener el material crudo como un sólido blancuzco (100 mg). El producto fue purificado adicionalmente mediante HPLC autopreparativa dirigida por masas. Se reunieron las fracciones que contenían producto y se liofilizó para obtener el material deseado como un sólido blanco (68 mg, 0.14 mmol, rendimiento 30%).

¹H RMN (500 MHz; CDCl₃) δ 1.78-1.81 (m, 4H), 2.48 (brs, 4H), 2.62 (brs, 4H), 2.80 (t, 2H, J = 5.9 Hz), 3.58 (s, 2H), 3.69 (dd, 2H, J = 5.3 Hz, J = 11.5 Hz), 3.72-3.74 (m, 4H), 6.90 (brs, 1 H), 7.50 (d, 2H, J = 8.3 Hz), 7.68 (dd, 1 H, J = 2.3 Hz, J = 9.0 Hz), 7.96 (s, 1H), 8.10-8.12 (m, 3H), 8.27 (d, 1 H, J = 2.3 Hz) ppm.

Pureza por LCMS (Cromatograma UV, 190-450nm) 99 %, tr = 5.4 min, m/z 479 (M+H)⁺

HRMS (ES+) hallado 479.2196 [M+1], C₂₇H₃₂ClN₄O₂ requiere 479.2208

Ejemplo 4: 2-[4-(morfolinometil)fenil]-N-(2-pirrolidin-1-iletil)quinolin-4-carboxamida

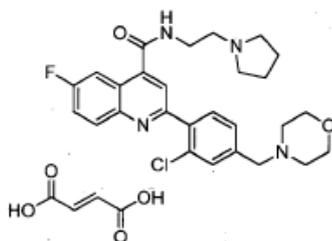


En un tubo sellado para microondas de 5 ml, se calentó una suspensión de 2-cloro-N-(2-pirrolidin-1-iletil)quinolin-4-carboxamida (preparación 11) (200 mg, 0.66 mmol), 4-[[4-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)fenil]metil]morfolina (preparación 2) (399 mg, 1.31 mmol), fosfato de potasio (419 mg, 1.97 mmol) y tetrakis(trifenilfosfina)paladio (0) (22 mg, 0.02 mmol) en DMF/agua 3/1 (4 ml), a 130°C bajo una irradiación de microondas por 30 minutos. Se filtró la mezcla de reacción a través de Celite™ y se eliminó el solvente bajo presión reducida. El residuo resultante fue recibido en DCM (50 ml) y lavado con solución acuosa saturada de NaHCO₃ (25 ml). Se separó la capa orgánica y se secó sobre MgSO₄ antes de la concentración hasta sequedad. Se purificó la mezcla de reacción cruda mediante HPLC preparativa. Se unieron las fracciones que contenían producto y se liofilizaron para obtener el compuesto deseado como un sólido blanco (220 mg, 0.49 mmol, rendimiento 57%).

¹H RMN (500 MHz; CDCl₃) δ 1.76-1.78 (m, 4H), 2.48 (brs, 4H), 2.57 (brs, 4H), 2.77 (t, 2H, J = 6.0 Hz), 3.58 (s, 2H), 3.68 (dd, 2H, J = 5.5 Hz, J = 11.3 Hz), 3.72-3.74 (m, 4H), 6.78 (brs, 1H), 7.50 (d, 2H, J = 8.1 Hz), 7.55-7.58 (m, 1H), 7.74-7.77 (m, 1H), 7.93 (s, 1 H), 8.11 (d, 2H, J = 8.1 Hz), 8.19 (d, 1H, J = 8.3 Hz), 8.23 (d, 1H, J = 8.4 Hz) ppm.

Pureza por LCMS (Cromatograma UV, 190-450nm) 99 %, tr = 4.8 min, m/z 445 (M+H)⁺ HRMS (ES+) hallado 445.2599 [M+1], C₂₇H₃₃N₄O₂ requiere 445.2598

Ejemplo 5: 2-[4-(morfolinometil)fenil]-N-(2-pirrolidin-1-iletil)quinolin-4-carboxamida: sal de ácido fumárico



5 Se preparó una mezcla de 2-(2-cloro-4-(morfolinometil)fenil)-6-fluoro-N-(2-(pirrolidin-1-il)etil)quinolin-4-carboxamida (Ejemplo 10) (228 mg, 0.46 mmol) en MeOH (6 ml) a temperatura ambiente y se añadió gota a gota una solución de ácido fumárico (53 mg, 0.46 mmol) en EtOH (4 ml) durante 1 minuto y se agitó la mezcla a temperatura ambiente por 16 h. Se concentró entonces la mezcla bajo presión reducida y se añadió EtOH (6 ml) y se concentró la mezcla bajo presión reducida. Se trituró entonces la mezcla en EtOAc, se filtró, se lavó con EtOAc (3 x 10 ml) y se secó bajo presión reducida para proporcionar la sal deseada como un sólido blancuzco (255 mg, 0.42 mmol, 91%).

10 ^1H RMN (500 MHz; d_6 -DMSO) δ 1.75 (s, 4H), 2.41 (brs, 4H), 2.68(brs, 4H), 2.77 (t, 2H, J = 5.5 Hz), 3.51 (q, 2H, J = 6.3 Hz), 3.57 (s, 2H), 3.60 (t, 4H, J = 4.3 Hz), 6.54 (s, 2H), 7.46 (dd, 1H, J = 1.4, 8.0 Hz), 7.57 (s, 1 H), 7.67 (d, 1 H, J = 7.9 Hz), 7.79 (dt, 1 H, J = 3.0, 9.1 Hz), 7.85 (s, 1 H), 8.11 (dd, 1 H, J = 2.9, 10.4 Hz), 8.18 (dd, 1 H, J = 5.5, 9.3 Hz), 8.89 (t, 1 H, J = 6.4 Hz), 12.99 (brs, 2H) ppm.

Pureza por LCMS (Cromatograma UV, 190-450nm) 95%, tr = 5.2 min, m/z 497 (M+H)⁺

15 Los Ejemplos adicionales en la Tabla 6 pueden ser preparados de acuerdo con los métodos generales detallados aquí anteriormente para el Ejemplo 1, a través primeramente de la preparación de los ácidos borónicos requisito a partir de los materiales de partida apropiados, de acuerdo con la metodología de Preparación 2, seguido por reacción con Preparación 4 de acuerdo con la metodología descrita en la preparación de Ejemplo 1, con objeto de suministrar los compuestos de los Ejemplos 12 o 13.

Tabla 6

Ejemplo número	Estructura	Materiales de partida
12		Preparación 4
13		Preparación 4

2-(2-cloro-4-(morfolinometil)fenil)-6-fluoro-N-(2-(pirrolidin-1-il)etil)quinoline-4-carboxamida sal de ácido fumárico un;
o una sal, hidrato o polimorfo de ellos, farmacéuticamente aceptable.

11. Un compuesto de acuerdo con cualquiera reivindicación precedente que tiene potencia funcional *Pf* 3D7 inferior a aproximadamente 0.1 micromolar (μM), preferiblemente inferior a aproximadamente 0.05 micromolar (μM).

5 12. Una composición farmacéutica que comprende un compuesto de la fórmula (I) o una sal, hidrato o polimorfo de él farmacéuticamente aceptable, de acuerdo con cualquiera reivindicación precedente, junto con uno o más vehículos, diluyentes o excipientes farmacéuticamente aceptables.

13. Una composición farmacéutica de acuerdo con la reivindicación 12 que incluye uno o más agentes terapéuticos adicionales.

10 14. Un compuesto de la fórmula (I) o una sal, hidrato o polimorfo de él farmacéuticamente aceptable, de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 10 para uso como un medicamento.

15. Un compuesto de la fórmula (I) o una sal, hidrato o polimorfo de él farmacéuticamente aceptable, de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 10 para uso en el tratamiento de malaria.

Figura 1

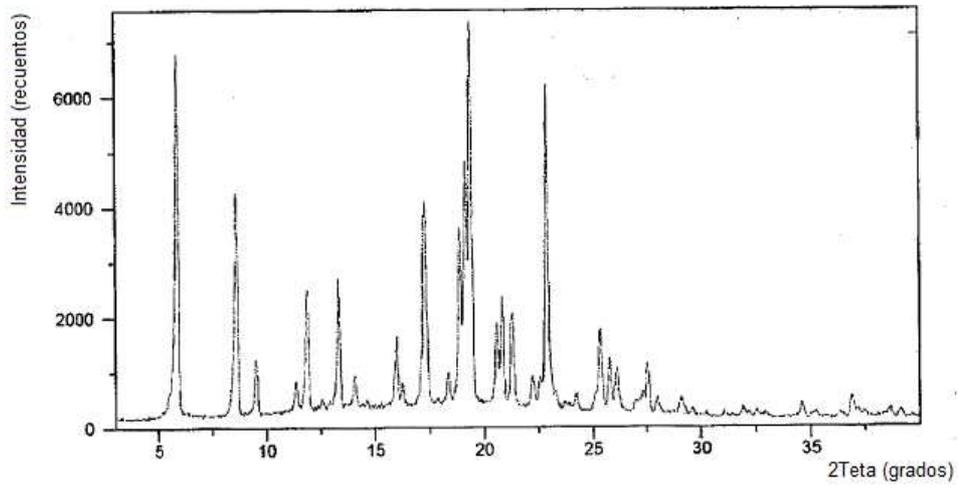


Figura 2

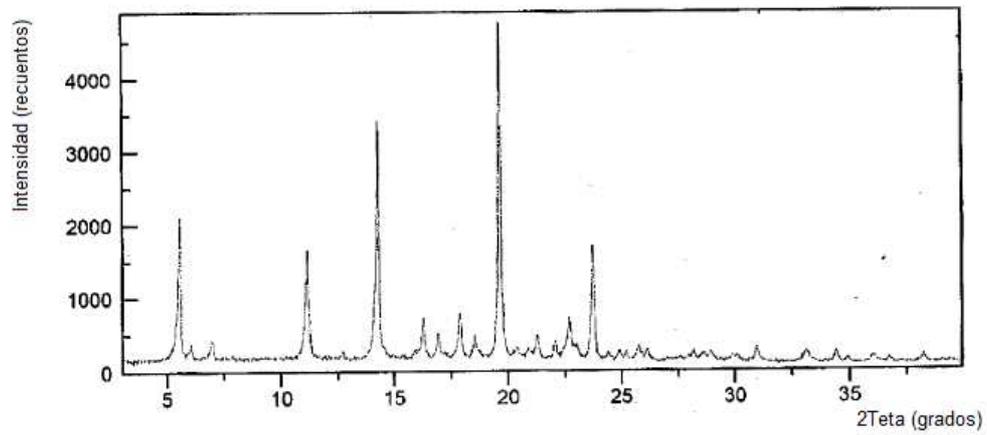


Figura 3

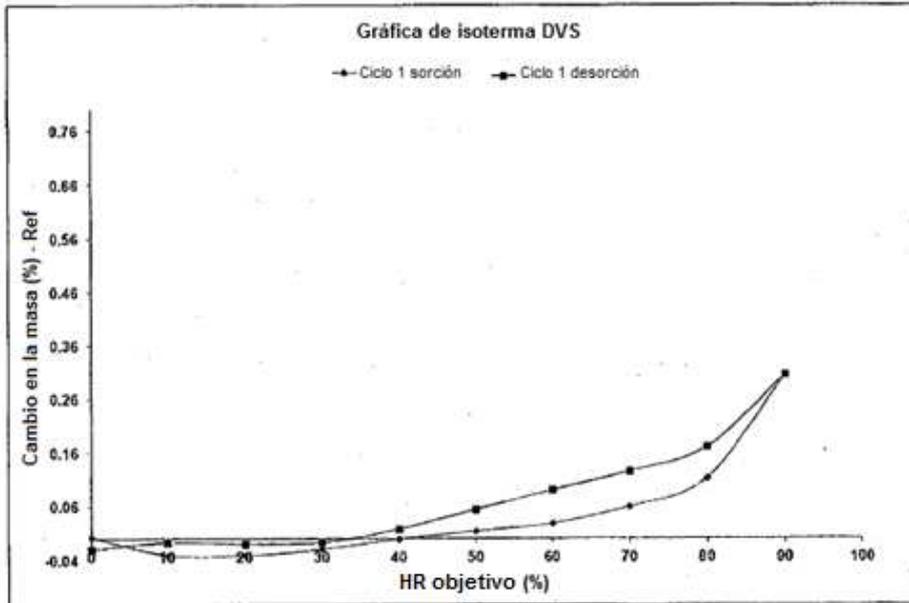


Figura 4

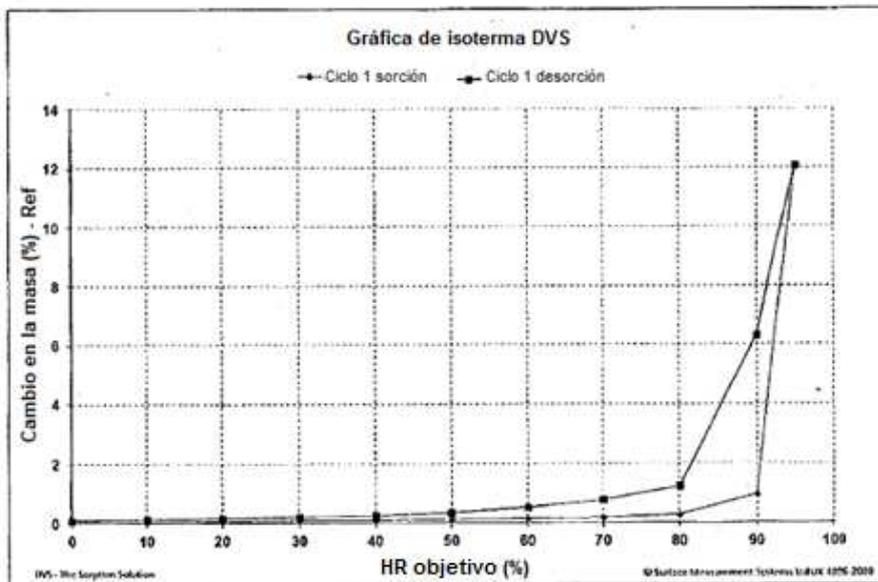


Figura 5

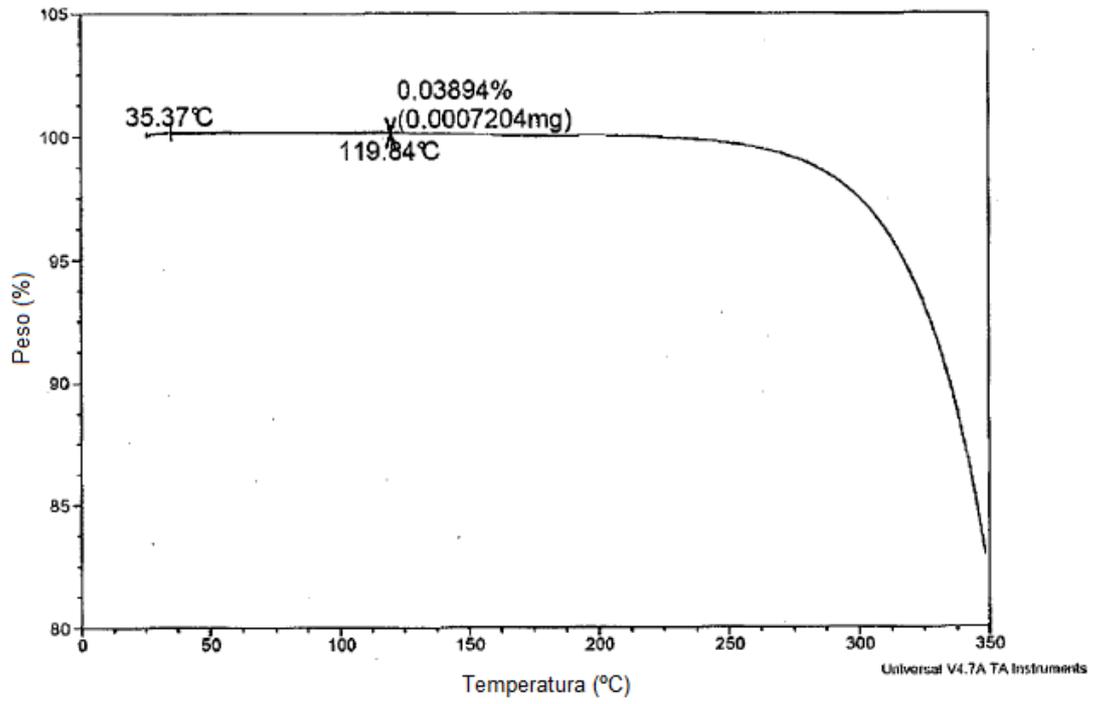


Figura 6

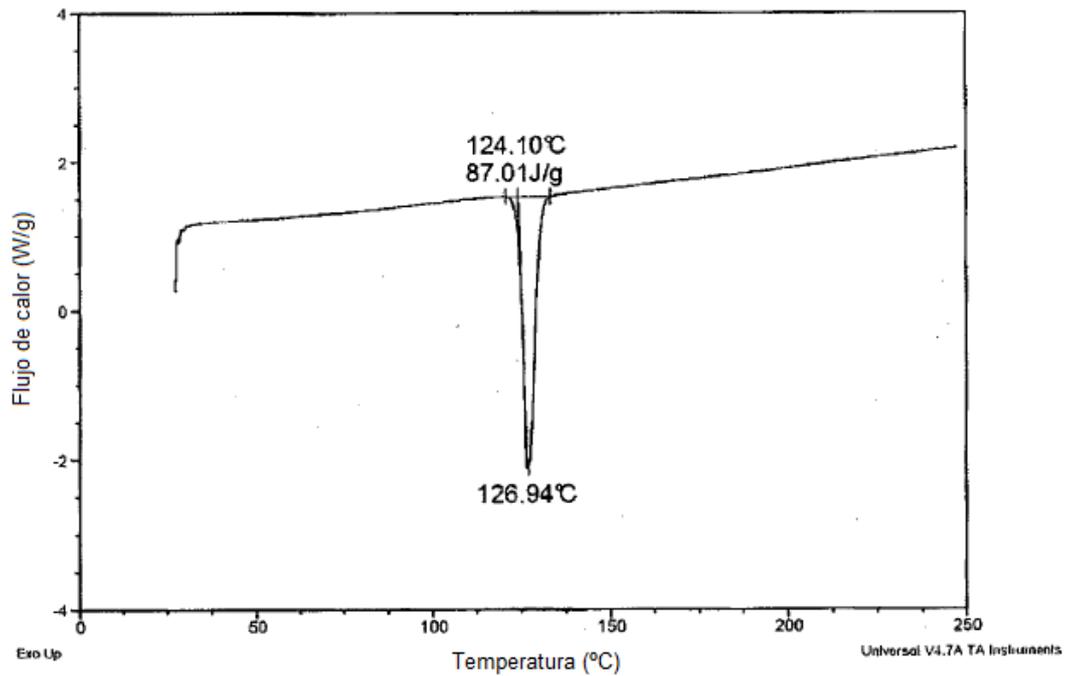


Figura 7

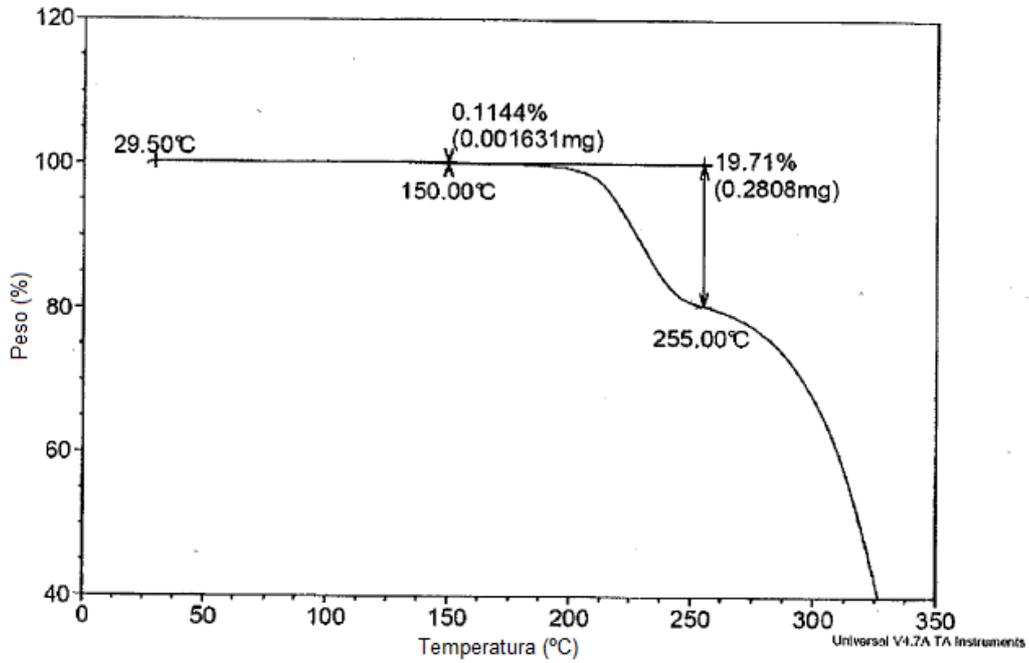


Figura 8

